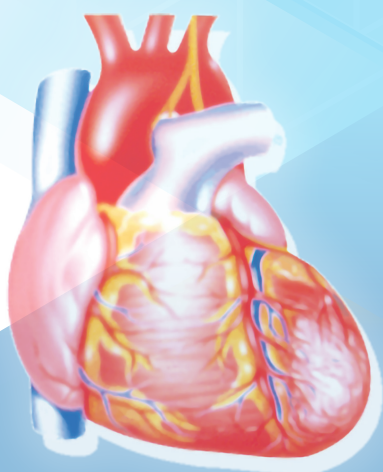
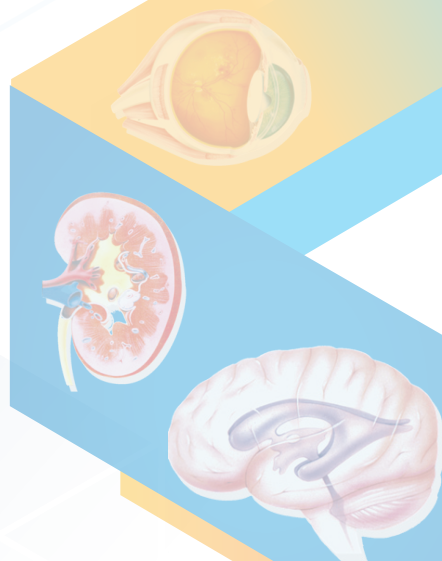




ตำรา โรคความดัน โลหิตสูง



สารบัญ

บทที่ 1	ประวัติการวัดความดันโลหิตและความดันโลหิตสูง (History of BP measurement and hypertension) ศ.เกียรติคุณ นพ. พีระ บุรณะกิจเจริญ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	1
บทที่ 2	Diagnosis and Classification of Hypertension ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์อภิชิต สุคนธสรณ์ อาจารย์พิเศษ หน่วยวิชาการระบบหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	13
บทที่ 3	Natural history of untreated and uncontrolled hypertension ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธัญญา บุญศิริพันธ์ สาขาวิชาหทัยวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	27
บทที่ 6	Genetics of Hypertension ผศ.พญ.วรพกา มโนสร้อย หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	35
บทที่ 9	การประเมินผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง (Evaluation of Hypertensive Patients) รศ.นพ.วิชัย เส้นทอง คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	49
บทที่ 11	การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (Home blood pressure monitoring) อ.นพ.วีรภัทร โฆษิตานุกฤติ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ผศ.(พิเศษ) นพ.ไพโรจน์ ฉัตรานุกูลชัย ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	59
บทที่ 12	การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง สาขาวิชาอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	71

บทที่ 13	ความดันโลหิตสูงชนิด white-coat และ masked “White-coat and masked hypertension”	85
	ผศ.พญ.สมนพร บุญยรัตเวช สองเมือง หน่วยอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
บทที่ 14	Assessment of hypertension-mediated organ damage	103
	ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงธัญญา บุญยศิรินันท์ สาขาวิชาหทัยวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	
บทที่ 15	การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (Risk Assessment)	115
บทที่ 16	Renal Artery Stenosis and Renovascular Hypertension (หลอดเลือดไตตีบและความดันโลหิตสูงจากหลอดเลือดไต)	131
	พลอากาศโท นายแพทย์ อนุตตร จิตตินันท์ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช	
บทที่ 17	Primary hyperaldosteronism and mineralocorticoid hypertension	141
	รศ. นพ. สารัช สุนทรโยธิน สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
บทที่ 18	Pheochromocytoma and Paraganglioma (PPGL)	157
	รศ. นพ. ธาดา คุณาวีศรุต	
บทที่ 19	ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและโรคความดันโลหิตสูง (Obstructive sleep apnea and hypertension)	169
	นพ.เฉลิมวัน ภิญโญโชติวงศ์ ศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจียมจริยธรรม สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและศูนย์นิทราเวช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย	
บทที่ 21	Office Management of Hypertension	187
	รศ.นพ.ถาวร สุทธิไชยากุล	
บทที่ 22	Diet and Blood Pressure	195
	พ.ท.หญิง พญ. สิริกานต์ เตชะวนิช หน่วยโภชนศาสตร์คลินิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	
บทที่ 23	Lifestyle Modification and Blood Pressure Reduction	213
	พ.ท.หญิง พญ. สิริกานต์ เตชะวนิช หน่วยโภชนศาสตร์คลินิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	

บทที่ 24	Team-based care for hypertension management	231
	ผศ.นพ.สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์	
บทที่ 27	Peripheral Adrenergic Blockers	249
	น.พ.สุรพันธ์ สิทธิสุข	
บทที่ 29	Calcium channel blockers	261
	รศ.พญ.แพรว โคตรฉิน	
	หน่วยโรคหัวใจ สาขาวิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น	
บทที่ 31	New anti-hypertensive agent	271
	นายแพทย์ระพีพล ภูณูชร ณ ออยุธยา	
	อายุรแพทย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลวิชัยยุทธ	
บทที่ 32	Use of combination therapies	279
	สิริสวัสดิ์ คุณานนท์	
	สาขาวิชาความดันโลหิตสูง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	
	มหาวิทยาลัยมหิดล	
บทที่ 33	Device Therapy for Hypertension	289
	ณัฐวุฒิ วงษ์ประภารัตน์	
	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	
บทที่ 34	Complementary, alternative, and integrative approaches to hypertension	299
	ผศ.นพ.สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์	
บทที่ 35	การรักษาภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ	327
	ศ.พญ.ทรงขวัญ ศีลารักษ์	
บทที่ 37	Hypertension in Chronic Kidney Disease	337
	พนัโท รองศาสตราจารย์ บัญชา สติระพจน์	
	แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า	
บทที่ 38	ภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (Transplant hypertension)	355
	ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ขจรศักดิ์ นพคุณ	
	หน่วยวิชาวโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	
บทที่ 39	ภาวะอ้วน (Obesity)	377
	รศ. พญ. ศุภวรรณ บุรณพิน	
	หน่วยต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	
บทที่ 40	Cerebrovascular disease	391
	รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) แพทย์หญิงอรอุมา ชูตินेत्र	
	ศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิจศิริ ชาญณรงค์	

บทที่ 41	ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ช่วยศาสตราจารย์ น.พ. พงศ์อมร บุณนาค ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี, มหาวิทยาลัยมหิดล	409
บทที่ 42	Dyslipidemia รศ. พญ. นันทกร ทองแดง สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ ศิริราชพยาบาล	421
บทที่ 43	ความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (Hypertensive disorders in pregnancy) อ.พญ.ธนาภา เรขาวคิน อ.พญ.เพ็ญบุหลัน ยาปาน รศ.นพ.ดวงสิทธิ์ วัฒนการ	433
บทที่ 44	ความดันโลหิตสูงในผู้สูงอายุ (Hypertension in older people) ผศ.พญ.สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง หน่วยอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย	445
บทที่ 45	Orthostatic hypotension ศ.เกียรติคุณ นพ. พีระ บุรณะกิจเจริญ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	465
บทที่ 46	Resistant Hypertension รศ.พญ.วีรนุช รอบสันติสุข สาขาวิชาความดันโลหิตสูง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	477
บทที่ 47	การจัดการโรคความดันโลหิตสูงระหว่างช่วงการผ่าตัด (Hypertension at the perioperative period) นพ.ปริญญ์ วาทีสาชกกิจ	489
บทที่ 48	Aorta and peripheral arterial disease in HT รศ.นพ.ทศพล ลิ้มพิจารณ์กิจ หน่วยโรคหัวใจ โรงพยาบาลรามธิบดี	503
บทที่ 49	ภาวะความดันโลหิตสูงรุนแรงวิกฤต (HYPERTENSIVE CRISIS) ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์ ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย	527
บทที่ 51	Guidelines for the Management of Hypertension ศ.นพ.อภิชาติ สุคนธสรณ์	543

บทที่ 1

ประวัติการวัดความดันโลหิต และความดันโลหิตสูง (History of BP measurement and hypertension)

ศ.เกียรติคุณ นพ. พีระ บุรณกิจเจริญ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

1. การวัดระดับความดันโลหิต
2. ระดับความดันโลหิตที่ใช้ในการวินิจฉัยความดันโลหิตสูง
3. ความพยายามในการรักษาความดันโลหิตสูง
4. การลดโซเดียมในอาหาร
5. การผ่าตัด sympathectomy
6. การรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตในระยะแรก
7. Reserpine, hydralazine and thiazide diuretic
8. β -adrenergic blocking drugs
9. Renin-angiotensin system blockers และ calcium channel blockers

ประวัติความเป็นมาที่นำมาสู่การค้นพบความดันโลหิตสูงเกิดจากความช่างสังเกตของนักปราชญ์ในอดีต และการบันทึกสิ่งที่พบเห็น เริ่มจากราวปี 2600 BC บันทึกของคนจีนเป็นหลักฐานแรกทีกล่าวถึงการเพิ่มแรงตึงของผนังหลอดเลือดแดง กล่าวไว้ว่าความดันโลหิตสูงคือระดับความแรงของชีพจร ซึ่งตรวจได้จากการใช้มือกด radial artery ต้องใช้แรงกดมากกว่าปกติในการทำให้ชีพจรหายไป ซึ่งปรากฏใน The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine¹ ซึ่งผู้ประพันธ์ยังกล่าวไว้ว่าไม่มีอะไรจะเหนือกว่าการตรวจชีพจรและต้องตรวจอย่างถูกต้อง การจะตรวจว่า Yin หรือ Yang เด่น ผู้ตรวจควรแยกชีพจรที่เบาและแรงตึงตัวของผนังหลอดเลือดแดงต่ำออกจากชีพจรที่แรงและความตึงตัวที่เพิ่มขึ้นของผนังของหลอดเลือดแดงได้ และผู้ประพันธ์ยังมีความเห็นเพิ่มเติมว่าหัวใจเป็นตัวควบคุมความแรงของชีพจรจากการขับเคลื่อนเลือดในหลอดเลือด การรับประทานเกลือปริมาณมากในอาหาร ชีพจรของผู้นั้นจะแรงและพบความตึงตัวของหลอดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ต่อมาในปี 669-626 BC เริ่มมีรายงานการรักษาความดันโลหิตสูงด้วยการเจาะเลือดออกทางหลอดเลือดดำ (blood letting) การดูดด้วยครอบแก้ว (cupping) และการฝังเข็ม² สมัยโรมัน Cornelius Celsus³ บันทึกไว้ว่าชีพจรจะเร็วขึ้นและความแรงของชีพจรจะมากขึ้นเมื่อออกกำลังกาย มีอารมณ์และเมื่อพบแพทย์ (white coat phenomenon)

Richard Bright (1836)⁴ เป็นคนแรกที่บรรยายลักษณะของ Bright's disease ว่าเป็นการอักเสบของไต (acute glomerulonephritis) ซึ่งจะพบว่ามีอาการอักเสบและการแข็งตัวของไต 2 ข้าง ร่วมกับการพบความตึงตัวของผนังหลอดเลือดและชีพจรแรงขึ้น (ความดันโลหิตสูง) และพบโปรตีนในปัสสาวะ (albuminuria) ต่อมา Gull และ Sutton (1872)⁵ สังเกตพบ hyaline fibrosis ของ arterioles และ capillaries ในผู้ป่วยที่เป็น chronic Bright's disease ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้ผนังของ left ventricle หนาตัวขึ้นและไตเหี่ยวเล็กทั้ง 2 ข้าง Mahomed (1874) เป็นผู้รายงานการพบความดันโลหิตสูงโดยผู้ป่วยไม่เป็นโรคไต พร้อมกันนี้ยังแสดงให้เห็นถึงประวัติของความดันโลหิตสูงว่าเป็นความผิดปกติ ซึ่งขณะเริ่มเป็นไม่มีอาการและจบด้วยโรคหัวใจหรือโรคหลอดเลือดสมอง⁶

Gowers (1876)⁶ พบ constricted arterioles ใน optic fundi ของผู้ป่วยที่มี generalized arteriolar disease จากการส่องดูจอตาด้วย ophthalmoscope ซึ่งประดิษฐ์โดย Helmholtz เมื่อ 25 ปีก่อน ต่อมา Sir Clifford Allbutt (1885) เสนอให้แยก hypertensive arteriolar disease จาก atherosclerosis ของ large arteries ซึ่งทั้ง 2 ภาวะอาจเกิดร่วมกันหรือแยกกันก็ได้ คำว่า Generalized arteriolar disease ในภาษาเยอรมันคือ hypertensive essential หมายถึง primary hypertension⁷ แต่ในกลุ่มประเทศที่พูดภาษาอังกฤษแปลคำดังกล่าวว่า essential hypertension⁹ ซึ่งคำนี้แสดงถึงว่าความดันโลหิตที่สูงเป็นกลไกของระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ช่วยแก้ไขภาวะขาดเลือดของเนื้อเยื่อส่วนปลายซึ่งเกิดจาก constricted arterioles การแปลผลดังกล่าวทำให้เข้าใจผิดว่าการให้ยาลดความดันโลหิตจะทำให้ภาวะขาดเลือดดังกล่าวเลวร้ายลง

1. การวัดระดับความดันโลหิต

ความดันโลหิตเริ่มเป็นที่รู้จักและสามารถวัดได้เมื่อ Reverend Stephen Hales (1677-1761)¹⁰ ทำการทดลองโดยตรึงม้าให้นอนลงโดยผูกกับประตูคอกม้าและใช้ท่อทองเหลืองสอดเข้าไปใน carotid artery ของม้า โดยท่อดังกล่าวต่อกับท่อแก้วในแนวตั้ง ทำให้สามารถวัดแรงดันในหลอดเลือดดังกล่าวโดยวัดความสูงของเลือดในหลอดแก้วได้ 8 ฟุต 8 นิ้ว ซึ่งจะค่อยๆ ลดระดับลงเหลือ 2 ฟุตขณะม้าดังกล่าวเสียชีวิต วิธีนี้ไม่เหมาะที่จะมาใช้กับคน

Etienne Jules Marey (1830-1904)¹¹ นักสรีรวิทยาชาวฝรั่งเศสที่มีชื่อเสียงได้ประดิษฐ์เครื่องมือเรียก sphygmograph ในการวิเคราะห์ pulse wave ซึ่งแสดงถึงแรงดันในหลอดเลือดแดง โดยการใช้แผ่นโลหะวางบน radial artery ซึ่งจะแสดงผลเป็น pulse wave ผ่านแผ่นโลหะและกลไกในการขยาย wave ดังกล่าวก่อนจะบันทึกบนกระดาษรมควัน (smoked paper) เครื่องมือดังกล่าวใช้มานานกว่า 10 ปี ในเวลาต่อมา Frederick Mahomed (1849-1884) ซึ่งเป็นแพทย์ที่ Guy's Hospital ดัดแปลง sphygmograph ของ Marey โดยการติด sphygmograph กับ forearm เพื่อบันทึก pressure wave และมีกลไกขยาย wave ก่อนทำการบันทึกบนกระดาษรมควัน เมื่อเพิ่มแรงกดบริเวณที่ทำการวัดจนแรงที่กดสูงกว่าค่าความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงจะทำให้ wave ดังกล่าวหายไปทำให้สามารถวัดค่าแรงดันเลือดได้ (systolic pressure) ซึ่งก็ทำได้ลำบาก ต่อมามีการพัฒนาเป็น auscultatory sphygmographic method โดยการใช้ glass vessel ซึ่งบรรจุน้ำไว้เต็มและมีท่อต่อกับ manometer โดยใช้แรงดันน้ำใน glass vessel กดที่ forearm ซึ่ง pulse จะหายไปเมื่อแรงดันน้ำสูงกว่า systolic pressure

50 ปีต่อมา Poiseuille¹² ใช้ mercury hydrometer ซึ่งทำให้สามารถลดความสูงของท่อแก้ว Carl Ludwig (1864)¹³ ทำการดัดแปลงโดยวางหุ่นลอยไว้บนยอดของปรอทในหลอดแก้ว และหุ่นดังกล่าวติดเข็มในแนวราบไว้ ซึ่งจะขีดบนกระดาษรมควันขึ้นลงตามการเต้นของปรอทในแก้ว ทำการบันทึก arterial pulse อย่างไรก็ตามมีการพัฒนาวิธีที่ง่ายและไม่เป็นอันตรายเมื่อนำมาใช้กับคน ซึ่งผู้ที่เป็นความดันโลหิตสูงมักไม่มีอาการ ดังนั้นการวัดระดับของความดันโลหิตจึงควรใช้ indirect method ที่ไม่ invasive เริ่มจาก Von Basch¹⁴ ใช้ mercury manometer ต่อกับ rubber bulb ซึ่งวางบน radial artery และใช้มือกด rubber bulb ซ้ำๆ จนชีพจรหายไป ทำให้วัด SBP ได้โดยอ่านจาก mercury manometer ซึ่งจะได้ systolic pressure ค่าเดียวกัน ต่อมา Riva-Rocci¹⁵ เป็นผู้คิดค้น inflatable rubber cuff ที่จะกด brachial artery ที่แขน แม้จะได้ systolic pressure ค่าเดียวกันแต่มีความแม่นยำมากขึ้น Von Recklinghausen¹⁶ เพิ่มความกว้างของ cuff จาก 5 ซม. เป็น 14 ซม. จนในปี 1905 Nikolai Sergeyevich Korotkov¹⁷ ซึ่งเป็นทหารรัสเซีย ใช้ rubber cuff ซึ่งสามารถบีบลมเข้าใน cuff ได้ (inflate) และฟังเสียงจาก stethoscope ซึ่งวางบน brachial artery ได้ต่อ cuff หลังบีบลมเข้าใน cuff จนคลำชีพจรไม่ได้ จึงค่อยๆ ปล่อยลมออก (deflate) ขณะเดียวกันก็ฟังเสียงจาก stethoscope ไปด้วยและค่อยๆ ลดระดับปรอทลงจนเริ่มได้ยินเสียงแรกซึ่งเขามั่นใจว่า คือ systolic pressure และเมื่อลดระดับปรอทลงจนไม่ได้ยินเสียง (เสียงหาย) เป็น diastolic pressure หลังจากนั้นไม่นานเครื่องดังกล่าวก็ใช้กันแพร่หลายจนทุกวันนี้

2. ระดับความดันโลหิตที่ใช้ในการวินิจฉัยความดันโลหิตสูง

การศึกษาของ Janeway¹⁸ พบว่าผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงมีแนวโน้มจะเสียชีวิตก่อนวัยอันควร และสาเหตุการตายที่พบบ่อยที่สุดคือโรคหัวใจตามมาด้วยอัมพาต/อัมพฤกษ์ (apoplexy) และ uremia ที่พบน้อยที่สุด ยิ่งกว่านั้นยังรู้กันอีกว่าระดับความดันโลหิตจะเปลี่ยนแปลงตามสภาวะแวดล้อม เช่น ความดันโลหิตจะสูงขึ้นเมื่อมีอาการนอนกรน, กลัว, เจ็บปวด, เมื่อกระทบกับความเย็นและการออกกำลังกาย เป็นต้น และจะลดลงในขณะหลับ¹⁹ ซึ่งได้รับการยืนยันในเวลาต่อมาเมื่อ Sokolow และคณะ²⁰ ได้ประดิษฐ์เครื่องวัดความดันโลหิตซึ่งสามารถหิ้วไปได้และผู้ป่วยสามารถทำการวัดได้ด้วยตนเอง ทำให้พบความจริงว่าความดันโลหิตมีการเปลี่ยนแปลง (blood pressure variation) ตลอดเวลาในคนปกติที่ดำรงชีวิตตามปกติวันต่อวันมากกว่าที่คิดไว้มาก โดยทั่วไปให้ถือว่าเมื่อความดันโลหิตของผู้ป่วยที่วัดได้ในสถานพยาบาลโดยไม่มีปัจจัยภายนอกมากระทบ ดังนั้นแพทย์มั่นใจได้ว่าผู้ป่วยนั้นมีความดันโลหิตที่วัดได้เป็นความดันโลหิตที่ถูกต้อง

มีความพยายามอย่างมากในการแยก “ความดันโลหิตปกติ” และ “ความดันโลหิตสูง” เมื่อศึกษาการกระจายตัวของความถี่ของระดับความดันโลหิตในประชากรจะพบเพียงความสัมพันธ์ระหว่างระดับความดันโลหิตและอัตราการตาย ยิ่งความดันโลหิตสูงเท่าไรพยากรณ์โรคยิ่งไม่ดีเท่านั้น เช่น อุบัติการณ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจ การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงที่ไต ขนาดของหัวใจโตขึ้นและภาวะเลือดออกในสมอง^{19,21} ดังนั้นเส้นแบ่งความดันปกติและความดันโลหิตสูงจึงเป็นเพียงเส้นสมมติเท่านั้น โดยใช้ระดับความดันโลหิตที่เกิดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำสุดเป็นเกณฑ์

3. ความพยายามในการรักษาความดันโลหิตสูง

เริ่มจาก Tigerstedt และ Bergman (1897)²² ในสวีเดน พบ protein ชนิดหนึ่งในไตซึ่งมีผลต่อความดันโลหิต เรียกว่า renin ต่อมา Goldblatt (1934)²³ ได้พบปรากฏการณ์ที่สำคัญคือ เมื่อบีบรัด renal artery จะทำให้มีการหลั่งของ renin เพิ่มขึ้น 6 ปีต่อมา Page และ Helmer²⁴ และ Braun-Mendez²⁵ ค้นพบ angiotensin ได้เช่นกัน ซึ่งเป็นผลจากฤทธิ์ของ renin ระบบไหลเวียน ผลจากการค้นพบดังกล่าวเป็นรากฐานที่นำไปใช้ทางคลินิกในการวินิจฉัยและผ่าตัดรักษา renovascular hypertension และนำไปใช้ในการพัฒนายา angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors และ angiotensin receptor blocker (ARB) ซึ่งเป็นยาที่สำคัญในการรักษาโรคหลอดเลือดและหัวใจ รวมทั้งความดันโลหิตสูง

4. การลดโซเดียมในอาหาร

ในปี 1905 นักศึกษาแพทย์ฝรั่งเศส 2 คน คือ Ambard และ Beaujard²⁶ เป็นผู้เสนอเรื่องเกลือในอาหารทำให้เกิดความดันโลหิตสูง ขณะนั้นเชื่อว่า chloride เป็นตัวทำให้เกิดความดันโลหิตสูงมากกว่าโซเดียม และพบว่าการจำกัดการรับประทานเกลือทำให้ความดันโลหิตลดลงได้ ในราวปี 1940 Kempner²⁷ แสดงให้เห็นว่าการรับประทานอาหารที่ประกอบด้วย ข้าวเปล่า ผลไม้ และ วิตามิน มีผลในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระดับรุนแรง (severe hypertension) หรือแม้แต่ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงชนิดร้ายแรง (malignant hypertension) ซึ่งต่อมา Watkin²⁸ และ Murphy²⁹ พบว่าผลของอาหารของ Kempner เกิดจากมีปริมาณโซเดียมในอาหารเพียง 20-30 mEq/วัน ซึ่งยังต่ำกว่าเมื่อเทียบกับการควบคุมโซเดียมระดับปานกลางที่ใช้ในปัจจุบัน ซึ่งมีโซเดียมประมาณ 80 mEq/วัน การลดปริมาณโซเดียมในอาหารอย่างมาก มีผลในการลดปริมาณ plasma และ extracellular fluid เหมือนกับการให้ยาขับปัสสาวะ

5. การผ่าตัด sympathectomy

เป็นที่ทราบกันอยู่แล้วว่าการกระตุ้น sympathetic nervous system ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น ในเยอรมัน ปี 1923 Bruenig³⁰ ริเริ่มทำการผ่าตัดส่วนของ sympathetic ganglion ในการรักษาความดันโลหิตสูง ซึ่งการผ่าตัดทำได้ลำบากและจะทำเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรงเท่านั้น ต่อมาจึงมีการพัฒนาหายาซึ่งสามารถยับยั้ง sympathetic nervous system คือยาในกลุ่ม ganglion blocking agent พบว่ายาดังกล่าว

สามารถลดความดันโลหิตและแก้ไขอาการ และอาการแสดงของความดันโลหิตสูงชนิดร้ายแรง แต่ยาดังกล่าวมีฤทธิ์ข้างเคียงมากจึงใช้กับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรง อย่างไรก็ตามเป็นพื้นฐานในการค้นหายาที่มีฤทธิ์ข้างเคียงน้อยลง

6. การรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตในระยะแรก

ในปี 1900 Treupel และ Edinger³¹ และต่อมาในปี 1946 Hives³² ใช้ sodium thiocyanate ในการรักษาความดันโลหิตสูง แต่มีผลในการลดความดันโลหิตน้อยและเป็นพิษได้ ระหว่างปี 1920 และ 1970 แพทย์มีความเห็นว่าความดันโลหิตสูงเป็นโรคของหลอดเลือดแดงเล็กและ arterioles ส่งผลให้ลดการไหลเวียนของเลือด เพื่อให้เลือดไปเลี้ยงเนื้อเยื่อต่างๆ เพียงพอ ร่างกายจึงปรับให้ความดันโลหิตสูงขึ้นเพื่อให้เลือดที่ผ่านช่องแคบๆ ของหลอดเลือดเพียงพอตามปกติ ความเชื่อนี้คงอยู่ตามศูนย์การแพทย์ต่างๆ³³ จนปี 1970 ให้รักษาเฉพาะในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงขั้นรุนแรงและความดันโลหิตขั้นร้ายแรง อย่างไรก็ตามการลดความดันโลหิตด้วยยาสามารถลดการทำลายอวัยวะ จึงมีการพัฒนายาลดความดันโลหิตซึ่งมีฤทธิ์ข้างเคียงน้อย การรักษาในระยะนั้นมีการลองใช้ตัวยาต้านมาลาเรีย pentaquine, pyrogen, sympathetic ganglion blocking agent ทั้งชนิดออกฤทธิ์สั้น เช่น tetraethyl ammonium และชนิดออกฤทธิ์ยาว เช่น hexamethonium

7. Reserpine, hydralazine and thiazide diuretic

มีการใช้ reserpine ในการลดความดันโลหิต โดยลดขนาด 0.25 มก./วัน ลงเหลือ 0.1 มก./วัน ก็ยังมีฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตได้ดีโดยมีผลข้างเคียงลดลง และการเพิ่ม thiazide diuretic ร่วมกับ reserpine 0.1 มก. พบว่าคุมความดันโลหิตดีมากและมีฤทธิ์ข้างเคียงน้อยซึ่งยาทั้งคู่มีราคาถูก ต่อมาเมื่อมีการผลิตยา 3 ชนิดรวมกันคือ reserpine, hydralazine และ chlorothiazide รวมกันในเม็ดเดียวกันคือ “Ser-Ap-Es” มีการใช้แพร่หลายระหว่างปี 1960-1980 จนมียาใหม่ๆ ออกมาในราวปี 1980 แพทย์ชาวอเมริกันเริ่มตั้งข้อสังเกตฤทธิ์ข้างเคียงของ thiazide โดยเฉพาะการเกิด cardiac arrhythmia, hypokalemia, new onset diabetes และการเพิ่มขึ้นของ serum cholesterol แพทย์จึงหันไปใช้ยาใหม่ๆ ซึ่งมีราคาแพงแทน จึงมีการศึกษาผลของยาขับปัสสาวะต่อ clinical outcome ในผู้สูงอายุ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายาขับปัสสาวะไม่เป็นพิษ ที่สำคัญคือการศึกษา The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT)³⁴ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยสูงอายุที่มีความดันโลหิตสูงจำนวนมากกว่า 42,000 ราย ซึ่งมีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างน้อยหนึ่งอย่าง พบว่า thiazide มีฤทธิ์ดีกว่า ACE inhibitor และ calcium channel blocker ในการควบคุมความดันโลหิตและลดผลแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากความดันโลหิตสูง

Chlorothiazide เป็นยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ตัวแรกที่ค้นพบโดย Beyer และ Prague โดยออกฤทธิ์ลด extracellular volume ในระดับเดียวกับการควบคุมเกลือในอาหาร³⁵ ยาขับปัสสาวะ thiazide มีฤทธิ์ควบคุมความดันโลหิตได้ในผู้ป่วยร้อยละ 50 และยังออกฤทธิ์เสริมยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น จึงมีการผลิตยา fixed-dose combination ซึ่งมีส่วนผสมของยาขับปัสสาวะ thiazide ขนาดต่ำ เมื่อให้ thiazide ใหม่ ยาจะลด cardiac output หลังหลายสัปดาห์ cardiac output สูงขึ้นกลับไประดับเดิม และแรงต้านทานหลอดเลือดลดลงทำให้ยังคงควบคุมความดันโลหิตได้อยู่

8. β -adrenergic blocking drugs

Ahlquist ในปี 1948³⁶ พบ receptor 2 ชนิดที่มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด คือ α -adrenoceptors ซึ่งตอบสนองดีที่สุดต่อ adrenalin, noradrenaline และตอบสนองน้อยที่สุดต่อ isoprenaline ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงหดตัวกล่าวคือส่งผลให้หลอดเลือดแดงมีการหดตัว และ β -adrenoceptors ซึ่งตอบสนองในทางตรงข้ามทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดแดง, หลอดลม และกระตุ้นการทำงานของหัวใจ ต่อมา มีการค้นพบสารที่ออกฤทธิ์ต้าน α -adrenoceptors (α -blockers) ก่อน จน 10 ปีต่อมาจึงพบสารที่ออกฤทธิ์ต้าน β -adrenoceptor (β -blockers) สารตัวแรก คือ dichlor-isoprenaline³⁷ ตามมาด้วย pronethalol ซึ่งนำมาใช้ทางคลินิกเป็นครั้งแรก^{38,39} แต่เป็นเพราะสารดังกล่าวก่อให้เกิดมะเร็งในหนูทดลอง จึงมีการใช้ propranolol ที่ได้จากการพัฒนาในเวลาต่อมาแทน propranolol จึงเป็น prototype ที่ใช้ในการผลิต β -blockers อื่นๆ ที่นำมาใช้ทางคลินิกในปัจจุบันในการรักษา angina pectoris, cardiac arrhythmia และลดความดันโลหิต³⁹ และผลจากการลดความดันโลหิตสามารถลดผลแทรกซ้อนของความดันโลหิตสูง ฤทธิ์ของ β -blocker จะดีมากขึ้นเมื่อให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ

ต่อมา Lands และคณะ (1967)⁴⁰ พบว่า β -adrenoceptor ยังสามารถแยกได้เป็น 3 subtype คือ β_1 , β_2 , และ β_3 จึงมีการสังเคราะห์ยาที่ปิดกั้น β_1 -adrenoceptor ซึ่งพบเป็น receptor หลักที่หัวใจ (cardioselective β -blocker) นอกจากนี้ยังพบว่า β -blocker มีฤทธิ์เหมือน quinidine ด้วย (membrane stabilizing effect)⁴¹⁻⁴³ อีกด้วย ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวไม่เกี่ยวกับการแย่งจับ β -adrenoceptor กับ catecholamine คุณสมบัตินี้ต่อหัวใจ จะพบเมื่อมีความเข้มข้นของยาประมาณ 50-100 เท่าของขนาดยาที่ใช้ลด exercise-induced tachycardia ดังนั้นคุณสมบัตินี้จึงไม่น่าจะมีความสำคัญทางคลินิก ยากลุ่ม β -blocker บางชนิดนอกจากมีคุณสมบัติในการปิดกั้น β -adrenoceptor เป็นหลักแล้วยังสามารถกระตุ้น β -adrenoceptor ได้ด้วยในขณะเดียวกัน (intrinsic sympathomimetic activity) ทำให้หัวใจไม่เต้นช้ามาก ต่อมา มีการค้นพบยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ปิดกั้น α -adrenoceptor ได้ด้วย ทำให้หลอดเลือดแดงขยายตัว (vasodilating β -blocker) และยาที่มีคุณสมบัติคล้ายกัน แต่กลไกที่ทำให้หลอดเลือดแดงขยายตัวต่างกันกล่าวคือกระตุ้น endothelial cell ให้หลั่ง nitric oxide (NO) ได้

9. Renin-angiotensin system blockers และ calcium channel blockers

ACE inhibitor ผลิตขึ้นในปี 1970⁴⁴ ซึ่งเกิดจากการค้นพบว่าในพิษงู Bothrops jararaca มี peptide^{45,46} ที่สามารถยับยั้ง enzyme kininase II ที่จะไปย่อยสลาย bradykinin ซึ่งต่อมารู้จักกันในนาม angiotensin converting enzyme (ACE) ความรู้นี้ดังกล่าว นำไปสู่การสังเคราะห์สารที่รับประทานได้ทางปาก และยับยั้ง ACE ที่จะไปย่อย angiotensin I (decapeptide) ที่ carboxyl terminus เป็น angiotensin II (octapeptide) ACE inhibitor มีการศึกษาทางคลินิกพบว่าได้ประโยชน์ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจล้มเหลว และป้องกันสมรรถภาพของไต แต่ยานี้มีฤทธิ์ข้างเคียงทำให้ไอ และ angioedema ได้ ซึ่งเชื่อว่าการเกิดจากการสะสมของ substance P และ bradykinin

10 ปีต่อมา มีการสังเคราะห์ angiotensin receptor blockers โดยการศึกษาลักษณะโครงสร้างของ โมเลกุลที่สามารถจะมาจับกับ angiotensin receptor และการศึกษา analog ต่างๆ ของ angiotensin II

นำไปสู่การสังเคราะห์ saralasin ซึ่งเป็น octapeptide ซึ่งแตกต่างจาก angiotensin II ที่ amino acid ที่ 1 ทาง N-terminal (sarcosine ซึ่งเป็น non mammalian amino acid) และ amino acid ที่ 8 ทาง C-terminal (alanine) สารนี้เป็น peptide จึงรับประทานไม่ได้ ต้องฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ พบว่ามีฤทธิ์ลดความดันโลหิต และระดับ aldosterone ในเลือดได้ในผู้ป่วย high renin hypertension ออกฤทธิ์สั้น ขณะเดียวกันมีฤทธิ์เป็น agonist อ่อนๆ ทำให้ความดันโลหิตขึ้นได้ในผู้ป่วย low renin hypertension หลายสิบปีต่อมา Furukawa จากห้องทดลองของบริษัท Takeda ประเทศญี่ปุ่น⁴⁷ จึงสามารถสังเคราะห์สารที่มีความจำเพาะในการจับกับ angiotensin II receptor ได้ แต่สารดังกล่าวมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตอ่อน จนนักวิจัยของ Dupont Merck Pharmaceutical Company สหรัฐอเมริกา ตั้งสมมติฐานว่า imidazoline compound ในสารดังกล่าว และ angiotensin II เกาะกับ receptor เดียวกัน จึงได้ทำการปรับเปลี่ยนโมเลกุลจนสามารถทำให้แรงเกาะเพิ่มขึ้น 10 เท่า และใช้รับประทานได้⁴⁸

เริ่มมีการวิเคราะห์ renin inhibitor ในปี 1970 แต่ฤทธิ์อ่อน รับประทานไม่ได้และต้นทุนการผลิตสูง renin inhibitor ในระยะแรกมาจากการดัดแปลง octapeptide จาก natural substrate angiotensinogen (Ang-N) ซึ่งเป็น substrate ที่เล็กที่สุดสำหรับ renin ปกติ renin จะจับกับ Ang-N ที่ residue Leu-10 และ Val-11 การดัดแปลงโมเลกุลของ amino acid ไปแทนที่หรือเติมเข้าไปในโมเลกุลเป็น renin-inhibiting decapeptide (RIP) ซึ่งต้องให้ทางหลอดเลือดดำมีผลลดความดันโลหิต⁴⁹ ต่อมา มีการคิดค้น substrate analog ซึ่งสามารถจับกับ active site ของ renin โดยไม่ถูกย่อย ซึ่งทำได้โดยเปลี่ยนแปลง RIP โมเลกุลที่ peptide bond (-CO-NH-) ที่อยู่ระหว่าง Leu 10 และ Val 11 ที่ถูกย่อยได้ไปเป็น (-CH₂-NH-) ที่ถูกย่อยไม่ได้ กลายเป็น renin inhibitor กลุ่มใหม่ (H142) หลังฉีดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่าสามารถลดความดันโลหิตได้ดี ต่อมา มีการทดสอบ renin inhibitor อื่น (-kiren) จนได้ aliskiren⁵⁰ เป็น low molecular weight non-peptidic renin (MW552, free base) ซึ่งมีฤทธิ์ข้างเคียงน้อย

ในส่วน of calcium antagonist Fleckenstein⁵¹ นักสรีรวิทยาเยอรมัน ค้นพบ verapamil โดยสรุปว่าสารนี้ขัดขวางกลไกของ calcium ที่จะกระตุ้นการหดตัวของ vascular smooth muscle (VSM) การหดตัวของ VSM จะทำให้ peripheral resistance สูงขึ้นส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น ปกติการหดตัวของ VSM เกิดจากการหลั่งของ Ca²⁺ จาก intracellular store ที่ sarcoplasmic reticulum ผ่านทาง voltage-operated calcium channel (VOCs) หรือ Na⁺ - Ca²⁺ exchange การคงไว้ของ smooth muscle tone ส่วนใหญ่จะอาศัย extracellular Ca²⁺ calcium antagonist ทุกตัวจะ bind กับ α_{1c} subunit ที่ voltage dependent L-type calcium channel ต่อมา มีการพบ diltiazem ตามมาด้วย nifedipine ในเวลาต่อมา โดย verapamil และ diltiazem จะกด sinoatrial (SA) node และลดการส่งกระแสไฟฟ้าผ่าน atrioventricular (AV) node ส่งผลให้ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ยาทั้งคู่อุดอยู่ในกลุ่ม non-dihydropyridine (myocardial active) และ nifedipine-like ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม 1,4-dihydropyridine (vasodilating) ที่มีความจำเพาะกับ vascular smooth muscle ยาในกลุ่ม calcium antagonist เป็นยาในกลุ่มสำคัญในการลดความดันโลหิตและมีสถิติการใช้สูง

L-type channels นอกจากพบที่กล้ามเนื้อหัวใจ หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ยังพบที่เม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด สมอง จอตา ต่อมไทรอยด์ ต่อมพาราไทรอยด์ ต่อมหมวกไต ต่อมใต้สมองและกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดลม ทางเดินอาหาร และมดลูก⁵² ซึ่งทำให้อธิบายฤทธิ์ข้างเคียงที่พบได้และข้อบ่งชี้ในการใช้ยานี้ที่

หลากหลาย เช่น การรักษาความดันโลหิตสูง angina pectoris, supraventricular arrhythmia, subarachnoid hemorrhage, myocardial infarction, Raynaud's disease, esophageal spasm, primary pulmonary hypertension และอาการปวดศีรษะจาก migraine⁵³ นอกจากนี้ยังพบยาที่สามารถยับยั้งทั้ง low-voltage T-type channels และ high-voltage L-type channels เช่น mibefradil⁵⁴ ซึ่งต่อมาถูกถอนจากตลาดไปเพราะเกิด drug-drug interaction

ความก้าวหน้าที่สำคัญที่ทำให้สามารถทำการป้องกันการเกิดผลแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงสืบเนื่องจากการศึกษาชนิดไปข้างหน้า (prospective) โดยปราศจากการประเมินที่ลำเอียง (unbias) ในการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต ตั้งแต่ปี 1970 มีความเชื่อที่แตกต่างกันอย่างสิ้นเชิง 2 กลุ่ม กลุ่มแรกอันเป็นความเห็นของแพทย์ส่วนใหญ่ซึ่งใช้หลักฐานจากผลการตรวจศพ เชื่อว่าการเกิดความดันโลหิตสูงเป็นกลไกของร่างกายในการปรับให้มีปริมาณเลือดไหลผ่านบริเวณ arteriole ที่แคบเพิ่มขึ้นเพื่อให้เพียงพอในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ดังนั้นการลดความดันโลหิตอาจทำให้สถานการณ์แย่ลง³³ ส่วนอีกกลุ่มซึ่งมีจำนวนน้อยกว่าเชื่อว่า arteriole ที่หดตัวทำให้เกิดความดันโลหิตสูงจากสาเหตุที่ยังไม่ทราบแน่ชัด และความดันโลหิตที่สูงทำให้เกิด hyaline sclerosis ของผนัง arteriole พร้อมกับตั้งสมมติฐานว่าผลแทรกซ้อนของความดันโลหิตสูง เช่น accelerated atherosclerosis เป็นผลจากความดันโลหิตที่สูงขึ้น ซึ่งในความเป็นจริงภาวะแทรกซ้อนทุกอย่างเกิดจากความดันโลหิตสูง เช่น ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, หัวใจล้มเหลว, โรคหลอดเลือดสมองและไตเสื่อม เป็นผลจากแรงกดดันจากความดันโลหิตที่สูง ภาวะ isolated systolic hypertension เกิดจาก proximal aorta สูญเสียความยืดหยุ่นไปจากอายุที่มากขึ้นและจะไม่พิจารณาให้การรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตจนมาในระยะหลัง การศึกษาแรกๆ ที่สำคัญ คือ การศึกษาจาก the Veterans Administration (VA) Cooperative Study Group ชนิด prospective double blind เพื่อแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตและมีประสิทธิผล รายงานผลการศึกษานี้ในปี 1967 ใน subgroup ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงชนิดรุนแรง (baseline diastolic BP 115-129 มม.ปรอท)⁵⁵ และรายงานผลการศึกษาต่อมาในปี 1970⁵⁶ ในผู้ป่วยที่เหลือซึ่งส่วนใหญ่เป็นความดันโลหิตสูงระดับปานกลาง พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา (combination ของ chlorothiazide, reserpine และ hydralazine) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกหลังติดตามเป็นเวลามากกว่า 5 ปี ความเสี่ยงในการเกิดผลแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดส่วนใหญ่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ สถิติที่ลดมากที่สุดคือ โรคหลอดเลือดสมองและภาวะหัวใจล้มเหลว และมีแนวโน้มไปในทางเดียวกันใน subgroup ที่เป็นความดันโลหิตสูงระดับอ่อน (baseline diastolic BP 90-109 mmHg) ซึ่งอธิบายได้จากจำนวนผู้ป่วยกลุ่มนี้เล็กน้อยกว่าจะแสดงนัยสำคัญ การศึกษาของ the Medical Research Council (MRC) ในปี 1985⁵⁷ การศึกษา Hypertension Detection and Follow-up Program (HDFP) Cooperative Group ในปี 1979⁵⁸ และการศึกษา the Australian Therapeutic Trial ในปี 1980⁵⁹ ซึ่งมีขนาดของประชากรที่ศึกษาใหญ่พอ พบว่าการให้ยารักษา มีประสิทธิผลในการป้องกันผลแทรกซ้อนในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระดับอ่อนเช่นกัน การศึกษาต่อมา the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) ในปี 1991⁶⁰ แสดงให้เห็นว่าการให้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยสูงอายุที่มี isolated systolic hypertension มีประสิทธิผลในการป้องกันผลแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย isolated systolic hypertension พอๆ กับผู้ป่วยวัยกลางคนที่มี systolic และ diastolic hypertension หรือมากกว่าด้วยซ้ำในผู้ป่วยกลุ่มแรก และมีการศึกษาในแง่มุมอื่นตามมามากอีกจำนวนมากเกินกว่าที่จะบรรยายในที่นี้

บทสรุป

ภาวะความดันโลหิตสูงที่ได้รับความสนใจในอดีตตั้งแต่ก่อนพุทธกาล และได้รับความสนใจอย่างจริงจังในระยะ 100 ปีที่ผ่านมา หลังจากการตีพิมพ์หนังสือ “Blood Pressure Study of 1925” ซึ่งบรรยายถึงอัตราการตายที่สูงจากโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ที่มีความดันโลหิตสูงในระดับอ่อนถึงปานกลาง⁶¹ และจากการคิดค้นของ Korotkov ทำให้สามารถวัดความดันโลหิตทางคลินิกได้สะดวกและแพร่หลายก่อนปี 1950 การค้นพบฮอร์โมนและ neurotransmitter ที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง เช่น renin, angiotensin, norepinephrine, epinephrine และ aldosterone ทำให้มีความเข้าใจเกี่ยวกับความดันโลหิตสูงดีขึ้น อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีสาเหตุจาก mediator เหล่านี้พบเป็นจำนวนน้อยในขณะที่ผู้ป่วยส่วนใหญ่ซึ่งพบบ่อยที่สุดไม่ทราบสาเหตุ จึงเรียก essential (primary) hypertension ในระยะแรกจากการตรวจพบผู้ป่วย essential hypertension พบว่าสัมพันธ์กับการหนาตัวของผนังหลอดเลือดแดงเล็ก (arteriole) ทำให้รูของหลอดเลือดดั่งกลวงเล็กลง ทำให้เข้าใจว่าความดันโลหิตสูงเป็นปฏิกิริยาตอบสนองของร่างกายเพื่อให้ส่งเลือดผ่านรูที่ตีบแคบของหลอดเลือดแดงเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามตั้งแต่ราวปี 1970 มีการศึกษาทางคลินิกแสดงให้เห็นว่าการให้ยาลดความดันโลหิตส่งผลให้ลดผลแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด มาระยะหลังพบว่าการลดระดับความดันโลหิตยิ่งต่ำยิ่งดีให้ลงไปถึง 120/80 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งจะกระทำได้อาจต้องใช้ยาลดความดันโลหิตหลายชนิดร่วมกัน อีกทั้งแพทย์ในปัจจุบันยังแนะนำให้เริ่มการรักษาอย่างเข้มข้นแม้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงในระดับอ่อนก็ตาม ให้ปรับพฤติกรรมรวมถึงการให้ statin ในรายที่จำเป็นเพื่อลด atherosclerosis ที่มักเป็นร่วมด้วย

References

1. Nei Ching. Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine, Books 2-9, Published between 2698 and 2598 B.C.
2. Ruskin A. Classics in Arterial Hypertension. Springfield, IL., Charles C Thomas, 1956.
3. Celsus AAC. De Re Medicina, 3 vols. Translated by W. Spencer. London, Heinemann, 1935-1938.
4. Bright R. Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. Guy's Hosp Rep 1836; 1:338-79.
5. Mahomed FA. Chronic Bright's disease without albuminuria. Guy's Hosp Rep 1881; 25:295-416.
6. Gowers W. The state of the arteries in Bright's disease. Br Med J 1876; 2:743-45.
7. Frank O. Ein neues optisches fermanometer. Z Biol 1925; 82:49-57.
8. Mohamed FA. The etiology of Bright's disease and prealbuminuric stage. Trans Medico-Chirurg Soc 1874; 55:197-228.
9. Janeway TC. Guide to the use of sphygmomanometer. New York, D Appleton, 1904.
10. Hales S. Statical essays : containing haemastaticles; or an account of some hydraulic and hydrostatical experiments made on blood and blood-vessels of animals. London; Innys & Manby, 1733.
11. Marey EJ. Pression et vitesse du sang. Physiologic experimentale. Travaux du laboratoire de M. Marey. Paris : G. Masson, 1875; 337-71.
12. Poiseuille JLM. Recherches experimental sur le mouvement des liquides dans les tubes de tres petites diametres. Arch Gen Med 1828; 550-4.
13. Ludwig C. Beitrage zur Kenntniss des einflusses der respiration-bewegung auf den Blutlauf in Aortensysteme. Arch Anat Physiol Wiessen Med (Muller's Arch) 1847; 242-302.

14. von Basch S. Ueber die Messung des Blutdrucks beim Menschen. Z klin Med 1880; 2:79-96.
15. Riva-Rocci S. Un nuovo sfigmomanometro. Gasa Med Torino 1896; 47:781-1001.
16. von Recklinghausen H. Über blutdruckmessung beim menschen. Arch Exp Pathol Pharmac 1901; 46:78.
17. Korotkov NS. K voprosu metodakh uzsledovaniya krovyanovo davleniya. [A contribution to the problem of methods for the determination of blood pressure] Izvestiya Imperatorskoy Akademii (Rep ImperMil-Med Acca St Petersburg). 1905; 11:365-367.
18. Janeway TC. A clinical study of hypertensive cardiovascular disease. Arch Intern Med (Chicago) 1913; 12:755.
19. Pickering GW. High blood pressure. 2nd edition. London: J & A Churchill; 1968.
20. Hinman AT, Engel BT, Bickford AF. Portable blood pressure recorder: accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. Am Heart J 1962; 63:663.
21. Pickering GW. Hypertension, causes, consequences and management. London: J & A Churchill; 1970.
22. Tigerstedt R, Bergman PG. Niere und kreislauf. Scand Arch Physiol 1898; 8:223-71.
23. Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW. Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med 1934; 59: 347-79.
24. Page IH, Helmer OM. A crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from the reaction between renin and renin-activator. J Exp Med 1940; 71:495-520.
25. Braun-Menendez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Munoz JM. The substance causing renal hypertension. J Physiol (London) 1940; 98:283-98.
26. Ambard L, Beaujard E. Causes de l' hypertension arterielle. Arch Gen Med 1904; 1:520-33.
27. Kempner W. Treatment of kidney disease and hypertensive vascular disease with Rice Diet. II Carolina Med J 1994; 5:273-4.
28. Watkin DM, Froeb HG, Hatch FT, Gutman AB. Effects of diet in essential hypertension. II Results with unmodified Kempner rice diet in 50 hospitalized patients. Am J Med 1950; 9:441-8.
29. Murphy RJF. The effect of "Rice Diet" on plasma volume and extracellular fluid space in hypertensive subjects. J Clin Invest 1950; 29:912-20.
30. Bruening F. Die operative behandlung der angina pectoris durch exstirpation des halsbrutstsympathicus and bemerkungen ueber die operative behandlung der abnormen blutdrucksgerung. Klin Wochenschr 1947; 236:270-6.
31. Truepel G, Edinger A. Utersuchungen uber rhodan-verbindungen. Munchen Med Wchnschr 1900; 16:717-67.
32. Hines EA. The thiocyanates in the treatment of hypertensive disease. Med Clin North Am 1946; 30:869-77.
33. Goldring W, Chasis H. Antihypertensive drug therapy: An appraisal. In Ingelfinger FJ, Relamn AS, Finland M (eds). Controversies in Internal Medicine. Philadelphia WB Saunders 1966; pp. 83-91.
34. The ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers vs. diuretic. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack trial (ALLHAT). JAMA. 2002; 288:2981-97.
35. Wilson IM, Freis ED. Relationship between plasma and extracellular fluid volume depletion and the antihypertensive effect of chlorothiazide. Circulation 1959; 20:1028-36.
36. Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol 1948; 153:586-600.
37. Powell CE, Slater IH. Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a dichloro analog of isoproterenol. J Pharmacol Exp Ther 1958; 122:480-8.

38. Black JW, Stephenson JS. Pharmacology of a new adrenergic β -receptor blocking compound (Nethalide). *Lancet* 1962; 2:311-4.
39. Prichard BNC, Gillam PMS. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Br Med J* 1964; 2:725-7.
40. Lands AM, Arnold A, Mc Auliff JP, Luduena FP Brown TG. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. *Nature* 1967; 214:597-8.
41. Mc Devitt DG. The assessment of beta-adrenoceptor blocking drugs in man. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4:413-25.
42. Connolly ME, Kuesting F, Dollery CT. The Clinical pharmacology of beta-adrenoceptor blocking drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 19:203-34.
43. Frishman WH, Silverman R. Clinical pharmacology of the new beta-adrenergic blocking drugs. II. Physiologic and metabolic effects. *Am Heart J* 1979; 97:797-807.
44. Ondetti MA, Rubin B, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977;196:441-447.
45. Ferreira SH. A bradykinin-potentiating factor present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Br J Pharmacol* 1965; 24:163-9.
46. Ferreira SH, Greene X. Isolation of bradykinin potentiating peptides from *Bothrops jararaca* venom. *Biochemistry* 1970; 9:2583-93.
47. Furakawa Y, Kishimoto S, Nishikawa K. Hypotensive imidazole derivatives and hypotensive imidazole 5-acetic acid derivatives. Patents issued to Takeda Chemical Industries Ltd. On July 20, 1982 and October 19, 1982, respectively. US patents 4,340,598 and 4,355,040, Osaka, Japan, 1982
48. Carini DJ, Duncia JV, Aldrich PE, Chiu AT, Johnson AL, Pierce ME, et al. Nonpeptide ARBs: The discovery of a series of N-biphenylmethylimidazole as potent orally active antihypertensives. *J Med Chem* 1991; 34:2525-47.
49. Zusman RM, Burton J, Christensen D, Nussberger J, Dodds A, Haber E. Hemodynamic effects of a competitive renin in inhibitory peptide in humans. Evidence for multiple mechanisms of action. *Trans Assoc Am Physicians* 1983; 96:365-74.
50. Nussberger J, Wuerzner G, Jensen C, Brunner HR. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP 100). *Hypertension* 2002; 39:e1-e8.
51. Fleckenstein A. History of calcium antagonists. *Circ Res* 1983;52:I3-I16.
52. Abernethy Dr. Schwartz JB. Calcium-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1999; 341:1447-57.
53. Schwartz ML, Rotmensch HH, Vlasses PH, Ferguson RK. Calcium blockers in smooth-muscle disorders. Current Status. *Arch Intern Med* 1984; 144:1425-29.
54. Oparil S, Kobrin I, Abernethy DR, Levine BS, Reif MC, Shepherd AM. Dose-response characteristics of mibefradil, a novel calcium antagonists, in the treatment of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10:735-42.
55. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mmHg. *JAMA* 1967; 202:1028-34.
56. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension: Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970; 213:143-152.

57. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. Br Med J 1985; 291:97-104.
58. Five year findings of the hypertension detection and follow-up program. I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA 1979; 242:2562-71.
59. The Australian therapeutic trial in mild hypertension. Reported by the Management Committee. Lancet 1980; 1:1261-7.
60. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991; 265:3255-62.
61. Actuarial Society of America and Association of Life Insurance Medical Directors, 1925.

บทที่ 2

Diagnosis and Classification of Hypertension

ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์อภิชิต สุคนธรรพ์
อาจารย์พิเศษ หน่วยวิชาระบบหัวใจและหลอดเลือด
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

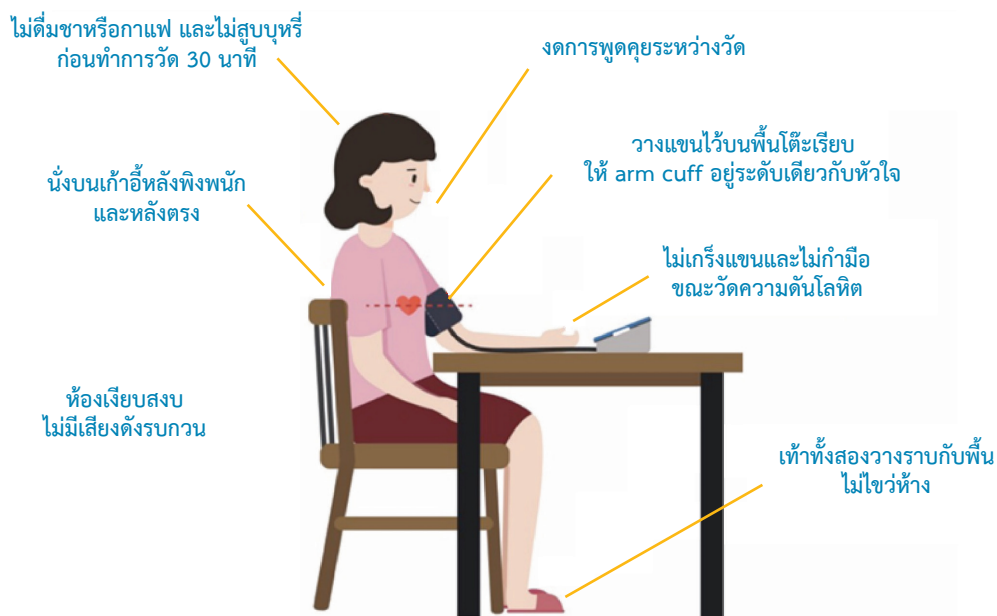
1. การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง
2. นิยามและการจำแนกความรุนแรงของโรคความดันโลหิตสูง
3. นิยามและการจำแนกความรุนแรงของโรคความดันโลหิตสูงจากการวัดความดันโลหิตแบบ out-of-office
4. ความดันโลหิตสูงประเภทต่าง ๆ จากผลของการวัดความดันโลหิตแบบ out-of-office
5. White coat hypertension
6. Masked hypertension
7. Morning hypertension
8. Nighttime hypertension
9. Abnormal diurnal variations

การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง (hypertension) ที่แนะนำโดยแนวทางปฏิบัตินานาชาติส่วนใหญ่⁽¹⁻⁴⁾ และแนวทางปฏิบัติของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยจนถึงปี ค.ศ. 2020 กำหนดให้วินิจฉัยความดันโลหิตสูงเมื่อผลการตรวจวัดความดันโลหิต (blood pressure, BP) ของบุคคลนั้น ๆ ในสถานพยาบาลหรือคลินิก (office blood pressure measurement) พบว่า ค่า systolic blood pressure (SBP) มีค่า ≥ 140 มม.ปรอท และ/หรือ ค่า diastolic blood pressure (DBP) มีค่า ≥ 90 มม.ปรอท แต่ทั้งนี้การวัดความดันโลหิตจะต้องกระทำอย่างถูกต้องตามวิธีการตามภาพที่ 1 และตารางที่ 1

1. การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง

การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงให้อ้างอิงจากระดับความดันโลหิตที่วัดได้จากสถานพยาบาลเป็นหลัก แต่การวัดดังกล่าวอาจมีความคลาดเคลื่อนได้จากสาเหตุต่าง ๆ เช่น สิ่งแวดล้อมของห้องตรวจ อุปกรณ์ที่ใช้วัดความดันโลหิต ความชำนาญของบุคลากร ความพร้อมของผู้ถูกตรวจ และอาจทำให้ระดับความดันโลหิตที่วัดได้อยู่ในเกณฑ์สูงหรือต่ำเกินจริง ดังนั้นแนวทางปฏิบัติของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562 จึงแนะนำให้ผู้ที่สงสัยว่าอาจจะมีความดันโลหิตสูงควรได้รับการจัดระดับการวินิจฉัยเบื้องต้นจากผลการวัดความดันโลหิตในครั้งแรกที่มาพบแพทย์เป็น 4 ระดับดังนี้

ระดับ 1 High normal blood pressure (ระดับความดันโลหิตในเกณฑ์เกือบสูง) หมายถึง ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยจากการเข้ามตรวจครั้งแรกที่สถานพยาบาลมีค่าตั้งแต่ 130/85 มม.ปรอทขึ้นไป แต่ยังไม่ถึง 140/90 มม.ปรอท ผู้ที่มีความดันโลหิตในเกณฑ์ “เกือบสูง” นี้ หากตรวจพบว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดก็สามารถวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงได้ แม้จะมีระดับความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ “เกือบสูง” เท่านั้น



ภาพที่ 1 แสดงการเตรียมผู้ป่วยก่อนและระหว่างการวัดความดันโลหิต

ตารางที่ 1 คำแนะนำในการตรวจวัด office blood pressure

สภาพแวดล้อม	- ห้องตรวจเงียบและมีอุณหภูมิพอสบาย - ผู้ที่ได้รับการตรวจ งดเว้นจากการดื่มกาแฟ การสูบบุหรี่ และการออกกำลังกายอย่างน้อย 30 นาที ไม่ควรมีอาการปวดปัสสาวะหรืออุจจาระ ได้นั่งพักและผ่อนคลายในจุดที่จะตรวจ ความดันโลหิตแล้วเป็นเวลา 3-5 นาที - ผู้ตรวจและผู้ที่จะได้รับการตรวจไม่ควรพูดคุยทั้งก่อนการวัดความดันโลหิต และระหว่างขั้นตอนของการวัดความดันโลหิต รวมทั้งจังหวะที่นั้่งพักรอการวัดความดันโลหิตครั้งต่อ ๆ ไป
การจัดท่าทาง	นั่งบนเก้าอี้หลังพิงพนักและหลังตรง วางแขนไว้บนพื้นโต๊ะเรียบให้บริเวณกลางต้นแขนอยู่ตรงระดับหัวใจ ไม่เกร็งแขนและไม่กำมือ เท้าทั้งสองวางราบกับพื้นและไม่ไขว่ห้าง (ภาพที่ 1)
อุปกรณ์	- เครื่องวัดความดันโลหิตแบบ electronic (oscillometric) upper-arm cuff device ที่เชื่อถือได้ หรืออาจใช้เครื่องวัดความดันแบบที่ต้องใช้วิธีการฟังเสียง (calibrated auscultatory device) ซึ่งในปัจจุบันอาจต้องใช้เครื่องแบบ electronically generated pressure column (EPC) sphygmomanometers ที่ไม่มีปรอทอยู่ภายใน และวัดโดยวิธีการเช่นเดียวกับ mercury sphygmomanometers และการวัดจากเครื่องทุกแบบจะต้องเลือก arm cuff ให้มีขนาดที่เหมาะสม - ไม่แนะนำให้ใช้เครื่องวัดความดันแบบ aneroid sphygmomanometer เนื่องจากมีความผิดพลาดได้บ่อย และไม่แนะนำให้ใช้เครื่องที่วัดจากบริเวณข้อมือ ด้วยเหตุผลเดียวกัน
วิธีการ	- ในการมาตรวจแต่ละครั้ง ให้วัดความดันโลหิตอย่างน้อย 3 ครั้ง โดยการวัดแต่ละครั้งจะต้องห่างจากกัน 1 นาที และนำเอาค่าความดันที่วัดได้ 2 ครั้งหลังมาหาค่าเฉลี่ยเป็นผลของการวัดสุดท้าย - ในการประเมินผู้ป่วยครั้งแรกหรือในผู้ป่วยที่เพิ่งตรวจพบว่ามีความดันโลหิตสูง แนะนำให้วัดความดันโลหิตที่แขนทั้งสองข้าง และหากพบว่ามีค่าแตกต่างกันเกิน 20/10 มม.ปรอทจากการวัดซ้ำหลาย ๆ ครั้ง อาจแสดงถึงโรคของหลอดเลือดแดงและควรส่งผู้ป่วยต่อไปให้ผู้เชี่ยวชาญเพื่อวินิจฉัยหาสาเหตุ - อย่างไรก็ตามในผู้สูงอายุจำนวนหนึ่งอาจมีค่า SBP ของแขนทั้งสองข้างต่างกันเกินกว่า 10 มม.ปรอท ได้ การติดตามตรวจวัดความดันโลหิตในครั้งต่อ ๆ ไปในผู้ที่มีลักษณะเช่นนี้ให้วัดความดันโลหิตจากแขนข้างที่มีค่า SBP สูงกว่า - สำหรับการตรวจผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคเบาหวาน หรือผู้ป่วยที่มีอาการวิงเวียน หรือหน้ามืดเวลาลุกขึ้นยืน ควรวัดความดันโลหิตในท่านอนด้วย โดยวัดความดันโลหิตในท่านอนก่อน หลังจากนั้นให้ผู้ป่วยลุกยืนแล้ววัดความดันโลหิตซ้ำอีก 2 ครั้งภายในเวลา 1 และ 3 นาทีหลังจากนั้น หาก SBP ในท่านอนต่ำกว่าในท่านอน ≥ 20 มม.ปรอทหรือผู้ป่วยมีอาการวิงเวียน ให้วินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะ orthostatic hypotension - ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ซึ่งที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง คือ atrial fibrillation (AF) ควรวัดความดันโลหิตซ้ำหลาย ๆ ครั้งแล้วหาค่าเฉลี่ย เนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบความแปรปรวนของความดันโลหิตได้มากกว่าผู้ป่วยทั่วไป
การตัดสินใจวินิจฉัย	ผลการวัดความดันโลหิตจากการเข้ามาพบแพทย์ 2-3 ครั้ง มีความดันโลหิต $\geq 140/90$ มม.ปรอท

การตรวจว่าผู้ป่วยมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่ในเกณฑ์สูง ใช้ผลการประเมินพบว่า มีหัวใจโต หัวข้อหนึ่งต่อไปนี้ อย่างน้อย 1 หัวข้อ

ก. มี target organ damage (TOD)

ข. เป็นหรือเคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease, CVD)

ค. เป็นหรือเคยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน (diabetes mellitus, DM)

ง. ประเมินความเสี่ยงของโอกาสการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดใน 10 ปีข้างหน้าได้มากกว่าร้อยละ 10 (สำหรับผู้ป่วยชาวไทยควรประเมินโดย Thai CV risk score)

ระดับ 2 Possible Hypertension (อาจเป็นโรคความดันโลหิตสูง) หมายถึง ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยจากการตรวจครั้งแรกที่สถานพยาบาลมีค่าตั้งแต่ 140/90 มม.ปรอทขึ้นไป แต่ยังไม่ถึง 160/100 มม.ปรอท ผู้ที่มีความดันโลหิตในเกณฑ์ “อาจเป็นโรคความดันโลหิตสูง” นี้ หากตรวจพบว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามเกณฑ์ประเมินที่กล่าวมาแล้วข้างต้นก็ควรวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงได้เลย

ระดับ 3 Probable Hypertension (น่าจะเป็นโรคความดันโลหิตสูง) หมายถึง ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยจากการตรวจครั้งแรกที่สถานพยาบาลมีค่าตั้งแต่ 160/100 มม.ปรอทขึ้นไป แต่ยังไม่ถึง 180/110 มม.ปรอท ผู้ที่มีความดันโลหิตในเกณฑ์ “น่าจะเป็นโรคความดันโลหิตสูง” นี้ หากตรวจพบว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามเกณฑ์ประเมินที่กล่าวมาแล้วข้างต้นก็ควรวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงได้เลย

อย่างไรก็ตาม ผู้ที่มีความดันโลหิตในเกณฑ์ “น่าจะเป็นโรคความดันโลหิตสูง” นี้ หากมีอาการที่เกี่ยวข้องกับความดันโลหิตสูง เช่น อาการปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ใจสั่น หรือมีประวัติความดันโลหิตสูงในญาติสายตรงหลายคน หรือมีความวิตกกังวลต่อการเป็นโรคความดันโลหิตสูงค่อนข้างมาก แพทย์อาจใช้วิจารณญาณอย่างรอบคอบและอาจวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงได้เลย

ระดับ 4 Definite Hypertension (เป็นโรคความดันโลหิตสูง) หมายถึง ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยจากการตรวจครั้งแรกที่สถานพยาบาลมีค่าตั้งแต่ 180/110 มม.ปรอทขึ้นไป ผู้ที่มีความดันโลหิตในเกณฑ์ “เป็นโรคความดันโลหิตสูง” นี้ ให้วินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงได้เลย แม้ว่าอาจไม่มีอาการใด ๆ และแม้ว่าผลการตรวจประเมินจะพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่ในเกณฑ์ไม่สูง

ผู้ที่มีความดันโลหิตเฉลี่ยจากการตรวจครั้งแรกที่สถานพยาบาลอยู่ในระดับ 1 ถึงระดับ 3 ที่ผลการตรวจประเมินไม่ปรากฏว่ามีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ควรได้รับการตรวจเพิ่มเติมโดย HBPM (home blood pressure measurement), หรือโดย ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) หรือโดยวิธีการนัดมาวัดความดันโลหิตที่สถานพยาบาลซ้ำตามกำหนด ดังแสดงในภาพที่ 2

คำแนะนำวิธีการและขั้นตอนการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงในลักษณะนี้จะช่วยให้เกิดประโยชน์ดังต่อไปนี้

ก. สามารถรวบรวมผู้ที่มีความดันโลหิตเกือบสูง แต่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด มาเข้าสู่ระบบของการรักษาได้ ตามหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ในปัจจุบัน

ข. การตรวจวัด HBPM และ ABPM และการนัดตรวจ OBPM (office BP measurement) ซ้ำ จะช่วยในการวินิจฉัยกลุ่มย่อยต่าง ๆ ของโรคความดันโลหิตสูง เช่น white-coat hypertension, masked hypertension และ definite hypertension และทำให้ผู้มารับบริการเกิดความมั่นใจในการวินิจฉัยมากขึ้น เป็นการเพิ่มความตระหนักถึงความจำเป็นที่จะต้องได้รับการรักษาให้ถูกต้อง และมาติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอ

2. นิยามและการจำแนกความรุนแรงของโรคความดันโลหิตสูง

การกำหนดนิยามและการจำแนกความรุนแรงของโรคความดันโลหิตสูงในผู้ใหญ่ใช้กำหนดจากระดับความดันโลหิตที่วัดในคลินิก โรงพยาบาล หรือสถานบริการสาธารณสุขเป็นหลัก โดยแนะนำให้แพทย์เป็นผู้ให้การวินิจฉัยโดยผ่านขั้นตอนการพิจารณาตามรายละเอียดของการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงตามหัวข้อที่ 1 มาแล้ว และใช้ค่าความดันโลหิตก่อนที่จะเริ่มให้การรักษาด้วยยาในการจำแนก (ตารางที่ 2)

การกำหนดนิยามและการจำแนกความรุนแรงของโรคความดันโลหิตสูงในผู้ใหญ่มีความแตกต่างกันบ้างในแนวทางปฏิบัติที่มีอยู่จนถึงปี พ.ศ. 2563 (ค.ศ. 2020) ดังแสดงในตารางที่ 3 แต่ในผู้ป่วยชาวไทยแนะนำให้ใช้นิยามและการจำแนกความรุนแรงตามแนวทางปฏิบัติของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562 ดังในตารางที่ 2

3. นิยามและการจำแนกความรุนแรงของโรคความดันโลหิตสูงจากการวัดความดันโลหิตแบบ out-of-office

ปัจจุบันมีการวัดความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลหรือนอกคลินิกเพิ่มมากขึ้นตามลำดับ การวัดลักษณะนี้เรียกว่า out-of-office BP measurement ซึ่งมีสองวิธี คือ 1. home blood pressure measurement หรือ HBPM และ 2. ambulatory blood pressure monitoring หรือ ABPM การวัดความดันโลหิตแบบ out-of-office จะช่วยในการยืนยันการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตให้แม่นยำขึ้นดังแสดงในภาพที่ 2 และช่วยในการแยกประเภทย่อยของความดันโลหิตสูงประเภทต่าง ๆ เกณฑ์การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงจากการวัดความดันโลหิตด้วยวิธีต่าง ๆ กัน ในแนวทางปฏิบัติของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยมีความสอดคล้องกับแนวทางปฏิบัติอื่น ๆ เป็นส่วนมากและแสดงไว้ในตารางที่ 4

ตารางที่ 2 การจำแนกโรคความดันโลหิตสูงตามความรุนแรงในผู้ใหญ่อายุ 18 ปี ขึ้นไป ตามแนวทางปฏิบัติของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2562

Category ของความดันโลหิต	SBP (มม.ปรอท)		DBP (มม.ปรอท)
Optimal	< 120	และ	< 80
Normal	120-129	และ/หรือ	80-84
High normal	130-139	และ/หรือ	85-89
Hypertension ระดับ 1	140-159	และ/หรือ	90-99
Hypertension ระดับ 2	160-179	และ/หรือ	100-109
Hypertension ระดับ 3	≥ 180	และ/หรือ	≥ 110
Isolated systolic hypertension (ISH)	≥ 140	และ	< 90

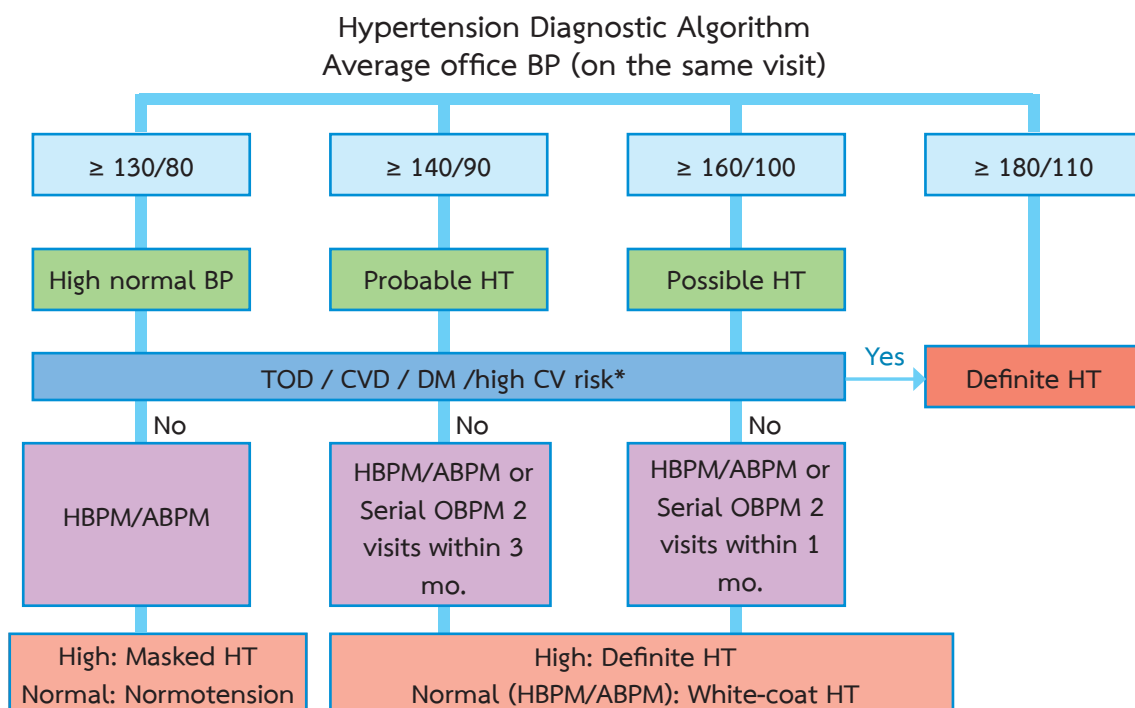
SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure

ตารางที่ 3 นิยามและการจำแนกความรุนแรงของโรคความดันโลหิตสูงในผู้ใหญ่ ของสมาคมวิชาชีพและคณะผู้เชี่ยวชาญในประเทศต่าง ๆ จนถึงปี ค.ศ. 2020⁽¹⁻⁴⁾

Category ของความดันโลหิต	ACC/AHA 2017 ⁽¹⁾	ESC/ESH 2018 ⁽²⁾	NICE 2019 ⁽³⁾	ISH 2020 ⁽⁴⁾	THAI 2019
Optimal					
SBP (มม.ปรอท)		<120			<120
DBP (มม.ปรอท)		<80			<80
Normal					
SBP (มม.ปรอท)	<120	120-129	<140	<130	120-129
DBP (มม.ปรอท)	<80	80-84	<90	<85	80-84
High Normal หรือ Elevated					
SBP (มม.ปรอท)	120-129	130-139		130-139	130-139
DBP (มม.ปรอท)	<80	85-89		85-89	85-89
Hypertension ระดับ 1					
SBP (มม.ปรอท)	130-139	140-159	140-179	140-159	140-159
DBP (มม.ปรอท)	80-89	90-99	90-119	90-99	90-99
Hypertension ระดับ 2					
SBP (มม.ปรอท)	≥140	160-179	≥180	≥160	160-179
DBP (มม.ปรอท)	≥90	100-109	≥120	≥100	100-109
Hypertension ระดับ 3					
SBP (มม.ปรอท)		≥180			≥180
DBP (มม.ปรอท)		≥110			≥110

ACC = American College of Cardiology, AHA = American Heart Association, NICE = National Institute for Healthcare Excellence, ISH = International Society of Hypertension, THAI = Thai Guidelines on the Treatment of Hypertension, SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure

ประเทศที่มีการวัดความดันโลหิตด้วยวิธี home blood pressure measurement (HBPM) อย่างแพร่หลาย เช่น ประเทศญี่ปุ่น ได้กำหนดการจำแนกความรุนแรงของโรคความดันโลหิตสูงตามผลของการวัด HBPM อย่างละเอียด โดยผลของ HBPM จะใช้ค่าเฉลี่ยของการวัดความดันโลหิตตอนเช้า (morning blood pressure) และการวัดความดันโลหิตตอนเย็น (evening blood pressure) ที่ได้มีการวัดมาแล้ว 7 วันติดต่อกัน (อย่างน้อย 5 วัน) มาเฉลี่ย โดยจะจัดแบ่งระดับความรุนแรงตามค่า morning blood pressure หรือ evening blood pressure ก็ได้แล้วแต่ค่าเฉลี่ยของเวลาใดจะสูงกว่ากัน โดยใช้ค่าเฉลี่ยของเวลาวัดที่สูงกว่าเป็นตัวกำหนดตามตารางที่ 5⁽⁵⁾



*10-year Thai CV risk score > 10 % Home Blood Pressure Monitoring (HBPM) : การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน
Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) : การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ Office Blood Pressure Monitoring (OBPM) : การวัดความดันโลหิตในสถานพยาบาล High BP: HBPM/daytime ABPM > 135/85 mmHg or serial OBPM > 140/90 mmHg

ภาพที่ 2 แนวทางการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง

HT = hypertension, BP = blood pressure, TOD = target organ damage, CVD = cardiovascular disease, DM = diabetes mellitus, CV = cardiovascular, HBPM = home blood pressure measurement, ABPM = ambulatory blood pressure monitoring, OBPM = office blood pressure measurement, mo. = month.

TOD คือ ความผิดปกติที่เกิดขึ้นแก่อวัยวะในร่างกายจากโรคความดันโลหิตสูง อันได้แก่ การแข็งตัวของหลอดเลือดแดง หัวใจห้องล่างซ้ายโต microalbuminuria โรคไตเรื้อรังในระดับปานกลางถึงรุนแรง โรคของหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่ยังไม่มีอาการและ hypertensive retinopathy ที่รุนแรง กล่าวคือมี exudates หรือเลือดออก หรือ papilledema

CVD คือ โรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด อันได้แก่ โรคของหลอดเลือดสมอง โรคของหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี โรคหัวใจล้มเหลว โรคของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (ที่มีอาการ) และในปัจจุบันให้รวมการตรวจหลอดเลือดแล้วพบ atheromatous plaque และรวม atrial fibrillation ด้วย

ตารางที่ 4 เกณฑ์การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงจากการวัดความดันโลหิตด้วยวิธีต่าง ๆ

วิธีการวัดความดันโลหิต	SBP (มม.ปรอท)		DBP (มม.ปรอท)
การวัดความดันโลหิตในสถานพยาบาล	≥ 140	และ/หรือ	≥ 90
การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (HBPM)	≥ 135	และ/หรือ	≥ 85
การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ABPM)			
ความดันโลหิตเฉลี่ยในช่วงกลางวัน	≥ 135	และ/หรือ	≥ 85
ความดันโลหิตเฉลี่ยในช่วงกลางคืน	≥ 120	และ/หรือ	≥ 70
ความดันโลหิตเฉลี่ยทั้งวัน	≥ 130	และ/หรือ	≥ 80

SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, HBPM = home blood pressure measurement, ABPM = ambulatory blood pressure monitor

ตารางที่ 5 เกณฑ์การวินิจฉัยและจำแนกความรุนแรงของความดันโลหิตสูงในผู้ใหญ่ของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ปี ค.ศ. 2019⁽⁵⁾

Classification	Office blood pressure (mmHg)			Home blood pressure (mmHg)		
	SBP		DBP	SBP		DBP
Normal blood pressure	<120	และ	<80	<115	และ	<75
High normal blood pressure	120-129	และ	<80	115-124	และ	<75
Elevated blood pressure	130-139	และ/หรือ	80-89	125-134	และ/หรือ	75-84
Grade I hypertension	140-159	และ/หรือ	90-99	135-144	และ/หรือ	85-89
Grade II hypertension	160-179	และ/หรือ	100-109	145-159	และ/หรือ	90-99
Grade III hypertension	≥180	และ/หรือ	≥110	≥160	และ/หรือ	≥100
(Isolated) systolic hypertension	≥140	และ	<90	≥135	และ	<85

4. ความดันโลหิตสูงประเภทต่าง ๆ จากผลของการวัดความดันโลหิตแบบ out-of-office

ผลความดันโลหิตจากการวัดแบบ office blood pressure measurement อาจไม่สอดคล้องกับการวัดความดันโลหิตแบบ out-of-office measurement เสมอไป ทำให้อาจแบ่งประเภทของผลตรวจความดันโลหิตที่พิจารณาทั้ง office และ out-of-office measurement ได้เป็น 4 ประเภท คือ

4.1 Non-hypertensive (ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูงผิดปกติ)

4.2 White coat hypertension

4.3 Masked hypertension

4.4 Sustained hypertension

การจัดประเภทดังกล่าวอาศัยการตรวจและเกณฑ์วินิจฉัยดังภาพที่ 3

5. White coat hypertension

White coat hypertension คือ สภาวะที่ผลการวัดความดันโลหิตที่สถานพยาบาลหรือคลินิกมีค่าอยู่ในเกณฑ์ความดันโลหิตสูงแต่ผลการวัดความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลมีระดับที่ยังไม่เข้าเกณฑ์ของความดันโลหิตสูง นิยามนี้ควรใช้เฉพาะกับผู้ที่ยังไม่ได้รับยาลดความดันโลหิต

ผู้ที่วัดความดันโลหิตจากสถานพยาบาลได้ค่า $\geq 140/90$ มม.ปรอท อาจอยู่ในเกณฑ์ของ white coat hypertension ได้ประมาณ 15-30% โดยเฉพาะในผู้สูงอายุจะพบได้บ่อยกว่าผู้ที่อายุน้อย⁽⁶⁾

มีรายงานจำนวนมากที่แสดงว่าเมื่อเปรียบเทียบผู้ที่ เป็น white coat hypertension กับผู้ที่ เป็น sustained hypertension (คือมีความดันโลหิตที่วัดนอกสถานพยาบาลสูงไปด้วยกับกับความดันโลหิตที่วัดในสถานพยาบาล) แล้วกลุ่มผู้ที่ เป็น white coat hypertension มักจะมีผลกระทบของความดันโลหิตสูงต่อระบบอวัยวะต่าง ๆ น้อยกว่าและมีการพยากรณ์โรคที่ดีกว่ากลุ่มผู้ที่ เป็น sustained hypertension⁽⁶⁻⁸⁾ อย่างไรก็ตามประเด็นนี้ยังคงสรุปได้ลำบาก เนื่องจากมีรายงาน meta-analysis 2 รายงานในปี ค.ศ. 2019 ที่แสดงว่า white coat hypertension อาจมีความเสี่ยงสูงกว่าที่เคยเชื่อกัน

รายงานของ Fujiwara T และคณะรวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับ white coat hypertension จนถึงเดือนธันวาคมปี ค.ศ. 2017 ได้ 11 การศึกษามาทำการวิเคราะห์แบบ meta-analysis พบว่าผู้ที่ เป็น white coat hypertension มีความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular disease และต่อการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ที่อยู่ในกลุ่ม non-hypertensive โดยมี relative risk 1.33 (95% confidence interval 1.10-1.62) และมีความเสี่ยงที่จะเกิด sustained hypertension มากกว่ากลุ่ม non-hypertensive โดยมี relative risk 2.85 (95% confidence interval 2.32-3.49) รวมทั้งมีแนวโน้มที่จะเกิด stroke เพิ่มขึ้น⁽⁹⁾

Cohen JB และคณะ ได้รวบรวมการศึกษา observational studies ที่มีการติดตามอาสาสมัครอย่างน้อย 3 ปี เปรียบเทียบผู้ป่วย white coat hypertension กับผู้ที่ เป็น normotension และนำมาวิเคราะห์แบบ meta-analysis

จากการศึกษารวม 27 การศึกษาที่มีการตีพิมพ์ใน PubMed และ EMBASE จนถึงเดือนธันวาคม ปี ค.ศ. 2018 มีผู้ที่จัดอยู่ในกลุ่ม white coat hypertension 25,786 รายและจัดอยู่ในกลุ่ม normotension 38,487 ราย มีการติดตามเฉลี่ย 3-19 ปี

ผลการวิเคราะห์พบว่าเมื่อเทียบกับ normotension แล้ว white coat hypertension มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อ cardiovascular events (hazard ratio 1.36; 95% confidence interval 1.03-2.00) เพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตรวมจากทุกสาเหตุ (hazard ratio 1.33; 95% confidence interval 1.07-1.67) และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากเหตุทางด้าน cardiovascular (hazard ratio 2.09; 95% confidence interval 1.23-4.48)⁽¹⁰⁾

รายงานนี้แสดงผลคล้ายกับงานวิจัยในลักษณะเดียวกันของ Fujiwara และคณะ⁽⁹⁾ ที่แสดงว่า white coat hypertension สัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิด CV events และการเสียชีวิตมากกว่ากลุ่ม normotension

ข้อมูลในอดีตรวมทั้งรายงานของ Fujiwara และของ Cohen ไม่ได้แสดงว่า white coat hypertension เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด stroke อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งสาเหตุน่าจะเกิดจากการมีประชากรชาวเอเชียอยู่ในการวิเคราะห์น้อยกว่าชาวยุโรปและอเมริกา

ข้อมูลความเสี่ยงของ white coat hypertension จากการวิเคราะห์ที่ผ่าน ๆ มา น่าจะมีการสรุปผลต่าง ๆ กันไปจากจำนวนและลักษณะของประชากรที่ศึกษาและระยะเวลาของการติดตาม โดย white coat hypertension ที่เกิดในผู้สูงอายุซึ่งมีพื้นฐานปัจจัยเสี่ยงมากกว่า ติดตามนานกว่า และมีประชากรในการศึกษามากกว่าก็จะมีความสัมพันธ์กับการเกิด cardiovascular events มากกว่าการศึกษา white coat hypertension ในกลุ่มประชากรที่อายุน้อย มีความเสี่ยงน้อย และติดตามไม่นาน การที่แพทย์จะให้ความสำคัญต่อ white coat hypertension มากหรือน้อยก็น่าจะพิจารณาจากปัจจัยพื้นฐานดังกล่าวนี้ คือ หากเป็น white coat hypertension ในผู้สูงอายุ มีปัจจัยเสี่ยงมาก มีความเสี่ยงสูง และน่าจะมีอายุชัยอีกนานหลายปีก็จะต้องพิจารณาให้การรักษาให้ตี ซึ่งก็เป็นไปตามคำแนะนำของแนวทางการรักษาส่วนใหญ่ในปัจจุบัน

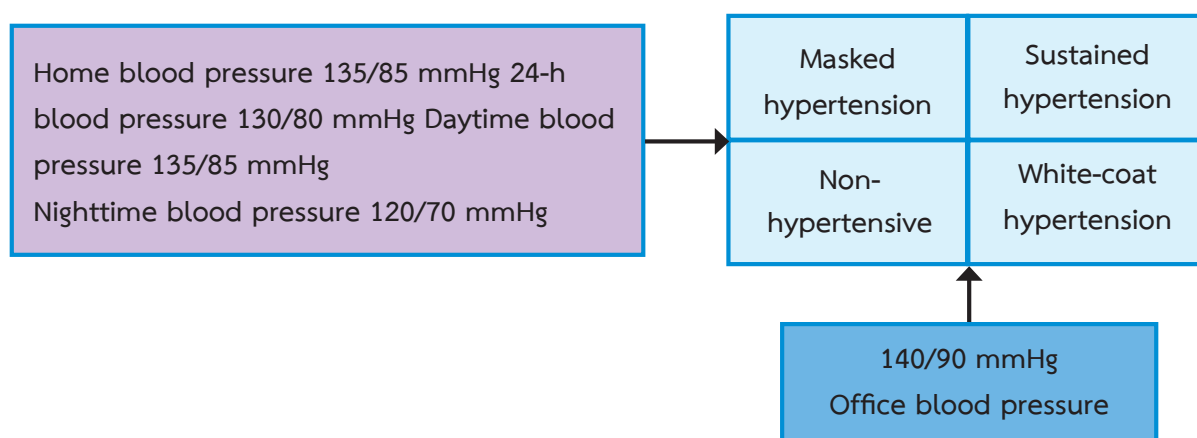
ในกรณีที่ office blood pressure อยู่ในเกณฑ์สูงและ out-of-office blood pressure อยู่ในเกณฑ์ปกติ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตแล้ว ให้เรียกสภาวะนี้ว่า hypertension ที่มี white coat phenomenon หรือ white coat effect

6. Masked hypertension

Masked hypertension คือ สภาวะที่ผลการวัดความดันโลหิตที่สถานพยาบาลหรือคลินิกมีค่าอยู่ในเกณฑ์ความดันโลหิตปกติ แต่ผลการวัดความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลอยู่ในระดับเข้าเกณฑ์ของความดันโลหิตสูง⁽⁶⁾ (ภาพที่ 3)

นิยามนี้ปกติจะใช้เฉพาะกับผู้ที่ยังไม่ได้รับยาลดความดันโลหิต แต่ในภายหลังมีบางแนวทางปฏิบัติได้นำชื่อนี้มาใช้ทั้งกับผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตแล้วด้วย โดยเรียกว่า “masked hypertension under treatment” หรือในยุโรปและสหรัฐอเมริกามักจะเรียกว่า “masked uncontrolled hypertension”

Masked hypertension อาจมีประเภทย่อยได้หลายประเภท เช่น morning hypertension, daytime hypertension และ nighttime hypertension จากการประมาณการคาดว่าอาจพบ masked hypertension ได้ประมาณ 10-15% ของบุคคลทั่วไปที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีความดันโลหิตสูงและน่าจะมีประมาณ 9-23% ในกลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับยารักษาจนความดันโลหิตที่วัดที่สถานพยาบาล <140/90 มม.ปรอท⁽¹¹⁾



ภาพที่ 3 การจัดประเภทของความดันโลหิตตามผลการวัดความดันโลหิตแบบ out-of-office

ผู้ป่วยที่มีภาวะ masked hypertension จะมีความเสี่ยงต่อ organ damage และปัญหาทาง cardiovascular มากกว่าทั้งผู้ที่ไม่เป็นความดันโลหิตสูง และผู้ที่มีภาวะ white coat hypertension โดยเชื่อว่าน่าจะมีความเสี่ยงพอ ๆ กับกลุ่มที่เป็น sustained hypertension⁽¹¹⁾ หรืออาจมีความเสี่ยงมากกว่าด้วยซ้ำ⁽¹²⁾ กลุ่มผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็น masked hypertension ได้แสดงไว้ในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 กลุ่มบุคคลที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเป็น masked hypertension

ผู้ป่วยด้วยโรคความดันโลหิตสูงอยู่แล้ว

ผู้ที่มีความดันโลหิตเริ่มสูง (130-139/80-89 มม.ปรอท)

ผู้ที่สูบบุหรี่

ผู้ที่ดื่มสุราจัด

ผู้ที่มีความเครียดที่บ้านและที่ทำงาน

ผู้ที่ต้องออกแรงมาก

ผู้ที่มีชีพจรเร็ว

ผู้ที่มีความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงทั้งแบบ orthostatic hypertension และ orthostatic hypotension

ผู้ที่เป็นโรคอ้วน metabolic syndrome และเป็นโรคเบาหวาน

ผู้ที่มี organ failure มีหัวใจห้องล่างซ้ายโต หรือมี cardiovascular disease

7. Morning hypertension

ผู้ป่วยที่มี office blood pressure <140/90 มม.ปรอท แต่มีค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตจากการวัดที่บ้าน ในตอนเช้านี้ $\geq 135/85$ มม.ปรอท จะถือว่ามีความเสี่ยง morning hypertension ซึ่งอาจแบ่งได้เป็น 2 ประเภท

Morning hypertension ประเภทที่ 1 คือ morning hypertension ประเภท “non-dipper/riser” หรือ “sustained nocturnal hypertension” เป็นผู้ที่มีความดันโลหิตตอนกลางคืนขณะนอนหลับไม่ลดลง (non-dipper) หรืออาจเพิ่มสูงขึ้น (riser) เมื่อเทียบกับตอนกลางวัน และมีความดันโลหิตเฉลี่ยตอนกลางคืน $\geq 120/70$ มม.ปรอท และเมื่อถึงตอนเช้าความดันโลหิตก็ยังคง $\geq 135/85$ มม.ปรอท

Morning hypertension ประเภทที่ 2 คือ morning hypertension ประเภท “morning surge” จะเป็น ผู้ที่มีความดันโลหิตตอนกลางคืนไม่สูงแต่จะเพิ่มอย่างรวดเร็วตอนตื่นนอน (ระดับความดันโลหิต systolic [SBP] ตอนเช้าสูงกว่าระดับความดันโลหิตต่ำสุดตอนกลางคืนเกินกว่า 35-55 มม.ปรอท)

Morning hypertension ทั้งสองประเภทจะเพิ่มความเสี่ยงต่อทั้ง target organ damage และ cardiovascular events^(13, 14)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ morning hypertension คือ การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ อากาศที่เย็นกว่าปกติ ภาวะ orthostatic hypertension vascular stiffness ที่เพิ่มขึ้น และการใช้ยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมได้ไม่นานพอ

8. Nighttime hypertension

ผู้ป่วยที่มี blood pressure เฉลี่ยตอนกลางคืน (นอนหลับ) $\geq 120/70$ มม.ปรอท จะถือว่าเป็น nighttime hypertension ซึ่งปกติจะต้องตรวจโดยใช้ ABPM หรือใช้เครื่องตรวจ HBPM เฉพาะบางรุ่น

ผู้ป่วยที่มี nighttime hypertension จะมีความเสี่ยงต่อการเกิด target organ damage, cardiovascular disease และการเสื่อมของ cognitive function^(15, 16)

ปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับ nighttime hypertension คือ การเพิ่ม circulating blood volume (เช่น จาก heart failure, renal failure) ภาวะ autonomic neuropathy (เช่น orthostatic hypotension, โรคเบาหวาน) กลุ่มอาการ sleep apnea ภาวะซึมเศร้า สภาพ cognitive impairment และ cerebrovascular disorders

9. Abnormal diurnal variations

ในผู้ที่มี circadian rhythm ของ blood pressure เป็นปกติ ค่าความดันโลหิตตอนกลางคืน (nighttime BP) จะลดลงกว่าตอนตื่นนอนในตอนกลางวัน 10-20% ลักษณะเช่นนี้เรียกว่า dipper pattern ซึ่งเป็นลักษณะปกติ

ในกรณีที่ความดันโลหิตตอน nighttime ลดลงกว่าตอนกลางวันเพียงเล็กน้อย (0-10%) จะเรียกลักษณะนี้ว่าเป็น non-dipper และหาก nighttime BP สูงกว่าตอนกลางวันจะเรียกว่า riser pattern

ผู้ที่มีลักษณะความดันโลหิตแบบ non-dipper หรือ riser จะมีความเสี่ยงต่อความเสียหายของ target organs เพิ่มขึ้นและเพิ่มโอกาสที่จะเกิด cardiovascular disease

ในทางตรงกันข้ามหากความดันโลหิตตอน nighttime มีการลดลงอย่างมาก (ลดลงมากกว่า 20%) เมื่อเทียบกับความดันโลหิตตอนกลางวัน ลักษณะนี้จะเรียกว่าเป็น extreme-dipper โดยในผู้ป่วยสูงอายุมักจะพบร่วมกับ asymptomatic cerebrovascular disease และเพิ่มความเสี่ยงต่อ stroke ตลอดจนการเสื่อมลงของ cognitive function

ความเสี่ยงในกลุ่ม extreme-dipper นี้ยังไม่ชัดเจนว่าเกิดจากการลดลงของ nighttime BP มากเกินไป หรือจาก morning surge ของความดันโลหิตในตอนตื่นนอน

มีการศึกษาผู้ป่วยอายุน้อยที่มีความดันเฉลี่ยในเวลา 24 ชั่วโมงเป็นปกติ แต่มีลักษณะเป็น non-dippers/risers และ extreme dippers พบว่ากลุ่มดังกล่าวมีความเสี่ยงที่จะตรวจพบ coronary calcium มากกว่ากลุ่ม dipper ถึง 4 เท่า⁽¹⁷⁾

ในผู้ที่ทำงานตอนกลางคืน แต่นอนหลับตอนกลางวัน ความดันโลหิตตอนกลางคืนจะลดลงไม่มากเท่าการนอนหลับตอนกลางคืน เพราะการทำงานของระบบ sympathetic จะลดลงไม่มากเท่าการนอนกลางวัน ดังนั้นผู้ที่ทำงานกลางคืนจึงมักจะเป็นกลุ่ม non-dipper เป็นส่วนใหญ่

เอกสารอ้างอิง

1. Whelton PK, Carrey RM, Aronow WA, Casey Jr DE, Collin KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American heart association Task Force on clinical practice guidelines. *Circulation* 2017;138(17):e426-83.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-104.
3. National Institute for Healthcare Excellence Hypertension in adults: diagnosis and management at. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.
4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. International society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334-57.
5. Umemura S, Arima H, Arima S, Asayama K, Dohi Y, Hirooka Y, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertension Research* 2019;42:1235-1481.
6. Pickering TG, Shimbo D, Haas D. Ambulatory blood-pressure monitoring. *N Engl J Med* 2006;354:2368-2374.
7. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battiatelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:786-792.
8. Satoh M, Asayama K, Kikuya M, Inoue R, Metoki H, Hosaka M, et al. Long-term stroke risk due to partial white-coat or masked hypertension based on home and ambulatory blood pressure measurements. The Ohasama Study. *Hypertension* 2016;67:48-55.
9. Fujiwara T, Matsumoto C, Asayama K, Ohkubo T, Hoshide S. Are the cardiovascular outcomes of participants with white-coat hypertension poor compared to those of participants with normotension? A systemic review and meta-analysis. *Hypertension Research* 2019;42:825-833.
10. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension. A systemic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;170:853-862.
11. Kario K, Shimada K, Scheartz JE, Matsuo T, Hoshide S, Pickering TG. Silent and clinically overt stroke in older Japanese subjects with white-coat and sustained hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:238-245.
12. Banegas JR, Ruilope LM, de al Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure measurements and mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509-1520.
13. Kario K, Pickering TG, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation* 2003;107:1401-1406.
14. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressure surge and a nocturnal blood pressure decline. The Ohasama study. *Hypertension* 2006;47:149-154.

15. Michiaki N, Satoshi H, Joji I, Kazuyuki S, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens* 2008;26:1636-41.
16. Yano Y, Inokuchi T, Hoshide S, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Association of poor physical function and cognitive dysfunction with high nocturnal blood pressure level in treated elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2011;24:285-291.
17. Viera AJ, Lin FC, Hinderliter AL, Shimbo D, Person SD, Pletcher MJ, et al. Nighttime blood pressure dipping in young adults and coronary artery calcium 10-15 years later. *Hypertension* 2012;59:1157-1163.

บทที่ 3

Natural history of untreated and uncontrolled hypertension

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงรณัญญา บุญยศิรินันท์
สาขาวิชาแพทยวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

1. คำนำ
2. ความชุกของความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาแต่ไม่ได้ตามเป้าหมาย
3. สาเหตุของความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาแต่ควบคุมไม่ได้
4. ความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาแต่ควบคุมไม่ได้ต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด
5. ความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาแต่ควบคุมไม่ได้และอัตราการเสียชีวิต
6. บทสรุป

1. คำนำ

ความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษา (Untreated hypertension) หรือได้รับการรักษาแต่ไม่ได้ตามเป้าหมาย (uncontrolled hypertension) ยังคงเป็นปัญหาสำคัญในประเทศไทยและทั่วโลก นอกจากนี้ยังมีผลต่อพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ทั้งอัตราการเสียชีวิต และการเกิดผลแทรกซ้อนที่สูงขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาและควบคุมได้ตามเป้าหมาย (controlled hypertension)

2. ความชุกของความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาแต่ไม่ได้ตามเป้าหมาย

ถึงแม้จะมีการพัฒนาของระบบสาธารณสุขดีขึ้นรวมถึงการมีความก้าวหน้าในการรักษาที่เพิ่มขึ้น ความชุกของความดันโลหิตสูงที่ยังไม่ได้รับการรักษาทั่วโลกยังคงสูงถึงร้อยละ 21 ถึง 75⁽¹⁻³⁾ ข้อมูลในประเทศไทยจาก National Health Examination Survey ครั้งที่ 5 ในปีพ.ศ. 2556 ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงทั้งหมด 13,200,000 ราย มีผู้ป่วยที่ทราบว่าตัวเองเป็นโรคความดันโลหิตสูง (aware hypertension) จำนวน 7,300,000 ราย คิดเป็นร้อยละ 55.3 มีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา (treated hypertension) จำนวน 6,400,000 ราย คิดเป็นร้อยละ 48.5 และมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยที่ควบคุมได้ตามเป้าหมายเพียง 3,900,000 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.5 ดังรูปที่ 1

รูปที่ 1 จำนวนผู้ป่วยไทยที่ทราบว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงได้รับการรักษา และได้รับการรักษาโดยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายจาก National Health Examination Survey ครั้งที่ 5

เมื่อเทียบข้อมูลระหว่างผู้ป่วยเพศชายและเพศหญิง ผู้ป่วยเพศชายที่ไม่ทราบว่าตัวเองมีความดันโลหิตสูงมากกว่าผู้หญิง ในขณะที่เพศหญิงมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษามากกว่า และมีผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาและควบคุมได้

รูปที่ 2 จำนวนผู้ป่วยไทยเพศชายที่ทราบว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงได้รับการรักษา และได้รับการรักษาโดยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายจาก National Health Examination Survey ครั้งที่ 5

รูปที่ 3 จำนวนผู้ป่วยไทยเพศหญิงที่ทราบว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงได้รับการรักษา และได้รับการรักษาโดยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายจาก National Health Examination Survey ครั้งที่ 5

ปัญหาหลักของการดูแลรักษาโรคความดันโลหิตสูงในประเทศไทย คือการที่ผู้ป่วยไม่ได้ตระหนักว่าเป็นโรค และการที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย อย่างไรก็ตาม พบว่าแนวโน้มของการไม่ตระหนักถึงการเป็นโรคของผู้ป่วยลดลงจากร้อยละ 72.4 ในปีพ.ศ. 2547 เหลือร้อยละ 44.7 ในปีพ.ศ. 2557 และสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาและสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ ตามเป้าหมาย 140/90 มิลลิเมตรปรอทเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 8.6 ในปีพ.ศ. 2547 เป็นร้อยละ 29.7 ในปีพ.ศ. 2557⁽⁴⁾

3. สาเหตุของความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาแต่ควบคุมไม่ได้ อาจเกิดได้จากหลายสาเหตุดังต่อไปนี้

3.1 การไม่ให้ความสำคัญในการไปรับการตรวจเช็คสุขภาพ เช่น การวัดความดันโลหิต ทำให้ไม่ทราบว่าตัวเองมีความดันโลหิตที่สูง และไม่ได้ให้ความสำคัญในการรักษาทั้งการปรับพฤติกรรม การรับประทานยา การออกกำลังกาย การลดน้ำหนัก และการรับประทานยา

3.2 การรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ (Poor compliance) เป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยสำหรับการที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ โดยในการศึกษาพบถึงร้อยละ 36⁽⁵⁾ นอกจากนั้นการที่ต้องรับประทานยาหลายเม็ด (polypills) เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาไม่ครบได้ ไม่ว่าจะเป็นยาลดความดันโลหิตหลายตัว หรือยาสำหรับรักษาโรคอื่นร่วมด้วย เช่น ยาลดไขมัน ยาลดน้ำตาล ยาต้านเกล็ดเลือด ยาละลายลิ่มเลือด มีข้อมูลชัดเจนว่าการรับประทานยาหลายตัวมีผลอย่างชัดเจนต่อการรับประทานยาไม่ครบ ยิ่งจำนวนเม็ดยาเพิ่มขึ้น ยิ่งส่งผลต่อโอกาสการลืมยาที่มากขึ้น

3.3 แพทย์ไม่ได้สั่งยาที่เพียงพอในการควบคุมความดันโลหิต (physician inertia) ข้อมูลจากการศึกษาที่เป็น randomized controlled trial และ registry พบว่าผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเพียง 1 ใน 3 เท่านั้นที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ด้วยยาเพียงตัวเดียว อีก 1 ใน 3 ต้องใช้ยาลดความดันโลหิต 2 ตัว และอีก 1 ใน 3 ต้องใช้ยาความดันโลหิตตั้งแต่ 3 ตัวขึ้นไป ในการศึกษาพบว่า การที่ควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ตามเป้าหมาย เกิดจากการได้รับยาไม่เพียงพอถึงร้อยละ 70⁽⁶⁾

3.4 ความดันโลหิตสูง ชนิด resistant หรือความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hypertension) ซึ่งจะมีการกล่าวถึงในบทต่อไป

4. ความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาแต่ควบคุมไม่ได้ ต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด

โรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ส่งผลให้เกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดได้หลายโรค ทั้งโรคของหัวใจ หลอดเลือด และสมอง

4.1 โรคหัวใจที่เกิดจากโรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมได้ไม่ีอาจส่งผลให้เกิดโรคหัวใจได้หลายชนิด ได้แก่

4.1.1 โรคหลอดเลือดแดงหัวใจตีบ (coronary artery disease; CAD) ความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักของโรคหลอดเลือดแดงหัวใจตีบ⁽⁷⁾ โดยในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction; AMI) พบว่า โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายมีผลมาจากความดันโลหิตสูงถึงร้อยละ 25-30⁽⁸⁾

นอกจากนี้การควบคุมความดันโลหิตให้ดี ช่วยลดการเกิดโรคหลอดเลือดแดงหัวใจตีบอย่างชัดเจน โดยข้อมูลจากการศึกษา meta-analysis พบว่า การลดความดันโลหิตค่าบนลง 10 มิลลิเมตรปรอท สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดแดงหัวใจตีบลงถึงร้อยละ 17⁽⁹⁾ ยังพบว่าการลดเป้าหมายความดันโลหิตค่าบนลงไปน้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตค่าล่างลงไปน้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงหัวใจตีบได้ดีขึ้น^(4, 7, 10-12)

มีการศึกษา cohort ในประชากร 1,250,000 ราย ติดตามไปเฉลี่ย 5.2 ปี พบว่าความดันโลหิตค่าบนที่เพิ่มขึ้นทุก 20 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตค่าล่างที่เพิ่มขึ้นทุก 10 มิลลิเมตรปรอท มีค่า hazard ratio 1.29 (1.25-1.34) และ 1.21 (1.17-1.26) ในการเพิ่มการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายตามลำดับ⁽¹³⁾ อีกการศึกษาพบว่า การลดความดันโลหิตค่าบนลง 9 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตค่าล่างลดลง 4.8 มิลลิเมตรปรอท สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดแดงหัวใจตีบลงร้อยละ 18 โดยมีค่า number needed to treat (NNT) 118 ราย⁽¹⁴⁾

4.1.2 โรคหัวใจล้มเหลว (Heart failure)

ความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคหัวใจล้มเหลว⁽¹³⁾ และในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวส่วนใหญ่มีประวัติโรคความดันโลหิตสูงมาก่อน โดยความดันโลหิตสูงเพิ่มโอกาสเกิดโรคหัวใจล้มเหลวชนิดที่การบีบตัวของหัวใจปกติ (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) และโรคหัวใจล้มเหลวชนิดที่การบีบตัวของหัวใจลดลง (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) ส่วนใหญ่พบโรคหัวใจล้มเหลวชนิดที่การบีบตัวของหัวใจปกติบ่อยกว่า และพบในระยะต้นกว่า เนื่องจากความดันโลหิตสูงที่ควบคุมได้ไม่ดีเป็นเวลานาน ทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนา (left ventricular hypertrophy; LVH) ส่งผลให้การคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (diastolic dysfunction) โดยการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (systolic function) ยังปกติ ยกเว้นในระยะท้ายของโรคอาจมีการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจที่ลดลงได้ หรือการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจที่ลดลงอาจเกิดจากภาวะอื่น เช่น โรคหลอดเลือดแดงหัวใจตีบที่อาจเกิดร่วมกับโรคความดันโลหิตสูงได้ดังที่กล่าวไว้ข้างต้น นอกจากนี้ความดันโลหิตสูงยังทำให้ความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดงลดลง (aortic stiffening) ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับหัวใจห้องบนซ้ายโต⁽¹⁵⁾ และโรคหัวใจล้มเหลวได้

จากการศึกษาพบว่าความดันโลหิตค่าบนที่เพิ่มขึ้น 20 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตค่าล่างที่เพิ่มขึ้น 10 มิลลิเมตรปรอท เพิ่มการเกิดโรคหัวใจล้มเหลวด้วยค่า hazard ratio 1.27 (1.23-1.32) และ 1.23 (1.19-1.28) ตามลำดับ⁽¹³⁾

นอกจากนี้ยังมีข้อมูลชัดเจนว่าการควบคุมความดันโลหิตช่วยลดการเกิดโรคหัวใจล้มเหลว โดยพบว่าการลดความดันโลหิตค่าบนลงทุก 10.6 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตค่าล่างลงทุก 4.8 มิลลิเมตรปรอท สามารถลดการเกิดโรคหัวใจล้มเหลวได้ถึงร้อยละ 45 โดยมีค่า NNT เพียง 81 ราย⁽¹⁴⁾

4.1.3 โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation

ความดันโลหิตสูงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะหลายชนิด โดยเฉพาะ atrial fibrillation⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ แม้กระทั่งในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงกว่าปกติแต่ยังไม่ถึงเกณฑ์วินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง (high normal blood pressure) ก็ยังเพิ่มโอกาสการเกิดโรค atrial fibrillation^(20, 21)

โดยความดันโลหิตสูงทำให้การคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติดังที่กล่าวมาแล้ว ทำให้ left ventricular filling pressure สูงขึ้น ส่งผลให้หัวใจห้องบนซ้ายโต เกิดภาวะ remodeling และเกิดพังผืด (fibrosis) ขึ้น ส่งผลให้เกิดโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ขึ้นได้

การเกิด atrial fibrillation โดยเฉพาะเมื่ออัตราการเต้นหัวใจเร็วจะเป็นปัจจัยกระตุ้น (precipitating factor) ของการเกิดโรคหัวใจล้มเหลว ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลวที่มีการคลายตัวของหัวใจผิดปกติ และชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจผิดปกติ นอกจากนี้ถ้าผู้ป่วยโรค atrial fibrillation มีอัตราการเต้นหัวใจเร็วแบบต่อ

เนื่องเป็นระยะเวลานานอาจเป็นสาเหตุของโรคหัวใจล้มเหลวชนิดที่มีการบีบตัวผิดปกติที่เกิดจากหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia-induced cardiomyopathy) นอกจากผลแทรกซ้อนของ atrial fibrillation ต่อหัวใจห้องล่างซ้ายแล้ว การพบ atrial fibrillation ยังทำให้เกิดลิ่มเลือดในหัวใจห้องบนซ้าย ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงสมองชนิด cerebral embolism หรืออาจเกิดลิ่มเลือดไปอุดตันที่หลอดเลือดแดงต่าง ๆ เช่น หลอดเลือดแดงขา หรือหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงลำไส้ได้ด้วย การที่ผู้ป่วยโรค atrial fibrillation มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด cerebral embolism ดังจะมีโรคความดันโลหิตสูงนับเป็นแต้มในการคำนวณ CHA₂DS₂-VASC score ซึ่งเป็น score ในการคำนวณความเสี่ยงว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดลิ่มเลือดไปอุดตันที่หลอดเลือดแดงต่าง ๆ โดยเฉพาะที่หลอดเลือดแดงสมองและความจำเป็นที่ต้องรับประทานยาละลายลิ่มเลือด (anticoagulant)^(22, 23) ในทางตรงข้ามโรคความดันโลหิตสูงนับเป็นแต้มในการคำนวณ HAS-BLED SCORE ซึ่งเป็น score ในการคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกด้วยเช่นกัน^(22, 23)

4.2 โรคสมองที่เกิดจากโรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ดี

4.2.1 โรคหลอดเลือดสมองชนิด ischemic stroke ความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดของโรคหลอดเลือดสมองทั้งชนิด ischemia stroke และ hemorrhagic stroke⁽²⁴⁾ ความดันโลหิตสูงโดยเฉพาะรายที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาแต่ควบคุมไม่ได้ตามเป้าหมาย เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ โดยความดันโลหิตค่าบนที่เพิ่มขึ้นทุก 20 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตค่าล่างที่เพิ่มขึ้นทุก 10 มิลลิเมตรปรอท เพิ่มการเกิดโรค ischemic stroke ด้วยค่า hazard ratio 1.35 (1.28-1.42) และ 1.30 (1.23-1.38) ตามลำดับ⁽¹³⁾

4.2.2 โรคหลอดเลือดสมองชนิด intracerebral hemorrhage ความดันโลหิตสูงนอกจากเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรค intracerebral hemorrhage แล้วยังทำให้ขนาดของเลือดออกขยายใหญ่ขึ้น และโอกาสฟื้นคืนกลับมาปกติต่ำกว่าผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้^(25, 26)

4.2.3 โรคสมองเสื่อม

การมีความดันโลหิตสูงในวัยกลางคน เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อความจำที่ลดลง (cognitive dysfunction) และสมองเสื่อม ทั้ง Alzheimer's disease และ vascular dementia ในวัยสูงอายุ⁽²⁷⁻³⁰⁾ ข้อมูลสำหรับประโยชน์ของการควบคุมความดันโลหิตต่อโรคสมองเสื่อมยังค่อนข้างน้อย มีการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าการลดความดันโลหิตช่วยลดโรคสมองเสื่อมลงร้อยละ 9⁽³¹⁾

4.3 โรคหลอดเลือดแดงขาส่วนปลาย (Lower extremity arterial disease; LEAD)

โรคความดันโลหิตสูง เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงขาส่วนปลายตีบ เช่นเดียวกันกับการตีบของหลอดเลือดแดงบริเวณอื่น เช่น หลอดเลือดแดงหัวใจ หลอดเลือดแดงสมอง⁽³²⁾ โดยระยะแรกอาจจะไม่มีอาการ แต่สามารถตรวจพบโดยการวัดค่า ankle-brachial index (ABI) ที่ลดลง ถ้าเป็นมากขึ้นอาจมีอาการปวดตอนเดิน (claudication) อาจมีการขาดเลือดไปเลี้ยงของอวัยวะส่วนปลาย (limb ischemia) หรือมีแผลได้

5. ความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาแต่ควบคุมไม่ได้ และอัตราการเสียชีวิต

ความดันโลหิตสูงเป็นส่วนประกอบสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ข้อมูลทั่วโลกในปี พ.ศ. 2557 พบว่าความดันโลหิตสูงสัมพันธ์กับการเสียชีวิตถึงเกือบ 10 ล้านรายต่อปี โดยเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจตีบถึง 4.9 ล้านรายต่อปี โรคหลอดเลือดสมองชนิด intracerebral hemorrhage 2 ล้านรายต่อปี และโรคหลอดเลือดสมองชนิด ischemic stroke 1.5 ล้านรายต่อปี⁽³³⁾

มีการศึกษาพบว่าความดันโลหิตค่าบนที่เพิ่มขึ้นทุก 20 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตค่าล่าง ที่เพิ่มขึ้นทุก 10 มิลลิเมตรปรอท เพิ่มการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดแดงหัวใจตีบด้วยค่า hazard ratio 1.26 (1.19-1.34) และ 1.21 (1.14-1.29) ตามลำดับ⁽¹³⁾

นอกจากนั้นพบว่าการลดความดันโลหิตค่าบนลง 9 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิตค่าล่างลดลง 4.8 มิลลิเมตรปรอท ลดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause death) ลงร้อยละ 11 ด้วยค่า NNT 124 และลดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular death) ลงร้อยละ 20 ด้วยค่า NNT 134⁽¹⁴⁾

6. บทสรุป

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาแต่ควบคุมไม่ได้ตามเป้าหมาย มีพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ดี โดยเพิ่มการเกิดผลแทรกซ้อนด้านหัวใจและหลอดเลือด ทั้งที่ยังไม่แสดงอาการ (subclinical) และที่แสดงอาการทางคลินิกแล้ว โดยพบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนระหว่างระดับความดันโลหิตและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ไม่ว่าจะเป็นผลแทรกซ้อนทางโรคหัวใจ ได้แก่ โรคหลอดเลือดแดงหัวใจตีบ โรคหัวใจล้มเหลว โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ผลแทรกซ้อนทางโรคสมอง ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง และโรคสมองเสื่อม และผลแทรกซ้อนทางโรคหลอดเลือดแดงขาส่วนปลาย

นอกจากนี้ยังพบว่า การลดความดันโลหิตทั้งค่าบนและค่าล่าง สามารถลดผลแทรกซ้อนดังกล่าวได้ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องดูแลรักษาผู้ป่วยให้ได้เป้าหมายความดันโลหิตตามที่กำหนด รวมถึงการควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นที่พบร่วมด้วย เช่น โรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง

Reference

1. Appleton SL, Neo C, Hill CL, Douglas KA, Adams RJ. Untreated hypertension: prevalence and patient factors and beliefs associated with under-treatment in a population sample. J Hum Hypertens. 2013;27(7):453-62.
2. McAlister FA, Wilkins K, Joffres M, Leenen FH, Fodor G, Gee M, et al. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. Cmaj. 2011;183(9):1007-13.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. Jama. 2003;289(18):2363-9.
4. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562. เชียงใหม่: ทรिक อินค์; 2562.

5. Vidal-Petiot E, Greenlaw N, Ford I, Ferrari R, Fox KM, Tardif JC, et al. Relationships Between Components of Blood Pressure and Cardiovascular Events in Patients with Stable Coronary Artery Disease and Hypertension. *Hypertension*. 2018;71(1):168-76.
6. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72(5):e53-e90.
7. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
9. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957-67.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
11. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
13. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014;383(9932):1899-911.
14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2285-95.
15. Janwanishstaporn S, Boonyasirinant T. Correlation between aortic stiffness and left atrial volume index in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(2):160-5.
16. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Europace*. 2017;19(6):891-911.
17. Manolis A, Doulamas M, Poulimenos L, Kallistratos M, Mancia G. The unappreciated importance of blood pressure in recent and older atrial fibrillation trials. *J Hypertens*. 2013;31(11):2109-17; discussion 17.
18. Laukkanen JA, Khan H, Kurl S, Willeit P, Karppi J, Ronkainen K, et al. Left ventricular mass and the risk of sudden cardiac death: a population-based study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(6):e001285.

19. Lip GY. Atrial Fibrillation in Patients With Hypertension: Trajectories of Risk Factors in Yet Another Manifestation of Hypertensive Target Organ Damage. *Hypertension*. 2016;68(3):544-5.
20. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009;119(16):2146-52.
21. Grundvold I, Skretteberg PT, Liestøl K, Erikssen G, Kjeldsen SE, Arnesen H, et al. Upper normal blood pressures predict incident atrial fibrillation in healthy middle-aged men: a 35-year follow-up study. *Hypertension*. 2012;59(2):198-204.
22. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.
23. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr., et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(1):104-32.
24. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
25. Diao D, Wright JM, Cundiff DK, Gueyffier F. Pharmacotherapy for mild hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(8):Cd006742.
26. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, et al. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study. *Stroke*. 2013;44(7):1846-51.
27. Emdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G, Kiran A, Conrad N, Callender T, et al. Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia: Evidence From a Primary Care Registry and a Cohort Study of Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke*. 2016;47(6):1429-35.
28. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011;58(1):22-8.
29. Sierra C, De La Sierra A, Salamero M, Sobrino J, Gómez-Angelats E, Coca A. Silent cerebral white matter lesions and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2004;17(6):529-34.
30. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg SM, Knopman D, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia including Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):710-7.
31. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(6):1073-82.
32. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
33. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1923-94.

บทที่ 6

Genetics of Hypertension

พศ.พญ.วรพภา มโนสร้อย
หน่วยต่อมไร้ท่อ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

Monogenic hypertension (secondary hypertension)

Polygenic hypertension (Essential hypertension)

ปัจจุบันพบว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงกลุ่มหนึ่งที่ตรวจไม่พบความเสี่ยงต่อการเกิดความดันโลหิตสูงหรือได้รับการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงขณะอายุน้อย ซึ่งสาเหตุหลักในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรม โดยพบว่าประมาณ 30-50% ของจำนวนผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั้งหมดมีประวัติความดันโลหิตสูงในครอบครัว⁽¹⁾ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมบางอย่างจะมีการตอบสนองต่อยาบางกลุ่มได้ดีกว่า⁽²⁾ ดังนั้นการศึกษาเรื่องพันธุกรรมกับภาวะความดันโลหิตสูงนั้นมีความสำคัญในแง่ของการให้การวินิจฉัยและการเลือกให้การรักษาแบบจำเพาะต่อบุคคล (personalized medicine) ในอนาคต โดยความสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรมและการเกิดความดันโลหิตสูงสามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ กลุ่ม monogenic hypertension (secondary hypertension) และ polygenic hypertension (essential hypertension)

1. Monogenic hypertension (secondary hypertension)

ภาวะ monogenic hypertension หรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า secondary hypertension เกิดจากการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนส์เพียงหนึ่งตำแหน่งของยีนส์ (single gene mutation) ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง โดยบางรายอาจมีความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรงได้ ซึ่งอุบัติการณ์ของ monogenic พบได้ประมาณ 30% ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม⁽³⁾ การวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่ม monogenic hypertension ได้นั้นมีความสำคัญอย่างมาก เนื่องจากผู้ป่วยบางรายสามารถตอบสนองต่อการรักษาที่จำเพาะหรือยาลดความดันโลหิตที่จำเพาะได้เป็นอย่างดี นอกจากนี้แพทย์ผู้รักษายังสามารถให้การตรวจวินิจฉัยและตรวจคัดกรองสมาชิกภายในครอบครัวก่อนที่จะมีอาการของความดันโลหิตสูงรุนแรงได้

ปัจจุบันสามารถพบภาวะ monogenic hypertension ได้ 12 กลุ่มอาการ ดังต่อไปนี้ (ตารางที่ 1)

1.1 Glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA)

ภาวะนี้เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Familial hyperaldosteronism type I มีการถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์แบบ autosomal dominant ภาวะนี้เกิดจาก chimeric gene ระหว่าง *CYP11B1* (11 β -hydroxylase) และ *CYP11B2* (aldosterone synthase) ซึ่งอยู่ตำแหน่งใกล้เคียงกันที่โครโมโซม 8q24.3 กล่าวคือ ในภาวะปกติ aldosterone จะสร้างมาจากชั้น zona glomerulosa ซึ่งควบคุมด้วย angiotensin II และ cortisol สร้างมาจากชั้น zona fasciculata ซึ่งควบคุมด้วย ACTH เมื่อเกิด chimeric gene ขึ้น คือมีการ crossover ระหว่าง *CYP11B1* (ทำหน้าที่สร้าง cortisol) และ *CYP11B2* ทำให้กระบวนการควบคุมการสร้าง aldosterone ถูกควบคุมด้วย ACTH แทนที่จะเป็น angiotensin II ทำให้ผู้ป่วยมีการสร้าง aldosterone มากขึ้น เกิดภาวะความดันโลหิตสูงและระดับโพแทสเซียมต่ำได้⁽⁴⁾ โดยภาวะนี้มักพบในผู้ป่วยอายุน้อยหรือในเด็กทารก โดยพบว่าส่วนใหญ่มักได้รับการวินิจฉัยที่อายุน้อยกว่า 21 ปีและส่วนใหญ่มักไม่มีระดับโพแทสเซียมต่ำ ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรงและประมาณ 11-18% ของผู้ป่วยเหล่านี้มักมีภาวะ intracerebral hemorrhage ร่วมด้วย อัตราการเสียชีวิตขณะอายุน้อย (31.7 ± 11.3 ปี) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ค่อนข้างสูงถึง 61%⁽⁵⁾

ตารางที่ 1 แสดงกลุ่มอาการ monogenic hypertension

กลุ่มอาการ	ความผิดปกติของยีนส์	การถ่ายทอดทางพันธุกรรม
Glucocorticoid remediable aldosteronism (Familial hyperaldosteronism type I)	CYP11B2	Autosomal dominant
Gordon syndrome (Pseudohypoaldosteronism type II)	WNK1, WNK4, KLHL3, CUL3	Autosomal recessive หรือ autosomal dominant
Familial hyperaldosteronism type II	CLCN2	Autosomal dominant
Familial hyperaldosteronism type III	KCNJ5	Autosomal dominant
Familial hyperaldosteronism type IV	CACNA1H	Autosomal dominant
Primary aldosteronism with seizures and neurologic abnormalities syndrome (PASNA)	CACNA1D	Autosomal dominant
Liddle syndrome	SCNN1B, SCNN1G	Autosomal dominant
Apparent mineralocorticoid excess	HSD11B2	Autosomal recessive
Hypertension and brachydactyly syndrome (Bilginturan syndrome)	PDE3A	Autosomal dominant
Autosomal dominant hypertension with exacerbation in pregnancy (Geller syndrome)	NR3C2	Autosomal dominant
Congenital adrenal hyperplasia	CYP11B1 CYP17A1	Autosomal recessive
Familial pheochromocytoma	KIF1B, SDHB, TMEM127, VHL, RET, SDHD, MAX, etc.	Autosomal dominant

การตรวจวินิจฉัยสามารถทำได้โดยตรวจระดับ aldosterone และ renin ซึ่งจะพบ aldosterone ที่สูงขึ้น และระดับ renin ที่ต่ำลงและพบ aldosterone/renin ratio ที่มากกว่า 30 ng/dL per ng/(mL.hr) ร่วมกับการทำ dexamethasone suppression test และเจาะระดับ aldosterone ซึ่งจะพบว่าระดับ aldosterone ลดต่ำลงหลังได้ dexamethasone นอกจากนี้ควรทำการตรวจคัดกรองภาวะ intracerebral hemorrhage ด้วยการทำ computed tomography หรือ magnetic resonance angiography ทุกๆ 5 ปี ตั้งแต่ผู้ป่วยเข้าสู่วัยรุ่น⁽⁶⁾

หลักการรักษา คือ การให้ glucocorticoid เพื่อไปยับยั้ง ACTH ไม่ให้สามารถกระตุ้นการสร้าง aldosterone หากผู้ป่วยได้รับ glucocorticoid แล้วยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ ควรให้ mineralocorticoid receptor antagonist เช่น spironolactone หรือ second-line agent เช่น sodium epithelium antagonist เช่น triamterene หรือ amiloride ร่วมด้วย⁽⁶⁾

1.2 Gordon syndrome

ภาวะนี้เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Pseudohypoaldosteronism type II มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมส่วนใหญ่แบบ autosomal dominant หรือ autosomal recessive สำหรับการกลายพันธุ์บางชนิด ภาวะนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ของ *WNK4* ที่โครโมโซม 17q21.1 หรือ *WNK1* ที่โครโมโซม 12p12.3 การกลายพันธุ์ของ *WNK* ทำให้การทำงานของ $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ co-transporter (NCC) เพิ่มมากขึ้นที่ distal convoluted tubule ทำให้เกิดภาวะ hyperchloremic metabolic acidosis เมื่อโซเดียมได้รับการดูดซึมมากขึ้นที่ distal convoluted tubule ทำให้การทำงานของ epithelial sodium channel (ENaC) ทำงานได้ลดลงและทำให้ ROMK ซึ่งทำหน้าที่ขับโพแทสเซียมออกจะทำงานได้ลดลง ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมสูง⁽⁷⁾ ผู้ป่วยมักมาด้วยอาการความดันโลหิตสูง เลือดเป็นกรด และมีระดับโพแทสเซียมสูง ผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะ hypercalciuria ร่วมด้วยซึ่งทำให้เกิดนิ่วในท่อไต หรือกระดูกพรุนได้ ซึ่งกระบวนการเกิดยังไม่ทราบชัดเจน⁽⁸⁾ โดย Gordon syndrome มักให้การวินิจฉัยในช่วงวัยรุ่นหรือวัยผู้ใหญ่ โดยอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยคือ 27 ปี⁽⁹⁾

การตรวจวินิจฉัย Gordon syndrome ที่แม่นยำสามารถทำได้โดยการตรวจทางพันธุกรรม (genetic testing) ร่วมกับการซักประวัติในครอบครัว การตรวจระดับ aldosterone อาจอยู่ในระดับปกติหรือสูงได้เนื่องจากผู้ป่วยมีระดับโพแทสเซียมที่สูงทำให้กระตุ้นการหลั่ง aldosterone มากขึ้น⁽¹⁰⁾

หลักการรักษา Gordon syndrome คือการให้ thiazide ขนาดต่ำซึ่งสามารถยับยั้ง NCC ได้โดยตรง โดยพบว่าสามารถช่วยลดความดันโลหิตและแก้ไขระดับโพแทสเซียมและภาวะเลือดเป็นกรดได้ นอกจากนี้ควรแนะนำให้ผู้ป่วยจำกัดการรับประทานเกลือร่วมด้วย⁽¹¹⁾

1.3 Familial hyperaldosteronism type II

ภาวะนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant พบได้ค่อนข้างน้อย ภาวะนี้เกิดจากการกลายพันธุ์ของ *CLCN2* ที่โครโมโซม 3q27.1 การกลายพันธุ์ของยีนนี้ทำให้เซลล์เกิดการ depolarization มากขึ้นทำให้เกิดการสร้าง aldosterone ที่มากขึ้น อาการโดยทั่วไปอาจแยกจากผู้ป่วย primary aldosteronism ทั่วไป กล่าวคือ จะพบภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับระดับโพแทสเซียมต่ำ และภาวะนี้ต่างจาก GRA คือ ระดับ aldosterone ไม่สามารถถูกยับยั้งได้ด้วย dexamethasone การวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติในครอบครัว และการตรวจทางพันธุกรรมสำหรับการกลายพันธุ์ของ *CLCN2* การตรวจวัดระดับ aldosterone จะพบว่ามีค่าสูงขึ้นร่วมกับมีระดับ renin ที่ต่ำลง การทำ computerized tomography (CT) จะพบ bilateral adrenal adenomas ได้ สำหรับหลักการรักษานั้นควรให้ยาลดความดันกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists เช่น spironolactone หรือทำการผ่าตัดต่อหมวกไตในผู้ที่มีอาการรุนแรงและไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้⁽¹²⁾

1.4 Familial hyperaldosteronism type III

ภาวะนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant เกิดจากการกลายพันธุ์ของ *KCNJ5* ที่โครโมโซม 11q24.3 ซึ่งควบคุมการสร้าง potassium channel การกลายพันธุ์นี้ทำให้ potassium channel เกิดการไหลผ่านของโซเดียมเข้ามามากขึ้น และทำให้เซลล์เกิดการ depolarization และกระตุ้นการสร้าง aldosterone ภาวะนี้มักพบในผู้ป่วยอายุน้อย ภาวะนี้ต่างจาก GRA คือ ระดับ aldosterone ไม่สามารถถูกยับยั้งได้ด้วย dexamethasone ผู้ป่วยมักมีความดันโลหิตสูงมากและมีระดับโพแทสเซียมต่ำมาก การตรวจ

วินิจฉัยอาศัยการซักประวัติครอบครัวร่วมกับการตรวจทางพันธุกรรมสำหรับการกลายพันธุ์ของ *KCNJ5* การตรวจระดับ aldosterone จะพบว่ามีค่าสูงขึ้นร่วมกับมีระดับ renin ที่ต่ำลง การทำ CT จะพบ bilateral adrenal adenomas ขนาดใหญ่มากได้ สำหรับหลักการรักษาที่ควรให้ยาลดความดันกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists เช่น spironolactone หรือทำการผ่าตัดต่อมหมวกไตหากความดันโลหิตไม่สามารถควบคุมได้⁽¹³⁾

1.5 Familial hyperaldosteronism type IV

ภาวะมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ภาวะนี้พบได้ค่อนข้างน้อย เกิดจากการกลายพันธุ์ของ *CACNA1H* ที่โครโมโซม 16p13.3 ซึ่งควบคุมการสร้าง calcium channel ซึ่งเมื่อมีการทำงานมากขึ้นทำให้มีการเปิดของ calcium channel และ ทำให้มีการไหลของแคลเซียมเข้ามาในเซลล์มากขึ้นเกิดภาวะ depolarization ของเซลล์และกระตุ้นการสร้าง aldosterone มากขึ้น อาการแสดงของภาวะนี้คล้ายกับผู้ป่วย familial hyperaldosteronism กลุ่มอื่นๆ คือ มีระดับความดันโลหิตสูงร่วมกับระดับโพแทสเซียมต่ำ นอกจากนี้อาจพบภาวะสติปัญญาบกพร่องและพัฒนาการช้าในผู้ป่วยบางรายได้ การตรวจวินิจฉัยอาศัยการซักประวัติครอบครัวร่วมกับการตรวจทางพันธุกรรมสำหรับการกลายพันธุ์ของ *CACNA1H* การตรวจระดับ aldosterone จะพบว่ามีค่าสูงขึ้นร่วมกับมีระดับ renin ที่ต่ำลง การรักษาขึ้นกับระดับความรุนแรงของโรค หากสามารถควบคุมได้ง่ายอาจพิจารณาให้ยาในกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists หรือหากเป็นรุนแรงให้ทำการผ่าตัดต่อมหมวกไต⁽¹²⁾

1.6 Primary aldosteronism with seizures and neurologic abnormalities syndrome (PASNA)

ภาวะนี้พบน้อยมาก มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของ *CACNA1D* ที่โครโมโซม 3p14.3 ซึ่งควบคุมการสร้าง calcium channel ซึ่งเมื่อมีการทำงานมากขึ้นทำให้มีการเปิดของ calcium channel และ ทำให้มีการไหลของแคลเซียมเข้ามาในเซลล์มากขึ้นเกิดภาวะ depolarization ของเซลล์และกระตุ้นการสร้าง aldosterone มากขึ้น มักได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่ในวัยทารก ผู้ป่วยจะมีภาวะความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรง ร่วมกับระดับโพแทสเซียมต่ำและมีอาการทางระบบประสาท เช่น ชัก หรือ cerebral palsy ร่วมด้วย เนื่องจากรายงานผู้ป่วยกลุ่มนี้น้อย แนวทางการรักษาจึงยังไม่ชัดเจน⁽¹²⁾

1.7 Liddle syndrome

ภาวะนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant เกิดจากการกลายพันธุ์ของ *SCNN1B*, *SCNN1G* ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง ENaC beta และ gamma subunits ซึ่งทำให้มีการทำงานเพิ่มมากขึ้นของ ENaC ทำให้มีการดูดซึมโซเดียมเข้ามามากขึ้นเกิดปริมาณ volume ในร่างกายสูงขึ้นและเกิดภาวะความดันโลหิตสูง เมื่อมีการดูดซึมโซเดียมมากขึ้นจะกระตุ้นให้มีการขับโพแทสเซียมออกมามากขึ้นผ่านทาง Na/K-ATPase pump ทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมต่ำ ร่วมกับมี metabolic alkalosis ได้เล็กน้อย⁽¹⁴⁾ ภาวะนี้มักพบในวัยผู้ใหญ่ตอนต้นโดยผู้ป่วยมักมีระดับความดันโลหิตสูงขั้นรุนแรง⁽¹⁵⁾

การตรวจวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการตรวจระดับ aldosterone และ renin จะพบว่ามีค่าต่ำลง และ aldosterone/renin ratio มักมีค่าน้อยกว่า 30 ng/dL per ng/(mL.hr) ร่วมกับผู้ป่วยมักมีประวัติการเป็นโรค

ในครอบครัว นอกจากนี้ผู้ป่วยเหล่านี้มักมีการตอบสนองต่อยากลุ่ม ENaC inhibitors ได้ดี อย่างไรก็ตามการวินิจฉัย Liddle syndrome ที่ดีที่สุดคือการตรวจทางพันธุกรรมการกลายพันธุ์ของยีน SCNN1B และ SCNN1G⁽¹⁵⁾

การรักษาทำโดยการให้ยาในกลุ่ม ENaC inhibitors เช่น amiloride หรือ triamterene การให้ยาในกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists ไม่มีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้เนื่องจากพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรคไม่ได้เกี่ยวข้องกับ mineralocorticoid receptor โดยตรง นอกจากนี้ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้จำกัดเกลือเพื่อช่วยควบคุมความดันโลหิตให้ดีขึ้น⁽¹⁵⁾

1.8 Apparent mineralocorticoid excess

ภาวะนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive เกิดจากการกลายพันธุ์ของ *HSD11B2* บนโครโมโซม 16q22.1 ซึ่งโดยปกติ *HSD11B2* ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน cortisol เป็น cortisone ซึ่งเป็น inactive form ของ cortisol ซึ่งหากไม่มีเอนไซม์นี้ จะทำให้ active form ของ cortisol เพิ่มขึ้นและสามารถจับกับ mineralocorticoid receptor ได้และออกฤทธิ์เหมือนกับ aldosterone ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูง ระดับโพแทสเซียมต่ำและ metabolic alkalosis ได้ นอกจากนี้อาจพบภาวะ nephrocalcinosis ในผู้ป่วยบางรายร่วมด้วยได้ ภาวะนี้มักได้รับการวินิจฉัยในผู้ป่วยวัยเด็ก หากมีอาการรุนแรงอาจได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่เป็นทารก โดยจะมีอาการน้ำหนักรวดคลอต่ำ เจริญเติบโตช้าและมีอัตราการเสียชีวิตสูง⁽¹⁰⁾

การตรวจวินิจฉัยสามารถทำได้โดยการตรวจระดับ aldosterone และ renin จะพบว่ามีความลดลง นอกจากนี้การตรวจระดับ cortisol/cortisone ratio ในปัสสาวะจะพบว่ามีค่าสูงขึ้น อย่างไรก็ตามภาวะ apparent mineralocorticoid excess ควรทำการแยกโรคจากภาวะ licorice toxicity หรือการได้ carbenoxolone ในปริมาณสูง เนื่องจากอาจมาด้วยอาการคล้ายคลึงกันได้⁽¹⁰⁾

การรักษาทำได้โดยการให้ยาลดความดันกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists เช่น spironolactone ร่วมกับการจำกัดเกลือและเสริมโพแทสเซียม สำหรับรายที่เป็นรุนแรงอาจแนะนำให้ทำการผ่าตัดเปลี่ยนไต⁽¹⁶⁾

1.9 Hypertension and brachydactyly syndrome (Bilginturan syndrome)

ภาวะนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant พบได้ค่อนข้างน้อย เกิดจากการกลายพันธุ์ของ *PDE3A* ที่โครโมโซม 12p12.2 ซึ่งทำหน้าที่สร้างเอนไซม์ phosphodiesterase โดยการกลายพันธุ์นี้จะทำให้การทำงานของ phosphodiesterase เพิ่มขึ้นและทำให้ระดับ cAMP ลดลง ท้ายที่สุดจะทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของ smooth muscle ที่บริเวณเส้นเลือดและทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง นอกจากนี้ยังพบภาวะ brachydactyly หรือ ภาวะนิ้วมือสั้นในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ เนื่องมาจากการลดลงของ cAMP จะทำให้ parathyroid hormone related protein (PTHrP) ลดลงซึ่งมีผลต่อการสร้างกระดูกอ่อนนิ้วมือ⁽¹⁰⁾ หลักการรักษาคือการเพิ่มระดับ cAMP เช่น การให้ยา milrinone ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม phosphodiesterase inhibitor⁽¹⁷⁾

1.10 Autosomal dominant hypertension with exacerbation in pregnancy (Geller syndrome)

ภาวะนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant เกิดจากการกลายพันธุ์ของ *NR3C2* ซึ่งอยู่บนโครโมโซม 4q31 ยีนส์นี้เกี่ยวข้องกับการสร้าง mineralocorticoid receptor เมื่อมีการกลายพันธุ์ของ mineralocorticoid receptor จะทำให้ specificity ของ receptor นี้เสียไป โดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์ ซึ่งมีระดับ progesterone ที่สูงขึ้นจะสามารถจับกับ mineralocorticoid receptor ที่ผิดปกตินี้ได้มากขึ้นและออกฤทธิ์แบบ mineralocorticoid agonist แทนที่จะเป็น antagonist แบบในคนปกติ ภาวะนี้ผู้ป่วยมักแสดงอาการตั้งแต่อายุ 20 ปีขึ้นไปและจะมีความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรงเมื่อตั้งครรภ์ หลักการวินิจฉัยที่แน่นอนทำได้โดยการตรวจทางพันธุกรรมการกลายพันธุ์ของยีนส์ *NR3C2* ร่วมกับการตรวจระดับ aldosterone และ renin ซึ่งจะพบว่ามีค่าลดต่ำลง หลักการรักษาคือ ไม่แนะนำการให้ยาลดความดันกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonists เนื่องจากจะทำให้ผู้ป่วยอาการแย่ลง สำหรับในหญิงตั้งครรภ์หากมีอาการรุนแรงควรทำการยุติการตั้งครรภ์ สำหรับหลักการรักษาในผู้ป่วยชายปัจจุบันยังไม่ชัดเจน⁽¹¹⁾

1.11 Congenital adrenal hyperplasia

ภาวะนี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive โดยชนิดที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงคือ 11 β -hydroxylase deficiency (11OHD) และ 17 α -hydroxylase deficiency (17OHD) ซึ่งเกิดจากการขาดเอนไซม์ 11 β -hydroxylase และ 17 α -hydroxylase ตามลำดับ โดยเมื่อผู้ป่วยขาดเอนไซม์เหล่านี้จะทำให้กระบวนการสร้างสเตียรอยด์ที่ต่อมหมวกไตเกิดความผิดปกติ และทำให้มีสารตั้งต้นบางชนิดคั่ง โดยเฉพาะ deoxycortisol และ deoxycorticosterone ซึ่งสารเหล่านี้สามารถออกฤทธิ์บริเวณ mineralocorticoid receptor ได้และมีฤทธิ์คล้าย mineralocorticoid ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะความดันโลหิตสูงและระดับโพแทสเซียมต่ำได้⁽¹⁰⁾

1.11.1 β -hydroxylase deficiency (11OHD)

ภาวะนี้พบได้ค่อนข้างน้อย ซึ่งเกิดจากการขาดเอนไซม์ 11 β -hydroxylase ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนส์ *CYP11B1* ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน deoxycortisone และ deoxycortisol เป็น corticosterone และ cortisol ตามลำดับได้ ซึ่ง deoxycortisone และ deoxycortisol มีคุณสมบัติในการจับ mineralocorticoid receptor ได้แบบอ่อน จึงทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะความดันโลหิตสูงและระดับโพแทสเซียมต่ำ นอกจากนี้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีระดับของ androgen โดยเฉพาะ androstenedione และ dehydroepiandrosterone (DHEA) ที่สูงขึ้นด้วย⁽¹⁸⁾ จึงทำให้เกิดภาวะ virilization หรือ อวัยวะเพศกำกวม (ambiguous genitalia) ในผู้ป่วยหญิงได้ สำหรับในผู้ป่วยเพศชาย ระดับ androgen ที่สูงจะทำให้เกิดภาวะเป็นหนุ่มก่อนวัย (precocious puberty) ได้ การตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย การตรวจวัดระดับฮอร์โมนสเตียรอยด์ในเลือด ได้แก่ deoxycortisone, deoxycortisol และ adrenal androgen ร่วมกับการตรวจการกลายพันธุ์ของยีนส์ *CYP11B1*⁽¹⁹⁾

หลักการรักษาประกอบด้วยการให้ glucocorticoid ในขนาดที่เหมาะสมเพื่อยับยั้งการหลั่ง ACTH ยับยั้งการสร้างฮอร์โมนสเตียรอยด์ที่สามารถไปจับ mineralocorticoid receptor ได้ และยับยั้ง adrenal androgen ที่สูงขึ้น สำหรับการควบคุมความดันโลหิต แนะนำให้ใช้ยากกลุ่ม spironolactone, amiloride หรือ calcium channel blockers ในผู้ป่วยที่มีอวัยวะเพศกำกวมแนะนำให้ศัลยกรรมตกแต่งเพื่อแก้ไข⁽²⁰⁾

1.11.2 17 α -hydroxylase deficiency (17OHD)

ภาวะนี้เกิดจากการขาดเอนไซม์ 17 α -hydroxylase และ 17,20-lyase โดยเกิดจากการกลายพันธุ์ของ CYP17A1 ซึ่งมีความสำคัญในการสร้าง 17 α -hydroxypregnenolone และ 17 α -hydroxyprogesterone ซึ่งท้ายที่สุดจะเปลี่ยนเป็น cortisol และ DHEA ซึ่ง DHEA มีความสำคัญในการสร้างฮอร์โมนเพศชายและหญิง เมื่อ pathway การสร้าง cortisol และ DHEA ถูกยับยั้ง ทำให้ pathway การสร้าง mineralocorticoid ทำงานมากขึ้น ดังนั้นผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตสูงร่วมกับระดับโพแทสเซียมต่ำ นอกจากนี้ยังพบภาวะอวัยวะเพศกำกวมหรือคล้ายเพศหญิงในผู้ป่วยเพศชาย (hypogonadism) และภาวะไม่มีประจำเดือนแต่กำเนิด (primary amenorrhea) ในผู้ป่วยเพศหญิงได้ หลักการการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย การตรวจวัดระดับฮอร์โมนสเตียรอยด์ในเลือด ได้แก่ 17 α -hydroxypregnenolone, 17 α -hydroxyprogesterone, cortisol, androstenedione และ DHEA และการตรวจการกลายพันธุ์ของยีน CYP17A1 หลักการรักษาเหมือนกับการรักษาภาวะ 11OHD⁽¹⁷⁾

1.12 Familial pheochromocytoma/paraganglioma

ภาวะนี้เกิดจากเนื้องอกของ chromaffin cells ที่ต่อมหมวกไต (pheochromocytoma) หรือ sympathetic ganglion (paraganglioma) ที่มีการสร้าง catecholamines (epinephrine หรือ norepinephrine) มากขึ้น ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนหลายชนิดและมีกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องดังแสดงในตารางที่ 2^(21, 22) ภาวะนี้ส่วนใหญ่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant ผู้ป่วยมักมีอาการความดันโลหิตสูงร่วมกับอาการ paroxysm ได้แก่ ปวดศีรษะ เหงื่อออก ใจสั่น นอกจากนี้พบอาการแสดงอื่นๆ ได้แก่ ชีพจรเต้นเร็ว หน้าซีด น้ำหนักลด อาการคล้าย panic attack และ ภาวะน้ำตาลสูง เป็นต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อวินิจฉัยประกอบด้วย การส่ง plasma free metanephrines (normetanephrine หรือ metanephrine) หรือ urine metanephrines (normetanephrine หรือ metanephrine) หากสงสัยลักษณะที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม ควรพิจารณาส่งตรวจการกลายพันธุ์ของยีนส์ร่วมกับหาอาการและอาการแสดงอื่นๆร่วมด้วย หลักการรักษาคือการควบคุมความดันโลหิตก่อนการผ่าตัดเนื้องอก (adrenalectomy) โดยกลุ่มยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรกคือ กลุ่ม α -blockers เช่น doxazosin หากความดันโลหิตยังไม่สามารถควบคุมได้ ให้พิจารณาให้ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม calcium channel blockers สำหรับยากลุ่ม β -blockers จะพิจารณาให้ก็ต่อเมื่อได้ยา α -blockers แล้วอย่างน้อย 1-2 สัปดาห์ และยังมีชีพจรเต้นเร็วอยู่ นอกจากนี้ในช่วงก่อนการผ่าตัด แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานโซเดียมปริมาณสูงอย่างน้อย 1-2 อาทิตย์ร่วมกับให้สารน้ำทางหลอดเลือดอย่างน้อย 1-2 วัน เพื่อป้องกันการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำหลังจากการผ่าตัด⁽²³⁾

ตารางที่ 2 แสดงการกลายพันธุ์ของยีนส์และกลุ่มโรคที่เกี่ยวข้องของ familial pheochromocytoma/ paraganglioma

ยีนส์ที่เกิดการกลายพันธุ์	กลุ่มอาการ	อาการและอาการแสดงร่วม
VHL	Von Hippel Lindau syndrome	Angiomas, renal cell carcinoma, pancreatic cysts
RET	Multiple Endocrine Neoplasia type 2 (MEN2)	Medullary thyroid cancer, hyperparathyroidism, marfanoid habitus, mucosal neuroma
NF1	Neurofibromatosis	Neurofibroma, café-au-lait spots, Lisch nodules (iris hamartoma), malignant peripheral nerve sheath tumors
SDHA	Leigh's syndrome	Gastrointestinal stromal tumors (GISTs)
SDHB	-	GISTs, renal cell carcinoma, abdominal and pelvis paraganglioma (PGL)
SDHC	-	GISTs, head and neck PGL
SDHD	-	GISTs and pituitary adenoma, head and neck PGL
SDHAF2	-	Head and neck PGL, pituitary adenoma
TMEM127	-	Rare renal tumors
MAX	-	-
HIF2 (EPAS1)	Pacak-Zhuang	Polycythemia and somatostatinomas, congenital heart disease
KIF1B	-	Neuroblastoma
PHD2	-	Polycythemia
HRAS	-	Multiple cancers
FH	Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (Reed's syndrome)	Uterine leiomyoma, cutaneous leiomyoma, renal cell carcinoma, primary macronodular adrenal hyperplasia (rare)
MDH2	Malate dehydrogenase	-
Unknown (?SDHC)	Carney triad	Pulmonary chondroma, GISTs, PGL, adrenocortical adenoma, esophageal leiomyoma
SDHC, SDHD, SDHB	Carney-Stratakis syndrome (dyad)	GISTs, PGL
UBTF-MAML3 infusion	-	Poor outcome, aggressive
ATRX	Alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (ATRX)	Clinically more aggressive and metastatic PGL X-link alpha thalassemia mental retard syndrome (germline mutation)
IRP1	-	Polycythemia
CSDE1	-	Metastatic and recurrent PGL
H3F3A	-	Giant cell tumor of the bone, bladder or periaortic PGL

อ้างอิงจากเอกสารหมายเลข^(21, 22)

2. Polygenic hypertension (Essential hypertension)

ภาวะ essential hypertension เป็นสาเหตุประมาณร้อยละ 70 ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั้งหมดในอดีตเชื่อว่าภาวะนี้เกิดจากสาเหตุหลายประการร่วมกัน (multifactorial causes) เช่น การสูบบุหรี่ ภาวะอ้วน การรับประทานอาหาร แต่จากการศึกษาในปัจจุบันพบว่าภาวะ essential hypertension มีสาเหตุมาจากความหลากหลายทางพันธุกรรมในระดับ single nucleotide polymorphisms (SNPs) ซึ่งคือความแตกต่างและความหลากหลายทางพันธุกรรมระหว่างคนแต่ละคนที่เกิดจากความแตกต่างของหน่วยย่อยที่สุดของ DNA (นิวคลีโอไทด์เบส) เพียงตำแหน่งเดียว กล่าวคือ ในประชากรกลุ่มหนึ่งๆ ตำแหน่งของเบส 1 เบสถูกแทนที่ที่บริเวณเดียวกันบนสาย DNA (เช่นเปลี่ยนจาก adenine [A] เป็น thymine [T]) มากกว่าร้อยละ 1 ของกลุ่มประชากร และมักจะไม่ทำให้เกิดความผิดปกติที่รุนแรง ภาวะนี้จะเรียกว่า SNPs ซึ่งต่างจากการกลายพันธุ์ของยีนส์หนึ่งตำแหน่ง (single gene mutation) ที่พบในภาวะ monogenic hypertension⁽¹¹⁾

การเปลี่ยนแปลงของ SNPs ในภาวะ essential hypertension จะมีผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้นเล็กน้อยประมาณ 0.5-1.0 มิลลิเมตรปรอท (small effect sizes) ซึ่งต่างจากภาวะ monogenic hypertension ซึ่งหากมีการกลายพันธุ์หนึ่งตำแหน่ง จะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตประมาณ 10-15 มิลลิเมตรปรอท (large effect sizes)

ปัจจุบันการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่าง SNPs กับการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตอาศัย genome-wide association studies (GWAS) โดยใช้ linear หรือ logistic regression ในการวิเคราะห์ข้อมูล โดยการศึกษา GWAS นี้ต้องอาศัยกลุ่มประชากรจำนวนมาก เพื่อให้เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจุบันมีนักวิจัยหลายกลุ่มได้ทำการศึกษา GWAS กับภาวะความดันโลหิตสูง เช่น CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology) consortium, Global BP Gen (Global BP Genetics) consortium, ICBP (International Consortium for BP GWAS), Korea Association Resource consortium, Asian Genetic Epidemiology Network และ CARE (Candidate-gene Association Resource) consortium เป็นต้น

จนถึงปัจจุบันสามารถระบุ SNPs ที่มีความสัมพันธ์กับระดับความดันโลหิตที่สูง ได้จำนวน 275 SNPs ดังแสดงในตารางที่ 3⁽²⁴⁾ ซึ่งยีนส์ที่ก่อให้เกิด SNPs แต่ละชนิดสามารถแบ่งกลุ่มได้ตามพยาธิสรีระวิทยาของการเกิดความดันโลหิตสูง เช่น renin-angiotensin-aldosterone system, sodium homeostasis, endothelin pathway, sympathetic pathway, uromodulin pathway หรือ glucocorticoid pathway เป็นต้น⁽²⁵⁾ คาดว่าในอนาคต SNPs เหล่านี้ จะมีจำนวนมากขึ้น นอกจากนี้ในอนาคตอาจต้องอาศัยการศึกษาแบบ mendelian randomization และคำนวณ genetic risk score เพื่อดูว่าความหลากหลายทางพันธุกรรมเหล่านี้ มีผลต่อการเกิด target organ damage เช่น เส้นเลือดในสมองตีบ หัวใจขาดเลือด หัวใจวาย หรือ ภาวะไตวาย เป็นต้น

สำหรับการนำไปใช้ทางคลินิก ในแง่ของ GWAS และความดันโลหิตสูงยังไม่แพร่หลายและยังไม่มีผลสำคัญทางคลินิกมากนัก เนื่องจาก small effect sizes และยังต้องรอผลจากการศึกษาที่ได้จาก mendelian randomization ซึ่งสามารถทำนายการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะความดันโลหิตสูงได้⁽²⁴⁾

ตารางที่ 3

แสดงยีนส์ที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรม(SNPs)และมีความสัมพันธ์กับการเกิดความดันโลหิตสูงที่พบจนถึงปัจจุบัน

2q36.3	CACNB2	CRK	FOSL2	JPH2
7q32.1	CAMKV-ACTBP13	CRYAA-SIK1	FURIN-FES	KANSL1
ABHD17C	CASC15	CSNK1G3	FUT9-UFL1	KCNH4-HSD17B1
ABLIM3,SH3TC2	CASZ1	CXCL12-TMEM72	GATA2	KCNK3
ABO	CCDC141	CYP17A1-NT5C2	GDF7-C2orf43	KCNN2-TRIM36
AC016735.1	CCDC41	CYP1A1-ULK3	GJA1	KIAA0753
ACE	CCNE1	CYP46A1-EML1	GOSR2	KIAA1462
ACOX1	CD34	DNM3	GPAT2-FAHD2CP	LHFPL2
ACTRT1-SMARCA1	CDC42BPA	DOT1L	GPATCH2	LMO1
ADAMTS7	CDH13	DPEP1	GPR20	LOC144486-MIR5700
ADAMTS8	CDH17	EBF1	GS-EDN3	LRRC10B
ADAMTS9	CDK6	EHBP1L1	GTF2B	LRRTM3-CTNNA3
ADCY3	CELA2A	ENPEP	GUCY1A3-GUCY1B3	LSP1-TNNT3
ADM	CEP164	ESR1	GYPA-HHIP-AS1	MAP4
ADO	CEP68	EXOC6B-SPR	HAAO-ZFP36L2	MCF2L
ADRB1	CERS5	FAF1	HDAC9	MDM4
AGT	CFDP1	FAM108C1	HFE	MECOM
ARHGAP12	CHIC2	FAM176C	HIPK2	METTL21A-AC079767.3
ARHGAP24	chr15mb95	FAM186B	HIVEP3	MIR1263
ARNTL	chr1mb25	FAM208A	HM13-AS1-ID1	MKLN1
ARVCF	chr1mb9	FBLN5	HNF4G-ZFH4-AS1	MRC2
ATP1B3	chr4mb174	FBN1	HOMEZ-PPP1R3E	MTAP
ATP2B1	CHST12-LFNG	FBN2	HOXA3	MTCH2-AGBL2
BDNF	CHST12-MIR4648	FBXL19	HOXB7	MTF1
BLK-GATA4	CMIP	FERMT2	HOXC4	MTHFR-NPPB
C10orf107	COL21A1	FGD5	HRCT1	MYEOV
C2CD4B-MGC15885	COX14	FGGY	HRH1-ATG7	MYH6
C2orf43	CPEB4	FIGN-GRB14	HSD52-MIR4711	NADK-CPSF3L
C3orf38-EPHA3	CR1L-CD46	FLJ32810-TMEM133	IGFBP1-IGFBP3	NFAT5
C5orf56	CRACR2B	FN1	INSR	NME7
CACNA2D2	CREB5	FNDC1	JAG1	NOS3

อ้างอิงจากเอกสารหมายเลข⁽²⁴⁾

ตารางที่ 3

แสดงยีนส์ที่มีความหลากหลายทางพันธุกรรม(SNPs)และมีความสัมพันธ์กับการเกิดความดันโลหิตสูงที่พบจนถึงปัจจุบัน (ต่อ)

NOTCH3	PPP2R5E	SCARNA7-ARL14	THBS2
NOV	PPP6C	SDCCAG8-MIR4677	TM6SF1
NOX4	PRDM11	SENP2	TMEM161B
NPNT	PRDM16	SETBP1	TMEM194B-NAB1
NPR1	PRDM6	SF3A3	TNRC6A
NPR3-C5orf23	PREX1	SH2B3	TNRC6B
NUCB2	PRKAG1	SLC14A2	TNS1
OBFC1	PRKAG2	SLC20A2	TP53-SLC2A4
OR4A47-TRIM51GP	PRKCE	SLC22A7	TRAPPC9
OR5B12	PRKD3	SLC24A3	TRIM36
OSR1	PRKRIR-C11orf30	SLC35F1	TSHZ3-THEG5
PABPC4	PROCR	SLC39A8	ULK4
PALLD	PSMD5	SLC4A7	UMOD
PAX2	PYY	SLC7A1	VAC14
PDE10A	RABGAP1-GPR21	SLC8A1	VCL
PDE1A	RAPSN, PSMC3, SLC39A13	SMOC2-THBS2	VMP1
PDE3A	RBM47	SNX31	WNT3A
PDE5A	RGL3	SOX6	XRCC6
PHACTR1	RNF207	ST7L-CAPZA1-MOV10	ZBTB38
PHIP	RP11-273G15.2	SUGCT	ZC3HC1
PIK3CG	RP11-321F6.1	SULT1C3	ZFAT
PKHD1	RP11-439C8.2	SVEP1	ZNF101
PLCB1	RP11-61O1.1	SWAP70	ZNF438-ZEB1-AS1
PLCD3	RP4-710M16.1-PPAP2B	SYT4-SETBP1	ZNF638
PLCE1	RPL6-ALDH1	TBC1D1-FLJ13197	ZNF652
PLEKHA7	RRAS	TBX2	ZNRF3
PLEKHG1	RSPO3	TBX5-TBX3	SSPN
PNPT1	RYK	TCF7L1	
POC5-SV2C	SARNP	TCF7L2	
PPAP2B	SBNO1	TEX41	
PPL	SCAI	TFAP2D	

อ้างอิงจากเอกสารหมายเลข⁽²⁴⁾

สรุป

ความสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรมกับการเกิดความดันโลหิตสูงแบ่งได้เป็น 2 ประเภทคือ monogenic hypertension และ essential hypertension การวินิจฉัยเพื่อแยก 2 ภาวะดังกล่าวมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง โดยเฉพาะกลุ่ม monogenic hypertension เนื่องจากผู้ป่วยในกลุ่มนี้อาจมีอาการรุนแรง และต้องอาศัยการรักษาโดยใช้ยาลดความดันโลหิตที่จำเพาะเจาะจง สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรมและภาวะ essential hypertension ยังต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมมากขึ้นในอนาคต

References

1. Levy D, Larson MG, Benjamin EJ, Newton-Cheh C, Wang TJ, Hwang SJ, et al. Framingham Heart Study 100K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness. BMC medical genetics. 2007;8 Suppl 1(Suppl 1):S3.
2. Byrd JB. Personalized medicine and treatment approaches in hypertension: current perspectives. Integrated blood pressure control. 2016;9:59-67.
3. Precone V, Krasi G, Guerri G, Stuppia L, Romeo F, Perrone M, et al. Monogenic hypertension. Acta Biomed. 2019;90(10-S):50-2.
4. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(12):4341-4.
5. Gates LJ, Benjamin N, Haites NE, MacConnachie AA, McLay JS. Is random screening of value in detecting glucocorticoid-remediable aldosteronism within a hypertensive population? Journal of human hypertension. 2001;15(3):173-6.
6. Lee IS, Kim SY, Jang HW, Kim MK, Lee JH, Lee YH, et al. Genetic analyses of the chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene in a Korean family with glucocorticoid-remediable aldosteronism. Journal of Korean medical science. 2010;25(9):1379-83.
7. Vehaskari VM. Heritable forms of hypertension. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). 2009;24(10):1929-37.
8. Pathare G, Hoenderop JG, Bindels RJ, San-Cristobal P. A molecular update on pseudohypoaldosteronism type II. American journal of physiology Renal physiology. 2013;305(11):F1513-20.
9. Gordon RD. Syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 1986;8(2):93-102.
10. Raina R, Krishnappa V, Das A, Amin H, Radhakrishnan Y, Nair NR, et al. Overview of Monogenic or Mendelian Forms of Hypertension. Frontiers in pediatrics. 2019;7:263.
11. George L, Bakris MS. HYPERTENSION: A COMPANION TO BRAUNWALD'S HEART DISEASE, THIRD EDITION. Ehret GB, editor. Philadelphia: Elsevier; 2013.
12. Lenzini L, Prisco S, Caroccia B, Rossi GP. Saga of Familial Hyperaldosteronism: Yet a New Channel. Hypertension (Dallas, Tex : 1979). 2018;71(6):1010-4.
13. Monticone S, Tetti M, Burrello J, Buffolo F, De Giovanni R, Veglio F, et al. Familial hyperaldosteronism type III. Journal of human hypertension. 2017;31(12):776-81.
14. Cui Y, Tong A, Jiang J, Wang F, Li C. Liddle syndrome: clinical and genetic profiles. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn). 2017;19(5):524-9.

15. Tetti M, Monticone S, Burrello J, Matarazzo P, Veglio F, Pasini B, et al. Liddle Syndrome: Review of the Literature and Description of a New Case. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(3).
16. Palermo M, Cossu M, Shackleton CH. Cure of apparent mineralocorticoid excess by kidney transplantation. *The New England journal of medicine*. 1998;339(24):1787-8.
17. Aggarwal A, Rodriguez-Burita D. Monogenic Hypertension in Children: A Review With Emphasis on Genetics. *Advances in chronic kidney disease*. 2017;24(6):372-9.
18. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 11 beta-hydroxylase isozymes. *Endocrine reviews*. 1994;15(4):421-38.
19. Burrello J, Monticone S, Buffolo F, Tetti M, Veglio F, Williams TA, et al. Is There a Role for Genomics in the Management of Hypertension? *International journal of molecular sciences*. 2017;18(6).
20. Sahay M, Sahay RK. Low renin hypertension. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2012;16(5):728-39.
21. Buffet A, Burnichon N, Favier J, Gimenez-Roqueplo AP. An overview of 20 years of genetic studies in pheochromocytoma and paraganglioma. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2020;34(2):101416.
22. Alrezk R, Suarez A, Tena I, Pacak K. Update of Pheochromocytoma Syndromes: Genetics, Biochemical Evaluation, and Imaging. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:515.
23. Neumann HPH, Young WF, Jr., Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. Reply. *The New England journal of medicine*. 2019;381(19):1883.
24. Patel RS, Masi S, Taddei S. Understanding the role of genetics in hypertension. *European heart journal*. 2017;38(29):2309-12.
25. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocrine reviews*. 2019;40(3):825-56.

บทที่ 9

การประเมินผู้ป่วย โรคความดันโลหิตสูง (Evaluation of Hypertensive Patients)

รศ.นพ.วิชัย เลื่อนทอง
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

1. บทนำ
2. การประเมินผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง
(Evaluation of Hypertensive Patients)
3. การซักประวัติ
4. การตรวจร่างกาย
5. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
6. การประเมินความเสี่ยงโดยรวมต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
(cardiovascular disease, CVD)
7. การประเมินระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดใน
ระยะเวลา 10 ปีข้างหน้าจากการคำนวณโดยใช้ Thai CV Risk Score

1. บทนำ

นอกจากระดับความดันโลหิตที่วัดในสำนักงานแพทย์หรือวัดที่บ้านแล้ว สิ่งที่สำคัญคือการประเมินผู้ป่วย โดยการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ทั้งนี้นอกจากจะมีส่วนสำคัญในการวางแผนการรักษาในระยะยาวแล้ว หากการประเมินพบว่าผู้ป่วยเป็นความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิก็จะมี การรักษาจำเพาะที่ทำให้มีโอกาสนหายขาดจากโรคได้

2. การประเมินผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง (Evaluation of Hypertensive Patients)

ในการวางแผนการรักษาโรคความดันโลหิตสูง นอกจากระดับของความดันโลหิตที่ได้กล่าวข้างต้นแล้ว จะต้องมีการประเมินผู้ป่วย เช่น การซักประวัติ ตรวจร่างกาย และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยมีวัตถุประสงค์ 3 ประการคือ

1. ยืนยันว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง
2. สืบค้นความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ
3. ประเมินความเสี่ยงโดยรวมต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
4. สืบค้นว่ามีอวัยวะที่ถูกกระทบจากโรคความดันโลหิตสูง (hypertension-mediated organ damage, HMOD) หรือไม่

3. การซักประวัติ

การซักประวัติมีวัตถุประสงค์คือเพื่อช่วยในการวินิจฉัยและวางแผนการรักษา ควรทำการซักประวัติให้ครอบคลุม (ตารางที่ 1) ตั้งแต่ประวัติเกี่ยวกับโรคความดันโลหิตสูง เช่นระดับความดันโลหิตในอดีตและปัจจุบัน ยาที่รับประทานเป็นประจำ ปัจจัยเสี่ยงต่างๆต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคเบาหวาน การสูบบุหรี่ ประวัติการนอนกรนและหยุดหายใจพักๆซึ่งบ่งชี้ถึงภาวะหยุดหายใจขณะหลับ อาการที่บ่งชี้ว่ามีการทำลายอวัยวะ รวมถึงอาการของโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่นอาการใจสั่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ, อาการเจ็บแน่นหน้าอก บวมที่เท้า หรืออาการของโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ เช่น ปวดขาเวลาเดินระยะทางสั้นๆ อาการที่บ่งชี้ว่าผู้ป่วยอาจเป็นโรคความดันโลหิตสูงทุติยภูมิและประวัติปัจจัยแวดล้อมอื่นๆรวมถึงประวัติครอบครัวที่อาจช่วยบอกถึงโรคทางพันธุกรรม เป็นต้น^{1,3}

ตารางที่ 1 ประวัติทางการแพทย์ของผู้ป่วยและครอบครัว

1. ระยะเวลาที่เป็นและระดับความดันโลหิตที่สูง รวมทั้งการวัดความดันโลหิตที่บ้าน
2. ความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ (secondary hypertension)
 - ประวัติโรคไตเรื้อรังในครอบครัว (เช่น polycystic kidney)
 - ประวัติโรคไต, การติดเชื้อทางเดินปัสสาวะ, ปัสสาวะมีเลือดปน การใช้ยาแก้ปวดที่ไม่ถูกต้อง
 - การรับประทานอาหารยา / สารต่างๆ เช่น ยาคุมกำเนิด, ชะเอม, ยาหยอดจมูกแก้คัดจมูก, สารเสพติด และยาต้านอักเสบชนิดไม่ใช่สเตอรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID) เป็นต้น
 - มีอาการเหงื่อออก, ปวดศีรษะ, กังวล, ใจสั่นเป็นพักๆ
 - อาการที่บ่งชี้ว่าเป็นโรคไตเรื้อรัง
3. ปัจจัยเสี่ยง
 - ประวัติความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจและหลอดเลือดของผู้ป่วยและครอบครัว
 - ประวัติไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) ของผู้ป่วยและครอบครัว
 - ประวัติโรคเบาหวานของผู้ป่วยและครอบครัว (ยาเบาหวานที่ใช้, ระดับน้ำตาลในเลือดและอาการปัสสาวะบ่อย)
 - การสูบบุหรี่
 - การรับประทานยา เช่น อาหารเสริม
 - การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักในขณะนี้เพื่อหาโรคอ้วน
 - ปริมาณการออกกำลังกาย
 - อาการกรนเพื่อตรวจหาภาวะหยุดหายใจขณะหลับ และควรเก็บข้อมูลจากคู่นอนด้วย
 - น้ำหนักน้อยแรกเกิด
4. ประวัติและอาการของอวัยวะที่ถูกกระทบจากโรคความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจและหลอดเลือด
 - สมอและตา เช่น ปวดศีรษะ, เวียนศีรษะ, ตามัว, โรคหลอดเลือดสมอง, อาการอ่อนแรง, ประวัติการผ่าตัดเส้นเลือดต่างๆ
 - หัวใจ เช่น เจ็บหน้าอก, หายใจเร็ว, ข้อเท้าบวม, ประวัติโรคหัวใจขาดเลือด, เป็นลมหมดสติ, ประวัติใจสั่น, หัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเฉพาะ atrial fibrillation
 - ไต เช่น กระหายน้ำ, ปัสสาวะบ่อย, ปัสสาวะบ่อยกลางคืน, ปัสสาวะมีเลือดปน
 - หลอดเลือดแดงส่วนปลาย เช่น ปลายมือเท้าเย็น, ระยะทางที่เดินได้โดยไม่ปวดขา, ประวัติการผ่าตัดหลอดเลือดแดงส่วนปลาย
 - ความผิดปกติของการรับรู้ (cognitive function)
5. การรักษาความดันโลหิตสูง
 - ยาลดความดันโลหิตที่ใช้ในปัจจุบัน และ ที่ใช้ในอดีต
 - การรักษาต่อเนื่องหรือไม่ต่อเนื่อง รวมถึงประสิทธิผลและผลแทรกซ้อนของยาลดความดันโลหิต

(ดัดแปลงจาก Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–104)

4. การตรวจร่างกาย

มีจุดมุ่งหมายคือ เพื่อวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงให้ถูกต้องโดยต้องวัดความดันโลหิตให้ถูกวิธี ตรวจหาการทำลายอวัยวะและความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด, ตรวจหาความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ และโรคอ้วน ในครั้งแรกควรตรวจวัดความดันโลหิตทั้ง 2 แขน หากพบว่าความดันโลหิตซิสโตลิก ต่างกันมากกว่า 20 มม.ปรอท และ/หรือ ความดันโลหิตไดแอสโตลิกต่างกันมากกว่า 10 มม.ปรอท ควรตรวจหาความผิดปกติของหลอดเลือด ผู้ป่วยทุกรายต้องตรวจระบบหัวใจอย่างละเอียดโดยการฟังที่เส้นเลือดแดงที่คอ, หัวใจ รวมถึงหลอดเลือดแดงที่ไต หากฟังได้พบเสียงฟู่ควรตรวจค้นเพิ่มเติมเช่น การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) หรือ การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography) ซึ่งขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่ตรวจพบความผิดปกติ รายละเอียดของการตรวจร่างกายได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 2^{1,3}

5. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ต้องทำการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาหลักฐานของปัจจัยเสี่ยงเพิ่มเติม, ตรวจหาอวัยวะที่ถูกกระทบจากโรคความดันโลหิตสูงและความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ หากมีข้อบ่งชี้จากประวัติ การตรวจร่างกายและการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานที่สงสัยความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ การตรวจทางห้องปฏิบัติการควรเริ่มจากที่เป็นการตรวจพื้นฐานและทำได้ง่ายแต่หากต้องตรวจที่ซับซ้อนมากขึ้นจะขึ้นอยู่กับประวัติ, การตรวจร่างกายและผลตรวจจากการตรวจที่ทำมาก่อน (ตารางที่ 3)¹

6. การประเมินความเสี่ยงโดยรวมต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease, CVD)

นอกจากระดับความรุนแรงของความดันโลหิตสูงแล้ว การประเมินและวางแผนการรักษา ในปัจจุบันได้ให้ความสำคัญต่อความเสี่ยงโดยรวมต่อการเกิดโรคและหลอดเลือด ในระยะเวลา 10 ปี โดยรวบรวมจาก 4 ปัจจัยเสี่ยง (risk factors, RF) เช่น อายุ เพศ และระดับของไขมันในเลือด การตรวจหาอวัยวะที่ถูกกระทบจากโรคความดันโลหิตสูง (hypertension-mediated organ damage, HMOD), โรคเบาหวาน (diabetes mellitus, DM) โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) หรือโรคทางโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดขึ้นแล้ว เช่นโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease), โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี (coronary artery disease, CAD), หัวใจล้มเหลว (heart failure, HF) และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ (peripheral artery disease, PAD) เป็นต้น¹⁻³ (ตารางที่ 4)

การตรวจสมรรถภาพการทำงานของไต โดยใช้การคำนวณ estimated glomerular filtration rate (eGFR) โดยอาจจะใช้สูตร Cockcroft-Gault formula ก็ได้ แต่ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้สูตรของ Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ซึ่งจะใช้อายุ เพศ เชื้อชาติ (คนผิวดำ หรือไม่ใช่คนผิวดำ) และระดับครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) ซึ่งสูตรการคำนวณนี้จะสามารถทำนายการเกิดการทำงานของไตบกพร่องในระยะแรกได้ โดยเฉพาะคนที่ระดับครีเอตินินในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ สามารถคำนวณผ่าน web-based ได้ที่ https://www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr_calculator หรือ download จาก Apple App Store ในหัวข้อ eGFR calculator และเลือก CKD-EPI⁵

1. อาการแสดงที่บ่งชี้ว่าอาจเป็นความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ

- อาการแสดงของกลุ่มอาการคุชชิง (cushing syndrome) เช่นลำตัวอ้วน แต่แขนขาลีบ (truncal obesity) หรือริ้วลายสีม่วงที่ผิวหนัง (purplish striae)
- ลักษณะจำเพาะของผิวหนังที่พบใน เนื้องอกต่อมหมวกไตชนิดฟีโอโครโมไซโตมา (pheochromocytoma) เช่น neurofibromatosis, Café au lait spot หรือมีความดันโลหิตสูงระดับรุนแรง หรือความดันโลหิตขึ้น ๆ ลง ๆ
- คลำได้ก้อนในท้องส่วนบน 2 ข้าง ที่พบในโรคถุงน้ำในไต (polycystic kidney disease)
- ฟังเสียงฟู่ (murmur) ได้ที่ท้องใน ภาวะหลอดเลือดแดงที่ไตตีบ
- ฟังเสียงฟู่ ได้ที่หน้าอก ที่พบในโรคของหลอดเลือดแดงเอออร์ตา เช่น aortic coarctation, aortic disease
- ซีฟจรที่หลอดเลือดแดงต้นขา (femoral artery) ลดลงและมาช้า ความดันโลหิตที่ขาต่ำกว่าที่แขน พบได้ในโรคของหลอดเลือดแดงเอออร์ตา เช่น aortic coarctation, aortic disease และโรคของหลอดเลือดแดงที่ขาส่วนปลาย
- ความดันโลหิตที่แขนทั้ง 2 ข้างต่างกันพบได้ใน aortic coarctation และ subclavian artery disease

2. อาการแสดงของอวัยวะที่ถูกกระทบจากโรคความดันโลหิตสูง

- สมอง เช่น ปากเบี้ยว, อาการอ่อนแรงครึ่งซีก (hemiparesis/hemiplegia), อาการชาครึ่งซีก (hemihypoesthesia/hemianesthesia)
- จอประสาทตา พบความผิดปกติที่จอประสาทตา เช่น ตรวจพบปฏิกิริยา (exudates), ขั้วประสาทตาบวม (papilledema) และหลอดเลือดแดงที่จอตาเล็กลง
- หัวใจ ดูอัตราการเต้นของหัวใจว่ามีหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยเฉพาะ atrial fibrillation, ตรวจหาอาการแสดงของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy, LVH) เช่น ตำแหน่งที่หัวใจเต้นแรงสุดเลื่อนไปทางซ้ายและลงล่าง ได้ยินเสียง S₄ gallop, หรืออาการแสดงของหัวใจล้มเหลว เช่น rales ที่ปอด, S₃ gallop, บวมที่ขา เป็นต้น
- หลอดเลือดแดงส่วนปลาย เช่น ซีฟจรหายไป, ลดลงหรือแตกต่างกัน 2 ข้าง เย็นที่ปลายมือหรือเท้า, การเปลี่ยนแปลงของผิวหนังแสดงถึงการขาดเลือดมาเลี้ยง
- เส้นเลือดแดงที่คอตีบ (carotid artery stenosis) ตรวจพบเสียงฟู่ (carotid bruit)

3. หลักฐานของโรคอ้วน

- ชั่งน้ำหนักและวัดส่วนสูง
- คำนวณดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) = นน.ตัว [กก.] / หารด้วย ส่วนสูง [ม²]
- วัดเส้นรอบเอวในท่ายืนที่ระดับกึ่งกลางระหว่างขอบชายโครงและขอบกระดูกเชิงกราน (iliac crest)

อักษรย่อ: กก. = กิโลกรัม, ม = เมตร (ดัดแปลงจาก Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–104)

1. การตรวจเบื้องต้นสำหรับผู้ป่วยทุกราย

- ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (Complete blood count, CBC)
- น้ำตาลในเลือด (fasting plasma glucose, FPG)
- ไขมันในเลือด (serum lipid profile) เช่น total cholesterol, low- density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high- density lipoprotein cholesterol (HDL-C), fasting serum triglyceride (ควรงดอาหารอย่างน้อย 12 ชั่วโมงสำหรับการตรวจ fasting serum triglyceride)
- เกลือแร่ในเลือด (serum electrolyte) โดยเฉพาะระดับโพแทสเซียม (potassium, K) และโซเดียม (sodium, Na)
- กรดยูริกในเลือด (serum uric acid)
- ครีเอตินินในเลือด (serum creatinine) พร้อมกับประเมินสมรรถภาพการทำงานของไต eGFR โดยการใช้การคำนวณ estimated glomerular filtration rate (eGFR)
- การตรวจปัสสาวะทางกล้องจุลทรรศน์, การตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะโดย dipstick การตรวจหา microalbumin ในปัสสาวะ
- คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiography, ECG)

2. การตรวจเพิ่มเติมหากมีข้อบ่งชี้ หรือมีความเสี่ยงต่อ โรคหัวใจและหลอดเลือดสูง ซึ่งขึ้นอยู่กับประวัติ, การตรวจร่างกายและผลตรวจจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำมาก่อน

- น้ำตาลสะสมในเลือด (Hemoglobin A_{1c}, HbA_{1c}) หากระดับน้ำตาลในเลือด > 102 มก./ดล. หรือได้รับการวินิจฉัยโรคเบาหวานมาก่อน
- ตรวจหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (หากกาตรวจ dipstick ให้ผลบวก) ความเข้มข้นของ โพแทสเซียม และโซเดียมในปัสสาวะและอัตราส่วนของ potassium และ sodium
- วัดความดันโลหิตที่บ้าน หรือ วัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ
- การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (echocardiography)
- holter monitoring ในรายที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia)
- การตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงที่เส้นเลือดแดงที่คอ (carotid ultrasound)
- ankle-brachial index (ABI) และ pulse wave velocity (PWV)
- ตรวจจอประสาทตา (fundoscopy)

3. การตรวจพิเศษเพิ่มเติม

- การตรวจหาการทำลายของสมอง, หัวใจ, ไตและหลอดเลือด จำเป็นในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ต่อการรักษา และผู้ที่มีผลแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูง
- การตรวจหาความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ เมื่อหลักฐานหรือข้อสงสัยว่าจะเป็นจากการชักประวัติ, ตรวจร่างกาย หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำมาก่อน (ข้อ 1 และ ข้อ 2) เช่นการตรวจ คลื่นเสียงความถี่สูงของไต ในกรณี ที่สงสัยหลอดเลือดแดงที่ไตตีบ (renal artery stenosis), โรคถุงน้ำในไต (polycystic kidney disease) การตรวจหาระดับ renin, aldosterone ในเลือดหรือปัสสาวะในกรณีที่สงสัย primary aldosteronism เป็นต้น

อักษรย่อ: eGFR =estimated glomerular filtration rate, CKD-EPI = Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (ดัดแปลงจาก Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–104)

ตารางที่ 4 การประเมินความเสี่ยงโดยรวมต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการสืบค้นเพิ่มเติมในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง

ปัจจัยเสี่ยง (Risk factors, RF)

- เพศชาย
- อายุ (อายุ ≥ 55 ปีในเพศชาย หรือ ≥ 65 ปีในเพศหญิง)
- สูบบุหรี่
- ระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia): Total cholesterol > 200 มก./ดล., และ/หรือ , low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) > 130 มก./ดล., และ/หรือ high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) < 40 มก./ดล. ในเพศชาย หรือ < 50 มก./ดล. ในเพศหญิง และ/หรือ triglycerides > 150 มก./ดล.
- เบาหวาน
- อ้วน (ดัชนีมวลกาย > 25 กก./ม.²)
- อ้วนลงพุง (abdominal obesity): เส้นรอบเอว (waist circumference) ≥ 90 ซม. ในเพศชาย หรือ ≥ 80 ซม. ในเพศหญิง
- ประวัติการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในบิดา มารดา หรือพี่น้อง ก่อนวัยอันควร (อายุ < 55 ปีในเพศชาย หรือ < 65 ปีในเพศหญิง)

อวัยวะที่ถูกระทบจากโรคความดันโลหิตสูง (hypertension-mediated organ damage, HMOD)

- pulse pressure ≥ 60 มม.ปรอท
- คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiography, ECG) มีหลักฐานการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular hypertrophy) (Sokolow-Lyon voltage criteria คือ SV1 + RV5 หรือ RV6 ≥ 3.5 mV หรือ Cornell voltage criteria คือ SV3 + RaVL ในเพศชาย > 2.8 mV ในเพศหญิง > 2.0 mV หรือ Cornell product คือ Cornell voltage x QRS width > 244 mV ms)
- การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง พบมีกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายโต (left ventricular mass index > 115 กรัม/ม.² ในเพศชาย หรือ > 95 กรัม/ม.² ในเพศหญิง)
- carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) > 10 ม./วินาที
- ankle-brachial index (ABI) < 0.9
- โรคไตเรื้อรังที่มี estimated glomerular filtration rate 30-60 มล./นาที/1.73 ม.² (ใช้สูตร CKD-EPI) microalbuminuria (30-300 มก./24 ชั่วโมง), หรือ albumin-creatinine ratio (30-300 มก./กรัม ครีเอตินิน) โดยแนะนำให้เก็บปัสสาวะในตอนเช้า (morning spot urine)
- จอประสาทตา พบความผิดปกติที่จอประสาทตา เช่น ตรวจพบปฏิกิริยา (exudates), ขั้วประสาทตาบวม (papilledema) และหลอดเลือดแดงที่จอตาเล็กลง

โรคทางหัวใจและหลอดเลือดหรือโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease, CKD) ที่เกิดขึ้นแล้ว

- โรคหลอดเลือดสมอง, โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี, โรคหัวใจล้มเหลว หรือโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบชนิดมีอาการ
- โรคไตเรื้อรัง ที่มี estimated glomerular filtration rate < 30 มล./นาที/1.73 ม.² หรือ proteinuria (> 300 มก./24 ชั่วโมง)
- หัวใจเต้นผิดปกติชนิด atrial fibrillation (AF)
- ตรวจพบผนังเส้นเลือดแดงที่คอหอย (carotid intima-media thickness) > 0.9 มม. จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง หรือพบหินปูน (arterial plaque) ในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีจากการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์

(ดัดแปลงจาก Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–104)

7. การประเมินระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปีข้างหน้าจากการคำนวณโดยใช้ Thai CV Risk Score

ในประเทศแถบตะวันตกมีการใช้ Framingham risk score หรือ Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) risk score ซึ่งใช้ข้อมูลจากประชากรในประเทศนั้น จึงเหมาะสมกับประชากรในประเทศที่ทำวิจัยนั้นๆ แต่หากนำมาใช้ในประชากรไทยพบว่าประเมินความเสี่ยงได้สูงเกินจริง ในปัจจุบันเป็นที่น่ายินดีที่ประเทศไทยมีงานวิจัยที่ติดตามผู้ป่วยในระยะยาว คือโครงการวิจัย การศึกษาระยะยาวถึงอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและเมทบอลิซึมในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย (the Electricity Generating Authority of Thailand study , EGAT study)⁶ ซึ่งถือว่าเป็นงานวิจัยที่เหมาะสมสำหรับประชากรไทยมากที่สุด โดยข้อมูลจากงานวิจัยนี้ ถูกดัดแปลงมาเป็นแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทยที่เรียกว่า Thai CV Risk Score ซึ่งใช้ข้อมูลทางคลินิก เช่นการวัดขนาดรอบเอว อายุ เพศ ส่วนสูง ค่าความดันโลหิต การสูบบุหรี่ ประวัติการเป็นเบาหวาน ร่วมกับผลการตรวจเลือด มาทำการคำนวณโดยใช้ application ผ่านทางสมาร์ทโฟน หรืออุปกรณ์อื่นๆ ทำให้สะดวก และง่ายต่อการใช้งาน และจากผลการทดสอบก็พบว่าให้ผลใกล้เคียงกับอุบัติการณ์ของการเกิดโรคจริง ซึ่งถ้า 10-year Thai CV Risk Score มีค่าตั้งแต่ ร้อยละ 10 ขึ้นไปจัดว่าผู้ป่วยคนนั้นมีความเสี่ยงสูง ต่อการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปีข้างหน้า⁷

หลังจากจำแนกความรุนแรงของโรคความดันโลหิตสูง โดยใช้ระดับความดันโลหิตที่วัดในสำนักงานแพทย์ โดยวิธีปกติ ลำดับถัดไปให้นำปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ที่ได้จากการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ รวมถึงการประเมินระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปีข้างหน้า จากการคำนวณโดยใช้ Thai CV Risk Score มาประเมินความเสี่ยงโดยรวมต่อการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปีข้างหน้า^{1,7} ซึ่งการประเมินจะใช้ระดับความรุนแรงของโรคความดันโลหิตสูงและความเสี่ยงโดยรวมมาแบ่งเป็น 4 ระดับ คือ ระดับความเสี่ยงต่ำ ปานกลาง สูง และสูงมาก ซึ่งความเสี่ยงต่ำหมายถึง ความเสี่ยงโดยรวมที่จะเกิดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปี ต่ำกว่าร้อยละ 1, ความเสี่ยงปานกลางหมายถึง ความเสี่ยงโดยรวมที่จะเกิดการเสียชีวิต จากโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปี อยู่ระหว่างร้อยละ 1 ไปจนถึงน้อยกว่าร้อยละ 5, ความเสี่ยงสูงหมายถึง ความเสี่ยงโดยรวมที่จะเกิดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปี อยู่ระหว่างร้อยละ 5 ไปจนถึงน้อยกว่าร้อยละ 10, ความเสี่ยงสูงมากหมายถึง ความเสี่ยงโดยรวมที่จะเกิดการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปี สูงตั้งแต่ร้อยละ 10 เป็นต้นไป (ตารางที่ 5)^{1,2,7}

ตารางที่ 5 การประเมินความเสี่ยงโดยรวมต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดใน 10 ปีข้างหน้า

1. ระดับความเสี่ยงโดยรวมสูงมาก

- เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว เช่น โรคหลอดเลือดสมอง, โรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี, โรคหัวใจล้มเหลว หรือโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ
- ตรวจพบผนังเส้นเลือดแดงที่คอห่าน (carotid intima-media thickness) >0.9 มม. จากการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงหรือพบหินปูน (arterial plaque) ในหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีจากการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์
- เป็นเบาหวานที่มีการทำลายอวัยวะเป้าหมายร่วมด้วย เช่น มี diabetic nephropathy แล้ว
- ภาวะไตเสื่อมที่รุนแรงจากการตรวจสมรรถภาพการทำงานของไตพบว่า estimated glomerular filtration rate (eGFR) < 30 มล./นาที/1.73 ม²
- คำนวณ Thai CV Risk Score สูงตั้งแต่ร้อยละ 10 เป็นต้นไป

2. ระดับความเสี่ยงโดยรวมสูง

- มีปัจจัยเสี่ยงที่รุนแรง ข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้: total cholesterol >310 มก./ดล. มีประวัติเป็น familial hypercholesterolemia หรือ มีความดันโลหิตสูงระดับ 3 เป็นต้นไป ($\geq 180/110$ มม.ปรอท)
- ผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานร่วมด้วย
- มีอวัยวะที่ถูกระทบจากโรคความดันโลหิตสูง (hypertension-mediated organ damage, HMOD)
- คำนวณ Thai CV Risk Score อยู่ระหว่างร้อยละ 5 ไปจนถึงน้อยกว่าร้อยละ 10

3. ระดับความเสี่ยงโดยรวมปานกลาง

- ไม่มีปัจจัยเสี่ยงที่รุนแรง
- คำนวณ Thai CV Risk Score อยู่ระหว่างร้อยละ 1 ไปจนถึงน้อยกว่าร้อยละ 5

4. ระดับความเสี่ยงโดยรวมต่ำ

- คำนวณ Thai CV Risk Score ต่ำกว่าร้อยละ 1

(ดัดแปลงจาก Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–104)

สรุป

โรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ในปัจจุบันถึงแม้จะมีหลักฐานเชิงประจักษ์ถึงประโยชน์ในการรักษาความดันโลหิตสูง แต่ยังคงพบว่ามีผลล่าช้าในการวินิจฉัย รวมถึงการรักษา ที่สำคัญแม้ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคนี้แล้ว แต่ก็ยังควบคุมระดับความดันโลหิตได้ไม่ดีนัก ทำให้อัตราการตายและคุณภาพยังคงสูงอยู่ สาเหตุของความดันโลหิตสูงมีสองกลุ่มหลัก ๆ คือ ความดันโลหิตสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ (essential HT) พบได้ประมาณร้อยละ 95 ของประชากรที่เป็นความดันโลหิตสูงทั้งหมด และความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ (secondary HT) พบได้ประมาณร้อยละ 5 ของประชากรที่เป็นความดันโลหิตสูงทั้งหมด ซึ่งเป็นความดันโลหิตสูงที่มีสาเหตุและอาจรักษาให้หายขาดได้แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงล่าสุดได้ให้นิยามของความดันโลหิตสูง

และการวางแผนการรักษานอกจากจะใช้ระดับของค่าความดันโลหิตแล้วจะต้องมีการสืบค้นว่ามีอวัยวะที่ถูกกระทบจากโรคความดันโลหิตสูง (hypertension-mediated organ damage, HMOD) หรือไม่ รวมถึงการประเมินความเสี่ยงโดยรวมต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งจะเป็นข้อมูลสำคัญในการวินิจฉัยและวางแผนรักษาโรคความดันโลหิตสูงต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:3021–104.
2. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2555 ปรับปรุง 2558. กรุงเทพฯ: สมาคม; 2558.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2013;34:2159–219.
4. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. J Hypertens. 2005;23:697–701.
5. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA. 2012;307:1941–51.
6. Sritara P, Cheepudomwit S, Chapman N, et al. Twelve-year changes in vascular risk factors and their associations with mortality in a cohort of 3499 Thais: the Electricity Generating Authority of Thailand Study. Int J Epidemiol. 2003;32:461–8.
7. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป 2562. เชียงใหม่: สมาคม; 2562.

บทที่ 11

การวัดความดันโลหิตด้วย เครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (Home blood pressure monitoring)

อ.นพ.วีรภัทร โขษิตานุกฤติ

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผศ.(พิเศษ) นพ.ไพโรจน์ จัตรานุกุลชัย

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. บทนำ
2. ประโยชน์และข้อจำกัดของการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน
3. การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านและการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัว พร้อมวัดอัตโนมัติ
4. ข้อบ่งชี้ในการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน
5. คำแนะนำในการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน
6. การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านในผู้ป่วยเฉพาะโรค
7. การติดตามความดันโลหิตที่บ้านผ่านระบบสารสนเทศทางไกล (Home BP telemonitoring)

1. บทนำ

ความก้าวหน้าทางเทคโนโลยีได้เข้ามามีบทบาทมากขึ้นในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเรื้อรังต่าง ๆ รวมทั้งโรคความดันโลหิตสูง ซึ่งเป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังที่มีความชุกในประชากรไทยสูงมากที่สุดโรคหนึ่ง การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (home blood pressure monitoring: HBPM) ได้เข้ามามีบทบาทสำคัญอย่างมากต่อการวินิจฉัยและการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงในปัจจุบัน ในบทนี้จะกล่าวถึงประโยชน์ ข้อจำกัด ข้อบ่งชี้ คำแนะนำในการนำการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน ไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ตลอดจนการติดตามความดันโลหิตของผู้ป่วย โดยใช้การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านผ่านทางระบบสารสนเทศทางไกล

2. ประโยชน์และข้อจำกัดของการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน

การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านมีประโยชน์ทั้งด้านการวินิจฉัยและดูแลรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในด้านการวินิจฉัย ช่วยให้แพทย์สามารถวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงได้แม่นยำมากขึ้น และช่วยจำแนกแยกประเภทย่อยของภาวะความดันโลหิตสูง คือ white-coat hypertension และ masked hypertension ได้⁽¹⁾ (ตารางที่ 1)

การวินิจฉัยแยกประเภทย่อยของโรคความดันโลหิตสูงมีความสำคัญ เพราะประเภทย่อยแต่ละชนิดมีการพยากรณ์โรคและแนวทางการรักษาที่แตกต่างกัน การศึกษาที่ผ่านมาพบว่า masked hypertension มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่สามารถควบคุมความดันโลหิตที่วัดที่บ้านได้ดี⁽²⁾ และพบว่าความเสี่ยงของการเกิด โรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น masked hypertension ยังสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น white-coat hypertension และกลุ่มที่มีความดันโลหิตปกติอย่างมีนัยสำคัญ โดยความเสี่ยงนั้นสูงใกล้เคียงกับผู้ป่วย โรคความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ (sustained hypertension)⁽³⁾ นอกจากนี้ HBPM ยังมีประโยชน์อีกประการ คือ ช่วยให้แพทย์ติดตามและปรับการรักษาควบคุมความดันโลหิตของผู้ป่วยได้มี ประสิทธิภาพมากขึ้น ดังแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2562⁽⁴⁾ แนะนำให้ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงใช้ HBPM เพื่อติดตามผลการรักษา โดยมีการศึกษาที่สนับสนุนว่า HBPM ช่วยให้ควบคุมความดันโลหิตของผู้ป่วยได้ดีขึ้น เพิ่มความร่วมมือใน การใช้ยาของผู้ป่วย (medical adherence) และช่วยให้แพทย์และเภสัชกรปรับยาลดความดันโลหิตได้อย่าง เหมาะสมมากขึ้น⁽⁵⁻⁷⁾

ตารางที่ 1 การจำแนกชนิดของความดันโลหิตสูงจากการวัดความดันโลหิตที่สถานพยาบาลและที่บ้าน⁽⁴⁾

ชนิดของความดันโลหิตสูง	ความดันโลหิตที่สถานพยาบาล (Clinic BP)	ความดันโลหิตที่บ้าน (Home BP)
Normotension	SBP<140 และ/หรือ DBP<90 mmHg	SBP<135 และ/หรือ DBP<85 mmHg
White-coat hypertension	SBP≥140 และ/หรือ DBP≥90 mmHg	SBP<135 และ/หรือ DBP<85 mmHg
Masked hypertension	SBP<140 และ/หรือ DBP<90 mmHg	SBP≥135 และ/หรือ DBP≥85 mmHg
Sustained hypertension	SBP≥140 และ/หรือ DBP≥90 mmHg	SBP≥135 และ/หรือ DBP≥85 mmHg

ในแง่ของความคุ้มค่า มีการศึกษาพบว่า การใช้ HBPM สามารถช่วยประหยัดค่าใช้จ่ายในการดูแล รักษา โรคความดันโลหิตสูงได้ถึง 33-166 ดอลลาร์สหรัฐต่อคนต่อปีเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ HBPM⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตาม การใช้ HBPM ยังมีข้อจำกัดบางประการ เช่น ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในประเทศไทยส่วนใหญ่ ไม่ตระหนักถึงความสำคัญของการวินิจฉัยแยกภาวะ white-coat hypertension และ masked hypertension และประโยชน์ที่ได้จากการตรวจติดตามความดันโลหิตที่บ้าน ทำให้ HBPM ยังไม่มีการใช้อย่างแพร่หลายมาก ในประเทศไทย⁽⁹⁾ นอกจากนี้ ราคาของเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดอัตโนมัติ ถึงแม้ในปัจจุบันจะลดลงมาก แต่ก็ถือว่ายังมีราคาแพงอยู่ ทำให้ผู้ป่วยที่มีฐานะทางการเงินไม่ดีมีข้อจำกัดในการเข้าถึง รวมถึงปัญหา ความน่าเชื่อถือของเครื่องวัดความดันโลหิตและวิธีการวัด ความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านที่ต้องอาศัยความเข้าใจและความร่วมมือของผู้ป่วยด้วย^(10, 11) อย่างไรก็ตาม HBPM ก็มีประโยชน์ที่เหนือกว่าการวัด ความดันโลหิตที่สถานพยาบาลเพียงอย่างเดียว จึงได้มีการรณรงค์การนำ HBPM เข้ามาใช้ในการดูแลรักษา ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมากขึ้น เห็นได้จากการบรรจุคำแนะนำการใช้ HBPM ในแนวทางเวชปฏิบัติการดูแล และรักษาภาวะความดันโลหิตสูงของประเทศไทย ทำให้ในปัจจุบันเริ่มมีการใช้ HBPM ในเวชปฏิบัติมากขึ้นเรื่อย ๆ⁽⁹⁾

3. การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านและการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัว พร้อมวัดอัตโนมัติ

การวัดความดันโลหิตนอกสถานพยาบาล (out-of-office blood pressure measurement) มี 2 ประเภทหลักๆ คือ HBPM และ การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) โดย ABPM จะใช้เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดพิเศษที่สามารถตั้งเวลา ให้เครื่องวัดความดันโลหิตเป็นระยะตามเวลาที่กำหนดได้โดยอัตโนมัติ โดยคนไข้ไม่ต้องกดปุ่มวัดด้วยตนเอง ทัวไปจะกำหนดให้เครื่องทำการวัดความดันโลหิตทุก ๆ 15-30 นาทีในช่วงเวลากลางวัน และทุกๆ 30-60 นาทีในช่วงเวลากลางคืน วัดความดันโลหิตต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน 24-48 ชั่วโมง ขณะที่ HBPM อาศัยการวัด ความดันโลหิตตามเวลาที่กำหนด เช่น ช่วงเช้าและช่วงเย็น โดยผู้ป่วยจะเป็นผู้ทำการกดปุ่มวัดความดันโลหิต ด้วยตนเอง การวัดความดันโลหิตทั้ง 2 วิธีนี้แม้จะมีหลักการที่คล้ายกัน คือ เป็นการวัดความดันโลหิตนอก สถานพยาบาล แต่มีวัตถุประสงค์ในการใช้และข้อดีข้อเสียแตกต่างกัน ตามตารางที่ 2

4. ข้อบ่งชี้ในการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน

ในปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั้งของประเทศไทยและต่างประเทศ มีคำแนะนำสำหรับข้อบ่งชี้ในการใช้ HBPM ดังนี้⁽¹²⁻¹⁶⁾

1. ยืนยันการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง
2. ใช้วินิจฉัยแยกภาวะ white-coat hypertension และ masked hypertension ในผู้ป่วยที่ได้รับวินิจฉัย ว่ามีความดันโลหิตสูงแต่ยังไม่ได้รับประทานยาลดความดันโลหิต ส่วนในผู้ป่วยที่มีการทานยาลด ความดันโลหิตอยู่แล้ว HBPM จะช่วยในการวินิจฉัยว่ามีภาวะ hypertension with white-coat effect และ masked uncontrolled hypertension ร่วมด้วยหรือไม่ได้

3. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงทุกรายทั้งที่ได้รับยาลดความดันโลหิต ถ้าเป็นไปได้ควรได้รับคำแนะนำในการวัด HBPM เพื่อติดตามระดับความดันโลหิต อันเป็นการบ่งถึงประสิทธิภาพของ การใช้ยาลดความดันโลหิตและประเมินอาการที่เกิดจากภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) ที่เป็นผลแทรกซ้อนของยาลดความดันโลหิต

4. ใช้ประเมินและวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา (resistant hypertension)

5. ใช้ติดตามความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ต้องได้รับการติดตามความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด เช่น ผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (home blood pressure monitoring: HBPM) และการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ambulatory blood pressure monitoring: ABPM) ^(13, 16)

การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (HBPM)	การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ABPM)
วัตถุประสงค์	
- วินิจฉัยแยกภาวะ white-coat hypertension และ masked hypertension - ประเมินภาวะ resistant hypertension - ติดตามความดันโลหิตระยะยาว และประเมินประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิต	- วินิจฉัยแยกภาวะ white-coat hypertension และ masked hypertension - ประเมินภาวะ resistant hypertension - ประเมินค่าความดันโลหิตเฉลี่ยระหว่างวัน (daytime BP) ขณะนอนหลับ (night-time BP และตลอด 24 ชั่วโมงได้ (24-hour BP)
ข้อดี	
- แพร่หลายและราคาไม่แพง - สะดวก สามารถใช้ติดตาม ความดันโลหิตระยะยาวได้ดี - ผู้ป่วยรู้สึกผ่อนคลายมากกว่าการวัดความดันโลหิตที่สถานพยาบาล - ให้ข้อมูลความแปรปรวนของความดันโลหิตระหว่างวัน (day-to-day BP variability)	- มีหลักฐานเชิงประจักษ์จำนวนมากว่าสามารถประเมินการพยากรณ์โรคได้ดีกว่าการวัดความดันโลหิตด้วยวิธีอื่น - ติดตามความดันโลหิตระหว่างวันและขณะนอนหลับได้ดี - ให้ข้อมูลความแปรปรวนของความดันโลหิตในแต่ละช่วงเวลาของวัน (short-term BP variability)
ข้อเสีย	
- มีโอกาสที่จะเกิดการวัดผิดพลาดง่าย - ผู้ป่วยอาจจดบันทึกเฉพาะค่าความดันโลหิตที่ดีมา汇报แพทย์ (self-reporting bias) - ผู้ป่วยต้องเข้าใจในเทคนิค และวิธีการวัดที่ถูกต้องเป็นอย่างดี - ไม่สามารถบอกค่าความดันโลหิตขณะนอนหลับได้	- ไม่แพร่หลายและราคาแพง - ผู้ถูกวัดรู้สึกไม่สบายตัว

5. คำแนะนำในการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน

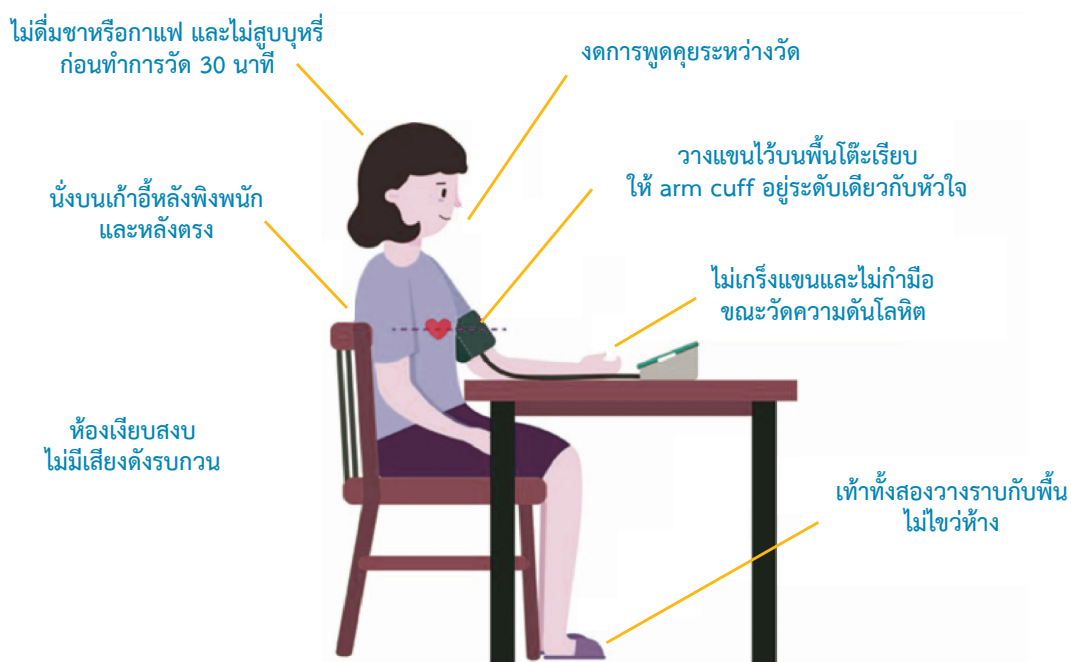
การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านให้มีประสิทธิภาพและเชื่อถือได้จำเป็นต้องอาศัยความร่วมมือจากผู้ป่วยเพื่อให้เกิดความคลาดเคลื่อนของค่าความดันโลหิตที่วัดได้น้อยที่สุด ผู้ทำการวัดต้องมีความเข้าใจถึงเทคนิคและวิธีการวัดเป็นอย่างดี

1. แนะนำให้ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดพกพาที่วัดบริเวณต้นแขนและได้รับการรับรองมาตรฐานโดยสมาคมวิชาชีพชั้นนำต่างๆ ซึ่งสามารถตรวจสอบได้ด้วยตัวเอง ดังตัวอย่างจากเว็บไซต์ <https://bihsoc.org/bp-monitors/for-home-use/>

2. ไม่แนะนำให้ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดพกพาที่วัดบริเวณข้อมือหรือปลายนิ้ว ยกเว้นในกรณีที่การวัดความดันโลหิตบริเวณต้นแขนทำได้ยากลำบาก เช่นในผู้ป่วยที่อ้วน มีขนาดของแขนใหญ่มาก

3. ก่อนเริ่มใช้เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดพกพาควรแนะนำให้ผู้ป่วยนำเครื่องมาให้แพทย์ทำ clinical validation เปรียบเทียบกับ เครื่องวัดความดันโลหิตที่คลินิก (sphygmomanometer) โดยค่าที่ได้จากการวัดทั้ง 2 เครื่องในผู้ป่วยคนเดียวกันควรใกล้เคียงกันจึงถือว่าผ่านเกณฑ์

4. แนะนำการเตรียมตัวของผู้ป่วยโดยให้งดการดื่มชาหรือกาแฟและไม่สูบบุหรี่ ก่อนทำการวัดอย่างน้อย 30 นาที พร้อมกับถ่ายปัสสาวะให้เรียบร้อย ให้ผู้ป่วยนั่งพักบนเก้าอี้ในห้องที่เงียบสงบเป็นเวลา 3-5 นาที หลังพินึกเพื่อไม่ต้องเกร็งหลัง เท้า 2 ข้าง วางราบกับพื้น ห้ามนั่งไขว่ห้าง ไม่พูดคุยขณะวัด แขนซ้ายหรือขวาที่ต้องการวัดวางอยู่บนโต๊ะ และไม่กำมือ ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงการเตรียมตัวผู้ป่วยระหว่างการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน⁽⁴⁾

5. แนะนำให้วัดความดันโลหิตช่วงเวลาเดียวกันทุกวันเพื่อหลีกเลี่ยงความแปรปรวนของความดันโลหิตในแต่ละช่วงเวลาของวัน โดยแนะนำให้วัดความดันโลหิตวันละ 2 ช่วงเวลา คือในช่วงเช้า (ภายใน 1 ชั่วโมงหลังตื่นนอน ก่อนรับประทานยาลดความดันโลหิต) และในช่วงเย็นก่อนเข้านอน โดยวัดความดันโลหิต 2 ครั้งในแต่ละช่วงเวลา (วัดช่วงเช้า 2 ครั้ง และช่วงเย็นอีก 2 ครั้ง รวมวัดวันละ 4 ครั้ง) เป็นระยะเวลา 3-7 วันติดต่อกันในแต่ละเดือน ทั้งนี้แนะนำให้ตัดค่าที่วัดได้ในวันแรกออก แล้วคำนวณหาค่าเฉลี่ยจากค่าที่เหลือทั้งหมดในแต่ละเดือน และบันทึกนำมาให้แพทย์ดู ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษามาเป็นเวลานานที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ดี และไม่มีการปรับเปลี่ยน การรักษาใดๆ อาจวัดในช่วง 3-7 วันก่อนพบแพทย์ครั้งถัดไปก็เพียงพอ

6. ค่าความดันโลหิตที่วัดได้ที่บ้านจากเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดพกพาจะต่ำกว่าค่าที่วัดได้ที่สถานพยาบาล ประมาณ 5 มม.ปรอท จึงให้ถือว่าความดันโลหิตสูงเมื่อความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว ≥ 135 มม.ปรอท และ/หรือความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว $85 \geq$ มม.ปรอท

7. ไม่แนะนำให้ผู้ป่วยปรับขนาดยาลดความดันโลหิตด้วยตนเองตามค่าความดันที่วัดได้ที่บ้าน โดยไม่ได้ปรึกษาแพทย์

8. แพทย์ผู้ดูแลอาจแนะนำให้ผู้ป่วยหยุดวัดความดันโลหิตที่บ้าน ถ้าแพทย์พิจารณาแล้วว่าการวัดความดันโลหิตด้วยตัวเอานี้ก่อให้เกิดความกังวลอย่างมากต่อผู้ป่วย

ในช่วงหลายปีที่ผ่านมาสมาคมความดันโลหิตสูงประเทศต่างๆทั่วโลก รวมถึงประเทศไทยได้ออก แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติโดยได้เน้นความสำคัญของการให้ผู้ป่วยวัดความดันโลหิตที่บ้าน และเมื่อเร็วๆ นี้ Hypertension Cardiovascular Outcome Prevention and Evidence in Asia (HOPE Asia) network ก็ได้ออกคำแนะนำเพื่อสนับสนุนและส่งเสริมการนำการวัดความดันโลหิตด้วย เครื่องชนิดพกพาที่บ้าน มาใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง^(4, 14-17) ซึ่งมีสาระสำคัญดังตารางที่ 3

6. การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านในผู้ป่วยเฉพาะโรค

6.1 ผู้สูงอายุ (elderly)

ผู้สูงอายุที่มีความดันโลหิตสูงจะมีลักษณะเฉพาะบางอย่างที่แตกต่างจากผู้ป่วยความดันโลหิต สูงทั่วไป เช่น มีโอกาสเกิดความดันโลหิตต่ำเนื่องจากยาลดความดันโลหิตได้ง่ายกว่า มีอุบัติการณ์ของ white-coat hypertension ที่มากกว่า มีความแปรปรวนของค่าความดันโลหิต (BP variability) ที่สูงกว่า เป็นต้น ความดันโลหิตที่วัดจากสถานพยาบาลเพียงอย่างเดียวอาจไม่สามารถบอกถึงความดันโลหิตที่แท้จริงของ ผู้ป่วยสูงอายุได้⁽¹⁸⁾ มีการศึกษาการใช้ HBPM ในผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปี พบว่าการใช้ HBPM ช่วยให้นิฉัย white-coat effect ในผู้สูงอายุที่มีโรคความดันโลหิตสูงได้ดี⁽¹⁹⁾ นอกจากนี้การใช้เครื่องวัด HBPM บางรุ่นที่มี คุณสมบัติเฉพาะ ยังมีประโยชน์ในการช่วยตรวจคัดกรองหาภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว (atrial fibrillation) ซึ่งพบบ่อยในผู้สูงอายุได้อีกด้วย มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่อายุ 50 ปีขึ้นไป พบว่าการใช้ HBPM รุ่นที่มีคุณสมบัติเฉพาะนี้ ช่วยตรวจหาผู้ป่วยที่สงสัยว่ามีภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้วได้ถึงร้อยละ 12.5 เทียบกับการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่คลินิกผู้ป่วยนอกที่สามารถตรวจหา ได้เพียงร้อยละ 1.7⁽²⁰⁾

คำแนะนำ	ระดับคำแนะนำ
1. ควรวัดด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตที่เชื่อถือได้และวิธีการที่ถูกต้อง เพื่อช่วยให้การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงแม่นยำมากขึ้น	I
2. วิธีการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านมีดังนี้ 2.1 วัดความดันโลหิตในท่านั่ง เท้าทั้งสองวางราบกับพื้น และนั่งพักอย่างน้อย 2 นาทีก่อนวัดความดันโลหิต 2.3 วัดความโลหิตวันละ 2 ช่วงเวลา คือ ช่วงเช้าและช่วงเย็น แต่ละช่วงเวลาวัดความดันโลหิตอย่างน้อย 2 ครั้ง ห่างกัน 1 นาที ควรวัดติดต่อกันอย่างน้อย 3 วัน แนะนำ 7 วันต่อเนื่องกัน 2.4 ช่วงเช้า ควรวัดภายใน 1 ชั่วโมงหลังตื่นนอน หลังปัสสาวะเรียบร้อยแล้ว และก่อนทานอาหารและทานยาเมื่อเช้า 2.5 ช่วงเย็น ควรวัดก่อนนอน	I
3. ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิต $\geq 135/85$ มม.ปรอท ถือว่าความดันโลหิตสูง	I
4. การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านและการพยากรณ์โรค 4.1 การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านช่วยพยากรณ์ความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่าความดันโลหิตที่สถานพยาบาล หากมีความขัดแย้งของค่าระหว่างความดันโลหิตที่วัดที่บ้านกับที่สถานพยาบาล ควรใช้ค่าความดันโลหิตที่ได้จากการวัดที่บ้านเป็นหลักในการวินิจฉัย 4.2 ความดันโลหิตสูงในตอนเช้า (morning hypertension) ที่ได้จากการวัดความดันโลหิตที่บ้าน สามารถพยากรณ์โรคได้ดีกว่าความดันโลหิตที่สถานพยาบาล	I
5. การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านและการติดตามการรักษา 5.1 ให้ยึดความดันโลหิตที่สถานพยาบาลเป็นหลักในการวินิจฉัยและรักษาโรคความดันโลหิตสูง หากไม่สามารถติดตามความดันโลหิตที่วัดที่บ้านได้ 5.2 การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านควรใช้เครื่องที่วัดความดันโลหิตบริเวณต้นแขนชนิด oscillometry ที่ได้รับผ่านการตรวจสอบมาตรฐานแล้ว 5.3 แพทย์ควรพิจารณาปรับยาลดความดันโลหิตหากพบว่าความดันโลหิตตอนเช้ายังสูง แม้ว่าความดันโลหิตตอนเย็นปกติและความดันโลหิตเฉลี่ย $<135/85$ มม.ปรอท 5.4 การตรวจติดตามความดันโลหิตด้วยตนเองและการปรับยาด้วยตนเอง ต้องอยู่ภายใต้การดูแลของแพทย์	I I IIa IIb

เห็นได้ว่า HBPM มีบทบาทที่สำคัญในผู้สูงอายุที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง เป็นเครื่องมือที่ช่วยให้การติดตามดูแลรักษาความดันโลหิตสูงในผู้สูงอายุเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ ช่วยให้ควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายมากขึ้น ช่วยตรวจหาภาวะแทรกซ้อนอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นในผู้สูงอายุ และ HBPM ยังมีความ สะดวก ใช้งานง่าย ผู้สูงอายุสามารถทำได้ด้วยตนเอง ทั้งนี้ในผู้สูงอายุที่มีปัญหาสายตาหรือการได้ยิน และจำเป็นต้องวัดรวมทั้งบันทึกค่าความดันโลหิตที่บ้านด้วยตนเอง แนะนำให้ใช้เครื่องรุ่นที่มีหน้าจอแสดง ตัวเลขขนาดใหญ่ หรือรุ่นที่มีเสียงพูดบอกค่าความดันโลหิตที่วัดได้เพื่ออำนวยความสะดวกให้ผู้ป่วย

6.2 คนท้อง (pregnancy)

ความดันโลหิตสูงในคนท้องเป็นภาวะแทรกซ้อนในคนท้องที่พบได้บ่อย ภาวะนี้หากไม่ได้รับการดูแลรักษาที่ดีจะเพิ่มความเสี่ยงต่อมารดาและทารกในครรภ์ทั้งในระหว่างตั้งครรภ์ ช่วงคลอด และช่วงหลังคลอด ทำให้ HBPM ได้เข้ามามีส่วนในการดูแลรักษาคนท้อง เนื่องจากความดันโลหิตที่วัดที่บ้านเป็นสิ่งที่แสดงถึง ความดันโลหิตในสภาวะปกติของผู้ป่วย และสะท้อนถึงความดันโลหิตที่ไปเลี้ยงรก (placental perfusion pressure) ได้ดี นอกจากนี้ HBPM ยังช่วยให้แพทย์สามารถปรับการรักษาได้ตามเป้าหมายมากขึ้น อีกด้วย⁽²¹⁾

บทบาทของ HBPM ที่นำมาใช้ในการคัดกรองและวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงในคนท้องยังอยู่ ในระหว่างการศึกษาวินิจฉัย ปัจจุบันแนวทางเวชปฏิบัติของแต่ละประเทศยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนในการ ใช้ความดันโลหิตที่บ้านมาใช้ในการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง แม้ว่าจะมีการศึกษาว่าระดับความดันโลหิต ที่วัดที่บ้านและที่สถานพยาบาลไม่แตกต่างกันในคนท้อง⁽²²⁾ ส่วนการวินิจฉัยแยกภาวะ white-coat hypertension และ masked hypertension ในคนท้องนั้นพบว่า การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการวัดความดัน นอกสถานพยาบาลส่วนใหญ่ยังมีข้อมูลเฉพาะ ABPM ที่แนะนำให้ใช้ในการวินิจฉัย 2 ภาวะนี้ ขณะที่ HBPM ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาที่ชัดเจนในคนไข้กลุ่มเฉพาะนี้^(21, 23)

บทบาทของ HBPM ในคนท้องที่แนะนำในแนวทางเวชปฏิบัติปัจจุบัน คือ เป็นเครื่องมือเสริมในการติดตามความดันโลหิตที่บ้าน International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy แนะนำการใช้ HBPM เพื่อช่วยเสริม ABPM ในการวินิจฉัย white-coat hypertension และ masked hypertension โดยเกณฑ์การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงในคนท้องใช้เกณฑ์เดียวกับคนที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ คือ ระดับความดันโลหิต $\geq 135/85$ มม.ปรอท⁽²³⁾ และสำหรับติดตามระดับความดันโลหิตที่บ้านในคนท้องที่ เป็นโรคความดันโลหิตสูง ตั้งแต่ก่อนตั้งครรภ์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต⁽²³⁾ เนื่องจากเป็น เครื่องมือที่สะดวกใช้งานง่าย จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยต้องมาตรวจติดตามที่คลินิกผู้ป่วยนอกน้อยกว่า โดยที่ความเสี่ยงต่อแม่และเด็กไม่ต่างจากการติดตามความดันโลหิตเฉพาะที่สถานพยาบาล⁽²⁴⁾

6.3 เบาหวาน (type 2 diabetes mellitus)

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีเบาหวานร่วมด้วย เป็นผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรค หัวใจและหลอดเลือด มีการศึกษาในประชากรกลุ่มที่มีเบาหวานร่วมด้วยพบว่าระดับความดันโลหิตที่บ้าน ที่สูงสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตและผลแทรกซ้อนทางหลอดเลือดที่สูงกว่ากลุ่มที่ความดันโลหิตที่บ้าน ปกติอย่างมีนัยสำคัญ⁽²⁵⁾ บทบาทของ HBPM ผู้ป่วยกลุ่มนี้คือ นำมาใช้ในการตรวจติดตามระดับความดันโลหิต ที่บ้าน เพื่อให้ระดับความดันโลหิตอยู่ในระดับที่เหมาะสม คือ 120-130/70-79 มม.ปรอท ส่วนผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปี ระดับความดันโลหิต เป้าหมายควรเป็น 130-139/70-79 มม.ปรอท⁽⁴⁾

6.4 ไตวายเรื้อรัง (chronic kidney disease)

ความดันโลหิตสูงและโรคไตวายเรื้อรังเป็นโรคที่พบร่วมกันได้บ่อย และถือเป็นประชากรกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกกลุ่มหนึ่ง มีการศึกษาถึงประโยชน์ของ HBPM ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ พบว่า HBPM ช่วยวินิจฉัยแยกภาวะ white-coat hypertension และ masked hypertension ในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังได้ดีและเชื่อถือได้ โดยใช้เกณฑ์การวินิจฉัยเดียวกับผู้ป่วย ความดันโลหิตสูงทั่วไป^(26, 27) และมีการศึกษาเปรียบเทียบการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังพบว่า HBPM สามารถประเมินความเสี่ยงภาวะไตวายแย่ง การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตได้ดีใกล้เคียง กับ ABPM และดีกว่าความดันโลหิตที่วัดที่สถานพยาบาล⁽²⁷⁾ ประโยชน์อีกประการคือ การใช้ HBPM จะช่วยให้ ข้อมูลที่มากขึ้นแก่แพทย์และนำไปสู่การตัดสินใจปรับการรักษา ลดปัญหาความเฉื่อยในการรักษา (therapeutic inertia)⁽²⁸⁾ ด้วยเหตุนี้จึงมีการแนะนำให้ใช้ HBPM ในการดูแลผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มี ความดันโลหิตสูง

7. การติดตามความดันโลหิตที่บ้านผ่านระบบสารสนเทศทางไกล (Home BP telemonitoring)

ในปัจจุบันเทคโนโลยีมีความก้าวหน้ามากขึ้น เราสามารถส่งข้อมูลดิจิทัลขนาดใหญ่ ผ่านทางเครือข่ายอินเทอร์เน็ตความเร็วสูงในเวลาอันรวดเร็ว ทำให้สามารถติดต่อสื่อสารกันได้แม้ว่าจะอยู่ห่างไกลกัน ในทางการแพทย์ได้มีกานำเทคโนโลยีที่น่าสมัยนี้มาประยุกต์ใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วย เกิดเป็นการติดตาม ข้อมูลความดันโลหิตที่บ้านของผู้ป่วยผ่านระบบสารสนเทศทางไกลขึ้น โดยใช้เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดพกพาที่บ้านที่มีคุณสมบัติเฉพาะ คือสามารถบันทึกค่าความดันโลหิตที่วัดได้ลงในหน่วยความจำของเครื่อง และส่งข้อมูลนั้นโดยอัตโนมัติผ่านทางเครือข่ายไร้สาย ไปยังหน้าจอคอมพิวเตอร์ของแพทย์ผู้ดูแลที่อยู่ ห่างไกลกันได้ทันที ซึ่งแพทย์จะได้ทราบข้อมูลความดันโลหิตของผู้ป่วยและหากมีความจำเป็นเร่งด่วนแพทย์ ก็สามารถสั่งการรักษาปรับยาได้ โดยที่ผู้ป่วยอาจไม่ต้องเดินทางมาพบแพทย์ด้วยตนเอง ข้อที่สำคัญอีก ประการคือ การติดตามความดันโลหิตที่บ้านผ่านระบบสารสนเทศทางไกลสามารถช่วยลดความผิดพลาด และลำเอียงในการจดบันทึกค่าความดันโลหิตที่บ้านของผู้ป่วย (self-reporting error and bias) ได้ ทำให้เมื่อไม่นานมานี้สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทยได้แนะนำให้พิจารณาใช้เทคโนโลยี telemonitoring มาประยุกต์ใช้ในการดูแลผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (ระดับคำแนะนำ I)⁽¹⁵⁾

ที่ผ่านมาหลายการศึกษาที่วิจัยถึงประโยชน์ของการควบคุมความดันโลหิตโดยใช้การติดตามความดันโลหิตที่บ้านผ่านระบบสารสนเทศทางไกลเปรียบเทียบกับการรักษาปกติ พบว่ากลุ่มที่ควบคุมความดันโลหิตด้วยตนเอง ร่วมกับ telemonitoring มีระดับความดันขณะหัวใจบีบตัวลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษา ปกติอย่างมีนัยสำคัญ ช่วยให้มีการปรับยาลดความดันโลหิตสูงให้เหมาะสมมากขึ้น และผู้ป่วยมีอัตราการ ทานยาอย่างสม่ำเสมอมากขึ้นอีกด้วย^(5, 29, 30) สำหรับในประเทศไทยได้มีการศึกษา THAI HBPM ดีพิมปีในปี พ.ศ. 2563 ซึ่งรวบรวมข้อมูลความดันโลหิตของคนไทยจาก 46 โรงพยาบาลทั่วประเทศ เพื่อศึกษาถึงความชุก ของประเภท ย่อยๆ ต่างๆ ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (subtypes of hypertension) ผ่านการวัดความดันโลหิต ด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านผ่านระบบสารสนเทศทางไกล ซึ่งพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ ความดันโลหิตสูงจากการวัดที่สถานพยาบาลแต่ยังไม่ได้รับประทานยาลดความดันโลหิต มีความชุกของ white-coat hypertension ประมาณร้อยละ 25 และ masked hypertension ร้อยละ 7 ขณะที่กลุ่มที่รับ ประทานยาลดความดันโลหิตอยู่แล้ว

มีความดันโลหิตสูงร่วมกับภาวะความดันโลหิตที่สถานพยาบาลสูง (hypertension with white-coat effect) ร้อยละ 24 และมีกลุ่มที่ความดันโลหิตที่วัดที่บ้าน สูงกว่าที่ โรงพยาบาล (masked uncontrolled hypertension) ร้อยละ 10⁽¹⁾ และกำลังจะมีผลการศึกษาถึงประโยชน์ ของการใช้ home BP telemonitoring ต่อการควบคุม ความดันโลหิตของผู้ป่วยและการปรับยาของแพทย์ใน โครงการ THAI HBPM ออกมาในอนาคตอีกด้วย

8. บทสรุป

HBPM เป็นการตรวจติดตามความดันโลหิตที่บ้าน ซึ่งมีผลดีต่อผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทุกประเภท มีการศึกษามากมายที่แสดงถึงประโยชน์ที่เหนือกว่าการวัดความดันโลหิตที่สถานพยาบาลทั้งในแง่การวินิจฉัยโรค การพยากรณ์โรค และความคุ้มค่าทางเศรษฐกิจ ในปัจจุบันมีการนำเทคโนโลยีสมัยใหม่มาประยุกต์ใช้กับ HBPM ยิ่งทำให้ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงได้รับการรักษาที่ดีขึ้น และด้วยการที่ HBPM ใช้งานง่าย ราคาเครื่องวัดความดันโลหิตราคาถูกลงเรื่อย ๆ แนวโน้มในอนาคต HBPM จะกลายเป็นเครื่องมือมาตรฐานที่สำคัญหนึ่งของแพทย์ สำหรับการดูแลรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติ

9. เอกสารอ้างอิง

1. Montrivade S, Chattranukulchai P, Siwamogsatham S, Vorasettakarnkij Y, Naeowong W, Boonchayaanant P, et al. Hypertension Subtypes among Thai Hypertensives: An Analysis of Telehealth-Assisted Instrument in Home Blood Pressure Monitoring Nationwide Pilot Project. *Int J Hypertens* 2020;2020:3261408.
2. Kario K, Saito I, Kushiro T, Teramukai S, Ishikawa Y, Mori Y, et al. Home blood pressure and cardiovascular outcomes in patients during antihypertensive therapy: primary results of HONEST, a large-scale prospective, real-world observational study. *Hypertension* 2014;64:989-96.
3. Fujiwara T, Yano Y, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Association of Cardiovascular Outcomes With Masked Hypertension Defined by Home Blood Pressure Monitoring in a Japanese General Practice Population. *JAMA Cardiol* 2018;3:583-90.
4. Working Group of the 2019 Thai Guidelines on the Treatment of Hypertension. 2019 Thai Guidelines on the Treatment of Hypertension. Chiang Mai: Trick Think; 2019.
5. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, Dehmer SP, Groen SE, Kadmas HM, et al. Effect of home blood pressure telemonitoring and pharmacist management on blood pressure control: a cluster randomized clinical trial. *Jama* 2013;310:46-56.
6. Pawloski PA, Asche SE, Trower NK, Bergdall AR, Dehmer SP, Maciosek MV, et al. A substudy evaluating treatment intensification on medication adherence among hypertensive patients receiving home blood pressure telemonitoring and pharmacist management. *J Clin Pharm Ther* 2016;41:493-8.
7. Fletcher BR, Hartmann-Boyce J, Hinton L, McManus RJ. The Effect of Self-Monitoring of Blood Pressure on Medication Adherence and Lifestyle Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens* 2015;28:1209-21.
8. Arrieta A, Woods JR, Qiao N, Jay SJ. Cost-benefit analysis of home blood pressure monitoring in hypertension diagnosis and treatment: an insurer perspective. *Hypertension* 2014;64:891-6.

9. Buranakitjaroen P, Wanthong S, Sukonthasarn A. Asian management of hypertension: Current status, home blood pressure, and specific concerns in Thailand. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020;22:515-8.
10. Dupuy O, Chanudet X, Mayaudon H, Bordier L, Damiano J, Bauduceau B. Home blood pressure monitoring in diabetic population. *Diabetes Metab* 2003;29:440-4.
11. Milot JP, Birnbaum L, Larochelle P, Wistaff R, Laskine M, Van Nguyen P, et al. Unreliability of home blood pressure measurement and the effect of a patient-oriented intervention. *Can J Cardiol* 2015;31:658-63.
12. Kario K, Park S, Buranakitjaroen P, Chia YC, Chen CH, Divinagracia R, et al. Guidance on home blood pressure monitoring: A statement of the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:456-61.
13. Bonafini S, Fava C. Home blood pressure measurements: advantages and disadvantages compared to office and ambulatory monitoring. *Blood Press* 2015;24:325-32.
14. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57.
15. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13-e115.
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
17. Park S, Buranakitjaroen P, Chen CH, Chia YC, Divinagracia R, Hoshida S, et al. Expert panel consensus recommendations for home blood pressure monitoring in Asia: the Hope Asia Network. *J Hum Hypertens* 2018;32:249-58.
18. Reddy AK, Jogendra MR, Rosendorff C. Blood pressure measurement in the geriatric population. *Blood Press Monit* 2014;19:59-63.
19. Broege PA, James GD, Pickering TG. Management of hypertension in the elderly using home blood pressures. *Blood Press Monit* 2001;6:139-44.
20. Savvari P, Triantafyllidi H, Skiadas J, Kalogeropoulos P, Menegas D, Manolis A, et al. Increased detection of suspected atrial fibrillation in elderly and female hypertensive patients through home blood pressure monitoring: the HOME-AF study. *J Hypertens* 2020;38:441-7.
21. Bello NA, Miller E, Cleary K, Wapner R, Shimbo D, Tita AT. Out of Office Blood Pressure Measurement in Pregnancy and the Postpartum Period. *Curr Hypertens Rep* 2018;20:101.
22. Tucker KL, Taylor KS, Crawford C, Hodgkinson JA, Bankhead C, Carver T, et al. Blood pressure self-monitoring in pregnancy: examining feasibility in a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:442.
23. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291-310.
24. Kalafat E, Benlioglu C, Thilaganathan B, Khalil A. Home blood pressure monitoring in the antenatal and postpartum period: A systematic review meta-analysis. *Pregnancy Hypertens* 2020;19:44-51.

25. Kamo K. Usefulness of morning home blood pressure measurements in patients with type 2 diabetes mellitus: results of a 10-year, prospective, longitudinal study. *Clin Exp Hypertens* 2015;37:122-7.
26. Andersen MJ, Khawandi W, Agarwal R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;45:994-1001.
27. Cohen DL, Huan Y, Townsend RR. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63:835-42.
28. Sanghavi S, Vassalotti JA. Practical use of home blood pressure monitoring in chronic kidney disease. *Cardiorenal Med* 2014;4:113-22.
29. McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:163-72.
30. Omboni S, Guarda A. Impact of home blood pressure telemonitoring and blood pressure control: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Hypertens* 2011;24:989-98.

บทที่ 12

การวัดความดันโลหิตด้วย เครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิง สมณพร บุญยะรัตเวช สองเมือง
สาขาวิชาอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. บทนำ
2. ข้อบ่งชี้ทางคลินิกของการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ
3. การใช้งานเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ
4. การแปลผลค่าความดันโลหิตที่ได้จากเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ
5. ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีลักษณะต่างๆจากการวินิจฉัยด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัว พร้อมวัดอัตโนมัติ
6. ผู้ที่ไม่เหมาะสมหรือควรระวังในการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ

1. บทนำ

การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ หรือ ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) หมายถึงการวัดความดันโลหิตและบันทึกเป็นระยะต่อเนื่องในช่วงระยะเวลาที่กำหนด ซึ่งปัจจุบันถือระยะเวลามาตรฐาน 24 ชั่วโมง โดยเครื่องวัดความดันอัตโนมัติที่มีคุณสมบัติเฉพาะตัว สามารถถูกตั้งคำสั่งล่วงหน้าให้วัดความดันทุก 15-60 นาที ตอนตื่น (daytime blood pressure) และทุก 60 นาทีขณะนอนหลับ (nighttime blood pressure) ซึ่งจะทำให้การวัดอัตโนมัติตามช่วงเวลาที่ตั้งไว้โดยที่ ผู้ป่วยไม่ต้องทำการกดปุ่มวัดด้วยตนเอง ค่าความดันโลหิตที่ได้จะถูกนำมาเฉลี่ยเป็นค่าเฉลี่ยช่วงกลางวัน (average daytime blood pressure), ค่าเฉลี่ยช่วงกลางคืน (average nighttime blood pressure) และ ค่าเฉลี่ยตลอดทั้งวัน (average 24-hour blood pressure)

ทั้งนี้ค่าความดันโลหิตที่ได้จะต่ำกว่าค่าที่วัดได้ในสถานพยาบาลเช่นเดียวกับการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน ดังนั้นเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจึงต่างจากเกณฑ์ ที่ใช้ค่าความดันโลหิตที่วัดในสถานพยาบาล ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยจะสามารถเปรียบเทียบเคียงค่า ความดันโลหิตที่ได้กับการวัดด้วยวิธีอื่นๆดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจากการวัดความดันโลหิตด้วยวิธีต่างๆตาม แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคความดันโลหิตสูง⁽¹⁻³⁾

วิธีการวัดความดันโลหิต	ความดันโลหิต ขณะหัวใจบีบตัว (มม.ปรอท)		ความดันโลหิต ขณะหัวใจคลายตัว (มม.ปรอท)
วัดความดันโลหิตในสถานพยาบาล	≥ 140	และ/หรือ	≥ 90
วัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน	≥ 135	และ/หรือ	≥ 85
วัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ			
• ความดันโลหิตเฉลี่ยในช่วงกลางวัน	≥ 135	และ/หรือ	≥ 85
• ความดันโลหิตเฉลี่ยในช่วงกลางคืน	≥ 120	และ/หรือ	≥ 70
• ความดันโลหิตเฉลี่ยตลอดทั้งวัน 24 ชั่วโมง	≥ 130	และ/หรือ	≥ 80

ตารางที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ในการเทียบเคียงค่าที่ได้จากการวัดความดันโลหิตด้วยวิธีต่างๆ⁽⁴⁾

ความดันโลหิต ในสถานพยาบาล	ความดันโลหิตวัดจาก เครื่องชนิดพกพาที่บ้าน	ความดันโลหิตวัดจากเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ		
		ความดันโลหิตเฉลี่ย ในช่วงกลางวัน	ความดันโลหิตเฉลี่ย ในช่วงกลางคืน	ความดันโลหิตเฉลี่ย ตลอดทั้งวัน 24 ชั่วโมง
120/80	120/80	120/80	100/65	115/75
130/80	130/80	130/80	110/65	125/75
140/90	135/85	135/85	120/70	130/80
160/100	145/90	145/90	140/85	145/90

ทั้งนี้ข้อมูลที่ได้จากการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติพบว่าช่วยในการพยากรณ์โรคได้ดี โดยมีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะต่างๆใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านและมีความสัมพันธ์ที่มากกว่าค่าความดันที่ได้จากการวัดในสถานพยาบาล⁽⁵⁻⁷⁾ นอกจากนี้ความดันโลหิตเฉลี่ยในช่วงกลางคืนยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค หัวใจและหลอดเลือดมากกว่าความดันโลหิตเฉลี่ยในช่วงกลางวัน^(6, 8, 9) ทั้งนี้ข้อดีที่เหนือกว่าการวัด ความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านคือ ทำให้ทราบระดับความดันโลหิตในช่วงที่ผู้ป่วยหลับ ใช้ประเมินความแปรปรวนของความดันโลหิต (blood pressure variability) และใช้ประเมินการเพิ่มขึ้น ของความดันโลหิตในช่วงเช้า (morning surge) หรือการต่ำลงของความดันโลหิตขณะหลับ (dipping) ได้⁽¹⁰⁾ ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงข้อแตกต่างที่สำคัญระหว่างการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านเปรียบเทียบกับ การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ^(2, 4, 10)

	การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (HBPM)	การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ABPM)
ระยะเวลาที่วัด	ทั่วไปแนะนำให้วัดวันละ 2 ครั้ง ในช่วงเช้าและก่อนนอน เป็นระยะเวลา 1 สัปดาห์ติดต่อกันในแต่ละเดือน	เครื่องจะทำงานอัตโนมัติวัดติดต่อกันเพียง 24 ชม.
ช่วงเวลาที่จะวัด	วัดขณะตื่นเท่านั้น	วัดต่อเนื่องกันทั้งขณะหลับหรือตื่น
กิจกรรมที่ทำขณะวัด	วัดอย่างถูกวิธีขณะนั่งพัก	วัดทั้งขณะมีกิจกรรมระหว่างวัน รวมทั้งขณะพักผ่อนนอนหลับ
วิธีการวัด	ผู้ป่วยต้องเป็นผู้กดเครื่องให้มีการวัด	เครื่องจะทำการวัดให้เองอัตโนมัติ โดย สามารถตั้งความถี่ในการวัดได้
การทราบผลค่าความดันที่วัดได้	ผู้ป่วยสามารถทราบค่าที่วัดได้ทันที	ผู้ป่วยไม่สามารถทราบค่าที่วัดได้
ราคาเครื่อง	ราคาไม่แพง	ราคาแพง
การใช้เครื่อง	ผู้ป่วยสามารถซื้อเก็บไว้ใช้เองที่บ้านได้	ผู้ป่วยต้องมาติดและคืนเครื่องที่โรงพยาบาล

2. ข้อบ่งชี้ทางคลินิกของการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ

เนื่องจากในปัจจุบันเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติยังมีราคาสูงมาก ทำให้ยังไม่มีการใช้แพร่หลายในประเทศไทย ส่วนใหญ่สามารถส่งตรวจได้ในโรงพยาบาลที่เป็น โรงเรียนแพทย์หรือโรงพยาบาลขนาดใหญ่ ดังนั้นการเลือกส่งตรวจจึงเหมาะกับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน ได้แก่^(2, 11, 12)

2.1 เพื่อตรวจหาปรากฏการณ์ white-coat ซึ่งแบ่งได้เป็น

- ความดันสูงชนิด white-coat (white-coat hypertension) ในคนที่ยังไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต
- ผลของ white-coat ในคนที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต (hypertension with white-coat effect)

2.2 เพื่อตรวจหาปรากฏการณ์ masked ซึ่งแบ่งได้เป็น

- ความดันสูงชนิด masked (masked hypertension) ในคนที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา ด้วยยาลดความดันโลหิต
- ผลของ masked ในคนที่กำลังได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต (hypertension with masked effect หรือ masked uncontrolled hypertension)

2.3 เพื่อตรวจหาความผิดปกติลักษณะเฉพาะบางอย่างของความดันสูง (abnormal 24-hr blood pressure patterns) ได้แก่

- ความดันโลหิตสูงช่วงกลางวัน (daytime hypertension)
- ความดันโลหิตสูงช่วงกลางคืน (nocturnal hypertension)
- ความดันโลหิตขึ้นสูงช่วงหลังตื่นนอน (morning surge)
- ความดันโลหิตต่ำภายหลังรับประทานอาหาร (siesta dipping หรือ post-prandial hypotension)
- ภาวะความดันโลหิตผันแปรระหว่างวัน (blood pressure variability)

2.4 ประเมินการตอบสนองต่อการให้ยารักษาความดันโลหิตสูง

- ประเมินการควบคุมความดันโลหิต 24 ชั่วโมงรวมถึงการมีความดันโลหิตต่ำหลังรับประทานยา
- เพื่อยืนยันการวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงต่อการรักษาที่แท้จริง (true resistant hypertension)

2.5 ตรวจประเมินติดตามผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตอย่างรุนแรง (labile blood pressure)

- ภาวะระบบประสาทอัตโนมัติทำงานผิดปกติ (autonomic nervous system dysfunction)
- เนื้องอกต่อมหมวกไตชนิด pheochromocytoma

3. การใช้งานเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ

3.1 หลักการทำงานของเครื่อง

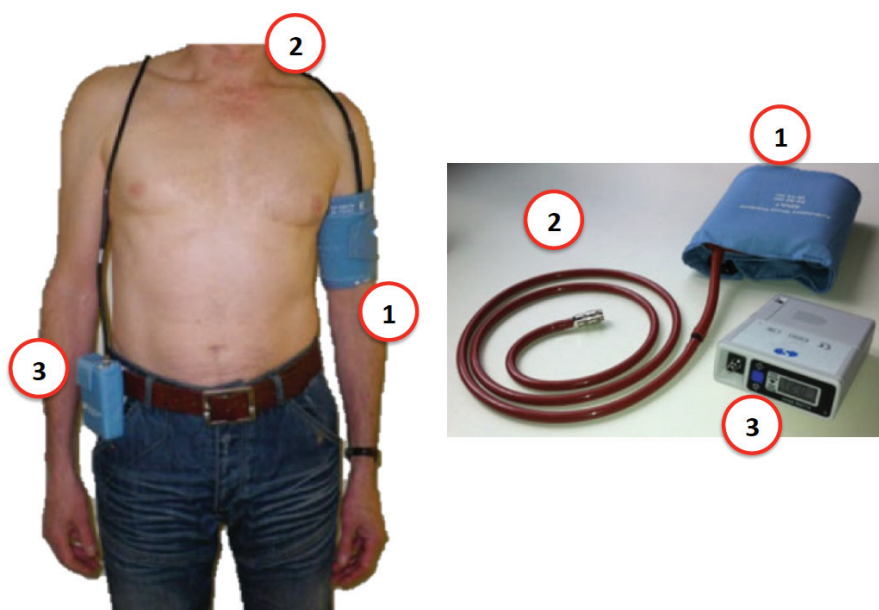
เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติจะตรวจจับการสั่น (oscillation) จากการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดงในช่วงที่มีการคลายตัวของผ้าพันแขน (cuff deflation) โดยจุดความดันโลหิตที่ oscillation amplitude สูงสุดจะเป็นค่าความดันเฉลี่ย จากนั้นจะใช้ algorithm คำนวณค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบและคลายตัวจากความชันของการเพิ่มขึ้นและลดลงของ oscillation amplitude โดยที่ algorithm ในการคำนวณของแต่ละบริษัทจะแตกต่างกัน ทั้งนี้ค่าที่ได้จากการวัดด้วย เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ รุ่นที่ได้มาตรฐานเมื่อเปรียบเทียบกับ ค่าจากการวัดความดันโลหิตโดยวิธีปกติคือการใช้ sphygmomanometer ร่วมกับการฟัง Korotkoff sound แล้วจะใกล้เคียงกันโดยมีความแตกต่างกันเพียงเล็กน้อย⁽¹³⁾ โดยสามารถดูชื่อและรุ่นของเครื่องวัด ความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติที่ได้รับการรับรองมาตรฐานจาก The British and Irish Hypertension Society (BIHS) ได้ที่ <https://bihsoc.org/bp-monitors/for-specialist-use/>

3.2 ขั้นตอนการใช้งาน

เริ่มจากการตั้งค่าเริ่มต้น โดยการนำเครื่องที่มีแบตเตอรี่เพียงพอกับระยะเวลาที่จะวัดมาเชื่อมต่อ กับคอมพิวเตอร์ที่มีการลงโปรแกรมอ่านผลไว้ หลังจากนั้นตรวจสอบว่าข้อมูลผู้ป่วยคนก่อนหน้าถูกลบ ออกเรียบร้อยแล้ว จากนั้นใส่ข้อมูลผู้ป่วย เลขประจำตัว ชื่อ อายุ เพศ ตรวจสอบวันที่และเวลา จากนั้นทำการ กำหนดช่วงเวลาที่จะเป็นเวลาดีนและเวลาหลับโดยสอบถามจากผู้ป่วยและกำหนดการตั้งค่าว่าต้องการ ให้เครื่องวัดความดันโลหิตทุก 15, 30 หรือ 60 นาทีในช่วงเวลาที่ตื่นและทุก 30 หรือ 60 นาทีในช่วงนอน หลังตอนกลางคืน ทั้งนี้วันที่ผู้ป่วยจะมาทำการติดเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ นี้ควรเป็นวันที่มีกิจกรรมปกติ ไม่ควรเลือกติดเครื่องในวันหยุดหรือวันพักผ่อนเนื่องจากค่าที่ได้จะไม่ใช่ ค่าความดันโลหิตในชีวิตประจำวันจริง

จากนั้นเลือกขนาดของ cuff ให้เหมาะสมตามขนาดแขน ก่อนติดเครื่องให้วัดความดันโลหิตที่ ต้นแขน ทั้งสองข้างด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตมาตรฐาน ถ้าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวแตกต่างกัน น้อยกว่า 10 มม.ปรอท ให้เลือกพัน cuff ที่แขนข้างที่ผู้ป่วยไม่ถนัด แต่ถ้าค่าต่างกันเกิน 10 มม.ปรอท แนะนำให้พัน cuff ที่แขนข้างที่วัดความดันโลหิตได้สูงกว่าโดยให้กึ่งกลางของ bladder อยู่ตรงกับแนวของ หลอดเลือดแดง brachial และ ขอบล่างของ cuff สูงกว่าข้อพับแขนประมาณ 2 finger breadths

หลังจากพัน cuff ที่ต้นแขนแล้ว ให้จัดสายโดยสอดเข้าใต้แขนเสื้อ (ในกรณีผู้ป่วยไม่ได้ถอดเสื้อ) แล้วอ้อมคอผู้ป่วยแล้วลงมาต่อกับตัวเครื่องที่เหน็บเอาด้านตรงข้ามกับแขนที่พัน cuff (รูปที่ 1) หรือใส่ ไว้ในกระเป๋าเพื่อใช้สะพายไหล่ด้านตรงข้าม หลังจากนั้นจึงใส่เสื้อทับเหมือนปกติ (กรณีผู้ป่วยถอดเสื้อ ระหว่างทำการติดอุปกรณ์) เมื่อเรียบร้อยแล้วกดปุ่มทดสอบวัดความดันโลหิตที่ตัวเครื่องเพื่อให้มั่นใจ ว่าอ่านค่าได้ปกติและผู้ป่วยไม่รู้สึกเจ็บระหว่างเครื่องทำการวัดความดัน



รูปที่ 1 แสดงวิธีการต่ออุปกรณ์เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติให้กับผู้ป่วย

จากรูปหมายเลข 1 ได้แก่ cuff วัดความดันโลหิต, หมายเลข 2 ได้แก่ สายลมของเครื่องวัดความดันโลหิต, หมายเลข 3 ได้แก่ ตัวเครื่องวัดความดันโลหิต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13)

3.3 การปฏิบัติตัวระหว่างตรวจด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ

มีความสำคัญมากเพื่อให้ได้ผลการตรวจที่ดีและเชื่อถือได้ เจ้าหน้าที่ผู้ติดเครื่องต้องอธิบายให้ ผู้ป่วยเข้าใจ และปฏิบัติได้อย่างถูกต้องในขณะที่เครื่องทำการวัดความดัน และควรมีเอกสารให้ผู้ป่วยอ่าน เข้าใจ เมื่อกลับจาก โรงพยาบาลรวมทั้งเบอร์โทรศัพท์ให้ติดต่อถ้ามีปัญหา เครื่องวัดความดันโลหิตชนิด ติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติบางรุ่น จะมีเสียงเตือนก่อนเริ่มวัด บางรุ่นจะบีบเบาๆ เตือนก่อน เมื่อเครื่องเริ่ม ทำการเตือนว่าจะวัดควรแนะนำให้ผู้ป่วย หยุดนิ่งสบายๆ หายใจปกติ ไม่เกร็งตัว งดกิจกรรมที่ทำชั่วคราว ไม่ขยับแขน ไม่พูด จนกว่าเครื่องจะวัดเสร็จ ถ้าผู้ป่วย ไม่นิ่งอาจทำให้เครื่องวัดความดันโลหิตไม่ได้ ซึ่ง เครื่องก็จะทำการวัดซ้ำและอาจเพิ่มความดันของ cuff ขึ้นไปกว่าเดิม ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเจ็บไม่สบายตัวได้ นอกจากนี้ควรให้คำแนะนำถึงวิธีการปิดเครื่องหรือยุติการวัดความดันโลหิต ในกรณีจำเป็น เช่น เครื่องวัดความดันซ้ำๆหลายครั้ง โดยไม่หยุดเนื่องจากอ่านค่าไม่ได้

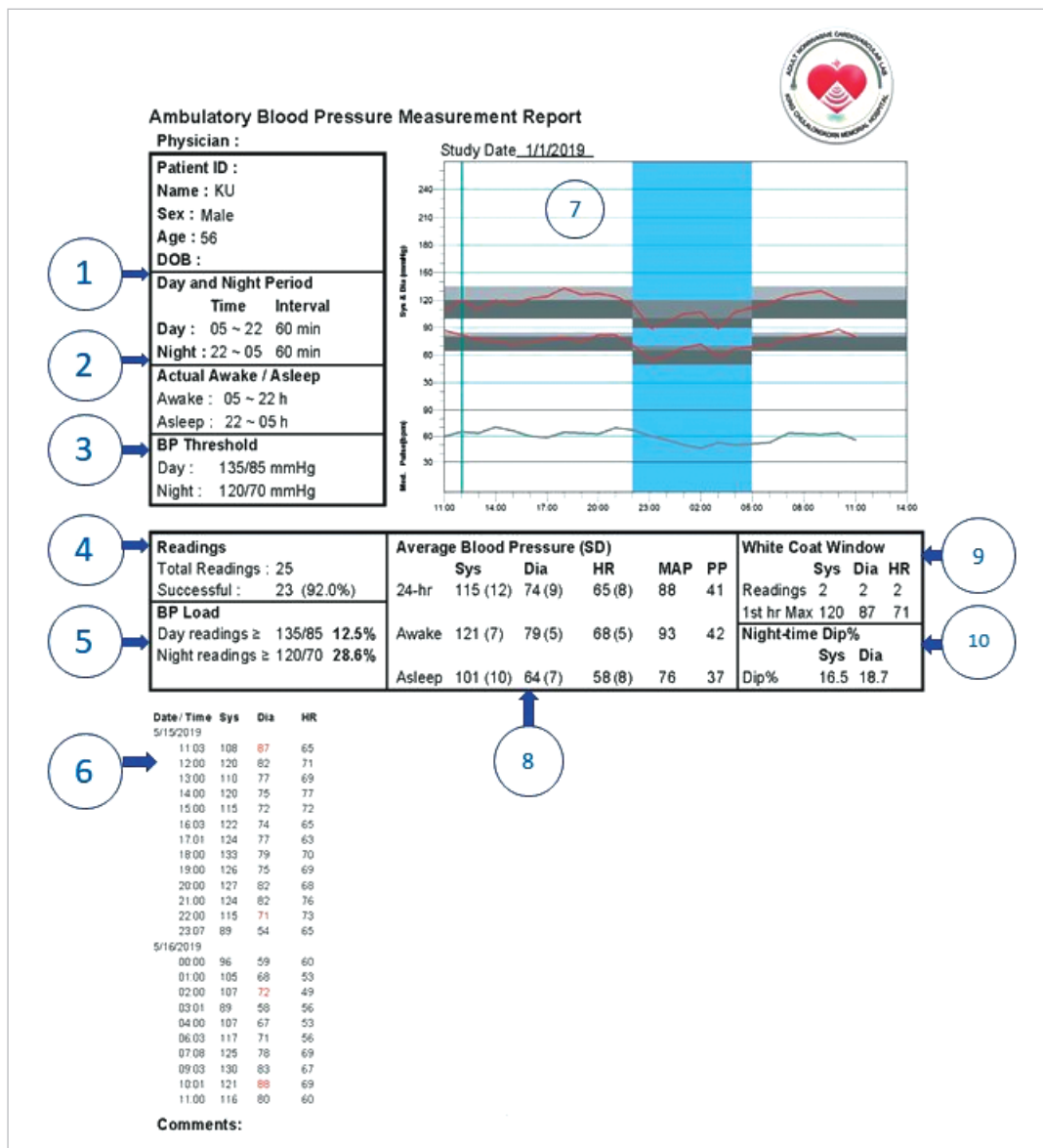
หลังจากติดเครื่องเรียบร้อยแล้วควรมอบเอกสารให้ผู้ป่วยไปทำการจดบันทึกข้อมูลในช่วงที่รับการติดเครื่อง ข้อมูลที่ควรให้ผู้ป่วยจดบันทึกได้แก่

1. เวลาที่เข้านอนและตื่นนอนในวันที่ทำการติดเครื่อง
2. นอนหลับสนิทหรือไม่ ถ้านอนหลับไม่สนิทจากการถูกรบกวนด้วยการวัดความดันเป็นระยะ ควรบันทึกไว้ด้วย เนื่องจากอาจเป็นสาเหตุทำให้ความดันโลหิตช่วงการคืนสูงกว่าความเป็นจริง
3. มีกิจกรรมอะไร รับประทานอาหารเวลาไหนบ้าง
4. เวลาที่รับประทานยาโดยเฉพาะยาลดความดันโลหิต
5. อาการผิดปกติ เช่น เวียนศีรษะ หน้ามืด

เมื่อครบ 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยนำเครื่องมาคืนพร้อมเอกสารจดบันทึก ซึ่งเจ้าหน้าที่จะนำตัวเครื่อง มาต่อกับคอมพิวเตอร์ที่มีโปรแกรมถ่ายโอนข้อมูลมาวิเคราะห์และรายงาน ทั้งนี้ในกรณีที่เวลาเข้านอน และตื่นนอนไม่ตรงกับที่ตั้งไว้ตอนแรก ควรเปลี่ยนให้ตรงกับเวลาที่ผู้ป่วยบันทึกไว้ด้วยเพื่อที่เครื่องจะได้ คำนวณค่าความดันโลหิตเฉลี่ยแต่ละช่วงเวลาได้ตรงกับความเป็นจริง

4. การแปลผลค่าความดันโลหิตที่ได้จากเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ

ค่าที่แสดงในรายงานผลจากโปรแกรมอ่านผลอาจแตกต่างกันบ้างตามบริษัทแต่ส่วนใหญ่จะมีค่าที่รายงานเป็นมาตรฐาน ตามหมายเลขในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงตัวอย่างค่าความดันโลหิตและข้อมูลต่างๆในรายงานผลที่ได้จากการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องวัดชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติตลอดระยะเวลา 24 ชั่วโมง (ที่มา:สมนพร บุญยรัตเวช สองเมือง)

1. Day and Night Period
 - เป็นช่วงเวลาที่ตั้งค่าไว้ตอนติดเครื่องและตั้งความถี่การวัดว่าเป็นทุกกี่นาที
2. Actual Awake / Asleep
 - เป็นเวลาที่ผู้ป่วยเข้านอนและตื่นนอนที่ได้จากการจดบันทึกของผู้ป่วย
3. BP Threshold
 - เป็นค่าที่กำหนดเกณฑ์ความดันโลหิตสูง ซึ่งค่ามาตรฐานที่เครื่องถูกกำหนดไว้ ได้แก่ ความดันโลหิตช่วงกลางวันหรือตอนตื่นนอน ($\geq 135/85$ มม.ปรอท) และช่วงกลางคืนหรือนอนหลับ ($\geq 120/70$ มม.ปรอท)
4. Readings
 - แสดงจำนวนครั้งของการวัดความดันโลหิตรวม (total) และวัดได้สำเร็จกี่ครั้ง (successful) โดยอย่างน้อยควรได้ค่าความดันขณะตื่น 10 ครั้งและค่าความดันขณะหลับ 5 ครั้ง และวัดได้สำเร็จเกินร้อยละ 70 จึงถือว่ามีความคุณภาพในการแปลผลได้^(3, 10, 13)
5. BP load
 - แสดงร้อยละของการวัดความดันโลหิตที่ได้ค่ามากกว่าค่า BP threshold ทั้งช่วงเวลา กลางวันและกลางคืน
6. ข้อมูลดิบของความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว, คลายตัวและชีพจรตามเวลาที่เครื่องทำการวัด
7. กราฟแสดงภาพรวมของการวัดความดันโลหิตตลอด 24 ชั่วโมง
 - ในแกนตั้งแสดงค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว คลายตัวและชีพจร ส่วนแกนนอน แสดงเวลาที่เครื่องทำการวัด
8. Average Blood Pressure (SD)
 - แสดงค่าความดันโลหิตและชีพจรเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) ทั้งความดันโลหิต เฉลี่ยตลอดทั้งวัน, ความดันโลหิตช่วงตื่นนอนและความดันโลหิตช่วงกลางคืน
9. White Coat Window โดยถือระยะเวลา 1 ชั่วโมงหลังติดเครื่อง
 - แสดงจำนวนครั้งที่ทำการวัดและความดันโลหิตที่สูงสุดเป็นเท่าไร ภายในระยะเวลา 1 ชั่วโมงแรกหลังติดเครื่อง ซึ่งเป็นช่วงที่ผู้ป่วยน่าจะยังอยู่ในสถานพยาบาล เพื่อแสดงผลของภาวะ white-coat (white-coat effect)
10. Night-time Dip (%) หรือ Nocturnal Dipping index
 - แสดงร้อยละของการลดลงของความดันโลหิตช่วงกลางคืนขณะหลับ โดยแสดงเป็นค่า ดัชนีการลดต่ำลงของความดันโลหิต (dipping index) ซึ่งสามารถคำนวณได้จาก

$$\text{ดัชนีการลดต่ำลงของความดันโลหิต} = \frac{\text{ความดันโลหิตเฉลี่ยช่วงตื่น} - \text{ความดันโลหิตเฉลี่ยช่วงหลับ}}{\text{ความดันโลหิตเฉลี่ยช่วงตื่น}} \times 100$$

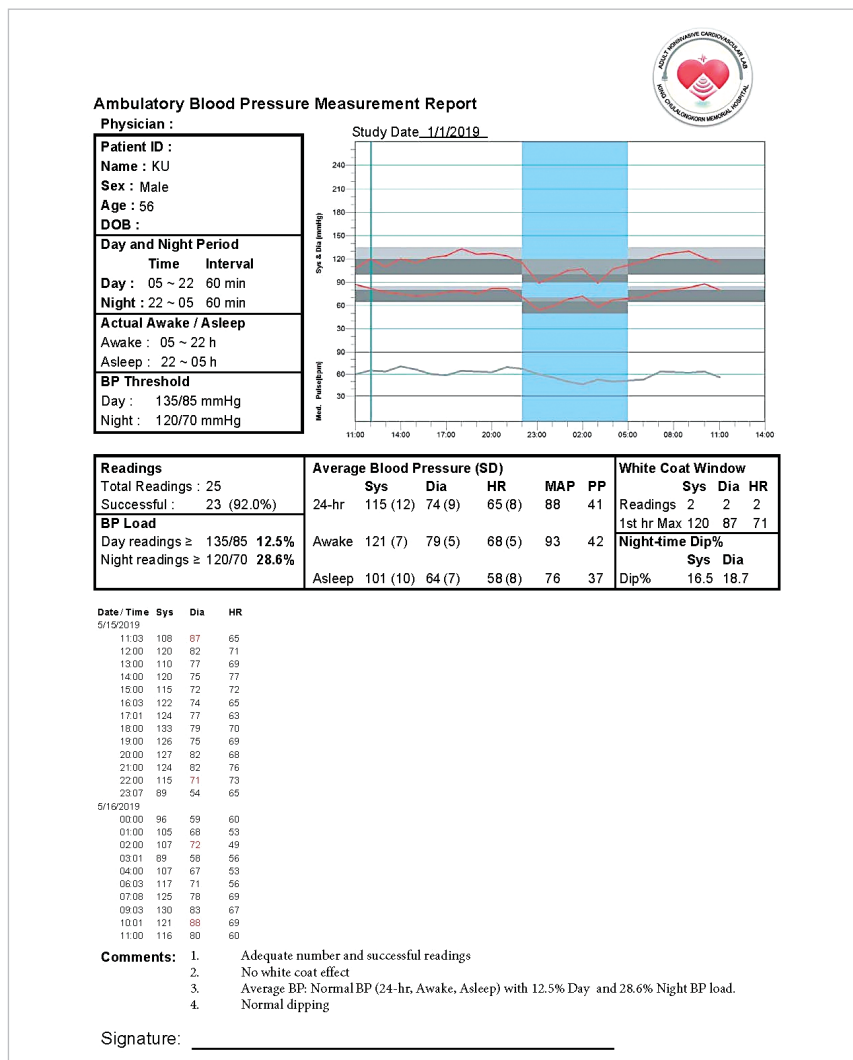
จากค่าดัชนีการลดต่ำลงของความดันโลหิต สามารถแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม

1. Dipper ซึ่งเป็นลักษณะที่ถือว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ โดยความดันโลหิตในขณะหลับ จะลดลงประมาณร้อยละ 10-20 เมื่อเทียบกับช่วงตื่น
2. Nondipper ผู้ป่วยมีความดันโลหิตในขณะหลับลดลงน้อยกว่าร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับช่วงตื่น ซึ่งถือเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่า กลุ่มที่เป็น dipper⁽¹⁴⁾

3. Reverse dipper หรือ Rising ผู้ป่วยมีความดันโลหิตเฉลี่ยช่วงหลับสูงกว่าช่วงตื่นนอน (ค่าดัชนีการลดต่ำลงของความดันโลหิตติดลบ) ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด โรคหัวใจและหลอดเลือดสูงในระยะยาวสูงเช่นเดียวกัน⁽¹⁴⁾

4. Extreme dipper ผู้ป่วยมีความดันโลหิตในขณะหลับลดลงมากกว่าร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับช่วงตื่น กลุ่มนี้ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนต่อผลเสียต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะยาว^(9, 14)

5. ตัวอย่างผู้ป่วยที่มีลักษณะต่างจากการวินิจฉัยด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัว พร้อมวัดอัตโนมัติ



รูปที่ 3 แสดงตัวอย่างค่าความดันโลหิตที่ได้จากเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติของชายอายุ 56 ปี ที่มีการตั้งเวลาให้วัดทุกชั่วโมงทั้งกลางวันและกลางคืน จะเห็นได้ว่าเครื่องสามารถอ่านค่าได้ทุกครั้ง ที่มีการวัด บ่งบอกถึงมีผลการตรวจนี้มีคุณภาพดี จากค่าที่ได้สังเกตได้ว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตเฉลี่ย ไม่ว่าจะมีความดันตลอด 24 ชั่วโมง, ความดันโลหิตช่วงตื่นนอนหรือความดันโลหิตช่วงกลางคืน ขณะหลับอยู่ในเกณฑ์ปกติทั้งหมด รวมทั้งการลดต่ำลงของความดันโลหิตช่วงกลางคืนก็อยู่ในเกณฑ์ปกติ (normal dipping) คือลดลงร้อยละ 16 (ที่มา:สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)



Ambulatory Blood Pressure Measurement Report

Physician :

Patient ID :

Name :

Sex : Female

Age : 80

DOB :

Day and Night Period

Time Interval

Day : 05 ~ 20 60 min

Night : 20 ~ 05 60 min

Actual Awake / Asleep

Awake : 05 ~ 20 h

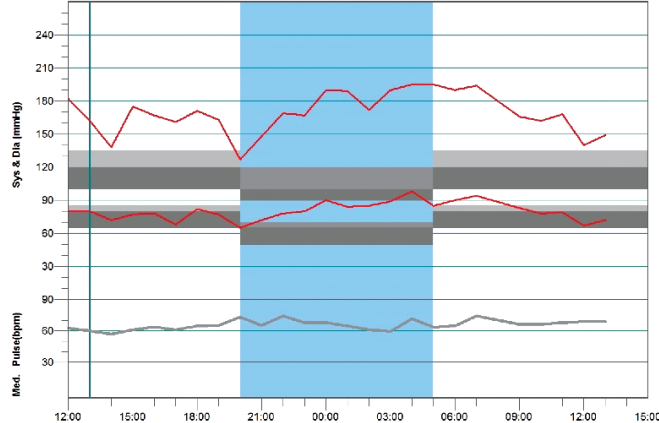
Asleep : 20 ~ 05 h

BP Threshold

Day : 135/85 mmHg

Night : 120/70 mmHg

Study Date 1/1/2020



Readings	Average Blood Pressure (SD)						White Coat Window		
Total Readings : 26	Sys	Dia	HR	MAP	PP		Sys	Dia	HR
Successful : 25 (96.2%)	24-hr	169 (19)	80 (8)	71 (5)	110	89	Readings	1	1
BP Load	Awake	168 (17)	79 (7)	70 (5)	109	89	1st hr Max	182	80
Day readings $\geq$ 135/85		100.0%					Night-time Dip%		
Night readings $\geq$ 120/70		100.0%					Sys	Dia	
	Asleep	172 (23)	82 (10)	73 (6)	112	90	Dip%	-2.5	-4.4

Date / Time	Sys	Dia	HR	Date / Time	Sys	Dia	HR
1/9/2020				12:00	140	67	75
12:00	182	80	68	13:00	149	72	75
13:00	162	80	65				
14:00	138	72	61				
15:00	175	77	66				
16:00	167	78	69				
17:00	161	68	66				
18:00	171	82	70				
19:00	163	77	71				
20:00	127	65	80				
21:00	148	72	71				
22:00	169	78	81				
23:00	167	80	74				
1/10/2020							
00:00	190	90	74				
01:00	189	84	70				
02:00	172	85	66				
03:00	190	89	64				
04:00	195	98	78				
05:00	195	85	69				
06:00	190	90	70				
07:00	194	94	81				
08:00	166	83	72				
09:00	162	78	72				
10:00	162	78	72				
11:00	168	79	74				

Comments:

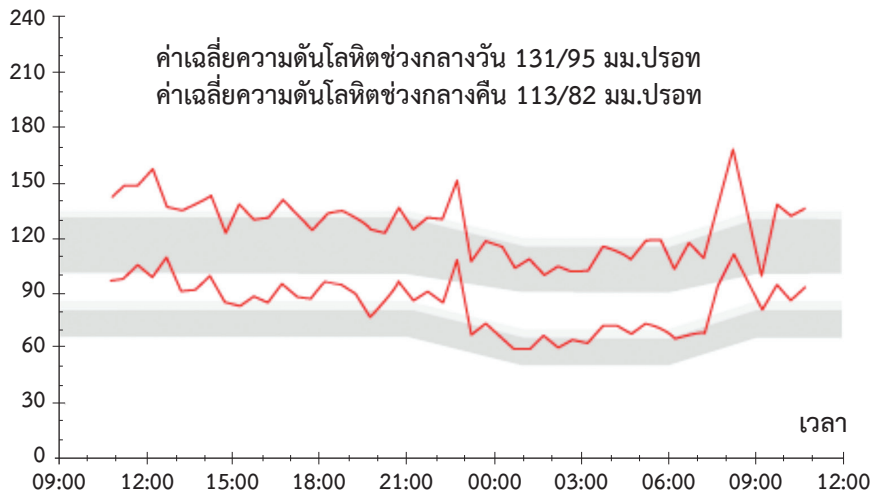
1. Adequate number and successful readings
2. Average BP: Hypertension (24-hr Sys/Dia, Awake Sys, Asleep Sys/Dia) with 100% BP load
3. Reverse dipping (rising)

Signature: _____

รูปที่ 4

แสดงตัวอย่างค่าความดันโลหิตที่ได้จากเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตราการเต้นของหัวใจตลอดเวลา ระยะเวลา 24 ชั่วโมง ของหญิงอายุ 80 ปี จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตเฉลี่ยสูงเกินเกณฑ์ไม่ว่าจะเป็น ความดันโลหิต ตลอด 24 ชั่วโมง, ความดันโลหิตช่วงตื่นนอนหรือความดันโลหิตช่วงกลางคืนขณะหลับ นอกจากนี้ ผู้ป่วย ยังมีความดันโลหิตเฉลี่ยช่วงหลับสูงกว่าช่วงตื่นนอน (night-time dip % มีค่าเป็นลบ) ซึ่งเข้าได้ กับภาวะ reverse dipping (rising) (ที่มา:สมนพร บุญยรัตเวช สองเมือง)

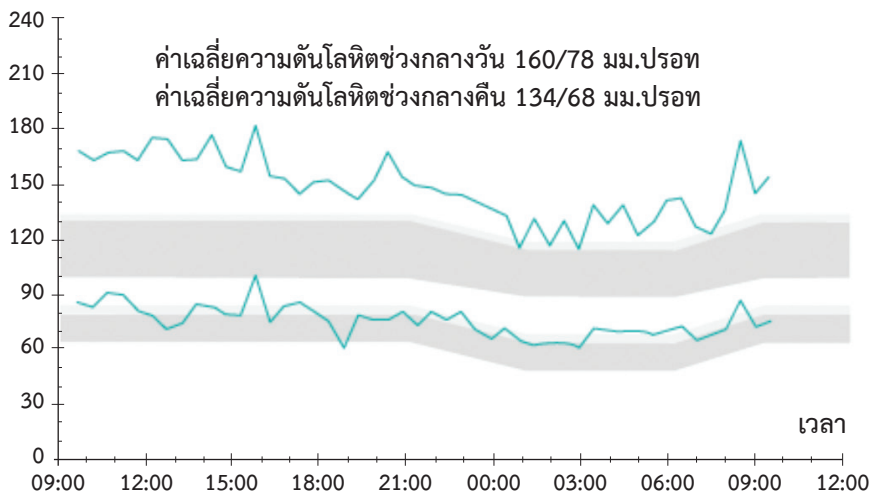
ความดันโลหิต
(มม.ปรอท)



รูปที่ 5

กราฟแสดงค่าความดันตลอด 24 ชั่วโมงจากการตรวจด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัด อัตราโนมิตีของชายอายุ 43 ปี จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวอยู่ในเกณฑ์ปกติ ทั้งกลางวัน (<135 มม.ปรอท) และกลางคืน (<120 มม.ปรอท) ส่วนความดันขณะหัวใจคลายตัวสูง ตลอดเวลา เข้าได้กับภาวะความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวสูงอย่างเดียว (isolated diastolic hypertension) (ที่มา: สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง)

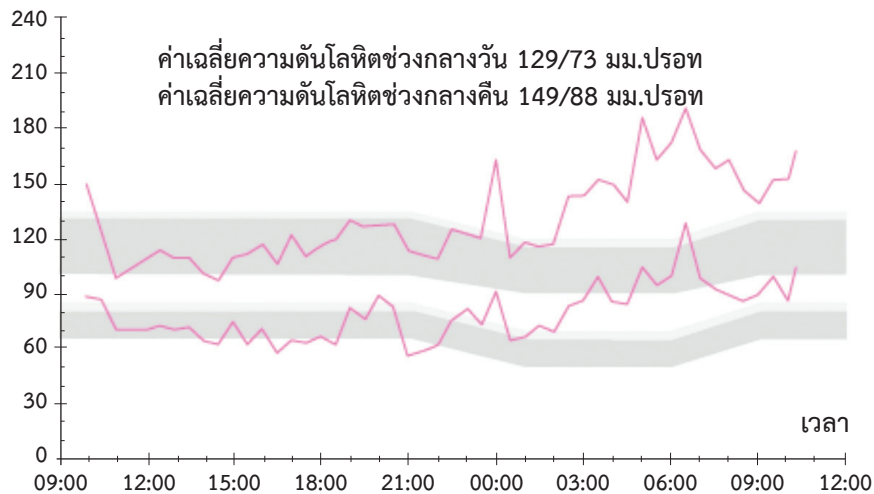
ความดันโลหิต
(มม.ปรอท)



รูปที่ 6

กราฟแสดงค่าความดันโลหิตตลอด 24 ชั่วโมงจากการตรวจด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตราโนมิตีของชายอายุ 70 ปี จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวสูงกว่าเกณฑ์ปกติ ทั้งกลางวัน (≥ 135 มม.ปรอท) และกลางคืน (≥ 120 มม.ปรอท) ส่วนค่าความดันขณะหัวใจคลายตัว อยู่ในเกณฑ์ปกติตลอดเข้าได้กับภาวะความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวสูงอย่างเดียว (isolated systolic hypertension) (ที่มา:สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง)

ความดันโลหิต
(มม.ปรอท)



รูปที่ 7 แสดงค่าความดันตลอด 24 ชั่วโมงจากการตรวจด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ ของหญิงอายุ 60 ปี จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตช่วงกลางวันอยู่ในเกณฑ์ปกติ (<135/85 มม.ปรอท) ในขณะที่ความดันโลหิตช่วงกลางคืนไม่ลดต่ำลงแต่กลับมีค่าสูงกว่าช่วงกลางวัน (reverse dipping) เข้าได้ กับภาวะความดันโลหิตกลางคืนสูงอย่างเดียว (isolated nocturnal hypertension) โดยมีค่าความดันเฉลี่ย กลางคืนสูงเกินกว่าเกณฑ์ปกติ ($\geq 120/70$ มม.ปรอท) (ที่มา:สมนพร บุญยะรัตเวช สองเมือง)

6. ผู้ที่ไม่เหมาะสมหรือควรระวังในการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ⁽¹⁰⁾

ในผู้ป่วยส่วนใหญ่การตรวจวิธีนี้ถือได้ว่าเป็นการตรวจที่ปลอดภัยและให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์ อย่างไรก็ตามในบางกรณีการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติอาจไม่เหมาะสม และทำให้เกิดผลเสียหรือผลข้างเคียงได้ เช่น

6.1 ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตที่สถานพยาบาลแรกรับสูงมาก เช่น มีความดันโลหิตสูงระดับ 3 ($\geq 180/110$ มม.ปรอท) และยังไม่ได้เริ่มรับการรักษา การส่งวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัด อัตโนมัติเพื่อการยืนยันการวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงจึงไม่มีความจำเป็นทำให้การรักษาล่าช้าออกไป เนื่องจากคนไข้กลุ่มนี้ควรได้ยาลดความดันโลหิตตั้งแต่แรกอยู่แล้ว

6.2 มีภาวะเลือดออกที่ผิวหนัง่ายผิดปกติอย่างรุนแรง เนื่องจากการวัดความดันโลหิตซ้ำๆ โดยเฉพาะถ้าต้องใช้ความดันใน cuff ที่สูง อาจทำให้มีจ้ำเลือดออกที่แขนได้ง่าย

6.3 แขนข้างที่จะใช้วัดมีการอักเสบ เป็นแผล หรือมี arterio-venous shunt เช่นผู้ป่วยที่ฟอกเลือด การวัดความดันโลหิตซ้ำๆอย่างต่อเนื่องที่แขนข้างนั้นก็ส่งผลเสียต่อผู้ป่วยได้

6.4 ผู้ป่วยที่ไม่สามารถดูแลเครื่องความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติได้ เมื่อติดเครื่องกลับบ้าน หรือปฏิเสธการตรวจ

7. บทสรุป

ข้อดีของการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติเหนือการวัดความดันโลหิต ด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านคือทำให้ทราบระดับความดันโลหิตประเภทย่อยต่างๆเพิ่มเติม เช่น ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยตลอดทั้งวัน ค่าความดันโลหิตในช่วงที่ผู้ป่วยหลับ หรือค่าความแปรปรวนของความดันโลหิต เป็นต้น ทั้งหมดนี้ทำให้ข้อมูลจากการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ สามารถใช้ พยากรณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะต่างๆที่เป็นผลจากการมีความดันโลหิตสูงเรื้อรังได้ดีกว่าค่า ความดันโลหิตที่ได้จากการวัดที่สถานพยาบาล อย่างไรก็ตามเนื่องจากเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัว พร้อมวัดอัตโนมัติยังมีราคาสูงมากและไม่มีใช้แพร่หลายในประเทศไทย ดังนั้นการเลือกส่งตรวจจึงเหมาะสม กับผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว

เอกสารอ้างอิง

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127-e248.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
3. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2019;73(5):e35-e66.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017.
5. Banegas JR, Ruilope LM. [Mortality study from the Spanish Registry of ABPM. An appeal for the transition of ABPM to clinical practice]. *Hipertension y riesgo vascular*. 2018.
6. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1509-20.
7. Yang WY, Melgarejo JD, Thijs L, Zhang ZY, Boggia J, Wei FF, et al. Association of Office and Ambulatory Blood Pressure With Mortality and Cardiovascular Outcomes. *JAMA*. 2019;322(5):409-20.
8. Banegas JR, Ruilope LM, Williams B. Ambulatory Blood Pressure and Mortality. *N Engl J Med*. 2018;379(13):1287-8.
9. Cappuccio FP. The Role of Nocturnal Blood Pressure and Sleep Quality in Hypertension Management. *Eur Cardiol*. 2020;15:e60.

10. Kario K, Hoshida S, Chia YC, Buranakitjaroen P, Siddique S, Shin J, et al. Guidance on ambulatory blood pressure monitoring: A statement from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020.
11. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mallion JM, Mancia G, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2003;21(5):821-48.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):2199-269.
13. Picone DS, Padwal R, Campbell NRC, Boutouyrie P, Brady TM, Olsen MH, et al. How to check whether a blood pressure monitor has been properly validated for accuracy. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(12):2167-74.
14. Kwon Y, Stafford PL, Lim DC, Park S, Kim SH, Berry RB, et al. Blood pressure monitoring in sleep: time to wake up. *Blood Press Monit*. 2020;25(2):61-8.

บทที่ 13

ความดันโลหิตสูงชนิด white-coat และ masked “White-coat and masked hypertension”

ผศ.พญ.สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง
หน่วยอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. บทนำ
2. ความดันโลหิตสูงชนิด white-coat
3. ความดันโลหิตสูงชนิด masked
4. บทสรุป

1. บทนำ

ความดันโลหิตสูงชนิด white-coat (white-coat hypertension หรือ isolated office hypertension) หมายถึง ภาวะที่ความดันโลหิตที่วัดได้จากสถานพยาบาลมีค่าสูง แต่เมื่อวัดความดันโลหิต ที่บ้านด้วยเครื่องวัดชนิดพกพา กลับพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ⁽¹⁻³⁾ ซึ่งภาวะนี้จะตรงข้ามกับภาวะความดันโลหิต สูงชนิด masked (masked hypertension) หมายถึง ภาวะที่ความดันโลหิตที่วัด ณ สถานพยาบาลอยู่ใน เกณฑ์ปกติหรือเกินเกณฑ์ปกติเล็กน้อย ได้แก่ ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวน้อยกว่า 140 มม.ปรอท และค่าความดันโลหิตขณะ หัวใจคลายตัวน้อยกว่า 90 มม.ปรอท แต่เมื่อวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องนอก สถานพยาบาลกลับพบว่าสูงผิดปกติ คือ ค่าความดันโลหิต ขณะหัวใจบีบตัวเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 135 มม.ปรอท และ/หรือ ค่าความดันขณะหัวใจคลายตัวเฉลี่ยมากกว่าหรือเท่ากับ 85 มม.ปรอท⁽⁴⁾ จะเห็นได้ว่า เปรียบเทียบคล้าย ๆ กับภาวะความดันโลหิตสูงนั้นถูกบดบัง (masked) เมื่อมาวัด ที่สถานพยาบาล (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1

ชนิดของความดันโลหิตสูง (subtypes of hypertension) ที่จำแนกได้จากการวัดความดันโลหิต ที่สถานพยาบาลและนอกสถานพยาบาล

		Home blood pressure	
		SBP <135 and DBP <85 mmHg	SBP ≥ 135 and/or DBP ≥ 85 mmHg
Clinic blood pressure	SBP <140 and DBP <90 mmHg	Normotension	Masked HT (No antihypertensive) or HT with masked effect (On antihypertensive)
	SBP ≥ 140 and/or DBP ≥ 90 mmHg	White-coat HT (No antihypertensive) or HT with white-coat effect (On antihypertensive)	Sustained HT

SBP: systolic blood pressure: ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว

DBP: diastolic blood pressure: ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว

HT: Hypertension: ภาวะความดันโลหิตสูง

2. ความดันโลหิตสูงชนิด white-coat

ในแต่ละช่วงเวลาของวันความดันโลหิตมีการเปลี่ยนแปลงไปตามสภาพแวดล้อม สถานที่ และกิจกรรมที่ทำ ขณะวัดความดันโลหิต ภาวะที่มีระดับความดันโลหิตที่วัดที่สถานพยาบาลสูง แต่ระดับ ความดันโลหิตที่วัดนอก สถานพยาบาลปกติ เรียกว่า white-coat syndrome ซึ่งสามารถจำแนกได้เป็น 2 ลักษณะ⁽⁵⁾ คือ

1. ผลของภาวะ white-coat (white-coat effect)
2. ความดันโลหิตสูงชนิด white-coat (white-coat hypertension)

ในปัจจุบัน แพทย์ส่วนหนึ่งสับสนกับนิยามของคำว่า “ความดันโลหิตสูงชนิด white-coat” กับ “ผลของภาวะ white-coat” ทำให้มีการใช้ศัพท์ 2 คำนี้สลับกันไปมาในบริบทต่าง ๆ อย่างไม่ถูกต้อง ซึ่งนิยามของ 2 ภาวะนี้ที่กล่าวถึงในการศึกษาต่าง ๆ ได้แก่งแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 นิยามในการจำแนกประเภทของ white-coat syndrome⁽⁵⁻⁸⁾

ผลของภาวะ white-coat (white-coat effect)

ผู้ที่เป็โรคความดันโลหิตสูงและมีการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตโดยที่มี

- ระดับความดันโลหิตที่วัดที่สถานพยาบาลสูงเกินเกณฑ์ปกติแต่ระดับความดันที่วัดนอกสถานพยาบาล⁵ อยู่ในเกณฑ์ปกติ⁺

หรือ

- ระดับความดันโลหิตที่วัดที่สถานพยาบาลมีค่าสูงกว่าระดับความดันโลหิตที่วัดที่บ้านอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก*

ความดันโลหิตสูงชนิด white-coat (white-coat hypertension)

ผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตที่มี

- ระดับความดันโลหิตที่วัดที่สถานพยาบาลสูงเกินเกณฑ์ปกติแต่ระดับความดันโลหิตที่วัดนอกสถาน
- พยาบาล⁵อยู่ในเกณฑ์ปกติ⁺

⁵ ความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลใช้วิธีการวัดด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) หรือ เครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (home blood pressure monitoring, HBPM)

⁺ เกณฑ์การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจากการวัดความดันโลหิตด้วยวิธีต่าง ๆ ตามแนวทางการวินิจฉัย และรักษาโรคความดันโลหิตสูง สมาคมความดันโลหิตสูง แห่งประเทศไทย ปี 2562⁽⁸⁾

* ความแตกต่างของระดับความดันโลหิตที่มีนัยสำคัญทางคลินิกคือ ค่าความดันขณะหัวใจบีบตัวต่างกัน มากกว่า 20 มม.ปรอท และ/หรือ ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวต่างกันมากกว่า 10 มม.ปรอท

จากนิยามข้างต้นเห็นได้ว่า ผลของภาวะ white-coat ใช้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่รักษา ด้วยยาลดความดันโลหิตอยู่ ในขณะที่ความดันโลหิตสูงชนิด white-coat จะวินิจฉัยเฉพาะในผู้ที่ยัง ไม่ได้รักษาด้วยยาลดความดันโลหิตเท่านั้น

2.1 ระบาดวิทยาของความดันโลหิตสูงชนิด white-coat และผลของภาวะ white-coat

ความชุกของความดันโลหิตสูงชนิด white-coat และผลของภาวะ white-coat มีความแตกต่างกันในแต่ละการศึกษาตั้งแต่ร้อยละ 10 ไปจนถึงร้อยละ 50 ขึ้นกับประชากรและวิธีการเก็บข้อมูล แต่ในการ ศึกษาส่วนใหญ่พบว่าความชุกอยู่ในช่วงร้อยละ 20-30⁽⁹⁾ เมื่อมาพิจารณาในประชากรชาวเอเชีย มีการ ศึกษาในประเทศญี่ปุ่น (The Ohasama study) พบความชุกของความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ร้อยละ 30 ของประชากรที่ไม่ได้ รับประทานยาลดความดันโลหิต⁽¹⁰⁾ สำหรับในประเทศไทยได้มีการศึกษา THAI HBPM ตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2563 ซึ่งรวบรวมข้อมูลความดันโลหิตของคนไทยจาก 46 โรงพยาบาลทั่วประเทศ เพื่อศึกษาถึงความชุกของประเภทย่อยต่างๆของผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (subtypes of hypertension) ผ่านการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านผ่านระบบสารสนเทศทางไกล (telemonitoring) ซึ่งพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะ

ความดันโลหิตสูงจากการวัดที่สถานพยาบาลแต่ยัง ไม่ได้รับประทานยาลดความดันโลหิต มีความชุกของความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ประมาณร้อยละ 26 ขณะที่ในกลุ่มที่ทานยาลดความดันโลหิตอยู่แล้ว มีผลของภาวะ white-coat (hypertension with white-coat effect) ร้อยละ 24⁽¹¹⁾

ความสำคัญของความดันโลหิตสูงชนิด white-coat คือ ผู้ที่มีความดันโลหิตสูงชนิดนี้จะมี ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูงรวมถึงมีอัตราการเสียชีวิตและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น มีการศึกษาชนิด meta-analysis แสดงให้เห็นว่าความดันโลหิตสูงชนิด white-coat สัมพันธ์กับการเกิดผลกระทบบกจากความดันโลหิตสูง คือมีดัชนีผนังกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular mass index) หนาขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹²⁾ และหลอดเลือดแดงมีความแข็งมากขึ้น (arterial stiffness)⁽¹³⁾ นอกจากนี้ยังเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด มีการศึกษา PAMELA study⁽¹⁴⁾ ซึ่งศึกษาผลของความดันโลหิตสูงชนิด white-coat กับการพยากรณ์โรค โดยมีการติดตามอาสาสมัครที่ยาวนานมากเป็นระยะเวลานานกว่า 16 ปี พบว่าผู้ที่เป็นความดันโลหิตสูงชนิด white-coat มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าผู้ที่มี ความดันโลหิตปกติอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่ามีความเสี่ยงต่ำกว่าผู้ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงชนิด sustained ก็ตามและในการศึกษานี้ยังแสดงให้เห็นว่าความดันโลหิตสูงชนิด white-coat มีความเสี่ยงที่จะพัฒนาเป็น โรคความดันโลหิตสูงจริงมากกว่ากลุ่มผู้ที่มีความดันโลหิตปกติเมื่อติดตามไปเป็นระยะเวลา 10 ปีอีกด้วย⁽¹⁴⁾ ต่อมาในปีพ.ศ. 2562 มีการศึกษาชนิด systematic review และ meta-analysis ซึ่งรวบรวมข้อมูลจาก 27 การศึกษา พบว่าผู้ที่มีความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ที่ไม่ได้ รับประทานยาลดความดันโลหิตมี ความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุรวมทั้งความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ที่มีความดันโลหิตปกติ⁽¹⁵⁾ เป็นการยืนยันว่าความดันโลหิตสูงชนิด white-coat แม้จะยังไม่ถือว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงจริงๆก็ตามแต่ก็มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า ผู้ที่มีความดันโลหิตปกติทั้งจากการวัดในสถานพยาบาลและนอกสถานพยาบาล

ดังนั้นด้วยความชุกของความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ที่สูงถึงร้อยละ 20-30 และมีความ สัมพันธ์กับการเกิดอวัยวะที่ถูกผลกระทบจากความดันโลหิตสูงในผู้ที่ไม่ได้รับประทานยาทำให้มีความจำเป็นที่ผู้ที่มีความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ต้องได้รับการตรวจคัดกรองเพื่อหา อวัยวะที่ถูกผลกระทบ จากความดันโลหิตสูงและติดตามระดับความดันโลหิตที่บ้านเป็นระยะอย่างต่อเนื่อง เพื่อเฝ้าระวังการ พัฒนากลายเป็นโรคความดันโลหิตสูงในอนาคต

2.2 การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงชนิด white-coat และผลของภาวะ white-coat

การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงชนิด white-coat และผลของภาวะ white-coat อาศัยการวัด ความดันโลหิตที่สถานพยาบาลและความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลเช่นเดียวกับความดันโลหิตสูงชนิด masked ซึ่งความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลสามารถวัดได้ 2 วิธี คือ การวัดด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อม วัดอัตโนมัติ (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) หรือการวัดด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (home blood pressure monitoring, HBPM) โดยจะวินิจฉัยความดันโลหิตสูงชนิด white-coat เมื่อความดันโลหิตที่วัดที่สถานพยาบาลด้วยวิธีตามมาตรฐานเกินเกณฑ์วินิจฉัยความดันโลหิตสูง และ ความดันโลหิตที่วัดนอกสถานพยาบาลด้วย ABPM หรือ HBPM มีค่าปกติตามเกณฑ์การวินิจฉัย ความดันโลหิตสูงในแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคความดันโลหิตสูงของสมาคมความดันโลหิตสูง แห่งประเทศไทย ปี 2562⁽⁸⁾

กรณีผู้ป่วยไม่มีประวัติเป็นโรคความดันโลหิตสูงหรือรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตมาก่อน เมื่อแพทย์ทราบค่าความดันโลหิตที่วัดที่สถานพยาบาลสูง สิ่งต่อไปที่ควรกระทำคือ สืบค้นเพื่อหา อวัยวะที่ถูกผลกระทบจากความดันโลหิตสูง (ตารางที่ 3) ซึ่งหากพบว่าผู้ป่วยมีอวัยวะที่ถูกผลกระทบจากความดันโลหิตสูงจะเข้าเกณฑ์การวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูง แต่หากไม่พบให้ทำการตรวจวัด ค่าความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลด้วย ABPM หรือ HBPM หากระดับความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลสูงจะสามารถวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยรายนั้นได้เลย แต่หากพบว่าระดับ ความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลปกติ ก็สามารถให้การวินิจฉัยเป็นความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ได้ตามรูปที่ 1 และดังตัวอย่างผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็นความดันโลหิตสูงชนิด white-coat จากการวัด ความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านตามรูปที่ 2

ส่วนกรณีผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงและรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตอยู่แล้ว การวินิจฉัยว่ามีผลของภาวะ white-coat ร่วมด้วยหรือไม่ โดยพิจารณาจากระดับความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลก็มีประโยชน์ในแง่ของการปรับยาลดความดันโลหิต ช่วยหลีกเลี่ยงการเพิ่มยาลดความดันโลหิต โดยไม่จำเป็น ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตต่ำและเกิดอาการเวียนศีรษะ หน้ามืดเป็นลม โดยเฉพาะในผู้สูงอายุอาจเกิดผลแทรกซ้อนที่รุนแรง เช่น การล้ม ที่อาจทำให้เกิดภาวะ ทุพพลภาพในอนาคตได้ นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในแง่การวินิจฉัยสาเหตุของภาวะความดันโลหิตสูงที่ คือต่อการรักษา โดยอาจเป็นการดื้อปลอม (pseudo-resistant hypertension) ได้ ทำให้ช่วยลดการส่ง ตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยไม่จำเป็นและลดค่าใช้จ่ายทางสาธารณสุขที่ต้องเสียไปต่อการรักษาผู้ป่วย ได้อีกด้วย

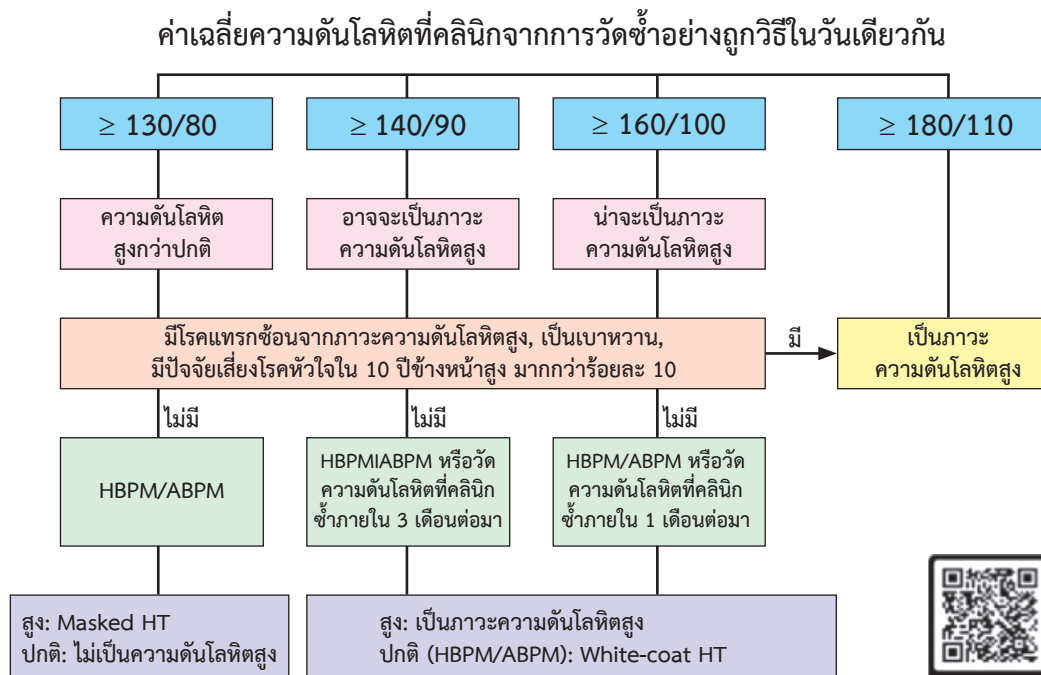
ตารางที่ 3 การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาอวัยวะที่ถูกผลกระทบจากความดันโลหิตสูง^(7, 8, 16, 17)

ประเมินในผู้ป่วยทุกราย

1. Serum creatinine และคำนวณ estimated glomerular filtration rate (eGFR)
2. การตรวจปัสสาวะ (urinalysis)
3. คลื่นไฟฟ้าหัวใจ 12 leads

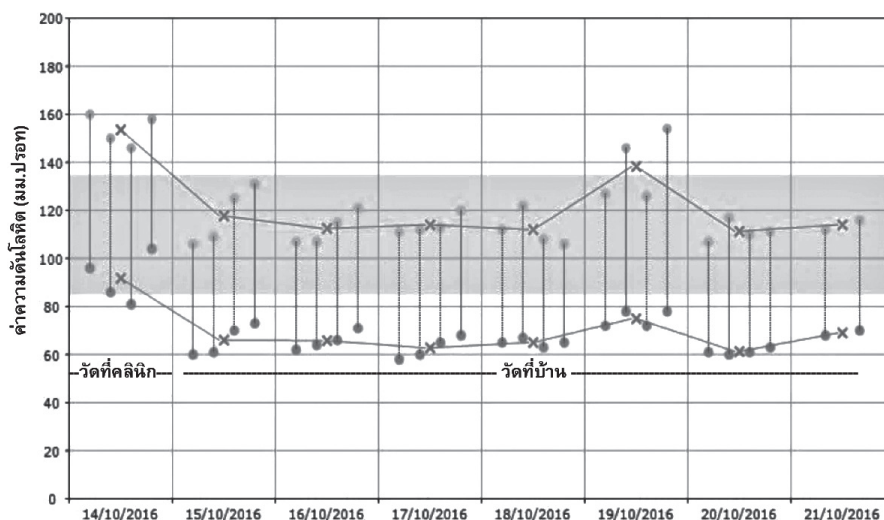
ประเมินในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้

1. เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าสมอง ในผู้ที่มีอาการทางสมองหรือความผิดปกติของความจำ
2. คลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหัวใจ ในผู้ที่สงสัยว่ามีกล้ามเนื้อหัวใจหนา หรือสงสัยว่ามีการทำงานของหัวใจผิดปกติ
3. ปริมาณ microalbumin ในปัสสาวะ ในผู้ที่เป็นโรคเบาหวาน
4. คลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงไต ในผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติหรือพบแอลบูมินในปัสสาวะ และ Doppler ของหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไต ในผู้ที่สงสัยโรคความดันโลหิตสูงจาก หลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตตีบ (renal artery stenosis)
5. การตรวจจอประสาทตา ในผู้ที่เป็นโรคเบาหวานหรือมีความดันโลหิตสูงระดับ 2 หรือ 3
6. คลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหลอดเลือดแดงคาโรติด ในผู้ที่ตรวจได้ยินเสียง bruit และมีโรคหลอดเลือดสมอง
7. Ankle brachial index (ABI) ในผู้ที่มีอาการของโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ



รูปที่ 1

แสดงแนวทางการวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงชนิด white-coat และประเภทอื่นๆ ตามคำแนะนำสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ปี 2562⁽⁸⁾



รูปที่ 2

แสดงค่าความดันโลหิตที่ได้จากการวัดด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านในผู้ป่วยหญิงอายุ 46 ปี ที่ได้รับการตรวจพบว่ามีภาวะความดันโลหิตที่สถานพยาบาลสูงแต่ยังไม่เคยรับประทานยาลดความดันโลหิตใดๆ แพทย์จึงแนะนำให้วัดความดันโลหิตที่บ้าน จะเห็นได้ว่าวันทีน่าเครื่องชนิดพกพามาวัดที่คลินิกจะได้ค่าความดันโลหิตที่สูง แต่วันถัดๆไปหลังจากได้วัดด้วยเครื่องชนิดเดียวกันที่บ้าน พบว่าค่าความดันโลหิตโดยส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ ดังนั้นผู้ป่วยรายนี้จึงได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันโลหิตสูงชนิด white-coat (ค่าด้านบนในแต่ละวันคือความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว ค่าด้านล่างคือ ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว หากพบค่าความดันเฉลี่ยในวันนั้นๆ เกือบเท่าคือ ช่วงความดันที่จัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ)

2.3 การรักษา

แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงหลายฉบับในปัจจุบันได้ มีการกล่าวถึงคำแนะนำในการรักษาความดันโลหิตสูงชนิด white-coat รวมอยู่ด้วย โดยเน้นที่การรักษาด้วยวิธีการไม่ใช้ยา (nonpharmacologic treatment) คือ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต (lifestyle modification) เช่นเดียวกับการรักษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง โดยจะพิจารณาให้ยาลดความดันโลหิต (pharmacologic treatment) เฉพาะในผู้ป่วยบางรายที่มีความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและ หลอดเลือดสูง ซึ่งมีรายละเอียดแนวทางการรักษาดังนี้^(7, 8, 17)

1. แนะนำให้ประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและตรวจหาอวัยวะที่ถูกผลกระทบจากความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่เป็นความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ทุกรายเป็นระยะ ๆ
2. ติดตามความดันโลหิตที่บ้านด้วย ABPM หรือ HBPM และที่สถานพยาบาลอย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง
3. ผู้ที่เป็นความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ทุกรายควรปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิตเพื่อป้องกัน โรคความดันโลหิตสูง

4. พิจารณาให้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่เป็นความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ที่มี ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับสูงหรือสูงมาก หรือตรวจพบอวัยวะที่ ถูกผลกระทบจากความดันโลหิตสูงระดับคำแนะนำ IIB⁽⁸⁾

5. ไม่ควรให้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่เป็นความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ทุกราย โดยไม่จำเป็น⁽⁸⁾

นอกจากนี้ผู้ที่เป็นความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ทุกรายควรให้คำแนะนำให้ผู้ป่วยมา ตรวจติดตามที่สถานพยาบาลอย่างสม่ำเสมออย่างน้อยปีละ 1 ครั้ง เพื่อประเมินความเสี่ยงการเกิด โรคหัวใจและหลอดเลือด ตรวจหาตรวจหาอวัยวะที่ถูกผลกระทบจากความดันโลหิตสูงและติดตาม ระดับความดันโลหิต รวมทั้งย้ำเตือนการปฏิบัติตัวตามการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิตเพื่อป้องกัน โรคความดันโลหิตสูงอย่างต่อเนื่อง เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดและความเสี่ยง ที่จะพัฒนาเป็นโรคความดันโลหิตสูงในอนาคต⁽⁷⁾

2.4 ระดับความดันโลหิตเป้าหมายของการรักษา

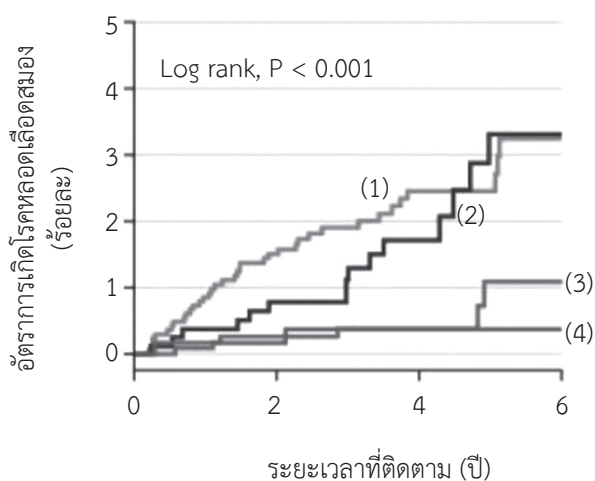
ในปัจจุบันยังไม่มีระดับความดันโลหิตเป้าหมายเฉพาะของการรักษาความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ที่ชัดเจน ทั้งนี้สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยได้แนะนำว่าหากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีข้อบ่งชี้ที่ จำเป็นต้องได้รับยาลดความดันโลหิต ระดับความดันโลหิตเป้าหมายที่วัดที่สถานพยาบาลภายหลัง เริ่มทานยาควรอยู่ต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท และหากผู้ป่วยทนต่อยาลดความดันโลหิตได้ดี สามารถ ปรับยาลดความดันโลหิตที่สถานพยาบาลต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอทได้⁽⁸⁾

การปรับยาลดความดันโลหิตจนระดับความดันโลหิตที่สถานพยาบาลได้ตามเป้าหมายในผู้ที่เป็น ความดันโลหิตสูงชนิด white-coat หรือผู้ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงที่มีผลของภาวะ white-coat ร่วมด้วย มีข้อพึงระวัง คือ ไม่ควรปรับยาลดระดับความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลต่ำเกินไป จนทำให้ผู้ป่วยเกิด ผลแทรกซ้อนจากการรักษา เช่น ความดันโลหิตต่ำจนผู้ป่วยหน้ามืดเป็นลม หรือล้ม เป็นต้น ดังนั้น จึงควรติดตามความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลควบคู่กันไปด้วย โดยแนะนำว่าระดับความดันโลหิตเฉลี่ย ที่วัดนอกสถานพยาบาลไม่ควรต่ำกว่า 120/80 มม.ปรอท⁽⁸⁾

3. ความดันโลหิตสูงชนิด masked

เนื่องจากภาวะนี้ในปัจจุบันถือว่าพบบ่อย สามารถพบได้ถึงร้อยละ 8-12^(4, 18, 19) ขึ้นกับวิธีในการวัด ความดันโลหิตนอกสถานพยาบาล ซึ่งภาวะนี้พบบ่อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยชาวเอเชีย ลักษณะผู้ป่วยของ ภาวะนี้ ได้แก่ การมีระดับความดันโลหิตที่สถานพยาบาลไม่สูงมาก แต่กลับตรวจพบภาวะแทรกซ้อนจาก ความดันโลหิตสูงต่ออวัยวะต่างๆอย่างมีนัยสำคัญ

ประเด็นที่เป็นปัญหาในปัจจุบันคือผู้ป่วยภาวะนี้มักถูกละเลยในการวินิจฉัยหากอาศัยเพียงแค่ว่าค่าความดันโลหิตที่วัดได้ ณ สถานพยาบาลขณะที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ (ซึ่งจะพบว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ) ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักไม่ได้รับการวินิจฉัยและการดูแลรักษาที่เหมาะสม ซึ่งจะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนในระยะยาวได้ เมื่อไม่นานมานี้มีการศึกษาวิจัยสำคัญที่แสดงให้เห็นผลของภาวะ ความดันโลหิตสูงชนิด masked ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือด สมอง โดยเป็นการศึกษาชนิด observational cohort⁽²⁰⁾ ทำการวิเคราะห์ข้อมูลจากการศึกษา ขนาดใหญ่คือ Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) ที่รวมประชากรชาวญี่ปุ่นจำนวน 4,310 คน จากโรงพยาบาล 71 แห่งทั่วประเทศญี่ปุ่น พบว่ากลุ่มตัวอย่างมีอายุเฉลี่ย 64.9 ปี เป็นเพศหญิงร้อยละ 53.2 ซึ่งจำแนกประชากรเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มความดันโลหิตสูงชนิด masked, กลุ่มความดันโลหิตสูงชนิด white-coat, กลุ่มที่ความดันโลหิตสูงลอยตลอด และกลุ่มที่ความดันโลหิต ควบคุมได้ โดยมีค่ามัธยฐานของระยะเวลาในการติดตามอยู่ที่ 3.9 ปี โดยผลของการศึกษาพบว่า ในกลุ่มความดันโลหิตสูงชนิด masked มีความเสี่ยงของการเกิด โรคหลอดเลือดสมอง ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ ความดันโลหิตสูงลอยตลอด และมีความเสี่ยงที่มากขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ความดันโลหิตควบคุมได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ความสัมพันธ์นี้ ไม่ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือภาวะไตทำงานผิดปกติใดๆ ดังแสดงในรูปที่ 3



- (1) ความดันโลหิตสูงตลอด (sustained) (2) ความดันโลหิตสูงชนิด masked
(3) ความดันโลหิตควบคุมได้ (controlled) (4) ความดันโลหิตสูงชนิด white-coat

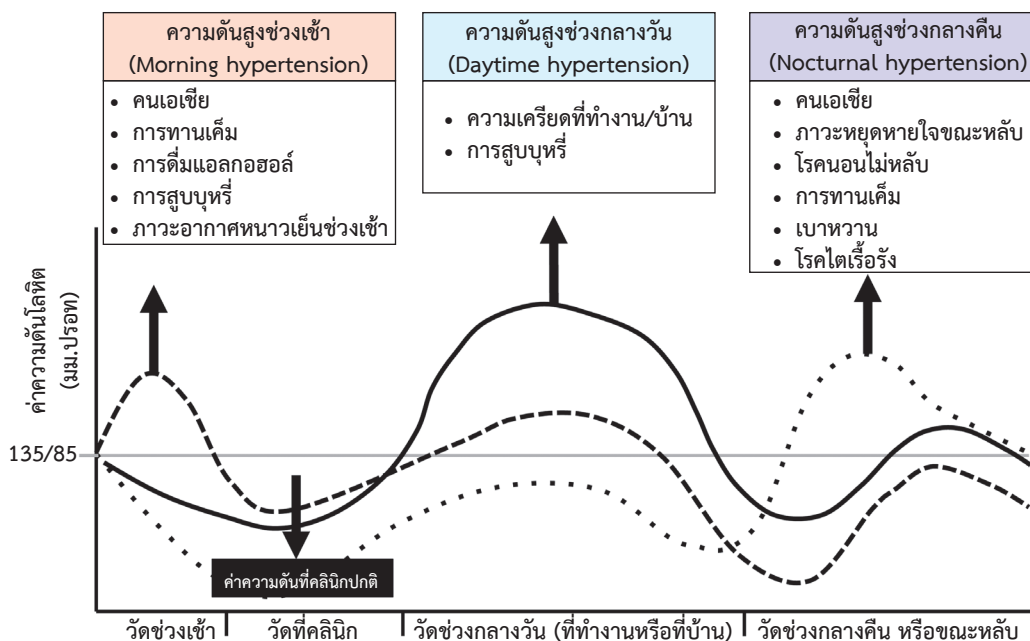
รูปที่ 3 แสดงให้เห็นผลของภาวะความดันสูงชนิด masked ต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน โรคหลอดเลือดสมอง ในระยะยาว (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 20)

ความสำคัญของภาวะความดันโลหิตสูงชนิด masked

- ความดันโลหิตสูงชนิด masked คือ ภาวะที่ค่าความดันที่วัดจากสถานพยาบาลอยู่ใน เกณฑ์ปกติ แต่กลับสูงเมื่อวัดนอกสถานพยาบาล เช่น ที่บ้านหรือที่ทำงาน
- พบได้ร้อยละ 8-12 โดยพบบ่อยในชาวเอเชียมากกว่าชาวตะวันตก
- ลักษณะผู้ป่วยของภาวะนี้ ได้แก่ การมีระดับความดันโลหิตที่สถานพยาบาลไม่สูงมาก แต่กลับตรวจพบภาวะแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูงต่ออวัยวะต่างๆ อย่างมีนัยสำคัญ
- แบ่งได้เป็น 3 ประเภท ตามระยะเวลาที่ความดันโลหิตขึ้นสูงระหว่างวัน คือ ความดันสูงช่วงเช้า ความดันสูงช่วงกลางวัน และความดันสูงช่วงกลางคืน
- มักถูกละเลยในการวินิจฉัย ส่งผลให้ระยะยาวเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง ในระดับใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ความดันโลหิตสูงตลอดเวลา และมากกว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้อย่างชัดเจน

3.1 ประเภทของภาวะความดันโลหิตสูงชนิด masked

สามารถแบ่งออกได้เป็น 3 ประเภทหลักๆ ตามระยะเวลาที่ความดันโลหิตขึ้นสูงระหว่างวัน คือ ความดันสูงช่วงเช้า ความดันสูงช่วงกลางวัน และความดันสูงช่วงกลางคืน⁽²¹⁾ ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงลักษณะของภาวะความดันโลหิตสูงชนิด masked ที่แบ่งได้เป็น 3 ประเภท วิเคราะห์โดยอาศัย ค่าความดันจากการวัดด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ABPM) จะเห็นได้ว่า ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมี ค่าความดันที่วัดที่คลินิกปกติ แต่จะสูงในช่วงเวลาอื่นๆ แตกต่างกันไป ทั้งนี้คนไข้บางคน อาจมีลักษณะ ความดันที่ผิดปกติมากกว่า 1 ประเภทได้ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 21)

3.1.1. ความดันสูงช่วงเช้า (Morning hypertension หรือ morning surge)

นิยามคือ ความดันโลหิตที่วัดได้จากเครื่องชนิดพกพาที่บ้านสูงกว่าค่าเป้าหมาย ภายใน 1 ชั่วโมงหลังตื่นนอน หรือภายใน 2 ชั่วโมงหลังตื่นนอนถ้าวัดความดันจากเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ ภาวะนี้พบบ่อยในคนเอเชียมากกว่าคนตะวันตก สัมพันธ์กับการทานอาหารเค็ม การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ และสภาวะอากาศหนาว⁽²²⁾ ที่ผ่านมามีหลายการศึกษาที่ได้แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดสมอง รวมถึงการเสียชีวิตกะทันหัน ได้มากขึ้น 2-3 เท่า โดยพบว่ามักพบอุบัติการณ์ในช่วงเวลาเช้า ที่ความดันโลหิตขึ้นสูง⁽²³⁻²⁵⁾ ปัจจุบันมีการ ศึกษาที่กำลังเก็บข้อมูลอยู่ว่าการให้ยาช่วงก่อนนอนเพื่อไม่ให้ความดันช่วงเช้าขึ้นสูงจะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวหรือไม่

3.1.2. ความดันสูงช่วงกลางวัน (Daytime hypertension)

เป็นภาวะที่ความดันสูงขึ้นขณะอยู่ที่ทำงานหรือที่บ้านนอกสถานพยาบาลในช่วงกลางวัน พบว่าสัมพันธ์กับการสูบบุหรี่ และความเครียดต่างๆที่เกิดขึ้นกับเพื่อนร่วมงานในที่ทำงาน หรือสมาชิกในครอบครัวระหว่างที่อยู่ที่บ้าน

3.1.3. ความดันสูงช่วงกลางคืน (Nocturnal hypertension)

นิยามคือ ความดันโลหิตที่วัดได้จากเครื่องชนิดพกพาที่บ้านหรือจากเครื่องชนิดติดตัว พร้อมวัดอัตโนมัติเฉลี่ยในช่วงกลางคืนสูงกว่าในตอนกลางวัน โดยในคนปกติพบว่าความดันโลหิต เฉลี่ยขณะหัวใจบีบตัวจะลดต่ำลงในช่วงกลางคืนเมื่อเทียบกับตอนกลางวันประมาณร้อยละ 10-20 ดังตารางที่ 5

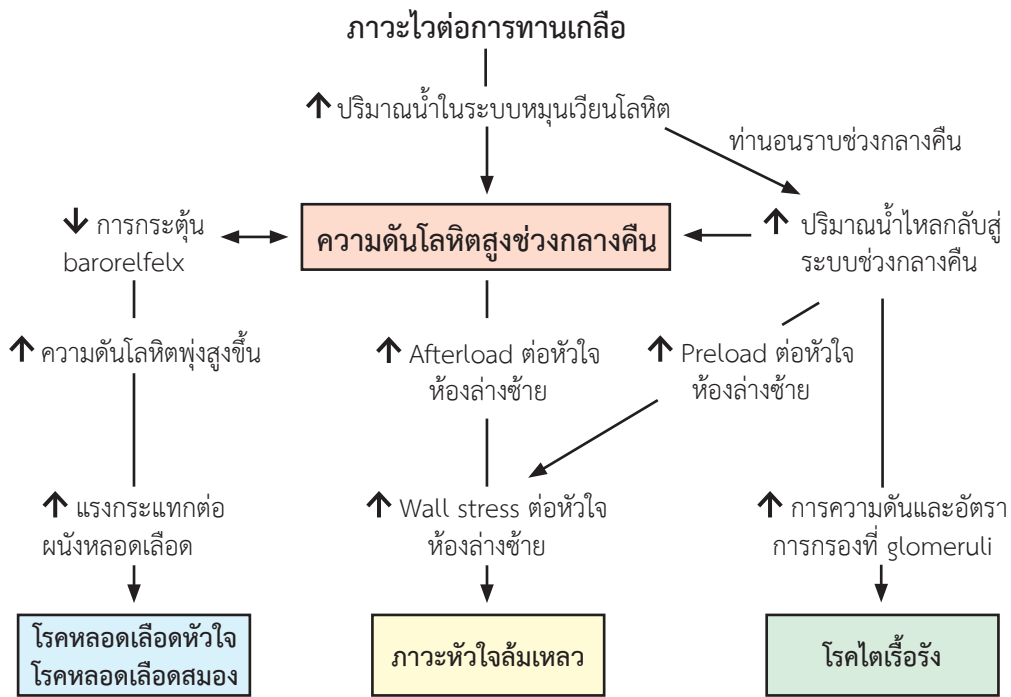
ภาวะนี้พบบ่อยในคนเอเชียมากกว่าคนตะวันตก สัมพันธ์กับการมีความไวต่อการทานเกลือ ที่สูงผิดปกติ (ดังรูปที่ 5) ภาวะทางเดินหายใจอุดกั้นขณะหลับ การมีสุขอนามัยในการนอนที่ไม่ดี ทำให้นอนไม่หลับ มีโรคร่วมบางอย่างเช่น โรคอ้วน เบาหวาน โรคไตเรื้อรัง รวมถึงกลุ่มที่มีระบบประสาท อัตโนมัติทำงานผิดปกติ⁽²⁶⁾

การที่มีภาวะความดันสูงช่วงกลางคืน (กลุ่มที่เป็น non-dipper และ reverse dipper) จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูงต่ออวัยวะต่างๆอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ความดันช่วงกลางคืนลดต่ำลง เช่น มีอัลบูมินในปัสสาวะที่สูงกว่า มีมวลกล้ามเนื้อ หัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular mass) ที่มากกว่า มีการหนาตัวของผนังหลอดเลือดแดงแคโรติด (carotid intima media thickness) ที่มากกว่า⁽²⁷⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาแบบไปข้างหน้า หลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจและ หลอดเลือดสมอง 2-5 เท่า^(20, 27-29) รวมถึงอาจเพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุในระยะยาวอีกด้วย^(4, 19)

ตารางที่ 5

แสดงประเภทต่างๆของการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวในช่วง กลางคืน เมื่อเทียบกับความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวเฉลี่ยที่วัดได้ในช่วงเวลากลางวัน

ร้อยละการลดลงของความดันเฉลี่ยขณะหัวใจบีบตัวในช่วงกลางคืนเมื่อเทียบกับตอนกลางวัน	ประเภท
น้อยกว่า ร้อยละ 0	Reverse dipper
ร้อยละ 0-10	Non-dipper
ร้อยละ 10-20	Dipper (ภาวะปกติ)
มากกว่า ร้อยละ 20	Extreme dipper



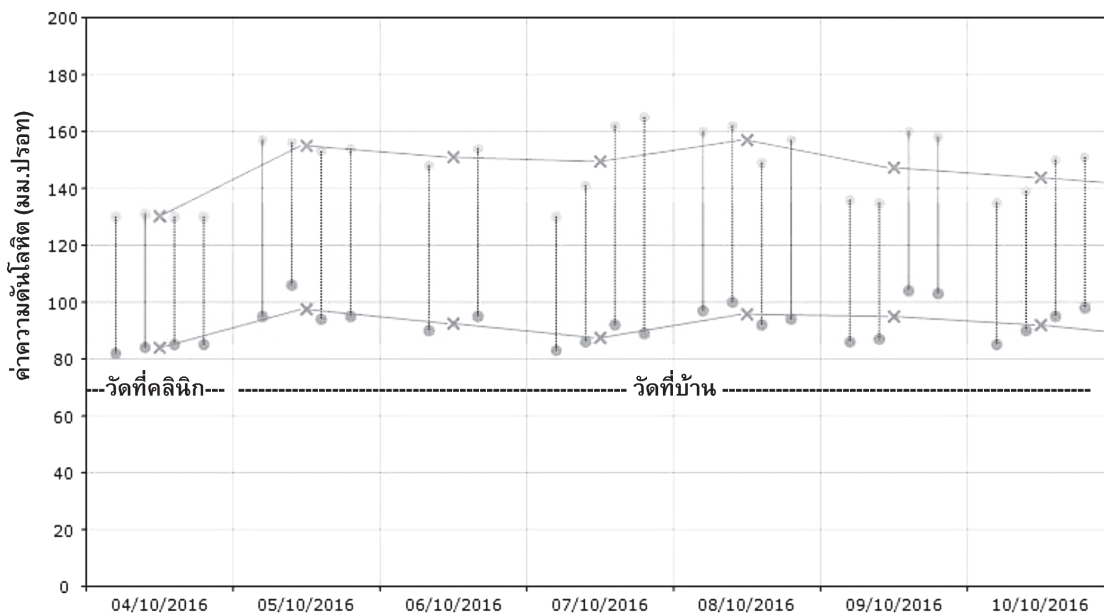
รูปที่ 5 แสดงพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงช่วงกลางคืนที่สาเหตุหลัก เริ่มจากการมีภาวะไวต่อการทานเกลือที่สูงผิดปกติและผลเสียระยะยาวต่ออวัยวะที่ถูกผลกระทบจาก ความดันโลหิตสูง⁽²⁶⁾

3.2 การวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงชนิด masked

ดังที่กล่าวไปแล้วว่าภาวะนี้ความดันโลหิตที่วัดได้ที่สถานพยาบาลส่วนใหญ่อยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่ค่าที่วัดได้นอกสถานพยาบาลกลับสูงซึ่งการวัดความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลในปัจจุบันทำได้ 2 วิธี ได้แก่

3.2.1. การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (home blood pressure monitoring, HBPM)

แนะนำให้ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตชนิดพกพา ชนิดที่วัดบริเวณต้นแขน และได้รับการ รับรองมาตรฐาน และไม่แนะนำให้ใช้เครื่องชนิดที่วัดบริเวณข้อมือหรือปลายนิ้ว ยกเว้นในกรณีที่ การวัดความดันโลหิตบริเวณต้นแขนทำได้ยากลำบาก เช่น ในผู้ป่วยที่อ้วนมาก เป็นต้น แพทย์หรือ พยาบาลต้องแนะนำผู้ป่วยถึงการใช้เครื่องวัดความดันโลหิตอย่างเหมาะสมก่อนให้ผู้ป่วยเริ่มวัด พร้อมกับทำการบันทึกค่าที่วัดได้เพื่อนำมาให้แพทย์พิจารณา แนะนำให้วัดความดันโลหิตวันละ 2 ช่วงเวลา คือ ในช่วงเช้ามืดก่อนรับประทานยาลดความดันโลหิต และในช่วงเย็น โดยวัดความดันโลหิต 2 ครั้งในแต่ละช่วงเวลา (วัดช่วงเช้า 2 ครั้ง และช่วงเย็นอีก 2 ครั้ง รวมวัดวันละ 4 ครั้ง) เป็นเวลาครั้งละ 4-7 วันติดต่อกันในแต่ละเดือน โดยแพทย์อาจตัดค่าที่วัดได้ในวันแรกออก และคำนวณหาค่าเฉลี่ยจากค่าที่เหลือทั้งหมด แล้วนำผลที่ได้ไปใช้ในการตัดสินใจเริ่มหรือปรับเปลี่ยนการรักษา ส่วนในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา มาเป็นเวลานานแล้ว ควบคุมความดันโลหิตได้ดี และไม่มีการปรับเปลี่ยน การรักษาใดๆ อาจวัดในช่วง 4-7 วัน ก่อนพบแพทย์ครั้งถัดไปก็เพียงพอ และแนะนำให้หยุดวัดความดัน โลหิตที่บ้านหากการวัดนี้ก่อให้เกิดความกังวล ต่อผู้ป่วย นอกจากนี้หลักสำคัญที่ควรทราบคือ ระดับความดันโลหิตที่วัดได้ที่บ้านจากเครื่องวัดความดันโลหิตชนิด พกพาจะต่ำกว่าค่าที่วัดได้ในสถาน พยาบาลประมาณ 5 มม.ปรอท จึงควรถือว่าผิดปกติเมื่อค่าความดันโลหิตขณะ หัวใจบีบตัวมากกว่า หรือเท่ากับ 135 และ/หรือ ค่าความดันขณะหัวใจคลายตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 85 มม.ปรอท ดังรูปที่ 6 แสดงตัวอย่างค่าความดันที่วัดได้จากเครื่องชนิดพกพาที่บ้านในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงชนิด masked



รูปที่ 6 แสดงค่าความดันโลหิตที่ได้จากการวัดด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน ในคนไข้หญิงอายุ 56 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันโลหิตสูงชนิด masked จะเห็นได้ว่าวันที่นำเครื่องวัดความดัน มาวัดที่คลินิก จะมีค่าความดันอยู่ในเกณฑ์ปกติ แต่วันถัดไปหลังจากได้วัดด้วยเครื่องชนิดเดียวกันที่บ้าน พบว่าความดันโลหิตสูงโดยส่วนใหญ่ (ค่าด้านบนในแต่ละวันคือความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว ค่าด้านล่างคือความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว กากบาทคือค่าความดันเฉลี่ยในวันนั้นๆ แถบสีเทาคือ ช่วงความดันที่จัดอยู่ในเกณฑ์ปกติ)

เนื่องจากมีหลักฐานสนับสนุนว่าการวัดความดันโลหิตที่บ้านมีส่วนช่วยกระตุ้นให้ผู้ป่วยรับประทานยา ลดความดันโลหิตอย่างต่อเนื่อง และควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้น นอกจากนี้ระดับความดันโลหิต ที่บ้านยังสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตในอนาคตได้ดีกว่าระดับ ความดันโลหิตในสถานพยาบาล จึงแนะนำให้ใช้การวัดความดันโลหิตที่บ้านในการติดตาม ผลการรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทุกราย ในยุคปัจจุบัน

3.2.2. การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM)

เป็นเครื่องวัดความดันโลหิตที่มีคุณสมบัติเฉพาะตัว โดยสามารถตั้งคำสั่งล่วงหน้า ให้เครื่องทำการวัดความดันโลหิตเป็นระยะ โดยทั่วไปแนะนำให้วัดทุกๆ 15-30 นาที ในช่วงเวลากลางวัน และทุกๆ 30-60 นาทีในช่วงกลางคืน ซึ่งจะช่วยให้สามารถติดตามระดับความดันโลหิตของ ผู้ป่วยได้ต่อเนื่องตลอด 24 ชั่วโมง และนำข้อมูลทั้งหมดมาหาค่าเฉลี่ยของความดันโลหิต ทั้งในช่วงกลางวัน ช่วงกลางคืนที่ผู้ป่วยนอนหลับ หรือความดันเฉลี่ยตลอดวัน ทั้งนี้ค่าความดันโลหิตที่ได้ จะต่ำกว่าค่าที่วัดได้ในสถานพยาบาลเช่นเดียวกับการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน ดังนั้นเกณฑ์ที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจึงต่างจากเกณฑ์ที่ใช้ความดันโลหิตที่วัดใน สถานพยาบาล (ดังตารางที่ 6)

ตารางที่ 6

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงจากการวัดความดันโลหิตด้วยวิธีต่างๆตาม แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคความดันโลหิตสูง สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ปี 2562⁽⁸⁾

วิธีการวัดความดันโลหิต	ความดันโลหิต ขณะหัวใจบีบตัว (มม.ปรอท)		ความดันโลหิต ขณะหัวใจคลายตัว (มม.ปรอท)
วัดความดันโลหิตในสถานพยาบาล	≥ 140	และ/หรือ	≥ 90
วัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน	≥ 135	และ/หรือ	≥ 85
วัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ			
ความดันโลหิตเฉลี่ยในช่วงกลางวัน	≥ 135	และ/หรือ	≥ 85
ความดันโลหิตเฉลี่ยในช่วงกลางคืน	≥ 120	และ/หรือ	≥ 70
ความดันโลหิตเฉลี่ยทั้งวัน	≥ 130	และ/หรือ	≥ 80

ข้อมูลจากการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ พบว่าสัมพันธ์กับ การเกิดผลแทรกซ้อน ต่ออวัยวะต่างๆใกล้เคียงกับค่าที่ได้จากการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน และมีความสัมพันธ์ ที่มากกว่าค่าความดันที่ได้จากการวัดในสถานพยาบาล โดยความดันโลหิตใน ช่วงกลางคืนสัมพันธ์กับการเกิดโรค หัวใจและหลอดเลือดมากกว่าความดันโลหิตในช่วงกลางวัน⁽³⁰⁾ ทั้งนี้ข้อดีของที่เหนือกว่าการวัดความดันโลหิตด้วย เครื่องชนิดพกพาที่บ้าน คือ ทำให้ทราบระดับ ความดันโลหิตในช่วงที่ผู้ป่วยหลับ ใช้ประเมินความแปรปรวนของ ความดันโลหิต (blood pressure variability) และใช้ประเมินการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตในช่วงเช้า (morning surge) หรือการต่ำลงของ ความดันโลหิตขณะหลับ (dipping) ได้ ดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7

แสดงข้อแตกต่างที่สำคัญระหว่างการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน เปรียบเทียบ กับการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัว พร้อมวัดอัตโนมัติ

	การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่อง ชนิดพกพาที่บ้าน (HBPM)	การวัดความดันโลหิตด้วยเครื่อง ชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ABPM)
ระยะเวลาที่วัด	ทั่วไปแนะนำให้วัดทุกวัน, 1 สัปดาห์ ติดต่อกันในแต่ละเดือน	เครื่องจะทำงานอัตโนมัติ วัดติดต่อกัน เพียง 24 ชม.
ช่วงเวลาที่จะวัด	วัดขณะตื่นเท่านั้น	วัดต่อเนื่องกันทั้งขณะหลับ หรือตื่น
กิจกรรมที่ทำขณะวัด	วัดอย่างถูกวิธีขณะนั่งพัก	วัดทั้งขณะมีกิจกรรมระหว่างวัน รวมทั้งขณะพักผ่อนนอนหลับ
วิธีการวัด	ผู้ป่วยต้องเป็นผู้กดเครื่องให้มีการวัด	เครื่องจะทำการวัดให้เองอัตโนมัติ โดย สามารถตั้งความถี่ในการวัดได้
การทราบผล ค่าความดันที่วัดได้	ผู้ป่วยสามารถทราบค่าที่วัดได้ทันที	ผู้ป่วยไม่สามารถทราบค่าที่วัดได้
ราคาเครื่อง	ราคาไม่แพง	ราคาแพง

ทั้งนี้แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไปของประเทศไทย ฉบับล่าสุด ปี 2562 โดยสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ได้ให้คำแนะนำในการวินิจฉัย ภาวะความดันโลหิตสูงชนิด masked ไว้อย่างเข้าใจง่าย โดยอาศัยการพิจารณาประกอบกัน ทั้งค่าความดันโลหิตที่วัดได้ ณ สถานพยาบาล และค่าที่วัดโดยเครื่องนอกสถานพยาบาล ไม่ว่าจะเป็นด้วย เครื่องชนิดพกพาที่บ้านหรือเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ ดังรูปที่ 1

3.3 การรักษาภาวะความดันโลหิตสูงชนิด masked

ดังที่กล่าวไปแล้วว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูงใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงลอย นอกจากนี้ยังมีโอกาสตรวจพบอวัยวะที่ถูกผลกระทบจากความดันโลหิตสูงได้มากขึ้น และในอนาคตก็จะมีแนวโน้มที่จะกลายเป็นความดันโลหิตสูงตลอดเวลาได้ง่ายขึ้น จึงมีคำแนะนำในการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะนี้ ได้แก่

1. ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการตรวจสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อประเมินอวัยวะที่ถูกผลกระทบจากความดันโลหิตสูงอย่างละเอียด เช่น ตรวจการหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ จากคลื่นไฟฟ้าหัวใจหรือ คลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ การตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะ การตรวจตาและการเปลี่ยนแปลงของ หลอดเลือดแดง เป็นต้น
2. ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับคำแนะนำให้ละเว้นจากปัจจัยที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง เช่น การสูบบุหรี่ การดื่มสุรา การทานอาหารเค็มในปริมาณมาก ร่วมกับปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต เพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด
3. ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด (สำหรับคนไทยใช้ Thai CV risk score)

ทั้งนี้หากพบว่าผู้ป่วยมีอวัยวะที่ถูกผลกระทบจากความดันโลหิตสูงเกิดขึ้นแล้วหรือจัดอยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด ก็ควรจะพิจารณาให้ยาลดความดันโลหิตแก่ผู้ป่วย กลุ่มนี้ (ระดับคำแนะนำ IIA)⁽⁸⁾ และปรับระดับยาลดความดันโลหิตโดยยึดตามระดับของความดันโลหิต ที่วัดได้จากนอกสถานพยาบาลเป็นหลัก

นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาความดันโลหิตสูงเด่นช่วงกลางคืน (กลุ่มที่เป็น non-dipper หรือ reverse dipper) มีคำแนะนำในการรักษาที่เฉพาะดังนี้^(29, 31)

1. แนะนำส่งตรวจคัดกรองภาวะทางเดินหายใจอุดกั้นรวมทั้งหยุดหายใจขณะนอนหลับ
2. หากมีภาวะอ้วน ให้ลดน้ำหนักลงให้ได้อย่างเคร่งครัด จะทำให้สมดุลระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกทำงานได้ดีขึ้น
3. พิจารณาปรับยาลดความดันโลหิตดังนี้
 - a. ให้ช่วงกลางคืนมีผลของยาออกฤทธิ์ครอบคลุมอยู่ หากทานยามื้อเดียวตอนเช้า ให้ใช้ยาที่ออกฤทธิ์ได้ยาวนาน 24 ชม. หรือหากต้องใช้ยาที่ออกฤทธิ์สั้นให้ พิจารณาเพิ่มการทานยาช่วงตอนเย็นด้วย
 - b. พิจารณาใช้กลุ่มยาขับปัสสาวะชนิดที่มีฤทธิ์ขับเกลือเด่นและออกฤทธิ์ได้ยาว จะช่วยลดความดันโลหิตช่วงกลางคืนได้อย่างมีนัยสำคัญ

3.4 ระดับความดันโลหิตเป้าหมายของการรักษา

ที่ผ่านมายังไม่มีตัวเลขระดับความดันโลหิตเป้าหมายที่เฉพาะสำหรับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงชนิด masked จึงยังแนะนำให้ใช้เกณฑ์ระดับความดันโลหิตที่สถานพยาบาลเดียวกันกับผู้ป่วย ความดันโลหิตสูงทั่วไป แต่ต้องพิจารณาค่าความดันโลหิตที่วัดได้นอกสถานพยาบาลประกอบด้วยเสมอ โดยมีหลักการดังนี้

ประการที่ 1 ในเบื้องต้นควรลดความดันโลหิตนอกสถานพยาบาลโดยคุมให้ได้ต่ำกว่า 135/85 มม.ปรอท และให้ค่าความดันโลหิตในสถานพยาบาลต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท ต่อมาถ้าหากผู้ป่วย อายุต่ำกว่า 65 ปี และไม่มีผลข้างเคียงที่เกิดจากการรักษา จึงค่อยพิจารณาปรับการรักษาเพิ่มเติม จนได้ค่าความดันโลหิตในสถานพยาบาลต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท

ประการที่ 2 มีข้อมูลแสดงว่าหากให้ยาเพื่อลดความดันโลหิตลงมากเกินไป อาจมีผลเสียโดย เฉพาะใน ผู้ที่สูงอายุและผู้มีความเสี่ยงสูง เช่น มีโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด หรือมีโรคร่วมอื่น ๆ อยู่แล้ว ดังนั้น จึงแนะนำว่าไม่ควรลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวลงมาจากต่ำกว่า 120 มม.ปรอท ส่วนค่าความดันโลหิต ขณะหัวใจคลายตัวที่เหมาะสมควรจะอยู่ระหว่าง 70-79 มม.ปรอท⁽⁸⁾

4. บทสรุป

ภาวะความดันโลหิตสูงชนิด white-coat พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติถึงประมาณร้อยละ 25 ซึ่งการสั่งยาและปรับขนาดยาลดความดันโลหิตโดยอาศัยค่าความดันโลหิตที่คลินิกร้อยละเดียวอาจก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยได้ ส่วนความดันโลหิตสูงชนิด masked ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด เนื่องจากมักถูกละเลยเพราะต้องอาศัยค่าที่ได้จากการวัดความดันโลหิตนอก สถานพยาบาลประกอบในการวินิจฉัย การที่บุคลากรทางการแพทย์ตระหนักและมีความรู้ความเข้าใจ ถึงภาวะนี้และให้การวินิจฉัย รักษาผู้ป่วยตั้งแต่วัยแรกๆ จะช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อน ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด รวมไปถึงลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยในระยะยาวได้

5. เอกสารอ้างอิง

1. Chia YC, Buranakitjaroen P, Chen CH, Divinagrancia R, Hoshide S. Current status of home blood pressure monitoring in Asia: Statement from the HOPE Asia Network. 2017;19:1192-201.
2. Kario K, Park S, Buranakitjaroen P, Chia YC, Chen CH, Divinagrancia R, et al. Guidance on home blood pressure monitoring: A statement of the HOPE Asia Network. J Clin Hypertens (Greenwich) 2018;20:456-61.
3. Verdecchia P. White-coat hypertension in adults and children. Blood Press Monit 1999;4:175-9.
4. Franklin SS, O'Brien E, Staessen JA. Masked hypertension: understanding its complexity. Eur Heart J 2017;38:1112-8.
5. Pioli MR, Ritter AM, de Faria AP, Modolo R. White coat syndrome and its variations: differences and clinical impact. Integr Blood Press Control 2018;11:73-9.
6. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Biló G, et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens 2013;31:1731-68.

7. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.
8. Working Group of the 2019 Thai Guidelines on the Treatment of Hypertension. 2019 Thai Guidelines on the Treatment of Hypertension. Chiang Mai: Trick Think; 2019.
9. Gorostidi M, Vinyoles E, Banegas JR, de la Sierra A. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries. *Hypertens Res* 2015;38:1-7.
10. Nagai K, Imai Y, Tsuji I, Ohkubo T, Sakuma M, Watanabe N, et al. Prevalence of hypertension and rate of blood pressure control as assessed by home blood pressure measurements in a rural Japanese community, Ohasama. *Clin Exp Hypertens* 1996;18:713-28.
11. Montrivade S, Chattranukulchai P, Siwamogsatham S, Vorasettakarnkij Y, Naeowong W, Boonchayaanant P, et al. Hypertension Subtypes among Thai Hypertensives: An Analysis of Telehealth-Assisted Instrument in Home Blood Pressure Monitoring Nationwide Pilot Project. *Int J Hypertens* 2020;2020:3261408.
12. Cuspidi C, Rescaldani M, Tadic M, Sala C, Grassi G, Mancia G. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis. *J Hypertens* 2015;33:24-32.
13. Cai P, Peng Y, Wang Y, Wang X. Effect of white-coat hypertension on arterial stiffness: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12888.
14. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, Facchetti R, Sega R, Toso E, et al. Long-term prognostic value of white coat hypertension: an insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements. *Hypertension* 2013;62:168-74.
15. Cohen JB, Lotito MJ, Trivedi UK, Denker MG, Cohen DL, Townsend RR. Cardiovascular Events and Mortality in White Coat Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;170:853-62.
16. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-57.
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13-e115.
18. Anstey DE, Pugliese D, Abdalla M, Bello NA, Givens R, Shimbo D. An Update on Masked Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2017;19:94.
19. Palla M, Saber H, Konda S, Briassoulis A. Masked hypertension and cardiovascular outcomes: an updated systematic review and meta-analysis. *Integr Blood Press Control* 2018;11:11-24.
20. Fujiwara T, Yano Y, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Association of Cardiovascular Outcomes With Masked Hypertension Defined by Home Blood Pressure Monitoring in a Japanese General Practice Population. *JAMA Cardiol* 2018;3:583-90.

21. Kario K. Global Impact of 2017 American Heart Association/American College of Cardiology Hypertension Guidelines: A Perspective From Japan. *Circulation* 2018;137:543-5.
22. Hong CH, Kuo TB, Huang BC, Lin YC, Kuo KL, Chern CM, et al. Cold Exposure Can Induce an Exaggerated Early-Morning Blood Pressure Surge in Young Prehypertensives. *PLoS One* 2016;11:e0150136.
23. Kario K. Prognosis in relation to blood pressure variability: pro side of the argument. *Hypertension* 2015;65:1163-9; discussion 9.
24. Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Boggia J, Richart T, et al. Prognostic value of the morning blood pressure surge in 5645 subjects from 8 populations. *Hypertension* 2010;55:1040-8.
25. Sogunuru GP, Kario K, Shin J, Chen CH, Buranakitjaroen P, Chia YC, et al. Morning surge in blood pressure and blood pressure variability in Asia: Evidence and statement from the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2019;21:324-34.
26. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. *Hypertension* 2018;71:997-1009.
27. Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017;35:442-52.
28. Kario K, Kanegae H, Tomitani N, Okawara Y, Fujiwara T, Yano Y, et al. Nighttime Blood Pressure Measured by Home Blood Pressure Monitoring as an Independent Predictor of Cardiovascular Events in General Practice. *Hypertension* 2019;73:1240-8.
29. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients: The Ambulatory Blood Pressure Collaboration in Patients With Hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension* 2016;67:693-700.
30. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, et al. Relationship between Clinic and Ambulatory Blood-Pressure Measurements and Mortality. *N Engl J Med* 2018;378:1509-20.
31. Pierdomenico SD, Pierdomenico AM, Di Tommaso R, Coccina F, Di Carlo S, Porreca E, et al. Morning Blood Pressure Surge, Dipping, and Risk of Coronary Events in Elderly Treated Hypertensive Patients. *Am J Hypertens* 2016;29:39-45.

บทที่ 14

Assessment of hypertension-mediated organ damage

ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงรณัญญา บุญยศิรินันท์
สาขาวิชาหทัยวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

1. บทนำ
2. ความหมายและความชุกของ HMOD
3. ชนิดของ HMOD
4. ความสำคัญของ HMOD
5. วิธีการตรวจ HMOD ชนิดต่าง ๆ
6. คำแนะนำในการประเมิน HMOD ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง
7. บทสรุป

1. บทนำ

ความดันโลหิตที่สูงเป็นระยะเวลานานหรือความดันโลหิตสูงที่รุนแรง ทำให้เกิดผลกระทบต่อหลอดเลือดและอวัยวะต่าง ๆ ได้ (hypertension – mediated organ damage; HMOD) ซึ่งก่อนหน้านี้ใช้ชื่อว่า target organ damage (TOD) HMOD อาจเกิดได้กับ หัวใจ หลอดเลือด ไต ตา และสมอง HMOD พบได้บ่อย แต่บ่อยครั้งที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย⁽¹⁾ ซึ่งการพบ HMOD เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต⁽²⁻⁴⁾ นอกจากนี้การพบ HMOD อาจช่วยในการวินิจฉัยและการตัดสินใจในการรักษาในผู้ป่วยที่การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงยังกำกวม

2. ความหมายและความชุกของ HMOD

HMOD หมายถึง การเปลี่ยนแปลงทางกายภาพหรือทางสรีระของหลอดเลือดหรืออวัยวะต่าง ๆ จากความดันโลหิตที่สูง^(5, 6) โดยพบบ่อยในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็นรุนแรง ควบคุมได้ไม่ดี หรือเป็นมานาน อย่างไรก็ตามอาจพบในความดันโลหิตสูงชนิดไม่รุนแรงได้ โดยเฉพาะในปัจจุบันที่มีการตรวจวินิจฉัยโดยใช้ imaging ทำให้สามารถวินิจฉัย HMOD ได้เร็วขึ้น^(7, 8)

3. ชนิดของ HMOD

HMOD อาจเกิดขึ้นได้กับหลายระบบหลายอวัยวะ ดังต่อไปนี้

3.1 หัวใจและหลอดเลือด

3.1.1 กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนา (left ventricular hypertrophy; LVH) จากการเพิ่ม workload ต่อหัวใจ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาส่งผลให้การคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ (diastolic dysfunction) ทำให้หัวใจห้องบนซ้ายโต (left atrial enlargement; LAE) อาจเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation (AF) เกิดโรคหัวใจล้มเหลว (heart failure) ได้ในที่สุด โดยส่วนใหญ่เป็นโรคหัวใจล้มเหลวชนิดที่การบีบตัวของหัวใจปกติ (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF) มีส่วนน้อยที่เป็นรุนแรงหรือมีโรคอื่นแทรกซ้อนจนเกิดโรคหัวใจล้มเหลวชนิดที่การบีบตัวของหัวใจลดลง (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)

3.1.2 ความผิดปกติของหลอดเลือด อาจพบความยืดหยุ่นของหลอดเลือดลดลง (arterial stiffening) ทำให้เกิดความผิดปกติของ pulse wave velocity (PWV)⁽⁹⁾ หรือพบว่าการหนาเพิ่มขึ้นของผนังหลอดเลือดแดงจากการมี atherosclerotic plaque ทำให้เกิดการตีบของหลอดเลือดแดงตามมา

3.2 ไต

โรคความดันโลหิตสูงที่เป็นมานานและควบคุมได้ไม่ดี ส่งผลกระทบต่อหลอดเลือดแดงที่ไต และแรงดันในหลอดเลือด glomerular ทำให้มีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะ (albuminuria) แล้วอาจมีการทำงานของไตลดลงได้ในที่สุด โรคความดันโลหิตสูงเป็นสาเหตุสำคัญของโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) รองมาจากโรคเบาหวาน

3.3 ตา

อาจพบ hypertensive retinopathy โดยอาจพบการแคบลงของหลอดเลือดแดง การพบ arterio-venous nicking ในระยะแรก แล้วอาจเกิดภาวะเลือดออกที่เรตินา (retinal hemorrhage) การพบ exudate, cotton wool spot, microaneurysm และ papilledema ตามมาได้

3.4 สมอง

อาจพบความผิดปกติของ white matter พบสมองขาดเลือดบริเวณเล็ก ๆ (micro infarct) เลือดออกในสมองบริเวณเล็ก ๆ (microbleed) แล้วอาจทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) โรคเลือดออกในสมอง (intracerebral hemorrhage) และโรคสมองเสื่อม (dementia) ได้

4. ความสำคัญของ HMOD

การพบ HMOD เป็นการบอกลักษณะโรคในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โดยชนิดของ HMOD ที่มีข้อมูลการศึกษาถึงพยาธิกำเนิดโรคระยะยาว ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหนา การเสื่อมของไต การพบโปรตีนในปัสสาวะ⁽⁵⁾ อย่างไรก็ตาม HMOD ชนิดต่าง ๆ อาจพบการเปลี่ยนแปลงเร็วช้าต่างกัน HMOD ที่เห็นการเปลี่ยนแปลงเร็วที่สุด เช่น ภายในสัปดาห์หรือเดือนคือ การพบโปรตีนในปัสสาวะ และการเปลี่ยนแปลงของ aortic stiffness ส่วนการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาใช้เวลาานมากกว่า 6 เดือน การเปลี่ยนแปลงของ intimal media thickness ของหลอดเลือดแดงคาโรติด และค่า ankle-brachial index (ABI) ใช้เวลาอย่างน้อย 1 ปี ขณะที่การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตใช้เวลาานหลายปี⁽⁵⁾

การพบ HMOD ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง เป็นหนึ่งในปัจจัยที่ใช้ในการแบ่งความเสี่ยงของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงว่า เป็นกลุ่มความเสี่ยงต่ำ ปานกลาง สูง และสูงมาก โดยพิจารณาร่วมกับปัจจัยอื่น ได้แก่ ระดับของความดันโลหิต ปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่น โรคเบาหวาน โรคไต และการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว^(5, 6, 10, 11) การตรวจพบ HMOD อาจมีผลเปลี่ยนแปลงเป้าหมายและวิธีการรักษาในผู้ป่วยที่ความเสี่ยงโดยรวมต่ำหรือปานกลาง รวมถึงอาจมีผลต่อการเลือกชนิดของยาลดความดันโลหิตตามชนิดของ HMOD⁽¹²⁾ เนื่องจากยาบางชนิดมีประโยชน์กับการลด HMOD บางชนิด เช่น HMOD ของหัวใจและไต

นอกจากนี้การพบ HMOD อาจช่วยในการวินิจฉัยและการตัดสินใจในการรักษาในผู้ป่วยที่การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงยังกำกวม เช่น ในผู้ป่วย white coat hypertension, masked hypertension หรือ high normal hypertension⁽¹¹⁾

5. วิธีการตรวจ HMOD ชนิดต่าง ๆ

5.1 การประเมิน HMOD ของหัวใจ สามารถตรวจได้หลายวิธี

5.1.1 การตรวจร่างกาย สามารถคลำ sustained apical heaving ได้ในกรณีที่กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนา ถ้าเริ่มมีการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติอาจฟังได้ S4 gallop ซึ่งเป็นบอกลถึง diastolic dysfunction^(13, 14) แต่ถ้าเริ่มมีหัวใจโตและการบีบตัวของหัวใจลดลง สามารถตรวจพบ point of maximal impulse (PMI) เคลื่อนลงล่างและไปด้านซ้าย รวมถึงฟังได้ S3 gallop นอกจากนี้ถ้าหัวใจห้องบนซ้ายโตจนเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation สามารถตรวจได้จากการคลำชีพจรหรือการฟังเสียงหัวใจพบอัตราการเต้นของหัวใจเป็น total irregularity ได้

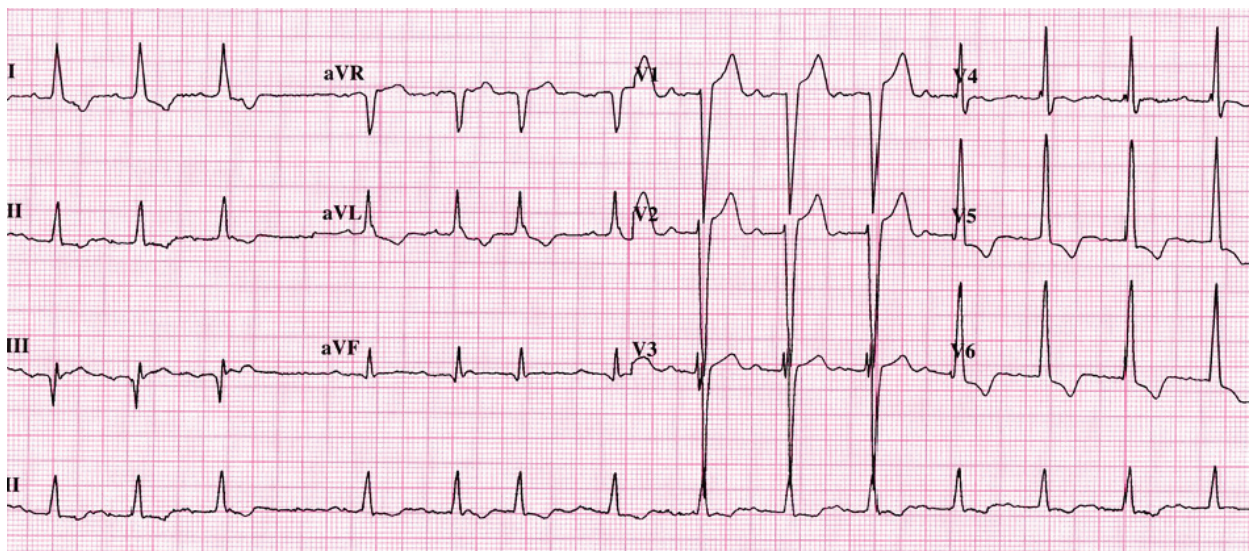
5.1.2 การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram; ECG) สามารถใช้ในการวินิจฉัยกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาได้ ตามเกณฑ์ต่าง ๆ ดังนี้^(15, 16)

S ใน lead V1 + R ใน lead V5 หรือ V6 มากกว่า 3.5 มิลลิโวลต์ (Sokolow-Lyon criteria)

R ใน lead aVL + S ใน lead V3 มากกว่า 2.8 มิลลิโวลต์ ในผู้ชาย หรือ มากกว่า 2.0 มิลลิโวลต์ ในผู้หญิง (Cornell criteria)

(R ใน lead aVL + S ใน lead V3) X ความกว้างของ QRS มากกว่าหรือเท่ากับ 2436 มิลลิเมตร-มิลลิวินาที ในผู้ชาย หรือ (R ใน lead aVL + S ใน lead V3 + 8) X ความกว้างของ QRS มากกว่าหรือเท่ากับ 2436 มิลลิเมตร-มิลลิวินาที ในผู้หญิง (Cornell product criteria)

นอกจากการใช้เกณฑ์ของค่า amplitude แล้ว ยังอาจพบการเปลี่ยนแปลงของ ST segment และ T wave คือ มี ST depression และ T wave หักกลับ ที่เรียกว่า strain pattern⁽¹⁷⁾ (รูปที่ 1)



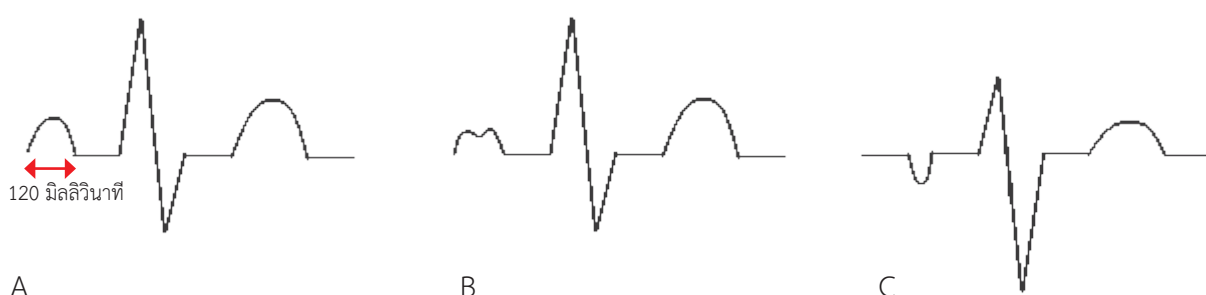
รูปที่ 1 คลื่นไฟฟ้าหัวใจแสดงถึงกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนา ที่มี strain pattern ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง

นอกจากนี้ยังมีการใช้ Romhilt-Estes score ซึ่งมีรายละเอียดดังแสดง โดยคะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 5 สามารถวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาได้ชัดเจน (definite LVH) หรือคะแนนเท่ากับ 4 วินิจฉัยว่าน่าจะเป็นภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนา (probable LVH)^(15, 16)

R หรือ S ใน lead ใดก็ได้ มากกว่าหรือเท่ากับ 2 มิลลิโวลต์	3 คะแนน
S ใน lead V1 หรือ V2 มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิโวลต์	
R ใน lead V5 หรือ V6 มากกว่าหรือเท่ากับ 3 มิลลิโวลต์	
Left ventricular strain	3 คะแนน
- ในรายที่ไม่ได้ยา digitalis	
- ในรายที่ไม่ได้ยา digitalis	1 คะแนน
หัวใจห้องบนซ้ายโต	3 คะแนน
Axis บิดไปทางด้านซ้าย (Left axis deviation) มากกว่าหรือเท่ากับ -30 องศา	2 คะแนน
ความกว้างของ QRS มากกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิวินาที	1 คะแนน
ระยะเวลาตั้งแต่จุดเริ่มถึงจุดสูงสุดของ QRS มากกว่าหรือเท่ากับ 50 มิลลิวินาที ใน lead V5 หรือ V6	1 คะแนน

อย่างไรก็ตามการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจมีความไวและความจำเพาะที่ค่อนข้างต่ำ นอกจากนี้ความแม่นยำยังลดลงในผู้ป่วยที่น้ำหนักตัวมาก มีภาวะถุงลมโป่งพอง (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) หรือมีภาวะน้ำในเยื่อหุ้มหัวใจ (pericardial effusion) ข้อดีของการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ คือ สามารถตรวจได้ง่ายในทุกโรงพยาบาล สามารถตรวจข้างเดียวได้ แปลผลได้ง่าย และราคาถูก นอกจากนี้เมื่อพบกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาจากการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจแล้ว สามารถใช้คลื่นไฟฟ้าหัวใจเป็นตัวติดตามการเปลี่ยนแปลงของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาได้^(18, 19) นอกจากนี้การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจยังสามารถวินิจฉัยหัวใจห้องบนซ้ายโตได้ (รูปที่ 2) โดยเกณฑ์ดังต่อไปนี้^(15, 20)

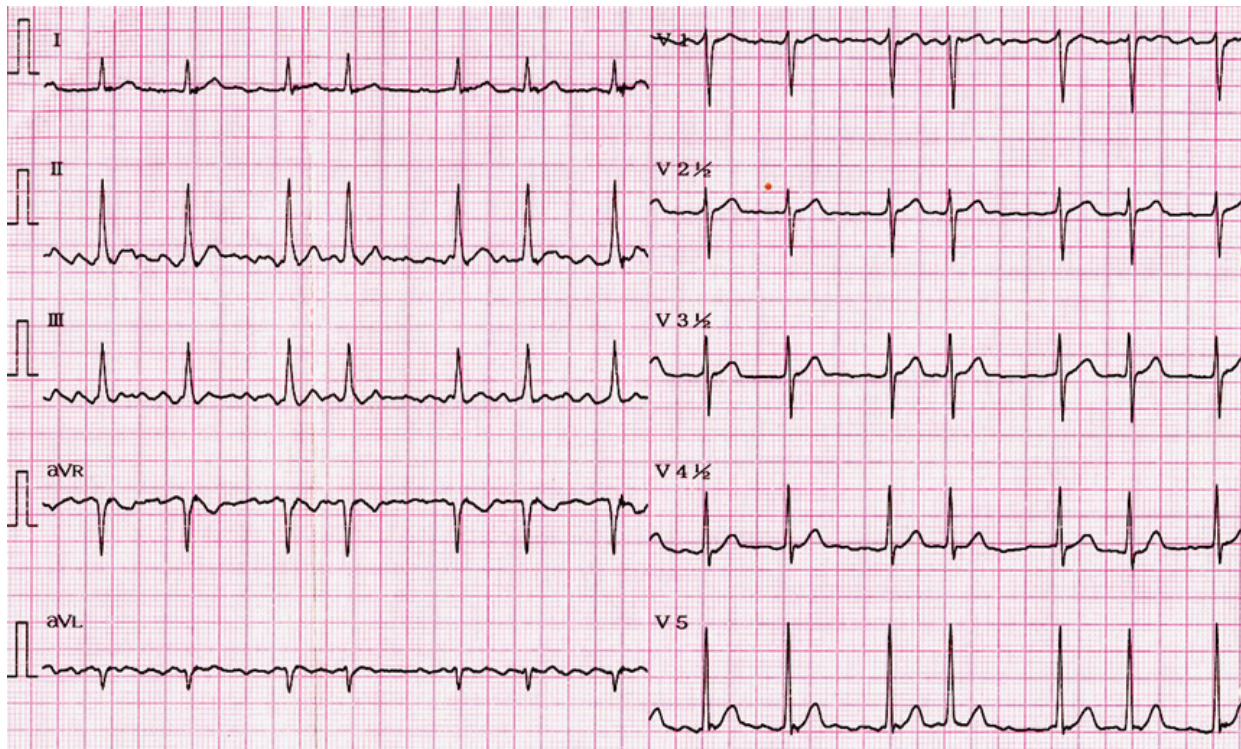
P wave ใน lead II, III หรือ aVF กว้างมากกว่าหรือเท่ากับ 120 มิลลิวินาที
Notching P wave ใน lead II, III หรือ aVF (P mitrale)
P wave หัวกลับ หรือ biphasic โดยกว้างและลึกมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ช่องเล็ก ใน lead V1



รูปที่ 2 คลื่นไฟฟ้าหัวใจแสดงถึงห้องบนซ้ายโต (A) P wave ใน lead II, III หรือ aVF กว้างมากกว่าหรือเท่ากับ 120 มิลลิวินาที (B) Notching P wave ใน lead II, III หรือ aVF (C) P wave หัวกลับ หรือ biphasic โดยกว้างและลึกมากกว่าหรือเท่ากับ 1 ช่องเล็ก ใน lead V1^(15, 20) (ภาพโดย ชาญญญา บุญยศิรินันท์)

แม้ความไวและความจำเพาะไม่สูงเมื่อเทียบกับการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหัวใจและการตรวจเอ็ม.อาร์.ไอ.หัวใจ⁽²¹⁾

การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจยังสามารถให้การวินิจฉัยหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation ได้ (รูปที่ 3) รวมถึงสามารถให้การวินิจฉัยหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดอื่นที่อาจพบร่วมได้อีกด้วย

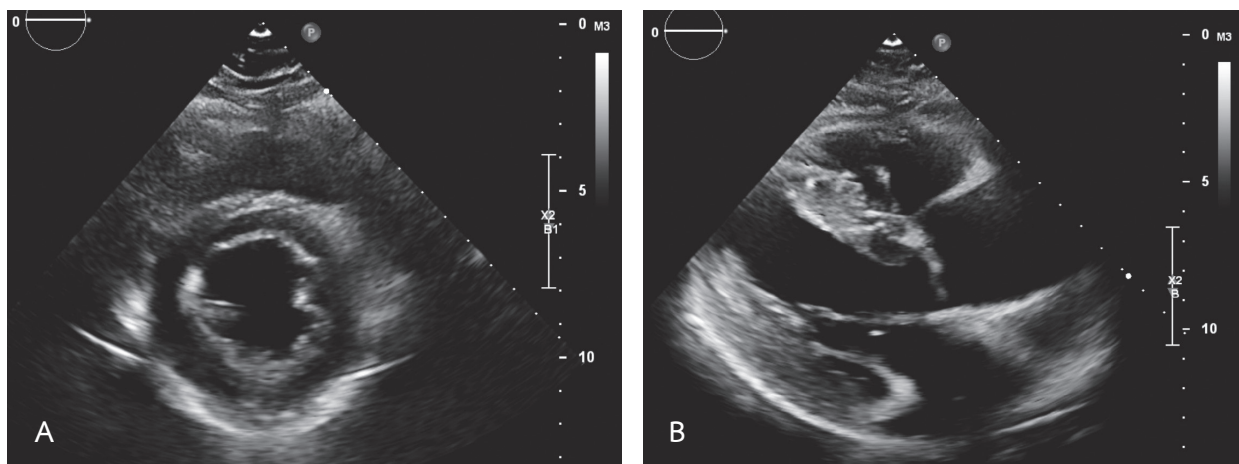


รูปที่ 3 คลื่นไฟฟ้าหัวใจแสดงถึงหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด atrial fibrillation

5.1.3 การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหัวใจ (Echocardiography) สามารถประเมินกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาได้ดี (รูปที่ 4) โดยมีความแม่นยำกว่าการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่า การลดลงของมวลกล้ามเนื้อที่หนา (left ventricular mass regression) มีผลต่อพยากรณ์โรคที่ดีขึ้น⁽²²⁾

การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหัวใจยังสามารถประเมินสมรรถภาพการคลายตัวของหัวใจ (diastolic function) ได้ดี โดยใช้ Doppler และประเมินขนาดของหัวใจห้องบนซ้ายได้ดีอีกด้วย โดยเกณฑ์ของการวินิจฉัยหัวใจห้องบนซ้ายโตคือ ค่า LA volume index มากกว่า 34 มิลลิลิตรต่อตารางเมตร

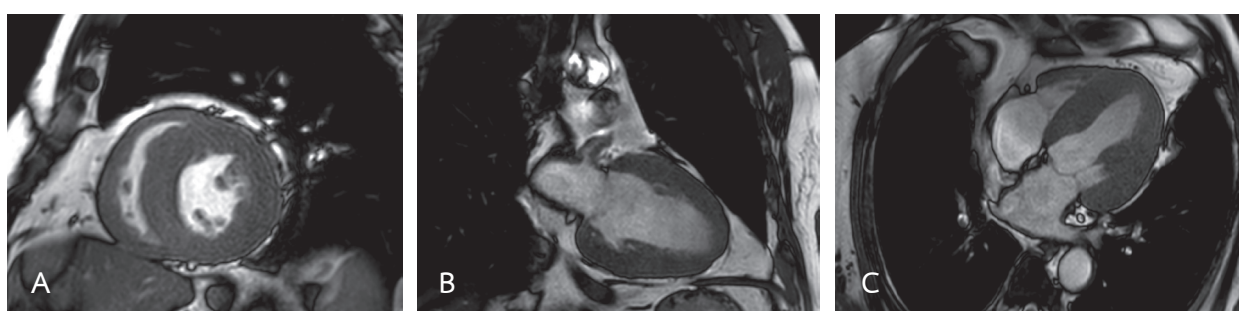
ข้อดีของการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหัวใจ คือ มีใช้กันแพร่หลาย ราคาไม่สูง เหมาะในการใช้ประเมินผู้ป่วยโดยทั่วไป แต่อาจมีข้อจำกัดอยู่บ้างในแง่ความไว และค่อนข้างขึ้นกับ operator (operator dependent)⁽⁵⁾



รูปที่ 4 การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหัวใจแสดงถึงกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ในท่า short axis (A) และ parasternal long axis (B)

5.1.4 การตรวจเอ็ม.อาร์.ไอ.หัวใจ สามารถประเมินกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาได้อย่างแม่นยำเที่ยงตรง และไม่ขึ้นกับ operator⁽⁵⁾ (รูปที่ 5) นอกจากนี้การตรวจเอ็ม.อาร์.ไอ. ยังสามารถประเมินขนาดของหัวใจห้องบนซ้ายได้ดีอีกด้วย

ในผู้ป่วยที่ไม่แน่ใจสาเหตุของกล้ามเนื้อหัวใจที่หนาว่าเป็นจากความดันโลหิตสูง หรือเป็นจากสาเหตุอื่น เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจหนาชนิดพันธุกรรม (hypertrophic cardiomyopathy; HCM) หรือ โรคที่เกิดจากการสะสมของสารอื่นในกล้ามเนื้อหัวใจ เช่น โรค amyloidosis การตรวจเอ็ม.อาร์.ไอ.เทคนิค delayed enhancement หรือ late gadolinium enhancement สามารถแยกภาวะกล้ามเนื้อหัวใจหนาจากสาเหตุอื่นได้ เช่น การพบ patchy enhancement ที่ตำแหน่ง right ventricular insertion ในผู้ป่วยโรค hypertrophic cardiomyopathy (HCM)⁽²³⁾ หรือการพบ subendocardial enhancement ทั่ว ๆ ไปในผู้ป่วยโรค amyloidosis⁽²⁴⁾



รูปที่ 5 การตรวจเอ็ม.อาร์.ไอ.หัวใจแสดงถึงกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ในท่า short axis (A), 2-chamber (B) และ 4-chamber (C)

5.2 การประเมิน HMOD ของหลอดเลือดแดง

5.2.1 การตรวจ pulse wave velocity (PWV) วิธีที่นิยมตรวจ คือ การตรวจ carotid-femoral pulse wave velocity โดยใช้ Doppler ultrasound⁽²⁵⁾ นอกจากนี้ยังสามารถตรวจ ascending-descending aortic pulse wave velocity โดยใช้เอ็ม.อาร์.ไอ. ซึ่งมีการศึกษาเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ในโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดต่าง ๆ⁽²⁶⁻²⁸⁾ โดยค่า PWV ที่มากกว่า 10 เมตรต่อวินาที เป็นเกณฑ์ที่ใช้ในการบอกว่ามีความผิดปกติของการทำงานของหลอดเลือดแดงเออร์ต้าในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง⁽²⁵⁾

5.2.2 การตรวจ carotid intima-media thickness (IMT) โดยการวัดความหนาของผนังหลอดเลือดแดงคาโรติดที่ตำแหน่ง carotid bifurcation และที่ตำแหน่งของ common carotid artery โดยค่าที่ถือว่าผิดปกติ คือค่าที่มากกว่า 0.9 มิลลิเมตร อย่างไรก็ตามความไวและความเที่ยงของการตรวจค่อนข้างต่ำ ขึ้นกับ operator และยังไม่แนะนำให้ตรวจในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทุกราย

5.2.3 การตรวจ ankle-brachial index (ABI) โดยค่า ABI ที่น้อยกว่า 0.9 แสดงถึงโรคของหลอดเลือดแดงขาส่วนปลาย (lower extremity artery disease; LEAD) ซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต⁽²⁹⁾ อย่างไรก็ตามไม่ได้แนะนำให้ตรวจ ABI ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทุกรายเช่นกัน

5.3 การประเมิน HMOD ของไต

5.3.1 การตรวจ albumin: creatinine ratio (ACR) สามารถตรวจได้จากการตรวจปัสสาวะเพียงครั้งเดียว โดยแนะนำให้ตรวจตั้งแต่เช้า การพบโปรตีนในปัสสาวะ (albuminuria) เป็นปัจจัยที่บอกความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽¹⁾

5.3.2 การตรวจสมรรถภาพการทำงานของไต (Glomerular filtration rate; GFR) ความดันโลหิตสูงเป็นสาเหตุสำคัญอันดับ 2 ของโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) รองจากโรคเบาหวาน การที่มีการทำงานของไตที่ลดลงเป็นอีกปัจจัยที่บอกความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽¹⁾

5.4 การประเมิน HMOD ของตา

โดยการตรวจ fundus (fundoscopy) เพื่อประเมินภาวะ hypertensive retinopathy โดยการพบ microaneurysm, hard exudate, cotton wool spot, เลือดออกในเรตินา และ papilledema เป็นปัจจัยเสี่ยงต่ออัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้น^(30, 31)

5.5 การประเมิน HMOD ของสมอง

5.5.1 การตรวจ เอ็ม.อาร์.ไอ.สมอง เพื่อประเมินสมองขาดเลือดหรือเลือดออกบริเวณเล็ก ๆ นอกจากนี้ยังสามารถประเมินความผิดปกติของสมองส่วน white matter ได้ดี^(32, 33) โดยการตรวจเอ็ม.อาร์.ไอ. เป็นการตรวจที่มีความไวสูงสุด

5.5.2 การตรวจ mini-mental state Examination เพื่อประเมินความจำ (cognitive function)⁽³⁴⁾

6. คำแนะนำในการประเมิน HMOD ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง

การประเมิน HMOD ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงในรายที่เหมาะสม ในเวลาที่เหมาะสม และด้วยวิธีตรวจที่เหมาะสมมีความสำคัญอย่างยิ่งที่แพทย์ผู้รักษาควรทราบ^(5, 11)

Recommendation	Class of recommendation	Level of recommendation
หัวใจ		
คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (Electrocardiogram; ECG) ในผู้ป่วยทุกราย	I	B
คลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูงหัวใจ (Echocardiography)		
- ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือมีอาการ	I	B
อาการแสดงของการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ		
- ในผู้ป่วยที่การตรวจพบกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาจะ	IIb	B
เปลี่ยนแปลงการรักษา		
หลอดเลือดแดง		
- คลื่นเสียงสะท้อนเพื่อประเมินความหนาของหลอดเลือดแดง	IIb	B
แคโรติด (carotid intima media thickness; IMT) ในผู้ป่วยที่		
ตรวจได้ยินเสียง bruit ที่หลอดเลือดแดงแคโรติด ผู้ป่วยโรคหลอดเลือด		
สมองตีบ หรือผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงที่ตำแหน่งอื่นตีบ		
- Pulse wave velocity (PWV)	IIb	B
- Ankle brachial index (ABI)	IIb	B
ไต		
- ค่า creatinine และค่าคำนวณ glomerular filtration rate	I	B
(GFR) ในผู้ป่วยทุกราย		
- ปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ	I	B
- คลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง (ultrasound) ของไต และ	IIa	C
Doppler ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตผิดปกติ มีแอลบูมินใน		
ปัสสาวะ หรือสงสัยโรคความดันโลหิตสูงแบบทุติยภูมิ		
ตา		
- ตรวจตาในผู้ป่วยความดันโลหิตค่าบนสูงมากกว่า 160 มิลลิเมตร	I	C
ปรอท หรือความดันโลหิตค่าล่างสูงมากกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท		
หรือผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่เป็นโรคเบาหวานร่วมด้วย		
- ตรวจตาในผู้ป่วยรายอื่น	IIb	C
สมอง		
- เอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์หรือเอ็ม.อาร์.ไอ.สมอง ในผู้ป่วยที่มีอาการ	IIa	B
ทางสมองหรือมีความผิดปกติของความจำ		

7. บทสรุป

การตรวจ HMOD มีความสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูง เนื่องจากสามารถช่วยในการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงในรายที่การวินิจฉัยยังไม่ชัดเจน แบ่งประเภทความเสี่ยงของโรคความดันโลหิตสูง ช่วยบอกพยากรณ์โรค และอาจมีผลต่อการเลือกชนิดของยาลดความดันโลหิตที่เหมาะสม ดังนั้นการประเมิน HMOD ของหลอดเลือดและอวัยวะต่าง ๆ จึงมีความจำเป็นและควรได้รับการตรวจอย่างเหมาะสมตามคำแนะนำ

Reference

1. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *Jama*. 2001;286(4):421-6.
2. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(1):83-90.
3. Cuspidi C, Valerio C, Sala C, Esposito A, Masaidi M, Negri F, et al. Prevalence and correlates of multiple organ damage in a never-treated hypertensive population: role of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit*. 2008;13(1):7-13.
4. Pontremoli R, Ravera M, Bezante GP, Viazzi F, Nicoletta C, Berruti V, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens*. 1999;17(7):993-1000.
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
6. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75(6):1334-57.
7. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1444-55.
8. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35(9):1727-41.
9. Janwanishstaporn S, Boonyasirinant T. Correlation between aortic stiffness and left atrial volume index in hypertensive patients. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(2):160-5.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
11. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562. เชียงใหม่: ทริค จึงค์; 2562.
12. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2015;313(6):603-15.

13. Jams CF, Patrick TO. History and physical examination : An evidence-based approach. In: Douglas PZ, Libby P, Bonow RO, Douglas LM, Tomaselli GF, editors. Braunwald's Heart disease. 11 ed. Canada: Elsevier Inc.; 2019. p. 83-101.
14. Wlash RA, O'Rourke RA, Shaver JA. Genetic basis for cardiovascular disease. In: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, editors. Hurst's The Heart 13 ed: The McGraw-Hill companies, Inc.; 2011. p. 209-306.
15. Wagner GS. Chamber Enlargement. In: Wagner GS, editor. Marriott's Practical Electrocardiography. 10 ed. Philadelphia: LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2001. p. 71-94.
16. อาจบดินทร์ วินิจกุล. ความผิดปกติของ QRS complex. ใน: อาจบดินทร์ วินิจกุล, รุ่งโรจน์ กฤตยพงษ์, บรรณาธิการ. Practical Electrocardiography. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เดีอนตุลา; 2562. หน้า 109-32.
17. Pahor M, Guralnik JM, Ambrosius WT, Blair S, Bonds DE, Church TS, et al. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(23):2387-96.
18. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Nieminen MS, et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events. *Jama*. 2004;292(19):2343-9.
19. Okin PM, Oikarinen L, Viitasalo M, Toivonen L, Kjeldsen SE, Nieminen MS, et al. Prognostic value of changes in the electrocardiographic strain pattern during antihypertensive treatment: the Losartan Intervention for End-Point Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Circulation*. 2009;119(14):1883-91.
20. อาจบดินทร์ วินิจกุล. ความผิดปกติของ P wave. ใน: อาจบดินทร์ วินิจกุล, รุ่งโรจน์ กฤตยพงษ์, บรรณาธิการ. Practical Electrocardiography. พิมพ์ครั้งที่ 2. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์เดีอนตุลา; 2562. หน้า 99-108.
21. Burekam S, Boonyasirinant T. Accuracy of left atrial enlargement diagnosed by electrocardiography as compared to cardiac magnetic resonance in hypertensive patients. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2014;97(3 SUPPL. 3):S132-S8.
22. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *Jama*. 2004;292(19):2350-6.
23. ธัญญา บุญยศิรินันท์. การตรวจเอ็ม.อาร์.ไอ.ในโรคกล้ามเนื้อหัวใจหนาชนิด hypertrophic cardiomyopathy. ใน: ธัญญา บุญยศิรินันท์, รุ่งโรจน์ กฤตยพงษ์, บรรณาธิการ. การตรวจเอ็มอาร์ไอหัวใจ Cardiac MRI. กรุงเทพฯ: ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภาพพิมพ์; 2558. หน้า 279-320.
24. ธัญญา บุญยศิรินันท์. การตรวจเอ็ม.อาร์.ไอ.ในโรค restrictive cardiomyopathy. ใน: ธัญญา บุญยศิรินันท์, รุ่งโรจน์ กฤตยพงษ์, บรรณาธิการ. การตรวจเอ็มอาร์ไอหัวใจ Cardiac MRI. กรุงเทพฯ: ห้างหุ้นส่วนจำกัด ภาพพิมพ์; 2558. หน้า 321-48.
25. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*. 2012;30(3):445-8.
26. Boonyasirinant T, Rajiah P, Setser RM, Lieber ML, Lever HM, Desai MY, et al. Aortic stiffness is increased in hypertrophic cardiomyopathy with myocardial fibrosis: novel insights in vascular function from magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(3):255-62.
27. Boonyasirinant T, Rajiah P, Flamm SD. Abnormal aortic stiffness in patients with bicuspid aortic valve: phenotypic variation determined by magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(1):133-41.
28. Kaolawanich Y, Boonyasirinant T. Incremental prognostic value of aortic stiffness in addition to myocardial ischemia by cardiac magnetic resonance imaging. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020;20(1):287.

29. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(2):197-208.
30. Breslin DJ, Gifford RW, Jr., Fairbairn JF, 2nd, Kearns TP. Prognostic importance of ophthalmoscopic findings in essential hypertension. *Jama*. 1966;195(5):335-8.
31. Frant R, Groen J. Prognosis of vascular hypertension; a 9 year follow-up study of 418 cases. *Arch Intern Med (Chic)*. 1950;85(5):727-50.
32. Longstreth WT, Jr., Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996;27(8):1274-82.
33. Vermeer SE, Longstreth WT, Jr., Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611-9.
34. Tsoi KK, Chan JY, Hirai HW, Wong SY, Kwok TC. Cognitive Tests to Detect Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1450-8.

บทที่ 15

การประเมินความเสี่ยงต่อ การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (Risk Assessment)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
(traditional cardiovascular risk factors)

การประเมินความเสี่ยงด้วยการนับจำนวนปัจจัยเสี่ยงและดูโรคร่วมในผู้ป่วย
โรคความดันโลหิตสูง (risk factor clustering)

การประเมินความเสี่ยงด้วยการใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจ
และหลอดเลือด (global cardiovascular risk assessment)

วิธีการใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทย
สรุป

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease (CVD)) เป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรทั่วโลก ข้อมูลการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในประเทศไทยจากกองยุทธศาสตร์และแผนงานสำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข พบว่าในปี พ.ศ. 2561 มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากปัญหาโรคหัวใจขาดเลือดรวมทั้งสิ้น 20,786 ราย มีผู้ป่วยเสียชีวิตจากปัญหาโรคหลอดเลือดสมองรวมทั้งสิ้น 30,837 ราย รวมมีผู้เสียชีวิตจากโรกระบบไหลเวียนโลหิตถึง 67,355 ราย⁽¹⁾ สาเหตุสำคัญที่นำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดคือปัจจัยด้านอายุ เพศ การสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง และโรคอ้วน การประเมินความเสี่ยงและจัดการกับปัญหาต่าง ๆ เหล่านี้ก่อนที่จะเกิดโรคขึ้นจึงเป็นสิ่งที่องค์การอนามัยโรคเน้นย้ำให้ทุกประเทศทั่วโลกได้ร่วมกันทำเพื่อลดจำนวนผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดลงให้มากที่สุดการประเมินความเสี่ยงสามารถทำได้หลายรูปแบบทั้งในรูปแบบของการประเมินความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบองค์รวม (global cardiovascular risk assessment) ที่มีอยู่ในรูปแบบของ Thai CV Risk Score ในประเทศไทย หรือการประเมินความเสี่ยงในรูปแบบของการนับจำนวนปัจจัยเสี่ยงและปัจจัยเสี่ยงจำเพาะต่อผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง (risk factor clustering) ที่อาจจะเหมาะสมกว่าที่จะใช้ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเป็นต้น ในบทความนี้จะกล่าวถึงปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และวิธีการประเมินความเสี่ยงในทั้งสองรูปแบบดังที่กล่าวมา

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (traditional cardiovascular risk factors)

ข้อมูลการศึกษาต่าง ๆ แสดงให้เห็นผลกระทบของโรคความดันโลหิตสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดไปในทิศทางเดียวกัน กล่าวคือทุกทุกความดันโลหิตซิสโตลิกที่เพิ่มขึ้น 5 มิลลิเมตรปรอท ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจะเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 10⁽²⁾ โดยที่ความสัมพันธ์นี้สามารถพบได้ในทุกช่วงอายุตั้งแต่อายุน้อยไปจนถึงอายุมาก อย่างไรก็ตามผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมักจะไม่ได้อาศัยเพียงโรคความดันโลหิตสูงแต่เพียงอย่างเดียว ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมักจะมีโรคหรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมมาด้วย ยกตัวอย่างเช่นข้อมูลจากทางสหรัฐอเมริกา⁽³⁾ พบว่าร้อยละ 15.5 ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงยังคงสูบบุหรี่อยู่ ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีโรคอ้วนร้อยละ 49.5 เป็นเบาหวานร้อยละ 15.8 และมีไขมันในเลือดสูงถึงร้อยละ 63.2 ปัจจัยเสี่ยงที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงสามารถแบ่งออกเป็นประเภทที่ปรับเปลี่ยนได้ (modifiable risk factors) ได้แก่การสูบบุหรี่ การเป็นโรคเบาหวาน โรคไขมันในเลือดสูง โรคอ้วนหรือน้ำหนักเกิน กินอาหารที่ไม่ถูกสุขลักษณะ และการไม่ออกกำลังกาย ปัจจัยเสี่ยงอีกประเภทคือปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ (relatively fixed risk factors) ได้แก่โรคไตเสื่อมเรื้อรัง การมีประวัติโรคหัวใจก่อนวัยอันควรในครอบครัว อายุที่เพิ่มมากขึ้น การมีเศรษฐฐานะทางสังคมที่ด้อยกว่าคนอื่น เพศชาย ภาวะการนอนกรนทางเดินหายใจขณะนอนหลับ (obstructive sleep apnea) และความเครียด

ตารางที่ 1 แสดงให้เห็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ เหล่านี้ โดยตัวของปัจจัยเองต่างก็เป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดทั้งสิ้น การที่ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นก็จะมีโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้นตามจำนวนปัจจัยเสี่ยงที่มี ดังนั้นในการดูแลรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูง จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่เราจะพยายามมองหา ชักถามและตรวจหาปัจจัยเสี่ยงร่วมเหล่านี้ เพื่อให้การรักษาได้อย่างครบถ้วนสมบูรณ์ นำไปสู่โอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต่ำที่สุดในผู้ป่วยรายนั้น

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด

ปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนได้	ปัจจัยเสี่ยงที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ หรือปรับเปลี่ยนได้ยาก
การสูบบุหรี่ (รวมถึงการได้รับควันบุหรี่มือสอง)	โรคไตเสื่อมเรื้อรัง ประวัติโรคหัวใจก่อนวัยอันควรในครอบครัว
เบาหวาน	อายุ
ไขมันในเลือดสูง	ระดับการศึกษาและเศรษฐฐานะทางสังคม
น้ำหนักเกิน หรืออ้วน	เพศชาย
การไม่ออกกำลังกาย	ภาวะการอุดตันทางเดินหายใจตอนนอนหลับ
การรับประทานอาหารที่ไม่ถูกสุขลักษณะ	ความเครียด

การประเมินความเสี่ยงด้วยการนับจำนวนปัจจัยเสี่ยงและดูโรคร่วมในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง (risk factor clustering)

การประเมินความเสี่ยง risk factor clustering เป็นที่นิยมใช้ในกรณีที่เป็นผู้ป่วยความดันโลหิตสูงแล้ว โดยเป็นการนับจำนวนปัจจัยเสี่ยงและการดูว่าผู้ป่วยมีภาวะที่โดนผลกระทบจากภาวะความดันโลหิตสูงหรือไม่ ดังกรณีของแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงของสมาคมแพทยโรคหัวใจแห่งภูมิภาคยุโรปฉบับปี พ.ศ. 2561⁽⁴⁾ หรือแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงของสมาคมความดันโลหิตสูงนานาชาติ ฉบับปี พ.ศ. 2563⁽⁵⁾ ที่ให้นับจำนวนของปัจจัยเสี่ยงที่ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีอยู่ โดยปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเหล่านี้ได้แก่ เพศชาย, อายุที่มากกว่า 65 ปี, การสูบบุหรี่, ระดับไขมันที่สูง, การเป็นเบาหวาน, โรคอ้วน, ประวัติโรคหัวใจก่อนวัยอันควรในครอบครัว, ประวัติการหมดประจำเดือนก่อนวัยอันควรในเพศหญิง, และปัจจัยด้านเศรษฐฐานะทางสังคม ดังแสดงในตารางที่ 2 หรือให้ดูว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงคนนั้นมีภาวะที่ถูกทำลายจากระดับความดันโลหิตที่สูงหรือไม่ (hypertension mediated organ damage (HMOD)) ได้แก่การมีหัวใจห้องซ้ายล่างโต (left ventricular hypertrophy), การมีอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ (microalbuminuria), หรือการมีภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง (moderate or severe chronic kidney disease), หรือมีจอประสาทตาเสื่อมจากความดันโลหิตสูง (hypertensive retinopathy) ดังแสดงในตาราง หรือเป็นผู้ป่วยความดันสูงที่มีโรคร่วมอยู่เดิมแล้ว เช่นอัมพฤกษ์ อัมพาต (cerebrovascular disease), โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease), โรคหัวใจล้มเหลว (heart failure), โรคหลอดเลือดส่วนปลายอุดตัน (peripheral arterial disease), หรือโรคหัวใจเต้นระริก (atrial fibrillation) เป็นต้น ด้วยการประเมินจำนวนของปัจจัยเสี่ยงที่มี หรือภาวะโรคร่วมในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ร่วมกับการดูค่าความดันโลหิตซิสโตลิก จะทำให้เราสามารถที่จะจำแนกระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงได้ตามตาราง

ข้อดีของการใช้การประเมินแบบ risk factor clustering คือการที่เรามองว่าการที่ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงรายหนึ่งมีปัจจัยเสี่ยงรวมกันหลายปัจจัยก็จะมีค่าสำคัญเพียงพอที่จะทำให้เขาเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดขึ้นมาได้ ซึ่งจะเป็นมุมมองที่ต่างไปจากการใช้สมการคำนวณที่อาจจะให้ค่าที่ต่ำเกินจริงในกรณีอายุที่น้อย หรือสูงเกินจริงในกรณีอายุมาก หรือการใช้สมการคำนวณจะไม่สามารถจำแนกบุคคลที่เป็นเบาหวานมาไม่นาน หรือเป็นเบาหวานมานานมากแล้วได้ เนื่องจากโปรแกรมจะมองเห็นเพียงว่าบุคคลนั้นเป็นหรือไม่เป็นเบาหวานเพียงแค่นั้น การประเมิน

แบบนี้สามารถทำได้ง่ายโดยไม่จำเป็นต้องมีเครื่องคอมพิวเตอร์หรือใช้ตารางในการคำนวณค่าความเสี่ยงออกมาอีกที การใช้ risk factor clustering ยังสามารถที่จะให้เราได้มองหาโรคที่เป็นผลแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูงไปได้พร้อมกันทั้งหมด ไม่ว่าจะเป็นเรื่องของหัวใจห้องล่างซ้ายโต เรื่องการมีอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ หรือเรื่องของจอประสาทตาเสื่อมจากความดันโลหิตสูง เป็นต้น สิ่งต่าง ๆ เหล่านี้เราจะเห็นว่าไม่ได้มีการให้เรากรอกข้อมูลเหมือนในตอนที่เราทำแบบประเมินความเสี่ยงชนิดที่เป็น global cardiovascular risk assessment

ตารางที่ 2 ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง

Demographic characteristics and laboratory parameters

เพศชาย

อายุ

ประวัติการสูบบุหรี่

ระดับไขมันในเลือด

กรดยูริก

โรคเบาหวาน

ภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วน

ประวัติโรคหัวใจก่อนวัยอันควรในครอบครัว

ประวัติโรคความดันโลหิตสูงตั้งแต่อายุน้อยในครอบครัว

ประวัติประจำเดือนหมดก่อนวัยอันควร

การไม่ออกกำลังกาย หรือใช้กำลังกายน้อย

เศรษฐกิจทางสังคม

อัตราเร็วของชีพจร >80 ครั้งต่อนาที

Asymptomatic Hypertension Mediated Organ Damage (HMOD)

Arterial stiffness

Pulse pressure ≥ 60 mmHg

Carotid-femoral pulse wave velocity >10 m/s

ภาวะหัวใจห้องซ้ายล่างโต จากทั้งการตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ หรือจากการทำ echocardiogram

ภาวะอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ 30-300 mg/24h หรือมี albumin/creatinine ratio 30-300 mg/g

ภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง (eGFR <60 mL/min/1.73 m² (BSA))

Ankle-brachial index <0.9

ภาวะจอประสาทตาเสื่อมจากความดันโลหิตสูง

Established CV or renal disease

โรคหลอดเลือดสมอง

โรคหลอดเลือดหัวใจ

การตรวจพบคราบไขมันจากภาพ ultrasound หรือ CT scan

โรคหัวใจล้มเหลว (ทั้งชนิด reduced และ preserved ejection fraction)

โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบตัน

โรคหัวใจเต้นระริก

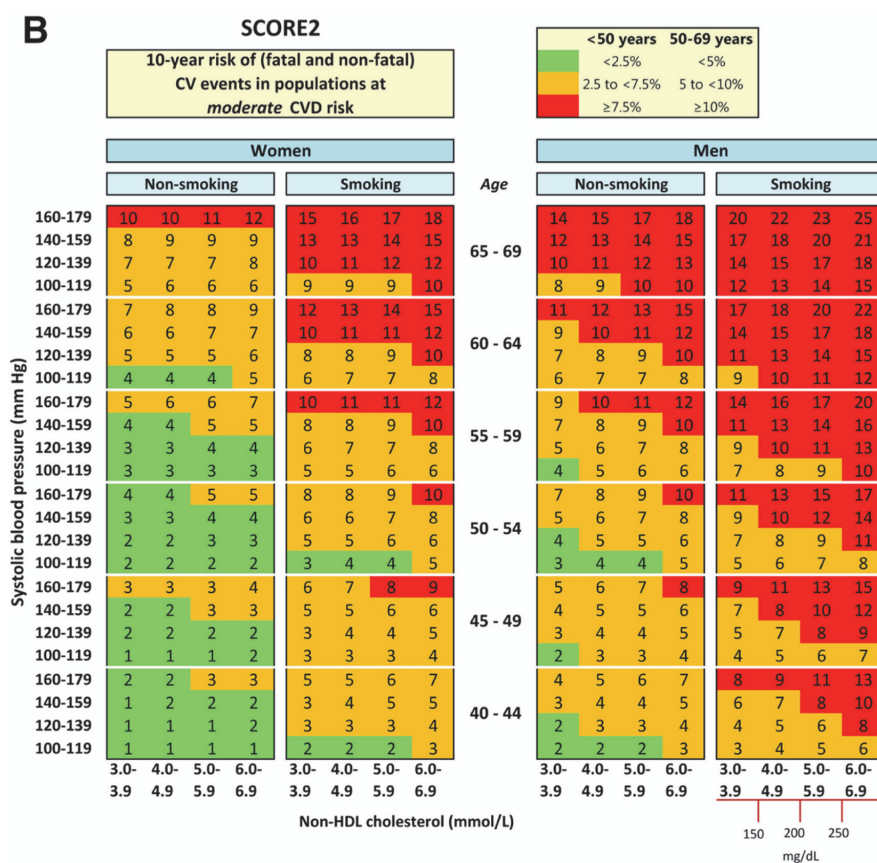
การประเมินความเสี่ยงด้วยการใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (global cardiovascular risk assessment)

ในปัจจุบันการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (global cardiovascular risk assessment) ด้วยการใช้แบบประเมินความเสี่ยง นับเป็นหัวใจหลักของการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีคำแนะนำให้ทำในคู่มือแนวทางเวชปฏิบัติในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด ของทั้งทางฝั่งอเมริกาและทางฝั่งภูมิภาคยุโรป^(4, 6, 7) โดยที่คำแนะนำในการใช้แบบประเมินความเสี่ยงได้กล่าวไว้ว่าควรทำในบุคคลทุกรายที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นั่นคือบุคคลที่มีประวัติโรคหัวใจในครอบครัว มีความดันโลหิตสูง มีภาวะเบาหวาน มีระดับไขมันในเลือดสูง มีโรคอ้วน และมีโรคหรือภาวะต่าง ๆ ที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดยกตัวอย่างเช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ หรือโรคซึมเศร้า หรือผู้หญิงที่มีประวัติความดันหรือน้ำตาลในเลือดสูงผิดปกติระหว่างตั้งครรภ์ หรือโรคห่อนสมรรถภาพทางเพศในผู้ชาย เป็นต้น โดยที่หากเป็นบุคคลที่ไม่มีความเสี่ยงใดใด ก็ค่อยให้ทำแบบประเมินความเสี่ยงเมื่ออายุเกิน 40 ปีในเพศชาย หรือเมื่ออายุเกิน 50 ปีในเพศหญิง ทั้งนี้สำหรับในประเทศไทยนั้นชุดสิทธิประโยชน์ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ได้ระบุไว้ว่าสามารถให้คนไทยทุกคนที่อายุเกิน 35 ปีขึ้นไป ใช้สิทธิในการเข้ารับการประเมินความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดได้โดยใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทย หรือที่เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Thai CV Risk Score

แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของต่างประเทศ จะมีความจำเพาะต่อประชากรในประเทศนั้น ยกตัวอย่างเช่นทางฝั่งอเมริกา แบบประเมินความเสี่ยงที่ใช้มีชื่อเรียกว่า pooled cohort equation⁽⁸⁾ แบบประเมินนี้ถูกสร้างมาจากข้อมูลของการศึกษาวิจัยชนิด cohort study หลายชิ้นงานในประเทศสหรัฐอเมริกา ตัวแปรที่ใช้จะมีตัวแปรที่เป็นสากล เช่น เพศ อายุ การสูบบุหรี่ ระดับความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือด และจะมีตัวแปรที่ใช้เฉพาะทางฝั่งอเมริกาคือประวัติการใช้ยาลดความดัน ข้อดีของ pooled cohort equation คือการนำปัจจัยเรื่องการใช้น้ำตาลความดันเข้ามาเป็นส่วนประกอบ ซึ่งจะทำให้สามารถพยากรณ์โรคได้ดีขึ้นโดยเฉพาะในบุคคลที่รับประทานยาลดความดันอยู่ อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการนำ pooled cohort equation ไปใช้ในคนไทย น่าจะไม่แตกต่างไปจากการศึกษาในอดีตที่พบว่า Framingham risk score ไม่ใช่แบบประเมินที่ดีนักสำหรับคนเอเชีย เนื่องจากลักษณะทางพันธุกรรม รูปร่างโครงสร้างร่างกาย สภาพแวดล้อม อาหาร การกินและการอยู่อาศัย แตกต่างจากทางสหรัฐอเมริกาค่อนข้างมาก ในการศึกษาในคนจีน พบว่าการนำแบบประเมินความเสี่ยงของทางอเมริกามาใช้ จะให้ค่าความเสี่ยงสูงกว่าความเป็นจริงเกินกว่าหนึ่งเท่าตัว ในขณะที่ถ้าใช้แบบประเมินความเสี่ยงที่พัฒนาโดยข้อมูลจากคนเอเชีย ค่าความเสี่ยงที่ได้จะใกล้เคียงกับการเกิดโรคจริงในคนจีน⁽⁹⁾ ข้อสังเกตอีกจุดหนึ่งของตัว pooled cohort equation คือการไม่มีโรคเบาหวานเป็นปัจจัยในสมการ ด้วยเหตุผลที่ว่าหากบุคคลใดเป็นโรคเบาหวานแล้ว จะถูกจัดให้อยู่ในกลุ่มผู้ป่วยความเสี่ยงสูงโดยอัตโนมัติและต้องเข้ารับการรักษาทันที

แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในภูมิภาคยุโรป ปัจจุบันใช้แบบประเมินที่มีชื่อเรียกว่า Systemic COronary Risk Evaluation system (SCORE2)⁽⁷⁾ แบบประเมินความเสี่ยง SCORE2 นี้สามารถใช้ได้ในคนอายุน้อยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดไปจนถึงอายุ 69 ปี หากมีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป ให้เปลี่ยนไปใช้ SCORE2-OP (OP = older person) ซึ่งจะสามารถใช้ได้จนถึงอายุ 89 ปี ตัวแบบประเมินความ

เสี่ยง SCORE2 นี้จะใช้ตัวแปรหลักไม่ต่างไปจากตัวแบบประเมิน SCORE ในอดีต นั่นคือมีเพศ อายุ ประวัติการสูบบุหรี่ ระดับความดันโลหิตซิสโตลิก ในส่วนของระดับไขมันในเลือด (ภาพที่ 1) ตัวของ SCORE2 ได้มีการเปลี่ยนไปใช้ระดับไขมัน non-HDL cholesterol แทนระดับไขมันโคเลสเตอรอลเพียงอย่างเดียวในอดีต ความแตกต่างระหว่าง SCORE, SCORE2 และแบบประเมินความเสี่ยง Thai CV risk score ที่ใช้ในประเทศไทยเป็นดังตารางแสดงที่ 3 ข้อสังเกตของ SCORE2 จะคล้ายกับตัว pooled cohort equation คือการเป็นโรคเบาหวานไม่นับเป็นปัจจัยเสี่ยงในสมการ ด้วยเหตุผลเดียวกับการทำแบบประเมินความเสี่ยงของทางอเมริกา สิ่งที่ควรรู้เพิ่มเติมเกี่ยวกับ SCORE2 คือตาราง SCORE2 จะมีให้เลือกใช้ถึง 4 ตาราง ซึ่งจะเหมาะสมกับกลุ่มประเทศที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอยู่ 4 ระดับคือ ระดับต่ำ (low risk country chart) ระดับปานกลาง (moderate risk country chart) ระดับสูง (high risk country chart) และระดับสูงมาก (very high risk country chart) สำหรับประเทศไทย ในกรณีที่เรากำลังการใช้แบบประเมินความเสี่ยงแบบ SCORE2 เราจะต้องเลือกใช้ตารางแบบประเมินที่เป็นของกลุ่มประเทศที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระดับปานกลาง (moderate risk country chart) ซึ่งเป็นการประมาณการโดยใช้แนวคิดเดียวกับของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งภูมิภาคยุโรป คือนับตามจำนวนอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในประชากร ซึ่งจำนวนการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในประชากรไทยจะใกล้เคียงกับของกลุ่มประเทศที่มีความเสี่ยงระดับปานกลางที่สุด



ภาพที่ 1 แบบประเมินความเสี่ยง SCORE2 chart ของกลุ่มประเทศความเสี่ยงปานกลาง

ที่มา SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. European Heart Journal (2021) 00, 1–16.⁽¹⁸⁾

ตารางที่ 3 ความแตกต่างระหว่างแบบประเมินความเสี่ยง SCORE, SCORE2 และ Thai CV Risk Score

ความแตกต่าง	SCORE chart	SCORE2 chart	Thai CV Risk Score
พยากรณ์โอกาสเกิดโรค	การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด	การบาดเจ็บ หรือเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด	การบาดเจ็บ หรือเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด
การเลือกแบบประเมิน	สองกลุ่มประเทศ: ความเสี่ยงต่ำ และ ความเสี่ยงสูง	สี่กลุ่มประเทศ: ความเสี่ยงต่ำ, ความเสี่ยงปานกลาง, ความเสี่ยงสูง และ ความเสี่ยงสูงมาก	แบบประเมินที่ใช้ผลเลือด และแบบประเมินที่ไม่ใช้ผลเลือด
กลุ่มอายุ	ตั้งแต่ 40 ถึง 70 ปี	ตั้งแต่ 40 ถึง 89 ปี	ตั้งแต่ 35 ถึง 70 ปี
ตัวแปรหลัก	เพศ อายุ การสูบบุหรี่ ระดับความดันโลหิต	เพศ อายุ การสูบบุหรี่ ระดับความดันโลหิต	เพศ อายุ การสูบบุหรี่ ระดับความดันโลหิต โรคเบาหวาน อ้วนลงพุง
ตัวแปรค่าไขมัน	โคเลสเตอรอลรวม	Non-HDL โคเลสเตอรอล	โคเลสเตอรอลรวม
การแปลผล	จุดตัดค่าความเสี่ยงค่าเดียว	จุดตัดค่าความเสี่ยง 3 ค่าตามช่วงอายุ	จุดตัดค่าความเสี่ยงค่าเดียว

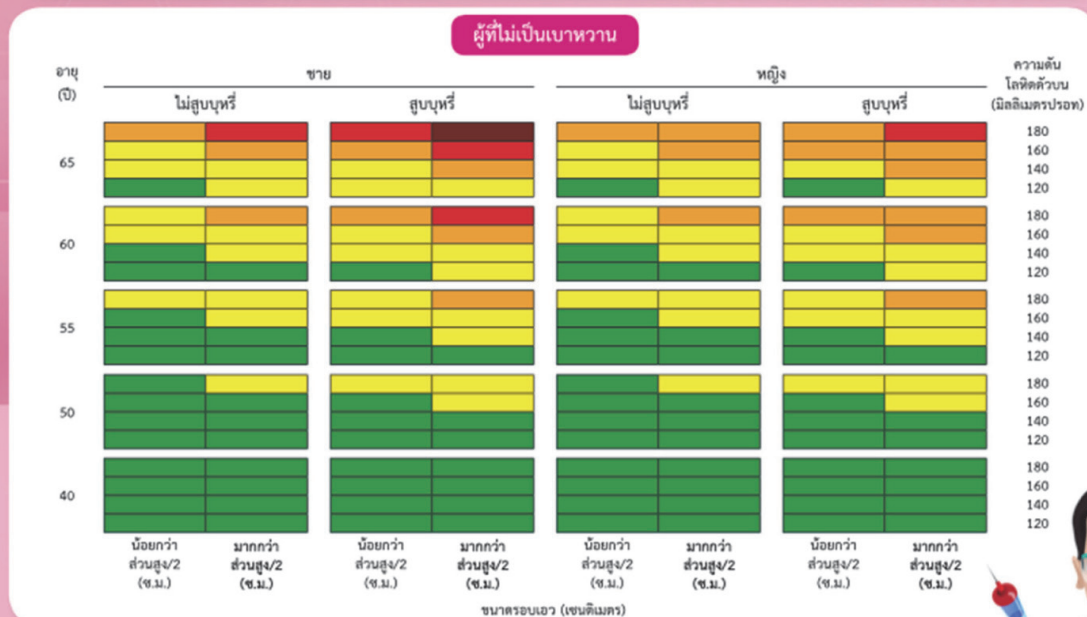
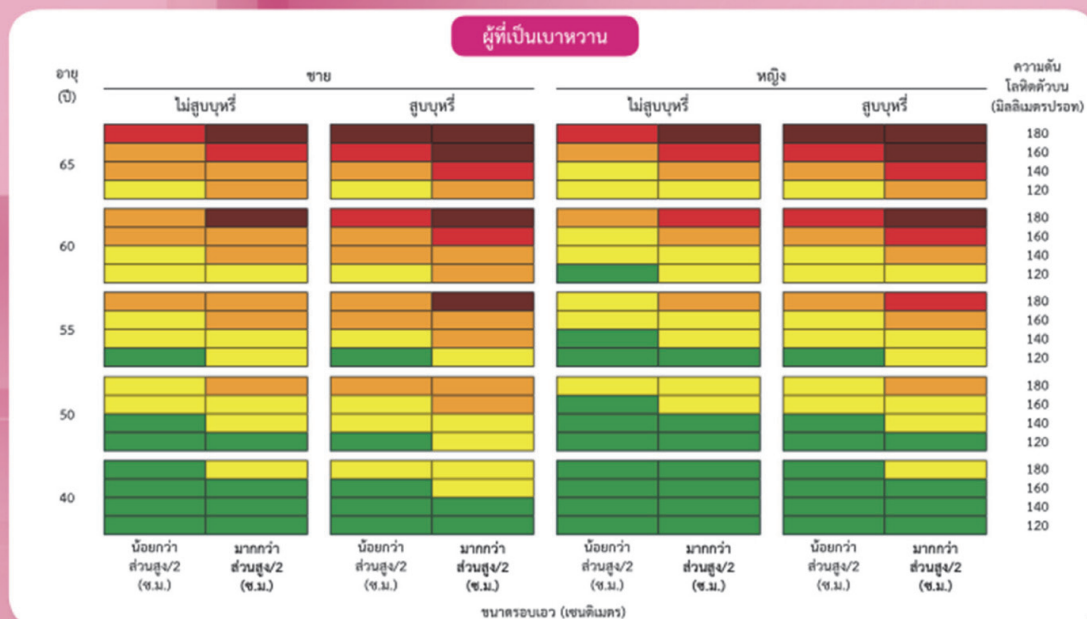
การทำแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดของทางฝั่งอเมริกาและยุโรป ได้มีการกำหนดให้เราต้องพิจารณาปัจจัยเสี่ยงรองอื่น ๆ ร่วมด้วยเสมอ โดยทางฝั่งอเมริกาให้คำจำกัดความปัจจัยเสี่ยงรองเหล่านี้ว่าเป็น risk enhancing factors ส่วนทางฝั่งยุโรปให้คำจำกัดความปัจจัยเสี่ยงรองเหล่านี้เป็น risk modifying factors แต่ไม่ว่าจะให้คำจำกัดความอย่างไร หัวใจสำคัญของปัจจัยเสี่ยงรองคือปัจจัยเสี่ยงที่นำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดได้เช่นกัน โดยสาเหตุที่ปัจจัยเสี่ยงรองเหล่านี้ไม่ได้เข้าไปอยู่ในตัวสมการแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เกิดจากการที่ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้อาจไม่ได้รับการเก็บข้อมูล หรือตรวจหาอย่างครบสมบูรณ์ดังเช่นตัวแปรปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ในงานวิจัยตั้งแต่ต้น ทำให้การสร้างสมการคำนวณทางสถิติไม่สามารถใช้ปัจจัยเสี่ยงรองเหล่านี้ร่วมด้วยได้ หรืออาจเป็นในกรณีที่ปัจจัยเสี่ยงรองเหล่านี้อาจจะเก็บข้อมูลได้ยากหรือไม่มีห้องปฏิบัติการที่สามารถตรวจได้อย่างทั่วถึง การใส่ตัวแปรที่ทำการตรวจได้ยากลงไปในสมการแบบประเมินความเสี่ยงหลักจะทำให้การใช้งานแบบประเมินความเสี่ยงทำได้ยาก และไม่เหมาะสมในการใช้ตรวจหาความเสี่ยงของประชากรในวงกว้าง ตัวอย่างของปัจจัยเสี่ยงรองเหล่านี้ได้แก่ ประวัติการมีโรคหัวใจก่อนวัยอันควรในครอบครัว, ประวัติการมีความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์, ประวัติโรคไต, ประวัติเกี่ยวกับเศรษฐฐานะทางสังคม, ประวัติความเครียด, ประวัติการเป็นโรคภูมิแพ้ร่างกายตนเอง (autoimmune disease), การตรวจวัดค่าการอักเสบ (high sensitivity c-reactive protein) ในเลือด, การตรวจวัดระดับของ lipoprotein a ในเลือด เป็นต้น ปัจจัยเสี่ยงรองต่าง ๆ เหล่านี้สามารถดูได้ในตารางที่ 4^(4, 10)

ตารางที่ 4 ปัจจัยเสี่ยงรองที่สามารถปรับเปลี่ยนค่าความเสี่ยงที่วัดได้จากแบบประเมินความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดตามปกติ

Risk modifiers increasing CV risk estimated by SCORE system (ESC guideline) ⁽⁴⁾	ASCVD risk enhancers (ACC/AHA guideline) ⁽¹⁰⁾
เศรษฐกิจทางสังคม	ประวัติโรคหัวใจก่อนวัยอันควรในครอบครัว
โรคอ้วน	ภาวะ LDL-C ในเลือด ≥ 160 mg/dL เป็นเวลานาน
การขาดการออกกำลังกาย	โรคไตเสื่อมเรื้อรัง
ความเครียดทั้งทางร่างกายและจิตใจ	กลุ่มอาการ metabolic syndrome
ประวัติโรคหัวใจก่อนวัยอันควรในครอบครัว	ประวัติการมีความดันโลหิตสูงมากช่วงตั้งครรภ์
โรคภูมิแพ้ตนเอง และโรคที่มีการอักเสบในร่างกาย	โรคภูมิแพ้ตนเอง และโรคที่มีการอักเสบในร่างกาย
โรคจิตเภท	โรคเอดส์
โรคเอดส์	ภาวะไขมันไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ≥ 175 mg/dL
โรคหัวใจเต้นระริก	ภาวะ hs-CRP ≥ 2.0 mg/dL
ภาวะหัวใจห้องซ้ายล่างโต	ภาวะ Lp(a) levels > 50 mg/dL
โรคไตเสื่อมเรื้อรัง	ภาวะ apoB ≥ 130 mg/dL
โรคทางเดินหายใจอุดกั้นเรื้อรัง	การมี Ankle-brachial index (ABI) < 0.9

สำหรับแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทยนั้น เริ่มมีการใช้มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2548 โดยใช้ชื่อว่า EGAT heart score⁽¹¹⁾ ซึ่งมีแบบประเมินให้เลือกใช้ได้ 2 รูปแบบคือ 1. แบบประเมินแบบที่มีผลเลือด และ 2. แบบประเมินแบบที่ไม่ใช้ผลเลือด โดยที่ผู้ประเมินจะใช้ตารางสีเพื่อทำการใส่ข้อมูลส่วนต่าง ๆ แล้วรวมเป็นคะแนนค่าความเสี่ยงองค์รวม ซึ่งจะนำไปเปรียบเทียบกับร้อยละของโอกาสเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (Coronary Heart Disease (CHD)) เพียงเท่านั้น จุดเด่นของแบบประเมินความเสี่ยง EGAT heart score ในยุคแรกนั้นคือความง่ายในการใช้งาน และความเหมือนกับแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจตัวต้นฉบับที่เป็นที่ยอมรับกันทั่วโลกอย่าง Framingham Heart Score อย่างไรก็ตาม ในปี พ.ศ. 2557 ตัวแบบประเมินความเสี่ยง EGAT heart score ถูกพัฒนาขึ้นมาใหม่ภายใต้ชื่อว่า Thai CV Risk Score⁽¹²⁾ โดยเป็นการปรับปรุงให้ทันสมัยและเหมาะสมกับสถานการณ์ปัจจุบัน ด้วยการเพิ่มประสิทธิภาพในการพยากรณ์โรคหัวใจและหลอดเลือดได้กว้างกว่าเพียงการพยากรณ์โรคหัวใจเพียงอย่างเดียวดังเช่นตัวแบบประเมินต้นฉบับ โดยนอกจากการประเมินโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดแล้ว ยังสามารถประเมินโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) ได้ไปพร้อมกันด้วย การเปลี่ยนรูปแบบของการใช้แผ่นพับในการประเมินเป็นการใช้ทั้งแผ่นพับ และโปรแกรมคอมพิวเตอร์ช่วยคำนวณผ่านคอมพิวเตอร์ หรือผ่านโปรแกรมบนโทรศัพท์ ช่วยให้การเข้าถึงตัวแบบประเมินความเสี่ยงทำได้ง่ายขึ้น และมีผู้ใช้ที่กว้างขวางขึ้น ซึ่งปัจจุบันตัวโปรแกรมคำนวณได้ถูกบรรจุลงในโปรแกรมการประเมินความเสี่ยงที่หน่วยตรวจผู้ป่วยโรคไม่ติดต่อเรื้อรังแล้วทั่วประเทศ (NCD clinic) รวมไปถึงการนำไปให้อาสาสมัครสาธารณสุขใช้ในการสื่อสารกับประชาชนทั่วประเทศ^(13, 14) แบบประเมินความเสี่ยง Thai CV risk score แบบตารางสี เป็นดังที่แสดงตามภาพที่ 2 และ 3

ตารางสีที่ 1 กรณีไม่ทราบผล cholesterol ในเลือดหรือสถานบริการสาธารณสุขไม่มีบริการตรวจหา cholesterol ในเลือด



ที่มา: Thai CV risk score, โครงการศึกษาระยะยาวเพื่อหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด 2528-2558
(เป็นการปรับตารางสีจากเดิมที่ใช้ข้อมูลระดับภูมิภาคขององค์การอนามัยโลก มาใช้ข้อมูลของประเทศไทยที่มีอยู่แทน)

ภาพที่ 2 แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด Thai CV Risk Score กรณีที่ไม่มีผลเลือดที่มา สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

ตารางสีที่ 2 กรณิกราบผล โคเลสเตอรอล (cholesterol) ในเลือด



ภาพที่ 3 แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด Thai CV Risk Score กรณีที่มีผลเลือดที่มาจากสำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

การได้มาซึ่งแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทยนั้น เกิดขึ้นจากวิสัยทัศน์อันกว้างไกลของคณะผู้วิจัย EGAT study ที่มองเห็นว่าการศึกษาเพื่อหาอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่จำเพาะในคนไทย เป็นสิ่งที่จำเป็น โครงการศึกษาเพื่อหาอิทธิพลของปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทย (Electricity Generating Authority of Thailand study)⁽¹⁵⁾ จึงได้ถือกำเนิดขึ้นมาในปี พ.ศ. 2528 ในการศึกษาในรูปแบบของการศึกษาเป็นแบบการติดตามสังเกตการณ์ไปข้างหน้า (longitudinal cohort study) ที่จะมองหาผลลัพธ์คือการเกิดขึ้นของโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต พนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยที่ไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดในปี พ.ศ. 2528 จะถูกสุ่มขึ้นมาเพื่อทำการเก็บข้อมูลพื้นฐานทางกายภาพและชีวภาพ และข้อมูลพื้นฐานเหล่านั้นจะถูกนำไปเป็นตัวที่ใช้ประเมินว่าปัจจัยใดเป็นปัจจัยที่เพิ่มโอกาสความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต ด้วยการคำนวณทางสถิติ ทำให้เราทราบว่า ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทยคือ อายุที่เพิ่มขึ้นจะมีความเสี่ยงมากขึ้น เพศชายมีความเสี่ยงมากกว่าเพศหญิง คนสูบบุหรี่มีความเสี่ยงมากกว่าคนไม่สูบบุหรี่ การเป็นเบาหวานค่าความดันโลหิตที่สูง ค่าระดับไขมันในเลือดที่สูง ล้วนแล้วแต่เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญทั้งสิ้น ค่าอิทธิพลของปัจจัยหลักเหล่านี้ ได้รับมาจากการทำ survival analysis ผ่านสมการ Cox's proportional hazard model จนได้ค่า beta coefficient ของแต่ละตัวแปรในช่วงระยะเวลา 20 ปีมาเป็นสมการ และใช้ค่า survival function หรืออัตราการรอดจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เวลา 10 ปีมาเป็นหัวใจหลักในการประเมินความเสี่ยงในช่วงระยะเวลา 10 ปีข้างหน้า การทดสอบประสิทธิภาพของแบบประเมินความเสี่ยง Thai CV risk score ที่ได้รับจากข้อมูลของประชากรพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยกลุ่มที่หนึ่ง (EGAT cohort wave 1) ได้ถูกนำไปทดสอบกับกลุ่มประชากรพนักงานการไฟฟ้าฝ่ายผลิตแห่งประเทศไทยในกลุ่มที่สอง (EGAT cohort wave 2) ซึ่งจะมีความหลากหลายในถิ่นที่อยู่อาศัยกว้างขึ้น ก็ยังสามารถแสดงผลได้ดีในช่วงเวลาที่ผ่านมา สูตรคำนวณได้มีการนำไปตรวจสอบในกลุ่มประชากรที่หลากหลายขึ้นทำให้ความเชื่อมั่นในการใช้แบบประเมินนี้มีเพิ่มมากขึ้นมากในปัจจุบัน

วิธีการใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทย

ในประเทศไทย มีแนวทางเวชปฏิบัติที่ได้นำ Thai CV risk score ไปใช้เป็นแนวทางการประเมินความเสี่ยง และเป็นแนวทางในการรักษาอยู่สองเรื่องคือ แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด ฉบับปี พ.ศ. 2559 และแนวทางรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในเวชปฏิบัติทั่วไป ฉบับปี พ.ศ. 2562 โดยแนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดนั้น ได้แนะนำให้ใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทยเพื่อประเมินความเสี่ยงในระยะเวลา 10 ปีข้างหน้า โดยจะแนะนำให้เริ่มใช้ยาลดไขมันกลุ่มสตาติน (statin) ร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิ (primary prevention) ในบุคคลที่คำนวณความเสี่ยงในอีก 10 ปีข้างหน้ามีค่าสูงเกินร้อยละ 10 ขึ้นไป⁽¹⁶⁾ ส่วนในแนวทางรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในเวชปฏิบัติทั่วไป ฉบับปี พ.ศ. 2562 ได้แนะนำให้ใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทย เพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง โดยบุคคลที่มีความดันโลหิตที่สูงเกินเกณฑ์ ($\geq 130/85$ mmHg แต่ $< 180/110$ mmHg) หากพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงเกินร้อยละ 10 ก็สามารถที่จะได้รับการวินิจฉัยโรคความ

ดันโลหิตสูงได้ทันทีโดยไม่ต้องไปใช้การวัดความดันโลหิตที่บ้าน หรือการวัดค่าความดันโลหิต 24 ชั่วโมงเพื่อยืนยันโรค ทั้งนี้ในตัวแทนทางเวชปฏิบัติ ยังกล่าวถึงการใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนไทยสำหรับการประเมินความเสี่ยงองค์รวมของผู้ป่วย และการประเมินว่าบุคคลนั้นควรได้รับยาลดไขมันกลุ่มสตาตินด้วยหรือไม่⁽¹⁷⁾

แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมีอยู่ในรูปแบบของแผนภูมิที่เป็นตารางสี สามารถใช้งานได้กับทุกคนทั้งที่มี และไม่มีโทรศัพท์หรือคอมพิวเตอร์ ทำเป็นลักษณะเดียวกับ SCORE chart ที่ทางประเทศในแถบยุโรปนิยมใช้ แบบประเมินชนิดที่เป็นแผนภูมินี้จะมีให้เลือกใช้ทั้งแบบที่มีผลตรวจไขมันในเลือด และแบบที่ไม่มีผลตรวจเลือดซึ่งจะใช้การรอบเอวต่อส่วนสูงมาแทนที่ (waist to height ratio) ดังภาพแสดง

แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกชนิดคือรูปแบบโปรแกรมคอมพิวเตอร์ผ่านเว็บไซต์ https://www.rama.mahidol.ac.th/cardio_vascular_risk/thai_cv_risk_score/ หรือผ่านแอปพลิเคชัน Thai CV Risk Score ที่สามารถดาวน์โหลดได้จาก apple store สำหรับผู้ใช้สมาร์ทโฟนในระบบ iOS หรือจาก google play store สำหรับผู้ใช้สมาร์ทโฟนในระบบ android สำหรับรูปแบบที่เป็นโปรแกรมนี้ เมื่อเราใส่ข้อมูลลงไป โปรแกรมจะทำการคำนวณผลออกมาเป็นโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปีข้างหน้าให้ในทันที ข้อควรทราบเกี่ยวกับการแปลผลการประเมินความเสี่ยงด้วย Thai CV Risk Score และข้อจำกัดของการใช้งานเครื่องมือมีอยู่บ้าง ยกตัวอย่างเช่น

1. ปัจจัยเสี่ยงที่นำมาใช้ในแบบประเมินความเสี่ยง มี 7 อย่าง คือ เพศ อายุ การสูบบุหรี่ ระดับความดันโลหิตซิสโตลิก โรคเบาหวาน ระดับไขมันในเลือด หรือภาวะอ้วนลงพุง เหตุผลที่มีการนำปัจจัยเสี่ยงมาใช้เพียง 7 อย่าง เนื่องจากทางผู้จัดทำต้องการให้แบบประเมินความเสี่ยงนี้สามารถนำไปใช้งานได้อย่างกว้างขวางที่สุด จึงเลือกปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดมาใช้ ปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้นับว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานที่มีการใช้ในแบบประเมินความเสี่ยงที่องค์การอนามัยโลกได้แนะนำให้ทุกประเทศทั่วโลกใช้ การใช้งานแบบประเมินความเสี่ยงนี้ จึงต้องพึงระวังว่าบุคคลที่ทำแบบประเมินอาจจะมีความเสี่ยงอื่นที่ในปัจจุบันนับว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในระดับรอง หรือปัจจัยเสี่ยงที่เรียกว่าเป็น risk enhancing factors ยกตัวอย่างเช่น ระดับไขมัน HDL-C ประวัติการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควรในครอบครัว การมีภาวะไตเสื่อมเรื้อรัง เป็นต้น หากบุคคลนั้นมีประวัติที่มี risk enhancing factors ความเสี่ยงของบุคคลนั้น ๆ ก็อาจจะไม่ตรงกับที่คำนวณได้จากแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในเวลานั้น

2. การใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในบุคคลที่อายุน้อยกว่า 50 ปี เนื่องจากอายุเป็นตัวแปรที่สำคัญต่อค่าความเสี่ยง บุคคลที่มีอายุน้อยมักจะแสดงค่าโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต่ำ แม้ว่าจะมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญเช่นสูบบุหรี่ หรือมีไขมันในเลือดที่สูงมาก หรือมีความดันโลหิตที่สูงมาก ดังนั้นสิ่งที่เราเห็นในแนวทางเวชปฏิบัติของต่างประเทศคือการบอกว่าบุคคลที่มีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในค่าที่สูงจนวิกฤต ให้จำแนกบุคคลเหล่านั้นให้อยู่ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงไปได้เลย เช่น มีระดับความดันโลหิตสูงกว่า 180 มิลลิเมตรปรอท หรือมีระดับไขมัน LDL-C ในเลือดสูงกว่า 190 mg/dL หรือในแนวทางเวชปฏิบัติเพื่อป้องกันโรคหัวใจของสมาคมแพทย์โรคหัวใจภูมิภาคยุโรปฉบับปี พ.ศ. 2564 ที่ได้ออกแนวทางการแปลผลความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่แตกต่างกันในช่วงอายุต่าง ๆ โดยกลุ่มที่อายุน้อยกว่า 50 ปี จะตัดกลุ่มความเสี่ยงต่ำหรือปานกลางที่ระดับความเสี่ยงเพียง <2.5% กลุ่มที่มีความเสี่ยง 2.5-7.5% นับเป็นความเสี่ยงสูง และกลุ่มที่มีความเสี่ยงมากกว่า 7.5% คือมีความเสี่ยงสูงมาก

3. การใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในบุคคลที่อายุมาก มักจะแสดงผลให้เห็นค่าความเสี่ยงที่สูง แม้บุคคลนั้นจะไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นร่วมด้วยเลย ดังที่กล่าวไว้ตอนต้น ตัวเลขอายุเป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อระดับความเสี่ยงที่ค่อนข้างมาก ดังนั้นในบุคคลที่อายุมากจึงมักจะพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สูง การใช้งานแบบประเมินความเสี่ยงสำหรับบุคคลที่อายุมากจึงแนะนำให้ดูที่ค่าความเสี่ยงเปรียบเทียบกับบุคคลที่มีเพศและอายุเดียวกัน โดยไม่มีความเสี่ยงอื่น ๆ ซึ่งจะแสดงให้เห็นได้ในกรณีที่ใช้โปรแกรมคำนวณในคอมพิวเตอร์

4. การใช้งานแบบประเมินความเสี่ยงบนอุปกรณ์ที่ต่างกัน อาจให้ค่าความเสี่ยงที่แตกต่างกันได้ เนื่องจากในแต่ละโปรแกรมที่ทำการคำนวณ อาจจะมีการกำหนดให้มีข้อจำกัดในตัวแปรบางตัว ยกตัวอย่างเช่นการกำหนดค่าความดันโลหิตสูงสุดที่เครื่องจะคำนวณให้อยู่ที่ระดับความดันซิสโตลิกไม่มากกว่า 200 mmHg หรือค่าไขมันโคเลสเตอรอลไม่มากกว่า 300 mg/dl และสำหรับค่าความเสี่ยงที่มีค่าสูงเกินร้อยละ 30 ทางโปรแกรมจะแสดงให้เห็นค่าเพียงว่าบุคคลนั้นมีความเสี่ยงสูงเกินร้อยละ 30 โดยจะไม่แสดงให้เห็นค่าความเสี่ยงแท้จริงที่สูงกว่านั้น ส่วนแบบประเมินความเสี่ยงในรูปแบบของตารางนั้น จะเป็นการประมาณค่าความเสี่ยงที่วัดได้เป็นตามช่วงอายุ หรือช่วงของค่าความดัน หรือค่าไขมัน ซึ่งทำให้ง่ายต่อการใช้งาน แต่จะไม่ได้มีความแม่นยำในระดับสูงเหมือนค่าที่ได้จากโปรแกรมคำนวณด้วยคอมพิวเตอร์

จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าการประเมินความเสี่ยงด้วยแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (global cardiovascular risk assessment) เป็นสิ่งที่ทุกคนสามารถทำได้ การใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจะทำให้ผู้ใช้งานสามารถที่จะให้การดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างครอบคลุมและมองเห็นทุกปัจจัยเสี่ยงที่ผู้ป่วยมีอยู่ การรักษาแบบองค์รวมที่มองเห็นทุกปัจจัยเสี่ยงจะทำให้เราช่วยผู้ป่วยให้ลดความเสี่ยงลงไปได้ในทุกมิติอย่างไม่ขาดตกบกพร่อง ในกรณีที่บางปัจจัยอาจจะไม่สามารถแก้ไขได้ เรายังสามารถแสดงให้เห็นว่ายังมีปัจจัยเสี่ยงอื่นที่เขาสามารถพยายามทำให้ลดลงเพื่อชดเชยความเสี่ยงที่แก้ไขไม่ได้ แบบประเมินความเสี่ยงนี้หากผู้ป่วยได้มีการนำไปใช้เองที่บ้าน ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบของโปรแกรมคอมพิวเตอร์ หรือรูปแบบของตารางสี ก็จะทำให้ผู้ป่วยได้เรียนรู้ว่าอะไรคือปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของตัวเองบ้าง ก่อให้เกิดการเรียนรู้ ความเข้าใจ และหันมาร่วมมือกับเราในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดียิ่งขึ้น

สำหรับแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย⁽¹⁷⁾ แนะนำให้ใช้การประเมินได้ทั้งในรูปแบบของแบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด Thai CV Risk Score หรือในรูปแบบของการนับจำนวนปัจจัยเสี่ยง เพื่อช่วยพิจารณาการใช้ยาลดไขมันกลุ่มสตาติน ปัจจัยเสี่ยงที่ใช้ในการคำนวณได้แก่ อายุมากกว่า 55 ปี, เพศชาย, การสูบบุหรี่, การมีหัวใจห้องซ้ายล่างโต (left ventricular hypertrophy), ประวัติโรคหัวใจก่อนวัยอันควรในครอบครัว, การมีอัลบูมินรั่วในปัสสาวะ (albuminuria), การเป็นเบาหวาน, การมีโรคของหลอดเลือดแดงใดๆในร่างกาย และการมีสัดส่วนของระดับไขมันโคเลสเตอรอลต่อไขมัน HDL-C สูงเกิน 6 เท่าขึ้นไป หากผู้ป่วยความดันโลหิตสูงรายใดมีปัจจัยเสี่ยงใด ๆ ที่กล่าวมารวมตั้งแต่ 3 ข้อขึ้นไป แนะนำให้ใช้ยาลดไขมันกลุ่มสตาตินในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลง⁽¹⁷⁾

สรุป

จากที่กล่าวมาทั้งหมดจะเห็นได้ว่า โรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่สำคัญ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงเรามักจะพบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วยเป็นจำนวนมาก การรักษาความดันโลหิตสูงเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดปัญหาโรคหัวใจและหลอดเลือดในภายหลังจึงมีความจำเป็นเป็นอย่างยิ่งที่ผู้ให้การรักษาจะต้องทำการประเมินความเสี่ยงทั้งหมดที่ผู้ป่วยมี เพื่อให้เราได้เข้าใจปัญหาของคนไข้ทั้งหมดและให้คำแนะนำปรึกษาในการรักษาและลดปัจจัยเสี่ยงที่มีผล การประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงสามารถทำได้ทั้งแบบการประเมินความเสี่ยงแบบองค์รวม (global cardiovascular risk assessment) ซึ่งในประเทศไทยแนะนำให้ใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด Thai CV Risk Score การประเมินความเสี่ยงอีกรูปแบบหนึ่งคือการนับจำนวนความเสี่ยง (risk factor clustering) ซึ่งสามารถทำได้ง่าย และทำให้เรามองเห็นภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงได้ดีขึ้น ในแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาความดันโลหิตสูงไม่ว่าจะเป็นของอเมริกา, ยุโรป, หรือแม้กระทั่งของประเทศไทยเอง แนะนำให้ใช้การประเมินความเสี่ยงทั้งสองรูปแบบไปร่วมกัน โดยตัวของการประเมินความเสี่ยงแบบองค์รวมจะช่วยให้เราเห็นภาพกว้างของผู้ป่วยของเราว่ามีระดับความเสี่ยงที่เท่าไร และการรักษาหรือการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมได้ช่วยให้ระดับความเสี่ยงของผู้ป่วยรายนั้นลดลงหรือเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร ในขณะที่การประเมินความเสี่ยงด้วยวิธี risk clustering จะทำให้เราให้ความสำคัญกับทุกปัจจัยเสี่ยงที่ครอบคลุมไปถึงปัจจัยเสี่ยงที่จำเพาะในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง นั่นคือกลุ่ม HMOD ที่จะไม่มีการให้ในกรณีที่เราใช้แบบประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. Public Health Statistics. 2018.
2. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: an individual participant-level data meta-analysis. Lancet. 2021;397(10285):1625-36.
3. Egan BM, Li J, Hutchison FN, Ferdinand KC. Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward Healthy People 2020 goals. Circulation. 2014;130(19):1692-9.
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-104.
5. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334-57.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):e127-e248.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-337.

8. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2935-59.
9. Asia Pacific Cohort Studies C, Barzi F, Patel A, Gu D, Sritara P, Lam TH, et al. Cardiovascular risk prediction tools for populations in Asia. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(2):115-21.
10. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):e177-e232.
11. Pattanaprichakul S, Jongjirasiri S, Yamyong S, Laothammatas J, Sritara P. RAMA-EGAT Risk Score for Predicting Coronary Artery Disease Evaluated by 64- Slice CT Angiography. *ASEAN HEART JOURNAL.* 2007;15(1):19.
12. Thai CV Risk Score. https://www.rama.mahidol.ac.th/cardio_vascular_risk/thai_cv_risk_score/. 2015.
13. จุรีพร คงประเสริฐ สมวชน, ณัฐฉิวรรณ พันธมุง. การประเมินโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ในผู้ป่วยเบาหวานและความดันโลหิตสูง. สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค. 2015.
14. อภิญา. ชดต. CVD CKD detection and prevention control Package. กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข. 2017.
15. Vathesatogkit P, Woodward M, Tanomsup S, Ratanachaiwong W, Vanavanan S, Yamwong S, et al. Cohort profile: the electricity generating authority of Thailand study. *Int J Epidemiol.* 2012;41(2):359-65.
16. 2016 RCPT Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Therapy of Dyslipidemia for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Prevention 2016.
17. Kunanon S, Chattranukulchai P, Chotruangnapa C, Kositanurit W, Methavigul K, Boonyasirinant T, et al. 2019 Thai Guidelines on the Treatment of Hypertension: Executive Summary. *J Med Assoc Thai.* 2021;104(10):1729-38.
18. group Sw, collaboration ESCCr. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54.

บทที่ 16

Renal Artery Stenosis and Renovascular Hypertension (หลอดเลือดไตตีบและความดันโลหิตสูง จากหลอดเลือดไต)

พลอากาศโท นายแพทย์ อนุตร จิตตินันท์
โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช

พยาธิกำเนิดของการเกิดความดันโลหิตสูงจากหลอดเลือดไต
สาเหตุของหลอดเลือดไตตีบ
อาการและอาการแสดงของหลอดเลือดไตตีบ
การตรวจคัดกรองหลอดเลือดไตตีบทางรังสีวิทยา
การรักษาหลอดเลือดไตตีบโดยใช้ยา
การรักษาหลอดเลือดไตตีบโดยการขยายหลอดเลือดไต
บทสรุป

หลอดเลือดไตตีบ (Renal Artery Stenosis, RAS) เป็นภาวะที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดไต ทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลง สมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งสหรัฐอเมริกา (American College of Cardiology, ACC) และองค์กรที่เกี่ยวข้องได้ให้คำจำกัดความของหลอดเลือดไตตีบที่มีนัยสำคัญต่อการไหลเวียนโลหิต (hemodynamically significant RAS) ว่า ต้องมีเส้นผ่านศูนย์กลางของหลอดเลือดไตแคบลงมากกว่า 70% หรือแคบลง 50% ถึง 69% ร่วมกับการพบความผิดปกติของการไหลเวียนโลหิตจากการตีบโดยการวัดความแตกต่างของความดันในหลอดเลือดทั้งสองข้างของบริเวณที่มีการตีบของหลอดเลือดไต¹

หลอดเลือดไตตีบอาจมีความผิดปกติข้างเดียว (unilateral) หรือทั้งสองข้าง (bilateral) ก็ได้ ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดไตตีบอาจมีอาการและอาการแสดงได้หลายแบบ ตั้งแต่ไม่มีอาการหรืออาการแสดงใด ๆ แต่ตรวจพบความผิดปกติของหลอดเลือดไตจากการตรวจทางรังสีวิทยา จนอาจทำให้เกิดความดันโลหิตสูง หัวใจวายเฉียบพลัน โรคหลอดเลือดสมอง และการทำงานของไตลดลง ทำให้เกิดทั้งโรคไตเรื้อรังและโรคไตขาดเฉียบพลันได้

ส่วนความดันโลหิตสูงจากหลอดเลือดไต (Renovascular Hypertension, RVHT) คือความดันโลหิตสูงที่มีความสัมพันธ์กับการที่มีเลือดไปหล่อเลี้ยงไตลดลง ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากหลอดเลือดไตตีบ ภาวะดังกล่าวจึงประกอบด้วย การตรวจพบมีความดันโลหิตสูง ร่วมกับตรวจพบมีหลอดเลือดไตตีบ และเมื่อแก้ไขหลอดเลือดไตตีบด้วยการผ่าตัดหรือการสวนหลอดเลือดไตแล้วทำให้ความดันโลหิตสูงดีขึ้นด้วย หลอดเลือดไตตีบเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ (secondary hypertension) โดยพบได้ 5.8% ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ²

พยาธิกำเนิดของการเกิดความดันโลหิตสูงจากหลอดเลือดไต

โกลแบรต (Goldblatte) และพวก³ ทำการศึกษาในสัตว์ทดลองโดยทำให้เกิดหลอดเลือดไตตีบด้วยการหนีบ (clip) หลอดเลือดแดงของไต พบว่าสัตว์ทดลองมีความดันโลหิตเพิ่มขึ้น แต่เมื่อหนีบทั้งหลอดเลือดแดงของไตและหลอดเลือดดำของไต สัตว์ทดลองกลับไม่มีความดันโลหิตเพิ่มขึ้น แสดงว่าการหนีบหลอดเลือดแดงทำให้มีการหลั่งของสารบางอย่างออกมาจากไต ซึ่งต่อมาพบว่าสารนั้นคือรีนิน (Renin)

การหนีบหลอดเลือดแดงไตในสัตว์ทดลองที่ไม่ได้ตัดไตออก ยังมีไตทั้งสองข้าง (two kidney, one clip) เปรียบเหมือนหลอดเลือดไตตีบข้างเดียว (unilateral RAS) ในผู้ป่วย จะมีการกระตุ้นระบบรีนิน แองจิโอเทนซิน อัลโดสเตอโรน (Renin Angiotensin Aldosterone System, RAAS) ในไตข้างที่ตีบ ส่วนไตอีกข้างหนึ่งที่ยังทำงานดีอยู่จะมีการขับของเกลือแร่ได้ตามปกติหรืออาจมีการขับเกลือแร่เพิ่มขึ้นจากการที่มีความดันโลหิตเพิ่มขึ้น (pressure natriuresis) พยาธิกำเนิดของการเกิดความดันโลหิตสูงในภาวะดังกล่าวจึงเกิดจากการที่มีการกระตุ้น RAAS ซึ่งทำให้ระดับแองจิโอเทนซินเพิ่มขึ้น ทำให้มีการบีบตัวของหลอดเลือด ซึ่งทำให้เกิดความดันโลหิตสูง⁴

การหนีบหลอดเลือดแดงไตในสัตว์ทดลองที่ตัดไตออกข้างหนึ่ง เหลือไตข้างเดียว (one kidney, one clip) เปรียบเหมือนผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดไตตีบสองข้าง (bilateral RAS) หรือ หลอดเลือดไตตีบข้างเดียวในผู้ป่วยที่มีไตข้างเดียว (unilateral RAS with solitary kidney) จะมีการกระตุ้น RAAS ในไตข้างที่ตีบเช่นเดียวกัน แต่เนื่องจากไม่มีไตที่ยังทำงานได้ดี จึงไม่สามารถขับเกลือแร่จากร่างกายได้ตามปกติ ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย และไปต้านระบบ RAAS ทำให้ระดับแองจิโอเทนซินปกติหรือลดลง ดังนั้นพยาธิกำเนิดของการเกิดความดันโลหิตสูงในภาวะดังกล่าวจึงเกิดจากการคั่งของน้ำและเกลือแร่⁵

นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงของระบบ RAAS ที่เป็นสาเหตุของการเกิดความดันโลหิตสูงในหลอดเลือดไตแล้ว ยังพบว่ามีคามผิดปกติของสารหรือระบบอื่น ๆ ในสัตว์ทดลองที่หนีบหลอดเลือดไต ได้แก่ ระบบโพรสตาแกรนดิน (Prostaglandin) และทรอมบอกเซน (Thromboxane) ที่พบว่ามีเพิ่มขึ้นของ prostaglandin F₂, 6-keto-prostaglandin F₁ และ thromboxane 2 ที่ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด รวมทั้งพบว่ามีการกระตุ้นของระบบประสาทส่วนกลางซิมพาทีติก (sympathetic system) ในสัตว์ทดลองที่ได้รับการหนีบหลอดเลือดไตอีกด้วย⁷

สาเหตุของหลอดเลือดไตตีบ

หลอดเลือดไตตีบในคนเกิดได้จากหลายสาเหตุ⁸ ตามตารางที่ 1 ข้อมูลในประเทศทางตะวันตกพบว่า สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดคือการมีหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis renal artery stenosis, ARAS) รองลงมาคือการเติบโตผิดปกติของเซลล์ผนังหลอดเลือด (fibromuscular dysplasia, FMD) แต่ข้อมูลแนวโน้มสาเหตุของหลอดเลือดไตตีบในประเทศจีนที่มีการติดตาม 18 ปีระหว่างปี ค.ศ.1999-2016 พบว่า ผู้ป่วยทั้งหมด 2,905 ราย พบเป็นจาก ARAS 82.4% แต่อันดับสองพบว่าเกิดจากหลอดเลือดแดงอักเสบทางกายาสุ (Takayasu Arteritis, TA) 11.9% อันดับสามเกิดจาก FMD 4.3% และสาเหตุอื่น ๆ 1.4% โดยมีสัดส่วนของ ARAS เพิ่มขึ้น TA ลดลง ส่วน FMD มีสัดส่วนคงที่⁹

หลอดเลือดไตตีบจาก ARAS เป็นสาเหตุสำคัญที่สุดของหลอดเลือดไตตีบ มักเกิดบริเวณทางออกของหลอดเลือดไตที่แยกจากหลอดเลือดแดงใหญ่เออร์ธอตา(aorta)ซึ่งเป็นบริเวณที่มีการไหลเวียนของเลือดอย่างรุนแรง มักพบในผู้ป่วยอายุมากกว่า 50 ปีที่ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดแดง ได้แก่ สูบบุหรี่ ไขมันในเลือดสูง เบาหวาน และความดันโลหิตสูง โดยมักพบร่วมกับความผิดปกติของหลอดเลือดหัวใจ สมอง และหลอดเลือดส่วนปลาย การตรวจหลอดเลือดแดงไตด้วยการสะท้อนคลื่นเสียงความถี่สูง (duplex ultrasound) ในประชากรทั่วไปที่อายุเกิน 65 ปี พบโรคหลอดเลือดไตผิดปกติที่มีการตีบมากกว่า 60% ได้ 6.8% และความชุกเพิ่มขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น โดยพบถึง 25% ในคนที่มีอายุมากกว่า 70 ปี¹⁰

ตารางที่ 1 สาเหตุของโรคหลอดเลือดไตตีบ

Atherosclerotic renal artery stenosis
Fibromuscular disease: Medial fibroplasia, Perimedial fibroplasia, Intimal fibroplasia, Medial hyperplasia
Extrinsic fibrous band
Renal trauma: Arterial dissection, Segmental renal infarction, Page kidney (perirenal fibrosis)
Aortic dissection
Arterial embolus
Aortic endograft occluding the renal artery
Miscellaneous:
Hypercoagulable state with renal infarction (e.g., Lupus anticoagulate)
Autoimmune diseases (e.g., Takayasu's arteritis, Polyarteritis nodosa))
Malignancy encircling the renal artery (e.g., Renal cell carcinoma, pheochromocytoma)

FMD เป็นความผิดปกติของหลอดเลือดที่ไม่ได้เกิดจากการอักเสบหรือการแข็งตัวของหลอดเลือด พบได้บ่อยในหลอดเลือดของไตและหลอดเลือดสมองในคนอายุระหว่าง 15 ถึง 55 ปี การศึกษาหลอดเลือดแดงของไตบริจาค (kidney donor) จากผู้ที่มีความดันโลหิตสูงและการทำงานของไตปกติ พบว่ามี FMD ได้ 2 ถึง 4%¹¹ ความดันโลหิตสูงจากหลอดเลือดไตที่เกิดจาก FMD 90% พบในผู้หญิง อายุเฉลี่ย 43 ปี และมักมีประวัติการสูบบุหรี่ร่วมด้วย ความผิดปกติของหลอดเลือดไตจากภาวะนี้มักอยู่ที่กึ่งกลางของหลอดเลือดไต บางครั้งพบร่วมกับการโป่งพอง (aneurysm) ของหลอดเลือดไตบริเวณขั้วไต (renal hilum) FMD แบ่งตามลักษณะความผิดปกติทางรังสีวิทยาเป็น 3 ชนิดคือ medial, intimal และ periarterial โดยชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ medial FMD ที่มีลักษณะทางรังสีวิทยาที่เฉพาะเจาะจง คือลักษณะคล้ายลูกปัด (string-of-beads) ที่บริเวณส่วนปลายหรือกึ่งก้านของหลอดเลือดไต¹²

อาการและการแสดงของหลอดเลือดไตตีบ

หลอดเลือดไตตีบอาจมีอาการและการแสดงได้ตั้งแต่ไม่มีอาการใดๆ จนถึงเกิดความดันโลหิตสูง หัวใจวาย หรือไตวายได้ สมาคมโรคหัวใจแห่งยุโรป (European Society of Cardiology, ESC) และสมาคมศัลยศาสตร์หลอดเลือดแห่งยุโรป (European Society for Vascular Surgery, ESVS) ให้คำแนะนำว่าผู้ที่มีอาการและการแสดงที่ทำให้สงสัยว่ามีหลอดเลือดไตตีบตามตารางที่ 2 ควรได้รับการตรวจคัดกรองทางรังสีวิทยาเพื่อการวินิจฉัยหลอดเลือดไตตีบ¹³

ตารางที่ 2 ลักษณะทางคลินิกที่ทำให้สงสัยว่ามีหลอดเลือดไตตีบ

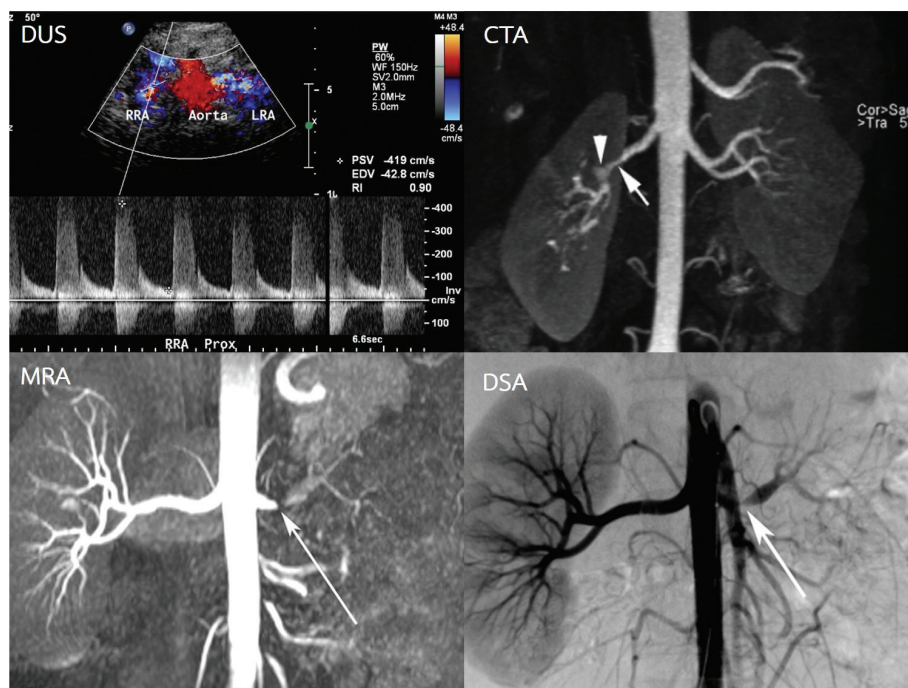
เริ่มมีความดันโลหิตสูงในอายุน้อยกว่า 30 ปี
เริ่มมีความดันโลหิตสูงรุนแรงในอายุมากกว่า 55 ปี เมื่อพบร่วมกับโรคไตเรื้อรังหรือหัวใจวาย
ความดันโลหิตสูงร่วมกับตรวจพบเสียงฟู่บริเวณท้องหรือหลัง (abdominal bruit)
ความดันโลหิตสูงแย่ลงอย่างรวดเร็วและต่อเนื่องในผู้ป่วยที่เคยควบคุมความดันโลหิตได้ดี
ความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ด้วยยา 3 ชนิด (Resistant hypertension)
ความดันโลหิตสูงวิกฤติ (Hypertensive crisis)
ภาวะไตวายที่เกิดขึ้นใหม่หรือมีการเสื่อมของไตหลังจากได้รับยายับยั้งเอนไซม์แปลงแองจิโอเทนซิน (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI) หรือ ยาด้านตัวรับแองจิโอเทนซิน (angiotensin receptor blocker, ARB)
ไตฝ่อหรือขนาดไตไม่เท่ากันหรือไตวายที่ไม่ทราบสาเหตุ (Unexplained atrophic kidney or discrepancy in size or unexplained renal failure)
น้ำท่วมปอดเฉียบพลัน (flash pulmonary edema)

การตรวจคัดกรองหลอดเลือดไตตีบทางรังสีวิทยา

เมื่อพบผู้ป่วยที่มีลักษณะทางคลินิกตามตารางที่ 2 ควรตรวจคัดกรองหลอดเลือดไตตีบ โดยการตรวจทางรังสีวิทยา ในปัจจุบันแนะนำให้ใช้การตรวจ 3 อย่าง ได้แก่ การตรวจหลอดเลือดแดงไตด้วยการสะท้อนคลื่นเสียงความถี่สูง (duplex ultrasound, DUS) การตรวจหลอดเลือดไตด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography angiography, CTA) และ การตรวจหลอดเลือดไตด้วยการถ่ายภาพสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance angiography, MRA)

ในกรณีที่ผลการตรวจคัดกรองไม่ชัดเจน หรือมีการตรวจโดยการสวนหลอดเลือดอื่น ๆ เช่น ระหว่างการสวนหลอดเลือดหัวใจ อาจใช้การตรวจหลอดเลือดไตด้วยการฉีดสีเข้าหลอดเลือดไต (digital subtraction angiography, DSA) ซึ่งเป็นการตรวจมาตรฐานมาใช้ในการยืนยันการวินิจฉัยหลอดเลือดไตตีบ

DUS เป็นการตรวจโดยใช้การสะท้อนของคลื่นเสียงความถี่สูง เพื่อวัดความเร็วของการไหลเวียนโลหิตที่ไหลผ่านหลอดเลือดไต แสดงเป็นค่าตัวแปรที่คำนวณจากลักษณะของคลื่นเสียงที่สะท้อนผ่านหลอดเลือดไต เช่น ความเร็วสูงสุดในช่วงหัวใจบีบตัว (Peak Systolic Velocity, PSV) สัดส่วนความเร็วระหว่างหลอดเลือดไตกับหลอดเลือดแดงใหญ่ (Renal Aortic Ratio, RAR) เวลาการเร่งความเร็ว (Acceleration Time, AT) ดัชนีความต้านทานของเนื้อไต (Resistive Index, RI) เป็นต้น ค่าตัวแปรที่มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) มากที่สุดคือค่า PSV โดยพบว่าค่า PSV ที่มากกว่า 180 เซนติเมตรต่อวินาทีแสดงว่ามีหลอดเลือดไตตีบ¹⁴



รูปที่ 1 รูปแสดงตัวอย่างภาพถ่ายรังสีของการตรวจคัดกรองหลอดเลือดไตตีบแต่ละชนิด

หมายเหตุ DUS = การตรวจหลอดเลือดแดงไตด้วยคลื่นเสียงความถี่สูง (duplex ultrasound)

CTA = การตรวจหลอดเลือดไตด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography angiography)

MRA = การตรวจหลอดเลือดไตด้วยการถ่ายภาพสนามแม่เหล็ก (magnetic resonance angiography)

DSA = การตรวจหลอดเลือดไตด้วยการฉีดสีเข้าหลอดเลือดไต (digital subtraction angiography)

DUS เป็นการตรวจคัดกรองหลอดเลือดไตตีบที่ได้รับคำแนะนำและได้รับความนิยมมากที่สุด เนื่องจากสามารถทำได้อย่างกว้างขวางด้วยราคาไม่แพง ไม่ต้องใช้สารรังสีทึบแสง และสามารถติดตามผลการรักษาหลังการสวนหลอดเลือดไตได้ จึงทำให้ได้รับคำแนะนำโดยสมาคมวิชาชีพให้ใช้เป็นการตรวจคัดกรองเป็นอันดับแรก¹³ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตลดลง¹ อย่างไรก็ตามการทำ DUS ต้องอาศัยความชำนาญของรังสีแพทย์ ทำได้ยากในคนอ้วน และมีโอกาสตรวจไม่พบความผิดปกติในรายที่เป็น FMD ซึ่งมีความผิดปกติของหลอดเลือดไตหลายตำแหน่ง

CTA และ MRA เป็นการตรวจคัดกรองที่ได้รับคำแนะนำในระดับรองลงมา เนื่องจากมีราคาแพงกว่าและต้องใช้สารทึบรังสีซึ่งอาจมีผลเสียในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่การตรวจทั้งสองแบบให้ภาพที่คมชัดและทำให้เห็นความผิดปกติได้ชัดเจน โดยไม่ต้องอาศัยความชำนาญของรังสีแพทย์ และสามารถทำในผู้ป่วยอ้วนได้ ข้อดีและข้อเสียของการตรวจคัดกรองหลอดเลือดไตตีบทั้งสามวิธีแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ข้อดีและข้อเสียของการตรวจคัดกรองหลอดเลือดไตตีบแต่ละชนิด

การตรวจคัดกรอง	ข้อดี	ข้อเสีย
duplex ultrasound (DUS)	- ทำได้ง่าย แพทย์หลาย - ราคาไม่แพง - สามารถประเมินผลสำเร็จหลังการสวนหลอดเลือดไต	- ผลลัพธ์ขึ้นกับความชำนาญของรังสีแพทย์ - ทำได้ยากในคนอ้วน - มีโอกาสตรวจไม่พบความผิดปกติใน FMD ที่เป็ความผิดปกติหลายตำแหน่ง
computed tomography angiography (CTA)	- คุณภาพของภาพดีเยี่ยม	- ราคาสูง - ต้องใช้เวลาในการทำนาน - ต้องใช้สารทึบแสงรังสี
magnetic resonance angiography (MRA)	- ไม่ต้องใช้สารทึบแสงรังสี - คุณภาพของภาพดี	- ราคาสูงมาก - ทำได้ยากในผู้ป่วยที่ใส่ขดลวดในหลอดเลือดไต - ให้ผลลัพธ์ไม่ดีในรายที่มีหลอดเลือดไตส่วนปลายตีบ - อาจประเมินหลอดเลือดตีบปานกลางสูงเกินไป - มีความเสี่ยงในการเกิดอวัยวะแข็งตัวทั่วร่างกาย (nephrogenic systemic fibrosis, NSF) จากการได้รับสารแกโดลิเนียม (gadolinium)

สำหรับการตรวจคัดกรองหลอดเลือดไตตีบที่เคยใช้มาในอดีต เช่น การตรวจกัมมันตรังสีของไต (renal scintigraphy) การวัดระดับเรนินในพลาสมา (plasma renin measurements) ก่อนและหลังให้ยา ACEI และการวัดระดับเรนินในหลอดเลือดดำของไต (renal vein renin measurements) ไม่ได้รับคำแนะนำมาใช้ในการตรวจคัดกรองหลอดเลือดไตตีบอีกต่อไป¹³

การรักษาหลอดเลือดไตตีบโดยการใส่ยา

การรักษาหลอดเลือดไตตีบโดยเฉพาะ ARA ที่สำคัญคือการรักษาโดยการใส่ยา โดยเฉพาะการใส่ยาลดความดันโลหิต ในกรณีหลอดเลือดไตตีบข้างเดียว ซึ่งพยาธิกำเนิดของการเกิดความดันโลหิตสูงเกิดจากการกระตุ้นระบบเรนินแองจิโอเทนซิน แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่มที่ต้านระบบดังกล่าวได้แก่ ยายับยั้งเอนไซม์เปลี่ยนแองจิโอเทนซิน (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, ACEI) หรือ ยาด้านตัวรับแองจิโอเทนซิน (Angiotensin Receptor Blocker, ARB) แต่ถ้ามีหลอดเลือดไตตีบทั้งสองข้าง การใส่ยาลดความดันโลหิตอื่น ๆ ได้แก่ ยาขับปัสสาวะ (diuretics) ยาด้านแคลเซียม (calcium channel blocker) หรือ ยาด้านเบต้า (beta-blocker) สามารถลดความดันโลหิตได้ดี แต่การตอบสนองต่อยาลดความดันโลหิตแต่ละรายจะแตกต่างกันไป

ถ้าหากต้องใช้ ACEI หรือ ARB ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดไตตีบทั้งสองข้างหรือผู้ป่วยหลอดเลือดไตตีบที่มีไตข้างเดียว จะต้องให้ยาทั้งสองอย่างระมัดระวัง โดยติดตามการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด¹³ สำหรับเป้าหมายของความดันโลหิตในผู้ป่วยหลอดเลือดไตตีบนั้น เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงเป้าหมายของการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยหลอดเลือดไตตีบที่ชัดเจน จึงใช้ระดับความดันโลหิตเป้าหมายเช่นเดียวกับผู้ป่วยทั่วไป โดยต้องระมัดระวังไม่ให้ความดันโลหิตต่ำจนเกินไป โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดไตตีบทั้งสองข้างหรือผู้ป่วยหลอดเลือดไตตีบที่มีไตข้างเดียว ซึ่งอาจทำให้การทำงานของไตลดลง

การศึกษาการเสื่อมของไตของผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาทางยาในการศึกษา Cardiovascular Outcomes With Renal Artery Lesions (CORAL) พบว่าการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดไตตีบมีการลดลงของอัตราการกรองของไต (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ช่วงแรกมากกว่า 30% ใน 3 หรือ 6 เดือน พบได้ 18% โดยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการลดลงของ eGFR ช่วงแรกคือ อายุ และระดับ eGFR เริ่มต้น และพบว่าผู้ป่วยที่มีการลดลงของ eGFR ช่วงแรกดังกล่าว เมื่อติดตามต่อไปจะมี eGFR ดีขึ้นใน 1 ปี และพบว่าผู้ป่วยที่มีการลดลงของ eGFR ช่วงแรกไม่มีความแตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่มีการลดลงของ eGFR ช่วงแรกในเรื่องของผลลัพธ์ทางคลินิก อัตราการเสียชีวิต และการที่ต้องรับการบำบัดทดแทนไต¹⁵

นอกจากการใส่ยาลดความดันโลหิตแล้ว ผู้ป่วยหลอดเลือดไตตีบควรได้รับการดูแลรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดปลาย (peripheral artery disease) ได้แก่ การงดบุหรี่ การรับประทานอาหารที่ดีต่อสุขภาพ การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ การใช้ยาสแตตินเพื่อลดไขมันในเลือด และการควบคุมน้ำตาลให้ดีในผู้ป่วยเบาหวาน¹³

การรักษาหลอดเลือดไตตีบโดยการขยายหลอดเลือดไต

ในทางทฤษฎีการรักษาหลอดเลือดไตตีบโดยการแก้ไขที่ต้นเหตุคือการตีบของหลอดเลือดไต โดยการขยายหลอดเลือดไตโดยการสวนหลอดเลือด (Percutaneous Transluminal Renal Angioplasty, PTR) ทั้งที่ใช้ขดลวดขยาย (stent) หรือไม่ใช้ และการผ่าตัดแก้ไขหลอดเลือดไตตีบ น่าจะเป็นการรักษาที่ดีที่สุดสำหรับหลอดเลือดไตตีบ แต่ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจากหลอดเลือดไตตีบ การแก้ไขการตีบของหลอดเลือดไตกลับไม่เห็นผลลัพธ์ที่เหนือกว่าการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว

การผ่าตัดแก้ไขหลอดเลือดไตตีบมีหลายวิธี เช่น aortorenal bypass, extraanatomical bypass procedures, unilateral nephrectomy, extracorporeal microvascular reconstruction, endarterectomy และ atherectomy จากการศึกษาต่าง ๆ ไม่พบว่าได้ผลดีกว่าการรักษาทางยา¹⁶ หรือการทำ PTR^{17, 18} ทั้งในแง่

การควบคุมความดันโลหิต การเกิดโรคหัวใจ การเสื่อมของไต และการเสียชีวิต แต่การผ่าตัดมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนจึงไม่แนะนำเป็นการรักษาแรกในการแก้ไขหลอดเลือดไตตีบ

การขยายหลอดเลือดไตโดยการสวนหลอดเลือด หรือ PTRa เป็นการแก้ไขการตีบของหลอดเลือดไตที่ได้ผลดีในปัจจุบันนิยมใช้ขดลวด (stent) ถ่างหลอดเลือดค้างไว้ เพราะมีอัตราความสำเร็จสูงกว่า และเกิดหลอดเลือดไตตีบซ้ำ (restenosis) ได้น้อยกว่าไม่ใช้ขดลวด¹⁹ แต่ผลลัพธ์เรื่องการควบคุมความดันโลหิต อัตราการเสื่อมของไต การเกิดโรคหัวใจ หรือการเสียชีวิต ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการสวนหลอดเลือดที่ใช้ขดลวดหรือไม่ใช้ในการขยายหลอดเลือดไต

การศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) ขนาดใหญ่ 3 การศึกษา เปรียบเทียบระหว่างการทำ PTRa แบบใส่ขดลวด กับการใส่ยาในผู้ป่วยหลอดเลือดไตตีบจากหลอดเลือดแข็ง (ARAS) ได้แก่ STent placement and blood pressure and lipid-lowering for the prevention of progression of renal dysfunction caused by Atherosclerotic ostial stenosis of the Renal artery (STAR)²⁰ Angioplasty and Stenting for Renal Artery Lesions (ASTRAL)²¹ และ Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL)²² มีผู้ป่วยรวมกัน 1,893 ราย ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยหลอดเลือดไตตีบที่ได้รับการทำ PTRa หรือการใส่ยา ในเรื่องการควบคุมความดันโลหิต การทำงานของไต การเกิดโรคหัวใจ และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ

องค์กรสนับสนุนการทบทวนวิจัยเชิงสังเคราะห์ (Cochrane Systematic Review) ที่ไม่ได้แสวงหาผลกำไร รายงานผลการทบทวนวรรณกรรมของการวิจัยเปรียบเทียบระหว่างการทำ PTRa กับการใส่ยาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีหลอดเลือดไตตีบ²³ พบว่า การทำ PTRa ช่วยลดความดันโลหิตตัวล่าง (diastolic blood pressure, DBP) และลดจำนวนยาลดความดันโลหิต ได้ดีกว่าการใส่ยาอย่างเดียว แต่ไม่ช่วยลดความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure, SBP) ไม่ช่วยชะลอการเสื่อมของไต และไม่ช่วยลดอุบัติการณ์ทางหัวใจกับทางไต เมื่อเปรียบเทียบกับการใส่ยาอย่างเดียว ภาวะแทรกซ้อนของการทำ PTRa ที่มีรายงานในการทบทวนวรรณกรรมได้แก่ก้อนเลือด (hematoma) บริเวณใส่สายสวน 6.5% การโป่งพองหลอดเลือดของเส้นเลือดแดงใหญ่ที่ต้นขา (femoral artery pseudoaneurysm) 0.7% หลอดเลือดไตหรือไตทะลุ 2.5% แต่ไม่มีรายงานของการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใส่ยารักษา

จากหลักฐานเชิงประจักษ์ดังกล่าวจึงทำให้ ESC และ ESVS แนะนำให้การรักษาทางยาเป็นการรักษาหลัก และไม่แนะนำให้ทำ PTRa เป็นประจำในผู้ป่วยหลอดเลือดไตตีบจากหลอดเลือดแข็งที่มีความดันโลหิตสูงอย่างเดียว (น้ำหนักคำแนะนำ III คุณภาพหลักฐาน A)¹³ ส่วน ACC ร่วมกับสมาคมที่เกี่ยวข้องให้คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีหลอดเลือดไตตีบอย่างมีนัยสำคัญไว้ว่า การรักษาทางยาเป็นการรักษาที่เหมาะสม (Appropriate) ในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษา ผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ดีอยู่แล้ว หรือผู้ป่วยที่ยังควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ด้วยยาน้อยกว่า 3 ชนิด และแนะนำว่าการทำ PTRa มีความเหมาะสมน้อยมาก (Rarely appropriate) ในผู้ป่วยเหล่านี้ แต่แนะนำว่าการทำ PTRa อาจเหมาะสม (May be appropriate) ในผู้ป่วยหลอดเลือดไตตีบที่มีความดันโลหิตสูงควบคุมไม่ได้ด้วยยาเกินกว่า 3 ชนิด โดยยาชนิดหนึ่งที่ใช้คือยาขับปัสสาวะ¹

ส่วนผู้ป่วยหลอดเลือดไตตีบจาก FMD ยังไม่มีการศึกษา RCT ขนาดใหญ่เปรียบเทียบระหว่างการแก้ไขหลอดเลือดไตตีบด้วยการทำ PTRa หรือการผ่าตัด เปรียบเทียบกับการรักษาทางยาเหมือนใน ARAS มีเพียงการรายงานผลการรักษาโดยการทำ PTRa หรือการผ่าตัดโดยไม่มีกลุ่มควบคุม การรวบรวมรายงานการรักษาโดยการทำ PTRa 47 การศึกษา รวมผู้ป่วย 1,616 รายพบว่าประสิทธิภาพของการรักษาโดยการทำ PTRa ทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากความดันโลหิตสูงได้ถึง 45% และการผ่าตัดแก้ไขหลอดเลือดไตตีบ 23 การศึกษา รวมผู้ป่วย 1,014 ราย มีอัตราการ

หายขาดจากความดันโลหิตสูง 58% ²⁴ และพบว่าอัตราการหายขาดจากความดันโลหิตสูงจะลดลงเมื่ออายุมากขึ้น โดยการเกิดภาวะแทรกซ้อนของการทำ PTR หรือการผ่าตัดในผู้ป่วย FMD พบได้ 12% และ 17% ตามลำดับ

ESC และ ESVS จึงแนะนำให้ทำ PTR โดยใส่ขดลวดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีหลอดเลือดไตตีบจาก FMD (น้ำหนักคำแนะนำ IIa คุณภาพหลักฐาน B) ¹³ ทั้งที่พบหรือไม่พบความผิดปกติของการทำงานของไต ส่วนการผ่าตัดแก้ไขหลอดเลือดไตตีบแนะนำให้ทำในรายที่มีข้อบ่งชี้ในการขยายหลอดเลือดไตในผู้ป่วยที่มีกายวิภาคของหลอดเลือดไตที่ผิดปกติ ในผู้ป่วยที่ขยายหลอดเลือดไตไม่สำเร็จโดยการทำ PTR หรือในรายที่มีการผ่าตัดหลอดเลือดแดงใหญ่ (น้ำหนักคำแนะนำ IIa คุณภาพหลักฐาน B) ¹³

บทสรุป

ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงและมีลักษณะทางคลินิกที่ทำให้นึกถึงหลอดเลือดไตตีบควรได้รับการตรวจคัดกรองโดยการทำ DUS เป็นอันดับแรก หรือทำ MRA หรือ CTA เพื่อวินิจฉัยหลอดเลือดไตตีบ ในกรณีของหลอดเลือดไตตีบจากหลอดเลือดแข็ง (ARAS) การศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากพบว่าการขยายหลอดเลือดไตโดยการทำ PTR เปรียบเทียบกับการใช้ยา พบว่าไม่ช่วยให้ควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้น ไม่ช่วยลดการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจหรือไต ดังนั้นการรักษาโดยการใส่ยาได้แก่ ยาลดความดันโลหิต การควบคุมไขมันในเลือด เบาหวาน และการใช้ยาต้านเกร็ดเลือด จึงถือเป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วย ARAS โดยการขยายหลอดเลือดไตโดย PTR หรือการผ่าตัดแก้ไขจะทำเฉพาะในผู้ป่วยที่ต่อการรักษาโดยการใส่ยา ส่วนผู้ป่วยหลอดเลือดไตตีบจาก FMD ควรได้รับการแก้ไขด้วยการทำ PTR หรือการผ่าตัดแก้ไข เนื่องจากมีโอกาสหายขาดจากความดันโลหิตสูงโดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุน้อย

เอกสารอ้างอิง

1. Bailey SR, Beckman JA, Dao TD, Misra S, Sobieszczek PS, White CJ. ACC/AHA/SCAI/SIR/SVM 2018 Appropriate Use Criteria for peripheral artery intervention: a report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, and Society for Vascular Medicine. J Am Coll Cardiol 2019;73:214–37.
2. Camelli S, Bobrie G, Postel-Vinay N, Azizi M, Plouin PF, Amar L. LB01.11: prevalence of secondary hypertension in young hypertensive adults. J Hypertens. 2015;33 Suppl 1:e47.
3. Goldblatt H., Lynch J, m.d., Hanzal R.F. and Summerville W.W. Studies on experimental hypertension I. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J Exp Med. 1934;59(3):347–379. doi:10.1084/jem.59.3.347
4. Christlieb AR, Biber TU, Hickler RB. Studies on the role of angiotensin in experimental renovascular hypertension: an immunologic approach. J Clin Invest. 1969;48:1506-18.
5. McAreavey D, Brown WB, Murray GD, Robertson JL. Exchangeable sodium in Goldblatt one-kidney one-clip hypertension in the rat. Clin Sci (Lond). 1984;66:545-9.
6. Himmelstein SI, Klotman PE. The role of thromboxane in two-kidney, one-clip Goldblatt hypertension in rats. Am J Physiol. 1989;257:F190-F196.
7. Walker SM, Bing RF, Swales JD, Thurston H. Plasma noradrenaline in Goldblatt models of renovascular hypertension in the rat, before and after surgical reversal. Clin Sci (Lond). 1986;71:199-204.
8. Herrmann SM, Textor SC. Current Concepts in the Treatment of Renovascular Hypertension. Am J Hypertension 2018. 31(2):139-149. doi:10.1093/ajh/hpx154

9. Xiong H, Peng M, Jiang X, Che W, Dong H, Chen Y, Zou Y, Gao R, Liu L. Time trends regarding the etiology of renal artery stenosis: 18 years' experience from the China Center for Cardiovascular Disease. *J Clin Hypertens*. 2018;20:1302–1309. DOI: 10.1111/jch.13356
10. Coen G, Manni M, Giannoni MF, Bianchini G, Calabria S, Mantella D, Pigorini F, Taggi F. Ischemic nephropathy in an elderly nephrologic and hypertensive population. *Am J Nephrol* 1998; 18:221–227.
11. Lorenz EC, Vrtiska TJ, Lieske JC, Dillon JJ, Stegall MD, Li X, Bergstralh EJ, Rule AD. Prevalence of renal artery and kidney abnormalities by computed tomography among healthy adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:431–438.
12. Persu A, Giavarini A, Touze E, Januszewicz A, Sapoval M, Azizi M, Barral X, Jeunemaitre X, Morganti A, Plouin PF, de Leeuw P; ESH Working Group Hypertension and the Kidney. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2014; 32:1367–1378.
13. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *European Heart Journal* 2018; 39:763–821.
14. Gabrielle J. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, Karplus TE, Yung W, Hodson EM, Craig JC. Comparative Accuracy of Renal Duplex Sonographic Parameters in the Diagnosis of Renal Artery Stenosis: Paired and Unpaired Analysis. *AJR* 2007; 188:798–811.
15. Cooper EL, Xie Y, Nguyen H, Brewster PS, Sholl H, Sharrett M, Ren K, Chen T, Tuttle KR, Haller ST, Jamerson K, Murphy TP, D'Agostino Sr RB, Massaro JM, Henrich W, Cooper CJ, Cutlip DE, Dworkin LD, Shapiro JL. Early Rapid Decline in Kidney Function in Medically Managed Patients With Atherosclerotic Renal Artery Stenosis. *J Am Heart Assoc*.2019; 8:e012366. DOI: 10.1161/JAHA.119.012366.
16. Uzzo RG, Novick AC, Goormastic M, et al. Medical versus surgical management of atherosclerotic renal artery stenosis. *Transplant. Proc Mar*. 2002;34(2):723-725.
17. Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE, et al. Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J. Vasc. Surg Nov*.1993;18(5):841-850.
18. Balzer KM, Pfeiffer T, Rossbach S, et al. Prospective randomized trial of operative vs interventional treatment for renal artery ostial occlusive disease (RAOOD). *J. Vasc. Surg Mar*. 2009;49(3):667-674.
19. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ, et al. Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomized trial. *Lancet Jan* 23. 1999;353(9149):282-286.
20. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(12):840-848, W150-W151.
21. ASTRAL Investigators; Wheatley K, Ives N, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med*.2009;361(20):1953-1962..
22. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370(1):13-22.
23. Jenks_S, Yeoh_SE, Conway_BR. Balloon angioplasty, with and without stenting, versus medical therapy for hypertensive patients with renal artery stenosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD002944. DOI:10.1002/14651858.CD002944.pub2.
24. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Plouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2010 Sep;56(3):525-32. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.152918. Epub 2010 Jul 12. PMID: 20625080.

บทที่ 17

Primary hyperaldosteronism and mineralocorticoid hypertension

รศ. นพ. สารัช สุนทรโยธิน

สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การแบ่งประเภท

กลไกการควบคุมการหลั่ง aldosterone จาก zona glomerulosa

Hereditary form ของ primary hyperaldosteronism

Somatic mutation ใน aldosterone producing adenoma

อาการและอาการแสดง

Mineralocorticoid hypertension

Congenital adrenal hyperplasia

Glucocorticoid receptor insensitivity

11-beta hydroxysteroid dehydrogenase enzyme deficiency

Liddle's syndrome

สรุป

Primary hyperaldosteronism (PA) เป็นกลุ่มอาการที่มี autonomous secretion ของ aldosterone จากต่อมหมวกไตชั้นนอก โดยที่ระดับ plasma renin มักจะมีระดับต่ำ โดยทำให้เกิดความดันโลหิตสูงจากการคั่งของเกลือโซเดียมและผลของ aldosterone ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยตรง (1-3)

การแบ่งประเภท

ชนิด	ความชุก (%)
Bilateral adrenal hyperplasia (BAH)	50-70
Aldosterone-producing adenoma (APA)	30-50
Unilateral adrenal hyperplasia	< 5
Aldosterone-producing carcinoma	< 0.5
Familial hyperaldosteronism (FH)	
FH-I หรือ Glucocorticoid remediable hyperaldosteronism (GRA)	<1
FH-II : Mutation of Cl^- channel (<i>CLC2</i> gene)	3-5
FH-III : Mutation of K^+ channel (<i>KCNJ5</i> gene)	<1
FH-IV : Mutation of Ca^{2+} channel (<i>CACNA1H</i> gene)	<1

กลไกการควบคุมการหลั่ง aldosterone จาก zona glomerulosa

ระบบในร่างกายที่ควบคุมสมดุลของเกลือโซเดียม และความดันโลหิต ได้แก่ renin angiotensin aldosterone system (RAAS) โดยเริ่มจากการหลั่ง renin จาก juxtaglomerular cells ที่บริเวณ afferent arteriole โดย renin จะถูกกระตุ้นเมื่อมีการลดลงของปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงที่ไต นอกจากนี้ยังจะถูกกระตุ้นโดยระบบประสาท sympathetic โดยเฉพาะเมื่อร่างกายอยู่ในท่านั่งหรือยืน จะถูกยับยั้งโดยการเพิ่มขึ้นของ Na^+ และ Cl^- ที่ macula densa นอกจากนี้ humoral factors ที่ยับยั้งการหลั่ง renin ได้แก่ angiotensin II, dopamine, atrial natriuretic peptide และ alpha adrenergic stimulation เป็นต้น renin เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยน angiotensinogen จากตับให้กลายเป็น angiotensin I และจะถูกเปลี่ยนเป็น angiotensin II โดยเอนไซม์ต่างๆ เช่น angiotensin converting enzyme (ACE) เป็นต้น angiotensin II เป็น vasoconstrictor และสามารถกระตุ้นการหลั่ง aldosterone จาก zona glomerulosa ที่ต่อมหมวกไต ซึ่งจะมีผลต่อการเพิ่มความดันโลหิต และการเพิ่มการดูดกลับของโซเดียม ทำให้เกิดสมดุลของความดันโลหิตและปริมาณของโซเดียมในร่างกายในที่สุด (1-2)

ในสภาวะปกติ zona glomerulosa จะอยู่ในภาวะ hyperpolarization โดยมีประจุภายในเซลล์เป็นลบ อยู่ที่ -80 mV เกิดจากการขับประจุบวกต่างๆ ออกจากเซลล์ ผ่านทาง 1. K^+ channel (Kir3.4 ควบคุมโดย *KCNJ5* gene) 2. Na^+K^+ ATPase ที่ทำหน้าที่ขับโซเดียม 3 โมเลกุลออกจากเซลล์แลกกับ โพแทสเซียม 2 โมเลกุล เข้าเซลล์ และ 3. Calcium ATPase ที่ขับ Ca^{2+} ออกจากเซลล์ และยังมีช่องการขับประจุลบที่ผิวเซลล์ได้แก่ Cl^- channel ด้วย เมื่อ zona glomerulosa อยู่ในภาวะ hyperpolarization จะไม่มีการหลั่ง aldosterone

กลไกสำคัญที่ควบคุม zona glomerulosa ในการหลั่ง aldosterone คือการถูกกระตุ้นจาก angiotensin II และ ระดับโพแทสเซียมภายนอกเซลล์ ซึ่งมีผลไปปิดการไหลออกของประจุบวกต่างๆ ออกจากเซลล์ ทำให้เกิดภาวะ depolarization ของ cell membrane นำไปสู่การเปิดของ voltage-gated Ca^{2+} channel ทำให้แคลเซียมไหลเข้าสู่ภายในเซลล์ การเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมในเซลล์ก่อให้เกิดการกระตุ้นของการหลั่งและการสร้าง aldosterone ในหลายๆ ขั้นตอน รวมทั้งการเพิ่มปริมาณของโคเลสเตอรอลที่ถูกนำเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย เกิดการกระตุ้นการทำงานของ *CYP11B2* ที่ควบคุมการทำงานของ aldosterone synthase ซึ่งเป็นเอนไซม์ขั้นสุดท้ายในการสร้าง aldosterone (4-6)

การเพิ่มขึ้นของการหลั่ง aldosterone มีผลหลักๆ 2 ประการได้แก่

1. Epithelial effect โดยที่ aldosterone จะไปจับกับ mineralocorticoid receptor (MR) ที่บริเวณ distal renal nephron, distal colon และต่อมน้ำลาย ซึ่งมีผลสุดท้ายในการเปิด epithelium sodium channel (ENaC) เกิดการไหลเข้าของ โซเดียมเข้าสู่เซลล์ แล้วมีการลำเลียงเข้าสู่กระแสโลหิตโดยแลกเปลี่ยนกับโพแทสเซียม ผ่าน Na^+K^+ ATPase (3-6) เมื่อมีการดูดซึมของ Na^+ จาก lumen เข้าเซลล์ทำให้ประจุภายใน lumen เป็นลบมากขึ้น ทำให้มีการเพิ่มการขับโพแทสเซียมและ H^+ เข้าสู่ lumen นอกจากนี้ยังพบว่า aldosterone มีผลต่อการดูดซึม Na^+ ผ่านทาง sodium chloride cotransporter (NCC) ที่ distal convoluted tubule อีกด้วย

ใน epithelial cell ยังมีกลไกการควบคุมการทำงานของ MR ที่สำคัญอีกอย่างหนึ่งคือ การเปลี่ยน cortisol เป็น cortisone (inactive form) โดยเอนไซม์ 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2 เนื่องจาก cortisol สามารถจับกับ MR ด้วย affinity ที่เหมือนกับ aldosterone ดังนั้น เอนไซม์นี้จึงทำหน้าที่ป้องกันการกระตุ้น MR จาก cortisol

2. Non-epithelial effect พบว่ามี MR ที่อวัยวะอื่นๆ ที่ไม่ใช่ epithelial cells ได้แก่ hippocampus ระบบหัวใจและหลอดเลือด และเซลล์ของไตที่ไม่ใช่ epithelial cells โดยการกระตุ้น MR ในเซลล์เหล่านี้จะควบคุมการทำงานของ collagen genes, tissue growth factor gene (TGF-beta, PAI-1) และ gene ที่ควบคุม inflammation ผลของการกระตุ้น MR ในเซลล์เหล่านี้จะกระตุ้นกระบวนการ inflammation, oxidative stress และ proliferation ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเช่น microangiopathy, ventricular hypertrophy และ vascular fibrosis เป็นต้น (7-9)

Hereditary form ของ primary hyperaldosteronism (4-6, 10-13)

1. Familial hyperaldosteronism (FH) type-I หรือ Glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA) คือ primary hyperaldosteronism ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant และมี mutation บนโครโมโซมที่ 8 aldosterone ใน GRA จะถูกควบคุมด้วย ACTH เป็นหลัก (ปกติ angiotensin II และ โพรเทสตียม จะเป็นตัวควบคุมหลัก) ซึ่งเป็นผลมาจาก unequal crossing over ระหว่าง 2 genes (*CYP11B1* และ *CYP11B2*) ทำให้เกิด gene ใหม่ที่มี promoter sequence เป็น ACTH responsive (*CYP11B1*) และ coding sequence เป็น aldosterone synthase (*CYP11B2*) ทำให้มีการสร้าง aldosterone ใน zona fasciculata เพิ่มขึ้น และอยู่ภายใต้การควบคุมจาก diurnal variation ของ ACTH นอกจากนี้ยังพบมีการสร้างของ hybrid steroid ได้แก่ 18-hydroxycortisol และ 18-oxocortisol เพิ่มขึ้น ลักษณะของต่อมหมวกไตมักจะเป็นแบบ bilateral hyperplasia แต่ในบางรายอาจจะพบลักษณะเป็นก้อนได้

อาการของผู้ป่วยกลุ่มนี้พบได้ค่อนข้างหลากหลาย มักจะมีความดันโลหิตสูงระดับปานกลางถึงรุนแรง ตั้งแต่แรกคลอดถึงวัยเด็ก และส่วนมากจะไม่มีระดับโพแทสเซียมที่ผิดปกติ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีเลือดออกในสมองได้ตั้งแต่อายุน้อยก่อนอายุ 50 ปี (เฉลี่ย 32 ปี) FH type I พบได้ประมาณ 0.5-1% ในผู้ป่วย PA และพบได้ทั้งผู้ชายและผู้หญิง (11)

2. FH type II เป็น familial hyperaldosteronism ที่พบได้บ่อยที่สุด (1.2-6% ของ PA) กลไกการเกิดโรคพบว่าเกิดจากความผิดปกติของ Cl^- channel (*CLC2* gene; gain-of-function mutation) ทำให้ มีการไหลของ Cl^- ออกจากเซลล์ ผ่านทาง ClC-2 channel ได้ตลอดเวลา เกิด plasma membrane depolarization ทำให้มีการกระตุ้นการหลั่ง aldosterone ได้ตลอดเวลา ต่อมหมวกไตของผู้ป่วยกลุ่มนี้พบได้ทั้ง bilateral hyperplasia และ adenoma ความผิดปกติของฮอร์โมนต่างๆ ไม่สามารถแยกได้จาก sporadic PA (44)

3. FH type III พบว่ามีความผิดปกติของ K^+ channel (*KCNJ5* gene) ทำให้มีการไหลเข้าเซลล์ของ Na^+ ผ่านทาง GIRK4 K^+ channel ได้ ทำให้มีการกระตุ้นการหลั่ง aldosterone ได้ตลอดเวลา ผู้ป่วยกลุ่มนี้พบมีระดับของ hybrid steroid สูงขึ้นคล้ายกับ FH-I ต่อมหมวกไตมีขนาดโตขึ้นอย่างมากทั้งสองข้างเป็นแบบ massive hyperplasia ความผิดปกติของ K^+ channel ที่ต่างกันมีผลต่ออาการแสดงของโรค เช่น ผู้ป่วยที่มี p.Gly151Glu mutation จะมีการไหลของ Na^+ เข้าสู่เซลล์อย่างมาก จนทำให้เกิดการตายของเซลล์ขึ้น อาการแสดงจึงไม่รุนแรง ต่างจาก p.Thr158Ala และ p.Ile157Ser ที่มีการไหลของ sodium เข้าเซลล์น้อยกว่า แต่มีการ depolarization ได้ตลอดเวลา และไม่มีการตายของเซลล์ ผู้ป่วยจึงมีอาการรุนแรงกว่า และมีต่อมหมวกไตที่มีขนาดใหญ่่มาก (4-6)

4. FH type IV เป็นผลมาจาก heterozygous mutation ของ *CACNA1H* gene บนโครโมโซม 16p13 ซึ่งควบคุมการทำงานของ Ca^{2+} channel voltage dependent, T-type, alpha 1H subunit (Ca^{2+} (v) 3.2) พบในผู้ป่วยที่มีอาการความดันโลหิตสูงตั้งแต่อายุ 10 ปี ร่วมกับมีระดับ plasma aldosterone สูง และ plasma renin activity ต่ำ ไม่พบมีความผิดปกติของต่อมหมวกไตจาก CT scan แต่ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาพบ micronodular adrenal hyperplasia และพบว่าการให้ T-type Ca^{2+} channel blocker (Mibefradil) สามารถลดการหลั่ง aldosterone ได้ (12-13)

5. primary aldosteronism, seizures and neurological abnormalities (PASNA) เกิดจาก de novo germline mutations ของ *CACNA1D* gene ซึ่งควบคุมการทำงานของ Cav1.3 (voltage-dependent L-type Ca^{2+} channel subunit $\alpha 1D$) ผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตสูงที่รุนแรงตั้งแต่อายุน้อยๆ ร่วมกับความผิดปกติทางระบบประสาท และในบางรายพบมี congenital hyperinsulinism ด้วย (12-13)

Somatic mutation ใน aldosterone producing adenoma (14-20)

การศึกษาในเนื้องอกที่ผลิต aldosterone พบมีความผิดปกติของ ion channels ที่ก่อให้เกิดภาวะ depolarization ของเซลล์ และ/หรือ การเพิ่มระดับของแคลเซียมในเซลล์ ซึ่งจะนำไปสู่การเพิ่มการทำงานของ *CYP11B2* และเกิดการสร้างและหลั่ง aldosterone ที่เพิ่มขึ้น ความผิดปกติเหล่านี้ได้แก่

1. *KCNJ5* gene ที่ควบคุมการทำงานของ K^+ channel Kir 3.4 ความผิดปกติที่เกิดขึ้นทำให้ความจำเพาะของ channel ต่อ K^+ เสียไป ทำให้ Na^+ สามารถไหลเข้าเซลล์ได้อย่างต่อเนื่อง เกิดภาวะ chronic membrane depolarization ของ zona glomerulosa นำไปสู่การเปิดของ voltage-dependent Ca^{2+} channel ทำให้มีการไหลของแคลเซียมเข้าเซลล์ เกิดการกระตุ้นสัญญาณภายในเซลล์ต่างๆ จนเกิดการหลั่งและการสร้าง aldosterone ที่มากขึ้นในที่สุด

2. *ATP1A1* gene ที่ควบคุมการทำงานของ alpha-1 subunit of the $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase ทำให้เกิดการสูญเสียของหน้าที่ของ pump ที่ทำหน้าที่แลกเปลี่ยน 3 โมเลกุลของ Na^+ ภายในเซลล์ กับ 2 โมเลกุลของ K^+ ภายนอกเซลล์ ผลที่เกิดขึ้นคือการไหลเข้าเซลล์ของ Na^+ หรือ H^+ แล้วแต่ชนิดของการกลายพันธุ์ คล้ายกับความผิดปกติของ *KCNJ5*

3. *ATP2B3* gene ที่ควบคุมการทำงานของ plasma membrane calcium transporting ATPase 3 (PMCA3) ซึ่งทำหน้าที่พาแคลเซียมภายในเซลล์ออกสู่ภายนอกเซลล์ ความผิดปกติที่เกิดขึ้นทำให้หน้าที่นี้เสียไป ระดับของแคลเซียมภายในเซลล์จึงสูงขึ้น เกิดภาวะ depolarization และนำไปสู่การกระตุ้นการสร้าง aldosterone

4. *CACNA1D* gene ที่ควบคุมการทำงานของ alpha 1 subunit ของ the Cav1.3 Ca^{2+} channel (calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha-1d subunit) และ *CACNA1H* gene บนโครโมโซม 16p13 ซึ่งควบคุมการทำงานของ Ca^{2+} channel voltage dependent, T-type, alpha 1H subunit (Cav3.2) ซึ่งทำหน้าที่นำ Ca^{2+} ภายนอกเซลล์เข้าสู่เซลล์ ความผิดปกติที่เกิดขึ้นนำไปสู่การเพิ่มการทำงานของ Ca^{2+} channel (gain-of-function) ระดับแคลเซียมในเซลล์จึงสูงขึ้น คล้ายกับความผิดปกติของ *ATP2B3*

การศึกษาต่างๆ พบมี somatic mutation ของ APA อยู่ที่ประมาณ 50% โดยพบการกลายพันธุ์ของ *KCNJ5* มากที่สุด (38%-70% ของ APA) รองลงมาคือ *CACNA1D* ที่ 9.3% ตามด้วย *ATP1A1* พบที่ 5.3% และ *ATP2B3* 1.7%

สำหรับประเทศไทย มีการศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากชิ้นเนื้อพยาธิวิทยาของผู้ป่วย APA จำนวน 71 ราย พบว่ามี การกลายพันธุ์ของ *KCNJ5* ที่ 73% ซึ่งใกล้เคียงกับความชุกจากรายงานจากทวีปเอเชีย แต่สูงกว่ารายงานจากทวีปยุโรปและสหรัฐอเมริกา โดยที่มีการกลายพันธุ์ในตำแหน่ง G151R 46.5% และที่ตำแหน่ง L168R 26.8% เมื่อเทียบลักษณะทางคลินิกต่างๆ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่มีหรือไม่มี *KCNJ5* mutation (43)

อาการและการแสดง (3,21-27)

อาการในผู้ป่วยกลุ่มนี้จะค่อนข้างไม่จำเพาะคือ มีความดันโลหิตสูง ซึ่งมีความรุนแรงได้ทุกระดับ รวมทั้งผู้ที่มีความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติด้วย แต่พบบ่อยมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของความดันโลหิตสูงขึ้น และพบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่เป็น resistant hypertension ผู้ป่วยอาจจะมีระดับโพแทสเซียมต่ำ ซึ่งอาจไม่มีอาการใดๆ หรือมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ในกรณีที่มีระดับโพแทสเซียมต่ำอยู่นาน อาจทำให้เกิดภาวะเบาใจได้ อย่างไรก็ตาม สามารถพบผู้ป่วยที่มีระดับโพแทสเซียม ปกติได้มากกว่า 50% โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม BAH อาจจะมีระดับโพแทสเซียมต่ำได้น้อยกว่า 20% (23) นอกจากนี้พบมีความผิดปกติของการหลั่งอินซูลิน และภาวะต้านอินซูลิน (insulin resistance) ได้ โดยจะพบโรคเบาหวานในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ 25% (24)

มีการศึกษาถึงความชุกของ PA ในคลินิกดูแลผู้ป่วยทั่วไป (22) พบว่ามีความชุกอยู่ที่ 5.9% (ยืนยันจาก confirmatory test ทั้งหมด โดยมีผู้ที่ผ่านการตรวจวินิจฉัยคัดกรองจาก aldosterone renin ratio; ARR อยู่ที่ 13.8%) ผู้ป่วยส่วนมากอยู่ในกลุ่ม BAH (65%) ส่วน APA พบอยู่ที่ 27% และพบว่ามีความชุกเพิ่มขึ้นตามความรุนแรงของความดันโลหิตสูง กล่าวคือ stage 1, 2 และ 3 พบที่ 3.9%, 9.7% และ 11.8% ตามลำดับ ในกลุ่มนี้พบมีระดับโพแทสเซียมต่ำ อยู่ที่ 29.3% (52% ในกลุ่ม APA และ 22% ในกลุ่ม BAH) แต่ถ้าเป็นการศึกษาในกรณีที่เป็นคลินิกเฉพาะทาง จะพบผู้ที่มี screening test เป็นผลบวกอยู่ที่ 19.6% และยืนยันจาก confirmatory test อยู่ที่ 9.5% (27)

ผู้ป่วยภาวะนี้มักจะมีผลข้างเคียงของความดันโลหิตสูงได้มากกว่าปกติ เช่น left ventricular hypertrophy, atrial fibrillation, angina pectoris และ albuminuria เนื่องจากผลโดยตรงของ aldosterone ต่อระบบไตหัวใจและหลอดเลือด (non-epithelial effects)

APA มักจะมีอาการแสดงรุนแรงกว่า BAH มักจะมีระดับโพแทสเซียม ต่ำกว่า โดยทั่วไปก่อนจะมีขนาดเล็กกว่า 2 ซม. และบ่อยครั้งเล็กกว่า 1 ซม. ลักษณะของก้อนมักจะเป็น lipid-rich adenoma

BAH มักจะมีระดับโพแทสเซียมที่ปกติ เมื่อดู CT scan อาจพบต่อมหมวกไตมีลักษณะปรกติ หรือมีลักษณะเป็น nodular changes ได้

ในบางกรณีจะพบ APA ที่หลั่งทั้ง aldosterone และ cortisol ได้ ผู้ป่วยอาจจะมีหรือไม่มีลักษณะของ Cushing's syndrome ที่ชัดเจนได้ แต่ CT scan มักจะเห็นก้อนขนาดใหญ่ (> 2 ซม.) สามารถวินิจฉัยได้จากการตรวจ dexamethasone suppression test

สำหรับ aldosterone-producing adrenal carcinoma มักจะพบก้อนที่มีขนาดใหญ่กว่า 4 ซม.

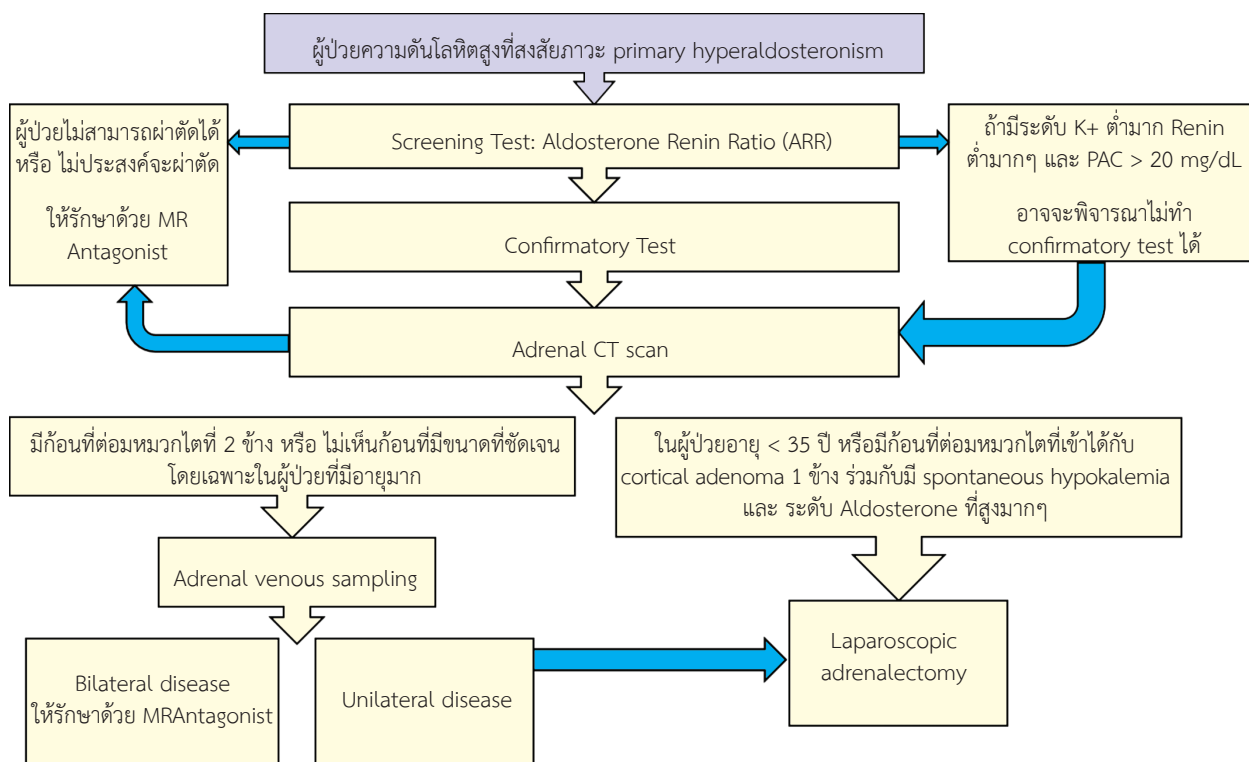
แนวทางการวินิจฉัย

1. ประวัติ อาการ และการแสดง
2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไป

Hypokalemic metabolic alkalosis ร่วมกับการเสียโพแทสเซียมออกทางไต (high Transtubular K Gradient หรือ ระดับโพแทสเซียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่สูงขึ้น)

กลุ่มผู้ป่วยที่มีความชุกของ PA สูง (3)

1. ความดันโลหิตสูงที่รุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก คือมีค่าความดันโลหิตตั้งแต่ 160/100 มม.ปรอท ขึ้นไป (stage 2 hypertension ขึ้นไป) สำหรับใน Endocrine Society practice guideline แนะนำเมื่อมีความดันโลหิต > 150/100 มม.ปรอท
2. Resistant hypertension คือมีค่าความดันโลหิตสูงมากกว่า 140/90 มม.ปรอท หลังจากที่ได้รับยารักษาความดันโลหิตในขนาดที่เหมาะสมตั้งแต่ 3 ชนิดขึ้นไป (รวมทั้งยาขับปัสสาวะ) หรือคุมได้เมื่อใช้ยา 4 ชนิดขึ้นไป
3. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีประวัติ spontaneous or diuretic-induced hypokalemia
4. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีประวัติ adrenal incidentaloma
5. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีประวัติ obstructive sleep apnea
6. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีประวัติครอบครัวของ early-onset hypertension หรือ มีโรคหลอดเลือดสมองในอายุน้อยกว่า 40 ปี
7. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีประวัติของ first degree relatives เป็น PA



รูป แนวทางการวินิจฉัยและรักษา primary hyperaldosteronism

3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการฮอร์โมน

การตรวจวินิจฉัยเบื้องต้น (screening test) (3)

การตรวจคัดกรอง (screening test) ที่ใช้ในปัจจุบันคือ Plasma aldosterone concentration (PAC หน่วยเป็น ng/dL) / Plasma renin activity (PRA หน่วยเป็น ng/mL/hr) ratio (Aldosterone Renin Ratio; ARR) ในท่านั่งหรือยืน โดยที่อัตราส่วนนี้จะน้อยกว่า 20 ในคนปกติ หรือในคนที่มี essential hypertension สำหรับค่าของ ARR ที่ใช้ในการตัดสินใจสำหรับการตรวจวินิจฉัยขั้นต่อไปยังใช้ค่าตั้งแต่ 20-30 ขึ้นไป ร่วมกับ PAC > 15 ng/dL ในกรณีที่ใช้ direct renin concentration (DRC; mU/L) ค่าของ ARR ที่ใช้คือตั้งแต่ 3.8-5.7 ขึ้นไป หรือให้ทำการเทียบค่าของ DRC กลับเป็น PRA โดยหารค่า DRC ด้วย 8.2

ข้อควรระวังในการแปลผลและการเตรียมตัวในการตรวจ (3)

1. ควรใช้หลอดตรวจเลือดให้ถูกต้องและ สำหรับ PRA ควรปั่นแยกพลาสมาแล้วแช่แข็งที่ -20 องศาเซลเซียสทันที ถ้าไม่สามารถทำการตรวจได้ภายในครึ่งชั่วโมง เนื่องจากค่าจะเปลี่ยนแปลงที่อุณหภูมิที่ร้อนเกินไป (ทำให้ค่า PRA ลดลง) หรือ ที่อุณหภูมิ 4-6 องศา (ทำให้ค่า PRA สูงขึ้น ด้วยขบวนการ cryo-activation) cryo-activation คือการที่ความเย็นกระตุ้นการทำงานของ prorenin ให้มีคุณสมบัติการทำงานคล้ายกับ renin ซึ่งในผู้ป่วย PA มักจะมี prorenin สูงมากกว่าปกติ
2. ตรวจหลังจาก นั่งหรือยืน 2 ชั่วโมง และให้นั่งพัก 5-15 นาที
3. ระดับโพแทสเซียม ต้องเป็นปกติก่อนทำการตรวจ
4. ถ้าเป็นไปได้ควรหยุดยาลดความดันทุกชนิด โดยเฉพาะ spironolactone (4-6 สัปดาห์) ACE inhibitor หรือ ARB, calcium channel blocker, beta blocker, central alpha 2 agonist (2 สัปดาห์) ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูง ค่อนข้างมากและจำเป็นต้องใช้ยาลดความดัน แนะนำให้ใช้ alpha blocker, hydralazine และ verapamil slow-release ได้ สำหรับยาชนิดอื่นที่รบกวนการตรวจ ได้แก่ NSAIDs, COX-II inhibitors และ oral contraceptive pills
5. ให้ผู้ป่วยรับประทานเกลือในระดับปกติ ในบางกรณีที่ผู้ป่วยลดเกลือในอาหารมาก (<100 mmol/day) อาจมีผลต่อระดับ โพแทสเซียม, PAC และ PRA ได้ ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำให้รับประทานอาหารตามปกติ
6. ในกรณีที่ได้ทำการเจาะเลือดตรวจฮอร์โมนโดยไม่ได้หยุดยาดังกล่าว หรือไม่สามารถหยุดยาได้ ให้แปลผลด้วยความระมัดระวังตามผลของยานั้นๆต่อระดับฮอร์โมนที่ตรวจ

การตรวจเพื่อยืนยันภาวะ PA (3)

เป็นการตรวจเพื่อยืนยันถึงภาวะ autonomous secretion ของ aldosterone ด้วย dynamic test สามารถทำได้ 4 วิธีคือ saline infusion test, oral-salt loading test, fludrocortisone suppression test และ captopril challenge test ในบางกรณีที่ผู้ป่วยมีลักษณะทางคลินิกที่มี spontaneous hypokalemia PRA ต่ำจนวัดไม่ได้ และ PAC > 20 ng/dL อาจจะเลือกไม่ทำ confirmation test ได้ โดยทั่วไปพบว่าผู้ป่วยที่มีผลการตรวจคัดกรองด้วย ARR ที่ผิดปกติ จะมีความผิดปกติของ confirmatory test ประมาณ 40-50%

- Saline infusion test ทำโดยให้ normal saline solution 2 ลิตร ในอัตรา 500 mL/h เป็นเวลา 4 ชั่วโมงทางหลอดเลือดดำและวัดค่า PAC ก่อนและหลัง โดยพบว่าถ้าทำการทดสอบในท่านั่งจะให้ค่า sensitivity ที่

สูงกว่าท่านอน ถ้า PAC หลัง saline infusion test > 10 ng/dL จะถือว่ายืนยันการวินิจฉัย PA ถ้าค่า PAC < 5 ng/dL ถือว่าไม่มีการหลั่ง aldosterone ที่ผิดปกติ ในกรณีที่ค่าอยู่ระหว่าง 5-10 ng/dL จะถือว่าอยู่ในค่าที่ตัดสินไม่ได้ อย่างไรก็ตามพบว่าค่า PAC ที่ > 6.8 ng/dL จะพอที่จะให้การวินิจฉัยยืนยันได้

- Oral-salt loading test ทำโดยให้ high sodium diet (> 200 mmol หรือ 6 g/วัน) เป็นเวลา 3 วัน หรือให้ NaCl tablet 2 g วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน และยืนยันด้วยการตรวจ urine sodium ให้มากกว่า 200 mmol/ 24 h แล้วทำการตรวจ 24-hr urinary aldosterone เข้าวันที่ 3 ถึงเข้าวันที่ 4 ถ้ามีค่า > 12 ng/ 24 ชั่วโมง ถือว่ายืนยันการวินิจฉัย PA

- Captopril challenge test ทำโดยให้ captopril 25-50 มก. 1 ครั้งทางปาก ให้ทำการตรวจ plasma cortisol, PAC และ PRA ก่อนได้ captopril และที่ 1 และ 2 ชั่วโมงหลังจากนั้น ในคนปกติ PAC จะลดลงมากกว่า 30% ในผู้ป่วย PA จะมีค่า PAC ที่สูงตลอด และค่า PRA ที่ต่ำตลอดการทดสอบ

- Fludrocortisone suppression test ทำโดยให้ fludrocortisone 0.1 มก. ทุก 6 ชั่วโมงเป็นเวลา 4 วัน ในระหว่างนี้ผู้ป่วยต้องได้ โพแทสเซียมทดแทนเพื่อรักษาระดับ โพแทสเซียมให้เกิน 4 mmol/L และรับประทานเกลือให้มากพอที่จะรักษาระดับ 24-hour urinary sodium > 3 mmol/kg/day ในวันที่ 4 ให้ทำการตรวจเลือด PAC ที่ 10.00 น. และ cortisol ที่ 7.00 และ 10.00 น. ในท่านั่ง โดยจะยืนยันการวินิจฉัยเมื่อ PAC > 6 ng/dL โดยที่ PRA < 1 ng/mL/hr และ cortisol ที่ 10.00 น. มีค่าน้อยกว่าค่าที่ 7.00 น.

การวินิจฉัยแยกโรค (subtype differentiation)

ก. Imaging study (28-29)

แนะนำให้ใช้ adrenal protocol CT scan โดยจะเป็น thin-sliced with contrast โดยทั่วไป APA มีขนาด < 2 ซม. และให้ลักษณะเป็น hypo-density lipid-rich adenoma ข้อควรระวังในการแปลผลคือ กรณีที่ก้อนมีขนาดเล็กกว่า 1 cm และในผู้สูงอายุที่มีโอกาสพบ non-functioning adrenal tumor ได้บ่อยขึ้น

การใช้ผลการอ่านด้วย CT/ MRI ของต่อมหมวกไตอาจจะให้ผลที่ไม่ถูกต้องได้ถึง 40% (adrenalectomy ในกรณีที่เป็น bilateral disease 14.6%, ไม่พิจารณาทำ adrenalectomy ในกรณีที่สมควรทำ 19.1% และ adrenalectomy ผิดข้าง 3.9%) ลักษณะทางคลินิกที่จะเพิ่มความมั่นใจในการวินิจฉัย APA คือผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 35 ปี ที่มี spontaneous hypokalemia มีระดับ aldosterone สูงมาก และเห็นก้อนที่มีลักษณะเข้าได้กับ adrenal adenoma ที่ต่อมหมวกไตข้างเดียวที่ชัดเจน

ข. Adrenal venous sampling (AVS) (30-33)

โดยทั่วไปการทำ AVS ถือว่าเป็น gold standard สำหรับการแยกชนิดของ PA ว่าเป็นผลมาจากการหลั่งฮอร์โมน aldosterone ที่ผิดปกติมาจากต่อมหมวกไตข้างเดียว หรือสองข้าง เพื่อที่จะใช้เป็นเครื่องมือในการตัดสินใจการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมหมวกไตออกหนึ่งข้าง (unilateral adrenalectomy) หรือไม่ โดยจะมีข้อบ่งชี้ในการทำเมื่อผลของ adrenal CT scan ไม่สามารถตัดสินได้ชัดเจนว่าเป็น unilateral APA หรือไม่

การทำ AVS ถือว่าเป็นการตรวจวินิจฉัยที่ค่อนข้างยาก ต้องใช้ความชำนาญของแพทย์หลายด้าน ทั้งรังสีแพทย์ (intervention radiologist) และอายุรแพทย์ต่อมไร้ท่อ รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เชื่อถือได้ ผลความสำเร็จและแม่นยำในการตรวจวินิจฉัยจากรายงานต่างๆ ทั่วโลกพบได้ตั้งแต่ 40-100%

ค. วิธีอื่นที่ใช้สำหรับช่วยแยกชนิด

- (6 beta-131 I) iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59) scan หลังจากได้รับ dexamethasone suppression วิธีนี้เป็นการพยายามแสดงความสัมพันธ์ระหว่างก้อนและการทำงานของก้อนในการผลิตฮอร์โมน แต่ไม่สามารถใช้ในกรณีที่มีก้อนมีขนาดน้อยกว่า 1.5 ซม. จึงไม่เป็นที่นิยมใช้
- 11C-metomidate positron emission tomography (PET)-CT scan มี specificity 87% และ sensitivity 76% สำหรับการวินิจฉัย APA ซึ่งอาจจะมีที่ใช้ในอนาคตต่อไป

การรักษา (3)

1. Aldosterone-producing adenoma (APA)

การผ่าตัดต่อมหมวกไตเป็นการรักษาหลัก โดยการทำให้ laparoscopic adrenalectomy ความดันโลหิตของผู้ป่วยจะค่อยๆ ดีขึ้นภายใน 1-6 เดือนหลังผ่าตัด (ในบางรายอาจใช้เวลาถึง 1 ปี) และมีความดันโลหิตเป็นปกติประมาณ 60-70% ในผู้ป่วยที่เป็นมานาน สำหรับในกรณีที่ไม่นาน ผู้ป่วยมักจะมีความดันโลหิตสูงอยู่ แต่จะควบคุมได้ง่ายขึ้น และไม่มี hypokalemia ผู้ป่วยมักจะมีผลลดลงของ eGFR หลังการผ่าตัดประมาณ 15%

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถผ่าตัดได้ หรือไม่ประสงค์จะทำการรักษาด้วยการผ่าตัดสามารถให้ mineralocorticoid antagonist (MRA) ได้โดยสามารถลด left ventricular hypertrophy ได้ใกล้เคียงกัน แต่การรักษาด้วยการผ่าตัดจะลดความดันโลหิตได้ดีกว่า

สำหรับผลการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบว่าผู้ป่วย APA 71 รายที่ทำการผ่าตัด unilateral adrenalectomy และมีการยืนยันการหายขาดจากระดับ plasma aldosterone concentration พบว่า 100% หายจากภาวะ hypokalemia และ 30% หายขาดจากภาวะความดันโลหิตสูง eGFR หลังผ่าตัดลดลง 13.6% (43)

การดูแลผู้ป่วยหลังผ่าตัด ให้หยุดการให้โพแทสเซียมทดแทน และลดยาความดันโลหิตสูงตามความเหมาะสม และตรวจระดับ PAC ก่อนผู้ป่วยกลับบ้าน เพื่อติดตามผลการรักษาด้วยการผ่าตัด ผู้ป่วยควรรับประทานอาหารที่มีปริมาณเกลือที่เพียงพอเพื่อลดการเกิด postoperative hyperkalemia ผู้ป่วยบางราย (ประมาณ 5%) ที่มี persistent hypoaldosteronism อาจต้องได้รับการรักษาด้วย fludrocortisone ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงดังกล่าวได้แก่ผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติตั้งแต่ก่อนผ่าตัด

2. Bilateral adrenal hyperplasia (BAH)

ใช้ spironolactone ซึ่งเป็น MRA ที่มีราคาถูกและมีใช้ในประเทศไทย มีผลข้างเคียงซึ่งมีโอกาสเกิดมากขึ้นตามขนาดของยาที่ใช้ คือ epigastric discomfort, impotence, gynecomastia และ menstrual dysfunction ขนาดที่ใช้ควรเริ่มที่ 12.5-25 มก. วันละครั้งพร้อมอาหาร และสามารถให้ได้ถึง 400 มก.ต่อวัน ผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ spironolactone แนะนำให้ใช้ amiloride หรือ triamterene ซึ่งเป็น K⁺ sparing diuretic ร่วมกับยาความดันโลหิตชนิดอื่นๆ และการให้ โพแทสเซียมทดแทน

สำหรับ eplerenone เป็น specific MRA และมี binding affinity ต่อ androgen receptor เพียง 0.1 % ทำให้ผลข้างเคียงในเรื่อง gynecomastia น้อยลงมาก ขนาดเริ่มต้นคือ 25 มก. วันละสองครั้ง การให้ยา spironolactone และ eplerenone ในผู้ป่วย CKD stage III (eGFR < 60 mL/min/1.73 m²) ให้ระวังการเกิด hyperkalemia

ทั้ง spironolactone และ eplerenone เป็น MRA ที่มีโครงสร้างแบบ steroid ทั้งสองชนิด มีการวิจัยในการรักษา primary hyperaldosteronism และผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะหัวใจวาย พบว่าสามารถลด cardiovascular morbidity และ mortality ได้ แต่ทั้งสองชนิดยังต้องมีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจาก hyperkalemia นอกจากนี้กำลังมีการพัฒนายาในกลุ่ม non-steroidal MRA เช่น aparanone, esaxerenone และ finerenone ซึ่งมีข้อมูลที่สามารถลดความดันโลหิต และมีผลดีต่อ albuminuria และ LVH โดยที่มีผลต่อระดับ โพแทสเซียม ไม่มาก (34)

การรักษาด้วย MRA ในภาวะนี้มีข้อมูลว่าการใช้ PRA เป็นเป้าหมายในการรักษา คือให้ผู้ที่ได้รับยาจนกระทั่งมีระดับ PRA > 1 ng/mL/hr พบว่ามี myocardial infarction, coronary revascularization, ภาวะหัวใจล้มเหลว, โรคหลอดเลือดสมอง และ atrial fibrillation ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีระดับ PRA < 1 ng/mL/hr (46)

มีรายงานที่มีการรักษาภาวะ bilateral PA ด้วย unilateral adrenalectomy พบว่าเมื่อทำการตัดต่อมหมวกไตข้างที่มีการผลิต aldosterone สูงกว่าจากการทำ adrenal vein sampling หรือมีขนาดต่อมหมวกไตที่ใหญ่กว่าจาก CT scan ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดต่อมหมวกไต 1 ข้าง มีระดับ aldosterone ที่ลดลง ระดับ renin สูงขึ้น ใช้ยาลดความดันโลหิตลดลง และในบางรายความดันโลหิตลดลงเป็นปกติโดยไม่ต้องใช้ยารักษา ดังนั้นการรักษาด้วยวิธีนี้อาจจะพิจารณาใช้ในผู้ป่วยบางราย โดยผ่านการพิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง (45)

3. Glucocorticoid remediable aldosteronism (GRA)

ใช้ glucocorticoid รักษาโดยใช้ขนาดที่น้อยที่สุดที่เพียงพอสำหรับการกด HPA axis และพบว่า การใช้ dexamethasone 0.125-0.25 มก.ต่อวัน หรือ prednisolone 2.5-5 มก.ต่อวัน ให้เวลากลางคืน เพียงพอต่อการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ผู้ป่วยควรจำกัด sodium ให้น้อยกว่า 2 กรัมต่อวันเช่นเดียวกับ BAH อาจใช้ spironolactone ในกรณีที่ความดันโลหิตยังสูงอยู่

4. Genetic testing มีข้อบ่งชี้เมื่อผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย PA เมื่ออายุน้อยกว่า 20 ปี หรือ มีประวัติครอบครัวของ PA หรือ มี stroke อายุน้อยกว่า 40 ปี โดยสามารถตรวจ FH-I (GRA) และ FH-III (KCNJ5 mutation)

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาในกรณีที่มีทรัพยากรในการรักษาที่จำกัด

ในบางกรณีที่การส่งตรวจเพื่อการวินิจฉัยภาวะ PA ไม่สามารถทำได้ หรือทำได้ไม่ครบถ้วน อาจจะมีการพิจารณาทำการเลือกการรักษาได้ดังต่อไปนี้

1. เลือกผู้ป่วยที่จะมีโอกาสได้ประโยชน์จากการวินิจฉัย และรักษาได้สูงสุด เพื่อทำการส่งรักษาต่อ ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุน้อย มีความดันโลหิตที่ควบคุมได้ยาก หรือมีระดับโพแทสเซียมที่ต่ำมาก ซึ่งมักจะหมายถึง primary hyperaldosteronism ที่รุนแรง และเกิดผลข้างเคียงทางระบบหัวใจหลอดเลือดได้ การรักษาให้หายขาดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่ไม่ต้องทานยารักษา และลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงต่างๆได้

2. เลือกทำการวินิจฉัยในบางส่วน เช่นเจาะเฉพาะ rennin และ/หรือ aldosterone หรือ ทำการรักษาผู้ป่วยที่สงสัยด้วย MRA ที่มีราคาไม่แพงก่อนได้เลยโดยไม่ต้องทำการวินิจฉัย จนเมื่อผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมได้ด้วยยา หรือเกิดผลข้างเคียงของยาที่ไม่สามารถทนได้ อย่างไรก็ตามต้องระวังผู้ป่วยที่มีโอกาสเป็น adrenocortical carcinoma ไว้ด้วย เช่นพบก้อนที่หมวกไตขนาดใหญ่ หรือมีอาการของ Cushing's syndrome ที่รุนแรงร่วมด้วย

3. ผู้ป่วยที่รับประทานยารักษาอยู่เป็นเวลานานแล้วต้องการทำการวินิจฉัยและเปลี่ยนการรักษาเป็นการผ่าตัดในกรณีของ unilateral PA ก็ยังสามารถทำได้เช่นกันโดยทำการหยุดยาเพื่อการวินิจฉัยดังกล่าวข้างต้น

Mineralocorticoid hypertension (35)

คือกลุ่มอาการที่มีอาการและอาการแสดงจากการกระตุ้นระบบการทำงานของ mineralocorticoid receptor โดยมีความดันโลหิตสูง ร่วมกับ sodium retention และ hypokalemic metabolic alkalosis สาเหตุของกลุ่มอาการนี้สามารถเกิดได้ตั้งแต่การเพิ่มการทำงานของระบบ RAAS ทั้งระบบได้ทุกตำแหน่งได้แก่

1. การกระตุ้น renin ทำให้เกิดกลุ่มอาการของ secondary hyperaldosteronism เช่น renovascular hypertension renin producing tumor
2. การกระตุ้น aldosterone ซึ่งคือ primary hyperaldosteronism
3. การเพิ่มขึ้นของการหลั่ง mineralocorticoid ชนิดอื่นจากต่อมหมวกไต ได้แก่ congenital adrenal hyperplasia ในกลุ่มของ 11 beta hydroxylase deficiency และ 17 alpha hydroxylase deficiency
4. การได้รับยาที่มีผลกระตุ้นต่อ MR เช่น fludrocortisone
5. Glucocorticoid receptor insensitivity/resistance
 - a. Crousos syndrome
 - b. Mifepristone-induced
6. Mineralocorticoid receptor activating mutation (39)
7. การลดลงของการทำงานของ 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase type 2 enzyme ได้แก่
 - a. Apparent mineralocorticoid excess
 - b. Enzyme inhibitor ได้แก่ licorice, grapefruit, carbenoxolone
 - c. Cushing's syndrome โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ectopic ACTH syndrome
8. การเพิ่มขึ้นของการทำงานของ epithelial sodium channel (ENaC) (Liddle's syndrome)

ความเข้าใจในเรื่องของการวินิจฉัยและวินิจฉัยแยกโรคในคนไข้เหล่านี้ ทำให้สามารถทำการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ถูกต้องมากขึ้น ในที่นี้จะกล่าวถึงโรคต่างๆ บางโรคโดยสังเขป

Congenital adrenal hyperplasia (35-36)

เป็นกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติโดยกำเนิดของการสร้างฮอร์โมนในต่อมหมวกไต ซึ่งชนิดที่พบบ่อยที่สุดคือ 21-hydroxylase deficiency แต่ชนิดที่มีอาการของ mineralocorticoid hypertension ได้แก่ 11 beta hydroxylase และ 17 alpha hydroxylase deficiency ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่พบได้ไม่บ่อย ประมาณ 1 ใน 1,000,000

17 alpha hydroxylase deficiency (OMIM 202110) มีความดันโลหิตสูงตั้งแต่เกิดร่วมกับ hypokalemia และ pseudohermaphroditism ในผู้ชาย และทั้งสองเพศจะไม่สามารถเข้าสู่ puberty ได้ ร่วมกับภาวะ adrenal insufficiency ส่วนความดันโลหิตสูงเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ deoxycorticosterone (DOC) ที่สามารถจับกับ MR แล้วให้ผลเดียวกับ aldosterone

11 beta-hydroxylase (OMIM 202010) ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความดันโลหิตสูง hypokalemia และ adrenal insufficiency เหมือนกัน แต่ในผู้หญิงจะมี masculinization และทั้งสองเพศจะมี precocious puberty

การรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถทำได้โดยการให้ glucocorticoid เพื่อไปลดการหลั่ง ACTH หรือให้ยากลุ่ม MRA ร่วมด้วย

Glucocorticoid receptor insensitivity (37-38)

เป็นกลุ่มอาการที่มีการยับยั้งการทำงานของ glucocorticoid receptor ทำให้อาจมีอาการของ adrenal insufficiency แต่จะมีการกระตุ้นย้อนกลับให้มีการหลั่ง ACTH มากขึ้นมากระตุ้นต่อมหมวกไตชั้นนอกส่วนอื่นๆ ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ cortisol และ mineralocorticoid ชนิดอื่นสูงขึ้น จนสามารถไปกระตุ้น mineralocorticoid receptor ได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักจะมีอาการของ adrenal androgen excess ด้วย สามารถพบได้ใน Chrousos syndrome หรือ primary generalized glucocorticoid resistance ที่มี mutation ของ *NR3C1* gene ที่ทำให้เกิดความผิดปกติที่ ligand binding domain หรือ DNA binding domain ของ glucocorticoid receptor หรือ ผู้ป่วยที่ได้รับยา mifepristone ซึ่งเป็น glucocorticoid receptor antagonist

11-beta hydroxysteroid dehydrogenase enzyme deficiency (40-41)

ผู้ป่วยในกลุ่มนี้มีการทำงานของ 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase enzyme ลดลง ทำให้การเปลี่ยน cortisol เป็น inactive metabolite cortisone เกิดขึ้นน้อยลง cortisol ที่เพิ่มขึ้นในเซลล์สามารถกระตุ้น mineralocorticoid receptor ได้เหมือนกับ aldosterone จึงเกิดอาการของ mineralocorticoid hypertension ได้ อาจเกิดจากความผิดปกติของ *HSD11B2* gene ทำให้เกิด apparent mineralocorticoid excess หรือ AME (OMIM 218030) หรือเกิดจากการได้รับยาที่ยับยั้งการทำงานของ enzyme นี้ได้แก่ glycyrrhizic acid ในรากของ licorice หรือ ชะเอม (ขนาดที่รับประทานชะเอมได้โดยปลอดภัยวันละประมาณ 10 มก. ของ glycyrrhizic acid) สาร naringenin ใน grapefruit หรือ ยา carbenoxolone หรือใน Cushing's syndrome ที่มีอาการรุนแรงจนมีปริมาณ cortisol มากจนเกินความสามารถของ enzyme นี้

Liddle's syndrome (42)

เกิดจาก nonsense หรือ frameshift mutation ที่ *SCNN1B* (encoding ENaC beta) และ *SCNN1G* (encoding ENaC gamma) ทำให้ ENaC ค้างอยู่ที่ผิวเซลล์เกิดการไหลกลับของ sodium เข้าสู่ร่างกายตลอดเวลา ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงตั้งแต่อายุน้อย สามารถรักษาได้ด้วย ENaC blocker เช่น amiloride หรือ triamterene

สรุป

Mineralocorticoid hypertension เป็นกลุ่มอาการที่เกิดจากการที่มี mineralocorticoid excess ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงจากการที่มีการกระตุ้นการทำงานของ mineralocorticoid receptor มากกว่าปกติ อาการแสดงทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีอาการชัดเจนจะมาด้วย hypertension with hypokalemic metabolic alkalosis โดยที่โรคที่พบได้บ่อยที่สุดคือ primary hyperaldosteronism แต่ก็มีอีกหลายสาเหตุที่สามารถให้อาการคล้ายคลึงกันได้ ผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตสูงจากการคั่งของเกลือโซเดียมและผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยตรง ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะพบว่ามีความดันโลหิตสูงและอัตราการตายจากระบบหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั่วไปที่มีระดับความดันโลหิตเท่าๆ กัน นอกจากนี้เป็นภาวะที่พบได้บ่อยพอสมควรคือ พบได้ 5-10% ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั่วไป จึงมีความสำคัญในการวินิจฉัยภาวะนี้ เพราะมีการรักษาจำเพาะต่อโรค ทำให้ผลการควบคุมความดันโลหิตดีขึ้น สามารถลดจำนวนยาที่ใช้รักษาความดันโลหิตสูง ทำให้ระดับโพแทสเซียมเป็นปกติและมีผลดีต่อการทำงานของระบบหัวใจและไต

เอกสารอ้างอิง

1. Young WF. Endocrine Hypertension. In: Williams textbook of endocrinology 12th edition. W.B. Saunders 2011. 545-77.
2. Carey RM, Padia SH. Primary mineralocorticoid excess syndrome and hypertension. In Jameson JL, De Groot LJ. Editors. Endocrinology 6th edition; Saunders. 2010. P 1959-79.
3. Funder JW1, Carey RM1, Mantero F. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(5):1889-916.
4. Mulatero P, Monticone S, Rainey WE. Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(2):104-12.
5. Gomez-Sanchez CE1, Oki K. Minireview: potassium channels and aldosterone dysregulation: is primary aldosteronism a potassium channelopathy? Endocrinology. 2014;155(1):47-55.
6. Young WF Jr. Endocrine hypertension: then and now. Endocr Pract. 2010;16(5):888-902.
7. Hermidorff MM, de Assis LV, Isoldi MC. Genomic and rapid effects of aldosterone: what we know and do not know thus far. Heart Fail Rev. 2017;22(1):65-89.
8. Ferrario CM, Schiffrin EL. Role of mineralocorticoid receptor antagonists in cardiovascular disease. Circ Res. 2015 Jan;116(1):206-13.
9. Cole TJ, Young MJ. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor null mice: informing cell-type-specific roles. J Endocrinol. 2017; 234(1):T83-92.
10. Korah HE, Scholl UI. An Update on Familial Hyperaldosteronism. Horm Metab Res. 2015; 47(13):941-6.
11. Dluhy RG, Lifton RP. Glucocorticoid-remediable aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(12):4341-4.
12. Scholl UI, Stölting G, Nelson-Williams C. Recurrent gain of function mutation in calcium channel CACNA1H causes early-onset hypertension with primary aldosteronism. Elife. 2015;4:e06315.
13. Reimer EN, Walenda G, Seidel E, Scholl UI. CACNA1H (M1549V) Mutant Calcium Channel Causes Autonomous Aldosterone Production in HAC15 Cells and Is Inhibited by Mibefradil. Endocrinology. 2016;157(8):3016-22.

14. Gomez-Sanchez CE. Channels and pumps in aldosterone-producing adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1152-6.
15. Vaidya A, Hamrahian AH, Auchus RJ. Genetics of primary aldosteronism. *Endocr Pract.* 2015; 21(4):400-5.
16. Lenzi L, Rossi GP. The molecular basis of primary aldosteronism: from chimeric gene to channelopathy. *Curr Opin Pharmacol.* 2015;21:35-42.
17. Zennaro MC, Boukroun S, Fernandes-Rosa F. An update on novel mechanisms of primary aldosteronism. *J Endocrinol.* 2015;224(2):R63-77.
18. Scholl UI, Goh G, Stölting G. Somatic and germline CACNA1D calcium channel mutations in aldosterone-producing adenomas and primary aldosteronism. *Nat Genet.* 2013;45(9):1050-4.
19. Beuschlein F, Boukroun S, Osswald A. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nat Genet.* 2013;45(4):440-4, 444e1-2.
20. Gomez-Sanchez CE, Kuppusamy M, Gomez-Sanchez EP. Somatic mutations of the ATP1A1 gene and aldosterone-producing adenomas. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408:213-9.
21. Jonsdottir G, Gudmundsson J, Birgisson G. Primary aldosteronism: from case detection to histopathology with up to 6 years of follow-up. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(4):424-30.
22. Monticone S, Burrello J, Tizzani D. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(14):1811-20.
23. Loh KC, Koay ES, Khaw MC. Prevalence of primary aldosteronism among Asian hypertensive patients in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2854-9.
24. Widimsky J Jr, Sindelka G, Haas. Impaired insulin action in primary hyperaldosteronism. *Physiol Res.* 2000; 49(2):241-4.
25. Funder JW, Carey RM, Fardella C. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3266-81.
26. Rossi GP. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40(2):313-32.
27. Hannemann A, Wallaschofski H. Prevalence of primary aldosteronism in patient's cohorts and in population-based studies—a review of the current literature. *HormMetab Res.* 2012;44:157–62.
28. Kempers MJ, Lenders JW, van Outheusden L. Systematic review: diagnostic procedures to differentiate unilateral from bilateral adrenal abnormality in primary aldosteronism. *Ann Intern Med.* 2009;151(5):329-37.
29. Mulatero P, Bertello C, Rossato D. Roles of clinical criteria, computed tomography scan, and adrenal vein sampling in differential diagnosis of primary aldosteronism subtypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1366–71.
30. Vonend O, Ockenfels N, Gao X. Adrenal venous sampling: evaluation of the German Conn's registry. *Hypertension.* 2011;57:990–5.
31. Rossi GP, Pitter G, Bernante P. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens.* 2008; 26:989–97.
32. Reardon MA, Angle JF, Abi-Jaoudeh N. Intraprocedural cortisol levels in the evaluation of proper catheter placement in adrenal venous sampling. *J Vasc Interv Radiol.* 2011; 22:1575–80.

33. Umakoshi H, Tanase-Nakao K, Wada N. Importance of contralateral aldosterone suppression during adrenal vein sampling in the subtype evaluation of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015; 83:462–7.
34. Kolkhof P, Bäracker L. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor antagonists: 60 years of research and development. *J Endocrinol*. 2017;234(1):T125-40.
35. Sabbadin C, Armanini D. Syndromes that Mimic an Excess of Mineralocorticoids. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23(3):231-5.
36. Bulsari K1, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Endocrine*. 2017;55(1):19-36.
37. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Primary generalized familial and sporadic glucocorticoid resistance (Chrousos syndrome) and hypersensitivity. *Endocr Dev*. 2013; 24:67-85.
38. Nicolaides NC, Charmandari E. Chrousos syndrome: from molecular pathogenesis to therapeutic management. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(5):504-14.
39. Zennaro MC, Fernandes-Rosa F. 30 YEARS OF THE MINERALOCORTICOID RECEPTOR: Mineralocorticoid receptor mutations. *J Endocrinol*. 2017;234(1):T93-106.
40. Ferrari P, Lovati E, Frey FJ. The role of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human hypertension. *J Hypertens*. 2000;18(3):241-8.
41. Størmer FC1, Reistad R, Alexander J. Glycyrrhizic acid in liquorice--evaluation of health hazard. *Food Chem Toxicol*. 1993;31(4):303-12.
42. Yang KQ1, Xiao Y1, Tian T. Molecular genetics of Liddle's syndrome. *Clin Chim Acta*. 2014; 436:202-6.
43. Wasita Warachit, Taywin Atikankul, Natnicha HOUNGNGAM, Sarat Sunthornyothin. Prevalence of Somatic KCNJ5 Mutations in Thai Patients With Aldosterone-Producing Adrenal Adenomas. *J Endocr Soc*. 2018 Aug 22;2(10):1137-1146
44. Michael Stowasser, Martin Wolley, Aihua Wu, Richard D Gordon, Julia Schewe, Gabriel Stölting. Pathogenesis of Familial Hyperaldosteronism Type II: New Concepts Involving Anion Channels. *Curr Hypertens Rep*. 2019 Apr 4;21(4):31.
45. Gregory L Hundemer , Anand Vaidya. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The role of surgical adrenalectomy in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2020 Dec;183(6):R185-R196
46. Gregory L Hundemer, Gary C Curhan, Nicholas Yozamp, Molin Wang, Anand Vaidya. Cardiometabolic outcomes and mortality in medically treated primary aldosteronism: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jan;6(1):51-59.

บทที่ 18

Pheochromocytoma and Paraganglioma (PPGL)

รศ. นพ. ธาดา คุณาวิศรุต

1. บทนำ
2. ระบาดวิทยา
3. อาการและอาการแสดงทางคลินิก
4. การวินิจฉัย
5. การรักษา
6. การรักษา PPGL ในภาวะพิเศษ

1. บทนำ

เนื้องอกที่สามารถหลั่ง catecholamine และเกิดมาจาก chromaffin cell กำเนิดมาจาก 2 แหล่ง ได้แก่ adrenal medulla เรียกว่า Pheochromocytoma และจาก sympathetic ganglia เรียกว่า paraganglioma ทั้ง 2 ชนิดรวมเรียกว่า Pheochromocytoma paraganglioma (PPGL)

2. ระบาดวิทยา

Pheochromocytoma และ paraganglioma (PPGL) เป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูงประมาณ ร้อยละ 0.2⁽¹⁾ มักเกิดในช่วงอายุ 30-49 ปี พบในเพศหญิงและชายใกล้เคียงกัน⁽²⁾ ร้อยละ 40 ของ PPGL เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ผู้ป่วยที่เป็น pheochromocytoma ชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรม มักเกิดในอายุน้อยกว่าที่ไม่ได้ถ่ายทอดทางพันธุกรรม (Sporadic) สำหรับการตรวจหาโรคทางพันธุกรรมจะกล่าวต่อไป

3. อาการและการแสดงทางคลินิก

อาการจำเพาะของ PPGL ประกอบด้วย 3 อย่างคือ ปวดศีรษะ เหงื่อออก และ หัวใจเต้นเร็ว อาการเหล่านี้มักเป็นครั้งคราว (paroxysm) และมักเกิดร่วมกับขณะที่มีความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามส่วนมากมักมีอาการไม่ครบทั้ง 3 ประการ ผู้ป่วยส่วนมากมักมีความดันโลหิตสูงเป็นครั้งคราวหรือสูงตลอด บางรายมีความดันโลหิตสูงในช่วงที่ทำหัตถการ การผ่าตัด หรือได้รับยาบางชนิด เช่น Beta blockers, Tricyclic antidepressants, Corticosteroid, Metoclopramide หรือ Monoamine oxidase inhibitors อย่างไรก็ตามร้อยละ 5-15 ของผู้ป่วยอาจมีความดันโลหิตปกติ

อาการที่พบได้ไม่บ่อยใน PPGL ได้แก่ orthostatic hypotension (เป็นผลมาจาก plasma volume ที่ต่ำ) มองไม่ชัด, น้ำตาลในเลือดสูง บางรายมาด้วยอาการของ pulmonary edema ซึ่งเป็นผลจาก stress induced (takotsubo) cardiomyopathy เป็นต้น

4. การวินิจฉัย

การวินิจฉัยประกอบด้วย 3 ขั้นตอนคือ การตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจทางรังสี และการตรวจทางพันธุกรรม การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการทำใน 2 กรณีหลักๆคือ

1. ผู้ป่วยมีอาการเข้าได้กับ PPGL ได้แก่ ปวดศีรษะ เหงื่อออกมาก และ หัวใจเต้นเร็ว โดยอาจจะมีหรือไม่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยก็ได้ หรือผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงตั้งแต่อายุน้อย หรือเป็นความดันโลหิตสูงที่ควบคุมยาก (resistant hypertension) หรือมีประวัติครอบครัวเป็น PPGL

2. Adrenal incidentaloma ไม่ว่าจะมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยก็ตาม โดยเฉพาะอย่างยิ่ง adrenal incidentaloma ที่มีลักษณะ เป็น lipid-poor (unenhanced CT attenuation มากกว่า 10 Hounsfield unit)

การตรวจทางห้องปฏิบัติการประกอบด้วย การตรวจ plasma fractionated metanephrines (metanephrine และ normetanephrine) และ การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อตรวจ fractionated metanephrines (metanephrine และ normetanephrine) และเก็บ creatinine ร่วมด้วย (เพื่อยืนยันว่าเก็บปัสสาวะครบ) อย่างไรก็ตามมียาบางชนิดอาจทำให้ผลตรวจสูงกว่าความจริง ได้แก่ Tricyclic antidepressants, Levodopa, Amphetamines, Buspirone และ Antipsychotic ส่วนมาก รวมทั้ง Reserpine ดังนั้นควรหยุดยาดังกล่าว 1-2 สัปดาห์แล้วจึงตรวจทางห้องปฏิบัติการ อย่างไรก็ตามยาบางชนิดอาจไม่สามารถหยุดได้เนื่องจากอาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย เช่น antipsychotic drugs ในกรณีดังกล่าวควรส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยไม่ต้องหยุดยา หากพบว่าสูงควรส่งการตรวจทางรังสีเพื่อยืนยันการวินิจฉัย สรุปยาที่รบกวนการตรวจทางห้องปฏิบัติการดังตารางที่ 1⁽³⁾ วิธีการตรวจ plasma fractionated metanephrines ที่ถูกต้องตรวจโดยให้ผู้ป่วยนอนราบอย่างน้อย 30 นาที สำหรับการตรวจ 3-methoxytyramine (ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ Dopamine) จะส่งตรวจในกรณีที่สงสัย paraganglioma หรือ PPGL ที่มีการกระจาย ก่อนส่งตรวจ 3-methoxytyramine ควรอดอาหารก่อนตรวจ เพราะอาหารบางชนิดอาจมีผลต่อผลตรวจ

ระดับที่ถือว่าให้ผลการตรวจเป็นบวก ได้แก่ สูงกว่าค่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากค่าสูงเกิน 2-3 เท่า ยิ่งสนับสนุนว่าเป็น PPGL ในกรณีที่สูงไม่เกินระดับดังกล่าว แต่มีฮอร์โมนหลายตัวสูงร่วมกัน เช่นสูงทั้ง normetanephrine และ metanephrine ถึงแม้จะสูงไม่มากก็ถือว่าผิดปกติเช่นกัน เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการให้ผลบวกให้ตรวจทางรังสีเพิ่มเติม ร้อยละ 85 ของผู้ป่วยมีเนื้องอกที่ต่อมหมวกไต และร้อยละ 15 มีเนื้องอกนอกต่อมหมวกไต ในรายที่เนื้องอกอยู่นอกต่อมหมวกไต พบว่า ร้อยละ 75 อยู่บริเวณ superior และ inferior abdominal paraaortic ร้อยละ 15 พบที่ กระเพาะปัสสาวะและ ร้อยละ 10 ที่ช่องอก⁽⁴⁾

ตารางที่ 1 ยาที่รบกวนการตรวจทางห้องปฏิบัติการ⁽³⁾

ยา	พลาสมา		ปัสสาวะ	
	NMN	MN	NMN	MN
Acetaminophen	++	-	++	-
Labetalol	-	-	++	++
Sotalol	-	-	++	++
Alpha-methyl dopa	++	-	++	-
Tricyclic antidepressant	++	-	++	-
Buspirone	-	++	-	++
Phenoxymethamine	++	-	++	-
MAO-inhibitors	++	++	++	++
Sympathomimetics	+	+	+	+
Cocaine	++	+	++	+
Sulfasalazine	++	-	++	-
Levodopa	+	+	++	+

NMN = Normetanephrine, MN = Metanephrine

การตรวจทางรังสีแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ

1. การตรวจทางรังสีวินิจฉัย ได้แก่ CT หรือ MRI ทั้ง 2 วิธีมีความไวร้อยละ 80-100 ในอดีตพบว่าการได้สารทึบรังสีอาจทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นและเกิดอันตรายได้ แต่ปัจจุบันสารทึบรังสีใช้เป็น low osmolar ซึ่งปลอดภัยในผู้ป่วยที่เป็น PPGL ถึงแม้จะยังไม่ได้รับยา Alpha blockers ก็ตาม ดังนั้นจึงแนะนำ CT เป็นการตรวจลำดับแรกสำหรับ MRI ใช้ในกรณีที่สงสัย paraganglioma ที่มีการแพร่กระจาย และในกรณีที่สงสัยว่าเป็น paraganglioma ที่บริเวณ ฐานกะโหลกศีรษะ หรือ ลำคอ⁽³⁾

2. การตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์ ได้แก่การตรวจ metaiodobenzylguanidine (MIBG) มีประโยชน์ในกรณีที่ตรวจด้วย CT หรือ MRI แล้วไม่พบแต่ยังสงสัยว่าอาจจะเป็น PPGL (ซึ่งพบได้ไม่มาก ในกรณีนี้แนะนำให้วัดระดับ Chromogranin ในเลือดร่วมด้วยเพื่อใช้ติดตามการรักษาในกรณีที่เป็น PPGL จริง)⁽⁵⁾ และยังมีประโยชน์ในกรณีมีเนื้องอกหลายก้อน เช่นใน paraganglioma หรือ สงสัยว่าเนื้องอกแพร่กระจาย เช่นขนาดมากกว่า 10 ซม. หรือกรณีที่กลับเป็นซ้ำ เนื่องจากการตรวจทางเวชศาสตร์นิวเคลียร์สามารถตรวจการแพร่กระจายของโรคได้ ดังนั้นในบางคำแนะนำ จึงให้ตรวจ MIBG ในกรณีที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกระจายของโรค ได้แก่ ขนาดเนื้องอกมากกว่า 5 ซม. หรือเป็น Paraganglioma หรือ มีความผิดปกติที่ SDHB ยีน หรือ มีระดับ plasma 3-methoxytyramine มากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ⁽⁶⁾ อย่างไรก็ตามยาบางชนิดอาจทำให้ MIBG ให้ผลลบลง ได้แก่

1. Sympathomimetics

2. ยายับยั้งการเคลื่อนที่ของ catecholamines ซึ่งเคลื่อนที่ผ่านทาง Norepinephrine transporter เช่น cocaine หรือ Tricyclic antidepressants

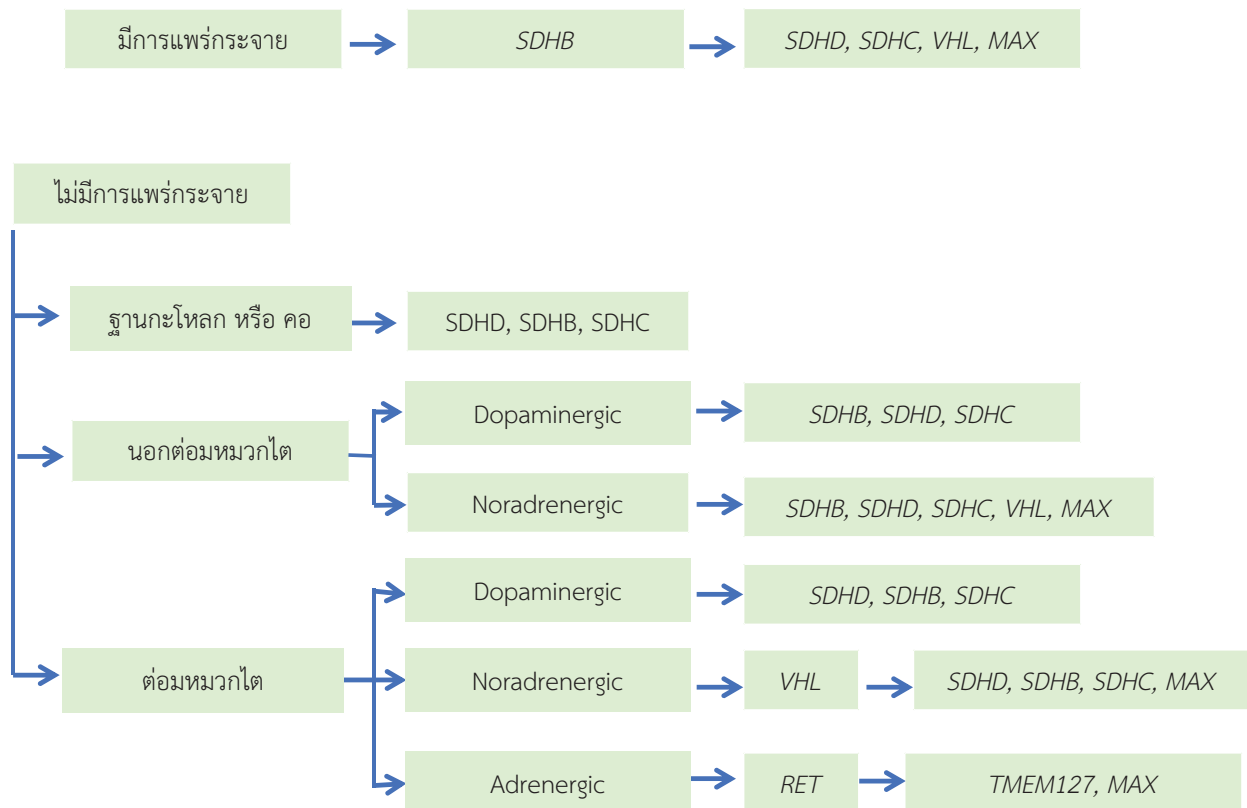
3. Calcium channel blockers

4. Beta-blockers ที่มีฤทธิ์ยับยั้งทั้ง Alpha- และ Beta- adrenergic เช่น Labetalol ดังนั้นหากได้ยาดังกล่าวควรหยุดยาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ นอกจากนี้ MIBG อาจให้ผลลบในกรณีที่เนื้องอกที่ตายแล้ว (necrotic tumors)

การตรวจทางพันธุกรรม เนื่องจากร้อยละ 40 ของ PPGL เป็นโรครวมพันธุ ดังนั้นจึงควรส่งตรวจพันธุกรรมทุกรายที่เป็น PPGL โดยเลือกส่งทางพันธุกรรมตามลักษณะโรครวมที่ผู้ป่วยแสดงออกด้วย โดยโรคทางพันธุกรรมที่พบบ่อยดังตารางที่ 2 ในกรณีที่ไม่มีลักษณะดังกล่าว อาจพิจารณาตรวจตาม การแพร่กระจายของโรค ตำแหน่งของเนื้องอก และชนิดของสารที่เนื้องอกหลั่ง ดังรูปที่ 1⁽³⁾

ตารางที่ 2 โรคทางพันธุกรรมที่มักเกิดร่วมกับ PPGL และลักษณะของโรค

โรค	สิ่งที่พบร่วม
Multiple endocrine neoplasia ชนิด 2A (MEN2A)	มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Medullary, primary hyperparathyroidism และ cutaneous lichen amyloidosis
Multiple endocrine neoplasia ชนิด 2B (MEN2B)	มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Medullary, mucocutaneous neuroma, skeletal deformities, โรค Hirschprung
von-Hippel-Lindau	Hemangioblastoma, retinal angioma, clear cell renal cell carcinoma, pancreatic neuroendocrine tumor, endolymphatic sac tumor ของหูชั้นกลาง
Neurofibromatosis type1	Neurofibroma, Café-au-lait จำนวนมาก, iris hamatoma (Lisch nodule), axillary และ inguinal freckling



รูปที่ 1 การตรวจทางพันธุกรรมในกรณีที่ไม่มีเข้ากับโรคใดโรคหนึ่ง⁽³⁾

5. การรักษา

5.1 ก่อนผ่าตัด

วัตถุประสงค์ของการให้ยาลดความดันโลหิต เพื่อ ลดอาการ ควบคุมความดันโลหิต และป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดทั้งในช่วงก่อนผ่าตัดและขณะผ่าตัด ด้วยวัตถุประสงค์ดังกล่าวยาที่ควรเลือกใช้เป็นลำดับแรกคือ ยาในกลุ่ม Alpha-blockers โดยสามารถใช้ได้ทั้งชนิด selective และ non-selective การให้ยา Alpha-blockers บางตัวเช่น Phenoxybenzamine อาจทำให้เกิดหัวใจเต้นเร็วตามมา ทั้งนี้เป็นผลจากการที่ไปยับยั้งบริเวณ presynaptic alpha2 adrenergic receptor แนะนำให้ใช้ Phenoxybenzamine มากกว่า Alpha-blockers ตัวอื่นเนื่องจากมีประสบการณ์การใช้มากกว่า อย่างไรก็ตาม Phenoxybenzamine ไม่มีในประเทศไทย จึงมีการใช้ Alpha-blockers ตัวอื่นแทนที่นิยมใช้ได้แก่ Doxazosin ซึ่งเป็น selective alpha-1 blocker ซึ่งเกิด หัวใจเต้นเร็วน้อยกว่า มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่าง phenoxybenzamine และ doxazosin (การศึกษา PRESCRIPT) พบว่าการให้ยาทั้ง 2 ชนิดมีประสิทธิภาพในการควบคุมความดันโลหิตขณะผ่าตัดไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้ phenoxybenzamine มี hemodynamic instability น้อยกว่า⁽⁷⁾

การให้ยา Alpha-blockers ควรให้อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนผ่าตัดเพื่อมีเวลาเพียงพอที่จะเตรียมให้ความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจอยู่ในระดับที่เหมาะสม ในกรณีที่ให้ยา Doxazosin ในขนาด 32 มก. ต่อวันแล้วยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ สามารถให้ยาในกลุ่ม Calcium channel blockers เพิ่มเข้าไป ส่วนกรณีที่จะใช้ Calcium channel blockers เพียงอย่างเดียวในผู้ป่วย PPGL อาจเลือกใช้ในกรณีที่ให้ Alpha-blockers แล้วเกิด orthostatic hypotension อย่างรุนแรง หรือกรณีที่ความดันโลหิตก่อนผ่าตัดปกติหรือสูงเพียงเล็กน้อย⁽³⁾

การรักษาหัวใจเต้นเร็วซึ่งเกิดได้บ่อยหลังจากให้ Alpha-blockers ทำได้โดยการให้ Beta-blockers แต่ต้องให้ Beta-blockers เมื่อให้ Alpha-blockers ไปสักระยะหนึ่ง มิเช่นนั้น catecholamine ที่สูงจะไปจับกับ alpha adrenergic receptor ทำให้เส้นเลือดหดตัว และเกิด pheochromocytoma crisis ได้ Beta-blockers สามารถเลือกได้ทั้งชนิดที่เป็น Beta-1 selective และ non-selective

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาที่ดีที่จะกำหนดระดับความดันโลหิต และ อัตราการเต้นของหัวใจที่เหมาะสม อย่างไรก็ตามมีคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญดังนี้

ในทำนอง ความดันโลหิตที่เหมาะสมไม่ควรเกิน 130/80 มม.ปรอท. และอัตราการเต้นของหัวใจควรอยู่ระหว่าง 60-70 ครั้งต่อนาที

ในทำนอง ความดันซิสโตลิกควรมากกว่า 90 มม.ปรอท. ทั้งนี้เป็นผลจากการศึกษาที่พบว่าหากความดันซิสโตลิกในทำนองน้อยกว่า 90 มม.ปรอท จะเกิด hemodynamic instability มากกว่า ส่วนอัตราการเต้นของหัวใจควรอยู่ระหว่าง 70-80 ครั้งต่อนาที

ขนาดยาเริ่มต้น และ ขนาดสูงสุด แสดงในตารางที่ 3⁽³⁾

นอกจากนี้ยังควรให้รับประทานอาหารที่มีปริมาณเกลือสูงและให้ดื่มน้ำปริมาณมาก ๆ เพื่อแก้ไขภาวะ catecholamine induced blood volume contraction เพื่อป้องกันการเกิดความดันโลหิตต่ำเมื่อนำเนื้องอกออก โดยอาจให้ น้ำเกลือ (normal saline) 1-2 ลิตร ก่อนผ่าตัด 24 ชม.

สำหรับยาที่ควรหลีกเลี่ยง เพราะอาจทำให้เกิด pheochromocytoma crisis ได้แก่ Dopamine receptor antagonist (เช่น metoclopramide) Sympathomimetics (เช่น ephedrine) Beta-blockers ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว Opioid (เช่น morphine หรือ tramadol) Tricyclic antidepressants, Serotonin reuptake inhibitors (เช่น fluoxetine), Monoamine oxidase inhibitors และ Corticosteroids ในกรณีที่หลีกเลี่ยงยาดังกล่าวไม่ได้ ต้องให้ยาดังกล่าวหลังจากให้ยา Alpha-blockers ระยะเวลาหนึ่ง

ตารางที่ 3 ยาและวิธีการใช้ใน PPGL⁽³⁾

ยา	เวลาที่เริ่ม	ขนาดเริ่มต้น	ขนาดสูงสุด
Doxazosin	10-14 วันก่อนผ่าตัด	2 มก.ต่อวัน	32 มก.ต่อวัน
Nifedipine	ให้เมื่อ Alpha-blockers	30 มก.ต่อวัน	60 มก.ต่อวัน
Amlodipine	ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้	5 มก.ต่อวัน	10 มก.ต่อวัน
Propranolol	หลังจากให้ Alpha-blockers	20 มก. 3 เวลา	40 มก. 3 เวลา
Atenolol	อย่างน้อย 3-4 วัน	25 มก.ต่อวัน	50 มก.ต่อวัน

5.2 ขณะผ่าตัด

ความดันโลหิตอาจต่ำลงทันทีในช่วงที่นำก้อนออกหรือช่วงที่หนีบเส้นเลือดดำของเนื้องอกซึ่งจะทำให้ ระดับ Catecholamine ต่ำลงทันที ทำให้เกิดเส้นเลือดขยายตัว ดังนั้นต้องมีการประสานงานกันที่ดีระหว่างศัลยแพทย์ และวิสัญญีแพทย์ อย่างไรก็ตามหากเกิดภาวะความดันต่ำ (Mean arterial pressure น้อยกว่า 60 มม.ปรอท) รักษาโดยตามลำดับขั้นดังนี้

ขั้นที่ 1 ให้สารน้ำ ส่วนในกรณีที่ตัดต่อหมวกไตทั้ง 2 ข้าง ต้องให้ Hydrocortisone 200 มก. ใน 24 ชม.

ขั้นที่ 2 Phenylephrine 100 มก.

ขั้นที่ 3 Norepinephrine 0.05-0.1 มก./กก./นาที่

ขั้นที่ 4 Terlipressin 1-3 มก. หรือ Ephedrine 5 มก.

นอกจากนี้ควรเลือกยาระงับความรู้สึกให้เหมาะสมตามตารางที่ 4⁽⁸⁾

ตารางที่ 4 การให้ยาระงับความรู้สึก ยาที่ปลอดภัยและไม่ปลอดภัย⁽⁸⁾

กลุ่มยา	ยาที่ปลอดภัย	ยาที่ไม่ปลอดภัย
Sedative-hypnotic agents ชนิด Inhalation	Sevoflurane, Isoflurane, Enflurane และ Nitrous oxide	Halothane และ Desflurane
Sedative-hypnotic agents ชนิด Intravenous	Propofol, Etomidate และ Dexmedetomidine	Ketamine และ Thiopental
Neuromuscular blocking agents	Rocuronium, Vecuronium	Succinylcholine, Pancuronium, Atracurium, Tobucurarine, Mivacurium, Cisatracurium
Anxiolytic agents	Midazolam, Lorazepam และ Diazepam	
Analgesic agents	Fentanyl, Sufentanil, Alfentanil และ Remifentanil	Morphine, Hydromorphone และ Pethidine
Antiemetic agents	Ondansetron	Metoclopramide, Domperidone และ Haloperidol
ยาอื่น ๆ		Ephedrine และ atropine

5.3 หลังผ่าตัด แบ่งการติดตามเป็น 2 ช่วง ได้แก่

5.3.1 ระยะสั้น หลังผ่าตัดควรวัดความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และ ระดับน้ำตาลในเลือด เพราะอาจเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำได้ประมาณ ร้อยละ 4.2-43 สาเหตุจาก Catecholamines ทำให้ระดับน้ำตาลสูงขึ้น หลายกลไกได้แก่ ยับยั้งการหลั่งอินซูลิน (จากการกระตุ้น Alpha-2) กระตุ้นการหลั่ง glucagon (จากการกระตุ้น Alpha-1) และมีการกระตุ้นการเกิด glycogenolysis, gluconeogenesis และ aerobic glycolysis (ผ่านการกระตุ้น Beta-2) ดังนั้นในผู้ป่วยบางรายก่อนผ่าตัดจะมีน้ำตาลในเลือดสูง หลังผ่าตัดจะทำให้ระดับ Catecholamines ในเลือดลดลงอย่างรวดเร็วทำให้ระดับอินซูลินในเลือดเพิ่มขึ้น ร่วมกับปริมาณ Glycogen ที่มีอยู่น้อยทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำได้ง่าย จึงควรมีการติดตามระดับน้ำตาลในช่วง 24 ชั่วโมงแรกอย่างใกล้ชิด และควรมีการตรวจติดตามเพื่อยืนยันว่าหายจาก PPGL โดยตรวจ plasma หรือ urine fractionated metanephrines หรือ สารที่เพิ่มขึ้นในตอนแรกเมื่อวินิจฉัย โดยให้ตรวจในช่วง 2-6 สัปดาห์หลังผ่าตัด และตรวจทางรังสี 3 เดือนหลังผ่าตัดในผู้ป่วยที่ระดับ metanephrine, normetanephrine หรือ 3-methoxytyramine ยังสูงหลังผ่าตัด และในผู้ป่วยที่ระดับ metanephrine, normetanephrine หรือ 3-methoxytyramine ปกติหรือไม่ได้วัดก่อนผ่าตัด

5.3.2 ระยะยาว ควรมีการติดตามการรักษาเป็นเวลอย่างน้อย 10 ปี ในผู้ป่วยทุกรายที่เป็น PPGL เพื่อติดตามการเกิดซ้ำ หรือกระจายไปอวัยวะอื่นหรือไม่ ในผู้ที่ความเสี่ยงสูงได้แก่ผู้ป่วยที่เป็นโรคพันธุกรรม เนื้องอกขนาดใหญ่ หรือเป็น paraganglioma ควรติดตามการรักษาตลอดชีวิต สำหรับวิธีติดตาม แนะนำให้ตรวจระดับ metanephrine, normetanephrine และ 3-methoxytyramine จากเลือดหรือปัสสาวะทุกปี ถึงแม้จะไม่มี ความดันโลหิตสูงหรือไม่มีอาการอย่างอื่นก็ตาม เนื่องจากความไวของอาการดังกล่าวค่อนข้างต่ำ และแนะนำให้ตรวจภาพรังสีทุก 1-2 ปี ในผู้ป่วยที่ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการให้ผลเป็นลบ⁽⁵⁾

6. การรักษา PPGL ในภาวะพิเศษ

6.1 มะเร็ง (Malignant PPGL) ⁽⁶⁾

คำจำกัดความของ PPGL ที่เป็นมะเร็งคือการที่มีการกระจายของ chromaffin เซลล์ไปยังอวัยวะที่ไม่มี chromaffin เซลล์อยู่ ตำแหน่งที่มีการกระจายไปอยู่ได้แก่ ต่อมไทมัส หลอด ปอด ตับ และปอด ควรตรวจ FDG PET/CT ตั้งแต่อีก่อนผ่าตัดในกรณีที่น่าสงสัยว่ามีการกระจายของโรค หรือในคนที่ เป็น paraganglioma หรือในรายที่เป็น pheochromocytoma แต่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ 3-methoxytyramine และในผู้ป่วยที่มี germline mutation ของ SDHB ยีน

การรักษา มะเร็ง PPGL ต้องคำนึงถึงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยร่วมด้วย เพราะการรักษาบางอย่างอาจมีผลข้างเคียงจากการรักษาได้ และส่วนมากรักษาไม่หายขาด ทางเลือกของการรักษามี 5 แนวทาง คือ ติดตามและเฝ้ารอรักษาเฉพาะบริเวณที่มีโรค รักษาด้วย Radionuclide เคมีบำบัด และ การรักษามุ่งเป้า

1. การติดตามและเฝ้ารอ เหมาะสำหรับกรณีที่ ไม่มีอาการจากมะเร็ง และ ปริมาณมะเร็งไม่มาก ในกรณีนี้อาจพิจารณาให้ Alpha-blockers เพื่อรักษาความดันโลหิตสูง

2. รักษาเฉพาะบริเวณที่มีโรค ได้แก่การผ่าตัดเพื่อลดขนาดก้อน (ถ้าทำได้) เพราะทำให้อาการของผู้ป่วย และการพยากรณ์โรคดีขึ้น นอกจากนี้ยังพิจารณาการรักษาเฉพาะที่ เช่น ฉายแสง, Radiofrequency ablation หรือ chemoembolization อย่างไรก็ตามถึงแม้จะเป็นการรักษาเฉพาะที่ แต่ก็มีโอกาสเกิดความดันโลหิตสูงขึ้นขณะ

ทำการรักษาได้ จึงควรเตรียมผู้ป่วยก่อนการรักษา เช่นการให้ Alpha-blockers

3. รักษาด้วย Radionuclide ได้แก่การให้ ^{131}I MIBG ให้ในรายที่ไม่สามารถรักษาเฉพาะที่ได้ และมีอาการเป็นมากขึ้น หรือ มะเร็งมีขนาดใหญ่ ปัจจุบันยังมีการใช้ somatostatin analogue ติดกับ isotope ที่จะไปแผ่รังสีทำลายมะเร็ง ทั้งนี้อาศัยหลักการที่ว่า มากกว่าร้อยละ 80 ของ PPGL สามารถตรวจด้วย ภาพถ่ายที่ใช้ somatostatin ได้ อย่างไรก็ตามการรักษาด้วย Radionuclide มีข้อจำกัดคือไม่สามารถให้ได้หลายครั้ง เนื่องจากปริมาณเกินขนาด

4. เคมีบำบัด ใช้ในกรณีที่ PPGL ไม่จับกับ Radionuclide และมีอาการ ยาที่ใช้ได้แก่ Cyclophosphamide ร่วมกับ Dacarbazine และ Vincristine นอกจากนี้มีการใช้ Telozolamide และพบว่าได้ผลดีในผู้ป่วยที่มี การเปลี่ยนแปลงของ *SDHB* ยีน

5. การรักษามุ่งเป้า มีการใช้ Sunitinib ซึ่งเป็น Tyrosine kinase inhibitors อย่างไรก็ตามคงต้องรอผล การศึกษา FIRST-MAPPP ต่อไป

6.2 Pheochromocytoma crisis

คือภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ Catecholamines เกิดจากปัจจัยกระตุ้นบางอย่าง ทำให้ความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้นเฉียบพลัน เส้นเลือดหดตัว หัวใจทำงานผิดปกติและทำให้เสียชีวิตหรือทุพพลภาพ ขั้นตอนการรักษาทำได้โดยทำให้ผู้ป่วยมีภาวะคงที่ก่อนจึงจะเข้ารับการผ่าตัด เพราะหากผ่าตัดทันทีอัตราการตายจะสูงมาก เป้าหมายหลักคือควบคุมความดันโลหิตให้เหมาะสมโดยการให้ยาลดความดันโลหิตทางหลอดเลือด ยาที่นิยมใช้ดังแสดงในตารางที่ 5⁽⁸⁾

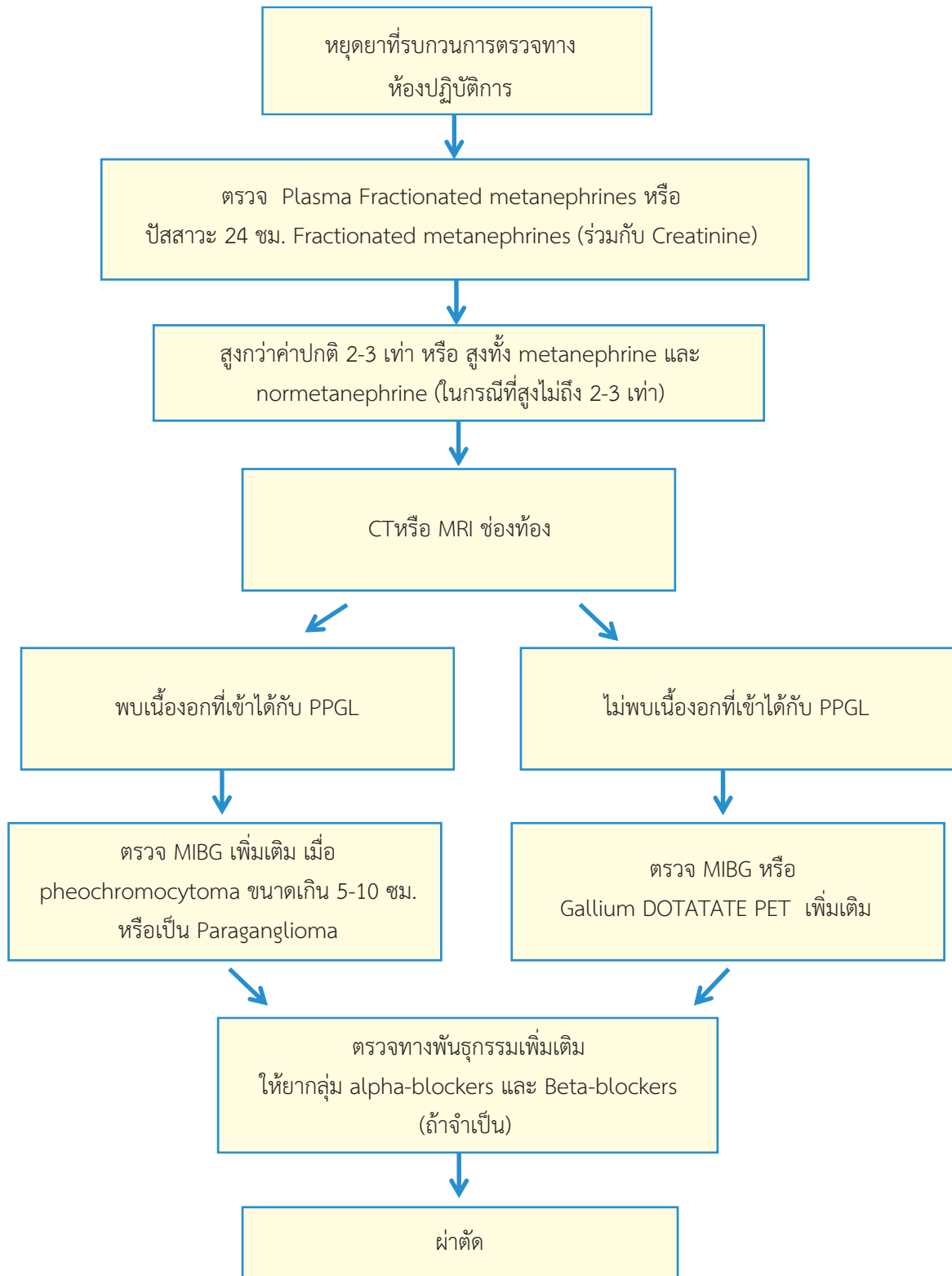
6.3 หญิงตั้งครรภ์

PPGL ในหญิงตั้งครรภ์ พบได้ไม่บ่อย ในอดีตพบว่าอัตราการตายของมารดา และ ทารกสูงประมาณร้อยละ 50 แต่ในการศึกษาล่าสุดพบว่า อัตราการตาย และผลข้างเคียงของการตั้งครรภ์ลดลงมากทั้งนี้เป็นผลมาจาก การดูแลทางสูติกรรมดีขึ้น และตรวจพบโรคตั้งแต่วัยแรกของการตั้งครรภ์ รวมทั้งมีการใช้ Alpha-blockers ขณะตั้งครรภ์ นอกจากนี้ยังพบว่าการผ่าตัด PPGL สามารถผ่าหลังคลอดบุตรได้ เพราะผลของการรักษาไม่ต่างกันซึ่งต่างจากสมัยก่อนที่แนะนำให้ผ่าตัดหลังไตรมาสแรก แต่ไม่เกิน 24 สัปดาห์⁽⁹⁾ ส่วนวิธีการคลอดได้ผลลัพธ์ไม่ต่างกันทั้งวิธีผ่าคลอด หรือคลอดปกติ ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ ได้แก่ ไม่สามารถวินิจฉัย PPGL ขณะตั้งครรภ์ ตำแหน่งของเนื้องอกอยู่ในช่องท้องหรืออุ้งเชิงกราน และปริมาณฮอร์โมนเกิน 10 เท่าของค่าปกติ ส่วนสิ่งที่ช่วยป้องกันผลข้างเคียงคือการใช้ Alpha-blockers⁽¹⁰⁾

สรุปการรักษา PPGL แสดงในรูปที่ 2 เริ่มจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่มีอาการ หรืออาการแสดง หรือ ประวัติครอบครัวที่สงสัย PPGL จากนั้นจึงส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยหยุดยาที่รบกวนการตรวจก่อน (ถ้าทำได้)หากให้ผลบวกจึงส่งตรวจทางรังสี และ ตรวจทางพันธุกรรม จากนั้นจึงเตรียมการผ่าตัดด้วยให้ Alpha-blockers อย่างน้อย 2 สัปดาห์ และอาจให้ Beta-blockers ร่วมด้วยหากมีหัวใจเต้นเร็ว จากนั้นจึงผ่าตัด

ตารางที่ 5 ยาและขนาดที่ใช้ใน Pheochromocytoma crisis⁽⁸⁾

ข้อบ่งชี้	ยา	ขนาด	ระยะเวลาที่เริ่มออกฤทธิ์	ระยะเวลาที่ยังมีฤทธิ์หลังหยุดให้ยา
ความดันโลหิตสูง				
ขั้นที่ 1	Magnesium sulfate	เริ่มให้ขนาด 40-60 มก./กก. ตามด้วยขนาด 1-4 ก./ชม.	ทันที	30 นาที
ขั้นที่ 2	Nicardipine	ขนาดเริ่มต้น 5 มก./ชม. และเพิ่มครั้งละ 2.5 มก./ชม. ได้ทุก ๆ 5 นาที ขนาดสูงสุด 15 มก./ชม.	1-5 นาที	15-30 นาที แต่อาจนานกว่า 12 ชม. หากให้ติดต่อกันเป็นเวลานาน
ขั้นที่ 3	Sodium nitroprusside	ขนาดเริ่มต้น 0.5-1.5 มคก./กก./นาที ขนาดที่กำหนด 0.5-4 มคก./กก./นาที	ทันที	2-3 นาที
	nitroglycerine	ขนาดที่กำหนด 10-200 มคก./นาที	2-5 นาที	5-10 นาที
Tachyarrhythmias				
	Esmolol	500 มคก./กก. ใน 1 นาทีแรก ให้ต่อเนื่องขนาด 25-100 มคก./กก./นาที	1-5 นาที	15-30 นาที
	Amiodarone	ขนาดเริ่มต้น 5 มก./กก. ให้ต่อเนื่องขนาด 15 มคก./กก./นาที	1-30 นาที	1-3 ชั่วโมง
	Lidocaine	ขนาดเริ่มต้น 1 มก./กก. ให้ต่อเนื่องขนาด 2-4 มก./นาที ขนาดสูงสุด 300 มก./ชม.	น้อยกว่า 2 นาที	15-20 นาที



รูปที่ 2 แนวทางการรักษา PPGL

เอกสารอ้างอิง

1. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS. Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:315-29.
2. Guerrero MA, Schreinemakers JM, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, et al. Clinical spectrum of pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2009;209:727-32.
3. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1915-42.
4. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992;147:1-10.
5. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JW, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol* 2016;174:G1-G10.
6. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, de la Fouchardiere C, Haak HR, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant phaeochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1476-90.
7. Buitenwerf E, Osinga TE, Timmers H, Lenders JWM, Feelders RA, Eekhoff EMW, et al. Efficacy of alpha-Blockers on Hemodynamic Control during Pheochromocytoma Resection: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105.
8. Berends AMA, Kerstens MN, Lenders JWM, Timmers H. Approach to the Patient: Perioperative Management of the Patient with Pheochromocytoma or Sympathetic Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105.
9. Lenders JWM, Langton K, Langenhuijsen JF, Eisenhofer G. Pheochromocytoma and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019;48:605-17.
10. Bancos I, Atkinson E, Eng C, Young WF, Neumann HPH, Yukina M, et al. Maternal and fetal outcomes in phaeochromocytoma and pregnancy: a multicentre retrospective cohort study and systematic review of literature. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2021;9:13-21.

บทที่ 19

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับ จากการอุดกั้นและโรคความดันโลหิตสูง (Obstructive sleep apnea and hypertension)

นพ.ชลวัฒน์ ภิญญโชติวงศ์ ศ.นพ.ณัฐพงษ์ เจริญจรรย์ธรรม

สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคระบบการหายใจและภาวะวิกฤต
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
และศูนย์นันทราเวช โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

1. Definition and diagnosis of obstructive sleep apnea
2. Epidemiology of obstructive sleep apnea
3. Obstructive sleep apnea and hypertension
4. Mechanisms of obstructive sleep apnea induced hypertension and cardiovascular diseases
5. Treatment
6. Resistant hypertension
7. กลไกการเกิดภาวะ resistant hypertension ที่เกี่ยวข้องกับภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น
8. การรักษาภาวะ resistant hypertension ที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น
9. สรุป

บทนำ

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) เป็นภาวะที่เกิดการยุบตัวของทางเดินหายใจส่วนบนเป็นระยะ ๆ ขณะนอนหลับ ส่งผลให้การหายใจลดลงหรือหยุดชะงักเป็นช่วง ๆ ผลที่ตามมาจะทำให้ระดับออกซิเจนในเลือดลดต่ำลง (hypoxia) ระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น (hypercapnia) และกระตุ้นให้เกิดการตื่นตัวของสมอง (arousal)⁽¹⁾ ความผิดปกตินี้จะเกิดขึ้นซ้ำ ๆ เป็นระยะตลอดเวลาที่ผู้ป่วยนอนหลับ ทำให้หลับไม่สนิท ส่งผลให้เกิดปัญหาทางง่วงนอนมากในช่วงกลางวัน สมาธิและความจำลดลง คุณภาพชีวิตแย่ลงและอาจก่อให้เกิดอุบัติเหตุตามมาได้

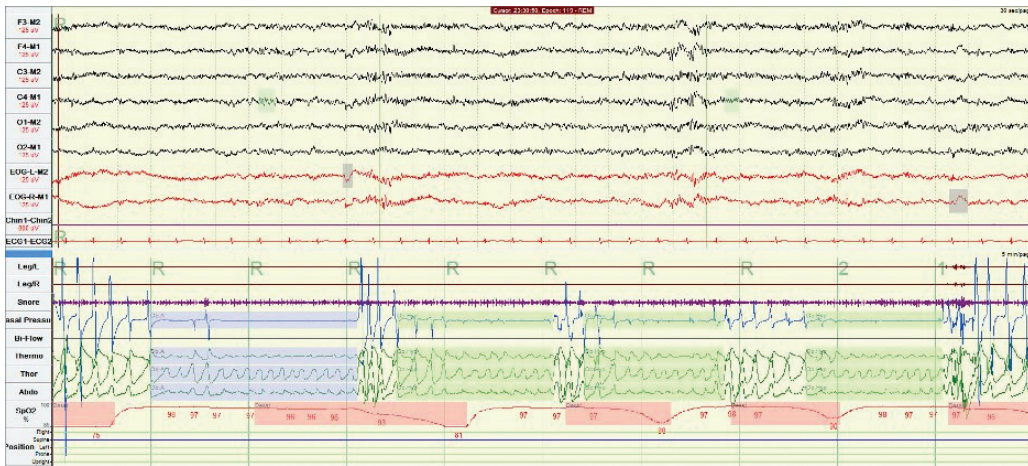
สาเหตุหลักที่สำคัญที่ก่อให้เกิดภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น คือ โครงสร้างทางเดินหายใจส่วนบนตีบแคบและยุบตัวง่าย (impaired anatomy) ไม่ว่าจะเป็นผลมาจากการสะสมของเนื้อเยื่ออ่อนบริเวณทางเดินหายใจส่วนบนมากเกินไปหรือโครงสร้างกระดูกบริเวณใบหน้าและคอผิดปกติ สาเหตุที่สำคัญรองลงมาและมักจะเกิดร่วมกันกับความผิดปกติข้างต้น ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อที่ทำหน้าที่ขยายทางเดินหายใจส่วนบนไร้ประสิทธิภาพ (ineffective upper-airway dilator muscles) ระบบควบคุมการหายใจมีการตอบสนองที่มากเกินไปกว่าปกติ (high loop gain) และภาวะสมองตื่นตัวง่ายกว่าปกติ (low arousal threshold)⁽²⁾

Definition and diagnosis of obstructive sleep apnea

การวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นนั้น สามารถใช้การตรวจการนอนหลับ (polysomnography) เพื่อยืนยันการวินิจฉัยและประเมินความรุนแรง รวมทั้งสามารถใช้หาระดับแรงดันของเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกเพื่อการรักษาต่อไป นอกจากนี้ยังใช้ในการตรวจติดตามผลการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นด้วยวิธีอื่น ๆ เช่น การใช้อุปกรณ์ทันตกรรม การผ่าตัดทางเดินหายใจส่วนบน การผ่าตัดลดความอ้วน เป็นต้น โดยการตรวจการนอนหลับจะสามารถตรวจวัดระยะการนอนในระยะต่าง ๆ และวัดดัชนีการหยุดหายใจและหายใจแผ่ว (apnea hypopnea index, AHI) รวมทั้งดัชนีการหายใจถูกรบกวน (respiratory disturbance index, RDI) โดยใช้คลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalogram, EEG) คลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อลูกตา (electrooculogram, EOG) คลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อคาง (chin electromyogram, chin EMG) คลื่นไฟฟ้าหัวใจ (electrocardiogram, ECG) ลมหายใจ (airflow) การขยับเคลื่อนไหวของทรวงอกและท้อง (chest and abdominal movement) ความอิ่มตัวของออกซิเจน (oxygen saturation) ท่าทางการนอน (body position) และคลื่นไฟฟ้ากล้ามเนื้อขา (leg electromyogram) (รูปที่ 1)⁽³⁾ ซึ่งเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นนั้นต้องประกอบไปด้วยอาการที่เกิดขึ้นและ/หรือผลตรวจการนอนหลับ ดังตารางที่ 1 และ 2

โดยสามารถแบ่งระดับความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นได้เป็น 3 ระดับ คือ

1. ระดับรุนแรงน้อย (mild) ในผู้ป่วยที่มีค่า AHI หรือ RDI ตั้งแต่ 5 ถึง น้อยกว่า 15 ครั้ง/ชั่วโมง
2. ระดับรุนแรงปานกลาง (moderate) ในผู้ป่วยที่มีค่า AHI หรือ RDI ตั้งแต่ 15 ถึง 30 ครั้ง/ชั่วโมง
3. ระดับรุนแรงมาก (severe) ในผู้ป่วยที่มีค่า AHI หรือ RDI มากกว่า 30 ครั้ง/ชั่วโมง ขึ้นไป



รูปที่ 1 แสดงผลการตรวจการนอนหลับด้วยวิธีมาตรฐาน โดยมีการตรวจมากกว่า 7 ช่องสัญญาณ แถบสีม่วงแสดงถึงการหยุดหายใจ (apnea) หมายถึง ภาวะที่ไม่มีอากาศผ่านเข้าออกหรือลมหายใจลดลง (thermal sensor) อย่างน้อยร้อยละ 90 ของปกติ เป็นเวลาอย่างน้อย 10 วินาที และแถบสีเขียวแสดงถึงการหายใจแผ่ว (hyponea) หมายถึง ภาวะที่ลมหายใจลดลงอย่างน้อยร้อยละ 30 ของปกติ (nasal pressure) เป็นเวลาอย่างน้อย 10 วินาที ร่วมกับ มีการลดลงของค่าความอิ่มตัวของออกซิเจน (oxygen desaturation) อย่างน้อยร้อยละ 3 (แถบสีแดง) หรือรวมกับการตื่นตัวของสมอง (arousal)⁽³⁾

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นในผู้ใหญ่⁽⁷⁰⁾

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ประกอบไปด้วยอาการของผู้ป่วยในข้อ ก ร่วมกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในข้อ ข หรือการตรวจปฏิบัติการในข้อ ค เพียงข้อเดียว

ก. อาการอย่างน้อยหนึ่งอาการจากข้อต่อไปนี้

1. รู้สึกง่วงนอนมากผิดปกติในเวลากลางวัน รู้สึกอ่อนเพลียไม่สดชื่นหลังตื่นนอน หรือนอนไม่หลับ
2. ตื่นกลางคืนจากการหยุดหายใจ สำลักหายใจไม่ออก หรือต้องหายใจเฮือก
3. มีผู้สังเกตว่า ในขณะที่หลับมีนอนกรนเสียงดังเป็นประจำ หรือพบการหายใจสะดุด
4. มีโรคประจำตัวดังต่อไปนี้ โรคความดันโลหิตสูง ความผิดปกติทางอารมณ์ (mood disorder) มีปัญหาความจำ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะหัวใจล้มเหลว ภาวะหัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว และโรคเบาหวานชนิดที่ 2

ข. ผลตรวจการนอนหลับที่ทำในศูนย์การนอนหลับ หรือผลตรวจการนอนหลับที่ทำนอกศูนย์การนอนหลับ

1. มีดัชนีการหายใจอุดกั้น (RDI) หรือดัชนีการหายใจผิดปกติ (REI) อย่างน้อย 5 ครั้ง/ชั่วโมง
2. ส่วนใหญ่ของการหายใจผิดปกติเป็นชนิดอุดกั้น ได้แก่ หยุดหายใจแบบอุดกั้น (obstructive apnea) หยุดหายใจแบบผสม (mixed apnea) หายใจแผ่วแบบอุดกั้น (obstructive apnea) และหายใจติดขัด ร่วมกับการตื่นตัวของสมอง (respiratory effort related arousal, RERA)

ค. ผลตรวจการนอนหลับที่ทำในศูนย์การนอนหลับ หรือผลตรวจการนอนหลับที่ทำนอกศูนย์การนอนหลับ

1. มีดัชนีการหายใจอุดกั้น (RDI) หรือดัชนีการหายใจผิดปกติ (REI) อย่างน้อย 15 ครั้ง/ชั่วโมง
2. ส่วนใหญ่ของการหายใจผิดปกติเป็นชนิดอุดกั้น ได้แก่ หยุดหายใจแบบอุดกั้น (obstructive apnea) หยุดหายใจแบบผสม (mixed apnea) หายใจแผ่วแบบอุดกั้น (obstructive apnea) และหายใจติดขัด ร่วมกับการตื่นตัวของสมอง (RERA)

	ความหมาย
Apnea หรือการหยุดหายใจ	ภาวะที่ไม่มีอากาศไหลผ่านเข้าออกหรือลมหายใจลดลงอย่างน้อยร้อยละ 90 ของปกติ เป็นเวลาอย่างน้อย 10 วินาที
Hypopnea หรือการหายใจแผ่ว	การประเมินว่าเหตุการณ์การหายใจที่เกิดขึ้นว่าเป็น hypopnea อาจใช้เกณฑ์ข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้ ก. เกณฑ์ hypopnea ที่แนะนำ คือ ภาวะหายใจแผ่วลดลงอย่างน้อยร้อยละ 30 ของปกติเป็นเวลาอย่างน้อย 10 วินาที ร่วมกับ มีการลดลงของค่าความอิ่มตัวออกซิเจน (oxygen desaturation) อย่างน้อยร้อยละ 3 ร่วมกับมีการตื่นตัวของสมอง (arousal) ข. เกณฑ์ hypopnea ที่ยอมรับได้ คือ ภาวะหายใจแผ่วลดลงอย่างน้อยร้อยละ 30 ของปกติเป็นเวลาอย่างน้อย 10 วินาที ร่วมกับ มีการลดลงของค่าความอิ่มตัวออกซิเจน (oxygen desaturation) อย่างน้อยร้อยละ 4
Obstructive apnea	ภาวะหยุดหายใจที่ยังมีความพยายามในการหายใจตลอดเหตุการณ์ โดยสังเกตพบการขยับขึ้นลงของทรวงอกและท้อง
Central apnea	ภาวะหยุดหายใจที่ไม่มีความพยายามในการหายใจตลอดเหตุการณ์ โดยสังเกตไม่พบการขยับขึ้นลงของทรวงอกและท้อง
Respiratory effort-related arousal (RERA)	ภาวะที่มีการพยายามเพิ่มแรงที่ใช้ในการหายใจมากขึ้นเรื่อย ๆ หรือมีลักษณะการแบนลงของลมหายใจเป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 10 วินาที และเหตุการณ์ดังกล่าวสิ้นสุดลงเมื่อมีการตื่นตัวของสมองเกิดขึ้น (แต่ต้องไม่เข้าเกณฑ์ของ apnea หรือ hypopnea)
Apnea hypopnea index (AHI) หรือ ดัชนีการหยุดหายใจ และหายใจแผ่ว	เป็นดัชนีที่บอกว่ามีภาวะ apnea และ hypopnea รวมกันเป็นจำนวนกี่ครั้งต่อชั่วโมง
Respiratory disturbance index (RDI) หรือ ดัชนีการหายใจ ถูกรบกวน	เป็นดัชนีที่บอกว่ามีภาวะ apnea hypopnea และ RERA รวมกันเป็นจำนวนกี่ครั้งต่อชั่วโมง
Respiratory event index (REI) หรือ ดัชนีการหายใจผิดปกติ	เป็นดัชนีที่ได้จากการตรวจการนอนหลับชนิดที่ 3 เพื่อบอกว่ามีภาวะ apnea และ hypopnea รวมกันเป็นจำนวนกี่ครั้งต่อชั่วโมง

Epidemiology of obstructive sleep apnea

จากการศึกษาความชุกของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นพบว่าเมื่อใช้เกณฑ์ AHI ที่มากกว่า 5 ครั้งต่อชั่วโมง จะมีความชุกร้อยละ 9-28 ในประชากรผู้หญิงและร้อยละ 17-26 ในประชากรผู้ชาย แต่ถ้าปรับเกณฑ์ AHI ที่มากกว่า 15 ครั้งต่อชั่วโมงหรือความรุนแรงระดับปานกลางถึงระดับรุนแรงมาก จะพบความชุกร้อยละ 2-7 ในประชากรผู้หญิงและร้อยละ 7-14 ในประชากรผู้ชาย อีกทั้งยังพบได้ในทุกกลุ่มอายุของประชากร ซึ่งความชุกของภาวะดังกล่าวจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีอายุมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่ออายุมากกว่า 65 ปี⁽⁴⁾

Obstructive sleep apnea and hypertension

นอกจากภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นจะส่งผลโดยตรงต่อการนอนหลับและก่อให้เกิดปัญหาทางนอนมากในช่วงกลางวัน สมาธิและความจำลดลง และมีคุณภาพชีวิตแย่ลงแล้วนั้น ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นยังมีความเกี่ยวข้องสัมพันธ์กับกลุ่มโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วยโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคความดันโลหิตสูง รวมทั้งภาวะความดันโลหิตสูงในหญิงตั้งครรภ์⁽⁵⁾ เช่น pregnancy induced hypertension เป็นต้น Nieto และคณะ⁽⁶⁾ ได้ทำการศึกษาแบบ cross sectional study เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและโรคความดันโลหิตสูง โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ AHI ที่มากกว่า 30 ครั้ง/ชั่วโมง มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อโรคความดันโลหิตสูงเมื่อเทียบกับผู้ที่มีระดับ AHI น้อยกว่า 1.5 ครั้ง/ชั่วโมง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio=1.37 (95% confidence interval [CI], 1.03-1.83;p=0.005)) แต่การศึกษานี้ยังไม่สามารถทำนายทิศทางของความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นได้ ต่อมา Peppard PE และคณะ⁽⁷⁾ ได้ติดตามศึกษากลุ่มประชากรใน Wisconsin Sleep Cohort จำนวน 709 คน ไปเป็นเวลา 4 ปี รวมทั้งมีการใช้การปรับทางสถิติเพื่อกำจัดอิทธิพลของความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานบางอย่าง เช่น เพศ อายุ ค่าดัชนีมวลกาย การศึกษานี้พบว่า ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นนั้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูงโดยระดับ AHI ที่เพิ่มมากขึ้นจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูงที่เพิ่มขึ้น (AHI 5.0-14.9 ครั้ง/ชั่วโมง มี odds ratio=2.03 (95% CI, 1.29-3.17;p=0.002) และ AHI ที่มากกว่า 15.0 ครั้ง/ชั่วโมง มี odds ratio=2.89 (95% CI, 1.46-5.64;p=0.002) เมื่อเปรียบเทียบกับ AHI ที่เท่ากับ 0 ครั้ง/ชั่วโมง) ในทางกลับกัน ในกลุ่มผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง สามารถพบความชุกของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นได้เพิ่มมากขึ้น C. Sjöström และคณะ⁽⁸⁾ พบว่า ถ้าใช้เกณฑ์ระดับ AHI ที่มากกว่า 10 ครั้ง/ชั่วโมง ในกลุ่มผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง มีความชุกของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ร้อยละ 37 เปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคความดันโลหิตสูงที่มีความชุกของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ร้อยละ 24 และการศึกษาพบว่า แม้แต่ผู้ป่วยที่ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับรุนแรงเล็กน้อย สามารถเพิ่มโอกาสการเป็นโรคความดันโลหิตสูง แต่สามารถป้องกันการเกิดโรคความดันโลหิตสูงโดยการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวก⁽⁹⁾

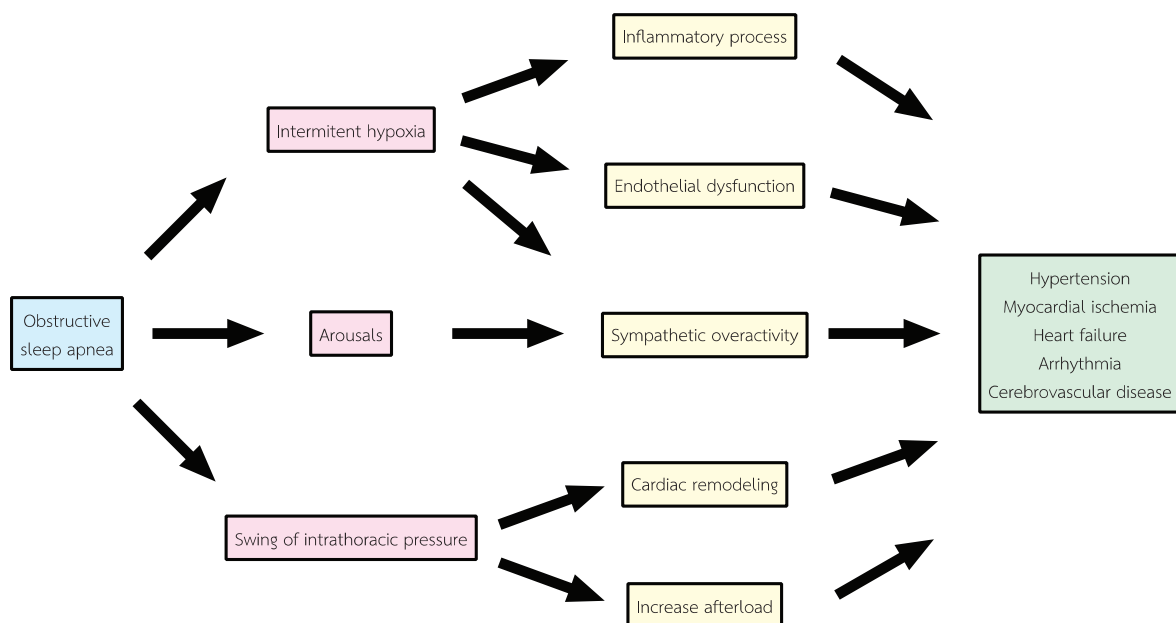
นอกจากความเสี่ยงต่อโรคความดันโลหิตสูงที่เกิดขึ้นแล้ว ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (atrial fibrillation)^(10,11) รวมทั้งกลุ่มอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ^(12,13) เพิ่มความเสี่ยงต่อกลุ่มโรคเส้นเลือดหัวใจตีบตัน⁽⁴⁾ รวมทั้งเพิ่มโอกาสการเกิดโรคเส้นเลือดสมองตีบตัน⁽¹⁴⁾

Mechanisms of obstructive sleep apnea induced hypertension and cardiovascular diseases

ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับภาวะหยุดหายใจจากการอุดกั้นขณะหลับเพิ่มมากขึ้น ทำให้เราเข้าใจถึงกลไกความผิดปกติและผลเสียที่เกิดขึ้นทั้งในขณะนอนหลับและช่วงตื่นนอนของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ในช่วงเวลาที่ผู้ป่วยนอนหลับและทางเดินหายใจส่วนบนมีการตีบแคบลง จนเกิดภาวะหายใจแผ่ว (hypopnea) หรือหยุดหายใจ (apnea) จะเกิดความผิดปกติของการแลกเปลี่ยนออกซิเจนและคาร์บอนไดออกไซด์ตามมา ทำให้ระดับออกซิเจนในเลือดต่ำลง ร่วมกับมีภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่งในเลือด ร่างกายจะพยายามออกแรงหายใจเพิ่มขึ้นทำให้ความดันในช่องอกเป็นลบมากขึ้น (more negative intrathoracic pressure) การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจะกระตุ้นกล้ามเนื้อบริเวณทางเดินหายใจส่วนบนให้ทำงานเพิ่มขึ้น เกิดการขยายตัวของทางเดินหายใจส่วนบนให้กว้างขึ้น นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวสามารถกระตุ้นให้เกิดการตื่นตัวของสมอง ตามมาอีกด้วย ซึ่งเหตุการณ์ดังที่กล่าวมาจะเกิดขึ้นซ้ำ ๆ ตลอดช่วงการนอนหลับ ส่งผลให้เกิดอาการและอาการแสดงของโรค รวมทั้งผลเสียต่อระบบการทำงานของอวัยวะอื่น ๆ แตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละราย (รูปที่ 2)

1. Intermittent hypoxia

ขณะที่เกิดการตีบแคบของทางเดินหายใจส่วนบน จนเกิดภาวะหายใจแผ่วหรือภาวะหยุดหายใจ จะก่อให้เกิดปัญหาต่อการหายใจ ส่งผลให้การแลกเปลี่ยนออกซิเจนลดน้อยลง แต่เนื่องจากความผิดปกติดังกล่าวจะเกิดขึ้นเป็นเวลานาน (10-40 วินาที) เนื่องจากความผิดปกตินี้จะกระตุ้นให้เกิดการตื่นตัวของสมองและร่างกายจะพยายามออกแรงเพื่อเปิดทางเดินหายใจส่วนบนให้โล่งขึ้น ความผิดปกตินี้จะเกิดซ้ำ ๆ ตลอดช่วงของการนอน



รูปที่ 2 แสดงผลของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นต่อกลไกการเกิดโรคความดันโลหิตสูงและกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด

ทำให้เกิดภาวะพร่องออกซิเจนเป็นช่วง ๆ (intermittent hypoxia) ในปี 2011 R. Tamisier และคณะ⁽¹⁵⁾ ได้ศึกษาผลของภาวะ intermittent hypoxia ต่อระดับความดันโลหิต และระบบประสาทซิมพาเทติกในคนปกติ โดยให้ผู้เข้าร่วมการทดลองนอนหลับในเต็นท์ที่ปรับสภาพให้มีระดับออกซิเจนต่ำกว่า 21% เพื่อทำให้ผู้เข้าร่วมการทดลองเกิดภาวะ desaturation/resaturation เป็นจำนวน 30 ครั้งต่อชั่วโมง เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ โดยระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic activity) ในการศึกษาจะวัดจากการตรวจ muscle sympathetic nerve activity การศึกษานี้พบว่า ระดับความดันโลหิตมีค่าสูงขึ้นหลังจากที่มีการกระตุ้นให้เกิดภาวะ intermittent hypoxia โดยมีค่าความดันซิสโตลิกเพิ่มสูงขึ้นประมาณ 8 mmHg ($p<0.05$) และค่าความดันไดแอสโตลิกเพิ่มขึ้นประมาณ 5 mmHg ($p<0.05$) เมื่อเทียบกับค่าความดันโลหิตเบื้องต้นก่อนการทดสอบ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ muscle nerve sympathetic activity มีค่าเพิ่มมากขึ้น (17.2 ± 5.1 burst/min เมื่อเทียบกับ 21.1 ± 7.3 burst/min, $p<0.01$) และมีการศึกษาของ Virend K. และคณะ⁽¹⁶⁾ ได้ศึกษาผลของภาวะหยุดหายใจจากการอุดกั้นต่อระดับความดันโลหิตและระบบประสาทซิมพาเทติก เปรียบเทียบกับคนปกติ พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจจากการอุดกั้น จะมีระดับค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ย (mean arterial blood pressure) เพิ่มขึ้นในช่วงนอนหลับเมื่อเปรียบเทียบกับขณะตื่นนอน ($p<0.001$) และมีระดับ sympathetic nerve activity เพิ่มขึ้น ($133\pm 9\%$, $p=0.006$ ในระยะการนอนหลับระยะที่ 2 และ $141\pm 13\%$, $p=0.007$ ในระยะการนอนหลับที่มีตากระตุก) อีกทั้งระดับออกซิเจนที่ต่ำลงมากยังมีความสัมพันธ์กับค่าความดันโลหิตและ sympathetic nerve activity ที่เพิ่มมากขึ้นอีกด้วย การศึกษาดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า ค่าความดันโลหิตที่สูงขึ้น น่าจะมีส่วนมาจากการกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก จากภาวะ intermittent hypoxia ซึ่ง Ying-Jie Peng และคณะ พบว่า intermittent hypoxia สามารถก่อให้เกิดสาร reactive oxygen species (ROS) ไปกระตุ้นเซลล์บริเวณ carotid body ที่บริเวณเส้นเลือดแดง carotid ส่งผลให้เกิดการเพิ่มการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกตามมา^(17,18) อีกทั้ง ROS ที่เกิดขึ้นจากภาวะ intermittent hypoxia เองนั้นสามารถก่อให้เกิดการสร้างกระแสไฟฟ้าภายในหัวใจที่ผิดปกติ (arrhythmogenesis)⁽¹⁹⁾ รวมทั้งยังไปกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะได้อีกด้วย⁽²⁰⁾

2. Arousal

Barbara J. Morgan และคณะ⁽²¹⁾ ได้ศึกษาผลของภาวะ arousal โดยได้ทำการตรวจการนอนหลับ (polysomnography) ในผู้ทดลองที่ไม่มีภาวะหยุดหายใจจากการอุดกั้นขณะหลับ มีการใช้เสียงสัญญาณกระตุ้นผู้เข้าร่วมการทดลองขณะนอนหลับเพื่อให้เกิดภาวะ arousal (non-respiratory arousal) และวัดการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตที่เกิดขึ้น รวมทั้งตรวจวัด muscle sympathetic nerve activity ที่เปลี่ยนแปลงไป การศึกษานี้พบว่า การกระตุ้นให้เกิดภาวะ arousal ขึ้น จะสามารถทำให้ระดับความดันโลหิตเพิ่มขึ้นได้ โดยมีค่าความดันซิสโตลิกเพิ่มขึ้น 21 ± 2 mmHg และ ค่าความดันไดแอสโตลิกเพิ่มขึ้น 15 ± 1 mmHg อีกทั้งยังพบว่าระดับ muscle sympathetic nerve activity เปลี่ยนแปลงเพิ่มขึ้นตามมาอีกด้วย

ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจจากการอุดกั้นขณะหลับ นอกจากภาวะออกซิเจนในเลือดลดต่ำลงและมีภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่งในเลือดแล้ว การกระตุ้นตัวรับสัญญาณเชิงกล (mechanoreceptors) หรือการกระตุ้นที่บริเวณทางเดินหายใจและตัวปอด จะสามารถก่อให้เกิดภาวะ arousal ตามมาได้⁽²²⁾ โดยผลของภาวะ arousal นั้น จะไปกระตุ้นให้ระบบประสาทซิมพาเทติกทำงานมากขึ้น ส่งผลให้ความดันโลหิตเพิ่มมากขึ้น

อย่างไรก็ตาม การศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของภาวะ arousal และการเกิดความดันโลหิตสูงในระยะยาว ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน มีการศึกษาในสุนัขทดลอง โดยใช้เสียงสัญญาณกระตุ้นให้เกิดภาวะ arousal ขึ้น ซึ่งในการทดลองนี้ใช้คลื่นไฟฟ้าสมองตรวจจับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นด้วย เมื่อติดตามการทดลองไปเป็นเวลา 1-2 เดือน พบว่า ค่าระดับความดันโลหิตของสุนัขทดลองมีค่าเพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะในช่วงเวลากลางคืน เมื่อเปรียบเทียบกับค่าความดันโลหิตเบื้องต้นก่อนการทดลอง (เพิ่มขึ้น 11.2 ± 1.0 mmHg, $p=0.04$) ในขณะที่ค่าความดันโลหิตในช่วงเวลากลางวันไม่มีการเปลี่ยนแปลงไปจากค่าความดันโลหิตเบื้องต้นก่อนการทดลอง (เพิ่มขึ้น 4.0 ± 4.0 mmHg, $p=0.72$)⁽²³⁾ ในขณะที่การศึกษาของ Gang Bao และคณะ⁽²⁴⁾ พบว่าการใช้เสียงสัญญาณกระตุ้นให้เกิดภาวะ arousal ในหนูทดลองที่หลับอยู่ สามารถเพิ่มระดับความดันโลหิตให้สูงขึ้นได้เฉพาะในช่วงแรกของการศึกษาแต่เมื่อติดตามไปเป็นเวลา 5 สัปดาห์กลับพบว่าการใช้เสียงสัญญาณกระตุ้นให้เกิดภาวะ arousal กลับไม่ได้มีผลต่อระดับความดันโลหิตแต่อย่างใด แต่การศึกษานี้ไม่ได้ใช้การตรวจคลื่นไฟฟ้าสมองในการตรวจวัดภาวะ arousal แต่อย่างไร

ลักษณะของภาวะ arousal ที่เกิดขึ้นซ้ำ ๆ ตลอดช่วงการนอนนอกจากจะกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้เกิดการแกว่งของระดับความดันโลหิตในช่วงเวลานอนหลับ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตลักษณะดังกล่าวอาจส่งผลให้เกิดความเสี่ยงต่อปัญหาโรคหลอดเลือดตีตันตามมาได้อีกด้วย⁽²⁵⁾

3. Intrathoracic pressure

เมื่อทางเดินหายใจส่วนบนเกิดการตีบแคบลงในช่วงนอนหลับ ผู้ป่วยจะพยายามเพิ่มแรงหายใจมากขึ้นเพื่อพยายามเปิดทางเดินหายใจที่ตีบแคบลง ส่งผลให้เกิดความดันในช่องอกเป็นลบมากขึ้น การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นจะเกิดซ้ำ ๆ เมื่อทางเดินหายใจส่วนบนมีการตีบแคบลง ความดันในช่องอกจึงมีการเปลี่ยนแปลงไปมาตลอดเวลา ทั้งช่วงการนอนส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโดยมีการเพิ่ม afterload ของหัวใจฝั่งซ้ายและผนังกันห้องหัวใจจะมีการยับย่นเคลื่อนไปทางซ้ายมากขึ้น⁽²⁶⁾ หัวใจทำงานบีบตัวได้ลดลง รวมทั้งส่งผลต่อโครงสร้างของผนังหัวใจห้องบนขวา (right atrium) การเปลี่ยนแปลงทั้งหมดที่กล่าวมาจะส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวตามมาได้⁽²⁷⁾

นอกจากนี้ Dominik Linz และคณะ⁽²⁸⁾ ได้ทำการศึกษาผลของภาวะ negative intrathoracic pressure ต่อการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาไฟฟ้าของหัวใจห้องบนในหนูที่นำมาทดลอง โดยทำการอุดกั้นทางเดินหายใจและการกระตุ้นให้เกิดภาวะ negative intrathoracic pressure เป็นเวลา 2 นาที การศึกษานี้พบว่า ภาวะ negative intrathoracic pressure สามารถทำให้ right atrial refractory periods (AERP) ลดสั้นลง (ค่าเบื้องต้นก่อนการกระตุ้น 157.0 ± 2.8 ms เทียบกับ 102.1 ± 6.2 ms หลังได้รับการทดสอบ; $p < 0.0001$) และยังสามารถกระตุ้นให้เกิด atrial fibrillation ได้อีกด้วย อีกทั้งได้มีการทดลองเลียนแบบภาวะหยุดหายใจจากการอุดกั้นขณะหลับในอาสาสมัคร โดยใช้วิธี Mueller manoeuvre และใช้การตรวจวัดคลื่นไฟฟ้าหัวใจวัดการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นขณะเหนี่ยวนาให้เกิดภาวะ negative intrathoracic pressure พบว่าการทำ Mueller manoeuvre สามารถก่อให้เกิด supraventricular premature beat และยังทำให้ QT interval เพิ่มขึ้น^(29,30) ดังนั้นภาวะ negative intrathoracic pressure ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจจากการอุดกั้นขณะหลับอาจส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะตามมาได้

4. Autonomic nervous system imbalance

ทั้งภาวะออกซิเจนในเลือดลดต่ำลงและภาวะคาร์บอนไดออกไซด์คั่งในเลือดสามารถกระตุ้นให้ระบบประสาทประสาทซิมพาเทติกทำงานมากขึ้นได้ รวมทั้งภาวะ arousal เองก็ยังส่งผลให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทประสาทซิมพาเทติกดังที่ได้กล่าวไว้เบื้องต้น ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจจากการอุดกั้นขณะหลับจะมีระดับการทำงานของระบบประสาทประสาทซิมพาเทติกเพิ่มมากขึ้นทั้งในช่วงเวลานอนหลับและช่วงที่ตื่นตอนกลางวันได้^(16,31) ส่งผลให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงตามมาได้

ระบบประสาทอัตโนมัติที่ทำงานไม่สมดุลยังสามารถกระตุ้นให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะตามมาได้อีกด้วย ในช่วงที่เกิดการอุดกั้นของทางเดินหายใจขณะหลับนั้น ระบบประสาทพาราซิมพาเทติกจะทำงานมากขึ้น ส่งผลให้หัวใจเต้นช้าลงจนอาจเกิดปัญหา sinus arrest หรือ AV block ตามมาได้ เมื่อร่างกายสามารถเปิดทางเดินหายใจได้ พบว่าระบบประสาทประสาทซิมพาเทติกจะกลับมาทำงานเพิ่มขึ้นทำให้หัวใจกลับมาเต้นเร็วขึ้น⁽³²⁾ Muhammad Ghias และคณะ⁽³³⁾ ได้ทดลองกระตุ้นหัวใจให้เกิด atrial fibrillation ในสุนัขทดลองภายใต้สภาวะที่เลียนแบบภาวะหยุดหายใจจากการอุดกั้นขณะหลับ และพบว่าการตัด ganglionated plexi ออกจะสามารถป้องกันการเกิด atrial fibrillation ได้

5. Inflammatory process

มีการศึกษาพบปริมาณของตัวบ่งชี้ของการอักเสบ (inflammatory marker) เช่น C-Reactive protein, tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), intercellular adhesion molecule (ICAM) มีปริมาณสูงขึ้นกว่าปกติในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจจากการอุดกั้นขณะหลับ⁽³⁴⁾ การอักเสบที่เกิดขึ้นนี้เป็นผลมาจากภาวะ intermittent hypoxia และก่อให้เกิดสาร reactive oxygen species ส่งผลให้เส้นเลือดในร่างกายเกิดการอักเสบและเกิดปัญหา endothelial dysfunction จนมีผลต่อการหดขยายตัวของเส้นเลือด จนเกิดการหดตัวเพิ่มมากขึ้นของเส้นเลือดส่วนปลายและก่อให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงตามมา

Treatment

1. การควบคุมอาหารและลดน้ำหนัก

Cristiane Maki-Nunes และคณะ⁽³⁵⁾ ได้ทดลองใช้วิธีควบคุมอาหารและออกกำลังกายเพื่อลดน้ำหนัก ผู้เข้าร่วมการทดลองและวัดการเปลี่ยนแปลงของระดับความดัน รวมทั้งระบบประสาทซิมพาเทติก ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น พบว่า หลังจากที่ถูกกลุ่มศึกษาสามารถลดระดับดัชนีมวลกาย (body mass index) ลงจาก $32 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ ไปเป็น $30 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$ ส่งผลของระดับ muscle sympathetic nerve activity และค่าเฉลี่ยความดันโลหิตนั้นลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.02$) นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบผลการตรวจการนอนหลับก่อนและหลังจากที่ลดน้ำหนักลงพบว่าระดับ AHI ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (34 ± 5.1 ครั้ง/ชั่วโมง เมื่อเทียบกับ 18 ± 1.7 ครั้ง/ชั่วโมง, $p<0.05$) ในขณะที่ระดับออกซิเจนที่ต่ำสุดในระหว่างการตรวจการนอนหลับมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นแม้ไม่ได้มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลของการตรวจการนอนหลับที่ดีขึ้นหลังจากลดน้ำหนักลงนี้อาจช่วยลดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกลง ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งที่ช่วยทำให้ระดับความดันโลหิตลงได้

2. เครื่องอัดอากาศแรงดันบวก

การใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกเป็นแนวทางหลักในการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น จุดประสงค์หลักในการรักษาเพื่อลดภาวะหยุดหายใจ/หายใจแผ่ว ซึ่งถือเป็นตัวการหลักที่ส่งผลเสียต่าง ๆ ตามมา มีการศึกษาผลของการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกและระดับความดันโลหิตหลายชิ้น ซึ่งมีความแตกต่างกันไปในกลุ่มประชากรที่เข้าร่วมในงานวิจัย เช่น เพศ เชื้อชาติ อายุ ภาวะอ้วน รวมทั้งวิธีการตรวจวัดระดับความดันโลหิตที่ใช้ ไม่ว่าจะเป็นการวัดความดันโลหิตในสถานพยาบาล (office blood pressure) หรือการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) ทำให้ผลการศึกษาที่ได้มีความแตกต่างกันออกไปบ้าง

การใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น สามารถลดการกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกลงได้แม้ว่าจะใช้เพียงระยะสั้น ๆ⁽¹⁶⁾ หรือเมื่อติดตามการใช้ไปในระยะยาว^(36,37) อีกทั้งยังสามารถแก้ไขภาวะ endothelial dysfunction^(38,39) ที่เป็นสาเหตุของการเกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดและก่อให้เกิดความดันโลหิตสูงตามมาได้

Lydia A. Bazzano และคณะ⁽⁴⁰⁾ ได้ทำการศึกษาแบบ meta-analysis โดยรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับผลของการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกต่อระดับความดันโลหิตในช่วงระหว่างปี 1980 ถึง 2006 พบว่า การรักษาด้วยวิธีนี้สามารถลดระดับความดันซิสโตลิกลงได้ 2.46 mmHg (95% CI: 0.62-4.31) และลดระดับความดันไดแอสโตลิกลงได้ 1.83 mmHg (95% CI: 0.61-3.05) ผลในการลดระดับความดันโลหิตในการศึกษานี้ให้ผลคล้ายกับงานศึกษาอื่น ๆ ซึ่งจะสามารถลดค่าความดันโลหิตลงได้ประมาณ 1-3 mmHg^(41,42,43,44,45) แม้ว่าระดับความดันโลหิตที่ลดลงนี้จะมีค่าเพียงเล็กน้อย แต่อาจช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเส้นเลือดสมองลงได้ประมาณ ร้อยละ 6-8 และลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจลงได้ประมาณ ร้อยละ 4-5⁽⁴⁶⁾

ส่วนการศึกษาของ Zhiwei Huang และคณะ⁽⁴⁷⁾ ได้ทำการศึกษาแบบ randomized prospective study ติดตามผลการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวก ที่มีโรคความดันโลหิตสูงและโรคเส้นเลือดหัวใจตีบตันร่วมด้วย จำนวน 83 คน เป็นเวลา 3 ปี โดยคนไข้กลุ่มทดลองที่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวก ใช้เครื่องเป็นเวลา 4.5 ± 1.1 ชั่วโมง/คืน พบว่าสามารถลดระดับความดันโลหิตซิสโตลิกลงได้ (143 ± 7 mmHg เปรียบเทียบกับ 139 ± 7 mmHg, $p=0.04$) นอกจากนี้ยังเกิด severe cardiovascular and cerebrovascular events (SCCEs) ในกลุ่มทดลองที่ได้รับเครื่องอัดอากาศแรงดันบวก 1 ราย ในขณะที่เกิด SCCEs จำนวน 5 รายในกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวก แม้ว่าผลดังกล่าวจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม อาจเป็นเพราะจำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษามีจำนวนไม่มากและใช้เวลาในการติดตามไม่นานมากนัก นอกจากนี้การศึกษาของ Andrew Cassar และคณะ⁽⁴⁸⁾ พบว่า การรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวก ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วย สามารถลดความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจลงได้ (3% [95% CI, 0-6%] เทียบกับ 10% [95% CI, 5-14%], $p=0.027$) ที่เวลา 5 ปี และการศึกษาของ ณัฐพงษ์และคณะ พบว่าแม้แต่ผู้ป่วยที่ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับรุนแรงเล็กน้อย การรักษาด้วยเครื่องอัดอากาศแรงดันบวก สามารถป้องกันการเกิดโรคความดันโลหิตสูงได้⁽⁹⁾

3. การรักษาด้วยอุปกรณ์ทันตกรรม

อุปกรณ์ทันตกรรมเป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกได้⁽⁴⁹⁾ ในงานศึกษาแบบ meta-analysis study ในปี 2013⁽⁵⁰⁾ เพื่อศึกษาผลของการใช้อุปกรณ์ทันตกรรมต่อระดับความดันโลหิตพบว่า การใช้อุปกรณ์ทันตกรรมสามารถลดระดับความดันโลหิตซิสโตลิกลง 2.7 mmHg (95% CI, 0.8-4.6, $p=0.04$) ลดความดันไดแอสโตลิกลง 2.7 mmHg (95% CI, 0.9-4.6, $p=0.004$) และลดค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตลงได้ 2.4 mmHg (95% CI, 0.8-4.0, $p=0.003$) ส่วนผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย⁽⁵¹⁾ เช่น อาการปวดบริเวณ temporomandibular joint อาการปวดเหงือกและฟัน อาการปากแห้ง ซึ่งมักจะหายไปได้เองเมื่อใช้อุปกรณ์ทันตกรรมอย่างต่อเนื่อง

Resistant hypertension

resistant hypertension หมายถึง สภาวะที่ไม่สามารถควบคุมให้ระดับความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมได้ แม้ว่าผู้ป่วยได้รับประทาน และได้รับยาลดความดันโลหิตในขนาดที่เหมาะสมแล้วอย่างน้อย 3 กลุ่มโดยที่มียาลดความดันโลหิตหนึ่งในจำนวนยาที่ใช้เป็นยาขับปัสสาวะ⁽⁵²⁾ สามารถพบได้ประมาณ ร้อยละ 12-14 ของผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงทั้งหมด ซึ่งส่วนใหญ่มักพบในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ คนอ้วน มีโรคเรื้อรัง เช่น โรคไตเรื้อรัง โรคเบาหวาน⁽⁵³⁾ ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นเองก็เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิด resistant hypertension ที่พบได้บ่อยที่สุด⁽⁵⁴⁾ มีการศึกษาถึงความชุกของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นในผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูง โดย Pimon Ruttanaumpawan และคณะ⁽⁵⁵⁾ พบว่าผู้ป่วยที่มี resistant hypertension มีความชุกของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นประมาณร้อยละ 81 เมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ได้มีภาวะ resistant hypertension ซึ่งมีจำนวนประมาณร้อยละ 55 ($p=0.03$) และการศึกษาโดย Sandro Cadaval และคณะ⁽⁵⁶⁾ พบว่า ผู้ป่วยที่มีภาวะ resistant hypertension จะมีความชุกของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นมากกว่าผู้ป่วยที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (71% เมื่อเทียบกับ 38%, $p<0.01$) โดยในการศึกษาทั้งสองนั้นใช้ค่า AHI ในการวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นมากกว่า 10 ครั้ง/ชั่วโมง และทั้งสองการศึกษายังแสดงให้เห็นว่าภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ resistant hypertension ประมาณ 4 เท่า

กลไกการเกิดภาวะ resistant hypertension ที่เกี่ยวข้องกับภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น

1. Hyperaldosterone

เชื่อว่าเป็นผลจากการคั่งของปริมาณน้ำและเกลือ (salt water retention) จากฮอร์โมน aldosterone ซึ่งทำให้เกิดการสะสมของสารน้ำในส่วนของ extracellular space เมื่อถึงเวลาผู้ป่วยอยู่ในท่านอนจะเกิด rostral fluid shift ทำให้เกิดการบวมของเนื้อเยื่อบริเวณทางเดินหายใจส่วนบน จนเกิดการยุบตัวของทางเดินหายใจส่วนบนซ้ำ ๆ วนซ้ำตามมา จากผลการศึกษาของ Carolina C. Gonzaga และคณะ⁽⁵⁷⁾ ได้ศึกษาหาความสัมพันธ์ของระดับฮอร์โมน aldosterone ในร่างกายและภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ

resistant hypertension จำนวน 109 คน ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับฮอร์โมน aldosterone สูง (ระดับ plasma renin activity น้อยกว่า 1 ng/mL/hr ร่วมกันกับมีระดับฮอร์โมน aldosterone ในปัสสาวะ มากกว่า 12 mcg/24h) จะมีระดับความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (AHI 19.9 vs 10.0, $p = 0.0491$) และผลการศึกษานี้ได้ผลใกล้เคียงกับการศึกษาของ Monique N. และคณะ⁽⁵⁸⁾ นอกจากนี้ระดับฮอร์โมน aldosterone ยังมีความสัมพันธ์กับระดับความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น ($p = 0.0009$) อีกด้วย นอกจากนี้ Oded Friedman และคณะ⁽⁵⁹⁾ พบว่า ในผู้ป่วยที่มีภาวะ resistant hypertension ความรุนแรงของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่เกิดขึ้นนั้นมีความสัมพันธ์กับปริมาณของ rostral fluid shift ในช่วงเวลากลางคืน

2. Sympathetic activities

ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นจะมีภาวะ sympathetic overactivity มากทั้งช่วงกลางวันและกลางคืน ซึ่งเป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดปัญหาเรื่องเกี่ยวกับปัญหาโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ในปี 2009 Markus P. Schlaich และคณะ⁽⁶⁰⁾ ได้รายงานผลการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ resistant hypertension และมีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมด้วย เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถทนใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกในการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นได้ และได้มีการใช้ renal sympathetic-nerve ablation เพื่อรักษาโรคความดันโลหิต การศึกษานี้พบว่า การทำ renal sympathetic-nerve ablation สามารถลดระดับ muscle sympathetic nerve activity และลดระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยดังกล่าวลง ต่อมาในปี 2011 Adam Witkowski และคณะ⁽⁶¹⁾ ได้ทดลองทำการศึกษาผลของการทำ renal sympathetic denervation ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่มีภาวะ resistant hypertension และภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น โดยผู้ป่วยจำนวน 2 รายจากทั้งหมด 10 รายใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกเพื่อการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นอยู่ด้วย พบว่า การรักษาดังกล่าวสามารถลดระดับความดันโลหิตลงได้เช่นกัน sympathetic overactivity ที่พบในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นจึงน่าจะเป็นกลไกที่สำคัญกลไกหนึ่งที่ก่อให้เกิด resistant hypertension ตามมาได้

3. Endothelial dysfunction

ภาวะระดับออกซิเจนในเลือดลดต่ำลงที่พบในผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น สามารถกระตุ้นให้ร่างกายเกิดการหลั่งสาร endothelin-1 ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว รวมทั้งมีผลต่อขบวนการสังเคราะห์สาร nitric oxide และทำให้สาร nitric oxide มีปริมาณลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นสามารถพบสภาวะ endothelial repair capacity ลดลงและ endothelial apoptosis เพิ่มมากขึ้น⁽⁶²⁾ ดังนั้นกลไกการเกิด endothelial dysfunction จากการที่ระดับออกซิเจนในเลือดลดต่ำลงซึ่งมีผลทำให้เกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดแดง อาจส่งผลต่อการเกิด resistant hypertension ตามมาได้

เนื่องจากการตรวจการนอนหลับในปัจจุบันยังมีไม่มากนักในโรงพยาบาลต่าง ๆ รวมทั้งหลายครั้งต้องใช้เจ้าหน้าที่ที่ชำนาญในการติดตั้งอุปกรณ์และเฝ้าการตรวจ การตรวจคัดกรองด้วยแบบสอบถามหรือประวัติบางอย่างอาจช่วยลดภาระการส่งผู้ป่วยเพื่อรับการตรวจการนอนหลับได้

Miguel Gus และคณะ⁽⁶³⁾ ได้ทดลองใช้แบบสอบถามในการคัดกรองหาภาวะภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ resistant hypertension จำนวน 63 คน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมดจะได้รับการตรวจการนอนหลับ และใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นโดย AHI มากกว่า 10 ครั้ง/ชั่วโมง การศึกษานี้พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงจากภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นโดยใช้แบบสอบถาม Berlin questionnaire มีความสัมพันธ์กับ resistant hypertension โดยมีค่าความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) อยู่ที่ร้อยละ 85.5 และ 65.5 ตามลำดับ นอกจากนี้แล้ว จากการศึกษาของ Rodrigo P. Pedrosa และคณะ⁽⁵⁴⁾ ได้ศึกษาหาความชุกของโรคความดันโลหิตสูงแบบทุติยภูมิ (secondary hypertension) ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะ resistant hypertension จำนวน 125 คน การศึกษานี้ผู้เข้าร่วมการศึกษาจะได้รับการตรวจการนอนหลับและใช้เกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น เมื่อระดับ AHI มากกว่า 15 ครั้ง/ชั่วโมง พบว่า ผู้ป่วยที่มีประวัตินอนกรน มีอายุมากกว่า 50 ปี และมีขนาดตัวรอบคอใหญ่ (ผู้ชายใหญ่กว่า 43 cm และผู้หญิงใหญ่กว่า 41 cm) อาจใช้เป็นตัวทำนายความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นได้ โดยประวัติง่วงนอนในเวลากลางวันกลับไม่ใช่ตัวทำนายที่ดี

การรักษาภาวะ resistant hypertension ที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น

1. เครื่องอัดอากาศแรงดันบวก (positive airway pressure, PAP)

นอกจากการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะ resistant hypertension แล้วนั้น ประโยชน์ของการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกรวมกันกับการรักษาอื่น ๆ ในผู้ป่วยที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมด้วยยังเป็นแนวทางการดูแลที่สำคัญผู้ป่วยกลุ่มนี้ Dernaika และคณะ⁽⁶⁴⁾ รายงานผลการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากจะสามารถช่วยลดระดับความดันโลหิตลงได้ ผู้ป่วยร้อยละ 71 ยังสามารถลดการใช้ยารักษาความดันโลหิตสูงลงไปได้อีก 1 ชนิด เมื่อติดตามการรักษาไปเป็นเวลา 1 ปี ส่วนการศึกษาของ Miguel-Angel Martínez-García และคณะ⁽⁶⁵⁾ ทำการศึกษามูลของเครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องแบบตั้งค่าคงที่ (continuous positive airway pressure, CPAP) ต่อระดับความดันโลหิตในผู้ป่วย resistant hypertension เมื่อติดตามไป 12 สัปดาห์ พบว่า การใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องแบบตั้งค่าคงที่สามารถลดค่าเฉลี่ยความดันโลหิตใน 24 ชั่วโมง (24-hour mean blood pressure) (3.1 mmHg [95% CI, 0.6-5.6; $p=0.02$] ค่าความดันไดแอสโตลิกใน 24 ชั่วโมง (24-hour diastolic blood pressure) (3.2 mmHg [95% CI, 1.0-5.4]; $p=0.005$) และแม้ว่าจะสามารถลดระดับความดันซิสโตลิกใน 24 ชั่วโมง (24-hour systolic blood pressure) ลงได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (3.1 mmHg [95% CI, -0.6 – 6.7]; $p=0.10$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกชนิดต่อเนื่องแบบตั้งค่าคงที่ อีกทั้งการศึกษานี้ยังแสดงความสัมพันธ์ของจำนวนเวลาที่ใช้เครื่องและแนวโน้มความดันโลหิตที่ลดลงได้อีกด้วย เช่นเดียวกันกับการศึกษาของ Patricia Lloberes และคณะ⁽⁶⁶⁾ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกสามารถลดระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย resistant hypertension ที่มีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นลงได้หลังจากติดตามการรักษาไปเป็นเวลา 3 เดือน (daytime systolic blood pressure: $p<0.036$, daytime diastolic blood pressure: $p<0.022$, nighttime diastolic blood pressure: $p=0.007$, 24-hour diastolic blood

pressure: $p < 0.002$) ส่วนงานศึกษาของ Liping Liu และคณะ⁽⁶⁷⁾ เป็นการศึกษาแบบ meta-analysis study พบว่า ผลของใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกในการลดระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งสามารถลดระดับ 24-hour ambulatory systolic blood pressure ลง 4.78 mmHg (95% CI, 1.61-7.95) และลด 24-hr ambulatory diastolic blood pressure ลงได้ 2.95 mmHg (95% CI, 0.53-5.37) เช่นกัน

2. Renal Denervation

เนื่องจากการกระตุ้น renal sympathetic nerve เป็นเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้โดยกระตุ้นผ่านกลไกการเพิ่ม salt water retention และเพิ่มการหลั่งฮอร์โมน renin รวมทั้งเกิดการเปลี่ยนแปลงของ renal blood flow⁽⁶⁸⁾ จากการทดลองแบบ randomized trial study โดย Ewa Warchol-Celinska และคณะ⁽⁶⁹⁾ ที่ได้ศึกษาผลของ renal denervation ในผู้ป่วยที่มีภาวะ resistant hypertension และมีภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นร่วมด้วย พบว่า การรักษาด้วย renal denervation สามารถลดระดับความดันโลหิตลงได้เมื่อติดตามผลการรักษาไปเป็นเวลา 3 เดือน โดยระดับความดันซิสโตลิกลดลง 22 mmHg [95% CI, 13-31; $p < 0.001$] ระดับความดันไดแอสโตลิกลดลง 8 mmHg [95% CI, 1-17; $p = 0.031$] โดยในการศึกษานี้มีผู้ป่วยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นยินยอมใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวกเพียงร้อยละ 25 อย่างไรก็ตามเนื่องจากข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการทำ renal denervation ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังไม่มีมาก จึงควรรอข้อมูลเพิ่มเติมเพื่อยืนยันถึงประโยชน์ที่แน่ชัดต่อไป

สรุป

ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะ resistant hypertension เนื่องจากกลไกความผิดปกติของภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นที่เกิดขึ้นในช่วงเวลานอนส่งผลให้เกิดภาวะ intermittent hypoxia เกิดการตื่นตัวของสมองถี่ขึ้น มีความผิดปกติของระดับความดันในช่องอก จนก่อให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทซิมพาเทติก เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดผ่านทางกลไกการอักเสบและภาวะ endothelial dysfunction ที่เกิดตามมาขึ้น รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงของผนังกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งกลไกทั้งหมดต่างมีความสำคัญและก่อให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วย ดังนั้นการให้การวินิจฉัยภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นและให้การรักษาที่เหมาะสม โดยเฉพาะการใช้เครื่องอัดอากาศแรงดันบวก จะสามารถแก้ไขความผิดปกติและส่งผลให้การรักษาโรคความดันโลหิตได้ผลดีมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นด้วยวิธีอื่น ๆ อีก ยกตัวอย่างเช่น การผ่าตัด hypoglossal nerve stimulation ซึ่งอาจให้ผลดีต่อการรักษาระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ การศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตจึงมีความจำเป็นต้องได้รับการพัฒนาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1442-9.
2. Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev*. 2018;37:45-59.
3. สมาคมโรคจากการหลับแห่งประเทศไทย. คำแนะนำสำหรับการวินิจฉัยและดูแลรักษาภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้นสำหรับผู้ใหญ่. 1st edition ed. กรุงเทพฯพ.ศ.2561.

4. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.
5. Jaimchariyatam N, Na-Rungsri K, Tungsanga S, Lertmaharit S, Lohsoonthorn V, Totienchai S. Obstructive sleep apnea as a risk factor for preeclampsia-eclampsia. *Sleep Breath*. 2019;23(2):687-93.
6. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36.
7. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
8. Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002;57(7):602-7.
9. Jaimchariyatam N, Rodriguez CL, Budur K. Does CPAP treatment in mild obstructive sleep apnea affect blood pressure? *Sleep Med*. 2010;11(9):837-42.
10. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364-7.
11. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94.
12. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 1983;52(5):490-4.
13. Namtvedt SK, Randby A, Einvik G, Hrubos-Strom H, Somers VK, Rosjo H, et al. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the Akershus Sleep Apnea Project). *Am J Cardiol*. 2011;108(8):1141-6.
14. Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol*. 2004;3(6):333-42.
15. Tamiier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37(1):119-28.
16. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.
17. Peng YJ, Overholt JL, Kline D, Kumar GK, Prabhakar NR. Induction of sensory long-term facilitation in the carotid body by intermittent hypoxia: implications for recurrent apneas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(17):10073-8.
18. Peng YJ, Prabhakar NR. Effect of two paradigms of chronic intermittent hypoxia on carotid body sensory activity. *J Appl Physiol* (1985). 2004;96(3):1236-42; discussion 196.
19. Jeong EM, Liu M, Sturdy M, Gao G, Varghese ST, Sovari AA, et al. Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J Mol Cell Cardiol*. 2012;52(2):454-63.
20. Volders PG. Novel insights into the role of the sympathetic nervous system in cardiac arrhythmogenesis. *Heart Rhythm*. 2010;7(12):1900-6.
21. Morgan BJ, Crabtree DC, Puleo DS, Badr MS, Toiber F, Skatrud JB. Neurocirculatory consequences of abrupt change in sleep state in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1996;80(5):1627-36.
22. Berry RB, Gleeson K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. *Sleep*. 1997;20(8):654-75.
23. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest*. 1997;99(1):106-9.

24. Bao G, Metreveli N, Fletcher EC. Acute and chronic blood pressure response to recurrent acoustic arousal in rats. *Am J Hypertens*. 1999;12(5):504-10.
25. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905.
26. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1991;100(4):894-902.
27. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Romero-Corral A, Korinek J, et al. Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am J Cardiol*. 2008;102(11):1557-61.
28. Linz D, Schotten U, Neuberger HR, Bohm M, Wirth K. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1436-43.
29. Schlatzer C, Schwarz EI, Sievi NA, Clarenbach CF, Gaisl T, Haegeli LM, et al. Intrathoracic pressure swings induced by simulated obstructive sleep apnoea promote arrhythmias in paroxysmal atrial fibrillation. *Europace*. 2016;18(1):64-70.
30. Camen G, Clarenbach CF, Stowhas AC, Rossi VA, Sievi NA, Stradling JR, et al. The effects of simulated obstructive apnea and hypopnea on arrhythmic potential in healthy subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113(2):489-96.
31. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens Suppl*. 1988;6(4):S529-31.
32. Leung RS. Sleep-disordered breathing: autonomic mechanisms and arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(4):324-38.
33. Ghias M, Scherlag BJ, Lu Z, Niu G, Moers A, Jackman WM, et al. The role of ganglionated plexi in apnea-related atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(22):2075-83.
34. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(10):1003-12.
35. Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Cepeda FX, Rondon MU, Alves MJ, Fraga RF, et al. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(8):1582-90.
36. Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, Leuenberger UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(4 Pt 1):1333-8.
37. Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, Gray KS, Hogeman CS, Leuenberger UA. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2007;131(5):1406-13.
38. Lattimore JL, Wilcox I, Skilton M, Langenfeld M, Celermajer DS. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax*. 2006;61(6):491-5.
39. Nguyen PK, Katikireddy CK, McConnell MV, Kushida C, Yang PC. Nasal continuous positive airway pressure improves myocardial perfusion reserve and endothelial-dependent vasodilation in patients with obstructive sleep apnea. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:50.

40. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-23.
41. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):757-64.
42. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, de la Pena M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):718-26.
43. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):587-96.
44. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015;17(3):215-22.
45. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145(4):762-71.
46. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2003;362(9395):1527-35.
47. Huang Z, Liu Z, Luo Q, Zhao Q, Zhao Z, Ma X, et al. Long-term effects of continuous positive airway pressure on blood pressure and prognosis in hypertensive patients with coronary heart disease and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):300-6.
48. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1310-4.
49. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773-827.
50. Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maas AK. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(2):165-74.
51. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 2006;29(2):244-62.
52. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ.2562. 1st edition ed. เชียงใหม่: ทริค จิงค์; พ.ศ.2562.
53. Oliveras A, de la Sierra A. Resistant hypertension: patient characteristics, risk factors, co-morbidities and outcomes. *J Hum Hypertens*. 2014;28(4):213-7.
54. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.

55. Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumrulers C, Logan AG, Lazarescu A, Qian I, Bradley TD. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2009;27(7):1439-45.
56. Goncalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62.
57. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(4):363-8.
58. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131(2):453-9.
59. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;56(6):1077-82.
60. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932-4.
61. Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*. 2011;58(4):559-65.
62. Genta-Pereira DC, Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Sleep disturbances and resistant hypertension: association or causality? *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(8):459.
63. Gus M, Goncalves SC, Martinez D, de Abreu Silva EO, Moreira LB, Fuchs SC, et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):832-5.
64. Dernaika TA, Kinasevitz GT, Tawh MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(2):103-7.
65. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, Diaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-15.
66. Lloberes P, Sampol G, Espinel E, Segarra A, Ramon MA, Romero O, et al. A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2014;32(8):1650-7; discussion 7.
67. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(2):153-8.
68. Sobotka PA, Mahfoud F, Schlaich MP, Hoppe UC, Bohm M, Krum H. Sympatho-renal axis in chronic disease. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(12):1049-57.
69. Warchol-Celinska E, Prejbisz A, Kadziela J, Florczak E, Januszewicz M, Michalowska I, et al. Renal Denervation in Resistant Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: Randomized Proof-of-Concept Phase II Trial. *Hypertension*. 2018;72(2):381-90.
70. เจียมจริยธรรม ญฐ. ภาวะความผิดปกติของการหายใจขณะหลับ Sleep-Related Breathing Disorders. 1st edition ed. กรุงเทพฯ: เท็กซ์ แอนด์ เจอร์นัล พับลิเคชั่น จำกัด; พ.ศ.2561.

บทที่ 21

Office Management of Hypertension

รศ.นพ.ถาวร สุทธิไชยากุล

1. การซักประวัติ
2. การตรวจร่างกาย
3. การรวบรวมและประเมินผู้ป่วย
4. การรักษาโดยใช้ยา
5. การวัดความดันโลหิตที่บ้าน

ความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ ที่ส่งเสริมทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และเป็นปัจจัยที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ จากการศึกษาที่ผ่านมาแสดงให้เห็นว่า ทุกๆ 20 mm Hg ของ systolic BP ที่เพิ่มขึ้นระหว่าง 115 to 185 mm Hg หรือ 10 mm Hg ของ diastolic BP ที่เพิ่มขึ้นระหว่าง 75–115 mm Hg จะเพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็น 2 เท่า

แม้ว่าเครื่องวัดความดันโลหิตแบบพกพา มีจำหน่ายอยู่มากมาย และสามารถวัดและทราบตัวเลขความดันโลหิตได้ง่ายขึ้นมาก แต่การจะให้การวินิจฉัยว่าเป็นความดันโลหิตสูงต้องเกิดขึ้นในโรงพยาบาลหรือคลินิก ทั้งนี้ เนื่องจากตัวเลขความดันโลหิตมีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา โดยขึ้นกับสภาวะแวดล้อมทั้งภายในและภายนอกร่างกาย ความดันโลหิตอาจสูงเป็นบางครั้ง (intermittent) หรืออาจสูงมากจนเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลวหรือไตวายได้ การดูแลผู้ป่วยเหล่านี้จำเป็นต้องปรับเปลี่ยนให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย (customized หรือ personalized)

แม้ภาวะความดันโลหิตสูงส่วนใหญ่ มักหาสาเหตุไม่พบ แต่การดูแลผู้ป่วยเหล่านี้ ต้องคิดถึงสาเหตุที่อาจเป็นไปได้เสมอ เพราะสาเหตุบางอย่างอาจเกิดขึ้นภายหลัง ที่ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นหรือควบคุมได้ยากขึ้น และการหาสาเหตุของความดันโลหิตสูงมักไม่สามารถหาพบภายในครั้งแรกที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ บางรายอาจต้องใช้เวลานานมากจนกว่าอาการโรคของต้นเหตุของความดันโลหิตสูงจะปรากฏขึ้น

การประเมินผู้ป่วยที่โรงพยาบาลหรือ คลินิกนั้น มีวัตถุประสงค์หลักคือ ให้การวินิจฉัยที่ถูกต้องว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตที่สูงจริง ความรุนแรงมากน้อยเพียงใด สามารถหาสาเหตุของความดันโลหิตสูงได้หรือไม่ มี target organ damage เพียงใด และมีปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นร่วมด้วยหรือไม่ (ดังตารางที่ 1) ซึ่งการประเมินผู้ป่วยเหล่านี้ ต้องเริ่มจากหัตถการพื้นฐานของการแพทย์คือ

การซักประวัติ

ส่วนใหญ่ มักไม่มีอาการผิดปกติ ในบางรายอาจมีปวดศีรษะ ได้ แต่ประวัติที่สำคัญได้แก่ ประวัติการใช้ยา รวมทั้งสมุนไพร อาหารเสริม เช่น ยาคุมกำเนิด ยาสเตียรอยด์ ยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่ยาสเตียรอยด์ (NSAID) ยาลดน้ำหนัก amphetamines cocaine หรือ ยาลดน้ำหนัก เป็นต้น ประวัติประจำเดือนในเพศหญิง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง การรับประทานแอลกอฮอล์ ประวัติการนอนหลับ การกรน หรือมีการหยุดหายใจชั่วคราวเนื่องจาก ภาวะ sleep apnea ซึ่งส่วนใหญ่พบในคนอ้วน แต่ผู้ที่มีน้ำหนักปกติ สามารถพบภาวะนี้ได้ และยังพบว่า sleep apnea อาจเป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูงได้

นอกจากนี้ต้องถามถึงอาการที่อาจแสดงถึงความผิดปกติของอวัยวะที่เป็นผลจากความดันโลหิตสูงได้แก่ โรคหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง โรคไต โรคหลอดเลือดส่วนปลาย เป็นต้น

เพื่อประเมินความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด ต้องถามประวัติครอบครัว เกี่ยวกับความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ หัวใจล้มเหลว อัมพฤกษ์ อัมพาต เบาหวาน โรคไต โดยเฉพาะอย่างยิ่งญาติใกล้ชิดที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดเร็วกว่าที่ควร เช่น เพศชายเกิดโรคก่อนอายุ 55 ปี หรือเพศหญิง เกิดโรคก่อนอายุ 65 ปี

GOALS AND OBJECTIVES OF THE INITIAL EVALUATION	
Specific objectives of initial workup	Indicators that affect prognosis, monitoring, and therapy
Diagnosis and pattern of hypertension	Hypertension duration and severity BP pattern (office and nonoffice BP determinations) JNC 7 BP staging (Table C105.2)
Assessment of target organs	Ischemic heart disease-equivalent: angina, prior MI or revascularization, diabetes Chronic kidney disease: decreased glomerular filtration rate, microalbuminuria Left ventricular hypertrophy Heart failure Stroke or transient ischemic attacks Peripheral arterial disease.
Cardiovascular disease risk assessment	Modifiable risk factors: fasting glucose and lipid profile, serum creatinine, cigarette smoking Nonmodifiable risk factors (age, gender, family history)
Likelihood of secondary hypertension	Refractory hypertension Various clinical signs and symptoms (Table C105.3)
Individualized planning for monitoring and therapy	Goal BP establishment Lifestyle modification counseling Medication choice Additional patient education

BP, blood pressure; JNC 7, Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; MI, myocardial infarction.

การตรวจร่างกาย

การวัดความดันโลหิต เป็นสิ่งสำคัญที่สุดเพื่อการวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูง โดยการวัดนั้นต้องใช้เครื่องมือ และมีวิธีการที่ถูกต้อง ทั้งนี้รายละเอียดสามารถศึกษาเพิ่มเติมจาก แนวทางในเวชปฏิบัติฯ ของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย การวัดความดันโลหิตเปรียบเทียบกับระหว่าง ท่านอน นั่ง หรือยืน เพื่อช่วยประเมิน postural BP ควรกระทำทุกครั้งที่มีผู้ป่วยมาพบแพทย์

การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงควรมีค่าความดันโลหิตที่สูงอย่างน้อย 2 ครั้ง ยกเว้นกรณีที่ความดันโลหิต >180/110 mm Hg ให้ถือว่ามีความดันโลหิตสูงได้เลย เนื่องจากโอกาสเกิด white coat hypertension น้อยมาก

การตรวจจอประสาทตา การแคบลงของ arteriole หรือพบ hemorrhages หรือ exudates จะช่วยบอกระยะเวลาของความดันโลหิตที่สูงว่าเกิดมานานพอควร ส่วนการตรวจพบ papilledema มักพบร่วมกับความดันโลหิตที่สูงมาก ซึ่งจัดเป็น hypertensive emergency

การตรวจระบบหัวใจและหลอดเลือด ต้องมีการตรวจและบันทึก อัตราและจังหวะการเต้นของหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง atrial fibrillation ความผิดปกติที่พบบ่อยคือ left ventricular hypertrophy (LVH) การตรวจพบ fourth heart sound มักแสดงถึงการคลายตัวของห้องหัวใจผิดปกติ ส่วนการพบ third heart sound มักแสดงถึงการขยายตัวของหัวใจห้องล่างร่วมกับการบีบตัวของหัวใจลดลง การคลำชีพจรทั่วร่างกายจะบ่งบอกถึง โรคของหลอดเลือดแดงทั่วไป และยังช่วยในการวินิจฉัย aortic coarctation ส่วนเสียงฟู่ที่ carotid arteries อาจช่วยบอกถึงการตีบของหลอดเลือดที่คอได้

การได้ยินเสียงฟู่ที่หน้าท้องบริเวณสะดือ ช่วยให้คิดถึง renal artery stenosis การพบก้อนที่ท้องอาจช่วยให้คิดถึง abdominal aortic aneurysm ในบางราย การคลำหน้าท้องแล้วทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น ต้องสงสัย pheochromocytomas ส่วน การพบก้อนที่บริเวณ บั้นเอว ทำให้สงสัย polycystic kidneys ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้การทำงานของไตลดลง และความดันโลหิตสูงขึ้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ภายหลังจากการซักประวัติและการตรวจร่างกายแล้ว การตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ basic chemistries เช่น serum potassium and creatinine, fasting glucose and complete lipid profile; urinalysis with microscopic evaluation and albumin: creatinine ratio; ECG

ตารางที่ 2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

INITIAL LABORATORY TESTING		
Source	Test	Purpose
Blood	Serum creatinine	Assess kidney status, CVD risk Plan therapy
	Serum potassium	Assess hyperaldosteronism, either primary or secondary (e.g., renovascular disease) Note: low K an inconsistent late finding
	Fasting glucose	Plan therapy
	Fasting lipid profile (high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides)	Assess CVD risk Plan therapy for comorbidities
Urine	Microscopic examination	Assess glomerular function/disease, CVD risk
	Spot microalbumin: creatinine ratio	Plan therapy
Electrocardiogram	Voltage criteria	Assess LVH, prior IHD, CVD risk
	Prior myocardial infarction	Plan therapy
	Rhythm disturbances	

CVD, cardiovascular disease; LVH, left ventricular hypertrophy; IHD, ischemic heart disease.

การตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่จำเป็นที่ต้องทำให้เสร็จในครั้งเดียว การหาสาเหตุของความดันโลหิตสูงอาจทำหลังผู้ป่วยมีอาการที่ทำให้สงสัยโรคบางอย่าง (ตารางที่ 3) หรือภายหลังที่ได้รับยา 2 ชนิดแล้วไม่สามารถลดความดันโลหิตได้

เมื่อเริ่มประเมินผู้ป่วย ควรตรวจปัสสาวะทั่วไป ตรวจเลือดเพื่อวัด complete blood count, fasting glucose และ lipid profile คลื่นไฟฟ้าหัวใจ และ chest x-ray การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ เพื่อประเมิน จังหวะการเต้นของหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือ LVH ซึ่งอาจมีผลต่อการเลือกใช้รักษาความดันโลหิตสูง แม้ว่าการตรวจ echocardiogram จะให้ผลดีกว่าคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในการประเมิน LVH แต่เนื่องจากราคาที่สูงกว่าจึงไม่แนะนำให้ตรวจ echocardiogram ในผู้ป่วยทุกราย เช่นเดียวกับ renal imaging และ plasma-renin activity or renin/aldosterone ratio การตรวจ central systolic BP ซึ่งเป็นการประเมินลักษณะคลื่นของชีพจรที่ยังเป็นงานศึกษาวิจัยที่ยังไม่ได้นำมาใช้ในเวชปฏิบัติทั่วไป

ตารางที่ 3 โรคหรือภาวะที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง

SIGNS AND SYMPTOMS OF SECONDARY HYPERTENSION	
Condition	Signs and symptoms
Obstructive sleep apnea	Refractory hypertension Obesity, somnolence, poor sleep duration, snoring, unexplained heart failure
Hyperaldosteronism	Refractory hypertension Hypokalemia, orthostatic BP drop
Renovascular hypertension	Sudden onset of severe hypertension in young women (fibromuscular disease) Severe coronary, peripheral arterial or cerebrovascular disease; cigarette smoking history (atherosclerotic disease) Holosystolic bruit with or without diastolic component
Drug-induced	Refractory or episodic hypertension Tachycardia, sweating, nausea (cocaine use or drug withdrawal) Liver function abnormalities, telangiectasias, macrocytic anemia (occult alcoholism) NSAID use
Pheochromocytoma	Refractory hypertension Anxiety, tremor, headaches, sweating, rapid pulse, recent weight loss, orthostatic BP drop Multiple endocrine neoplasia: thyroid or parathyroid enlargement, neurofibromas, <i>café au lait</i> spots
Cushing's syndrome	Obesity, unusual truncal distribution of fat and abdominal striae, excessive body or facial hair (Cushing's syndrome)
Aortic coarctation	Absent or diminished femoral pulses

BP, blood pressure; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

Target organ damage. การประเมิน target organ damage ต้องทำในผู้ป่วยทุกราย โดย คลื่นไฟฟ้าหัวใจจะประเมินโรคหลอดเลือดหัวใจและภาวะ LVH ระดับ serum creatinine และ microalbuminuria or albuminuria จะประเมินการทำงานของไต

การวัดความดันโลหิตที่บ้าน จะช่วยในการวินิจฉัย white coat หรือ masked hypertension ซึ่งภาวะทั้งสองมีผลต่อการพยากรณ์ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนั้นในการติดตามและประเมินการรักษาความดันโลหิตสูงด้วย แต่ทั้งนี้ เครื่องวัดความดันโลหิตที่บ้าน ควรได้รับการปรับเทียบกับเครื่องมาตรฐานที่โรงพยาบาลด้วย

การรวบรวมและประเมินผู้ป่วย

ภายหลังจากที่ได้ข้อมูลทั้งหมดแล้วต้องมีการรวบรวมและวิเคราะห์ผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อวางแผนการรักษา เนื่องจากบางปัญหาอาจต้องการการดูแลและที่เฉพาะเจาะจง แพทย์ผู้ดูแลอาจต้องขอคำปรึกษาจากผู้เชี่ยวชาญ ดังนั้น การให้ความรู้บางประการ ไม่จำเป็นต้องกระทำในครั้งแรก อาจเป็นครั้งถัดไปที่เหมาะสมเมื่อได้ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญได้

ในการประเมินครั้งแรก ควรประเมินความรุนแรงของภาวะความดันโลหิตสูง (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 จำแนกโรคความดันโลหิตสูงตามความรุนแรง			
Category	SBP (มม.ปรอท)		DBP (มม.ปรอท)
Optimal	< 120	และ	< 80
Normal	120-129	และ/หรือ	80-84
High normal	130-139	และ/หรือ	85-89
Hypertension ระดับ 1	140-159	และ/หรือ	90-99
Hypertension ระดับ 2	160-179	และ/หรือ	100-109
Hypertension ระดับ 3	≥180	และ/หรือ	≥110
Isolated systolic hypertension (ISH)	≥140	และ	< 90

SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทุกรายต้องมีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมตามความเหมาะสม เช่น ลดน้ำหนักในผู้ที่น้ำหนักเกินเกณฑ์มาตรฐานโดยดัชนีมวลกายควรน้อยกว่า 25 kg/m² การออกกำลังกายอย่างน้อย ครั้งละ 30 นาที 5 ครั้ง ต่อสัปดาห์ หยุดสูบบุหรี่ ควบคุมปริมาณเกลือ น้อยกว่า 2.3 กรัมของโซเดียม ต่อวันและโปแตสเซียมมากกว่า 60 mEq/day และแอลกอฮอล์ น้อยกว่า 2 ออนซ์ต่อวัน

ผู้ป่วยทุกรายต้องทราบว่าเป้าหมายของความดันโลหิตหลังการรักษา คือ <140/90 mm Hg และ <130/80 mm Hg ในผู้ป่วย เบาหวาน โรคไต โรคหัวใจ และระดับความดันโลหิตอาจต่ำกว่าเป้าหมายได้ แต่ระดับความดันที่ดีที่สุดคือ ต่ำที่สุดเท่าที่ผู้ป่วยไม่มีอาการความดันโลหิตต่ำ

การรักษาโดยใช้ยา

Stage 1 hypertension

ผู้ป่วยทุกรายต้องปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ส่วนการใช้ยานั้นอาจใช้ชนิดเดียวหรือ 2 ชนิดร่วมกัน

ยาชนิดแรก que เลือกใช้ อาจเป็น thiazides, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, CCBs, and angiotensin receptor blockers (ARBs) ซึ่งยาเหล่านี้สามารถลดความดันโลหิตและอัตราป่วยจากโรคหลอดเลือดหัวใจ, stroke, or heart failure

การใช้ยาสองชนิด จะลดความดันโลหิตลง >20 mm Hg การใช้ยา 2 ชนิดร่วมกันจะช่วยให้การลดความดันโลหิตได้ดีขึ้น เนื่องจากเสริมฤทธิ์กัน

นอกจากนี้ ยา adrenergic inhibitors, central acting agents, direct vasodilators; loop diuretics, aldosterone สามารถนำมาเสริมฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตได้ และยังในประโยชน์ในโรคหรือภาวะอื่นร่วมด้วย เช่น β -blocker ในกรณีที่ผู้ป่วยมี การปวดศีรษะ migraine หรือ night-time α -blocker สำหรับผู้ป่วยที่ปัสสาวะลำบากจากต่อมลูกหมากโต หรือในผู้สูงอายุ พบว่าการตอบสนองต่อ thiazide diuretics or CCBs จะดีกว่ากลุ่มยาที่ยับยั้ง renin-angiotensin or sympathetic nervous systems.

Stage 2 hypertension

เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงขึ้น การใช้ two-drug antihypertensive therapy จึงเหมาะในการเริ่มการรักษา ยากลุ่มนี้อาจเป็น fixed-dose combinations เช่น ยาที่รวมระหว่างยาที่เป็น first-line agents ร่วมกับ renin-angiotensin system blocker (ACE inhibitor or ARB) และ vasodilator

การควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจต้องใช้เป็นยาที่รวมกันตั้งแต่ 3 ชนิดขึ้นไป เช่น thiazide diuretic + CCB + either ACE inhibitor หรือ ARB. ยาชนิดที่ 2 เช่น aldosterone antagonists, loop diuretics, or adrenergic receptor blockers สามารถนำมาใช้ได้ และบางครั้งอาจต้องใช้ยามากกว่า 3 ชนิดเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้ถึงเป้าหมาย

ราคายาเป็นปัจจัยที่สำคัญว่าผู้ป่วยจะทานยาหรือไม่ เนื่องจากราคาที่สูงเกินไป ผู้ป่วยจะปฏิเสธมาซื้อยากลับไปทาน เป็นผลทำให้ความดันโลหิตควบคุมไม่ได้ เกิด โรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นเร็วกว่าที่ควร

หลากหลายวิธีที่จะช่วยทำให้ผู้ป่วยดูแลรักษาความดันโลหิตสูงได้ดี เช่น การลดจำนวนครั้งที่ทานยา จำนวนเม็ดยาไม่มาก และผลข้างเคียงต่ำ ให้รับประทานยาในเวลาผู้ป่วยสะดวก เช่น เข้าหลังเข้าห้องน้ำ หรือช่วงสายที่เวลาพอเหมาะ ยาควรรับประทาน 1-2 ครั้งต่อวัน ซึ่งยาที่เป็น fixed-dose combination จะเป็นที่ยอมรับมากกว่า

การวัดความดันโลหิตที่บ้าน

ผู้ป่วยควรทราบว่า มีปัจจัยหลายอย่างที่มีผลต่อความดันโลหิต (ตารางที่ 5) ดังนั้นความดันโลหิตที่ไม่เท่ากันในแต่ละครั้งของอาจวัด มีความหมายมากนักน้อยเพียงใด ขึ้นกับกิจกรรมที่ผู้ป่วยทำ และไม่ควรง่วงมากเกิดไป แพทย์ควรแนะนำการวัด จำนวนครั้งที่วัดต่อวัน และควรจดบันทึก ความดันโลหิต ซีพจร วัน เวลาที่วัด และการวัดควรทำสม่ำเสมอ และนำบันทึกดังกล่าวมาพบแพทย์ เพื่อประเมินถึงการรักษาร่วมกับแพทย์ด้วย

การที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้ถึงตามเป้าหมายได้นั้น มากกว่า 30% เกิดจาก white coat hypertension, isolated systolic hypertension ในผู้สูงอายุ การไม่ใส่ใจดูแลทั้งแพทย์ และผู้ป่วยและสุดท้ายคือการรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ

ตารางที่ 5 ภาวะที่เกี่ยวข้องกับการวัดความดันโลหิต

ASPECTS OF BLOOD PRESSURE (BP) MEASUREMENTS	
Aspect	Comment
Ambient stress/anxiety	At least 5-min rest period
Accurate BP determination	Appropriate cuff size BP in both arms; higher arm is taken
Orthostatic homeostasis	Supine, sitting, and upright BPs and heart rates
Office BP reproducibility	Follow-up BP values
White-coat effect	Home or ambulatory BP determinations compared to office values

References

1. Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, et al. On behalf of the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the ESH and of the ESC 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2007;25:1105–1187.
2. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice Guidelines of the European Society of Hypertension for Clinic, Ambulatory and Self Blood Pressure Measurement. J Hypertens 2005;23:697–701.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Joint National Committee on Prevention DE, Treatment of High Blood Pressure. National Heart L, Blood I, National High Blood Pressure Education Program Coordinating C. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003;42:1206–1252.
4. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001;345:1291–1297.
5. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562.สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย

บทที่ 22

Diet and Blood Pressure

พ.ก.หญิง พญ. สิริกานต์ เตชะวณิช
หน่วยโภชนศาสตร์คลินิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

1. บทนำ
2. ปัจจัยด้านอาหารที่ส่งผลต่อระดับความดันโลหิต
3. บทสรุป

1. บทนำ

โรคความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักของโรคหัวใจและหลอดเลือด การลดปัจจัยเสี่ยงต่อโรคความดันโลหิตสูงจะช่วยป้องกันการเกิดโรคความดันโลหิตสูงในประชากรทั่วไป และมีส่วนช่วยควบคุมระดับความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงแล้ว อีกทั้งยังช่วยลดอุบัติการณ์ อัตราการเกิดทุพพลภาพ และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

ปัจจัยด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อมส่งผลต่อระดับความดันโลหิต การลดปัจจัยเสี่ยงที่สามารถแก้ไขได้ (modifiable risk factors) ถือเป็นเป้าหมายสำคัญหนึ่งในการป้องกันและรักษาโรคความดันโลหิตสูง แม้จะมีการใช้ยาลดความดันโลหิตร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม ปัจจัยเสี่ยงดังกล่าวมักเกี่ยวกับพฤติกรรมด้านสุขภาพ ได้แก่ การบริโภคอาหาร กิจกรรมทางกาย การสูบบุหรี่ ความเครียด เป็นต้น โดยเฉพาะปัจจัยด้านอาหารถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ เนื่องจากมีความสัมพันธ์ชัดเจนกับอุบัติการณ์ของโรคความดันโลหิตสูง เนื้อหาในบทนี้จะกล่าวถึงปัจจัยด้านอาหารต่อความดันโลหิต โดยจะขอเน้นเฉพาะเกลือโซเดียมและโพแทสเซียม รวมทั้งรูปแบบอาหารที่บริโภค (dietary patterns) ที่ส่งผลต่อระดับความดันโลหิต

2. ปัจจัยด้านอาหารที่ส่งผลต่อระดับความดันโลหิต

2.1 โซเดียม

ปริมาณเกลือโซเดียมในร่างกาย (total body salt) และปริมาณน้ำนอกเซลล์ (extracellular volume) ถูกควบคุมด้วย 2 ปัจจัย ได้แก่ การขับเกลือทางไต (renal salt excretion) และปริมาณเกลือโซเดียมที่ได้รับจากอาหาร [dietary salt (sodium chloride) intake] ⁽¹⁾ การที่ไตขับโซเดียมออกจากร่างกายลดลงจะส่งผลให้ปริมาณน้ำนอกเซลล์เพิ่มมากขึ้น และทำให้ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้นได้ ซึ่งแสดงถึงกลไกการเกิด “ความไวต่อเกลือโซเดียม” (salt sensitivity of blood pressure) ⁽²⁾ กล่าวคือ การที่ระดับความดันโลหิตมีการเปลี่ยนแปลงมากเพื่อตอบสนองต่อการได้รับหรือสูญเสียโซเดียมคลอไรด์ปริมาณมากในระยะเวลาสั้น ๆ ⁽³⁾ อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีความชัดเจนระดับการเปลี่ยนแปลงระดับความดันโลหิตในการวินิจฉัยภาวะไวต่อเกลือโซเดียม ผู้ที่มีความไวต่อเกลือโซเดียม (salt sensitive) เมื่อบริโภคโซเดียมเพิ่มขึ้นจะมีแนวโน้มการเกิดโซเดียมคั่งในร่างกายมากกว่ากลุ่มที่ดื้อต่อโซเดียม (salt resistant) ซึ่งบ่งชี้ว่าไตมีการขับโซเดียมออกจากร่างกายน้อยผิดปกติ ดังนั้นจึงมีการสันนิษฐานว่าภาวะไวต่อเกลือโซเดียมอาจเป็นลักษณะที่แสดงออก (phenotype) ถึงการเริ่มมีภาวะไตเสื่อม (subclinical kidney dysfunction) กลุ่มประชากรที่มักพบว่ามีภาวะไวต่อเกลือโซเดียม ได้แก่ คนผิวดำ คนอ้วน ประชากรวัยกลางคนหรือสูงอายุ ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง มีการคาดการณ์ว่าในประชากรทั่วไปที่มีความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติพบความชุกของภาวะไวต่อเกลือโซเดียมได้ประมาณ 1 ใน 3 ซึ่งเชื่อว่าการกลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูงในอนาคต ในขณะที่พบความชุกของภาวะไวต่อเกลือโซเดียมได้ประมาณ 2 ใน 3 ในผู้ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าการตอบสนองของระดับความดันโลหิตตอบสนองต่อปริมาณโซเดียมที่บริโภคนั้นแตกต่างกันในแต่ละบุคคล ในปัจจุบันยังไม่มี การตรวจทางคลินิกเพื่อประเมินระดับความไวต่อเกลือโซเดียมในแต่ละคน การศึกษาที่เกี่ยวกับการตอบสนองของความดันโลหิตต่อการบริโภคเกลือโซเดียมมักพยายามจำแนกประชากรออกเป็นผู้ที่มีความไวหรือทนต่อเกลือโซเดียม แต่การตอบสนองดังกล่าวไม่ได้

เป็นการตอบสนองแบบทวิลักษณ์ (binary) กล่าวคือ โดยทั่วไปการลดการบริโภคเกลือโซเดียมจะเห็นผลการลดความดันโลหิตในประชากรทั้งสองกลุ่ม แต่การเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนกว่าในกลุ่มที่ไวต่อเกลือโซเดียม ซึ่งประชากรกลุ่มนี้มีการตอบสนองของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรน (*renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS*) ที่น้อยกว่าปกติ

การประเมินปริมาณโซเดียมที่บริโภคต่อวันสามารถทำได้ 2 วิธีหลัก ๆ ได้แก่

- การสำรวจอาหารที่บริโภค (dietary survey-based method) โดยใช้แบบสอบถามหรือการสัมภาษณ์ แล้วนำไปประเมินปริมาณโซเดียมจากอาหารที่บริโภคโดยใช้ตารางแสดงปริมาณโซเดียมในอาหารหรือคำนวณโดยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ ซึ่งวิธีนี้ยุ่งยากและใช้เวลานาน

- การประเมินจากการดูปริมาณโซเดียมที่ขับออกมาทางปัสสาวะตลอด 24 ชั่วโมง (24-hour urinary sodium excretion) ซึ่งถือเป็นวิธีมาตรฐาน เนื่องจากมากกว่าร้อยละ 90 ของโซเดียมที่บริโภคจะถูกขับออกมาทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง และเพื่อให้ได้ปริมาณโซเดียมที่บริโภคต่อวันที่ถูกต้องแม่นยำมากขึ้น แนะนำให้หาค่าโซเดียมเฉลี่ยจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เป็นเวลา 3-7 วัน (3-7 ตัวอย่าง) (multiple 24-hour urine collection) โดยพบว่าปริมาณโซเดียมที่ได้จากการเก็บด้วยวิธีนี้มีความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงกับอัตราการเสียชีวิต ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ของอัตราการตายและปริมาณโซเดียมที่ได้จากการเก็บปัสสาวะเพียง 1 วัน หรือจากการเก็บปัสสาวะแบบสุ่มครั้งเดียว (spot urine sample) แล้วนำมาประเมินเป็นปริมาณโซเดียมที่บริโภคต่อวันด้วยด้วยสมการ ซึ่งส่วนใหญ่ใช้สมการ Kawasaki หรือ Danish นอกจากนี้ยังพบว่าการคำนวณปริมาณโซเดียมที่บริโภคต่อวันจาก spot urine sample นั้น ถ้าปริมาณโซเดียมในปัสสาวะค่อนข้างสูง เมื่อนำไปคำนวณต่อโดยสมการจะพบว่าค่าที่ได้มักน้อยกว่าความเป็นจริงเมื่อเทียบกับปริมาณโซเดียมที่ได้จากปัสสาวะที่เก็บครบ 24 ชั่วโมง (underestimation) และในทางตรงกันข้ามถ้าปริมาณโซเดียมในปัสสาวะค่อนข้างน้อย เมื่อนำมาคำนวณต่อโดยสมการจะพบว่าค่าที่ได้มากกว่าความเป็นจริงเมื่อเทียบกับปัสสาวะที่เก็บครบ 24 ชั่วโมง (overestimation)

หลักฐานที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคเกลือโซเดียมและความดันโลหิตมาจากการศึกษาในระดับกลุ่มประชากร⁽⁴⁾ และการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) โดยกำหนดปริมาณเกลือโซเดียมที่บริโภคในระดับต่าง ๆ กัน⁽⁵⁾ การศึกษา Intersalt⁽⁴⁾ ที่ได้รับการตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 1988 เป็นการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอิเล็กโทรไลต์ที่ขับออกมาในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง และระดับความดันโลหิตในประชากรอายุ 20-59 ปี โดยรวบรวมจากศูนย์เก็บข้อมูล 52 แห่ง จาก 32 ประเทศทั่วโลก โดยมีกระบวนการเก็บข้อมูลและการวิเคราะห์ผลที่มีคุณภาพ พบข้อสรุปเกี่ยวกับโซเดียมและความดันโลหิตดังนี้

- ปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะมีความสัมพันธ์ทางตรงกับระดับความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ขึ้นกับค่าดัชนีมวลกายและปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่ม
- กลุ่มประชากรที่มีปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะมากจะพบความชุกของโรคความดันโลหิตสูงมากกว่า ในทางตรงกันข้ามกลุ่มประชากรที่มีปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะน้อยกว่ามีค่าเฉลี่ยความดันโลหิตที่ต่ำกว่า และมีความชุกของโรคภาวะความดันโลหิตสูงน้อยกว่า
- เมื่ออายุมากขึ้น ปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะมากขึ้น ยิ่งสัมพันธ์กับความดันโลหิตที่สูงขึ้น ดังนั้นการจำกัดการบริโภคเกลือโซเดียมจะได้ประโยชน์ในผู้สูงอายุ

นอกจากนี้ ยังพบว่าค่าดัชนีมวลกาย และปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่มมีความสัมพันธ์ทางตรงกับระดับความดันโลหิตอย่างชัดเจน

ต่อมาการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์โดยตรงว่าการบริโภคโซเดียมจากอาหารเพิ่มขึ้น มีผลเพิ่มระดับความดันโลหิต คือ การศึกษา DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)-Sodium⁽⁶⁾ ที่ตีพิมพ์ในปี ค.ศ. 2001 ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมในประชากรอายุตั้งแต่ 22 ปีขึ้นไป ที่มีระดับความดันโลหิตซิสโตลิกและไดแอสโตลิกอยู่ในช่วง 120-159 และ 80-95 มม.ปรอท ตามลำดับ และไม่เคยได้รับยาลดความดันโลหิตมาก่อน โดยศึกษาผลของรูปแบบการบริโภคอาหารแบบอเมริกัน และอาหารแบบ DASH (รูปแบบอาหารเพื่อสุขภาพที่เน้นการบริโภคผัก ผลไม้ นมไขมันต่ำและผลิตภัณฑ์จากนมไขมันต่ำ และลดการบริโภคอาหารที่มีคอเลสเตอรอลและไขมันอิ่มตัวสูง) ต่อระดับความดันโลหิตระหว่าง โดยแต่ละรูปแบบอาหารจะมีการกำหนดให้บริโภคโซเดียมที่แตกต่างกัน 3 ระดับ ได้แก่ วันละ 3,000 มก. (ปริมาณโซเดียมสูง), 2,300 มก. (ปริมาณโซเดียมปานกลาง) และ 1,150 มก. (ปริมาณโซเดียมต่ำ) เป็นระยะเวลา 1 เดือน โดยมีการควบคุมให้อาสาสมัครได้รับสารอาหารและโซเดียมตามที่กำหนดและมีกำหนดพลังงานที่เหมาะสมแก่อาสาสมัครแต่ละคนเพื่อค้ำน้ำหนักตัวให้คงที่ตลอดการศึกษา พบว่าการบริโภคอาหารรูปแบบ DASH สามารถลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับรูปแบบอาหารอเมริกัน และไม่ว่าจะบริโภครูปแบบอาหารอเมริกัน หรือรูปแบบ DASH เมื่อยังลดการบริโภคโซเดียมลงในแต่ละระดับ ยังสามารถลดระดับความดันโลหิตได้เพิ่มขึ้น (dose-dependent) โดยผลดังกล่าวจะเด่นชัดมากขึ้นในผู้ที่เป็โรคความดันโลหิตสูง แสดงให้เห็นว่าการบริโภครูปแบบอาหารเพื่อสุขภาพสามารถลดความดันโลหิตได้ และการลดการบริโภคเกลือโซเดียมยังสามารถเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้อีก นอกจากนี้ในการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) การศึกษาเกี่ยวกับการบริโภคโซเดียมรวม 47 การศึกษา พบว่าปริมาณโซเดียมในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงที่ลดลงทุก ๆ 42 มิลลิโมล (966 มก.) สัมพันธ์กับความดันซิสโตลิกและไดแอสโตลิกที่ลดลงเฉลี่ย 3.2 และ 2.2 มม.ปรอท ตามลำดับ โดยพบความสัมพันธ์แบบ dose-dependent เช่นเดียวกัน

การบริโภคเกลือโซเดียม (โซเดียมคลอไรด์) มากเกินไปเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคความดันโลหิตสูง โดยไม่ขึ้นกับเพศ อายุ และน้ำหนักตัว⁽⁷⁾ ร้อยละ 90 ของโซเดียมที่บริโภคจากอาหารอยู่ในรูปของเกลือโซเดียมคลอไรด์ โดยพบว่าคลอไรด์เองก็มีฤทธิ์อย่างอิสระในการเพิ่มความดันโลหิต⁽⁸⁾ การลดการบริโภคเกลือโซเดียมในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงทำให้สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ดีขึ้น แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับยาลดความดันโลหิตสูงอยู่แล้ว และยังสามารถป้องกันโรคความดันโลหิตสูงในผู้ที่มีระดับความดันโลหิตปกติ โดยสามารถลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk reduction) ได้ร้อยละ 20 ไม่ว่าจะมีหรือไม่มีกรลดน้ำหนักร่วมด้วยก็ตาม⁽⁹⁾

เนื่องจากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์แสดงให้เห็นถึงผลดีต่อสุขภาพจากการลดการบริโภคเกลือโซเดียม และการบริโภคเกลือโซเดียมที่มากเกินไปเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases, NCDs) ต่าง ๆ ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง แนวเวชปฏิบัติระดับชาติและระดับนานาชาติจึงแนะนำให้จำกัดการบริโภคเกลือโซเดียมไม่เกินปริมาณที่แสดงในตารางที่ 1 มีการประมาณว่าหากประชากรทุกคนบริโภคเกลือโซเดียมในปริมาณไม่เกินที่องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) แนะนำจะสามารถป้องกันการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลกได้กว่า 2.5 ล้านคนต่อปี

สำหรับปริมาณโซเดียมอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย อ้างอิงจากข้อมูลปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563⁽¹⁰⁾ ได้กำหนดเป็นค่าประมาณของโซเดียมที่เพียงพอกับความต้องการของร่างกาย (Adequate Intake, AI) แทนการกำหนดเป็นค่าความต้องการ (Recommended Dietary Allowance, RDA) (ตารางที่ 2) เนื่องจากการศึกษาเรื่องความต้องการโซเดียมของร่างกายยังมีไม่เพียงพอ

ตารางที่ 1 ปริมาณโซเดียมที่แนวเวชปฏิบัติระดับชาติและระดับนานาชาติระบุให้จำกัดการให้บริโภค

คำแนะนำ	กลุ่มเป้าหมาย	ปริมาณที่แนะนำต่อวัน
ศูนย์ควบคุมและป้องกันโรค แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) ⁽³¹⁾	ประชากรทั่วไป	ไม่เกิน 2,300 มก.
	ประชากรที่มีความไวต่อเกลือโซเดียม ได้แก่ คนผิวดำ ประชากรวัยกลางคน ประชากรสูงอายุ ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยโรคเบาหวาน ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เป็นต้น	ไม่เกิน 1,500 มก.
สมาคมโรคหัวใจแห่งอเมริกา (American Heart Association, AHA) ⁽³²⁾	ชาวสหรัฐอเมริกาทุกคน	ไม่เกิน 1,500 มก.
องค์การอนามัยโลก (World Health Organization, WHO) ⁽³³⁾	ประชาชนทั่วไป	น้อยกว่า 2,000 มก* (เทียบเท่ากับเกลือ โซเดียมคลอไรด์ 5 กรัม)
ข้อมูลปริมาณสารอาหารอ้างอิง ที่ควรได้รับประจำวันสำหรับ คนไทย พ.ศ. 2563 ⁽¹⁰⁾	ประชาชนไทยทั่วไป	

ตารางที่ 2 ปริมาณโซเดียมอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทยผู้ใหญ่

ช่วงอายุ	เพศชาย	เพศหญิง*
19 – 30 ปี	500 – 1,475	400 – 1,200
31 – 50 ปี	475 – 1,450	
51 – 60 ปี		
61-70 ปี		
≥ 71 ปี	400 – 1,200	350 – 1,050

* สำหรับหญิงตั้งครรภ์จะมีความต้องการโซเดียมเพิ่มขึ้นวันละ 50–200 มก. ตลอดอายุครรภ์ ส่วนหญิงไทยให้นมบุตรจะมีความต้องการโซเดียมเพิ่มขึ้นวันละ 125–350 มก. ในการสร้างน้ำนม โดยในนมแม่มีโซเดียมประมาณ 180 มก./ลิตร

องค์การอนามัยโลกและสหประชาชาติ (United Nation, UN) มีเป้าหมายให้ประชาชนทั่วโลกลดการบริโภคโซเดียมลงร้อยละ 30 ภายในปี พ.ศ. 2568 ⁽¹¹⁾ ดังนั้นสำหรับคนไทย คณะกรรมการนโยบายการลดการบริโภคเกลือและโซเดียมเพื่อลดโรคไม่ติดต่อระดับชาติ ได้ขับเคลื่อนยุทธศาสตร์การลดการบริโภคเกลือและโซเดียมในประเทศไทย ปี พ.ศ. 2559 - 2568 โดยตั้งเป้าหมายให้คนไทยลดการบริโภคโซเดียมลงร้อยละ 30 ภายในปี 2568 เช่นกัน โดยอาศัยความร่วมมือเครือข่ายภาครัฐ เอกชน ภาคอุตสาหกรรม และประชาสังคมจากการสำรวจการบริโภคเกลือโซเดียมคลอไรด์ในคนไทยพบว่า คนไทยบริโภคโซเดียมสูงถึง 4,351.7 มิลลิกรัม/วัน

ซึ่งสูงกว่าค่าที่องค์การอนามัยโลกแนะนำกว่า 2 เท่า แหล่งเกลือโซเดียมในอาหารส่วนใหญ่ (ร้อยละ 71) มาจากเครื่องปรุงรสที่ใช้ในระหว่างการประกอบอาหาร ร้อยละ 18 ได้จากอาหารตามธรรมชาติ และร้อยละ 11 เติมเพิ่มขณะกิน⁽¹⁰⁾ และจากผลการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 5 พบว่าคนไทย มีภาวะความดันโลหิตสูงถึงร้อยละ 24.7

2.2 โปแทสเซียม

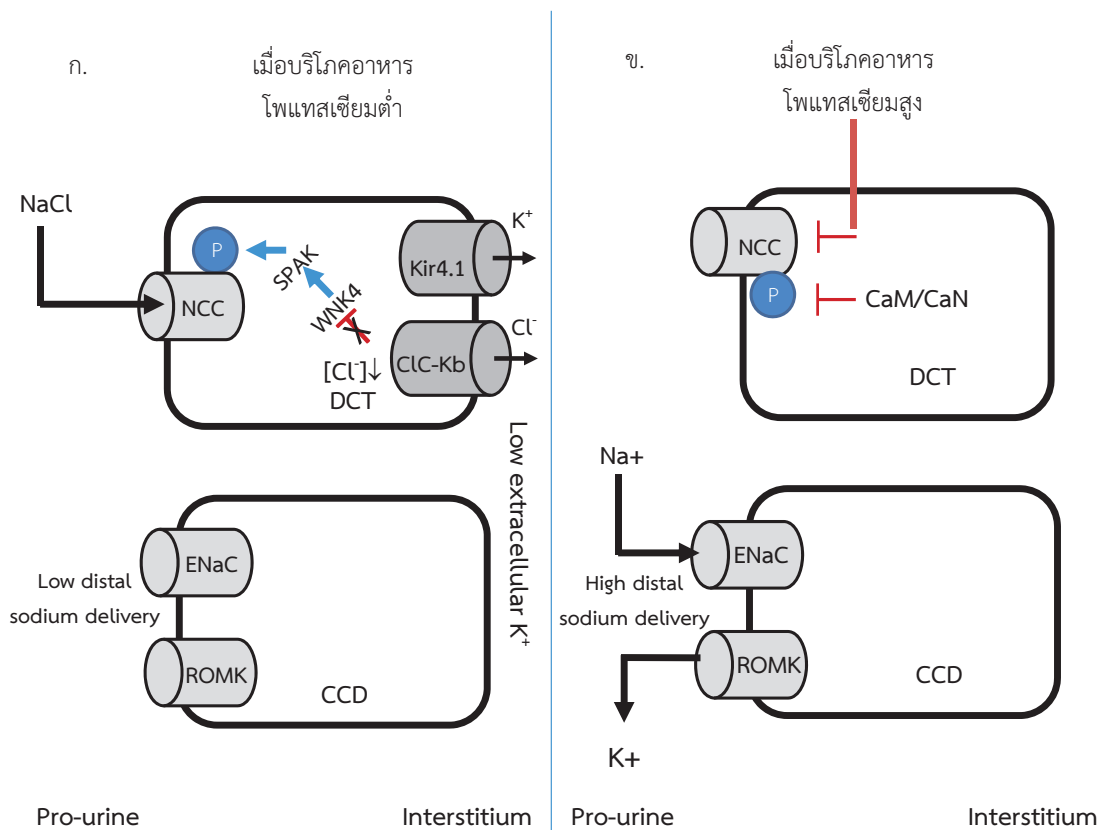
อาหารที่มีโพแทสเซียมสูงสามารถยับยั้งความไวต่อเกลือโซเดียมของร่างกายได้โดยตรงและมีประสิทธิภาพ โดยมีความสัมพันธ์แบบ dose-dependent หลังจากบริโภคอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง จะมีการขับโพแทสเซียม (gut-kidney kaliuretic signaling mechanism) และโซเดียมออกทางปัสสาวะอย่างรวดเร็วภายใน 15 นาที แสดงถึงฤทธิ์ของโพแทสเซียมในการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ (potassium-induced natriuresis)^(12, 13) ซึ่งในปัจจุบันพบว่าเป็นบทบาทที่จำเพาะของ sodium-chloride co-transporter (NCC) ที่ท่อหน่วยไตส่วนปลาย (distal convoluted tubule, DCT)

การบริโภคอาหารโพแทสเซียมต่ำถือเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดความดันโลหิตสูงจากความไวต่อเกลือโซเดียม (salt-sensitive hypertension)⁽¹⁴⁾ เมื่อบริโภคอาหารที่มีโพแทสเซียมต่ำ ทำให้ปริมาณโพแทสเซียมในน้ำนอกเซลล์ต่ำ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังนี้ (รูปที่ 1ก)

- มีการกระตุ้นให้ NCC เพิ่มจำนวน⁽¹⁵⁾ และมีการเติมหมู่ฟอสเฟตที่ NCC (NCC phosphorylation)⁽¹⁶⁾ อย่างรวดเร็วได้เป็น phosphorylated NCC (pNCC) ซึ่งพร้อมทำงาน (active cotransporter) ทำให้เกิดการดูดกลับโซเดียมและคลอไรด์จากน้ำในท่อไต (pro-urine) เข้าสู่เซลล์ของ DCT ของหน่วยไต ทำให้มีปริมาณโซเดียมใน pro-urine ผ่านไปยังท่อไตส่วนถัดไป (collecting duct) น้อยลง จึงไม่เกิดการกระตุ้น epithelial sodium channel (ENaC) นอกจากนี้ในช่วงปกติ (physiologic range) ของระดับโพแทสเซียมในซีรัมจะพบความสัมพันธ์แบบเป็นเส้นตรงระหว่างจำนวน pNCC และระดับโพแทสเซียมในซีรัม⁽¹⁷⁾ กล่าวคือ ระดับโพแทสเซียมที่ต่ำกว่าจะกระตุ้น NCC และทำให้จำนวน pNCC ยิ่งเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามเมื่อระดับโพแทสเซียมในซีรัมไม่อยู่ในเกณฑ์ปกติ จำนวน pNCC จะมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก⁽¹⁸⁾

- กระตุ้น ion channels ที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้านติดกับพลาสมา (basolateral plasma membrane) ทำให้โพแทสเซียมและคลอไรด์เคลื่อนออกจากเซลล์ผ่านช่อง Kir 4.1 (inwardly rectifying potassium 4.1) และ Chloride-channel Kb (ClC-Kb) ตามลำดับ ในภาวะปกติปริมาณคลอไรด์ที่มีภายในเซลล์จะยับยั้งการทำงานของ with no lysine kinase 4 (WNK4) ดังนั้นการที่ปริมาณคลอไรด์ในเซลล์ลดลงจะทำให้ฤทธิ์การยับยั้งนี้เสียไป⁽¹⁹⁾ เกิดการทำงานของ WNK4 ซึ่งทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสฟอรัสให้แก่ STE20/SPS1-related proline-alanine-rich protein kinase (SPAK) ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้น NCC ให้เกิด phosphorylation เกิดการดูดกลับโซเดียมและคลอไรด์จาก pro-urine

นอกจากนี้การทดลองในสัตว์ยังพบว่าอาหารโพแทสเซียมต่ำมีผลโดยตรงต่อเส้นเลือด ได้แก่ เพิ่มการเกาะของหินปูนแคลเซียมที่ผนังเส้นเลือด (vascular calcification) ทำให้หลอดเลือดแข็ง เพิ่มสารอนุมูลอิสระในผนังหลอดเลือด เป็นต้น ดังนั้นจึงเชื่อว่าอาหารโพแทสเซียมต่ำอาจมีผลเพิ่มการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)



รูปที่ 1 กลไกของไตที่ท่อไตส่วนปลาย (distal convoluted tubule) และท่อรวม (collecting duct) ที่ตอบสนองต่อการบริโภคอาหาร ก. โพแทสเซียมต่ำ ข. โพแทสเซียมสูง

DCT, distal convoluted tubule; CCD, cortical collecting duct; NCC, sodium-chloride co-transporter; WNK4, with no lysine kinase 4; SPAK, STE20/SPS1-related proline-alanine-rich protein kinase; NaCl, sodium chloride; Cl, chloride; P, phosphorus; Kir 4.1 inwardly rectifying potassium 4.1; ClC-Kb, chloride-channel Kb; ENaC, epithelial sodium channel; ROMK, renal outer medullary K⁺ channel; CaM, calmodulin; CaN, calcineurin

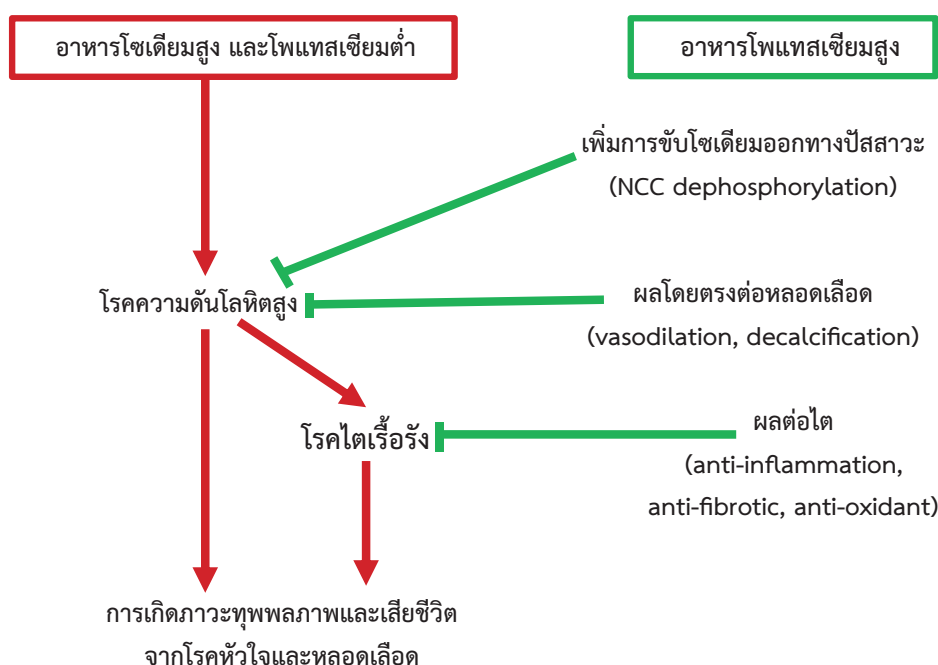
ในทางตรงข้าม เมื่อบริโภคอาหารที่มีโพแทสเซียมสูง จะยับยั้ง NCC และเกิด NCC dephosphorylation อย่างรวดเร็ว ด้วยกลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับปริมาณคลอไรด์ในเซลล์ดังเช่นกรณีบริโภคอาหารที่มีโพแทสเซียมต่ำ แต่เป็นกลไกที่กระตุ้นผ่าน CaN (calcineurin) และ CaM (calmodulin) ทำให้มีปริมาณโซเดียมใน pro-urine ผ่านไปยังท่อไตส่วนถัดไป (collecting duct) มากขึ้น ในระยะแรกจะเกิดการขับทั้งโพแทสเซียมและโซเดียมออกทางปัสสาวะ (acute natriuresis and kaliuresis) อย่างรวดเร็วภายใน 15 นาที แสดงถึงฤทธิ์ของโพแทสเซียมในการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ (potassium-induced natriuresis) ^(12, 13) ทำให้เกิดสมดุลโซเดียมเป็นลบ และพบว่าฤทธิ์ดังกล่าวก็ยังชัดเจนแม้ในกรณีที่ระดับพลาสมาอัลโดสเตอโรนสูงจากนั้นระยะต่อมาโซเดียมปริมาณมากใน pro-urine ที่ผ่านไปยัง collecting duct จะทำให้เกิดการกระตุ้น epithelial sodium channel (ENaC) เกิดการดูดกลับโซเดียม และขับโพแทสเซียมออกทาง renal outer medullary K⁺ channel (ROMK) (รูปที่ 1ข) การบริโภคอาหารที่มีโพแทสเซียมสูงมากขึ้นสามารถลดความไวต่อโซเดียมได้ทั้งในคนที่ความดันโลหิตปกติและ

คนที่เป็โรคความดันโลหิตสูง⁽²⁰⁻²²⁾ กล่าวคือแม้ว่าจะบริโภคอาหารโซเดียมสูง การบริโภคอาหารที่มีโพแทสเซียมสูงก็ยังสามารถลดความเสี่ยงต่อโรคความดันโลหิตสูงได้⁽²³⁾ การวิเคราะห์ห้ปริมาณจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมจากอาสาสมัคร 1,606 คน ยืนยันว่าการได้รับประทานแร่ธาตุโพแทสเซียมเสริมในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงสามารถลดความดันโลหิตได้⁽²⁴⁾ อย่างไรก็ตามในการศึกษาที่มีการให้รับประทานแร่ธาตุโพแทสเซียมเสริมมักให้ในขนาดวันละ 40-65 มิลลิโมล แต่เนื่องจากการได้รับแร่ธาตุโพแทสเซียมเสริมอาจทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงผิดปกติได้โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง จึงแนะนำให้บริโภคโพแทสเซียมในรูปแบบที่เป็นอาหาร (food-based) มากขึ้น ซึ่งแร่ธาตุโพแทสเซียมมักอยู่ในผักและผลไม้ การรับประทานผักและผลไม้ยังทำให้ได้วิตามิน แร่ธาตุ และใยอาหารเพิ่มมากขึ้นด้วย

อาหารโพแทสเซียมสูงสามารถลดระดับความดันโลหิตด้วยกลไกที่ไ้ทำให้เกิด natriuresis โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ NCC คล้ายการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide⁽²⁵⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าอาหารโพแทสเซียมสูงสามารถลดระดับความดันโลหิตด้วยการลดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก (decreased sympathetic tone)⁽²⁶⁾ และออกฤทธิ์ลด vascular tone โดยตรงที่หลอดเลือด⁽²⁷⁾ อีกด้วย

ปริมาณโซเดียมและโพแทสเซียมในอาหารมีปฏิสัมพันธ์กันต่อระดับความดันโลหิต จะส่งผลต่อการเกิดโรค NCDs (รูปที่ 2) จากการศึกษ Intersalt⁽⁴⁾ พบว่า

- ปริมาณโพแทสเซียมที่ขับทางปัสสาวะมีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับระดับความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่ขึ้นกับปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะ ค่าดัชนีมวลกาย และปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่ม
- ความสัมพันธ์ระหว่างอัตราส่วนของปริมาณโซเดียมต่อโพแทสเซียมเก็บได้จากปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (urinary sodium to potassium ratio) และความดันโลหิตเป็นไปในทิศทางเดียวกับความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณโซเดียมที่ขับทางปัสสาวะและความดันโลหิต แต่พบความสัมพันธ์ที่ชัดเจนกว่า



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณโซเดียมและโพแทสเซียมในอาหารต่อระดับความดันโลหิตและการเกิดโรค NCDs [ดัดแปลงจาก⁽³⁴⁾]

นอกจากนี้พบว่ารูปแบบอาหารที่บริโภคในปัจจุบันซึ่งมักมีโซเดียมในปริมาณสูง ร่วมกับโพแทสเซียมในปริมาณต่ำจะกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ส่งผลให้เพิ่มความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular resistance) ร่วมกับหน้าที่ของไตที่พยายามจะเก็บแร่ธาตุโซเดียม และขับโพแทสเซียม ออกจากร่างกาย ทำให้ระดับความดันโลหิตยิ่งสูงขึ้น ผู้ที่ดื่มน้ำเกลือโซเดียมและมีระดับความดันโลหิตอยู่ในเกณฑ์ปกติ หากมีพฤติกรรมบริโภคอาหารโซเดียมสูงร่วมกับโพแทสเซียมต่ำจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคความดันโลหิตสูง การบริโภคเกลือโซเดียมลดลง ร่วมกับการบริโภคหรือเสริมแร่ธาตุโพแทสเซียมเพิ่มสามารถระดับความดันโลหิตได้โดยเฉพาะผู้ป่วยความดันโลหิตสูง⁽²⁸⁾ องค์การอนามัยโลกแนะนำให้บริโภคโซเดียมน้อยกว่าวันละ 87 มิลลิโมล หรือน้อยกว่า 2 กรัม และบริโภคโพแทสเซียมมากกว่าวันละ 90 มิลลิโมล หรือมากกว่า 3.5 กรัม

2.3 สารอาหารหลัก แร่ธาตุและส่วนประกอบอื่น ๆ ในอาหาร

การศึกษา International Study of Macro and Micro-Nutrients and Blood Pressure (INTERMAP)⁽²⁹⁾ เป็นการศึกษาทางระบาดวิทยาแบบตัดขวางในประชากรเพศชายและหญิง อายุ 40-59 ปีจากประเทศญี่ปุ่น จีน สหราชอาณาจักร และสหรัฐอเมริกา เพื่อศึกษาผลสารอาหารหลักและสารอาหารรองต่อระดับความดันโลหิต โดยนัดอาสาสมัครแต่ละคนมาวัดความดันโลหิตด้วยวิธีมาตรฐาน 4 วัน วันละ 2 ครั้ง โดย วันที่ 1 และ 2 ต่อเนื่องกัน และวันที่ 3 และ 4 ห่างจากวันที่ 1 และ 2 เป็นเวลา 3 สัปดาห์ ข้อมูลเกี่ยวกับอาหาร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร รวมถึงวิธีการประกอบอาหารจะถูกสัมภาษณ์โดยใช้แบบสอบถามทบทวนความจำย้อนหลัง 24 ชั่วโมงแบบละเอียด (multipass 24-hour dietary recall) โดยผู้สัมภาษณ์ที่ได้รับการฝึกฝนมาโดยเฉพาะ เพื่อให้ได้ข้อมูลที่ถูกต้องและครบถ้วน นอกจากนี้อาสาสมัครต้องเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง 2 ครั้ง เพื่อวัดปริมาณโซเดียม โพแทสเซียม แมกนีเซียม แคลเซียม ยูเรีย ครีเอตินีน กรดอะมิโน รวมถึงมีการใช้เทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี [nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy] ซึ่งเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงในการวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมีของเมแทบอลิต์ของสารอาหารในปัสสาวะ เช่น กรดกลูตามิกพบในโปรตีนจากพืช ไกลซีนและอะลานีนพบในโปรตีนจากสัตว์ เป็นต้น สรุปผลของสารอาหาร แร่ธาตุต่าง ๆ และส่วนประกอบอื่น ๆ ในอาหารต่อระดับความดันโลหิตแสดงในตารางที่ 3

2.4 รูปแบบการบริโภคอาหาร (dietary pattern)

แม้การศึกษาต่าง ๆ จะแสดงว่าสารอาหารแต่ละชนิดอาจมีผลต่อระดับความดันโลหิตต่าง ๆ กัน โดยเฉพาะเกลือโซเดียมและโพแทสเซียมในอาหารมีความสัมพันธ์ที่ชัดเจนกับระดับความดันโลหิต แต่ในการบริโภคอาหารแต่ละวันจะมีการบริโภคสารอาหารหลัก สารอาหารรอง วิตามินและแร่ธาตุที่หลากหลายเกิดเป็นรูปแบบการบริโภคอาหารที่แตกต่างกันไป โดยองค์ประกอบของรูปแบบการบริโภคมักขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น ลักษณะภูมิประเทศ ภูมิอากาศ ผลผลิตทางการเกษตร และวัฒนธรรมของประชากรในท้องถิ่น เป็นต้น ทำให้เกิดรูปแบบการบริโภคอาหารที่หลากหลายในแต่ละกลุ่มประชากรในส่วนต่าง ๆ ของโลก ผลของสารอาหารต่าง ๆ ต่อระดับความดันโลหิตไม่ได้ขึ้นกับสารอาหารหรือแร่ธาตุตัวใดตัวหนึ่ง แต่เป็นผลร่วมกันของสารอาหารหลัก สารอาหารรอง และแร่ธาตุหลายๆ ชนิด

การศึกษา INTERMAP ได้รายงานผลจากการปรับเปลี่ยนการบริโภคสารอาหารและพฤติกรรมหลายๆ อย่างร่วมกันเพื่อลดระดับความดันโลหิตพบว่า ผลรวมจากการลดการบริโภคโซเดียม เพิ่มการบริโภคโพแทสเซียม และลดการดื่มแอลกอฮอล์ พบว่าสามารถลดความดันซิสโตลิกได้ประมาณ 7 มม.ปรอท และถ้าเสริมด้วยการปรับเปลี่ยนปัจจัยด้านอาหารเพื่อสุขภาพอื่น ๆ จะสามารถลดความดันซิสโตลิกได้เพิ่มอีก 2-3 มม.ปรอท⁽²⁹⁾

ตารางที่ 3 ผลของสารอาหารหลัก แร่ธาตุต่าง ๆ และส่วนประกอบในอาหารอื่น ๆ ต่อระดับความดันโลหิต (29, 35-43)

ปัจจัยด้านอาหาร	ความสัมพันธ์กับระดับความดันโลหิต	หลักฐาน	ข้อมูลเพิ่มเติม
คาร์โบไฮเดรต ⁽³⁵⁾	ไม่ชัดเจน	+/-	-
เครื่องดื่มที่มีน้ำตาล (sugar-sweetened beverage, SSB) ⁽³⁵⁾	แปรผันตรง	+	- การบริโภคฟรุคโตสจากน้ำหวานและน้ำอัดลมเพิ่มขึ้นมีผลเพิ่มความดันโลหิต⁽⁴⁴⁾ - อาจมีความสัมพันธ์ระหว่างน้ำตาลและโซเดียมในอาหารที่บริโภค (sugar-sodium interaction) กล่าวคือ ในผู้ที่บริโภคโซเดียมปริมาณมาก การที่บริโภคน้ำตาลฟรุคโตส มากอาจส่งผลให้ความดันโลหิตสูง และไดเอตอลิกเพิ่มขึ้น - การดื่ม SSB เพิ่มขึ้น 1 ส่วน (355 มล.)/วัน สัมพันธ์กับการเพิ่มความดันโลหิต (1.1 มม.ปรอท) และไดเอตอลิก (0.4 มม.ปรอท) ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยการเพิ่มระดับความดันโลหิตจะชัดเจนมากขึ้นในผู้ที่บริโภคโซเดียมปริมาณสูง (sugar-sodium interaction)⁽³⁵⁾
ปริมาณโปรตีนรวม	ไม่ชัดเจน	+/-	-
โปรตีนจากสัตว์ ⁽³⁶⁾	ไม่ชัดเจน	+/-	-
โปรตีนจากพืช ^(37, 38)	แปรผกผัน	+	-
ไขมันอิ่มตัว	ไม่สัมพันธ์	+/-	-
โอเมก้า-3 PUFA ⁽³⁹⁾	แปรผกผัน	+/-	- การศึกษาส่วนใหญ่กลดปริมาณไขมันอิ่มตัว โดยเพิ่ม PUFA ทดแทน - การศึกษาถึงปริมาณไขมันโดยรวม และคุณภาพของไขมันที่บริโภค (สัดส่วนของไขมันอิ่มตัว ไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยว หรือปริมาณรวมของไขมันไม่อิ่มตัว) ต่อระดับความดันโลหิตพบว่าผลการศึกษามีหลากหลาย และยังหาข้อสรุปไม่ได้
โอเมก้า-6 PUFA ⁽³⁹⁾	แปรผกผัน	+/-	-
คอเลสเตอรอล ⁽⁴⁰⁾	แปรผันตรง	+/-	-
MUFA35 ⁽⁴¹⁾	แปรผกผัน	+	- ข้อมูลโดยรวมพบว่ารูปแบบอาหารที่มี MUFA ปริมาณสูงสามารถลด SBP ได้ 2.3 มม.ปรอท (95%CI -4.3 to -0.3)51⁽⁴⁵⁾
ใยอาหาร โดยเฉพาะใยอาหารที่ไม่ละลายน้ำ ⁽⁴²⁾	แปรผกผัน	+	- การวิเคราะห์ปริมาณจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 25 การศึกษา พบว่าผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง การบริโภคเส้นใยอาหารทุก ๆ ประมาณ 10.7 กรัม สามารถลดความดันโลหิตและไดเอตอลิกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6 และ 4.2 มม.ปรอท ตามลำดับ) ในขณะที่ผลของการลดความดันโลหิตไม่ชัดเจนในผู้ที่ไม่บริโภคความดันโลหิตสูง⁽⁴⁶⁾
เกลือ (โซเดียมคลอไรด์)	แปรผันตรง	++	-

ตารางที่ 3

ผลของสารอาหารหลัก แร่ธาตุต่าง ๆ และส่วนประกอบในอาหารอื่น ๆ ต่อระดับความดันโลหิต^(29, 35-43) (ต่อ)

ปัจจัยด้านอาหาร	ความสัมพันธ์กับระดับความดันโลหิต	หลักฐาน	ข้อมูลเพิ่มเติม
โพแทสเซียม	แปรผกผัน	++	-
แมกนีเซียม ⁽⁴³⁾	แปรผกผัน	+/-	- แมกนีเซียมพบมากในผักและผลไม้ ออกฤทธิ์ปิดกั้น calcium channel ตามธรรมชาติ (natural calcium channel blocker) เพิ่มระดับไนตริกออกไซด์ ทำให้หลอดเลือดเลือกขยายตัว จึงมีฤทธิ์ในการลดความดันโลหิต ⁽⁴⁷⁾ - การบริโภคแมกนีเซียมจากอาหารเพิ่มขึ้นประมาณ 75 มก./พลังงานที่บริโภค 1,000 กิโลแคลอรี ⁽⁴³⁾ หรือบริโภคแมกนีเซียมเสริมประมาณ 240-370 มก./วัน สามารถลดความดันซิสโตลิกและไดแอสโตลิกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ความสัมพันธ์อาจเป็น dose-dependent ⁽⁴⁸⁾
แคลเซียม ⁽⁴³⁾	แปรผกผัน	+/-	- การบริโภคแคลเซียมจากอาหารเพิ่มขึ้นประมาณ 240 มก./พลังงานที่บริโภค 1,000 กิโลแคลอรี) จะสามารถลดความดันซิสโตลิกและไดแอสโตลิกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-1.5 และ -1.0 มม.ปรอท ตามลำดับ) - การวิเคราะห์ห่อภิวนจากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมพบว่าการรับประทานแคลเซียมเสริม (บางการศึกษาที่มีค่าเฉลี่ยการเสริมแคลเซียมวันละ 1,200 มก. ⁽⁴⁹⁾) จะสามารถลดความดันซิสโตลิก (ประมาณ 0.9 ถึง 2.5 มม.ปรอท) และไดแอสโตลิก(ประมาณ 0.8 ถึง 1.0 มม.ปรอท) ได้เล็กน้อย แต่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสามารถลด และฤทธิ์ลดความดันโลหิตจะเด่นชัดกว่าในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ⁽⁴⁹⁻⁵²⁾
ฟอสฟอรัส ⁽⁴³⁾	แปรผกผัน	+	- การบริโภคฟอสฟอรัสปริมาณสูง (เพิ่มขึ้นประมาณ 232 มก./พลังงานที่บริโภค 1,000 กิโลแคลอรี) โดยไม่ขึ้นกับสารอาหารชนิดอื่นสามารถลดความดันซิสโตลิกและไดแอสโตลิกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (-1.4 และ -0.9 มม.ปรอท ตามลำดับ) ⁽⁴³⁾ - การศึกษาข้อมูลด้านการบริโภคอาหารในอาสาสมัคร 13,444 คน พบว่าการบริโภคฟอสฟอรัสในอาหาร ปริมาณมากกว่า 500 มก./วัน (หลังจากตัดปัจจัยที่รบกวนอื่น ๆ รวมทั้งสารอาหารชนิดอื่นที่เกี่ยวข้องกัน) สามารถลดความดันซิสโตลิกได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 2.1 มม.ปรอท (95% CI -1.1 ถึง -3.0) ⁽⁵³⁾

PUFA, polyunsaturated fat (ไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน); MUFA, monounsaturated fat (ไขมันไม่อิ่มตัวเชิงเดี่ยว); ++, ข้อมูลชัดเจนจากการศึกษาแบบสุ่ม; +, ข้อมูลค่อนข้างชัดเจนจากการวิจัยโดยการสังเกต และการศึกษาทางคลินิก; +/-, ข้อมูลยังจำกัด หรือไม่ชัดเจน

รูปแบบอาหารเพื่อสุขภาพ (healthy dietary patterns) มีรูปแบบที่หลากหลาย ซึ่งส่วนใหญ่เน้นการบริโภคอาหารพลังงานรวมต่ำ เพื่อคงหรือลดน้ำหนักให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสม แม้จะมีรายละเอียดสัดส่วนสารอาหารหลักที่แตกต่างกัน ร่วมกับส่วนประกอบอื่น ๆ ที่ทำให้ได้รับสารอาหารครบถ้วนในแต่ละวัน และจำกัดการบริโภคเกลือ น้ำตาล และเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ จากการศึกษาของ Ndanuko และคณะ⁽³⁰⁾ ซึ่งเป็นการทบทวนอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณจากพบว่ารูปแบบอาหารที่มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตมีหลายรูปแบบ เช่น อาหารรูปแบบ DASH, Nordic, เมดิเตอร์เรเนียน, อาหารมังสวิรัต, Paleolithic (Paleo, Caveman), Portfolio เป็นต้น ซึ่งทุกรูปแบบอาหารล้วนเป็นรูปแบบการบริโภคอาหารเพื่อสุขภาพทั้งสิ้น โดยเฉพาะเน้นการบริโภคอาหารที่ไม่ผ่านการแปรรูป ผักและผลไม้ ดังนั้นรูปแบบอาหารดังกล่าวมักเป็นรูปแบบการบริโภคที่มีปริมาณโซเดียมต่ำ และโพแทสเซียมสูง (ตารางที่ 4) การศึกษาในระยะยาวพบว่าผลของรูปแบบการบริโภคอาหารเพื่อสุขภาพมีผลต่อระดับความดันโลหิตน้อยลงเมื่อเวลาผ่านไป แสดงถึงการที่ประชากรทั่วไปมักไม่สามารถยึดถือรูปแบบอาหารสุขภาพ (dietary adherence) ได้นาน โดยในขณะที่สามารถควบคุมรูปแบบการบริโภคอาหารได้พบว่ารูปแบบอาหาร DASH มีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดระดับความดันโลหิตเทียบเท่าประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิต 1 ชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อบริโภคเกลือโซเดียมต่ำร่วมด้วย นอกจากนี้แม้ว่ารูปแบบอาหารแบบเมดิเตอร์เรเนียนจะลดความดันโลหิตได้ไม่มากนัก และพบว่าลดอัตราการเกิดอุบัติเหตุการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับระบบหัวใจและหลอดเลือด

3. บทสรุป

อาหารและรูปแบบการบริโภคส่งผลต่อระดับความดันโลหิต การบริโภคโซเดียมปริมาณต่ำและโพแทสเซียมปริมาณสูงส่งผลลดระดับความดันโลหิตได้ชัดเจนทั้งในประชากรทั่วไปและผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ดังนั้นรูปแบบการบริโภคอาหารเพื่อสุขภาพรูปแบบต่าง ๆ ที่มีองค์ประกอบการบริโภคเพื่อลดโซเดียม (เช่น ลดอาหารแปรรูป ลดปริมาณเกลือในอาหาร เป็นต้น) และเพิ่มปริมาณโพแทสเซียม (เช่น เน้นการรับประทานถั่ว ผัก และผลไม้) มักส่งผลลดระดับความดันโลหิตในช่วงระยะเวลาที่มีการบริโภคอาหารรูปแบบดังกล่าว ทั้งนี้ผลของการลดระดับความดันโลหิตยังขึ้นกับพฤติกรรมสุขภาพด้านอื่น ๆ ด้วย ได้แก่ การควบคุมน้ำหนัก ปริมาณเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่ดื่ม การสูบบุหรี่ เป็นต้น

ตารางที่ 4 ตัวอย่างรูปแบบการบริโภคที่ส่งผลระดับความดันโลหิต (54)(55)(56)

	รูปแบบการบริโภค ส่วนประกอบ	DASH diet	Mediterranean diet	Portfolio diet	Plant-based diet	Nordic diet	Paleolithic diet
ลดไขมัน	↑คาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อน	✓ (ถั่ว nuts)	✓ (ธัญพืช 4-6 ส่วน/วัน และ ถั่วตระกูลฝัก legume 3 ส่วน/สัปดาห์)	✓ (ถั่ว nuts)	✓	✓ เน้นธัญพืชจากไรย์ (rye) และข้าวโอ๊ต	✓ เน้นถั่ว nuts และเมล็ดธัญพืช (seeds) - หลีกเลี่ยงข้าวสาลี ข้าวโอ๊ต ข้าวบาร์เลย์ และถั่ว legumes (ถั่วลิสง ถั่วลันเตา)
	↓ น้ำตาลและ เครื่องดื่มที่มีน้ำตาล	✓	✓ จำกัดของหวาน				✓
เพิ่มไขมัน	↓ ไขมันอิ่มตัว	✓	✓		✓		
	↑ MUFA, ↑ PUFA	✓	✓ (น้ำมันมะกอก extra virgin อย่างน้อย 1 ช้อนโต๊ะ/วัน) ส่วนไขมันชนิดอื่น พยายามหลีกเลี่ยง			✓ เน้น rapeseed oil พลังงานจากไขมันร้อยละ 15 ครบถ้วนจาก MUFA และร้อยละ 5 ครบถ้วนจาก PUFA	✓
เพิ่มผลไม้	↑ ผลไม้และผลไม้	✓	✓ (ผัก 5-6 ส่วน และผลไม้อย่างน้อย 2 ส่วน/วัน)		✓	✓ เน้นผลไม้ตระกูลเบอร์รี่	✓

ตารางที่ 4 ตัวอย่างรูปแบบการบริโภคที่ส่งผลระดับความดันโลหิต (54)(55)(56) (ต่อ)

	รูปแบบการบริโภค	DASH diet	Mediterranean diet	Portfolio diet	Plant-based diet	Nordic diet	Paleolithic diet
เนื้อสัตว์ไม่ติดมัน	ส่วนประกอบ						
	เนื้อสัตว์ไม่ติดมัน	✓ เน้นหมู ปลาและไก่ จำกัดสัตว์เนื้อแดง	✓ จำกัดสัตว์เนื้อแดง (<1 ส่วน/สัปดาห์) และเนื้อสัตว์แปรรูป ปลา 3 ส่วน/สัปดาห์		X (Elimination)	✓ เน้นปลา เช่น แซลมอน คอด	✓ เน้นสัตว์ที่เลี้ยงตามธรรมชาติ
	นมและผลิตภัณฑ์จากนม	✓ (ไขมันต่ำ)	✓ (ไขมันต่ำ)		X (กรณีที่เป็นอาหาร vegan)	✓ (ไขมันต่ำ)	หลีกเลี่ยง
	โปรตีนจากพืช			✓ เน้นโปรตีนจากถั่วเหลือง			
ไขมันพืช		สัดส่วนคาร์โบไฮเดรต: โปรตีน: ไขมัน ประมาณ 43-55: 18: 27-40 ปริมาณโพแทสเซียมสูง	จำกัดปริมาณแอลกอฮอล์ (moderation) โดยเน้น ไวน์แดง และหลีกเลี่ยง เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ชนิดอื่น จำกัดไข่ ไม่เกิน 7 ฟอง/สัปดาห์	ทุก ๆ พลังงาน 1,000 กิโลแคลอรี เน้นให้ได้ viscous soluble fiber* 9.8 กรัม, โปรตีนจากถั่วเหลือง 22.5 กรัม, โปรตีนจาก ถั่ว nuts 22.5 กรัม และสเตอรอลจากพืช 0.94 กรัม	ไขมันต่ำ	สัดส่วนคาร์โบไฮเดรต: โปรตีน: ไขมัน ประมาณ 45-52: 18-20: 30-35 ปริมาณใยอาหารประมาณวันละ 15-20 กรัม/วัน	สัดส่วนอาหารอาจแตกต่างกันขึ้น อยู่กับแต่ละท้องถิ่น เป็นรูปแบบอาหารที่ โซเดียมต่ำ (ประมาณ 768 มก.) และโพแทสเซียมสูง (ประมาณ 10,500 มก. หรือ 269 มิลลิโมล) ⁽⁵⁷⁾
	อื่น ๆ						
ลดไขมันอิ่มตัว	↓ความดันซิสโตลิก (มม.ปรอท)	3.8 – 20.79	2 – 6.2	2.1	4.8 – 6.9	3.5	3.64
	↓ความดัน ไดแอสโตลิก (มม.ปรอท)	2.2 – 9	0.6 – 2.1	1.8	2.2 – 4.7	4.4	2.48

DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; ✓, เน้นการบริโภค; X, ไม่บริโภค; ↓, ลดลง; ↑, เพิ่มขึ้น
*ใยอาหารชนิดนี้จะก่อตัวเป็นเจล มีความสามารถในการจับคาร์โบไฮเดรต และคอเลสเตอรอล ช่วยชะลอการดูดซึมของน้ำตาลและลดการดูดซึมคอเลสเตอรอล

เอกสารอ้างอิง

1. Guyton AC. Long-term arterial pressure control: an analysis from animal experiments and computer and graphic models. *Am J Physiol.* 1990;259(5 Pt 2):R865-77.
2. Visser FW, Boonstra AH, Titia Lely A, Boomsma F, Navis G. Renal response to angiotensin II is blunted in sodium-sensitive normotensive men. *Am J Hypertens.* 2008;21(3):323-8.
3. Simpson FO. Blood pressure and sodium intake. *Handbook of hypertension. Vol 20: Epidemiology of Hypertension.* Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 2000. p. 274-95.
4. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *Bmj.* 1988;297(6644):319-28.
5. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jürgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens.* 2012;25(1):1-15.
6. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, 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(1):3-10.
7. Ekmekcioglu C, Blasche G, Dorner TE. Too much salt and how we can get rid of it. *Forsch Komplementmed.* 2013;20(6):454-60.
8. McCallum L, Lip S, Padmanabhan S. The hidden hand of chloride in hypertension. *Pflugers Arch.* 2015;467(3):595-603.
9. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med.* 2001;161(5):685-93.
10. สำนักโภชนาการ กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2563 [Internet]. Available from: <http://nutrition.anamai.moph.go.th/images/dri2563.pdf>.
11. World Health Organization. Set of 9 voluntary global NCD targets for 2025 [Internet]. Available from: https://www.who.int/nmh/global_monitoring_framework/gmf1_large.jpg?ua=1.
12. van der Lubbe N, Moes AD, Rosenbaek LL, Schoep S, Meima ME, Danser AH, et al. K⁺-induced natriuresis is preserved during Na⁺ depletion and accompanied by inhibition of the Na⁺-Cl⁻ cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305(8):F1177-88.
13. van Buren M, Rabelink TJ, van Rijn HJ, Koomans HA. Effects of acute NaCl, KCl and KHCO₃ loads on renal electrolyte excretion in humans. *Clin Sci (Lond).* 1992;83(5):567-74.
14. Luzardo L, Noboa O, Boggia J. Mechanisms of Salt-Sensitive Hypertension. *Curr Hypertens Rev.* 2015;11(1):14-21.
15. Frindt G, Palmer LG. Effects of dietary K on cell-surface expression of renal ion channels and transporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;299(4):F890-7.
16. Terker AS, Zhang C, McCormick JA, Lazelle RA, Zhang C, Meermeier NP, et al. Potassium modulates electrolyte balance and blood pressure through effects on distal cell voltage and chloride. *Cell Metab.* 2015;21(1):39-50.
17. Terker AS, Zhang C, Erspamer KJ, Gamba G, Yang CL, Ellison DH. Unique chloride-sensing properties of WNK4 permit the distal nephron to modulate potassium homeostasis. *Kidney Int.* 2016;89(1):127-34.

18. Penton D, Czogalla J, Wengi A, Himmerkus N, Loffing-Cueni D, Carrel M, et al. Extracellular K(+) rapidly controls NaCl cotransporter phosphorylation in the native distal convoluted tubule by Cl(-)-dependent and independent mechanisms. *J Physiol*. 2016;594(21):6319-31.
19. Bazúa-Valenti S, Chávez-Canales M, Rojas-Vega L, González-Rodríguez X, Vázquez N, Rodríguez-Gama A, et al. The Effect of WNK4 on the Na⁺-Cl⁻ Cotransporter Is Modulated by Intracellular Chloride. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(8):1781-6.
20. Adrogué HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1966-78.
21. Morris RC, Jr., Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension*. 1999;33(1):18-23.
22. Bulpitt CJ. Blood pressure and potassium consumption. *Handbook of hypertension*. Vol 20: Epidemiology of Hypertension. Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 2000.
23. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014;371(7):601-11.
24. Aburto NJ, Hanson S, Gutierrez H, Hooper L, Elliott P, Cappuccino FP. Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *Bmj*. 2013;346:f1378.
25. McDonough AA, Youn JH. Need to quickly excrete K(+)? Turn off NCC. *Kidney Int*. 2013;83(5):779-82.
26. Fujita T, Sato Y, Ando K. Role of sympathetic nerve activity and natriuresis in the antihypertensive actions of potassium in NaCl hypertension. *Jpn Circ J*. 1983;47(10):1227-31.
27. Taddei S, Mattei P, Virdis A, Sudano I, Ghiadoni L, Salvetti A. Effect of potassium on vasodilation to acetylcholine in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;23(4):485-90.
28. Ekmekcioglu C, Elmadfa I, Meyer AL, Moeslinger T. The role of dietary potassium in hypertension and diabetes. *J Physiol Biochem*. 2016;72(1):93-106.
29. Chan Q, Stamler J, Griep LM, Daviglus ML, Horn LV, Elliott P. An Update on Nutrients and Blood Pressure. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(3):276-89.
30. Ndanuko RN, Tapsell LC, Charlton KE, Neale EP, Batterham MJ. Dietary Patterns and Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. 2016;7(1):76-89.
31. U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans. Washington, DC: U.S. Department of Agriculture; 2015.
32. Antman EM, Appel LJ, Balentine D, Johnson RK, Steffen LM, Miller EA, et al. Stakeholder discussion to reduce population-wide sodium intake and decrease sodium in the food supply: a conference report from the American Heart Association Sodium Conference 2013 Planning Group. *Circulation*. 2014;129(25):e660-79.
33. WHO. Guideline: sodium intake for adults and children. WHO; 2012.
34. Gritter M, Rotmans JI, Hoorn EJ. Role of Dietary K(+) in Natriuresis, Blood Pressure Reduction, Cardiovascular Protection, and Renoprotection. *Hypertension*. 2019;73(1):15-23.
35. Brown IJ, Stamler J, Van Horn L, Robertson CE, Chan Q, Dyer AR, et al. Sugar-sweetened beverage, sugar intake of individuals, and their blood pressure: international study of macro/micronutrients and blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(4):695-701.

36. Stamler J, Brown IJ, Daviglus ML, Chan Q, Miura K, Okuda N, et al. Dietary glycine and blood pressure: the International Study on Macro/Micronutrients and Blood Pressure. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):136-45.
37. Elliott P, Stamler J, Dyer AR, Appel L, Dennis B, Kesteloot H, et al. Association between protein intake and blood pressure: the INTERMAP Study. *Arch Intern Med*. 2006;166(1):79-87.
38. Stamler J, Brown IJ, Daviglus ML, Chan Q, Kesteloot H, Ueshima H, et al. Glutamic acid, the main dietary amino acid, and blood pressure: the INTERMAP Study (International Collaborative Study of Macronutrients, Micronutrients and Blood Pressure). *Circulation*. 2009;120(3):221-8.
39. Ueshima H, Stamler J, Elliott P, Chan Q, Brown IJ, Carnethon MR, et al. Food omega-3 fatty acid intake of individuals (total, linolenic acid, long-chain) and their blood pressure: INTERMAP study. *Hypertension*. 2007;50(2):313-9.
40. Sakurai M, Stamler J, Miura K, Brown IJ, Nakagawa H, Elliott P, et al. Relationship of dietary cholesterol to blood pressure: the INTERMAP study. *J Hypertens*. 2011;29(2):222-8.
41. Miura K, Stamler J, Brown IJ, Ueshima H, Nakagawa H, Sakurai M, et al. Relationship of dietary monounsaturated fatty acids to blood pressure: the International Study of Macro/Micronutrients and Blood Pressure. *J Hypertens*. 2013;31(6):1144-50.
42. Aljuraiban GS, Griep LM, Chan Q, Daviglus ML, Stamler J, Van Horn L, et al. Total, insoluble and soluble dietary fibre intake in relation to blood pressure: the INTERMAP Study. *Br J Nutr*. 2015;114(9):1480-6.
43. Elliott P, Kesteloot H, Appel LJ, Dyer AR, Ueshima H, Chan Q, et al. Dietary phosphorus and blood pressure: international study of macro- and micro-nutrients and blood pressure. *Hypertension*. 2008;51(3):669-75.
44. Kelishadi R, Mansourian M, Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2014;30(5):503-10.
45. Schwingshackl L, Hoffmann G. Monounsaturated fatty acids, olive oil and health status: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Lipids Health Dis*. 2014;13:154.
46. Khan K, Jovanovski E, Ho HVT, Marques ACR, Zurbau A, Mejia SB, et al. The effect of viscous soluble fiber on blood pressure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2018;28(1):3-13.
47. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(11):843-7.
48. Jee SH, Miller ER, 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens*. 2002;15(8):691-6.
49. van Mierlo LA, Arends LR, Streppel MT, Zeegers MP, Kok FJ, Grobbee DE, et al. Blood pressure response to calcium supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hum Hypertens*. 2006;20(8):571-80.
50. Allender PS, Cutler JA, Follmann D, Cappuccio FP, Pryer J, Elliott P. Dietary calcium and blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med*. 1996;124(9):825-31.
51. Griffith LE, Guyatt GH, Cook RJ, Bucher HC, Cook DJ. The influence of dietary and nondietary calcium supplementation on blood pressure: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Hypertens*. 1999;12(1 Pt 1):84-92.

52. Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV, Campbell F, Beyer FR, Ford GA, et al. Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):Cd004639.
53. Alonso A, Nettleton JA, Ix JH, de Boer IH, Folsom AR, Bidulescu A, et al. Dietary phosphorus, blood pressure, and incidence of hypertension in the atherosclerosis risk in communities study and the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension*. 2010;55(3):776-84.
54. Che Wan Mansor WAN, Harith S, che taha C. EFFECT OF VARIOUS DIETARY PATTERN ON BLOOD PRESSURE MANAGEMENT: A REVIEW. *Malaysian Applied Biology*. 2019;48:1-10.
55. Kahleova H, Levin S, Barnard N. Cardio-Metabolic Benefits of Plant-Based Diets. *Nutrients*. 2017;9(8).
56. Manheimer EW, van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Pijl H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(4):922-32.
57. Eaton SB, Eaton SB, 3rd, Konner MJ. Paleolithic nutrition revisited: a twelve-year retrospective on its nature and implications. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(4):207-16.

บทที่ 23

Lifestyle Modification and Blood Pressure Reduction

พ.ก.หญิง พญ. สิริกานต์ เตชะวณิช
หน่วยโภชนศาสตร์คลินิก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

1. บทนำ
 2. Lifestyle Medicine
 3. การป้องกันและรักษาโรคความดันโลหิตสูงโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต
- สรุป

1. บทนำ

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต (lifestyle modification) เป็นการปรับวิถีชีวิตด้านสุขภาพของบุคคล และสังคมให้เหมาะสมตามแนวทางการสร้างเสริมสุขภาพ ซึ่งประกอบด้วยการบริโภคอาหารตามหลักโภชนาการ การมีกิจกรรมทางกายที่เหมาะสม ร่วมกับมีพฤติกรรมสุขภาพที่ดีอื่น ๆ เช่น งดบุหรี่ หลีกเลี่ยงเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ พักผ่อนให้เพียงพอ เป็นต้น การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิตให้ได้ในระยะยาวถือเป็นหัวใจสำคัญของการป้องกัน และยังถือเป็นการรักษาพื้นฐานโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological intervention) สำหรับกลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง (non-communicable diseases, NCDs) รวมทั้งโรคความดันโลหิตสูง ในกรณีผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องใช้ยาลดความดันโลหิตร่วมด้วย การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมจะเพิ่มประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิต นอกจากนี้การที่แพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ให้ความสำคัญและให้คำแนะนำเรื่องการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิตแก่ผู้ป่วยอย่างเป็นรูปธรรม ชัดเจน และสามารถนำไปปฏิบัติได้จริงจะมีอิทธิพลต่อการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วย

2. Lifestyle Medicine

เนื่องจากวิถีชีวิตของคนในปัจจุบันนั้นต้องเร่งรีบ ประกอบกับการทำงานเป็นแบบนั่งโต๊ะมากขึ้น การประกอบอาชีพต่าง ๆ มักมีเครื่องทุ่นแรง ทำให้เกิดพฤติกรรมเนือยนิ่ง (sedentary lifestyle) กล่าวคือ ลดความใส่ใจเรื่องการเลือกบริโภคอาหาร ร่วมกับการมีกิจกรรมทางกายลดลง ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด NCDs การแพทย์ในปัจจุบันจึงควรมุ่งเน้นการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อเป็นการเสริมสร้างสุขภาพป้องกันโรค ในประชากรทั่วไป และมุ่งเน้นการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมร่วมกับการใช้ยาเฉพาะโรคในผู้ป่วยเมื่อมีข้อบ่งชี้ โดยปัจจุบันการป้องกันและรักษาฟื้นฟูสุขภาพจาก NCDs โดยเน้นการปรับพฤติกรรมเพื่อสร้างสมดุลแห่งสุขภาพ ด้วยการไม่ใช้ยาและไม่ใช้หัตถการหรือการผ่าตัดถือเป็นเวชศาสตร์แขนงหนึ่ง เรียกว่า “เวชศาสตร์วิถีชีวิต เพื่อป้องกันรักษาฟื้นฟูสุขภาพ” (lifestyle medicine)

Lifestyle medicine เน้นการส่งเสริมสุขภาพที่ดีโดยอ้างอิงจากหลักฐานเชิงประจักษ์เป็นหลัก ในกรณีที่ใช้เป็นการรักษาพื้นฐานโดยไม่ใช้ยานั้นสามารถใช้ได้กับผู้ป่วยทุกราย ใช้ได้กับทุกโรค และทุกระยะของโรค โดยเฉพาะโรคกลุ่ม NCDs ⁽¹⁾ ทีมบุคลากรทางการแพทย์ควรใช้หลักการ lifestyle medicine ในการดูแลรักษาผู้ป่วย NCDs โดยให้ความสำคัญกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพส่วนบุคคล การปรับปรุงสิ่งแวดล้อมและปัจจัยทางสังคม องค์ประกอบของ lifestyle medicine แสดงในตารางที่ 1

การโน้มน้าวและกระตุ้นให้ประชาชนทั่วไปและผู้ป่วยประสบความสำเร็จในการปรับพฤติกรรมชีวิตเพื่อให้มีพฤติกรรมสุขภาพที่ดีในระยะยาวถือเป็นสิ่งที่ยากที่สุดอย่างหนึ่งในป้องกันและรักษาโรคกลุ่ม NCDs รวมทั้งโรคความดันโลหิตสูง ความสัมพันธ์ที่ีระหว่างบุคลากรทางการแพทย์ที่ให้การดูแลรักษาและผู้ป่วยถือเป็นปัจจัยที่สำคัญอย่างหนึ่งในการสร้างแรงบันดาลใจในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และจุดเริ่มต้นที่สำคัญคือการที่บุคลากรทางการแพทย์เองต้องเป็นตัวอย่างที่ดีให้แก่ผู้ป่วย ในปัจจุบันมีการนำการบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy, CBT) ซึ่งเป็นจิตบำบัดโดยไม่ใช้ยาแบบหนึ่งมาใช้ในการรักษาเสริมเพื่อเพิ่มผลสัมฤทธิ์ในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วย โดยเน้นการปรับพฤติกรรมด้วยการปรับเปลี่ยนความคิดหรือ

กระบวนการคิดที่เป็นพื้นฐานของการเกิดพฤติกรรมนั้น ๆ ^(2, 3) CBT เป็นการรักษาทางจิตสังคมที่มีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์รองรับมากที่สุด แรกเริ่มนั้น CBT ใช้ได้ผลดีกับโรคซึมเศร้า จากนั้นจึงมีการประยุกต์เอา CBT มาใช้กับปัญหาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพจิตหรือการใช้ชีวิต เช่น การใช้สารเสพติด โรคอ้วน ผู้มีปัญหากลืน (eating disorder) เป็นต้น เนื่องจาก CBT เน้นความสัมพันธ์ที่เชื่อมโยงระหว่างความคิด อารมณ์ พฤติกรรม และร่างกาย

ตารางที่ 1 องค์ประกอบและรายละเอียดของ lifestyle medicine (ดัดแปลงจาก ⁽⁵⁰⁾)

องค์ประกอบ	รายละเอียดการจัดการในแต่ละองค์ประกอบ
การบริโภคอาหารเพื่อสุขภาพ*	- การให้คำปรึกษาเกี่ยวกับบริโภคอาหารที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพและมีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่ามีประโยชน์ทางคลินิก - ค้นหาโรคพฤติกรรมกลืนอาหารที่ผิดปกติ (eating disorders) - การจัดการกับตัวกระตุ้นทางความคิด (stimulus management)
กิจกรรมทางกาย	- กระตุ้นการเคลื่อนไหวทางกายในรูปแบบที่หลากหลายเช่นการออกกำลังกายแบบแอโรบิก การออกกำลังกายแบบฝึกกล้ามเนื้อ การเล่นเกม การเดิน เป็นต้น - ลดพฤติกรรมเนือยนิ่ง
องค์ประกอบร่างกาย	- ลดไขมันส่วนเกิน - เสริมสร้างกล้ามเนื้อ
การนอนพักผ่อนให้เพียงพอ	- นอนหลับให้เพียงพอและมีคุณภาพ
ลดความเครียด*	- โดยใช้เทคนิคผ่อนคลายความเครียดที่หลากหลาย เช่น โยคะ ทำสมาธิ การให้คำปรึกษา เป็นต้น
หยุดบุหรี่*	- การให้คำปรึกษา
การจำกัดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์*	- การให้คำปรึกษา - การค้นหาระดับความผิดปกติของการดื่ม/ติดแอลกอฮอล์
ไม่ใช้สารเสพติด*	- การให้คำปรึกษา
การจัดการอารมณ์	- การให้คำปรึกษา - การบำบัดทางจิต (psychotherapy) - การออกกำลังกาย
พฤติกรรม*	- มุ่งเน้นให้แยกแยะระหว่างพฤติกรรมที่สร้างเสริมสุขภาพและพฤติกรรมที่ทำลายสุขภาพ
การสนับสนุนชุมชนมีส่วนร่วม (community engagement)	- สนับสนุนให้ชุมชนมีส่วนร่วมในการเสริมสร้างพฤติกรรมสุขภาพที่ดี เช่น ในศาสนสถาน โรงเรียน ศูนย์ความรู้ชุมชน เป็นต้น
เข้ากับวัฒนธรรมของท้องถิ่น (transculturalization)	- การปรับคำแนะนำให้เข้ากับวัฒนธรรมที่แตกต่างกันในแต่ละท้องถิ่น

* มีการนำการบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy, CBT) มาใช้ร่วมด้วย

3. การป้องกันและรักษาโรคความดันโลหิตสูงโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิต

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อป้องกันและรักษาโรคความดันโลหิตสูงมีองค์ประกอบหลายอย่าง คำแนะนำตามแนวเวชปฏิบัติที่เกี่ยวกับการป้องกันและรักษาโรคความดันโลหิตสูงที่สำคัญล่าสุดสรุปดังตารางที่ 2 ในบทนี้จะเน้นกล่าวถึงเฉพาะองค์ประกอบของการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมเพื่อป้องกันและรักษาโรคความดันโลหิตสูงที่นอกเหนือจากเรื่องอาหาร (ดูรายละเอียดในเรื่องอาหารและความดันโลหิตเพิ่มเติมในบทที่ 22) ซึ่งมีรายละเอียด ดังนี้

3.1 การควบคุมน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ

การศึกษาในกลุ่มประชากรที่หลากหลายทั่วโลกพบว่าเมื่อค่าดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้น ความดันโลหิตทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิกจะเพิ่มขึ้น โดยความสัมพันธ์ดังกล่าวเกือบเป็นเส้นตรง^(4, 5) ภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนเพิ่มอุบัติการณ์ของโรคความดันโลหิตสูง โรคแทรกซ้อนของระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคไต และโรคทางเมแทบอลิก คนอ้วนที่ไม่ได้เป็นโรคความดันโลหิตสูง (obese normotensives) พบว่ามีระดับความดันโลหิตที่สูงกว่าคนที่น้ำหนักน้อยกว่า และการลดน้ำหนักสามารถลดความดันโลหิตได้ในคนอ้วนทั้งที่มีและไม่มีโรคความดันโลหิตสูง⁽⁶⁾ ข้อมูลจาก Framingham Heart Study พบว่าร้อยละ 78 ของผู้ชาย และร้อยละ 65 ของผู้หญิงที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงชนิดปฐมภูมิ (essential hypertension) เกิดจากภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน⁽⁷⁾ การควบคุมค่าดัชนีมวลกายให้น้อยกว่า 25 กก./ตร.ม. ในชาวตะวันตก หรือน้อยกว่า 23 กก./ตร.ม. ในคนเอเชียมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคความดันโลหิตสูง และการลดน้ำหนักในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนส่วนใหญ่สามารถลดความดันโลหิตได้^(8, 9) โดยแนะนำให้ลดน้ำหนักลงอย่างน้อยร้อยละ 5 ของน้ำหนักตั้งต้น ซึ่งจะส่งผลให้ความดันโลหิตลดลงเทียบเท่ากับยาลดความดันโลหิต 1 ชนิด นอกจากนี้ยังพบว่าการลดน้ำหนักลงประมาณ 5 กก. ด้วยการคุมอาหาร ออกกำลังกาย หรือทั้งสองวิธีสามารถลดระดับความดันโลหิตทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิกลงได้ 4.44 และ 3.57 มม.ปรอท ตามลำดับ ในทางตรงข้ามถ้าน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 1 กก. อาจเพิ่มทั้งระดับความดันโลหิตทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิกประมาณ 0.44 มม.ปรอท^(10, 11) อย่างไรก็ตามพบว่าปริมาณไขมันในช่องท้อง (visceral adiposity) มีความสัมพันธ์กับระดับความดันโลหิตมากกว่าปริมาณไขมันใต้ผิวหนังหรือค่าดัชนีมวลกาย⁽¹²⁾ ดังนั้นนอกจากจะควบคุมค่าดัชนีมวลกายให้อยู่ในเกณฑ์ปกติหรือใกล้เคียงปกติแล้ว เส้นรอบเอวก็ควรอยู่ในเกณฑ์มาตรฐานด้วย สำหรับคนไทย คือ ผู้ชายเส้นรอบเอวน้อยกว่า 90 ซม. (36 นิ้ว) หรือ ผู้หญิงน้อยกว่า 80 ซม. (32 นิ้ว) หรือ ไม่เกินส่วนสูงหารสอง สำหรับทั้งเพศชายและหญิง

ปัจจุบันกลไกที่ทำให้โรคอ้วนมีความสัมพันธ์กับระดับความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นนั้นยังไม่ชัดเจน แต่เชื่อว่าเกี่ยวกับกลไกหลัก ๆ ที่เกี่ยวกับต่อไปนี้ (รูปที่ 1)

- ไตถูกแรงกดจากปริมาณไขมันที่แทรกภายในเนื้อไตและรอบ ๆ ไต
- การกระตุ้นระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรน (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) และตัวรับมินิเอนราโลคอร์ติคอยด์
- การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก โดยเฉพาะที่ไต
- การเปลี่ยนแปลงทางเมแทบอลิก
- การที่โพรีฟิโอสมาโนคอร์ติคและเลปตินเพิ่มขึ้น
- ภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) การอักเสบในร่างกาย และการบาดเจ็บของหลอดเลือด

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบคำแนะนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในการป้องกันและรักษาโรคความดันโลหิตสูง

หัวข้อคำแนะนำ	ESC/ESH 2018 ⁽⁵¹⁾ (Class of recommendation/ Level of evidence)	ACC/AHA 2017 ⁽⁵²⁾ (Class of recommendation/ Level of evidence)	ISH 2020 ⁽⁵³⁾
ปริมาณเกลือและโซเดียมในอาหาร	จำกัดเกลือ < 5 กรัม/วัน (I/A)	จำกัดโซเดียม < 1,500 มก./วัน หรือ ลดลงจากเดิมอย่างน้อย 1,000 มก./วัน (I/A)	- จำกัดการเติมเกลือ เครื่องปรุงรสเค็ม ในการประกอบอาหาร - หลีกเลี่ยงอาหารแปรรูป อาหารจานด่วน
เครื่องดื่มแอลกอฮอล์	ผู้ชาย ไม่เกิน 2 ดื่มมาตรฐานต่อวัน และผู้หญิงไม่เกิน 1 ดื่มมาตรฐานต่อวัน (I/A) หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์หนัก ในแต่ละครั้ง (binge drinking)* (III/C)	ผู้ชาย ไม่เกิน 2 ดื่มมาตรฐาน [†] ต่อวัน และ ผู้หญิงไม่เกิน 1 ดื่มมาตรฐานต่อวัน (I/A)	ผู้ชาย ไม่เกิน 2 ดื่มมาตรฐานต่อวัน และผู้หญิงไม่เกิน 1.5 ดื่มมาตรฐานต่อวัน หลีกเลี่ยง binge drinking
รูปแบบอาหารที่แนะนำ	- เพิ่มการกินผักสด ผลไม้สด ปลา ถั่ว ไขมันไม่อิ่มตัว โดยเฉพาะ น้ำมันมะกอก นมและผลิตภัณฑ์จากนมไขมันต่ำ - ลดการกินเนื้อสัตว์แดง (I/A)	- แนะนำรูปแบบอาหารสุขภาพ เช่น อาหารแบบ DASH หรือรูปแบบอาหารที่คล้ายกัน (DASH-like diet) ที่เน้นผัก ผลไม้ ธัญพืช นมและผลิตภัณฑ์จากนมไขมันต่ำ ลดปริมาณไขมันรวมในอาหาร และ ไขมันอิ่มตัว เพื่อช่วยในการควบคุม น้ำหนัก (I/A) - เพิ่มโพแทสเซียมในอาหารให้ได้ 3,500-5,000 มก./วัน ถ้าไม่มีข้อห้าม (เช่น ไตเรื้อรัง) (I/A)	- แนะนำอาหารแบบ DASH - เพิ่มผักที่มีไนเตรตสูง เช่น ผักใบเขียว บิทรูท เป็นต้น - แนะนำอาหารที่มีแคลเซียม แมกนีเซียม และโพแทสเซียม สูง เช่น โอวคาโด ถั่ว ธัญพืช เต้าหู้
เครื่องดื่มเพื่อสุขภาพ	Not mentioned		- ดื่มกาแฟ ชาเขียว ชาดำ ในปริมาณที่ไม่มากเกินไป (moderate consumption) - เครื่องดื่มที่มีประโยชน์ เช่น ชา hibiscus น้ำทับทิม น้ำบีทรูท โกโก้
ป้องกันไม่ให้น้ำหนักเกินหรืออ้วน	ควบคุมค่าดัชนีมวลกายและเส้นรอบเอวให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐาน เพื่อลดความดันโลหิต และลดความเสี่ยงต่อโรคหัวใจ และหลอดเลือด (I/A)	ลดน้ำหนักในผู้ที่มีภาวะน้ำหนักเกิน หรือ อ้วนโดยเป้าหมาย คือ น้ำหนักอุดมคติ หรือลดน้ำหนักอย่างน้อย 1 กก. (I/A)	- ควบคุมน้ำหนัก เส้นรอบเอว ให้ได้มาตรฐานตามเกณฑ์ของแต่ละเชื้อชาติ - ประชากรทุกกลุ่ม: เส้นรอบเอวต่อส่วนสูง < 0.5

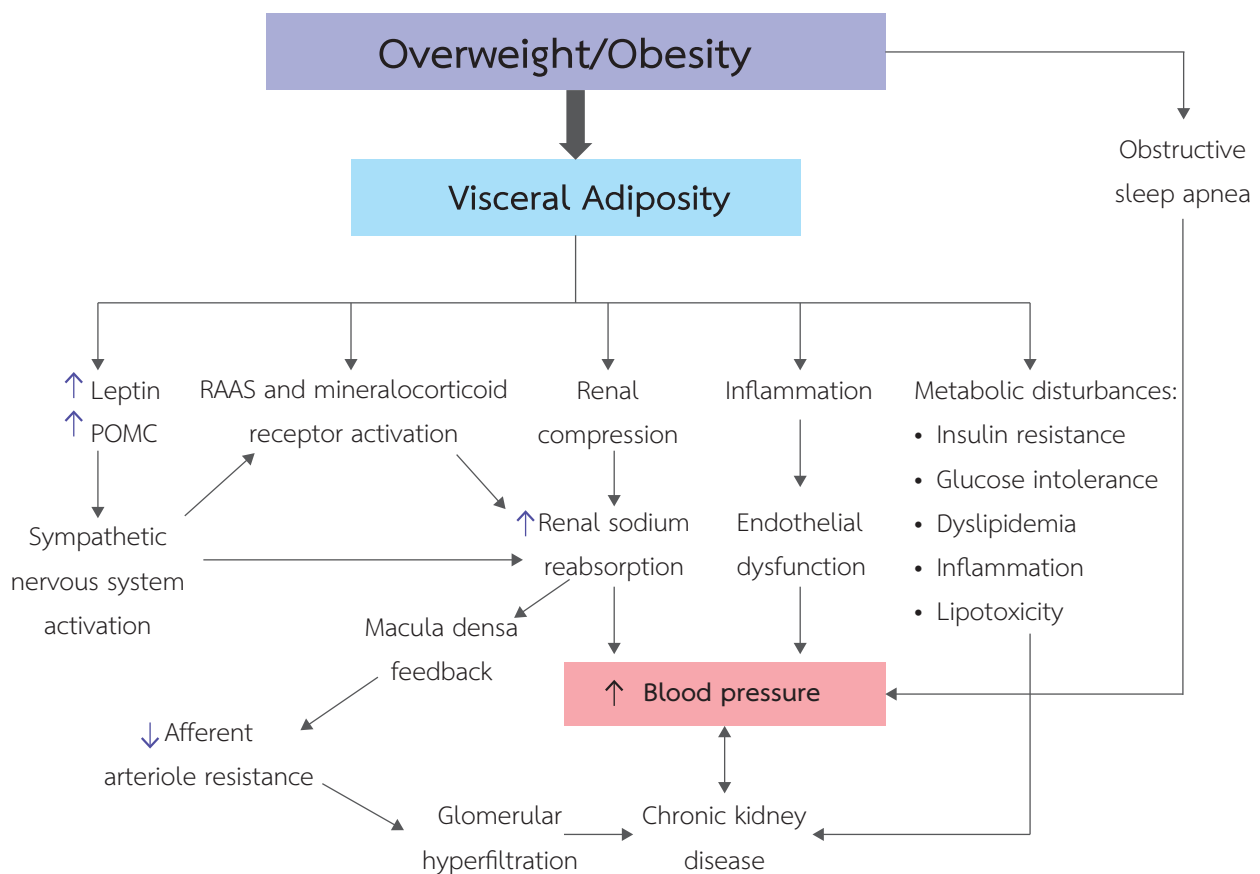
ตารางที่ 2 เปรียบเทียบคำแนะนำการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในการป้องกันและรักษาโรคความดันโลหิตสูง (ต่อ)

หัวข้อคำแนะนำ	ESC/ESH 2018 ⁽⁵¹⁾ (Class of recommendation/ Level of evidence)	ACC/AHA 2017 ⁽⁵²⁾ (Class of recommendation/ Level of evidence)	ISH 2020 ⁽⁵³⁾
การออกกำลังกาย	ออกกำลังกายแบบแอโรบิก ความหนักปานกลางอย่าง สม่ำเสมอ อย่างน้อยวันละ 30 นาที สัปดาห์ละ 5-7 วัน (I/A)	ออกกำลังกายแบบมีแบบแผน ที่มีการเคลื่อนไหวต่อเนื่อง แบบแอโรบิก หรือแบบแรงต้าน อย่างน้อยสัปดาห์ละ 90-150 นาที หรือ isometric resistance สัปดาห์ละ 3 ครั้ง (I/A)	- แนะนำการออกกำลังกาย แบบแอโรบิก และแบบแรง ต้านสม่ำเสมอ - ออกกำลังกายแบบแอโรบิก ความหนักปานกลาง เช่น เดิน วิ่งเหยาะ ๆ ปั่น จักรยาน โยคะ ว่ายน้ำ สัปดาห์ละ 5-7 วัน หรือออกกำลังกายแบบ HIIT 90-150 นาที หรือ - และออกกำลังกายแบบแรง ต้านสัปดาห์ละ 2-3 วัน
หยุดบุหรี่	หยุดบุหรี่ และแนะนำให้ส่งผู้ป่วย เข้าโปรแกรมเลิกบุหรี่ (I/B)	Not mentioned	หยุดบุหรี่ และ แนะนำให้ส่งผู้ป่วยเข้า โปรแกรมเลิกบุหรี่
ลดความเครียด	Not mentioned		ลดความเครียด ใช้สติ (mindfulness) และ การทำสมาธิ (meditation) ในชีวิตประจำวัน
คำแนะนำอื่น ๆ	Not mentioned		- หลีกเลี่ยงมลภาวะ ทางอากาศและอากาศเย็น (cold temperature) - ยังไม่แนะนำการใช้ยาที่ เป็นการแพทย์ทางเลือก เนื่องจากต้องรอผลการศึกษา สนับสนุน

ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension; ACC; AHA; ISH, International Society of Hypertension; DASH, Dietary Approaches to Stop Hypertension; HIIT, high intensity interval training

* binge drinking โดยทั่วไปคือ การดื่มตั้งแต่ 5 ดั้มมาตรฐานขึ้นไปในผู้ชาย และ 4 ดั้มมาตรฐานขึ้นไปในผู้หญิง ภายในช่วงเวลา 2 ชั่วโมง

^{†1} ดั้มมาตรฐานในแนวเวชปฏิบัตินี้ คือ ปริมาณเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ 14 กรัม



POMC, pro-opiomelanocortin; RAAS, *renin-angiotensin-aldosterone system*

รูปที่ 1 กลไกที่แสดงถึงภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนเพิ่มระดับความดันโลหิต [ดัดแปลงจาก ^(13, 54)]

นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน (obesity-related hypertension) พบว่าระยะเวลาที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วนก็ส่งผลต่อการรักษาระดับความดันโลหิต กล่าวคือยังมีไขมันสะสมอยู่ยาวนาน (excess adiposity) จะยิ่งทำให้ควบคุมความดันโลหิตได้ยากแม้จะลดน้ำหนักได้ก็ตาม

ในทางคลินิกนั้นควรจัดโรคความดันโลหิตสูงที่สัมพันธ์กับโรคอ้วนเป็นรูปแบบหนึ่งของโรคความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ (secondary hypertension) เนื่องจากรักษาควรเน้นไปที่การรักษาโรคอ้วนร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และในผู้ป่วยโรคอ้วนที่มีข้อบ่งชี้จะต้องพิจารณาใช้ยาลดน้ำหนัก และ/หรือผ่าตัดเพื่อลดน้ำหนัก (bariatric surgery) ร่วมด้วย ยาลดน้ำหนักชนิดใหม่ ๆ ที่มีใช้ในปัจจุบันและมีแนวโน้มช่วยลดความดันโลหิตได้แก่ liraglutide และ phentermine/topiramate ⁽¹³⁾ ในการศึกษา SCALE ซึ่งศึกษาผลของการใช้ liraglutide ขนาด 3 มก. ฉีดได้วันหนึ่งวันละครั้ง ในการควบน้ำหนักที่ลดได้จากการให้คำปรึกษาเพื่อควบคุมอาหารและออกกำลังกาย (weight maintenance) ระยะเวลาทำการศึกษา 56 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้ liraglutide สามารถลดน้ำหนักได้มากกว่าและสามารถควบน้ำหนักที่ลดไว้ได้ตลอดการศึกษา โดยน้ำหนักลดได้เฉลี่ยประมาณ 6 กก. และเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ปรับพฤติกรรมเพียงอย่างเดียว พบว่ากลุ่มที่ได้ liraglutide มีความดันซิสโตลิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญเฉลี่ย 2.7 มม.ปรอท ในขณะที่ความดันไดแอสโตลิก และอัตราการเต้นของหัวใจไม่แตกต่างกัน ⁽¹⁴⁾ ทั้งนี้การศึกษาอื่นๆของ liraglutide ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ ก็ให้ผลไปในทิศทางเดียวกันส่วนการศึกษาประสิทธิภาพในการลดน้ำหนัก

ของยา phentermine/topiramate 2 การศึกษา^(18, 19) เป็นเวลา 56 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดน้ำหนักได้ประมาณ 8.8-9.4 กก. โดยระดับความดันโลหิตทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิกลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (ลดลง 2.3-3.8 และ 0.7-1.9 มม.ปรอท ตามลำดับ)

ในผู้ป่วยโรคอ้วนขั้นรุนแรงที่ได้รับการผ่าตัดลดน้ำหนัก พบว่าความเสี่ยงต่อโรคความดันโลหิตสูงจะลดลงต่ำที่สุดเมื่อหลังผ่าตัดมีค่าดัชนีมวลกายลดลง 10 กก./ตร.ม. จากค่าดัชนีมวลกายตั้งต้น โดยพบว่าทุก ๆ 10 กก. ที่น้ำหนักลดลง ระดับความดันโลหิตซิสโตลิกและไดแอสโตลิกจะลดลง 6 และ 4.6 มม.ปรอท ตามลำดับ^(20, 21) และความเสี่ยงต่อโรคความดันโลหิตสูงมักจะเพิ่มขึ้นหลังผ่าตัด 20 เดือนเป็นต้นไปซึ่งเนื่องมาจากการที่น้ำหนักเริ่มเพิ่มขึ้น (weight regain)⁽²²⁾

3.2 การเพิ่มกิจกรรมทางกายหรือการออกกำลังกาย

การขาดกิจกรรมทางกาย (physical inactivity) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงได้ร้อยละ 5-15 ในทางตรงข้ามการเพิ่มกิจกรรมทางกายและการออกกำลังกายสามารถลดความดันโลหิตและป้องกันโรคความดันโลหิตสูงได้ การออกกำลังกายแบ่งออกเป็น 4 ประเภทหลัก ได้แก่

- การออกกำลังกายแบบแอโรบิก (aerobic exercise) เช่น การวิ่ง การว่ายน้ำ เป็นต้น
- การออกกำลังกายแบบฝึกกล้ามเนื้อหรือแบบแรงต้าน (strength training หรือ resistance exercise)

ซึ่งแบ่งย่อยเป็นแบบ 2 แบบ ดังนี้

- แบบที่มีการเคลื่อนไหวอย่างต่อเนื่อง (dynamic strength training) คือ ขณะออกกำลังกายมีการเปลี่ยนแปลงความยาวของกล้ามเนื้อ ทำให้ข้อมีการเคลื่อนไหว เช่น การยกน้ำหนักขึ้นลง เป็นต้น

- แบบที่ไม่มีการเคลื่อนไหวอย่างต่อเนื่อง (static strength training) คือ การออกกำลังกายที่ใช้การเกร็งกล้ามเนื้ออยู่กับที่ ไม่มีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อ และข้อต่อ เช่น การเกร็งลำตัวในท่า plank เป็นต้น การออกกำลังกายรูปแบบนี้จะช่วยป้องกันการได้รับบาดเจ็บและช่วยเสริมสร้างพลังกล้ามเนื้อ จึงเหมาะสำหรับผู้ที่ต้องออกกำลังกายอย่างหนัก

- การยืดกล้ามเนื้อ (flexibility exercise)
- การออกกำลังกายเสริมการทรงตัว (balance and coordination exercise)

ชนิดของการออกกำลังกายที่มีข้อมูลว่าส่งผลลดระดับความดันโลหิตได้ดี ได้แก่ การออกกำลังกายแบบแอโรบิก และการออกกำลังกายฝึกกล้ามเนื้อดังกล่าวก่อนที่แสดงในรูปที่ 2 โดยการออกกำลังกายแบบแอโรบิกให้ผลที่ชัดเจนกว่า ก่อนหน้านั้นมีความเชื่อว่าการออกกำลังกายแบบฝึกกล้ามเนื้อทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น แต่การวิเคราะห์ห้ภูมิในในระยะหลัง ๆ พบว่าการออกกำลังกายในรูปแบบดังกล่าวไม่ได้ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น แต่ก็ได้ทำให้ระดับความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²³⁾ อาจเป็นเพราะการออกกำลังกายรูปแบบนี้ไม่ได้ลดการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก⁽²⁴⁾

ในการออกกำลังกายนั้นสามารถเลือกออกกำลังกายที่ระดับความหนักแตกต่างกันได้หลายแบบ⁽²⁵⁾ ดังนี้

ก. ระดับเบา หมายถึง ออกกำลังกายจนชีพจรเต้นร้อยละ < 64 ของชีพจรสูงสุดตามอายุ (อัตราชีพจรสูงสุดคำนวณจาก 220 – อายุในหน่วยปี) โดยขณะออกกำลังกายยังสามารถร้องเพลงได้

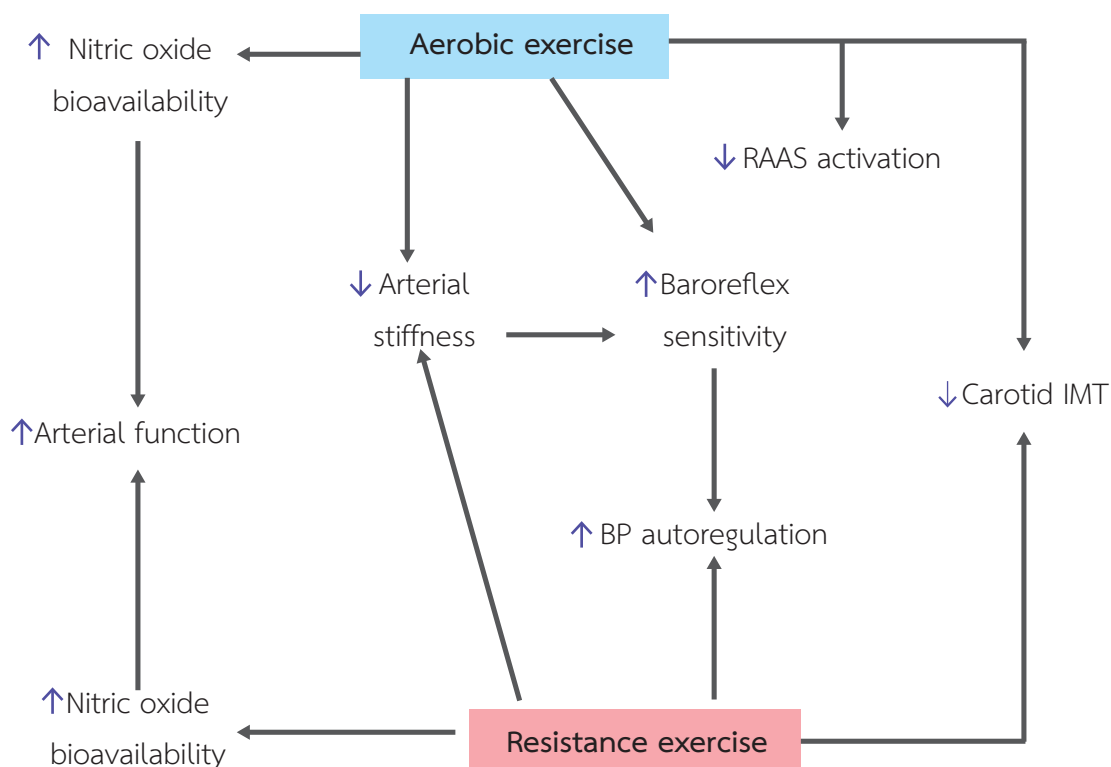
ข. ระดับปานกลาง หมายถึง ออกกำลังกายจนชีพจรเต้นร้อยละ 64-76 ของชีพจรสูงสุดตาม หรือขณะออกกำลังกายยังสามารถพูดเป็นประโยคต่อเนื่องได้ (self-talk test) รวมเป็นระยะเวลา 150 นาทีต่อสัปดาห์

ตัวอย่างรูปแบบการออกกำลังกายที่มีความหนักปานกลาง เช่น เดินเร็ว ว่ายน้ำเร็ว ปั่นจักรยานอยู่กับที่แบบไม่ฝืด ตัดหญ้า เต้นแอโรบิคเบา ๆ เป็นต้น หรือกิจกรรมอื่น ๆ ที่ทำให้การหายใจและอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ร่วมกับมีเหงื่อออกบ้าง

ค. ระดับหนักมาก หมายถึง ออกกำลังกายจนชีพจรเต้นมากกว่าร้อยละ 76 ของชีพจรสูงสุดตามอายุ ควรทำอย่างน้อย 75-90 นาทีต่อสัปดาห์ หรือครั้งละ 10 นาที เป็นระยะเวลารวมกันอย่างน้อยวันละ 30 นาที 3 วันต่อสัปดาห์ ตัวอย่างรูปแบบการออกกำลังกายที่มีความหนักมาก เช่น การออกกำลังกายต่อเนื่องในโรงยิม ปั่นจักรยานอยู่กับที่แบบฝืดมาก ปั่นจักรยานแข่งขัน เป็นต้น

โดยการออกกำลังกายเพื่อป้องกันหรือรักษาโรคความดันโลหิตสูงแนะนำให้ความหนักตั้งแต่ระดับปานกลาง ขึ้นไป

ในคนปกติ ขณะที่มีการออกกำลังกายอย่างต่อเนื่อง (dynamic physical activity) โดยเฉพาะการออกกำลังกายแบบแอโรบิคจะมีความดันซิสโตลิกเพิ่มขึ้นเล็กน้อย แต่ในคนที่เป็โรคความดันโลหิตสูง ระดับความดันโลหิตซิสโตลิกจะสูงขึ้นมากกว่าคนปกติ ในขณะที่ความดันไดแอสโตลิกระหว่างการออกแรงจะไม่เปลี่ยนแปลงหรือเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย เนื่องจากความสามารถในการขยายตัวของหลอดเลือดลดลง (reduced vasodilating capacity) ขณะออกกำลังกาย⁽²⁶⁾ ส่วนการออกกำลังกายแบบ static strength training โดยเฉพาะการออกกำลังกายในระดับหนักมาก สามารถทำให้ความดันซิสโตลิกและไดแอสโตลิกเพิ่มขึ้นอย่างมากได้ ดังนั้นจึงต้องระวังในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง



RAAS, renin–angiotensin–aldosterone system; IMT, intimal media thickness

รูปที่ 2 กลไกแสดงการเปลี่ยนแปลงของร่างกายจากการออกกำลังกายแบบแอโรบิคและแบบฝึกกล้ามเนื้อที่ส่งผลให้ความดันโลหิตลดลง

หลังจากหยุดกิจกรรมทางกายแบบต่อเนื่องโดยเฉพาะแบบแอโรบิก ความดันโลหิตจะลดลงเมื่อเทียบกับความดันโลหิตขณะพักของคน ๆ นั้น เรียกปรากฏการณ์นี้ว่า “post-exercise hypotension” (PEH) ซึ่งพบได้ทั้งในคนปกติและผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง PEH จะเกิดขึ้นชัดเจนกว่าในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงสูงทั้งที่ได้รับและไม่ได้รับยาลดความดันโลหิตร่วมด้วย และในประเภทการออกกำลังกายแบบแอโรบิก PEH สามารถเกิดได้เป็นแม้จะออกกำลังกายเพียงครั้งเดียว (single episode) โดยความดันโลหิตมักลดลงประมาณ 2-20 มม.ปรอท เป็นระยะเวลา 4-22 ชม. หลังออกกำลังกาย ซึ่งความดันโลหิตที่ลดลงนี้ไม่ถาวร ดังนั้นจึงต้องอาศัยการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอเพื่อให้ความดันโลหิตขณะพักลดลงอย่างต่อเนื่อง นอกจากนี้การออกกำลังกายอย่างต่อเนื่องยังช่วยลดระดับความดันโลหิตขณะออกกำลังกายและขณะที่มีความเครียดด้านจิตใจได้อีกด้วย⁽²⁷⁾ การเกิด PEH จึงถือว่าเป็นกลไกสำคัญในการควบคุมและลดความดันโลหิตขณะพัก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตาม PEH จะเกิดขึ้นน้อยในกรณีผู้สูงอายุ และ/หรือเป็นโรคความดันโลหิตสูงเป็นเวลานานเนื่องจากหลอดเลือดแดงมักหนาและแข็งตัวมาก ขาดความยืดหยุ่น และยังพบว่า PEH ที่เกิดหลังการออกกำลังกายที่หนักระดับปานกลางและหนักมากไม่แตกต่างกัน และในการออกกำลังกายในระยะเวลาที่เท่ากัน การแบ่งออกกำลังกายเป็นช่วงสั้น ๆ หลาย ๆ ครั้ง จะเกิด PEH มากกว่าและนานกว่า เมื่อเทียบกับการออกกำลังกายต่อเนื่องกันนาน ๆ ⁽²⁸⁾

ผลเฉียบพลัน (acute effect) หลังการออกกำลังกายแบบแรงต้าน พบว่าสามารถลดระดับความดันโลหิตได้ทั้งในคนปกติ และผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง แต่ไม่ชัดเจนเท่าผลจากการออกกำลังกายแบบแอโรบิก โดยพบว่า PEH อาจนานเพียง 1 ชม.⁽²⁹⁾ สำหรับการออกกำลังกายแบบแรงต้านในระยะยาวนั้นมีจุดประสงค์เพื่อเพิ่มความแข็งแรง (strength) กำลัง (power) และความทน (endurance) ของกล้ามเนื้อ ⁽³⁰⁾ ดังนั้นการออกกำลังกายประเภทนี้จึงเหมาะในการดำรงไว้ซึ่งสุขภาพที่ดี (maintenance of good health) โดยเฉพาะหญิงวัยหมดประจำเดือนและผู้สูงอายุ สำหรับการออกกำลังกายแบบฝึกกล้ามเนื้อที่มีการเคลื่อนไหว (dynamic strength training) การวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่าสามารถลดความดันซิสโตลิกและไดแอสโตลิกได้ประมาณ 3 และ 4 มม.ปรอทตามลำดับ ⁽²⁶⁾ และพบว่าผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงสามารถออกกำลังกายแบบฝึกกล้ามเนื้อในระดับความหนักปานกลางได้อย่างปลอดภัย อย่างไรก็ตามก็ดียังต้องการศึกษาเพิ่มเติมในระยะยาว ส่วนการออกกำลังกายแบบตะวันออก เช่น ชีกง (qi gong), ไทเก็ก (tai chi) และโยคะ ถือเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการออกกำลังกายของคนเอเชีย ซึ่งพบว่าสามารถลดระดับความดันโลหิตได้ทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิก และยังลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อีกด้วย ⁽³¹⁾

3.3 จำกัดหรืองดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

ในกรณีที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์อยู่แล้ว ไม่แนะนำให้ดื่ม ส่วนในกรณีที่ดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ควรจำกัดปริมาณดังนี้ ผู้หญิงดื่มไม่เกินวันละ 1 ดื่มมาตรฐาน (standard drink) ต่อวัน และผู้ชายดื่มไม่เกิน 2 ดื่มมาตรฐานต่อวัน การที่ต้องกำหนดปริมาณดื่มมาตรฐาน เนื่องจากเครื่องดื่มแอลกอฮอล์แต่ละชนิดมีปริมาณแอลกอฮอล์ผสมอยู่ไม่เท่ากัน โดยปริมาณ 1 ดื่มมาตรฐานของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ หมายถึง เครื่องดื่มที่มีปริมาณแอลกอฮอล์ 10-14 กรัม แล้วแต่ข้อกำหนดของแต่ละประเทศ สำหรับประเทศไทยใช้ตัวเลข 10 กรัม ซึ่งระดับจะใช้เวลา 1 ชั่วโมงในการขับเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ 1 ดื่มมาตรฐานออกจากร่างกาย ได้แก่ โดยปริมาณ 1 ดื่มมาตรฐานของเครื่องดื่มแอลกอฮอล์จะไม่เท่ากันขึ้นกับความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ในเครื่องดื่ม ดังนี้

- เหล้าแดง 35 ดีกรี ปริมาณ 2 ฝาใหญ่ หรือ 30 มิลลิลิตร
- เหล้าขาว 40 ดีกรี ปริมาณ 30 มิลลิลิตร
- น้ำขาว อุ กระแช่ 10 % ปริมาณ 3 เป็ก/ตอง/ก๊ง หรือ 150 มิลลิลิตร
- สาโท สุราแช่ สุราพื้นเมือง 6% ปริมาณ 4 เป็ก/ตอง/ก๊ง หรือ 200 มิลลิลิตร
- เบียร์ 5 % เช่น สิงห์ ไฮเนเกน เซียร์ ไทยเกอร์ ช้างตราฟ 240 มิลลิลิตร
- เบียร์ 6.4 % เช่น ช้าง 1/2 กระป๋อง หรือ 1/3 ขวดใหญ่
- ไวน์ 12 % ปริมาณ 100 มิลลิลิตร หรือ ไวน์คูลเลอร์ 1 ขวด

การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ที่เป็นประจำเป็นสาเหตุโดยตรงให้ระดับความดันโลหิตเพิ่มขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคความดันโลหิตสูง (alcohol-induced hypertension) โดยไม่ขึ้นกับเพศ อายุ น้ำหนัก เชื้อชาติ สถานะการสูบบุหรี่ การออกกำลังกาย รวมทั้งปริมาณโซเดียมและโพแทสเซียมที่บริโภค⁽³²⁾ โดยมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงและขึ้นกับปริมาณแอลกอฮอล์ที่ดื่ม (dose-dependent) โดยเฉพาะการดื่มในปริมาณที่มากกว่าวันละ 2 ดื่มมาตรฐาน นอกจากนี้ระดับความดันโลหิตที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองแตกและตีบ ภาวะหัวใจวาย โรคหลอดเลือดส่วนปลาย และโรคหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้องโป่งพอง และโรคแทรกซ้อนอื่น ๆ ของระบบหัวใจและหลอดเลือด ในทางตรงข้ามการลดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ สามารถลดระดับความดันโลหิตซิสโตลิกและไดแอสโตลิกได้ 3.3 และ 2 มม.ปรอท ตามลำดับ ทั้งในคนปกติและผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โดยมีเป็นลักษณะ dose-dependent เช่นเดียวกัน⁽³³⁾ และไม่ขึ้นกับอายุ ความอ้วน และปริมาณโซเดียมที่บริโภค⁽³⁴⁾

บุคลากรทางการแพทย์ควรให้ความใส่ใจประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทุกราย เนื่องจากเป็นสาเหตุและปัจจัยเสริมให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงทุกยุมิตีที่สำคัญแต่ไม่ถูกถูกละเลย โดยเฉพาะโรคความดันโลหิตสูงแบบmasked hypertensionหรือโรคความดันโลหิตสูงที่คุ่มได้ยากซึ่งถ้าพบว่าผู้ป่วยดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์เกินปริมาณที่แนะนำ การลดปริมาณลงจะช่วยทำให้ควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้น

3.4 เลิกบุหรี่

การเลิกบุหรี่อาจไม่ได้มีผลต่อการลดความดันโลหิตมากนัก แต่สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ กลไกแสดงสมมติฐานความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง และภาวะแทรกซ้อนของระบบหัวใจและหลอดเลือดแสดงดังรูปที่ 3

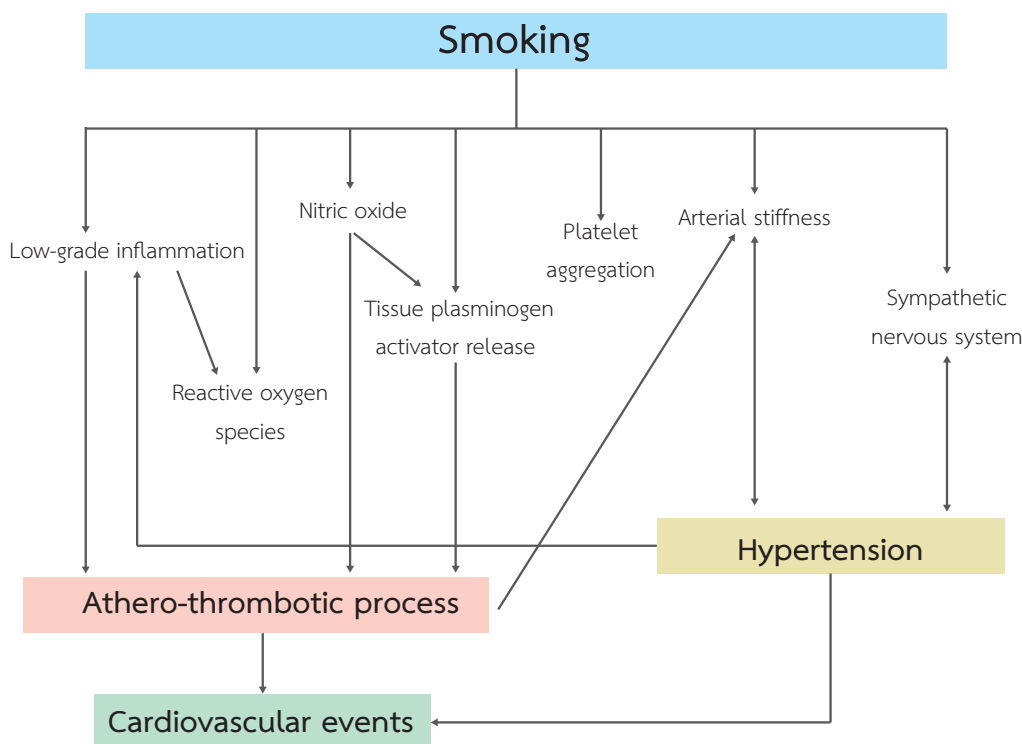
3.4.1 ผลเฉียบพลัน (acute effect) ของการสูบบุหรี่ต่อระดับความดันโลหิต

เมื่อเริ่มสูบบุหรี่จะส่งผลเพิ่มระดับความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ และความแปรปรวนของระดับความดันโลหิต (blood pressure variability) แบบเฉียบพลันเมื่อเทียบกับช่วงเวลาที่ไม่มีสูบบุหรี่ (non-smoking hour) โดยการเพิ่มระดับความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจนี้จะคงอยู่ตลอดเวลาที่สูบบุหรี่ (smoking hour) และอย่างน้อย 15 นาทีหลังจากหยุดสูบ โดยสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของระดับพลาสมาแคทีโกลามีนจากต่อมหมวกไต ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกที่ระดับปลายประสาท (nerve ending) เป็นหลัก^(35, 36)

3.4.2 ผลระยะยาว (chronic effect) ของการสูบบุหรี่ต่อระดับความดันโลหิต

จากการรวบรวมข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปผลระยะยาวของการสูบบุหรี่ต่อระดับความดันโลหิต (causal relationship) ได้ชัดเจน เนื่องจากผลการศึกษาแบบตัดขวางแสดงผลการศึกษาที่หลากหลาย และมีข้อจำกัดหลายประการ เช่น การศึกษาที่ใช้ความดันโลหิตที่คลินิก (office blood pressure) เป็นผลลัพธ์อาจ

ไม่ใช่ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยจริงของผู้ป่วย เนื่องจากช่วงที่มวัดความดัน ผู้ป่วยมักไม่ได้สูบบุหรี่และอาจหยุดบุหรี่เป็นระยะเวลาหนึ่งก่อนมาตรวจ เป็นต้น ดังนั้นการวัดความดันโลหิตแบบต่อเนื่องควรเป็นเครื่องมือที่เหมาะสมกว่าในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับความดันโลหิตและการสูบบุหรี่ นอกจากนี้การศึกษาแบบสุ่มและไขว้กลุ่ม (randomized crossover study) ที่ดูความสัมพันธ์ระหว่างการหยุดบุหรี่ระยะสั้น (1 สัปดาห์) และระดับความดันโลหิตในกลุ่มคนสูบบุหรี่ที่ไม่ได้เป็นโรคความดันโลหิตสูง พบว่าตลอดช่วงเวลาที่หยุดบุหรี่เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ความดันโลหิตแบบต่อเนื่อง 24 ชั่วโมงในช่วงกลางวันต่ำกว่าช่วงที่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ความดันโลหิตในช่วงกลางคืนไม่แตกต่างกัน⁽³⁷⁾ ส่วนการศึกษาแบบไปข้างหน้า ที่ศึกษาผลของการเลิกบุหรี่ระยะยาวถึง 4 ปีต่อการเปลี่ยนแปลงของระดับความดันโลหิตและอุบัติการณ์ของโรคความดันโลหิตสูงกลับพบว่าผู้ที่เลิกบุหรี่กลับมีความดันโลหิตเพิ่มขึ้นเทียบกับกลุ่มที่ยังสูบบุหรี่อยู่ แม้ว่าจะตัดปัจจัยที่รบกวนอื่น ๆ ไปแล้ว ได้แก่ อายุ ค่าดัชนีมวลกาย การเปลี่ยนแปลงค่าดัชนีมวลกายในระยะยาว การดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ การออกกำลังกาย และประวัติโรคความดันโลหิตสูงในครอบครัว โดยระดับความดันโลหิตยิ่งเพิ่มขึ้นสูงหลังการหยุดบุหรี่เป็นเวลา 1 ปี และเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคความดันโลหิตสูง⁽³⁸⁾ แม้ว่าผลดีของการเลิกบุหรี่ต่อระดับความดันโลหิตยังไม่ชัดเจน แต่บุหรี่ยังปัจจัยเสี่ยงหลักของโรคหัวใจและหลอดเลือด และการสูบบุหรี่นั้นส่งผลเสียต่อสุขภาพด้านอื่น ๆ มากมาย นอกเหนือจากนิโคตินซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักในบุหรี่ที่ทำให้เสพติด ในบุหรี่ยังมีสารก่อมะเร็ง และสารพิษอื่น ๆ ซึ่งทำให้เกิดโรคเหงือก และมะเร็งในช่องปาก⁽³⁹⁾ คว้นในปากที่เกิดจากการสูบบุหรี่มีฤทธิ์เป็นกรด ส่งผลให้ลดการดูดซับนิโคตินในเยื่อช่องปาก ดังนั้นคนสูบบุหรี่จึงมักหายใจเอาควันบุหรี่ (mainstream smoke) เข้าปอดด้วยเพื่อเพิ่มการดูดซับนิโคติน ซึ่งทำให้ผู้สูบบุหรี่เกิดความพึงพอใจ⁽⁴⁰⁾ ดังนั้นการสูบบุหรี่จึงเป็นสาเหตุสำคัญของโรคปอด



รูปที่ 3 กลไกแสดงสมมติฐานความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง และภาวะแทรกซ้อนของระบบหัวใจและหลอดเลือด [ดัดแปลงจาก ⁽⁴⁰⁾]

คนทั่วไปมักคิดว่าการสูบบุหรี่และการสูบบุหรี่ไปป์ปลอดภัยกว่าการสูบบุหรี่ เนื่องจากซิการ์และไปป์มีกลิ่นฉุน คนสูบบุหรี่จึงไม่สูดแรงและลึกเหมือนการสูบบุหรี่ แต่ควันที่ได้จากการเผายาสูบจากการสูบบุหรี่ไปป์และซิการ์นั้นมีฤทธิ์เป็นต่างซึ่งเพิ่มการดูดซับนิโคตินในเยื่อช่องปาก ดังนั้นคนที่สูบบุหรี่หรือไปป์จึงมักไม่ค่อยสูดควันเพิ่ม ทำให้สารพิษจะค้างอยู่เฉพาะทางเดินหายใจส่วนบน ทำให้เสี่ยงต่อโรคของระบบทางเดินหายใจส่วนบน⁽⁴⁰⁾ การศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าในประชากร 357,420 ราย ในประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเก็บข้อมูลระหว่างปี ค.ศ.1985-2011 เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ของการสูบบุหรี่ การสูบบุหรี่ หรือการสูบบุหรี่ไปป์กับอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุต่าง ๆ พบว่า เมื่อเทียบคนที่ไม่สูบบุหรี่ ซิการ์ หรือไปป์เลย คนที่สูบบุหรี่ไม่ว่าจะสูบทุกวันหรือบางวันเพิ่มการเสียชีวิตจากโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง 7.6 เท่า จากมะเร็งปอดประมาณ 6.2 เท่า และจากมะเร็งช่องปาก 4.6 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่าการสูบบุหรี่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุเกือบ 2 เท่า โรคหลอดเลือดหัวใจร้อยละ 24 และจากโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 40 ส่วนในคนที่สูบบุหรี่หรือไปป์เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งที่สัมพันธ์กับกลุ่มยาสูบ (ได้แก่ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ หลอดอาหาร กล้องเสียง ปอด ช่องปาก และตับอ่อน) ถึงร้อยละ 60 การสูบบุหรี่เพิ่มอัตราการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรจากทุกสาเหตุร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่สูบบุหรี่เลย และในแง่ความเสี่ยงต่อโรคมะเร็งที่สัมพันธ์กับกลุ่มยาสูบ (ได้แก่ มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ หลอดอาหาร กล้องเสียง ปอด ช่องปาก และตับอ่อน) พบว่าคนที่สูบบุหรี่เพิ่มความเสี่ยงประมาณ 2 เท่า ส่วนคนที่สูบบุหรี่หรือสูบบุหรี่ไปป์เพิ่มความเสี่ยงมากขึ้นร้อยละ 60 จากการศึกษาสรุปได้ว่าไม่มียาสูบชนิดไหนที่ปลอดภัย ยาสูบทุกชนิดเพิ่มอัตราการเสียชีวิต⁽⁴¹⁾ นอกจากนี้ทั้งการสูบบุหรี่ ซิการ์และไปป์ยังปล่อยควันสู่อากาศแวดล้อมเป็นผลเสีย เป็นควันพิษมือสองเช่นเดียวกับควันบุหรี่สำหรับคนรอบข้าง (secondhand smoke หรือ sidestream smoke) โดยพบว่าสารพิษจากควันดังกล่าวส่งผลให้เกิดการทำงานของเกล็ดเลือดและเยื่อหลอดเลือดผิดปกติ ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง หลอดเลือดไม่ยืดหยุ่น สารอนุมูลอิสระ และการอักเสบในร่างกาย⁽⁴²⁾

นอกจากนี้ไม่แนะนำให้ใช้บุหรี่ไฟฟ้า เนื่องจากบุหรี่ไฟฟ้าก็มีนิโคตินที่ทำให้เสพติดได้เช่นเดียวกับบุหรี่มวน และพบว่าการสูบบุหรี่ไฟฟ้าเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และเพิ่มความดันโลหิตทั้งซิสโตลิกและไดแอสโตลิกอย่างมีนัยสำคัญ

การที่แพทย์หรือบุคลากรทางการแพทย์ใช้เวลาเพียง 3-5 นาที เพื่อแนะนำให้ผู้ป่วยเลิกบุหรี่หรือกระตุ้นให้ผู้ป่วยเกิดความรู้สึกอยากเลิกบุหรี่สามารถเพิ่มโอกาสการเลิกบุหรี่สำเร็จ สำหรับผู้ป่วยที่สูบบุหรี่มากกว่า 10 มวนต่อวัน อาจมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาเพื่อช่วยในการเลิกบุหรี่

3.5 การจัดการกับความเครียด (stress management)

ความเครียดทางอารมณ์และจากสภาพสังคม (psychosocial stress) แบบเฉียบพลันจะกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกและต่อมหมวกไตชั้นใน (sympathetic-adrenomedullary axis) ให้มีการหลั่งอะดรีนาลีนและนอร์อะดรีนาลีนเพิ่มขึ้น ทำให้หลอดเลือดหดตัว ส่งผลให้ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยสูงขึ้น โดยพบว่าการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตซิสโตลิกมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดโรคความดันโลหิตสูงในอนาคต ในขณะที่ไม่พบความสัมพันธ์ดังกล่าวกับความดันโลหิตไดแอสโตลิก⁽⁴³⁾ ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงมีการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกมากขึ้นร่วมกับการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกลดลง การทำงานของหลอดเลือดผิดปกติ (endothelial dysfunction) และเมแทบอลิซึมของไนตริกออกไซด์ในเลือดน้อยกว่าคนที่ไม่เป็นโรคความดันโลหิตสูง⁽⁴⁴⁾ ดังนั้นกรณีเกิดความเครียดเรื้อรังจะส่งผลให้ระดับอะดรีนาลีนในเลือดสูงอย่างต่อเนื่อง ทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงและภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตามมาได้

ในภาวะปกติการตอบสนองทางสรีรวิทยาเมื่อร่างกายมีความรู้สึกผ่อนคลาย (relaxation response) ร่างกายจะมีการใช้ออกซิเจนลดลง อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง จังหวะการหายใจช้าลง และมีระดับไนตริกออกไซด์ในเลือดเพิ่มขึ้น จึงมีสมมติฐานว่าความรู้สึกผ่อนคลายในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง จะส่งผลให้ระดับไนตริกออกไซด์ในเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้หลอดเลือดขยายตัว และลดความดันโลหิต โดยเฉพาะความดันโลหิตซิสโตลิก⁽⁴⁵⁾ โดยเทคนิคที่ทำให้ร่างกายเกิดความรู้สึกผ่อนคลายมีหลายวิธี เช่น การสวดมนต์ การทำสมาธิ โยคะ การหายใจช้า ๆ และสม่ำเสมอ เป็นต้น^(46,47) การลดความเครียดร่วมกับการปรับพฤติกรรมการใช้ชีวิตและการออกกำลังกายมากขึ้น สามารถลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴⁸⁾ การวิเคราะห์ห่อภิณจากการศึกษาทางคลินิกรวม 75 การศึกษา พบว่าการจัดการกับความเครียดด้วยเทคนิคการผ่อนคลาย (relaxation-based stress management) ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจะสามารถลดระดับความดันโลหิตได้มากกว่าถ้าผู้ป่วยมีความดันโลหิตตั้งต้นที่สูงกว่า⁽⁴⁹⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าการที่ผู้ป่วยเรียนรู้เพื่อจัดการกับความเครียดด้วยตนเองอย่างมีประสิทธิภาพและควบคุมการตอบสนองของอารมณ์ต่อสิ่งเร้าเชิงลบจากภายนอกจะยิ่งส่งเสริมให้ร่างกายมีความรู้สึกผ่อนคลายมากขึ้นและง่ายขึ้น

ในทางทฤษฎีเชื่อว่าการปรับตัวทางกายภาพต่อตัวกระตุ้นความเครียดทางสังคมและเศรษฐกิจนั้นเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ ในขณะที่การฝึกการตอบสนองทางอารมณ์และทางสรีรวิทยาด้วยการใช้พฤติกรรมบำบัด (behavioral intervention) นั้นสามารถจัดการกับความเครียดได้เร็วกว่า⁽⁴⁶⁾ นอกจากนี้ยังเป็นวิธีที่ปลอดภัย ช่วยลดค่าใช้จ่ายในการใช้ยาลดความดันโลหิต และพบว่ายังช่วยเพิ่มความสม่ำเสมอในการรับประทานยาลดความดันโลหิตอีกด้วย⁽⁴⁴⁾ ดังนั้นในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีความเครียดเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญ ควรได้รับบำบัดทางความคิดและพฤติกรรมเฉพาะราย (individualized cognitive behavioral interventions) ร่วมด้วย จะทำให้การรักษาโรคความดันโลหิตสูงมีประสิทธิภาพมากขึ้น

3.6 การมีพฤติกรรมบริโภคอาหารเพื่อสุขภาพ (healthy dietary patterns) ร่วมกับการจำกัดโซเดียม

เป็นที่ทราบกันดีว่าการรับประทานรูปแบบ DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) สามารถลดระดับความดันโลหิตได้ชัดเจน โดยเฉพาะเมื่อเสริมด้วยการจำกัดเกลือโซเดียม อย่างไรก็ตามรูปแบบอาหารเพื่อสุขภาพนั้นมีหลายรูปแบบ ซึ่งมักมีรายละเอียดของสารอาหารใกล้เคียงกันกับอาหารรูปแบบ DASH เช่น เน้นการบริโภคคาร์โบไฮเดรตเชิงซ้อน ผัก ผลไม้ หลีกเลี่ยงอาหารแปรรูป สัตว์เนื้อแดง และไขมันอิ่มตัว เป็นต้น (ดูรายละเอียดเพิ่มเติมในบทที่ 22) ทั้งนี้ควรปรับรูปแบบการบริโภคให้เข้ากับวัฒนธรรมของแต่ละท้องถิ่นด้วย ดังเช่นของประเทศไทยกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุขได้วางแนวทางการบริโภคอาหารเพื่อควบคุมน้ำหนัก ป้องกันและรักษา NCDs โดยในแต่ละมื้อแนะนำให้รับประทานที่เหมาะสมและครบ 5 หมู่ ตามสูตรเมนูอาหาร 2:1:1 กล่าวคือ แบ่งจานแบนขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 9 นิ้วออกเป็น 4 ส่วน เท่าๆ กัน โดย 2 ส่วนเป็นผักอย่างน้อย 2 ชนิด อีก 1 ส่วนเป็นข้าว แป้ง และอีก 1 ส่วนเป็นโปรตีน โดยเน้นเนื้อสัตว์ไม่ติดมันและเนื้อปลา และทุกมื้อควรกินผลไม้สดที่มีรสหวานน้อยร่วมด้วยในปริมาณขนาดเท่าจานรองกาแฟ หรือประมาณผลไม้หั่นชิ้น 6-8 ชิ้นคำ หรือผลไม้ผลขนาดกลาง 1 ผล หรือผลไม้ผลขนาดเล็ก 4-6 ผล นอกจากนี้การกินผักและผลไม้รวมกันให้ได้อย่างน้อย 5 ส่วนต่อวัน ทำให้อาหารได้รับโพแทสเซียม แมกนีเซียม แคลเซียมและใยอาหารในปริมาณที่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ซึ่งช่วยส่งเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตจากการลดเกลือและโซเดียมในอาหาร และสัมพันธ์กับการลดอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุต่าง ๆ โดยเฉพาะจากโรคหัวใจและหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม

ไม่แนะนำให้ใช้โพแทสเซียม และ/หรือแมกนีเซียมเสริมในรูปของผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เพื่อหวังผลในการช่วยลดระดับความดันโลหิต ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีโรคไตเรื้อรังร่วมด้วยควรได้รับคำแนะนำเรื่องแนวทางการบริโภคอาหารที่เหมาะสมจากแพทย์หรือนักกำหนดอาหาร

สำหรับการจำกัดเกลือโซเดียมนั้น นอกจากเกลือโซเดียมที่มีรสเค็มแล้ว ยังต้องระวังการบริโภคโซเดียมที่อยู่ในรูปสารประกอบอื่น ๆ ที่รสชาติไม่เค็มด้วย ได้แก่ โซเดียมตามธรรมชาติของอาหาร โซเดียมจากกระบวนการผลิตในอุตสาหกรรมอาหาร และโซเดียมที่อยู่ในรูปแบบอื่น ๆ เช่น ผงชูรส (โมโนโซเดียมกลูตาเมต) หรือผงฟู (โซเดียมไบคาร์บอเนต) เป็นต้น

นอกจากนี้ให้หลีกเลี่ยงผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสารสกัดจากสมุนไพรต่าง ๆ เนื่องจากผลิตภัณฑ์เสริมอาหารหรือสารสกัดอาจมีผลข้างเคียงต่อไต ตับ และยั้งที่อาจส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้นได้ เช่น มาฮวง (Ma Huang หรือ Ephedra), ชะเอมเทศ (licorice), ส้มขม (bitter orange), โยฮิมบี (Yohimbe) เป็นต้น

สรุป

องค์ประกอบของพฤติกรรมสุขภาพหลายชนิดส่งผลต่อระดับความดันโลหิตและสุขภาพด้านอื่น ๆ การปรับพฤติกรรมในแต่ละส่วนอาจมีผลต่อระบบความดันโลหิตไม่มากนัก แต่การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิตในภาพรวมอาจส่งผลต่อระดับความดันโลหิตที่ชัดเจนมากขึ้น นอกจากนี้การปรับเปลี่ยนให้มีพฤติกรรมสุขภาพที่ดีนั้นเน้นการปรับเปลี่ยนแบบยั่งยืนในระยะยาว โดยพบว่าการศึกษาที่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ให้ความสนใจ และส่งเสริมให้ผู้ป่วยปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพ ร่วมกับให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยอย่างชัดเจนและเป็นรูปธรรม โดยอาจใช้ทีมสหสาขาวิชาชีพ เช่น นักกำหนดอาหาร โภชนากร นักวิทยาศาสตร์การกีฬา นักกายภาพบำบัด เป็นต้น ร่วมด้วย ร่วมกับการตั้งเป้าหมายที่เป็นไปได้และเป็นรูปธรรมร่วมกัน และอาจใช้การบำบัดทางความคิดและพฤติกรรมมาช่วยเสริมจะเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยประสบผลสำเร็จในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิตได้ในระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

1. Mechanick JL, Kushner RF. Why lifestyle medicine? In: Mechanick JL, Kushner RF, editors. Lifestyle Medicine. New York: NY: Springer; 2016. p. 1-8.
2. Thoma N, Pilecki B, McKay D. Contemporary Cognitive Behavior Therapy: A Review of Theory, History, and Evidence. Psychodyn Psychiatry. 2015;43(3):423-61.
3. Barrett S, Begg S, O'Halloran P, Kingsley M. Integrated motivational interviewing and cognitive behaviour therapy for lifestyle mediators of overweight and obesity in community-dwelling adults: a systematic review and meta-analyses. BMC Public Health. 2018;18(1):1160.
4. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension. 2003;41(3 Pt 2):625-33.
5. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. J Hypertens. 1994;12(12):1433-7.
6. Hall JE, Crook ED, Jones DW, Wofford MR, Dubbert PM. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. Am J Med Sci. 2002;324(3):127-37.
7. Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J, 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. Prev Med. 1987;16(2):235-51.

8. Jones DW, Miller ME, Wofford MR, Anderson DC, Jr., Cameron ME, Willoughby DL, et al. The effect of weight loss intervention on antihypertensive medication requirements in the hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *Am J Hypertens.* 1999;12(12 Pt 1-2):1175-80.
9. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.* 2001;134(1):1-11.
10. Bot M, Spijkerman AM, Twisk JW, Verschuren WM. Weight change over five-year periods and number of components of the metabolic syndrome in a Dutch cohort. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(2):125-33.
11. Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2003;42(5):878-84.
12. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359-404.
13. Antza C, Stabouli S, Natsis M, Doundoulakis I, Kotsis V. Obesity-Induced Hypertension: New Insights. *Curr Pharm Des.* 2017;23(31):4620-5.
14. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(11):1443-51.
15. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T, Krarup T, Schmitz O, Courrèges JP, et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1608-10.
16. Zinman B, Gerich J, Buse JB, Lewin A, Schwartz S, Raskin P, et al. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care.* 2009;32(7):1224-30.
17. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, Sethi BK, Lalic N, Antic S, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2009;52(10):2046-55.
18. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(2):330-42.
19. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9774):1341-52.
20. Aucott L, Poobalan A, Smith WC, Avenell A, Jung R, Broom J. Effects of weight loss in overweight/obese individuals and long-term hypertension outcomes: a systematic review. *Hypertension.* 2005;45(6):1035-41.
21. Aucott L, Rothnie H, McIntyre L, Thapa M, Waweru C, Gray D. Long-term weight loss from lifestyle intervention benefits blood pressure?: a systematic review. *Hypertension.* 2009;54(4):756-62.
22. Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Asti E, Bandera F, Bonavina L. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obes Surg.* 2015;25(3):397-405.

23. Fagard RH, Cornelissen VA. Effect of exercise on blood pressure control in hypertensive patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(1):12-7.
24. Van Hoof R, Macor F, Lijnen P, Staessen J, Thijs L, Vanhees L, et al. Effect of strength training on blood pressure measured in various conditions in sedentary men. *Int J Sports Med.* 1996;17(6):415-22.
25. American College of Sports Medicine. Guidelines for graded exercise testing and prescription. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
26. Ketelhut RG, Franz IW, Scholze J. Regular exercise as an effective approach in antihypertensive therapy. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36(1):4-8.
27. Santaella DF, Araújo EA, Ortega KC, Tinucci T, Mion D, Jr., Negrão CE, et al. Aftereffects of exercise and relaxation on blood pressure. *Clin J Sport Med.* 2006;16(4):341-7.
28. Park S, Rink LD, Wallace JP. Accumulation of physical activity leads to a greater blood pressure reduction than a single continuous session, in prehypertension. *J Hypertens.* 2006;24(9):1761-70.
29. Hardy DO, Tucker LA. The effects of a single bout of strength training on ambulatory blood pressure levels in 24 mildly hypertensive men. *Am J Health Promot.* 1998;13(2):69-72.
30. Howley ET. Type of activity: resistance, aerobic and leisure versus occupational physical activity. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6 Suppl):S364-9; discussion S419-20.
31. Alves JD, Gomes JLdB, Oliveira CVCd, Alves JVDmH, Nogueira FRdS, Brito AdF. Tai-chi-chuan and yoga onpostexercise hypotension: comparison to aerobic and resistance exercise. *Fisioterapia em Movimento.* 2016;29:543-52.
32. Puddey IB, Mori TA, Barden AE, Beilin LJ. Alcohol and Hypertension-New Insights and Lingering Controversies. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(10):79.
33. Xin X, He J, Frontini MG, Ogden LG, Motsamai OI, Whelton PK. Effects of alcohol reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension.* 2001;38(5):1112-7.
34. Okubo Y, Miyamoto T, Suwazono Y, Kobayashi E, Nogawa K. Alcohol consumption and blood pressure in Japanese men. *Alcohol.* 2001;23(3):149-56.
35. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shah SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med.* 1976;295(11):573-7.
36. Baer L, Radichevich I. Cigarette smoking in hypertensive patients. Blood pressure and endocrine responses. *Am J Med.* 1985;78(4):564-8.
37. Minami J, Ishimitsu T, Matsuoka H. Effects of smoking cessation on blood pressure and heart rate variability in habitual smokers. *Hypertension.* 1999;33(1 Pt 2):586-90.
38. Lee DH, Ha MH, Kim JR, Jacobs DR, Jr. Effects of smoking cessation on changes in blood pressure and incidence of hypertension: a 4-year follow-up study. *Hypertension.* 2001;37(2):194-8.
39. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1731-7.
40. Virdis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des.* 2010;16(23):2518-25.
41. Christensen CH, Rostron B, Cosgrove C, Altekruze SF, Hartman AM, Gibson JT, et al. Association of Cigarette, Cigar, and Pipe Use With Mortality Risk in the US Population. *JAMA Intern Med.* 2018;178(4):469-76.

42. Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*. 2005;111(20):2684-98.
43. Carroll D, Ginty AT, Painter RC, Roseboom TJ, Phillips AC, de Rooij SR. Systolic blood pressure reactions to acute stress are associated with future hypertension status in the Dutch Famine Birth Cohort Study. *Int J Psychophysiol*. 2012;85(2):270-3.
44. Charlesworth EA, Williams BJ, Baer PE. Stress management at the worksite for hypertension: compliance, cost-benefit, health care and hypertension-related variables. *Psychosom Med*. 1984;46(5):387-97.
45. Puzserova A, Bernatova I. Blood pressure regulation in stress: focus on nitric oxide-dependent mechanisms. *Physiol Res*. 2016;65(Suppl 3):S309-s42.
46. Benson H, Rosner BA, Marzetta BR, Klemchuk HP. Decreased blood pressure in borderline hypertensive subjects who practiced meditation. *J Chronic Dis*. 1974;27(3):163-9.
47. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, Passantino A, Colombo R, Mannarini A, et al. Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. *Cardiovasc Res*. 1998;38(2):332-9.
48. Markel AL, Redina OE, Gilinsky MA, Dymshits GM, Kalashnikova EV, Khvorostova YV, et al. Neuroendocrine profiling in inherited stress-induced arterial hypertension rat strain with stress-sensitive arterial hypertension. *J Endocrinol*. 2007;195(3):439-50.
49. Jacob RG, Kraemer HC, Agras WS. Relaxation therapy in the treatment of hypertension. A review. *Arch Gen Psychiatry*. 1977;34(12):1417-27.
50. Mechanick JL, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. *Endocr Pract*. 2017;23(3):372-8.
51. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
52. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e13-e115.
53. Schneider RH, Salerno J, Brook RD. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines - lifestyle modification. *J Hypertens*. 2020;38(11):2340-1.
54. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015;116(6):991-1006.

บทที่ 24

Team-based care for hypertension management

พศ.นพ.สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์

บทนำ

Chronic care model ในการควบคุมโรคความดันฯ สูง

The Patient-Centered Medical Home(PCMH)-based care เทียบกับ
Standard General Practitioner (GP) care ในการดูแลโรคความดันฯ สูง

Team-based care interventions for hypertension control ในคำแนะนำ
ต่างๆ

สรุป

บทนำ

คนไทย 4 คน จะเป็นโรคความดันฯ สูง 1 คน (โดยเฉลี่ย) และแนวโน้มความชุกของโรคความดันฯ สูงยังเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จาก ร้อยละ 21.4 ในปี พ.ศ. 2552 เป็นร้อยละ 24.7 ในปี พ.ศ. 2557

คนไทยตายจากโรคหรือภาวะที่สัมพันธ์กับโรคความดันฯ สูง ห้าหมื่นกว่าคนต่อปี หรือ ประมาณ ร้อยละ 10 ของการตายทุกสาเหตุของคนไทย เพราะโรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดหัวใจ สัมพันธ์กับการตายของคนไทยร้อยละ 25 และ โรคความดันฯ สูง สัมพันธ์กับ โรคหลอดเลือดสมอง และ โรคหลอดเลือดหัวใจตีบตัน ร้อยละ 66 และ 50 ตามลำดับ¹

ปัญหาอุปสรรคในการควบคุมโรคความดันฯ สูงในประเทศไทย เกิดจาก 3 สาเหตุใหญ่ คือ

1. อัตราการวินิจฉัยโรคความดันฯ สูงยังอยู่ในระดับต่ำ(Failure to diagnosis²) เช่น วัดคัดกรองความดันฯ 1000 ราย พบกลุ่มสงสัยป่วยเป็นโรคความดันฯ สูงเพียง 60 คน ในจำนวนนี้ เพียง 22-23 คนที่ได้รับการวัดความดันฯ ซ้ำเพื่อการวินิจฉัย และได้รับการวินิจฉัยโรคฯ เพียง 2 คน³ สาเหตุที่เกี่ยวข้อง คือ

1.1 ความไม่ใส่ใจ และเพิกเฉย (unaware and ignorance) ของกลุ่มสงสัยป่วยและประชากรกลุ่มเสี่ยง เช่น ไม่เชื่อว่าการวัดความดันฯ มีประโยชน์, ไม่เห็นโทษของการไม่วัดความดันฯ ปลอ่ยให้ความดันฯ สูง, ไม่เชื่อในค่าความดันฯ ที่วัดได้, ไม่รู้โอกาสเสี่ยงที่จะตามมาจากรโรคความดันฯ สูง หรือเพิกเฉยต่อคำแนะนำในการให้ไปวัดความดันฯ ซ้ำเพื่อการวินิจฉัยโรคฯ

1.2 ความไม่ใส่ใจ และเพิกเฉย ของบุคลากรสาธารณสุข เช่น ผู้ป่วยนอกที่มาวัดความดันฯ ในโรงพยาบาล 100 คน ควรจะวินิจฉัยโรคความดันฯ สูงรายใหม่ได้อย่างน้อย 8 คน¹ แต่จากสถิติในปี พ.ศ. 2560 วินิจฉัยความดันฯ สูงใหม่ได้ 2 คน จึงมีผู้ที่ไม่ได้รับการวินิจฉัยโรคความดันฯ สูง 5-6 คน (จากผู้มาวัดความดันฯ ที่โรงพยาบาล 100 คน หรือ missed diagnosis 5-6%) เพราะบุคลากรสาธารณสุขอาจจะมองข้ามความสำคัญของการวินิจฉัยโรคความดันฯ สูง เมื่อเทียบกับงานอื่นๆ มากมายในแผนกผู้ป่วยนอก จึงเพิกเฉยเสีย เป็นต้น

1.3 ความไม่ใส่ใจ และเพิกเฉย ของระบบสาธารณสุข (ซึ่งรวม สถานพยาบาล สถานประกอบการ ทั้งรัฐ/เอกชน และ ชุมชน) เช่น ประชากรวัยทำงานเข้าถึงระบบสาธารณสุขน้อย เพราะการตรวจสุขภาพ วัดความดันฯ ที่สถานพยาบาล ทำให้ เสียเวลา เสียเงิน เสียงาน, ไม่มีระบบแจ้งเตือนผู้ป่วยนอกที่วัดความดันฯ ได้สูง โดยเฉพาะโรคความดันฯ สูง ระดับ 3 ที่ควรได้รับการวินิจฉัย ขึ้นทะเบียนและรักษาในวันเดียวกัน (One-stop screening and diagnosis) และไม่มีระบบติดตามกลุ่มสงสัยป่วย ที่ไม่ได้มาตามนัด พลาดการวินิจฉัยโรคความดันฯ สูง ที่มีประสิทธิภาพพอ

2. อัตราการเข้ารับการรักษาลงการวินิจฉัยยังไม่ครบ คือ ผู้ป่วยความดันฯ สูง 13.2 ล้านคน มีประมาณ 9 แสนกว่าคนที่วินิจฉัยโรคฯแล้ว ยังไม่ได้รับการรักษา หรือประมาณ ร้อยละ 6.1 เพราะไม่ใส่ใจและเพิกเฉยของผู้ป่วย บุคลากรสาธารณสุข และ ระบบสาธารณสุข¹

3. อัตราการควบคุมโรคความดันฯ สูงในผู้ป่วยที่กินยาลดความดันฯ รักษาอยู่ในระดับต่ำ คือ มีเพียงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยความดันฯ สูงทั้งหมด (ทั้งที่วินิจฉัยและไม่ได้วินิจฉัย) ที่ควบคุมความดันฯ อยู่ในระดับไม่เกิน 140/90 มม.ปรอท) หรือ ผู้ป่วยที่วินิจฉัยแล้ว (ทั้งที่รักษาและไม่ได้รักษา) ยังควบคุมไม่ได้อีกประมาณ ร้อยละ 25.6 ของผู้ป่วยโรคความดันฯ สูงทั้งหมด¹ สาเหตุส่วนใหญ่ จาก

3.1 ความไม่ใส่ใจและเพิกเฉยของผู้ป่วยเอง เช่น ไม่เห็นประโยชน์ของการกินยาลดความดันฯ สม่่าเสมอ และ/หรือ ไม่เห็นโทษของการไม่กินยาฯ ปล่อยให้ความดันฯ สูง จึงเกิดความเบื่อหน่าย (treatment inertia), การไม่กินยาลดความดันฯ ตามคำแนะนำของบุคลากรสาธารณสุข หรือ กลัวว่า กินยาฯ ทุกวันแล้วดับ ไต จะพัง หรือ ไม่เชื่อค่าความดันฯ ที่วัดได้

3.2 ความไม่ใส่ใจและเพิกเฉยของบุคลากรสาธารณสุข เช่น บุคลากรฯ ไม่ใส่ใจ หรือเบื่อหน่าย ในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และ/หรือ ปรับยาลดความดันฯ เมื่อความดันฯ ผู้ป่วยเกินกว่าเกณฑ์มาตรฐาน (Clinician therapeutic inertia), บุคลากรฯ ไม่ได้ตั้งเป้าหมายร่วมกับผู้ป่วยในการดูแลโรคความดันฯ สูง (low awareness of BP target and lack of shared decision-making²) เป็นต้น

3.3 ความไม่ใส่ใจและเพิกเฉยของระบบสาธารณสุข เช่น ไม่มีระบบการติดตามความต่อเนื่องของการรักษา (absence of systematic follow-up), ไม่มีระบบบริการการวัดความดันฯ ที่บ้านและรายงานผลอย่างทั่วถึง เป็นต้น²

Chronic care model ในการควบคุมโรคความดันฯ สูง

โรคความดันฯ สูงเป็นหนึ่งในโรคเอ็นซีดี (โรคไม่ติดต่อเรื้อรัง) ที่พบบ่อยที่สุดโรคหนึ่ง การควบคุมระดับความดันฯ ให้อยู่ในเกณฑ์มาตรฐานโดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและ/หรือ กินยาลดความดันฯ ในระยะยาว จนถึงตลอดชีวิต จะส่งผลให้ลดการตาย ความพิการและการนอนโรงพยาบาลจากภาวะแทรกซ้อนได้เป็นอันมาก ประเมินการว่า ถ้าเราสามารถควบคุมโรคความดันฯ สูงอย่างมีประสิทธิภาพในเวลามากกว่า 5 ปี จะช่วยลดการตายของคนไทยได้ อย่างน้อย 14000 คน ลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (อัมพฤกษ์ อัมพาต) 27000 คน และโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน 18000 คน¹

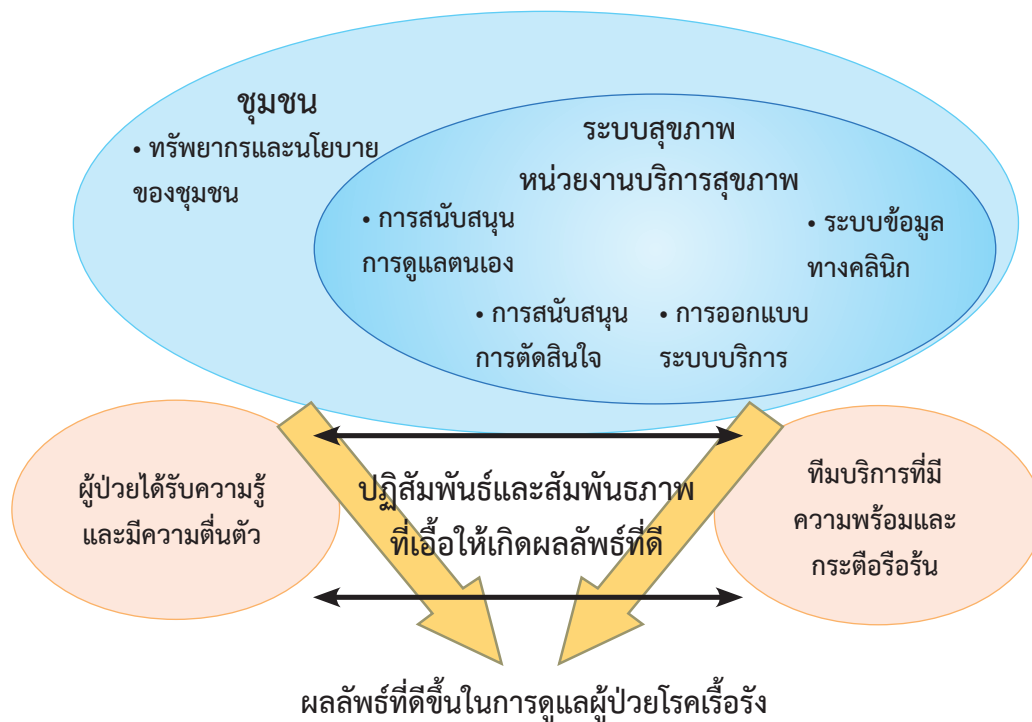
รูปแบบการดูแลโรคเรื้อรังที่มีหลักฐานทางวิชาการรองรับและใช้อยู่ในคลินิกเอ็นซีดี เป็นตัวชี้วัดคุณภาพของ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข คือ Chronic care model

องค์ประกอบที่สำคัญของ Chronic care model 4 ส่วนคือ

ระบบสุขภาพ (ของประชาชนทั่วไป โดยสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ, ของผู้ประกันตน โดยสำนักงานประกันสังคม และ ของข้าราชการไทย) และหน่วยงานบริการสุขภาพ (ของรัฐ เอกชนและอื่นๆ) ทั้งในและนอกสถานพยาบาล (Hospital-based and Out-of-office-based) ประกอบด้วยเรื่อง

- 1.1 ระบบข้อมูลทางคลินิก เช่น clinical information for diagnosis, for treatment and control
 - 1.2 การออกแบบระบบบริการ เช่น one-stop screening and diagnosis of hypertension
 - 1.3 การสนับสนุนการตัดสินใจ รวมทั้งการตัดสินใจร่วมกัน (Decision support including shared decision making) เช่น know your numbers, know your risk, goals setting and achieve goals
 - 1.4 การสนับสนุนการดูแลตนเอง เช่น lifestyle modification, medication adherence, self-evaluation and feedback, self-learning and coaching
2. ชุมชน เช่น บ้าน (Home-based) วัด โรงเรียน (School-based) สถานประกอบการ (Workplace-based) องค์กรทางสังคม (Institution-based) เป็นต้น มีบทบาทในเรื่อง

- 2.1 ทรัพยากรของชุมชน เช่น ให้การสนับสนุน ร่วมมือ ช่วยเหลือ แบ่งปัน
 - 2.2 นโยบายของชุมชน เช่น ดำเนินนโยบายสาธารณะในการใช้ชีวิตในชุมชน เพื่อการลดโรคฯ
 3. ทีมบริการ ที่มีความพร้อมและกระตือรือร้น แบ่งเป็น
 - 3.1 ทีมสหสาขาวิชา Multidisciplinary team (MDT)
 - 3.2 ทีมหลากหลายระดับ Multilevel, Multicomponent with team-based care
 4. ตัวผู้ป่วยเอง มีดีสุขภาพทางกาย-ใจ (physical-psychological determinant of health) สังคม-สิ่งแวดล้อม และจิตวิญญาณ (social-environmental & spiritual determinant of health) ในด้าน
 - 4.1 เจตคติ เช่น ความเห็น-ความคิดที่ถูกต้อง นำไปสู่พฤติกรรมที่ถูกต้องในการกินอาหาร ออกกำลังกาย ดูแลความเครียด (Cognitive behavioral therapy) และ มีความตื่นตัว มีความสุขในการดูแลตนเอง
 - 4.2 องค์ความรู้ ตามความเชื่อและวัฒนธรรมประเพณี เช่น การกินอาหารแดช / อาหารเมดิเตอร์เรเนียน แบบไทย การจัดการความเครียด เชิงซึมเศร้า ตามหลักคำสอนของศาสนา
 - 4.3 ทักษะ ประสบการณ์ เช่น การเรียนรู้และพัฒนาการดูแลตนเองในการจัดการโรคความดันฯ สูงอย่าง ยั่งยืนและมีความสุข
- ทั้ง 4 องค์ประกอบ มีปฏิสัมพันธ์กัน และเกื้อหนุนซึ่งกันและกันในการให้ผู้ป่วยฯ “หายป่วยไว ให้เหมือนเดิม ไม่ป่วยอีก ไม่เพิ่มโรค” ด้วยการ “รักษา ฟันฟู ป้องกันโรค และสร้างเสริมสุขภาพ” ตามลำดับ



รูปที่ 1 แสดงแบบจำลองการดูแลโรคเรื้อรัง Chronic care model จากหนังสือ แนวทางการดำเนินงานคลินิก NCD คุณภาพ (โรคเบาหวานและโรคความดันโลหิตสูง) ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบล (รพ.สต.) ปีงบประมาณ 2558 รวบรวมและจัดทำโดย สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข <http://thaincd.com/document/file/download/knowledge/Clinic-NCD2015.pdf>

คำแนะนำในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดและปัจจัยเสี่ยงฯ รวมทั้งโรคความดันฯ สูง ของ American Heart Association/American College of Cardiology ในปี พ.ศ. 2562⁴ ที่เป็น คำแนะนำอันดับ 1 (Class I recommendation) โดยมีผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง 3 เรื่อง คือ

1. การดูแลผู้ป่วยเป็นทีม (Team-based care approach) เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด (level of evidence A หรือ มีการศึกษา Meta-analysis of high-quality Randomized Controlled Trials)
2. การตัดสินใจร่วมกัน (Shared decision-making) ในการลดปัจจัยเสี่ยงและโอกาสเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือด (level of evidence B-R หรือ มีการศึกษา Meta-analysis of moderate-quality Randomized Controlled Trials)
3. พิจารณาปัจจัยทางสังคมของสุขภาพ (Social determinants of health) ในการรักษาและป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด (level of evidence B-NR หรือมีการศึกษา moderate-quality evidence from ≥ 1 well-designed non-randomized, observation studies, meta-analysis of such studies) (รายละเอียดใน Chapter 34. Complementary, alternative, and integrative approaches to hypertension)

Meta-analysis 37 การศึกษา ตั้งแต่ มค. 2523 ถึง กค. 2546 พบว่า ทีมดูแลผู้ป่วย (Team-based care) ที่มีพยาบาล หรือ เภสัชกรที่อยู่ในโรงพยาบาล-คลินิก หรือ เภสัชกรที่อยู่ในชุมชน (ร้านขายยา) สัมพันธ์กับการลดความดันฯ ตัวบนโดยเฉลี่ย -5.84 ± 8.05 , -7.76 ± 7.81 , -9.31 ± 5.00 mm Hg ตามลำดับ⁵

Systematic review 28 การศึกษาในช่วงปี พ.ศ. 2523 ถึง 2546 และ 52 การศึกษาในช่วง 2546 ถึง 2555 ในผู้ป่วยโรคความดันฯ สูง พบว่า การมีทีมดูแลผู้ป่วยโรคความดันฯ สูง สัมพันธ์กับการลดความดันฯ โดยเฉลี่ย $-5.4 / -1.8$ มม.ปรอท โดยเฉพาะทีมฯ ที่มีเภสัชกรและพยาบาลอยู่ร่วมด้วย⁶

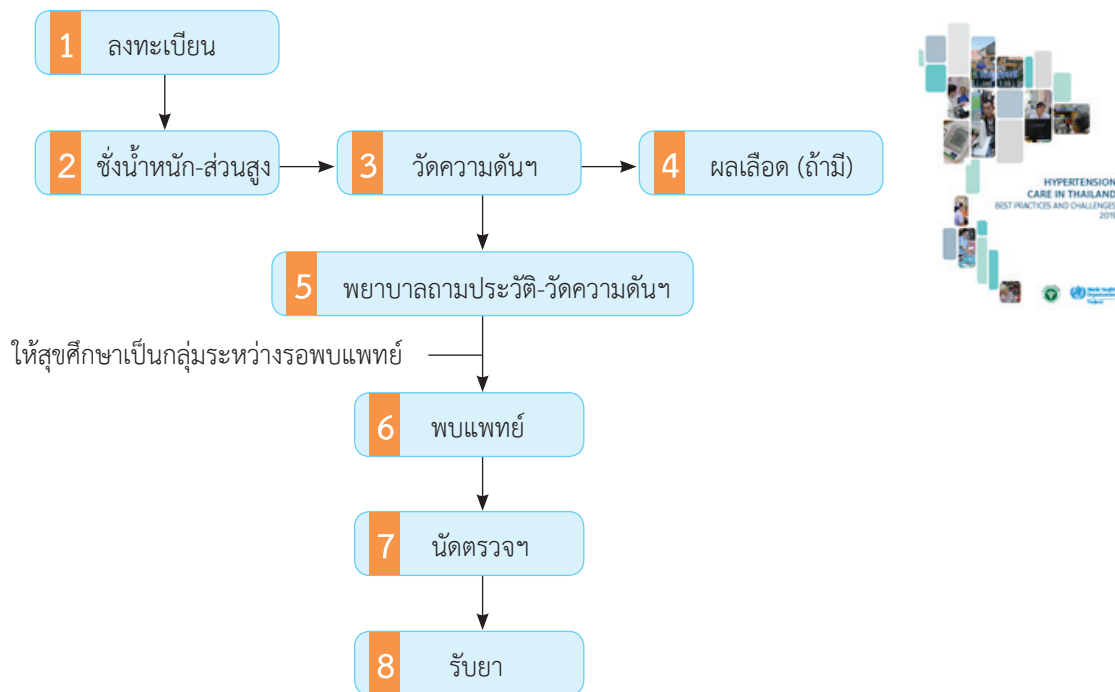
The Patient-Centered Medical Home(PCMH)-based care เทียบกับ Standard General Practitioner (GP) care ในการดูแลโรคความดันฯ สูง

ในเวชปฏิบัติทั่วไป ผู้ป่วยความดันฯ สูงพบแพทย์เวชปฏิบัติทั่วไปหรือแพทย์เฉพาะทางที่โรงพยาบาลหรือคลินิก หลายๆ เดือนครั้ง เพื่อตรวจ สั่งยา รับยาลดความดันฯ ตามขั้นตอน (รูปที่ 2)

เมื่อเทียบกับ การดูแลผู้ป่วยโรคความดันฯ สูงโดยมีผู้ป่วยเป็นศูนย์กลางจากทีมสหสาขาวิชาที่บ้าน (Patient-Centered-Medical-Home(PCMH)-based-care) ซึ่งมีองค์ประกอบที่สำคัญ 2 ส่วนที่ต้องมี คือ

1. การดูแลจากทีมสหสาขาวิชา (Integrated / Multidisciplinary team or MDT care) และ
2. มีอย่างน้อย 1 ใน 4 ข้อต่อไปนี้ คือ
 - 2.1 การผสมผสานการดูแล (Co-ordination of care)
 - 2.2 พัฒนาคุณภาพการดูแลด้วยข้อมูลของผู้ป่วย (Data driven quality of care)
 - 2.3 ผู้ป่วยและทีมฯ มีความสัมพันธ์ที่ดีต่อกันในระยะยาว (Long-term patient-provider relationship)
 - 2.4 ผู้ป่วยได้รับการเสริมสร้างพลัง-กำลังใจและมีส่วนร่วมในการดูแล (Patient empowerment and engagement)⁶

แนวทางปฏิบัติและขั้นตอนการตรวจรักษาโรคความดันสูงโดยแพทย์ในรพ. จังหวัด



รูปที่ 2 แสดงแนวทางปฏิบัติและขั้นตอนที่ผู้ป่วยโรคความดันฯ สูง มาตรวจรักษาและรับยาลดความดันฯ ที่โรงพยาบาล จากแพทย์ พยาบาลและเภสัชกรใน โรงพยาบาลจังหวัดทั่วไป (Standard General Practitioner or Doctor-centered in-hospital-care)

การศึกษา Systematic review and meta-analysis ของ 78 randomized controlled trials (RCTs) และ 7 quasi trials or cohort studies จนถึงสิ้นเดือน มีนาคม 2563 ในประชากรโรคความดันฯ สูง หกหมื่นกว่าคน อายุ 30 ถึง 83 ปี ติดตาม 3 ถึง 48 เดือน พบว่า การดูแลผู้ป่วยแบบ PCMH-based care สัมพันธ์กับการเพิ่ม การควบคุมความดันฯ ได้มากกว่า Standard GP care 2.03 เท่า (OR 2.03(95%CI:1.56,2.65)) ใน 6 การศึกษา RCTs นอกจากนี้ ยังเพิ่มการควบคุมน้ำตาลในเลือด OR 2.37(95%CI:0.86,6.51) 3 การศึกษา RCTs, ลดแอลดี แอลโคเลสเตอรอล -0.25 mg/dL (95%CI:-0.37,-0.13) ใน 4 การศึกษา RCTs, ลดภาวะซึมเศร้า -0.24(95%CI:-0.35,-0.14) ใน 24 การศึกษา RCTs และ มีความคุ้มค่า (Cost-effectiveness) OR 0.17(95%CI:0.07,0.26) ใน 17 การศึกษา RCTs⁷

Systematic review and meta-analysis การศึกษา RCTs ในระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน 100 การศึกษา ถึง เดือน กันยายน พ.ศ.2560 ในผู้ป่วยความดันฯ สูง ห้าหมื่นห้าพันเก้าร้อยกว่าคน เพื่อตอบปัญหา ว่า แนวทางการควบคุมความดันฯ สูง 8 แนวทาง คือ ในระดับผู้ป่วยรายบุคคล (1. การมีพี่เลี้ยงให้ความรู้และ แรงจูงใจเพื่อให้ได้เป้าหมายในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและ/หรือกินยาลดความดันฯ สม่ำเสมอ (Health coaching) 2. การวัดความดันฯ ด้วยตนเองที่บ้าน (Home BP monitoring), ในระดับผู้ให้บริการฯ (3. การฝึกอบรมผู้ให้ บริการฯ (Provider training) 4.การนิเทศและติดตามผู้ให้บริการฯ (Audit and feedback) 5.ระบบสนับสนุน การตัดสินใจอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic decision-support system) และ ในหลายๆ ระดับ (Multilevel strategy)

(6. มาตรการหลายระดับโดยไม่มีทีมดูแลผู้ป่วย (Multilevel strategy without team-based care) 7. ทีมดูแลผู้ป่วยโดยแพทย์เป็นผู้ปรับยาลดความดันฯ (Team-based Care with physician titrating medication) และ 8. ทีมดูแลผู้ป่วยโดยบุคลากรอื่นเป็นผู้ปรับยาลดความดันฯ (Team-based care with nonphysician providers titrating medications). พบว่า มาตรการหลายระดับ หลายองค์ประกอบ ที่มีทีมดูแลผู้ป่วย (Multilevel, multicomponent strategy including team-based care) ควบคุมความดันฯ สูงได้ดีที่สุด มาตรการที่มีทีมดูแลผู้ป่วย โดยบุคลากรอื่น หรือ แพทย์ปรับยาลดความดันฯ ลดความดันฯ ตัวบนโดยเฉลี่ยได้ -7.1 mm Hg (95%CI: $-8.9, -5.2$) และ -6.2 mm Hg (95%CI: $-8.1, -4.2$) ตามลำดับ ส่วนมาตรการระดับบุคคล health coaching และ Home BP monitoring ลดความดันฯ เฉลี่ยได้ -3.9 mm Hg (95%CI: $-5.4, -2.3$) และ -2.7 mm Hg (95%CI: $-3.6, -1.7$) ตามลำดับ⁸

นอกจาก Systematic review and meta-analysis 4 การศึกษาข้างต้นแล้ว ยังมีการศึกษาอื่นที่แสดงให้เห็นได้ว่า Team-based care ในการดูแลผู้ป่วยโรคความดันฯ สูงมีประโยชน์ในการควบคุมความดันฯ ของผู้ป่วย^{9,10} โดยเฉพาะทีมดูแลผู้ป่วยฯ ที่มีเภสัชกรร่วมอยู่ด้วย¹¹⁻¹⁶ การศึกษาอื่นๆ ก็แสดงให้เห็น ค่าใช้จ่ายและความคุ้มค่า (Cost or Cost-effectiveness) ของการมีทีมดูแลผู้ป่วย (Team-based care) ในการควบคุมโรคความดันฯ สูง เมื่อเทียบกับการไม่มีทีมดูแล¹⁷⁻²¹

Team-based care interventions for hypertension control ในคำแนะนำต่างๆ

แม้ว่า จะไม่มีคำแนะนำมาตรการเรื่องทีมดูแลผู้ป่วยความดันฯ สูง (Team-based care) ใน 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension ของสมาคมความดันโลหิตสูงในประเศยุโรป²² หรือ มีแค่คำแนะนำเดียวในการมีทีมสหสาขาวิชาในการพัฒนาการติดตามผู้ป่วย(multidisciplinary health care team approach (i.e. pharmacists) to improve monitoring for adherence) ในคำแนะนำนานาชาติในปี 2563 (2020 International Society of Hypertension global ,hypertension practice guidelines)²³

แต่คำแนะนำของสมาคมแพทย์หัวใจแห่งอเมริกา (American Heart Association and American College of Cardiology ปีพ.ศ. 2560²⁴ กลับให้ความสำคัญของเรื่อง Team-based care intervention เพื่อการควบคุมความดันฯ เป็นคำแนะนำระดับ 1 (Class of recommendation: I and Level of evidence: A) ที่ต้องมีในมาตรการการควบคุมความดันฯ ดังนี้

การดูแลผู้ป่วยโรคความดันฯ สูงด้วยทีมฯ (Team-based care) เป็นมาตรการในระดับระบบสุขภาพที่ผสมผสานทีมสหสาขาวิชา เพื่อพัฒนาคุณภาพการดูแลผู้ป่วยโรคความดันฯ สูง มีต้นแบบหรือแบบจำลองทีมดูแลโรคความดันฯ สูงมากมายได้แสดงให้เห็นประจักษ์ในการลดความดันฯ ทั้งตัวบนและตัวล่าง พร้อมกับเพิ่มอัตราการควบคุมความดันฯ ที่สูงขึ้น (ดังใน 4 การศึกษา Systematic review and meta-analysis ข้างต้น) ทีมดูแลผู้ป่วยโรคความดันฯ สูงใช้หลักการของ Chronic care model ที่มีผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง ผสมผสานศาสตร์และความเชี่ยวชาญของบุคลากรในทีม ใช้ระบบ clinical information จัดระบบการบริการสุขภาพ เพื่อให้เกิดเป้าหมายร่วมกัน (shared decision making) ในการวินิจฉัย รักษาและควบคุมความดันฯ บนพื้นฐานของความสัมพันธ์ความร่วมมือ ที่ดีของผู้ป่วยที่ใส่ใจในการดูแลตนเอง และทีมฯที่มีประสิทธิภาพ ก่อให้เกิด การดูแลตนเอง (Team provide self-management support for patient-self-management) ในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพ คุ้ยาลดความดันฯ วัดความดันฯ ที่บ้าน เพื่อไปสู่เป้าหมายฯ ที่ยั่งยืนตลอดไป

ทีมดูแลผู้ป่วยโรคความดันฯ สูง ประกอบด้วยตัวผู้ป่วยเอง แพทย์และบุคลากรสาธารณสุข อื่น เช่น แพทย์เฉพาะทางโรคหัวใจ โรคไต พยาบาล เภสัชกร ผู้ช่วยแพทย์ นักโภชนาการหรือนักกำหนดอาหาร นักสังคมสงเคราะห์ อาสาสมัครประจำหมู่บ้าน (อสม.) หรือ หน่วยงานดูแลสุขภาพในชุมชน เช่น องค์กรบริหารส่วนท้องถิ่น สมาคมฯ มูลนิธิ เพื่อการกุศล เป็นต้น แต่ละบุคลากรในทีมฯ เข้าใจเป้าหมาย หลักการ วิธีการ ทำงานร่วมกัน สามารถจะทำหน้าที่ช่วยเหลือหรือสนับสนุนกันได้ โดยมีผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง

แพทย์ พยาบาล เภสัชกร และ อาสาสมัครประจำหมู่บ้าน (อสม.) ในทีมดูแลผู้ป่วยโรคความดันฯ สูง มีบทบาทหน้าที่ในการดูแลผู้ป่วยฯ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1

แสดงบทบาทของแพทย์ที่ควรจะเป็นตามคำแนะนำของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งอเมริกา²⁴ และบทบาทของพยาบาล เภสัชกร และ อาสาสมัครประจำหมู่บ้าน ที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน ตามการประเมินขององค์การอนามัยโลกและกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข¹ และควรจะพัฒนาบทบาทของพยาบาล และเภสัชกรหรือแม้แต่บุคลากรสาธารณสุขอื่น เช่น ทันตแพทย์ ผู้ช่วยเภสัช ผู้ช่วยทันตแพทย์ ให้สามารถทำงานแทนกันได้เท่าเทียมกับพยาบาลและเภสัชกร

บทบาทของแพทย์ในทีมฯ ตามลำดับ ²⁴	บทบาทพยาบาล ในทีมฯ ¹	บทบาทเภสัชกร ในทีมฯ ¹	บทบาทอาสาสมัคร ประจำ หมู่บ้าน (อสม.) ¹
วัดความดันฯ อย่างถูกต้อง	วัดความดันฯ อย่างถูกต้อง		สนับสนุน การวัดคัดกรองฯ
วัดความดันฯ ด้วยตนเอง ที่บ้าน HBPM (or ABPM) เพื่อวินิจฉัย white coat or masked hypertension	ช่วยสอนและติดตามผู้ป่วยฯ ในการวัด HBPM		สนับสนุน การวัดความ ดันฯ ด้วยตนเองที่บ้าน HBPM
ค้นหา Secondary hypertension			
ตรวจหา Target organ damage			
เกริ่นนำการปรับเปลี่ยน พฤติกรรมฯ	รับผิดชอบการปรับเปลี่ยน พฤติกรรมฯ		สนับสนุนการปรับเปลี่ยน พฤติกรรมฯ
ร่วมกันพิจารณาเป้าหมาย ในการรักษา	ร่วมกันพิจารณาเป้าหมาย ในการรักษา		
ประเมิน Thai ASCVD risk score เพื่อช่วยกำหนด เป้าหมายความดันฯ	ประเมิน Thai ASCVD risk score เพื่อช่วยกำหนด เป้าหมายความดันฯ		
ปรับการรักษาให้เหมาะสม กับโรคอื่น			

ตารางที่ 1

แสดงบทบาทของแพทย์ที่ควรจะเป็นตามคำแนะนำของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งอเมริกา²⁴ และบทบาทของพยาบาล เกสัชกร และ อาสาสมัครประจำหมู่บ้าน ที่เป็นอยู่ในปัจจุบัน ตามการประเมินขององค์การอนามัยและกรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข¹ และควรที่จะพัฒนาบทบาทของพยาบาล และเภสัชกรหรือแม้แต่บุคลากรสาธารณสุขอื่น เช่น ทันตแพทย์ ผู้ช่วยเภสัช ผู้ช่วยทันตแพทย์ ให้สามารถทำงานแทนกันได้เท่าเทียมกับพยาบาลและเภสัชกร (ต่อ)

บทบาทของแพทย์ในทีม ^{๒๔}	บทบาทพยาบาลในทีม ^๑	บทบาทเภสัชกรในทีม ^๑	บทบาทอาสาสมัครประจำ หมู่บ้าน (อสม.) ^๑
พิจารณา อายุ เพศ เชื้อชาติ และปัจจัยสังคมสิ่งแวดล้อม ในการให้ยารักษา		พิจารณา อายุ เพศ เชื้อชาติ และปัจจัยสังคมสิ่งแวดล้อม ในการให้ยารักษา	
เริ่มให้ยาลดความดัน	ช่วยติดตามผลข้างเคียงของยา	บริหารยาตามใบสั่งยา ให้ความรู้เรื่องยาและติดตามผลข้างเคียง	
ใช้ระบบติดตามผู้ป่วยที่ขาดการติดต่อ	ใช้ระบบติดตามผู้ป่วยที่ขาดการติดต่อ		ติดตามผู้ป่วยที่ขาดการติดต่อ
ใช้ทีมดูแลผู้ป่วย	ใช้ทีมดูแลผู้ป่วยและ/หรือเยี่ยมบ้าน ผูกอบรมและประสานงานกับ อสม.	ใช้ทีมดูแลผู้ป่วยและ/หรือเยี่ยมบ้าน ผูกอบรมและประสานงานกับ อสม.	สนับสนุนทีมดูแลผู้ป่วยและการเยี่ยมบ้าน
ใช้ระบบโทรเวชกรรม (Telehealth) ติดต่อผู้ป่วย	ใช้ระบบโทรเวชกรรมติดต่อผู้ป่วย		
ติดตามและแก้ไขปัญหาการไม่กินยาสม่ำเสมอ	ติดตามและแก้ไขปัญหาการไม่กินยาสม่ำเสมอ	ติดตามและแก้ไขปัญหาการไม่กินยาสม่ำเสมอ	
ตรวจหา white coat effect or masked uncontrolled hypertension			
ใช้ระบบเทคโนโลยีสารสนเทศเพื่อแก้อุปสรรคปัญหาที่เกี่ยวข้องกับระยะทางที่ห่างไกล	ใช้ระบบเทคโนโลยีสารสนเทศเพื่อแก้อุปสรรคปัญหาที่เกี่ยวข้องกับระยะทางที่ห่างไกล		
งานอื่นที่เกี่ยวข้องตามแผนงานและนโยบาย	บริหารคลินิกและดูแลความดันฯ ประชากรในพื้นที่รับผิดชอบ	ดูแลคลังยาใน รพ. ชุมชน	สนับสนุนกิจกรรมป้องกันโรคความดันฯ สูงในชุมชน

ความรับผิดชอบหลักของแพทย์ในทีมฯ คือ การวินิจฉัย รักษาด้วยยาลดความดันฯ และ/หรือ ปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ควบคุมระดับความดันฯ ป้องกันผลข้างเคียงจากยาฯ และสร้างเสริมสุขภาพไม่ให้เกิดโรคอื่นซ้ำซ้อนด้วยขั้นตอนตามในตารางที่ 1 ส่วนพยาบาลซึ่งรับผิดชอบหลักด้านการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและเภสัชกรซึ่งรับผิดชอบหลักด้านการกดยาลดความดันฯ น่าจะสามารถพัฒนาบทบาทของตนเองให้เหมือนกันได้ในการทำงานเป็นทีม และยังคงช่วยเป็นพี่เลี้ยงให้กับ อสม. ในการทำงานชุมชนและครอบครัวผู้ป่วยฯ อีกด้วย

ตัวอย่างการทำงานเป็นทีมในการดูแลผู้ป่วยความดันฯ สูงในประเทศไทย

ตัวอย่างที่ 1. การอบรมแบบเฉพาะวิชาชีพพยาบาลบุคคลและอบรมเป็นทีมในการวัดความดันฯ ด้วยตนเองที่บ้าน (HBPM)

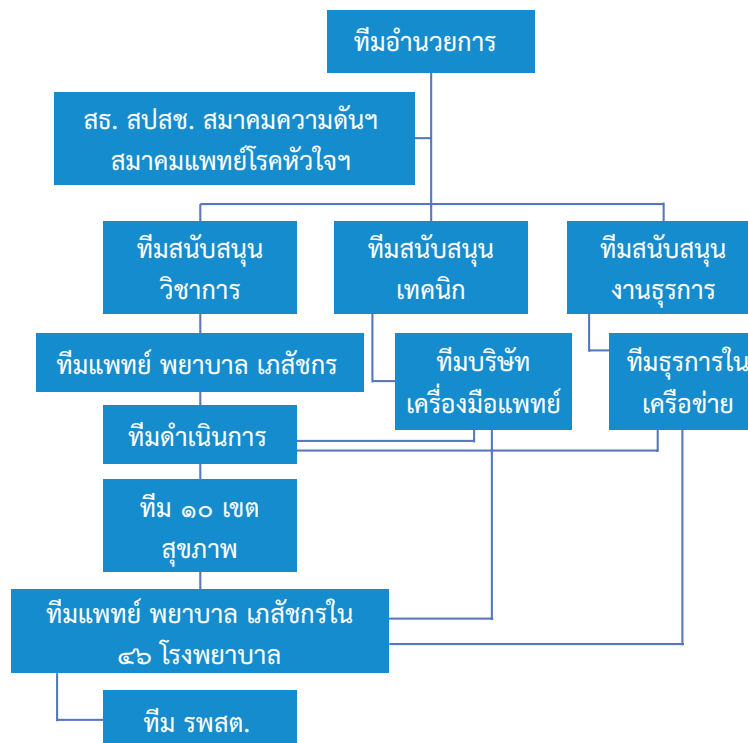
ปีพ.ศ. 2556 และ 2557 กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ร่วมกับ รพ.ในสังกัด จัดอบรมการวัดความดันฯ ด้วยตนเองที่บ้าน (Home Blood Pressure Monitoring or HBPM training program) ให้เฉพาะกับพยาบาล 182 จาก 60 โรงพยาบาล และ 100 คนจาก 35 โรงพยาบาล ตามลำดับ โดยไม่มีแพทย์และบุคลากรสาธารณสุขอื่น เข้าร่วมการอบรมเลย หลังจากนั้น 6 เดือน ประเมินผลพบว่า มีเพียง 16.7 เปอร์เซ็นต์ของโรงพยาบาลที่ส่งรายงานการวัดความดันฯ และ 10 เดือนหลังการอบรม รายงานการวัดคัดกรองความดันฯ 1800 ราย จาก 10 โรงพยาบาล แต่ไม่มีผลการวัดความดันฯ ด้วยตนเองที่บ้านเลย จากการสรุปบทเรียนพบว่า แพทย์มีบทบาทสำคัญในการวัดคัดกรองวินิจฉัยโรคความดันฯ สูง การที่ไม่มีแพทย์อยู่ในทีมงาน ทำให้ไม่ได้รับการสนับสนุนและไม่ใช้ข้อมูล HBPM ที่ผู้ป่วยวัดมาในการวินิจฉัยและดูแลผู้ป่วย ดังนั้น การอบรม HBPM จึงจำเป็นต้องมีแพทย์ อยู่ในทีมดูแลโรคความดันฯ สูง เป็นแกนกลางในการสร้างทีมสหสาขาวิชาต่อไปหลังการอบรม

ดังนั้น ในวันที่ 10-11 สิงหาคม พ.ศ. 2558 สาขาวิชาอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ร่วมกับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย และสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์ ได้จัดโครงการ “แปดสิบสี่พรรษา มหาราชินี ชูชีวิตผู้ป่วยโรคความดันฯ ” เป็นโครงการอบรม HBPM ในแก่แพทย์-พยาบาล 84 โรงพยาบาล ทั่วประเทศ เพื่อเฉลิมพระเกียรติสมเด็จพระนางเจ้าฯ พระบรมราชินีนาถ เนื่องในโอกาสมหามงคลเฉลิมพระชนมพรรษา 84 พรรษา 12 สิงหาคม 2559 (http://www.acnews.net/view_news_breaking.php?news_id=B255921255)

ผู้เข้าร่วมอบรมเป็น แพทย์ 66 คน พยาบาล 172 คน จาก 88 โรงพยาบาลทั่วประเทศ ครบ 13 เขตสุขภาพ และได้ให้เครื่องวัดความดันฯ แบบอัตโนมัติ ส่งข้อมูลทางอินเทอร์เน็ต จำนวน 840 เครื่อง จึงเรียกโครงการนี้อีกชื่อหนึ่งว่า TeleHealth Assisted Intervention on Home Blood Pressure Monitoring or THAI-HBPM

หลังการอบรม แต่ละโรงพยาบาลก็สร้างทีมดูแลผู้ป่วยโรคความดันฯ สูง โดยมีแพทย์ พยาบาล เภสัชกร เป็นบุคลากรหลัก ร่วมกับ เจ้าหน้าที่ รพสต. และ อสม. โดยใช้ HBPM ในการวินิจฉัย รักษาและติดตามผลการประสานงานผ่านทางไลน์กลุ่มประจำทีมฯแต่ละโรงพยาบาล และ ประจำเขตสุขภาพ 13 เขตสุขภาพ โดยมีทีมอาจารย์แพทย์-พยาบาล-เภสัชกร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ และ รพ.จุฬาฯ (ทีมสนับสนุนวิชาการ) บริษัทเครื่องมือแพทย์(ทีมสนับสนุนเทคนิค) และ ทีมธุรการแต่ละโรงพยาบาล เป็นกรรมการกำกับดูแล (ทีมดำเนินการ) และมีทีมอำนวยการ เป็นพี่เลี้ยง กำกับทิศทางการดำเนินโครงการฯ โดยการติดต่อสื่อสารทางโทรศัพท์ อีเมล หรือ ไลน์กลุ่มทุกโรงพยาบาลในเครือข่าย (รูปที่ 3) ทำให้หลังจากอบรมได้ 10 เดือน มีการวัด HBPM และมีผู้ป่วยจำนวนกว่า 1000 รายใน iCloud จาก 58 โรงพยาบาล (คิดเป็น 65.9% ของโรงพยาบาลที่เข้าการอบรมฯ) (ตารางที่ 2)

Multilevel, multicomponent team-based hypertension care: THAI-HBPM
(TeleHealth-Assisted-Interventions on Home-Blood-Pressure-Monitoring)



รูปที่ 3 แสดง Multilevel, multicomponent team-based hypertension care ในโครงการ TeleHealth Assisted Interventions on Home Blood Pressure Monitoring^{25,26}

ตารางที่ 1 แสดงเปรียบเทียบการอบรม HBPM แบบเฉพาะพยาบาลในปี พ.ศ. 2556 (60 โรงพยาบาล) และ 2557 (35 โรงพยาบาล) กับการอบรมเป็นทีมในปี พ.ศ. 2559 (88 โรงพยาบาล)

2013, 2014 and 2016 HBPM training

H. = no. of Hospitals	HBPM Training		
	2013 (n=60 H.)	2014 (n=35H)	2016 (n=88 H.)
Health professional attended training	0 MD, 182 nurses	0 MD, 100 nurses	66 MD, 172 nurses
Devices provided	0 (manual)	0 (manual)	760 (Tele-HBPM)
Online job training	no	no	LINE, YouTube
H. with HBPM report @ 6-month	10(16.7%)	Not available	58(65.9%)
Screening BPM @ 10 month	1,800	Not available	1,362
HBPM data @ 10-m.	Not available	Not available	1,000
White-coat HT	Not available	Not available	14.9%
HT with WC effect	Not available	Not available	34.2%

จากข้อมูล HBPM 1184 รายจาก 46 โรงพยาบาลในโครงการ THAI-HBPM อายุเฉลี่ย 58 ± 12.7 ปี เป็นหญิง 59% พบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคความดันฯ สูงที่กินยาลดความดันฯ 1040 คน เป็นกลุ่มควบคุมความดันฯ ไม่ได้ (masked uncontrolled HT and sustained HT) ถึง 46.7% (คุมได้ 63.3%) และกลุ่มชายสูงอายุ มากกว่า 60 ปี เป็นกลุ่มที่ควบคุมความดันฯ ได้น้อยที่สุด (46.3% เมื่อเทียบกับหญิง >60 ปี 57.6%) เมื่อตอนเริ่มวัดความดันฯ ที่บ้าน (HBPM)²⁵ อย่างไรก็ตาม หลังจากการทำ HBPM เป็นเวลา 1 ปี กลุ่มอายุ 70-79 ปี เป็นกลุ่มที่ควบคุมความดันฯ ได้ดีที่สุด (67.2%) เมื่อเทียบกับกลุ่มอายุอื่น²⁶ ซึ่งเข้ากันได้กับการศึกษา RCTs ในผู้ป่วยความดันฯ สูง รพ.บางพลี สมุทรปราการ พบว่า ผู้ป่วยความดันฯ สูงอายุมากกว่า 60 ปีที่คุมความดันฯ ได้เพียง 10% หลังจากวัดความดันฯ ด้วย HBPM 1 ปี คุมความดันฯ ได้เพิ่มเป็น 62%²⁷

ตัวอย่างที่ 2. ทีมดูแลโรคความดันฯ สูง กับการวัดคัดกรองความดันฯ สูงในชุมชน

ในเดือน มี.ค. พ.ศ. 2560 สาขาวิชาอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ร่วมกับ กระทรวงสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุข จังหวัดเชียงราย โรงพยาบาลนครนายก และสโมสรโรตารี สนับสนุนงบประมาณ จัดโครงการคัดกรองดูแลผู้ป่วยโรคความดันโลหิตเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง โดยการอบรมแพทย์ 1-2 คน พยาบาล 2-3 คน อสม. 10 คนต่อ 1 โรงพยาบาล ใน 5 โรงพยาบาลอำเภอ จังหวัดเชียงราย และ 1 โรงพยาบาลจังหวัดนครนายก พร้อมทั้งให้เครื่องวัดความดันฯ ด้วยตนเองอัตโนมัติที่ใช้ส่งข้อมูลทางอินเทอร์เน็ต (Home Blood Pressure Telemonitoring or HBPT) จำนวน 100 เครื่องแก่ จังหวัดเชียงราย และ 40 เครื่องแก่รพ.นครนายก ให้อสม.ที่อบรมแล้วไปวัดคัดกรองความดันฯ ในชุมชน เรียกโครงการนี้ว่า TeleHealth Assisted Intervention on Home Blood Pressure Monitoring: Screening and Diagnosis or THAI-HBPM:S&D

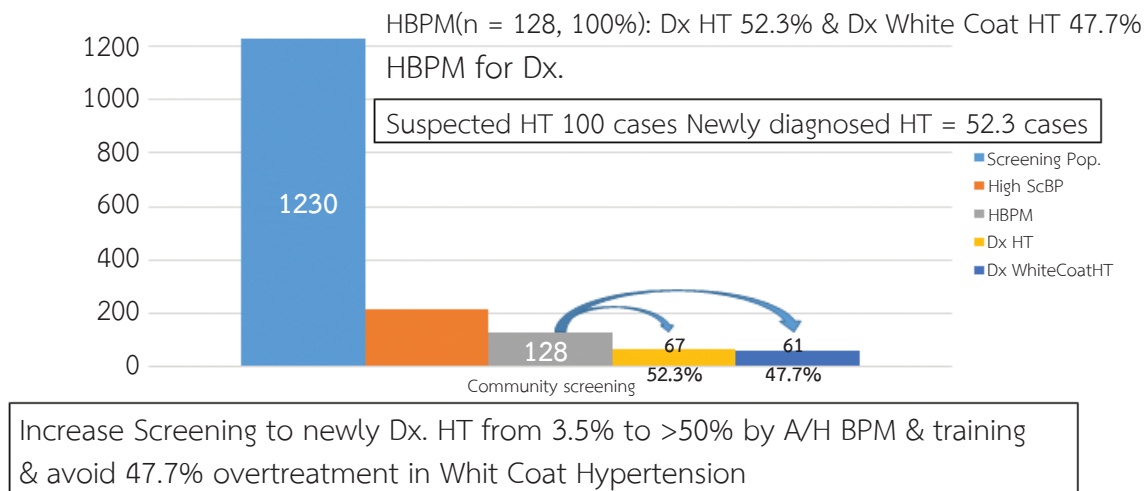
ต่อมาในเดือน ส.ค.และ พ.ย. พ.ศ. 2560 ได้จัดอบรมฯ ในโครงการ THAI-HBPM:S&D อีก 2 ครั้งร่วมกับ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ให้แก่ แพทย์-พยาบาล 96 คนใน 69 โรงพยาบาลที่ได้ยืมเครื่องวัดความดันฯ ด้วยตนเองที่ส่งข้อมูลทางอินเทอร์เน็ต (HBPT) และผู้เข้าอบรมฯ ให้ไปสอน อสม. ใช้เครื่องวัดความดันฯ ดังกล่าว และวัดคัดกรองฯ ประชาชนในชุมชน

หลังการอบรม THAI-HBPM:S&D ทั้ง 3 ครั้งจนถึงเดือน มี.ค. 2561 แพทย์-พยาบาล 122 คน และ อสม. 122 คน ได้วัดความดันฯ ด้วยตนเองที่บ้าน และ อสม.ได้วัดคัดกรองความดันฯ ในชุมชนจำนวน 1230 คน พบความดันฯ สูงกลุ่มสงสัยป่วยฯ (suspected or probable/possible hypertension) 17.7% ในจำนวนนี้ 58.7%(128 คน) ได้ทำ HBPT 7 วันติดต่อกันและวินิจฉัยโรคความดันฯ สูง 67 คน (52.3%) และพบ white coat hypertension 61 คน (47.7%) (รูปที่ 4) นอกจากนี้ ยังพบว่าเพิ่มอัตราการวินิจฉัยหลังจากวัดคัดกรองความดันฯ ของกลุ่มสงสัยป่วยฯ จาก 3.5%²⁸ ในเวชปฏิบัติทั่วไป เป็น มากกว่า 30 %

THAI HBPM : Population Screening & Dx

community screening 1 Jun 2017-16 Mar 2018, n=1,230:

Screening high BP(suspected HT) = 218(17.7%): Received HBPM for Dx= 128(58.7%)



รูปที่ 4 แสดงผลการวัดคัดกรองความดันฯ ในชุมชนจำนวน 1230 คน โดยอาสาสมัครหมู่บ้าน (อสม.) ในโครงการ TeleHealth Assisted Intervention on Home Blood Pressure Monitoring: Screening and Diagnosis(THAI-HBPM:S&D) พบว่า เพิ่มอัตราการวินิจฉัยหลังจากวัดคัดกรองของกลุ่มสงสัยป่วยฯ จากร้อยละ 3.5²⁸ เป็นมากกว่าร้อยละ 30

ตัวอย่างที่ 3. ทีมจัดการสุขภาพในสถานประกอบการ สำนักงานประกันสังคม

ในช่วงเดือน มิ.ย. ถึง กันยายน 2562 สำนักงานประกันสังคม กระทรวงแรงงาน ร่วมกับ สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และหน่วยสร้างเสริมสุขภาพ โรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์ จัดอบรมโครงการพัฒนาศักยภาพ “ทีมจัดการสุขภาพ” เพื่อลดความเสี่ยงโรคเรื้อรังในสถานประกอบการ (Social Security Office Health Delivery or SSO-HD) ให้แก่ บุคลากรในสถานประกอบการ (ผู้บริหาร 1 คน เจ้าหน้าที่ความปลอดภัย (จป.) 1 คนและเจ้าหน้าที่ฝ่ายบุคคล 1 คน ต่อ 1 สถานประกอบการ) บุคลากรในโรงพยาบาลคู่สัญญา (แพทย์ 1 คนและพยาบาล 2 คน ต่อ 1 โรงพยาบาล) และ เจ้าหน้าที่สำนักงานประกันสังคม 1 คน ให้เกิด “ทีมจัดการสุขภาพ” ในสถานประกอบการทีละ 7 คน เพื่อวัดคัดกรอง น้ำหนัก ความดันฯ รอบเอว การสูบบุหรี่และดื่มสุรา (หรือ น.ค.ร. 2 ส.) โดยไม่ต้องเจาะเลือด แก่ผู้ประกันตน 100 คนใน 1 วัน ให้ผู้ประกันตนได้เรียนรู้ตัวเลข น.ค.ร 2ส. ที่เพิ่มโรค (เช่น น้ำหนักที่เกินกว่าส่วนสูง (เมตร) ยกกำลังสอง คูณ 25 ความดันฯ เกินกว่า 120/80 มม.ปรอท เส้นรอบรอบเอวที่ระดับสะดือเกินกว่า ส่วนสูง หาร 2 การสูบบุหรี่และดื่มสุรามากกว่า 0 มวน/แก้ว ต่อวัน เรียกว่า ตัวเลข-เบรกโรค เพราะเกินกว่าตัวเลขนี้แล้วเพิ่มโรค know your numbers, know your risk หรือ รู้ตัวเลข-เบรกโรคไว้, เสี่ยงแค่นี้) วินิจฉัยโรคความดันฯ ในวันนั้น (one-stop diagnosis of hypertension) ค้นหากลุ่มเสี่ยง กลุ่มสงสัยป่วย เพื่อส่งต่อไปตรวจวินิจฉัยในโรงพยาบาลต่อไป และให้ผู้ประกันตนเลือกตั้งเป้าหมายปรับเปลี่ยนพฤติกรรม 4 เรื่องตามสมัครใจ คือ

1. ลดเอว ลดน้ำหนัก (สำหรับคนอ้วนหรือน้ำหนักเกิน)
2. ลดความดันฯ (สำหรับผู้ที่มีความดันฯ สูง)
3. ละบุหรี่
4. เลิกเหล้า ในช่วงเข้าพรรษา 3 เดือน (17 กค. ถึง 13 ตค. 2562) (diagnosis, goals setting, lifestyle modification) แล้วติดตามวัด น.น้ำหนัก ค.ความดันฯ ร.รอบเอว ส.สูบบุหรี่ ส.เสพสุรา หลังออกพรรษา ประเมินการบรรลุเป้าหมายและพัฒนาปรับเปลี่ยนพฤติกรรมต่อไป (achieve goals, keep NCDs away) สรุปเป็นกิจกรรม 3 ขั้นตอนใน 3 วัน (รูปที่ 5)

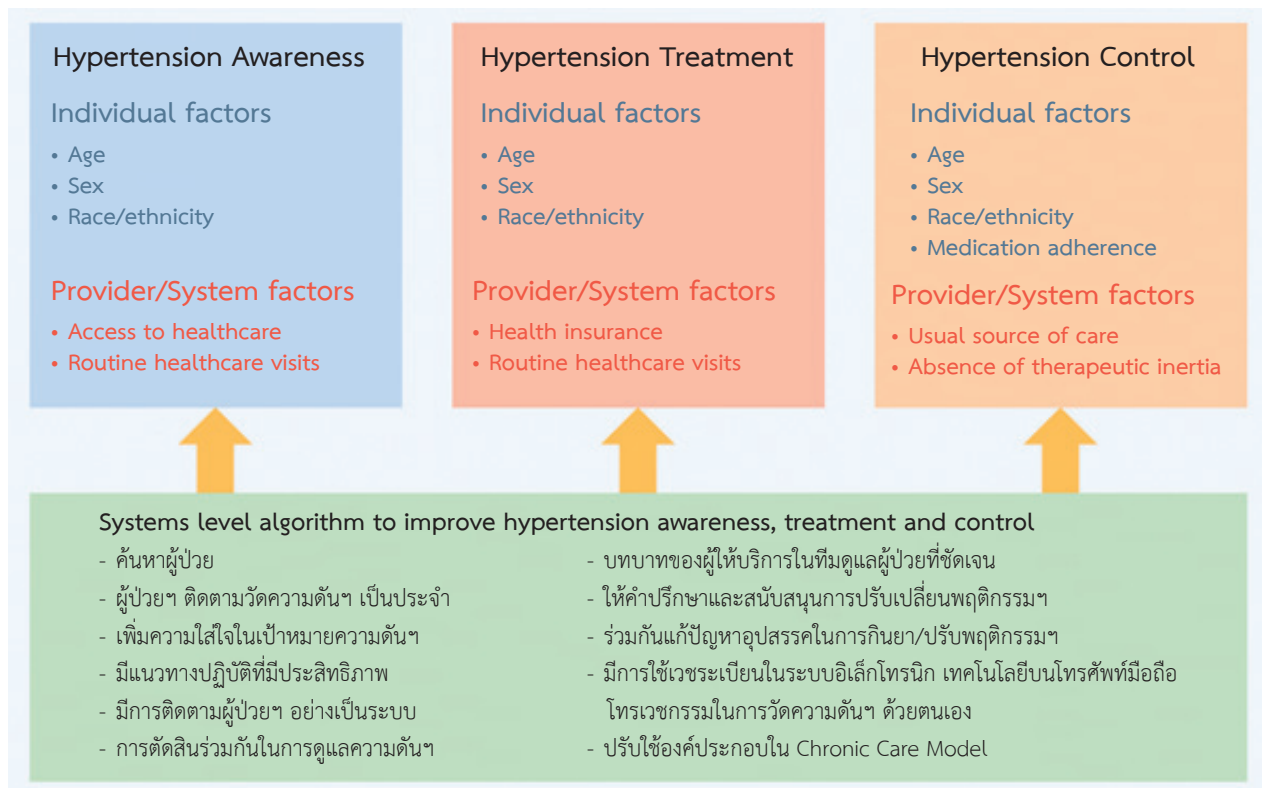
สามขั้น บรรลุสุขภาพ (ส่งสุขภาพสู่สถานประกอบการ)
(Three-steps of Health Delivery)
From Shared decision making to Self management

๑. รู้ตัวเลข-เบรกรโรคไว้/เสี่ยงแค่ไหน, ตั้งเป้าหมาย
 ๒. วินิจฉัย, จำให้ดี-เปลี่ยนให้ได้
 ๓. ไปให้ถึง, พึ่งตนพึ่งภัย-โรคร้ายเอ็นซีดี
1. Know your Numbers/Risks, Goals setting,
 2. Diagnosis, Lifestyle modification,
 3. Achieve goals, Keep NCDs away.

รูปที่ 5 แสดงสามขั้นตอนในโครงการพัฒนาศักยภาพ “ทีมจัดการสุขภาพ” เพื่อลดความเสี่ยงโรคเรื้อรังในสถานประกอบการ (Social Security Office Health Delivery or SSO-HD)

ผลการตรวจ น.ค.ร. 2ส. ครั้งแรก ในผู้ประกันตน 576 คน พบความดันฯ สูงระดับ 3 รายใหม่เป็น ชาย 4 คน (1.9%) หญิง 2 คน (0.6%) เฉลี่ยประมาณ 1% (คิดเป็นผู้ประกันตนทั้งประเทศมากกว่า แสนสามหมื่นคน) เมื่อเทียบกับ NHES V คนไทยวัยทำงาน 30-59 ปี พบความดันฯ สูงระดับ 3 1.07% ถึง 1.38% คิดเป็นประชากรทั้งประเทศประมาณ 3 แสนกว่าคน) เมื่อติดตามครบ 3 เดือน ผู้ป่วยฯ ทั้ง 6 คน และผู้ป่วยความดันฯ สูงรายใหม่ ควบคุมความดันฯ สูงได้อยู่ในเกณฑ์ ทำให้ effective coverage ในการควบคุมความดันฯ ของผู้ป่วยความดันฯ สูงทั้งหมดจาก 17.8% ตอนเริ่มโครงการ เพิ่มขึ้นเป็น 30.3% ใน 3 เดือน

จาก 3 ตัวอย่างการทำงานเป็นทีมของทีมดูแลโรคความดันฯ สูง (Team-based hypertension care) จะเห็นประโยชน์ในการวัดคัดกรอง-วินิจฉัย การรักษา (ปรับยาและ/หรือ พฤติกรรมสุขภาพ) และการติดตามควบคุมระดับความดันฯ ทั้งในโรงพยาบาล ในคลินิกความดันฯ สูง²⁹ และในชุมชน ซึ่งสอดคล้องกับองค์ความรู้ทางตะวันตกในการป้องกันและควบคุมโรคความดันฯ สูง² (รูปที่ 6)



Carey, R.M. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(11):1278-93.

รูปที่ 6 ปัจจัยที่พัฒนา การวัดคัดกรอง-วินิจฉัย การรักษา และการติดตาม-ควบคุมความดันฯ ในผู้ป่วยโรคความดันฯ สูง²

สรุป

การให้บริการ วัดคัดกรอง-วินิจฉัย รักษา และ ติดตามควบคุมความดันฯ โดย แพทย์ พยาบาล เภสัชกร บุคลากรสาธารณสุขอื่น และอสม. ต่างคนต่างแยกหน้าที่กันทำเป็นแห่งๆ เป็นจุดๆ ทำให้เกิดความไม่สะดวก เสียเวลา เสียค่าใช้จ่าย และผลการดูแลผู้ป่วยความดันฯ สูงที่ไม่มีประสิทธิภาพเท่าที่ควร เกิดความเบื่อหน่าย ทั้งผู้ป่วยและบุคลากรผู้ดูแลฯ ดังนั้น การพัฒนาขั้นตอนต่างๆ ดังกล่าว ให้น้อยลง เช่น การวินิจฉัยความดันฯ สูงในครั้งเดียว(one-stop diagnosis) โดยให้บุคลากรทำงานเป็นทีม(Team-base care approach) สามารถทำ หน้าที่ทดแทนกัน ช่วยเหลือกัน ในโรงพยาบาล คลินิก ที่บ้าน หรือในสถานประกอบการ รวมทั้ง การใช้เทคโนโลยี สารสนเทศช่วย เพื่อการดูแลผู้ป่วยฯ ที่รวดเร็ว ถูกต้อง แม่นยำ ประหยัดเวลา ทรัพยากรและค่าใช้จ่ายในการเดินทาง และขั้นตอนในการดูแลฯ โดยยึดผู้ป่วยฯเป็นศูนย์กลาง ตามแนวทางแบบแผนการดูแลโรคเรื้อรัง น่าจะเป็น แนวทางการควบคุมโรคความดันฯ สูงที่ก่อให้เกิดประโยชน์สุขแก่คนไทยตลอดไป

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Country Office for Thailand. Hypertension care in Thailand: best practices and challenges, 2019. [cited 2020 Oct 25];[1 screen]. Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330488>.
2. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension. JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018;72:1278-93.
3. Charoendee K, Sriratanaban J, Aekplakorn W, Hanvoravongchai P. Assessment of population coverage of hypertension screening in Thailand based on the effective coverage framework. BMC Health Serv Res. 2018;18:208-217.
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;140:e596-e646.
5. Carter BL, Rogers M, Daly J, Zheng S, James PA. The potency of team-based care interventions for hypertension: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2009;169:1748-55.
6. Proia KK, Thota AB, Njie GJ, Finnie RKC, Hopkins DP, Mukhtar Q, et al. Team-based care and improved blood pressure control: a community guide systematic review. Am J Prev Med. 2014;47:86-99.
7. John JR, Jani H, Peters K, Agho K, Tannous WK. The Effectiveness of Patient-Centred Medical Home-Based Models of Care versus Standard Primary Care in Chronic Disease Management: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised and Non-Randomised Controlled Trials. Int J Environ Res Public Health. 2020;17:6886-6928.
8. Mills KT, Obst KM, Shen W, Molina S, Zhang HJ, He H. et al. Comparative effectiveness of implementation strategies for blood pressure control in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2018;168:110-20.
9. Kravetz JD, Walsh RF. Team-based hypertension management to improve blood pressure control. J Prim Care Community Health. 2016;7:272-5.
10. Fentanes E, Hei AGV, Holuby RS, Suarez N, Slim Y, Slim JN, et al. Treatment in a preventive cardiology clinic utilizing advanced practice providers effectively closes atherosclerotic cardiovascular disease risk-management gaps among a primary-prevention population compared with a propensity-matched primary-care cohort: A team-based care model and its impact on lipid and blood pressure management. Clin Cardiol. 2018;41:817-824.
11. Hunt JS, Siemieniczuk J, Pape G, Rozenfeld Y, MacKay J, LeBlanc BH, et al. A randomized controlled trial of team-based care: impact of physician-pharmacist collaboration on uncontrolled hypertension. J Gen Intern Med. 2008;23:1966-72.
12. McLean DL, McAlister FA, Johnson JA, King KM, Makowsky MJ, Jones CA, et al. A randomized trial of the effect of community pharmacist and nurse care on improving blood pressure management in patients with diabetes mellitus: study of cardiovascular risk intervention by pharmacists-hypertension (SCRIP-HTN). Arch Intern Med. 2008;168:2355-61.
13. Chen Z, Ernst ME, Ardery G, Xu Y, Carter BL. Physician-pharmacist co-management and 24-hour blood pressure control. J Clin Hypertens (Greenwich). 2013;15:337-43.

14. Hirsch JD, Steers N, Adler DS, Kuo GM, Morello CM, Lang M, et al. Primary care-based, pharmacist-physician collaborative medication-therapy management of hypertension: a randomized, pragmatic trial. *Clin Ther*. 2014;36:1244–54.
15. Isetts BJ, Buffington DE, Carter BL, Smith M, Polgreen LA, James PA. Evaluation of pharmacists' work in a physician-pharmacist collaborative model for the management of hypertension. *Pharmacotherapy*. 2016;36:374–84.
16. Price-Haywood EG, Amering S, Luo Q, Lefante JJ. Clinical Pharmacist Team-Based Care in a Safety Net Medical Home: Facilitators and Barriers to Chronic Care Management. *Popul Health Manag*. 2017;20:123–131.
17. Kennelty KA, Polgreen LA, Carter BL. Team-Based Care with Pharmacists to Improve Blood Pressure: a Review of Recent Literature. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:1.
18. Houle SKD, Chuck AW, McAlister FA, Tsuyuki RT. Effect of a pharmacist-managed hypertension program on health system costs: an evaluation of the Study of Cardiovascular Risk Intervention by Pharmacists-Hypertension (SCRIP-HTN). *Pharmacotherapy* 2012;32:527–537.
19. Polgreen LA, Han J, Carter BL, Ardery GP, Coffey CS, Chrischilles EA, et al. Cost-effectiveness of a physician-pharmacist collaboration intervention to improve blood pressure control. *Hypertension*. 2015;66:1145–51.
20. Derington CG, King JB, Bryant KB, McGee BT, Moran AE, Weintraub WS. Cost-Effectiveness and Challenges of Implementing Intensive Blood Pressure Goals and Team-Based Care. *Curr Hypertens Rep*. 2019 Nov 7;21:91.
21. Overwyk KJ, Dehmer SP, Roy K, Maciosek MV, Hong Y, Baker-Goering MM, et al. Modeling the Health and Budgetary Impacts of a Team-based Hypertension Care Intervention That Includes Pharmacists. *Med Care*. 2019;57:882–889.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36:1953–2041.
23. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulterh NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global ,hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020;38:982–1004.
24. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269–1324.
25. Montrivade S, Chattranukulchai P, Siwamogsatham S, Vorasettakarnkij Y, Naeowong W, Boonchayaanant P, et al. Hypertension Subtypes among Thai Hypertensives: An Analysis of Telehealth-Assisted Instrument in Home Blood Pressure Monitoring Nationwide Pilot Project. *Int J Hypertens*. 2020 Apr 9;2020:3261408.
26. Sakulsupsiri A, Chattranukulchai P, Siwamogsatham S, Boonchayaanant P, Ariyachaipanich A, Lertsuwunseri V. et al. Home Blood Pressure Control and Drug Prescription Patterns Among Thai Hypertensives: a 1-Year Analysis of Telehealth Assisted Interventions in Home Blood Pressure Monitoring (THAI HBPM) Nationwide Pilot Project. (under review in *Int J Hypertens*. for publication September 2020)

27. Aekplakorn W, Suriyawongpaisal P, Tansirisithikul R, Sakulpipat T, Charoensuk P. Effectiveness of Self-Monitoring Blood Pressure in Primary Care: A Randomized Controlled Trial. *J Prim Care Community Health*. 2016;7:58-64.
28. Charoendee K, Sriratanaban J, Aekplakorn W, Hanvoravongchai P. Assessment of population coverage of hypertension screening in Thailand based on the effective coverage framework. *BMC Health Serv Res*. 2018;18:208-217.
29. Brush JE Jr, Handberg EM, Biga C, Kim K Birtcher, Alfred A Bove, Paul N Casale, et al. 2015 ACC health policy statement on cardiovascular team-based care and the role of advanced practice providers. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2118-36.

บทที่ 27

Peripheral Adrenergic Blockers

อ.พ.สุรพันธ์ สิทธิสุข

1. บทนำ
2. ระบบประสาทอัตโนมัติในผู้ที่มีความดันโลหิตสูง
3. ชนิดย่อยของ Adrenoreceptors
4. α -Blockers
5. β -Blockers
6. ผลข้างเคียงและข้อห้ามใช้
7. ผลทางเมตาบอลิซึม
8. ผลต่อการหนาตัวของผนังหัวใจห้องล่างซ้าย (LVH)
9. ผลต่อโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด
10. บทสรุป

บทนำ

ยารักษาความดันโลหิตสูงที่อยู่ในกลุ่มนี้ได้แก่ยาที่ปิดกั้น adrenergic receptors ซึ่งจำแนกออกเป็นสองกลุ่มใหญ่คือ α -receptor และ β -receptor และยังหมายรวมถึงยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นสัญญาณประสาทที่ส่งจากสมองในตำแหน่งเส้นประสาทอัตโนมัติสลายปลายเช่นยา guanadrel, guanethidine monosulfate, reserpine ซึ่งปัจจุบันไม่ค่อยมีที่ใช้แล้วเนื่องจากมียาอื่นที่มีประสิทธิภาพดีและมีผลข้างเคียงน้อยกว่า การที่จะเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของยา peripheral adrenergic blockers จำเป็นต้องเข้าใจถึงผลของระบบประสาทอัตโนมัติที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในคนที่มีความดันโลหิตสูง เข้าใจชนิดย่อยของทั้ง α และ β -receptor ที่ทำให้ยาแต่ละตัวมีฤทธิ์ไม่เหมือนกันและอาจนำไปรักษาโรคอื่นนอกเหนือจากความดันโลหิตสูงได้ รวมทั้งต้องมีความรู้เรื่องการศึกษาทางคลินิกของยากกลุ่มต่าง ๆ ที่นำไปสู่คำแนะนำที่ปรากฏในแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาความดันโลหิตสูงทั้งของไทยและต่างประเทศดังรายละเอียดที่จะกล่าวถึงต่อไป

ระบบประสาทอัตโนมัติในผู้ที่มีความดันโลหิตสูง

การทำงานของหัวใจที่จะส่งเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ทั่วร่างกายผ่านทางหลอดเลือดถูกควบคุมโดยระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic และ parasympathetic nervous system ผ่านทางการส่งสัญญาณประสาทจากสมองมาออกฤทธิ์ที่ adrenergic receptor เพื่อปรับความเร็ว ความแรงของการบีบตัวของหัวใจ และปรับขนาดของหลอดเลือดส่วนปลายโดยทำให้เกิดการหดตัวหรือคลายตัวของกล้ามเนื้อที่อยู่ในผนังของหลอดเลือดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ peripheral vascular resistance ในผู้ที่มีความดันโลหิตสูงหรือมีประวัติความดันโลหิตสูงในครอบครัว หรือกลุ่มความดันโลหิตสูงเฉพาะเวลาที่มาพบแพทย์ (white coat hypertension) จะพบมีการทำงานของ sympathetic nervous system เพิ่มขึ้น^(1,2,3) ซึ่งเกิดเนื่องจาก มีการส่งงานจากสมองส่วนควบคุม sympathetic nervous system มายังกล้ามเนื้อในผนังของหลอดเลือดส่วนปลาย มีปริมาณของ norepinephrine เพิ่มขึ้นที่ปลายประสาทอัตโนมัติ⁽⁴⁾ เกิดการกระตุ้น α_1 -receptor ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดส่วนปลายทั่วร่างกาย ร่วมกับการทำงานลดลงของ parasympathetic nervous system ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง⁽⁵⁾ การทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่เพิ่มขึ้นนี้มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงและภาวะแทรกซ้อนที่มากับความดันโลหิตสูงด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การตรวจพบการหนาตัวของผนังห้องหัวใจห้องล่างซ้าย (LVH)⁽⁶⁾ นอกจากนั้นระบบประสาทอัตโนมัติยังมีผลควบคุมการขับถ่ายปัสสาวะ การแข็งตัวของอวัยวะเพศชายและการทำงานของต่อมลูกหมากซึ่งมักพบร่วมกันในผู้ป่วยชายสูงอายุ

ชนิดย่อยของ Adrenoreceptors

α -adrenoreceptor แบ่งออกเป็น

- α_1 มี 3 ชนิดคือ α_{1A} , α_{1B} , α_{1D} อยู่บริเวณ postsynaptic กระตุ้น α_1 -receptor ทำให้เกิดการหลั่ง norepinephrine ทำให้หลอดเลือดหดตัว
- α_2 มี 3 ชนิดคือ α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} อยู่ทั้งบริเวณ presynaptic และ postsynaptic กระตุ้นที่ presynaptic ทำให้การหลั่ง norepinephrine ลดลง กระตุ้นที่ postsynaptic ทำให้การหลั่ง norepinephrine เพิ่มขึ้น ทำให้หลอดเลือดหดตัว

β -adrenoreceptor แบ่งออกเป็น β_1 , β_2 , β_3 การกระตุ้น β_1 -receptor ที่หัวใจทำให้เกิด positive chronotropic, dromotropic และ inotropic effect กระตุ้น β_2 ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว เช่นที่หลอดเลือดส่วนปลายในปอด กระตุ้น β_3 -receptor ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อ detrusor ที่กระเพาะปัสสาวะ

α -Blockers

α_1 -receptor มีการกระจายตัวอยู่ทั่วร่างกายทั้งที่ สมอง หัวใจ ตับ ไต ม้าม ต่อมลูกหมาก และหลอดเลือดทั่วร่างกาย การกระตุ้น α_1 receptor มีผลควบคุมระบบหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งการเผาผลาญสารอาหารของร่างกาย⁽⁷⁾ α_1 -receptor มีบทบาทในการควบคุมการหดหรือคลายตัวของหลอดเลือดทั่วร่างกายโดย α_1A -receptor อยู่ที่หลอดเลือดแดง mesenteric และหลอดเลือดแดงของไต ส่วน α_1D -receptor จะอยู่ที่หลอดเลือดแดงใหญ่ได้แก่ หลอดเลือด aorta และ carotid รวมทั้งหลอดเลือดหัวใจ สำหรับหลอดเลือดสมอง α_1 -receptor มีผลต่อ autoregulation ของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง แต่มีความซับซ้อนในกลไกของ autoregulation การให้ phenylephrine ทำให้ความดันโลหิตและการไหลของเลือดผ่านหลอดเลือด middle cerebral artery เพิ่มขึ้น แต่มีการลดลงของการส่งผ่านออกซิเจนไปยัง frontal lobe⁽⁸⁾ แต่ถ้าเปลี่ยนไปให้ norepinephrine ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นแต่การไหลของเลือดไปเลี้ยงสมองผ่านหลอดเลือด middle cerebral artery กลับลดลง⁽⁹⁾ การปิดกั้น α_1 -receptor จะลดกลไก autoregulation ของสมอง อันจะเป็นผลเสียในภาวะความดันโลหิตต่ำหรือขณะออกกำลังกาย⁽¹⁰⁾

ในส่วนของ α_1 -receptor ที่หัวใจ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า มีผลช่วยป้องกันหัวใจในภาวะเครียดเรื้อรัง เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว เนื่องจาก α_1 -receptor มีบทบาทยับยั้ง myocyte apoptosis เพิ่มการสร้างโปรตีนส่งเสริมการเผาผลาญน้ำตาลกลูโคสและเพิ่มกำลังบีบตัวของหัวใจ เราพบ α_1 -receptor ทั้งสามชนิด α_1A และ α_1B พบที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ส่วน α_1D พบที่หลอดเลือดหัวใจโคโรนารี ในภาวะหัวใจล้มเหลวจะพบปริมาณและการทำงานของ α_1 -receptor คงเดิมหรือเพิ่มขึ้น ในขณะที่จะพบปริมาณ และการทำงานของ β -receptor ลดลง⁽¹¹⁾ ถ้าเราดูการศึกษาทางคลินิกจะพบว่า การให้ยา β -blocker จะทำให้ภาวะหัวใจล้มเหลวดีขึ้น กำลังการบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายดีขึ้น ในขณะที่การศึกษาระยะยาวของ α_1 -blocker ทำให้โอกาสเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเพิ่มมากขึ้น⁽¹²⁾ หรืออาจกล่าวได้ว่าการทำงานของ α_1 -receptor มีฤทธิ์ปกป้องหัวใจนั่นเอง

เมื่อกล่าวถึงผลกระทบของ α_1 -blocker ต่อการเผาผลาญสารอาหารและการเปลี่ยนแปลงทางเมตาโบลิซึม ในร่างกายจะพบว่า ยากลุ่มนี้มีผลลดไขมันโคเลสเตอรอลรวมได้ 5% ลด LDL cholesterol ได้ 5% ลด triglyceride ได้ 5% และเพิ่ม HDL cholesterol ได้ 4% โดยจะลดไม่นานหลังเริ่มยาและคงอยู่ระยะยาวหากยังได้รับยากลุ่มนี้อยู่ ด้วยกลไกที่เกิดจากการเพิ่มปริมาณ LDL receptor เพิ่มการทำงานของ lipoprotein lipase ลดการสร้างของ LDL และ VLDL cholesterol รวมทั้งลดการดูดซึมของ cholesterol จากอาหาร หลักฐานจากการศึกษาของ ALLHAT ในกลุ่มที่ได้ doxazosin ในเวลา 4 ปี พบว่า fasting plasma glucose ลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา chlorthalidone ในการรักษาความดันโลหิตสูง ที่พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ fasting plasma glucose นอกจากนั้น การศึกษาในญี่ปุ่นยังแสดงให้เห็นว่า กลุ่มที่ได้รับยา α_1 blocker ยังทำให้ insulin resistance ที่วัดด้วยวิธี HOMA-IR ดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยานี้⁽¹³⁾ ดังนั้นยากลุ่ม α_1 -blocker จึงมีประโยชน์ในการควบคุมความดันโลหิต ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานหรือมี metabolic syndrome เพราะจะได้ประโยชน์ในการควบคุมน้ำตาล ไขมัน และ endothelial function ก็จะดีขึ้นด้วย นอกจากนั้นยากลุ่ม α_1 -blockers ที่เป็น quinazoline ได้แก่ prazosin,

doxazosin และ terazosin ยังมีฤทธิ์ต่อต้านเซลล์มะเร็งโดยการเร่งให้เกิด apoptosis ของเซลล์ต่อมลูกหมากทั้งที่เป็นและไม่ใช่เซลล์มะเร็ง⁽¹⁴⁾

ข้อบ่งชี้ทางคลินิกและผลข้างเคียง

ยาในกลุ่มนี้ทั้งที่เป็น non selective α -blockers ได้แก่ phentolamine (IV form) และยาเม็ดรับประทาน phenoxybenzamine ซึ่งใช้ในการเตรียมคนไข้เพื่อการควบคุมความดันโลหิตก่อนและระหว่างผ่าตัด pheochromocytoma สำหรับยาที่นำมารักษาความดันโลหิตสูงทั่วไป ได้แก่ selective α_1 -blockers มีดังนี้

- Prazosin เป็นยาที่มี half life สั้นเพียง 3 ชม. ให้รับประทานวันละ 2-3 ครั้ง ขนาด 2-20 mg/วัน
- Terazosin* เป็นยาที่มี half life 12 ชม. ให้รับประทานวันละครั้ง ขนาด 1-5 mg/วัน
- Doxazosin* เป็นยาที่มี half life 20 ชม. รับประทานวันละครั้ง ขนาด 1-16 mg/วัน

*ยา terazosin และ doxazosin จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดความดันโลหิตต่ำ หากใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม phosphodiesterase-5 inhibitors

สำหรับยา alfuzosin, silodosin และ tamsulosin เป็น uroselective α_1 -blockers ใช้รักษาเฉพาะโรคต่อมลูกหมากโต (BPH) และอาการของทางเดินปัสสาวะส่วนล่างเท่านั้น

ข้อบ่งชี้ในการรักษาความดันโลหิตสูง ในช่วงปี ค.ศ.1975-2000 มีการศึกษาสนับสนุนการใช้ยา α_1 -blockers จึงมีผู้นิยมใช้กันแพร่หลายทั้งเป็นยาเดี่ยวและร่วมกับยาลดความดันตัวอื่น จนกระทั่งเกิดการศึกา ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering to prevent Heart Attack Trial)⁽¹⁵⁾ ที่เปรียบเทียบการเกิดเหตุการณ์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular events) ในผู้ป่วยความดันที่มีความเสี่ยงสูงอายุตั้งแต่ 55 ปีขึ้นไป โดยติดตามผล 4 ปี ใน 4 กลุ่มยา คือ Chlorthalidone, Amlodipine, Lisinopril และ Doxazosin ในปี ค.ศ.2000 คณะกรรมการวิจัยสั่งยุติการศึกษาของกลุ่ม doxazosin เพราะจากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม chlorthalidone พบว่า กลุ่มที่ได้รับยา doxazosin มีอัตราการเกิด CVD events มากกว่ากลุ่ม chlorthalidone 25% ที่สำคัญทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวมากกว่า 2 เท่า และแม้จะดูเฉพาะหัวใจล้มเหลวที่ต้องเข้าโรงพยาบาลหรือทำให้เกิดอัตราการตายก็ยิ่งมากกว่าถึง 66% ความแตกต่างนี้เกิดกับทุกกลุ่มไม่ว่าจะดู อายุ เพศ เชื้อชาติ มีเบาหวานร่วมด้วยหรือไม่ และยังพบการเพิ่มขึ้นของ stroke และภาวะหัวใจขาดเลือดซึ่งเป็น secondary endpoints อีกด้วย ถึงแม้ว่าจะมีผู้โต้แย้งผลสรุปโดยยกจุดอ่อนบางอย่างของการศึกษา ALLHAT แต่การศึกษานี้ก็ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงแนวทางเวชปฏิบัติของหลายประเทศที่ให้คำแนะนำการใช้ α_1 -blocker ในการรักษาความดันโลหิตสูง ได้แก่

- 2014 JNC 8 (US)⁽¹⁶⁾ ไม่แนะนำให้ใช้ α_1 -blockers เป็นตัวแรกในการรักษาความดันโลหิตสูงเพราะมีผลที่ไม่ดีต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว และการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง อีกทั้งยังไม่จัดให้อยู่ในตัวเลือกเพื่อการรักษาความดันโลหิตสูงที่ดี

- 2013 ESH/ESC (Europe)⁽¹⁷⁾ α_1 -blocker ได้แก่ยา Doxazosin ควรได้รับการพิจารณาเป็นตัวเลือกในการรักษาความดันโลหิตสูงที่ดี (class IIa, level B)

- 2011 NICE (UK) สามารถใช้ α -blocker ในการรักษาความดันโลหิตสูงเป็นลำดับที่ 4

- 2015 CHEP (Canada) ไม่แนะนำให้ใช้ α -blocker เป็นตัวแรกหรือเป็นตัวเดียวในการรักษาความดันโลหิตสูงที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน แต่ในกรณีที่ควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ด้วยการใช้ยาในลำดับแรกสองตัวขึ้นไปหรือมีผลข้างเคียงจากยาเหล่านั้น อาจพิจารณาเพิ่มยา α -blocker ได้

หลังจากผลการศึกษา ALLHAT การใช้ α 1-blocker ลดลงอย่างมาก ไม่ได้รับการพิจารณาเลือกใช้เป็นตัวแรกหรือเป็นยาตัวเดียวอีกต่อไป แต่ไปใช้เป็นทางเลือกในการเพิ่มเป็นยาตัวที่สามหรือสี่หลังจากใช้ยาในลำดับแรกหลายตัวแล้วไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้า ซึ่งก็มีการศึกษาที่แสดงผลและความปลอดภัยในการใช้ α 1-blocker เพื่อควบคุมความดันให้ดีขึ้นและได้ประโยชน์ในการลดมวลของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายเมื่อใช้ α 1-blocker ร่วมกับยาอื่นเช่น

- ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial)⁽¹⁸⁾ ที่เปรียบเทียบระหว่างยาลดความดัน β -blocker กับ Calcium blocker ในคนไข้ที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจแต่ยังไม่เคยเป็น เมื่อเริ่มเข้าการศึกษา ในการศึกษาที่มีการใช้ DOXAZOSIN (GITS) เพิ่มเป็นยาตัวที่สามทั้งสองกลุ่ม พบว่ามีความปลอดภัยและทำให้ความดันลดลง 12/7 MMHG โดยไม่พบการเพิ่มขึ้นของภาวะหัวใจล้มเหลวหรือผลไม่ดีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดแต่อย่างใด

- SPRINT TRIAL (Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood pressure Control) ศึกษาคนที่เป็นความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้เป็นเบาหวานและไม่เป็น STROKE มาก่อน แต่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิด CARDIOVASCULAR EVENTS เปรียบเทียบการควบคุมความดันตัวบนเป็นสองระดับคือ น้อยกว่า 140 MMHG และน้อยกว่า 120 MMHG ซึ่งมีการใช้ยา α 1-blocker ทั้งสองกลุ่มคือ 5.5% ในกลุ่มน้อยกว่า 140 MMHG (STANDARD GROUP) และ 10.3% ในกลุ่มน้อยกว่า 120 MMHG (INTENSIVE GROUP) ผลที่ได้คือกลุ่มที่ถึงความดันต่ำกว่า 120 MMHG มี CARDIOVASCULAR EVENTS น้อยกว่า และมีภาวะหัวใจล้มเหลวน้อยกว่าถึง 38% ซึ่งเป็นสิ่งสนับสนุนประสิทธิผลและความปลอดภัยของการใช้ยา α 1-blocker ร่วมกับยารักษาความดัน กลุ่มอื่น

- การศึกษาของ IKEDA และคณะ⁽¹⁹⁾ พบว่า DOXAZOSIN นอกจากจะช่วยลดความดันโลหิตแล้วยังช่วยลด LEFT VENTRICULAR MASS INDEX ลดความหนาของผนังห้องหัวใจห้องล่างซ้าย และช่วยลด INSULIN RESISTANCE ตรวจด้วยวิธี HOMA-IR

- การศึกษา CARDIAC⁽²⁰⁾ พบว่า DOXAZOSIN ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ช่วยลด LEFT VENTRICULAR MASS INDEX ในขณะที่ ATENOLOL ไม่เห็นผลเช่นนั้น ซึ่งจะช่วยให้มีการปรับขนาดของ LV GEOMETRY ช่วยให้ DIASTOLIC FUNCTION ดีขึ้น

โดยสรุปการใช้ α 1-blocker ในการรักษาความดันโลหิตสูง เราจะไม่เริ่มเป็นยาตัวแรก แต่จะใช้ร่วมกับยาลดความดันกลุ่มอื่นที่ถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาเริ่มต้นได้ เพื่อช่วยควบคุมความดันโลหิตให้ถึงเป้าหมายที่ต้องการ อันจะเป็นประโยชน์ต่อผลลัพธ์ทางหัวใจและหลอดเลือดที่ดีขึ้นรวมทั้งลดการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งน่าจะมาจากการป้องกันการเกิด DIASTOLIC DYSFUNCTION นั้นเอง

ข้อบ่งชี้ในการรักษาโรคต่อมลูกหมากโต(BPH)และอาการของทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง ที่ต่อมลูกหมาก กระเพาะปัสสาวะและบริเวณคอของกระเพาะปัสสาวะมี α 1-RECEPTOR อยู่จำนวนมาก อาการของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างที่เกิดจากต่อมลูกหมากโตพบได้บ่อยในชายสูงอายุซึ่งมักมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย α 1-blockers ได้รับการพิสูจน์ว่าได้ผลดีในการรักษาอาการที่เกิดจากต่อมลูกหมากโตโดยเฉพาะกลุ่มที่เป็น UROSELECTIVE α 1-blockers เช่น ALFUZOSIN, TAMSULOSIN มีการศึกษาของ ALFUZOSIN ที่ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาลดความดันโลหิต พบว่าในคนที่ความดันปกติหรือความดันสูงที่ได้รับการควบคุมจนดีแล้ว จะมีผลกระทบต่อความดันน้อยมาก แต่กลุ่มที่ไม่เคยได้รับการรักษาความดันโลหิตสูงมาเลย ทำให้ความดันลดลง 13.3/5.1 MMHG ในระยะเวลา 3 เดือน และในกลุ่มที่ควบคุมความดันไม่ได้คืออยู่ก่อน การให้ ALFUZOSIN จะทำให้ความดันลดลง 9.9/2.9 MMHG การใช้ยานี้ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวจึงต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ⁽²¹⁾

ข้อบ่งชี้ในการรักษา PHEOCHROMOCYTOMA ก่อนผ่าตัด เราจำเป็นต้องควบคุมความดันโลหิตให้ได้ก่อนด้วยยา α -blocker เพื่อป้องกันการเกิด HYPERTENSIVE CRISIS ขณะกำลังผ่าตัดเอาก้อนนี้ออกออก ยาที่นิยมใช้กันคือ PHENOXYBENZAMINE ซึ่งเป็น NONSELECTIVE α -blocker สำหรับกลุ่มยา SELECTIVE α_1 -blocker ก็สามารถนำมาใช้ได้ มีการศึกษาย้อนหลังของการใช้ DOXAZOSIN ก่อนผ่าตัด พบว่าไม่สามารถป้องกันการเกิด HYPERTENSIVE CRISIS ได้ทั้งหมด แต่ถ้าจะเกิดก็จะเป็นระยะเวลาช่วงสั้น และไม่ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดที่รุนแรง⁽²²⁾

ผลที่ไม่พึงประสงค์ของ α_1 -blockers

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการมึนงง (5-19%) อาการปวดศีรษะ (6-10%) อาการอ่อนเพลียหมดแรง (<12%) อาการเมื่อยล้า (8-<12%)

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย (1-10%) ได้แก่ บวม (3-4%) ความดันโลหิตต่ำ (1-2%) ORTHOSTATIC HYPOTENSION (<1%-2%) หน้าบวม (1%) ใจสั่น (1%) เวียนศีรษะบ้านหมุน นอนไม่หลับ ท้องอืด ปวดท้อง คลื่นไส้ อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง ตะคริว

ผลข้างเคียงที่ควรกล่าวถึงเป็นพิเศษของยาในกลุ่มนี้คือ ความดันต่ำเมื่อเปลี่ยนท่าลุกขึ้นยืน (ORTHOSTATIC HYPOTENSION) ซึ่งมักจะเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาครั้งแรก (FIRST-DOSE PHENOMENON) หรือขาดยาไปนานแล้ว มาเริ่มยาใหม่ด้วยขนาดยาที่สูงทันที จึงแนะนำให้เริ่มยาก่อนเข้านอนเพื่อหลีกเลี่ยงการเปลี่ยนท่าลุกขึ้นยืนบ่อยๆ และควรเริ่มด้วยขนาดยาที่ต่ำเช่น 1 มก.ของ DOXAZOSIN ก่อน แล้วอาจค่อยๆ ปรับขนาดยาขึ้นหลังจากนั้น 1-2 สัปดาห์ รายที่มีอาการจากความดันโลหิตต่ำรุนแรงจนถึงกับเป็นลมหมดสติ (SYNCOPE) อาจถึงกับทำให้กระดูก FEMUR หัก หรือเกิดสมองขาดเลือดเป็น ISCHEMIC STROKE ได้ ซึ่งมักเกิดในผู้ป่วยสูงอายุ เพิ่งได้รับยาครั้งแรกภายใน 3 สัปดาห์ และเกิดกับยา α_1 -blocker ที่เป็น IMMEDIATE RELEASE มากกว่าที่เป็น EXTENDED RELEASE ยา DOXAZOSIN ที่เป็น EXTENDED RELEASE ผลิตในรูปแบบที่เป็น GASTRO-INTESTINAL THERAPEUTIC SYSTEM (GITS) มีขนาด 4 ม.ก.และ 8 ม.ก. ใช้สำหรับอาการที่เกิดจากต่อมลูกหมากโตเท่านั้น ไม่มีวัตถุประสงค์ให้ใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูง ห้ามเคี้ยวหรือตัดแบ่งเม็ดยา เพราะเม็ดยาประกอบด้วยตัวยาและ NONDEFORMABLE MATRIX เมื่อถูกน้ำจะค่อยๆ ดันยาออกมาช้าๆ ทางรูเล็กๆ ที่เจาะด้วยลำแสงเลเซอร์ เมื่อยาหมดแล้วตัวเม็ดที่เหลือแต่ CONTAINER จะถูกขับถ่ายออกทางอุจจาระ

ผลข้างเคียงที่พบน้อย (<1%) ได้แก่ ผื่นผิวหนังแพ้ยาลมพิษ หรือ ANGIOEDEMA อาการกำเริบของ ANGINA PECTORIS ในผู้ป่วยหัวใจขาดเลือด ควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติหัวใจล้มเหลวหรือเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายมาไม่เกิน 6 เดือน อาการกำเริบของ BRONCHOSPASM และในผู้ป่วยที่ไปผ่าตัดต่อกระเพาะที่มีประวัติได้รับ α_1 -blocker มาก่อนหรือกำลังทานอยู่โดยเฉพาะอย่างยิ่ง TAMSULOSIN ซึ่งเป็น UROSELECTIVE α_1 -blocker อาจทำให้เกิด INTRAOPERATIVE FLOPPY IRIS SYNDROME (IFIS)⁽²³⁾ เป็นข้อแทรกซ้อนอันอาจทำให้การผ่าตัดต่อกระเพาะได้ผลไม่ดี ผลข้างเคียงที่พบน้อยอีกอย่างหนึ่งคือ การแข็งตัวของอวัยวะเพศชายเป็นเวลานานกว่า 4 ชั่วโมง (PRIAPISM) ต้องได้รับการรักษาเป็นกรณีฉุกเฉิน

สำหรับปฏิกิริยาระหว่างยา ต้องระมัดระวังมากถ้าให้ร่วมกับยาที่มีผลให้ความดันต่ำลงเช่น ยากลุ่ม PHOSPHODIESTERASE-5 INHIBITOR ยากลุ่ม NITRATE และ VERAPAMIL เพราะอาจทำให้ ความดันโลหิตลดลงได้มากโดยเฉพาะเวลาขึ้นยืน (ORTHOSTATIC HYPOTENSION)

β-Blockers

β-blockers เคยได้รับคำแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในการรักษาความดันโลหิตสูงอยู่หลายสิบปีด้วยกลไกหลายอย่างที่มีผู้เสนอว่าอาจเกิดจากการลด cardiac output หรือผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง หรือลดการหลั่ง renin หรือผลต่อหลอดเลือดส่วนปลาย จากการลดการหลั่ง norepinephrine ซึ่งก็ไม่ได้ข้อสรุปที่แน่นอนว่าอันไหนเป็นกลไกหลัก ยา β-blockers ชนิดรับประทานได้รับอนุมัติให้ใช้รักษาความดันโลหิตสูง 14 ชนิด ในประเทศสหรัฐอเมริกา และมียาอีกหนึ่งชนิด (labetalol) ที่นำมาใช้ได้ ใน hypertensive emergencies ยากลุ่มนี้แต่ละตัวมีความแตกต่างกันในคุณสมบัติพิเศษที่อาจมีหรือไม่มี intrinsic sympathomimetic activity (ISA), membrane stabilizing activity (MSA), β₁-selectivity, α-adrenergic blocking activity รวมทั้งความแรงและระยะเวลาในการออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตที่อาจมีไม่เท่ากัน ในปัจจุบันเราไม่ได้แนะนำให้ใช้ β-blockers เป็นตัวเลือกตัวแรกในการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยทั่วไป จะใช้ก็ต่อเมื่อมีข้อบ่งชี้เฉพาะเจาะจงที่น่าจะได้ประโยชน์มากในผู้ป่วยบางรายเท่านั้น เนื่องจากมียาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นที่มีประสิทธิภาพดีและปลอดภัยกว่าดังจะกล่าวถึงต่อไป

เภสัชพลศาสตร์ของ β-blockers

Intrinsic Sympathomimetic Activity หรือ Partial Agonist Activity ยา β-blockers บางตัว นอกจากออกฤทธิ์ปิดกั้น β-receptor แล้ว ยังมีฤทธิ์กระตุ้น β-receptor อ่อนๆติดมาด้วย ทำให้เมื่อนำมารักษาโรคที่เป็นข้อบ่งชี้จะไม่ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจหรือการนำไฟฟ้าผ่าน AV node ลดลงมากเท่าๆที่ไม่มีคุณสมบัตินี้ นอกจากนั้นยังอาจทำให้แรงต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลายลดลงด้วย อย่างไรก็ตามยาที่มี partial agonist activity จะมีผลป้องกันการเกิด cv events ได้น้อยกว่ายาที่ไม่มีคุณสมบัตินี้ ในผู้ป่วยที่เคยเป็นกล้ามเนื้อหัวใจตายมาก่อน

Membrane Stabilizing Activity (MSA) β-blocker บางตัวมีคุณสมบัติปิดกั้น Na channel เหมือนคุณสมบัติของยารักษาหัวใจเต้นผิดจังหวะ Class I หรือยาชาเฉพาะที่ ที่ทำให้เกิดการหยุดการกระจายของ action potentials บนเซลล์เส้นประสาท เราจะเห็นผลของ MSA เมื่อได้รับยาขนาดสูงเท่านั้นและไม่มีหลักฐานว่า MSA จะเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ลดการบีบตัวของหัวใจของยากลุ่มนี้

β₁ selectivity ยากลุ่มนี้บางตัวมีคุณสมบัติปิดกั้นเฉพาะ β₁-receptor เมื่อใช้ในขนาดต่ำ ได้แก่ acebutalol, betaxolol, bisoprolol, esmolol, atenolol, metoprolol, nebivolol จึงสามารถใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีประวัติหลอดเลือดตีบ เพราะมีผลน้อยต่อ β₂-receptor แต่ถ้าใช้ในขนาดสูง ยาเหล่านี้ก็สามารถปิดกั้น β₂-receptor ทำให้เกิดหลอดเลือดตีบได้เช่นกัน จึงควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติหลอดเลือดตีบ มาก่อน

α-adrenergic blocking activity ตัวยา carvedilol และ labetalol มีคุณสมบัติปิดกั้นได้ทั้ง β และ α-receptor จึงมีคุณสมบัติเป็นยาขยายหลอดเลือดโดยตรงด้วย นอกจากจะนำมาใช้ลดความดันโลหิตแล้ว ยังสามารถลดความต้านทานของหลอดเลือดส่วนปลายช่วยพุง cardiac output ไว้ได้ด้วย

Nitric oxide mediated Vasodilatory Activity ยา nebivolol มีคุณสมบัติเพิ่มปริมาณ nitric oxide ที่ผนังหลอดเลือดจึงทำให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัว จึงมีการศึกษาใช้ยา nebivolol ในการรักษา ภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยสูงอายุ

เภสัชจลนศาสตร์ของยา β -blockers

รายละเอียดสามารถศึกษาได้จากหนังสือเภสัชวิทยา ถึงแม้ว่ายาในกลุ่มนี้จะนำมาใช้รักษาความดันโลหิตสูงได้คล้ายกัน แต่ความแตกต่างของสูตรโครงสร้างหกเหลี่ยม (aromatic ring) ทำให้เภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละตัวไม่เหมือนกัน ทั้งในด้านการดูดซึมยาจากทางเดินอาหาร การเปลี่ยนแปลงของยาเมื่อผ่านตับครั้งแรก การเกาะกับโปรตีน การละลายในไขมัน การซึมผ่านเข้าสมอง การกระจายตัวในร่างกาย คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ metabolites การกำจัดด้วยยาและ metabolites โดยไต เป็นต้น เราสามารถแบ่ง β -blockers เป็นสองกลุ่มใหญ่ๆ ตามคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

1. กลุ่มยาที่ถูกกำจัดทางตับ ได้แก่ propranolol และ metoprolol ทั้งสองตัวละลายได้ในไขมัน ดูดซึมได้เกือบหมดจากลำไส้เล็ก ถูก metabolized ที่ตับ มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาสั้นจึงมักต้องให้ยาวันละหลายครั้ง ซึ่งขึ้นกับ gene polymorphisms ของเอนไซม์ในตับ cytochrome P450 (CYP1A2, CYP3A4)

2. กลุ่มยาที่ถูกกำจัดทางไต ได้แก่ atenolol, nadolol เป็นยาที่ละลายได้ในน้ำ ดูดซึมจากลำไส้ไม่สมบูรณ์ ขับออกทางไตโดยไม่เปลี่ยนแปลง มีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่ากลุ่มแรก จึงสามารถให้วันละครั้งได้

ผลของ β -blockers ต่อความดันโลหิต

การให้ยา β -blockers เดี่ยวหรือร่วมกับยาอื่นช่วยลดความดันโลหิตได้ทั้งตัวบนและตัวล่างรวมทั้งผู้ที่มีความดันโลหิตสูงเฉพาะตัวบนตัวเดียว แต่ไม่สามารถลด pulse pressure ได้ดีเท่ายาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide และลดความดันตัวบนในผู้ป่วยสูงอายุไม่ได้ดีเท่ายากลุ่ม thiazide อีกด้วย ผลของ β -blockers ในการลดความดันโลหิตยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับ genetic polymorphisms ของ β 1 และ β 2-adrenergic receptor ของผู้ป่วยแต่ละรายอีกด้วย การศึกษาในผู้ป่วยผิวดำ และผู้ป่วยสูงอายุพบว่า β -blockers ที่ไม่มีฤทธิ์ partial agonist activity หรือ ไม่มีฤทธิ์ขยายเส้นเลือด ได้ผลไม่ดีเท่ายาลดความดันกลุ่มอื่น แต่หากใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ ก็จะได้ผลไม่แตกต่างจากการใช้ยาพร้อมกลุ่มอื่นในผู้ป่วยผิวดำ⁽²⁴⁾ หรือผู้ป่วยสูงอายุ⁽²⁵⁾

β -blockers มีผลเพิ่ม pulse wave reflection ในหลอดเลือดแดงมากกว่ายาลดความดันกลุ่มอื่น ทำให้ central BP สูงกว่ายาอื่นในขณะที่วัด brachial pressure ได้ใกล้เคียงกันกับยาอื่น แต่ยาที่มีฤทธิ์ขยายเส้นเลือดร่วมด้วยเช่น nebivolol จะลด central BP ได้ดีกว่ายาที่ไม่มีฤทธิ์นี้⁽²⁶⁾ นอกจากนี้ β -blockers ยังเพิ่ม visit-to-visit BP variability อันเป็นปัจจัยเสี่ยงอิสระของการเกิดเหตุการณ์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งน่าจะเป็นคำอธิบายว่าทำไม β -blockers จึงด้อยกว่ายาลดความดันกลุ่มอื่นในการลดการเกิดเหตุการณ์ทางหลอดเลือดสมอง⁽²⁷⁾

ผลข้างเคียงและข้อห้ามใช้

ไม่ควรใช้ β -blockers ในผู้ป่วยโรคหอบหืดที่มีความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก ผู้ป่วยที่กำลังอยู่ในภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ผู้ป่วยที่มีทางเดินไฟฟ้าหัวใจจากห้องบนมาห้องล่างติดขัดมากกว่าระดับหนึ่ง และผู้ป่วย sick sinus syndrome ที่ยังไม่ได้รับการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจ ยา selective β 1-blockers และ β -blockers ที่มีฤทธิ์ α -blocker ร่วมด้วย อาจใช้ได้กับผู้ป่วย chronic obstructive pulmonary disease และผู้ป่วย reactive airway disease ที่เป็นไม่รุนแรง⁽²⁸⁾ ไม่ควรหยุดยา β -blockers อย่างทันทีในผู้ป่วยหัวใจขาดเลือด โดยเฉพาะในรายที่ได้ยาขนาดสูง

ยา carvedilol มีการศึกษาแสดงให้เห็นว่าสามารถลดอัตราการเข้าโรงพยาบาลและอัตราการตายในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว NYHA class II-IV ทั้งที่ได้รับ ยาขับปัสสาวะ ACE inhibitors และหรือ digoxin อยู่แล้ว⁽²⁹⁾ สำหรับยา bisoprolol และ extended release metoprolol ก็ให้ผลเช่นเดียวกันในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว NYHA class II-III⁽³⁰⁾ ยา nebivolol มีการศึกษาในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด

นอนไม่หลับ ผื่นร้าย เห็นภาพหลอน และซึมเศร้า อาจเกิดได้ระหว่างได้รับยา β -blockers ซึ่งน่าจะเป็นผลจากยาเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง และน่าจะพบได้บ่อยกว่าในตัวยามีคุณสมบัติละลายในไขมันได้ดีเช่น propranolol, metoprolol มีผู้กล่าวอ้างว่ายาที่ละลายยากในไขมันเช่น atenolol, nadolol น่าจะมีผลข้างเคียงนี้น้อยกว่า แต่ยังไม่มีการศึกษาพิสูจน์ให้เห็นว่าเป็นจริงหรือไม่

ในเรื่องปฏิกิริยาระหว่างยา ควรระมัดระวังหลีกเลี่ยงการใช้ยา β -blockers ร่วมกับ verapamil หรือ diltiazem เพราะจะเสริมฤทธิ์การกด sinoatrial หรือ atrioventricular node รวมทั้งมี negative inotropic ทำให้หัวใจบีบตัวอ่อนลงได้ การใช้ β -blockers ร่วมกับ reserpine อาจทำให้หัวใจเต้นช้า มีอาการเป็นลมหมดสติชั่วคราวได้ (syncope) การใช้ร่วมกับยา phenylpropanolamine, ephedrine, pseudoephedrine, epinephrine อาจทำให้ความดันพุ่งสูงมากได้

ผลทางเมตาบอลิซึม

β -blockers มีผลเพิ่มระดับ triglyceride และลด HDL-cholesterol แต่ตัวที่มี ISA หรือ α -blocking activity ร่วมด้วย จะมีผลต่อระดับไขมันในเลือดน้อยหรือไม่มีผลเลย β -blockers ยังมีผลเพิ่มน้ำตาลในเลือดและเพิ่มระดับ insulin ตัวยาน carvedilol ยังได้รับการศึกษาว่ามีผลดีต่อผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นความดันโลหิตสูง⁽³¹⁾ ผู้ป่วยที่ได้รับ β -blockers ยังพบว่าน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นประมาณ 1.2 กิโลกรัม

ผลต่อการทำงานของผนังหัวใจห้องล่างซ้าย (LVH)

LVH เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษา meta-analysis พบว่า β -blockers ทำให้ LVH ลดลงได้น้อยกว่ายาลดความดันตัวอื่น⁽³²⁾ อันอาจเป็นผลจากการที่ β -blockers ลด central BP ได้ไม่ดีเท่ายาตัวอื่น

ผลต่อโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด

มีรายงานจาก Cochrane library มาตอบคำถามดังนี้ อันแรก β -blockers ดีเท่ายาลดความดันกลุ่มอื่นใหม่ในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดสมองอุดตัน หลอดเลือดหัวใจอุดตัน และการลดอัตราการตาย คำตอบคือ การใช้ β -blocker เป็นยาตัวแรกในการรักษาความดันโลหิตสูง ได้ผลไม่ดีเท่ายาลดความดันกลุ่มอื่น⁽³³⁾ เช่น ยาขับปัสสาวะ calcium blockers หรือ RAS blockers เนื่องจากมีผลลดหลอดเลือดสมองอุดตันได้เพียง 20% ในขณะที่ยากกลุ่มอื่นลดได้ถึง 38% คำถามที่สองคือ เราควรเลือกยากกลุ่มใดเป็นตัวแรกในการควบคุมความดันโลหิต⁽³⁴⁾

เพราะจะมีผลป้องกันการเกิดเหตุการณ์ทางหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งลดอัตราการตายด้วย คำตอบคือ ยาขับปัสสาวะขนาดต่ำเป็นยาที่ควรเลือกเป็นตัวแรกในการควบคุมความดันโลหิต การเริ่ม CCB หรือ RAS blockers เป็นตัวแรกอาจทำได้แต่ไม่ได้เห็นชัดว่าเหนือกว่ายาขับปัสสาวะขนาดต่ำ มีรายงานการศึกษา meta-analysis เปรียบเทียบการใช้ β -blockers ลดความดันโลหิตเปรียบเทียบกับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น พบว่ามีการลดต้นของหลอดเลือดสมองในกลุ่ม β -blockers เพิ่มขึ้น 16% โดยเฉพาะในกลุ่มผู้สูงอายุ และพบเพิ่มขึ้นได้ถึง 26% ในกลุ่มที่ได้ atenolol อย่างไรก็ตาม เราอาจเลือกใช้ β -blockers เป็นยาตัวแรกในการลดความดันโลหิตได้หากมีข้อบ่งชี้เฉพาะที่เล็งเห็นว่าจะได้ประโยชน์กว่ายาอื่น (compelling indication) ได้แก่ มีอาการเจ็บเค้นอกเนื่องจากภาวะหัวใจขาดเลือด มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมด้วย มีการแทรกแซงของผนังหลอดเลือดเอออร์ตา (aortic dissection) มีประวัติปวดหัวไมเกรน เป็นโรค hypertrophic cardiomyopathy หรือเป็นผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันหรือรอดชีวิตจากการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน

บทสรุป

ยากลุ่ม peripheral adrenergic blockers ซึ่งได้แก่ α -blockers และ β -blockers มีการศึกษาทางคลินิกที่แสดงว่าเมื่อใช้ในระยะยาวในผู้ป่วยความเสี่ยงสูง อาจเกิดภาวะไม่พึงประสงค์เพิ่มอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในกรณีของ α -blockers และพบว่ามีผลป้องกันการเกิดเหตุการณ์ทางระบบหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่ายาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นในกรณีของ β -blockers แนวทางเวชปฏิบัติทั้งของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย และในระดับนานาชาติ จึงไม่แนะนำให้เลือกใช้เป็นยาลดความดันโลหิตสูงตัวแรกในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ยังไม่มีภาวะแทรกซ้อนใด ๆ (uncomplicated primary hypertension) อย่างไรก็ตามยากลุ่มนี้ยังอาจเลือกใช้เป็นตัวแรกๆ ได้ในผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้เฉพาะเจาะจงที่เล็งเห็นว่าจะได้ประโยชน์มากกว่ายาอื่น เช่น มีประวัติโรคหัวใจขาดเลือดหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายมาก่อน มีประวัติหัวใจเต้นผิดจังหวะ มีประวัติเป็นโรค hypertrophic cardiomyopathy อาจเลือกใช้ β -blockers เป็นยาลดความดันโลหิตตัวแรก หรือในกรณีที่ใช้ร่วมกันหลายตัวที่อยู่ในคำแนะนำให้เลือกใช้เป็นตัวแรกๆ แล้วยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับเป้าหมายได้ก็อาจพิจารณาเพิ่มยา α -blockers เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงข้อควรระวัง ข้อห้ามใช้ และค่อยๆ ปรับขนาดจากน้อยไปมากโดยติดตามผลไม่พึงประสงค์ของการใช้ยาที่อาจเกิดขึ้นในระยะยาวโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ ที่อาจพบหัวใจเต้นช้าหรือทางเดินไฟฟ้าในหัวใจติดขัดระดับต่างๆ เมื่อใช้ β -blockers และอาจพบการคั่งของน้ำเท้าบวม หรือลุกย่นเร็วๆ แล้วหน้ามืดเมื่อใช้ α -blockers การเลือกใช้ยา selective β_1 -blockers หรือ กลุ่มที่เป็น vasodilatory β -blockers อาจช่วยลดความเสี่ยงผลข้างเคียงหรือผลทางลบตามทฤษฎีได้ สำหรับการเลือกใช้ α -blockers ควรเลือกชนิดที่มีคุณสมบัติออกฤทธิ์ยาวรับประทานวันละครั้งเดียว และ α -blockers บางรูปแบบก็ถูกออกแบบมาเพื่อการรักษาอาการของระบบทางเดินปัสสาวะส่วนล่างที่เกิดจากต่อมลูกหมากโต อาจไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ลดความดันโลหิตสูง

References

1. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014;114:1804-1414.
2. Yamada Y, Miyajima E, Tochikubo O, et al. Impaired baroreflex changes in muscle sympathetic nerve activity in adolescents who have a family history of essential hypertension. *J Hypertens. Suppl*. 1988;6:S525-S528.

3. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:126-132.
4. Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension*. 2009;54:690-697.
5. Julius S, Pascual AV, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. *Circulation*. 1971;44:413-418.
6. Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, Mackintosh AF, Mary DA, Greenwood JP. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 2007;115:1999-2005.
7. Cotecchia S. The alpha 1-adrenergic receptors: diversity of signaling networks and regulation. *J Recept Signal Transduct Res*. 2010;30:410-419.
8. Ogoh S, Sato K, Fisher JP, Seifert T, Overgaard M, Secher NH. The effect of phenylephrine of arterial and venous cerebral blood flow in healthy subjects. *Clin Physio Funct Imaging*. 2011;31:445-451.
9. Brassard P, Seifert T, Seifert NH. Is cerebral oxygenation negatively affected by infusion of norepinephrine in healthy subjects? *Br J Anaesth*. 2009;102:800-805.
10. Ogoh S, Brothers RM, Eubank WL, Raven PB. Autonomic neural control of the cerebral vasculature: acute hypotension. *Stroke*. 2008;39:1979-1987.
11. Jensen BC, Swigart PM, De Marco T, Hoopes C, Simpson PC. (alpha) 1-Adrenergic receptor subtypes in nonfailing and failing human myocardium. *Circ Heart Failure*. 2009;2:654-663.
12. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA*. 2000;283:1967-1975.
13. Shibasaki S, Eguchi K, Matsui Y, et al. Adrenergic blockade improved insulin resistance in patients with morning hypertension: the Japan Morning Surge-1 Study. *J Hypertens*. 2009;27:1252-1257.
14. Gradinaru I, Babaeva E, Schwinn DA, Oganessian A. Alpha 1a-adrenoceptor genetic variant triggers vascular smooth muscle cell hyperproliferation and agonist induced hypertrophy via EGFR transactivation pathway, *PLoS One*. 2015;10. e0142787.
15. Antihypertensive, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research G. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension*. 2003;42:239-246.
16. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-520.
17. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2013;31:1925-1938.
18. Chapman N, Chang CL, Dahlof B, et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Circulation*. 2008;118:42-48.

19. Ikeda T, Gomi T, Shibuya Y, Shinozaki S, Suzuki Y, Matsuda N. Add-on effect of bedtime dosing of the alpha(1)-adrenergic receptor antagonist doxazosin on morning hypertension and left ventricular hypertrophy in patients undergoing long-term amlodipine monotherapy. *Hypertens Res.* 2007;30:1097-1105.
20. Barrios V, Escobar C, Tomas JP, Calderon A, Echarri R. Comparison of the effects of doxazosin and atenolol on target organ damage in adults with type 2 diabetes mellitus and hypertension in the CARDHIAC study: a 9-month, prospective, randomized, open-label, blinded-evaluation trial. *Clin Therap.* 2008;30:98-107.
21. Zhang LTZLT, Lee SW, Park K, et al. Multicenter, prospective, comparative cohort study evaluating the efficacy and safety of alfuzosin 10 mg with regard to blood pressure in men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia with or without antihypertensive medication. *Clin Interv Aging.* 2015;10:277.
22. Conzo G, Musella M, Corcione F, et al. Role of preoperative adrenergic blockade with doxazosin on hemodynamic control during the surgical treatment of pheochromocytoma: a retrospective study of 48 cases. *Am Surg.* 2013;79:1196-1202.
23. Blouin MC, Blouin J, Perreault S, Lapointe A, Dragomir A. Intraoperative floppy-iris syndrome associated with alpha 1-adrenoreceptors: comparison of tamsulosin and alfuzosin. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33:1227-1234.
24. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med.* 2004;141:614-627.
25. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are Beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review, *JAMA.* 1998;279:1903-1907.
26. Dhakam Z, Yasmin McEniery CM, et al. A comparison of atenolol and nebivolol in isolated systolic hypertension. *J Hypertens.* 2008;351-356.
27. Carlberg B, Lindholm I.H. Stroke risk and blood pressure variation-new permutations on an old theme [editorial]. *Lancet.* 2010;375:867-868
28. Sirak TE, Jelic S, Lejemtel TH. Therapeutic update: non-selective beta-and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:497-502.
29. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al., for the COPERNICUS Study Group. Effect of carvedilol on morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 2002;106:2194-2199.
30. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF, et al., for the COMET Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET). Randomized controlled trial. *Lancet.* 2003;362:7-13
31. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs. metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2227-2236.
32. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Wouters S. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment. *Hypertension.* 2009;54:1084-1091.
33. Wiyong CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD002003.
34. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD001841.

บทที่ 29

Calcium channel blockers

รศ.พญ.ไพพรว โคตรจัน
หน่วยโรคหัวใจ สาขาวิชาเวชศาสตร์ฉุกเฉิน
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

1. บทนำ
2. เกสัชวิทยาและโครงสร้างทางเคมี
3. เกสัชพลศาสตร์ (pharmacokinetics)
4. การใช้ยากลุ่ม CCBs เพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูง
5. ข้อควรคำนึงในการใช้ยากลุ่ม CCBs
6. สรุป

1. บทนำ

ยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) มีลักษณะเฉพาะตัวทั้งในด้านโครงสร้างและลักษณะทางเภสัชวิทยา ยากลุ่มนี้มักถูกนำมาใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ⁽¹⁾ ในช่วงต้นมีความกังวลเกี่ยวกับข้อมูลของ CCBs เนื่องจากมีบางการศึกษาพบว่า CCBs ทำให้เพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจ⁽²⁾ แต่ในระยะเวลาต่อมา มีหลักฐานเชิงประจักษ์มากมายซึ่งพิสูจน์ว่า CCBs นั้นปลอดภัยและยังช่วยลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽³⁾ ผลข้างเคียงของ CCBs ที่พบได้บ่อยมักไม่รุนแรงและเกิดจากฤทธิ์ของยาซึ่งทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilatory effect) ได้แก่ อาการบวมที่ไม่ได้เกิดจากภาวะน้ำเกิน อาการปวดศีรษะ หรือมีอาการร้อนวูบวาบตามตัว⁽¹⁾ อย่างไรก็ตาม ด้วยความสามารถในการลดความดันโลหิตของ CCBs ทำให้เป็นที่นิยมใช้เพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูง

2. เภสัชวิทยาและโครงสร้างทางเคมี

Calcium ions เป็นกลไกหลักอย่างหนึ่งของการกระตุ้นเซลล์ต่าง ๆ เมื่อ calcium ถูกนำเข้าสู่เซลล์ผ่าน ion channel จำเพาะจะส่งผลให้กล้ามเนื้อต่าง ๆ หดตัว ยกตัวอย่างเช่น กล้ามเนื้อหัวใจ กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด หรือแม้แต่การกระตุ้นการทำงานของ pacemaker ของหัวใจก็ต้องการการทำงานของ slow calcium current⁽⁴⁾

มีการศึกษาเกี่ยวกับการยับยั้งการทำงานของ calcium channel มานานกว่า 6 ทศวรรษ โดยสารชนิดแรกที่ถูกนำมาใช้คือ prenylamine ซึ่งพบว่าทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดหัวใจและกีดการทำงานของหัวใจของสุนัข⁽⁵⁾ คุณสมบัติดังกล่าวถูกค้นพบใน verapamil ในเวลาต่อมา⁽⁶⁾ โดยความสามารถในการกีดการทำงานของหัวใจ (negative inotropic effect) เป็นสิ่งหนึ่งที่แยก CCBs ออกจากยาที่มีคุณสมบัติขยายหลอดเลือดหัวใจตัวอื่น ๆ เช่น nitroglycerine และ papaverine ต่อมาเมื่อมีการศึกษา verapamil อย่างละเอียด⁽⁷⁾ และพบว่ายาชนิดนี้มีคุณสมบัติเป็น anti-arrhythmic drug ซึ่งมีคุณลักษณะที่แตกต่างจาก beta-blockers และยาในกลุ่ม sodium channel inhibitors โดยพบว่า verapamil ออกฤทธิ์ด้วยการไปรบกวนการนำไฟฟ้าของ calcium channel⁽⁸⁾

โครงสร้างทางเคมีเป็นตัวจำแนกชนิดของ CCBs โดย diltiazem เป็น benzothiazepine derivative ซึ่งโครงสร้างดังกล่าวแตกต่างจาก CCBs ตัวอื่น ๆ ในขณะที่ nifedipine amlodipine felodipine nimodipine manidipine และ lercanidipine เป็น dihydropyridine derivatives ส่วน verapamil นั้นมีโครงสร้างคล้าย papaverine ซึ่งเป็น phenylalkylamine derivative จากโครงสร้างที่กล่าวมาจึงทำให้แบ่ง CCBs ตามโครงสร้างได้เป็นสองกลุ่มใหญ่ ๆ คือ dihydropyridine CCBs และ non-dihydropyridine CCBs (ตารางที่ 1)⁽¹⁾

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มของ calcium channel blockers ตามโครงสร้างทางเคมี⁽¹⁾

กลุ่ม	ชื่อยา
Non-dihydropyridines	
– Phenylalkylamines	Verapamil
– Benzodiazepines	Diltiazem
Dihydropyridines	
	Nifedipine
	Nicardipine
	Nimodipine
	Felodipine
	Amlodipine
	Manidipine
	Lercanidipine

CCBs แต่ละชนิดออกฤทธิ์จำเพาะต่อ voltage-gated calcium channel ได้แก่ L-, P/Q-, N-, R- และ T-type calcium channel ไม่เท่ากัน ดังนั้นนอกจากการแบ่งกลุ่ม CCBs ตามโครงสร้างทางเคมีแล้วยังสามารถจำแนก CCBs ตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและคุณสมบัติการนำไฟฟ้าได้เช่นกัน⁽⁹⁾

L-type calcium channel เป็นที่รู้จักมาอย่างยาวนาน พบว่ามีหน้าที่นำ calcium เข้าสู่เซลล์เพื่อทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อผ่านการทำงานของ sarcoplasmic reticulum (calcium-induced calcium release from sarcoplasmic reticulum) CCBs โดยส่วนใหญ่มีความสามารถในการยับยั้ง channel นี้ ในขณะที่ T-type calcium channel นั้นพบเป็นส่วนใหญ่ที่เนื้อเยื่อของ sinus node และ atrioventricular node อย่างไรก็ตามหากพิจารณาเฉพาะที่หลอดเลือดในไตจะพบว่าที่ afferent arteriole มีทั้ง L- และ T-type calcium channel ในขณะที่ efferent arteriole มีเฉพาะ T-type calcium channel นอกจากนี้ยังพบว่ามี N-type calcium channel ที่ sympathetic nerve ที่มาเลี้ยงหลอดเลือดดังกล่าว⁽⁹⁾ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การจำแนก calcium channel blockers ตามความจำเพาะต่อ voltage-gated calcium channel ⁽⁹⁾

ชนิดของ calcium channel	ตำแหน่งที่พบ	ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง channel
L-type	กล้ามเนื้อหัวใจ กล้ามเนื้อเรียบ กล้ามเนื้อลาย Afferent arteriole และ mesangial cell ของไต ต่อมหมวกไต	DHPs และ non-DHPs
T-type	SA node, AV node, Purkinje cells, neuron Afferent และ efferent arteriole ของไต	Verapamil Diltiazem Flunarizine
N-type	Neuron Sympathetic nerve ในไตที่มาเลี้ยง afferent และ efferent arteriole	Gabapentin Pregabalin Ziconotide

ตัวย่อ: AV node; atrioventricular node, DHPs; dihydropyridine calcium channel blockers, non-DHPs; non-dihydropyridine calcium channel blockers, RAAS; renin angiotensin aldosterone system, SA node; sinoatrial node

ดัดแปลงจาก: Hayashi K, Wakino S, Sugano N, Ozawa Y, Homma K, Saruta T. Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney. Circ Res. 2007;100:342–53.

3. เภสัชพลศาสตร์ (pharmacokinetics)

สามารถสรุปคุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ของ CCBs แต่ละชนิดได้ดังตารางที่ 3.1 และ 3.2 ⁽¹⁾

ตารางที่ 3.1 เภสัชพลศาสตร์ของ calcium channel blockers ชนิดต่าง ๆ

ชื่อยา	การดูดซึม (absorption, %)	ปริมาณสัมบูรณ์ ของยาในกระแสเลือด (bioavailability, %)	การจับ กับโปรตีน (protein binding, %)	การขจัดยา (clearance, mL/min/kg)	ระยะเวลา ที่ยามีความเข้มข้น สูงสุดในพลาสมา (time to peak plasma concentration, ชม.)
Diltiazem	>90	35-60	78	15	2-3
Verapamil	>90	10-20	90	13±7	1-2
Nifedipine	>90	65	90	500-600	0.5
Amlodipine	>90	60-65	>95	7	6-12
Felodipine ER	>95	15-25	>99	12	2.5-5
Nimodipine	>90	13	>95	NA	0.6
Nisoldipine	87	5	>99	NA	6-12

ดัดแปลงจาก: Frishman WH, Sica DA. Cardiovascular pharmacotherapeutics, 3rd edition. Minnesota (USA): Cardiotext publishing; 2011.

ตารางที่ 3.2

เภสัชพลศาสตร์ของ calcium channel blockers ชนิดต่าง ๆ (ต่อ)

ชื่อยา	ขนาดยา (dosage)	ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ (onset of action, นาที)	สารออกฤทธิ์ (active metabolites)	การกำจัดยา
Diltiazem	ยารับประทาน: 30-90 มก. ทุก 6-8 ชม. ยาฉีด: 75-150 ไมโครกรัม ต่อกก.หรือ 10-20 มก.	ยารับประทาน <30 นาที ยาฉีด <10 นาที	มี	60% ทางอุจจาระ
Verapamil	ยารับประทาน: 80-120 มก. ทุก 6-12 ชม. ยาฉีด: 150 ไมโครกรัม ต่อกก. หรือ 10-20 มก.	ยารับประทาน <30 นาที ยาฉีด <5 นาที	มี	70% ทางไต
Nifedipine	รับประทาน 30-90 มก.ต่อวัน	<60 นาที	ไม่มี	NA
Amlodipine	รับประทาน 5-10 มก.ต่อวัน	90-120 นาที ในหลอดเลือด	ไม่มี	20-25% ทางอุจจาระ 60% ทางไต
Felodipine ER	รับประทาน 5-20 มก.ต่อวัน	2-5 ชั่วโมง	ไม่มี	10% ทางอุจจาระ 60-70% ทางไต

ดัดแปลงจาก: Frishman WH, Sica DA. Cardiovascular pharmacotherapeutics, 3rd edition. Minnesota (USA): Cardiotext publishing; 2011.

4. การใช้ยากลุ่ม CCBs เพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูง

ประสิทธิภาพของ CCBs ในการควบคุมความดันโลหิตนั้นถูกยืนยันจากการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized-controlled trial, RCT) หลายการศึกษา การศึกษาขนาดใหญ่ชื่อ The anti-hypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) ซึ่งสุ่มผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง 33,357 รายที่มีอายุมากกว่า 55 ปี และมีความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด เพื่อรับการรักษาด้วยยา 1 ใน 4 ชนิด ได้แก่ chlorthalidone, lisinopril, amlodipine หรือ doxazosin กลุ่มที่ใช้ยา doxazosin (9,000 ราย) ถูกยกเลิกการศึกษาก่อนกำหนดจบการศึกษา เนื่องจากเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมถึงภาวะหัวใจวายมากเกินไปเมื่อเปรียบเทียบกับ chlorthalidone และกลุ่มการรักษาที่เหลืออื่น ๆ ซึ่งได้รับการติดตามต่อเป็นเวลาเฉลี่ย 4.9 ปี ในช่วงท้ายของการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเกี่ยวกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่ร้ายแรงระหว่างกลุ่มยาที่เหลือ อย่างไรก็ตาม ค่าเฉลี่ยความดันโลหิตมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าความดันโลหิตของกลุ่ม amlodipine ลดลง 11.5/9.3 มม.ปรอท เมื่อเทียบกับค่าความดันโลหิตพื้นฐาน นอกจากนั้นมีข้อสังเกตว่าในกลุ่มที่ได้รับยา chlorthalidone ความดันโลหิตซิสโตลิกลดลงมากกว่ากลุ่ม amlodipine หรือ lisinopril (-0.8 มม.ปรอท และ -2.0 มม.ปรอท ตามลำดับ; $P < 0.001$)⁽¹⁰⁾ แม้ข้อมูลผลลัพธ์จะมีนัยสำคัญทางสถิติแต่แพทย์ควรพิจารณาถึงความสำคัญทางคลินิกของความแตกต่างที่ค่อนข้างน้อยนี้

การศึกษาชื่อ Valsartan anti-hypertensive long-term use evaluation (VALUE) ซึ่งเปรียบเทียบ amlodipine กับ valsartan เกี่ยวกับผลลัพธ์ทางโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย 15,245 รายที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงและมีปัจจัยเสี่ยงของหัวใจและหลอดเลือด แสดงให้เห็นว่าผู้เข้าร่วมที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง

ในระยะที่ 2 ซึ่งเคยรักษาด้วยยา 2 ชนิดขึ้นไปก่อนหน้านี้ มีความดันโลหิตลดลงมากกว่าเมื่อใช้ยา amlodipine (-17.3/9.9 มม.ปรอท เทียบกับ -15.2/8.2 มม.ปรอท ในกลุ่ม valsartan ($P < 0.0001$) โดยมีความแตกต่างมากที่สุดที่ 6 เดือนแรกของการศึกษา ความดันซิสโตลิกที่ต่ำกว่า 3 ถึง 4 มม.ปรอทในกลุ่ม amlodipine มีความสัมพันธ์กับอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹¹⁾

มีการศึกษาซึ่งเปรียบเทียบ CCBs ชนิดต่าง ๆ กับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ เพื่อดูผลลัพธ์เกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือดชื่อ The international verapamil trandolapril study (INVEST)⁽¹²⁾ โดยศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) จำนวน 22,000 ราย โดยสุ่มให้การรักษาโดยใช้ sustained-release verapamil ร่วมกับ trandolapril และ hydrochlorothiazide หรือ atenolol ร่วมกับ trandolapril และ hydrochlorothiazide ติดตามการรักษานาน 2.7 ปี พบว่าความดันโลหิตเฉลี่ยที่ 24 เดือนลดลงเท่า ๆ กันในทั้งสองกลุ่ม และไม่มีผลแตกต่างของผลลัพธ์หลักระหว่าง 2 กลุ่ม เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ผลลัพธ์ที่น่าสนใจอีกอย่างหนึ่งคือร้อยละ 50 ของผู้ป่วยต้องใช้อายลดความดันโลหิต 3 ตัวขึ้นไป เพื่อให้ได้ความดันโลหิตตามเป้าหมาย

การศึกษาต่อมาเปรียบเทียบ CCBs (non-dihydropyridine) กับยาในกลุ่ม beta-blockers โดยวัดผลลัพธ์ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดอย่างน้อย 1 ข้อ (The controlled onset verapamil investigation of cardiovascular endpoints (CONVINCE) trial)⁽¹³⁾ ในการศึกษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูงรวม 16,602 ราย ได้รับการสุ่มให้ใช้ยา verapamil หรือ beta-blocker (atenolol) โดยสามารถใช้ยาขับปัสสาวะเป็นยาตัวที่สองในทั้งสองกลุ่ม พบว่าความดันโลหิตลดลงไม่แตกต่างกัน โดยมีผู้ป่วยร้อยละ 65.9 ที่มีความดันโลหิต $< 140/90$ มม.ปรอท หลังจากติดตามผล 3 ปี เท่า ๆ กันทั้งสองกลุ่ม

การศึกษานานาชาติใหญ่อีกการศึกษาหนึ่งคือ The Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial (ASCOT)⁽¹⁴⁾ ซึ่งเปรียบเทียบผลของ amlodipine กับ atenolol เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง 19,342 ราย ที่ไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อน การศึกษานี้ถูกหยุดโดยคณะกรรมการตรวจสอบความปลอดภัยของข้อมูลก่อนเวลาที่กำหนดไว้เนื่องจากพบประโยชน์ที่ชัดเจนของ CCBs ต่อผลลัพธ์หลัก โดยการศึกษาที่มีการใช้ยาในกลุ่ม ACEI เป็นยาเสริมจากยาหลักสองกลุ่มแรกเช่นเดียวกับ INVEST⁽¹²⁾

การศึกษาที่กล่าวมาทั้งหมดสนับสนุนประสิทธิภาพของ CCBs ในการลดความดันโลหิตและลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือด⁽¹⁵⁾ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากใช้ตั้งแต่ช่วงต้นของการรักษา ดังจะเห็นได้จากผลของการศึกษาชื่อ VALUE ว่านำไปสู่อัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ผลลัพธ์ของการรักษาที่ดีขึ้นบางส่วนหนึ่งสัมพันธ์กับการใช้สูตรยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการลดความดันโลหิตตั้งแต่ระยะต้น แนวเวชปฏิบัติทางคลินิกของการรักษาโรคความดันโลหิตสูงแนะนำให้ใช้ CCBs เป็นยาชนิดแรกเช่นเดียวกับยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB, diuretics, beta-blockers^(16, 17) นอกจากนั้นในการศึกษาเกือบทุกการศึกษามีการเพิ่มยารักษาที่สองหากยังไม่ได้ความดันโลหิตตามเป้าหมาย ดังนั้นแนวเวชปฏิบัติในปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้ยาหลายชนิดร่วมกันโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงระดับที่ 2 ขึ้นไป หรือในรายที่รักษาแล้วยังมีความดันโลหิตเกินกว่าค่าเป้าหมาย^(16, 18) การศึกษาแบบไปข้างหน้าจำนวนมากได้แสดงให้เห็นว่าจำนวนเฉลี่ยของยาที่จำเป็นสำหรับการบรรลุความดันโลหิตเป้าหมายอยู่ระหว่าง 2 ถึง 4 ชนิด^(10, 11, 19, 20)

5. ข้อควรคำนึงในการใช้ยาในกลุ่ม CCBs

เชื้อชาติเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อประสิทธิภาพของ CCBs เช่น กลุ่มคนผิวดำมักตอบสนองได้ดีเป็นพิเศษต่อการรักษาด้วยยา CCBs เพียงอย่างเดียว ในขณะที่อาจตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอื่น ๆ น้อยกว่า⁽²¹⁾ นอกจากนี้ การเลือกใช้ยาควรคำนึงถึงโรคร่วม เช่น ไม่ควรใช้ CCBs เป็นยาเดียวในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานชนิดที่ 2 และควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาชนิดนี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะ systolic heart failure⁽²²⁾ ในผู้ป่วยส่วนใหญ่การเพิ่มขนาดยา CCBs สามารถทำได้เพื่อลดความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย นอกจากนี้หากใช้ร่วมกับยาชนิดอื่น เช่น ยาขับปัสสาวะ มักจะเห็นผลในการลดความดันโลหิตได้อย่างชัดเจน อย่างไรก็ตาม ผลข้างเคียงของ CCBs เป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงเมื่อมีความจำเป็นต้องเพิ่มขนาดยาโดยเฉพาะ vasodilatory effect เช่น อาการออกร้อน หน้าแดง และอาการบวมที่มือเท้าที่เกิดจากภาวะน้ำเกิน เพราะอาจเกิดเพิ่มขึ้นหากใช้ยาในขนาดสูงขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่าอาการบวมที่มือเท้าเป็นผลข้างเคียงของ CCBs อาจลดลงหรือดีขึ้นได้เมื่อใช้ยาในกลุ่ม ACEI ร่วมด้วย⁽²³⁾

6. สรุป

ข้อมูลทางคลินิกของ CCBs บ่งชี้ว่ายาชนิดนี้สามารถลดความเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดได้เทียบเท่ากับยาอื่น ๆ ทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย แนวเวชปฏิบัติทางคลินิกต่าง ๆ จึงสนับสนุนการใช้เป็น CCBs เป็นยาขนานแรกในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงโดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับการลดอัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง และยังแนะนำให้ใช้เป็นยาตัวที่สองร่วมกับยาชนิดอื่น ๆ เพื่อให้ได้ความดันโลหิตตามเป้าหมายในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมอื่น ๆ ยกเว้นภาวะหัวใจล้มเหลวที่เกิดจาก systolic dysfunction^(18, 24) ผลข้างเคียงของ CCBs ที่พบได้บ่อยมักไม่รุนแรงและเกิดจาก vasodilatory effect ได้แก่ อาการบวมที่มือเท้าที่เกิดจากภาวะน้ำเกิน อาการปวดศีรษะ หรือมีอาการร้อนวูบวาบตามตัว^(1, 23)

เอกสารอ้างอิง

1. Frishman WH, Sica DA. Cardiovascular pharmacotherapeutics, 3rd edition. Minnesota (USA): Cardiotext publishing; 2011.
2. Opie LH, Yusuf S, Kübler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies. Prog Cardiovasc Dis. 2000;43:171-96.
3. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Petretta M, Marciano C, Vassallo E, Gargiulo P, et al. Calcium channel blockers and cardiovascular outcomes: a meta-analysis of 175,634 patients. J Hypertens. 2009;27:1136-51.
4. Catterall WA. Voltage-gated calcium channels. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011;3:a003947.
5. Sheldon MG, Braimbridge MV, Clement AJ, Yalav E, Darracott S. The effect of prenylamine on the failing canine isolated heart preparation. J Cardiovasc Surg (Torino). 1974;15:438-46.
6. Sermsappasuk P, Abdelrahman O, Weiss M. Modeling cardiac uptake and negative inotropic response of verapamil in rat heart: effect of amiodarone. Pharm Res. 2007;24:48-57.
7. Schwinger RH, Böhm M, Erdmann E. Negative inotropic properties of isradipine, nifedipine, diltiazem, and verapamil in diseased human myocardial tissue. J Cardiovasc Pharmacol. 1990 ;15:892-9.
8. Ritchie RH, Zeitz CJ, Wuttke RD, Hii JT, Horowitz JD. Attenuation of the negative inotropic effects of metoprolol at short cycle lengths in humans: comparison with sotalol and verapamil. J Am Coll Cardiol. 2006;48:1234-41.

9. Hayashi K, Wakino S, Sugano N, Ozawa Y, Homma K, Saruta T. Ca²⁺ channel subtypes and pharmacology in the kidney. *Circ Res.* 2007;100:342–53.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. 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.
11. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet.* 2004;363:2049–51.
12. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil- Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2805–16.
13. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003;289:2073–82.
14. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens.* 2001;19:1139–47.
15. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2005;165:1410–9.
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *Euro Heart J.* 2018;39:3021–104
17. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:e127–248.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206–52.
19. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet.* 1998;351:1755–1762.
20. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med.* 2015 ;373:2103–16.

21. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311:507-20.
22. Chiolack G, Garfein J, Krallman R, Montgomery D, Kline-Rogers E, Rubenfire M, et al. Trends in calcium channel blocker use in patients with heart failure with reduced ejection fraction and comorbid atrial fibrillation. *Am J Med*. 2021;134:1413-18.
23. de la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of the renin-angiotensin system. *J Hum Hypertens*. 2009;23:503-11.
24. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.

บทที่
31

New anti-hypertensive agent

นายแพทย์ระพีพล ฤกษ์ธร ณ อัยยา
อายุรแพทย์โรคหัวใจ โรงพยาบาลวิชัยยุทธ

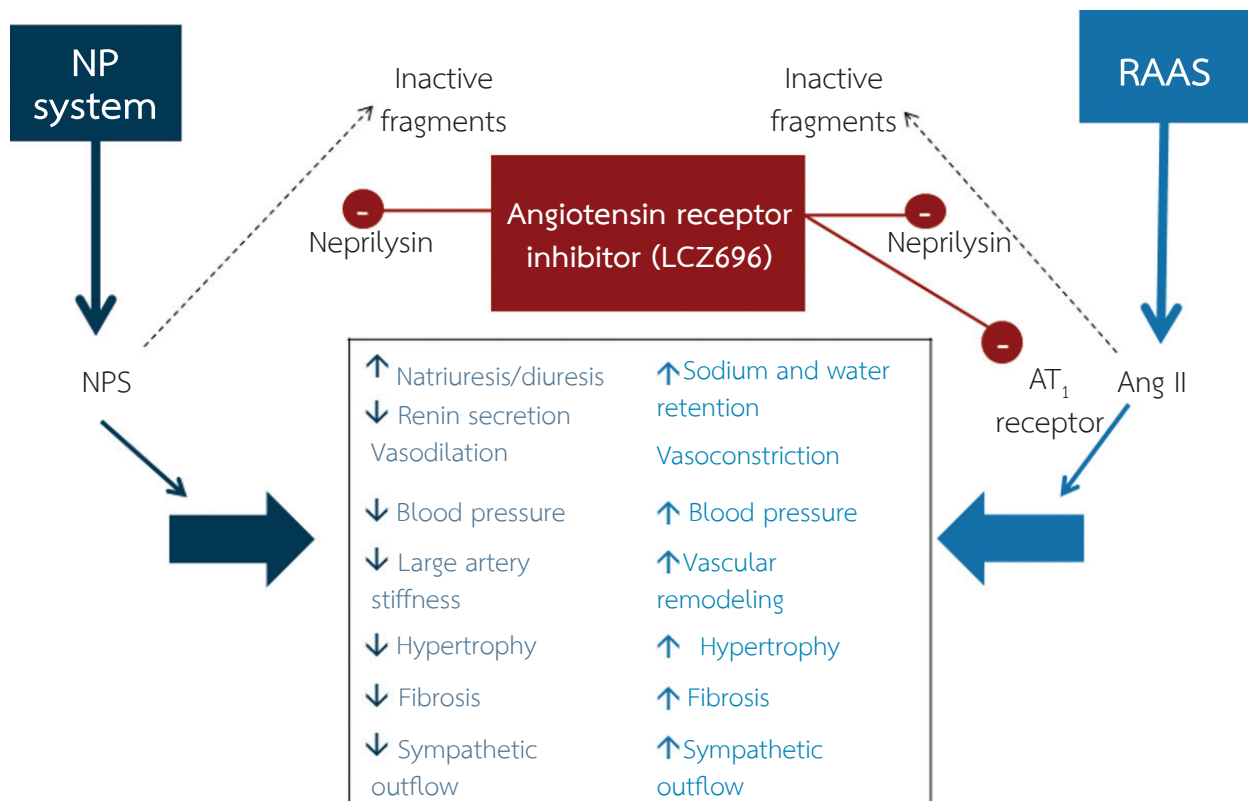
กลไกการออกฤทธิ์ของ sacubitril/valsartan
การศึกษา sacubitril/valsartan ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง
การศึกษาผลการลดความดันโลหิตของ sacubitril/valsartan ในคนเอเชีย
ความปลอดภัยของ sacubitril/valsartan
สรุป

ยาลดความดันโลหิต ที่ใช้กันอยู่อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน รวมถึงที่องค์กรวิชาชีพแนะนำ มีอยู่ด้วยกันเพียง 4 กลุ่มหลัก ได้แก่ beta-blocker, renin-angiotensin aldosterone system (RAAS) blocker, calcium channel blocker และ diuretic เท่านั้น ยากลุ่มอื่นที่ถือเป็นยาเสริม ที่ยังมีใช้ในปัจจุบัน เช่น alpha-blocker, hydralazine, minoxidil ในขณะที่ยาที่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น alpha-methyldopa, reserpine แทบไม่มีการกล่าวถึงใน clinical practice guidelines อีกต่อไป อย่างไรก็ตามภายหลังจากยากลุ่ม angiotensin-receptor blocker (ARB) รวมถึง direct renin inhibitor ออกสู่ท้องตลาดเป็นระยะเวลาไม่นาน ก็ไม่มียาลดความดันโลหิตกลุ่มใหม่อีกเลย ปัจจุบัน aliskiren (direct renin inhibitor) ก็ไม่มีจำหน่ายแล้วในประเทศไทย ยาตัวเดียวในขณะนี้ที่มีการศึกษาทั้งในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง และ ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) คือ sacubitril/valsartan ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มที่เรียกว่า Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor (ARNI) ยังมียาตัวอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ที่อยู่ระหว่างการศึกษามากหลายชนิด ปัจจุบัน sacubitril/valsartan ได้รับข้อบ่งชี้ในการรักษาผู้ป่วย heart failure with reduced ejection fraction เท่านั้น ยังไม่ได้ข้อบ่งชี้ในการรักษาความดันโลหิตสูง แม้ว่าจะมีประสิทธิภาพสูงในการลดความดันโลหิต ในอนาคตเป็นไปได้ว่า sacubitril/valsartan รวมถึงยาอื่น ๆ ในกลุ่มเดียวกัน จะถูกจัดเป็นยารักษาภาวะความดันโลหิตสูงด้วย

กลไกการออกฤทธิ์ของ sacubitril/valsartan

sacubitril/valsartan เป็นยาที่ถูกออกแบบมาอย่างดี โดยรวมโมเลกุลของ neprilysin inhibitor ซึ่งคือ sacubitril เข้ากับ valsartan เป็นโครงสร้างเดียว กลไกการออกฤทธิ์จึงมีทั้งส่วนที่เกิดจาก sacubitril (neprilysin inhibitor) และ valsartan (angiotensin II type I receptor antagonist) sacubitril ยับยั้งการทำงานของ neprilysin แบบจำเพาะเจาะจง ผลที่ตามมาต่อระบบ natriuretic peptide (NP) คือ มีการเพิ่มขึ้นของ natriuretic peptides อย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Brain Natriuretic Peptide (BNP) ผลตามมาก็คือเกิด natriuresis, ลด renin secretion, vasodilation, ลดความดันโลหิต, ลด vascular stiffness, ลด hypertrophy, ลด fibrosis และลด sympathetic outflow ดังนั้น โดยตัวของ sacubitril เองก็ลดความดันโลหิตได้อยู่แล้ว เมื่อรวมกับยา valsartan ซึ่งเป็น angiotensin receptor blocker (ARB) ทำให้ประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตเพิ่มมากขึ้น จากข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว⁽¹⁾ เห็นได้ชัดเจนว่า ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งไม่สามารถทนต่อยานี้ได้เนื่องจากความดันโลหิตที่ลดลงมาก

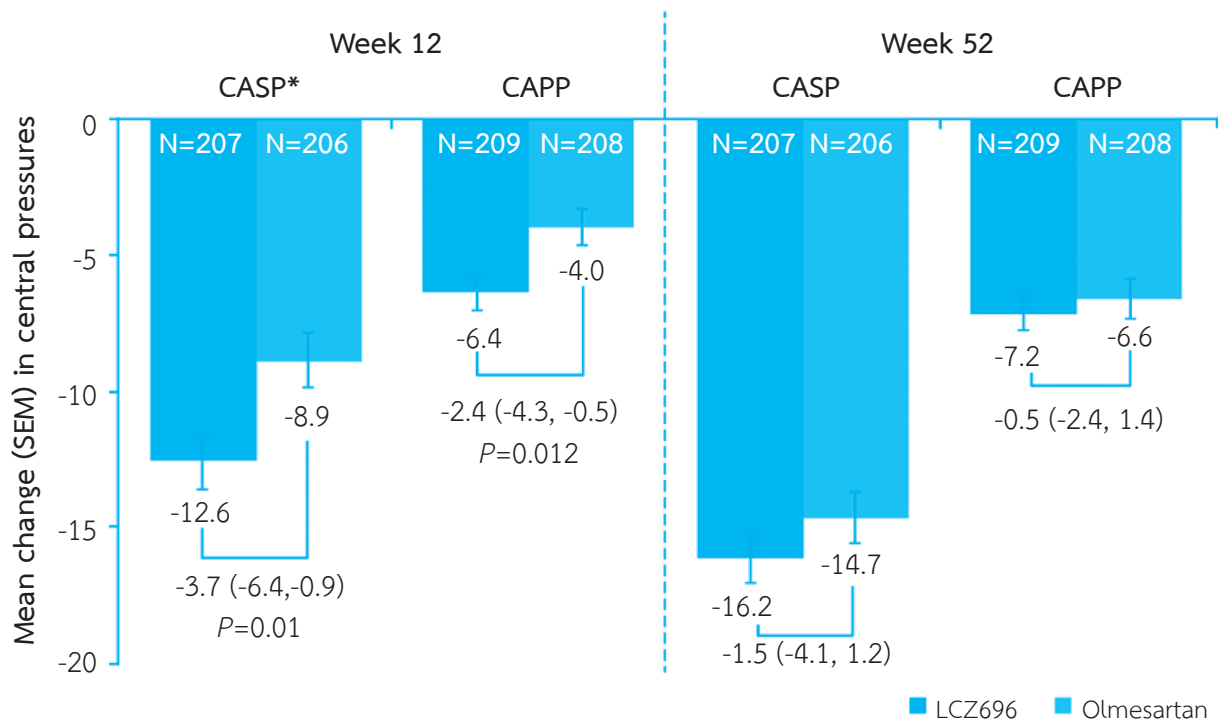
sacubitril/valsartan ขนาด 50, 100 และ 200 มก. ประกอบด้วย sacubitril 24 มก./valsartan 26 มก. sacubitril 49 มก./valsartan 51 มก. และ sacubitril 97 มก./valsartan 103 มก. ตามลำดับ แม้ว่าขนาดยา valsartan จะต่ำกว่าที่ใช้กันทั่วไป แต่ยานี้มี bioavailability สูงกว่า valsartan ทั่วไปเทียบเท่ากับ valsartan 40, 80 และ 160 มก.ตามลำดับ



ภาพที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์และผลดีของ sacubitril/valsartan ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด
ดัดแปลงจาก Mc Murray JJ, et al. N Engl J Med 2014;371: 993-1004

การศึกษา sacubitril/valsartan ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง

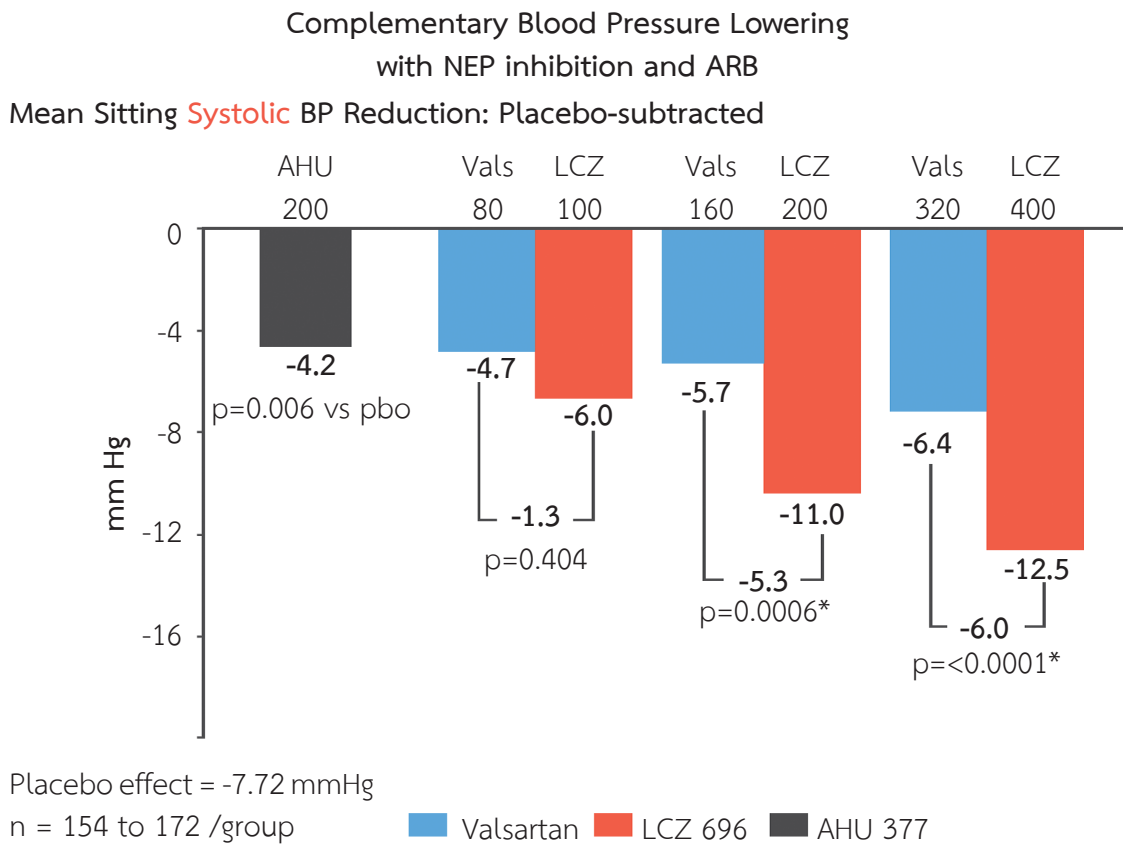
มีการศึกษาที่น่าสนใจชื่อ PARAMETER⁽²⁾ เป็น multicenter randomized double blind ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็นผู้สูงอายุ ที่มีหลอดเลือดแดงค่อนข้างแข็ง และ pulse pressure กว้าง การศึกษานี้นอกจากดูเรื่องประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตแล้ว ยังต้องการดูเรื่องของ vascular stiffness อีกด้วย ผู้เข้าศึกษาจำนวน 454 คน อายุมากกว่า 60 ปี เฉลี่ย อายุ 67.7 ปี ที่มี systolic hypertension ค่าเฉลี่ยของ systolic blood pressure คือ 158.6 มม.ปรอทและค่าเฉลี่ย pulse pressure 69.7 มม.ปรอท แบ่งเป็นสองกลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้ sacubitril/valsartan 200 มก.ต่อวัน อีกกลุ่มได้รับ olmesartan 20 มก.ต่อวัน ซึ่งถือว่าเป็นยา ARB ประสิทธิภาพสูงในการลดความดันโลหิต การศึกษานี้อนุญาตให้ปรับยา amlodipine และ HCTZ ได้เพื่อให้ได้ความดันโลหิตตามเป้าหมาย เมื่อติดตามนาน 12 สัปดาห์พบว่า sacubitril/valsartan สามารถลด central aortic pressure ได้ดีกว่า olmesartan 3.7 มม.ปรอท อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อดู 24 hour ambulatory blood pressure ก็พบว่าลดความดันโลหิตดีกว่า olmesartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งความดันโลหิตในช่วงเวลาหลับ แต่เมื่อติดตามนาน 52 สัปดาห์กลับไม่พบความแตกต่างกัน ซึ่งอาจเป็นผลจากการปรับขนาดยาต่าง ๆ เพื่อให้ได้ความดันโลหิตตามเป้าหมาย อย่างน้อยการศึกษานี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของ sacubitril/valsartan ในการลดความดันโลหิตทั้ง brachial และ central ได้ดีกว่ายาเดิมที่ใช้กัน แต่จะสามารถขยายผลถึง clinical outcomes ได้หรือไม่นั้น จำเป็นต้องทำการศึกษา cardio-vascular outcome trial



ภาพที่ 2 แสดงให้เห็นประสิทธิภาพในการลด central aortic systolic pressure (CASP) และ central aortic pulse pressure (CAPP) ที่ 12 และ 52 สัปดาห์ของ sacubitril/valsartan (LCZ696) เปรียบเทียบกับ olmesartan

ดัดแปลงจาก Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension. The PARAMETER Study. Hypertension 2017;69:411-420.

อีกการศึกษาที่น่าสนใจ โดย Ruilope และคณะ⁽³⁾ ทำการศึกษาในผู้ป่วย mild to moderate hypertension จำนวน 1328 คนโดยแบ่งเป็น 8 กลุ่ม ได้รับ sacubitril/valsartan ขนาด 100, 200 หรือ 400 มก. Valsartan 80, 160 หรือ 320 มก. Sacubitril 200 มก. หรือยาหลอก ติดตามนาน 8 สัปดาห์จำนวน 1215 คน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา sacubitril/valsartan ลดความดันโลหิตได้ดีกว่า valsartan ทั้ง SBP และ DBP โดยประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตแปรผันตามขนาดของ sacubitril/valsartan เมื่อดู ambulatory blood pressure ก็พบเช่นเดียวกันว่า sacubitril/valsartan มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิต รวมถึง pulse pressure ได้ดีกว่า valsartan



ภาพที่ 3 แสดงประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ Sacubitril/Valsartan (LCZ696) เปรียบเทียบกับ Valsartan ในขนาดต่าง ๆ

ดัดแปลงจาก Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. Lancet 2010;375:1255-66.

การศึกษาผลการลดความดันโลหิตของ sacubitril/valsartan ในคนเอเชีย

เป็นที่ทราบกันว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็นคนเอเชียส่วนใหญ่มีลักษณะ salt sensitive hypertension และรับประทานอาหารรสจัด ค่อนข้างเค็ม Kario และคณะ⁽⁴⁾ ได้ทำการศึกษา การใช้ sacubitril/valsartan ในคนเอเชีย ที่ส่วนใหญ่เป็นคนญี่ปุ่น รองลงมาเป็นคนจีน มีความดันโลหิตสูงระดับ mild to moderate หลังจาก wash-out และ placebo run-in แล้วจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือได้รับ sacubitril/valsartan หรือ ยาหลอก sacubitril/valsartan ยังแบ่งย่อยเป็นขนาดต่าง ๆ กัน ได้แก่ 100, 200 และ 400 มก. มีผู้เข้าศึกษา รวม 362 คน ติดตามระยะสั้นเพียง 8 สัปดาห์ พบว่า sacubitril/valsartan ในทุกขนาดสามารถลด SBP,DBP และ pulse pressure ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนั้นยังลด 24-hour ambulatory blood pressure ได้ทั้ง daytime และ nighttime ทั้ง SBD,DBP และ pulse pressure ในทุกขนาดของยา sacubitril/valsartan ซึ่งไม่น่าแปลกใจเนื่องจากการศึกษานี้เปรียบเทียบกับยาหลอก

Wang และคณะ⁽⁵⁾ ทำการศึกษาในคนเอเชีย ที่มี systolic hypertension ความดันโลหิตยังคุมไม่ได้ดีกับ amlodipine 5 มก.ต่อวัน ความดันโลหิตเฉลี่ยก่อนศึกษา 139/86.1 มม.ปรอทโดย 24-hour ambulatory อายุเฉลี่ย 55.4 ปี พบว่า การเพิ่มยา sacubitril/valsartan จะสามารถลดความดันโลหิตได้ดีกว่า amlodipine เพียงอย่างเดียว ดังนั้น combination นี้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการลดความดันโลหิต

ความปลอดภัยของ sacubitril/valsartan⁽⁶⁾

sacubitril/valsartan ถูกดูดซึมได้ดี bioavailability มากกว่าร้อยละ 60 ระดับยาสูงสุดของ sacubitril, LBQ657 (active metabolite ของ sacubitril) และ valsartan ประมาณ 0.5, 2 และ 1.5 ชั่วโมงตามลำดับ โดยมีค่าเฉลี่ยของ half-lives ของ sacubitril, LBQ657 และ valsartan ประมาณ 1.4, 11.5 และ 9.9 ชั่วโมงตามลำดับ โดยทั่วไปในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง แต่การศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจะให้ sacubitril/valsartan วันละครั้งเท่านั้น sacubitril/valsartan สามารถใช้ได้ผู้ป่วยที่มี hepatic impairment ระดับ Child-Pugh Class A และ B นอกจากนั้นสามารถใช้ในผู้ป่วย mild to moderate renal impairment โดยไม่ต้องปรับขนาดยา สิ่งที่ต้องระมัดระวังคือ หากผู้ป่วยพร่องสารน้ำในร่างกาย เช่น ได้รับยาขับปัสสาวะขนาดสูง หรือ เสียสารน้ำ ต้องระมัดระวังการใช้นี้ เช่นเดียวกับ ARB ทั่วไป ยานี้ห้ามใช้ในหญิงมีครรภ์ ผลแทรกซ้อนที่น่ากังวลมากที่สุด ได้แก่ angioedema เนื่องจากผลการยับยั้ง neprilysin ทำให้มี bradykinin เพิ่มขึ้น แต่จากการศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงต่าง ๆ ที่กล่าวมา พบว่าผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ไม่พบ serious adverse events ที่เกี่ยวข้องกับยา และไม่พบ angioedema กล่าวโดยรวมแล้ว ผลแทรกซ้อนจากยา sacubitril/valsartan ก็คล้ายคลึงกับ valsartan ที่ใช้กันแพร่หลาย เนื่องจากมีโมเลกุลของ valsartan อยู่ด้วย เช่น hyperkalemia เป็นต้น หลักการให้ยา sacubitril/valsartan ที่ต้องระวังอย่างมาก คือ ห้ามใช้ร่วมกับ ACE-inhibitor เนื่องจากพบว่าจะเกิด angioedema เพิ่มขึ้น และหากผู้ป่วยเคยได้รับ ACE-inhibitor มาก่อน ต้องหยุด ACE-inhibitor อย่างน้อย 36 ชั่วโมงก่อนเริ่มยานี้ จากการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว⁽⁷⁾ พบว่ามีอุบัติการณ์เกิด angioedema จาก sacubitril/valsartan ต่ำมากคือร้อยละ 0.11 ในช่วง run-in และร้อยละ 0.45 ระหว่างการศึกษา ดังนั้นจึงจัดว่าเป็นยาที่ปลอดภัยชนิดหนึ่ง

สรุป

ในช่วงระยะเวลา 20 ปีที่ผ่านมา นอกจาก direct renin inhibitor แล้ว ก็ไม่มียาลดความดันโลหิตชนิดหรือกลุ่มใหม่อีก อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มเดิมแต่มีโมเลกุลใหม่ อย่าง sacubitril/valsartan จัดว่าเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตได้ดีชนิดหนึ่ง ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ผลแทรกซ้อนน้อยใกล้เคียงกับ ARB ข้อควรระวังที่สำคัญคือห้ามใช้ร่วมกับ ACE-inhibitor อนึ่ง ยา sacubitril/valsartan ยังไม่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในข้อบ่งชี้เพื่อลดความดันโลหิต และยังไม่มี cardiovascular outcome trials ว่าจะดีกว่ายาลดความดันโลหิตกลุ่มเดิมหรือไม่

Reference

1. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2014;371: 993-1004.
2. Williams B, Cockcroft JR, Kario K, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Olmesartan on Central Hemodynamics in the Elderly With Systolic Hypertension. The PARAMETER Study. *Hypertension* 2017;69:411-420.
3. Ruilope LM, Dukat A, Bohm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomized, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet* 2010;375:1255-66.
4. Kario K, Sun N, Chiang FT, Supasyndh O, et al. Efficacy and Safety of LCZ696, a First-in-Class Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor, in Asian Patients with Hypertension. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension* 2014;63:698-705.
5. Wang JG, Yukisada K, Sibulo Jr A, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) add-on to amlodipine in Asian patients with systolic hypertension uncontrolled with amlodipine monotherapy. *Journal of Hypertension* 2017;35(4):877-885.
6. Novartis. Entresto (sacubitril and valsartan) tablets prescribing information. East Hanover, NJ 2015 Jul.
7. Shi V, Senni M, Streejkerk H, et al. Angioedema in heart failure patients treated with sacubitril/valsartan (LCZ696) or enalapril in the PARADIGM-HF study. *International Journal of Cardiology* 2018;264:118-123.

บทที่ 32

Use of combination therapies

สิริสวัสดิ์ คุณานนท์

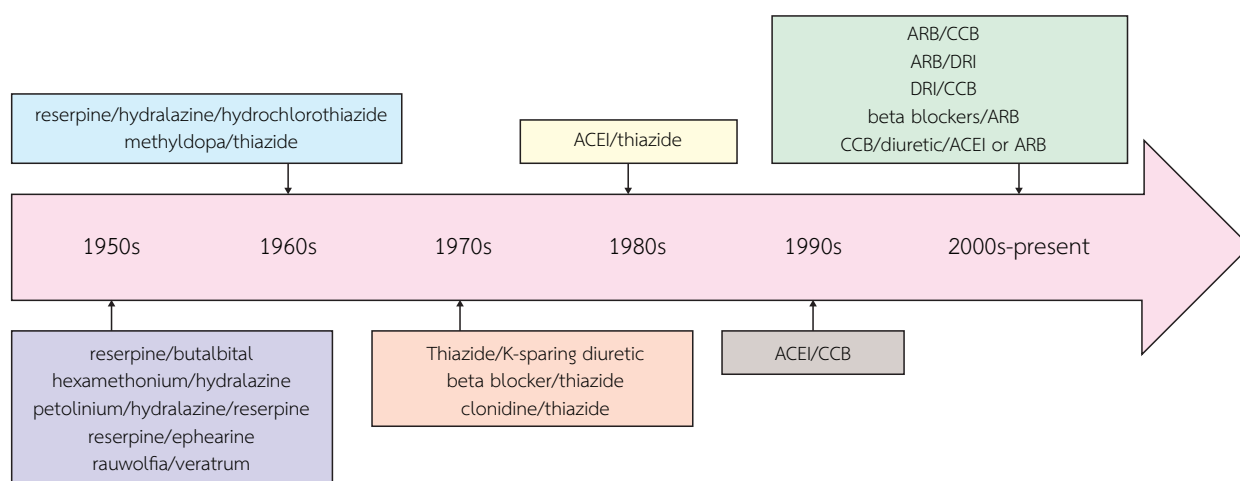
สาขาวิชาความดันโลหิตสูง ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

1. บทนำ
2. เหตุผลของการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิด
(Rationale for combination therapy)
3. Specific combinations
4. ข้อเปรียบเทียบการใช้ยาแบบแยกเม็ดยาหรือใช้ยาผสมหลายชนิดในเม็ดเดียวกัน
(Comparing separate pills vs fixed dose combinations)
5. การเริ่มการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิด
(Initial combination therapy)
6. ยาลดความดันโลหิตแบบ fixed dose combinations ที่มีการผลิต
7. สรุป

1. บทนำ

ความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบบ่อยและเป็นสาเหตุที่สำคัญของโรคหัวใจและหลอดเลือด ถึงแม้ในปัจจุบันจะมียาลดความดันโลหิตหลายกลุ่มแต่จำนวนผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ยังน้อย โดยข้อมูลจาก 90 ประเทศทั่วโลกพบว่า มีเพียงร้อยละ 14 ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ควบคุมความดันโลหิตได้ต่ำกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท (มม.ปรอท)^[1] ในประเทศไทยข้อมูลจากการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 5 พ.ศ.2557 พบว่า ผู้ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงเพียงร้อยละ 29.7 ที่ควบคุมความดันโลหิตได้^[2] และผู้ป่วยมักต้องได้ยามากกว่า 1 ชนิดในการควบคุมความดันโลหิต^[3] ในบทนี้จะกล่าวถึงการรักษาความดันโลหิตสูงด้วยยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิด (combination therapy)

การใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิด สามารถใช้ได้ทั้งแบบแยกเม็ดยาหรือใช้ยาผสมหลายชนิดในเม็ดเดียวกัน (single pill combination (SPC) หรือ fixed-dose combination (FDC)) โดย FDC เริ่มมีใช้ตั้งแต่ช่วงปีคริสต์ทศวรรษ 1950 และหลังจากนั้นมีการผลิตยา FDC หลากหลายชนิด^[4, 5] ตามรูปที่ 1



ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; CCB, calcium channel blocker; ARB, angiotensin receptor blocker; DRI, direct renin inhibitor

รูปที่ 1 ประวัติการผลิตยาลดความดันโลหิตแบบ fixed-dose combination

2. เหตุผลของการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิด (Rationale for combination therapy)

ความดันโลหิตขึ้นกับปริมาณสารน้ำในหลอดเลือด cardiac output และ systemic vascular resistance ซึ่งควบคุมโดยการขับเกลือทางไต sympathetic nervous system และ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ในผู้ที่มีความดันโลหิตสูงมักเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ดังนั้นในการรักษาจึงยากที่จะควบคุมความดันโลหิตด้วยยาที่ออกฤทธิ์ที่ระบบใดระบบหนึ่งเพียงอย่างเดียว^[4] การเลือกใช้ยาลดความดันโลหิต

ร่วมกันมากกว่า 1 ชนิด ถ้าเลือกได้เหมาะสมจะเพิ่มประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิต และ ลดผลข้างเคียงของยาลดความดันโลหิต ดังจะกล่าวในรายละเอียดต่อไปในการใช้ยาลดความดันโลหิตแต่ละกลุ่มร่วมกัน

ในแง่ของประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตนั้น มีการศึกษาแบบ meta-analysis ของการใช้ยาความดันโลหิตกลุ่ม thiazides, beta blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ calcium channel blockers (CCBs) พบว่า การใช้ยา 2 ชนิดร่วมกันในขนาดมาตรฐานมีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตมากกว่าการใช้ยาชนิดเดียวในขนาด 2 เท่าของขนาดมาตรฐาน 5 เท่า^[6]

นอกจากนี้การใช้ยาลดความดันโลหิตร่วมกันหลายชนิดยังลดโอกาสการเกิดผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดเนื่องจากผลข้างเคียงของยาส่วนใหญ่จะพบเมื่อใช้ยาขนาดสูง การใช้ยาหลายชนิดมักใช้ยาในขนาดที่ต่ำกว่าจึงเกิดผลข้างเคียงน้อยกว่า

3. Specific combinations

ยาที่แนะนำให้ใช้ร่วมกัน ได้แก่ RAAS inhibitors/diuretics และ RAAS inhibitors/CCBs

3.1 RAAS inhibitors/diuretics

การใช้ยากกลุ่ม RAAS inhibitors (ACEIs, angiotensin receptor blockers (ARBs)) คู่กับยาขับปัสสาวะ มีผลเพิ่มประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิต เนื่องจากการใช้ยาขับปัสสาวะจะลดปริมาณสารน้ำในหลอดเลือด และกระตุ้น RAAS ซึ่งทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด การคั่งของน้ำและเกลือ ส่งผลให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น การใช้ยากกลุ่ม RAAS inhibitors ร่วมด้วยจะไปแก้ไขผลเสียดังกล่าว นอกจากนี้การใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันจะช่วยลดปัญหาเรื่องโปแตสเซียมผิดปกติได้^[4]

ในการศึกษา PROGRESS (The perindopril protection against recurrent stroke study) พบว่าการใช้ perindopril คู่กับ indapamide เทียบกับการใช้ perindopril อย่างเดียว สามารถลดความดันโลหิตได้ดีกว่า (12/5 vs 5/3 มม.ปรอท) และลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้ร้อยละ 43^[7] นอกจากนี้ในการศึกษา HYVET ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้สูงอายุ พบว่า การให้ยา indapamide และ perindopril เพิ่มเมื่อยังคงควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ สามารถลดความดันโลหิตได้ดี และลดโรคหลอดเลือดสมอง หัวใจวาย การเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุได้^[8]

3.2 RAAS inhibitors/CCBs

การใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันทำให้ประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตดีขึ้น และช่วยลดผลข้างเคียงจากยาได้ การใช้ยากกลุ่ม dihydropyridine CCBs ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นซึ่งยากกลุ่ม RAAS inhibitors สามารถลดปัญหาดังกล่าวเนื่องจากมีฤทธิ์ antisympathetic^[4] นอกจากนี้การใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันยังลดผลข้างเคียงของ CCBs ที่พบบ่อย คือ บวม โดยการบวมเกิดจาก CCBs มีฤทธิ์ขยาย arteriole ทำให้แรงดันที่ capillary เพิ่มขึ้นทำให้น้ำออกมาจากหลอดเลือดทำให้บวม เมื่อให้ RAAS inhibitors ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดดำจึงทำให้แรงดันใน capillary ไม่เพิ่ม การบวมจึงลดลง^[9]

ประโยชน์ของการใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกัน ได้รับการพิสูจน์จากการศึกษา ACCOMPLISH (the Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension) ซึ่งเป็นการศึกษาในประชากรที่มีความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง จำนวน 11,562 คน ได้รับการแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มหนึ่งได้ยา benazepril และ amlodipine อีกกลุ่มได้ยา benazepril และ hydrochlorothiazide เดิมตั้งใจศึกษาเป็นเวลา 5 ปี แต่ทางผู้วิจัยได้สิ้นสุดการศึกษาที่ 39 เดือน เนื่องจากพบว่าทั้ง 2 กลุ่มลดความดันโลหิตได้ไม่ต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้ benazepril และ amlodipine ลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่า^[10] นอกจากนี้การใช้ RAAS inhibitors ร่วมกับ nondihydropyridine CCBs ยังช่วยเสริมฤทธิ์การลด proteinuria สำหรับการรักษากลุ่มอื่นๆร่วมกัน มีข้อมูลดังนี้

3.3 Thiazide diuretics/potassium sparing diuretics

การใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันมีฤทธิ์ลดความดันโลหิตดีกว่าการให้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงตัวเดียว^[11] และทำให้ปัญหาเรื่องโปแตสเซียมต่ำที่เกิดจากยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ลดลง

3.4 CCBs/diuretics

การใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันมีผลลดความดันโลหิตเพิ่มขึ้นได้บ้าง เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกัน กล่าวคือ CCB มีฤทธิ์เพิ่มการขับโซเดียมทางไตได้บ้าง และ เมื่อใช้ระยะยาวยาทั้ง 2 กลุ่มมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดเหมือนกัน นอกจากนี้การใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันไม่ช่วยลดผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิด แต่อย่างไรก็ตามมีการศึกษาประสิทธิภาพของยา 2 กลุ่มนี้ ในการศึกษา VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) โดยเป็นการศึกษาในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด เปรียบเทียบการให้ยา valsartan หรือ amlodipine ร่วมกับ HCTZ ถ้ายังคุมความดันโลหิตไม่ได้ พบว่าทั้ง 2 กลุ่มเกิดโรคหัวใจไม่ต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้ amlodipine ลดความดันโลหิตได้ดีกว่าโดยเฉพาะช่วงแรกของการศึกษา^[12]

3.5 Beta blockers/diuretics

การใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันช่วยลดความดันโลหิตได้ดี เนื่องจาก beta blockers มีฤทธิ์ลดการหลั่ง renin ซึ่งเป็นการต้านฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะที่กระตุ้น RAAS แต่อย่างไรก็ตามการใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันมีผลเพิ่มระดับน้ำตาล อาการอ่อนเพลีย และมีปัญหาเรื่องสมรรถภาพทางเพศ^[4]

3.6 CCBs/beta blockers

การใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกันสามารถลดความดันโลหิตได้ดี การใช้ dihydropyridine CCBs ร่วมกับ beta blocker มีการออกฤทธิ์เสริมฤทธิ์กัน โดย dihydropyridine CCBs สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดจาก beta blockers กระตุ้น alpha adrenergic receptor และ beta blockers สามารถต้านฤทธิ์การกระตุ้น sympathetic nervous system ของ CCBs ได้^[13] แต่ต้องพึงระวังการใช้ beta blocker ร่วมกับ nondihydropyridine CCB เนื่องจากอาจมีปัญหาหัวใจเต้นช้า

3.7 ACEIs/ARBs

ปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้ยา 2 กลุ่มนี้ร่วมกัน เนื่องจากเพิ่มประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตเพียงเล็กน้อย แต่พบผลข้างเคียงเพิ่มขึ้น ดังในการศึกษา ONTARGET (the Ongoing Telmisartan Alone or in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) พบว่าการให้ยา telmisartan คู่กับ ramipril ทำให้การทำงานของไตลดลงมากกว่า ได้รับการล้างไตมากกว่าการให้ยาโดยยาหนึ่งเพียงตัวเดียว^[14]

4. ข้อเปรียบเทียบการใช้ยาแบบแยกเม็ดยาหรือใช้ยาผสมหลายชนิดในเม็ดเดียวกัน (Comparing separate pills vs fixed dose combinations)

การใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 สามารถใช้ได้ทั้งแบบแยกเม็ดหรือใช้แบบ FDC โดยสรุป FDC มีข้อดีที่เหนือกว่าการใช้ยาแบบแยกเม็ดดังนี้^[15]

- ลดขั้นตอนในการรักษาและปรับเพิ่มยา ทำให้ควบคุมความดันโลหิตได้ง่ายขึ้น
- ลดจำนวนเม็ดยา ทำให้ผู้ป่วยรับประทานยาสม่ำเสมอ (adherence) ซึ่งการรับประทานยาลดความดันโลหิตสม่ำเสมอมีความสำคัญมากที่จะทำให้การรักษาความดันโลหิตสูงมีประสิทธิภาพ มีข้อมูลพบว่าเมื่อผู้ป่วยได้ยาลดความดันโลหิตหลายชนิด จะมีอัตราส่วนของผู้ที่รับประทานยาครบร้อยละ 77.2, 69.7, 62.9 และ 55.5 เมื่อได้ยา 1, 2, 3 และ 4 ชนิด ตามลำดับ^[16] จาก meta-analysis พบว่าการใช้ยา FDC มี adherence ดีขึ้นประมาณร้อยละ 20 เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาแบบแยกเม็ด^[17-19]

อย่างไรก็ตาม ทั้ง 2 วิธี ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของประสิทธิภาพในการควบคุมความดันโลหิต และการเกิดผลข้างเคียงของยา^[18]

5. การเริ่มการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิด (Initial combination therapy)

ในแนวทางการรักษาความดันโลหิตสูงในระยะแรกยังแนะนำให้การรักษาแบบ stepwise คือ การเริ่มยา 1 ชนิดและเพิ่มยาเมื่อยังควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ เริ่มมีคำแนะนำในการเริ่มรักษาด้วย combination therapy เมื่อปีคริสต์ศักราช 1997 ในแนวทางการรักษาความดันโลหิตสูง JNC VI โดยแนะนำให้เริ่มในผู้ป่วยที่ความดันโลหิตมากกว่า 200/120 มม.ปรอท^[20] ปัจจุบันมีข้อมูลมากขึ้นว่าการเริ่มรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิดมีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตดีกว่า ควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายมากกว่า โดยไม่เพิ่มผลข้างเคียงจนต้องหยุดยา^[21] และปัจจุบันการใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิด รวมถึงการใช้ fixed dose combinations ได้รับการยอมรับจากหลายสมาคมวิชาชีพทั่วโลก ดังสรุปในตารางที่ 1 และเมื่อเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2563 องค์การอนามัยโลกได้เพิ่ม ยาลดความดันโลหิตชนิด fixed dose combinations เข้าใน list of essential medications โดย combinations และตัวแทนยาจากแต่ละกลุ่ม ดังนี้ ACEI/CCB (lisinopril/amlodipine) ACEI/diuretic (lisinopril/hydrochlorothiazide) ARB/CCB (telmisartan/amlodipine) ARB/diuretic (telmisartan/ hydrochlorothiazide)^[22] โดยพิจารณาเลือกจากข้อมูลทางวิชาการ การมีใช้แพร่หลายทั่วโลก การเข้าถึงยา

ตารางที่ 1 คำแนะนำในการใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิด

	ACC/AHA 2017 ^[23]	ESC/ESH 2018 ^[24]	THS 2019 ^[25]	WHO HEARTS ^[15]	ISH 2020 ^[26]
ใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิดเมื่อใช้ยาลดความดันโลหิต 1 ชนิดแล้วควบคุมไม่ได้	✓	✓	✓	✓	✓
เริ่มยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิดในผู้ป่วยทุกราย	✓*	✓**	✓***	✓	✓
แนะนำให้ใช้ FDC		✓	✓	✓	✓

*เริ่มในผู้ป่วยทุกรายที่มีความดันโลหิตตั้งแต่ 140/90 มม.ปรอท

**พิจารณาเริ่มยา 1 ชนิดในผู้ป่วยที่ความเสี่ยงต่ำ (SBP < 150 มม.ปรอท) หรือ อายุมากกว่า 80 ปี หรือ ผู้สูงอายุที่สุขภาพไม่แข็งแรง

***พิจารณาเริ่มยา 1 ชนิดในผู้ป่วยที่ความเสี่ยงต่ำ ผู้ที่มีความดันโลหิตเริ่มต้นไม่สูงมาก(140-149/90-99 มม.ปรอท) หรือ ผู้สูงอายุที่สุขภาพไม่แข็งแรง

6. ยาลดความดันโลหิตแบบ fixed dose combinations ที่มีการผลิต

ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รายชื่อยาลดความดันโลหิตแบบ fixed dose combinations^[27, 28]

ACEIs/diuretics	benazepril/HCTZ captopril/HCTZ cilazapril/HCTZ enalapril/HCTZ fosinopril/HCTZ lisinopril/HCTZ moexipril/HCTZ quinapril/HCTZ ramipril/HCTZ zofenopril/HCTZ perindopril/indapamide* ramipril/piretanide

ตารางที่ 2 รายชื่อยาลดความดันโลหิตแบบ fixed dose combinations^[27, 28] (ต่อ)

ARBs/diuretics	candesartan/HCTZ* eprosartan/HCTZ* fimasartan/HCTZ irbesartan/HCTZ* losartan/HCTZ* olmesartan/HCTZ* telmisartan/HCTZ* valsartan/HCTZ* azilsartan/chlorthalidone*
ACEIs/CCBs	benazepril/amlodipine* enalapril/amlodipine lisinopril/amlodipine perindopril/amlodipine* ramipril/amlodipine ramipril/felodipine enalapril/lercarnidipine delapril/manidipine enalapril/nitrendipine enalapril/diltiazem trandolopril/verapamil
ARBs/CCBs	candesartan/amlodipine* irbesartan/amlodipine losartan/amlodipine* olmesartan/amlodipine* telmisartan/amlodipine* valsartan/amlodipine* valsartan/lercarnidipine telmisartan/nifedipine SR
Potassium-sparing diuretics/HCTZ	amiloride/HCTZ* triamterene/HCTZ spironolactone/HCTZ
Beta blockers/ARBs	nebivolol/valsartan

ตารางที่ 2 รายชื่อยาลดความดันโลหิตแบบ fixed dose combinations^[27, 28] (ต่อ)

Beta blockers/diuretics	nadolol/bendroflumethiazide atenolol/chlorthalidone bisoprolol/chlorthalidone oxprenolol/chlorthalidone pindolol/clopamide atenolol/HCTZ bisoprolol/HCTZ* metoprolol/HCTZ propranolol/HCTZ timolol/HCTZ
Beta blockers/CCBs	atenolol/nifedipine metoprolol/felodipine
Central alpha-2 agonist/diuretics	methyldopa/HCTZ
ACEIs/CCBs/diuretics	perindopril/amlodipine/indapamide*
ARBs/CCBs/diuretics	olmesartan/amlodipine/HCTZ telmisartan/amlodipine/HCTZ valsartan/amlodipine/HCTZ*

HCTZ, hydrochlorothiazide; *ยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย

7. สรุป

ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงส่วนใหญ่ต้องได้ยามากกว่า 1 ชนิดในการรักษาความดันโลหิตสูงให้ได้ตามเป้าหมาย การเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่า 1 ชนิด (combination therapy) ที่เหมาะสม จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิต และช่วยลดผลข้างเคียงของยาลดความดันโลหิต โดยสามารถใช้ได้ทั้งแบบแยกเม็ด หรือ ใช้อย่างผสมหลายชนิดในเม็ดเดียวกัน (fixed-dose combination, FDC) โดย FDC จะช่วยเพิ่มความสม่ำเสมอในการรับประทานยา เนื่องจากมีจำนวนเม็ดยาน้อยกว่า

References

1. Mills K, Bundy J, Kelly T, Reed J, Kearney P, Reynolds K, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: A systematic analysis of population-based studies from 90 countries. *Circulation* 2016;134:441-50.
2. วิชัย เอกพลากร. รายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 5 พ.ศ. 2557. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข. นนทบุรี. 2557.
3. Sica D. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: The cycle repeats. *Drugs*. 2002;62:443-62.

4. Gradman A, Basile J, Carter B, Bakris G. Combination therapy in hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2010;4:90-8.
5. Yamout H, Bakris G. Use of combination therapies. In *Hypertension: A companion to Braunwald's heart disease*. 3rd ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018. p. 261-7.
6. Wald D, Law M, Morris J, Bestwick J, Wald N. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: Meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009; 122:290-300.
7. PROGRESS collaborative group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033-41.
8. Beckett N, Peters R, Fletcher A, Staessen J, Liu L, Dumitrascu D, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years or older. *N Eng J Med.* 2008;358:1887-98.
9. de la Sierra A. Mitigation of calcium channel blocker-related oedema in hypertension by antagonists of renin-angiotension system. *J Hum Hypertens.* 2009;23:503-11.
10. Jamerson K, Weber M, Bakris G, Dahlof B, Shi V, Hester A, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2008;359:2417-28.
11. Brown M, Williams B, Morant S, Webb D, Caulfield M, Cruickshank J, et al. Effect of amiloride, or amiloride plus hydrochlorothiazide, versus hydrochlorothiazide on glucose tolerance and blood pressure (PATHWAY-3): a parallel-group, double-blind randomised phase 4 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:136-47.
12. Julius S, Kjeldsen S, Weber M, Brunner H, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet.* 2004;363:2022-31.
13. Haria M, Plosker G, Markham A. Felodipine/metoprolol: A review of the fixed dose controlled release formulation in the management of essential hypertension. *Drugs.* 2000;59:141-57.
14. Mann J, Schmieder R, McQueen M, Dyal L, Schumacher H. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372:547-53.
15. HEARTS Technical package for cardiovascular disease management in primary health care: evidence-based treatment protocols. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/NMH/NVI/18.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
16. Fung V, Huang J, Brand R, Newhouse J, Hsu J. Hypertension treatment in a Medicare population: Adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther.* 2007;29:972-84.
17. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F. Fixed-dose combinations improve medication compliance: A meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120:713-19.
18. Gupta A, Arshad S, Poulter N. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: A meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55:399-407.
19. Mallat S, Tanios B, Itani H, Lotfi T, Akl E. Free versus fixed combination antihypertensive therapy for essential arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2016;11: e0161285.
20. The sixth report of Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157:2413-46.

21. Salam A, Kanukula R, Atkins E, Wang X, Islam S, Kishore S, et al. Efficacy and safety of dual combination therapy of blood pressure-lowering drugs as initial treatment for hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2019;37:1768-74.
22. World Health Organization. World Health Organization Model List of Essential Medicines: 21st List 2019. Geneva: World Health Organization; 2019.
23. Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey D, Collins K, Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:e127-248.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36:1953-2041.
25. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562. เชียงใหม่: ทริค จังก์; 2562.
26. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan N, Poulter N, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020;38:982-1004.
27. Pimenta E, Oparil S. Fixed combination in the management of hypertension: patients perspective and rationale for development and utility of the olmesartan-amlodipine combination. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:653-64.
28. Burnier M. Antihypertensive combination treatment: State of the art. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17:51.

บทที่ 33

Device Therapy for Hypertension

ณัฐวุฒิ วงษ์ประภารัตน์
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

Renal denervation (RDN)
สรุป

Renal denervation (RDN)

สรีรวิทยา: sympathetic nervous system เป็นตัวควบคุมการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ ซึ่งในหลอดเลือดไตจะมี central sympathetic activity ซึ่งจะรับและส่งสัญญาณกลับไปที่ยอดไขสันหลังในภาวะที่มีการทำงานของ sympathetic activity ที่เยอะเกินไป ทำให้เกิดความภาวะความดันโลหิตสูงซึ่งมีการพัฒนาการใช้การคลื่นเสียงวิทยุทำให้เกิดความร้อนที่หลอดเลือดที่ไตก็จะสามารถลดการทำงานของ sympathetic activity ลงได้

การวัดการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ: ระบบประสาทอัตโนมัติสามารถทำการวัดได้สองวิธี

1. การตรวจสัญญาณ central sympathetic activity โดยตรงซึ่งจะตรวจคลื่นสัญญาณ muscle central sympathetic nerve activity (MSNA) ของระบบประสาทอัตโนมัติโดยใช้ microneurography
2. การใส่สาย catheter เข้าไปเก็บ Norepinephrine spill over

Smith และ คณะ¹ ได้ทำการตรวจค่า MSNA ในภาวะความดันโลหิตสูงชนิดต่าง ๆ เช่น white coat hypertension, essential hypertension, hypertension with left ventricular hypertrophy พบว่ามีการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติที่สูงขึ้นในภาวะความดันโลหิตสูงที่ต่างชนิดกัน

การทำ Renal denervation: เป็นการใช้คลื่นความถี่เสียงวิทยุ (radio-frequency) ผ่านสาย catheter ที่จะสอดเข้าไปผ่านทางขาหนีบ เข้าไปที่ หลอดเลือดไต ที่มี afferent and efferent of sympathetic nerve และทำการจี้หลอดเลือดทั้งสองข้างเพื่อ ทำลาย afferent and efferent of sympathetic nerve และทำให้เกิดการลดการส่งผ่าน sympathetic activity ของกลับไปที่ยอด

ผลการศึกษาการใช้ renal denervation ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูง: Schlaich และคณะ² ได้ทำการ ศึกษาการใช้ในคนไข้ อายุ 59 ปีที่มีความภาวะความดันโลหิตสูงและทานยาประมาณ 7 ตัวพบว่า เมื่อให้การรักษา renal denervation เมื่อติดตามไปจะพบว่าคลื่นสัญญาณ muscle central sympathetic nerve activity (MSNA) ค่า MSNA มีการลดลงอย่างมีนัยยะสำคัญที่ 27 % ในหนึ่งเดือนและ 66% ที่หนึ่งปีและเมื่อติดตามค่า total norepinephrine spill over พบว่า NE spillover มีการลดลง 42% ที่หนึ่งเดือน

Krum และคณะ³ ได้ทำการศึกษาลักษณะ proof-of-concept การใช้ renal denervation ในคนไข้ที่มีความภาวะความดันโลหิตสูง 50 ราย พบว่า ระดับค่าความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure) ลดลง 22 มิลลิเมตรปรอทที่ 6 เดือนและ 27 มิลลิเมตรปรอทที่ 1 ปี การศึกษานี้ได้ทำการศึกษาต่อเนื่องและเพิ่มเติมจำนวนคนไข้เป็น 153 ราย (Symplicity HTN-1 investigators)⁴ เมื่อติดตามการรักษาพบว่าการใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงสามารถที่จะลดความดันโลหิตโดยเฉลี่ยที่ 32 มิลลิเมตรปรอทที่ 2 ปี

Symplicity HTN-2 investigators⁵ ได้ทำการศึกษาแบบ randomized controlled trial การใช้ renal denervation ในคนไข้ที่มีความภาวะความดันโลหิตสูง 190 รายพบว่า ระดับค่าความดันโลหิตตัวบนลดลง 32 มิลลิเมตรปรอทที่ 6 เดือน

ผู้เขียนและคณะ⁶ ได้ทำการศึกษาการใช้ renal denervation ในคนไข้คนไทยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงแบบ resistant hypertension ในระหว่างปี 2012 พบว่าระดับค่าความดันโลหิตตัวบนลดลง 35 มิลลิเมตรปรอทที่ 3 เดือน

ผลการศึกษาการใช้ renal denervation ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงแบบ sham controlled:

Symlicity HTN-3 investigators⁷ ได้ทำการศึกษาแบบ randomized, blinded, sham controlled trial การใช้ renal denervation ในคนไข้ที่มีความภาวะความดันโลหิตสูง 535 รายโดยคนไข้ sham controlled จะได้รับการทำหัตถการการฉีดยาหลอดเลือดไต แต่ไม่ได้ทำ renal denervation พบว่าคนไข้กลุ่ม renal denervation ระดับค่าความดันโลหิตตัวบนลดลง 14.1 มิลลิเมตรปรอทที่ 6 เดือน แต่อย่างไรก็ดีคนไข้กลุ่ม sham controlled ระดับค่าความดันโลหิตตัวบนลดลง 11.7 มิลลิเมตรปรอทที่ 6 เดือน ทำให้ความแตกต่างของการลดค่าความดันโลหิตตัวบนระหว่าง 2 กลุ่มไม่มีนัยยะสำคัญ

จากผลการศึกษาทำให้ European Society of Cardiology⁸ ให้คำแนะนำการใช้ renal denervation ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงในคนไข้ทั่วไป (routine treatment of hypertension) เป็น class III

การประเมินความถูกต้องเหมาะสมของข้อมูลหลักฐาน (critical appraisal) ของการศึกษา Symlicity HTN-3: อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มีข้อจำกัดที่อาจจะมีผลต่อการนำไปใช้ อาทิเช่นการศึกษานี้เป็นการเปรียบเทียบการใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงซึ่งภาวะความดันโลหิตสูงมีปัจจัยหลายอย่างที่อาจส่งผลกระทบต่อระดับความดันโลหิต เช่นการปรับยา antihypertensive drugs ซึ่งหากไปดูในรายละเอียดของการศึกษาพบว่ามีคนไข้ 211 คน (41%) มีการเปลี่ยนแปลงของการใช้ยาความดันโลหิตระหว่างการศึกษาค่ะ คนไข้ที่เชื้อชาติต่างกันก็อาจจะมีผลต่อการตอบสนองการลดลงของระดับความดันโลหิต โดยคนไข้ African-American จะมีการตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีเท่ากับคนไข้เชื้อชาติอื่น การศึกษานี้มีคนไข้ African-American เกือบหนึ่งในสี่ของประชากร เทคนิคการทำหัตถการก็มีผลต่อผลลัพธ์การรักษาโดยพบว่า ความเชี่ยวชาญของแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการทำ renal denervation มีผลต่อผลลัพธ์ของการรักษา โดยจำนวนการเข้าไปฉีดยาหลอดเลือดไตที่มีผลต่อการลดความดันโลหิต เพราะการฉีดยาหลอดเลือดไตวัตถุประสงค์เพื่อ ทำลาย afferent and efferent of sympathetic nerve และทำให้เกิดการลดการส่งผ่าน sympathetic activity ของกลับไปที่สมองโดยพบว่าหากมีการที่มีการฉีดยาหลอดเลือดไตมากกว่า 14 ครั้งต่อข้าง ก็จะมีผลต่อการลดความดันที่ดีแต่หากจำนวนการฉีดยาหลอดเลือดไตน้อยกว่า 9 ครั้งต่อข้างก็จะไม่มีผลต่อการลดความดันโลหิต อีกทั้งตำแหน่งของการฉีดยาก็มีความสำคัญเพราะเส้นประสาทอัตโนมัติ (afferent and efferent of sympathetic nerve) จะอยู่ใกล้กับ lumen ของหลอดเลือดมากกว่าที่ตรงส่วนปลายหรือที่เส้นแขนงของหลอดเลือด ซึ่งความเชี่ยวชาญของแพทย์ที่ทำหัตถการก็จะส่งผลกระทบต่อผลลัพธ์ของการรักษาดังที่กล่าวข้างต้น อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้มีแพทย์ผู้ทำเกือบครึ่งหนึ่งที่มีประสบการณ์การทำ renal denervation มาเพียงหนึ่งถึงสองครั้งเท่านั้น

ผลการศึกษาการใช้ renal denervation ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงแบบ sham controlled หลังการศึกษา Symlicity HTN-3: จากข้อจำกัดที่พบในการศึกษา Symlicity HTN-3 จึงได้มีการทำการศึกษาใหม่ว่า renal denervation มีผลต่อการลดลงของความดันโลหิตเทียบกับ sham controlled หรือไม่ โดยพยายามควบคุมข้อจำกัดจากที่ได้เรียนรู้ในการศึกษาดังที่ได้กล่าวข้างต้นทั้งเทคนิคการทำและลักษณะประชากรที่เข้าร่วมรวมถึงการควบคุมการใช้ยารักษาภาวะความดันโลหิตสูงโดยการศึกษาแรกคือ SPYRAL HTN-OFF MED⁹ การศึกษานี้ทำในประชากร mild-moderate hypertension อายุ 20 ถึง 80 ปี มีจำนวนคนไข้ 80 คนโดยคนไข้จะได้รับการหยุดยาความดันโลหิตสูงเป็นเวลา 4 สัปดาห์และประเมินค่าความดันโลหิตหากค่าความดันโลหิตมากกว่า 180 มิลลิเมตรปรอทก็จะถูกตัดออกจากการศึกษา โดยคนไข้ที่มีความดันอยู่ระดับ 140 ถึง 170 มิลลิเมตรปรอทจะได้เข้ารับการศึกษาค่ะ โดยจะใช้เวลาอีก 4 สัปดาห์เพื่อติดตามให้แน่ใจว่ายารักษาความดันโลหิตสูงสามารถหยุดได้

โดยไม่เกิดอันตราย คนไข้จะได้รับการแบ่งเป็นสองกลุ่ม randomized ระหว่าง renal denervation และ sham controlled โดยระหว่างการศึกษาจะมีการตรวจเช็คระดับยาในเลือดเพื่อให้แน่ใจว่าคนไข้ไม่ได้ไปกลับปรับยาความดันโลหิต การศึกษานี้พบว่าเมื่อติดตามไปที่สามเดือนคนไข้ในกลุ่ม renal denervation ระดับความดันโลหิตตัวบนลดลง 5.5 มิลลิเมตรปรอท ในขณะที่กลุ่ม sham controlled ระดับความดันโลหิตตัวบนลดลงเพียง 0.5 มิลลิเมตรปรอท ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญ การศึกษานี้พิสูจน์ว่า renal denervation มีผลต่อการลดลงของความดันโลหิตเทียบกับ sham controlled ได้จริง

การศึกษาต่อมา คือ SPYRAL HTN-ON MED¹⁰ การศึกษานี้ทำในประชากรอายุ 20 ถึง 80 ปี ที่มีความภาวะความดันโลหิตสูงและทานยาประมาณ 1-3 ตัว มีจำนวนคนไข้ 80 คนโดยคนไข้จะได้รับการรักษาความดันโลหิตสูงในระดับที่คงที่เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ให้แน่ใจว่าสามารถใช้การรักษาความดันโลหิตสูงขนาดเดิมได้โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลง คนไข้จะได้รับการแบ่งเป็นสองกลุ่ม randomized ระหว่าง renal denervation และ sham controlled โดยระหว่างการศึกษาจะมีการตรวจเช็คระดับยาในเลือดและปัสสาวะเพื่อให้แน่ใจว่าคนไข้ไม่ได้ไปกลับปรับยาความดันโลหิตเพิ่มเติม การศึกษานี้พบว่าเมื่อติดตามไปที่ 6 เดือนคนไข้ในกลุ่ม renal denervation ระดับความดันโลหิตตัวบนลดลง 9 มิลลิเมตรปรอท ในขณะที่กลุ่ม sham controlled ระดับความดันโลหิตตัวบนลดลงเพียง 1.6 มิลลิเมตรปรอทซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญ

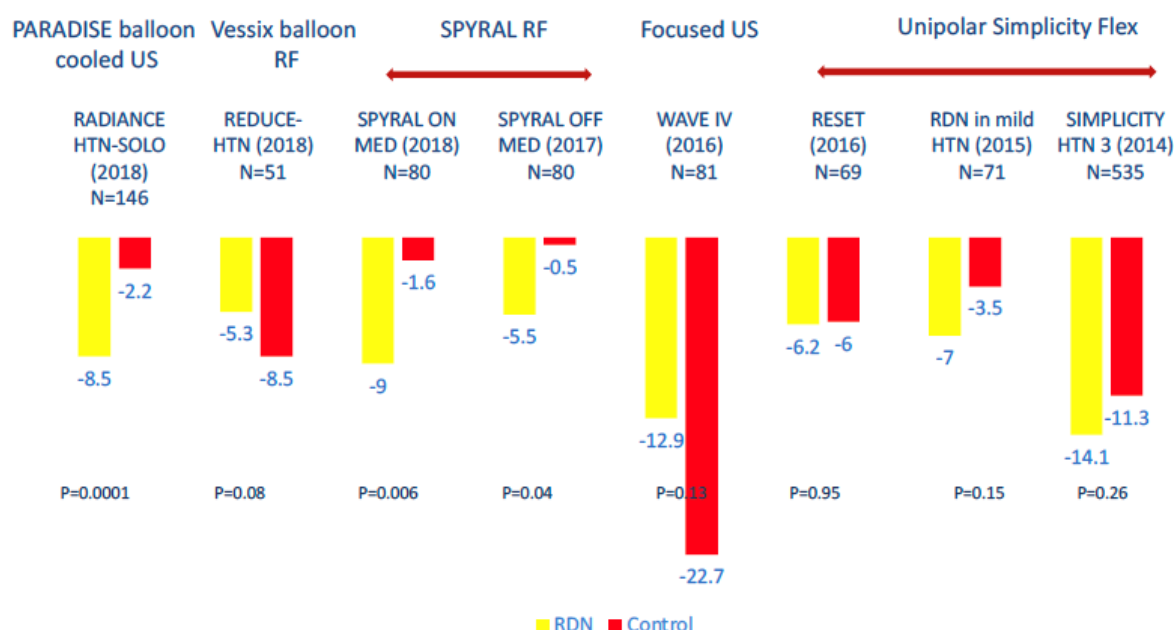
ผลการศึกษาการใช้ renal denervation ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงโดยใช้อุปกรณ์ที่ไม่ใช้คลื่นความถี่เสียงวิทยุ (non-radiofrequency ablation): Azizi และคณะ¹¹ ได้ทำการศึกษาแบบ randomized, blinded, sham controlled trial การใช้ renal denervation โดยใช้อุปกรณ์คลื่นความถี่เสียงอัลตราซาวด์ในหลอดเลือด endovascular ultrasound ในคนไข้ที่มีความภาวะความดันโลหิตสูง 146 ราย พบว่าคนไข้ในกลุ่ม renal denervation ระดับค่าความดันโลหิตตัวบนลดลง 8.5 มิลลิเมตรปรอทที่ 6 เดือน ในขณะที่กลุ่ม sham controlled ระดับความดันโลหิตตัวบนลดลงเพียง 2.2 มิลลิเมตรปรอทซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญ

Mahfoud และคณะ¹² ได้ทำการศึกษาแบบ multicenter, open labeled trial การใช้ renal denervation โดยใช้อุปกรณ์ the Peregrine System Infusion Catheter เพื่อทำ alcohol-mediated renal denervation ในคนไข้ที่มีความภาวะความดันโลหิตสูง 45 ราย พบว่า ระดับค่าความดันโลหิตตัวบนลดลง 11 มิลลิเมตรปรอทที่ 6 เดือน

ผลการศึกษาการใช้ renal denervation ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงใน Global SYMPPLICITY registry: Global SYMPPLICITY registry¹³ ได้รายงานผลการใช้ renal denervation ในคนไข้ที่มีความภาวะความดันโลหิตสูง 2237 รายใน 196 ประเทศทั่วโลก เมื่อติดตามไปที่ 3 ปี พบว่าระดับค่าความดันโลหิตตัวบนลดลง 16 มิลลิเมตรปรอท และผลการรักษาก็มีผลในกลุ่มเสี่ยงต่าง ๆ อาทิเช่น อายุ >65, isolated hypertension, atrial fibrillation, diabetes ที่ดีเหมือนกัน¹⁴

ข้อคิดเห็นของการใช้ renal denervation จาก Asia Renal Denervation Consortium:

ผู้เขียนและคณะผู้เชี่ยวชาญการทำ renal denervation ในเอเชีย¹⁵ อาทิเช่น ฮองกง ญี่ปุ่น เกาหลี มาเลเซีย สิงคโปร์ ไต้หวัน เวียดนามและไทย ได้ร่วมกันจัดประชุมและแสดงความคิดเห็นและผลลัพธ์ของการรักษา renal denervation ในคนไข้ความดันโลหิตสูงในเอเชีย พบว่าคนเอเชียจะมีความแตกต่างจากเชื้อชาติอื่น อาทิเช่น อัตรา



ภาพที่ 1 ผลการศึกษาการใช้ renal denervation ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงแบบ sham controlled

การเกิดภาวะสมองขาดเลือด (stroke) จะพบได้บ่อยกว่าอัตราการเกิดหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) ในคนเอเชีย ในขณะที่เชื้อชาติอื่นจะพบอัตราการเกิดหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) มากกว่าอัตราการเกิดภาวะสมองขาดเลือด (stroke)

ภาวะ masked hypertension อาทิเช่น morning hypertension และ nocturnal hypertension ก็พบในคนเอเชียมากกว่าในคนเชื้อชาติ Caucasian การศึกษา Symplicity HTN-J¹⁶ การลดลงของระดับความดันโลหิตตัวบนที่ติดตามต่อเนื่อง (ambulatory systolic blood pressure) จะลดลงตลอดทั้งกลางวันและกลางคืน หลังทำ renal denervation ซึ่งน่าจะมีผลที่ดีโดยเฉพาะกลุ่มคนไข้ masked hypertension ที่พบบ่อยในเอเชีย ผลลัพธ์ของการรักษา renal denervation ในคนไข้ความดันโลหิตสูงในเอเชียก็ได้ผลออกมาที่ดี โดยเฉลี่ยระดับความดันโลหิตตัวบนลดลง 14-30 มิลลิเมตรปรอท

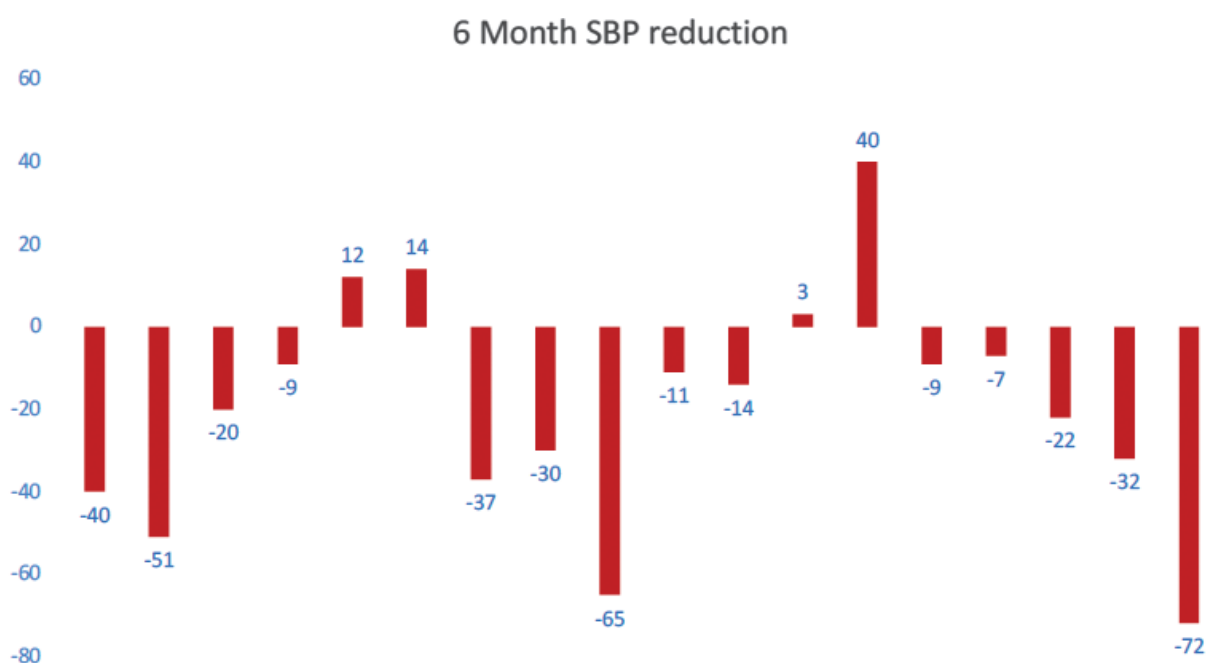
Asia Renal Denervation Consortium ได้ให้คำแนะนำ¹⁵ การรักษา renal denervation ควรใช้ในการควบคุมความดันโลหิตและ/หรือ ร่วมกับการใช้ยาโดยเฉพาะในคนไข้ที่มีความยากในการรักษาให้ได้ตามเป้าหมาย แนะนำให้ใช้ในคนไข้ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับมีภาวะความเสี่ยงสูงจากทางหัวใจและหลอดเลือด อาทิเช่น resistant hypertension, uncontrolled hypertension with established cardiovascular disease, patient with intolerant or nonadherent to pharmacotherapy, combined uncontrolled hypertension, hypertension with high 24-hour ambulatory heart rate (>74 beat/min) การทำหัตถการควรทำให้ถูกต้องเพื่อให้ผลลัพธ์ออกมาดี อาทิเช่นการเพิ่มจำนวนตำแหน่งที่จี้ในหลอดเลือดไตและการจี้หลอดเลือดไตให้ครบเส้นรอบวงรวมถึงการจี้หลอดเลือดไตทั้งเส้นเลือดหลัก (main renal artery) และ เส้นเลือดแขนงหลอดเลือดไต (accessory renal artery) การทำแนะนำให้ใช้ร่วมกับการใช้ยาในคนไข้ที่มีภาวะ uncontrolled morning hypertension และภาวะ residual nocturnal hypertension

ข้อคิดเห็นของการใช้ renal denervation จากผู้เขียนเพื่อการใช้อย่างยั่งยืน:

อย่างไรก็ดีการใช้ renal denervation จากประสบการณ์ของผู้เขียนคิดว่ายังมีจุดที่ต้องทำการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อนำไปใช้อย่างยั่งยืน เนื่องจากภาวะความดันโลหิตสูงอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุซึ่งภาวะ sympathetic overactivity ก็เป็นเหตุหนึ่งในหลายสาเหตุที่ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงซึ่งผลการรักษาคนไข้ในคนไทยจาก 18 คนที่ได้รับการทำจะมีค่าเฉลี่ยของการลดความดันโลหิตตัวบนลงมาประมาณ 35 มิลลิเมตรปรอท แต่หากไปดูในรายละเอียดจะพบว่ามีการตอบสนองต่อการลดความดันโลหิตในคนไข้แต่ละคนที่แตกต่างกัน บางคนอาจลดลงไปถึง 70 มิลลิเมตรปรอทขณะที่บางคนอาจไม่ตอบสนองต่อการรักษา

Esler และคณะ¹⁷ ได้ให้ข้อเสนอแนะถึงลักษณะคนไข้ที่เป็น neurogenic hypertension อาทิเช่น obesity hypertension, mild essential hypertension, hypertension with high 24-hour ambulatory heart rate (>74 beat/min) แต่อย่างไรก็ดีลักษณะดังกล่าวก็ยังขาดความแม่นยำในการหาผู้ป่วยที่ภาวะความดันโลหิตสูงเกิดจาก sympathetic overactivity

เทคโนโลยีปัจจุบันการทำเราจะไม่ทราบผลการรักษาเลยจนกระทั่งอีก 24 ชั่วโมงหรืออีก 6 เดือนถัดไปว่าความดันโลหิตตัวบนจะลดลงหรือไม่ อีกทั้งถ้าพื้นฐานของ baseline autonomic function ก็ไม่ทราบทำให้มีความยากในการเลือกหาคนไข้ที่มีภาวะ sympathetic overactivity ซึ่งจะตอบสนองดีต่อการทำ renal denervation ตำแหน่งของหลอดเลือดไตที่มีเส้นประสาท afferent and efferent of sympathetic nerve จำนวนมากก็ไม่ทราบ และการปริมาณการจี้ที่หลอดเลือดไตให้เหมาะสมโดยรู้ได้ทันทีขณะทำก็ไม่ทราบ



ภาพที่ 2 ผลการศึกษาการใช้ renal denervation ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูง การตอบสนองต่อการลดความดันโลหิตในคนไข้แต่ละคนที่แตกต่างกันในคนไข้ที่ได้รับการทำ renal denervation ที่คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

Liu และคณะ¹⁸ ทำการศึกษาเพื่อหาตำแหน่งการจี้หลอดเลือดไตซึ่งพบว่าหากไปจี้ที่ตรงจุด strong response site ที่มีเส้นประสาท afferent and efferent of sympathetic nerveจำนวนมากที่ตำแหน่งนั้น จะให้ผลการตอบสนองที่ดีกว่าจี้ที่ตรงจุด weak response site ที่มีเส้นประสาท afferent and efferent of sympathetic nerveจำนวนน้อยที่ตำแหน่งนั้น และการจี้หลอดเลือดไตที่ตรงจุด strong response site จะให้ผลการรักษาที่มีความสัมฤทธิ์ผลเสมอ

อีกทั้งจากการประสบการณ์ของผู้เขียนพบว่ามีคนไข้หนึ่งคนที่มีการเกิดขึ้นใหม่เส้นประสาท reinnervation of afferent and efferent of sympathetic nerve และต้องมาทำการจี้หลอดเลือดไตซ้ำซึ่งการเกิด reinnervation ของ afferent and efferent of sympathetic nerve หลังการทำ renal denervation มีการศึกษาพบในสัตว์ทดลองก่อนหน้านี้¹⁹ การให้การรักษาคอนไคกลุ่มนี้อาจจะต้องหาวิธีทดลองแก้ไขต่อไปในอนาคต

สรุป

1. Renal denervation เป็นการใช้อุปกรณ์ อาทิเช่น คลื่นความถี่เสียงวิทยุ (radio-frequency), คลื่นความถี่เสียงอัลตราซาวด์ในหลอดเลือด (endovascular ultrasound) หรือ การฉีด alcohol-mediated renal denervation ผ่านสาย catheter ที่จะสอดเข้าไปผ่านทางขาหนีบ เข้าไปที่ หลอดเลือดไต ที่มี afferent and efferent of sympathetic nerve และทำการจี้หลอดเลือดไตทั้งสองข้างเพื่อ ทำลาย afferent and efferent of sympathetic nerve และทำให้เกิดการลดการส่งผ่าน sympathetic activity ของกลับไปที่สมอง

2. ผลการศึกษาการใช้ renal denervation ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงแบบ sham controlled, renal denervation สามารถลดระดับความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure) เทียบกับ sham controlled มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยยะสำคัญ

3. การรักษา renal denervation ควรใช้ในการควบคุมความดันโลหิตและ/หรือ ร่วมกับการใช้ยา โดยเฉพาะในคนไข้ที่มีความยากในการรักษาให้ได้ตามเป้าหมาย

4. แนะนำให้ใช้ในคนไข้ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับมีภาวะความเสี่ยงสูงจากทางหัวใจและหลอดเลือด อาทิเช่น resistant hypertension, uncontrolled hypertension with established cardiovascular disease, patient with intolerant or nonadherent to pharmacotherapy, combined uncontrolled hypertension, hypertension with high 24-hour ambulatory heart rate (>74 beat/min)

5. การทำหัตถการ renal denervation ควรทำให้ถูกต้องเพื่อให้ผลลัพธ์ออกมาดี

6. การทำหัตถการ renal denervation ยังมีจุดที่ต้องพัฒนาเพื่อนำไปใช้อย่างยั่งยืน อาทิ การหาผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงเกิดจาก sympathetic overactivity, เทคโนโลยีที่ให้ทราบผลการรักษาแบบทันที (real time), การรักษาแก้ไขการเกิดขึ้นใหม่เส้นประสาท reinnervation of afferent and efferent of sympathetic nerve

Reference:

1. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens*. 2004;17(3):217-22.
2. Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H, Lambert E, Esler MD. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2009;361(9):932-4.
3. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81.
4. Symplicity HTNI. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011;57(5):911-7.
5. Symplicity HTNI, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9.
6. Wongpraparut N, Tresukosol D, Roubsantisuk W, Buranakitjaroen P, Chotivoraniyakul C, Pongakasira R. Effect of renal nerve denervation for resistant hypertension in Thai patients: a report of the first cases series in Thailand. *J Med Assoc Thai*. 2014;97 Suppl 3:S155-61.
7. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-401.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
9. Townsend RR, Mahfoud F, Kandzari DE, Kario K, Pocock S, Weber MA, et al. Catheter-based renal denervation in patients with uncontrolled hypertension in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED): a randomised, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2160-70.
10. Kandzari DE, Bohm M, Mahfoud F, Townsend RR, Weber MA, Pocock S, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346-55.
11. Azizi M, Schmieder RE, Mahfoud F, Weber MA, Daemen J, Davies J, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension (RADIANCE-HTN SOLO): a multicentre, international, single-blind, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2335-45.
12. Mahfoud F, Renkin J, Sievert H, Bertog S, Ewen S, Bohm M, et al. Alcohol-Mediated Renal Denervation Using the Peregrine System Infusion Catheter for Treatment of Hypertension. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(4):471-84.
13. Mahfoud F, Bohm M, Schmieder R, Narkiewicz K, Ewen S, Ruilope L, et al. Effects of renal denervation on kidney function and long-term outcomes: 3-year follow-up from the Global SYMPPLICITY Registry. *Eur Heart J*. 2019;40(42):3474-82.
14. Mahfoud F, Mancia G, Schmieder R, Narkiewicz K, Ruilope L, Schlaich M, et al. Renal Denervation in High-Risk Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2879-88.
15. Kario K, Kim BK, Aoki J, Wong AY, Lee YH, Wongpraparut N, et al. Renal Denervation in Asia: Consensus Statement of the Asia Renal Denervation Consortium. *Hypertension*. 2020;75(3):590-602.
16. Kario K, Bhatt DL, Brar S, Cohen SA, Fahy M, Bakris GL. Effect of Catheter-Based Renal Denervation on Morning and Nocturnal Blood Pressure: Insights From SYMPPLICITY HTN-3 and SYMPPLICITY HTN-Japan. *Hypertension*. 2015;66(6):1130-7.

17. Esler M. Does increased 24-h ambulatory heart rate identify de facto neurogenic hypertension, and facilitate selection of hypertensive patients for renal denervation? *Eur Heart J.* 2019;40(9):752-4.
18. Liu H, Chen W, Lai Y, Du H, Wang Z, Xu Y, et al. Selective Renal Denervation Guided by Renal Nerve Stimulation in Canine. *Hypertension.* 2019;74(3):536-45.
19. Booth LC, Nishi EE, Yao ST, Ramchandra R, Lambert GW, Schlaich MP, et al. Reinnervation of renal afferent and efferent nerves at 5.5 and 11 months after catheter-based radiofrequency renal denervation in sheep. *Hypertension.* 2015;65(2):393-400.

บทที่ 34

Complementary, alternative, and integrative approaches to hypertension

ศาสตราจารย์เกียรติคุณนายแพทย์อภิชิต สุนทรสรวี
อาจารย์พิเศษ หน่วยวิชาระบบหัวใจและหลอดเลือด
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทนำ

องค์ความรู้ 3 แบบตามความเชื่อส่วนบุคคล (Global, Local and Universal Knowledge according to personal major beliefs)

Physical-psychological determinants of hypertension and health

Social-environmental determinants of hypertension and health

รู้ได้อย่างไรว่า คุณภาพอากาศที่เราอยู่มีมลพิษมากน้อยแค่ไหน

การดูแลตนเองอย่างไร ต้านภัยจาก มลพิษในอากาศ

Spiritual-religious determinants of hypertension and health

อยู่ไฟ เรือนไฟ ชาวนา อย่างไรที่บ้าน (Home dry sauna)

สรุป

บทนำ

คำจำกัดความและขอบเขต

การแพทย์กระแสหลัก (Conventional medical care or Conventional approaches) หมายถึง ระบบการแพทย์มาตรฐานจากองค์ความรู้ประเทศทางตะวันตกที่โรงพยาบาลส่วนใหญ่ใช้ในการดูแล รักษา ป้องกันโรค และสร้างเสริมสุขภาพ

การแพทย์ทางเลือก (Alternative medicine or Alternative approaches) หมายถึง ระบบบริการทางการแพทย์ที่ใช้องค์ความรู้นอกเหนือจากองค์ความรู้ทางตะวันตก (มักจะไม่มีการศึกษาวิจัยแบบการแพทย์ตะวันตกสนับสนุน) ใช้ “ทดแทน” ระบบการแพทย์กระแสหลัก เป็น “ทางเลือก” อย่างใดอย่างหนึ่ง ในการรักษา ป้องกันโรคและสร้างเสริมสุขภาพ เช่น การรณรงค์ ทรมานเจ้าไข้ รักษาโรค เป็นต้น

การแพทย์ทางร่วม (Complementary medicine or Complementary approaches) หมายถึง ระบบการแพทย์ที่ใช้ร่วมกับการแพทย์กระแสหลัก (มักจะมีการศึกษาวิจัยแบบตะวันตกสนับสนุนบ้าง) ใช้ “ร่วมกับ” ระบบการแพทย์กระแสหลัก แบ่งใหญ่ ๆ ได้เป็น 2 ประเภท⁽¹⁾ คือ

1. การแพทย์ทางกายและจิต (Mind and body medical practices) เช่น ผิงเซ็ม นวดร่างกาย สมาธิ สกตจิต เป็นต้น โดยผู้เชี่ยวชาญหรือครู ที่ได้รับการรับรองจากสถาบันในระดับประเทศที่น่าเชื่อถือ
2. การใช้ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (Natural products) เช่น ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร สมุนไพร homeopathic remedies เป็นต้น

การแพทย์ทางร่วม อาจจะทำด้วยตนเอง (Self-care) หรือ โดยผู้เชี่ยวชาญ เช่น chiropractor, แพทย์ผิงเซ็ม หรือ Acupuncturist, naturopathic practitioner

การแพทย์ผสมผสาน (Integrative medicine or integrative approaches) หมายถึง ระบบการแพทย์ การดูแลสุขภาพ ที่เน้นความเป็นองค์รวม (ครอบคลุม กาย-ใจ-สังคม-สิ่งแวดล้อม-จิตวิญญาณ, รักษา-ฟื้นฟู-ป้องกัน-สร้างเสริมสุขภาพ, ตนเอง-ครอบครัว-ผู้ร่วมงาน-สังคม-ประเทศชาติ) โดยมีผู้ป่วยหรือผู้รับบริการเป็นศูนย์กลาง มักจะได้รับบริการโดยทีมงาน (team-based) เป็นการผสมผสาน ระบบการแพทย์กระแสหลักและการแพทย์ทางร่วม ให้เกิดการให้บริการและการดูแลสุขภาพตนเองรายบุคคล (personalized or individualized care)

ผู้ป่วยความดันสูงเกือบทุกราย มักจะมีการใช้ การแพทย์ที่ต่างไปจาก การแพทย์แผนตะวันตก (Conventional Western Medicine) ที่ใช้กันอยู่ในสถานพยาบาลทั่วไป เพราะเป็นสิทธิของผู้ป่วยที่สามารถจะเลือกการรักษา ฟื้นฟู ป้องกันโรคและสร้างเสริมสุขภาพตาม “ความเชื่อ” ของแต่ละบุคคล ดังนั้น การจะเรียกว่า เป็น Alternative หรือ Complementary หรือ Integrative Medicine ก็เป็น ความเชื่อ ส่วนบุคคล และสิทธิ ในการเลือกการดูแลตนเองของแต่ละคน

องค์ความรู้ 3 แบบตามความเชื่อส่วนบุคคล (Global, Local and Universal Knowledge according to personal major beliefs)

องค์ความรู้ในการรักษา ฟื้นฟู ป้องกันโรคและสร้างเสริมสุขภาพ ด้านกายพิบัติทางสุขภาพที่ใช้กันทั่วโลก ในปัจจุบัน (Global knowledge หรือ ภูมิปัญญาทางโลก) ได้แก่ ความรู้ทางการแพทย์กระแสหลัก (Conventional medicine) การสาธารณสุขทางตะวันตก ซึ่ง “เชื่อ” ในหลักฐานที่สังเกตได้ทาง ตา หู จมูก ลิ้น กาย ใจ ที่วัดได้

เปรียบเทียบกันได้ (Show me the observation evidence) “ไม่เชื่อ” หรือ “เชื่อน้อยกว่า” ในเรื่อง ความรู้สึกทาง “ใจ” สิ่งสัมผัสได้ทาง “ใจ” ของแต่ละคน (subjective) ที่แต่ละคนวัดไม่ได้แบบเดียวกัน เทียบกันไม่ได้ หรือไม่ก็ ทอน “ใจ” ให้เป็น “ตัวเลข” เพื่อมาเทียบกันได้ เช่น ภาวะซึมเศร้า ถูกทอนเป็น depression score (DS) เป็นตัวเลข เต็ม 10 คนที่มี DS 8 อาจจะไม่ได้ซึมเศร้ามากกว่า คนที่มี DS 6 เพราะ DS เต็ม 10 ของแต่ละคนไม่เท่ากัน หรือ เปลี่ยนแปลงไปตาม เวลา สถานที่ บุคคลที่เปลี่ยนไป เป็นต้น นอกจากนี้ ปัจจัยภายนอกทางกายภาพ สังคม สิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลงไป ก็ทำให้องค์ความรู้เปลี่ยนไปด้วย ทำให้ความรู้ดังกล่าวไม่สมบูรณ์ จึงต้องมี “ความรู้ใหม่” (new knowledge, new version, new edition) มาทดแทนอยู่ตลอดเวลา นอกจากนี้ ยังเป็นองค์ความรู้ที่ได้มาจาก “ความน่าจะเป็น” หรือ “โอกาส” เช่น กลุ่มผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่กินยาลดความดันฯ เป็นเวลา 5 ปี สัมพันธ์กับการลดโอกาสลดความดันฯ สูงได้ 70% เมื่อเทียบกับ กลุ่มไม่ได้กินยาฯ ลดได้ 50% ซึ่งแสดงผลดีในการลดความดันฯ ของยาลดความดันฯ แต่ถามว่า ผู้ที่กินยาลดความดันฯ แต่ละคน จะได้ผลลดความดันฯ (อยู่ในกลุ่ม 70%) หรือไม่ได้ผล (อยู่ในกลุ่ม 30%) จากยาลดความดันฯ หรือ การกินยานานกว่า 5 ปี จะเป็นอย่างไร องค์ความรู้ดังกล่าว ตอบคำถามดังกล่าวไม่ได้โดยตรง เพราะไม่มีข้อมูล เป็นต้น ความไม่สมบูรณ์ ไม่บริบูรณ์ ไม่สามารถตอบสนองความต้องการ หรือ ตอบคำถาม ของผู้ป่วยฯ ได้ครบถ้วน เป็นที่พอใจ จึงทำให้ต้องใช้ องค์ความรู้อื่น นอกเหนือจาก Global knowledge ดังกล่าว

ส่วนองค์ความรู้เฉพาะถิ่น (Local knowledge หรือ ภูมิปัญญาท้องถิ่น) เช่น แพทย์แผนไทย แผนอินเดีย แผนจีน ประเพณี วัฒนธรรม บางอย่าง แม้จะ “เชื่อ” ในความเป็นปัจเจกบุคคล (Subjective) เชื่อเรื่อง จิตใจ เชื่อเรื่อง “I am my evidence” มากขึ้นกว่าองค์ความรู้ตะวันตก แต่ก็ใช้องค์ความรู้ที่เปลี่ยนแปลงไปตามยุคสมัย สถานที่ บุคคล มีความรู้ใหม่เกิดขึ้น เพราะยังไม่เป็นความรู้ที่สมบูรณ์ จึงเป็นองค์ความรู้ที่เป็นการแพทย์ผสมผสาน เป็นองค์รวมและผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง มากกว่า Global knowledge

องค์ความรู้ที่ใช้ด้านภัยได้ทุกระยะ ไม่ว่าจะเป็นในอดีต ปัจจุบัน อนาคต เป็นความรู้ที่ไม่เคยเปลี่ยน ไม่ต้องมีใครมาแก้ไข เพิ่มเติม หรือ ปรับปรุง เพราะเป็นความรู้ที่สมบูรณ์ ไม่ขึ้นกับเวลา สถานที่ บุคคล พิสูจน์ได้ด้วยตนเองว่าจริงแท้แน่นอน ก็คือ คำสอนของศาสนา (Universal knowledge หรือ ธรรมศาสตร์) สำหรับผู้ที่เชื่อ ศรัทธา เลื่อมใสในคำสอนของศาสนา น่าจะเป็นคำตอบที่สำคัญในการต้านภัยโรคเก่า โรคใหม่ โรคปัจจุบันและอนาคต ได้เป็นอย่างดี เพราะเป็นองค์ความรู้ที่เกี่ยวกับปัจจัยภายใน (เช่น ร่างกาย ความรู้สึกสุข-ทุกข์ ความจำ ความคิด ความรู้แจ้ง) ของมนุษย์ทุกคน ทุกหนแห่ง ทุกยุค ทุกสมัย ที่ไม่เคยเปลี่ยนแปลง เช่น การเกิด การแก่ การตาย

อย่างไรก็ตาม คำสอนของศาสนา หรือ Universal knowledge ในการต้านภัยดังกล่าว แต่ละยุค แต่ละสมัย ก็อาจมีรายละเอียดไม่เหมือนกัน เช่น การเดินจงกรม (ตามคำสอนของพระพุทธเจ้า) มีผลหรืออานิสงส์ข้อที่ 3 คือ มีอาพาธ (เจ็บป่วย) น้อย แต่พระพุทธเจ้าไม่ได้บัญญัติว่า เดินวันละกี่ก้าว ก็ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นต้น แต่ความรู้ทางการแพทย์ ทางวิทยาศาสตร์ เมื่อ 5-10 ปีก่อน แสดงให้เราเห็นว่า เดินวันละ 5000 ก้าวต่อวัน ก็มีผลดีต่อสุขภาพ ป้องกันโรค แต่ในปัจจุบัน ต้องเดิน มากกว่า 7500-8000 ก้าวต่อวัน และ/หรือ เดินเร็วเพิ่มขึ้นอีก 3000 ก้าวใน 30 นาที เป็นต้น เพราะคนสมัยนี้ กิน-บริโภคอาหาร-เครื่องดื่ม-อาหารสำเร็จรูป เพิ่มขึ้นกว่าเดิม อ้วนขึ้นกว่าเดิม เดินเท่าเดิมจึงไม่พอ จึงต้องเพิ่มจำนวนก้าวเดินและความเร็วของการเดิน เป็นต้น เพื่อให้ได้ผลในการรักษา-ป้องกันโรค สร้างเสริมสุขภาพ ดังนั้น การใช้คำสอนของศาสนา (Universal knowledge) ที่เป็นความรู้ที่จริงที่สุด ดีที่สุดและมีความสุขที่สุด รวมกับความรู้ในปัจจุบันทางวิทยาศาสตร์ (Global knowledge) ในการสนับสนุนหรือให้รายละเอียดในทางปฏิบัติจริง จึงเป็นทางออกที่ดีที่สุด ในการรับมือกับภัยพิบัติ คุณภาพสุขภาพ ทั้งในอดีต ปัจจุบันและอนาคต

ตารางที่ 1

แสดง ตัวอย่าง Alternative Medicine, Complementary Medicine, Integrative Medicine และ Global knowledge, Local knowledge, Universal knowledge ที่ใช้ในการดูแลรักษา ความดันฯ สูง hypertension

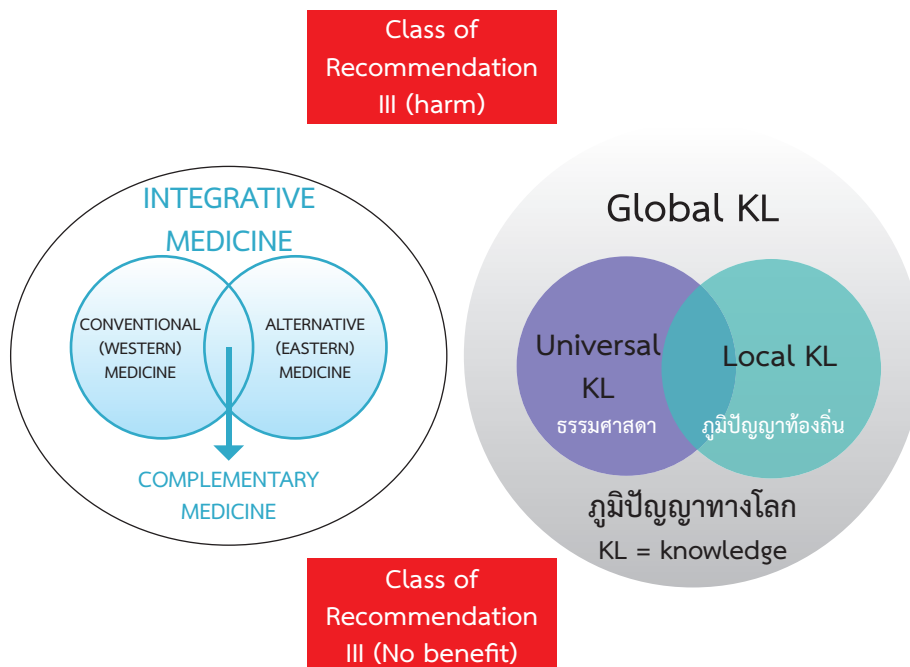
Blood pressure lowering interventions	Alternative Medicine	Complementary Medicine	Integrative Medicine
Global knowledge (Conventional western medicine)	- เทคนิคการผ่อนคลายร่างกาย (Relaxation technics) - ฝังเข็ม (Acupuncture) (2) - ดนตรีบำบัด (Music) (3)	- สมาธิแบบมีคำบริกรรม (Transcendental Meditation) - Biofeedback approaches (2)	- ออกกำลังกายและแขน (Dynamic resistant exercise, Isometric handgrip exercise) - เครื่องฝึกหายใจเข้า (Device-guided breathing) (2)
Local knowledge (Thai and Asian countries)	- นวดไทย (Thai massage) - สมุนไพรไทย (Thai herbs)	- โยคะ (Yoga) (2) - ชี่กง (Qigong) (3) - ไทเก๊ก (Tai chi) (3)	- อาหารไทยโบราณ (NOVA1 & 2)
Universal knowledge (Buddhism as an example of major beliefs)	- เรือนไฟ (Sauna) - อานาปานสติ (Mindfulness) - เมตตา (Loving kindness) - สมาธิ ฌานที่ 1 2 3 4 (Buddhist meditation)		- บริโภคสิ่งที่ย่อยง่าย (DASH diet, Med. diet) - เว้นกินกลางคืน (Intermittent Fasting) - เดินจงกรม (Walking meditation)

(NOVA 1 & 2 = NOVA classification group 1. (Natural or unprocessed or minimally processed foods) and group 2. (Processed culinary ingredients), DASH diet = Dietary approaches to stop hypertension, Med. diet = Mediterranean diet.)

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง นอกจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิตในการควบคุมและป้องกันโรคความดันโลหิตสูง (ตามแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562 ของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย) ได้แก่ การบริโภคอาหารลดความดันฯ จำกัดการกินเกลือโซเดียมในอาหารและเครื่องดื่ม การเพิ่มกิจกรรมทางกายและ/หรือการออกกำลังกายแบบแอโรบิกอย่างสม่ำเสมอ ลดน้ำหนักในผู้ที่อ้วนหรือน้ำหนักเกิน และจำกัดหรืองดการดื่มแอลกอฮอล์ ยังมีทางเลือกในการลดความดันโลหิต (Alternative, Complementary and Integrative approaches to lower blood pressure) ตามคำแนะนำแนวปฏิบัติทางคลินิก⁽²⁾ ตาม “ความเชื่อ” ของแต่ละบุคคล ได้แก่

1. สำหรับผู้ที่เชื่อถือ องค์ความรู้ทางตะวันตก (Global knowledge หรือภูมิปัญญาทางโลก) เป็นหลัก บนพื้นฐานของ Conventional (Western) Medicine และ Evidence-base Medicine (Class of Recommendation (COR) I และ II)

Integrative Medicine with Global knowledge



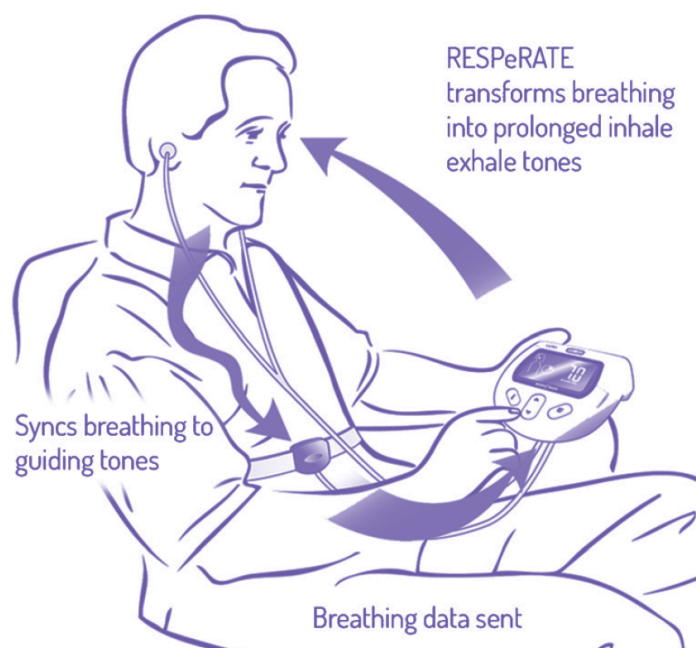
รูปที่ 1 แสดง ความสัมพันธ์ของ Conventional medicine, Alternative medicine, Complementary medicine, Integrative medicine (วงกลมใหญ่ทางซ้าย) และ องค์ความรู้ 3 แบบ คือ Global knowledge (ภูมิปัญญาทางโลก), Local knowledge (ภูมิปัญญาท้องถิ่น), Universal knowledge (ธรรมศาสตร์) (วงกลมใหญ่ทางขวา) ตามความเชื่อส่วนบุคคล ผู้ที่มีความเชื่อในภูมิปัญญาทางโลก (Global knowledge) เป็นหลัก โดยพิจารณาตาม Evidence-based Medicine (ทางการแพทย์) เฉพาะ Class Of Recommendation (COR) I และ II ส่วนที่อยู่นอก Global knowledge และ Integrative Medicine ก็คือ ความรู้และการแพทย์ที่เป็นอันตราย หรือ ไม่ได้ประโยชน์ (COR III Harm or No benefit สีเหลี่ยมพื้นสีแดง)

Physical-psychological determinants of hypertension and health

ปัจจัยทางกายภาพและจิตใจ ที่มีผลกระทบต่อความดันและโรคความดันสูง ตามคำแนะนำของสมาคมหัวใจแห่งประเทศไทย (2) มีทางเลือกในการลดความดัน นอกจากยาและอาหารแล้ว ได้แก่

1.1 Transcendental Meditation (สมาธิแบบมีคำบริกรรมโดยไม่ออกเสียง) เป็นการเจริญสมาธิแบบมนตรา (Silent Mantra meditation) แบบหนึ่ง ผู้ปฏิบัติต้องไปเข้าเรียนในหลักสูตรของ Maharishi Foundation แล้วปฏิบัติเองที่บ้าน โดยนั่งหลับตา นึกคำบริกรรม (เช่น โอม) โดยไม่ออกเสียง ซ้ำ ๆ อยู่ตลอดเวลาจนใจสงบ วันละ 2 ครั้ง ๆ ละ ประมาณ 20 นาที สัมพันธ์ กับ การลดความดันตัวบนลงประมาณ 4 มม.ปรอท ความดันตัวล่าง ลดลง ประมาณ 2 มม.ปรอท (4) American Heart Association (AHA 2013) ระดับของหลักฐานทางวิชาการ B (Level of evidence or LOE) และแนะนำเป็นทางเลือกลดความดัน ระดับ IIB (Class of recommendation or COR) (2)

1.2 Device-guided breathing (เครื่องฝึกหายใจเข้า เช่น REAPeRATE® คำแนะนำของ AHA 2013⁽²⁾ เป็นทางเลือก LOE B, COR IIA จากการศึกษาเครื่องฝึกหายใจเข้า เทียบกับไม่ได้ฝึกหายใจเข้า เฉลี่ยลดความดันฯ ได้ -3.7/-2.5 มม.ปรอท⁽⁵⁾ ด้วยการใช้เครื่องฝึกหายใจเข้า-ออก ตามเสียงเพลง จนหายใจได้ช้ากว่า 10 ครั้ง/นาที (รูปที่ 2) อย่างไรก็ตาม Meta-analysis เฉพาะการศึกษา Blinded, Randomized Active-Controlled 5 การศึกษาในปี 2014 พบว่า เครื่องฝึกหายใจเข้าดังกล่าว ลดความดันฯตัวบน ได้น้อยกว่า การฟังเพลง หรือเครื่องฝึกหายใจหลอก (Sham devices) 2.2 mmHg (95%CI, -2.7 to 7.0) ลดความดันฯตัวล่าง -0.2mmHg (95%CI, -2.8 to 3.1)⁽⁶⁾



รูปที่ 2 แสดงเครื่องฝึกหายใจเข้า REAPeRATE® (5)

1.3 Isometric handgrip exercise (การออกกำลังกายบีบเกร็งมือโดยใช้เครื่อง เช่น dynamometer) เป็นการบีบแรงมือทั้ง 2 มือที่ความหนัก 30% ของแรงบีบที่แรงที่สุด เกร็งไว้ 2 นาที พัก 1 นาที ทำต่อเนื่องทั้งหมด 12 นาที ต่อครั้ง 5 ครั้งต่อสัปดาห์ ตามคำแนะนำของ AHA2013⁽²⁾ เป็นทางเลือก LOE C, COR IIB ลดความดันฯได้โดยเฉลี่ย -6.8/-4.0 มม.ปรอท⁽⁸⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษา Randomized sham-controlled trial ต่อมา เมื่อเทียบกับบีบที่ความหนัก 5% (แรงบีบมือหลอก หรือ Sham handgrip exercise) และกลุ่มที่ออกกำลังกายแบบแอโรบิก (Dynamic aerobic exercise) วันละ ครั้งชั่วโมง 3-5 วันต่อสัปดาห์ พบว่า กลุ่ม Isometric handgrip exercise และกลุ่ม Sham-handgrip exercise ไม่ลดความดันฯ 24 ชั่วโมง (24 hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($1.58 \pm 9.1 / -0.55 \pm 5.3$ มม.ปรอท และ $-1.09 \pm 7.1 / -1.34 \pm 5.1$ มม.ปรอท ตามลำดับ) ส่วนกลุ่มแอโรบิก เท่านั้น ที่ลดความดันฯ 24 ชั่วโมง ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ลดความดันฯ เฉลี่ย $-4.88 \pm 8.7 / -1.85 \pm 5.2$ มม.ปรอท⁽⁷⁾)

1.4 Dynamic resistance exercise (การออกกำลังกายแบบมีแรงต้าน) เช่น การยกน้ำหนัก ตามคำแนะนำของ AHA2013(2) เป็นทางเลือก LOE B COR IIA ลดความดันฯเฉลี่ย -1.8/-3.2 มม.ปรอท⁽⁸⁾

การศึกษา Network meta-analysis ผลของ การออกกำลังกาย และ ยาลดความดันฯ ที่มีต่อ systolic blood pressure (SBP) ใน 391 Randomized controlled trials พบว่า ทั้ง aerobic (or endurance), resistance และ isometric exercise ลด SBP ได้ไม่ต่างจากยาลดความดันฯ ACE-inh, ARB, Beta-blocker, CCB และ diuretic แต่ resistance exercise ในผู้ป่วยความดันฯสูง ที่ SBP ≥ 150 มม.ปรอท จะไม่ลดความดันฯลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ต้องออกกำลังกายแบบอื่น ร่วมด้วย จึงจะลดความดันฯในกลุ่มนี้ได้ชัดเจน (9) ดังนั้น จึงมีคำกล่าวว่า “Exercise is Medicine” (especially for hypertension) ทั้ง aerobic, resistance และ isometric exercise (อ.อิริยาบถ ออกแรง ออกกำลังกาย) ช่วยลดความดันฯในผู้ป่วยความดันฯสูงได้ ไม่ต่างกับ การกินยาลดความดันฯ (อ.โอสถ) โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับ อ.อาหาร อ.ออกกำลังกาย อ.อากาศ อ.อนามัยส่วนบุคคล-สังคม-สิ่งแวดล้อม

นอกจากนี้ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (Dietary supplement) สมุนไพร แต่ละชนิด หรือ การแพทย์ทางเลือกอื่น ๆ ที่อาจจะสัมพันธ์กับโรคความดันฯสูง สามารถสืบค้นได้ที่ website: MedlinePlus ของ U.S. National Library of Medicine, National Institutes of Health หรือ National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH), National Institutes of Health, U.S. Department of Health & Human Services https://medlineplus.gov/druginfo/herb_All.html หรือ <https://www.nccih.nih.gov> หรือ The Cochrane Collaboration Complementary Medicine Reviews (<http://www.cochrane.org/evidence>)

Social-environmental determinants of hypertension and health

ปัจจัยทางสังคมที่มีผลกระทบต่อความดันฯ และ โรคความดันฯสูง เช่น ผู้หญิง ฮ้างกงอายุมากกว่า 45 ปี ระดับการศึกษาที่ต่ำกว่าสัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสโรคความดันฯสูงที่เพิ่มขึ้น⁽¹⁰⁾ การศึกษา Genome-Wide Association Study or GWAS ในแอฟริกันอเมริกัน (n = 2577) และความดันฯ พบว่า ในผู้ที่มีระดับการศึกษาต่ำกว่ามัธยมต้น Single Nucleotide Polymorphisms or SNP ที่สัมพันธ์กับความดันฯสูง แบบ homozygous สัมพันธ์กับความดันฯตัวล่าง (DBP) ที่สูงกว่า ผู้ที่ระดับการศึกษาสูงกว่ามัธยม และสูงกว่า ผู้ที่มีระดับการศึกษาต่ำกว่ามัธยม กับ มี SNP แบบ heterozygous⁽¹¹⁾ สรุปว่า ระดับการศึกษา สัมพันธ์กับ ความดันฯ และ โรคความดันฯสูง ทั้งที่เกิดจากพันธุกรรมและปัจจัยเสี่ยงอื่น

ปัจจัยสิ่งแวดล้อม: อ. อากาศ การศึกษามากมายที่แสดงให้เห็น ความสัมพันธ์ระหว่าง มลพิษในอากาศ (ก๊าซ ผุ่น เช่น PM2.5 คว้น อุณหภูมิ ความชื้น เสียง) กับความดันฯและโรคความดันฯสูง เช่น การศึกษาแบบ Systematic Review 17 การศึกษา เรื่อง มลพิษในอากาศ (นอกบ้าน) กับความดันฯสูง พบว่า ในระยะสั้น (6 การศึกษา) ก๊าซซัลเฟอร์ไดออกไซด์ (SO₂) สัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสโรคความดันฯสูง (OR=1.046, 95% CI 1.012-1.081), PM2.5 (OR=1.069, 95% CI: 1.003-1.141) และ PM10 (OR=1.024, 95% CI: 1.016-1.032) ส่วนในระยะยาว (11 การศึกษา) ทุก ๆ 10 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร ของไนโตรเจนไดออกไซด์ และ PM10 ที่สูงขึ้น สัมพันธ์กับการเพิ่มโรคความดันฯสูง OR=1.034, 95% CI: 1.005-1.063 และ OR=1.054, 95% CI: 1.036-1.072 ตามลำดับ⁽¹²⁾ หรือ การศึกษามลพิษอากาศในบ้าน 11 การศึกษา พบว่า การก่อไฟด้วยเชื้อเพลิงของแข็ง (solid fuel) ในบ้าน สัมพันธ์กับการเพิ่มโรคความดันฯสูง (OR=1.52, 95% CI: 1.26-1.85) เมื่อเทียบกับไม่ได้ใช้ฟืนเผาไฟ หุงหาอาหารหรือให้ความอบอุ่นในบ้าน⁽¹³⁾

นอกจากนี้ การศึกษา RCTs 3 การศึกษา ที่เปลี่ยนมาใช้ ไฟฟ้าในการทำอาหารในบ้านแทนการก่อไฟ ด้วยฟืนในบ้าน สัมพันธ์กับการลด DBP 2 ใน 3 การศึกษา คือ ลดได้ -2.8 mm Hg (95%CI: -5.0, -0.6; p=0.01); -3.0 mm Hg; (-5.7, -0.4; p=0.02) ตามลำดับ⁽¹⁴⁾ หรือ การศึกษา Randomized, Double-Blind, Crossover Trial เปรียบเทียบการฟอกอากาศในบ้านด้วยเครื่องฟอกอากาศ (Air Purification by air purifiers) กับ เครื่องฟอกอากาศหลอก (ที่ไม่มีแผ่นกรองอากาศ หรือ Sham Air Purifiers) เพื่อลดฮอร์โมนความเครียดและความดันโลหิตที่สูงขึ้นจากมลพิษในอากาศ พบว่า ระดับ PM2.5 ในอากาศนอกห้องพักเฉลี่ย 101.4±44.5 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร ในบ้านที่เปิดเครื่องฟอกอากาศหลอก 46.8±28.6 และ ในห้องที่เปิดเครื่องฟอกอากาศ 8.6±4 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร การใช้เครื่องฟอกอากาศ สัมพันธ์กับการลดลงของฮอร์โมนความเครียดหลายตัวที่เกี่ยวข้องกับ hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) และ sympathetic-adrenal-medullary (SAM) axes เช่น cortisol, epinephrine, norepinephrine และยังลด SBP ลงได้ประมาณ 3 มม.ปรอท เมื่อเทียบกับกลุ่มที่เปิดเครื่องฟอกอากาศหลอก ในเวลา 9 วัน⁽¹⁵⁾ การศึกษา Randomized crossover trial เปรียบเทียบ ผลของการใส่หน้ากากอนามัยที่ได้มาตรฐาน N95 (8210V;3M™) และ ไม่ได้ใส่หน้ากากฯ ในชาวจีนแข็งแรงดี 24 คน เป็นเวลา 48 ชั่วโมง ในช่วงที่มีฝุ่น PM2.5 เฉลี่ย 74.2 ไมโครกรัมต่อลูกบาศก์เมตร พบว่า การใส่หน้ากากอนามัยดังกล่าว สัมพันธ์กับ การลดลงของ SBP -2.7 mmHg (95%CI :0.1-5.2 mmHg) และการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติดีขึ้น เมื่อเทียบกับช่วงที่ไม่ได้ใส่หน้ากากอนามัย⁽¹⁶⁾

รู้ได้อย่างไรว่า คุณภาพอากาศที่เราอยู่มีมลพิษมากน้อยแค่ไหน

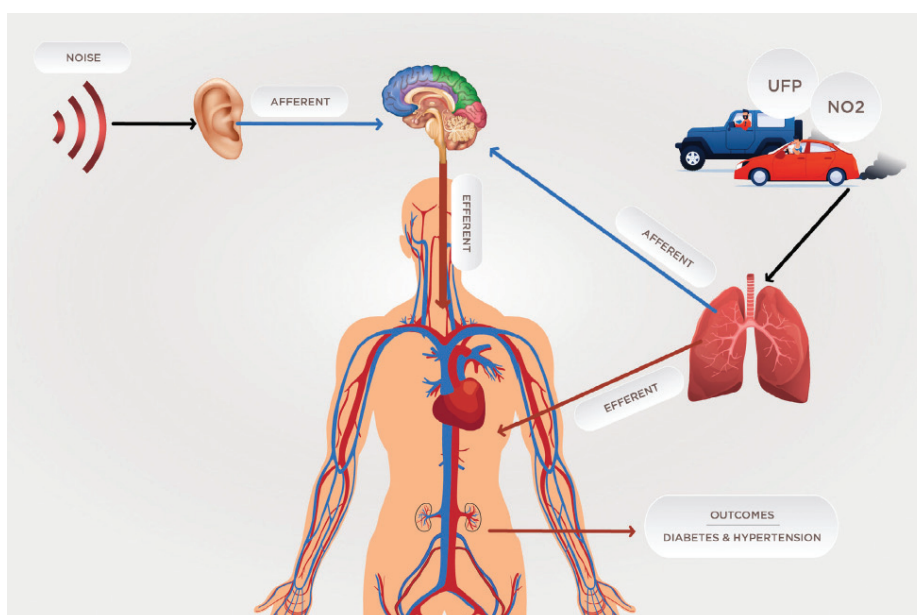
ตรวจสอบสภาพอากาศในบริเวณที่เราอยู่ ได้ทาง Application ในโทรศัพท์มือถือ เช่น Air4Thai ของกรมควบคุมมลพิษ รายงานสถานการณ์พีเอ็ม2.5 และสถานการณ์คุณภาพอากาศโดยรวม หรือ Air Quality ของ World Air Quality Index Project (www.waqui.info) รายงาน AQI (Air Quality Index) ถ้าทั้ง 2 applications รายงานคุณภาพอากาศและ/หรือ พีเอ็ม2.5 อยู่ในโซนสีส้มหรือสีแดง แสดงว่า คุณภาพอากาศมีผลกระทบต่อสุขภาพ ควรจะออกจากบริเวณมลพิษในอากาศ หรือ หลีกเลียงไม่ไปในที่ ๆ มีมลพิษในอากาศดังกล่าว และมีมาตรการดูแลตนเองต่อไป

การดูแลตนเองอย่างไร ด้านภัยจาก มลพิษในอากาศ

1. ลดการสัมผัสพีเอ็ม2.5และมลพิษในอากาศ (ลดการเข้าสู่ร่างกาย) โดยเฉพาะวันที่เมืองเปื้อนฝุ่น (โซนสีส้มหรือสีแดง)เช่น ใส่หน้ากาก, ป้องกันมลพิษในอากาศภายนอกบ้านเข้าในบ้าน (ยังป้องกันมลพิษจากเสียงความร้อน-หนาวได้อีกด้วย), ดูปฝุ่น ทำความสะอาดบ้านและระบายอากาศในห้องให้ถ่ายเทได้ดี, ใช้เครื่องกรองอากาศ, ไม่สร้างฝุ่นในบ้าน โดยเฉพาะการใช้เครื่องถ่ายเอกสาร จุดฟืนก่อไฟในบ้าน, ดื่มน้ำให้คอชุ่ม
2. ลดการอักเสบ ความผิดปกติในร่างกายที่เกิดจากพีเอ็ม2.5 และมลพิษในอากาศอื่น ที่เข้าสู่ร่างกาย เช่น อ.อาหารย่อยง่าย (กินอาหารเมดิเตอร์เรเนียน), งดอาหารคีโต-แอตกิน, เว้นกินกลางคืนริมถนนที่มีการจราจรแออัด อ.อริยาบถ (เดินจงกรม ไม่วิ่งฯกลางแจ้งในวันเมืองเปื้อนฝุ่น) เรือนไฟ (ชวานาแห้งที่บ้าน)
3. ลดการสร้างฝุ่น มลพิษในอากาศ ในท้องถนน ในที่ทำงาน ในบ้าน เช่น ลดการเดินทางด้วยรถยนต์ เครื่องบิน เรือ รถไฟ เดินทางเท่าที่จำเป็น หรือใช้การเดิน วิ่ง ปั่นจักรยาน รถยนต์ไฟฟ้า รถขนส่งมวลชนไฟฟ้า แทน

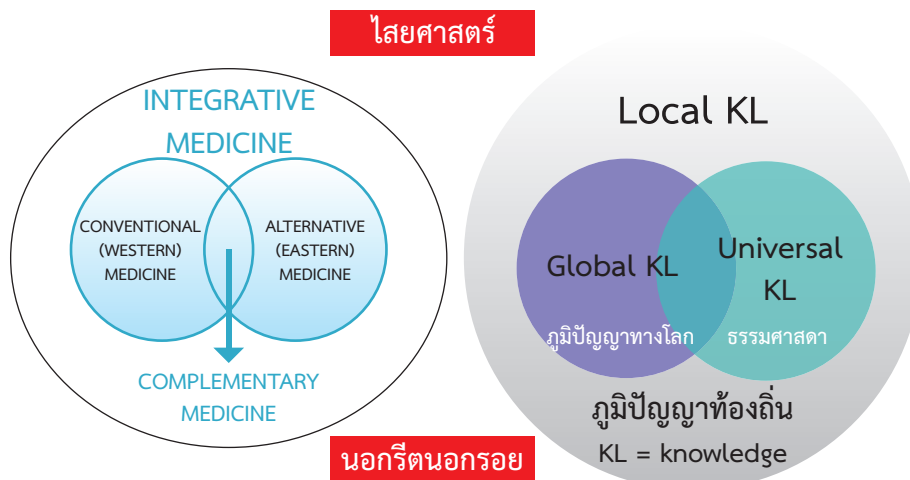
อุณหภูมิและมลพิษทางเสียงในอากาศ สัมพันธ์กับความดันโลหิตและความดันโลหิตสูง เช่น Systematic review and meta-analysis 23 การศึกษา พบว่า อุณหภูมิในอากาศที่ต่ำลง สัมพันธ์กับการเพิ่มความดันโลหิตในผู้ใหญ่ ทุก ๆ 1 องศาเซลเซียสของอุณหภูมิอากาศนอกบ้านที่ต่ำลง สัมพันธ์กับการเพิ่มความดันโลหิต 0.26 (95%CI: 0.18-0.33) / 0.13 (95%CI:0.11-0.16 mmHg) โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ผลของอุณหภูมิที่ลดลงเพิ่มความดันโลหิตได้มากขึ้น และอุณหภูมิที่ต่ำลงในบ้าน มีผลต่อการเพิ่มความดันโลหิตมากกว่า อุณหภูมิภายนอกบ้าน⁽¹⁷⁾ ส่วนมลพิษทางเสียงในสิ่งแวดล้อม องค์การอนามัยโลกยุโรป ทบทวนการศึกษาที่หา ความสัมพันธ์ระหว่างมลพิษทางเสียงจากการจราจรทางอากาศ (เครื่องบิน) จากการจราจรบนท้องถนน (รถยนต์ จักรยานยนต์) และจากรถไฟ พบว่า ทุก 10 เดซิเบลของเสียงอีกทีจากการจราจรบนท้องถนนที่เพิ่มขึ้นเท่านั้น ที่สัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสโรคความดันโลหิตสูง RR=1.05 (95%CI:1.02-1.08) จากการศึกษาตัดขวาง 26 การศึกษา⁽¹⁸⁾ การศึกษา 149 การศึกษาเกี่ยวกับ มลพิษทางเสียงอีกทีในที่ทำงานหรือจากการประกอบอาชีพ กับ ผลกระทบ เช่น การได้ยินลดลง ความดันโลหิตสูง ลดประสิทธิภาพการทำงาน พบว่า มีปัจจัยเสียง 16 ชนิดในที่ทำงาน คือ ก๊าซคาร์บอนมอนนอกไซด์ สารละลายต่าง ๆ โลหะหนัก สารเคมีบางชนิด แสงจ้า ความร้อน การสั่นสะเทือน ความเย็น อายุ เพศ ปัจจัยทางพันธุกรรม การสูบบุหรี่ ยา และโรคประจำตัว สัมพันธ์กับความดันโลหิตสูงในที่ทำงาน⁽¹⁹⁾

2. สำหรับผู้ที่เชื่อ นับถือ องค์กรความรู้ ภูมิปัญญาท้องถิ่น (Local knowledge) เช่น แพทย์แผนไทย จีน อินเดีย วัฒนธรรมการใช้ชีวิตของท้องถิ่น เป็นหลัก มีทางเลือกหรือการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมกาารกินอยู่ที่ช่วยลดความดันโลหิตได้แก่



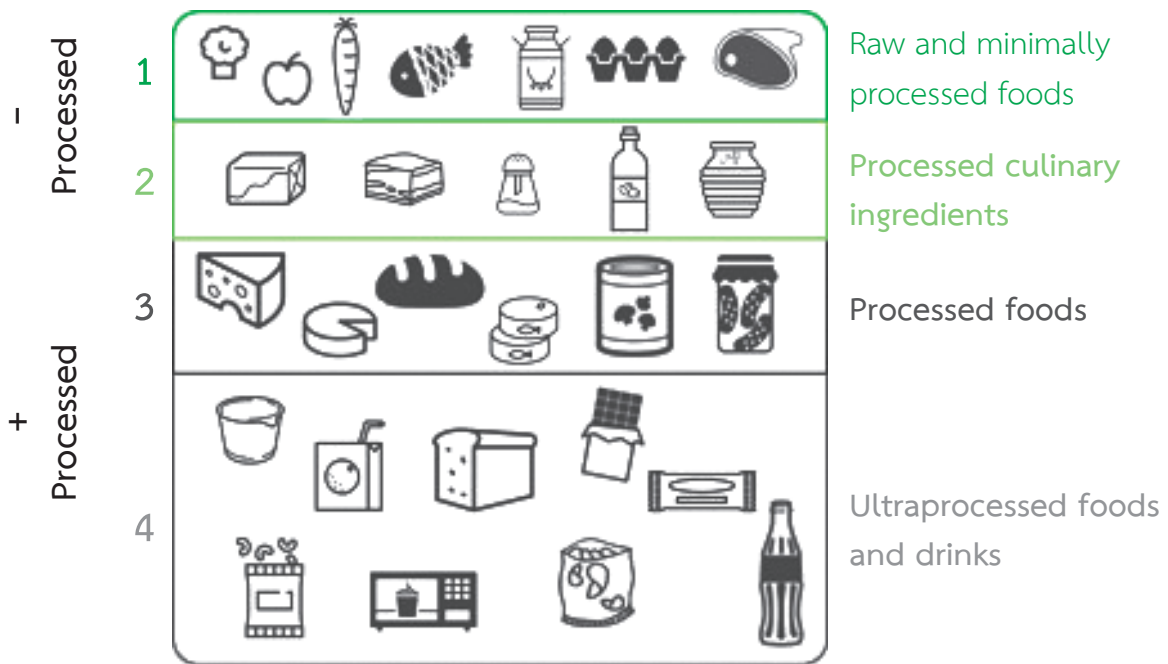
รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง มลพิษในอากาศ และ มลพิษทางเสียง จากการจราจรในท้องถนน (เช่น PM2.5, ไนโตรเจนไดออกไซด์ จำนวนเดซิเบล) มลพิษทางเสียงมีผลกระทบต่อการเพิ่มโรคเบาหวานและความดันโลหิตสูงในเวลากลางคืนมากกว่า กลางวัน หรือเมื่อมลพิษในอากาศสูงขึ้น ทั้งมลพิษในอากาศและมลพิษทางเสียง ส่งผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง และระบบประสาทอัตโนมัติ เพิ่มฮอร์โมนความเครียด เพื่อตอบสนองต่อความเครียดที่เกิดขึ้น (Stress responses) นำไปสู่การเพิ่มภาวะดื้ออินซูลิน การอักเสบเรื้อรัง รบกวนการนอนหลับ เป็นต้น

Integrative Medicine with Local knowledge



รูปที่ 4 แสดงความสัมพันธ์ของ Conventional medicine, Alternative medicine, Complementary medicine, Integrative medicine (วงกลมใหญ่ทางซ้าย) และ องค์ความรู้ 3 แบบ คือ Global knowledge (ภูมิปัญญาทางโลก), Local knowledge (ภูมิปัญญาท้องถิ่น), Universal knowledge (ธรรมศาสตร์) (วงกลมใหญ่ทางขวา) ตามความเชื่อส่วนบุคคล ผู้ที่มีความเชื่อในภูมิปัญญาท้องถิ่น (Local knowledge) เป็นหลัก โดยพิจารณาตามภูมิปัญญาชาวบ้าน จารีต ประเพณีที่ดั้งเดิม ส่วนที่อยู่นอก Local knowledge และ Integrative Medicine ก็คือ ความรู้และการแพทย์ที่เป็นไสยศาสตร์ หรือนอกรีตนอกรอย นอกกรอบประเพณีที่ดั้งเดิม (สีเหลี่ยมพื้นสีแดง)

2.1 อ.อาหาร: อาหารไทย กับ NOVA classification ⁽²⁰⁾ สหประชาชาติได้แบ่งอาหารตาม "การปรุงแต่ง" (extent and purpose of industrial food processing) ออกเป็น 4 กลุ่ม คือ NOVA 1: อาหารธรรมชาติ ไม่ปรุงแต่งหรือ ปรุงแต่งแต่น้อย (unprocessed or minimally processed foods) (เช่น ผัก ผลไม้ ปลา สด หรือ ตากแห้ง); NOVA 2: อาหารที่ปรุงด้วยเครื่องปรุงแบบครัวโบราณ (processed culinary ingredients) เช่น ปรุงด้วยน้ำมัน เกลือแกง น้ำตาล กระเทียม พริกไทย หัวหอม เครื่องแกง เครื่องเทศ เป็นต้น NOVA 3: อาหารที่ปรุงแต่งมาก (processed foods) เช่น อาหารกระป๋องสำเร็จรูป อาหารเคลือบน้ำตาล เกลือโซเดียม เนยแข็ง ขนมหั้ว ไส้กรอก หมูแฮม เบคอน อาหารที่ใช้เครื่องปรุงนอกเหนือจาก NOVA 1 และ NOVA 2 เป็นต้น NOVA 4: อาหารอุตสาหกรรม สำเร็จรูป แปรรูป ปรุงแต่งเต็มที่ (ultra-processed foods) บรรจุเป็นกล่อง เป็นซอง เป็นขวด เก็บได้นาน รสชาติปรุงแต่งเกินธรรมชาติ เต็มไปด้วยสารสังเคราะห์ สารปรุงแต่งอาหาร เรียกว่า วัตถุเจือปนอาหาร (food additive) เช่น สารกันบูด สารแต่งกลิ่น เติมรส สารทำให้คงตัว โดยแสดงเป็นตัวเลข International Numbering System for food additive (INS เช่น สารกันเสีย preservatives: INS 210 คือ กรดเบนโซอิก เป็นต้น) ตัวอย่าง NOVA 4 ได้แก่ บะหมี่สำเร็จรูป ขนมหั้วกรอบ น้ำอัดลม อาหารสำเร็จรูปแช่แข็ง เป็นต้น Application ในโทรศัพท์มือถือ ที่สามารถจะช่วยให้หาว่า อาหารแต่ละชนิด เป็น NOVA 1 หรือ 2 หรือ 3 หรือ 4 คือ Application ที่ชื่อว่า Open Food Facts ไปที่ search พิมพ์คำว่า Thailand จะแสดงรายการชนิดของอาหารที่มีการวิเคราะห์แยกตาม NOVA รายละเอียดดูได้ใน <https://world.openfoodfacts.org/nova>



รูปที่ 5 แสดง ตัวอย่างอาหาร จำแนกตาม NOVA classification ของสหประชาชาติ: NOVA 1. (Nature or unprocessed or minimally processed foods), NOVA 2. (Processed culinary ingredients), NOVA 3. (Processed foods) and NOVA 4. (Ultraprocessed foods and drinks). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104345261830007X>)

การศึกษาไปข้างหน้าแบบ Cohort ในประชากรชาวบราซิลวัยกลางคน ติดตามเป็นเวลา 2 ปี พบว่า กลุ่มที่กินอาหารประเภท NOVA 1 และ 2 มากที่สุด สัมพันธ์กับ การลดโอกาสเป็นโรคความดันสูงได้ 28% (RR: 0.72; 95%CI 0.52-0.98) เมื่อเทียบกับ กลุ่มที่กินอาหารดังกล่าวน้อยที่สุด (ใน 5 กลุ่ม) ส่วนกลุ่มที่กินอาหารประเภท NOVA 3 และ 4 (อาหารปรุงแต่งมากและปรุงแต่งเต็มที่ processed foods and ultra-processed foods) สัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสเป็นโรคความดันสูงขึ้น 35% (RR: 1.35; 95% CI 1.01-1.81)⁽²¹⁾

อาหารไทยโบราณ ก็จัดอยู่ใน NOVA 1 & 2 ดังนั้น การกินอาหารไทยโบราณ งดกินอาหารสำเร็จรูป อาหารปรุงแต่งเต็มที่ อาหารอุตสาหกรรม (อาหาร NOVA 3 และ 4) เป็นประจำ น่าจะช่วยลดความดันฯ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงได้อีกวิธีหนึ่ง

2.2 อ.อิริยาบถ ออกแรง ออกกำลังกาย: โยคะ (Yoga) ศาสตร์โบราณของชาวอินเดียตะวันออก เป็นการออกกำลังกายที่รวมการหายใจ ท่าทางของร่างกาย และสมาธิเข้าด้วยกัน (An exercise practice, originally East Indian, that combines breathing exercises, physical postures, and meditation)⁽¹⁾ แม้ว่า คำแนะนำของสมาคมหัวใจแห่งประเทศสหรัฐอเมริกา AHA 2013⁽²⁾ เป็นทางเลือก LOE C, COR III (no benefit) ไม่ได้ประโยชน์ในการลดความดันฯ อย่างไรก็ตาม การศึกษา meta-analysis 6 RCTs ในระยะหลังพบว่า โยคะ สัมพันธ์กับการลดความดันฯ ได้ -4.59/-3.65 มม.ปรอท โดยเฉพาะผู้สูงอายุ ที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปี ลดความดันฯได้ -11.4/-2.37 มม.ปรอท⁽²²⁾

2.3 อ.ออกกำลังกาย ออกกำลังใจ: ชีกง และ ไทเก็ก เป็นศาสตร์โบราณของจีน ชีกง เป็นกิจกรรมทางกาย การเคลื่อนไหวต่อเนื่องและสมดุล ร่วมกับการกำหนดลมหายใจเข้า-ออก และจิตผ่อนคลาย เพื่อสัมผัสถึงพลังชีวิต (Feel the Qi) ส่วนไทเก็ก มีท่าทางคล้ายรำละคร มักจะเป็นท่วงท่าที่ช้า อ่อนไหว นุ่มนวล บางครั้งจึงเรียกว่า การเจริญสมาธิแบบเคลื่อนไหว⁽¹⁾ การศึกษา Systematic review and meta-analysis ของ 13 RCTs ในคนจีน เกาหลี เวียดนาม สวิสเซอร์แลนด์ และอเมริกัน ที่ฝึกไทเก็ก ครั้งละ 50-60 นาที 2-6 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 6-48 สัปดาห์ เทียบกับ กลุ่มเปรียบเทียบ พบว่า กลุ่มไทเก็ก ลดความดันฯ ได้ -6.58 (95%CI $-8.14, -5.02$) / -0.57 (95%CI $-0.77, -0.37$) มม.ปรอท มากกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ⁽²³⁾ การศึกษา randomized controlled trial ในหญิงไทยวัยกลางคน ที่เป็นกลุ่มอาการอ้วนลงพุง (Metabolic syndrome) 55 คน สุ่มแบ่งเป็น กลุ่มฝึกชีกง (กวนอิมจี้จ้ายกง: แกว่งแขน 500 ครั้ง ขยับนิ้ว 3 ท่า และกายบริหาร 18 ท่า) ครั้งละ 1 ชั่วโมง 4 ครั้งต่อสัปดาห์ และ กลุ่มควบคุม (ไม่ได้ฝึกชีกง) ติดตามที่ 12 สัปดาห์ พบว่า กลุ่มฝึกชีกง ลดความดันฯเฉลี่ยได้จาก $134.9 \pm 15.7 / 79.0 \pm 10.2$ ลงเป็น $124.9 \pm 15.1 / 77.9 \pm 11.2$ มม.ปรอท (SBP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ) เมื่อเทียบกับ กลุ่มควบคุม จาก $134.3 \pm 10.3 / 81.0 \pm 18.1$ เป็น $132.9 \pm 14.0 / 80.0 \pm 17.9$ มม.ปรอท สรุปคือ กลุ่มฝึกชีกง ลดความดันฯ ได้มากกว่า กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) นอกจากนี้ยังลดรอบเอวจาก 89.2 ± 10.4 เป็น 86.7 ± 10.9 เซนติเมตร ($p < 0.05$)⁽²⁴⁾

2.4 การนวดไทย (Thai massage) การนวด กับ การลดความดันโลหิต การศึกษา systematic review รวบรวม 24 Randomized controlled trials พบว่า การนวดร่วมกับกินยาลดความดันฯ ในผู้ป่วยความดันฯสูง ลดความดันฯเฉลี่ยได้มากกว่า กินยาลดความดันฯอย่างเดียว -6.9 (95%CI $-10.1, -3.8$) / -3.6 (95%CI $-6.2, -1.1$) มม.ปรอท ส่วนการนวดอย่างเดียว ลดความดันฯตัวบนได้มากกว่า กินยาลดความดันฯ -3.5 (95%CI $-5.4, -1.6$) มม.ปรอท⁽²⁵⁾

2.5 สมุนไพร เช่น การศึกษา RCT เทียบผลของการดื่มน้ำชาดอกกระเจียบ กับ น้ำชาหลอก (ใบชะมวง และแก่นฝาง) ในการลดความดันฯ ในคนไทย โดย ดื่มชากระเจียบ 2.5 กรัม หรือ ชาหลอก 2.5 กรัม บรรจุของแช่น้ำเดือด 240 ซีซี 5 นาที เข้า-เย็น ติดต่อกัน 28 วัน พบว่า ความดันฯเฉลี่ยตัวบนที่บ้าน (average home blood pressures) ของกลุ่มชากระเจียบ ลดลงจาก 137.5 ± 5.6 เป็น 128.8 ± 8.4 มม.ปรอท เทียบกับ กลุ่มชาหลอก 140 ± 8.6 เป็น 136.7 ± 8.4 มม.ปรอท สรุปคือ ความดันฯตัวบนเฉลี่ยที่บ้าน กลุ่มชากระเจียบ ลดลงได้มากกว่า กลุ่มชาหลอก -5.4 ± 2.2 มม.ปรอท ($p = 0.01$)⁽²⁶⁾

Spiritual-religious determinants of hypertension and health

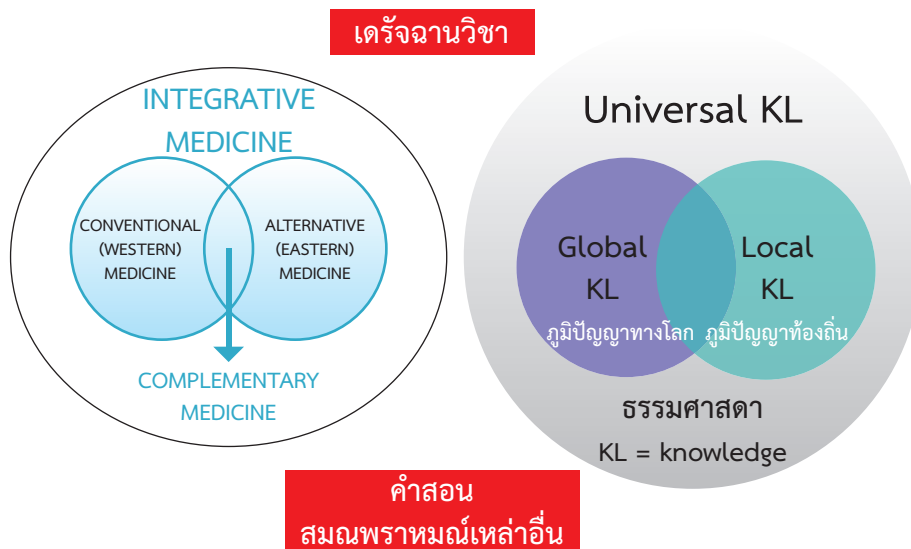
3. สำหรับผู้ที่เชื่อ นับถือ เลื่อมใส ศรัทธา ในคำสอนของศาสนา (ธรรมศาสนา หรือ Universal knowledge)

การศึกษา Black Women's Health cohort ตั้งแต่ 2005-2013 ในหญิงชาวแอฟริกันอเมริกัน ทำหมิ่น แก้วพันคน มีผู้ป่วยโรคความดันฯสูงรายใหม่เกิดขึ้น ทำหมิ่นกว่าราย พบว่า การอาศัยความเชื่อทางจิตวิญญาณ หรือ ทางศาสนารับมือกับความเครียด มาก (high involvement of spiritual/religious in coping with stressful events) สัมพันธ์กับ การลดลงของโรคความดันฯสูงรายใหม่ Incident Rate Ratio or IRR = 0.87 (95%CI:0.75,1) โดยเฉพาะหญิงที่ต้องเผชิญกับความเครียดมาก (greater level of perceived stress) IRR = 0.77 (95%CI:0.61,0.98)⁽²⁷⁾

การศึกษา Nurses' Health Study II ในพยาบาล (ส่วนใหญ่เป็นหญิงชาวอเมริกันผิวขาว) สี่หมื่นสี่พันกว่า คน ติดตาม สี่แสนห้าหมื่นกว่า person-years มีผู้ป่วยโรคความดันสูงรายใหม่หนึ่งหมื่นหนึ่งพันกว่าราย พบว่า การเข้าร่วมกิจกรรมทางศาสนา 1 ครั้งต่อสัปดาห์ สัมพันธ์กับการลดลงของโรคความดันสูง Hazard Ratio or HR = 0.93 (95%CI:0.88,0.98) เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เข้าร่วมฯ นอกจากนี้ ปัจจัยที่มีผลต่อความสัมพันธ์นี้ อย่าง มีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ดัชนีมวลกาย หมายความว่า คนอ้วนอาจเพิ่มความสัมพันธ์ดังกล่าวได้มากขึ้น ประมาณ 11.5% ⁽²⁸⁾

ในที่นี้ ขอยก พุทธศาสนา หรือ คำสอนของพระพุทธเจ้า เป็นตัวอย่าง ธรรมศาสตร์ แม้ว่า คำสอนของ พระพุทธเจ้า ไม่ได้มีจุดมุ่งหมายเพื่อแก้ปัญหา ความเจ็บป่วย หรือโรคภัยไข้เจ็บโดยตรง แต่ก็มีคำสอนที่เกี่ยวข้อง กับการใช้ชีวิตมากมาย สามารถนำมาปรับใช้ในรักษา ฟันฟู ป้องกันโรคและสร้างเสริมสุขภาพ โดยมีการศึกษา Conventional western medicine สนับสนุนว่า คำสอนดังกล่าว ยังเป็นจริง ใช้ได้ในปัจจุบัน เช่น

Integrative Medicine with Universal knowledge



รูปที่ 6 แสดง ความสัมพันธ์ของ Conventional medicine, Alternative medicine, Complementary medicine, Integrative medicine (วงกลมใหญ่ทางซ้าย) และ องค์ความรู้ 3 แบบ คือ Global knowledge (ภูมิปัญญาทางโลก), Local knowledge (ภูมิปัญญาท้องถิ่น), Universal knowledge (ธรรมศาสตร์) (วงกลมใหญ่ทางขวา) ตามความเชื่อส่วนบุคคล ผู้ที่มีความเชื่อในธรรมศาสตร์ (Universal knowledge) เป็นหลัก โดยพิจารณาตามคำสอนของศาสนาในคัมภีร์ หรือ พระไตรปิฎก ส่วนที่อยู่นอก Universal knowledge และ Integrative Medicine ก็คือ ความรู้และการแพทย์ที่เป็น เจริญงานวิชา หรือ คำสอนของสมณพราหมณ์เหล่าอื่น นอกคำสอนของศาสนา (สี่เหลี่ยมพื้นสีแดง)

3.1 อ.อาหาร ตามคำสอนของพระพุทธเจ้า (สืบค้นจากโปรแกรมตรวจหาและเทียบเคียงพุทธวจน จากพระไตรปิฎก (E-Tipitaka v3.1.0: <http://etipitaka.com>) ที่มีการศึกษาในปัจจุบันสนับสนุน เช่น

กินอาหารที่ย่อยง่าย: จากพระไตรปิฎก ฉบับหลวง เล่มที่ 22 ข้อที่ 125 และ 126 (ฉบับหลวง 22/125-126) บันทึกคำสอนของพระพุทธเจ้าไว้ว่า **ภิกษุทั้งหลาย ธรรม 5 ประการนี้เป็นเหตุให้อายุสั้น...บริโภคลิขิตที่ย่อย ยาก 1..ธรรม 5 ประการนี้เป็นเหตุให้อายุยืน...บริโภคลิขิตที่ย่อยง่าย 1..** หมายความว่า การกินอาหารที่ย่อย ยาก เป็นเหตุให้อายุสั้น ส่วนการกินอาหารที่ย่อยง่าย เป็นเหตุให้อายุยืน แต่พระพุทธเจ้าไม่ได้ทรงบัญญัติต่อว่า อาหาร ที่ย่อยยาก-ย่อยง่าย คืออะไร กินอย่างไร เนื่องจากแต่ละยุคสมัย ก็คงมีอาหารที่ย่อยยาก-ย่อยง่าย ไม่เหมือนกัน เป็นไปตามเหตุปัจจัยซึ่งไม่เหมือนกัน ดังนั้น องค์ความรู้ในปัจจุบัน เกี่ยวกับอาหารที่เป็นเหตุปัจจัยให้บริโภคลิขิตแล้ว เจ็บป่วยมาก เป็นเหตุปัจจัยการตายของชาวโลก น่าจะเป็นอาหารย่อยยาก กล่าวคือ การศึกษาเหตุปัจจัยที่สัมพันธ์ กับการตายของชาวโลก 13 อันดับ พบว่า ความดันสูง เป็นเหตุปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตายและภาระโรค (Deaths and Disability-adjusted life-year attributable to individual risk factors) อันดับ 1 ส่วนอาหารที่มีผลไม่ น้อย (อันดับ 3 ของปัจจัยที่สัมพันธ์กับการตาย) ดัชนีมวลกายสูง (อันดับ 4) น้ำตาลในเลือดสูง (อันดับ 5) อาหาร ที่มีเกลือโซเดียมสูง (อันดับ 7) ดัชนีแอลกอฮอล์ (อันดับ 8) อาหารพืชตระกูลถั่ว (อันดับ 9) โคล레스เตอรอล ในเลือดสูง (อันดับ 10) อาหารที่มีไขมันน้อย (อันดับ 11) อาหารที่เมดิตรีนพืชไม่ขัดสีน้อย (อันดับ 12) อาหารที่มี ปลาและอาหารทะเลน้อย (อันดับ 13)⁽²⁹⁾ สรุปว่า อาหารย่อยยาก น่าจะเป็น อาหาร “หวาน มัน เกลือ (โซเดียม) เนื้อแดง ประดู่ ปนเปื้อน” ส่วนอาหารที่ย่อยง่าย ก็จะตรงกันข้าม คือ อาหารที่มี “พืชสด ลดเกลือ (โซเดียม) เนื้อแดง ประดู่” น้อย ด้อยมัน น้ำตาลต่ำ ธรรมชาติ ปราศจากภัย” ซึ่งถ้าจะเป็นแบบแผนอาหาร ก็จะคล้ายคลึง กับการอาหารเมดิเตอร์เรเนียน หรือ อาหารลดความดันฯ: แดชไดเอต (Dietary Approaches to Stop Hypertension or DASH diet) ซึ่งทั้ง 2 แบบแผนอาหารช่วยลดความดันสูง ซึ่งเป็นปัจจัยสัมพันธ์กับการตายและภาระโรคอันดับ หนึ่งของชาวโลกและชาวไทย

วิธีกินอาหารย่อยง่าย ตามแนวอาหารเมดิเตอร์เรเนียนหรืออาหารแดช สำหรับลดความดันฯ โดยใช้หลัก จานอาหาร 2 : 1 : 1 + กล่าวคือ แบ่งจานอาหารเป็น 4 ส่วนเท่า ๆ กัน 2 ส่วนเป็นอาหารประเภท ผัก ถั่ว และ งา (เม็ดงาขาว-งาดำคั่วสุก แพนน้ำมันมะกอก) 1 ส่วนเป็นข้าวกล้อง 1 ส่วนเป็นปลา (อาหารทะเลหรือเนื้อไก่) บวก ด้วยผลไม้สด 1-2 ผล และน้ำสะอาด 1 แก้ว (รูปที่ 7) ชนิดอาหารที่มักจะหารับประทานกันยาก ในชีวิต ประจำวันทั่วไป คือ อาหารประเภท ถั่ว-งา-ปลา ในทางปฏิบัติจึงควรเตรียม อาหาร ถั่ว-งา-ปลา เช่น ถั่วเขียวซีก ถั่วลิสง อบแห้ง เม็ดงาขาว-งาดำคั่วสุก ปลาซิว ปลานึ่งฉาง อบแห้ง ผสมในขวดที่กันความชื้น) พกติดตัวไป ไว้โรย ข้าวหรือ อาหาร เพื่อให้ได้อาหารประกอบ อาหารย่อยง่าย ครบ

ไม่ให้เวทนาใหม่เกิดขึ้น: พระไตรปิฎก ฉบับหลวง เล่มที่ 20 ข้อที่ 455 (ฉบับหลวง 20/455) **ภิกษุทั้งหลาย ภิกษุในธรรมวินัยนี้พิจารณาโดยแยบคายแล้ว จักหาอาหารไม่ใช่เพื่อเล่น ไม่ใช่เพื่อจะมัวเมา ไม่ใช่เพื่อจะประดับ ไม่ใช่เพื่อจะประเทืองผิว เพียงเพื่อกายนี้ตั้งอยู่ เพื่อกายนี้เป็นไปเพื่อกำจัดความเบียดเบียนลำบาก เพื่อกายจะอนุเคราะห์พรหมจรรย์ ด้วยคิดเห็นว่าเรจักกำจัดเวทนาเก่าเสีย และจักไม่ให้เวทนาใหม่เกิดขึ้น ความที่กายจักเป็นไปได้นานความเป็นผู้ไม่มีโทษและความอยู่สำราญจักเกิดมีแก่เราดังนี้..ภิกษุชื่อว่าเป็นผู้รู้จัก ประมาทในโภชนาอย่างนี้แล..** หมายถึง ให้พิจารณาให้ถี่ถ้วนจึงกินอาหาร ว่าเราไม่ได้กินอาหารเพื่อเล่น เพื่อมัวเมา เพื่อประดับ เพื่อตกแต่ง (ร่างกาย) กินเพื่อให้กายนี้พอตั้งอยู่ได้ ป้องกันความลำบาก เพื่อให้พอประพฤติธรรมสมควร

อ. อาหารย่อยง่าย ไกลโรค คือ 2 - 1 - 1 * (เฉลี่ย/มื้อ)
2 (ผัก-ถั่ว-งา) 1 (ปลา) 1 (ข้าวกล้อง) + (ผลไม้) + (น้ำ)



งดอาหารย่อยยาก มากโรค คือ หวานแรง เนื้อแดง ปรงแต่ง ปนเปื้อน:
งด...อาหารสำเร็จรูป ปรงแต่งสุด ๆ ของเบเกอรี่ อาหารหวานเกิน น้ำตาลเทียม
ลด...เนื้อสัตว์ใหญ่ (<100-120 กรัม/วัน) เนื้อปรงแต่ง (<30-50 กรัม/วัน)

รูปที่ 7 แสดงอาหารจาน 2 : 1 : 1+ ตามแนวอาหารเมดิเตอร์เรเนียน และ อาหารแดช สำหรับลดความดันฯ
ในผู้ป่วยความดันฯสูง

แก่ธรรมชาติ กินอาหารเพื่อบรรเทา กำจัดความหิว (เวทนาเก่า) และไม่กิน จนอิ่มเกินไป จนเกิดเวทนาใหม่ (คือ ความทุกข์ทางกาย อิ่มอึดอัดเกิดขึ้น) ร่างกายจะได้มีชีวิตอยู่ได้นาน ไม่มีโทษที่เกิดจากอาหารและอยู่สุขสำราญ เรียกว่า การรู้จักประมาณในการบริโภคอาหาร สอดคล้องกับ แบบแผนการกินอาหารของชาวโอกินาวา ประเทศญี่ปุ่น ซึ่งเป็นประชากรที่อายุยืนที่สุดในโลก ชาวโอกินาวาจะกินอาหารแบบพออิ่ม คือ กินแค่ 80 เปอร์เซ็นต์ของความอิ่ม (“Eat until you are 80% full” (or hara hachi-bu)⁽³⁰⁾ ไม่กินจนอิ่มแปล้ (ไม่ให้เวทนาใหม่เกิดขึ้น) การจำกัดพลังงานหรือแคลอรีในอาหารที่กิน สัมพันธ์กับ โรคความดันฯสูงที่พบเพียง 7 เปอร์เซ็นต์ (พบโรคความดันฯสูง 1 คน ในชาวโอกินาวาที่อายุเกิน 100 ปี 12 คน) และ ความดันฯ ที่ต่ำลงเมื่ออายุมากขึ้น โดยไม่ได้กินยาลดความดันฯ กล่าวคือ ชาวโอกินาวาที่อายุ 99-103 ปี (10 คน) มีความดันฯเฉลี่ย $142 \pm 24 / 74 \pm 9$ mmHg อายุ 104-107 ปี (7 คน) $128 \pm 70 / 70 \pm 13$ mmHg อายุ 105-111 ปี (4 คน) $119 \pm 18 / 64 \pm 5$ mmHg⁽³¹⁾ สวนทางกับแนวโน้มความดันฯที่สูงขึ้น ตามอายุของประชากรทางตะวันตก นอกจากนี้ การกินอิ่มเกินไป (heavy meal) ยังสัมพันธ์กับ ปัจจัยเสี่ยงกระตุ้นให้เกิดหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน กล้ามเนื้อหัวใจตาย (Heavy meal as a trigger of non-fatal myocardial infarction) โดยเพิ่ม Odd ratio (OR = 7, 95%CI: 0.8-66) and Population Attributable Fraction (PAF = 2.69%, 95%CI: -0.09 to 23)⁽³²⁾ สรุปการกินอาหารตามคำสอนของพระพุทธเจ้า คือ ย่อยง่าย หายหิว (กินอาหารที่ย่อยง่าย กินแต่พอหายหิว)

เว้นกินกลางคืน: พระไตรปิฎก ฉบับหลวง เล่มที่ 13 ข้อที่ 222 (ฉบับหลวง 13/222)..**ภิกษุทั้งหลาย.. แม้ท่านทั้งหลายก็จงมาฉันโภชนะ เว้นการฉันในราตรีเสียเถิด ก็เมื่อเธอทั้งหลายฉันโภชนะ เว้นการฉันในราตรีเสีย จักรู้คุณคือความเป็นผู้มีอาหารน้อย มีโรคเบาบาง กระปรี้กระเปร่า มีกำลัง และอยู่สำราญ..** หมายถึง การเว้นกินอาหารเวลากลางคืน หลังพระอาทิตย์ตก จะมีคุณประโยชน์คือ เจ็บป่วยน้อย มีโรคน้อย กระปรี้กระเปร่า รู้สึกมีกำลังและมีความสุข การศึกษาระยะยาวในบุคลากรสาธารณสุขชายชาวอเมริกันอายุ 45-82 ปี จำนวน สองหมื่นเจ็ดพันคน ติดตาม 16 ปี พบว่า การกินอาหารกลางวันติด สัมพันธ์กับเพิ่มโอกาสโรคหลอดเลือดหัวใจ $Relative Risk = 1.55(95\%CI: 1.05, 2.29)$ เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้กินกลางวัน โดยเฉพาะผู้ที่เป็โรคความดันสูง อ้วน เป็นเบาหวาน โอกาสเสี่ยงจะเพิ่มขึ้น⁽³³⁾

เจ็ดหมื่นสองพันมื่อ: ในพระไตรปิฎก ฉบับหลวง เล่มที่ 23 ข้อที่ 71 (ฉบับหลวง 23/71) บันทึกไว้ว่า พระพุทธตรัสว่า **ภิกษุทั้งหลาย ในปัจจุบันนี้..คนที่มีอายุอยู่ได้นาน ก็เพียงร้อยปีหรือน้อยกว่านั้นบ้าง เกินกว่า บ้าง..คนที่มีอายุอยู่ถึง 36,000 ราตรี ย่อมบริโภคอาหาร 72,000 เวลา...** จากคำสอนของพระพุทธเจ้าใน 2 พระสูตรหลังที่ยกมา แสดงว่า พระพุทธเจ้าให้เรา กินอาหารวันละ 2 มื้อ ไม่กินเวลากลางคืน จะได้คุณประโยชน์คือ อายุยืน เจ็บป่วยน้อย มีโรคน้อย กระปรี้กระเปร่า มีกำลังกาย อยู่สุขสำราญ ซึ่งตรงกับ การศึกษาในปัจจุบันที่พบประโยชน์ของการจำกัดช่วงเวลากินอาหารในเวลากลางวัน หรือการอดอาหารเป็นระยะ (early time-restricted feeding or intermittent fasting) หรือ กินอาหารวันละ 2 มื้อ (calorie or energy restriction) เช่น การศึกษาในชายที่กำลัง จะเป็นโรคเบาหวาน เปรียบเทียบระหว่างการกินอาหาร 3 มื้อ ใน 12 ชั่วโมง งดอาหาร 12 ชั่วโมง (กลุ่มควบคุม) กับ กิน 3 มื้อ (อาหารแบบเดียวกัน) ในเวลา 6 ชั่วโมง งดอาหาร 18 ชั่วโมง (กลุ่มจำกัดเวลากินอาหาร) พบว่า กลุ่มหลังมีความสัมพันธ์กับการลดความดัน (ลดความดันโดยเฉลี่ยได้มากกว่า กลุ่มควบคุม $-11 \pm 4 / -10 \pm 4$ mmHg ลดอนุมูลอิสระ (oxidative stress or stress resistance) ลดการหลังอินซูลินหลังอาหาร แต่เพิ่มความไวต่ออินซูลิน และเพิ่มการทำงานของตับอ่อนให้ดีขึ้น⁽³⁴⁾ การศึกษา Systematic review การอดอาหาร (เช่น ไม่กินอาหารเวลากลางคืน) และลดการกินพลังงานจากอาหาร (เช่น การไม่กินอาหารมื่อเย็นวันละ 1 มื้อ ช่วยลดพลังงานที่กินจากอาหารได้ 1 ใน 3) (fasting and energy (calorie) restriction) 23 การศึกษา พบว่า สัมพันธ์กับการลดความดัน $-1.88 (95\%CI: -2.5, -1.25) / -1.32 (95\%CI: -1.81, -0.84)$ mmHg⁽³⁵⁾ นอกจากนี้ การกินอาหาร 2 มื้อต่อวัน อดอาหารเป็นระยะเวลาหนึ่ง (เช่น กินอาหาร 2 มื้อ ในช่วงเวลา 6 ชั่วโมง (กลางวัน) และอดอาหาร 18 ชั่วโมง) ช่วยเพิ่มการสร้าง ATP ให้กับเซลล์, เพิ่ม autophagy (กลไกซ่อมแซมเซลล์ รีไซเคิลเซลล์), ทนทานต่อความเครียด (stress resistance), เพิ่ม Neurogenesis, synaptic plasticity ซึ่งเป็นกลไกป้องกัน neuro degenerative disease หลายโรค⁽³⁶⁾

ตัวอย่างและแนวทางปฏิบัติในการกินอาหารแบบ Intermittent Fasting: early Time-Restricted Feeding (eTRF)⁽³⁶⁾ (รูปที่ 8)

ตัวอย่างกินอาหารลดพุง ลดน้ำหนัก ลดโรคฯ ใน ๔ เดือน

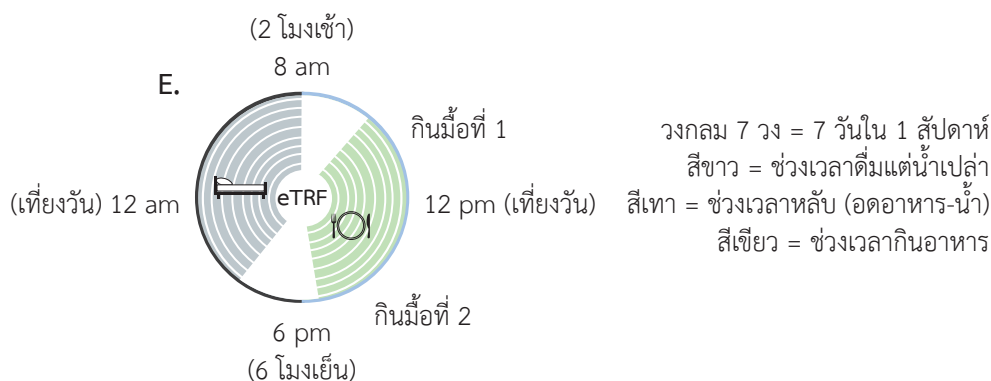
จำกัดช่วงเวลากินอาหาร (early Time-Restricted Feeding:eTRF)

เดือนที่ 1 กิน 2-3 มื้อ (ใน 10 ชั่วโมง) อดฯ 14 ชม. 5 วันต่อสัปดาห์: 2-3(10), 14

เดือนที่ 2 กิน 2-3 มื้อ (ใน 8 ชั่วโมง) อดฯ 12 ชม. 5 วันต่อสัปดาห์: 2-3(8), 16

เดือนที่ 3 กิน 2-3 มื้อ (ใน 6 ชั่วโมง) อดฯ 18 ชม. 5 วันต่อสัปดาห์: 2-3(6), 18

เดือนที่ 4 กิน 2 มื้อ (ใน 6 ชั่วโมง) อดฯ 18 ชม. ทุกวัน (ไม่กินกลางคืน): 2(6), 18



2(6), 18 อ่านว่า “สอง-หก-สิบแปด”

= กินอาหาร 2 มื้อ (ภายในเวลา 6 ชม.กลางวัน) อด+ดื่มน้ำเปล่า 18 ชม.

รูปที่ 8

การอดอาหารเป็นระยะ (Intermittent Fasting) ซึ่งมีข้อบ่งชี้หลัก คือ คนอ้วนที่ต้องการลดน้ำหนัก โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคเมตาบอลิก โดยอยู่ในการดูแลของทีม แพทย์ พยาบาล บุคลากรสาธารณสุข เช่น แพทย์เวชศาสตร์ครอบครัว อายุรแพทย์ กุมารแพทย์ แพทย์โรคหัวใจ แพทย์ผู้เชี่ยวชาญมะเร็ง จิตแพทย์ เป็นต้น เพื่อช่วยดูแลเรื่อง วิธีการกินอาหาร ออกกำลังกาย และ จิตใจ ผู้ป่วยสามารถจะเลือกแบบแผนการอดอาหาร 2 แบบ คือ early Time-Restricted Feeding(eTRF) ทุกวัน ซึ่งมีเป้าหมายให้กินอาหาร 2 มื้อในเวลา 6 ชั่วโมง และอดอาหาร(ดื่มน้ำเปล่าสะอาด) 18 ชั่วโมง หรือ โปรแกรม 5:2 Intermittent Fasting (วันที่อดอาหาร 2 วันต่อสัปดาห์ (กินอาหาร 500 แคลอรีต่อวัน) อีก 5 วันต่อสัปดาห์กินตามปกติที่เคยกิน ทั้ง 2 วิธี สามารถค่อย ๆ ปรับแบบแผนการกินจนบรรลุเป้าหมายได้ในเวลา 4 เดือน ซึ่งระหว่างนี้ ควรมีการติดตามถามประวัติการกินอาหารทุกชนิด ตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก ตรวจเลือดดูระดับน้ำตาลในเลือดและคีโตน เป็นระยะ⁽³⁵⁾

ปัญหาอุปสรรคในการอดอาหาร หรือจำกัดช่วงเวลากินอาหาร ได้มีแต่ น้ำเปล่าสะอาดเท่านั้น คือ ความทรมาน ไม่สบายจาก “ความหิว” โดยเฉพาะในสัปดาห์แรก ดังนั้น ตัวช่วย วิธีการในการอยู่กับความหิวอย่างมีความสุข จึงเป็นสิ่งที่ควรรู้จักและนำไปช่วยแก้ปัญหาดังกล่าว เช่น Cognitive Behavioral Therapy (ปรับความคิด พิชิตความหิว) โดยการปลูกฝังความคิด ความเข้าใจที่ถูกต้องว่า การอดอาหารที่ทำอยู่ ไม่ใช่การทรมานตัวเอง แต่เป็นวิธีการสร้าง ซ่อมแซม รีไซเคิล เซลล์ อวัยวะต่าง ๆ ในร่างกายของเรา ให้กลับมาทำหน้าที่ได้ดี ระหว่างที่อดอาหาร (ยิ่งหิว ยิ่ง heal) หรือ หางานมาทำช่วงที่รู้สึกหิว ตัวอย่างผู้ที่ทำงานจนลืมกินข้าว หมอผ่าตัดยีนผ่าตัดทั้งวัน โดยไม่รู้สึกหิว เพราะสนุก เพลินไปกับงานที่ทำ หรือ การจิบน้ำร้อน ดื่มน้ำอุ่น ออกกำลังกาย ด้วยการเดินเร็ว ยกน้ำหนัก อบซาวน่า ทำให้อุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 37 องศาเซลเซียส ความรู้สึกหิวจะลดน้อยลง เพราะเมื่ออุณหภูมิในร่างกายเราสูงกว่า 37 องศาเซลเซียส จะทำให้ความอยากอาหารและความหิวลดลง โดยผ่านทาง pro-opiomelanocortin neuron (POMC neuron)⁽³⁷⁾

สรุป อ.อาหาร ตามคำสอนของพระพุทธเจ้า คือ บริโภคสิ่งที่ย่อยง่าย ไม่ให้เวทนาใหม่เกิดขึ้น เว้นกินกลางคืน เจ็ดหมื่นสองพันมือ (หรือ วันละ 2 มื้อ)

3.2 อ.อิริยาบถ: เดินจงกรม พระพุทธเจ้าสอน**อานิสงส์ (ผล)ของการเดินจงกรม** ข้อที่ 3 คือ **ย่อมเป็นผู้มีอาหารน้อย** (ฉบับหลวง 22/29) เจ็บป่วยน้อย และ (ฉบับหลวง 12/467) **ภิกษุทั้งหลาย..เราทั้งหลายจักเป็นผู้ประกอบเนืองๆ ในความเป็นผู้ตื่น จักชำระจิตให้บริสุทธิ์จากกรรมอันเป็นเครื่องกีดกัน ด้วยการจงกรม และการนั่งตลอดวัน จักชำระจิตให้บริสุทธิ์จากกรรมอันเป็นเครื่องกีดกัน ด้วยการจงกรม และการนั่งตลอดปฐมยามแห่งราตรี** หมายถึง พระพุทธเจ้าสอนให้เดินจงกรมและนั่ง ตั้งแต่ตื่นเช้าจนถึงสี่ทุ่ม ประมาณ 16-20 ชั่วโมง ถ้าลูกเดินทุกชั่วโมง ๆ ละ 5 นาที เดินเร็ว 100 ก้าวต่อนาที ก็เดินได้วันละ 8000- 10,000 ก้าวต่อวัน ซึ่งสอดคล้องกับการเดินที่เพียงพอในการป้องกันโรค ในปัจจุบัน เช่น Canadian Health Measures Survey (CHMS) สำรวจการเดินของคนแคนาดา โดยนับจำนวนก้าวเดินต่อวันด้วยเครื่อง accelerometer (Actival) ในประชากรอายุ 18-79 ปีจำนวนหนึ่งกว่าคน พบว่า ผู้ที่เดินวันละ 7500 ถึง 9999 ก้าว สัมพันธ์กับความดันโลหิตลดลง -1.87 (95%CI: -1.28, -0.53) / -0.66 (95%CI:-1.39, 0.06) mmHg เมื่อเทียบกับผู้ที่เดินน้อยกว่า 5000 ก้าวต่อวัน นอกจากนี้ยังสัมพันธ์กับการเพิ่มเฮซติแอล-โคเลสเตอรอล 0.06 (95%CI:0.03-0.09) mmol/L ลดแอลดีแอล-โคเลสเตอรอล -0.16 (95%CI:-0.27,-0.06) mmol/L ลดภาวะดื้ออินซูลิน (HOMA-IR)⁽³⁸⁾ Systematic review and meta-analysis 14 การศึกษา พบว่า การเดินวันละ หนึ่งหมื่นก้าว เทียบกับ เดินไม่ถึงหนึ่งหมื่นก้าว ความดันโลหิตลดลงอย่างชัดเจน แต่การเพิ่มการเดินขึ้นวันละ 2000 ก้าว สัมพันธ์กับการลดความดันโลหิตลง ประมาณ 4 มม.ปรอท⁽³⁹⁾

ดังนั้น การรู้ตัวเลขจำนวนก้าวที่เดินต่อวัน จาก pedometer (เครื่องนับก้าวติดบริเวณเอว) หรือ พกโทรศัพท์มือถือ smart phone ที่มี accelerometer และ application แสดงจำนวนก้าวต่อวัน จึงเป็นประโยชน์ในการประเมินกิจกรรมทางกาย (Physical activity) สำหรับผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงหรือเพื่อลดความดันโลหิต นอกจากนี้ บางโปรแกรมหรือ application เช่น Google Fit ยังสามารถบอกจำนวนนาทีที่เดินเร็ว หรือ aerobic exercise คือ เดินเร็วกว่า 100 ก้าวต่อนาที การเดินเร็วที่มากกว่า 30 นาทีต่อวัน เพิ่มขึ้นจากการเดินเฉลี่ย 7000 ก้าวต่อวัน หรือฝึกเดินเพิ่มขึ้น 3000 ก้าวใน 30 นาทีต่อวัน (3000/30)ในเวลา 12 สัปดาห์ สัมพันธ์กับ การลดโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ทั้งที่เสียชีวิตและไม่เสียชีวิต) ใน 4 ปีข้างหน้า (Absolute Risk Reduction or ARR 1.6% (95%CI:0.2%,2.2%) Number Needed to Treat or NNT 61 (95%CI:46,472) ลดโอกาสเกิดกระดูกหัก NNT 28 (95%CI:19-125) ในการศึกษา randomized controlled trial กลุ่มประชากรอังกฤษ อายุ 45 ถึง 65 ปี⁽⁴⁰⁾

3.3 อ.อิริยาบถ: เรือนไฟ พระไตรปิฎกฉบับหลวง เล่มที่ 7 ข้อที่ 78 ได้บันทึกไว้ว่า (ฉบับหลวง 7/78) หมอชีวกโกมารภัจ ได้สังเกตเห็นว่า พระภิกษุอาพาธ (เจ็บป่วยไม่สบาย) มีโทษสังสมในร่างกายมาก จากการบริโภคอาหารที่มัวราวน้ำของอร่อย ของประณีตมาถวายจนอ้วน เจ็บป่วยมาก จึงทูลขอให้พระพุทธเจ้าอนุญาตที่จงกรมและเรือนไฟ เพื่อพระภิกษุจะได้เดินจงกรม อบอุ่นร้อนอยู่ในเรือนไฟ ทำให้เจ็บป่วยน้อยลง จากการลดการสังสมโทษจากอาหารที่บริโภคมากเกินไป พระพุทธเจ้าทรงอนุญาตตามการทูลขอ โดยตรัสกับภิกษุทั้งหลายว่า (ฉบับหลวง 7/79)...**ภิกษุทั้งหลาย เราอนุญาตที่จงกรมและเรือนไฟ ฯ**

เรือนไฟนั้น เทียบเคียงได้กับ วัฒนธรรมอยู่ไฟของหญิงไทยหลังคลอด หรือ วัฒนธรรมชาวนา (แห้ง) ของชาวฟินแลนด์ แต่จะไม่เหมือนวัฒนธรรมแช่น้ำร้อน (Onsen) ของชาวญี่ปุ่น ไม่ใช่อบไอน้ำหรืออบสมุนไพร เนื่องจากเรือนไฟ หรือ ชาวนาแห้ง อาศัยความร้อนจากไฟโดยตรงในการอบร่างกายให้เหงื่อออกท่วมตัว เป็นการนำของเสียเชื้อโรคออกจากร่างกายทางเหงื่อ (Detoxification or Detox) วิธีหนึ่ง

6 การศึกษาไปข้างหน้าในชาวฟินแลนด์ ตั้งแต่ 1621 – 2315 คน ติดตาม 20.7 - 25.6 ปี พบว่า การทำชาวนา (แห้ง) 4 ถึง 7 ครั้งต่อสัปดาห์ (เมื่อเทียบกับ 1 ครั้งต่อสัปดาห์) สัมพันธ์กับ การช่วยต้านภัยจากโรคเอ็นซีดี เช่น ลดการตายจากทุกสาเหตุ 40% (เอ็นซีดีเป็นสาเหตุการตายเกือบ 3 ใน 4 ของการตายทุกสาเหตุ), ลดการตายเฉียบพลันจากโรคหัวใจ 63%, ลดการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 50%, ลดการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ 48%, ลดโอกาสเป็นโรคเอ็นซีดี คือ โรคความดันเลือดสูง 47%, โรคหลอดเลือดสมอง (อัมพาต) 62%, โรคหลอดเลือดสมองขาดเลือด 58% โรคเลือดออกในสมอง 67%, ลดโรคอัลไซเมอร์ 65%, ลดโอกาสสมองเสื่อม (dementia) 66% นอกจากนี้ การทำชาวนาแต่ละครั้งนานกว่า 19 นาที (เมื่อเทียบกับ 11 นาทีหรือน้อยกว่า) ยังสัมพันธ์กับลดการตายเฉียบพลันจากโรคหัวใจ 52%, ลดการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 24%, ลดการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ 36% ส่วนการทำชาวนา (แห้ง) สัมพันธ์กับ การช่วยลดภัยจากพีเอ็ม_{2.5} (มลพิษในอากาศ) และโรคปอดอักเสบจากโควิด19 (ซึ่งผู้ป่วยโรคความดันสูง เป็นกลุ่มเสี่ยงที่สำคัญของโควิด19) เช่น การศึกษาไปข้างหน้าชายชาวฟินแลนด์ 2210 คน ติดตาม 25.6 ปี การทำชาวนา 4-7 ครั้งต่อสัปดาห์ (เมื่อเทียบกับ 1 ครั้งต่อสัปดาห์) สัมพันธ์กับการลดโอกาสเป็นโรคปอดบวม 37% อีกการศึกษาไปข้างหน้าในประชากร 1935 คน พบว่า สัมพันธ์กับการลดโรคทางเดินหายใจ 41%⁽⁴¹⁾

มีการศึกษา ชาวนา กับ การลดความดันในระยะสั้น และลดโอกาสเป็นโรคความดันสูงในระยะยาว เช่น การศึกษาชาวนาที่อุณหภูมิ 73 องศาเซลเซียส 30 นาที ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า 1 ปัจจัย 102 คน พบว่า ความดันลดลง จาก 137±16 / 82±10 เป็น 130±14 / 75±9 mmHg เป็นเวลา 30 นาทีหลังชาวนา นอกจากนี้ Mean carotid-femoral pulse wave velocity ลดลงจาก 9.8±2.4 เป็น 8.6±1.6 m/s⁽⁴²⁾ หรือ การศึกษาไปข้างหน้า ติดตามชายชาวฟินแลนด์ 1621 คน อายุ 42-60 ปี เป็นเวลา 24.7 ปี พบผู้ป่วยโรคความดันสูงรายใหม่ 251 คน พบว่า กลุ่มที่ทำชาวนา 4 ถึง 7 ครั้งต่อสัปดาห์ หรือ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ สัมพันธ์กับโอกาสเป็นโรคความดันสูง ลดลง HR 0.54 (95%CI:0.32-0.91) และ 0.76 (95%CI:0.57-1.02) ตามลำดับ เทียบกับ ทำน้อยกว่าหรือเท่ากับ 1 ครั้งต่อสัปดาห์⁽⁴³⁾

กลไกที่ทำให้การทำชาวนา (แห้ง) สัมพันธ์กับ การลดโอกาสโรคเอ็นซีดี ปอดบวมจากพีเอ็ม_{2.5} หรือโคโรนาไวรัส ได้แก่ ลดการอักเสบ (CRP) โดยเฉพาะลดการอักเสบเรื้อรังและเฉียบพลัน (ลดระดับ IL-6 ซึ่งสัมพันธ์กับการลดโอกาสปอดบวมรุนแรงและการตายจากโควิด19), ลดไขมันแอลดีแอล-โคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์, เพิ่มเอชดีแอล-โคเลสเตอรอล (ไขมันดี), ลดความดันเลือด, เพิ่มการทำงานของเยื่อหลอดเลือดแดง, เพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระ, ลดสารอนุมูลอิสระ, เพิ่มความฟิตของปอด-หัวใจ และ เพิ่มภูมิคุ้มกันโรค (รูปที่ 9)⁽⁴¹⁾

กลไกของการทำซาวน่าแห้งที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพ

Cardiovascular and Other Health Benefits of
Sauna Bathing A Review of the Evidence

Jari A. Laukkanen, MD, PhD, Tarjaana Laukkanen, MSc

Mary tail FFA 2010,9:3BILIT-1121

อ่านไม่ออกค่ะ



FIGURE 2. Picotropic effects (proposed mechanistic pathways) of Finnish sauna baths CRPC-reactive protein HDL-C = high density lipoprotein cholesterol LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol: NO = nitric oxide, ROS = reactive cygen species TC = total cholesterol

รูปที่ 9 กลไกของซาวน่าแห้งที่มีประโยชน์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดและสุขภาพ⁽⁴¹⁾

การขับเหงื่อจากการอบความร้อน เป็นการกำจัดสารโลหะหนัก เช่น ตะกั่ว ปรอท แคดเมียม สารหนู3 ที่อาจเพิ่มโอกาสโรคมองเสื่อม อัลไซเมอร์ หรือโรคเรื้อรังอื่น ๆ นอกจากนี้ เหงื่อมีโปรตีนต้านเชื้อโรค (แบคทีเรีย ไวรัส รา) ที่เรียกว่า anti-microbial peptide ซึ่งสามารถทำลายเชื้อโรคดังกล่าวและขับออกจากร่างกายทางเหงื่อ เหงื่อยังยับยั้งสารรบกวนการทำงานของต่อมไร้ท่อ (endocrine disrupting chemical or EDC) (National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS). Endocrine disruptors <https://www.niehs.nih.gov/health/topics/agents/endocrine/index.cfm> (2019),) เช่น สาร bisphenol A (BPA), สาร phthalates (ซึ่งอยู่ในของใช้พลาสติก เครื่องสำอางที่ใช้ในชีวิตประจำวัน) สัมพันธ์กับ การทำงานของระบบสืบพันธุ์ มะเร็ง ไทรอยด์ ความอ้วน ความดันเลือดสูงขึ้นและเพิ่มโอกาสความผิดปกติของพัฒนาการทางสมองเด็กเล็ก สารเหล่านี้ถูกขับออกทางเหงื่อได้พอ ๆ กันหรือมากกว่าทางปัสสาวะและในเลือด จึงเป็นเหตุผลหนึ่งที่ หญิงไทยโบราณอยู่ไฟ หลังคลอด เพื่อขับสารโลหะหนัก ขับสารเคมีรบกวนการทำงานของต่อมไร้ท่อ ออกจากร่างกายทางเหงื่อ ลดโอกาสการส่งต่อสารเหล่านี้จากแม่สู่ลูก นอกจากนี้ ยังป้องกันการติดเชื้อ สร้างภูมิคุ้มกัน ลดการอักเสบ ของแม่ จากการอบความร้อน (อยู่ไฟ เรือนไฟ หรือซาวน่า)

อยู่ไฟ เรือนไฟ ซาวนา อย่างไรที่บ้าน (Home dry sauna)

ปัจจุบัน การก่อไฟในบ้าน เป็นการเพิ่มมลพิษในอากาศ (indoor air pollution) จึงควรใช้อุปกรณ์ให้ความร้อนในบ้านที่ไม่ก่อมลพิษ เช่น เตาปิ้งย่างไร้ควัน โดยใช้พลังงานไม่เกิน 1200 Watt ก็พอ มิฉะนั้น สะพานไฟที่ใช้ต่อฟุ้งฟิวส์อาจจะขาด เวลาใช้นาน นำเตาฯไปตั้งอยู่มุมห้อง หรือ วางบนที่นั่งชักโครกในห้องน้ำ ผู้จะเข้าเรือนไฟถอดเสื้อ นั่งบนเก้าอี้ เอนตัวเข้าหาเตาฯ ระยะห่างแล้วแต่ทนความร้อนได้มากเพียงใด ควรมีผ้าเช็ดหน้าหรือเสื้อปิดหน้า แต่ให้หายใจเข้า-ออกอากาศร้อนได้สะดวก นั่งอบความร้อน (อากาศที่ปลายจมูก อุณหภูมิประมาณ 60-70 องศาเซลเซียส) อบความร้อนประมาณ 20 นาที (ไม่เกิน 30 นาที/ครั้ง) จนเหงื่อออกทั่วตัว แล้วไปอาบน้ำล้างเหงื่อออกที่อุณหภูมิห้อง ถูสบู่ ขัดนวดร่างกายส่วนต่าง ๆ ล้างสบู่ออก เช็ดตัวให้แห้ง ควรจะทำซาวนา อย่างน้อย 4 ครั้ง/สัปดาห์ โดยเฉพาะในวันที่ยอกนอกบ้าน ไปในที่แออัด มีโอกาสติดเชื้อโรค หรือได้รับมลพิษในอากาศ อาหารนอกบ้าน เป็นต้น

เรือนไฟในเรือนเรา (Home Dry Sauna)



รูปที่ 10 แสดงวิธีการใช้เตาไฟฟ้า (ปิ้งย่างไร้ควัน) ทำซาวนาในบ้าน ครั้งละ 20-30 นาที 4 ถึง 7 ครั้งต่อสัปดาห์

ข้อห้าม ข้อควรระวังในการทำซาวนา: แม้ว่า ซาวนาเป็นประเพณีของประเทศทางยุโรปมานานเป็นพันปี มีความปลอดภัยสูงมาก จากการสำรวจพบผลข้างเคียงที่อันตรายไม่ถึง 1% เช่น หกล้ม หน้ามืด/หมดสติ อย่างไรก็ตาม ผู้ที่ไม่ควรทำซาวนา ได้แก่ ผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์จนขาดสติ หรือ ผู้ที่ใช้ยาประเภทแปะติดผิวหนัง ซึ่งเกิดฤทธิ์ยาสูงเกินไปจนเกิดผลข้างเคียงเมื่อถูกความร้อน เป็นต้น นอกจากนี้ ควรระวังไม่ให้เตาฯเกิดไฟฟ้าลัดวงจร (เช่น ไม่สาดน้ำลงไปในถังให้ความร้อน) ไม่อบความร้อนนานเกินกว่า 30 นาที หรือร้อนจนทนไม่ไหว หรือ หายใจลำบาก หรือมีอาการหน้ามืด/จะเป็นลม ผู้ที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือ หญิงตั้งครรภ์หรือเด็กเล็ก ไม่ควรทำซาวนาคนเดียว โดยไม่มีผู้อยู่ดูแล และควรได้รับความยินยอมจากแพทย์ผู้ดูแลก่อน

3.4 อ.ออกกำลังใจ: มีสติประกอบการทำงาน กายคตาสติ อานาปานสติ (สติ 3)

(ฉบับหลวง 22/300).. *ภิกษุในธรรมวินัยนี้ มีสติก้าวไป มีสติถอยกลับ มีสติยืนอยู่ มีสตินั่งอยู่ มีสตินอน มีสติประกอบการทำงาน ดูกรอานนทฺ์ นี่เป็นอนุสสติซึ่งภิกษุเจริญแล้ว ทำให้มากแล้วอย่างนี้ ย่อมเป็นไป เพื่อสติสัมปชัญญะ ฯ* หมายความว่า ผู้ที่รู้ว่ามี อิริยาบถ กำลังเดิน (ก้าวไป ถอยกลับ) ยืน นั่ง นอน หรือ ประกอบหน้าที่การทำงานอยู่ เป็นผู้มี “อนุสสติ” ที่เมื่อทำให้มาก ๆ แล้ว ได้ชื่อว่าเป็นผู้มี สติ และ สัมปชัญญะ (ความรู้ตัวทั่วพร้อมในอิริยาบถและการทำงาน) กล่าวคือ เวลาทำงาน พระพุทธเจ้าสอนให้เรา รู้ว่ากำลังทำงานอยู่ ให้น้อมใจจดจ่ออยู่กับงานที่ทำ หรือ “ตั้งใจ” ทำงาน

(ฉบับหลวง 14/ 296)...*ภิกษุทั้งหลาย..ภิกษุย่อมเป็นผู้ทำความรู้สึกตัวในเวลาก้าวไปและถอยกลับ ในเวลาแลดู และเหลียวดู ในเวลาอแขนและเหยียดแขน ในเวลาทรงผ้าสังฆาฏิ บาตร และจีวร ในเวลาฉัน ต้ม เคี้ยว และลิ้ม ในเวลาถ่ายอุจจาระและปัสสาวะ ในเวลา เดิน ยืน นั่งนอนหลับ ตื่น พุด และนั่ง เมื่อภิกษุนั้นไม่ประมาทมีความเพียร สงตนไปในธรรมอยู่อย่างนี้ ย่อมละความดำริพล่านที่อาศัยเรือนเสียได้ เพราะละความดำริพล่านนั้นได้ จิตอันเป็นไปในภายในเท่านั้น ย่อมคงที่ แน่นิ่ง เป็นธรรมเอกผุดขึ้น ตั้งมั่น..ภิกษุทั้งหลาย แม้อย่างนี้ ภิกษุก็ชื่อว่าเจริญกายคตาสติ ฯ* หมายความว่า รู้สึกตัว (มีสติ) เวลาก้าวไป ถอยกลับ..เวลาเดิน ยืน นั่ง นอน หลับ ตื่น พุด นิ่ง..ละความคิดฟุ้งซ่าน..เรียกว่า กายคตาสติ หรือ ใจจะลึกลงเฉพาะร่างกาย เวลาเสร็จจากการทำงานที่ทำ ไม่ได้ทำงานแล้ว ก็ให้รู้ “ร่างกาย” เพื่อไม่ให้คิดฟุ้งซ่าน

อานาฯ เมตตา สมาธิ พระไตรปิฎก ฉบับหลวง เล่มที่ 19 ข้อที่ 1330 (ฉบับหลวง 19/1330)..*ภิกษุทั้งหลาย เพราะเหตุนี้แล ถ้าแม้ภิกษุพึงหวังว่า แม้กายของเรา ไม่พึงลำบาก จักขุของเราไม่พึงลำบาก และจิตของเราพึงหลุดพ้นจากอาสวะทั้งหลาย เพราะไม่ถื้อมัน ก็พึงมนสิการอานาปานสติสมาธิ (อานาปานสติสมาธิ) นี้แหละให้ดี...* หมายความว่า ถ้าหวังว่า อยากให้ร่างกายของเราไม่ลำบาก ตาของเราไม่ลำบาก จิตใจของเราไม่มีความมัวเมาเศร้าหมองเพราะการไม่ถื้อมันถื้อมัน ก็ให้ทำไว้ในใจ เจริญอานาปานสติสมาธิให้มาก

อานาปานสติ หรือ อานาปานัสสติสมาธิ อานาปานะ แปลว่า ลมหายใจเข้า-ออก สติ หมายถึง รู้ว่ามี สมาธิ หมายถึง ใจที่ตั้งมั่นเป็นหนึ่งเดียว การเจริญ (ทำให้มาก) อานาปานสติ หรือ อานาปานัสสติสมาธิ ก็คือ การรู้ว่ามีลมหายใจเข้า-ออกจนใจตั้งมั่นอยู่กับลมหายใจเข้า-ออกนั้น เป็นวิธีหยุดความคิดฟุ้งซ่านเรื่องอดีตบ้าง อนาคตบ้าง หยุดความรู้สึกดีใจ เสียใจ พอใจ ไม่พอใจ หยุดความเครียด ความกังวลจากความคิดเรื่องที่ผ่านไปแล้ว หรือ คิดเรื่องที่ยังมาไม่ถึง น้อมใจมาอยู่กับปัจจุบัน คือ ลมหายใจเข้า-ออกตลอดเวลา “การรู้เฉย ๆ โดยไม่คิด ไม่รู้สึกละไร” จะใช้พลังงาน ใช้เลือดไปเลี้ยงสมอง ส่วนต่าง ๆ ของร่างกายน้อยกว่า “การคิด” หรือ “ความรู้สึก” มาก ระบบสู้ (sympathetic) จะทำงานลดลง ระบบพัก (parasympathetic) ทำงานมากขึ้น หัวใจทำงานบีบ-คลาย เบาลง ช้าลง หลอดเลือดขยายตัว ความดันเลือดก็ลดลง เมื่อสมองเปลี่ยนจาก “คิด” หรือ “รู้สึก” มา “รู้เฉย ๆ”

การใช้เครื่องฝึกหายใจซ้ำ ที่เรียกว่า RERPeRATE® หายใจซ้ำกว่า 10 ครั้งต่อนาที นานกว่า 5 นาทีต่อวัน มากกว่า 3 วันต่อสัปดาห์ เป็นเวลานานกว่า 4 สัปดาห์ สามารถ ลดความดันได้เท่ากับ การกินยาลดความดันฯ 1 ชนิด แม้ไม่มีเครื่องฝึกหายใจซ้ำดังกล่าว การฝึกเจริญอานาปานสติ หายใจเข้าซ้ำ ก็รู้ว่ามีหายใจเข้าซ้ำ หายใจออกซ้ำก็รู้ว่า หายใจออกซ้ำ ก็สามารถหายใจให้ช้ากว่า 10 ครั้ง/นาที (เช่น หายใจเข้า 3 วินาที หายใจออก 4 วินาที) ได้เหมือนกัน จากการศึกษา 17 การศึกษา พบว่า การใช้เครื่องฝึกหายใจซ้ำดังกล่าว (14 การศึกษา) ช่วยลดความดันเลือดตัวบนโดยเฉลี่ยได้ 5.28 มม.ปรอท ถ้าหายใจซ้ำโดยไม่ใช้เครื่องฯ (3 การศึกษา) ลดความดันเลือดตัวบนเฉลี่ยได้ 8.45 มม.ปรอท ⁽⁴⁴⁾

การเจริญสติ เช่น อานาปานสติ (รู้ว่ามีลมหายใจเข้า-ออก) กายคตสติ (รู้ว่ามีร่างกายอยู่) ฝรั่งเรียกว่า Mindfulness เช่น mindfulness based stress reduction (MBSR) program หรือ mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) หรือ mindfulness meditation การศึกษา Systematic review/meta-analysis 4 RCTs ในผู้ป่วย pre-hypertension and hypertension พบว่า โปรแกรม MBSR สัมพันธ์กับการลดความดันฯ เฉลี่ย -0.78 (95%CI: $-1.46, -0.09$) / -0.67 (95%CI: $-1.26, -0.08$) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้เข้าโปรแกรมดังกล่าว นอกจากนี้ ยังลดคะแนนความเครียด คะแนนความซึมเศร้า คะแนนความกังวล (Stress, depression and anxiety score) ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁴⁵⁾

อานาฯ เมตตา สมาธิ (ฉบับหลวง 24/222). **ภิกษุทั้งหลาย เมื่อเมตตาเจโตวิมุตติ อันบุคคลเสพแล้ว เจริญแล้ว ทำให้มากแล้ว ทำให้เป็นดุจยาน ทำให้เป็นที่ตั้ง ให้ตั้งมั่นโดยลำดับสังขตแล้ว บรรพด้วยดีแล้ว พึงหวังอานิสงส์ 11 ประการ 11 ประการเป็นไฉน คือ ย่อมหลับเป็นสุข 1 ย่อมตื่นเป็นสุข 1 ย่อมไม่ฝันลามก 1 ย่อมเป็นที่รักแห่งมนุษย์ทั้งหลาย 1 ย่อมเป็นที่รักแห่งอมมนุษย์ทั้งหลาย 1 เทวดาทั้งหลายย่อมรักษา 1 ไฟยาพิษหรือศาตราย่อมไม่กล้ำกรายได้ 1 จิตย่อมตั้งมั่นโดยรวดเร็ว 1 สีหน้าย่อมผ่องใส 1 เป็นผู้ไม่หลงใหลท่ากาสะ 1 เมื่อไม่แทงตลอดคุณอันยิ่ง ย่อมเป็นผู้เข้าถึงพรหมโลก** หมายความว่า จิตใจที่หลุดพ้นจากกิเลสแล้วด้วยความเมตตา (ความปรารถนาที่จะให้ผู้นรอบข้าง สังคมรอบกายมีความสุข) ที่ทำให้มากแล้ว จะมีผล 11 ประการ คือ หลับเป็นสุข ตื่นเป็นสุข ไม่ฝันร้าย เป็นที่รักของมนุษย์และอมมนุษย์ (เช่น เทวดา เปรต จานาน) เทวดาทั้งหลาย ย่อมรักษา ภัยอันตรายจากไฟ พิษต่าง ๆ และอาวุธ ไม่เข้าใกล้ จิตตั้งมั่นเป็นสมาธิได้รวดเร็ว สีหน้าแจ่มใส ไม่หลงสติ เวลาตาย ถ้ายังไม่บรรลุนิพพาน ตายแล้วก็จะไปเกิดเป็นเทวดาในชั้นพรหม

Systematic review/meta-analysis 18 การศึกษาเกี่ยวกับ ฝันร้าย กับ การฆ่าตัวตาย พบว่า การฝันร้าย (Nightmares) สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยซึมเศร้า Odd ratio or OR = 4.47 (95%CI: 1.33, 4.52) การนอนไม่หลับ (Insomnia) OR = 2.29 (95%CI: 1.69, 3.1)⁽⁴⁶⁾ ดังนั้น การเจริญอานาปานสติสมาธิ นอกจากการลดภาวะซึมเศร้าดังกล่าวข้างต้นได้แล้ว การแผ่เมตตา ด้วยใจที่บริสุทธิ์ เป็นสมาธิ ตามคำสอนของพระพุทธเจ้า จนเกิดผล (อานิสงส์) ให้ หลับเป็นสุข ตื่นเป็นสุข ไม่ฝันร้าย น่าจะสัมพันธ์กับการลดโอกาสฆ่าตัวตายในผู้ป่วยซึมเศร้า

เมื่อเจริญสติ-สมาธิ จนใจบริสุทธิ์ ไม่มีความคิดอกุศล (คิดไม่ดี) เกิดความเบิกบานบันเทิงใจ ความอึดเอิบใจ ความสงบกายสงบใจ เกิดความสุข และใจที่ตั้งมั่นเป็นสมาธิ แล้วจึงน้อมใจแผ่ความปรารถดีให้ผู้อื่น ให้ทุกสิ่งรอบ ๆ ตัวเรามีความสุข (แผ่เมตตา) ฝรั่งเรียกว่า metta meditation or loving-kindness meditation มีการศึกษาแบบ randomized controlled trial ในประชากร 142 คน เทียบระหว่าง การแผ่เมตตา หรือการเจริญสติ-สมาธิ หรือ กลุ่มควบคุม (ไม่ได้แผ่เมตตาและเจริญสติสมาธิ) พบว่า ผู้ที่แผ่เมตตาเป็นประจำ มีความเสื่อมตามอายุน้อยกว่า (ความยาวของ telomere ในเซลล์สั้นลงตามอายุน้อยกว่าหรือ เซลล์เสื่อมลงช้ากว่า) อีก 2 กลุ่ม น่าจะสัมพันธ์กับการมีอายุยืนยาวกว่า⁽⁴⁷⁾

เวลาเครียด รู้สึกไม่สบายใจ ก็ต้องมี “สติ” รู้ว่ามี ความไม่สบายใจแบบไหน ? แบบคิดฟุ้งซ่าน หรือแบบแข็งขี้มเศร้า ถ้าเป็นแบบคิดฟุ้งซ่าน คิดมากจนนอนไม่หลับหรือฝันร้าย ก็ต้องไปอยู่ในสิ่งแวดล้อมที่สงบ สงบกาย สงบใจ ใจตั้งมั่นเป็นสมาธิ ไม่ยินดียินร้าย เฉย ๆ ได้กับรูป เสียง กลิ่น รส สัมผัส หรือ อารมณ์ที่รับรู้ แล้วแผ่เมตตา ความปรารถนาให้ผู้คน สรรพสิ่งรอบตัวมีความสุข ความคิดฟุ้งซ่าน ก็จะสงบลง นอนหลับได้ ไม่ฝันร้าย แต่ถ้าเป็นแบบแข็งขี้มเศร้า ก็ไม่ควรไปสงบกายสงบใจ เจริญสมาธิ ควรจะไปใคร่ครวญพิจารณาคำสอนของ ศาสดา บ่อย ๆ จนเกิดความปิติยินดี อึดเอิบใจ ความแข็งขี้มเศร้าจะค่อย ๆ จางหายไป มีกำลังใจกลับมาทำงานได้ตามปกติ (ฉบับหลวง 19/568-572)

ละความเพลิน ไม่เพลิดเพลิน ไม่บันเทิง ไม่ติดใจ...เป็นหนทางดับทุกข์ (จากโรคความดันฯสูงและเอ็นซีดี)

(ฉบับหลวง 18/112)..**ปุณณะ เพราะความเพลินเกิดขึ้น จึงเกิดทุกข์** ฯ

(ฉบับหลวง 18/113)..**ปุณณะ เพราะความเพลิดเพลินดับไป ทุกข์จึงดับ** ฯ

(ฉบับหลวง 12/458)..**เห็นรูป / เสียง / กลิ่น / รส / สัมผัส ด้วย จักขุ / หู / จมูก / ลิ้น / กายแล้ว ย่อมไม่กำหนดใน รูป/ เสียง / กลิ่น / รส / สัมผัส ที่น่ารัก ย่อมไม่ขัดเคืองใน รูป/ เสียง / กลิ่น / รส / สัมผัส ที่น่าชัง เป็นผู้มีสติในกายตั้งมั่น และมีจิตหาประมาณมิได้อยู่ ย่อมทราบชัดเจโตวิมุตติ ปัญญาวิมุตติ อันเป็นที่ดับหมดแห่งอกุศลธรรมอันลามกตามความเป็นจริง. เธอละความยินดียินร้ายอย่างนี้แล้ว เสวยเวทนาอย่างใดอย่างหนึ่ง เป็นสุขก็ดี เป็นทุกข์ก็ดี ไม่ใช่ทุกข์ไม่ใช่สุขก็ดี ก็ไม่เพลิดเพลิน ไม่บันเทิง ไม่ติดใจเวทนานั้น เมื่อภิกษุนั้นไม่เพลิดเพลิน ไม่บันเทิง ไม่ติดใจเวทนานั้นอยู่ ความเพลิดเพลินในเวทนาทั้งหลายก็ดับไป เพราะความเพลิดเพลินดับ อุปาทานก็ดับ เพราะอุปาทานดับ ภพก็ดับ เพราะภพดับชาติก็ดับ เพราะชาติดับชรา มรณะ โสกะ ปริเทวะ ทุกข์ โทมนัส และอุปายาสของภิกษุนั้นก็ดับ ความดับแห่งกองทุกข์ทั้งสิ้นนั้นย่อมมีได้ อย่างนี้...** หมายความว่า เราเห็นรูปด้วยตา ได้ยินเสียงด้วยหู ได้กลิ่นด้วยจมูก ได้รับรสด้วยลิ้น ได้สัมผัสด้วยร่างกายแล้ว ไม่ยินดีพอใจ หรือ ไม่ขัดใจเคืองใจใน รูป เสียง กลิ่น รส สัมผัสดังกล่าว มีสติรับรู้อยู่ที่ร่างกาย (กายคตาสติ) ก็จะรู้วิธีที่หลุดพ้นจากความพอใจ ไม่พอใจด้วยสมาธิและปัญญา ดับความคิด ความรู้สึกที่ไม่เป็นกุศล ละความยินดียินร้าย เข้าสู่ความรู้สึกสุขก็ดี ทุกข์ก็ดี ไม่ทุกข์ไม่สุข เฉย ๆ ก็ได้ ก็ “ไม่เพลิดเพลิน ไม่บันเทิง ไม่ติดใจ” ในอารมณ์ความรู้สึกนั้น ๆ....เป็นหนทางแห่งการดับความทุกข์ทั้งหลายที่เกิดขึ้น.

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับโรคความดันฯสูง และ เอ็นซีดี คือ ความเพลินในอารมณ์ เช่น 3อ. 2ส. คือ อ.อ.ร่อยเพลิน: กิน (หวาน-มัน-เค็ม) เกิน อ.อยู่สบายเพลิน: ชีเกียจ (ออกกำลังกาย) เกิน อ.เอาแต่ใจเพลิน: เครียดเกิน (เพราะไม่ได้ตั้งใจ) ส.สบายเพลิน: สุกบุญหรือ ส.สุขเพลิน: ต้มสุรา (ความสุขที่คุณดื่มได้ เสพได้) ดังนั้น การละความเพลิน (นาภินันทิต) ดังกล่าว จึงเป็นหนทางหนึ่งในการลดความดันฯ และ ลดโอกาสโรคเอ็นซีดีได้ด้วย

อ.ออกกำลังใจ ตามคำสอนของพระพุทธเจ้า คือ มีสติประกอบการงาน ใจระลึกรู้กาย หนึ่งรู้ลมหายใจ ไม่เพลินในอารมณ์

สรุป ตามคำสอนของพระพุทธเจ้า อ.อาหาร: บริโภคสิ่งที่ย่อยง่าย ไม่ให้เวทนาใหม่เกิดขึ้น เว้นกินกลางคืน เจ็ดหมื่นสองพันมือ, อ.อิริยาบถ ออกแรง ออกกำลังกาย: เดินจงกรม เรือนไฟ, อ.ออกกำลังใจ: สติประกอบการงาน กายคตาสติ อานาปานสติ นาภินันทิต หรือ สรุปเป็นภาษาชาวบ้าน จำง่าย ๆ ว่า: สองมือ หมั่นก้าว ชวนา อานาฯ เมตตา สมาธิ

สรุป

โรคความดันฯสูง เป็นโรคเรื้อรัง (Non-communicable disease) ที่สำคัญที่สุดโรคหนึ่งของคนไทย เพราะเป็นสาเหตุการป่วย พิการและเสียชีวิตอันดับต้น ๆ ของชาวโลกและชาวไทย การดูแลรักษา ฟื้นฟู ป้องกันโรค และสร้างเสริมสุขภาพ เพื่อลดผลกระทบจากโรคความดันฯสูง จำเป็นต้องใช้ระบบและแบบแผนการบริการที่ได้ผล เช่น chronic care model, patient-centered medical home-based model of care, health literacy เป็นต้น ซึ่งล้วนแต่มุ่งเน้นไปที่ตัวผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง สมาคมหัวใจแห่งอเมริกา (American Heart Association) ออกคำแนะนำในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดปฐมภูมิ ปี 2562 (2019 ACC/AHA guideline

พุทธภาษิต: อ.ออกกำลังใจ(สติ ระลึก รู้ ไม่เพลین)

สะโตวะ กัมมัง อะธิฐาติ (สยามรัฐ ๒๒/๓๐๐)

มี สติ ประกอบการงาน

กายะคะตาสติ (๕๙ พระสูตร)

ใจ ระลึก ฐานกาย

อานาปานะสติ (๓๒ พระสูตร)

นั่ง รู้ ลมหายใจ

นาภินันทะติ (๓๑ พระสูตร)

ไม่เพลิน ในอารมณ์

รูปที่ 11 แสดง อ.ออกกำลังใจ ตามคำสอนของพระพุทธเจ้า หรือ พุทธภาษิต ในพระไตรปิฎก (สติ ระลึก รู้ ไม่เพลิน)

on the primary prevention of CVD) เน้นย้ำเรื่องการป้องกันโรค สร้างเสริมสุขภาพ โดยใช้ผู้ป่วยเป็นศูนย์กลาง โดยมีองค์ประกอบที่สำคัญ 3 ประการ คือ Team-based care approach, Shared decision-making และ Social determinants of health ซึ่งเป็น Class I recommendation ทั้งหมด โดยมี LOE A, B-R และ B-NR ตามลำดับ⁽⁴⁸⁾ ทั้ง 3 องค์ประกอบนั้น ล้วนมี “ความเชื่อ” ของผู้ป่วยเป็นปัจจัยสำคัญในการเลือกใช้ องค์ความรู้ เพื่อมาสนับสนุนให้เกิดการดูแลตนเอง ด้วยความช่วยเหลือของบุคลากรสาธารณสุข (Self-management support for long-term self care) ดังนั้น บุคลากรสาธารณสุข ผู้ให้บริการแก่ผู้ป่วยโรคความดันสูง ไม่ว่า จะเป็นการรักษา ฟันฟู ป้องกันโรคและสร้างเสริมสุขภาพ คงต้องมี ความรู้ ทักษะ ประสบการณ์และเจตนาที่ดี ที่ดีต่อความรู้ ตามความเชื่อของผู้ป่วยแต่ละคน ไม่ว่า จะเป็น Alternative medicine, Complementary Medicine, และ/หรือ Integrative Medicine ด้วย Global knowledge, Local knowledge และ/หรือ Universal knowledge โดยอยู่บนพื้นฐานของปัจจัยทางกายภาพ จิตใจ สังคม-สิ่งแวดล้อม และจิตวิญญาณ (Physical-psychological, Social-environmental and Spiritual-religious determinants of hypertension and health) ตามความเชื่อ ความสมัครใจ ความชอบของผู้ป่วยรายบุคคล (Personalized care)

Reference:

1. Briggs JP. Chapter 469: Complementary, Alternative, and Integrative Health Approaches. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 20th ed. New York: McGraw Hill, McGraw-Hill education; 2018.
2. Brook RD, Appel LJ, Rubenfire M, Ogedegbe G, Bisognano JD, Elliott WJ et al. Beyond Medications and Diet: Alternative Approaches to Lowering Blood Pressure a Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2013;61:1360–1383.
3. Niu JF, Zhao XF, Hu HT, Wang JJ, Liu YL, Lu DH. Should acupuncture, biofeedback, massage, Qi gong, relaxation therapy, device-guided breathing, yoga and tai chi be used to reduce blood pressure?: Recommendations based on high-quality systematic reviews. Complement Ther Med. 2019;42:322-331.

4. Ooi SL, Giovino M, Pak SC. Transcendental meditation for lowering blood pressure: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Complement Ther Med*. 2017;34:26-34.
5. Mahtani KR, Nunan D, Heneghan CJ. Device-guided breathing exercises in the control of human blood pressure: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012;30:852-860.
6. Landman GWD, van Hateren KJJ, van Dijk PR, Logtenberg SJJ, Houweling ST, Groenier KH et al. Efficacy of device-guided breathing for hypertension in blinded, randomized, active-controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *JAMA Intern Med*. 2014;174:1815-21.
7. Nikolaosa P, Stergiosc V, Frederica B, Felix S, Walterc Z, Nina B, et al. Aerobic versus isometric handgrip exercise in hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens*. 2017;35:2199-2206.
8. Cornelissen VA, Smart NA. Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e004473.
9. Naci H, Salcher-Konrad M, Dias S, Blum MR, Sahoo SA, Nunan D, et al. How does exercise treatment compare with antihypertensive medications? A network meta-analysis of 391 randomised controlled trials assessing exercise and medication effects on systolic blood pressure. *Br J Sports Med*. 2019;53:859-869.
10. Chung GKK, Lai FTT, Yeoh EK, Chung RY. Educational inequality in physician-diagnosed hypertension widened and persisted among women from 1999 to 2014 in Hong Kong. *Sci Rep*. 2019;9:14361.
11. Hollister BM, Farber-Eger E, Aldrich MC and Crawford DC. A Social Determinant of Health May Modify Genetic Associations for Blood Pressure: Evidence From a SNP by Education Interaction in an African American Population. *Front. Genet*. 2019;10:428-436.
12. Cai Y, Zhang B, Ke W, Feng B, Lin H, Xiao J, et al. Associations of Short-Term and Long-Term Exposure to Ambient Air Pollutants With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;68:62-70.
13. Li L, Yang A, He X, Liu J, Ma Y, Niu J, et al. Indoor air pollution from solid fuels and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Environmental Pollution*. 2020;259: 113914.
14. Onakomaiya D, Gyamfi J, Iwelunmor J, Opeyemi J, Oluwasanmi M, Obiezu-Umeh C, et al. Implementation of clean cookstove interventions and its effects on blood pressure in low-income and middle-income countries: systematic review *BMJ Open* 2019;9:e026517.
15. Huichu Li, Jing Cai J, Chen R, Zhao Z, Ying Z, Wang L, et al. Particulate Matter Exposure and Stress Hormone Levels. A Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Air Purification. *Circulation*. 2017;136:618–627.
16. Shi J, Lin Z, Chen R, Wang C, Yang C, Cai J, et al. Cardiovascular benefits of wearing particulate-filtering respirators: a randomized crossover trial. *Environ Health Perspect*. 2017; 125:175–180.
17. Wang Q, Li C, Guo Y, Barnett AG, Tong S, Phung D, et al. Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ*. 2017;575:276-286.
18. Kempen EV, Casas M, Pershagen G, Foraster M. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Cardiovascular and Metabolic Effects: A Summary. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:379.
19. Golmohammadi R, Darvishi E. The combined effects of occupational exposure to noise and other risk factors - a systematic review. *Noise Health*. 2019;21:125-141.
20. Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Pub Health Nutr* 2017;doi:10.1017/S1368980017000234.

21. Rezende-Alves K, Hermsdorff HHM, da Silva Miranda AE, Lopes ACS, Bressan J, Pimenta AM. Food processing and risk of hypertension: Cohort of Universities of Minas Gerais, Brazil (CUME Project). *Public Health Nutr.* 2020;6:1-9.
22. Park SH, Han KS. Blood Pressure Response to Meditation and Yoga: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Altern Complement Med.* 2017;23:685-695.
23. Guan Y, Hao Y, Guan Y, Wang H. Effects of Tai Chi on essential hypertension and related risk factors: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med.* 2020;52:jrm00057.
24. Borwarnluck Thongthawee, Somkiat Sangwatanaroj, Sompol Sanguanrungsirikul. Effects of Guang-Im-Ju-Jai-Gong Qigong on Endothelial Function, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), Ankle Brachial Index (ABI) in Female Adults with Metabolic Syndrome. *J Exercise Physiol* online 2016;19:39-49.
25. Xiong XJ, Li SJ, Zhang YQ. Massage therapy for essential hypertension: a systematic review. *J Human Hypertens* 2015;29:143-151.
26. Pachara Thanasatirakul, Somkiat Sangwatanaroj. The effects of roselle flower tea (hibiscus sabdariffa extract) on home blood pressure in patients with mild hypertension : a randomized double blinded placebo controlled trial. [Online]. 2015. [cited 2020 Sep 22]; Available from: URL:<http://cuir.car.chula.ac.th/handle/123456789/50528>.
27. Cozier YC, Yu J, Wise LA, VanderWeele TJ, Balboni TA, Argenti MA. et al. Religious and Spiritual Coping and Risk of Incident Hypertension in the Black Women’s Health Study. *Ann Behav Med.* 2018;52:989–998.
28. Spence ND, Farvid MS, Warner ET, VanderWeele TJ, Tworoger SS, et al. Religious Service Attendance, Religious Coping, and Risk of Hypertension in Women Participating in the Nurses’ Health Study II. *Am J Epidemiol.* 2020;189:193–203.
29. Ezzati M, Riboli E. Behavioral and Dietary Risk Factors for Noncommunicable Diseases. *N Engl J Med* 2013;369:954-64.
30. Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, Curb JD, Suzuki M. Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans? *Biogerontol* 2006;7:173-177.
31. Willcox DC, Willcox BJ, Wang NC, He Q, Rosenbaum M, Suzuki M. Life at the Extreme Limit: Phenotypic Characteristics of Supercentenarians in Okinawa. *J Gerontol* 2008;63A:1201-1208.
32. Nawrot TS, Perez L, Künzli N, Munters E, Nemery B. Public health importance of triggers of myocardial infarction: a comparative risk assessment. *Lancet* 2011;377:732-40.
33. Cahill LE, Chiuve SE, Mekary RA, Jensen MK, Flint AJ, Hu FB et al. Prospective Study of Breakfast Eating and Incident Coronary Heart Disease in a Cohort of Male US Health Professionals. *Circulation.* 2013;128:337–343.
34. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metabol* 2018;27:1212–1221,
35. Kord-Varkaneh H, Nazary-Vannani A, Mokhtari Z, Salehi-Sahlabadi A, Rahmani J, Clark CCT, et al. The Influence of Fasting and Energy Restricting Diets on Blood Pressure in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27:271-280.
36. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. *N Engl J Med.* 2019;381:2541-2551.

37. Vicent MA, Connor L Mook CL, Carter ME. POMC neurons in heat: A link between warm temperatures and appetite suppression. *PLoS Biol.* 2018;16:e2006188.
38. Hajna S, Ross NA, Dasgupta K. Steps, moderate-to-vigorous physical activity, and cardiometabolic profiles. *Prev Med.* 2018;107:69-74.
39. Igarashi Y, Akazawa N, Maeda S. The required step count for a reduction in blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Human Hypertens* 2018;32:814–824.
40. Harris T, Limb ES, Hosking F, Carey I, DeWilde S, Furness C. Effect of pedometer-based walking interventions on long-term health outcomes: Prospective 4-year follow-up of two randomised controlled trials using routine primary care data. *PLoS Med.* 2019;16:e1002836.
41. Laukkanen JA, Laukkanen T, Kunutsor SK. Cardiovascular and Other Health Benefits of Sauna Bathing: A Review of the Evidence. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:1111-1121.
42. Laukkanen T, Kunutsor SK, Zaccardi F, Lee E, Willeit P, Khan H. Acute effects of sauna bathing on cardiovascular function. *J Human Hypertens.* 2018;32:129–138.
43. Zaccardi F, Laukkanen T, Willeit P, Kunutsor SK, Kauhanen J, Laukkanen JA. Sauna Bathing and Incident Hypertension: A Prospective Cohort Study. *Am J Hypertens.* 2017 Nov 1;30(11):1120-1125.
44. Chaddha A, Modaff D, Hooper-Lane C, Feldstein DA. Device and non-device-guided slow breathing to reduce blood pressure: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2019;45:179-184.
45. Abbott RA, Whear R, Rodgers LR, Bethel A, Coon JT, Kuyken W. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction and mindfulness based cognitive therapy in vascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Psychosom Res.* 2014;76:341-51.
46. Wang X, Cheng S, Xu H. Systematic review and meta-analysis of the relationship between sleep disorders and suicidal behaviour in patients with depression. *BMC Psychiatry* 2019;19:303-316.
47. Le Nguyen KD, Lin J, Algoe SB, Brantley MM, Kim SL, Brantley J, et al. Loving-kindness meditation slows biological aging in novices: Evidence from a 12-week randomized controlled trial. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;108:20-27.
48. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. .2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140:e596-e646.

บทที่ 35

การรักษาภาวะความดันโลหิตสูง ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

ศ.พญ.ทรงขวัญ ศีลารักษ์

ระบาดวิทยา

พยาธิสรีรวิทยา

การลดระดับความดันโลหิตเพื่อป้องกัน CAD

การศึกษาทางคลินิก (Clinical trials)

การป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงร่วมกับ
หลอดเลือดเลี้ยงหัวใจตีบ

ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สามารถปรับเปลี่ยนได้และสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่าในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคหัวใจใดๆระดับความดันซิสโตลิก (systolic blood pressure: SBP) ต่ำสุด 90 ถึง 114 มิลลิเมตรปรอทและความดันไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure: DBP) ต่ำสุด 60-74 มิลลิเมตรปรอทสัมพันธ์กับอัตราเสี่ยงในการที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนโรคหัวใจและหลอดเลือดตีบ (coronary artery disease: CAD) น้อยที่สุด แม้ว่า DBP จัดได้ว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เด่นชัดที่สุดในการกระตุ้นให้เกิดภาวะแทรกซ้อน CAD ในผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยถึงปานกลางความสัมพันธ์นี้กลับตรงกันข้ามในผู้ป่วยที่อายุเกิน 60 ปีขึ้นไป โดย pulse pressure กลับจะเป็นตัวแปรที่มีความสัมพันธ์อย่างเด่นชัดกับการเกิดภาวะแทรกซ้อน CAD [1]

ระบาดวิทยา

จากข้อมูล Global Burden of Disease study พบว่าระดับความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดนำไปสู่การเสียชีวิตถึง 9.4 ล้านรายทั่วโลกและ 7% ของการสูญเสียคุณภาพชีวิต นอกจากนี้ภาวะความดันโลหิตสูงยังเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่สุดทั่วโลกที่มีผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 90% ในประชากรชายและ 94% ในประชากรหญิง จากการศึกษา meta-analysis ขนาดใหญ่ 61 การศึกษาที่เป็นprospective observational [2]. พบว่าประชากรทั่วไป 1 ล้านรายที่ไม่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดใดๆมาก่อน จะมีอัตราเสี่ยงของการเสียชีวิตจากภาวะหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease: IHD) ต่ำที่สุด ณ ระดับความดันโลหิตซิสโตลิก(systolic BP : SBP) 115 มิลลิเมตรปรอท และไดแอสโตลิก (diastolic BP: DBP) 75 มิลลิเมตรปรอท ทั้งนี้พบว่าทุกๆ 20 มิลลิเมตรปรอทของ SBP ที่ลดลงจะลดอัตราการเสียชีวิตจาก IHD ได้ถึง 30-50 เปอร์เซ็นต์ในทุกๆช่วงอายุตั้งแต่ 40 ถึง 89 ปีมีการศึกษาพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างความดันโลหิตกับลักษณะแตกต่างทางคลินิกของ CAD ได้แก่ stable angina, unstable angina, myocardial infarction, CAD death, heart failure, การเกิด cardiac arrest/sudden cardiac deathเปรียบเทียบระหว่าง 1.25 ล้านรายที่อยู่ใน primary care ในอังกฤษอายุ 30 ปีขึ้นไปที่ไม่ใช่โรคหัวใจและหลอดเลือดมาก่อนจะมีอัตราเสี่ยงของการเสียชีวิตจาก IHD ต่ำที่สุด ณ ระดับ SBP ต่ำสุด 90-114 มิลลิเมตรปรอทและ DBP ต่ำสุด 60-74 มิลลิเมตรปรอท ทั้งในช่วงอายุ 30-79 ปี และมากกว่า 80 ปี อย่างไรก็ตามในกลุ่มอายุมากกว่า 80 ปี ไม่พบความสัมพันธ์ของ cardiac endpoints กับระดับ DBP แต่อย่างใด (ยกเว้นภาวะหัวใจล้มเหลว)

แม้ว่าภาวะ isolated diastolic และ systolic-diastolic HT จะพบบ่อยในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 50 ปี แต่ isolated systolic hypertension มักพบอุบัติการณ์สูงสุดในกลุ่มอายุมากกว่า 70 ปีขึ้นไป จากการศึกษา Framingham พบว่าในกลุ่มประชากรที่อายุน้อยกว่า 50 ปี ระดับ DBP เป็นตัวแปรที่สำคัญและชัดเจนที่สุดในการเพิ่มอุบัติการณ์ของ CAD ขณะที่กลุ่มประชากรอายุ 50-59 ปีจะเป็นช่วงที่มีการปรับเปลี่ยน (transition zone) โดย ทั้ง SBP, DBP และ pulse pressure (PP มีค่าเท่ากับ SBP- DBP) เป็นปัจจัยเสี่ยงที่เทียบเคียงกันในการเพิ่มอุบัติการณ์ของ CAD ขณะที่กลุ่มที่อายุมากกว่า 60 ปีพบว่า DBP กลับมีความสัมพันธ์ในลักษณะผกผันกับการเกิด CAD (negatively correlated) กล่าวคือยิ่ง DBP ต่ำยิ่งเพิ่มอุบัติการณ์ของ CAD สูงมากขึ้นดังนั้น PP จึงกลายเป็นตัวแปรที่สำคัญและโดดเด่นที่สุด (strongest predictor) ของ CAD ในกลุ่มที่อายุมากกว่า 60 ปี [3]. เช่นเดียวกันกับการศึกษากลุ่มผู้ชายฝรั่งเศสกลุ่มใหญ่ที่มี systolic hypertension พบว่าในกลุ่มที่ DBP ค่อนข้างต่ำจะเพิ่มอุบัติการณ์ของ CAD สูงมากกว่ากลุ่มที่มีระดับ DBP สูงเล็กน้อยถึงปานกลาง คำแนะนำของ Austrian Society of

Hypertension ณ ปัจจุบัน บ่งชี้ว่าควรวัด ระดับ BP ชนิดต่อเนื่อง 24 ชั่วโมง และค่า 24-h PP จะเป็นตัวแปรที่สำคัญและโดดเด่นที่สุดในการเกิดภาวะแทรกซ้อนโรคหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง coronary events [4].

นอกเหนือจากระดับความดันโลหิตแล้ว อัตราเสี่ยงของ CAD ยังขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆที่สามารถปรับเปลี่ยนได้ ได้แก่ภาวะไขมันในเลือดสูง เบาหวาน สูบบุหรี่ น้ำหนักเกินหรือปัจจัยอื่นๆที่ไม่สามารถปรับเปลี่ยนได้ ได้แก่ เพศ อายุ หรือกรรมพันธุ์ ทั้งนี้มักจะพบปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 1 ในผู้ป่วยแต่ละราย ทำให้เพิ่มอัตราเสี่ยงมากขึ้นเป็นทวีคูณ ดังนั้นถือเป็นจุดสำคัญที่ควรเน้นย้ำ หลักการรักษาโดยใช้ global cardiovascular risk reduction ในการประเมินอัตราเสี่ยงและการตัดสินใจในการรักษาซึ่งแนะนำ โดย European Guidelines management of hypertension [5] และ JNC 7[6]

พยาธิสรีรวิทยา

กลไกที่ระดับความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน CAD มีหลายปัจจัยและเป็นปัจจัยซับซ้อนรวมถึงบทบาทของแรงดันโลหิตที่สูงขึ้นซึ่งจัดว่าเป็นแรงเฉือน (physical force) ในการกระตุ้นทำให้เกิดชั้นไขมันหนาตัวและหลอดเลือดแดงเสื่อมสภาพมากขึ้น (atherosclerotic plaque) เพิ่มการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก มีการกระตุ้นระบบ Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) รวมถึงเกิดความไม่สมดุลของ vasodilators ได้แก่ nitric oxide และ prostacyclin มีการเปลี่ยนแปลงระดับของสาร natriuretic peptide มีการกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงเพิ่มระดับ growth factors และ inflammatory cytokines เพิ่ม oxidative stress เพิ่มระดับ vasoactive adipocytokines รวมถึงความผิดปกติด้านเมตาบอลิซึมอื่นๆที่อาจเกิดขึ้นร่วมกัน ได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ภาวะน้ำหนักเกิน ความไม่สมดุลของระดับ โปแตสเซียมและแคลเซียม จะยิ่งนำไปสู่การทำงานผิดปกติของผนังหลอดเลือดแดง (endothelial dysfunction) รวมถึงความสัมพันธ์ระหว่าง pulsatile hemodynamics, การแข็งตัวของผนังหลอดเลือด (arterial stiffness) และการไหลเวียนของหลอดเลือดแดงโคโรนารี (coronary perfusion) ซึ่งจะนำไปสู่ การเกิดภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับเกิดภาวะแทรกซ้อน CAD มากยิ่งขึ้น.[7] ซึ่งนำไปสู่การพัฒนาแนวคิดในการใช้การรักษาที่สามารถยับยั้งขบวนการพื้นฐานความผิดปกติทางด้านพยาธิสรีรวิทยาที่ช่วยป้องกันและรักษาได้ทั้ง ภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับเกิดภาวะแทรกซ้อน CAD กล่าวคือได้รับประโยชน์มากกว่าการลดระดับความดันโลหิตเพียงอย่างเดียว (benefits that may go beyond BP lowering)

ความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ (oxygen demand) จะสัมพันธ์กับอัตราการเต้นหัวใจแรงดันของผนังห้องหัวใจ (ventricular wall tension) ความแรงในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ทั้งนี้ร่างกายจะเพิ่ม oxygen demand เด่นชัดขณะออกแรงหนัก ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของ SBP [8].พร้อมกับการตอบสนองของร่างกายที่จะเพิ่ม oxygen supply (เพื่อเพิ่ม coronary blood flow) ระหว่างการออกกำลังกายให้สมดุลกัน โดยจะเป็นผลรวมมาจากการลด coronary vascular resistance และการเพิ่ม perfusion pressure (mean BP, DBP) ทั้งนี้ความสามารถในการดึงออกซิเจนออกมาใช้ (oxygen extraction) จะสูงที่สุดในขณะพักเนื่องจากในระยะ systole กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัว จะมีผลกด myocardial microvasculature ดังนั้นจึงมีผลลด myocardial blood flow ทั้งนี้ในขณะพักประมาณ 85 เปอร์เซ็นต์ของเลือดที่ไหลเวียนเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจจะเกิดขึ้นในช่วงกล้ามเนื้อหัวใจคลายตัว (diastole) ในขณะที่ยอกกำลังกายอย่างหนัก ระยะเวลาในการคลายตัว

ของหัวใจ (diastolic time) จะสั้นลง ส่งผลให้ coronary blood flow ในช่วง systole จะลดเหลือเพียง 40 ถึง 50 เปอร์เซ็นต์ของ total flow จึงเป็นปัจจัยเสี่ยงนำไปสู่ subendocardial ischemia ได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจตีบร่วมด้วย ในภาวะปกติ coronary blood flow สามารถที่จะปรับขยายเพิ่มปริมาณเลือดที่ไหลเวียนได้ประมาณ 5 เท่า นั่นคือสามารถปรับให้เหมาะสมกับสถานการณ์ได้ (autoregulation) ด้วยการปรับเปลี่ยน perfusion pressures ในหลอดเลือดแดง epicardial coronaries ที่ปกติจะมีบทบาทต่อ total coronary resistance น้อยมากคือน้อยกว่า 5 เปอร์เซ็นต์ แต่ในรายที่มีภาวะหลอดเลือดแดงเสื่อมสภาพจะทำให้เกิดการตีบคือมากกว่า 70% ของ cross-sectional area คือมากกว่า 50% ของ diameter จะมีผลเสียเพิ่ม proximal resistance ขึ้นในขณะที่ distal perfusion pressure จะลดลงซึ่งในสถานการณ์เช่นนี้ autoregulation สามารถที่จะรักษาระดับ basal coronary blood flow ได้ด้วยการขยาย microcirculation แต่ maximum coronary blood flow และ coronary flow reserve (คืออัตราของ maximum ต่อ basal coronary blood flow) จะลดลง เมื่อหลอดเลือดแดงมีการตีบมากกว่า 80% การไหลเวียน flow reserve จะหายไปครึ่งหนึ่งและ หากมีการตีบมากกว่า 90 เปอร์เซ็นต์ จะลดอัตราการไหลเวียนโลหิตมากขึ้นและอาจมีผลทำให้ post-stenotic pressure ต่ำกว่า 40 มิลลิเมตรปรอทแม้ในขณะที่พัก มีผลลดความสามารถในการที่จะขยายหลอดเลือด (endogenous vasodilator capacity) ลด basal flow นำไปสู่การเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดในที่สุด ดังนั้นตำแหน่งของกล้ามเนื้อหัวใจในชั้น endocardial จึงเป็นส่วนของกล้ามเนื้อหัวใจที่มีโอกาสขาดเลือดได้มากที่สุด

ในกลุ่มอายุน้อยพบว่าความยืดหยุ่นของผนังหลอดเลือดแดงเออร์ตาวยังดีมาก สามารถปรับรองรับปริมาณเลือดที่บีบจากห้องหัวใจ left ventricle ได้โดยเพิ่ม SBP เพียงเล็กน้อย และนำไปสู่การเกิด pressure wave ซึ่งจะไหลเวียนไปที่หลอดเลือดแดงส่วนปลายด้วยอัตราการเดินทางของคลื่นประมาณ 5 เมตรต่อวินาที โดยสามารถกระตุ้นการไหลเวียนและคงระดับปริมาณเลือดได้โดย “boosting” coronary perfusion [8] อย่างไรก็ตาม ในขณะที่อายุมากขึ้นมีการลดลงหรือเสื่อมสภาพของอีลาสติน (elastin) หรือความยืดหยุ่นของผนังหลอดเลือดแดงเออร์ตาลดลง ทำให้ “pulse wave velocity – PWV” เพิ่มขึ้น ทั้งนี้มีการศึกษาพบว่า PWV มีความสัมพันธ์ผกผันกับ coronary blood flow และ coronary flow reserve มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า aortic stiffening จะเป็นตัวกระตุ้นให้มีการเปลี่ยนแปลง hemodynamic ขึ้นกับความรุนแรงของ coronary stenosis ในรายที่มีภาวะ established CAD ร่วมด้วยอยู่แล้วการวัด aortic stiffness (PWV) และการวัด wave reflections (Augmentation Index) จะมีความสัมพันธ์ผกผันกับระยะเวลาในการที่เกิด ischemia ระหว่างการทำ exercise test กล่าวคือหาก aortic stiffness รุนแรงมาก ระยะเวลาในการที่เกิด ischemia ก็จะเกิดเร็วขึ้นแม้ออกกำลังกายเป็นระยะเวลาไม่นาน มีการศึกษาพบว่า pulsatile hemodynamics และ wave reflections ถือเป็น independent predictors เพิ่ม adverse coronary events ทั้งในกรณีที่มีหรือไม่มี established CAD [9] มาก่อนหรือไม่ก็ตาม นอกเหนือจากการวัดมาตรฐานที่ข้อพับแขน (“conventional” brachial SBP และ DBP)

การลดระดับความดันโลหิตเพื่อป้องกัน CAD

จากข้อมูล meta-analyses 68 การศึกษาชนิดเลือกกลุ่ม (ผู้ป่วย 245,885 ราย) สนับสนุนว่าการลดระดับความดันโลหิตสามารถป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน cardiovascular events รวมถึง CAD การศึกษาพบว่าการใช้ยาลดความดันโลหิตเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือไม่รับประทานยา สามารถลดอุบัติการณ์ CAD ได้ 16% หรือ

การลด (absolute reduction) 7 event ทุกๆ 1000 รายเมื่อติดตามการรักษา 5 ปี [10] การศึกษาเปรียบเทียบการลดระดับความดันโลหิตชนิดเข้มงวด (intense) เทียบกับการลดระดับความดันโลหิตชนิดมาตรฐานหรือไม่เข้มงวด พบว่ากลุ่มที่ลดระดับความดันโลหิตอย่างเข้มงวดจะสามารถลดอุบัติการณ์ของ CAD ได้สูงถึง 19 เปอร์เซ็นต์ และเมื่อเปรียบเทียบการรักษาด้วยการใช้ยาความดันโลหิตสูงพบว่าสามารถลดอุบัติการณ์ของ CAD ได้ 28 เปอร์เซ็นต์ เทียบกับยาหลอก ทั้งนี้การลดอัตราเสี่ยงไม่สัมพันธ์กับ baseline BP [11], ทั้งนี้สามารถลดอุบัติการณ์ของ CAD ลงได้แม้ในประชากรที่ระดับความดันโลหิตสูงเพียงเล็กน้อย (grade 1 hypertension) หรือมี cardiovascular risk เพียงเล็กน้อยถึงปานกลาง

จากการวิเคราะห์กลุ่มย่อยทุกระดับของ SBP พบว่าสามารถลดภาวะแทรกซ้อนโรคหัวใจและหลอดเลือด CAD events ได้แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแม้ในรายที่ระดับ SBP น้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท (เทียบกับกลุ่มที่ SBP มากกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท) เช่นเดียวกันกับในรายที่ลดระดับ DBP น้อยกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท เมื่อเทียบกับ DBP มากกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท และเมื่อเปรียบเทียบการใช้ยาลดความดันโลหิตแต่ละกลุ่มพบว่ายาแต่ละกลุ่ม สามารถลด CAD events ได้แตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยารักษาได้แก่ ยาขับปัสสาวะสามารถลด CAD events ได้ 10% ยากลุ่ม angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACEIs) ลด CAD events ได้ 13% ในขณะที่ beta-blocker ลด CAD events ได้ 12% ยากลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) ลด CAD events ได้ 6% ยากลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) ลด CAD events ได้ 17% และยากลุ่ม centrally acting drugs ลด CAD events ได้ 13 % อย่างไรก็ตามแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับยาเล็กน้อย แต่ยังไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้อาจจะเนื่องมาจากจำนวนผู้ป่วยในการศึกษาไม่มากพอ ตลอดจนระดับความดันโลหิตมีความแตกต่างเพียงเล็กน้อย และไม่สามารถที่จะพิสูจน์ความเหนือกว่าด้านประโยชน์ระหว่างยาแต่ละกลุ่มได้ จำเป็นต้องรอข้อมูลการศึกษาทางคลินิกชนิดเลือกกลุ่ม

การศึกษาทางคลินิก (Clinical trials)

จากการศึกษา meta-analysis [11] โดย Law และคณะเปรียบเทียบ 147 randomized clinical trials เปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาลดความดันแต่ละกลุ่มในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของ CAD events และ strokes พบว่าในรายที่ไม่มีประวัติ cardiovascular disease ใดๆ มาก่อน การลด SBP และ DBP ทุก 10/5 มิลลิเมตรปรอท สามารถลด CAD events ได้ 21 เปอร์เซ็นต์ แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษา observational studies [2] พบว่าการลด SBP และ DBP ทุก 10/5 มิลลิเมตรปรอท สามารถลด CAD mortality ได้ 25 เปอร์เซ็นต์ หลังจากตัดการศึกษาที่ใช้ยา beta-blockers ในกลุ่มผู้ป่วยที่มี established CAD ออกจากการศึกษา พบว่าการใช้ยาความดันโลหิตใน 5 กลุ่มมาตรฐานสามารถลด CAD events ได้ใกล้เคียงกัน และถูกยืนยันโดยการศึกษาชนิดเลือกกลุ่มพบว่าการลด CAD risk ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มยาความดันโลหิตแต่ละชนิด หากสามารถลด SBP ลงได้ระดับ 110–119 มิลลิเมตรปรอท และลด DBP ลงได้ระดับ 70–74 มิลลิเมตรปรอท

การป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงร่วมกับหลอดเลือดเลี้ยงหัวใจตีบ (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Hypertension and CAD)

จากการศึกษา meta- analysis แสดงให้เห็นว่าในด้านการป้องกันชนิดปฐมภูมิเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนของความดันโลหิตสูงรวมถึง CAD การลดระดับความดันโลหิตลงให้ได้เป้าหมายที่เหมาะสม มีความสำคัญมากกว่าการเลือกใช้ชนิดของยา ทั้งนี้มักจำเป็นที่ต้องใช้การรักษาระดับความดันสูงร่วมกันหลายชนิดเพื่อหวังผลให้ลดระดับความดันโลหิตให้ถึงเป้าหมายที่ต้องการและมีประสิทธิภาพดีพอในการที่จะควบคุมระดับความดันโลหิตในระยะยาว ดังนั้นจึงไม่มีหลักฐานใดที่จะสนับสนุนการเริ่มต้นยาชนิดใดชนิดหนึ่งโดยเฉพาะว่าจะมีประโยชน์เหนือกว่าอีกชนิดหนึ่งหรือไม่

จากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วย CAD 274 รายที่ได้รับการศึกษาด้วย intravascular ultrasound ซึ่งเป็นกลุ่มย่อยของการศึกษา Comparison of Amlodipine Versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT) [12] แสดงให้เห็นชัดเจนว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตปกติตามคำจำกัดความของ JNC 7 (The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure) [6] นั่นคือระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 120/80 มิลลิเมตรปรอท พบว่ามีการเกิดขึ้นไขมันเกาะที่ผนังหลอดเลือด (coronary atheroma) ปริมาณน้อยโดยวัดปริมาตรของชั้นไขมันได้เฉลี่ย 4.6 ลูกบาศก์มิลลิเมตรขณะที่ในกลุ่ม pre-hypertension ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และพบความแตกต่างในกลุ่มความดันโลหิตสูงซึ่งมีค่าของ atheroma volume 12.0 ลูกบาศก์มิลลิเมตร จากการศึกษา CAMELOT อาจกล่าวได้ว่าเป้าหมายระดับความดันโลหิตที่เหมาะสมในผู้ป่วย CAD ควรจะน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท อย่างไรก็ตามผลจากการศึกษา CAMELOT อาจจะเป็นได้เพียงสมมติฐานที่จะต้องนำไปทำการศึกษานิดเลือกกลุ่มในอนาคตเนื่องจากผลของการลดความดันโลหิตต่อการเปลี่ยนแปลงของ atheroma volume ไม่ใช่ pre-specified outcome แต่เป็น post hoc analysis ซึ่งอาจจะมีปัจจัยรบกวนเนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงมักจะมีอายุสูงกว่าและมีแนวโน้มที่จะได้รับยาหลอกและไม่ได้รับยารักษาไม่ว่าจะเป็น amlodipine หรือ enalapril

ในทางกลับกันในด้านการป้องกันชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมกันได้แก่ IHD, CKD หรือ recurrent stroke มีหลักฐานพบว่ายาแต่ละกลุ่มอาจจะให้ประโยชน์ที่แตกต่างกัน ได้แก่ thiazide, thiazide-type diuretics, ACE inhibitors, และ ARBs ทั้งนี้จากการศึกษา ONTARGET [13] การให้ ACE inhibitors ร่วมกับ ARBs ไม่มีประโยชน์ในด้านการป้องกันชนิดทุติยภูมิในแง่ของภาวะ CVS events ในทางกลับกันอาจจะเพิ่มภาวะแทรกซ้อนทางด้านโรคไต เพิ่มระดับโปแทสเซียมสูงมากขึ้น จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาดังกล่าวร่วมกัน ในขณะที่การใช้ renin-angiotensin blocking agents ร่วมกับยาขับปัสสาวะ [14] หรือ ใช้ renin-angiotensin blocking agents ร่วมกับ CCBs (ACCOMPLISH trial) มีประโยชน์ทางด้านคลินิกแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [15] เช่นเดียวกับการจากการศึกษา INVEST [16-17] ในผู้ป่วยที่เป็น CAD อยู่เดิมร่วมกับความดันโลหิตสูงแสดงความสัมพันธ์ของ J-shaped ระหว่างระดับความดันโลหิตและ primary outcome (all-cause death, nonfatal stroke, and nonfatal MI, all-cause death, total MI) โดยจุดตัดความดันโลหิตที่ต่ำที่สุดคือ 119/84 มิลลิเมตรปรอท จากการวิเคราะห์การศึกษานี้ซ้ำของ Thune และคณะ [17] สนับสนุนว่าพบ J-shaped ชัดเจนและไม่สมควรลดระดับความดันโลหิตให้ต่ำเกินไป อย่างไรก็ตามอาจจะมีปัจจัยรบกวนอื่นๆได้แก่ กลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตพื้นฐาน

น้อยกว่า 120/70 มิลลิเมตรปรอท (ซึ่งมีแนวโน้มที่จะเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด adverse clinical outcome อยู่เดิม) หรือเป็นกลุ่มสูงอายุหรือมีประวัติ MI, coronary artery bypass grafting, percutaneous coronary intervention, หรือมีประวัติ stroke, transient ischemic attack, diabetes mellitus, HF หรือมะเร็ง ซึ่งล้วนแต่เป็นปัจจัยรบกวนทั้งสิ้น ทั้งนี้หลังจากปรับปัจจัยรบกวนต่างๆดังกล่าวรวมถึง comorbidities อื่นออกไปแล้วไม่พบอัตราเสี่ยงสูงมากขึ้นเมื่อ DBP น้อยกว่า 50 มิลลิเมตรปรอท [16]

จากการศึกษากลุ่มผู้ป่วย CAD ใน Treating to New Targets Trial (TNT) [18] พบ J-shaped ณ จุดตัดความดันโลหิตที่ต่ำสุดที่จะเกิด outcome คือ 146.3/81.4 มิลลิเมตรปรอท คล้ายคลึงกับผลจากการศึกษา Secondary Manifestations of Arterial Disease (SMART) [19] ศึกษาผู้ป่วย arteriosclerotic disease พบ J-shaped ณ จุดตัดความดันโลหิตที่ต่ำสุดที่จะเกิด outcome คือ 143/82 มิลลิเมตรปรอท. ซึ่งอาจจะสรุปได้ว่า จะเพิ่มอัตราเสี่ยงของ coronary events หาก SBP น้อยกว่า <146.3 or 143 มิลลิเมตรปรอท อย่างไรก็ตามยังมีหลักฐานการศึกษาที่คัดค้านหลักเกณฑ์ของ J curve ได้แก่การวิเคราะห์ CAMELOT [20] ศึกษาผู้ป่วย 1991 รายที่มีหลักฐานจากการฉีดสีสวนหัวใจพบว่า มี CAD และระดับความดันโลหิตพื้นฐานอยู่ในระดับปกติ 129/77 มิลลิเมตรปรอท ได้รับการรักษาไม่ว่าจะเป็น ACE inhibitor หรือ CCB ซึ่งลดความดันโลหิตลงได้เฉลี่ย 5.2 มิลลิเมตรปรอท กลับไม่พบหลักฐานของ J curve แต่อย่างใดในทั้งสองกลุ่ม

จากการศึกษา ACCORD study [21] ผู้ป่วย 4733 ราย ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมกับปัจจัยอื่นของ CVD โดย 34% มีประวัติ cardiovascular event อยู่เดิมเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับการเลือกกลุ่มให้ลดระดับความดันโลหิตอย่างเข้มงวดให้ SBP น้อยกว่า 120 มิลลิเมตรปรอท เปรียบเทียบกับการรักษาแบบมาตรฐานให้ SBP เป้าหมายน้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท ติดตามเฉลี่ย 4.7 ปี ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในแง่ของ primary composite outcome (nonfatal MI, nonfatal stroke, หรือการเสียชีวิตจาก cardiovascular causes) อย่างไรก็ตามอุบัติการณ์ของการเกิด primary outcome ค่อนข้างน้อยคือ 12% กล่าวโดยสรุปว่า หากลด SBP น้อยกว่า 120 มิลลิเมตรปรอท ในผู้ป่วยเบาหวานอาจจะไม่เหมาะสมนัก เช่นเดียวกับการศึกษา ONTARGET [13] ประโยชน์จากการลด SBP ให้ต่ำกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท ประโยชน์ทางคลินิกที่โดดเด่นคือการลด stroke แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการเกิด MI หรือ cardiovascular mortality

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาที่น่าสนใจคือ randomized SPRINT trial [11] โดยออกแบบการศึกษาคล้ายคลึงกับ ACCORD แต่ศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวานและเน้นในผู้ป่วยสูงอายุและมีอัตราเสี่ยงของการเกิด CVD สูง (20% มี established cardiovascular disease, 61% มีอัตราเสี่ยงโดย Framingham 10-year cardiovascular risk score มากกว่า 15%) พบว่าหากสามารถลดเป้าหมาย SBP ลงให้ได้ต่ำกว่า 120 มิลลิเมตรปรอท จะสามารถลดการเกิด cardiovascular events ได้สูงถึง 25% แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ลดเป้าหมาย SBP ชนิดมาตรฐาน คือลดระดับเป้าหมาย SBP ลงให้ได้ต่ำกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท สามารถลด myocardial infarctions ได้ 17 เปอร์เซ็นต์ แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่น่าสนใจมากคือสามารถลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ถึง 38 เปอร์เซ็นต์ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และที่สำคัญคือสามารถลด cardiovascular mortality ได้อย่างชัดเจนถึง 43 เปอร์เซ็นต์ และลด all-cause mortality ได้ถึง 27 เปอร์เซ็นต์ แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับความดันโลหิตเป้าหมายที่พบใน SPRINT ณ จุด 1 ปี ในกลุ่มการรักษาอย่างเข้มงวดคือ 121/69 มิลลิเมตรปรอท เปรียบเทียบกับในกลุ่มที่รักษามาตรฐานคือ 136/76 มิลลิเมตรปรอท จากการศึกษ SPRINT พบว่าสิ่งที่น่าสนใจและสำคัญที่สุดคือเป็นการวัดระดับความดันโลหิตด้วยตัวเอง

ชนิดวัดอัตโนมัติด้วยการใช้เครื่อง “automated oscillometer devices” โดยให้ผู้ป่วยวัดระดับความดันโลหิตด้วยตัวเอง และวัดอย่างน้อย 3 ครั้งหลังจากนั่งพักในสถานที่เงียบๆ 5 นาทีโดยที่ไม่มีบุคลากรทางการแพทย์อยู่ด้วยในห้องนั้น ซึ่งถือเป็นการวัด standard ที่สามารถหลีกเลี่ยงการเกิดปรากฏการณ์ white coat hypertension ได้ และผลจากการวัดมักจะต่ำกว่าการวัดมาตรฐานชนิดเดิมที่วัดโดยบุคลากรทางการแพทย์ (out-of-office measurements) และสิ่งที่สำคัญคือพบความสัมพันธ์เด่นชัดกับ CAD risk จากการติดตามวัดระดับความดันโลหิตที่บ้านตลอด 24 ชั่วโมง

กล่าวโดยสรุปการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงสามารถที่จะป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนโรคหัวใจได้ ในผู้ป่วยที่แม้ไม่มีอาการทาง CAD รวมถึงผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะ CAD แล้วการลดระดับความดันโลหิตเองยังคงมีประโยชน์มาก โดยเป้าหมายสำคัญคือลดระดับความดันโลหิตให้ได้เป้าหมายที่เหมาะสม ลดอาการเจ็บหน้าอกและป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนทั้ง CAD และการเกิด coronary events ซึ่งอาจจะมีหลักฐานการศึกษาสนับสนุนความสำคัญของยาบางกลุ่มได้แก่

1. เบต้าบล็อกเกอร์ (beta-blocker) มีหลักฐานสนับสนุนว่ามีประโยชน์เหนือกว่ายากลุ่มอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีภาวะ chronic stable angina หรือหัวใจขาดเลือดมาไม่นาน (recent myocardial infarction)
2. ACE inhibitor หรือ ARB มีหลักฐานสนับสนุนว่ามีประโยชน์หากมีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมาก่อน (prior MI) มีการบีบตัวผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ (LV systolic dysfunction) มีเบาหวานหรือไตเสื่อม โดยอาจจะใช้ร่วมกับ thiazide หรือ thiazide-like diuretic หากมีภาวะน้ำเกิน ร่วมด้วย (*Class I; Level of Evidence A*)
3. พิจารณา beta-blocker ร่วมกับ ACE inhibitor หรือ ARB, และ thiazide หรือ thiazide-like diuretic แม้ไม่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมาก่อน ไม่พบการบีบตัวผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ แม้ไม่ได้เป็นเบาหวานหรือไตเสื่อม (*Class IIa; Level of Evidence B*)
4. หากมีข้อห้ามในการใช้ β -blockers หรือไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงได้ แนะนำพิจารณาใช้ nondihydropyridine CCB ได้แก่ diltiazem or verapamil โดยควรหลีกเลี่ยงหากมี LV dysfunction (*Class IIa; Level of Evidence B*)
5. หากผู้ป่วยนั้นไม่สามารถที่จะควบคุมอาการเจ็บหน้าอกได้หรือไม่สามารถลดระดับความดันโลหิตได้ถึงเป้าหมาย ให้พิจารณา long-acting dihydropyridine CCB เพิ่มเข้าไปกับยาพื้นฐานคือ β -blockers, ACE inhibitor, และ thiazide หรือ thiazide-like diuretic
6. ระงับการใช้ β -blocker ร่วมกับ nondihydropyridine CCBs (diltiazem or verapamil) เนื่องจากอาจจะเพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดภาวะแทรกซ้อนหัวใจเต้นช้าผิดปกติหรือหัวใจล้มเหลวได้ (*Class IIa; Level of Evidence B*)
7. ในผู้ป่วยที่เป็น stable angina เป้าหมายความดันโลหิตควรจะน้อยกว่า $<140/90$ mm Hg (*Class I; Level of Evidence A*).
8. สามารถให้พร้อมกับการควบคุมรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง ไม่มีข้อห้ามพิเศษในการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดหรือยาละลายลิ่มเลือด ยกเว้นผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงชนิดควบคุมไม่ได้ โดยควรลดความดันโลหิตให้ได้ถึงเป้าหมายเพื่อลดอัตราเสี่ยงของ hemorrhagic stroke (*Class IIa; Level of Evidence C*)

ภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญที่สุดคือกรณีที่ระดับ SBP สูงมากๆพร้อมกับการที่มี DBP ลดต่ำลงไปมากๆ ทั้งคู่เป็นจุดสำคัญ (hallmark) ของการเพิ่มการแข็งตัวของผนังหลอดเลือดหรือ aortic stiffness อย่างไรก็ตามการลด SBP มีประโยชน์เด่นชัดในกรณีแม้ว่าสิ่งที่ต้องระมัดระวังมากขึ้นคืออาจจะลด DBP มากเกินไปเป้าหมายเด่นชัดในผู้ป่วยเหล่านี้คือควรจะน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทและมีการศึกษาเร็วๆนี้พบว่า การลด SBP ให้มากขึ้นจะเหมาะสมแต่จะต้องระมัดระวัง DBP ไม่ควรต่ำกว่า 60 มิลลิเมตรปรอท อย่างไรก็ตามเป้าหมายที่เหมาะสมในการลดระดับความดันในผู้ป่วยเหล่านี้ควรเป็นระดับใดยังคงต้องศึกษาเพิ่ม โดยเฉพาะอย่างยิ่งปรากฏการณ์ J-curve phenomenon กล่าวคืออาจจะกลับเป็นผลเสียเพิ่มภาวะแทรกซ้อน coronary events มากขึ้นหากลดระดับ DBP ลงต่ำมากเกินไป

เอกสารอ้างอิง

1. Weber, T., Lang, I., Zweiker, R. et al. Hypertension and coronary artery disease: epidemiology, physiology, effects of treatment, and recommendations. *Wien KlinWochenschr* 128, 467–479 (2016).
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies C.. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360:1903–13.
3. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103:1245–9.
4. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, Franklin SS, Porcellati C. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation*. 2001;103:2579–84.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the european society of hypertension (ESH) and of the european society of cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;2013(31):1281–357.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ, The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560–72. doi: 10.1001/jama.289.19.2560. Epub 2003 May 14. PMID: 12748199
7. H. Tilg, A.R. Moschen Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity *Nat Rev Immunol*, 6 (2006), pp. 772–783
8. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev*. 2008;88:1009–86.
9. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2005;26:2657–63.
10. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 2. Effects at different baseline and achieved blood pressure levels – overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32:2296–304.

11. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*.
12. S.E. Nissen, E.M. Tuzcu, P. Libby, P.D. Thompson, M. Ghali, D. Garza, L. Berman, H. Shi, E. Beubendorf, E.J. Topol, CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial *JAMA*, 292 (2004), pp. 2217-2225
13. ONTARGET Investigators Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008; 358:1547–1559.
14. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, Rouleau JL, Køber L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med*. 2003; 349:1893–1906.
15. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ; ONTARGET ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008; 359:2417–2428
16. Messerli FH, Mancia G, Conti CR, Hewkin AC, Kupfer S, Champion A, Kolloch R, Benetos A, Pepine CJ. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144:884–893.
17. Thune JJ, Signorovitch J, Kober L, Velazquez EJ, McMurray JJV, Califf RM, Maggioni AP, Rouleau JL, Howlett J, Zelenkofske S, Pfeffer MC, Solomon SD. Effect of antecedent hypertension and follow-up blood pressure on outcomes after high-risk myocardial infarction. *Hypertension*. 2008; 51:48–54
18. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, LaRosa JC; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J*. 2010; 31:2897–2908.
19. Dorresteijn JAN, van der Graaf Y, Spiering W, Grobbee DE, Bots ML, Visseren FLJ; Secondary Manifestations of Arterial Disease Study Group. Relation between blood pressure and vascular events and mortality in patients with manifest vascular disease: J-curve revisited. *Hypertension*. 2012; 59:14–21.
20. 150. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Beubendorf E, Topol EJ; CAMELOT Investigators. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292:2217–2225.
21. 20. ACCORD Study Group Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL, Katz L, Peterson KA, Friedewald WT, Buse JB, Bigger JT, Gerstein HC, Ismail-Beigi F. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362:1575–1585.
22. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–16.

บทที่ 37

Hypertension in Chronic Kidney Disease

พินโก รองศาสตราจารย์ บัญชา สติระพจน์
แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

1. บทนำ
 2. กลไกการเกิดความดันโลหิตสูง
 3. สาเหตุของความดันโลหิตสูง
 4. เป้าหมายของระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
 5. การเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตสูงในโรคไตเรื้อรัง
 6. การติดตามการรักษาความดันโลหิตสูง
- สรุป

1. บทนำ

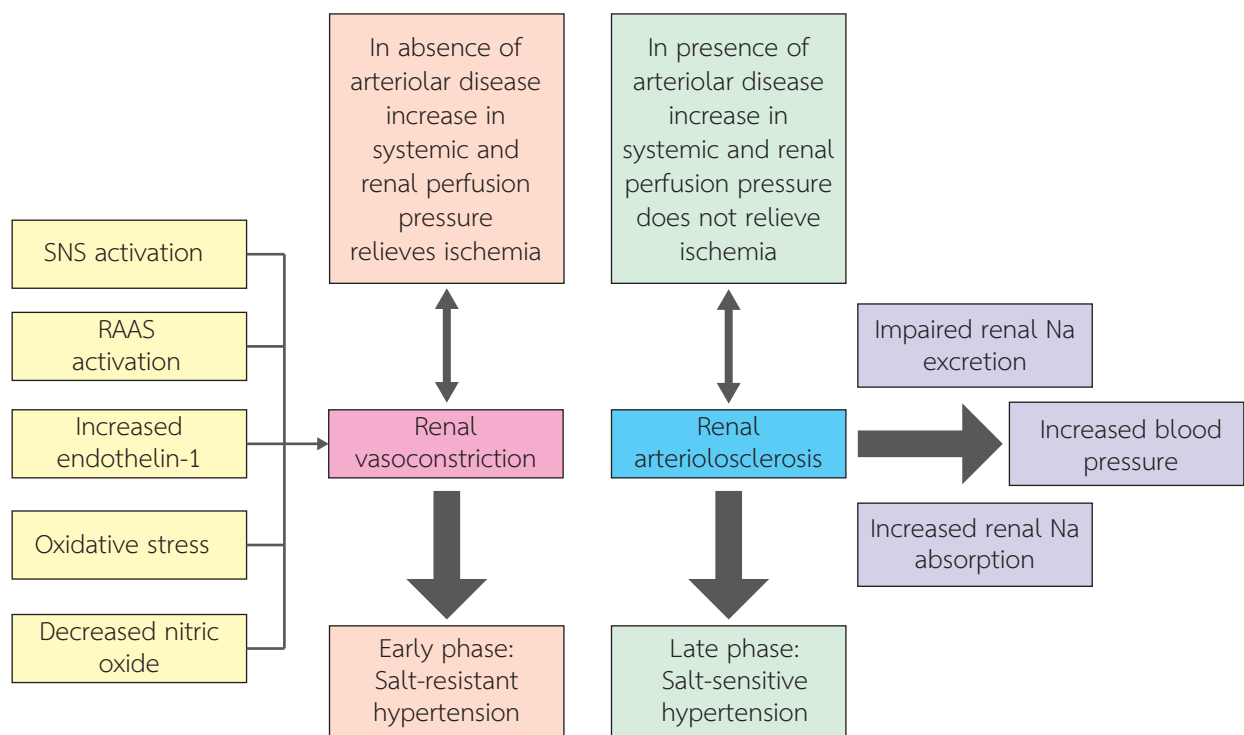
ความดันโลหิตสูงเป็นปัญหาที่พบบ่อยในเวชปฏิบัติ โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยโรคร่วมต่าง ๆ ได้แก่ ผู้ป่วยเบาหวาน ของประชากรไทยพบความดันโลหิตสูงประมาณร้อยละ 76 และผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานของประชากรไทย พบความดันโลหิตสูงเพิ่มเป็นร้อยละ 85⁽¹⁾ ระดับความดันโลหิตที่เพิ่มมากขึ้นสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพของ หลอดเลือดทั่วร่างกาย โดยเฉพาะหลอดเลือดไต จากการศึกษา MRFIT ในประชากรชาย 332,544 คน ติดตาม ระยะยาวประมาณ 16 ปี พบว่า การเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิตเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรค ไตเรื้อรังระยะสุดท้าย⁽²⁾ และความดันโลหิตสูงเป็นสาเหตุอันดับสองของการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายของ ประชากรไทยคือ พบประมาณร้อยละ 30 ปัญหาหลักของการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในประชากรไทยคือ สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ต่ำกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทเพียงประมาณร้อยละ 30 และการที่ไม่ได้ รับการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงพบร้อยละ 44.7 ดังนั้นการวินิจฉัย หาสาเหตุ ประเมินความรุนแรง และรักษาความ ดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอย่างเหมาะสมจึงเป็นสิ่งที่สำคัญในเวชปฏิบัติ

2. กลไกการเกิดความดันโลหิตสูง

ระยะแรกของความดันโลหิตสูง เริ่มจากหลอดเลือดไตหดตัว (renal vasoconstriction) จากการกระตุ้น renal sympathetic nerves, renin angiotensin aldosterone system (RAAS), oxidative stress และ endothelin-1 เพิ่มขึ้นภายในไต และมีลดการสร้าง nitric oxide (NO) ภายในหลอดเลือดไตทำให้ภาวะ endothelial cell dysfunction มากขึ้น โดยที่การทำงานของไตปกติดังนั้น ไตสามารถเพิ่มการขับสารน้ำและ โซเดียมเพิ่มขึ้นเรียกว่า pressure natriuresis ทำให้เกิดความดันโลหิตลดลงปกติ⁽³⁾ ระยะแรกของความดันโลหิตสูง เรียกว่า salt resistant hypertension

ระยะต่อมาเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดภายในไต (renal arteriosclerosis) การอักเสบของท่อไต (tubulointerstitial inflammation) และการขาดเลือดของท่อไต (ischemic tubular injury) และความสามารถ ของไตในการขับโซเดียมลดลง จึงทำให้เกิดความดันโลหิตสูงกลุ่มที่เรียกว่า salt-sensitive hypertension⁽⁴⁾ ซึ่งพบได้บ่อยในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ และโรคไตเรื้อรัง ดังแสดงกลไกการเกิดความดันโลหิตสูงในรูปที่ 1

ปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลทำให้เกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ การคั่งของสารน้ำในร่างกาย การกระตุ้นการทำงานของระบบ RAAS และ sympathetic nervous system การเพิ่มขึ้นของ endothelin-1, oxidative stress, arginine vasopressin และ endogenous digitalis-like factors การลดลงของ renal dopaminergic system activity และ renase เป็นต้น รวมกับการเกิดภาวะ secondary hyperparathyroidism และการใช้ยา erythropoietin ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ดังตารางที่ 1 และผู้ป่วยหลายรายมีปัจจัยทางพันธุกรรม ที่มีผลต่อการเกิดความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะยีนที่ควบคุมการขับโซเดียมทางท่อไตส่วนปลาย ได้แก่ Chimeric ACTH-responsive promoter ของ aldosterone synthase ในผู้ป่วย glucocorticoid-remediable aldosteronism (GRA), Gain-of-function ของ epithelial sodium channel ในผู้ป่วย Liddle syndrome และความผิดปกติของ WNK1 and WNK4 serine-threonine kinases ใน Gordon syndrome เป็นต้น และในกลุ่ม essential hypertension ร้อยละ 20-30 เป็นผลจาก multiple genetic polymorphisms ทำให้ เกิดภาวะความดันโลหิตสูงได้⁽⁵⁾



รูปที่ 1 กลไกการเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

ตารางที่ 1 ปัจจัยต่าง ๆ ต่อการเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

Extracellular volume and sodium overload
Renin-angiotensin-aldosterone system activation
Sympathetic nervous system activation
Increased endothelin-1 release
Increased oxidative stress
Increased arginine vasopressin levels
Increased endogenous digitalis-like factors
Decreased activity of renal dopaminergic system
Decreased renase levels
Secondary hyperparathyroidism
Drugs: Erythropoietin

3. สาเหตุของความดันโลหิตสูง

ประมาณร้อยละ 80-95 ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงไม่ทราบสาเหตุ หรือเรียกว่า essential hypertension เชื่อว่าเป็นผลจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและทางกรรมพันธุ์ภายในครอบครัวดังแสดงตามกลไกการเกิดความดันโลหิตสูง โดยมีอุบัติการณ์ของโรคพบเพิ่มขึ้นตามอายุ และประมาณร้อยละ 5-20 สามารถตรวจพบสาเหตุของความดันโลหิตสูงหรือเรียกว่า secondary hypertension ควรสงสัยในผู้ป่วยดังกลุ่มต่อไปนี้ (ตารางที่ 2)

1. ความดันโลหิตสูงรุนแรงตั้งแต่ระดับ 2 ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 40 ปี และความดันโลหิตสูงวินิจฉัยครั้งแรกในผู้ป่วยอายุน้อย
2. ความดันโลหิตสูงรุนแรงเฉียบพลันในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เคยควบคุมได้ดี
3. ความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา (resistant hypertension) สภาวะที่ไม่สามารถควบคุมให้ระดับความดันโลหิตต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอทได้ แม้ว่าผู้ป่วยได้ปรับพฤติกรรม และรับประทานยาลดความดันโลหิตแล้ว 3 กลุ่มในขนาดที่เพียงพอ โดยที่มียาลดความดันโลหิตหนึ่งชนิดเป็นยาขับปัสสาวะ หรือสามารถควบคุมให้ระดับความดันโลหิตต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอทได้ แต่จำเป็นต้องรับประทานยาลดความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับ 4 กลุ่มในขนาดที่เพียงพอ⁽⁶⁾
4. ความดันโลหิตสูงรุนแรงระดับ 3 หรือ hypertensive emergency
5. ผู้ป่วยที่มีมีหลักฐานการทำลายอวัยวะจากความดันโลหิตสูง (target organ damage)
6. ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยอ้วน ความผิดปกติในการนอน นอนกรนดัง ตื่นนอนขึ้นมาแล้วมีอาการง่วงนอนเวลากลางวัน ควรนึกถึง obstructive sleep apnea
7. ลักษณะอาการทางคลินิกสงสัยสาเหตุของความดันโลหิตสูง ได้แก่
 1. อาการบวม เม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ โปรตีนในปัสสาวะ หรือการทำงานของไตลดลง ควรนึกถึงโรคไตอักเสบ หรือ glomerulonephritis
 2. ประวัติโรคไตเรื้อรังในครอบครัว คลำก้อน หรือตรวจพบถุงน้ำในไต ร่วมกับความดันโลหิตสูง ควรนึกถึง polycystic kidney disease
 3. ตรวจพบ abdominal bruit ขนาดโตสองข้างต่างกันมากกว่า 1.5 ซม. ภาวะน้ำท่วมปอดที่ไม่สามารถอธิบายสาเหตุได้ หรือมีระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 30 หลังจากได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) หรือ angiotensin II receptor blockers (ARB) ควรคิดถึง renovascular hypertension
 4. ตรวจพบความดันโลหิตบริเวณแขนมากกว่าขา หรือความดันโลหิตแตกต่างกันอย่างชัดเจนของแขนทั้งสองข้าง ควรคิดถึงโรค aortic coarctation หรือภาวะการอักเสบของหลอดเลือดกลุ่ม systemic vasculitis จาก Takayasu disease เป็นต้น
 5. ความดันโลหิตสูง ร่วมกับอาการปวดศีรษะ เหงื่อออกมาก ชีพจรเร็ว และใจสั่น ควรนึกถึงภาวะ pheochromocytoma หรือเป็นผลของยากระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก เช่น ยาแอมเฟตามีน โคเคน เป็นต้น
 6. ตรวจพบลักษณะหน้ากลมคล้ายพระจันทร์ จ้ำเลือดตามผิวหนัง กล้ามเนื้ออ่อนแรง หรือ ประวัติการได้รับยาคอร์ติโคสเตออยด์เป็นระยะเวลานานควรคิดถึง Cushing syndrome

ตารางที่ 2 สาเหตุที่พบบ่อยของ secondary hypertension

Cause	Prevalence	Suggestive symptoms and signs
Obstructive sleep apnea	5-10%	Snoring; obesity, morning headache; daytime somnolence
Renal parenchymal disease	2-10%	Hematuria, proteinuria, nocturia, anemia, renal mass in adult polycystic CKD
Renovascular disease		
Atherosclerotic renovascular disease	1-10%	Older; widespread atherosclerosis, diabetes, smoking, recurrent flash pulmonary edema, abdominal bruit
Fibromuscular dysplasia		Younger, more common in women, abdominal bruit
Endocrine causes		
Primary Aldosteronism	5-15%	Mostly asymptomatic; muscle weakness (rare)
Pheochromocytoma	<1%	Episodic symptoms (the 5 'Ps'): paroxysmal hypertension, pounding headache, perspiration, palpitations, and pallor; labile BP; BP surges precipitated by drugs
Cushing's syndrome	<1%	Moon face, central obesity, skin atrophy, striae and bruising; diabetes; chronic steroid use
Thyroid disease (hyper- or hypothyroidism)	1-2%	Signs and symptom of hyper- or hypothyroidism
Coarctation of the aorta	<1%	Usually detected in children or adolescence; different BP ($\geq 20/10$ mmHg) between upper-lower extremities and/or between right-left arm and delayed radial femoral femoral pulsation; low ABI interscapular ejection murmur; rib notching on chest X-ray

7. อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงร่วมกับมีโพแทสเซียมในเลือดต่ำ และภาวะเลือดเป็นด่าง ควรนึกถึง primary hyperaldosteronism และความผิดปกติของท่อไตแต่กำเนิดเช่น Liddle syndrome และ Apparent mineralocorticoid excess (AME) เป็นต้น

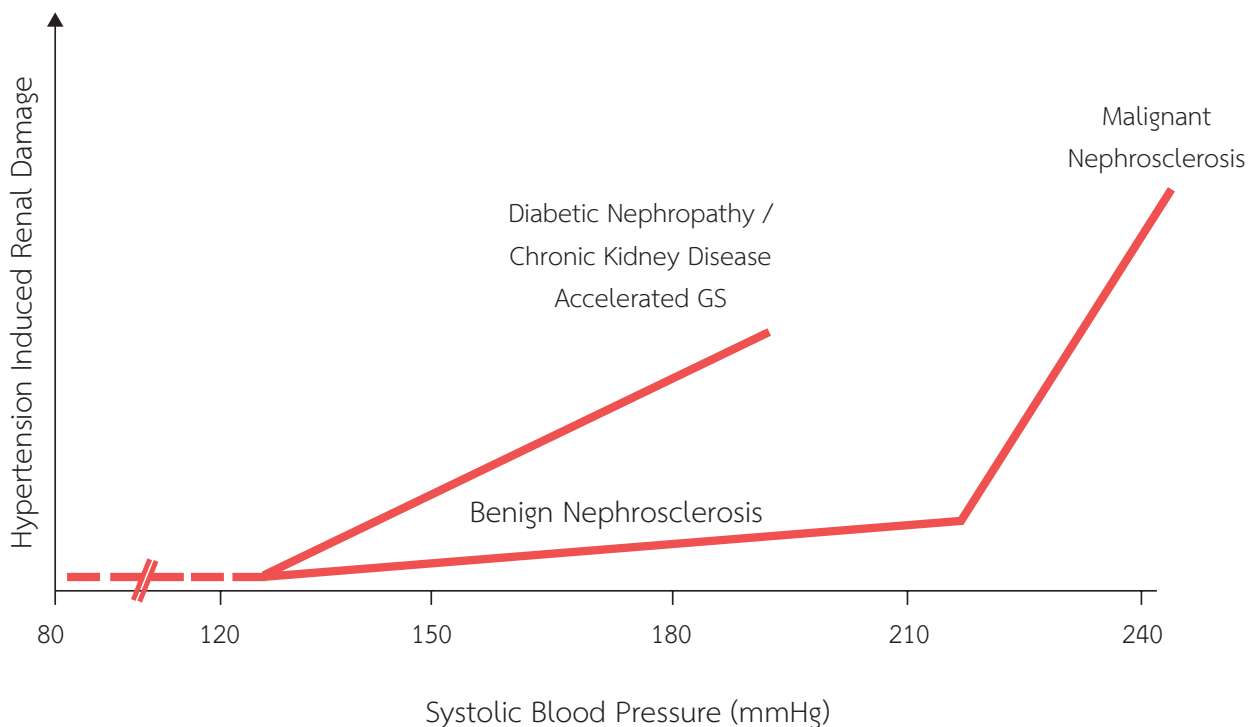
8. อาการแสดงของภาวะไทรอยด์เป็นพิษ หรือบกพร่อง เป็นสาเหตุหนึ่งของความดันโลหิตสูงได้

9. ประวัติการใช้ยา เช่น ยาคอร์ติโคสเตอโรยด์ ยาคุมกำเนิด ยาฮอร์โมนกลุ่ม anabolic steroids ยาเสพติด และยาแก้ปวดกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) เป็นต้น

3.1 อาการแสดงทางไตจากความดันโลหิตสูง

ส่วนใหญ่ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระยะแรกจะการทำงานของไตปกติ และปัสสาวะปกติ แต่อย่างไรก็ตาม เมื่อตรวจพยาธิสภาพไตจะพบรอยโรคที่หลอดเลือดเกิดขึ้นเป็น arteriosclerosis และ vascular hyalinosis หากควบคุมความดันโลหิตไม่ดีเป็นระยะเวลานานจะเริ่มตรวจพบแอลบูมินในปัสสาวะหรือโปรตีนในปัสสาวะ ซึ่งส่วนใหญ่พบประมาณ 1-2 กรัมต่อวัน สุดท้ายทำให้การทำงานของไตลดลงตามจากการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดรุนแรงมากขึ้น ร่วมกับพบ tubulointerstitial inflammation, tubulointerstitial fibrosis, glomerular ischemic shrinking, glomerular sclerosis และ focal segmental glomerulosclerosis ได้ การตรวจด้วยกล้องอิเล็กตรอนพบ vascular hyalinosis ที่เกิดจากการสะสมของพาสมาโปรตีนบริเวณ subendothelium ของผนังหลอดเลือดแดง ดังนั้นการตรวจแอลบูมินในปัสสาวะจึงเป็นหลักฐานสำคัญของการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดไตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง

ระดับความดันโลหิตสูงที่รุนแรงมีผลทำให้การทำงานของไตลดลง โดยขึ้นกับสาเหตุของโรคร่วมด้วย โดยเห็นว่ากลุ่ม benign hypertensive nephrosclerosis จะมีการทำงานของไตลดลงอย่างช้า ๆ ตามการเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิต ตรงกันข้ามกับโรคความดันโลหิตสูงกลุ่ม malignant hypertensive nephrosclerosis จะมีการทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วตามการเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิต ขณะที่กลุ่มโรคไตเรื้อรังทั่วไปหรือไตจากเบาหวานจะมีการทำงานของไตลดลงเร็วกว่า benign hypertensive nephrosclerosis ดังแสดงในรูปที่ 2⁽⁷⁾



รูปที่ 2 การทำงานของไตลดลงตามระดับความดันโลหิตสูงที่และสาเหตุของโรคไตเรื้อรัง

3.2 ความดันโลหิตสูงจากโรคของโกลเมอรูลัส

โรคของโกลเมอรูลัสเป็นสาเหตุของโรคไตกับความดันโลหิตสูงที่พบบ่อย เกิดจากการอักเสบของโกลเมอรูลัส ทำให้เพิ่ม glomerular capillary permeability เกิดการลดลงของการทำงานของไต โปรตีนในปัสสาวะ บวม ปัสสาวะลดลง และความดันโลหิตสูง เมื่อตรวจปัสสาวะพบ RBC cast หรือ dysmorphic RBC ซึ่งเกิดจาก RBC ที่รั่วผ่านผนังของโกลเมอรูลัสเกิดความผิดปกติของเยื่อหุ้มเซลล์ หากมีการดำเนินโรคแบบเรื้อรัง มีการเสื่อมลงของการทำงานของไตอย่างช้า ๆ ร่วมกับอาการแสดงของโรคของโกลเมอรูลัส เข้าได้กับ chronic glomerulonephritis (CGN) ตามข้อมูลทางระบาดวิทยามีสาเหตุของโรคเกิดจาก mesangial proliferative glomerulonephritis (IgA nephropathy), focal segmental glomerulosclerosis, post-infectious glomerulonephritis และ lupus nephritis

กลไกสำคัญของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย glomerulonephritis เกิดจากท่อไตส่วนปลาย collecting tubules มีการดูดกลับของโซเดียมเพิ่มขึ้นผ่านการดื้อต่อการออกฤทธิ์ของ atrial natriuretic peptide จากการทำลายอย่างรวดเร็วด้วยเอนไซม์ phosphodiesterase และการเพิ่มการทำงานของ Na-K-ATPase pump บริเวณ cortical collecting tubule เมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลงเกิดโรคไตเรื้อรังจะมีความชุกของความดันโลหิตสูงมากขึ้น โดยพบมากถึงร้อยละ 80-85 ซึ่งมีหลายปัจจัยเป็นตัวกระตุ้นให้ความดันโลหิตสูงรุนแรงมากขึ้นคือ ภาวะโซเดียมเกินในร่างกาย การกระตุ้นระบบ renin-angiotensin system และระบบ sympathetic nervous system⁽⁸⁾ การควบคุมความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย glomerulonephritis ที่มีอาการบวมแนะนำการใช้ยาขับปัสสาวะเป็นอันดับเพื่อลดภาวะโซเดียมเกินในร่างกาย สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนในปัสสาวะ แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม ACEI หรือ ARB เป็นยากลุ่มแรกมีผลลดความดันภายในโกลเมอรูลัส ปรับขนาดยาให้ควบคุมระดับความดันโลหิตต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท และปรับยาเพื่อลดโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 500-1,000 มก./วัน หรือลดลงมากกว่าร้อยละ 50 ของระดับโปรตีนในปัสสาวะก่อนรักษา⁽⁹⁾

3.3 ความดันโลหิตสูงจากภาวะหลอดเลือดแดงตีบตัน

ภาวะหลอดเลือดแดงตีบตัน หรือ renal artery stenosis (RAS) เป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูงน้อยกว่าร้อยละ 5 ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงไม่รุนแรง แต่เพิ่มความชุกของโรคเป็นร้อยละ 10-45 ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงรุนแรง ถือเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของความดันโลหิตสูงที่ทราบสาเหตุ โดยพบว่าร้อยละ 90 ของภาวะ RAS เป็นกลุ่มหลอดเลือดแดงอุดตันจาก atherosclerosis โดยส่วนใหญ่เกิดบริเวณ ostium หรือบริเวณหนึ่งในสามของส่วนต้นของหลอดเลือดแดง และร้อยละ 10 เป็นกลุ่ม fibromuscular dysplasia ซึ่งอาจเกิดที่ชั้น medial, peri-medial หรือ intimal ของหลอดเลือดแดงไต โดยพบบ่อยที่ชั้น medial ของหลอดเลือดแดงไต พบลักษณะเฉพาะที่เรียกว่า “string-of-beads” ซึ่งเป็นลักษณะที่เกิดจาก intravascular web ในส่วน distal segment ของหลอดเลือดแดงไต ภาวะหลอดเลือดแดงตีบตันเมื่อเกิดการตีบแคบรุนแรงจนเลือดมาเลี้ยงไตลดลงจะส่งผลให้มีการกระตุ้นระบบ RAAS โดยมี angiotensin II เป็นตัวการหลักของการเกิดโรค ทำให้เกิดหลอดเลือดหดตัวทั่วร่างกาย (systemic vasoconstriction) และ angiotensin II ยังกระตุ้นระบบฮอโมน และสารอักเสบต่าง ๆ ในร่างกาย ได้แก่ sympathetic system, endothelin, vasoconstrictor prostaglandin และ aldosterone เป็นต้น ส่งผลให้หลอดเลือดหดตัวทั่วร่างกายมากขึ้น และมีภาวะคั่งน้ำและเกลือได้ ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรง หากความรุนแรงของโรคเป็นเวลานาน ทำให้เกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด

จึงพบว่า ผู้ป่วย RAS จะมีโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบรุนแรง และรวดเร็วมากกว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ ควรสงสัย RAS ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงดังกล่าวข้างต้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ควรสงสัย secondary hypertension ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญของการวินิจฉัย RAS ดังต่อไปนี้

1. ความดันโลหิตสูงรุนแรงหลังอายุมากกว่า 55 ปี
2. ความดันโลหิตสูงรุนแรงร่วมกับมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งตัว
3. ความดันโลหิตสูงรุนแรงร่วมกับขนาดไตแตกต่างกันมากกว่า 1.5 ซม.
4. ความดันโลหิตสูงรุนแรงร่วมกับภาวะหัวใจวายแบบ flash pulmonary edema โดยส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มี RAS ทั้งสองข้าง
5. การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็วหลังการได้รับยา ACEI หรือ ARB เนื่องจากระดับการทำงานของไตในผู้ป่วย RAS ต้องอาศัย RAAS ในการรักษาระดับการทำงานของไต โดย renin และ angiotensin ที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ efferent arteriole หดตัว ส่งผลให้ trans-capillary pressure สูงขึ้น ทำให้สามารถรักษาระดับการทำงานของไตไว้ได้ เมื่อผู้ป่วยได้รับ ACEI หรือ ARB ซึ่งออกฤทธิ์ขยาย efferent arteriole ทำให้ trans-capillary pressure ลดลง ทำให้การทำงานของไตลดลงอย่างรวดเร็ว
6. การตรวจร่างกายพบ abdominal systolic-diastolic bruit ซึ่งพบประมาณร้อยละ 40 แต่มีความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 90 โดย systolic bruit มีความไวในการวินิจฉัยโรคสูง แต่มีความจำเพาะสูงต่ำ⁽¹⁰⁾
7. ตรวจพบภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เนื่องจาก angiotensin II ที่เพิ่มขึ้นมีผลทำให้เกิดการขับโพแทสเซียมออกทางปัสสาวะ

4. เป้าหมายของระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

เป้าหมายของระดับความดันโลหิตส่วนใหญ่แนะนำลดความดันโลหิตน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท และหากผู้ป่วยทนต่อการรักษาได้ดีสามารถปรับการรักษาจนระดับความดันโลหิตน้อยกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท หรือประมาณ SBP 120-129 มิลลิเมตรปรอท เนื่องจากมีการศึกษาใหม่ ๆ คือ SPRINT trial โดยร้อยละ 28 ของผู้ป่วยเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย พบว่า การควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวดคือ ความดันโลหิตตัวบนน้อยกว่า 120 มิลลิเมตรปรอท เทียบกับ 140 มิลลิเมตรปรอท สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยรวมในกลุ่มที่มีโรคไตเรื้อรังได้เช่นกัน^(11, 12) และจากการศึกษาแบบ meta-analyses และ systematic reviews พบว่า การควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวดสามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง⁽¹³⁻¹⁵⁾ ดังนั้นการควบคุมระดับความดันโลหิตอย่างเข้มงวดจึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่อย่างไรก็ตามการควบคุมระดับความดันโลหิตอย่างเข้มงวดเพิ่มอัตราการเกิดความดันโลหิตต่ำ หน้ามืดเป็นลม กลือแร่ในเลือดผิดปกติ และไตวายเฉียบพลันเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีการลดลงของ mean arterial blood pressure มากกว่า 40 มิลลิเมตรปรอท จึงจำเป็นต้องติดตามการรักษาอย่างใกล้ชิดในช่วงแรกของการปรับลดความดันโลหิต⁽¹⁶⁾ และมีการศึกษาวิเคราะห์ย้อนพบว่า การเกิดไตวายเฉียบพลันจากการควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวดเป็นผลทาง hemodynamic effects โดยไม่มีการเพิ่มขึ้นของการบาดเจ็บของท่อไต หรือการเพิ่มขึ้นของดัชนีชี้วัดการบาดเจ็บของท่อไต⁽¹⁷⁾

เป้าหมายของระดับความดันโลหิตของกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 65 ปี แนะนำลดความดันโลหิตน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท หรือประมาณ SBP 130-139 มิลลิเมตรปรอท เนื่องจากหากให้ยาเพื่อลดความดันโลหิตลงมากเกินไป อาจมีผลเสียมาก โดยการศึกษาแบบทดลองสุ่มที่ผ่านมาส่วนใหญ่ตัดกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ มีโรคร่วม และสุขภาพร่างกายไม่แข็งแรงออกจากการศึกษา และบางการศึกษาพบว่า การลดความดันโลหิตอย่างเข้มงวดเพิ่มอัตราการเสียชีวิต และไม่สามารถลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้^(18, 19) ดังนั้นต้องพึงระวังผลข้างเคียงจากการลดความดันโลหิตแบบเข้มงวด โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุจากการเพิ่มอัตราการล้ม ความผิดปกติของเกลือแร่ในเลือด และการเกิดไตวายเฉียบพลันในช่วงแรกของการรักษาได้จากการลดความดันโลหิตอย่างรวดเร็ว

เป้าหมายของระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังตาม Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline แนะนำว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน แนะนำให้ลดความดันโลหิตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 130/80 มิลลิเมตรปรอท และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีแอลบูมินในปัสสาวะน้อยกว่า 30 มิลลิกรัมต่อวัน แนะนำให้ลดความดันโลหิตน้อยกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มิลลิเมตรปรอท เนื่องจากประโยชน์ของการชะลอการเสื่อมของโรคไตจะเห็นได้ชัดเจนเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีแอลบูมินในปัสสาวะสามารถสรุปเป้าหมายความดันโลหิตจากแนวทางเวชปฏิบัติต่าง ๆ ดังตารางที่ 3⁽²⁰⁻²⁵⁾

เมื่อระดับความดันโลหิตตัวบน 140-149 มิลลิเมตรปรอท และมากกว่า 150 มิลลิเมตรปรอทจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย 1.27 (95% CI, 0.88-1.83) และ 1.36 (95% CI, 1.02-1.85) เท่าตามลำดับ และเมื่อระดับความดันโลหิตตัวล่างมากกว่า 90 มิลลิเมตรปรอทจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย 1.81 (95% CI, 1.33-2.45) เท่าเช่นกัน⁽²⁶⁾ ดังนั้นความดันโลหิตสูงจะเพิ่มโอกาสต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย

จากการศึกษา AASK Collaborative Research Group ถึงผลของการควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวด คือ ความดันโลหิตตัวบนน้อยกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท เทียบกับ 140 มิลลิเมตรปรอท สามารถลดอัตราการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย หรือการเกิด doubling of plasma creatinine เฉพาะในกลุ่มที่มีโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.22 กรัมต่อกรัมครีเอตินิน⁽²⁷⁾ และจากการศึกษา Modification of Diet in Renal Disease Study (MDRD) ถึงผลของการควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวดคือ ความดันโลหิต mean arterial blood pressure น้อยกว่า 92 มิลลิเมตรปรอท เทียบกับ 107 มิลลิเมตรปรอท สามารถลดอัตราการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายร้อยละ 32 (HR 0.68, 95% CI, 0.57 to 0.82; P < 0.001) ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไต 13-55 มล./นาที/1.73 ตารางเมตร⁽²⁸⁾ แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาแบบ meta-analyses และ systematic reviews พบว่า การควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวดไม่สามารถป้องกันการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายได้^(13, 14) ยกเว้นการควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวดสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ในผู้ป่วยที่มีแอลบูมินในปัสสาวะ^(29, 30) และจากการศึกษาแบบ meta-analyses และ systematic reviews ยืนยันว่า การควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวดสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูง⁽³¹⁾

Guideline	Population	Goal BP mmHg	Initial Drug Treatment Options
KDIGO (2012)	CKD without albuminuria	$\leq 140/90$	Any medications
	CKD with albuminuria	$\leq 130/80$	ACEI/ARB
JNC 8 (2014)	General ≥ 60 years	$<150/90$	Nonblack: thiazide-type diuretic, ACEI, ARB, or CCB
	General <60 years	$<140/90$	
	Diabetes	$<140/90$	Black: thiazide-type diuretic or CCB
	CKD	$<140/90$	ACEI/ARB
ACC/AHA (2017)	All population	$<130/80$	Diuretic, ACEI, ARB, or CCB
ESC (2018) and Thai (2019)	18-65 years	120-129/70-79	Diuretic, BB, ACEI, ARB, or CCB
	>65 years	130-139/70-79	
ESC (2018)	CKD with albuminuria	130-139/70-79	ACEI/ARB
Thai (2019)	CKD with albuminuria	120-129/70-79	ACEI/ARB
ADA (2020)	Diabetes	$<140/90$	Diuretic, BB, ACEI, ARB, or CCB
		$<130/80$ (High CVS risk factors without treatment burden)	DM with albuminuria: ACEI/ARB
ISH (2020)	All population	120-140/70-90	Non-black: low dose ACEI/ARB+ CCB
	CKD	$<130/80$	ACEI/ARB

ACEI, Angiotensin converting enzyme inhibitor; ADA, American Diabetes Association; ARB, Angiotensin receptor blocker; CCB, calcium-channel blockers; ESC, European Society of Cardiology; ESH, European Society of Hypertension; ISH, International Society of Hypertension; JNC, Joint National Committee; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcome

5. การเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตสูงในโรคไตเรื้อรัง

การรักษาความดันโลหิตสูงควรเริ่มจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิตได้แก่ การจำกัดเกลือในอาหารน้อยกว่า 5 กรัม/วัน การจำกัดปริมาณเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ โดยสำหรับผู้ชาย ไม่เกิน 2 ดื่มมาตรฐานต่อวัน และผู้หญิง ไม่เกิน 1 ดื่มมาตรฐานต่อวัน ลดน้ำหนักในผู้ที่มีภาวะน้ำหนักเกินหรืออ้วน การออกกำลังกายแบบแอโรบิกอย่างสม่ำเสมอ การรับประทานอาหารที่มีผักผลไม้เพิ่มขึ้น และลดอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวสูง และงดสูบบุหรี่ เป็นต้น

ยารักษาความดันโลหิตสูงที่สำคัญ มีอยู่ 5 กลุ่มหลัก คือ ACEI, ARB, beta-blocker (BB), calcium-channel blockers (CCB) และยาขับปัสสาวะ (thiazide และยาขับปัสสาวะที่ใกล้เคียงกับ thiazide ได้แก่ chlorthalidone และ indapamide) การเลือกใช้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งจาก 5 กลุ่มนี้ จะให้ประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตและลดอัตราการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ใกล้เคียงกัน แม้จะมีความแตกต่างกันบ้าง เช่น BB อาจป้องกันโรคหลอดเลือดสมองได้น้อยกว่ายาในกลุ่มอื่น ๆ และ CCB อาจป้องกันภาวะหัวใจล้มเหลวได้ไม่ดีเท่ายาในกลุ่มอื่น เป็นต้น แต่ผลในการป้องกันโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยรวมถือว่าไม่แตกต่างกัน ดังนั้นหากจะเลือกยาเริ่มต้นในการรักษาความดันโลหิตสูงเพียงชนิดเดียวก็สามารถเลือกจากกลุ่มใดก็ได้ ตามความเหมาะสม สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีหลักการพิจารณาเลือกใช้อาาดังต่อไปนี้

5.1 ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนในปัสสาวะ หรือแอลบูมินในปัสสาวะมากกว่า 30 มก./วัน

ควรเลือกใช้ ACEI หรือ ARB เป็นกลุ่มแรก เนื่องจากยาสามารถลด intraglomerular pressure จากการขยาย efferent arteriole มากกว่า afferent arteriole จึงลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้⁽³²⁾

ACEI สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะ และชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยได้ โดยเฉพาะสามารถลดอัตราการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้ายในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ได้⁽³³⁾ สำหรับ ARB จากสองการศึกษาหลัก คือ Irbesartan Diabetic kidney disease Trial (IDNT)⁽³⁴⁾ และ Reduction of End point in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial⁽³⁵⁾ ศึกษาผลของยา irbesartan และ losartan ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานระยะแมโครแอลบูมินในปัสสาวะติดตามเป็นระยะเวลา 2.6-3.4 ปี พบว่ายาในกลุ่ม ARB สามารถลดอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายถึงร้อยละ 23-28 เมื่อเทียบกับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ โดยที่ระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกัน จึงเป็นหลักฐานสำคัญที่แนะนำให้เลือกใช้ยา ACEI/ARB ในการชะลอการเสื่อมของโรคไตจากเบาหวาน

จากสองการศึกษาหลักในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนในปัสสาวะ คือ Benazepril trial และ Ramipril Efficacy In Nephropathy (REIN) trial ศึกษาผลของยา benazepril และ ramipril พบว่ายาในกลุ่ม ACEI สามารถลดอัตราการเกิดไตเรื้อรังระยะสุดท้าย เมื่อเทียบกับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ^(9, 36) ที่สำคัญอ้างอิงจากการทำการศึกษแบบ meta-analysis ขนาดใหญ่ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจำนวน 564,768 ราย พบว่า ACEI/ARB สามารถลดโอกาสเกิดโรคไตเรื้อรังระยะท้ายประมาณร้อยละ 30-40 และลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจประมาณร้อยละ 18-24⁽³⁷⁾ จึงเป็นหลักฐานสำคัญที่แนะนำให้เลือกใช้ยา ACEI/ARB ในการชะลอการเสื่อมของโรคไต และป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

ACEI ร่วมกับ ARB สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการลดโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน แต่ในปัจจุบันกลับพบว่า จากการศึกษา ONTARGET study ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 25,620 ราย พบว่า ยา ACEI ร่วมกับ ARB เพิ่มอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน การบำบัดทนแทนทางไต โพแทสเซียมในเลือดสูง และความดันโลหิตต่ำมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ ACEI หรือ ARB อย่างเดียว⁽³⁸⁾ และจากการศึกษา Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes (VA-NEPHRON-D) study ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีการทำงานของไต 54 มล./นาที/1.73 ม.² และมีระดับแอลบูมินในปัสสาวะ 852 มก./กรัมของครีเอตินิน จำนวน 1,448 ราย ให้ผลเช่นเดียวกันว่า ยา ACEI ร่วมกับ ARB เพิ่มอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลัน และโพแทสเซียมในเลือดสูงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ ACEI หรือ ARB อย่างเดียว และการศึกษาจำเป็นต้องยุติก่อนกำหนด เนื่องจากผลข้างเคียงของการรักษาดังกล่าว⁽³⁹⁾ ดังนั้นปัจจุบันจึงไม่แนะนำให้ยา ACEI ร่วมกับ ARB ในการควบคุมความดันโลหิตสูง และชะลอการเสื่อมของไต

Direct renin inhibitors Aliskiren เป็นยาจับประจวบกับกลุ่มแรกที่ยกย่องการทำงานของ renin ทำให้ plasma angiotensinogen ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น angiotensin I ทำให้สามารถลดระดับความดันโลหิตได้ จากการศึกษา Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes (AVOID) Trial พบว่าการใช้ยา aliskiren ร่วมกับ ARB สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการลดโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานได้ดีกว่าการใช้ยา ARB กลุ่มเดียว⁽⁴⁰⁾ แต่จากศึกษา ALTITUDE ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่เดิมแล้วได้รับ aliskiren เพิ่มเติม ได้ยุติลงก่อนกำหนด เนื่องจากประสิทธิภาพของยาไม่แตกต่างกันกับยาหลอก ขณะที่อัตราการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และความดันโลหิตต่ำในกลุ่มที่ได้ aliskiren มากกว่า ดังนั้นจึงไม่แนะนำการใช้ยา aliskiren ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานที่ได้รับยา ACEI หรือ ARB อยู่เดิม⁽⁴¹⁾

เห็นได้ว่า ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานควรเลือกใช้ยา ACEI หรือ ARB เป็นกลุ่มแรก ยกเว้นผู้ป่วยมีข้อห้ามของการใช้ยา คือ ประวัติจากการใช้ยา ACEI หรือ ARB เกิด angioedema ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ภาวะหลอดเลือดแดงของไตตีบสองข้าง ภาวะไตวายเฉียบพลัน และการตั้งครรภ์ เนื่องจากการใช้ยา ACEI หรือ ARB ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือดคือ atrial septal defect หรือ ventricular septal defect และความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของระบบประสาทคือ spina bifida หรือ microcephaly การใช้ยา ACEI หรือ ARB ในช่วงไตรมาสสอง และสามของการตั้งครรภ์เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติทางไต คือ renal dysgenesis, oligohydramnios และเพิ่มอัตราการเสียชีวิตของทารกในครรภ์

เมื่อเริ่มรักษาหรือปรับขนาดยา ACEI หรือ ARB เป็นระยะเวลา 2-4 สัปดาห์ มีระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นน้อยกว่าร้อยละ 30 และระดับโพแทสเซียมในเลือดปกติแนะนำให้ปรับขนาดยาสูงสุดเท่าที่ผู้ป่วยทนยาได้ เพื่อการชะลอการเสื่อมของไต หากกรณีระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 ควรสาเหตุของไตวายเฉียบพลัน ภาวะหลอดเลือดแดงของไตตีบสองข้าง ภาวะขาดสารน้ำต่าง ๆ หรือยาที่ใช้ร่วม เช่น NSAIDs เป็นต้น และพิจารณาลดขนาดยาหรือหยุดยา ACEI หรือ ARB เป็นทางเลือกสุดท้าย⁽⁴²⁾

5.2 ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะ หรือแอลบูมินในปัสสาวะน้อยกว่า 30 มก./วัน สามารถเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มใดก็ได้เช่น ACEI, ARB, CCB หรือ diuretic

บทบาทของการเลือกใช้ยา ACEI/ARB ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะน้อยกว่า 500 มก./วัน ในการชะลอการเสื่อมของโรคไต ไม่แตกต่างกับยา CCB, diuretic และ BB⁽⁴³⁾ ดังนั้นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่แอลบูมินในปัสสาวะน้อยกว่า 300 มก./วัน สามารถเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มใดก็ได้เช่น ACEI, ARB, CCB หรือ diuretic สำหรับการเลือกใช้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ควรเลือกใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตมากกว่าหรือเท่ากับ 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร ส่วนยาขับปัสสาวะ loop diuretic เลือกใช้ในผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีการทำงานของไตน้อยกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร

5.3 การพิจารณาขนาดความดันโลหิตร่วมกัน

จากการศึกษาต่าง ๆ ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง รวมทั้งผู้ป่วยเบาหวาน และโรคไตเรื้อรังส่วนใหญ่แล้ว จำเป็นต้องใช้ยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 2 กลุ่ม เพื่อควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย กรณีที่ผู้ป่วยรายใดมีระดับความดันโลหิตตัวบนสูงกว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้ 20 มม.ปรอท หรือมีระดับความดันโลหิตตัวล่างสูงกว่าเป้าหมายที่ตั้งไว้ 10 มม.ปรอท แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยอย่างน้อย 2 กลุ่ม⁽²²⁾ โดยหลักการพิจารณาขนาดความดันโลหิตร่วมกัน คือ เลือกใช้ยาลดความดันโลหิต 2 ชนิดที่สามารถเสริมฤทธิ์กันได้ดี และไม่ควรรักษาในกลุ่ม ACEI ร่วมกับยาในกลุ่ม ARB

การพิจารณาขนาดความดันโลหิตร่วมกันในปัจจุบัน ส่วนใหญ่นำกลุ่ม ACEI หรือ ARB ร่วมกับ CCB หรือ diuretic เป็นหลัก นอกจากนี้มีการศึกษาเพิ่มเติมจาก ACCOMPLISH study พบว่า การใช้ยากกลุ่ม ACEI ร่วมกับ CCB สามารถลดอัตราการเจ็บป่วย และเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 20 เมื่อเทียบกับการใช้ยากกลุ่ม ACEI ร่วมกับ diuretic⁽⁴⁴⁾ และเมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมถึงผลของยาต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังพบเช่นเดียวกันว่า การใช้ยากกลุ่ม ACEI ร่วมกับ CCB สามารถลดเกิดโรคไตเรื้อรังได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ มีค่า hazard ratio (HR) เท่ากับ 0.52 (95% CI 0.41-0.65)⁽⁴⁵⁾ ต่อมาการศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจำนวน 20,451 ราย ยืนยันว่า ยากลุ่ม RAAS blocker ร่วมกับ CCB สามารถลดอัตราการเจ็บป่วย และเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดประมาณร้อยละ 20 (HR 0.80 (95% CI 0.70-0.91) เมื่อเทียบกับการใช้ยากกลุ่ม RAAS blocker ร่วมกับยากกลุ่มอื่น ๆ⁽⁴⁶⁾ จึงเห็นได้ว่าการใช้ยากกลุ่ม ACEI หรือ ARB ร่วมกับ CCB เป็นทางเลือกหลักของการใช้ยาลดความดันโลหิตร่วมกัน

ปัจจุบันแนะนำมีการใช้ยาลดความดันโลหิตสองชนิดที่รวมกันเป็นเม็ดเดียวในขนาดคงที่ (fixed-dose หรือ single-pill combination) มากกว่าการให้ยาสองชนิดรวมสองเม็ดเนื่องจากการลดจำนวนเม็ดยาที่ผู้ป่วยต้องรับประทานในแต่ละวัน จะช่วยให้ผู้ป่วยรับประทานยาได้ต่อเนื่อง และเพิ่มโอกาสที่จะควบคุมระดับความโลหิตให้ถึงเกณฑ์ได้มากขึ้น⁽²²⁾

หากใช้ยา 2 ชนิดแล้วยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ ควรใช้ยารักษาความดันโลหิต 3 ชนิด โดยหนึ่งใน 3 ชนิดควรจะเป็นยาขับปัสสาวะ และหากใช้ยา 3 ชนิดแล้วยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ เรียกว่า resistant hypertension ควรเพิ่ม spironolactone, BB และ alpha-blocker ตามลำดับ⁽⁶⁾ โดยผู้ป่วย resistant hypertension พบได้ประมาณร้อยละ 13-16 ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั้งหมด⁽⁴⁷⁾ โดยส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยสูงอายุ อ้วน ความดันโลหิตที่ควบคุมไม่ดี โรคไตเรื้อรัง เบาหวาน โรคความดันโลหิตสูงที่มีสาเหตุ และพฤติกรรมชีวิตไม่เหมาะสม

6. การติดตามการรักษาความดันโลหิตสูง

ความดันโลหิตสูงจากการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) และเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (home blood pressure monitoring, HBPM) ช่วยในการตรวจหาผู้ป่วยที่เป็น white-coat hypertension และ masked hypertension และการวัดความดันโลหิตด้วย ABPM และ HBPM สัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตในอนาคตได้ดีกว่าระดับความดันโลหิตในสถานพยาบาล⁽⁴⁸⁾ และยังสัมพันธ์กับการลดลงของการทำงานของไต ระดับแอลบูมินในปัสสาวะ กล้ามเนื้อหัวใจโต และโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้ดีเช่นกัน⁽⁴⁹⁾ โดยระดับความดันโลหิตในช่วงกลางคืนควรลดลงอย่างน้อยร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับความดันโลหิตในช่วงกลางวัน ผู้ป่วยที่มีการลดลงของความดันโลหิตในช่วงกลางคืนน้อยกว่าร้อยละ 10 มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ระดับแอลบูมินในปัสสาวะ และโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายมากกว่าผู้ป่วยที่ตรวจพบการลดลงของความดันโลหิตในช่วงกลางคืน และระดับความดันโลหิตในช่วงกลางคืนสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดดีกว่าความดันโลหิตในช่วงกลางวัน⁽⁵⁰⁾ ปัจจุบันจึงแนะนำให้ใช้การวัดความดันโลหิตที่บ้านในการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง

สรุป

ความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบบ่อย โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และประมาณร้อยละ 5-20 ตรวจพบสาเหตุของความดันโลหิตสูงจากโรคไตได้ มีหลายปัจจัยทำให้เกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยเฉพาะการคั่งของสารน้ำในร่างกายและการกระตุ้นระบบฮอร์โมนต่างๆ ในร่างกาย การซักประวัติตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการ ประเมินความรุนแรงของโรคแล้วรักษาตามสาเหตุของโรค เป้าหมายการควบคุมระดับความดันโลหิตเน้นแบบเข้มงวดมากขึ้นในปัจจุบัน โดยเลือกยาลดความดันโลหิตหลักคือ ACEI หรือ ARB โดยเฉพาะผู้ป่วยไตเรื้อรังที่มีแอลบูมินในปัสสาวะ และพิจารณาให้ CCB หรือ diuretic ร่วมเมื่อควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ตามเป้าหมาย มีการติดตามการรักษาอย่างสม่ำเสมอ โดยแนะนำการวัดติดตามความดันโลหิตด้วยวิธี ABPM และ HBPM มากขึ้นในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. Nata N, Rangsin R, Supasyndh O, Satirapoj B. Impaired Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Nationwide Cross-Sectional Study in Thailand. J Diabetes Res. 2020;2020:6353949.
2. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. 1996;334(1):13-8.
3. Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV, Jr., Scheel KW, Manning RD, Jr., Norman RA, Jr. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. Am J Med. 1972;52(5):584-94.
4. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. Am J Hypertens. 2005;18(3):431-40.

5. Lifton RP. Genetic dissection of human blood pressure variation: common pathways from rare phenotypes. *Harvey Lect.* 2004;100:71-101.
6. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008;117(25):e510-26.
7. Griffin KA. Hypertensive Kidney Injury and the Progression of Chronic Kidney Disease. *Hypertension.* 2017;70(4):687-94.
8. Zolty E, Ibnou-Zekri N, Izui S, Feraille E, Favre H. Glomerulonephritis and sodium retention: enhancement of Na⁺/K⁺-ATPase activity in the collecting duct is shared by rats with puromycin induced nephrotic syndrome and mice with spontaneous lupus-like glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(9):2192-5.
9. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet.* 1997;349(9069):1857-63.
10. Turnbull JM. The rational clinical examination. Is listening for abdominal bruits useful in the evaluation of hypertension? *JAMA.* 1995;274(16):1299-301.
11. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103-16.
12. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(9):2812-23.
13. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67.
14. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10017):435-43.
15. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2017;2(7):775-81.
16. Magrigo R, Bigotte Vieira M, Viegas Dias C, Leitaio L, Neves JS. BP Reduction, Kidney Function Decline, and Cardiovascular Events in Patients without CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(1):73-80.
17. Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT, Killeen AA, Haley WE, Cheung AK, et al. Effects of Intensive Blood Pressure Lowering on Kidney Tubule Injury in CKD: A Longitudinal Subgroup Analysis in SPRINT. *Am J Kidney Dis.* 2019;73(1):21-30.
18. Weiss JW, Johnson ES, Petrik A, Smith DH, Yang X, Thorp ML. Systolic blood pressure and mortality among older community-dwelling adults with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(6):1062-71.
19. Kovesdy CP, Alrifai A, Gosmanova EO, Lu JL, Canada RB, Wall BM, et al. Age and Outcomes Associated with BP in Patients with Incident CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(5):821-31.
20. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-20.

21. Roberts MA. Commentary on the KDIGO Clinical Practice Guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(1):53-5.
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
23. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018;138(17):e426-e83.
24. American Diabetes A. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S111-S34.
25. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020;38(6):982-1004.
26. Peralta CA, Norris KC, Li S, Chang TI, Tamura MK, Jolly SE, et al. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Arch Intern Med*. 2012;172(1):41-7.
27. Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2010;363(10):918-29.
28. Sarnak MJ, Greene T, Wang X, Beck G, Kusek JW, Collins AJ, et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*. 2005;142(5):342-51.
29. Upadhyay A, Earley A, Haynes SM, Uhlig K. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med*. 2011;154(8):541-8.
30. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139(4):244-52.
31. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, et al. Association Between More Intensive vs Less Intensive Blood Pressure Lowering and Risk of Mortality in Chronic Kidney Disease Stages 3 to 5: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2017;177(10):1498-505.
32. Hostetter TH. Prevention of end-stage renal disease due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):910-2.
33. Parving HH, Rossing P. The use of antihypertensive agents in prevention and treatment of diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1994;3(3):292-300.
34. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2001;345(12):851-60.
35. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001;345(12):861-9.

36. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(15):939-45.
37. Xie X, Liu Y, Perkovic V, Li X, Ninomiya T, Hou W, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016;67(5):728-41.
38. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1547-59.
39. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 2013;369(20):1892-903.
40. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-46.
41. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204-13.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2020;98(4S):S1-S115.
43. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, Tighiouart H, Landa M, de Jong P, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1959-65.
44. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2417-28.
45. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlof B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9721):1173-81.
46. Chi C, Tai C, Bai B, Yu S, Karamanou M, Wang J, et al. Angiotensin System Blockade Combined With Calcium Channel Blockers Is Superior to Other Combinations in Cardiovascular Protection With Similar Blood Pressure Reduction: A Meta-Analysis in 20,451 Hypertensive Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18(8):801-8.
47. Achelrod D, Wenzel U, Frey S. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of resistant hypertension in treated hypertensive populations. *Am J Hypertens*. 2015;28(3):355-61.
48. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al. Hypertension in Chronic Kidney Disease Part 2: Role of Ambulatory and Home Blood Pressure Monitoring for Assessing Alterations in Blood Pressure Variability and Blood Pressure Profiles. *Hypertension*. 2016;67(6):1102-10.
49. Velasquez MT, Beddhu S, Nobakht E, Rahman M, Raj DS. Ambulatory Blood Pressure in Chronic Kidney Disease: Ready for Prime Time? *Kidney Int Rep*. 2016;1(2):94-104.
50. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;69(7):1175-80.

บทที่ 38

ภาวะความดันโลหิตสูง หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (Transplant hypertension)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์จักรศักดิ์ นพคุณ
หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

1. บทนำ (Introduction)
2. ระบาดวิทยา (Epidemiology)
3. พยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยง (Pathogenesis and risk factors)
4. การประเมินผู้ป่วย (Evaluation)
5. การรักษา (Treatment)
6. สรุป

1. บทนำ (Introduction)

การปลูกถ่ายอวัยวะ ถือเป็นการรักษาที่ดีที่สุดในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่มีการทำงานของอวัยวะล้มเหลวอย่างถาวร อย่างไรก็ตาม การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดยังคงเป็นสาเหตุอันดับต้น ๆ ของการสูญเสียอวัยวะปลูกถ่าย ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของโรคหัวใจและหลอดเลือดและพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเฉพาะแต่ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเท่านั้น แต่พบได้ทั้งในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ และผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ พยาธิกำเนิดของภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะค่อนข้างซับซ้อน สัมพันธ์กับความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิตสูงเดิมก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ การทำงานของไต และการทำงานของไตปลูกถ่ายในกรณีที่ได้รับการปลูกถ่ายไต ภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะสามารถแบ่งได้เป็น 2 ระยะคือ ระยะ 3 เดือนแรกและระยะยาวหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ซึ่งการแบ่งเช่นนี้ ทำให้เข้าใจพยาธิกำเนิดและแนวทางการรักษาได้ง่ายขึ้น การรักษาภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะประกอบด้วยการรักษาโดยไม่ใช้ยาและการรักษาด้วยยา บทความนี้จะกล่าวถึงระบาดวิทยา พยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยง การประเมินผู้ป่วย และการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเน้นกล่าวถึงผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต เนื่องจากหลักฐานการศึกษาส่วนใหญ่มาจากผู้ป่วยปลูกถ่ายไต อย่างไรก็ตาม กรอบแนวคิดจากผู้ป่วยปลูกถ่ายไตนี้ สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ๆ ได้เช่นกัน⁽¹⁾

2. ระบาดวิทยา (Epidemiology)

ภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะพบได้บ่อยมาก รายงานความชุกของภาวะนี้มีความหลากหลายขึ้นกับคำจำกัดความของภาวะความดันโลหิตสูงที่ใช้ในการศึกษา ประชากรที่ศึกษา ระยะเวลาที่ศึกษา และชนิดของยากดภูมิคุ้มกันที่ผู้ป่วยได้รับ โดยเฉพาะ calcineurin inhibitors ซึ่งได้แก่ cyclosporine ที่เริ่มใช้ในปี ค.ศ. 1980 และ tacrolimus ที่เริ่มใช้ในปี ค.ศ. 1993 การศึกษาจากประเทศสเปนพบความชุกของภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายไตเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ตามระยะเวลาของการสำรวจในปี ค.ศ. 1990, 1994 และ 1998 ตามลำดับ⁽²⁾ โดยความชุกของภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะพบได้ร้อยละ 70-90 ของผู้ป่วย⁽¹⁻⁵⁾ สาเหตุที่ความชุกสูงมากเช่นนี้ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีความดันโลหิตสูงมาตั้งแต่ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ การศึกษาในผู้ป่วยที่ไม่มีความดันโลหิตสูงมาก่อน พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายไตถึงร้อยละ 80⁽⁶⁾ เช่นเดียวกับในผู้ป่วยปลูกถ่ายตับ ความชุกของภาวะความดันโลหิตสูงเพิ่มจากร้อยละ 15-30 ก่อนการปลูกถ่ายตับเป็นร้อยละ 75 หลังการปลูกถ่ายตับ⁽⁷⁾

ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต การวิเคราะห์หลังจบการศึกษา (post hoc analysis) ของการศึกษา Folic Acid for Vascular Outcomes Reduction in Transplantation (FAVORIT) ซึ่งเป็นการศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 4,110 ราย พบว่าทุก ๆ 20 มิลลิเมตรปรอทของความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure) ที่เพิ่มขึ้น ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น 1.32 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.19 ถึง 1.46) และอัตราการตายเพิ่มขึ้น 1.13 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.01 ถึง 1.27)⁽⁸⁾ เป็นที่ยอมรับว่าภาวะความดันโลหิตสูงส่งผลเสียต่อไตปลูกถ่าย อย่างไรก็ตาม เป็นการยากที่จะประเมินขนาดผลกระทบของภาวะความดันโลหิตสูงต่อ

การทำงานของไตปลูกถ่าย เนื่องจากความดันโลหิตสูงเป็นทั้งสาเหตุที่ทำให้การทำงานของไตปลูกถ่ายเสื่อมลง และยังเป็นผลที่ตามมาจากการทำงานที่เสื่อมลงของไตปลูกถ่ายอีกด้วย การศึกษาพบว่าทุก ๆ 10 มิลลิเมตรปรอทของ systolic blood pressure ที่เพิ่มขึ้น อัตราการสูญเสียไตปลูกถ่าย (renal allograft lost) เพิ่มขึ้น 1.12 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.23 ถึง 1.30) หลังปรับด้วยค่าการชำระครีเอตินีน (creatinine clearance) แล้ว⁽⁹⁾ เช่นเดียวกับในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิด chronic allograft vasculopathy ซึ่งเป็นสาเหตุที่สำคัญที่สุดของการสูญเสียหัวใจปลูกถ่ายหลังการปลูกถ่ายหัวใจมากกว่า 1 ปี⁽¹⁰⁾ ดังนั้นการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม จึงมีความสำคัญเป็นอย่างมากในการลดการบาดเจ็บของอวัยวะปลูกถ่าย (allograft injury) และเพิ่มอัตราการรอดของอวัยวะปลูกถ่าย (allograft survival) ในระยะยาว

การวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงโดยใช้ค่าความดันโลหิตที่สถานพยาบาล (office blood pressure) เพียงอย่างเดียว อาจเกิดความผิดพลาดในการวินิจฉัยได้ เนื่องจากการใช้ office blood pressure เพียงอย่างเดียว ไม่สามารถวินิจฉัย white-coat hypertension และ masked hypertension ได้ แนวปฏิบัติสำหรับการดูแลผู้ป่วยความดันโลหิตสูงในประชากรทั่วไป⁽¹¹⁾ แนะนำให้วัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน (home blood pressure monitoring) และวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ambulatory blood pressure monitoring) เนื่องจากค่าความดันโลหิตจากการวัดทั้งสองวิธีนี้ มีความสัมพันธ์กับภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า office blood pressure อีกทั้งยังช่วยในการวินิจฉัย white-coat hypertension, masked hypertension และ nocturnal hypertension อีกด้วย การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบว่า home blood pressure มีความใกล้เคียงกับ ambulatory blood pressure มากกว่า office blood pressure⁽¹²⁾ และการใช้ ambulatory blood pressure monitoring แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีความชุกของ white-coat hypertension ร้อยละ 12-65 ความชุกของ masked hypertension ร้อยละ 15 ในผู้ป่วยผู้ใหญ่และร้อยละ 45 ในผู้ป่วยเด็ก⁽¹³⁾ โดยมีผู้ป่วยร้อยละ 73 ที่ความดันโลหิตไม่ลดลงในขณะนอนหลับ (non-dipping sleep blood pressure)⁽¹⁴⁾ การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ ตับ และปอด พบข้อมูลไปในทิศทางเดียวกันกับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต กล่าวคือ ambulatory blood pressure monitoring สามารถช่วยในการตรวจพบ masked hypertension และ nocturnal hypertension ได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁵⁾ อีกทั้งยังช่วยในการวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงที่ต่อการรักษา (resistant hypertension) โดยความชุกของ resistant hypertension สามารถพบได้ถึงร้อยละ 48 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต และร้อยละ 15-30 ในผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะอื่น ๆ⁽¹⁶⁾ จากข้อมูลเหล่านี้ แสดงให้เห็นว่าการใช้ home blood pressure และ ambulatory blood pressure monitoring อาจมีบทบาทมากขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ เนื่องจากมีผลช่วยทั้งในการวินิจฉัยและการรักษาผู้ป่วย

3. พยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยง (Pathogenesis and risk factors)

ภาวะความดันโลหิตสูงในแต่ละช่วงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ มีพยาธิกำเนิดและปัจจัยเสี่ยงที่แตกต่างกัน ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญได้แก่ ปัจจัยด้านผู้รับอวัยวะ (recipient) การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน การทำงานของไต และการทำงานของไตปลูกถ่ายในกรณีที่ได้รับการปลูกถ่ายไต โดยการแบ่งภาวะความดันโลหิตสูงตามช่วงเวลาหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ (ตารางที่ 1)^(17,18) ช่วยให้เข้าใจพยาธิกำเนิด และสะดวกต่อการสืบค้นสาเหตุ ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของภาวะความดันโลหิตสูง แบ่งตามระยะเวลาหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ได้แก่

ปัจจัยเสี่ยงช่วง 3 เดือนแรก หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ	ปัจจัยเสี่ยงระยะยาว หลังการปลูกถ่ายอวัยวะ
• ภาวะน้ำเกินช่วงผ่าตัด (perioperative) • อาการปวดช่วงหลังผ่าตัด (postoperative pain) • การได้รับสเตียรอยด์ขนาดสูง • การได้รับ calcineurin inhibitors ขนาดสูง • ภาวะความดันโลหิตสูงเดิมก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ และการหยุดยาลดความดันโลหิตในช่วงผ่าตัด • การทำงานของไตปลูกถ่ายผิดปกติ (renal allograft dysfunction)	• ปัจจัยด้านผู้บริจาคอวัยวะ (donor) ได้แก่ ผู้บริจาคสูงอายุ ผู้บริจาคที่มีความดันโลหิตสูง หรือมีประวัติความดันโลหิตสูงในครอบครัว • ปัจจัยด้านผู้รับอวัยวะ (recipient) ได้แก่ ผู้รับสูงอายุ ภาวะอ้วน ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) โรคเบาหวาน ภาวะความดันโลหิตสูงเดิม ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ และโรคไตเดิม • การได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ calcineurin inhibitors และสเตียรอยด์ • การทำงานของไตปลูกถ่ายผิดปกติ • การตีบของหลอดเลือดแดงไตปลูกถ่าย (transplant renal artery stenosis)

1. ปัจจัยเสี่ยงในช่วง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ

1.1 ภาวะน้ำเกินช่วงผ่าตัด (perioperative) การศึกษาโดยใช้ multifrequency bioimpedance spectrometry เพื่อวัดปริมาณน้ำในร่างกายของผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต พบภาวะน้ำเกิน (hypervolemia) ถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วย โดยส่วนใหญ่พบในช่วงหลังผ่าตัด และพบว่าปริมาณน้ำที่เกินมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับระดับความดันโลหิตที่สูงขึ้น⁽¹⁹⁾

1.2 การได้รับสเตียรอยด์ขนาดสูง ผู้ป่วยหลังผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะทุกราย จำเป็นต้องได้รับสเตียรอยด์ในขนาดสูงเพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธอวัยวะ (rejection) กลไกสำคัญที่สเตียรอยด์ทำให้ความดันโลหิตสูงเกิดจากหลอดเลือดแดงไวต่อสารบีบหลอดเลือด (vasoconstrictor) มากขึ้น ส่งผลให้หลอดเลือดแดงหดตัวและความดันโลหิตสูงขึ้น⁽¹⁸⁾

1.3 การหยุดยาลดความดันโลหิตในช่วงผ่าตัด ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่เข้ารับการปลูกถ่ายไต ส่วนใหญ่มักมีภาวะความดันโลหิตสูงเดิมอยู่ก่อนแล้ว และในช่วงผ่าตัด ผู้ป่วยมักได้รับการหยุดยาลดความดันโลหิตเพื่อป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำในช่วงผ่าตัด การหยุดยาลดความดันโลหิตเช่นนี้ อาจทำให้ความดันโลหิตกลับสูงขึ้น (rebound hypertension) ซึ่งเกิดจากการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่มากเกินไป (sympathetic overactivity) โดยภาวะนี้พบได้บ่อยจากการหยุดยาลดความดันโลหิตกลุ่ม beta blockers ดังนั้น แนวปฏิบัติของ American College of Cardiology/American Heart Association ค.ศ. 2012 และ ค.ศ. 2017 จึงมีคำแนะนำว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา beta blockers มาตลอด ไม่ควรหยุดยา beta blockers ในช่วงที่เข้ารับการผ่าตัด^(1,20)

2. ปัจจัยเสี่ยงระยะยาวหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ

2.1 ปัจจัยด้านผู้บริจาคอวัยวะ (donor) ผู้บริจาคสูงอายุ รวมถึงภาวะความดันโลหิตสูงในผู้บริจาค มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ การศึกษาพบว่าในผู้รับไตที่ไม่มีประวัติความดันโลหิตสูงในครอบครัว หากได้รับไตจากผู้บริจาคที่มีประวัติความดันโลหิตสูงในครอบครัว มีโอกาสที่จะต้องใช้ยาลดความดันโลหิตมากกว่าการได้รับไตจากผู้บริจาคที่ไม่มีประวัติความดันโลหิตสูงในครอบครัว 5 เท่า แต่ถ้าผู้บริจาคมีประวัติเป็นความดันโลหิตสูง ผู้รับมีโอกาสดังกล่าวมากกว่าการได้รับไตจากผู้บริจาคที่ไม่เป็นความดันโลหิตสูงถึง 10 เท่า⁽²¹⁾ จากข้อมูลเหล่านี้ แสดงให้เห็นว่าไตบริจาคและพันธุกรรม มีบทบาทสำคัญมากต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตสูง

2.2 ปัจจัยด้านผู้รับอวัยวะ (recipient) ได้แก่ สูงอายุ ภาวะหยุดหายใจขณะหลับจากการอุดกั้น (obstructive sleep apnea) โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูงตั้งแต่มีก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ โรคไตเดิม และ น้ำหนักตัวของผู้รับที่เพิ่มขึ้นหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ ปัจจัยเหล่านี้มีผลต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะทั้งสิ้น การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตพบว่าภายใน 1 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายไต น้ำหนักของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 6.2 กิโลกรัม และดัชนีมวลกายเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 2.1 กิโลกรัมต่อตารางเมตร⁽²²⁾ โดยภาวะดัชนีมวลกายที่มากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร มีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ⁽²³⁾

2.3 การได้รับยา calcineurin inhibitors ซึ่งได้แก่ cyclosporine และ tacrolimus ทำให้ความชุกของภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน เมื่อเปรียบเทียบกับยุคก่อนที่จะมีการใช้ calcineurin inhibitors กล่าวคือความชุกของภาวะความดันโลหิตสูงเพิ่มจากร้อยละ 50-60 ในยุคที่ยังไม่มีการใช้ calcineurin inhibitors⁽²⁴⁾ เป็นร้อยละ 75-90 ในยุคที่มีการใช้ calcineurin inhibitors⁽²⁻⁵⁾ กลไกสำคัญที่ calcineurin inhibitors ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น เชื่อว่าเป็นผลโดยตรงต่อหลอดเลือด (direct vascular effect) โดย calcineurin inhibitors ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดง และเกิดความบกพร่องในการคลายตัวของหลอดเลือดแดงทั่วร่างกาย รวมถึงหลอดเลือดแดงจิ๋ว (arteriole) ที่ไต ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของเอนโดทีลิน (endothelin) และการลดลงของไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ตามลำดับ⁽¹⁸⁾ การหดตัวของหลอดเลือดที่ไตทำให้เกิดการกระตุ้นระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรน (renin-angiotensin-aldosterone system) ซึ่ง angiotensin II ที่หลังจากไต ทำให้หลอดเลือดแดงทั่วร่างกายหดตัว ส่งผลให้ความต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกาย (systemic vascular resistance) เพิ่มขึ้น⁽¹⁷⁾ นอกจากนั้น calcineurin inhibitors ยังมีผลกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ส่งผลให้หลอดเลือดฝอยไตส่วนปลาย (distal tubule) ดูดซึมโซเดียมกลับผ่านทาง sodium-chloride cotransporter มากขึ้น⁽²⁵⁾

2.4 การได้รับสเตียรอยด์ เนื่องจากสเตียรอยด์มีผลทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น จึงมีแนวคิดที่จะเอาสเตียรอยด์ออกจากสูตรยากดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย อย่างไรก็ตาม การศึกษาต่าง ๆ ที่เอาสเตียรอยด์ออกจากสูตรยากดภูมิคุ้มกันยังมีผลที่การศึกษาขัดแย้งกัน การวิเคราะห์ห่อภิณในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจำนวน 5,637 รายจาก 34 การศึกษา แสดงให้เห็นว่าการหลีกเลี่ยงการใช้สเตียรอยด์หรือการเอาสเตียรอยด์ออกจากสูตรยากดภูมิคุ้มกัน ส่งผลให้อุบัติการณ์ของภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายไตลดลงเหลือ 0.90 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 0.85 ถึง 0.94) แต่ไม่มีผลลดอัตราการตายของผู้ป่วย หรือเพิ่มอัตราการรอดของไตปลูกถ่าย ในขณะที่อุบัติการณ์ของการเกิดปฏิกิริยาปฏิเสธไตแบบเฉียบพลัน (acute rejection) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญคือ 1.56 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ 1.31 ถึง 1.87)⁽²⁶⁾

2.5 การทำงานของไตปลูกถ่ายที่ผิดปกติ (renal allograft dysfunction) ร้อยละ 80 ของผู้ที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเป็นโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 ขึ้นไป คือมีอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) น้อยกว่า 60 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร⁽¹³⁾ ความดันโลหิตสูงเป็นอาการแสดงอย่างหนึ่งของ allograft dysfunction ซึ่งเกิดได้จากภาวะเลือดไปเลี้ยงไตปลูกถ่ายลดลง (renal hypoperfusion) เนื่องจาก pre-renal azotemia พิษของยา calcineurin inhibitors (calcineurin inhibitor nephrotoxicity) จากระดับยาที่สูงเกินไป ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดที่เลี้ยงไต (renovascular complication) ภาวะไตปลูกถ่ายทำงานช้า (delayed graft function) ปฏิกริยาปฏิเสธไตทั้งแบบเฉียบพลันสุดขีด (hyperacute rejection) แบบเฉียบพลัน (acute rejection) และแบบเรื้อรัง (chronic rejection) การกลับเป็นซ้ำของโรคไตเดิม (recurrent primary renal disease) ไตและกรวยไตอักเสบเฉียบพลัน (acute pyelonephritis) การอุดตันของทางเดินปัสสาวะ (urinary tract obstruction) และการบาดเจ็บของไตปลูกถ่ายแบบเรื้อรัง (chronic allograft injury) แนวทางการสืบค้นและการรักษา allograft dysfunction อยู่นอกเหนือขอบเขตของบทความนี้ แต่สามารถศึกษาเพิ่มเติมได้จากแหล่งอื่น⁽²⁷⁾

2.6 หลอดเลือดแดงไตปลูกถ่ายตีบ (transplant renal artery stenosis) ประมาณร้อยละ 1-5 ของภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายไตเกิดจาก transplant renal artery stenosis อย่างไรก็ตามเนื่องจากวิธีการที่ใช้ในการตรวจหาการตีบของหลอดเลือดแดงไตในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน บางการศึกษาใช้ Doppler ultrasonography ในขณะที่บางการศึกษาใช้การบันทึกภาพรังสีหลอดเลือด (angiography) ด้วยภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์ (computed tomography) ภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance imaging) หรือ digital subtraction angiography บางการศึกษาทำการตรวจผู้ป่วยทุกราย ในขณะที่บางการศึกษาทำการตรวจเฉพาะผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงเท่านั้น ความหลากหลายเหล่านี้จึงทำให้ความชุกของ transplant renal artery stenosis ที่พบในแต่ละการศึกษามีความแตกต่างกัน รายงานความชุกของ transplant renal artery stenosis มีตั้งแต่ร้อยละ 1-23⁽¹⁸⁾ แม้ transplant renal artery stenosis สามารถพบในช่วงใดก็ได้หลังการปลูกถ่ายไต แต่ส่วนใหญ่มักพบในช่วง 3 เดือนถึง 2 ปีหลังการปลูกถ่ายไต⁽¹⁷⁾ การพบ transplant renal artery stenosis ในช่วง 3 เดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต มักเกิดจากปัญหาทางเทคนิคศัลยกรรมในการต่อหลอดเลือดหรือเกิดจากการบวมของเนื้อเยื่อบริเวณรอยต่อ (anastomosis) ของหลอดเลือด การตีบของ transplant renal artery ส่วนใหญ่มักเกิดที่บริเวณรอยต่อ ระหว่าง renal artery ของผู้บริจาคกับ internal iliac artery ของผู้รับ ส่วนน้อยเกิดจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ของ renal artery ของผู้บริจาคหรือ internal iliac artery ของผู้รับเอง

อาการทางคลินิกที่ทำให้นึกถึง transplant renal artery stenosis ได้แก่ การทำงานของไตปลูกถ่ายเสื่อมลงโดยไม่มีสาเหตุอื่น หรือเสื่อมลงมากกว่าร้อยละ 30-50 หลังได้รับยา angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers (ACEIs/ARBs) ภาวะ resistant hypertension ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) ซึ่งเกิดจาก secondary hyperaldosteronism หรือภาวะน้ำท่วมปอดกะทันหัน (flash pulmonary edema) การรักษา transplant renal artery stenosis ประกอบด้วยการรักษาด้วยยาเพื่อควบคุมความดันโลหิต และการขยายรูของหลอดเลือดแดง (angioplasty) ร่วมกับการใส่ stent ผู้ป่วยทุกรายควรได้รับยาลดความดันโลหิตเพื่อควบคุมความดันโลหิต โดยยา ACEIs/ARBs ไม่ได้เป็นข้อห้ามสำหรับภาวะ transplant renal artery stenosis แต่ต้องมีการติดตามการทำงานของไตปลูกถ่ายอย่างใกล้ชิดในผู้ที่ได้รับ

ยา ACEIs/ARBs สำหรับ angioplasty ร่วมกับการใส่ stent นั้น จะทำในผู้ที่มีการทำงานของไตปลูกถ่ายเสื่อมลงเรื่อย ๆ หรือไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ด้วยการใช้ยาเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตาม ข้อมูลจากการศึกษาแบบสังเกตติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 21 ปี⁽²⁸⁾ รวมทั้งข้อมูลจากสถาบันของผู้เขียนเอง⁽²⁹⁾ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการทำ angioplasty ร่วมกับการใส่ stent จะมีการทำงานของไตปลูกถ่ายดีขึ้นกว่าการใช้ยาลดความดันเพียงอย่างเดียวในช่วง 6 เดือนแรกของการทำ angioplasty แต่เมื่อติดตามในระยะยาว การทำงานของไตปลูกถ่ายและอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายไม่มีความแตกต่างกันระหว่างการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตเพียงอย่างเดียว เปรียบเทียบกับการทำ angioplasty ร่วมกับการใส่ stent

4. การประเมินผู้ป่วย (Evaluation)

การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะใช้เกณฑ์เดียวกันกับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั่วไป คือตามแนวทางรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562 ของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย⁽³⁰⁾ ผู้ป่วยควรได้รับการวัดความดันโลหิตทุกครั้งที่มาตรวจที่โรงพยาบาล และสนับสนุนให้ผู้ป่วยวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้าน อาจพิจารณาวัดความดันโลหิตทำยืน หลังจากเปลี่ยนจากท่านั่งเป็นท่านยืนเป็นเวลา 1 และ 3 นาทีในผู้ป่วยที่มีอาการเข้าได้กับภาวะความดันโลหิตต่ำเมื่อยืนขึ้น (orthostatic hypotension) รวมถึงในผู้สูงอายุ หรือผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงครั้งแรก⁽³¹⁾

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงหรือมีภาวะความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ ควรได้รับการประเมินปริมาณเกลือที่รับประทานต่อวัน ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาลดความดันโลหิต การทำงานของไต และระดับยา calcineurin Inhibitor ในเลือด ซึ่งยาและอาหารหลายชนิดที่มีผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) ซึ่งจะทำให้ระดับ calcineurin inhibitors เปลี่ยนแปลงได้ (ตารางที่ 2)⁽¹⁴⁾ หากผู้ป่วยได้รับยาที่ส่งผลให้ระดับ calcineurin inhibitors เปลี่ยนแปลง ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจระดับยา calcineurin Inhibitor ในเลือดที่ 3-5 วันหลังจากได้รับยาหรืออาหารที่มีผลต่อ CYP3A4

ตารางที่ 2 ยาและอาหารที่มีผลต่อระดับยา calcineurin Inhibitor ในเลือด โดยออกฤทธิ์ยับยั้งหรือกระตุ้นเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14)

กลุ่มยา	ชนิดยา	ผลต่อระดับยา calcineurin Inhibitor	คำแนะนำ
ยากันชัก	Carbamazepine, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin	ระดับยาลดลงอย่างมาก	ติดตามระดับยา calcineurin Inhibitor อย่างใกล้ชิด
ยาจิตเวช	Haloperidol, fluoxetine, sertraline	ระดับยาเพิ่มขึ้น	ติดตามระดับยา calcineurin Inhibitor
ยาลดความดันโลหิต	Carvedilol	ระดับยาเพิ่มขึ้น	ติดตามระดับยา calcineurin Inhibitor

กลุ่มยา	ชนิดยา	ผลต่อระดับยา calcineurin Inhibitor	คำแนะนำ
	Diltiazem, verapamil	ระดับยาเพิ่มขึ้นอย่างมาก	ติดตามระดับยา calcineurin Inhibitor และการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด
ยาฆ่าเชื้อรา	Fluconazole, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole	ระดับยาลดลงอย่างมาก และ fluconazole และ voriconazole มีผลทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน QT ยาวขึ้น	ติดตามระดับยา calcineurin Inhibitor และคลื่นไฟฟ้าหัวใจอย่างใกล้ชิด
ยารักษาวัณโรค	Rifampicin	ระดับยาลดลงอย่างมาก	ติดตามระดับยา calcineurin Inhibitor อย่างใกล้ชิด
ยาด้านไวรัสเอชไอวี	Atazanavir, boceprevir, cobicistat, darunavir, delavirdine, lopinavir, ritonavir	ระดับยาเพิ่มขึ้นอย่างมาก	ติดตามระดับยา calcineurin Inhibitor และการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด
	Efavirenz, etravirine, nevirapine	ระดับยาลดลงอย่างมาก	ติดตามระดับยา calcineurin Inhibitor อย่างใกล้ชิด
ยาปฏิชีวนะ	Clarithromycin, erythromycin	ระดับยาเพิ่มขึ้นอย่างมาก	ติดตามระดับยา calcineurin Inhibitor และการทำงานของไตอย่างใกล้ชิด
ยาลดกรดยูริก	Allopurinol	ระดับยา cyclosporine เพิ่มขึ้น	ติดตามระดับยา cyclosporine
น้ำผลไม้	น้ำเกรปฟรุต (grapefruit) น้ำส้มโอ น้ำทับทิม	ระดับยาเพิ่มขึ้น	หลีกเลี่ยงน้ำผลไม้เหล่านี้

5. การรักษา (Treatment)

ข้อมูลที่ใช้เพื่อเป็นแนวทางในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะมีค่อนข้างจำกัด เนื่องจากไม่มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมขนาดใหญ่ที่ศึกษาระดับความดันโลหิต และชนิดของยาลดความดันโลหิตที่เหมาะสมที่สุดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ยาลดความดันโลหิตส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ มักเป็นยาที่ได้รับมาตั้งแต่ก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ เพียงแต่อาจมีการปรับตามความเหมาะสมในแต่ละช่วงเวลาหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ แนวทางการจัดการภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต สามารถแบ่งได้ตามช่วงเวลาหลังการปลูกถ่ายไต (ตารางที่ 3)^(1,13,30,31) ในช่วงผ่าตัด เป้าหมายของการรักษาคือการควบคุมความดันโลหิตเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนเฉียบพลันจากความดันโลหิตที่สูงเกินไป โดยต้องระมัดระวังไม่ให้ความดันโลหิตลดต่ำเกินไป เนื่องจากต้องการให้เลือดไปเลี้ยงไตที่ปลูกถ่ายใหม่ให้ดีที่สุด เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดของไตปลูกถ่ายมีลิ่มเลือด (graft thrombosis) อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนว่าระดับความดันโลหิตไม่ควรต่ำกว่าเท่าใดในช่วงผ่าตัด ในช่วงหลังผ่าตัด 1-4 สัปดาห์แรก เป้าหมายของการรักษาคือปรับยาลดความดันโลหิตเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย ร่วมกับการให้ความรู้และคำแนะนำในการปฏิบัติตัวหลังการปลูกถ่ายไต เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอนาคต และในช่วงหลังผ่าตัดตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไป เป้าหมายของการรักษาคือการควบคุมความดันโลหิตเพื่อลดอัตราการตายของผู้ป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือด และเพิ่มอัตราการรอดของไตปลูกถ่ายในระยะยาว

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายไต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1, 13, 30, 31)

ช่วงผ่าตัด (perioperative): เป้าหมายความดันโลหิต <160/90 มิลลิเมตรปรอท

- พิจารณาให้ยาขับปัสสาวะ หากมีภาวะน้ำเกิน
- กลับมารับประทานยาลดความดันโลหิตเดิมที่ได้รับตั้งแต่ก่อนการปลูกถ่ายไต โดยเริ่ม beta blockers หากผู้ป่วยเคยได้รับ beta blockers ตั้งแต่ก่อนการปลูกถ่ายไต ถ้ายังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ ให้พิจารณาเพิ่ม calcium channel blockers และยาอื่น ๆ เช่น ยาขยายหลอดเลือด
- หากผู้ป่วยไม่เคยได้รับ beta blockers มาก่อน แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย calcium channel blockers
- หากผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานยาทางปากได้ ให้พิจารณาใช้ beta blockers หรือ alpha/beta blockers ทางหลอดเลือดดำ หรือ nicardipine ทางหลอดเลือดดำ
- หลีกเลี่ยงการใช้ angiotensin converting enzyme inhibitors และ angiotensin II receptor blockers ในช่วงผ่าตัด

ช่วงหลังผ่าตัด 1-4 สัปดาห์แรก: เป้าหมายความดันโลหิต <140/90 มิลลิเมตรปรอท

- ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจำเป็นต้องได้รับยาลดความดันโลหิตตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป ซึ่งยาที่มักใช้ร่วมกัน ได้แก่ beta blockers, calcium channel blockers และยาขับปัสสาวะ โดยอาจพิจารณาใช้ยาขยายหลอดเลือด หรือ alpha blockers แทน dihydropyridine calcium channel blockers ได้ หากผู้ป่วยทนยา dihydropyridine calcium channel blockers ไม่ได้

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายไต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 1, 13, 30, 31) (ต่อ)

- หลีกเลี่ยงการใช้ angiotensin converting enzyme inhibitors และ angiotensin II receptor blockers ในช่วงหลังผ่าตัดใหม่ ๆ
- ตรวจการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตเมื่อยืนขึ้น (orthostatic change) ปรับยาลดความดันโลหิตตามความดันโลหิตทำยืน
- ให้ความรู้และคำแนะนำแก่ผู้ป่วยในการวัดความดันโลหิตที่บ้าน การจำกัดเกลือในอาหาร งดยาสูบหรือ หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป และหลีกเลี่ยงการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs) ยาสมุนไพร ยาลดการบวมของเยื่อปอดทางเดินหายใจ (decongestants)

ช่วงหลังผ่าตัดตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไป: เป้าหมายความดันโลหิต <130/80 มิลลิเมตรปรอท

- หากผู้ป่วยทนได้ ให้ปรับยาลดความดันโลหิตให้ได้ความดันโลหิต <130/80 มิลลิเมตรปรอท แต่อย่างน้อยแนะนำให้ควบคุมความดันโลหิต <140/90 มิลลิเมตรปรอท
- ติดตามระดับยา calcineurin Inhibitor และเฝ้าระวังปฏิกิริยาระหว่างยา และยาเตือนให้ผู้ป่วยแจ้งทีมผู้รักษาทุกครั้ง เมื่อได้รับยาชนิดใหม่จากทีมผู้รักษาอื่น
- พิจารณาใช้ angiotensin converting enzyme inhibitors และ angiotensin II receptor blockers ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตเกิน 3 เดือน และน่าจะได้ประโยชน์จากยาในกลุ่มนี้ เช่น มีแอลบูมินในปัสสาวะ มีหัวใจห้องซ้ายล่างโต หรือมีภาวะหัวใจวาย เป็นต้น
- ตรวจการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตเมื่อยืนขึ้น (orthostatic change) เป็นระยะ และปรับยาลดความดันโลหิตตามความดันโลหิตทำยืน
- แจ้งเป้าหมายการควบคุมความดันโลหิตให้ผู้ป่วยทราบ ยาเตือนผู้ป่วยในเรื่องการควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย ควบคุมน้ำหนัก และวัดความดันโลหิตที่บ้าน และโทรติดต่อทีมผู้รักษาหากความดันโลหิตควบคุมไม่ได้
- หากความดันโลหิตยังควบคุมไม่ได้ ให้พิจารณาหาสาเหตุอื่น ๆ ของความดันโลหิตสูง เช่น transplant renal artery stenosis เป็นต้น

เป้าหมายความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตจากแนวปฏิบัติต่าง ๆ ส่วนใหญ่ประยุกต์มาจากข้อมูลการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (ตารางที่ 4)^(1,32-38) เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมีไตที่ทำงานอยู่เพียงไตเดียว ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตทุกรายจึงถือว่าเป็นโรคไตเรื้อรัง แนวปฏิบัติส่วนใหญ่รวมถึงแนวปฏิบัติของ American College of Cardiology/American Heart Association ค.ศ. 2017⁽¹⁾ แนะนำเป้าหมายความดันโลหิตสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตไว้คือ <130/80 มิลลิเมตรปรอท ด้วยคำแนะนำระดับ IIa อ้างอิงจากหลักฐานการศึกษาที่เป็นการศึกษาแบบไม่สุ่ม (non-randomized study) สำหรับระดับความดันโลหิตที่ไม่ควรให้ต่ำกว่าเท่าใดนั้น ข้อมูลจากการวิเคราะห์หลังจบการศึกษาของการศึกษา Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation (FAVORIT) ไม่พบหลักฐานของระดับความดันโลหิตต่ำสุดที่ส่งผลเสียต่อไตปลูกถ่าย กล่าวคือไม่พบว่ามีระดับของความดันโลหิตที่หากความดันโลหิตของผู้ป่วยต่ำกว่าระดับนี้ จะส่งผลเพิ่มอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่าย หรือทำให้เกิดการลดลงของอัตราการกรองของไตปลูกถ่าย⁽³⁹⁾

แนวปฏิบัติ	เป้าหมายความดันโลหิตที่แนะนำ (มิลลิเมตรปรอท)	เป้าหมายความดันโลหิตในบางภาวะ (มิลลิเมตรปรอท)	ยาลดความดันโลหิตที่แนะนำ
K/DOQI 2004 ⁽³³⁾	≤130/80		- หลักฐานไม่เพียงพอที่จะแนะนำยาในกลุ่มใดเป็นยาเลือกตัวแรก - ใช้ควบคู่กับการรักษาที่ไม่ใช้ยา ได้แก่ การลดน้ำหนัก งดสูบบุหรี่ จำกัดเกลือ
KDIGO 2009 kidney transplantation guideline ⁽³⁴⁾	≤130/80 (2C)		- หลักฐานไม่เพียงพอที่จะแนะนำยาในกลุ่มใดเป็นยาเลือกตัวแรก - ใช้ยา ACEIs/ARBs หากโปรตีนในปัสสาวะ ≥1 กรัมต่อวัน
KDIGO 2012 chronic kidney disease guideline ⁽³⁸⁾	≤130/80 (2D)		เลือกยาลดความดันโลหิตขึ้นกับระยะเวลา หลังการปลูกถ่ายไต การใช้ calcineurin inhibitors ปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะ และโรคร่วมอื่น ๆ
K/DOQI 2012 (ข้อคิดเห็นต่อ KDIGO 2012) ⁽³⁶⁾	≤140/90		เลือกยาให้เหมาะสมตามโรคร่วมของผู้ป่วยแต่ละราย
KHA-CARI 2012 (ปรับจาก KDIGO 2012) ⁽³²⁾	≤130/80	<125/75 ในผู้ที่มีโปรตีนในปัสสาวะ >1 กรัมต่อวัน (2C)	- แนะนำ CCBs เป็นยาเลือกตัวแรก แต่ต้องพิจารณาโรคร่วมอื่น ๆ ของผู้ป่วยและการมีโปรตีนในปัสสาวะด้วย - ติดตามระดับยา calcineurin inhibitor อย่างใกล้ชิด
ERBP 2013 ⁽³⁷⁾	≤130/80		- หลีกเลี่ยงการใช้ ACEIs/ARBs ในช่วงเดือนแรกหลังการปลูกถ่ายไต เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของครีเอตินินในเลือดอาจทำให้สับสนกับปฏิกิริยาปฏิเสธไต - CCBs โดยเฉพาะ non-dihydropyridine CCBs อาจมีปฏิกิริยาต่อยา calcineurin inhibitors และ mechanistic target of rapamycin (mTOR) inhibitors

แนวปฏิบัติ	เป้าหมาย ความดัน โลหิตที่แนะนำ (มิลลิเมตรปรอท)	เป้าหมาย ความดันโลหิต ในบางภาวะ (มิลลิเมตรปรอท)	ยาลดความดันโลหิตที่แนะนำ
CSN 2014 (ข้อคิดเห็นต่อ KDIGO 2012) ⁽³⁵⁾	≤140/90 ไม่ว่าระดับ แอลบูมินใน ปัสสาวะจะเท่าไร ก็ตาม	≤130/80 ในผู้ ป่วยปลูกถ่ายไต และเป็นเบาหวาน	- เลือกยาลดความดันโลหิตขึ้นกับโรคร่วมของผู้ป่วย ได้แก่ เบาหวาน โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดหัวใจ และหัวใจวาย - ควรหลีกเลี่ยงการใช้ ACEIs/ARBs ในช่วงแรกหลังการปลูกถ่ายไต
ACC/AHA 2017 ⁽¹⁾	<130/80 (IIa)		CCBs เป็นยาที่เหมาะสม เนื่องจากทำให้การทำงานของไตปลูกถ่ายดีขึ้น และมีผลดีต่ออัตราการรอดของไตปลูกถ่าย (IIa)

() แสดงระดับของคำแนะนำ

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; ACEIs/ARBs, angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers; AST, American Society of Transplantation; CCBs, calcium channel blockers; CHEP, Canadian Hypertension Education Program; CSN, Canadian Society of Nephrology; ERBP, European Renal Best Practice; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; K/DOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KHA-CARI, Kidney Health Australia-Caring of Australians with Renal Impairment.

5.1 การรักษาโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacologic therapy) โดยการปรับรูปแบบการดำเนินชีวิต (lifestyle modification)

แม้ว่าประโยชน์ของปรับรูปแบบการดำเนินชีวิต ได้แก่ การจำกัดเกลือในอาหาร การออกกำลังกาย การรับประทานอาหาร Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) การงดสูบบุหรี่ การหลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป และการควบคุมน้ำหนัก จะไม่ได้รับการพิสูจน์อย่างชัดเจนว่ามีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต แต่การรักษาเหล่านี้ ได้รับการพิสูจน์แล้วว่ามีความประโยชน์ในการควบคุมความดันโลหิตในผู้ประชากรทั่วไป และในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ดังนั้นจึงมีความสมเหตุสมผลที่จะแนะนำการปรับรูปแบบการดำเนินชีวิตเหล่านี้แก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต โดยเฉพาะการควบคุมน้ำหนัก เนื่องจากในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นได้ถึง 6-10 กิโลกรัมภายใน 1 ปีแรกหลังการปลูกถ่ายไต^(18,22) สำหรับการจำกัดเกลือในอาหารนั้น ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตบางรายอาจมีภาวะสูญเสียเกลือทางไต (salt-losing nephropathy) ซึ่งการจำกัดเกลือที่มากเกินไปในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจส่งผลทำให้เกิดภาวะขาดน้ำ หรือภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) ได้⁽¹⁷⁾

5.2 การรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต (pharmacologic therapy)

แนวคิดในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงในประชากรทั่วไปและในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังบางประการ สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้ เช่น ควรใช้ยาลดความดันโลหิตอย่างน้อยสองชนิดขึ้นไป โดยค่อย ๆ ปรับยาทั้งสองชนิดคู่กัน หรือไม่ใช่ ACEIs ร่วมกับ ARBs⁽¹¹⁾ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมีข้อพิจารณาที่แตกต่างจากประชากรทั่วไปและผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอื่น ๆ เช่น การได้รับยากดภูมิคุ้มกันซึ่งสามารถเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับยาได้หลายชนิด การทำงานของไตที่เปลี่ยนแปลงได้ตลอดเวลา การมีโรคร่วมหลายชนิด และการใช้ยาร่วมหลายขนาน (polypharmacy) ข้อควรคำนึงในการใช้ยาลดความดันโลหิตในปลูกถ่ายไต ได้แก่

1) ต้องระมัดระวังการใช้ยาที่มีปฏิกิริยากับยา calcineurin inhibitors ซึ่งได้แก่ carvedilol และ non-dihydropyridine calcium channel blockers โดยเฉพาะ non-dihydropyridine calcium channel blockers ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ส่งผลให้ระดับยา calcineurin Inhibitor ในเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างมาก (ตารางที่ 2)⁽¹⁴⁾

2) ยา calcium channel blockers ควรเป็นยาเลือกตัวแรกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต⁽¹⁾ เนื่องจากการศึกษาต่าง ๆ รวมถึงการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (รูปที่ 1)⁽⁴⁰⁾ แสดงให้เห็นว่า calcium channel blockers สามารถลดอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่าย และทำให้อัตราการกรองของไตดีกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับยา ACEIs/ARBs เนื่องจาก calcium channel blockers ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด จึงสามารถต้านฤทธิ์ในการทำให้หลอดเลือดแดงหดตัวของ calcineurin inhibitors ได้ ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังทั่วไป ที่ยา ACEIs/ARBs มักถูกแนะนำให้ป็นยาเลือกตัวแรก นอกจากนั้น ระดับโพแทสเซียมในเลือดและโอกาสการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia) ยังต่ำกว่าในผู้ที่ได้รับยา calcium channel blockers เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ได้รับยา ACEIs/ARBs

3) ไม่แนะนำให้ใช้ยา ACEIs/ARBs ในช่วงแรกของการปลูกถ่ายไต และเมื่อจะใช้ยา นี้ ต้องให้ด้วยความระมัดระวัง โดยปรับเพิ่มขนาดยาทีละน้อย และติดตามการทำงานของไตและระดับโพแทสเซียมในเลือดอย่างใกล้ชิด เนื่องจาก calcineurin inhibitors มีความเสี่ยงที่จะทำให้เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury) และภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงอยู่แล้ว การได้รับยา ACEIs/ARBs ร่วมด้วย จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน และภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง⁽¹³⁾

4) ยา calcineurin inhibitors มีผลข้างเคียงที่สำคัญประการหนึ่งคือทำให้เกิดภาวะยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) เมื่อใช้ calcineurin inhibitors ร่วมกับยาขับปัสสาวะ อาจทำให้กรดยูริกในเลือดสูงขึ้นอย่างรุนแรงได้ นอกจากนั้น ภาวะขาดน้ำที่อาจเกิดจากการใช้ยาขับปัสสาวะ ยังส่งผลเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจาก calcineurin inhibitors ด้วย ดังนั้นการใช้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับ calcineurin inhibitors จึงต้องระมัดระวังเป็นอย่างมาก โดยต้องติดตามการทำงานของไตและระดับยูริกในเลือดอย่างใกล้ชิด

	จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา (จำนวนการศึกษา)	Effect estimate (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95)	คุณภาพ ของหลักฐาน
cCBs เปรียบเทียบกับยาหลอก/การรักษาตามปกติ			
อัตราการตาย	1,085 (13)	RR 0.79 (0.45, 1.40)	ปานกลาง
อัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด	275 (4)	RR 0.84 (0.18, 3.97)	ต่ำ
การสูญเสียไตปลูกถ่าย	1,327 (16)	RR 0.58 (0.38, 0.89)	ปานกลาง
การเกิดปฏิกิริยาปฏิกิริยาไต	1,379 (15)	RR 1.00 (0.88, 1.13)	ปานกลาง
ความดันโลหิตซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	381 (5)	MD -7.8 (-13.3, -2.2)	สูง
eGFR/CrCl (มิลลิลิตรต่อนาที)	2,316 (13)	MD 3.08 0.38, 5.78)	ต่ำมาก
การเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ	301 (3)	RR 1.20 (0.35, 4.11)	ปานกลาง
ACEIs/ARBs เปรียบเทียบกับยาหลอก/การรักษาตามปกติ			
อัตราการตาย	1,393 (7)	RR 0.95 (0.52, 1.74)	สูง
อัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด	867 (3)	RR 0.44 (0.10, 2.05)	ปานกลาง
การสูญเสียไตปลูกถ่าย	1,246 (9)	RR 0.62 (0.42, 0.92)	ปานกลาง
การเกิดปฏิกิริยาปฏิกิริยาไต	613 (5)	RR 1.15 (0.82, 1.62)	สูง
eGFR/CrCl (มิลลิลิตรต่อนาที)	592 (11)	MD -4.55 (7.99, -1.12)	ปานกลาง
โปรตีนในปัสสาวะ (กรัมต่อวัน)	346 (6)	MD 0.07 (-0.39, 0.53)	ปานกลาง
การเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง	681 (8)	RR 3.42 (1.41, 8.29)	ปานกลาง
ccBs เปรียบเทียบกับ ACEIs/ARBs			
การเกิดปฏิกิริยาปฏิกิริยาไต	241 (3)	RR 0.54 (0.06, 5.18)	ต่ำ
eGFR/CrCl (มิลลิลิตรต่อนาที)	179 (4)	MD 11.07 (6.04, 16.09)	ปานกลาง
ความดันโลหิตเฉลี่ย (มิลลิเมตรปรอท)	273 (5)	MD 1.8 (-2.0, 5.5)	ต่ำ
ระดับโพแทสเซียมในเลือด (มิลลิโมลต่อลิตร)	274 (5)	MD -0.24 (-0.38, -0.10)	ปานกลาง

รูปที่ 1 ผลการวิเคราะห์ห่อหุ้มเปรียบเทียบการใช้ calcium channel blockers (CCBs) และ angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)/angiotensin II receptor blockers (ARBs) เพื่อลดความดันโลหิตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 40)

CrCl, creatinine clearance; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MD, mean difference; RR, risk ratio.

5.2.1 ยาขับปัสสาวะ

การให้ furosemide ทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่มีภาวะน้ำเกินในช่วงผ่าตัดปลูกถ่ายไต สามารถช่วยแก้ไขภาวะน้ำเกินและช่วยลดความดันโลหิตลงได้อย่างมาก ในขณะที่การใช้ furosemide ในระยะยาวหลังการปลูกถ่ายไต มักใช้เพื่อรักษาภาวะน้ำเกินเป็นหลัก สำหรับ thiazides จะมีประโยชน์ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ calcineurin inhibitors เนื่องจาก thiazides ออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium-chloride cotransporter ที่ distal tubule ซึ่งเป็นตำแหน่งเดียวกันกับที่ calcineurin inhibitors ออกฤทธิ์กระตุ้นทำให้เกิดการคั่งของเกลือในร่างกาย⁽²⁵⁾ เนื่องจากยา calcium channel blockers

เป็นยาลดความดันโลหิตที่ถูกแนะนำให้เป็ยาลือกตัวแรกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต⁽¹⁾ แต่ผลข้างเคียงที่สำคัญของยากรุ่มนี้อือทำให้เกิดภาวะบวมน้ำ thiazides จึงมีประโยชน์ในการลดภาวะบวมน้ำที่เกิดจากยา calcium channel blockers การศึกษาแบบสุ่มและข้ามกรุ่ (randomized crossover trial) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 88 รายที่ได้รับ calcineurin inhibitors พบว่า chlorthalidone มีประสิทธิภาพไม่ด้อยไปกว่า amlodipine ในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต⁽⁴¹⁾ การศึกษาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต 108 ราย พบว่า thiazides สามารถลดความดันโลหิตได้เฉลี่ย 8/2 มิลลิเมตรปรอท ในผู้ป่วยที่มีอัตราการกรองของไตเฉลี่ย 47 มิลลิตรต่อนาทีต่อ 1.73 ตารางเมตร⁽⁴²⁾ ข้อกังวลที่สำคัญของการใช้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยที่ได้รับ calcineurin inhibitors อือการเกิดภาวะยูริกในเลือดสูงและภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ เนื่องจาก calcineurin inhibitors มีผลข้างเคียงทำให้กรดยูริกในเลือดสูงขึ้นและแมกนีเซียมในเลือดลดลง อย่างไรก็ตาม การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ calcineurin inhibitors ร่วมกับ furosemide มีระดับแมกนีเซียมในเลือดไม่ต่ำไปกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับ furosemide ร่วมด้วย⁽⁴³⁾ เชื่อว่าน่าจะเกิดจากการที่ calcineurin inhibitors และ furosemide ออกฤทธิ์ในตำแหน่งเดียวกันของหลอดฝอยไต อือลดความเป็นประจุบวกภายในหลอดฝอยไตตำแหน่ง thick ascending limb ของ Henle loop ทำให้การดูดซึมแมกนีเซียมผ่านด้านข้างเซลล์ (paracellular magnesium reabsorption) ลดลง เนื่องจากการออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งเดียวกันของ furosemide และ calcineurin inhibitors จึงส่งผลให้กรได้รับ furosemide ร่วมกับ calcineurin inhibitors ไม่มีผลทำให้สูญเสียแมกนีเซียมทางไตมากขึ้น ในขณะที่ thiazides ส่งผลให้เกิดการสูญเสียแมกนีเซียมทางไตเมื่อมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำร่วมด้วย แต่ในผู้ป่วยที่ได้รับ calcineurin inhibitors มักมีภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง thiazides จึงไม่ทำให้เกิดภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำในผู้ป่วยที่ได้รับ calcineurin inhibitors ร่วมด้วย และอาจทำให้ระดับของแมกนีเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นอีกด้วย การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจดังกล่าวข้างต้น พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ thiazides ร่วมกับ calcineurin inhibitors มีระดับแมกนีเซียมในเลือดสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ calcineurin inhibitors เพียงอย่างเดียว⁽⁴³⁾ โดยสรุป ทั้ง furosemide และ thiazides สามารถใช้ได้ ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตที่ได้รับ calcineurin inhibitors โดยไม่ต้องกังวลเรื่องแมกนีเซียมในเลือดต่ำ อย่างไรก็ตาม ต้องติดตามระดับยูริกในเลือดอย่างใกล้ชิด และต้องระวังการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการขาดน้ำในร่างกาย

ยา mineralocorticoid receptor antagonists เป็นยาที่มีประโยชน์ในการลดโปรตีนในปัสสาวะ และเป็นยาที่ลดความดันโลหิตได้ดีในผู้ที่มีภาวะ resistant hypertension⁽³¹⁾ แต่เป็นยาที่ถูกใช้ค่อนข้างน้อยในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เนื่องจากผลข้างเคียงของ mineralocorticoid receptor antagonists อือทำให้เกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับ calcineurin inhibitors เช่นกัน การศึกษาขนาดเล็กในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 11 ราย พบว่าการให้ spironolactone 25 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่ได้รับ ACEIs/ARBs และมีโปรตีนในปัสสาวะเฉลี่ย 4.4 ± 1.4 กรัมต่อวัน สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้เฉลี่ยร้อยละ 85 ในผู้ป่วย 9 ราย โดยไม่ทำให้การทำงานของไตเสื่อมลงและโพแทสเซียมในเลือดไม่เพิ่มขึ้น⁽⁴⁴⁾ อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้เป็นการศึกษาขนาดเล็ก แต่เป็นการพิสูจน์แนวคิดว่ mineralocorticoid receptor antagonists สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยปลูกถ่ายไตได้

5.2.2 Calcium channel blockers

Calcium channel blockers ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดแดงขยายตัว จึงสามารถต้านฤทธิ์ในการทำให้หลอดเลือดแดงหดตัวของ calcineurin inhibitors ได้ ดังนั้น calcium channel blockers จึงถูกแนะนำให้เป็นยาเลือกตัวแรกเพื่อลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต^(1,32) การต้านฤทธิ์ของ calcineurin inhibitors ส่งผลให้ความต้านทานของหลอดเลือดทั่วร่างกายลดลง และหลอดเลือดแดงหัวใจที่ขยายตัว ทั้งหมดนี้ทำให้ความดันโลหิตลดลงและอัตราการกรองของไตปลูกถ่ายเพิ่มขึ้น⁽⁴⁵⁾ การวิเคราะห์ห่อถักการศึกษาแบบสุ่มที่ใช้ calcium channel blockers จำนวน 21 การศึกษา (รูปที่ 1)⁽⁴⁰⁾ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือการรักษาตามปกติ ผู้ป่วยที่ได้รับ calcium channel blockers มีอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น 3.08 มิลลิลิตรต่อนาที และลดอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่ายเหลือร้อยละ 58 และเมื่อเปรียบเทียบกับยา ACEIs/ARBs ผู้ป่วยที่ได้รับ calcium channel blockers มีอัตราการกรองของไตเพิ่มขึ้น 11.07 มิลลิลิตรต่อนาที และมีระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำกว่า 0.24 มิลลิโมลต่อลิตร ในขณะที่ประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตไม่แตกต่างกัน สิ่งที่ต้องระวังคือผลในการขยายหลอดเลือดแดงของ dihydropyridine calcium channel blockers อาจทำให้เกิดผลข้างเคียง ได้แก่ อาการบวม ปวดศีรษะ และภาวะหัวใจเต้นเร็วเหตุรีเฟล็กซ์ (reflex tachycardia) นอกจากนี้การใช้ dihydropyridine calcium channel blockers ร่วมกับ cyclosporine ยังทำให้เกิดภาวะเหงือกขยายตัวเกิน (gum hypertrophy) ได้บ่อยขึ้น ซึ่งผลข้างเคียงเหล่านี้ เป็นข้อจำกัดที่ทำให้ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่อ dihydropyridine calcium channel blockers ได้ ในขณะที่การใช้ non-dihydropyridine calcium channel blockers ซึ่งได้แก่ verapamil และ diltiazem ต้องระมัดระวังอย่างมาก เนื่องจาก non-dihydropyridine calcium channel blockers มีผลยับยั้ง CYP3A4 ส่งผลให้ระดับยา calcineurin Inhibitor ในเลือดสูงขึ้น (ตารางที่ 2) ในสหรัฐอเมริกาและยุโรป ไม่แนะนำให้ใช้ non-dihydropyridine calcium channel blockers ในผู้ป่วยที่ได้รับ calcineurin inhibitors เนื่องจากมีปฏิกิริยาระหว่างยาต่อกัน ซึ่งอาจทำให้เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากพิษของ calcineurin inhibitors ได้ แต่ในหลายสถาบันที่ทำการปลูกถ่ายอวัยวะในประเทศไทย รวมทั้งสถาบันของผู้เขียนเอง มีการใช้ non-dihydropyridine calcium channel blockers ร่วมกับ calcineurin inhibitors เป็นประจำ เพื่อหวังผลเพิ่มระดับยา calcineurin Inhibitor ในเลือด ผู้ป่วยจะได้ใช้ calcineurin inhibitors ในขนาดที่ต่ำลง เนื่องจาก calcineurin inhibitors เป็นยาที่มีราคาแพง การทำเช่นนี้ถึงแม้จะช่วยในการประหยัดค่ายา แต่ต้องติดตามระดับยา calcineurin Inhibitor และการทำงานของไตปลูกถ่ายอย่างใกล้ชิด โดยสรุป ด้วยข้อมูลที่มีในปัจจุบัน calcium channel blockers จึงถูกแนะนำให้เป็นยาเลือกตัวแรกในการลดความดันโลหิตสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไต หากไม่มีข้อห้าม หรือข้อบ่งชี้ที่ต้องใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ

5.2.3 Beta blockers

ในผู้ป่วยที่เคยได้รับ beta blockers มาก่อนการปลูกถ่ายอวัยวะ และผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease) ควรได้รับ beta blockers ตั้งแต่ก่อนการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ เพื่อลดอัตราการตายและการเกิดกลุ่มอาการหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ในช่วงผ่าตัด^(1,13,17) แต่ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับ beta blockers มาก่อน ไม่แนะนำให้เริ่ม beta blockers ในคืนก่อนผ่าตัดหรือเช้าวันผ่าตัดปลูกถ่ายไต⁽²⁰⁾ ยา beta blockers มีประโยชน์ในการลดความดันโลหิตและช่วยลด reflex tachycardia ซึ่งเกิดจาก dihydropyridine calcium channel blockers, alpha blockers และยาขยายหลอดเลือด การศึกษาแบบ

ย้อนหลังในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจำนวน 321 ราย ติดตามเป็นระยะเวลา 10 ± 4 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ beta blockers มีอัตราการรอดชีวิตมากกว่าการไม่ได้รับ beta blockers และ beta blockers มีผลดีเพิ่มเติมจากการได้รับยา ACEIs/ARBs พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ beta blockers ร่วมกับ ACEIs/ARBs มีอัตราการรอดชีวิตมากที่สุด รองลงมาคือผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่มใดกลุ่มหนึ่งเพียงกลุ่มเดียว และผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มเลย โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ 10 ปี เท่ากับร้อยละ 95, 72, และ 64 ตามลำดับ⁽⁴⁶⁾ ยา beta blockers ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งทั้งตัวรับแอลฟา (alpha receptor) และตัวรับบีตา (beta receptor) เช่น labetalol และ carvedilol จะมีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตได้ดี อย่างไรก็ตาม หากผู้ป่วยมีอาการของ orthostatic hypotension ควรเปลี่ยนเป็น beta blockers ที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับ beta-1 receptor เช่น metoprolol แบบออกฤทธิ์เนิ่น (extended release)⁽¹⁷⁾

5.2.4 Angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin II receptor blockers (ACEIs/ARBs)

ACEIs/ARBs เป็นยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากมีหลักฐานชัดเจนในการลดโปรตีนในปัสสาวะและป้องกันการเสื่อมของไต^(1,31) อย่างไรก็ตาม แนวทางนี้มีความแตกต่างออกไปในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไต กล่าวคือในช่วง 4 สัปดาห์แรกหลังการปลูกถ่ายไต ควรหลีกเลี่ยงการใช้ ACEIs/ARBs เนื่องจากเป็นช่วงที่การทำงานของไตปลูกถ่ายและระดับยา calcineurin Inhibitor ในเลือดยังไม่คงที่ การได้รับยา ACEIs/ARBs จึงอาจทำให้เกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันและโพแทสเซียมในเลือดสูงได้ เว้นแต่ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ที่จำเป็นต้องได้รับ ACEIs/ARBs เช่น มีภาวะหัวใจวาย มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย (acute myocardial infarction) แต่หลังจาก 4 สัปดาห์หลังการปลูกถ่ายไต สามารถพิจารณาให้ยา ACEIs/ARBs ได้ เนื่องจากในช่วงนี้ การทำงานของไตปลูกถ่ายและระดับยา calcineurin Inhibitor มักจะคงที่แล้ว ผู้ป่วยที่ควรได้รับ ACEIs/ARBs ได้แก่ ผู้ที่มีแอลบูมินในปัสสาวะ หรือมีความเสี่ยงที่จะมีแอลบูมินในปัสสาวะ เช่น ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ที่มีโรคของโกลเมอรูลัส (glomerular disease) เป็นต้น

แม้การศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะแสดงให้เห็นว่า ACEIs/ARBs สามารถป้องกันการเสื่อมของไตและลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้ แต่การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต กลับไม่สามารถแสดงให้เห็นว่า ACEIs/ARBs สามารถลดการสูญเสียไตปลูกถ่ายและลดอัตราการตายของผู้ป่วย มีการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมทั้งหมด 4 การศึกษาที่ศึกษาการใช้ ACEIs/ARBs ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾ โดยมีจำนวนผู้ป่วยรวมทั้งหมด 938 ราย ไม่มีการศึกษาใดเลยที่แสดงให้เห็นว่า ACEIs/ARBs สามารถลดอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่ายได้ การศึกษาที่ใหญ่ที่สุดวางแผนคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษา 700 รายภายในระยะเวลา 3 ปี เปรียบเทียบระหว่าง candesartan และยาหลอก แต่การศึกษานี้ต้องหยุดไปก่อน หลังจากคัดผู้ป่วยเข้าการศึกษาได้ 502 ราย เนื่องจากผลลัพธ์ปฐมภูมิของการศึกษา ได้แก่ การสูญเสียไตปลูกถ่าย การเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิต เกิดขึ้นน้อยกว่าที่คาดไว้จนทำให้ไม่สามารถแสดงความแตกต่างระหว่างทั้งสองกลุ่มได้ อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ candesartan มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก⁽⁴⁷⁾ การศึกษาล่าสุดซึ่งเป็นการศึกษาแบบพหุสถาบัน ปกปิดสองด้าน สุ่มและมีกลุ่มควบคุม ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 4 ปี เปรียบเทียบระหว่าง ramipril และยาหลอกในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนในปัสสาวะจำนวน 213 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการเพิ่มขึ้นของครีเอตินินในเลือด การเกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการตาย⁽⁵⁰⁾ การวิเคราะห์อภิมานการศึกษาแบบสุ่มที่ใช้ ACEIs/ARBs จำนวน 13 การศึกษา (รูปที่ 1)⁽⁴⁰⁾ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกหรือการรักษาตามปกติ

ผู้ป่วยที่ได้รับ ACEIs/ARBs มีอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่ายลดลงเหลือร้อยละ 62 แต่มีอัตราการกรองของไตน้อยกว่า 4.55 มิลลิลิตรต่อนาที และโอกาสเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงเพิ่มขึ้นถึง 3.42 เท่า นอกจากนี้ ผลข้างเคียงที่สำคัญอีกประการของ ACEIs/ARBs คือการเกิดภาวะเลือดจาง โดย ACEIs/ARBs ทำให้ฮีโมโกลบินลดลงได้ถึง 1.0-1.5 กรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งผลข้างเคียงนี้ถูกนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาภาวะ posttransplant erythrocytosis⁽¹⁷⁾ โดยสรุป แม้หลักฐานของ ACEIs/ARBs ในการลดการสูญเสียไตปลูกถ่ายและลดอัตราการตายในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะไม่ชัดเจน แต่ควรพิจารณาให้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีโปรตีนในปัสสาวะ หัวใจห้องซ้ายล่างโต หรือมีภาวะหัวใจวาย

5.2.5 Alpha blockers

Alpha blockers ถูกแนะนำให้เป็นยาเลือกลำดับที่สามหรือสี่ ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูง เช่นเดียวกับ beta blockers และ mineralocorticoid receptor antagonists⁽³⁰⁾ แม้กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงเป็นสำคัญ โดยทางทฤษฎีจึงน่าจะสามารถต้านฤทธิ์ในการทำให้หลอดเลือดแดงหดตัวของ calcineurin inhibitors ได้ แต่ข้อมูลในปัจจุบันยังไม่พบว่า alpha blockers มีผลในการลดความดันโลหิตหรือช่วยชะลอการเสื่อมของไตปลูกถ่ายได้ดีกว่ายาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ การศึกษาในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความดันโลหิตสูงจำนวน 88 ราย พบว่า doxazocin มีประสิทธิภาพไม่ต่างจาก verapamil และ enalapril ในการควบคุมความดันโลหิต แต่กลุ่มที่ได้รับ doxazocin จำเป็นต้องได้รับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ เพิ่มเติมมากกว่า⁽⁵¹⁾ ข้อดีของ alpha blockers คือช่วยให้การปัสสาวะคล่องขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะต่อมลูกหมากโต และไม่ค่อยทำให้เกิดอาการบวมเหมือน dihydropyridine calcium channel blockers แต่ข้อเสียของ alpha blockers คือทำให้เกิดการกลั้นปัสสาวะไม่ได้ (urinary incontinence) ในผู้หญิงและทำให้เกิด orthostatic hypotension⁽¹⁷⁾

5.2.6 ยาขยายหลอดเลือด

ยาขยายหลอดเลือด ได้แก่ hydralazine และ minoxidil มีประสิทธิภาพดีในการลดความดันโลหิต ถูกแนะนำให้ป็นยาเลือกลำดับที่สี่ขึ้นไป โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะ resistant hypertension⁽³¹⁾ ผลข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้คือทำให้เกิดการคั่งของน้ำ (fluid retention) และ reflex tachycardia จึงแนะนำให้ใช้ยาขยายหลอดเลือดร่วมกับยาขับปัสสาวะและ beta blockers เพื่อลดผลข้างเคียงเหล่านี้ นอกจากนี้ ภาวะมีขนแบบชาย (hirsutism) เป็นผลข้างเคียงสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเพศหญิงทนต่อยา minoxidil ไม่ได้

6. สรุป

ภาวะความดันโลหิตสูงเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ ปัจจัยสำคัญเกิดจากการได้รับยาสเตียรอยด์ calcineurin inhibitors และการทำงานของไตที่ผิดปกติ ปัจจัยเหล่านี้ส่งผลให้เกิดการคั่งของเกลือและน้ำในร่างกาย ร่วมกับภาวะหลอดเลือดแดงทั่วร่างกายและหลอดเลือดแดงจืดที่ไตหดตัว อันเป็นผลจาก calcineurin inhibitors ภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายอวัยวะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และส่งผลเสียต่อไตปลูกถ่ายในระยะยาว การรักษาภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายไตไม่แตก

ต่างจากการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงทั่วไป ซึ่งประกอบด้วยการรักษาโดยไม่ใช้ยาและการรักษาด้วยยา เพียงแต่มีข้อพิจารณาเพิ่มเติมคือปฏิกิริยาระหว่างยา ซึ่งเกิดกับยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม calcineurin inhibitors และผลของยาลดความดันโลหิตต่อการทำงานของไตปลูกถ่าย เป้าหมายความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายไตมากกว่าหนึ่งเดือนขึ้นไป ควรควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท แต่ถ้าผู้ป่วยทนการรักษาไม่ได้ อย่างน้อยควรควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท อย่างไรก็ตาม ระดับความดันโลหิตที่แนะนำนี้ไม่ได้เป็นข้อมูลที่ได้จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมโดยตรง calcium channel blockers ควรเป็นยาลดความดันโลหิตกลุ่มแรกที่ใช้ในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงหลังการปลูกถ่ายไต เนื่องจากสามารถต้านฤทธิ์ในการทำให้หลอดเลือดแดงหดตัวของ calcineurin inhibitors และสามารถลดอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่ายได้ แต่ต้องระมัดระวังการใช้ non-dihydropyridine calcium channel blockers เนื่องจากเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ส่งผลให้ระดับยา calcineurin Inhibitor ในเลือดสูงขึ้นได้ สำหรับ angiotensin converting enzyme inhibitors และ angiotensin II receptor blockers ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่าสามารถช่วยลดอัตราการสูญเสียไตปลูกถ่ายและอัตราการตายของผู้ป่วยได้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่สมควรได้รับยากกลุ่มนี้ ได้แก่ ผู้ที่มีโปรตีนในปัสสาวะ หัวใจห้องซ้ายล่างโต หรือมีภาวะหัวใจวาย

Index

Post-transplant hypertension ดู transplant hypertension
Transplant hypertension,
Epidemiology
Pathogenesis
Treatment

เอกสารอ้างอิง

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):1269-324.
2. Campistol JM, Romero R, Paul J, Gutierrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 3:iii62-6.
3. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, Skogen J, Kandaswamy C, Danielson B, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):1071-81.
4. Zbroch E, Malyszko J, Mysliwiec M, Przybylowski P, Durlak M. Hypertension in solid organ transplant recipients. *Ann Transplant* 2012;17(1):100-7.
5. Weir MR, Burgess ED, Cooper JE, Fenves AZ, Goldsmith D, McKay D, et al. Assessment and management of hypertension in transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(6):1248-60.
6. Luke RG. Hypertension in renal transplant recipients. *Kidney Int* 1987;31(4):1024-37.
7. Luca L, Westbrook R, Tsochatzis EA. Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Ann Gastroenterol* 2015;28(2):183-92.

8. Carpenter MA, John A, Weir MR, Smith SR, Hunsicker L, Kasiske BL, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(7):1554-62.
9. Mange KC, Cizman B, Joffe M, Feldman HI. Arterial hypertension and renal allograft survival. *JAMA* 2000;283(5):633-8.
10. Gass AL, Emaminia A, Lanier G, Aggarwal C, Brown KA, Raffa M, et al. Cardiac Transplantation in the New Era. *Cardiol Rev* 2015;23(4):182-8.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39(33):3021-104.
12. Avena F, Prado Edos S, Souza PS, da Silva GV, Lemos FB, Mion D, Jr., et al. Home blood pressure (BP) monitoring in kidney transplant recipients is more adequate to monitor BP than office BP. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(11):3745-9.
13. Glicklich D, Lamba R, Pawar R. Hypertension in the Kidney Transplant Recipient: Overview of Pathogenesis, Clinical Assessment, and Treatment. *Cardiol Rev* 2017;25(3):102-9.
14. Gluskin E, Tzukert K, Mor-Yosef Levi I, Gotsman O, Sagiv I, Abel R, et al. Ambulatory monitoring unmasks hypertension among kidney transplant patients: single center experience and review of the literature. *BMC Nephrol* 2019;20(1):284.
15. Thomas B, Weir MR. The Evaluation and Therapeutic Management of Hypertension in the Transplant Patient. *Curr Cardiol Rep* 2015;17(11):95.
16. Lakkis JI, Weir MR. Treatment-resistant hypertension in the transplant recipient. *Semin Nephrol* 2014;34(5):560-70.
17. Sandra SJ. Transplant hypertension. In: Bakris GL, Sorrentino MJ, editor. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc.; 2018. p. 321-27.
18. Tantisattamo E, Molnar MZ, Ho BT, Reddy UG, Dafoe DC, Ichii H, et al. Approach and Management of Hypertension After Kidney Transplantation. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:229.
19. Chan W, Bosch JA, Jones D, McTernan PG, Inston N, Moore S, et al. Hypervolemia and blood pressure in prevalent kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014;98(3):320-7.
20. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation: endorsed by the American Society of Transplant Surgeons, American Society of Transplantation, and National Kidney Foundation. *Circulation* 2012;126(5):617-63.
21. Guidi E, Menghetti D, Milani S, Montagnino G, Palazzi P, Bianchi G. Hypertension may be transplanted with the kidney in humans: a long-term historical prospective follow-up of recipients grafted with kidneys coming from donors with or without hypertension in their families. *J Am Soc Nephrol* 1996;7(8):1131-8.
22. Stanfill A, Hathaway D, Bloodworth R, Cashion A. A Prospective Study of Depression and Weight Change After Kidney Transplant. *Prog Transplant* 2016;26(1):70-4.
23. el-Agroudy AE, Wafa EW, Gheith OE, Shehab el-Dein AB, Ghoneim MA. Weight gain after renal transplantation is a risk factor for patient and graft outcome. *Transplantation* 2004;77(9):1381-5.
24. Bachy C, Alexandre GP, van Ypersele de Strihou C. Hypertension after renal transplantation. *Br Med J* 1976;2(6047):1287-9.

25. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, Furstenberg A, Yang CL, Roeschel T, et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus activates the renal sodium chloride cotransporter to cause hypertension. *Nat Med* 2011;17(10):1304-9.
26. Knight SR, Morris PJ. Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis. *Transplantation* 2010;89(1):1-14.
27. Schroder PM, Marson LP, Knechtle SJ. Early course of the patient with a kidney transplant. In: Knechtle SJ, Marson LP, Morris PJ, editor. *Kidney Transplantation: Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc.; 2020. p. 198-211.
28. Patel U, Kumar S, Johnson OW, Jeon JH, Das R. Long-term Graft and Patient Survival after Percutaneous Angioplasty or Arterial Stent Placement for Transplant Renal Artery Stenosis: A 21-year Matched Cohort Study. *Radiology* 2019;290(2):555-63.
29. Noppakun K, Chanin K. Angioplasty Versus Medical Treatment of Transplant Renal Artery Stenosis: An Observational Prospective Study. *Transplantation* 2018;102:S190.
30. Thai Hypertension Society. 2019 Thai Guidelines on The Treatment of Hypertension. Chiang Mai: Trick Think; 2019.
31. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75(6):1334-57.
32. Chadban SJ, Barraclough KA, Campbell SB, Clark CJ, Coates PT, Cohn SJ, et al. KHA-CARI guideline: KHA-CARI adaptation of the KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Nephrology (Carlton)* 2012;17(3):204-14.
33. Kidney Disease Outcomes Quality I. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work G. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 Suppl 3:S1-155.
35. Ruzicka M, Quinn RR, McFarlane P, Hemmelgarn B, Ramesh Prasad GV, Feber J, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2014;63(6):869-87.
36. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;62(2):201-13.
37. Verbeke F, Lindley E, Van Bortel L, Vanholder R, London G, Cochat P, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guideline for the management of blood pressure in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: an endorsement with some caveats for real-life application. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29(3):490-6.
38. Wheeler DC, Becker GJ. Summary of KDIGO guideline. What do we really know about management of blood pressure in patients with chronic kidney disease? *Kidney Int* 2013;83(3):377-83.
39. Malhotra R, Katz R, Weiner DE, Levey AS, Cheung AK, Bostom AG, et al. Blood Pressure, Chronic Kidney Disease Progression, and Kidney Allograft Failure in Kidney Transplant Recipients: A Secondary Analysis of the FAVORIT Trial. *Am J Hypertens* 2019;32(9):816-23.
40. Pisano A, Bolignano D, Mallamaci F, D'Arrigo G, Halimi JM, Persu A, et al. Comparative effectiveness of different antihypertensive agents in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35(5):878-87.

41. Moes AD, Hesselink DA, van den Meiracker AH, Zietse R, Hoorn EJ. Chlorthalidone Versus Amlodipine for Hypertension in Kidney Transplant Recipients Treated With Tacrolimus: A Randomized Crossover Trial. *Am J Kidney Dis* 2017;69(6):796-804.
42. Taber DJ, Srinivas TM, Pilch NA, Meadows HB, Fleming JN, McGillicuddy JW, et al. Are thiazide diuretics safe and effective antihypertensive therapy in kidney transplant recipients? *Am J Nephrol* 2013;38(4):285-91.
43. Arthur JM, Shamim S. Interaction of cyclosporine and FK506 with diuretics in transplant patients. *Kidney Int* 2000;58(1):325-30.
44. Gonzalez Monte E, Andres A, Polanco N, Toribio MJ, Santana R, Gutierrez Martinez E, et al. Addition of spironolactone to dual blockade of renin angiotensin system dramatically reduces severe proteinuria in renal transplant patients: an uncontrolled pilot study at 6 months. *Transplant Proc* 2010;42(8):2899-901.
45. Ruggenti P, Perico N, Mosconi L, Gaspari F, Benigni A, Amuchastegui CS, et al. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 1993;43(3):706-11.
46. Aftab W, Varadarajan P, Rasool S, Kore A, Pai RG. Beta and angiotensin blockades are associated with improved 10-year survival in renal transplant recipients. *J Am Heart Assoc* 2013;2(1):e000091.
47. Philipp T, Martinez F, Geiger H, Moulin B, Mourad G, Schmieder R, et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25(3):967-76.
48. Ibrahim HN, Jackson S, Connaire J, Matas A, Ney A, Najafian B, et al. Angiotensin II blockade in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2013;24(2):320-7.
49. Paoletti E, Bellino D, Marsano L, Cassottana P, Rolla D, Ratto E. Effects of ACE inhibitors on long-term outcome of renal transplant recipients: a randomized controlled trial. *Transplantation* 2013;95(6):889-95.
50. Knoll GA, Fergusson D, Chasse M, Hebert P, Wells G, Tibbles LA, et al. Ramipril versus placebo in kidney transplant patients with proteinuria: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4(4):318-26.
51. Martinez-Castelao A, Hueso M, Sanz V, Rejas J, Alsina J, Grinyo JM. Treatment of hypertension after renal transplantation: long-term efficacy of verapamil, enalapril, and doxazosin. *Kidney Int Suppl* 1998;68:S130-4.

บทที่ 39

ภาวะอ้วน (Obesity)

รศ. พญ. ศุภวรรณ บุณยพิร

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

1. บทนำ
2. ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอ้วนกับความดันโลหิตสูง
3. พยาธิกำเนิดของโรคความดันโลหิตสูงที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน
4. ภาวะ metabolic syndrome และความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด
5. ความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนที่มีโรคความดันโลหิตสูงจากความอ้วน
6. การรักษาโรคความดันโลหิตสูงจากความอ้วน
7. สรุป

1. บทนำ

ภาวะอ้วนดูได้จากค่าดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI) โดยเป็นค่าที่คำนวณได้จากน้ำหนักตัว หน่วยเป็นกิโลกรัมหารด้วยความสูงหน่วยเป็นเมตรยกกำลังสอง การแบ่งระดับค่า BMI ตามเกณฑ์สากลของ องค์การอนามัยโลกคือมีค่า BMI 30 กก/ม² ขึ้นไปถือว่าอ้วน สำหรับประชากรในเอเชียมีการเสนอจุดตัดใหม่ในการ แบ่งกลุ่ม BMI ที่ 23 กก/ม² แสดงว่าเริ่มมีภาวะน้ำหนักเกิน และ 25 กก/ม² แสดงว่าอ้วน เนื่องจากคนเอเชียเกิด ภาวะแทรกซ้อนจากความอ้วนที่ BMI ต่ำกว่าคนตะวันตก⁽¹⁾

ส่วนภาวะอ้วนลงพุงดูได้จากรอบเอว เป็นค่าที่ได้จากการวัดรอบเอวด้วยสายวัดมาตรฐาน โดยวัดรอบเอว ระดับตำแหน่งกึ่งกลางของข้างเอวระหว่างขอบล่างของซี่โครงล่างกับขอบบนของ iliac crest ให้สายรัดแนบรอบ เอวและอยู่ในแนวขนานกับพื้น กางขาเล็กน้อยประมาณ 10 ซม. และวัดในท่าหายใจออกปกติ⁽²⁾ ในผู้หญิงที่มี เส้นรอบเอว ≥ 80 ซม. หรือผู้ชายที่มีเส้นรอบเอว ≥ 90 ซม.⁽²⁾ ถือว่ามีภาวะอ้วนลงพุง เนื่องจากคนที่มีรอบเอวใหญ่ จะสัมพันธ์กับการมีไขมันในช่องท้องมาก ทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคต่าง ๆ ตามมา

เราสามารถจำแนกความรุนแรงของโรคอ้วนได้ตาม BMI และเส้นรอบเอว⁽¹⁾ (ดังตารางที่ 1)

จะพบว่าโรคอ้วนมีความสำคัญเพราะเพิ่มปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคต่าง ๆ ที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน โดยความ เสี่ยงจะเพิ่มขึ้นตามระดับความอ้วนที่เพิ่มขึ้นและรอบเอวที่มากขึ้น และถ้ามีทั้งโรคอ้วนและอ้วนลงพุง ปัจจัยเสี่ยงก็ ยิ่งเพิ่มขึ้นเป็นทวีคูณ

โรคที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน⁽³⁾ แบ่งได้เป็น

- โรคที่เพิ่มปัจจัยเสี่ยงมาก (>3 เท่า) เมื่อเทียบกับคนที่ไม่อ้วน ได้แก่โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคของ ถุงน้ำดี เช่น นิ่วในถุงน้ำดี ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ metabolic syndrome โรคหยุดหายใจขณะนอนหลับ (sleep apnea) และการหายใจลำบาก (breathlessness)
- โรคที่เพิ่มปัจจัยเสี่ยงปานกลาง (2-3 เท่า) ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ ความดันโลหิตสูง โรคข้อเสื่อม โรคเก๊าท์

ตารางที่ 1 แสดงความรุนแรงของโรคอ้วนและปัจจัยเสี่ยงต่อโรคต่าง ๆ⁽¹⁾

ระดับความอ้วน-พอม	BMI	ปัจจัยเสี่ยงต่อโรคต่าง ๆ	
		เส้นรอบเอว	
		<90 ซม. (ชาย) <80 ซม. (หญิง)	≥ 90 ซม. (ชาย) ≥ 80 ซม. (หญิง)
ผอม	<18.5	ต่ำ	เท่าประชากรทั่วไป
ปกติ	18.5-22.3	เท่าประชากรทั่วไป	สูงขึ้นเล็กน้อย
น้ำหนักเกิน	≥ 23		
ท้วม	23-24.9	สูงขึ้นเล็กน้อย	สูงขึ้นปานกลาง
อ้วนระดับที่ 1	25-29.9	สูงขึ้นปานกลาง	สูงขึ้นมาก
อ้วนระดับที่ 2	≥ 30	สูงขึ้นมาก	สูงขึ้นมากที่สุด

- โรคที่เพิ่มความเสี่ยงเล็กน้อย (1-2 เท่า) ได้แก่ โรคมะเร็ง (มะเร็งเต้านมในหญิงวัยหมดประจำเดือน มะเร็งมดลูก มะเร็งลำไส้) โรคฮอร์โมนเจริญพันธุ์ผิดปกติ โรคถุงน้ำในรังไข่ (polycystic ovary syndrome) ภาวะมีบุตรยาก ปวดหลัง เพิ่มความเสี่ยงในการดมยาสูบ และคลอดบุตรที่มีความพิการแต่กำเนิด

ข้อมูลจากรายงานการสำรวจสุขภาพประชากรไทย โดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 5 พ.ศ. 2557 แสดงให้เห็นว่าเกือบ 3 ใน 10 คนของผู้ชายไทย และ 4 ใน 10 คนของผู้หญิงไทยอยู่ในเกณฑ์อ้วนคือมีดัชนีมวลกายเกิน 25 กก/ม² และมีภาวะอ้วนลงพุงร้อยละ 18.6 ในชายไทยและร้อยละ 45 ในหญิงไทยอายุ 15 ปีขึ้นไป และเมื่อเปรียบเทียบกับผลการสำรวจ ครั้งที่ 4 เมื่อปี 2552 พบว่าความชุกของภาวะอ้วนมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างชัดเจน โดยเฉพาะในผู้หญิงจากความชุกร้อยละ 40.7 เพิ่มเป็นร้อยละ 41.8 ส่วนในผู้ชายเพิ่มจากร้อยละ 28.4 เป็นร้อยละ 32.9 ส่วนภาวะอ้วนลงพุงก็มีความชุกเพิ่มขึ้นเช่นกัน โดยเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 45.0 ในผู้หญิงและร้อยละ 18.6 ในผู้ชายในการสำรวจครั้งที่ 4 เป็นร้อยละ 51.3 และ 26.0 ในการสำรวจครั้งที่ 5 ตามลำดับ⁽²⁾

2. ความสัมพันธ์ระหว่างภาวะอ้วนกับความดันโลหิตสูง

การวัดความดันในคนอ้วน ควรจะใช้เครื่องวัดความดันที่มีแถบรัดแขน (BP cuff) ขนาดใหญ่ เพื่อป้องกันการวัดผิดพลาดคือสูงเกินจริงเนื่องจากแถบรัดแขนเล็กเกินไป

ภาวะอ้วนมีความสัมพันธ์กับความดันโลหิตสูงอย่างใกล้ชิดโดยพบว่าถ้าน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 10% จะมีความดันตัวบน (systolic blood pressure) เพิ่มขึ้น 6.5 มม.ปรอท⁽⁴⁾ นอกจากนี้ภาวะอ้วนลงพุงยังเพิ่มความเสี่ยงของโรคความดันโลหิตสูง 2-3 เท่า^(5, 6) และภาวะอ้วนยังทำให้ความดันโลหิตสูงตลอดเวลา (nondipping status)⁽⁷⁾ มีการคาดการณ์ว่าอย่างน้อย 75% ของคนที่มีความดันโลหิตสูงเกี่ยวข้องกับภาวะอ้วน ดังนั้นจึงต้องมีการวางแผนทางการรักษาโรคอ้วน เพื่อลดโอกาสเกิดโรคความดันโลหิตสูงที่สัมพันธ์กับภาวะอ้วน และทำให้ควบคุมความดันโลหิตสูงได้อย่างมีประสิทธิภาพในคนอ้วน⁽⁸⁾

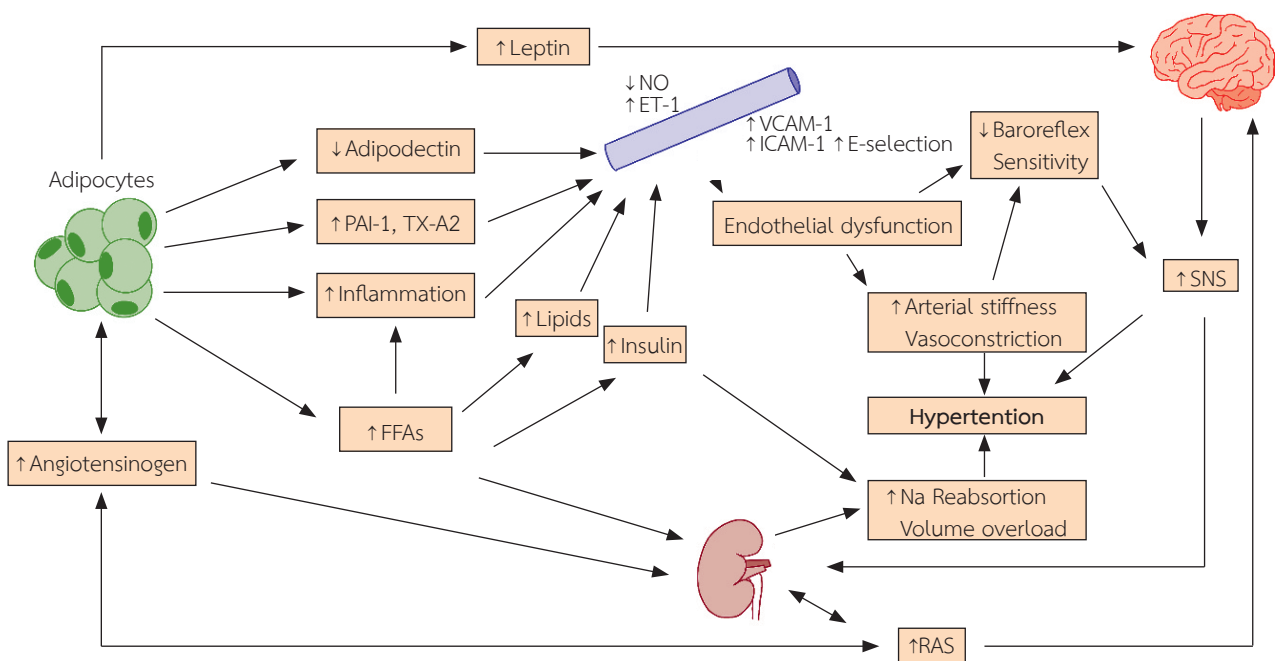
3. พยาธิกำเนิดของโรคความดันโลหิตสูงที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน⁽⁹⁾

ภาวะอ้วนทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้โดยเนื้อเยื่อไขมันสร้าง adipokine และ cytokine มีผลต่อ neurohumoral pathways และ metabolic functions โรคความดันโลหิตสูงที่เกิดจากภาวะอ้วนอาจเกิดจากปัจจัยต่าง ๆ เหล่านี้ร่วมกัน การกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic nervous system (SNS) มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคความดันโลหิตสูงในคนอ้วน จากการทำงานผิดปกติของ baroreceptor sensitivity⁽¹⁰⁾ การเพิ่มขึ้นของ free fatty acids (FFAs), angiotensin II และการทำงานของ insulin และ leptin ในคนอ้วนจะมีการคั่งของโซเดียมจากการเพิ่มการดูดกลับที่ไต (increased renal tubular reabsorption) ทำให้ปริมาณน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid) เพิ่มขึ้น เกิดภาวะความดันโลหิตสูงจากน้ำเกิน ในคนอ้วนจะมีระดับของ plasma renin activity (PRA), plasma angiotensinogen, angiotensin II และ aldosterone สูงขึ้น renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) มีกลไกการควบคุมไม่ให้มีการแกว่งของความดันมากเกินไปจากการเปลี่ยนแปลงการบริโภคเกลือ และ RAAS เป็นตัวกำหนดความดันที่สัมพันธ์กับภาวะอ้วนเนื่องจากการตอบสนองต่อเกลือ (salt-sensitive condition) ภาวะอ้วนจะทำให้มีระดับ insulin สูงขึ้นแต่ลดการตอบสนองต่อ insulin โดย insulin มีฤทธิ์กักเก็บโซเดียมโดยผ่านทางท่อไต (renal tubules) ภาวะ chronic hyperinsulinemia

จะสัมพันธ์กับการเกิด vasoconstriction ภาวะดื้อ insulin ก็ไปลดการสร้าง nitric oxide (NO) เพิ่ม vascular และ systemic inflammation ซึ่งทำให้เกิดภาวะ endothelial dysfunction เซลล์ไขมันสร้าง biologically active derivatives ซึ่งประกอบด้วย reactive oxygen species, proinflammatory และ inflammatory molecules [interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP)] and angiogenic factors [vascular endothelial growth factor (VEGF)] ส่งเสริมให้เกิดการเสียหายต่อหลอดเลือด (vascular damage), endothelial dysfunction และความดันโลหิตสูง (ดังรูปที่ 1⁽⁹⁾ และตารางที่ 2⁽¹¹⁾)

โรคหยุดหายใจขณะนอนหลับ (Obstructive sleep apnea:OSA) พบได้บ่อยขึ้นในคนอ้วนเมื่อเทียบกับคนผอม โดยโรค OSA เป็นได้ทั้งสาเหตุของโรคความดันโลหิตสูง และเป็นตัวกระตุ้น SNS⁽¹²⁾

4. ภาวะ metabolic syndrome และความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด



รูปที่ 1 แสดงพยาธิกำเนิดของโรคความดันโลหิตสูงที่สัมพันธ์กับโรคอ้วน⁽⁹⁾

โรคความดันโลหิตสูงที่สัมพันธ์กับภาวะอ้วนมักจะพบร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽¹³⁾ ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของภาวะ metabolic Syndrome

Metabolic syndrome เป็นภาวะ metabolic dysregulation อันประกอบไปด้วย insulin resistance, glucose intolerance, hyperinsulinemia, central obesity, dyslipidemia โดยมี triglyceride สูง และ HDL-C ต่ำ, มี prothrombin และ proinflammatory states เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 และโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร (premature atherosclerosis)⁽¹⁴⁾ โดยภาวะนี้เกี่ยวข้องกับภาวะ insulin resistance, low grade inflammation, oxidative stress และ adiposity dysfunction และสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการเสียชีวิตในระยะยาว⁽¹⁵⁾

ปัจจัย	หน้าที่ของแต่ละปัจจัย
Leptin	ลดความอยากอาหาร ทำให้อิ่มเร็วขึ้น ลดการบริโภคอาหาร ลดน้ำหนัก ลดภาวะดื้ออินซูลิน ทำให้ลดความดันโลหิต
Sympathetic nervous system	ภาวะอ้วนมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มการทำงานของระบบ sympathetic และลดการทำงานของระบบ parasympathetic ทำให้เกิด peripheral vasoconstriction เพิ่ม peripheral vascular resistance และเพิ่มความดันโลหิต
Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)	เซลล์ไขมันมี angiotensinogen และมีฤทธิ์ทาง paracrine โดยการสร้าง angiotensin II และหลั่ง aldosterone เซลล์ไขมันมี aldosterone receptors ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น
Natriuretic peptides (NPs)	NPs มีฤทธิ์ขับปัสสาวะ ขับโซเดียมและสลายไขมัน แต่ระดับของมันจะลดลงในคนอ้วน การออกกำลังกาย การลดน้ำหนัก และ neprilysin inhibitors ช่วยเพิ่มระดับ NPs
Renal compression	การมีไขมันในช่องท้องและ retroperitoneal ทำให้เกิด renal compression เพิ่มความดันในไต ลดการขับโซเดียมออก และกระตุ้น RAAS

ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance: IR) เป็นคำที่ใช้บรรยายว่าอินซูลินที่อยู่ในกระแสเลือดมีการทำงานต่อเนื้อเยื่อที่ตอบสนองต่ออินซูลินลดลง เช่นในกล้ามเนื้อลาย เนื้อเยื่อไขมัน ตับและตับอ่อน⁽¹⁶⁾ ภาวะดื้ออินซูลินจะสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยไม่มีอาการ (asymptomatic atherosclerosis) และโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (coronary artery disease) ระดับอินซูลินในเลือดหลังอดอาหารเป็นตัวพยากรณ์อิสระของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแม้ในคนที่ไม่เป็นเบาหวาน ข้อมูลจาก meta-analysis ที่รวบรวมการศึกษา 65 การศึกษาแสดงให้เห็นว่าภาวะ IR ที่ประเมินโดยการวัด HOMA เป็นตัวพยากรณ์ที่สำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเมื่อเทียบกับระดับอินซูลินในเลือดหลังอดอาหารหรือระดับน้ำตาลในเลือด ภาวะ IR ทำให้เกิด atherogenesis และการเกิด plaque โดยการเปลี่ยนแปลงของ lipid metabolism, low grade inflammation เป็นกลไกหลักในการเกิด atherosclerotic coronaropathy⁽¹⁵⁾ การมีไขมันในช่องท้องเพิ่มขึ้นทำให้มีกรดไขมันอิสระ (free fatty acids:FFA) ใน portal circulation ส่งไปยังตับ ส่งเสริมภาวะ IR และการสะสมของไขมันจะกระตุ้นให้ตับสร้าง very low-density cholesterol (VLDL) เกิดภาวะ hypertriglyceridemia ตัว triglycerides ที่เพิ่มขึ้นจะเปลี่ยนไปเป็น low-density cholesterol (LDL) และเกิด hepatic lipase-mediated hydrolysis ทำให้เกิด dense low-density cholesterol particles (dLDL) ซึ่งเกิด oxidize ได้ง่ายกว่า LDL มีความสามารถสูงที่จะเข้าไปในหลอดเลือดแดงและเกิด atherogenic ได้มากกว่า ดังนั้น IR จึงทำให้เกิด atherogenic dyslipidemia⁽¹⁷⁾

ภาวะ IR ร่วมกับการมี FFA ใน portal blood flow เพิ่มขึ้น และการมี insulin sensitivity ต่ำลงต่าง ๆ ลดลงส่งเสริมให้เกิด gluconeogenesis และน้ำตาลในเลือดสูง เบต้าเซลล์ที่ตับอ่อนตอบสนองโดยการสร้างอินซูลินเพิ่มขึ้น เกิดภาวะ hyperinsulinemia ในที่สุดการกระตุ้นอย่างต่อเนื่องทำให้เกิด hypertrophy, endoplasmic reticulum stress, proptosis และการตายของเซลล์เหล่านี้ทำให้เกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2

การบริโภคอาหารมากกว่าการใช้พลังงานทำให้เซลล์ไขมันโตขึ้น เกิดการขาดเลือด ทำให้เกิด oxidative stress มีการเพิ่มขึ้นของ TNF และ leptin และมีการลดลงของ anti-inflammatory factors เช่น IL-10 และ adiponectin ทำให้มี macrophages และ T lymphocytes (ส่วนใหญ่เป็น Th1 and CD8+) มีการเพิ่ม macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage migration inhibitory factor (MIF-1) and chemokine CCL5 ทำให้เกิด IR ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ และใน macrophages เกิด mitochondrial dysfunction และเพิ่ม oxygen reactive species, inflammasome NLRP3 และ IL-1 β ⁽¹⁸⁾ ตัว macrophages ทำให้เกิด atherosclerosis ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงกระตุ้น monocyte ให้เคลื่อนตัวและไปติดที่ intima ทำให้เกิด hyperplasia ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ macrophages ที่มีภาวะ IR จะตายได้ง่ายใน atherosclerotic plaques ทำให้เกิด plaque necrosis และ rupture และ thrombosis ทำให้เกิด MI และ stroke ตามมา⁽¹⁹⁾

ภาวะ endothelial dysfunction มีความสัมพันธ์อย่างมากกับภาวะ IR โดย hyperglycemia และ IR ทำให้เกิด leukocyte adherence มีการสร้าง superoxide และการทำงานของ endothelial เปลี่ยนแปลงไป โดยผ่านทางการยับยั้งการสร้างของ nitric oxide การเพิ่ม adhesion molecule type 1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), endothelin, E-selectin expression, angiotensin II และ plasminogen activator inhibition⁽²⁰⁾ ภาวะ IR และ hyperglycemia เพิ่มการสร้าง thrombus และเกิด platelet aggregation ร่วมกับ impaired fibrinolysis โดยการเพิ่มขึ้นของ plasminogen activator inhibitor type 1 ดังนั้นคนที่มีภาวะ metabolic syndrome จะมีแนวโน้มที่จะสร้าง thrombus และต่อต้านการเกิด fibrinolysis⁽²¹⁾ ความดันโลหิตสูงสัมพันธ์กับ metabolic syndrome อย่างมาก⁽²²⁾ ภาวะ hyperinsulinemia จะลดการขับออกของโซเดียม ทำให้เกิดการคั่งของโซเดียม เพิ่มปริมาณน้ำในหลอดเลือด damaging vascular และ cardiac relaxation⁽²³⁾ เนื้อเยื่อไขมันที่เกิดการอักเสบจะไปกระตุ้น angiotensin-aldosterone system⁽²⁴⁾ SNS ก็ถูกกระตุ้นโดยการเพิ่มขึ้นของ leptin⁽²⁵⁾ ซึ่งในระยะยาวจะลด natriuresis และ nitric oxide ทำให้ปริมาณน้ำในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น เพิ่ม peripheral vascular resistance ในระยะยาวอาจเกิดกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว (left ventricular concentric hypertrophy), การคลายตัวของหัวใจผิดปกติ (diastolic dysfunction) หรือโรคหัวใจและหลอดเลือดได้⁽²²⁾

ในปัจจุบันใช้ Harmonization criteria ซึ่งเป็นการตกลงร่วมกันระหว่าง 6 สมาคมคือ International Diabetes Federation; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity ในการวินิจฉัยโรค metabolic syndrome โดยใช้เกณฑ์ 3 ใน 5 ข้อต่อไปนี้⁽¹⁴⁾

1. มีภาวะอ้วนลงพุง (รอบเอว >90 ซม. ในผู้ชาย หรือ >80 ซม. ในผู้หญิงชาวเอเชีย)
2. ไขมัน triglyceride >150 มก./ดล. หรือกินยารักษาภาวะนี้
3. HDL-C <40 มก./ดล. ในผู้ชาย หรือ $\leq$ 50 มก./ดล. ในผู้หญิง หรือกินยารักษาภาวะนี้
4. ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร $\geq$ 100 มก./ดล. หรือเป็นโรคเบาหวาน

5. ความดันโลหิต $\geq 130/85$ หรือเป็นโรคความดันโลหิตสูง

Sperling LS⁽²⁶⁾ และคณะได้แบ่งภาวะ metabolic syndrome เป็น 4 ระยะ

- ระยะแรกคือการมีปัจจัยเสี่ยงเช่น น้ำหนักเกิน กิจกรรมทางกายน้อย มีประวัติครอบครัวเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ความดันโลหิตสูงหรือเสียชีวิตก่อนวัยอันควรเนื่องจาก MI (stage A)
- ถ้าไม่มีการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมที่เหมาะสม จะเกิดองค์ประกอบของ metabolic syndrome ขึ้น 1-2 ข้อ (stage B)
- พอมีครบ 3 ข้อก็จะวินิจฉัยได้ว่าเป็น metabolic syndrome (stage C)
- สุดท้ายเกิด target organ damage เช่นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคอ้วนอันตราย ตับอักเสบจากไขมันติดตับ โรคหลอดเลือดหัวใจขณะหลับ ไตเสื่อม/ไตวายและโรคหัวใจและหลอดเลือด (stage D)

ความสำคัญของภาวะ metabolic syndrome คือการตระหนักว่ามีความผิดปกติเหล่านี้อยู่ร่วมกัน และมันทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁽¹³⁾

5. ความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนที่มีโรคความดันโลหิตสูงจากความอ้วน

โรคความดันโลหิตสูงที่เกิดจากภาวะอ้วนเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง หัวใจวาย และไตวาย แม้ว่าความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในคนอ้วนมักเกิดจากโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน แต่มีหลักฐานว่าความอ้วนทำให้ความเสี่ยงในระยะยาวของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น⁽⁸⁾ และถ้ามีความทนต่อน้ำตาลแย่ลง (carbohydrate intolerance) ความเสี่ยงก็จะสูงขึ้นไปอีก⁽¹³⁾

6. การรักษาโรคความดันโลหิตสูงจากความอ้วน⁽⁹⁾

6.1 การลดน้ำหนัก

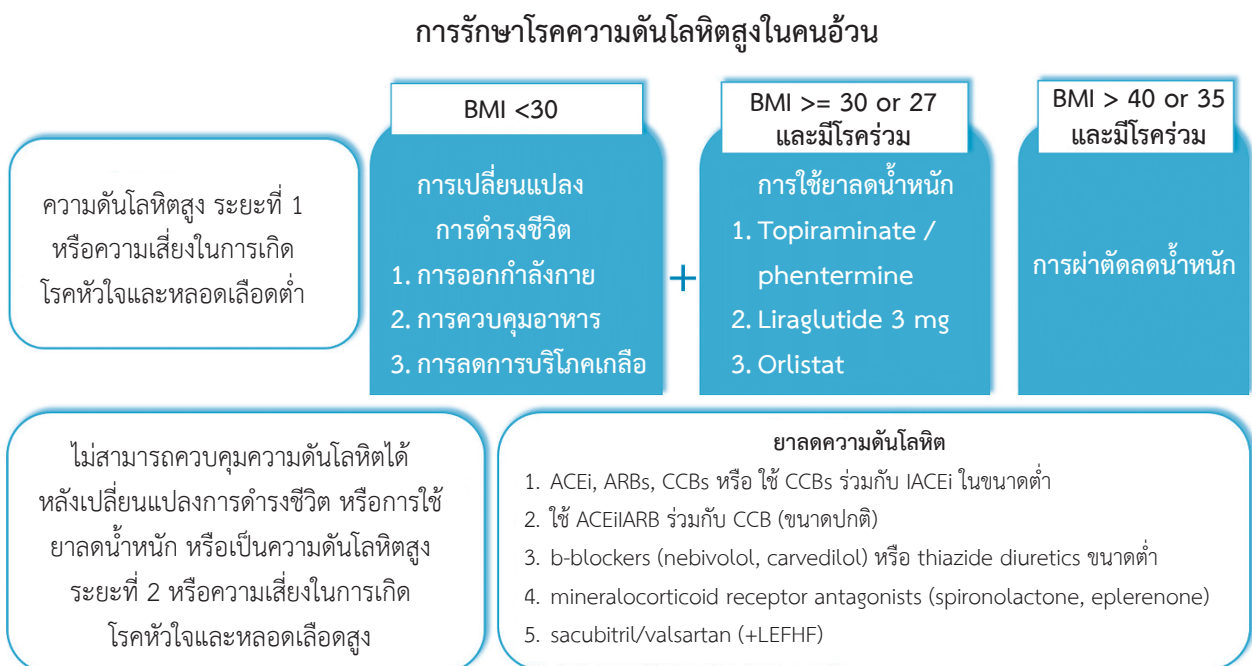
แม้ว่าการมีไขมันส่วนเกินจะทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นในคนบางกลุ่ม การลดน้ำหนักเพื่อลดความดันโลหิตในคนกลุ่มนี้ก็ได้ผลไม่ด้นักจากการศึกษาก่อนหน้านี้ การลดน้ำหนักทำได้โดยการเปลี่ยนแปลงการดำรงชีวิตอันประกอบไปด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การลดพลังงานที่บริโภค และการเพิ่มกิจกรรมทางกาย⁽²⁷⁾ และคนอ้วนที่มีความดันโลหิตสูงมักจะได้รับคำแนะนำให้มีการเปลี่ยนแปลงการดำรงชีวิตแบบนี้ แต่ก็ลดน้ำหนักได้ไม่มาก และคนส่วนใหญ่จะมีน้ำหนักเพิ่มขึ้นภายในไม่กี่เดือนถึงไม่กี่ปี⁽²⁸⁾ ข้อมูลของความดันโลหิตที่ลดลงจากการลดน้ำหนักมาจากการศึกษาในระยะสั้น นอกจากนั้นผลของการลดน้ำหนักต่อ neurohumoral activity อาจได้ผลมากที่สุดในช่วงที่น้ำหนักกำลังลดลง และผลจะลดลงเมื่อน้ำหนักคงที่⁽²⁷⁾

อย่างไรก็ตามการลดน้ำหนักจะมีผลดีต่อปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จึงยังต้องแนะนำให้คนอ้วนที่มีความดันโลหิตสูงลดน้ำหนัก โดยการกระตุ้นให้เกิดแรงบันดาลใจ ให้ความรู้และการแนะนำสั่งสอนโดยการวางแผนร่วมกับผู้ป่วยและครอบครัวหรือคนใกล้ชิดของเขา โดยดูจากสุขภาพของผู้ป่วย เป้าหมายและปัญหาของผู้ป่วยเป็นหลัก การจะลดน้ำหนักอย่างยั่งยืนได้ต้องอาศัยความร่วมมือกันของนักโภชนาการ/นักกำหนดอาหาร พยาบาล แพทย์ จิตแพทย์/นักจิตวิทยาและนักกิจกรรมบำบัด/นักกายภาพบำบัด โดยมีเป้าหมายเบื้องต้น

ในการลดน้ำหนักลง 10% ของน้ำหนักตัว โดยการลดพลังงานที่บริโภค จำกัดการกินเกลือ/โซเดียม การเพิ่มการกินโพแทสเซียมและแมกนีเซียม โดยการเพิ่มการบริโภคผัก ผลไม้ การเพิ่มกิจกรรมทางกาย และการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณเล็กน้อย⁽¹³⁾

การออกกำลังกายโดยไม่ควบคุมอาหารจะลดน้ำหนักได้ไม่มาก แต่การออกกำลังกายช่วยลดความดันโลหิตได้โดยไปลดการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ SNS⁽²⁹⁾ คนอ้วนบริโภคเกลือมากกว่าคนผอมประมาณ 40% การจำกัดเกลือนอกจากช่วยลดความดันโลหิต ยังช่วยให้ตอบสนองต่อยาลดความดันโลหิตได้ดีขึ้นด้วย

ยาลดน้ำหนักที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้มีหลายตัว บางตัวใช้ได้ในประเทศสหรัฐอเมริกา (ดังตารางที่ 4) แต่ไม่สามารถใช้ได้ในยุโรป เช่น ในประเทศสหรัฐอเมริกาสามารถใช้ยา phentermine, orlistat, naltrexone/bupropion, phentermine/topiramate, และ liraglutide 3 มก. ลดน้ำหนักได้ แต่ในยุโรปใช้ได้เฉพาะ orlistat, naltrexone/bupropion และ liraglutide 3 มก. (ตารางที่ 3)^(13, 30) ซึ่งยาลดน้ำหนักบางตัวก็มีผลต่อความดันโลหิตโดยผ่านการลดน้ำหนัก แต่บางตัวก็มีผลโดยตรงต่อความดันโลหิต ข้อมูลจาก Cochrane meta-analysis ของ Siebenhofer A และคณะ⁽³¹⁾ ประเมินผลของยาลดน้ำหนักแต่ละตัวต่อความดันโลหิตในคนอ้วนที่มีความดันโลหิตสูง พบว่า orlistat และ phentermine/topiramate ลดความดันโลหิตได้ แต่ phentermine/topiramate ลดความดันโลหิตได้มากกว่า⁽³²⁾ แต่การศึกษานี้ไม่รวมการศึกษาของยา liraglutide หรือ naltrexone/bupropion ในคนที่มีความดันโลหิตสูง ยังต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป อย่างไรก็ตามการศึกษาของ Pi-Sunyer X⁽³³⁾ ที่ใช้ liraglutide พบว่าช่วยลดความดันโลหิตได้เล็กน้อย แต่การศึกษาของ Apovian CM และคณะ⁽³⁴⁾ ที่ศึกษาผลของ naltrexone SR/bupropion SR ไม่พบว่าช่วยลดน้ำหนักและอาจเพิ่มความดันโลหิตได้เล็กน้อยโดยผ่านทาง monoamine uptake inhibition จาก bupropion ดังนั้นยาลดน้ำหนักที่ควรใช้ในคนอ้วนที่มีความดันโลหิตสูงจึงมี 3 ตัวคือ phentermine/topiramate, orlistat และ liraglutide (ดังรูปที่ 2)⁽⁹⁾



รูปที่ 2 การรักษาความดันโลหิตสูงในคนอ้วน⁽⁹⁾

ตารางที่ 3 การเปลี่ยนแปลงการดำรงชีวิต⁽¹³⁾

วิธีการ	ทำได้โดย
การบริโภคอาหารพลังงานต่ำ	ลดพลังงานที่บริโภค 500-1000 กิโลแคลอรี/วัน โดยจะเป็นอาหารประเภทใดขึ้นกับแพทย์และผู้ป่วยตกลงกัน การกินแบบ DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ซึ่งก็คือการกินผัก ผลไม้ นม/ผลิตภัณฑ์จากนมที่มีไขมันต่ำ ลดอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวสูง (จะได้แคลเซียม แมกนีเซียม โพแทสเซียม และใยอาหารสูง)
การจำกัดการบริโภคเกลือ/ โซเดียม	กินโซเดียมไม่เกิน 2.3 กรัมหรือกินเกลือไม่เกิน 6 กรัมต่อวัน โดยการลดการบริโภคอาหารสำเร็จรูป เกลือ น้ำจิ้ม หรือเครื่องจิ้มต่าง ๆ
กิจกรรมทางกาย	ออกกำลังกายอย่างน้อย 30 นาทีต่อวัน 5 วันต่อสัปดาห์ด้วยความรุนแรงปานกลาง
การดื่มแอลกอฮอล์ปริมาณเล็กน้อย	คือไม่เกิน 2 แก้วในผู้ชาย หรือ 1 แก้วในผู้หญิง (โดย 1 แก้วจะมีปริมาณแอลกอฮอล์ 14 กรัม ได้แก่ วิสกี้ 30 มล. เบียร์ 360 มล. หรือไวน์ 150 มล.)

ตารางที่ 4 ยาลดน้ำหนัก^(13, 30)

ชื่อยา	กลุ่มยา	กลไกการออกฤทธิ์	ขนาดที่ใช้
Orlistat	Lipase inhibitor	ลดการดูดซึมไขมันจากอาหาร	120 มก. กิน 3 มื้อพร้อมอาหารหรือไม่เกิน 1 ชม. หลังอาหาร
Phentermine/ Topiramate	Sympathomimetic/ anticonvulsant	ลดความอยากอาหาร เพิ่มการเผาผลาญพลังงาน	3.75/23 มก. P/TER (ขนาดเริ่มต้น) 7.5 /46 มก. P/TER (ขนาดกลาง) 15/92 มก. P/TER (ขนาดสูง) วันละ 1 ครั้ง
Bupropion/ Naltrexone	Antidepressant/ opioid antagonist	ลดความอยากอาหาร เพิ่มการเผาผลาญพลังงาน	32 มก./360 มก. 2 เม็ดวันละ 4 ครั้ง (ขนาดสูง)
Liraglutide	GLP-1RA	ลดความอยากอาหาร	ฉีดเข้าชั้นไขมัน 3.0 มก. วันละ 1 ครั้ง

ตารางที่ 5 ยาลดความดันโลหิตในคนอ้วนที่มีความดันโลหิตสูง⁽¹³⁾

ยา	คำแนะนำ
Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibition	ควรใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors และ ARBs เนื่องจากมีผลดีทาง metabolic และไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว
Calcium channel blockers	ไม่มีผลทาง metabolic
Alpha adrenergic blockers	มีผลดีทาง metabolic แต่ไม่แนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกเพราะอาจสัมพันธ์กับการเกิด congestive heart failure
Diuretics	เป็นส่วนประกอบที่สำคัญในการรักษาแต่ถ้าใช้ยา thiazide ควรใช้ในขนาดต่ำเพราะมีผลเสียทาง metabolic โดยไปเพิ่มภาวะดื้ออินซูลินและทำให้ไขมันในเลือดสูงได้ โดยทั่วไปมักใช้ร่วมกับ ARB หรือ ACE inhibitors
Beta-adrenergic blockers	ไม่ควรใช้ลดความดันโลหิต ยกเว้นมีข้อบ่งชี้อื่น ๆ เช่น postmyocardial infarction หรือ congestive heart failure เพราะมันเพิ่มภาวะดื้ออินซูลิน ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น เพิ่มโอกาสเกิดโรคเบาหวาน แต่ยาในกลุ่ม vasodilating beta blockers ไม่เพิ่มภาวะดื้ออินซูลิน

การผ่าตัดลดน้ำหนัก (bariatric surgery) จะช่วยลดน้ำหนักได้มากแค่ไหนขึ้นกับชนิดของการผ่าตัด ข้อมูลจาก meta-analysis ของ Ricci C และคณะ⁽³⁵⁾ พบว่าการผ่าตัดจะช่วยโอกาสเกิดโรคความดันโลหิตสูง และลดความดันโลหิตได้แต่ต้องลดน้ำหนักได้มาก⁽³⁶⁾

6.2 ยาลดความดันโลหิต

เป้าหมายของความดันโลหิตคือ <140/90 มม.ปรอท⁽¹³⁾ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงการดำรงชีวิต เพื่อลดน้ำหนักในคนอ้วนมักจะลดน้ำหนักได้ไม่ยั่งยืน ในที่สุดคนอ้วนที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงจะต้องใช้ยาลดความดันโลหิตร่วมด้วย โดยมีเป้าหมายหลักคือลดความดันโดยไม่ทำให้ภาวะอ้วนหรือปัจจัยอื่นทาง metabolic แย่ลง (ดังรูปที่ 2)⁽⁹⁾ แนวทางการรักษาในปัจจุบันแนะนำให้คนที่มีความดันโลหิตสูงใช้ยาลดความดันกลุ่ม angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin receptor blockers (ARBs) หรือ long-acting calcium channel blockers (CCBs) เป็นยาตัวแรก⁽³⁷⁾ เนื่องจากยาเหล่านี้ไม่ทำให้ glucose metabolism แย่ลงและไม่มีผลต่อน้ำหนักตัว ยาในกลุ่ม RAAS inhibition อาจมีประโยชน์ต่อ glucose metabolism แต่อาจไม่ป้องกันการเกิดโรคเบาหวาน^(38, 39)

ขณะที่ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide-like อาจทำให้ glucose metabolism แย่ลงเมื่อใช้ในขนาดสูง แต่จะมีผลในระยะยาวหรือไม่ยังไม่แน่ชัด การใช้ยาในกลุ่ม beta blockers (β -blockers) ทุกตัวทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น จึงไม่ค่อยเหมาะในคนอ้วน⁽⁴⁰⁾ ยา β -blockers กลุ่มที่มีฤทธิ์ vasodilator มีผลลดการตอบสนองต่ออินซูลินน้อยกว่า β -blockers ตัวอื่น ๆ จึงเหมาะกับคนอ้วนที่ควรได้ยา β -blockers เช่น คนที่มีภาวะ heart failure with reduced ejection fraction หรือ secondary prevention after coronary heart disease

ในคนอ้วนจะพบภาวะ resistant hypertension ได้บ่อยซึ่งการให้ยากกลุ่ม mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone จะช่วยควบคุมความดันโลหิตได้ดีขึ้น⁽⁴¹⁾ การใช้ยา neprilysin ร่วมกับ angiotensin receptor blockade เช่น sacubitril/valsartan ช่วยลดความดันโลหิตและทำให้การตอบสนองต่ออินซูลินดีขึ้น ในคนอ้วนที่มีความดันโลหิตสูง แต่ยานี้ได้รับการอนุมัติให้ใช้เฉพาะในคนที่มี heart failure with reduced ejection fraction ซึ่งการใช้ยาในคนไข้กลุ่มนี้จะช่วยลดโอกาสเกิดโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ด้วย⁽⁴²⁾

7. สรุป

โรคความดันโลหิตสูงเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงของภาวะอ้วน และภาวะอ้วนก็เป็นสาเหตุหลักของการเกิดโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่มีสาเหตุ (essential hypertension) การรักษาโรคความดันโลหิตสูงในคนอ้วนขึ้นกับการรักษาภาวะอ้วน และสาเหตุที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงขึ้น ดังนั้นการรักษาต้องมีการวางแผนให้ผู้ป่วยแต่ละคนโดยการวางแผนการปรับเปลี่ยนการดำรงชีวิต ต้องมีการคุ้ยถึงเรื่องพลังงานจากอาหารที่ควรบริโภคและการเพิ่มกิจกรรมทางกายเพื่อเพิ่มการเผาผลาญพลังงาน ด้านการบริโภคอาหารต้องอาศัยการให้คำปรึกษาที่เหมาะสม การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและอาจต้องให้ยาเพื่อลดความอยากอาหาร ส่วนการออกกำลังกายเป็นสิ่งที่จะต้องทำควบคู่ไปด้วย เพราะเมื่อเราบริโภคอาหารลดลง การเผาผลาญพลังงานจะลดลงไปด้วย การออกกำลังกายจะช่วยเพิ่มการเผาผลาญพลังงาน และการใช้ยาลดความดันโลหิตที่เหมาะสมที่ไม่ทำให้ภาวะอ้วนหรือ metabolic syndrome แย่ลง⁽¹³⁾

เอกสารอ้างอิง

1. The Western Pacific Region WHO, International Associates for the study of obesity, International Obesity Task Force. The Asia-Pacific Perspective: redefining obesity and its treatment. Melbourne: Health Communications Australia, 2000.
2. วิชัย เอกพลากร (บก.). (2557) รายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 5 พ.ศ. 2557. นนทบุรี:สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข.
3. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the study of obesity. NIH Publication no. 00-4084.
4. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, Jr., Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension. The Framingham study. Ann Intern Med. 1967;67(1):48-59.
5. Okosun IS, Prewitt TE, Cooper RS. Abdominal obesity in the United States: prevalence and attributable risk of hypertension. J Hum Hypertens. 1999;13(7):425-30.
6. Seven E, Thuesen BH, Linneberg A, Jeppesen JL. Abdominal Adiposity Distribution Quantified by Ultrasound Imaging and Incident Hypertension in a General Population. Hypertension. 2016;68(5):1115-22.
7. Kotsis V, Stabouli S, Bouldin M, Low A, Tzouanidis S, Zakopoulos N. Impact of obesity on 24-hour ambulatory blood pressure and hypertension. Hypertension. 2005;45(4):602-7.

8. Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, et al. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013;15(1):14-33.
9. Kotsis V, Jordan J, Micic D, Finer N, Leitner DR, Toplak H, et al. Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity: part A: mechanisms of obesity induced hypertension, diabetes and dyslipidemia and practice guidelines for treatment. *J Hypertens*. 2018;36(7):1427-40.
10. Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 1995;25(4 Pt 1):560-3.
11. Chrysant SG. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2019;21(5):555-9.
12. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):385-90.
13. Landsberg L. Obesity. In: Bakris GL and Sorrentino MJ. *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 3 rd Ed. Philadelphia: Elsevier, Inc. 2018;p.328-34.
14. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
15. Gonzalez-Chavez A, Chavez-Fernandez JA, Elizondo-Argueta S, Gonzalez-Tapia A, Leon-Pedroza JI, Ochoa C. Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease: A Health Challenge. *Arch Med Res*. 2018;49(8):516-21.
16. Laakso M. Is Insulin Resistance a Feature of or a Primary Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Curr Diab Rep*. 2015;15(12):105.
17. Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, Isenovic ER, Mikhailidis DP, Rizzo M. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients*. 2013;5(3):928-48.
18. Aroor AR, McKarns S, Demarco VG, Jia G, Sowers JR. Maladaptive immune and inflammatory pathways lead to cardiovascular insulin resistance. *Metabolism*. 2013;62(11):1543-52.
19. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(5):293-302.
20. Morelli NR, Scavuzzi BM, Miglioranza L, Lozovoy MAB, Simao ANC, Dichi I. Metabolic syndrome components are associated with oxidative stress in overweight and obese patients. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(3):309-18.
21. Stegenga ME, van der Crabben SN, Levi M, de Vos AF, Tanck MW, Sauerwein HP, et al. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. *Diabetes*. 2006;55(6):1807-12.
22. Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007-2014. *Int J Cardiol*. 2018;259:216-9.

23. DeMarco VG, Aroor AR, Sowers JR. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(6):364-76.
24. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35(6):807-25.
25. Cabandugama PK, Gardner MJ, Sowers JR. The Renin Angiotensin Aldosterone System in Obesity and Hypertension: Roles in the Cardiorenal Metabolic Syndrome. *Med Clin North Am.* 2017;101(1):129-37.
26. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Despres JP, Ndumele CE, et al. The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):1050-67.
27. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension.* 2012;60(3):653-8.
28. Stevens VJ, Obarzanek E, Cook NR, Lee IM, Appel LJ, Smith West D, et al. Long-term weight loss and changes in blood pressure: results of the Trials of Hypertension Prevention, phase II. *Ann Intern Med.* 2001;134(1):1-11.
29. Jennings G, Nelson L, Nestel P, Esler M, Korner P, Burton D, et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity. *Circulation.* 1986;73(1):30-40.
30. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):342-62.
31. Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Berghold A, Posch N, Meschik J, et al. Long-term effects of weight-reducing drugs in people with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD007654.
32. Jordan J, Astrup A, Engeli S, Narkiewicz K, Day WW, Finer N. Cardiovascular effects of phentermine and topiramate: a new drug combination for the treatment of obesity. *J Hypertens.* 2014;32(6):1178-88.
33. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med.* 2015;373(1):11-22.
34. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):935-43.
35. Ricci C, Gaeta M, Rausa E, Asti E, Bandera F, Bonavina L. Long-term effects of bariatric surgery on type II diabetes, hypertension and hyperlipidemia: a meta-analysis and meta-regression study with 5-year follow-up. *Obes Surg.* 2015;25(3):397-405.
36. Sjostrom CD, Lystig T, Lindroos AK. Impact of weight change, secular trends and ageing on cardiovascular risk factors: 10-year experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(11):1413-20.
37. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
38. Group NS, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauer B, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2010;362(16):1477-90.

39. Investigators DT, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551-62.
40. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension*. 2001;37(2):250-4.
41. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015;386(10008):2059-68.
42. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(5):333-40.

บทที่ 40

Cerebrovascular disease

รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) แพทย์หญิงอรอุมา ชูติเนตร
ศาสตราจารย์แพทย์หญิงนิจศรี ชาญนรงค์

1. บทนำ (Introduction)
2. คำจำกัดความใหม่ของโรคหลอดเลือดสมอง (A new definition of stroke)
3. ระบาดวิทยาของโรคหลอดเลือดสมอง (Brief overview of stroke epidemiology)
4. การรักษาความดันโลหิตสูงในโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน (Treatment of acute ischemic stroke)
5. การรักษาความดันโลหิตสูงในโรคหลอดเลือดสมองระยะเรื้อรัง (Treatment of chronic stroke)
6. การรักษาความดันโลหิตสูงเพื่อป้องกันการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม
7. สรุป

1. บทนำ (Introduction)

โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease) เป็นโรคที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ ทำให้เกิดภาวะทุพพลภาพ และเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิต จากรายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทยล่าสุดปี พ.ศ. 2557 ซึ่งจัดทำโดยสำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ พบว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับที่ 1 ของหญิงไทยและชายไทย และยังเป็นสาเหตุของการสูญเสียปีสุขภาวะ (disability adjusted life years, DALYs) ของหญิงไทยและชายไทยที่อายุ 60 ปีขึ้นไปด้วย ดังนั้นการวินิจฉัยร่วมกับการรักษาที่เหมาะสมและทันทั่วถึงและการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำจึงเป็นสิ่งสำคัญที่จะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

2. คำจำกัดความใหม่ของโรคหลอดเลือดสมอง (A new definition of stroke)

โดยทั่วไปคำจำกัดความของ “stroke” (โรคหลอดเลือดสมอง) จะบ่งบอกถึงอาการและอาการแสดง ความผิดปกติทางระบบประสาทและระยะเวลาที่เกี่ยวข้อง ที่ผ่านมา “stroke” จะหมายถึงการมีอาการและอาการแสดงของความผิดปกติทางระบบประสาทเฉพาะที่ซึ่งเกิดจากหลอดเลือดสมองและความผิดปกตินั้นเป็นอยู่นานเกิน 24 ชั่วโมง ในขณะที่ “transient ischemic attack” (TIA) (โรคสมองขาดเลือดแบบชั่วคราว) จะหมายถึงมีอาการและอาการแสดงของความผิดปกติทางระบบประสาทเฉพาะที่ ซึ่งเกิดจากหลอดเลือดสมอง และความผิดปกตินั้นเป็นแบบชั่วคราว ไม่เกิน 24 ชั่วโมง⁽¹⁾ ในปี พ.ศ. 2552 สมาคมโรคหลอดเลือดสมองแห่งประเทศไทยได้กำหนดคำจำกัดความของโรคสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวขึ้นมาใหม่ คือ ความผิดปกติทางระบบประสาทที่เกิดชั่วคราวซึ่งเกิดได้จากความผิดปกติของสมองเฉพาะที่หรือไขสันหลัง หรือ retina ischemia ซึ่งต้องไม่มีเนื้อสมอง ไขสันหลัง หรือ retina ตายอย่างเฉียบพลันจากการขาดเลือด (acute infarction)⁽²⁾ คำจำกัดความของโรคหลอดเลือดสมองและโรคสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวจะไม่ได้บอกถึงกลไกหรือสาเหตุการเกิดโรค ซึ่งกลไกหรือสาเหตุการเกิดโรคจะเป็นส่วนสำคัญของการรักษาโดยเฉพาะอย่างยิ่งการป้องกันไม่ให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคสมองขาดเลือดซ้ำ⁽³⁾

ในปี พ.ศ.2556 สมาคมโรคหลอดเลือดสมองแห่งประเทศไทยได้กำหนดคำจำกัดความของโรคหลอดเลือดสมอง (Stroke) ขึ้นมาใหม่ ซึ่งบางคำจำกัดความจะต้องใช้การตรวจทางพยาธิวิทยาและภาพรังสีวิทยาทางระบบประสาทร่วมด้วย นอกจากนี้ยังมีกรกล่าวถึงกลุ่มโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่แสดงอาการ (silent) แต่พบความผิดปกติจากการตรวจทางพยาธิวิทยา หรือภาพรังสีวิทยาทางระบบประสาท⁽⁴⁾ คำจำกัดความที่กำหนดขึ้นใหม่ เช่น

CNS infarction คือ การที่เนื้อสมอง ไขสันหลัง หรือเซลล์เรตินาตายซึ่งเป็นผลจากการขาดเลือด โดยขึ้นกับ

1. ลักษณะทางพยาธิ ภาพรังสีวิทยา หรือหลักฐานอื่นๆ ที่แสดงว่า เนื้อสมอง ไขสันหลังหรือเซลล์เรตินาได้รับความเสียหายจากการขาดเลือด ตามการกระจายของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยง
2. มีอาการที่แสดงว่าสมอง ไขสันหลังหรือเรตินามีการขาดเลือด โดยอาการเป็นอยู่นานตั้งแต่ 24 ชั่วโมงขึ้นไปหรือจนกระทั่งเสียชีวิต โดยได้ตัดสาเหตุอื่นๆ ออกไปแล้ว

Ischemic stroke คือ ความผิดปกติทางระบบประสาท ซึ่งเกิดจากสมอง ไขสันหลัง หรือเรตินา มีการขาดเลือดเฉพาะที่

Silent CNS infarction คือ ภาพทางรังสีวิทยา หรือลักษณะทางพยาธิวิทยา มีหลักฐานของ CNS infarction โดยที่ไม่มีประวัติความผิดปกติทางระบบประสาทแบบเฉียบพลันที่เข้าได้กับรอยโรค

Intracerebral hemorrhage คือ การพบเลือดออกเฉพาะที่ในบริเวณเนื้อสมองหรือโพรงสมอง (ventricular system) ซึ่งไม่ได้เกิดจากอุบัติเหตุ (นับรวมการมีเลือดออกในเนื้อสมองตามหลังการเกิดสมองขาดเลือดด้วย)

Stroke caused by intracerebral hemorrhage คือ การมีความผิดปกติทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นผลจากการเกิดเลือดออกเฉพาะที่ในบริเวณเนื้อสมองหรือโพรงสมอง ซึ่งไม่ได้เกิดจากอุบัติเหตุ

Silent cerebral hemorrhage คือ การพบว่ามีส่วนประกอบของเลือดอยู่เฉพาะที่ในบริเวณเนื้อสมองบริเวณใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid) หรือโพรงสมอง จากภาพรังสีวิทยาหรือการตรวจทางพยาธิวิทยาของระบบประสาทซึ่งไม่ได้เกิดจากอุบัติเหตุ และไม่มีประวัติว่าเคยมีความผิดปกติทางระบบประสาทที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งอธิบายตามรอยโรคที่พบได้มาก่อน

Subarachnoid hemorrhage คือ การมีเลือดออกบริเวณใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (บริเวณระหว่างเยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid) กับเยื่อหุ้มสมองชั้นใน (pia mater)) ของสมองและไขสันหลัง

Stroke caused by Subarachnoid hemorrhage คือ การมีความผิดปกติทางระบบประสาทและ/หรืออาการปวดศีรษะที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งเป็นผลจากการมีเลือดออกบริเวณใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (บริเวณระหว่างเยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid) กับเยื่อหุ้มสมองชั้นใน (pia mater)) ของสมองและไขสันหลัง ซึ่งไม่ได้เกิดจากอุบัติเหตุ

3. ระบาดวิทยาของโรคหลอดเลือดสมอง (Brief overview of stroke epidemiology)

จากรายงานการศึกษาภาระโรคของโลกในปี ค.ศ.2019 (the Global Burden of Disease Study 2019, GBD 2019) ใน 369 โรคและการบาดเจ็บจาก 204 ประเทศ พบว่าถ้ารวมทุกกลุ่มอายุ โรคหลอดเลือดสมองทำให้เกิดการสูญเสียปีสุขภาวะ (disability-adjusted life years; DALYs) มากเป็นอันดับที่ 3 รองจากความผิดปกติของทารกแรกเกิดและโรคหลอดเลือดหัวใจ แต่ถ้าดูในประชากรที่อายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป พบว่าโรคหลอดเลือดสมองจะทำให้เกิดการสูญเสียปีสุขภาวะมากเป็นอันดับ 2 รองจากโรคหลอดเลือดหัวใจ⁽⁵⁾ และจากการศึกษาปัจจัยเสี่ยง 87 อย่างใน 204 ประเทศที่มีผลต่อภาระโรค พบว่าการมีปัจจัยเสี่ยงเป็นความดันโลหิตซิสโตลิกที่สูงจะทำให้เกิดการสูญเสียปีสุขภาวะมากเป็นอันดับที่ 1 ทั้งในประชากรทุกกลุ่มอายุและในกลุ่มประชากรที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไป⁽⁵⁾

สำหรับในประเทศไทยจากรายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทย ปี พ.ศ.2557 ซึ่งจัดทำโดยสำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ กระทรวงสาธารณสุข พบว่าโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุการเสียชีวิต อันดับที่ 1 ของหญิงไทยและชายไทย และยังเป็นสาเหตุของการสูญเสียปีสุขภาวะ (DALYs) ของหญิงไทยและชายไทยที่อายุ 60 ปีขึ้นไปด้วย นอกจากนี้จากสถิติสาธารณสุข พ.ศ.2561 ของกองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุขพบว่าอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยยังเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ จากอัตราตาย 38.7 ต่อประชากร 100,000 คน ในปีพ.ศ.2557 เพิ่มขึ้นเป็น 47.1 ต่อประชากร 100,000 คน ในปีพ.ศ.2561

ในส่วนของการปัจจัยเสี่ยงกับการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง จากการศึกษ INTERSTROKE Study ซึ่งเป็นการศึกษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ทั้งโรคสมองขาดเลือดและโรคเลือดออกในสมองใน 22 ประเทศ แบบ case-control ระหว่างปี พ.ศ.2550-2553 พบว่าผู้ที่มีความดันโลหิตสูงมีโอกาสเกิดโรคสมองขาดเลือดมากกว่าผู้ที่ไม่มีความดันโลหิตสูงถึง 3 เท่า และมีโอกาสเกิดโรคเลือดออกในสมองมากกว่าผู้ที่ไม่มีความดันโลหิตสูงถึง 9 เท่า⁽⁶⁾

นอกจากนี้จากรายงานการศึกษาปัจจัยเสี่ยงและภาระโรคของโรคหลอดเลือดสมองยังพบว่า 90% ของการเกิดภาระโรคของโรคหลอดเลือดสมองมาจากปัจจัยเสี่ยงที่สามารถแก้ไขได้ พบว่าความดันโลหิตซิสโตลิกที่สูงเป็นปัจจัยเสี่ยงอันดับที่ 1 ของทั่วโลกและเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ที่ทำให้เกิดการสูญเสียปีสุขภาวะ (DALYs) จากโรคหลอดเลือดสมองมากที่สุดทั้งเพศชายและเพศหญิง⁽⁷⁾

สำหรับประเทศไทยจากการศึกษาส่วนใหญ่พบว่า ความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่พบได้บ่อยที่สุดในโรคหลอดเลือดสมอง⁽⁸⁾ จากการศึกษ Quality of Acute Ischemic Stroke care in Thailand ซึ่งเป็นการศึกษาสหสถาบัน พบว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดมีความดันโลหิตสูง 53%⁽⁹⁾ การศึกษา The i-STROKE Study เพื่อการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทย ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลังแบบตัดขวางโดยการสังเกตแบบสหสถาบันในผู้ที่เป็โรคหลอดเลือดสมองภายใน 120 วัน ระหว่างปี พ.ศ. 2553-2554 จำนวน 558 ราย พบว่ามีโรคความดันโลหิตสูงก่อนเป็นโรคหลอดเลือดสมอง 62.5% และเมื่อเป็นโรคหลอดเลือดสมองแล้วสามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ได้เพียง 49.1% (274 รายจาก 558 ราย) (เฉลี่ย 134/78 mmHg) โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทั้งหมด 73.8% (412 รายจาก 558 ราย)⁽¹⁰⁾

3.1 ความดันโลหิตสูงกับความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

จากการศึกษาไปข้างหน้าพบว่า ความดันซิสโตลิกที่ลดลงทุกๆ 10 มิลลิเมตรปรอท ลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ประมาณ 1 ใน 3 ในผู้ที่มีอายุ 60-79 ปี โดยความสัมพันธ์นี้มีจนถึงอย่างน้อยที่ความดันโลหิต 115/75 มิลลิเมตรปรอท⁽¹¹⁾ การศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุมพบว่าความดันซิสโตลิกที่ลดลง 10 มิลลิเมตรปรอท จะสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ 1 ใน 3⁽¹¹⁾

โดยความดันซิสโตลิกเป็นเป้าหมายสำคัญในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดหัวใจ เนื่องจากความดันซิสโตลิกจะเพิ่มขึ้นตามอายุ ส่วนความดันไดแอสโตลิกจะเพิ่มขึ้นจนอายุ 50 ปีแล้วจึงเริ่มลดลง ในขณะที่โรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดหัวใจยังคงเพิ่มขึ้น ดังนั้นความดันซิสโตลิกจึงเป็นเป้าหมายหลักในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองและโรคหลอดเลือดหัวใจโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50 ปี⁽¹²⁾ ความดันโลหิตที่สูงจะเพิ่มการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ 3-4 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีความดันโลหิตสูง⁽¹³⁾

4. การรักษาความดันโลหิตสูงในโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลัน (Treatment of acute ischemic stroke)

การรักษาโรคหลอดเลือดสมองในระยะเฉียบพลันเป็นสิ่งสำคัญมากทั้งในโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันและโรคเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลัน ผู้ป่วยควรได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วที่สุดเพื่อป้องกันการเกิดภาวะทุพพลภาพ การเสียชีวิตในระยะเริ่มแรก และทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น สำหรับการรักษาโรคสมองขาดเลือด

ในระยะเฉียบพลันประกอบไปด้วย การรักษาทั่วไป การรักษาเฉพาะ และการรักษาภาวะแทรกซ้อนในระยะเฉียบพลัน โดยในบทความนี้จะเน้นการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันซึ่งมีการรักษาเฉพาะในระยะเฉียบพลันได้แก่ การให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (Intravenous thrombolysis) และการใส่อุปกรณ์ผ่านหลอดเลือดเพื่อไปนำลิ่มเลือดที่อุดตันในหลอดเลือดสมองออกมา (Mechanical thrombectomy) ซึ่งจะมีการควบคุมความดันที่แตกต่างจากผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาเฉพาะ

4.1 ความดันโลหิตในโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

ตามปกติความดันโลหิตจะมีการเปลี่ยนแปลงขึ้นๆลงๆตามกิจกรรมที่ทำได้ตลอดเวลา พบว่าความดันโลหิตมีระดับสูงขึ้นได้บ่อยในภาวะสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน จากการศึกษาแบบสังเกตการณ์ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง 563,704 ราย ที่มาห้องฉุกเฉิน พบว่าในกลุ่มที่เป็นโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน 77% มีความดันโลหิตซิสโตลิกมากกว่า 139 มม.ปรอท และ 15% มีความดันโลหิตซิสโตลิกมากกว่า 184 มม.ปรอท⁽¹⁴⁾ ผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีประวัติความดันโลหิตสูงมาก่อนมักพบว่ามีระดับความดันโลหิตสูงกว่าผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดที่ไม่เคยมีประวัติความดันโลหิตสูงมาก่อน ความดันโลหิตที่สูงขึ้นในช่วงสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันจะเริ่มลดลงเองหลังจาก 90 นาทีแรกของการเกิดโรคสมองขาดเลือด⁽¹⁵⁾ พบว่าความดันโลหิตที่สูงหรือต่ำผิดปกติจะทำให้เกิดผลต่างๆตามมา เช่น ความดันโลหิตที่สูงมากๆ ทำให้เกิดภาวะ encephalopathy ภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ ไตทำงานผิดปกติ ความดันโลหิตสูงปานกลาง ทำให้การไหลเวียนของเลือด (cerebral perfusion) ในบริเวณเนื้อสมองที่ขาดเลือดดีขึ้น ส่วนความดันโลหิตที่ต่ำมากเกินไป ทำให้การไหลเวียนของเลือดไปยังอวัยวะอื่นๆลดลง กระตุ้นให้อวัยวะต่างๆเกิดการบาดเจ็บจากการขาดเลือด

ตารางที่ 1 การแบ่งชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง

การแบ่งชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง		
โรคสมองขาดเลือด (Ischemic stroke)	โรคหลอดเลือดสมองแตก (Hemorrhagic stroke)	Silent or Unexpected Stroke
1. หลอดเลือดแดงใหญ่แข็ง (large artery atherosclerosis)	1. เลือดออกในเนื้อสมอง (intraparenchymal hemorrhage)	1. Small deep infarction
2. หลอดเลือดเล็ก (small vessel disease)	2. เลือดออกในชั้นใต้เยื่อหุ้มสมองชั้นกลาง (subarachnoid hemorrhage)	2. White matter disease (leukoaraiosis)
3. ลิ่มเลือดจากหัวใจ (cardioembolic stroke)		3. Cerebral microbleeds
4. สาเหตุอื่นๆ (other determined causes)		4. Enlarged perivascular spaces
5. ไม่ทราบสาเหตุ (undetermined causes)		

ในผู้ที่มิสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันพบว่าเกิดความดันโลหิตสูงได้จากหลายสาเหตุ เช่น เคยมีความดันโลหิตสูงอยู่แล้ว มีภาวะเครียด ตำแหน่งของสมองที่ขาดเลือด เช่น บริเวณ insular cortex มีภาวะสมองบวมร่วมด้วย มีการเปลี่ยนแปลงของระบบ neuroendocrine system: renin-angiotensin axis และ กลูโคคอร์ติคอยด์⁽¹⁶⁾

4.2 การควบคุมความดันโลหิตในโรคสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลัน

4.2.1 ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการ แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่ม คือ

- ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ (Intravenous thrombolysis) ไม่ว่าจะมิแผนได้รับหรือไม่ได้รับการรักษาด้วยการใส่อุปกรณ์ผ่านหลอดเลือดเพื่อไปนำลิ่มเลือดที่อุดตันในหลอดเลือดสมองออกมา (mechanical thrombectomy)

ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้ามีความดันโลหิตสูงกว่า 185/110 มม.ปรอท ควรรีบลดความดันโลหิตอย่างเร่งด่วน โดยให้ยาลดความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำ เลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์สั้น เช่น nicardipine, labetalol สามารถเลือกใช้ยาตามตารางที่ 2 เพื่อควบคุมให้ความดันซิสโตลิก <185 มม.ปรอท และความดันไดแอสโตลิก <110 มม.ปรอท ก่อนเริ่มยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ

ภายหลังเริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ให้ติดตามวัดความดันโลหิตอย่างใกล้ชิดทุก 15 นาทีเป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นให้วัดทุก 30 นาที จนครบ 6 ชั่วโมง และทุก 1 ชั่วโมง จนครบ 24 ชั่วโมง โดยควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 180/105 มม.ปรอท อย่างน้อยตลอดช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ^(17, 18) อย่างไรก็ตามไม่แนะนำให้ลดความดันซิสโตลิกลงมาถึงระดับ 130-140 มม.ปรอท เมื่อเทียบกับ <180 มม.ปรอท ในช่วง 72 ชั่วโมงแรกหลังเกิดอาการ⁽¹⁸⁾

- ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการทำหัตถการใส่อุปกรณ์ผ่านหลอดเลือดเพื่อไปนำลิ่มเลือดที่อุดตันในหลอดเลือดสมองออกมา (Mechanical thrombectomy) ไม่ว่าจะได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำหรือไม่

ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ระหว่างและหลังทำหัตถการ mechanical thrombectomy ให้ติดตามวัดความดันโลหิตอย่างใกล้ชิดทุก 15 นาที เป็นเวลา 2 ชั่วโมง จากนั้นให้วัดทุก 30 นาที จนครบ 6 ชั่วโมง และทุก 1 ชั่วโมง จนครบ 24 ชั่วโมง ควรควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 180/105 มม.ปรอท ระหว่างการทำหัตถการและอย่างน้อยตลอดช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังทำหัตถการ^(17, 18) สามารถเลือกให้ยาลดความดันตามตารางที่ 2

สำหรับผู้ที่เปิดหลอดเลือดได้สำเร็จยังคงแนะนำให้ควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 180/105 มม.ปรอท อย่างน้อยตลอดช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังทำหัตถการ แต่ไม่แนะนำให้ลดความดันซิสโตลิกลงมาน้อยกว่า 130 มม.ปรอท ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังเปิดหลอดเลือดได้สำเร็จ โดยควรหลีกเลี่ยงความดันซิสโตลิกที่ต่ำมากเกินไป^(17, 18) นอกจากนี้ผู้เชี่ยวชาญจากสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหภาพยุโรปจำนวน 10 ใน 10 คน ยังมีความเห็นว่าในผู้ที่เปิดหลอดเลือดได้สำเร็จ (TICI grade 3) ไม่ควรกระตุ้นให้เกิดความดันโลหิตสูง⁽¹⁸⁾

- ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและไม่ได้รับการรักษาด้วยการใส่อุปกรณ์ผ่านหลอดเลือดเพื่อไปนำลิ่มเลือดที่อุดตันในหลอดเลือดสมองออกมา (mechanical thrombectomy)

ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ถ้าความดันโลหิตสูงกว่า 220/120 มม.ปรอท (หลังจากให้ผู้ป่วยพักและวัดความดันซ้ำแล้ว) โดยไม่มีโรคอื่นที่จำเป็นต้องได้รับการลดความดันโลหิตอย่างเร่งด่วนร่วมด้วย อาจลดความดันโลหิตลงร้อยละ 15 ของค่าความดันโลหิตเริ่มต้น ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดโรคสมองขาดเลือดได้ด้วยความปลอดภัย^(17, 18)

ตารางที่ 2

การเลือกใช้อายลดความดันโลหิตในผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่มีข้อบ่งชี้ในการได้รับยาละลายลิ่มเลือดหรือทำหัตถการ mechanical thrombectomy (ดัดแปลงจากคำแนะนำของสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหรัฐอเมริกา ปี ค.ศ. 2019)

คำแนะนำระดับ IIb	คุณภาพหลักฐาน C-EO
ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ของการให้ยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ แต่มีความดันโลหิตสูงกว่า 185/110 มม.ปรอท	
• Labetalol 10–20 มก.ทางหลอดเลือดดำ ในเวลา 1-2 นาที, อาจให้ซ้ำได้ 1 ครั้ง; หรือ • Nicardipine 5 มก.ต่อชม. หยดทางหลอดเลือดดำต่อเนื่อง สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้ครั้งละ 2.5 มก.ต่อชม. ทุก ๆ 5-15 นาที, ไม่เกิน 15 มก.ต่อชม.; หรือ • อาจพิจารณาให้ยาอื่น ๆ ได้ เช่น hydralazine • ถ้าความดันโลหิตไม่ต่ำกว่า 185/110 มม.ปรอท ห้ามให้ยาละลายลิ่มเลือด	
ควบคุมความดันระหว่างหรือหลังให้ยาละลายลิ่มเลือด / ทำหัตถการ mechanical thrombectomy ให้ < 180/105 มม.ปรอท อย่างน้อยตลอดช่วง 24 ชั่วโมงแรก	
• ติดตามวัดความดันโลหิตอย่างใกล้ชิดทุก 15 นาที เป็นเวลา 2 ชั่วโมง ตั้งแต่เริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือด/หัตถการ จากนั้นให้วัดทุก 30 นาที จนครบ 6 ชั่วโมง และทุก 1 ชั่วโมง จนครบ 24 ชั่วโมง	
ถ้าความดันซิสโตลิก >180–230 มม.ปรอท หรือความดันไดแอสโตลิก >105–120 มม.ปรอท:	
• Labetalol 10 มก.ทางหลอดเลือดดำ จากนั้นให้หยดเข้าหลอดเลือดดำต่อในอัตรา 2-8 มก.ต่อนาที; หรือ • Nicardipine 5 มก.ต่อชม. หยดทางหลอดเลือดดำต่อเนื่อง สามารถปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นได้ครั้งละ 2.5 มก.ต่อชม. ทุก ๆ 5-15 นาที, ไม่เกิน 15 มก.ต่อชม.; • ถ้ายังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ หรือ ความดันไดแอสโตลิก >140 มม.ปรอท พิจารณาให้ sodium nitroprusside หยดทางหลอดเลือดดำต่อเนื่อง	

แต่ถ้าผู้ป่วยมีโรคบางอย่างร่วมด้วย เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจในระยะเฉียบพลัน ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน ภาวะเลือดเซาะในผนังหลอดเลือดเออร์ต้า ภาวะครรภ์เป็นพิษ ก็มีความจำเป็นในการรักษาความดันโลหิตสูงเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคร่วมที่มี อย่างไรก็ตามระดับการลดความดันขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยทั่วไปมีเป้าหมายให้ความดันโลหิตลดลงร้อยละ 15 ของค่าความดันโลหิตเริ่มต้น สามารถเลือกใช้อายลดความดันโลหิตตามตารางที่ 2⁽¹⁷⁾

ถ้าผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำกว่า 220/120 มม.ปรอท ไม่แนะนำให้ลดความดันโลหิตอย่างน้อยในช่วง 24 ชั่วโมงแรก ยกเว้นถ้ามีโรคที่จำเป็นต้องได้รับการลดความดันอย่างเร่งด่วนร่วมด้วย^(17, 18) พบว่าการเริ่มยาลดความดันโลหิตในช่วง 48-72 ชั่วโมงแรกหลังเป็นโรคสมองขาดเลือดมีความปลอดภัย แต่ไม่มีประโยชน์โดยไม่มีผลในการป้องกันการเสียชีวิตหรือภาวะพึ่งพาผู้อื่น⁽¹⁷⁾

4.2.2 ระยะที่อาการทางระบบประสาทคงที่ และผ่านพ้นภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลันในช่วง 72 ชั่วโมงแรกไปแล้ว

สามารถพิจารณาเริ่มยาลดความดันโลหิตชนิดรับประทานระหว่างอยู่โรงพยาบาลในผู้ที่มีความดันโลหิตสูงกว่า 140/90 มม.ปรอทและผ่านพ้นภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลันในช่วง 72 ชั่วโมงแรกไปแล้วร่วมกับมีอาการทางระบบประสาทคงที่ ไม่ว่าผู้ป่วยจะเคยได้รับการรักษาความดันโลหิตสูงมาก่อนที่จะเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือไม่ โดยพบว่ามีความปลอดภัยและช่วยควบคุมความดันโลหิตในระยะยาวได้ถ้าไม่มีข้อจำกัดอื่น ๆ⁽¹⁹⁾

4.2.3 ควรรับประทานยาลดความดันโลหิตเดิมต่อหรือหยุดยาชั่วคราวกรณีที่ได้รับยาลดความดันโลหิตมาก่อนที่จะเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

จากการศึกษาวิเคราะห์ห่อถักของ 2 การศึกษา ได้แก่ การศึกษา The Continue Or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS)⁽²⁰⁾ และการศึกษา Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS)⁽²¹⁾ เปรียบเทียบการรับประทานยาลดความดันโลหิตเดิมอย่างต่อเนื่องกับการหยุดยาลดความดันโลหิตเดิมในช่วงแรกของผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่รับประทานยาลดความดันโลหิตมาก่อนเกิดโรคสมองขาดเลือดจำนวน 2,335 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการรับประทานยาลดความดันโลหิตอย่างต่อเนื่องกับการหยุดยาลดความดันเดิมที่เคยรับประทานชั่วคราวในระยะแรกของการเกิดโรคสมองขาดเลือดในเรื่องการเสียชีวิตและผลการรักษาที่ดี (mRS 0-2) 3-6 เดือนหลังเกิดโรคสมองขาดเลือด⁽²²⁾

จากข้อมูลปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปชัดเจนระหว่างประโยชน์และผลเสียของการรับประทานยาลดความดันโลหิตเดิมอย่างต่อเนื่องกับการหยุดยาลดความดันโลหิตเดิมในช่วงแรกของผู้ป่วยสมองขาดเลือดระยะเฉียบพลันที่รับประทานยาลดความดันโลหิตมาก่อนเกิดโรคสมองขาดเลือด อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญจากสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหภาพยุโรปจำนวน 10 ใน 10 คน แนะนำให้หยุดรับประทานยาลดความดันโลหิตเดิมในผู้ป่วยที่กลืนลำบากจนกระทั่งการกลืนกลับมาเป็นปกติหรือได้ใส่สายให้อาหาร (nasogastric tube) ในตำแหน่งที่เหมาะสมเรียบร้อยแล้ว⁽¹⁸⁾

4.3 การควบคุมความดันโลหิตในโรคเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลัน

ความดันโลหิตสูงเป็นภาวะที่พบได้บ่อยมากในผู้ป่วยเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลันซึ่งเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น ความเครียด ความเจ็บปวด การเพิ่มขึ้นของความดันในโพรงกะโหลกศีรษะ มีภาวะหรือโรคร่วมที่ทำให้ความดันโลหิตสูงอยู่เดิม พบว่าความดันซิสโตลิกที่สูงสัมพันธ์กับการขยายตัวของก้อนเลือด อาการทางระบบประสาทที่แย่ลง การเสียชีวิต และมีภาวะพองพองผู้อื่นหลังเกิดโรคเลือดออกในสมอง

การศึกษา The INTensive blood pressure reduction in Acute Cerebral Haemorrhage trial (INTERACT) ในผู้ป่วยเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลันภายใน 6 ชั่วโมง ที่มีความดันซิสโตลิก 150-220 มม.ปรอท และไม่มีข้อห้ามของการลดความดันโลหิตจำนวน 404 ราย เปรียบเทียบกลุ่ม Intensive ที่ลดความดันซิสโตลิกให้ต่ำกว่า 140 มม.ปรอท ภายใน 1 ชั่วโมงหลัง randomized และคงอยู่ตลอด 7 วัน กับกลุ่มมาตรฐาน (standard) ที่มีความดันซิสโตลิกเป้าหมายต่ำกว่า 180 มม.ปรอท ภายใน 6 ชั่วโมงหลัง randomized พบว่ากลุ่ม Intensive มีสัดส่วนการขยายตัวของก้อนเลือดน้อยกว่ากลุ่มมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยที่การเกิดผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน⁽²³⁾

การศึกษา INTERACT-2 ซึ่งใช้วิธีการวิจัยแบบการศึกษา INTERACT เดิม ในผู้ป่วยเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลันภายใน 6 ชั่วโมง จำนวน 2,839 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการเสียชีวิตหรือภาวะที่ต้องพึ่งพาผู้อื่น (modified Rankin Scale, mRS) ที่ 90 วัน หลังเกิดเลือดออกในสมอง แต่จาก pre-defined secondary endpoint โดยใช้ ordinal analysis ของ mRS scores ที่ 3 เดือน พบว่ากลุ่ม Intensive มี mRS scores ต่ำกว่ากลุ่มมาตรฐาน (standard) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยการเกิดผลข้างเคียง (non-fatal serious adverse events) ไม่แตกต่างกัน⁽²⁴⁾

การศึกษา The Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Haemorrhage-II (ATACH-II) ในผู้ป่วยเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลันภายใน 4.5 ชั่วโมง ที่มีความดันซิสโตลิกสูงกว่า 180 มม.ปรอท จำนวน 1,000 ราย เปรียบเทียบกลุ่ม Intensive ที่มีความดันซิสโตลิกเป้าหมาย 110-139 มม.ปรอท กับกลุ่มมาตรฐาน (standard) ที่มีความดันซิสโตลิกเป้าหมาย 140-179 มม.ปรอท ตลอด 24 ชั่วโมงหลัง randomized โดยให้ nicardipine ทางหลอดเลือดดำเป็นยาตัวแรกเพื่อลดความดันโลหิต พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของการเสียชีวิต หรือภาวะทุพพลภาพ (modified Rankin Scale, mRS 4-6) ที่ 3 เดือน ระหว่างสองกลุ่ม แต่กลุ่ม Intensive พบผลข้างทางไตในช่วง 7 วัน หลัง randomized มากกว่ากลุ่มมาตรฐาน (standard) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁵⁾ การวิเคราะห์ post-hoc-analysis จากการศึกษา ATACH-II ในผู้ที่ได้รับ nicardipine ทางหลอดเลือดดำภายใน 2 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการเลือดออกในสมองจำนวน 354 ราย พบว่ากลุ่ม Intensive มีการขยายตัวของก้อนเลือดภายใน 24 ชั่วโมงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและผลลัพธ์การรักษาที่ 3 เดือนดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มมาตรฐาน (standard)⁽²⁶⁾

4.4 การควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลัน

4.4.1 ผู้ป่วยเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลันมาก (hyperacute) (ภายใน 6 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการเลือดออกในสมอง)

แนะนำลดความดันซิสโตลิกให้ต่ำกว่า 140 มม.ปรอท (โดยควรให้ความดันซิสโตลิกสูงกว่า 110 มม.ปรอท) เพื่อลดการขยายตัวของก้อนเลือด โดยผู้เชี่ยวชาญจากสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหภาพยุโรปจำนวน 10 ใน 10 คน แนะนำให้เริ่มยาลดความดันโลหิตให้เร็วที่สุด โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าสามารถเริ่มได้ภายใน 2 ชั่วโมง แต่ไม่ควรให้ความดันซิสโตลิกลดลงเกิน 90 มม.ปรอท จากระดับเดิม⁽¹⁸⁾

4.4.2 ผู้ป่วยเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลัน (6-24 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการเลือดออกในสมอง)

พบว่าประโยชน์และผลเสียของการลดความดันซิสโตลิกอย่าง intensive ต่อผลการรักษายังไม่มี ความชัดเจน อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญจากสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหภาพยุโรปจำนวน 10 ใน 10 คน แนะนำให้ลดความดันโลหิตซิสโตลิกให้ต่ำกว่า 140 มม.ปรอท เป็นเวลาอย่างน้อย 24-72 ชั่วโมงหลังมีอาการเลือดออกในสมองเพื่อลดการขยายตัวของก้อนเลือด⁽¹⁸⁾

สำหรับผู้ป่วยเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลันที่มีความดันซิสโตลิกสูงกว่า 220 มม.ปรอท อาจพิจารณาให้ ยาลดความดันโลหิตหยุดทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องและติดตามระดับความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด⁽²⁷⁾

4.4.3 ควรรับประทานยาลดความดันโลหิตเดิมต่อหรือหยุดยาชั่วคราวกรณีที่ได้รับยาลดความดันโลหิต มาก่อนที่จะเกิดโรคเลือดออกในสมอง

จากการศึกษาวิเคราะห์อภิมานของ 2 การศึกษา ได้แก่ การศึกษา The Continue Or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS)⁽²⁰⁾ และการศึกษา Efficacy of Nitric Oxide in Stroke (ENOS)⁽²¹⁾ เปรียบเทียบการรับประทานยาลดความดันโลหิตเดิมอย่างต่อเนื่องกับการหยุดยาลดความดันโลหิตเดิมชั่วคราวในช่วงแรกของผู้ป่วยเลือดออกในสมองระยะเฉียบพลันที่รับประทานยาลดความดันโลหิตมาก่อนเกิดโรคเลือดออกในสมองจำนวน 284 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างการรับประทานยาลดความดันโลหิตเดิมอย่างต่อเนื่องกับการหยุดยาลดความดันเดิมที่เคยรับประทานชั่วคราวในระยะแรกของการเกิดโรคเลือดออกในสมองในเรื่องการเสียชีวิตและผลการรักษาที่ดี (mRS 0-2) ที่ 3-6 เดือนหลังเกิดโรคเลือดออกในสมอง⁽²²⁾

จากข้อมูลปัจจุบันยังไม่สามารถสรุปชัดเจนระหว่างประโยชน์และผลเสียของการรับประทานยาลดความดันโลหิตเดิมอย่างต่อเนื่องกับการหยุดยาลดความดันโลหิตเดิมชั่วคราวในช่วงแรกของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันที่รับประทานยาลดความดันโลหิตมาก่อนเกิดเลือดออกในสมอง อย่างไรก็ตามผู้เชี่ยวชาญจากสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหภาพยุโรปจำนวน 10 ใน 10 คน แนะนำให้ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการลดความดันโลหิตและไม่มีปัญหาการกลืน รับประทานยาลดความดันโลหิตเดิมต่อ ส่วนผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืน กลืนลำบากหรือระดับความรู้สึกตัวลดลง แนะนำให้หยุดรับประทานยาลดความดันโลหิตเดิมชั่วคราวและให้ยาลดความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำแทน จนกระทั่งการกลืนกลับมาเป็นปกติหรือได้ใส่สายให้อาหาร (nasogastric tube) ในตำแหน่งที่เหมาะสมแล้ว⁽¹⁸⁾

4.5 การควบคุมความดันโลหิตในผู้ที่สงสัยโรคหลอดเลือดสมองระยะเฉียบพลันก่อนมาถึงโรงพยาบาล

จากการศึกษาวิเคราะห์อภิมานของ 2 การศึกษา ได้แก่ การศึกษา The Rapid Intervention with Glyceryl Trinitrate in Hypertensive Stroke trial (RIGHT) ในโรงพยาบาล ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากมีอาการและมีความดันซิสโตลิกมากกว่า 140 มม.ปรอท จำนวน 41 ราย โดยใช้แผ่นแปะ glyceryl trinitrate (GTN) เทียบกับกลุ่มควบคุม⁽²⁸⁾ และ การศึกษา RIGHT-2 ในโรงพยาบาล ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากมีอาการและมีความดันซิสโตลิกมากกว่า 120 มม.ปรอท จำนวน 1149 ราย โดยใช้แผ่นแปะ glyceryl trinitrate (GTN) เทียบกับกลุ่มควบคุม⁽²⁹⁾ พบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ 3 เดือน และผลลัพธ์การรักษายอดเยี่ยม (mRS 0-2) ที่ 3 เดือน ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้ยาขยายหลอดเลือดกับกลุ่มควบคุม แต่การศึกษา subgroup ของ RIGHT-2 ในผู้ป่วย 145 ราย ที่ได้รับการยืนยันว่าเป็นโรคหลอดเลือดสมองหลังจากมาถึงโรงพยาบาล พบว่ากลุ่มที่ได้รับแผ่นแปะ glyceryl trinitrate (GTN) มีความสัมพันธ์กับ shift in mRS ที่แยกลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยไม่มีความแตกต่างกันของการเสียชีวิตในวันที่ 4 และวันที่ 90⁽³⁰⁾ ปัจจุบันกำลังมีการศึกษา randomized control trial ลดความดันโลหิตก่อนมาถึงโรงพยาบาลในโรงพยาบาล เช่น การศึกษา Multicentre randomised trial of acute stroke treatment in the ambulance with a nitroglycerin patch (MR ASAP)⁽³¹⁾ การศึกษา Intensive Ambulance-delivered Blood Pressure Reduction in Hyper-Acute Stroke Trial (INTERACT4)

ปัจจุบันสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหภาพยุโรปไม่แนะนำให้ลดความดันโลหิตเป็น routine ในช่วงก่อนมาถึงโรงพยาบาล และผู้เชี่ยวชาญจากสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหภาพยุโรปจำนวน 9 ใน 10 คน แนะนำให้หลีกเลี่ยงการให้ glyceryl trinitrate ลดความดันก่อนมาถึงโรงพยาบาลเนื่องจากทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเลือดออกในสมองได้⁽¹⁸⁾

5. การรักษาความดันโลหิตสูงในโรคหลอดเลือดสมองระยะเรื้อรัง (Treatment of chronic stroke)

5.1 การรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดหรือโรคสมองขาดเลือดแบบชั่วคราว

จากข้อมูลของการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 4 การศึกษา ได้แก่ RESPECT (Randomized Evaluation of Recurrent Stroke Comparing PFO Closure to Established Current Standard of Care

Treatment)⁽³²⁾, PAST-BP (Prevention After Stroke–Blood Pressure)⁽³³⁾, SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes)⁽³⁴⁾ และ PODCAST (Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial)⁽³⁵⁾ เปรียบเทียบการควบคุมความดันแบบ intensive (เป้าหมายให้ความดันโลหิตซิสโตลิกต่ำกว่า 120-ต่ำกว่า 130 มม.ปรอท) กับกลุ่มควบคุมความดันตามมาตรฐาน (เป้าหมายให้ความดันโลหิตซิสโตลิกต่ำกว่า 140-ต่ำกว่า 150 มม.ปรอท) ในผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมองหรือโรคสมองขาดเลือดแบบชั่วคราว แต่ผลการศึกษพบว่ากลุ่มควบคุมความดันแบบ intensive มีแนวโน้มเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำน้อยกว่ากลุ่มควบคุมความดันตามมาตรฐานทั้ง 4 การศึกษาแม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์หือภิมานจาก 4 การศึกษาที่กล่าวมาพบว่ากลุ่มควบคุมความดันแบบ intensive เกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำน้อยกว่ากลุ่มควบคุมความดันตามมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (RR, 0.78 [95% CI, 0.64–0.96]⁽³⁶⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาวิเคราะห์หือภิมานขนาดใหญ่ที่สุดในปัจจุบันรวบรวมผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมากกว่า 40,000 ราย จากการศึกษาแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม 14 การศึกษา พบว่าผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตซิสโตลิกได้ต่ำกว่า 130 มม.ปรอท จะลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่มีความดันโลหิตซิสโตลิกสูงกว่า 130 มม.ปรอท⁽³⁷⁾

ปัจจุบันสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหรัฐอเมริกาแนะนำให้ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เคยเป็นโรคสมองขาดเลือดหรือโรคสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวควรควบคุมความดันโลหิตขณะมาตรฐานที่โรงพยาบาลให้ต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท เพื่อลดการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำและลดการเกิดโรคหลอดเลือดอื่นๆ โดยมีหลักฐานจากการศึกษาว่ายาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide กลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) หรือกลุ่ม angiotensin II receptor blockers (ARB) มีประโยชน์ช่วยลดความดันโลหิตและลดการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำได้ อย่างไรก็ตามแนะนำให้พิจารณาเลือกใช้ยาตามความจำเป็นของโรคร่วมหรือภาวะแทรกซ้อนที่มีหรือความพึงพอใจของผู้ป่วยด้วยเพื่อให้การใช้ยามีประสิทธิภาพมากที่สุด⁽³⁶⁾

สำหรับผู้ป่วยโรคสมองขาดเลือดหรือโรคสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวที่ไม่เคยมีความดันโลหิตสูงมาก่อนถ้าพบความดันโลหิตเฉยขณะมาตรฐานที่โรงพยาบาล $\geq 130/80$ มม.ปรอท การให้ยาลดความดันโลหิตจะมีประโยชน์ช่วยลดการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำ โรคเลือดออกในสมองและลดการเกิดโรคหลอดเลือดอื่นๆได้⁽³⁶⁾

5.2 การรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคเลือดออกในสมอง

ผลการศึกษา Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) แสดงให้เห็นถึงประโยชน์สูงสุดของการลดความดันโลหิตลงอย่างมาก (more intensive) ในการป้องกันการเกิดเลือดออกในสมองในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดเล็ก โดยพบว่าถ้าลดความดันซิสโตลิกให้ต่ำกว่า 130 มม.ปรอท จะลดความเสี่ยงของการเกิดเลือดออกในสมองได้ 60% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ควบคุมความดันซิสโตลิกให้อยู่ในช่วง 130-149 มม.ปรอท⁽³⁴⁾

ปัจจุบันสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหภาพยุโรปแนะนำให้ควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเลือดออกในสมองในระยะยาวเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกในสมองซ้ำ⁽³⁸⁾ และสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหรัฐอเมริกาแนะนำว่าผู้ป่วยเลือดออกในสมองทุกรายควรได้รับการควบคุมความดันโลหิต โดยควรเริ่มควบคุมความดันทันทีตั้งแต่เริ่มมีเลือดออกในสมอง ซึ่งความดันโลหิตเป้าหมายในระยะยาวคือ ความดันโลหิตซิสโตลิกต่ำกว่า 130 มม.ปรอท และความดันโลหิตไดแอสโตลิกต่ำกว่า 80 มม.ปรอท⁽²⁷⁾

6. การรักษาความดันโลหิตสูงเพื่อป้องกันการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำในผู้ป่วยเฉพาะกลุ่ม

6.1 ผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดแดงใหญ่ในโพรงกะโหลกศีรษะแข็ง (Intracranial Large Artery Atherosclerosis)

จาก Post hoc analysis ของการศึกษา WASID trial (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease)⁽³⁹⁾, SAMMPRIS (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis)⁽⁴⁰⁾ และ the CICAS registry (Chinese Intracranial Atherosclerosis)⁽⁴¹⁾ พบว่าการควบคุมให้ความดันโลหิตซิสโตลิกต่ำกว่า 140 มม.ปรอท ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดแดงใหญ่ในโพรงกะโหลกศีรษะแข็งตีบ 50%-99% สัมพันธ์กับการลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและโรคของหลอดเลือดอื่นๆ แม้ว่าผู้ป่วยจะมีหลอดเลือดที่ตีบรุนแรงหรือได้รับการลดความดันในช่วงแรกของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง⁽⁴¹⁾

อย่างไรก็ตามมีหลายการศึกษาที่พบว่าการลดความดันโลหิตต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท ก็เสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำได้เพิ่มขึ้นได้เช่นกัน เช่น การศึกษา VERITAS (Vertebrobasilar Flow Evaluation and Risk of Transient Ischemic Attack and Stroke) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดหรือสมองขาดเลือดแบบชั่วคราวที่เกิดจากหลอดเลือดส่วนหลังและมีการอุดตันหรือมีการตีบของหลอดเลือดแดง vertebral หรือ basilar ตั้งแต่ 50% ขึ้นไป พบว่ากลุ่มที่มีการไหลเวียนของเลือดไม่ดี (low hemodynamic status) ร่วมกับมีความดันโลหิตต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำมากกว่ากลุ่มอื่นๆอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁴²⁾ การศึกษาที่ประเทศเกาหลีใต้ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดในช่วง 7-42 วัน ที่เกิดจากหลอดเลือด internal carotid artery หรือ middle cerebral artery อุดตันหรือตีบเกิน 50% พบว่าเมื่อติดตามไป 24 สัปดาห์ กลุ่มที่ควบคุมความดันอย่าง intensive (ความดันโลหิตซิสโตลิกเป้าหมายต่ำกว่า 120 มม.ปรอท) มีปริมาตรเนื้อสมองที่ขาดเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ควบคุมความดันตามมาตรฐาน (ความดันโลหิตซิสโตลิกเป้าหมายต่ำกว่า 140 มม.ปรอท) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁽⁴³⁾

ปัจจุบันสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหรัฐอเมริกาแนะนำว่าในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดแดงใหญ่ในโพรงกะโหลกศีรษะแข็งตีบ 50%-99% ควรได้รับการควบคุมความดันโลหิตซิสโตลิกให้ต่ำกว่า 140 มม.ปรอท รวมไปถึงให้ยาลดไขมัน (high-intensity statin) และออกกำลังกายอย่างเหมาะสม⁽³⁶⁾ อย่างไรก็ตามต้องลดความดันด้วยความระมัดระวัง ไม่ให้ความดันโลหิตต่ำเกินไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีการไหลเวียนของเลือดไม่ดี (impaired hemodynamic status) อาจเกิดโรคสมองขาดเลือดใหม่ได้ ขณะนี้ยังไม่ทราบระดับความดันโลหิตซิสโตลิกต่ำสุดที่เหมาะสม

6.2 ผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดนอกโพรงกะโหลกศีรษะแข็ง (Extracranial Large Artery Atherosclerosis)

ปัจจุบันสมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหรัฐอเมริกาแนะนำว่าในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดแดงคาโรติดนอกโพรงกะโหลกศีรษะแข็งตีบ ควรได้รับการรักษาด้วยยาอย่าง intensive โดยให้ยาต้านเกล็ดเลือด ยาลดไขมัน ยาลดความดันโลหิต⁽³⁶⁾ แต่ไม่ได้ระบุระดับความดันโลหิตที่เหมาะสม ระดับความรุนแรงของการตีบหรือการมีหลอดเลือดแดงคาโรติดนอกโพรงกะโหลกศีรษะตีบข้างเดียว/สองข้างไว้ชัดเจน

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาโดย the Carotid Endarterectomy Trialists' Collaboration ซึ่งรวบรวมผู้ป่วยสมองขาดเลือดและสมองขาดเลือดชั่วคราวจากหลอดเลือดแดงคาโรติดนอกโพรงกะโหลกศีรษะข้างเดียว $\geq 70\%$ ที่อยู่ในกลุ่มไม่ได้รับการผ่าตัดหลอดเลือดพบว่าผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงคาโรติดนอกโพรงกะโหลกศีรษะข้างเดียว $\geq 70\%$ ทั้งสองข้างจะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำสูงมาก (5.97 เท่า) ถ้าความดันโลหิตซิสโตลิกต่ำกว่า 130 มม.ปรอท ($p < 0.001$)⁽⁴⁴⁾ จึงไม่ควรลดความดันโลหิตลงต่ำมากในผู้ป่วยกลุ่มนี้

6.3 ผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดเล็ก (Lacunar infarction)

การศึกษา Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) ในผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดขนาดเล็ก เปรียบเทียบระหว่างการลดความดันโลหิตซิสโตลิกให้ต่ำกว่า 150 มม.ปรอท กับลดความดันโลหิตซิสโตลิกต่ำกว่า 130 มม.ปรอท พบว่าการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและการเกิดโรคสมองขาดเลือดซ้ำไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ลดความดันโลหิตซิสโตลิกต่ำกว่า 130 มม.ปรอทเกิดเลือดสมองในสมองที่ 1 ปี น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽³⁴⁾

สมาคมโรคหลอดเลือดสมองของสหรัฐอเมริกาแนะนำว่าในผู้ป่วยที่เพิ่งเป็นสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดขนาดเล็กสามารถพิจารณาลดความดันโลหิตซิสโตลิกให้ต่ำกว่า 130 มม.ปรอท ได้⁽⁴⁵⁾

7. สรุป

การรักษาความดันโลหิตสูงในโรคหลอดเลือดสมองให้อยู่ในระดับที่เหมาะสมมีความสำคัญมากไม่ว่าจะเป็นโรคสมองขาดเลือดหรือโรคเลือดออกในสมอง ทั้งในระยะเฉียบพลันและในระยะยาวเพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองซ้ำหรือภาวะแทรกซ้อนอื่นๆตามมา

7.1 ระยะเฉียบพลัน

7.1.1 โรคสมองขาดเลือด

ถ้าต้องได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำ ต้องควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 185/110 มม.ปรอท ก่อนเริ่มยาละลายลิ่มเลือด และต่ำกว่า 180/105 มม.ปรอท ตลอด 24 ชั่วโมงหลังเริ่มให้ยาละลายลิ่มเลือด โดยต้องวัดความดันเป็นระยะๆอย่างใกล้ชิด

ถ้าได้รับการทำหัตถการ mechanical thrombectomy ควรควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 180/105 มม.ปรอท ระหว่างการทำหัตถการและอย่างน้อยตลอดช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังทำหัตถการ

ถ้าไม่ได้รับยาละลายลิ่มเลือดทางหลอดเลือดดำและไม่ได้รับการทำหัตถการ mechanical thrombectomy หากมีความดันโลหิตสูงกว่า 220/120 มม.ปรอท โดยไม่มีโรคร่วมอื่นๆที่จำเป็นต้องได้รับการลดความดันโลหิตอย่างเร่งด่วนร่วมด้วย อาจลดความดันโลหิตลงร้อยละ 15 ของค่าความดันโลหิตเริ่มต้น ในช่วง 24 ชั่วโมงแรกหลังเกิดโรคสมองขาดเลือดได้

7.1.2 โรคเลือดออกในสมอง

ควรลดความดันโลหิตซิสโตลิกให้ต่ำกว่า 140 มม.ปรอท ให้เร็วที่สุดและอย่างน้อยตลอด 24-72 ชั่วโมงหลังมีอาการเลือดออกในสมองเพื่อลดการขยายตัวของก้อนเลือด แต่ไม่ควรให้ความดันโลหิตซิสโตลิกต่ำกว่า 110 มม.ปรอท

7.2 ระยะเรื้อรัง

7.2.1 โรคสมองขาดเลือด

โดยทั่วไปควรควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท แต่สำหรับผู้ป่วยเฉพาะกลุ่มไม่ควรให้ความดันซิสโตลิกต่ำเกินไป เช่น ผู้ป่วยสมองขาดเลือดจากหลอดเลือดแดงใหญ่ในโพรงกะโหลกศีรษะแข็งตีบ 50%-99% ควรได้รับการควบคุมความดันโลหิตซิสโตลิกให้ต่ำกว่า 140 มม.ปรอท ผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงคาโรติดนอกโพรงกะโหลกศีรษะแข็งตีบ $\geq 70\%$ ทั้งสองข้างไม่ควรให้ความดันโลหิตซิสโตลิกต่ำกว่า 130 มม.ปรอท

7.2.2 โรคเลือดออกในสมอง

ควรควบคุมให้ความดันโลหิตซิสโตลิกต่ำกว่า 130 มม.ปรอท และความดันโลหิตไดแอสโตลิกต่ำกว่า 80 มม.ปรอท

เอกสารอ้างอิง

1. Gorelick PB, Ruland S. Cerebral vascular disease. *Dis Mon* 2010;56:39-100.
2. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40:2276-93.
3. Gorelick PB, Farooq MU. Stroke: an emphasis on guidelines. *Lancet Neurol* 2015;14:2-3.
4. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064-89.
5. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2020;39:1204-22.
6. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet Neurol* 2010;37:112-23.
7. Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, Parmar P, Krishnamurthi R, Chugh S, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol* 2016;15:913-24.
8. Suwanwela NC. Stroke epidemiology in Thailand. *J Stroke* 2014;16:1-7.
9. Nilanont Y, Nidhinandana S, Suwanwela NC, Hanchaiphiboolkul S, Pimpak T, Tatsanavivat P, et al. Quality of acute ischemic stroke care in Thailand: a prospective multicenter countrywide cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:213-9.
10. Nidhinandana S, Ratanakorn D, Charnnarong N, Muengtawepong S, Towanabut S, et al. Blood pressure control among stroke patients in Thailand—the i-STROKE study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23:476-83.

11. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood Pressure and Stroke. *Stroke* 2004;35:1024-33.
12. Williams B, Lindholm LH, Sever P. Systolic pressure is all that matters. *Lancet Neurol* 2008;371:2219-21.
13. Gorelick PB. New horizons for stroke prevention: PROGRESS and HOPE. *Lancet Neurol* 2002;1:149-56.
14. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, et al. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med* 2007;25:32-8.
15. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, et al. Controlling hypertension and hypotension immediately post-stroke (CHHIPS): a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurol* 2009;8:48-56.
16. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Jr., Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:870-947.
17. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50:e344-e418.
18. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis GM, Fonseca AC, Padiglioni C, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6:I-LXII.
19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46-e110.
20. Robinson TG, Potter JF, Ford GA, Bulpitt CJ, Chernova J, Jagger C, et al. Effects of antihypertensive treatment after acute stroke in the Continue Or Stop post-Stroke Antihypertensives Collaborative Study (COSSACS): a prospective, randomised, open, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol* 2010;9:767-75.
21. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015;385:617-28.
22. Woodhouse LJ, Manning L, Potter JF, Berge E, Sprigg N, Wardlaw J, et al. Continuing or Temporarily Stopping Prestroke Antihypertensive Medication in Acute Stroke: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Hypertension* 2017;69:933-41.
23. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008;7:391-9.
24. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355-65.
25. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;375:1033-43.
26. Li Q, Warren AD, Qureshi AI, Morotti A, Falcone GJ, Sheth KN, et al. Ultra-Early Blood Pressure Reduction Attenuates Hematoma Growth and Improves Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Ann Neurol* 2020;88:388-95.

27. Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015;46:2032-60.
28. Ankolekar S, Fuller M, Cross I, Renton C, Cox P, Sprigg N, et al. Feasibility of an ambulance-based stroke trial, and safety of glyceryl trinitrate in ultra-acute stroke: the rapid intervention with glyceryl trinitrate in Hypertensive Stroke Trial (RIGHT, ISRCTN66434824). *Stroke* 2013;44:3120-8.
29. Bath PM, Scutt P, Anderson CS, Appleton JP, Berge E, Cala L, et al. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2019;393:1009-20.
30. Bath PM, Woodhouse LJ, Krishnan K, Appleton JP, Anderson CS, Berge E, et al. Prehospital Transdermal Glyceryl Trinitrate for Ultra-Acute Intracerebral Hemorrhage: Data From the RIGHT-2 Trial. *Stroke* 2019;50:3064-71.
31. van den Berg SA, Dippel DWJ, Hofmeijer J, Fransen PSS, Caminada K, Siegers A, et al. Multicentre Randomised trial of Acute Stroke treatment in the Ambulance with a nitroglycerin Patch (MR ASAP): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2019;20:383.
32. Kitagawa K, Yamamoto Y, Arima H, Maeda T, Sunami N, Kanzawa T, et al. Effect of Standard vs Intensive Blood Pressure Control on the Risk of Recurrent Stroke: A Randomized Clinical Trial and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:1309-18.
33. Mant J, McManus RJ, Roalfe A, Fletcher K, Taylor CJ, Martin U, et al. Different systolic blood pressure targets for people with history of stroke or transient ischaemic attack: PAST-BP (Prevention After Stroke–Blood Pressure) randomised controlled trial. *BMJ* 2016;352:i708.
34. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet Neurol* 2013;382:507-15.
35. Bath PM, Scutt P, Blackburn DJ, Ankolekar S, Krishnan K, Ballard C, et al. Intensive versus Guideline Blood Pressure and Lipid Lowering in Patients with Previous Stroke: Main Results from the Pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) Randomised Controlled Trial. *PLoS One* 2017;12:e0164608.
36. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2021;52:e364-e467.
37. Katsanos AH, Filippatou A, Manios E, Deftereos S, Parissis J, Frogoudaki A, et al. Blood Pressure Reduction and Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Metaregression Analysis of Randomized Clinical Trials. *Hypertension* 2017;69:171-9.
38. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9:840-55.
39. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M, Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial I. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007;115:2969-75.
40. Turan TN, Nizam A, Lynn MJ, Egan BM, Le NA, Lopes-Virella MF, et al. Relationship between risk factor control and vascular events in the SAMMPRIS trial. *Neurology* 2017;88:379-85.

41. Yu DD, Pu YH, Pan YS, Zou XY, Soo Y, Leung T, et al. High Blood Pressure Increases the Risk of Poor Outcome at Discharge and 12-month Follow-up in Patients with Symptomatic Intracranial Large Artery Stenosis and Occlusions: Subgroup analysis of the CICAS Study. *CNS Neurosci Ther* 2015;21:530-5.
42. Amin-Hanjani S, Turan TN, Du X, Pandey DK, Rose-Finnell L, Richardson D, et al. Higher Stroke Risk with Lower Blood Pressure in Hemodynamic Vertebrobasilar Disease: Analysis from the VERITAS Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017;26:403-10.
43. Park JM, Kim BJ, Kwon SU, Hwang YH, Heo SH, Rha JH, et al. Intensive blood pressure control may not be safe in subacute ischemic stroke by intracranial atherosclerosis: a result of randomized trial. *J Hypertens* 2018;36:1936-41.
44. Rothwell PM, Howard SC, Spence JD, Carotid Endarterectomy Trialists C. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 2003;34:2583-90.
45. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-236.

บทที่ 41

ความดันโลหิตสูง ในผู้ป่วยเบาหวาน

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ น.พ. พงศ์อมร บุนนาค
ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์
โรงพยาบาลรามารินทร์, มหาวิทยาลัยมหิดล

1. บทนำ
2. ระบาดวิทยาของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน
3. พยาธิสรีรวิทยาของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน
4. จุดประสงค์และแนวทางการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน
5. เป้าหมายของการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวาน
6. วิธีการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน
7. คำแนะนำสำหรับการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวาน
8. สรุป

1. บทนำ

โรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 และเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดทั้งขนาดใหญ่และขนาดเล็ก⁽¹⁻³⁾ อย่างไรก็ตาม การเกิดโรคและการดำเนินโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 มักตรวจไม่พบความดันโลหิตสูงเมื่อเริ่มให้การวินิจฉัยโรคเบาหวาน แต่จะพบเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 5 ที่ระยะเวลา 10 ปี และร้อยละ 33 ที่ระยะเวลา 20 ปีของการเป็นโรคเบาหวาน โดยความดันโลหิตที่สูงขึ้นนี้มีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นและการเกิดโรคไตจากเบาหวาน สำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 สามารถตรวจพบความดันโลหิตสูงได้ตั้งแต่เริ่มให้การวินิจฉัยโรคเบาหวานได้สูงถึงร้อยละ 39 โดยในจำนวนนี้ ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยพบก่อนที่จะตรวจพบการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะ ภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีความสัมพันธ์กับกลุ่มอาการที่มีความผิดปกติทางเมตาบอลิก (metabolic syndrome) มากกว่าในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1

2. ระบาดวิทยาของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน

ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานพบได้เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.5 ถึง 2 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคเบาหวาน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 การเกิดความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางไตที่เกิดจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) โดยความดันโลหิตจะเริ่มสูงขึ้นประมาณ 3 ปีภายหลังจากเริ่มตรวจพบ microalbuminuria และเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงทางไตเกิดขึ้นชัดเจนแล้ว (overt nephropathy) ความสูงของความดันโลหิตสูงจะเพิ่มขึ้นสูงถึงร้อยละ 75-85^(2,4) ส่วนในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 อาจตรวจพบว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงได้ตั้งแต่เริ่มหรือแม้แต่ก่อนการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน โดยประมาณครึ่งหนึ่งของความดันโลหิตสูงที่ตรวจพบในผู้ป่วยเหล่านี้เกิดขึ้นก่อนที่จะตรวจพบ microalbuminuria⁽⁵⁾ ซึ่งแสดงว่าน่าจะมีปัจจัยอื่นนอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงทางไตที่มีผลต่อระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเหล่านี้อาจเกิดจาก essential hypertension หรืออาจมีสาเหตุจากปัจจัยร่วมบางอย่างที่มีผลต่อทั้งความดันโลหิตและระดับน้ำตาลในเลือด⁽⁶⁾

3. พยาธิสรีรวิทยาของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน

โรคเบาหวาน, ความดันโลหิตสูง, โรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคไตที่พบในเบาหวาน มีพยาธิสรีรวิทยาและปัจจัยร่วมที่มีความสัมพันธ์กันอย่างใกล้ชิด ระดับน้ำตาลที่สูง, ภาวะดื้อต่ออินซูลิน, ความอ้วนทำให้เกิดการกระตุ้นกระบวนการอักเสบของหลอดเลือดและอวัยวะต่างๆ reactive oxygen species ที่เกิดขึ้นทำให้เซลล์และ organelles ที่สำคัญ เช่น ไมโทคอนเดรียและ endoplasmic reticulum มีการทำงานบกพร่อง พยาธิสรีรวิทยาสำคัญที่เป็นลักษณะของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน ได้แก่⁽⁶⁻⁹⁾

1. การมีปริมาณสารน้ำและเกลือในร่างกายเพิ่มขึ้น พบว่าผู้ป่วยเบาหวานมีปริมาณ exchangeable sodium เพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 10 การคั่งของเกลือโซเดียมนี้พบได้ตั้งแต่ระยะที่ผู้ป่วยยังไม่มีภาวะแทรกซ้อนทางไตเกิดขึ้น กลไกที่เกิดเชื่อว่าเป็นจาก glomerular filtration rate ที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากระดับน้ำตาลที่สูงทำให้

มีการดูดซึมโซเดียมที่ท่อไตส่วนต้นโดย Na^+ -glucose cotransport เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ภาวะ hyperinsulinemia เองก็ทำให้มีการดูดซึมโซเดียมที่ท่อไตเพิ่มขึ้นเช่นกัน ผู้ป่วยเบาหวานจึงเป็นผู้ป่วยที่มีความไวต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณโซเดียมในอาหาร โดยความดันโลหิตจะสูงขึ้นได้ง่ายเมื่อรับประทานอาหารที่มีปริมาณโซเดียมสูง (salt sensitivity) การจำกัดปริมาณโซเดียมในอาหารหรือการใช้ยาขับปัสสาวะจึงเป็นวิธีการควบคุมความดันโลหิตที่มักให้ผลดีในผู้ป่วยเบาหวาน

2. ภาวะดื้อต่ออินซูลิน เป็นลักษณะสำคัญของผู้ป่วยเบาหวานโดยเฉพาะชนิดที่ 2 ระดับอินซูลินที่สูงขึ้นอาจเพิ่มการดูดซึมโซเดียมที่ท่อไต, กระตุ้นการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก และมีผลต่อ cation transport ที่ผนังเซลล์กล้ามเนื้อของหลอดเลือด ภาวะดื้อต่ออินซูลินยังทำให้ผลของอินซูลินในการขยายหลอดเลือดลดลง พบว่าภาวะดื้อต่ออินซูลินนี้มีผลจากปัจจัยทั้งด้านพันธุกรรม และสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะความอ้วน นอกจากนี้ภาวะดื้อต่ออินซูลิน ยังมีความสัมพันธ์กับการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะ ซึ่งเป็นตัวทำนายที่สำคัญของทั้งการเกิดโรคไตและโรคหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวาน

3. การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด โดยมีการตอบสนองต่อ pressor agonists เพิ่มขึ้น, มีปริมาณโซเดียมและแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อของผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดง่ายขึ้น, มีการทำงานของ endothelial cells ผิดปกติ (endothelial dysfunction) ซึ่งอาจเป็นผลจากความผิดปกติของไขมัน, ระดับน้ำตาลในเลือดหรือผลจาก pressor hormones รวมทั้งอินซูลิน, มีการหนาตัวของหลอดเลือด อันเป็นผลจาก growth factors ต่างๆ ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน รวมทั้งการกระตุ้นจากระบบประสาทซิมพาเทติก และระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน

4. การเปลี่ยนแปลงทางไตซึ่งเป็นผลจากการที่ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ทำให้เกิดกระบวนการอักเสบและเกิดการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของหน่วยกรองของไต ทำให้เกิดการกระตุ้นระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรนและระบบประสาทซิมพาเทติก และยังทำให้เกิดการตั้งของสารน้ำและเกลือด้วย

4. จุดประสงค์และแนวทางการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน⁽¹⁰⁻¹³⁾

จุดประสงค์ที่สำคัญของการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน เพื่อป้องกันหรือชะลอการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวาน แนวทางการรักษาควรเลือกวิธีที่มีการศึกษายืนยันแล้วว่าได้ผลในการลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดและการเสียชีวิตในผู้ป่วยเบาหวานได้ นอกจากนี้ ยังต้องพิจารณาถึงปัญหาต่างๆ ที่มีในผู้ป่วยเบาหวานแต่ละราย ซึ่งอาจเป็นข้อจำกัดในการเลือกยา หรืออาจทำให้มีความเหมาะสมที่จะเลือกยาบางกลุ่มเพิ่มขึ้น เช่น ผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคไต ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือโรคหลอดเลือดส่วนปลาย เป็นต้น⁷

โดยทั่วไป การรักษาผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงมีแนวทางการรักษาที่คล้ายคลึงกับการรักษาในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน แต่มีสิ่งที่ควรพิจารณาเพิ่มขึ้น คือ

1. ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดทั้งหลอดเลือดหัวใจ, หลอดเลือดสมอง และการดำเนินโรคทางไตอย่างมาก⁹⁻¹¹ การเฝ้าระวังและติดตามระดับความดันโลหิตจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง และจำเป็นต้องควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตั้งแต่ระยะแรก ในผู้ป่วยที่วินิจฉัยยืนยันว่ามีความดันโลหิตสูงแล้ว ควรพิจารณาให้การรักษาทายาร่วมกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมการดำเนินชีวิตตั้งแต่แรก¹³⁻¹⁶

2. การเกิดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานหลายรายมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางไต ความดันโลหิตที่สูงทำให้ความเสื่อมของไตเป็นมากขึ้น ในขณะที่เดียวกัน โรคไตที่เป็นมากขึ้นก็ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นเช่นกัน การตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะเป็นดัชนีที่ชี้บอกถึงการเปลี่ยนแปลงทางไตที่เกิดขึ้นตั้งแต่ระยะแรก และอาจช่วยทำนายการดำเนินโรคทางไตในระยะยาวด้วย เนื่องจากยาลดความดันโลหิตแต่ละชนิดมีผลต่อการลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะได้แตกต่างกัน และอาจมีผลในการชะลอความเสื่อมของไตได้มากน้อยแตกต่างกัน การเลือกยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีโรคไตหรือตรวจพบอัลบูมินในปัสสาวะ จึงควรเลือกยาที่มีหลักฐานว่าสามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ รวมทั้งสามารถชะลอความเสื่อมของไตได้ เช่น ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors หรือ angiotensin II receptor blockers (ARBs) ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

3. ผู้ป่วยเบาหวานมีความผิดปกติทางเมตาบอลิกหลายอย่าง โดยเฉพาะโรคอ้วนและการมีระดับไขมันที่ผิดปกติ จึงควรพยายามใช้ยาที่มีผลข้างเคียงทางด้านเมตาบอลิกน้อยที่สุด ⁽¹⁷⁾

4. ภาวะ orthostatic hypotension พบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานมานานและมี autonomic neuropathy การรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเหล่านี้ จึงต้องพิจารณาค่าความดันโลหิตในท่านอนด้วย เพื่อไม่ให้ผู้ป่วยเกิดความดันโลหิตต่ำเกินไปในขณะที่เปลี่ยนท่า และควรหลีกเลี่ยงยาที่ยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก โดยเฉพาะยาด้านอัลฟา

5. โรคหลอดเลือดหัวใจที่เกิดขึ้นโดยไม่มีอาการเจ็บหน้าอก (silent myocardial ischemia) พบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจเพียงอย่างเดียวอาจไม่มีความไวพอที่จะวินิจฉัยภาวะนี้ ในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะนี้ เช่น มีอาการเหนื่อยง่ายโดยไม่มีสาเหตุชัดเจน อาจต้องทำการตรวจค้นเพิ่มเติม เช่น การทำ exercise stress test หรือ myocardial perfusion scan และควรพยายามหลีกเลี่ยงยาลดความดันโลหิตที่อาจมีผลกระทบต่องานของหัวใจ เช่น ทำให้เกิด reflex tachycardia

6. ความดันโลหิตในช่วงกลางวันและกลางคืนในผู้ป่วยเบาหวานมีความแตกต่างกันน้อยกว่าในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั่วไป โดยในผู้ป่วยทั่วไป ความดันโลหิตในช่วงกลางคืนจะลดต่ำกว่าช่วงกลางวันมากกว่า 10 มม.ปรอท แต่ในผู้ป่วยเบาหวาน ความดันโลหิตในช่วงกลางคืนอาจลดต่ำลงน้อยกว่านี้หรือไม่ลดต่ำลง (non-dippers) ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดและการดำเนินโรคทางไตที่เพิ่มขึ้น ^(18,19) สาเหตุของ non-dippers อาจเกี่ยวข้องกับภาวะ autonomic neuropathy หรือภาวะดื้อต่ออินซูลิน ⁽²⁰⁾ การควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวาน จึงควรเลือกยาที่ออกฤทธิ์ได้ตลอด 24 ชั่วโมง เพื่อให้สามารถควบคุมความดันโลหิตในช่วงกลางคืนได้ดีขึ้น

7. ผู้ป่วยเบาหวานบางรายอาจเกิดความดันโลหิตสูงจากการที่เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงไตตีบ (renal artery stenosis) เนื่องจากหลอดเลือดในผู้ป่วยเหล่านี้มีโอกาสเกิด atherosclerosis เพิ่มขึ้น การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงที่มีสาเหตุจาก renal artery stenosis มีความสำคัญ เนื่องจากมีแนวทางการรักษาที่แตกต่างออกไป ควรสงสัยภาวะ renal artery stenosis ในผู้ป่วยที่ตรวจร่างกายพบ abdominal bruit, ผู้ป่วย malignant hypertension, ผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ยากแม้จะใช้ยาลดความดันโลหิตหลายชนิด, ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงในเวลารวดเร็ว, ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลงโดยไม่มีสาเหตุชัดเจน หรือผู้ป่วยที่ตรวจพบว่ามีขนาดไตไม่เท่ากันจากภาพรังสี ⁽²¹⁾ ผู้ป่วยเหล่านี้ควรระมัดระวังในการใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors หรือ ARBs เพราะอาจทำให้การทำงานของไตลดลงในกรณีที่มีเส้นเลือดที่เลี้ยงไตตีบทั้ง 2 ข้างได้

5. เป้าหมายของการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวาน

การควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานมีจุดมุ่งหมายเพื่อป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดทั้งขนาดใหญ่และขนาดเล็กในผู้ป่วยเบาหวาน หลักฐานจากการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนว่าความดันโลหิตที่สูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดทั้งขนาดเล็กและขนาดใหญ่ ผลจากการศึกษาข้อมูลแบบวิเคราะห์ห่อถัก (22) พบว่าทุกๆ 10 มม.ปรอทของความดันซิสโตลิกที่สามารถลดลงได้ มีความสัมพันธ์กับอัตราส่วนอันตราย (hazard ratio) ของการเสียชีวิต 0.87 (ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 0.78-0.96) และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยรวม 0.89 (ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 0.83-0.95) โดยพบว่ายาลดความดันโลหิตแต่ละชนิดให้ผลที่ไม่แตกต่างกัน อย่างไรก็ตาม พบว่ายาลดความดันโลหิตในกลุ่มยาต้านแคลเซียมสามารถลดโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้มากกว่ายาในกลุ่มอื่น (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 0.86; ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 0.97-0.77) ในขณะที่ยาลดความดันโลหิตในกลุ่มยาต้านเบต้าเพิ่มโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้มากกว่ายาในกลุ่มอื่น (ความเสี่ยงสัมพัทธ์ 1.25 (ระดับความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 เท่ากับ 1.05-1.50))

การศึกษาทางคลินิกที่เป็น randomized clinical trials (ตารางที่ 1) (23-26) พบว่าการควบคุมระดับความดันโลหิตให้น้อยกว่า 140/90 มม.ปรอท สามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดทั้งขนาดใหญ่และขนาดเล็กได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้น เป้าหมายโดยทั่วไปของการควบคุมความดันโลหิตทั้งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 คือควรให้ระดับความดันโลหิตเป้าหมายน้อยกว่า 140/90 มม.ปรอทเป็นอย่างน้อย สำหรับเป้าหมายของการควบคุมความดันโลหิตที่ต่ำกว่านี้ ยังไม่มีการศึกษาที่ชัดเจนมากพอสำหรับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การศึกษา The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure (ACCORD BP) (23) ซึ่งเป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบการควบคุมความดันโลหิตอย่างปกติที่ระดับเป้าหมายน้อยกว่า 140 มม.ปรอท เทียบกับการควบคุมอย่างเข้มงวดที่ระดับเป้าหมายน้อยกว่า 120 มม.ปรอท พบว่าผลการรักษาทั้ง 2 วิธีไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดโดยรวม แต่พบว่าการควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวดสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือดสมองลงได้ถึงร้อยละ 41 แต่ก็พบว่ามีผลข้างเคียงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาบางอย่างเพิ่มขึ้นด้วย เช่น การเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินินในเลือด และความผิดปกติของเกลือแร่ เป็นต้น การศึกษาที่สำคัญถัดมา คือ การศึกษา Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) (26) ซึ่งเป็นการศึกษาที่เปรียบเทียบการควบคุมความดันโลหิตอย่างปกติเทียบกับการควบคุมอย่างเข้มงวดเช่นกัน แต่การศึกษานี้ไม่ได้ทำในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวาน ผลการศึกษานี้พบว่าการควบคุมระดับความดันโลหิตอย่างเข้มงวดที่ระดับความดันซิสโตลิกเป้าหมายน้อยกว่า 120 มม.ปรอท สามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดโดยรวมลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ ร้อยละ 25 และลดโอกาสลดโอกาสเสียชีวิตลงได้ถึงร้อยละ 27 อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสังเกตว่าทั้งการศึกษา ACCORD BP และ SPRINT ทำการวัดความดันโลหิต โดยใช้เครื่องวัดความดันโลหิตแบบอัตโนมัติ ซึ่งพบว่าให้ค่าที่ต่ำกว่าการวัดความดันโลหิตแบบปกติประมาณ 5-10 มม.ปรอท ดังนั้น การนำผลการศึกษาที่ได้จาก SPRINT อาจพิจารณาใช้ค่าความดันโลหิตซิสโตลิกเป้าหมายที่ประมาณ 130 มม.ปรอทได้

การศึกษาข้อมูลแบบวิเคราะห์ห่อถักยังให้ผลที่ตรงกันว่า การควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวานโดยมีระดับความดันโลหิตเป้าหมายที่ 140/90 มม.ปรอท สามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และการควบคุมความดันโลหิตที่ระดับเป้าหมายต่ำกว่านี้ ยังช่วยลดโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมอง, การเกิดภาวะแทรกซ้อนทางตา และการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะได้เพิ่มขึ้นด้วย (27-31)

ตารางที่ 2 การศึกษาทางคลินิกชนิด randomized clinical trials ที่สำคัญเกี่ยวกับการลดความดันโลหิต

ชื่อการศึกษา	กลุ่มประชากรที่ศึกษา	ความดันโลหิตเป้าหมาย	ผลการศึกษา
ACCORD BP	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 4,733 คน, อายุระหว่าง 40-79 ปีที่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือเป็นผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหลายอย่าง	ความดันซิสโตลิก 120 มม.ปรอท ในกลุ่มรักษา และระหว่าง 130-140 มม.ปรอท ในกลุ่มควบคุม	ไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย, โรคหลอดเลือดสมอง รวมถึงการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม
ADVANCE BP	ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 11,140 คน, อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปีที่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือเป็นผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหลายอย่าง	ไม่มีระดับความดันโลหิตเป้าหมาย กลุ่มรักษาได้รับยา single-pill combination ของ perindopril และ indapamide	พบว่ากลุ่มรักษาสามารถลด primary composite end point ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดขนาดเล็กและขนาดใหญ่ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ รวมทั้งสามารถลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดและการเสียชีวิตโดยรวมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
HOT	ผู้เข้าร่วมการศึกษา 18,790 คน เป็นผู้ป่วยเบาหวาน 1,501 คน	ระดับความดันไดแอสโตลิกเป้าหมายของกลุ่มรักษาน้อยกว่าหรือเท่ากับ 80 มม.ปรอท, ของกลุ่มควบคุมน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 มม.ปรอท	ไม่พบความแตกต่างของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม ในผู้ป่วยเบาหวานพบว่ากลุ่มที่ควบคุมเข้มงวดสามารถลดอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
SPRINT	ผู้เข้าร่วมการศึกษา 9,361 คน โดยไม่มีผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานเข้าร่วมการศึกษา	ความดันซิสโตลิกน้อยกว่า 120 มม. ปรอท ในกลุ่มรักษา และน้อยกว่า 140 มม.ปรอท ในกลุ่มควบคุม	กลุ่มควบคุมเข้มงวดสามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโดยรวม (กล้ามเนื้อหัวใจตาย, acute coronary syndrome, โรคหลอดเลือดสมอง, ภาวะหัวใจวาย และการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด) ได้ร้อยละ 25 แต่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะผิดปกติของระดับเกลือแร่ และการทำงานของไตบกพร่องเฉียบพลัน

ดังนั้น จึงมีคำแนะนำจากสมาคมวิชาชีพบางสมาคม เช่น สมาคมโรคเบาหวานของประเทศสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association; ADA)⁽¹³⁾ ที่แนะนำว่าในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง เช่น คำนวณค่า 10-year ASCVD risk ได้มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 15 ควรมีเป้าหมายของการควบคุมระดับความดันโลหิตที่น้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท ถ้าสามารถทำได้โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อผู้ป่วยสำหรับเป้าหมายของระดับความดันโลหิตที่แนะนำโดยสมาคมวิชาชีพต่างๆ ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ระดับความดันโลหิตเป้าหมายที่แนะนำโดยสมาคมวิชาชีพต่างๆ ในผู้ป่วยเบาหวาน^(11-13, 32)

สมาคมวิชาชีพ	ระดับความดันโลหิตเป้าหมาย
ESC 2018 ⁽¹¹⁾	- เท่ากับหรือน้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท ถ้าสามารถทำได้อย่างปลอดภัย แต่ต้องไม่น้อยกว่า 120/70 มม.ปรอท - ในผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี ระดับความดันซิสโตลิกเป้าหมายคือระหว่าง 130-139 มม.ปรอท
AHA 2018 ⁽¹²⁾	- น้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท
ADA 2021 ⁽¹³⁾	- น้อยกว่า 130/80 มม.ปรอท สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง (ASCVD risk $\geq$ 15% ในระยะเวลา 10 ปี) ถ้าสามารถทำได้อย่างปลอดภัย - น้อยกว่า 140/90 มม.ปรอท สำหรับผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่า (ASCVD risk < 15% ในระยะเวลา 10 ปี)
สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ⁽³²⁾	- 120-130/ 75-85 มม.ปรอท - 130-139/ 70-79 มม.ปรอท สำหรับผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี

6. วิธีการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวาน

6.1 การรักษาโดยไม่ใช้ยา (Non-pharmacological treatment)^(10,33)

6.1.1 การลดน้ำหนัก เนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่มีน้ำหนักตัวมากกว่าปกติ และผู้ที่มีน้ำหนักตัวมากจะมีโอกาสเกิดความดันโลหิตสูงได้มากกว่าคนที่น้ำหนักปกติ 5-6 เท่า นอกจากนี้ ความอ้วนยังมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับภาวะดื้อต่ออินซูลิน การลดน้ำหนักจึงเป็นการรักษาโดยไม่ใช้ยาที่สำคัญที่สุดในการควบคุมความดันโลหิต และความดันโลหิตที่ลดลงจะยังคงอยู่ตราบเท่าที่ผู้ป่วยยังคงรักษาน้ำหนักตัวไว้ได้

6.1.2 การงดสูบบุหรี่ ผลของการสูบบุหรี่ทำให้มีความดันโลหิตสูงขึ้นในระยะสั้นได้ ดังนั้นผู้ที่ตรวจวัดความดันโลหิตหลังหยุดสูบบุหรี่ไปแล้วนานกว่า 15-30 นาที จึงอาจตรวจไม่พบความดันโลหิตสูงได้ ผลของการสูบบุหรี่ต่อความดันโลหิตจะเห็นได้ชัดเจนจากการทำ ambulatory blood pressure monitoring นอกจากนี้บุหรี่ยังมีผลต่อ endothelial function โดยตรงและเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ผู้ป่วยเบาหวานทุกรายจึงควรได้รับคำแนะนำให้หยุดสูบบุหรี่

6.1.3 การจำกัดปริมาณโซเดียมในอาหาร ผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่มีการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตเมื่อได้รับเกลือโซเดียม (salt sensitivity) จึงควรจำกัดการบริโภคเกลือโซเดียมในผู้ป่วยเหล่านี้ ไม่ให้เกิน 6 กรัมของเกลือโซเดียมคลอไรด์ต่อวัน

6.1.4 เพิ่มการบริโภคผัก ผลไม้หรืออาหารที่มีกากใย ให้ได้วันละ 8-10 ส่วน (serving) และบริโภคผลิตภัณฑ์ที่ทำจากนมที่มีไขมันต่ำให้ได้วันละ 2-3 ส่วน⁽³⁴⁾

6.1.5 จำกัดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ การดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่มากเกินไปทำให้ความดันโลหิตสูงได้ และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง นอกจากนี้ ยังอาจทำให้เกิดน้ำตาลในเลือดต่ำได้ จึงควรจำกัดปริมาณแอลกอฮอล์ในแต่ละวันไม่ให้มากกว่า 30 มล. ของ ethanol (ประมาณ 2 แก้วใน เพศชายหรือ 1 แก้วในเพศหญิง)

6.2 การรักษาทางยา (Pharmacological treatment)

6.2.1 การพิจารณาชนิดของยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวาน⁽¹¹⁻¹³⁾

ยาลดความดันโลหิตชนิดต่างๆ ได้แก่ ยาในกลุ่ม ACE inhibitors, ARBs, thiazide-like diuretics และยาในกลุ่มยาด้านแคลเซียมชนิด dihydropyridine สามารถเลือกใช้เป็นยาตัวแรกได้ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงโดยทั่วไปที่ยังตรวจไม่พบภาวะแทรกซ้อนอื่นได้ โดยข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยได้รับประโยชน์จากยาลดความดันโลหิตเหล่านี้ในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ไม่แตกต่างกัน⁽³⁵⁻³⁸⁾ สำหรับผู้ป่วยเบาหวานที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดเกิดขึ้นอยู่แล้ว ยากลุ่มแรกที่แนะนำคือยาในกลุ่ม ACE inhibitors หรือ ARBs⁽³⁹⁾ เช่นเดียวกับในผู้ป่วยที่ตรวจพบการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะตั้งแต่ 30 มก./กรัม ขึ้นไป⁽⁴⁰⁾ สำหรับยาในกลุ่มยาด้านเบต้า แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย, มีอาการเจ็บหน้าอกจากโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือมีภาวะหัวใจวายชนิดที่มีการบีบตัวของหัวใจลดลง (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)^(41, 42)

6.2.2 การใช้ยาลดความดันโลหิตหลายชนิดร่วมกัน

ผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงส่วนใหญ่จำเป็นต้องได้รับยาลดความดันโลหิตหลายชนิดเพื่อช่วยควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย การใช้ยาลดความดันโลหิต 2 ชนิดร่วมกัน อาจทำได้ตั้งแต่เริ่มให้การรักษาผู้ป่วย เพื่อให้สามารถบรรลุเป้าหมายของการลดความดันโลหิตได้เร็วขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มีระดับความดันโลหิตเริ่มต้นมากกว่าหรือเท่ากับ 160/100 มม.ปรอท และวิธีการนี้ยังช่วยลดโอกาสที่แพทย์มีการปรับยาลดความดันโลหิตซ้ำเกินไป หรือมี clinical inertia ได้⁽⁴²⁾ ยาลดความดันโลหิตส่วนใหญ่สามารถให้ร่วมกันได้ แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors ร่วมกับ ARBs หรือยาในกลุ่ม direct renin inhibitors เนื่องจากอาจเพิ่มโอกาสเกิดผลข้างเคียง เช่น ระดับโพตัสเซียมในเลือดสูง หรือเกิดการทำงานของไตบกพร่องเฉียบพลันได้

7. คำแนะนำสำหรับการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยเบาหวาน

คำแนะนำสำหรับการดูแลรักษาโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานในเวชปฏิบัติมีดังนี้

1. ผู้ป่วยเบาหวานควรได้รับการตรวจวัดความดันโลหิตอย่างถูกวิธีทุกครั้งที่มาพบแพทย์
2. ผู้ที่มีความดันโลหิตมากกว่า 120/80 มม.ปรอท ควรได้รับคำแนะนำในเรื่องการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิต, การควบคุมปริมาณโซเดียมในอาหารให้ได้น้อยกว่า 2,300 มก. ต่อวัน, การจำกัดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์, การบริโภคอาหารที่มีกากใยเพิ่มขึ้น, การงดสูบบุหรี่, การเพิ่มการออกกำลังกายและการควบคุมน้ำหนักตัว

3. ผู้ที่ได้รับการตรวจยืนยันว่ามีความดันโลหิตสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มม.ปรอท ให้เริ่มการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตควบคู่กับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดำเนินชีวิต
4. ผู้ที่ตรวจพบว่ามีมีความดันโลหิตเท่ากับหรือมากกว่า 160/100 มม.ปรอท ให้เริ่มการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต 2 ชนิด โดยอาจเป็นรูปแบบยาผสมในเม็ดเดียวกันได้
5. ยาลดความดันโลหิตที่สามารถใช้เป็นยาชนิดแรกในผู้ป่วยเบาหวานได้ ได้แก่ ยาในกลุ่ม ACE inhibitors, ARBs, thiazide-like diuretics และยาในกลุ่มยาต้านแคลเซียมชนิด dihydropyridine
6. ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือผู้ป่วยที่ตรวจพบการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะ พิจารณาให้รับยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม ACE inhibitors หรือ ARBs
7. หลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors ร่วมกับ ARBs หรือยาในกลุ่ม direct renin inhibitors

8. สรุป

ความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานเพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและการดำเนินโรคทางไต การรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานมีความจำเป็นเพื่อป้องกันการเกิดโรคแทรกซ้อนเหล่านี้ ระดับความดันโลหิตเป้าหมายของการรักษาคือน้อยกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มม.ปรอท เป็นอย่างน้อย และอาจมีเป้าหมายที่ต่ำกว่านี้ได้ในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง แต่ต้องระวังผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วยด้วย ควรใช้ยาลดความดันโลหิตควบคู่ไปกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมดำเนินชีวิตทุกราย และควรดำเนินการแก้ไขปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดที่มีในผู้ป่วยด้วย ข้อพิจารณาในการเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดต่างๆ ขึ้นกับประสิทธิภาพของยาในการลดความดันโลหิตรวมถึงระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา, ข้อมูลทางคลินิกของยาในการป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือด, ผลข้างเคียงของยา, โรคประจำตัวอื่นๆ ของผู้ป่วย, ความร่วมมือในการรับประทานยา, รวมทั้งราคา ยา ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยสามารถรับประทานยาได้อย่างต่อเนื่องและได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988; 11: 821-7.
2. Epstein M, Sowers JR. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension* 1992; 19:403-18.
3. Mogensen CE. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: Double jeopardy . British trials show clear effects of treatment, especially blood pressure reduction. (editorial). *BMJ* 1998; 317:693-4.
4. Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991; 14 (suppl 4):13-26.
5. The Hypertension in Diabetes Study Group. Hypertension in Diabetes study (HDS):I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. *J Hypertens* 1993; 11:309-17.
6. Sowers JR, Standley PR, Ram JL, et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance, and hyperglycemia contributing factors in the pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. *Am J Hypertens* 1993; 6(suppl):260-70.

7. Weidman P, Boehlen LM, deCourtten M. Pathogenesis and treatment of hypertension associated with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1993; 125:1458-63.
8. Nosadini R, Sambataro M, Thomaseth K, et al. Role of hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-dependent diabetes. *Kidney Int* 1993; 44:139-46.
9. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12:2032-45.
10. De Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017; 40: 273-84.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39:3021-104.
12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6): e13-e115.
13. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44(Suppl. 1):S125-S150.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-62.
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin - receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:851-60.
16. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-9.
17. Lind L, Pollare T, Berne C, Lithell H. Long-term metabolic effects of antihypertensive drugs. *Am Heart J* 1994; 128:1177-83.
18. White WB. Ambulatory blood pressure as a predictor of target organ disease and outcome in the hypertensive patient. *Blood Press Monit* 1999; 4:181-4.
19. Timio M, Venanzi S, Lolli S, et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. *Clin Nephrol* 1995; 43:382-7.
20. Hojo Y, Noma S, Ohki T, Nakajima H, Satoh Y. Autonomic nervous system activity in essential hypertension: a comparison between dippers and non-dippers. *J Hum Hypertens* 1997; 11:665-71.
21. Mann SJ, Pickering TG. Detection of renovascular hypertension. State of the art: 1992. *Ann Intern Med* 1992; 117:845-53.
22. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(6): 603-15.
23. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al, for ACCORD Study Group. Effects of intensive blood pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1575-85.
24. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al, for ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:829-40.

25. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al, for HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–62.
26. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al, for SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373: 2103–116.
27. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10:CD008277.
28. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016; 352:i717.
29. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799–810.
30. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:435–43.
31. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017; 35:922–44.
32. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562 จัดพิมพ์โดยสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1 พ.ศ. 2562.
33. Su HY, Sheu WH, Chin HM, Jeng CY, Chen YD, Reaven GM. Effect of weight loss on blood pressure and insulin resistance in normotensive and hypertensive obese individuals. *Am J Hypertens* 1995; 8:1067-71.
34. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al. DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001; 344:3–10.
35. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network meta-analyses. *PLoS Med* 2016;13: e1001971.
36. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, et al; for ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6:116–25.
37. Turnbull F, Neal B, Algert C, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1410–9.
38. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:957–67.
39. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al, for American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e779–e806.

40. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253–9.
41. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *JAMA* 2020; 324:488–504.
42. Campana E, Cunha V, Glaveckaite S, et al. The use of single-pill combinations as first-line treatment for hypertension: translating guidelines into clinical practice. *J Hypertens* 2020; 38(12): 2369-77.

บทที่ 42

Dyslipidemia

รศ. พญ. นันทกร ทองแดง

สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ ศิริราชพยาบาล

1. บทนำ
2. ความชุกของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในประชากรไทย
3. แนวทางการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ
4. การตรวจเลือดเพื่อคัดกรองภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ
5. หลักการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ
6. หลักการบริหารยาลดไขมันในเลือด
7. บทสรุป

1. บทนำ

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) พบร่วมกับโรคความดันโลหิตสูง โรคอ้วนและโรคเบาหวาน ได้บ่อย และจัดเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) การรักษาทุกปัจจัยเสี่ยงร่วมกันจะได้ผลดีที่สุดในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

2. ความชุกของภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในประชากรไทย

จากการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยครั้งที่ 5 โดย ศ.นพ. วิชัย เอกพลากร และคณะในปี พ.ศ. 2559 พบว่าความชุกของภาวะ hypercholesterolemia โดยใช้เกณฑ์วินิจฉัยที่ระดับ total cholesterol ในเลือด ≥ 240 มก./ดล. ในประชากรอายุ ≥ 15 ปีขึ้นไป พบ 17.7% ในเพศหญิงและ 14.9% ในเพศชาย และความชุกจะเพิ่มเป็น 46.7% ในเพศหญิงและ 40.8% ในเพศชายหากใช้จุดตัดที่ระดับ total cholesterol ในเลือด ≥ 200 มก./ดล. ความชุกของภาวะ hypercholesterolemia ในประชากรไทยเพิ่มสูงขึ้นตามอายุที่มากขึ้น ทั้งในเพศชายและเพศหญิงจนถึงอายุ 70 ปี จากนั้นความชุกจะเริ่มลดลง (1) ผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอาจมีหลายปัจจัยเสี่ยงร่วมกัน (ได้แก่ ความดันโลหิตสูง เบาหวาน คอเลสเตอรอลรวมสูง อ้วน และการสูบบุหรี่ประจำ) จากการสำรวจพบว่า 26.4% ในเพศชาย และ 31.4% ในเพศหญิง มีปัจจัยเสี่ยง ≥ 2 ข้อ

สำหรับความชุกของภาวะ hypertriglyceridemia โดยใช้เกณฑ์วินิจฉัยที่ระดับ triglyceride ในเลือด ≥ 150 มก./ดล. ในประชากรไทยอายุ ≥ 15 ปี พบ 31.0% โดยความชุกในเพศชายสูงกว่าเพศหญิง (35.7% และ 26.6%) ความชุกของภาวะ High density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) ต่ำ เมื่อใช้เกณฑ์วินิจฉัย metabolic syndrome คือ ระดับ HDL-C <40 มก./ดล. ในเพศชายและ <50 มก./ดล. ในเพศหญิง พบ 31.7% ในเพศชาย และ 48.4% ในเพศหญิง (1)

3. แนวทางการคัดกรองผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) เกิดขึ้นแล้ว ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery disease) โรคหลอดเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ (peripheral artery disease) หรือ โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องท้องโป่งพอง (abdominal aortic aneurysm) โดยเรียกรวมเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด (atherosclerotic cardiovascular disease; ASCVD) แนะนำให้ตรวจหาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ป่วยทุกรายและให้การรักษาเพื่อป้องกันการเกิดโรคซ้ำ (secondary prevention หรือ การป้องกันทุติยภูมิ) และตรวจทุกรายในผู้ป่วยที่สงสัยภาวะ familial dyslipidemia ทั้งนี้ ในผู้ป่วยที่ยังไม่เคยเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติมีจุดมุ่งหมายเพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (primary prevention หรือ การป้องกันปฐมภูมิ) และแนะนำให้ทำการคัดกรองภาวะไขมันในเลือดผิดปกติในผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง ได้แก่ ผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง โรคความดันโลหิตสูง และผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการประเมินความเสี่ยง (risk assessment) ด้วยเครื่องมือประเมินต่างๆ รวมทั้ง Thai CV risk score (2) สำหรับคนทั่วไปไม่มีปัจจัยเสี่ยง คำแนะนำของอายุที่เริ่มทำการตรวจคัดกรองแตกต่างกันตามเชื้อชาติ แนวเวชปฏิบัติ ESC 2019

แนะนำให้เริ่มคัดกรองเมื่ออายุ 40 ปีในเพศชาย 50 ปีในเพศหญิง (3) ในขณะที่ AACE 2017 แนะนำให้เริ่มตรวจคัดกรองตั้งแต่อายุ 20 ปี (4)

4. การตรวจเลือดเพื่อคัดกรองภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

การตรวจเลือดเพื่อใช้ในการคัดกรองภาวะไขมันในเลือดผิดปกติแนะนำให้ทำการตรวจวัดระดับ total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) และ non HDL-C ทั้งนี้ LDL-C สามารถคำนวณได้จากการใช้สูตร Friedewald formula (5) หรือจากการวัดโดยตรงจากเลือด (direct LDL-C)

สูตร Friedewald formula ได้แก่

$$\text{Calculated LDL-C (มก./ดล.)} = \text{Total cholesterol (มก./ดล.)} - (\text{triglyceride (มก./ดล.)} / 5) - \text{HDL-C (มก./ดล.)}$$

ทั้งนี้ระดับ LDL-C จากสูตร Friedewald formula จะคำนวณได้ต่ำกว่าความเป็นจริงหากค่า triglyceride ในเลือดของผู้ป่วยสูง (6) หรือมีระดับ LDL-C ต่ำมาก (7) ระดับ calculated LDL-C มี correlation ที่ดีกับ direct LDL-C อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่มีระดับ triglyceride สูงแม้เพียง >150 มก./ดล. ก็ส่งผลต่อการคำนวณ calculated LDL-C และทำให้ correlation ต่อ direct LDL-C ลดลง (8) ทั้งนี้ค่า direct LDL-C มักสูงกว่าค่า calculated LDL-C เฉลี่ย 13.4% (9)

การตรวจระดับไขมันในเลือดที่มีการปฏิบัติกันมายาวนานต้องให้ผู้ป่วยอดอาหารเป็นเวลาอย่างน้อย 12 ชั่วโมง อย่างไรก็ตามปัจจุบันหลายแนวทางเวชปฏิบัติยอมรับให้สามารถทำการตรวจเลือดคัดกรองหาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติโดยไม่ต้องอดอาหารในประชากรทั่วไป (3, 4) อย่างไรก็ตามหากตรวจพบว่าผู้ป่วยมีระดับ triglyceride ในเลือดสูง ควรทำการตรวจเลือดผู้ป่วยซ้ำภายหลังอดอาหาร และการตรวจเลือดเพื่อติดตามการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะ triglyceride สูงในเลือด หรือผู้ป่วยที่สงสัยภาวะไขมันในเลือดผิดปกติจากพันธุกรรมควรตรวจระดับไขมันเลือดโดยการอดอาหารเท่านั้น (3)

5. หลักการดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

เมื่อตรวจพบว่าผู้ป่วยมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ มีแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยดังนี้

- 5.1 จำแนกชนิดของความผิดปกติของไขมันในเลือด
- 5.2 ตรวจหาภาวะหรือโรคที่เป็นสาเหตุส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ
- 5.3 ประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งทั้งหมดนอกจากภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ และประเมินว่าผู้ป่วยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วหรือไม่
- 5.4 ให้คำแนะนำเรื่องอาหารและการออกกำลังกาย
- 5.5 พิจารณาให้ยาลดไขมันในเลือดที่เหมาะสมหากมีข้อบ่งชี้และติดตามการรักษาอย่างเหมาะสม
- 5.6 รักษาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งอื่นๆ

5.1 จำแนกชนิดของความผิดปกติของไขมันในเลือด

สามารถ แบ่งตามชนิดของไขมันในเลือดที่ตรวจพบว่าผิดปกติ หรือ แบ่งตามสาเหตุของไขมันในเลือดที่ผิดปกติ เป็น primary dyslipidemia (เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม) และ secondary dyslipidemia (เกิดจากปัจจัยส่งเสริมอื่นๆ)

ประวัติและอาการแสดงที่บ่งถึงโรค familial dyslipidemia ได้แก่

- มีประวัติโรคไขมันผิดปกติในครอบครัวที่ถ่ายทอดแบบ autosomal dominant หรือ autosomal recessive
- มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดในครอบครัวก่อนวัยอันควร (<45 ปีในเพศชาย และ <55 ปีในเพศหญิง)
- มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติมาก ทั้งสูงมากและต่ำมาก
- ตรวจร่างกายพบก้อนไขมันสะสมตามที่ต่างๆ ของร่างกาย (xanthoma) พบวงขาวที่ตา (corneal arcus) ในผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 45 ปี ซึ่งพบในโรค familial hypercholesterolemia ตรวจพบตุ่มสีเหลืองเป็น papule ขนาดเล็ก (eruptive xanthoma) บ่งถึงการมีระดับไขมัน triglyceride สูงมากมาเป็นเวลานาน
- มีอาการทางคลินิกอื่นๆ ที่จำเพาะเข้าได้กับโรคในกลุ่ม familial dyslipidemia เช่น พบเลนส์ตาขุ่น ซึ่งพบใน Familial LCAT deficiency หรือตรวจพบต่อมทอนซิลโตและมีสีส้ม ในโรค Tangier disease

5.2 ตรวจหาภาวะหรือโรคที่เป็นสาเหตุส่งเสริมให้ผู้ป่วยมีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

เมื่อพบผู้ป่วยมีระดับไขมันไขมันในเลือดผิดปกติ ควรประเมินอาการและอาการแสดงที่บ่งชี้ถึงภาวะไขมันในเลือดสูงที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (familial dyslipidemia) และมองหาปัจจัยส่งเสริม (secondary cause) ที่ทำให้ผู้ป่วยมีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ หรือ ส่งเสริมให้ผู้ป่วย primary dyslipidemia มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติมากขึ้น (ตารางที่ 1) การแก้ไขปัจจัยส่งเสริมสามารถทำให้ระดับไขมันในเลือดของผู้ป่วยลดลง หรือ กลับมาอยู่ในระดับปกติได้

5.3 ประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งทั้งหมดนอกจากภาวะไขมันในเลือดผิดปกติและประเมินว่าผู้ป่วยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วหรือไม่

ทำการซักประวัติ ตรวจร่างกาย เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วหรือไม่ และส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เหมาะสมเพิ่มเติม หากอาการทางคลินิกเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอกับการวินิจฉัย เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายที่ไม่มีอาการ (silent myocardial infarction) โรคหลอดเลือดแดงใหญ่โป่งพองในช่องท้อง ในคนอ้วน หรือการส่งตรวจหาโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบหากมีอาการที่สงสัยเช่น การตรวจ ankle brachial index และการตรวจประเมินหาโรคหลอดเลือดแดงแข็งด้วยวิธีอื่นๆ

ผู้ป่วยที่เคยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้ว ผู้ป่วยโรคเบาหวาน ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยโรค familial hypercholesterolemia จัดเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงมาก จำเป็นต้องให้การรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือดเลย

หากผู้ป่วยไม่มีปัจจัยเสี่ยงดังกล่าว จำเป็นต้องคำนวณความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในอีก 10 ปี หากพบมีความเสี่ยงสูงควรพิจารณาให้การรักษาด้วยยาลดระดับไขมันในเลือด statin เครื่องมือที่ใช้ประเมินความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมีหลากหลาย (10) เช่นในประเทศสหรัฐอเมริกา มีการใช้

ตารางที่ 1 ภาวะหรือโรคที่เป็นปัจจัยส่งเสริมให้มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (secondary cause) (4, 21-25)

ระดับ LDL-C สูง	ระดับ triglyceride สูง
Hypothyroidism Nephrotic syndrome ภาวะดีซ่านจากการอุดตันท่อน้ำดี (obstructive jaundice) Dysgammaglobulinemia (systemic lupus erythematosus, multiple myeloma) ยา เช่น progestin, anabolic steroids, protease inhibitors, cyclosporine, thiazide ขนาดสูง	โรคเบาหวานชนิดที่ 2 โรคอ้วน โรคไตเรื้อรัง Acromegaly Hypothyroidism แอลกอฮอล์ การรับประทานคาร์โบไฮเดรตที่มากเกินไป การตั้งครรภ์, การรับประทานยาเม็ดคุมกำเนิด ยา เช่น ยาสเตียรอยด์, protease inhibitors, sirolimus, retinoids, thiazide ขนาดสูง, beta blockers, bile acid sequestrants, atypical antipsychotic drugs
ระดับ LDL-C และ triglyceride สูง	ระดับ HDL-C ต่ำ
โรคเบาหวาน Hypothyroidism Nephrotic syndrome Lipodystrophies ยาสเตียรอยด์ ยา เช่น Immunosuppressive agents, protease inhibitors	โรคเบาหวาน โรคอ้วน การสูบบุหรี่ การเจ็บป่วยเฉียบพลัน การติดเชื้อ Paraproteinemia, มะเร็งต่อมน้ำเหลือง ยา เช่น testosterone, anabolic steroids, progestin, retinoids, beta blockers

Framingham risk score (11) และ ACC/AHA risk calculator (12) ในประเทศไทยประเมินโดยใช้ Systemic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (13) แนวทางเวชปฏิบัติในปี พ.ศ. 2559 ของประเทศไทยแนะนำให้ใช้ Thai CV risk score (2)

นอกจากนี้แนวเวชปฏิบัติ ACC/AHA ปี 2018 (14) ยังแนะนำให้ใช้ risk enhancing factors เพื่อช่วยในการจัดกลุ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดียิ่งขึ้น (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงปานกลาง (borderline risk) ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดจากการคำนวณ 10-year risk หากพบว่ามี risk enhancing factors ร่วมด้วย ผู้ป่วยรายนั้นควรได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมัน และในผู้ป่วยกลุ่ม primary prevention ที่มี 10-year risk ≥ 7.5 - $<20\%$ การทำ CT coronary artery หากพบว่า Coronary Artery Calcium score (CAC score) 1-99 แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยยากลุ่ม statin

ตารางที่ 2 Risk enhancing factors (14)

ประวัติครอบครัวมีโรคหัวใจและหลอดเลือดก่อนวัยอันควร (ชาย <55 ปี, หญิง <65 ปี)

โรคอ้วนลงพุง

โรคไตเรื้อรัง (eGFR 15–59 mL/min/1.73 m²)

โรคข้อ เช่น สะเก็ดเงิน รูมาตอยด์ ติดเชื้อ HIV

หญิงที่หมดประจำเดือนก่อนอายุ 40 ปี หรือมีประวัติครรภ์เป็นพิษ (preeclampsia)

Lipid/biomarkers: Hypertriglyceridemia (≥ 175 มก./ดล.), high-sensitivity C-reactive protein (≥ 2.0 มก./ล.), Lipoprotein(a) ≥ 50 มก./ดล. or ≥ 125 นาโนโมล/ล., apoB ≥ 130 มก./ดล.

Ankle Branchial Index < 0.9

5.4 ให้คำแนะนำเรื่องอาหารและการออกกำลังกายในผู้ป่วยทุกราย

ควรหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มีไขมันทรานส์ กรดไขมันอิ่มตัวสูง โคเลสเตอรอลสูง ออกกำลังกายสม่ำเสมอ และรับประทานผักในปริมาณมาก

5.5 ประเมินข้อบ่งชี้ในการให้ยาลดไขมันในเลือด และเลือกยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วย

ผู้ป่วย 4 กลุ่มที่การศึกษาพบว่าได้ประโยชน์ในการลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแดงจากยา statin ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดแดงแล้ว
2. ผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C ในเลือด ≥ 190 มก./ดล.
3. ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีอายุระหว่าง 40-75 ปี และมีระดับ LDL-C ในเลือด ≥ 70 มก./ดล.
4. ผู้ป่วยอายุ 40-75 ปี ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือด ใน 10 ปีสูง ซึ่งการ

กำหนดเกณฑ์มีความแตกต่างกันในแต่ละประเทศ ในประเทศสหรัฐอเมริกาใช้ค่าตัดที่ $\geq 7.5\%$ (12) แนวทางเวชปฏิบัติของประเทศไทยใช้จุดตัดที่ $\geq 10\%$ ถึงจะคุ้มค่าในการรักษาด้วยยา statin ในการป้องกันแบบปฐมภูมิ (2) ผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรได้รับการรักษาด้วยยาลดไขมัน statin

แนวทางเวชปฏิบัติในปัจจุบันแนะนำเป้าหมายของระดับไขมัน LDL-C ต่ำลงกว่าแนวทางเวชปฏิบัติเดิม (3, 4) เนื่องจากการศึกษาในผู้ป่วยที่เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแล้วที่ได้รับยา statin และยังมีระดับ LDL-C สูง พบว่าการลดระดับไขมัน LDL-C ลงอีกด้วยยา PCSK9 monoclonal antibodies (15, 16) หรือ ezetimibe (17) สามารถลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดลงได้อีก

5.6 ประเมินโรคร่วมหรือภาวะที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็ง

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ เป็นเพียงหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งเท่านั้น แพทย์ผู้ดูแลควรทำการสืบค้นหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรค หลอดเลือดแดงแข็ง อื่นๆ เช่น การสูบบุหรี่, ระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติ, ความดันโลหิตสูง, ภาวะ metabolic syndrome, ภาวะอ้วน เป็นต้น และให้การรักษาภาวะดังกล่าวไปพร้อมกัน

แนวทางเวชปฏิบัติ	RCPT 2016 (2)	AACE 2017 (4)	ESC/EAS 2019 (3)
ชนิดไขมันที่เป็นเป้าหมายการรักษา	เป้าหมายหลัก: LDL-C	เป้าหมายหลัก: LDL-C เป้าหมายอื่นๆ: non HDL-C, ApoB	เป้าหมายหลัก: LDL-C เป้าหมายรอง: non HDL-C, Apo B (โดยเฉพาะ TG สูง)
เป้าหมายการรักษา	<u>การป้องกันทุติยภูมิ</u> LDL-C < 70 มก./ดล. ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง LDL-C < 100 มก./ดล. <u>การป้องกันปฐมภูมิ</u> FH, โรคไตเรื้อรังระยะ 3/4, อายุ ≥ 50 ปี โรคเบาหวาน อายุ ≥ 40 ปี, LDL-C < 100 มก./ดล. - 10-year risk ≥ 10%, มี subclinical atherosclerosis, ประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจก่อนวันอันในครอบครัว LDL-C < 130 มก./ดล	<u>Extreme risk</u> LDL-C < 55 มก./ดล, ApoB < 70 มก./ดล. <u>ความเสี่ยงสูงมาก</u> LDL-C < 70 มก./ดล., ApoB < 80 มก./ดล. <u>ความเสี่ยงสูง/ปานกลาง</u> LDL-C < 100 มก./ดล. ApoB < 90 มก./ดล. <u>ความเสี่ยงต่ำ</u> LDL-C < 130 มก./ดล. - เป้าหมาย non HDL-C เพิ่มจากเป้าหมาย LDL-C 30 มก./ดล.	<u>Extreme risk</u> LDL-C < 40 มก./ดล ASCVD + 2nd event ใน 2 ปี <u>ความเสี่ยงสูงมาก</u> LDL-C < 55 มก./ดล - ASCVD, -DM+ target organ damage หรือ ≥ 3 ปัจจัยเสี่ยง หรือ T1D ≥ 20 ปี, โรคไตเรื้อรังระยะ 4, 10-year risk of fatal CVD (SCORE) ≥ 10%, FH + ASCVD <u>ความเสี่ยงสูง</u> LDL-C < 70 มก./ดล. FH, BP ≥ 180/110 มม.ปรอท, DM ≥ 10 ปี หรือมีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ <u>ความเสี่ยงปานกลาง</u> LDL-C < 100 มก./ดล. เบาหวานอายุน้อย ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่น, 10-yr risk of fatal CVD ≥ 1 - < 5% <u>ความเสี่ยงต่ำ</u> LDL-C < 115 มก./ดล.

FH, familial hypercholesterolemia; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease

6. หลักการบริหารยาลดไขมันในเลือด

ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ในการให้ยาลดไขมันในเลือดควรพิจารณาให้ยาลดไขมัน statin ก่อน จากนั้นหากระดับไขมันยังไม่ได้ตามเป้าหมาย ควรพิจารณาเพิ่ม ezetimibe และ/หรือ PCSK9 monoclonal antibody เพื่อลดระดับ LDL-C เพิ่มเติม (3) และอาจพิจารณาให้กรดไขมันโอเมก้า-3 EPA หากผู้ป่วยมีระดับ triglyceride 135-499 มก./ดล. และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (3, 18)

ยา statin ออกฤทธิ์หลักในการลดระดับไขมัน LDL-C ในเลือด โดยยา statin แต่ละชนิดมีความสามารถในการลดระดับ LDL-C แตกต่างกัน แนวทางเวชปฏิบัติของ The American College of Cardiology / The American Heart Association (ACC/AHA) จัดกลุ่มยา statin ออกเป็น 3 กลุ่มตามความสามารถของยาในการลดระดับ LDL-C โดยเฉลี่ย (12) เป็น low-intensity statin (ลด LDL-C ได้ <30%), moderate-intensity statin (ลด LDL-C ได้ 30-50%) และ high-intensity statin (ลด LDL-C ได้ ≥50%) (ตารางที่ 4) อย่างไรก็ตามการศึกษาในคนไทย เช่น ประเทศญี่ปุ่น เกาหลี จีน พบว่าคนไทยตอบสนองต่อยา statin ต่ำกว่าคนผิวขาว (Caucasians) (19, 20)

การติดตามการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดผิดปกติที่ได้รับการรักษาด้วยยา นอกจากการปรับยาเพื่อให้ได้ระดับไขมันเป้าหมายแล้ว สิ่งสำคัญที่ต้องทำควบคู่ไปด้วยเสมอในทุกครั้งที่ผู้ป่วยมาพบแพทย์ คือ การประเมินผลข้างเคียงของยา และ drug interaction ของยา statin กับ ยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยสามารถใช้ยา statin ได้อย่างปลอดภัย ผลข้างเคียงที่สำคัญของยา statin คือ ผลข้างเคียงต่อกล้ามเนื้อ, ตับอักเสบ และเพิ่มความเสี่ยงต่อโรคเบาหวาน โดยอัตราการเกิดผลข้างเคียงจากยาสัมพันธ์โดยตรงกับขนาดยา และระดับยา statin ในกระแสเลือด แนวเวชปฏิบัติ ACC/AHA 2018 แนะนำให้เพิ่มยา Ezetimibe หรือ PCSK9 monoclonal antibody ผู้ป่วยโรค familial hypercholesterolemia ที่ได้รับยา statin ประสิทธิภาพสูง (high-intensity statin) แล้วยังมีระดับ LDL-C ≥ 100 มก.ต่อดล. ผู้ป่วยที่มี clinical ASCVD เกิดขึ้นแล้ว ที่ได้รับ statin ประสิทธิภาพสูงแล้วยังมีระดับ LDL-cholesterol ≥70 มก.ต่อดล. และ ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ยังไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายด้วยยา statin หรือเป็นผู้ป่วยเบาหวานที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง (10-year risk ≥20%) (14)

ตารางที่ 4 การจัดกลุ่มยา statin ออกเป็น 3 กลุ่มตามความสามารถของยาในการลดระดับ LDL-C โดยเฉลี่ยตามแนวทางเวชปฏิบัติ ACC/AHA (14)

Statin	High-intensity ↓ LDL-C ≥50%	Moderate-intensity ↓ LDL-C 30- <50%	Low-intensity ↓ LDL-C <30%
Atorvastatin	40-80 มก.	10-20 มก.	-
Rosuvastatin	20-40 มก.	5-10 มก.	-
Simvastatin	-	20-40 มก.	10 มก.
Pravastatin	-	40-80 มก.	10-20 มก.
Lovastatin	-	40 มก.	20 มก.
Fluvastatin XL	-	80 มก.	-
Fluvastatin	-	80 มก.	20-40 มก.
Pitavastatin	-	1-4 มก.	-

ตารางที่ 5 การบริหารยาลดไขมันในเลือด และผลข้างเคียง

ชนิดของยา	ขนาดยาที่แนะนำ	ข้อควรระวัง
ยาลด LDL-C ในเลือด		
Statin	Fluvastatin 20-80 มก. Pravastatin 10-80 มก. Lovastatin 10-80 มก. Simvastatin 10-40 มก. Atorvastatin 10-80 มก. Rosuvastatin 5-20 มก. รับประทานวันละ 1 ครั้ง	- อาการทางกล้ามเนื้อ, ตับอักเสบ, เพิ่มความเสี่ยงต่อโรคเบาหวาน - ยา simvastatin, atorvastatin ควรระมัดระวัง drug interaction กับยาที่ยับยั้ง CYP 450 - ขนาดยาสูงสุดของ simvastatin คือ 40 มก./วัน ไม่ควรใช้ simvastatin ขนาด 80 มก./วัน
Ezetimibe	10 มก./วัน รับประทานวันละ 1 ครั้ง	อาการทางกล้ามเนื้อ
Bile acid sequestrants	Cholestyramine 4-24 ก./วัน Colestipol 5-30 ก./วัน (แบบผง) หรือ 2-16 ก./วัน (แบบเม็ด) Colesvelam 3.75-4.38 ก./วัน (6-7 เม็ด)	- ไม่แนะนำให้ใช้ใน mixed hyperlipidemia เนื่องจาก มีผลเพิ่มระดับ TG - อาการไม่พึงประสงค์ในระบบทางเดินอาหาร - ลดการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมันและยาอื่น - Cholestyramine และ colestipol รบกวนการดูดซึมของยาอื่นๆ รวมทั้งยา statin ดังนั้นควรรับประทานยาก่อน cholestyramine และ colestipol 1-2 ชั่วโมง หรือหลัง 4-6 ชั่วโมง
กลุ่มยาลดระดับ triglyceride ในเลือด		
Fibrates	Fenofibrate 100-300 มก./วัน Fenofibric acid 145, 160, 200 มก./วัน Gemfibrozil 600-1,200 มก./วัน	- Gemfibrozil ไม่ควรใช้ร่วมกับ simvastatin - Fenofibrate ควรรับประทานพร้อมอาหาร จะเพิ่มการดูดซึมของยา - ระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง
Niacin (nicotinic acid)	Nicotinic acid 3-6 ก./วัน	- อาจมีผื่นคัน ปวดท้อง ร้อนวูบวาบ คลื่นไส้ - การใช้ยาในขนาดสูงทำให้ระดับน้ำตาลและยูริก ในเลือดสูงขึ้นได้
โอเมก้า 3	2-4 ก./วัน	- เลือดออกง่าย
PCSK9 monoclonal antibody	Alirocumab 75 มก.หรือ 150 มก. ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 300 มก. ทุก 4 สัปดาห์ Evolocumab 140 มก. ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนัง ทุก 2 สัปดาห์ หรือ 420 มก. ทุก 4 สัปดาห์	ปฏิกิริยาที่ตำแหน่งฉีดยา คออักเสบ ไข้หวัด

7. บทสรุป

ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติเป็นปัญหาสำคัญของประชากรไทย การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติประกอบด้วย การให้คำแนะนำเรื่องอาหาร การออกกำลังกาย รักษาปัจจัยส่งเสริมที่มีผลเพิ่มระดับไขมันในเลือด รวมทั้งการบริหารยาลดระดับไขมันในเลือดหากมีข้อบ่งชี้ที่เหมาะสม การรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติควบคู่กับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งจะได้ประโยชน์สูงสุดในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP, The National Lipid Association's Safety Task F. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. *J Clin Lipidol.* 2014;8(3 Suppl):S30-46.
2. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med.* 1984;13(2):141-54.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2019.
4. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract.* 2017;23(Suppl 2):1-87.
5. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem.* 1972;18(6):499-502.
6. McNamara JR, Cohn JS, Wilson PW, Schaefer EJ. Calculated values for low-density lipoprotein cholesterol in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. *Clin Chem.* 1990;36(1):36-42.
7. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(8):732-9.
8. Lee BPBTN. The role of apoB measurement in Type 2 diabetic patients. *Clinical Lipidology* 2015;10(2):137-44.
9. Rungtanapirom S, Ongphiphadhanakul B, Kiatbamrungpant T, Bhakdikul J, Archavanuntakun S, Taerakul C, et al. Comparative study of direct-measured and calculated LDL in clinical use. *J Med Assoc Thai.* 2008;91(7):989-94.
10. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(12):1169-77.
11. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47.
12. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-934.

13. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003.
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e143.
15. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107.
16. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
17. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-97.
18. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S103-S23.
19. Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol*. 2007;99(3):410-4.
20. Thongtang N, Sitthananun C, Sriussadaporn S, Nitiyanant W. Efficacy of low- and moderate-intensity statins for achieving low- density lipoprotein cholesterol targets in Thai type 2 diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2017;16:6.
21. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2969-89.
22. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Atherosclerosis. *Endocr Pract*. 2012;18 Suppl 1:1-78.
23. Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of C, the European Atherosclerosis S, Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217 Suppl 1:S1-44.
24. Rader DJ, deGoma EM. Approach to the patient with extremely low HDL-cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):3399-407.
25. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.

บทที่ 43

ความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (Hypertensive disorders in pregnancy)

อ.พญ.รณภา เรชาวสิน อ.พญ.เพ็ญบุคลิน ยาปาน
รศ.นพ.ดวงสิทธิ์ วัฒนนารา

บทนำ

การจำแนกชนิดของความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์

การดูแลรักษาความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์

การดูแลรักษาพิษแห่งครรภ์

การดูแลรักษาภาวะความดันโลหิตสูงเรื้อรังขณะตั้งครรภ์

ผลกระทบต่อสุขภาพระยะยาวจากความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์

บทนำ

ความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (hypertensive disorders in pregnancy) และพิษแห่งครรภ์ (preeclampsia) อาจเป็นภาวะแทรกซ้อนโดยตรงของการตั้งครรภ์ หรืออาจมีสาเหตุมาจากโรคทางอายุรกรรมที่พบร่วมกับการตั้งครรภ์ ความดันโลหิตสูงเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตและทุพพลภาพของมารดาและทารก มีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 4 ในหญิงตั้งครรภ์ชาวไทย¹ พิษแห่งครรภ์ (preeclampsia) เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อโรคความดันโลหิตสูงเรื้อรัง, โรคหลอดเลือดหัวใจ, โรคหลอดเลือดสมอง, และโรคไตวายเรื้อรัง

เกณฑ์การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ได้แก่ (1) ความดันโลหิต systolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอทหรือความดันโลหิต diastolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท คงที่นานกว่า 4 ชั่วโมง หรือ (2) ความดันโลหิต systolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มิลลิเมตรปรอทหรือความดันโลหิต diastolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิเมตรปรอท คงที่นานกว่า 15 นาที ซึ่งจำเป็นต้องได้รับยาลดความดันโลหิตโดยไม่รอช้า² อนึ่ง ความดันโลหิต systolic ที่เพิ่มสูงขึ้น 30 มิลลิเมตรปรอทหรือความดันโลหิต diastolic ที่เพิ่มสูงขึ้น 15 มิลลิเมตรปรอทจากระดับความดันโลหิตก่อนตั้งครรภ์ไม่จัดเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงแล้วในปัจจุบัน

เกณฑ์การวินิจฉัยโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ได้แก่ (1) ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (24-hour urine protein) สูงกว่าหรือเท่ากับ 300 มิลลิกรัม หรือ (2) อัตราส่วนระหว่างระดับโปรตีนและครีเอตินินในปัสสาวะ (urine protein creatinine ratio) สูงกว่าหรือเท่ากับ 0.3 หรือ (3) ระดับโปรตีนจากแผ่นจุ่มตรวจปัสสาวะ (urine dipstick) ตั้งแต่ 2+ (ในกรณีฉุกเฉิน)³

การจำแนกชนิดของความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์

1. ความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์ (gestational hypertension) หมายถึง ความดันโลหิตเริ่มสูงหลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ โดยไม่มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ซึ่งกลับเป็นปกติภายใน 12 สัปดาห์หลังคลอด

2. พิษแห่งครรภ์ หมายถึง ความดันโลหิตเริ่มสูงหลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ ร่วมกับโปรตีนรั่วในปัสสาวะ

a. พิษแห่งครรภ์ที่ไม่มีลักษณะรุนแรง (preeclampsia without severe features หรือ mild preeclampsia)

b. พิษแห่งครรภ์ที่มีลักษณะรุนแรง (preeclampsia with severe features หรือ severe preeclampsia) หมายถึง พิษแห่งครรภ์ ร่วมกับอาการ, อาการแสดง, หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ชี้ถึงความรุนแรงของโรค (ตารางที่ 1) และหมายรวมถึงกลุ่มอาการ HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count)

c. พิษแห่งครรภ์ที่มีลักษณะรุนแรงร่วมกับอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวหรือไม่รู้สติ (eclampsia)

3. ความดันโลหิตสูงเรื้อรัง (chronic hypertension) หมายถึง ความดันโลหิตสูงตั้งแต่ก่อนการตั้งครรภ์หรือก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์

4. พิษแห่งครรภ์แทรกซ้อนความดันโลหิตสูงเรื้อรัง (preeclampsia superimposed on chronic hypertension) หมายถึง ภาวะครรภ์เป็นพิษที่เกิดแทรกซ้อนขึ้นในหญิงตั้งครรภ์ที่มีความดันโลหิตสูงเรื้อรังอยู่เดิม

ตารางที่ 1

อาการ, อาการแสดง, และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ชี้บ่งถึงความรุนแรงของพิษแห่งครรภ์ (HELLP=hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count, AST=aspartate aminotransferase, ALT=aspartate alanine transferase, LDH=lactate dehydrogenase, IU/L=international unit per litre)³

อาการ	อาการแสดง	ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- อาการปวดอย่างรุนแรงในตำแหน่งลิ้นปี่หรือใต้ชายโครงขวาที่ไม่ทุเลาด้วยยาแก้ปวด - อาการปวดศีรษะอย่างรุนแรงที่ไม่ทุเลาด้วยยาแก้ปวด - สายตาพร่ามัว	- ความดันโลหิต systolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิต diastolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิเมตรปรอท นานกว่า 4 ชั่วโมง (ยกเว้นในรายที่ได้รับยาลดความดันโลหิต) - ปอดบวมน้ำ	- กลุ่มอาการ HELLP (การแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง วินิจฉัยจากลักษณะจำเพาะทางจุลทรรศน์ของเม็ดเลือดแดง หรือระดับ LDH ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 600 U/L, ระดับ AST และ ALT ในซีรัมสูงกว่า 70 IU/L หรือเพิ่มสูงกว่าสองเท่าของระดับปกติ, เกร็ดเลือดต่ำกว่า 100,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) - ระดับครีเอตินีน (creatinine) ในซีรัมสูงกว่า 1.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือเพิ่มสูงขึ้นกว่าสองเท่าของระดับปกติ

การดูแลรักษาความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์

ระยะก่อนคลอด

- อายุครรภ์ตั้งแต่ 37 สัปดาห์ ควรพิจารณาให้คลอด วิธีการคลอดเป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางสูติกรรม
- อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ ให้การดูแลแบบประคับประคองในลักษณะผู้ป่วยนอก ฝ้าระวังอาการ, อาการแสดง, หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ชี้บ่งถึงพิษแห่งครรภ์ ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 50 ของหญิงที่มีความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์ โดยเฉพาะในรายที่ได้รับการวินิจฉัยความดันโลหิตสูง ณ อายุครรภ์ต่ำกว่า 32 สัปดาห์^{4,5} ตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกสัปดาห์ ตรวจประเมินสุขภาพของทารกในครรภ์สัปดาห์ละ 1 ถึง 2 ครั้ง ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อประเมินปริมาณน้ำคร่ำทุก 1 สัปดาห์ และเพื่อประเมินการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ทุก 3 ถึง 4 สัปดาห์⁶

การดูแลรักษาพิษแห่งครรภ์

ระยะก่อนคลอด

1. พิษแห่งครรภ์ที่ไม่มีลักษณะรุนแรง

- อายุครรภ์ตั้งแต่ 37 สัปดาห์ ควรพิจารณาให้คลอด วิธีการคลอดเป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางสูติกรรม
- อายุครรภ์น้อยกว่า 37 สัปดาห์ ให้การดูแลแบบประคับประคอง ในลักษณะผู้ป่วยนอกหรือรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล ฝ้าระวังอาการ, อาการแสดง, หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ชี้บ่งถึงความรุนแรงของพิษแห่งครรภ์ ตรวจทางห้องปฏิบัติการทุกสัปดาห์ ตรวจประเมินสุขภาพของทารกในครรภ์สัปดาห์ละ 1 ถึง 2 ครั้ง ตรวจคลื่นเสียงความถี่สูงเพื่อประเมินปริมาณน้ำคร่ำทุก 1 สัปดาห์ และเพื่อประเมินการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ทุก 3 ถึง 4 สัปดาห์

2. พิษแห่งครรภ์ที่มีลักษณะรุนแรง

- อายุครรภ์ตั้งแต่ 34 สัปดาห์ ควรพิจารณาให้คลอด โดยวิธีการคลอดเป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางสูติกรรม
- อายุครรภ์น้อยกว่า 34 สัปดาห์ สามารถให้การรักษาระดับประคับประคองได้ หากไม่มีข้อห้ามดังแสดงในตารางที่ 2 ร่วมกับพิจารณาให้ยา betamethasone หรือ dexamethasone เพื่อเร่งความสมบูรณ์ของปอดทารกในครรภ์

ระยะคลอด

1. การบริหารยาควบคุมการชัก ในพิษแห่งครรภ์ที่มีลักษณะรุนแรง โดยเฉพาะร่วมกับอาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวหรือไม่รู้สติ พิจารณาบริหารยาแมกนีเซียมซัลเฟต (magnesium sulfate; MgSO_4) ขนาด 4 ถึง 6 กรัมทางหลอดเลือดดำช้า ๆ ภายใน 20 ถึง 30 นาที (loading dose) ต่อด้วยการหยดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในอัตรา 2 กรัมต่อชั่วโมง (maintenance dose) จนครบเวลา 24 ชั่วโมงหลังคลอดบุตร ตรวจวัดและรักษาระดับยาแมกนีเซียมในซีรัมที่ 5 ถึง 9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ควรหยุดบริหารยาแมกนีเซียมซัลเฟตร่วมกับตรวจวัดระดับยาแมกนีเซียมในซีรัมทันทีเมื่อพบอาการและอาการแสดงที่ชี้บ่งถึงพิษจากยาแมกนีเซียมซัลเฟต เช่น ปัสสาวะออกน้อยกว่า 100 มิลลิลิตรใน 4 ชั่วโมง, ไม่พบการตอบสนองของรีเฟล็กซ์เอ็นลึก (deep tendon reflex), หายใจช้า, หรือระดับยาแมกนีเซียมซัลเฟตในซีรัมสูงกว่า 9.6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (ดังแสดงใน ตารางที่ 3) ควรบริหารยาแคลเซียมกลูโคเนตความเข้มข้นร้อยละ 10 (10% calcium gluconate) ทางหลอดเลือดดำร่วมกับการนวดหัวใจผายปอดกู้ชีพ (cardiopulmonary resuscitation) หากมีอาการแสดงที่ชี้บ่งถึงพิษรุนแรงจากยาแมกนีเซียมซัลเฟต เช่น หยุดหายใจ หรือหัวใจหยุดเต้น⁷

พิจารณาปรับลดอัตราการหยดยาแมกนีเซียมซัลเฟตเข้าทางหลอดเลือดดำ (maintenance dose) เป็น 1 กรัมต่อชั่วโมงในรายที่ระดับครีเอตินีน (creatinine) ในซีรัมมากกว่า 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือปัสสาวะออกน้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อชั่วโมงนานกว่า 4 ชั่วโมง

พิจารณาทางเลือกเพื่อควบคุมการชัก เช่น ยากลุ่ม benzodiazepine หรือยากลุ่ม phenytoin ในกรณีที่หญิงตั้งครรภ์มีข้อบ่งห้ามต่อยาแมกนีเซียมซัลเฟต เช่น ระดับแคลเซียมในซีรัมต่ำ (hypocalcemia), โรค myasthenia gravis, โรคไตวายเรื้อรัง, โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease), โรคกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis), หรือความผิดปกติของการนำไฟฟ้าในหัวใจ (heart block) พิจารณาให้ยาทางเลือกตัวอื่น เช่น Benzodiazepine หรือ Phenytoin

ตารางที่ 2

ข้อบ่งห้ามต่อการรักษาแบบประคับประคองพิษแห่งครรภ์ที่มีลักษณะรุนแรง (HELLP=hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count, AST=aspartate aminotransferase, ALT=aspartate alanine transferase, LDH=lactate dehydrogenase, IU/L=international unit per litre, U/L=unit per litre)²⁹

ข้อบ่งห้ามของหญิงตั้งครรภ์	ข้อบ่งห้ามของการกในครรภ์
- ความดันโลหิต systolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มิลลิเมตรปรอทหรือความดันโลหิต diastolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิเมตรปรอท และไม่ตอบสนองต่อยาลดความดันโลหิต - อาการปวดอย่างรุนแรงในตำแหน่งลิ้นปี่หรือใต้ชายโครงขวาที่ไม่ทุเลาด้วยยาแก้ปวด - อาการปวดศีรษะอย่างรุนแรงที่ไม่ทุเลาด้วยยาแก้ปวด - สายตาพร่ามัว - กล้ามเนื้ออ่อนแรง - โรคหลอดเลือดสมอง - กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด - กลุ่มอาการ HELLP (การแตกทำลายของเม็ดเลือดแดง วินิจฉัยจากลักษณะจำเพาะทางจุลทรรศน์ของเม็ดเลือดแดง หรือระดับ LDH ในเลือดสูงกว่าหรือเท่ากับ 600 U/L, ระดับ AST และ ALT ในซีรัมสูงกว่า 70 IU/L หรือเพิ่มสูงกว่าสองเท่าของระดับปกติ, เกร็ดเลือดต่ำกว่า 100,000 ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) - ระดับครีอาตินีน (creatinine) ในซีรัมสูงกว่า 1.1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือเพิ่มสูงขึ้นกว่าสองเท่าของระดับปกติ - ปอดบวมน้ำ - อาการชักแบบเกร็งกระตุกทั้งตัวหรือไม่รู้สติ - สงสัยภาวะรกหลุดตัวก่อนกำหนดนับปล้น (เลือดออกจากช่องคลอดที่ไม่ได้เกิดจากภาวะรกเกาะต่ำ)	- หัวใจทารกในครรภ์เต้นผิดปกติ - ทารกเสียชีวิตในครรภ์ - ทารกในครรภ์มีความพิการร้ายแรง - อายุครรภ์ต่ำกว่า 24 สัปดาห์ (pre-viable gestational age) - ความผิดปกติของการไหลเวียนในหลอดเลือดแดงสายสะดือ (reversed end-diastolic flow of the umbilical artery)

ตารางที่ 3

ความสัมพันธ์ระหว่างของระดับยาแมกนีเซียมซัลเฟตในซีรัมและอาการ อาการแสดง (mg/dL = มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)⁷

ระดับยาแมกนีเซียมซัลเฟตในซีรัม (mg/dL)	อาการ อาการแสดง
5-9	ป้องกันและระงับชัก
9-12	ไม่พบการตอบสนองของรีเฟล็กซ์เอ็นลิก
12-30	หายใจช้า
30	หัวใจหยุดเต้น

2. การบริหารยาลดความดันโลหิตช่วงวิกฤติ (hypertensive crisis) พิจารณาบริหารยาลดความดันโลหิตเมื่อความดันโลหิต systolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มิลลิเมตรปรอท หรือ ความดันโลหิต diastolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิเมตรปรอท คงที่นานกว่า 15 นาที เพื่อป้องกันหัวใจล้มเหลว, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, และโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular accident) ยาทางเลือกสำหรับลดความดันโลหิตช่วงวิกฤติขณะตั้งครรรค์สูตรเดี่ยว (monotherapy) และสูตรผสม (combined therapy) ดังแสดงใน ตารางที่ 4 และ ตารางที่ 5 ตามลำดับ เมื่อได้ความดันโลหิตเป้าหมายแล้วจึงติดตามความดันโลหิตทุก 10 นาที นาน 1 ชั่วโมง, ทุก 15 นาที นาน 1 ชั่วโมง, ทุก 30 นาที นาน 1 ชั่วโมง, ทุก 1 ชั่วโมง นาน 4 ชั่วโมง จากนั้นจึงติดตามความดันโลหิตตามมาตรฐานปฏิบัติ

ตารางที่ 4

ยาทางเลือกสูตรเดี่ยว (monotherapy) สำหรับลดความดันโลหิตช่วงวิกฤติขณะตั้งครรรค์ (เป้าหมายความดันโลหิต systolic ต่ำกว่า 160 มิลลิเมตรปรอทและความดันโลหิต diastolic ต่ำกว่า 110 มิลลิเมตรปรอท)^{3,30}

ยาทางเลือก	ขนาด/วิธีบริหารยา	ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์	หมายเหตุ
Labetalol	10 ถึง 20 มิลลิกรัมเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ นานกว่า 2 นาที ต่อด้วย 20 ถึง 80 มิลลิกรัมเข้าหลอดเลือดดำทุก 10 ถึง 30 นาที (ขนาดยารวมสูงสุดไม่เกิน 300 มิลลิกรัม)	1 ถึง 2 นาที	ควรหลีกเลี่ยงในรายที่มีโรคหอบหืด, โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, หรือความผิดปกติของการนำไฟฟ้าในหัวใจ
Hydralazine	5 มิลลิกรัม เข้าหลอดเลือดดำหรือเข้ากล้ามเนื้อ ต่อด้วย 5 ถึง 10 มิลลิกรัมทุก 20 ถึง 40 นาที (ขนาดยารวมสูงสุดไม่เกิน 40 มิลลิกรัม)	10 ถึง 20 นาที	ในรายที่ใช้ขนาดยาสูง อาจมีผลข้างเคียงความดันโลหิตต่ำเกิน, ปวดศีรษะ, หรือหัวใจทารกในครรภ์เต้นผิดจังหวะ
Nifedipine (immediate release)	10 ถึง 20 มิลลิกรัม รับประทานซ้ำได้ทุก 20 นาที (ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 180 มิลลิกรัม)	5 ถึง 10 นาที	อาจมีผลข้างเคียงหัวใจเต้นเร็วหรือปวดศีรษะ

ตารางที่ 5

ยาทางเลือกรวม (combined therapy) สำหรับลดความดันโลหิตช่วงวิกฤติขณะตั้งครรภ์ (เป้าหมายความดันโลหิต systolic ต่ำกว่า 160 มิลลิเมตรปรอทและความดันโลหิต diastolic ต่ำกว่า 110 มิลลิเมตรปรอท)⁹

สูตรที่ 1: เริ่มต้นด้วยยา labetalol	สูตรที่ 2: เริ่มต้นด้วยยา hydralazine	สูตรที่ 3: เริ่มต้นด้วยยา nifedipine (immediate-release)
1.1 ยา labetalol 20 มิลลิกรัม เข้าหลอดเลือดดำนานกว่า 2 นาที (ประเมิน 10 นาที)	2.1 ยา hydralazine 5 ถึง 10 มิลลิกรัมเข้าหลอดเลือดดำ นานกว่า 2 นาที (ประเมิน 20 นาที)	3.1 ยา nifedipine 10 มิลลิกรัม รับประทาน (ประเมิน 20 นาที)
1.2 ยา labetalol 40 มิลลิกรัม เข้าหลอดเลือดดำนานกว่า 2 นาที (ประเมิน 10 นาที)	2.2 ยา hydralazine 10 มิลลิกรัม เข้าหลอดเลือดดำนานกว่า 2 นาที (ประเมิน 20 นาที)	3.2 ยา nifedipine 20 มิลลิกรัม รับประทาน (ประเมิน 20 นาที)
1.3 ยา labetalol 80 มิลลิกรัม เข้าหลอดเลือดดำนานกว่า 2 นาที (ประเมิน 10 นาที)	2.3 ยา labetalol 20 มิลลิกรัม เข้าหลอดเลือดดำนานกว่า 2 นาที (ประเมิน 10 นาที)	3.3 ยา nifedipine 20 มิลลิกรัม รับประทาน (ประเมิน 20 นาที)
1.4 ยา hydralazine 10 มิลลิกรัม เข้าหลอดเลือดดำนานกว่า 2 นาที (ประเมิน 20 นาที)	2.4 ยา labetalol 40 มิลลิกรัม เข้าหลอดเลือดดำนานกว่า 2 นาที (ประเมิน 10 นาที)	3.4 ยา labetalol 20 มิลลิกรัมเข้า หลอดเลือดดำนานกว่า 2 นาที (ประเมิน 10 นาที)
1.5 ยาทางเลือกรอง (second- line therapy)*	2.5 ยาทางเลือกรอง (second- line therapy)*	3.5 ยาทางเลือกรอง (second-line therapy)*

* ยา nitroglycerine หรือยา sodium nitroprusside

3. วิธีการคลอด (delivery) เป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางสูติกรรม⁹

4. การควบคุมป้องกันอาการชักจากพิษแห่งครรภ์ อาการชักที่เกิดจากพิษแห่งครรภ์มีลักษณะจำเพาะ ได้แก่ อาการชักเกร็งกระตุกเฉพาะที่หรือทั่วตัว ตามหลังอาการนำ เช่น ปวดศีรษะบริเวณขมับหรือท้ายทอยอย่างรุนแรง, สายตาพร่ามัว, อาการกลืนแสง, หรือไม่รู้สติ เป็นต้น ส่วนใหญ่ของอาการชักจะเกิดในระยะคลอด ส่วนน้อยของอาการชักอาจเกิดในระยะก่อนหรือหลังคลอดได้ อาการชักภายหลังคลอด 48 ถึง 72 ชั่วโมงหรือขณะได้รับยาแมกนีเซียมซัลเฟตอาจมีสาเหตุอื่น เช่น โรคลมชัก, โรคหลอดเลือดสมอง, เลือดออกในสมอง, หรือการใช้สารเสพติด เป็นต้น

การดูแลอาการชักจากพิษแห่งครรภ์ มีรายละเอียดดังนี้

a. การช่วยเหลือเบื้องต้น โดยจัดให้อยู่ในท่านอนตะแคงเพื่อป้องกันการสำลักและการอุดกั้นทางเดินหายใจให้ออกซิเจน ให้สารน้ำหยดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ร่วมกับประเมินสัญญาณชีพและความอึดตัวของออกซิเจนในกระแสเลือดเป็นระยะ ๆ

b. การป้องกันอาการชักซ้ำ อนึ่ง อาการชักจากพิษแห่งครรภ์มักหยุดได้เอง แต่ควรป้องกันอาการชักซ้ำ โดยบริหารยาแมกนีเซียมซัลเฟตขนาด 2 ถึง 4 กรัมทางหลอดเลือดดำซ้ำ ๆ ภายใน 5 นาที หากยังไม่สามารถควบคุมอาการชักได้ภายใน 20 นาที พิจารณาเสริมยาทางเลือกเพื่อควบคุมการชัก เช่น ยากลุ่ม benzodiazepine หรือยากลุ่ม phenytoin ร่วมกับการพิจารณาสาเหตุอื่นของอาการชักร่วมด้วย

c. การตรวจประเมินอัตราการเต้นหัวใจของทารกในครรภ์ ทารกในครรภ์อาจมีหัวใจเต้นช้าลง (fetal bradycardia) เนื่องจากหญิงตั้งครรภ์ขาดออกซิเจนในขณะที่มีอาการชัก อาจทุเลาได้ด้วยการจัดให้อยู่ในท่านอนตะแคง ร่วมกับการให้ออกซิเจน และการให้สารน้ำหยดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง

d. วิธีการคลอด (delivery) เป็นไปตามข้อบ่งชี้ทางสูติกรรม⁶

การดูแลรักษาภาวะความดันโลหิตสูงเรื้อรังขณะตั้งครรภ์

1. ทบทวนประวัติยาลดความดันโลหิตเดิมของหญิงตั้งครรภ์ ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors และยากลุ่ม angiotensin receptor blocker สัมพันธ์กับความพิการแต่กำเนิดของกะโหลกศีรษะและไตของทารกในครรภ์ และสัมพันธ์กับการเจริญเติบโตช้าของทารกในครรภ์ (fetal growth restriction) จึงควรต้องเปลี่ยนเป็นยาลดความดันโลหิตทางเลือกที่ปลอดภัยต่อทารกในครรภ์มากกว่า⁶

2. การประเมินผลกระทบของความดันโลหิตสูงเรื้อรังต่ออวัยวะปลายทาง ไตเป็นอวัยวะปลายทางที่มีโอกาสเสี่ยงสูงสุดต่อผลกระทบของความดันโลหิตสูงเรื้อรัง การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินผลกระทบของความดันโลหิตสูงเรื้อรังต่ออวัยวะปลายทางของหญิงตั้งครรภ์ดังแสดงสรุปใน ตารางที่ 6

3. ทางเลือกของยาลดความดันโลหิต ความดันโลหิตสูงเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองและโรคหัวใจล้มเหลวในหญิงตั้งครรภ์ ควรพิจารณาควบคุมความดันโลหิตด้วยยาเมื่อ (1) ความดันโลหิต systolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 160 มิลลิเมตรปรอท หรือ ความดันโลหิต diastolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 110 มิลลิเมตรปรอท ในกรณีที่ไม่มีอวัยวะที่ถูกรบกวนจากโรคความดันโลหิตสูง หรือ (2) ความดันโลหิต systolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 150 มิลลิเมตรปรอท หรือ ความดันโลหิต diastolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 100 มิลลิเมตรปรอทในกรณีที่อวัยวะปลายทางได้รับผลกระทบของความดันโลหิตสูงเรื้อรัง เช่น กล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้ายหนาตัว (left ventricular hypertrophy) หรือ ไตวาย

ตารางที่ 6 สรุปการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินผลกระทบของความดันโลหิตสูงเรื้อรังต่ออวัยวะปลายทาง⁷

Complete blood count

Blood urea nitrogen

Serum creatinine

Serum electrolytes

Serum aspartate aminotransferase และ alanine aminotransferase

Spot urine protein creatinine ratio หรือ 24-hour urine for total protein and creatinine

Electrocardiogram หรือ echocardiogram

ความดันโลหิตสูงในหญิงตั้งครรภ์ต้องได้รับการควบคุมอย่างระมัดระวัง เนื่องจากอาจส่งผลกระทบต่อปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงมดลูกและรกได้ ความดันโลหิต systolic เป้าหมายประมาณ 120 ถึง 160 มิลลิเมตรปรอท และความดันโลหิต diastolic เป้าหมายประมาณ 80 ถึง 110 มิลลิเมตรปรอท สำหรับหญิงตั้งครรภ์ที่อวัยวะปลายทางได้รับผลกระทบจากความดันโลหิตสูงเรื้อรังอาจพิจารณาควบคุมให้ความดันโลหิตค่อนข้างต่ำเพื่อชะลอและป้องกันความเสื่อมของอวัยวะปลายทาง ยาทางเลือกสำหรับควบคุมความดันโลหิตสูงเรื้อรังในหญิงตั้งครรภ์ ดังแสดงสรุปใน ตารางที่ 7

4. บทบาทของยาแอสไพริน (aspirin) ยาแอสไพรินมีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะตัวของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) ผ่านการยับยั้งสารเคมีสัญญาณโมเลกุล (mediator) thromboxane A₂ และลดโอกาสเสี่ยงต่อพิษแห่งครรภ์ในหญิงตั้งครรภ์บางราย เช่น หญิงตั้งครรภ์ที่มีความดันโลหิตสูงเรื้อรัง¹⁰ แนวทางล่าสุดของการบริหารยาแอสไพรินเพื่อลดโอกาสเสี่ยงต่อพิษแห่งครรภ์ที่แนะนำโดยองค์การวิชาชีพระดับนานาชาติดังแสดงสรุปใน ตารางที่ 8 ควรหลีกเลี่ยงการบริหารยาแอสไพรินในหญิงตั้งครรภ์ที่มีโอกาสเสี่ยงสูงต่อเลือดออกในทางเดินอาหาร เช่น ภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ (bleeding diathesis) และแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น (peptic ulcer)

5. การตรวจประเมินสุขภาพทารกในครรภ์ ด้วยการตรวจ non-stress test (NST) โดยเฉพาะในหญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต, มีโรคร่วมทางอายุรกรรมอื่น, ทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้า (fetal growth restriction), หรือมีพิษแห่งครรภ์แทรกซ้อน ควรเริ่มตรวจประเมินการเจริญเติบโตของทารกในครรภ์ทุก 2 ถึง 4 สัปดาห์ด้วยการวัดความสูงของยอดมดลูก (pubofundal height) ร่วมกับการตรวจด้วยคลื่นเสียงความถี่สูงตั้งแต่เริ่มไตรมาสที่ 3 ของการตั้งครรภ์¹¹

ตารางที่ 7 สรุปยาทางเลือกสำหรับควบคุมความดันโลหิตสูงเรื้อรังในหญิงตั้งครรภ์⁹

ยาทางเลือก	ขนาดยา	หมายเหตุ
Labetalol	200 ถึง 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งรับประทานวันละ 2 ถึง 3 ครั้ง	เริ่มในขนาด 200 ถึง 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ควรหลีกเลี่ยงในรายที่มีโรคหอบหืด, โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, หรือความผิดปกติของการนำไฟฟ้าในหัวใจ
Nifedipine (extended-release)	30 ถึง 120 มิลลิกรัมต่อวัน วันละ 1 ครั้ง	เริ่มในขนาด 30 ถึง 60 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ควรหลีกเลี่ยงในรายที่มีโรคหัวใจเต้นเร็วผิดปกติ
Methyldopa	500 ถึง 3,000 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งรับประทานวันละ 2 ถึง 4 ครั้ง	ประสิทธิภาพต่ำ ผลข้างเคียงได้แก่ เวียนศีรษะ, อารมณ์ซึมเศร้า, ง่วงซึม
Hydrochlorothiazide	12.5 ถึง 50 มิลลิกรัมต่อวัน วันละ 1 ครั้ง	อาจเกิดภาวะทารกในครรภ์เจริญเติบโตช้าและ น้ำคั่งในช่องท้อง

องค์กรวิชาชีพ	ขนาดยาต่อวัน (มิลลิกรัม)	ช่วงอายุครรภ์
The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)	150	เริ่ม: ช่วงอายุครรภ์ 11 ถึง 13 6/7 สัปดาห์ หยุด: อายุครรภ์ 36 สัปดาห์
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	75 ถึง 150	เริ่ม: อายุครรภ์ 12 สัปดาห์ หยุด: จนคลอด
The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)	80	เริ่ม: ช่วงอายุครรภ์ 12 ถึง 28 สัปดาห์ หยุด: จนคลอด

6. วิธีการคลอด อายุครรภ์ที่เหมาะสมสำหรับการคลอดรายที่ได้รับและไม่ได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตคือ 38 ถึง 40 สัปดาห์ และ 37 ถึง 40 สัปดาห์ ตามลำดับ⁹

7. การดูแลระยะหลังคลอด ความดันโลหิตมักจะลดต่ำลงทันทีหลังคลอดเนื่องจากการเสียเลือด หลังจากนั้นความดันโลหิตจะเริ่มสูงขึ้นในระยะ 1 ถึง 2 สัปดาห์หลังคลอดเนื่องจากการถ่ายเทของสารน้ำในเนื้อเยื่อกลับสู่หลอดเลือด ร่วมกับภาวะเจ็บปวดและความวิตกกังวล¹² ซึ่งในระยะนี้มีโอกาสเสี่ยงต่อพิษแห่งครรภ์แทรกซ้อนได้ พิจารณาให้ยาลดความดันโลหิตหากความดันโลหิต systolic สูงกว่าหรือเท่ากับ 150 มิลลิเมตรปรอทหรือความดันโลหิต diastolic สูงกว่า 100 มิลลิเมตรปรอท¹³ อาจพิจารณาให้ยาลดความดันโลหิตเดิมต่อเนื่องจากที่เคยได้รับก่อนการตั้งครรภ์ ทางเลือกของยาลดความดันโลหิตในระยะหลังคลอด ได้แก่ ยา labetalol, และยา nifedipine (extended-release) เป็นต้น ยา labetalol มีประสิทธิภาพสูงกว่าและมีผลข้างเคียงต่ำกว่ายา nifedipine (extended-release)¹⁴ ทางเลือกของยาลดความดันโลหิตที่ขับออกน้อยทางน้ำนมและค่อนข้างปลอดภัยต่อการให้นมบุตร ได้แก่ ยา labetalol, ยา propranolol, ยา enalapril, ยา captopril, และยาในกลุ่ม calcium channel blockers^{15,16}

ยาลดความดันโลหิตที่ควรหลีกเลี่ยงในระยะหลังคลอด ได้แก่ ยา methyldopa เนื่องจากเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อภาวะซึมเศร้าหลังคลอด (postpartum depression)¹⁷ ยาลดความดันโลหิตที่ควรหลีกเลี่ยงในระยะให้นมบุตร ได้แก่ ยาในกลุ่ม diuretics เนื่องจากมีผลลดปริมาณน้ำนม

มีข้อกังวลเชิงทฤษฎีว่ายาในกลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ซึ่งนิยมใช้เพื่อบรรเทาความเจ็บปวดในช่วงหลังคลอดนั้นอาจมีผลเสียต่อความดันโลหิตหลังคลอดผ่านกลไกการคั่งของเกลือโซเดียมและน้ำ (sodium water retention), การกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic, และการตีบหลอดเลือด (vasoconstriction) ถึงแม้ว่าข้อกังวลทางทฤษฎีดังกล่าวไม่ได้รับการพิสูจน์จากการศึกษาวิจัยทางคลินิก แต่การใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs เพื่อบรรเทาความเจ็บปวดในช่วงหลังคลอดนั้นควรต้องมีการติดตามความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด¹⁸⁻²¹

ผลกระทบต่อสุขภาพระยะยาวจากความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์

ความดันโลหิตสูงจากการตั้งครรภ์และพิษแห่งครรภ์มีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพของเยื่อภายในหลอดเลือด (endothelial dysfunction และ atherosclerosis) เพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อความดันโลหิตสูงเรื้อรัง, โรคหลอดเลือดหัวใจ, โรคหลอดเลือดสมอง, และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายตีบ ในอนาคต²²⁻²⁶ การเกิดซ้ำของพิษแห่งครรภ์และการเกิดพิษแห่งครรภ์ในอายุครรภ์ก่อนเดือน ยิ่งเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อโรคเรื้อรังอีก 4 ถึง 8 เท่า^{27,28}

เอกสารอ้างอิง

1. Wataganara T, Titapant V. Management guideline for preeclampsia. Siriraj Hosp Gaz 2004;56:604-16.
2. Bernstein PS, Martin JN, Jr., Barton JR, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. Obstet Gynecol 2017;130:347-57.
3. American College of O, Gynecologists' Committee on Practice B-O. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol 2020;135:e237-e60.
4. Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric pre-eclampsia: a novel risk indicator in women with gestational hypertension. J Hypertens 2008;26:295-302.
5. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2009;200:481 e1-7.
6. Sibai BM. Management of late preterm and early-term pregnancies complicated by mild gestational hypertension/pre-eclampsia. Semin Perinatol 2011;35:292-6.
7. Leetheeragul J, Boriboonhirunsarn D, Reesukumal K, Srisaimanee N, Horrasith S, Wataganara T. A retrospective review of on-admission factors on attainment of therapeutic serum concentrations of magnesium sulfate in women treated for a diagnosis of preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2020;33:258-66.
8. Wataganara T, Grunebaum A, Chervenak F, Wielgos M. Delivery modes in case of fetal malformations. J Perinat Med 2017;45:273-9.
9. American College of O, Gynecologists' Committee on Practice B-O. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol 2019;133:e26-e50.
10. Wataganara T, Leetheeragul J, Pongprasobchai S, Sutantawibul A, Phatihattakorn C, Angsuwathana S. Prediction and prevention of pre-eclampsia in Asian subpopulation. J Obstet Gynaecol Res 2018;44:813-30.
11. Yapan P, Promchirachote C, Yaiyam C, Rahman S, Pooliam J, Wataganara T. Intrapartum prediction of birth weight with a simplified algorithmic approach derived from maternal characteristics. J Perinat Med 2019;47:643-50.
12. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2012;206:470-5.
13. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2010;29:294-300.
14. Sharma KJ, Kilpatrick SJ. Postpartum Hypertension: Etiology, Diagnosis, and Management. Obstet Gynecol Surv 2017;72:248-52.

15. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertens Pregnancy* 2002;21:85-95.
16. Colaceci S, Giusti A, Chapin EM, et al. The Difficulties in Antihypertensive Drug Prescription During Lactation: Is the Information Consistent? *Breastfeed Med* 2015;10:468-73.
17. Webster J, Koch HF. Aspects of tolerability of centrally acting antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27 Suppl 3:S49-54.
18. Wasden SW, Ragsdale ES, Chasen ST, Skupski DW. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:259-63.
19. Viteri OA, England JA, Alrais MA, et al. Association of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Postpartum Hypertension in Women With Preeclampsia With Severe Features. *Obstet Gynecol* 2017;130:830-5.
20. Anastasio HB, Campbell LE, Buermeyer A, et al. Nonsteroidal Antiinflammatory Drug Administration and Postpartum Blood Pressure in Women With Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:1471-6.
21. Blue NR, Murray-Krezan C, Drake-Lavelle S, et al. Effect of ibuprofen vs acetaminophen on postpartum hypertension in preeclampsia with severe features: a double-masked, randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:616 e1- e8.
22. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011;123:2856-69.
23. Williams D. Long-term complications of preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31:111-22.
24. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013;28:1-19.
25. Behrens I, Basit S, Melbye M, et al. Risk of post-pregnancy hypertension in women with a history of hypertensive disorders of pregnancy: nationwide cohort study. *BMJ* 2017;358:j3078.
26. Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Maternal Cardiovascular Disease Risk Factor Development: An Observational Cohort Study. *Ann Intern Med* 2018;169:224-32.
27. Funai EF, Paltiel OB, Malaspina D, Friedlander Y, Deutsch L, Harlap S. Risk factors for pre-eclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem perinatal study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2005;19:59-68.
28. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005;366:1797-803.
29. Chumpathong S, Sirithanetbhol S, Salakij B, Visalyaputra S, Parakkamodom S, Wataganara T. Maternal and neonatal outcomes in women with severe pre-eclampsia undergoing cesarean section: a 10-year retrospective study from a single tertiary care center: anesthetic point of view. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:4096-100.
30. Chera-Aree P, Tengtrakulcharoen P, Leetheeragul J, Sampaojarean U, Surasereewong S, Wataganara T. Clinical Experiences of Intravenous Hydralazine and Labetalol for Acute Treatment of Severe Hypertension in Pregnant Thai Women. *J Clin Pharmacol* 2020;60:1662-70.
31. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145 Suppl 1:1-33.
32. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC, Guideline C. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2019;366:l5119.

บทที่ 44

ความดันโลหิตสูงในผู้สูงอายุ (Hypertension in older people)

ผศ.พญ.สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง
หน่วยอายุรศาสตร์หัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

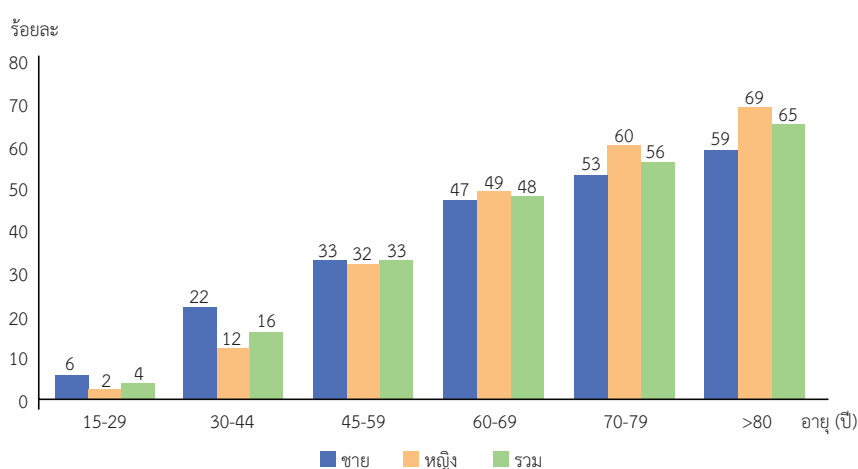
1. บทนำ
2. การเปลี่ยนแปลงพยาธิสรีรวิทยาของหลอดเลือดแดงต่อการเกิด
ความดันโลหิตสูงในผู้สูงอายุ
3. คำแนะนำการวัดความดันโลหิตเพื่อวินิจฉัยและติดตามการรักษา
ความดันโลหิตสูงในผู้สูงอายุ
4. ลักษณะของความดันโลหิตผิดปกติที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ
5. ความดันโลหิตสูงประเภทที่มีสาเหตุในผู้สูงอายุ (secondary hypertension)
6. ความสำคัญของการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยสูงอายุ
7. หลักพื้นฐานในการใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยสูงอายุ
8. กลไกการออกฤทธิ์ของยาลดความดันโลหิตที่นำมาใช้ประกอบการพิจารณา
ใช้ยาในผู้สูงอายุ
9. บทสรุป

1. บทนำ

กระบวนการชรา (ageing process) เป็นภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางด้านโครงสร้างและการทำงานของอวัยวะในระบบในร่างกาย ซึ่งมีหลักฐานทางวิชาการว่าเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจนที่อายุมากกว่า 65 ปี จึงนิยมใช้เกณฑ์อายุมากกว่า 65 ปีเป็นนิยามของกลุ่มผู้สูงอายุ (older people) แต่ก็มี ผู้เสนอว่าควรใช้เกณฑ์อายุมากกว่า 70 ปี เพราะเป็นกลุ่มอายุที่การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เริ่มมีผลกระทบต่อ สุขภาพและความสามารถในการดำรงชีวิต¹ ความเข้าใจในกระบวนการชรามีความสำคัญเนื่องจาก สัดส่วนของผู้สูงอายุทั่วโลกมีจำนวนมากขึ้น องค์การสหประชาชาติคาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2599 ทั่วโลกจะมีจำนวนประชากรที่มีอายุมากกว่า 80 ปีมากถึง 379 ล้านคน เพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2543 ที่มีจำนวนเพียง 69 ล้านคน สำหรับประเทศไทยพบว่าในปี พ.ศ.2557 สัดส่วนผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 14.9 ของประชากร ทั้งหมด เมื่อเทียบกับร้อยละ 6.8 ในปี พ.ศ. 2537²

ภาวะความดันโลหิตสูงในผู้สูงอายุ หมายถึง ภาวะที่ความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงเมื่อวัด อย่างถูกวิธี มีค่ามากกว่า 140/90 มม.ปรอท³ รายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจ ร่างกายครั้งที่ 5 พ.ศ. 2557⁴ ซึ่งเป็นการสำรวจทั่วประเทศพบว่าความชุกของภาวะความดันโลหิตสูงใน กลุ่มอายุ 15-29 ปี เท่ากับร้อยละ 4.0 โดยจะเพิ่มสูงขึ้นตามอายุจนในกลุ่มอายุมากกว่า 80 ปี พบความชุก ของภาวะความดันโลหิตสูงได้ถึงร้อยละ 64.9 (รูปที่ 1) สาเหตุหนึ่งที่ทำให้ความชุกเพิ่มขึ้นตามอายุคือ การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงในกระบวนการชรา ซึ่งส่งผลต่อระบบสรีรวิทยาที่ควบคุมระดับ ความดันโลหิต

งานวิจัยที่รายงานการควบคุมความดันโลหิตสูงในประชากรไทยตีพิมพ์ในปี พ.ศ. 2554⁵ ทำการ ศึกษาในประชากรเกือบ 2,000 คน พบว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่อายุเกิน 60 ปี สามารถควบคุม ความดันโลหิตได้ตาม เกณฑ์เพียงร้อยละ 40 ต่อมาในปี 2563 ได้มีการศึกษา THAI HBPM⁶ ซึ่งรวบรวม ข้อมูลความดันโลหิตของคนไทย จาก 46 โรงพยาบาลทั่วประเทศ เพื่อศึกษาถึงความชุกของประเภท ย่อยๆต่างๆของผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (subtypes of hypertension) ผ่านการวัดความดันโลหิตด้วย เครื่องชนิดพกพาที่บ้านผ่านระบบสารสนเทศทางไกล ซึ่งพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 60 ปีที่ได้ รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความดันโลหิตสูงจากการวัดที่สถาน พยาบาลแต่ยังไม่ได้รับประทานยาลดความดันโลหิต มีความชุกของความดันโลหิตสูงชนิด white-coat ประมาณ



รูปที่ 1 แสดงความชุกของภาวะความดันโลหิตสูงในประชากรไทยทั่วประเทศที่อายุมากกว่า 15 ปี โดยจะเห็นได้ว่าความชุกเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆตามอายุ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

ร้อยละ 20 ในผู้หญิง และร้อยละ 31 ในผู้ชาย ส่วนในกลุ่มที่ทานยาลดความดันโลหิตอยู่แล้วมีผลของภาวะ white-coat (hypertension with white-coat effect) ร้อยละ 22 ในผู้หญิง และร้อยละ 21 ในผู้ชาย ทั้งนี้โดยรวมพบว่า ผู้ป่วยความดันโลหิต สูงที่อายุเกิน 60 ปีที่มีการรับประทานยาลดความดันโลหิตอยู่ สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเกณฑ์ เพียงร้อยละ 52 สอดคล้องกับข้อมูลที่พบว่าประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ มีผู้ป่วยสูงอายุ เสียชีวิตจากโรคความดันโลหิตสูงประมาณ 1.5 ล้านคนต่อปี⁷ ซึ่งเกิดจากภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่เกิดขึ้นกับอวัยวะภายใน (target organ damage) เช่น หลอดเลือดสมองตีบหรือแตกทำให้เกิดภาวะอัมพฤกษ์ อัมพาตและภาวะ หลอดเลือดหัวใจตีบ

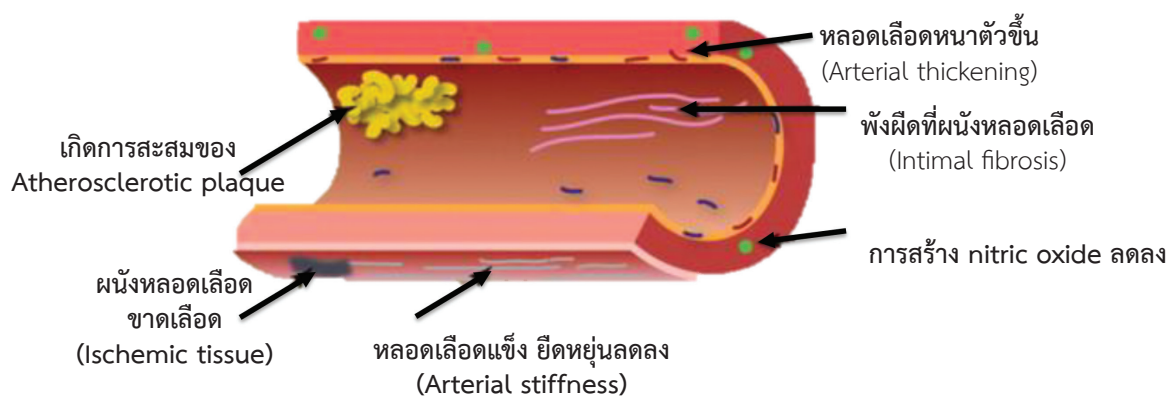
จากความสำคัญของการควบคุมความดันโลหิตในผู้สูงอายุที่ได้กล่าวมาแล้วนั้น จะเห็นได้ว่า การที่เราสามารถเข้าใจถึงการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงและพยาธิสรีรวิทยาการเกิดภาวะ ความดันโลหิตสูงในผู้สูงอายุได้อย่างละเอียด มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงเหล่านี้

2. การเปลี่ยนแปลงพยาธิสรีรวิทยาของหลอดเลือดแดงต่อการเกิดความดันโลหิตสูงในผู้สูงอายุ

จากการศึกษาทั้งทางกายวิภาคและสรีรวิทยาในผู้สูงอายุพบว่าหลอดเลือดแดงทั่วร่างกายมีความยืดหยุ่นลดลง ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงตลอดชั้นของผนังหลอดเลือดดังนี้ (รูปที่ 2)

- ผนังหลอดเลือดชั้นใน (tunica intima) เกิดการสะสมของตะกอนไขมัน (atherosclerotic plaque) มีการหนาตัวขึ้นของ endothelial cell การเกิดพังผืดที่ผนังหลอดเลือด
- ผนังชั้นกล้ามเนื้อของหลอดเลือด (tunica media) เกิดการหนาตัวขึ้นของกล้ามเนื้อเรียบ การขาดเลือดของชั้นกล้ามเนื้อ (ischemic fibrosis) มีการสร้างสาร nitric oxide ลดลง

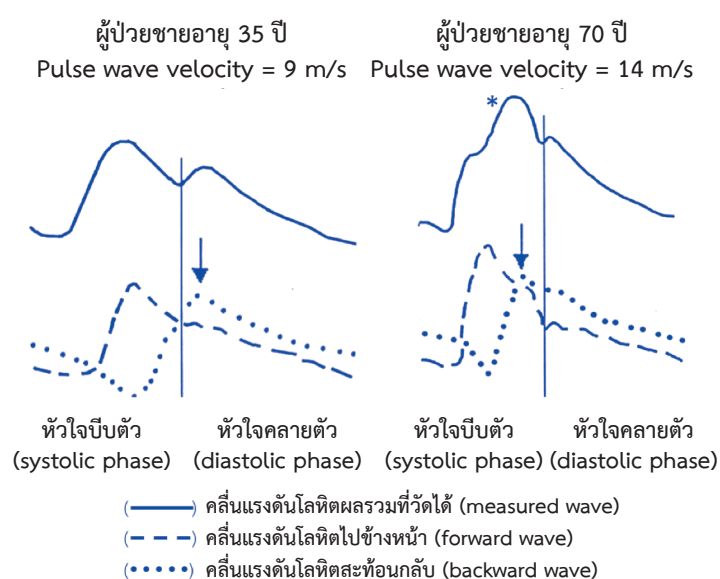
ในคนทั่วไปการเปลี่ยนแปลงข้างต้นจะเริ่มต้นเมื่ออายุมากกว่า 60-65 ปี ผ่านทางยีนส์ที่ควบคุม การเสื่อมสภาพของร่างกาย เช่น sirtuins, AMP-activated protein kinase, mammalian target of rapamycin, และ insulin-like growth factor 1 เป็นต้น⁹ แต่หากผู้ป่วยมีภาวะหรือ โรคร่วมบางอย่างเช่น การสูบบุหรี่เรื้อรัง ภาวะโรคอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) ภาวะไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวานที่ ควบคุมไม่ดี โรคไตวายเรื้อรัง ภาวะเหล่านี้จะช่วยเร่งกระบวนการชราของหลอดเลือดให้เกิดเร็วขึ้นและ รุนแรงมากขึ้นได้



รูปที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพและสรีรวิทยาของหลอดเลือดแดงในผู้สูงอายุ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1 และ 9)

หลอดเลือดแดงส่วนปลาย โดยเฉพาะ arterioles มีบทบาทสำคัญที่สุดในการกำหนดแรงต้านทาน ในหลอดเลือดซึ่งก็คือความดันโลหิตนั่นเอง หากกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงคลายตัวจะมีผลทำให้ ค่าแรงต้านทานในหลอดเลือดลดลง ส่งผลให้ความดันโลหิตลดต่ำลง แต่หากเกิดการหนาตัวของผนังหลอดเลือดแดงหรือความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดงเสียไปดังที่เกิดในผู้สูงอายุ ซึ่งจะทำให้หลอดเลือดแดงไม่สามารถขยายตัวได้เต็มที่ในขณะหัวใจกำลังบีบตัวหรือหดตัวลงไม่เต็มที่ในขณะที่หัวใจกำลังคลายตัว ทั้งหมดนี้จะส่งผลให้ค่าแรงต้านทานในระบบหลอดเลือดแดงสูงขึ้นและส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น ในระยะยาว

เราสามารถใช้เครื่องมือตรวจหลอดเลือดแบบไม่รุกราน (non-invasive) ในการตรวจวัดความ ยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดง โดยดูจากค่าดัชนีวัดความแข็งของหลอดเลือดแดงหัวใจ-ข้อเท้า (Cardio-Ankle Vascular Index: CAVI)¹⁰ และค่าอัตราเร็วการไหลของเลือด (pulse wave velocity) โดยถือว่า ผิดปกติหากมีค่าอัตราเร็วมากกว่า 10 เมตรต่อวินาที¹¹



รูปที่ 3 แสดงกราฟที่ได้จากการวัดความดันหลอดเลือดแดงที่ เปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลง ทางสรีรวิทยาของหลอดเลือดแดงในคนอายุน้อยและในคนสูงอายุ จะเห็นได้ว่าหลอดเลือดแดงในคนอายุน้อยมีความยืดหยุ่นดี ทำให้เมื่อหัวใจบีบตัวสามารถส่งผ่านเลือดไปยังหลอดเลือดส่วนปลายที่มีแรงต้านทานในระบบ (systemic vascular resistance) ที่อยู่ในเกณฑ์ปกติได้ดี สังเกตได้ว่าจุดสูงสุดของคลื่น สะท้อนกลับ (peak of back ward wave, ลูกศร) ซึ่งเกิดจากแรงดันเลือดกระทบผนังหลอดเลือดแดง ส่วนปลายยังอยู่ในช่วงหัวใจคลายตัว แสดงออกมาเป็นค่า pulse wave velocity ที่ปกติ และค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวไม่สูงมาก รวมทั้งค่าความแตกต่างระหว่างความดันโลหิตขณะบีบตัวกับคลายตัว (pulse pressure) ไม่กว้างมาก แตกต่างจากหลอดเลือดแดงในผู้สูงอายุที่มีความแข็งของผนังหลอดเลือดความยืดหยุ่นลดลง ทำให้เมื่อหัวใจบีบตัวสามารถส่งเลือดไปยังหลอดเลือดส่วนปลายที่มีแรงต้านทานในระบบสูงได้น้อย ส่งผลให้เกิดคลื่นสะท้อนกลับมาจากหลอดเลือดส่วนปลายเร็ว สังเกตได้ว่าจุดสูงสุดของคลื่นสะท้อนกลับ (ลูกศร) จะขยับขึ้นมาอยู่ในช่วงหัวใจบีบตัว ทั้งหมดนี้ทำให้ค่า pulse wave velocity สูงกว่าปกติ ให้ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวสูงขึ้น (*) รวมทั้ง pulse pressure กว้างขึ้นเมื่อเทียบกับ คนอายุน้อย (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 9)

3. คำแนะนำการวัดความดันโลหิตเพื่อวินิจฉัยและติดตามการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้สูงอายุ

ทั้งนี้เนื่องจากค่าความดันโลหิตที่วัดในสถานพยาบาลเป็นค่าที่ได้จากการวัดเวลาใดเวลาหนึ่งที่ ผู้ป่วยมาพบแพทย์หรือเภสัชกร ซึ่งมีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้ค่าความดันนี้สูงกว่าค่าเฉลี่ยของ ความดัน โลหิตที่ได้จากการวัดที่บ้านอย่างมาก (white-coat effect) บางการศึกษาที่ทำในผู้สูงอายุพบว่าค่านี้ สูงกว่าค่าความดันโลหิตเฉลี่ยที่บ้านได้ถึง ร้อยละ 30-40¹² ดังนั้นหากเราวัดเพียงแค่ว่าความดันโลหิต ที่วัดได้จากที่สถานพยาบาลในการใช้วินิจฉัยหรือปรับยาลดความดันโลหิตก็อาจเกิดการวินิจฉัยผิดพลาด หรือผลข้างเคียงจากการทานยาลดความดันโลหิตตามมาได้ เช่น หากผู้ป่วยมาตรวจติดตามตามนัดโดย ไม่มีอาการผิดปกติใดๆ แล้วพบว่าความดันโลหิตที่คลินิกเท่ากับ 165/80 มม.ปรอท แล้วแพทย์ตัดสินใจ เพิ่มขนาดหรือเพิ่มจำนวนยาลดความดันโลหิตให้กับผู้ป่วย โดยที่ไม่ทราบ ว่าค่าความดันโลหิตเฉลี่ย ที่บ้านนั้นจริงๆแล้วอยู่ในเกณฑ์ปกติ เช่น ได้เท่ากับ 120/70 มม.ปรอท เมื่อผู้ป่วยได้รับยาที่มีการเพิ่มขนาด หรือจำนวนไป ผู้ป่วยอาจมีอาการข้างเคียงที่เกิดจากความดันโลหิตที่ต่ำเกินไป โดยอาการที่พบบ่อยใน ผู้สูงอายุ ได้แก่ มีระดับความรู้สึกตัวที่ลดลง เช่น ซึม ทานได้น้อย ไม่ค่อยยอมเดิน ไม่ค่อยพูดคุยหรือมีอาการง่วงเหมือนปกติ หากความดันโลหิตต่ำลงมาก ก็จะเริ่มมีอาการเวียนศีรษะ หน้ามืด และสุดท้ายก็ อาจเกิดภาวะหมดสติ ขณะเปลี่ยนท่าทาง (orthostatic syncope) ที่เกิดจากเลือดไปเลี้ยงสมองลดลง (global cerebral hypoperfusion) จนอาจเกิดอันตรายจากการล้มได้ในที่สุด (falling injury) เช่น เกิดภาวะเลือดคั่งในสมอง กระดูกตามระยางค์หัก หรือกระดูกสะโพกหัก เป็นต้น

ดังนั้นในการติดตามความดันโลหิตผู้ป่วยสูงอายุทุกราย จำเป็นต้องมีการติดตามความดันโลหิต ที่บ้าน ซึ่งเครื่องวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดพกพาที่บ้านปัจจุบันหาซื้อได้ง่าย มีขนาดเล็ก สามารถพกพาไปตามที่ต่างๆได้ ที่ผ่านมามีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงความสำคัญในการใช้ค่า ความดันโลหิตที่บ้านในการพยากรณ์โรคในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง โดยพบว่าค่าที่ได้สัมพันธ์กับการเกิด ภาวะแทรกซ้อนต่อหลอดเลือด สมองและหัวใจ โดยเฉพาะการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจห้องซ้ายหนาตัว รวมทั้งอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ และหลอดเลือดมากกว่า ค่าความดันโลหิตที่คลินิกอย่างชัดเจน^{12,13}

ทั้งนี้การเลือกเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดพกพาที่บ้านในผู้สูงอายุมีข้อควรคำนึงที่แตกต่างจากผู้ ป่วยทั่วไป บางประการ^{3,14,15} เช่น

- ควรเลือกผ้าพันแขน (cuff) เพื่อวัดความดันโลหิตที่มีขนาดที่เหมาะสมโดยเฉพาะผู้สูงอายุที่มีรูปร่างผอม มีปริมาณไขมันใต้ชั้นผิวหนังน้อย เส้นรอบแขนเล็ก หากใช้ผ้าพันที่มีขนาดใหญ่เกินไป จะทำให้ ค่าความดันโลหิตที่ได้ต่ำกว่าความเป็นจริงได้ ในทางกลับกันถ้าใช้ผ้าพันที่เล็กกับผู้ป่วยที่มีเส้นรอบวงแขน ใหญ่เกินไปค่าที่ได้ก็จะสูงกว่าความเป็นจริง
- ทั้งนี้ในผู้สูงอายุที่มีปัญหาสายตาหรือการได้ยินและจำเป็นต้องวัดความดันโลหิตที่บ้านรวมทั้งจดบันทึกค่าที่ได้ด้วยตนเอง แนะนำให้ใช้เครื่องรุ่นที่มีหน้าจอแสดงตัวเลขขนาดใหญ่หรือรุ่นที่มีเสียงพูด บอกค่าความดันโลหิตที่วัดได้เพื่ออำนวยความสะดวกให้ผู้ป่วย
- นั่งบนเก้าอี้มีพนักพิง หลังตรง เพราะการนั่งหลังค่อม จะทำให้เส้นเลือดแดงเอออร์ตาถูกกดคั่ง ทำให้ได้ค่าความดันโลหิตที่สูงกว่าความเป็นจริง

มีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงสูงอายุชาวเอเชียมีลักษณะที่แตกต่างจากชาวตะวันตกบางประการ เช่น

- ความดันโลหิตที่สูงขึ้นจะสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันมากกว่า ขณะออกกำลังกาย จะมีการตอบสนองต่อระบบประสาท sympathetic เช่น epinephrine และ norepinephrine ที่มากผิดปกติ โดยเชื่อว่าเป็นกลไกชดเชยกับการทำงานที่ลดลงของ beta-receptor ในผู้สูงอายุ^{16,17}
- มีภาวะความไวต่อการทานเกลือ (salt sensitivity) ที่มากกว่า ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น ได้ง่ายกว่า แม้ทานปริมาณเกลือที่ไม่มาก
- ภาวะความดันโลหิตพุ่งสูงช่วงเช้า (morning surge) และ ความดันโลหิตสูงช่วงกลางคืน (nocturnal hypertension: non-dipping) มากกว่า¹⁸ (รูปที่ 4) ดังนั้นการวัดความดันโลหิต 24 ชม. จึงมีความสำคัญมาก ในผู้สูงอายุชาวเอเชีย

4. ลักษณะของความดันโลหิตผิดปกติที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ

ในทางเวชปฏิบัติเรามักพิจารณาการควบคุมความดันโลหิตในผู้สูงอายุเพียงแค่ว่าความดันโลหิต ที่โรงพยาบาล หรือที่บ้าน แต่ในทางทฤษฎีแล้วการควบคุมความดันโลหิตที่จะสามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนในอนาคต ได้อย่างมีประสิทธิภาพอาจต้องอาศัยค่าความดันโลหิตที่ได้จากการวัดติดตาม 24 ชม.จากการวัดด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวอตช์โนมิตี ซึ่งจะช่วยให้เราทราบถึงลักษณะของความดันโลหิต ประเภทอื่นๆอีก ได้แก่

4.1 ภาวะความดันโลหิตพุ่งสูงช่วงหลังตื่นนอนตอนเช้า (morning surge)

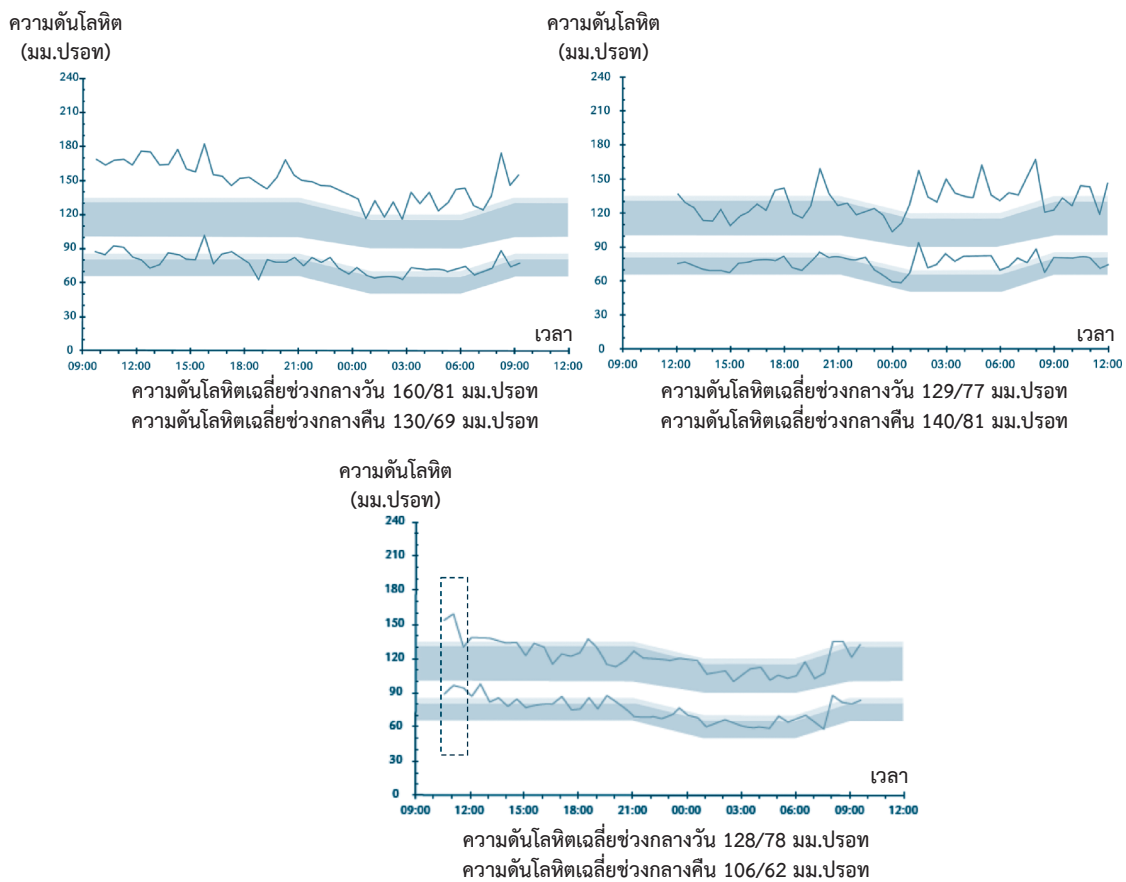
หากมีความดันโลหิตในช่วง 1-3 ชม.หลังตื่นนอนขึ้นสูง จะสัมพันธ์โดยตรงกับอุบัติการณ์การเกิด ภาวะหลอดเลือดสมองและหลอดเลือดหัวใจตีบที่เพิ่มมากขึ้นในช่วงเวลานั้น¹⁹ โดยเชื่อว่าสาเหตุเกิดจาก แรงกระแทกที่มีผลต่อผนังหลอดเลือดแดงทำให้เกิดการแตกออกของ atherosclerotic plaque

4.2 ภาวะความดันโลหิตสูงช่วงกลางคืน (nocturnal hypertension)

โดยภาวะปกติความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวช่วงนอนหลับจะลดต่ำลงจากช่วงตื่น ประมาณ ร้อยละ 10-20 การศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตระหว่างนอนหลับลดต่ำลงน้อยกว่าร้อยละ 10 จากการติดตามที่ระยะเวลาเฉลี่ยประมาณ 6 ปี จะเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุประมาณ 1.6 เท่าโดยไม่ขึ้นกับโรคร่วม ปัจจัยเสี่ยงอื่น หรือค่าความดันโลหิตตั้งต้น²⁰

4.3 ภาวะความดันโลหิตเปลี่ยนแปลงระหว่างวัน (blood pressure variability)

มีหลายการศึกษา²¹⁻²⁵ ที่ได้แสดงให้เห็นว่าการเปลี่ยนแปลงของค่าความดันโลหิตทั้งขณะหัวใจ บีบตัวและคลายตัวในแต่ละวัน (day-to-day variations) ไม่ว่าจะเป็นค่าที่ได้จากการวัดที่คลินิกหรือที่ บ้านก็ตามมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ของภาวะสมองเสื่อม (dementia) ทั้งประเภท vascular dementia และ Alzheimer's dementia ที่สูงขึ้น โดยมีสมมติฐานว่าอาจเกิดจากการที่ความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลง มากในแต่ละวันจะส่งผลให้เกิดแรงกระทำต่อผนังหลอดเลือดฝอยในสมองมากขึ้น ทำให้เกิดความผิดปกติ ต่อเนื้อสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับความจำในระยะยาว



รูปที่ 4

แสดงลักษณะกราฟความดันโลหิตที่ได้จากการวัดด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ (ambulatory blood pressure monitoring) ที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ โดยกราฟเส้นบนคือ ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวและกราฟเส้นล่างคือความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว แแถบสีเทาแสดงช่วงของค่า ความดันโลหิตที่ถือว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ

รูปซ้ายมือ: แสดงลักษณะความดันโลหิตสูงประเภทความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวสูง อย่างเดียว (isolated systolic hypertension) จะเห็นได้ว่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวโดยเฉลี่ย อยู่ในเกณฑ์ปกติ ซึ่งภาวะนี้เกิดจากการแข็งตัวของหลอดเลือดแดง ทำให้ความยืดหยุ่นของผนังหลอดเลือด ผิดปกติไป

รูปขวามือ: แสดงลักษณะความดันโลหิตสูงประเภทสูงเด่นช่วงกลางคืน (nocturnal hypertension) ผู้ป่วยกลุ่มนี้แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มย่อยคือ กลุ่มที่ความดันโลหิตช่วงกลางคืนไม่ต่ำลงอย่างน้อยร้อยละ 10 เมื่อเทียบกับกลางวัน (non-dipper) หรือกลุ่มที่ความดันกลับสูงขึ้นไปกว่าช่วงกลางวัน (reverse dipper) ดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ ภาวะนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ โดยสัมพันธ์กับการที่มี high salt sensitivity หรือจากการที่ระบบประสาทอัตโนมัติถูกกระตุ้นให้ทำงานเด่นช่วงกลางคืน เช่นมี ทางเดินหายใจอุดกั้นขณะหลับ (obstructive sleep apnea) หรือมีปัญหาการนอนหลับในผู้สูงอายุ

รูปล่าง: แสดงลักษณะความดันโลหิตสูงประเภท white-coat hypertension จะเห็นได้ว่าความดันโลหิตช่วงที่วัดขณะผู้ป่วยมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลสูง (สีเหลี่ยมเส้นประ) ในขณะที่ความดันเฉลี่ยตลอดทั้งวัน เมื่อผู้ป่วยกลับไปถึงบ้านอยู่ในเกณฑ์ปกติตลอด

4.4 ภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังเปลี่ยนเป็นท่ายืน (orthostatic hypotension) และภาวะความดันโลหิตต่ำหลังรับประทานอาหาร (post-prandial hypotension)

ในคนปกติทั่วไปเมื่อค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวที่ต่ำกว่า 90 มม.ปรอท หรือความดันขณะหัวใจคลายตัวต่ำกว่า 60 มม.ปรอท ถือว่ามีภาวะความดันโลหิตต่ำ (low blood pressure or hypotension)²⁶ แต่ทั้งนี้แม้ภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังเปลี่ยนเป็นท่ายืน (orthostatic hypotension) จะมีคำว่า hypotension อยู่แต่ไม่จำเป็นที่ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบ/คลายตัวต้องต่ำกว่า 90/60 มม.ปรอทเสมอไป เพราะคำจำกัดความของภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังเปลี่ยนเป็นท่ายืน คือความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวภายใน 3 นาทีหลังจากยืนมีค่าต่ำกว่าในท่านั่ง (หรือท่านอน) ≥ 20 มม.ปรอท หรือค่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวลดลง ≥ 10 มม.ปรอท ไม่ว่าจะมิหรือไม่มีอาการจากความดันโลหิตต่ำ หรือไม่²⁷⁻²⁹

ภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังเปลี่ยนเป็นท่ายืน พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ แบ่งตามสาเหตุได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำที่ไม่ได้เกิดจากระบบประสาทผิดปกติ (non-neurogenic orthostatic hypotension) เช่นการสูญเสียปริมาณน้ำในเลือด(hypovolemia)การทานยาลดความดันโลหิตที่ขยายหลอดเลือด โรคกล้ามเนื้อหัวใจวายบีบตัวผิดปกติ ซึ่งจะพบว่ามีภาวะความดันโลหิตต่ำร่วมกับ อัตราการเต้นของหัวใจ (ชีพจร) ที่เร็วขึ้นกว่าปกติ (มักเพิ่มขึ้นมากกว่า 10-15 ครั้ง/นาที)²⁷⁻²⁹ อีกประเภท ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตต่ำจากระบบประสาทผิดปกติ (neurogenic orthostatic hypotension) เช่น โรคพาร์กินสัน โรคเบาหวาน ที่มีระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดที่ มากเกินไปหรือหัวใจไม่สามารถบีบตัวให้เร็วและแรงขึ้นเพื่อชดเชยการที่มีความดันโลหิตลดลงได้ ซึ่งจะตรวจพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจไม่เพิ่มขึ้นมากนักแม้จะมีความดันโลหิตลดลงในท่ายืนก็ตาม³⁰

ส่วนภาวะความดันโลหิตต่ำหลังทานอาหาร จะวินิจฉัยเมื่อค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว ในท่านั่ง ภายใน 2 ชั่วโมงหลังทานอาหารต่ำกว่าก่อนอาหาร >20 มม.ปรอท หรือ ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวภายใน 2 ชั่วโมงหลังทานอาหาร ≤ 90 มม.ปรอท ในขณะที่ความดันโลหิต ก่อนรับประทานอาหารนั้น ≥ 100 มม.ปรอท^{31,32}

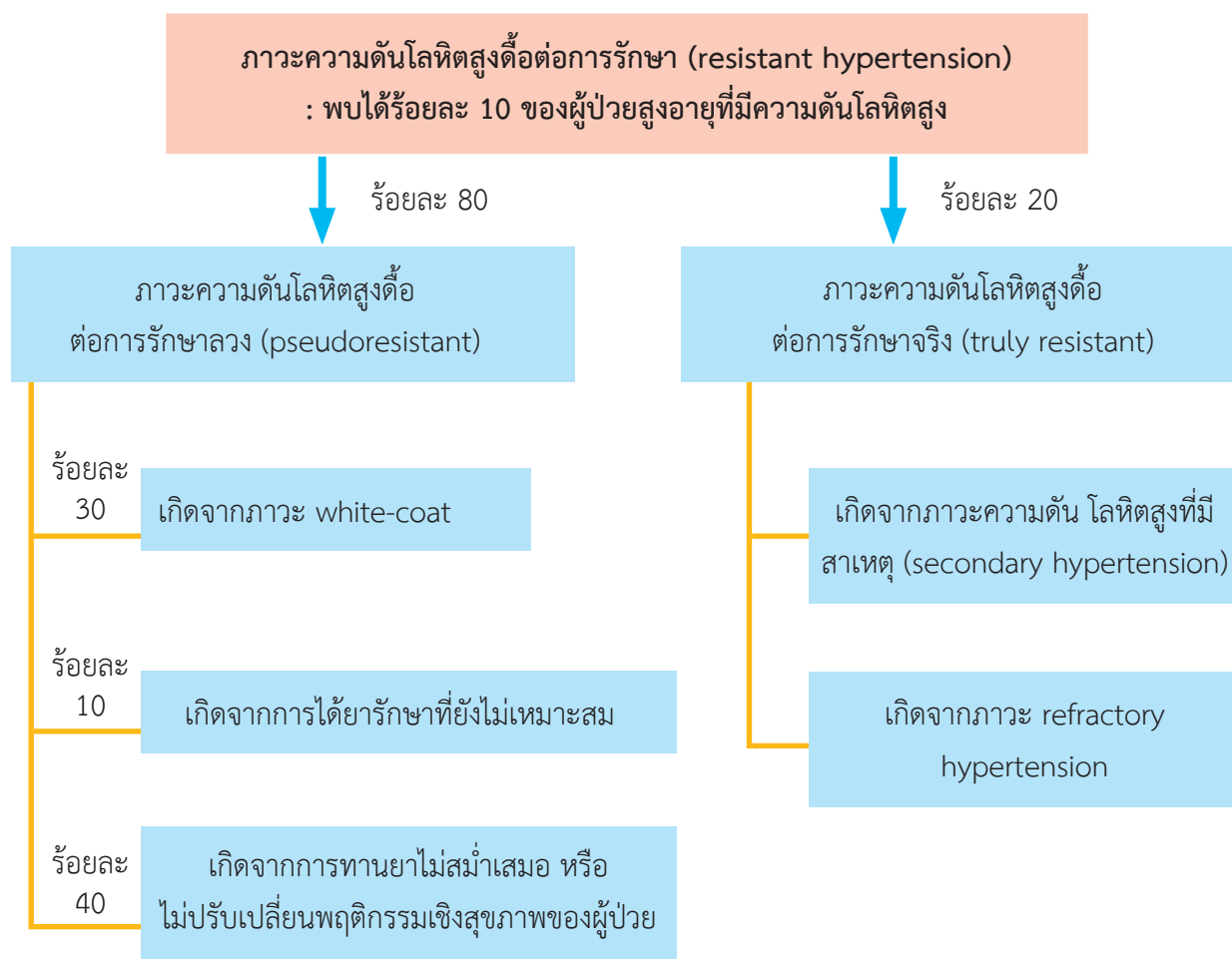
4.5 ภาวะความดันโลหิตสูงที่ต่อการรักษา (resistant hypertension)

หมายถึง สภาวะที่ไม่สามารถควบคุมให้ระดับความดันโลหิตต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท ได้ในผู้สูงอายุ แม้ว่าผู้ป่วยได้ปรับพฤติกรรมและรับประทานยาลดความดันโลหิตแล้ว 3 กลุ่มใน ขนาดที่เพียงพอ โดยที่มียาลดความดันโลหิตหนึ่งชนิดเป็นยาขับปัสสาวะ³³ ผู้ป่วยภาวะนี้พบได้ ประมาณร้อยละ 10 ของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงสูงอายุทั้งหมด สำหรับในประเทศไทยจากการศึกษา THAI HBPM พบว่ามีความชุกอยู่ที่ประมาณร้อยละ 8⁶ โดยส่วนใหญ่พบในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุมากกว่า 75 ปี มีภาวะอ้วน โรคไตเรื้อรัง และเบาหวาน ซึ่งภาวะความดันโลหิตสูงที่ต่อการรักษานี้เป็นปัจจัยที่สำคัญ ในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไตเรื้อรังระยะสุดท้าย และการเสียชีวิต โดยมีแนวทางในการจำแนกสาเหตุดังรูปที่ 5

ตารางที่ 1

สรุปลักษณะทางคลินิก พยาธิกำเนิด การวินิจฉัยและการรักษาภาวะความดันโลหิตต่ำ ภายหลังเปลี่ยนเป็นท่ายืน (orthostatic hypotension) และภาวะความดันโลหิตต่ำหลังรับประทานอาหาร (post-prandial hypotension)^{30,32} (ต่อ)

	ภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังเปลี่ยนเป็นท่ายืน (Orthostatic hypotension)	ภาวะความดันโลหิตต่ำหลังทานอาหาร (Post-prandial hypotension)
การจำแนกประเภท	ประเภทที่เกิดจากระบบประสาทผิดปกติ และไม่ได้เกิดจากระบบประสาทผิดปกติ	-
โรคร่วมที่เป็นสาเหตุ	ภาวะสูงอายุ โรคพาร์กินสัน ภาวะระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ โรคเบาหวาน ภาวะขาดปริมาณน้ำในเลือด	ภาวะสูงอายุ ภาวะระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ (blunt gastrovascular reflex)
ปัจจัยกระตุ้น	ยาลดความดันโลหิต ภาวะที่มีปริมาณเลือดดำไหลกลับหัวใจลดลง (venous pooling)	การทานอาหาร (meal-induced splanchnic blood pooling)
ช่วงเวลาที่เกิด	ส่วนใหญ่มักเกิดภายใน 3 นาทีหลัง เปลี่ยนจากท่านั่งหรือนอนเป็นท่ายืนตรง	ภายใน 2 ชั่วโมงหลังทานอาหาร โดยเฉพาะที่มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตมาก
อาการแสดง	ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงหมดสติ (syncope)	ตั้งแต่ไม่มีอาการจนถึงหมดสติ (syncope)
ภาวะแทรกซ้อน	อุบัติเหตุจากการล้ม (falling injury) สมองและกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด	อุบัติเหตุจากการล้ม (falling injury) สมองและกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด
การวินิจฉัย	เตียงปรับระดับ (tilt table test) การวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ 24 ชั่วโมง	การทดลองให้ทานอาหาร (meal test) การวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ 24 ชั่วโมง
การรักษา	การรักษาแบบไม่ใช้ยา: - หลีกเลี่ยงการขาดสารน้ำ - หลีกเลี่ยงตัวกระตุ้นให้เกิดอาการ - Physical counter-pressure maneuvers - Head-up tilt training - ในคนที่ความดันโลหิตขณะพักค่อนข้างต่ำอาจแนะนำให้ทานเกลือและน้ำเพิ่มขึ้น - หลีกเลี่ยงหรือปรับลดขนาดยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์ขยายเส้นเลือดแดง หรือยาที่ลดการเต้นของหัวใจ เช่น beta-blockers	การรักษาแบบไม่ใช้ยา: - ดื่มน้ำ 500 ซีซี ก่อนรับประทานอาหารแต่ละมื้อ - ดื่มกาแฟที่มีปริมาณคาเฟอีน 100-200 มิลลิกรัม พร้อมอาหาร - หลีกเลี่ยงการทานอาหารมื้อหนักที่มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตปริมาณมากๆ
	การรักษาแบบใช้ยา: - Midodrine, Fludrocortisone	การรักษาแบบใช้ยา: - Alpha-glucosidase inhibitor (Acarbose)



รูปที่ 5 แสดงภาพรวมของสาเหตุของภาวะความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุ

4.6 ภาวะความดันโลหิตสูงลวงที่เกิดจากหินปูนเกาะผนังหลอดเลือดแดงที่แข็ง (pseudohypertension from marked brachial artery calcification)

ในผู้ป่วยสูงอายุบางรายโดยเฉพาะผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีการฟอกเลือดอยู่ อาจมีการสะสมหินปูนที่มากผิดปกติกระจายตามร่างกาย ซึ่งหากหินปูนไปสะสมบริเวณผนังหลอดเลือดแดงที่ข้อพับแขนใน ปริมาณมากจะส่งผลให้ผนังหลอดเลือดแดงแข็ง ไม่สามารถถูกกดโดย cuff ของเครื่องวัดความดันได้ ซึ่งจะทำให้เครื่องอ่านค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวสูงกว่าความเป็นจริงมาก การถ่ายภาพรังสีอาจ ช่วยในการวินิจฉัยภาวะนี้ได้โดยจะเห็นหินปูนเกาะตามผนังหลอดเลือดแดงที่ข้อพับได้ (pipe stem calcification) ทั้งนี้การใส่สายสวนผ่านทางหลอดเลือดแดงเพื่อวัดความดันของหลอดเลือดแดงที่ข้อพับ โดยตรงจะเป็นวิธีที่ให้ค่าแม่นยำเชื่อถือได้มากที่สุด

5. ความดันโลหิตสูงประเภทที่มีสาเหตุในผู้สูงอายุ (secondary hypertension)

แม้ว่าภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน แต่ผู้ป่วยสูงอายุบางราย มีสาเหตุที่ทำให้ความดันโลหิตสูงซ่อนอยู่ การรักษาโรคต้นเหตุควบคู่ไปกับการให้ยาลดความดันโลหิต จะช่วยให้สามารถควบคุมความดันโลหิตได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ลักษณะบางอย่างที่ควรสงสัยว่าผู้ป่วยสูงอายุอาจมีโรคที่เป็นสาเหตุทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น ได้แก่

- เริ่มพบความดันโลหิตสูงเมื่ออายุมากกว่า 65 ปี โดยเฉพาะเมื่อความดันโลหิตนั้นสูงขึ้นอย่างรวดเร็ว
- มีประวัติว่าเคยมีภาวะ accelerated หรือ malignant hypertension
- มีความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา (resistant hypertension)
- มีความไม่สัมพันธ์ระหว่างระดับความดันโลหิตที่สูงไม่มาก แต่ตรวจพบมี target organ damage ที่รุนแรง ซึ่งอาจเกิดจากค่าความดันโลหิตที่วัดได้นั้นต่ำกว่าความเป็นจริงจากการที่มีหลอดเลือดแดงที่แขนตีบตัน (subclavian artery stenosis)

อาการและอาการแสดงของโรคที่เป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูงที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยสูงอายุ แสดงดังตารางที่ 2 โดยมีกรณีศึกษาของผู้ป่วยแสดงดังรูปที่ 6 และ 7

ตารางที่ 2 อาการและอาการแสดงเฉพาะของโรคที่เป็นสาเหตุของความดันโลหิตสูงในผู้สูงอายุ ที่พบบ่อย³⁴

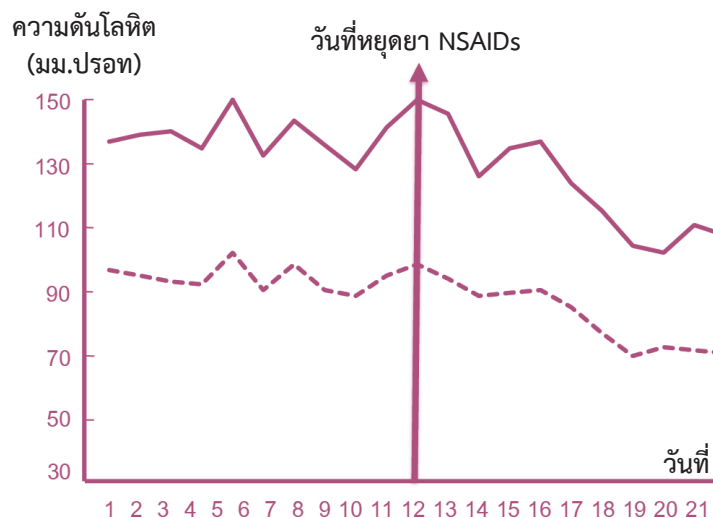
ภาวะ	ประวัติ อาการและอาการแสดง
ทางเดินหายใจอุดกั้นขณะหลับ (obstructive sleep apnea)	มีภาวะอ้วน มีประวัติง่วงนอน หลับช่วงกลางวัน นอนหลับไม่สนิท หลับแล้วตื่นบ่อย นอนกรน มีความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา
ระดับฮอร์โมน aldosterone สูงผิดปกติ (hyperaldosteronism)	มีความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา มีโพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังเปลี่ยนเป็นทำยีน
หลอดเลือดแดงที่ไตตีบ (renal artery stenosis)	มีภาวะหลอดเลือดแดงแข็งทั่วร่างกาย ฟังได้ยินเสียง bruit ที่ท้อง มีความดันโลหิตสูงที่ดื้อต่อการรักษา
โรคเนื้อไตผิดปกติเรื้อรัง (renal parenchymal disease)	มีประวัติลักษณะปัสสาวะผิดปกติ ปัสสาวะกลางคืนบ่อย มีนิ่วในทางเดินปัสสาวะ มีอาการชาบวม
ยากระตุ้นให้ความดันโลหิตขึ้นสูง (drug-induced hypertension)	มีประวัติการใช้ยาที่มีรายงานว่าเพิ่มความดันโลหิตได้ เช่น nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs), cyclosporine, tacrolimus, erythropoietin, steroid, decongestants



รูปที่ 6 แสดงรูปที่ได้จากการฉีดสีเส้นหลอดเลือดแดงที่ไต (renal angiography) จากผู้ป่วย ชายอายุ 75 ปี มีประวัติความดันโลหิตสูงเรื้อรังที่ต้องได้รับการรักษา ทานยาลดความดันโลหิตอยู่ 4 ชนิด

รูปซ้ายมือ แสดงให้เห็นว่ามีหลอดเลือดแดงที่ไตข้างขวาตีบ (renal artery stenosis) อย่างรุนแรง (ลูกศรสีขาว) ซึ่งเป็นสาเหตุในการเกิด secondary hypertension ในผู้ป่วยรายนี้

รูปขวามือ แสดงให้เห็นภาพถ่ายรังสีภายหลังจากการใส่ขดลวดขยายหลอดเลือดแดงให้กลับมา มีขนาดปกติ โดยจากการตรวจติดตามผู้ป่วยภายหลังทำการรักษา ค่าความดันโลหิตก็สามารถควบคุม ให้เป็นไปตามเกณฑ์เป้าหมายได้ง่ายขึ้น ลดจำนวนยาที่ทานได้ลง (ที่มา: พญ. สมนพร บุณยะรัตเวช สองเมือง)



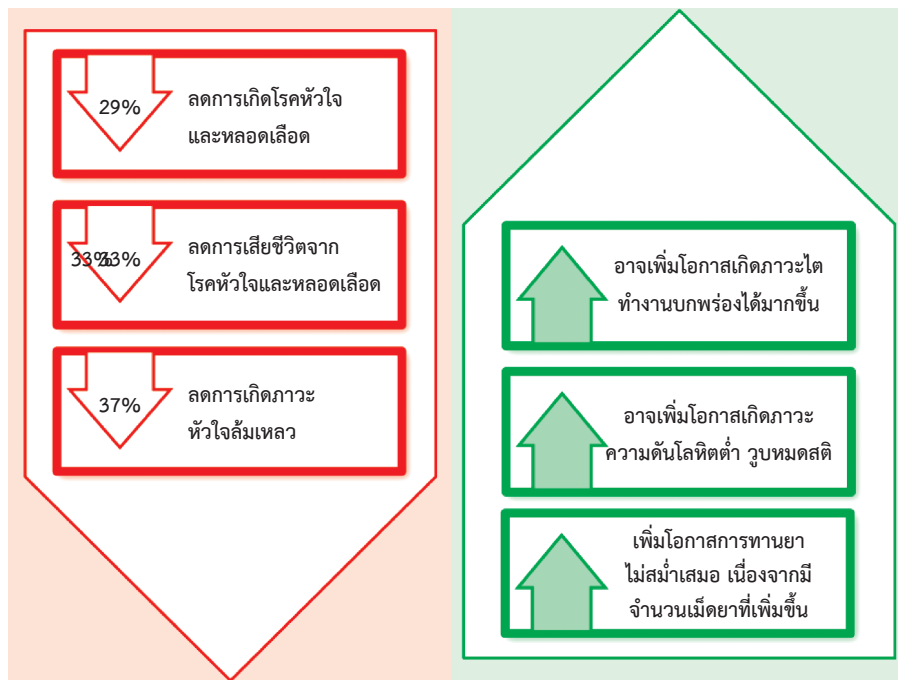
รูปที่ 7 แสดงค่าความดันโลหิตของผู้ป่วยหญิง อายุ 66 ปี ที่มีโรคประจำตัวความดันโลหิตสูงและ ข้อเข่าเสื่อม ได้เริ่มทานยาแก้ปวดต้านการอักเสบ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) เพื่อ บรรเทาอาการปวดเข่า สังเกตว่าความดันโลหิตซึ่งเดิมควบคุมได้แต่เริ่มสูงขึ้นหลังทานยา NSAIDs ทุก วัน มาประมาณ 10 วัน จึงได้ทดลองหยุดยา NSAIDs จะเห็นได้ว่าความดันโลหิตเริ่มลดลงจน กลับสู่ ภาวะปกติประมาณ 5 วัน หลังหยุดยา NSAIDs (เส้นทึบ: ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว, เส้นประ: ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว) แสดงให้เห็นว่าความดันโลหิตที่สูงขึ้นอาจเป็นผลของยา NSAIDs ที่ทำให้มีการคั่งของเกลือและน้ำในร่างกายผู้ป่วย

6. ความสำคัญของการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยสูงอายุ

เป็นที่ทราบกันดีโดยทั่วไปถึงประโยชน์ที่ได้จากการควบคุมความดันโลหิตในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่ออวัยวะสำคัญต่างๆในคนไข้ความดันโลหิตสูงทุกช่วงอายุ โดยในปีค.ศ. 2003³⁵ ได้มีงานวิจัย ที่แสดงให้เห็นประโยชน์ที่ได้จากการควบคุมความดันโลหิต โดยพบว่าหากสามารถลดความดันโลหิต ขณะหัวใจบีบตัวของคนไข้ลงมาได้เพียง 5 มม.ปรอท ตลอดช่วงชีวิตคนไข้จะสามารถลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ (relative risk reduction) ในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองทั้งหลอดเลือดแดงตีบหรือแตกได้ถึงร้อยละ 14 และยังสามารถลดอัตราการเสียชีวิตรวมได้ถึงร้อยละ 7 อีกด้วย ทั้งนี้ในเวลา 13 ปีต่อมาก็ได้มีการตีพิมพ์ งานวิจัยชนิด meta-analysis มีการรวบรวมจำนวนผู้ป่วย ความดันโลหิตสูงในการศึกษานี้ถึงมากกว่า 6 แสนคน พบว่าหากลดความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวของคนไข้ลงมาได้ ประมาณ 10 มม.ปรอท จะ สามารถลดความเสี่ยงสัมพัทธ์ในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ถึงร้อยละ 27 และลดการเสียชีวิตรวมจาก ทุกสาเหตุได้มากถึงร้อยละ 13 ตลอดช่วงอายุผู้ป่วย³⁶ ซึ่งจะเห็นได้ว่าตัวเลขดังกล่าวเป็น 2 เท่าของ การศึกษาแรกเมื่อ 13 ปีก่อนหน้าที่วิเคราะห์ด้วยการใช้ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวที่ลดลงมา 5 มม.ปรอท แสดงให้เห็นถึงความหนักแน่นชัดเจน (robustness) ของประสิทธิภาพในการควบคุมภาวะ ความดันโลหิตสูงต่อการป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดไม่ว่าเวลาจะผ่านไปนานเท่าไรก็ตาม

ทั้งนี้ในกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ ก็ยังพบว่าการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติยังได้ประโยชน์ ในการลดอัตราการเกิดพยาธิสภาพต่ออวัยวะภายในต่างๆอย่างชัดเจน³⁷ แตกต่างจากโรคกลุ่มไม่ติดต่อ เรื้อรังอื่นๆ ที่อาจยังมีข้อถกเถียงเกี่ยวกับประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุ มีการศึกษาใน ผู้ป่วยที่อายุเกิน 65 ปี พบว่าการลดความดันโลหิตลงมาให้ได้ตามเกณฑ์ จะสามารถลดอัตราการเสียชีวิต จากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ถึงร้อยละ 33 ช่วยลดอัตราการเกิดภาวะหัวใจวายได้ถึงร้อยละ 37 และลด การเกิดอุบัติการณ์รวมของหลอดเลือดหัวใจตีบ หลอดเลือดสมองตีบ รวมไปถึงการทำหัตถการขยาย หลอดเลือดหัวใจได้ถึงร้อยละ 29³⁸

อย่างไรก็ตามงานวิจัยจากประเทศแคนาดาที่ทำการศึกษานานข้อมูลในเวชปฏิบัติจริง (real-life database) ของคลินิกความดันโลหิตสูงจากจำนวนประชากรในการศึกษาทั้งสิ้นกว่า 3 แสนคน พบว่าใน ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไป มีอัตราการเข้ารับการรักษาด่วนในโรงพยาบาลจาก ภาวะฉุกเฉินหัวใจในช่วง 45 วันแรกหลังเริ่มการให้ยาลดความดันโลหิตมากกว่าช่วงระยะเวลาเกิน 6 เดือนหลังเริ่มยาลดความดัน โลหิตถึงร้อยละ 45^{39,40} ทั้งนี้จากการวิเคราะห์พบว่าสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจาก ผู้ป่วยมีอาการหน้ามืด (near-syncope, syncope) ซึ่งเป็นผลจากการที่ความดันโลหิตลดต่ำลงมากเกินไปนั่นเอง ข้อมูลจากการศึกษานี้ แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้สูงอายุแม้จะมีประโยชน์ในการลดภาวะแทรกซ้อนต่อ อวัยวะต่างๆแต่โอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาก็พบได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยอายุน้อยด้วย ดังแสดง ในรูปที่ 8

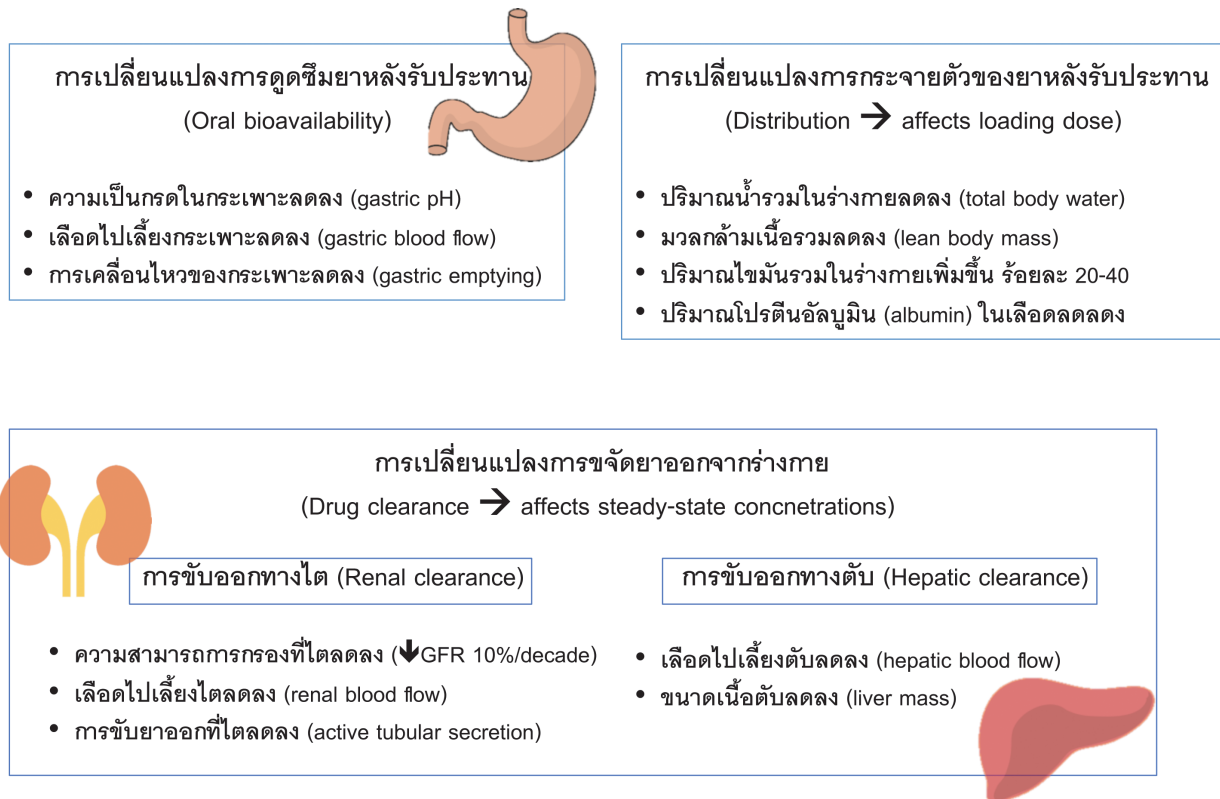


รูปที่ 8 แสดงประโยชน์ที่ได้จากการควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ในผู้สูงอายุ และข้อควรคำนึงถึงรวมทั้งภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้สูงอายุ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 38)

7. หลักพื้นฐานในการใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยสูงอายุ

ดังที่กล่าวมาแล้วว่าการลดความดันโลหิตในผู้สูงอายุนั้นยังได้ประโยชน์อย่างชัดเจน เช่นเดียวกับ ผู้ป่วยอายุน้อยทั้งในด้านการลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางด้านโรคหัวใจและสมอง แต่ทั้งนี้เมื่ออายุมากขึ้นการบริหารยาจะมีความซับซ้อนมากขึ้น เนื่องจากทั้งเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) และเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ได้เปลี่ยนแปลงไปทั้ง การดูดซึม (Absorption), การกระจายยา (Distribution), กระบวนการเผาผลาญ (Metabolism) และการขับยาออกจากร่างกาย (Excretion)¹ ดังแสดงในรูปที่ 9

โดยการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามอายุที่เกิดขึ้นดังกล่าว เป็นเพียงส่วนหนึ่งที่ทำให้การใช้ยา ลดความดันโลหิตในผู้สูงอายุมีความซับซ้อน มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงมากกว่าการใช้ยาในคนอายุน้อย เนื่องจากยังมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของร่างกายระบบอื่น ๆ เกิดขึ้นร่วมด้วย เช่น ระบบประสาทอัตโนมัติมีการทำงานของ baroreceptor ที่ควบคุมหัวใจและหลอดเลือดผิดปกติไป เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด ภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังเปลี่ยนเป็นท่ายืน จากการทานยาที่ขยาย หลอดเลือดแดง เช่น dihydropyridine calcium channel blockers, hydralazine, alpha-1 blockers, หรือ diuretics เป็นต้น นอกจากนี้ผู้สูงอายุจะมีความไวต่อการเกิดภาวะโพแทสเซียมและโซเดียม ในเลือดต่ำจากการใช้ยาขับปัสสาวะที่เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงต้องมีการเฝ้าติดตามระดับค่าเกลือแร่ดังกล่าว ภายหลังเริ่มยาอย่างใกล้ชิดมากกว่าผู้ป่วยอายุน้อย ซึ่งได้สรุปปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน จากการใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยสูงอายุไว้ดังตารางที่ 3



รูปที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ในผู้สูงอายุ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 1)

ตารางที่ 3 แสดงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาลดความดันโลหิตใน ผู้ป่วยสูงอายุ¹

ปัจจัยที่เกิดในคนสูงอายุ	ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดตามมาภายหลัง
การทำงานของตับและไตลดลง	การสะสมของยาในร่างกายเพิ่มขึ้น
การลดลงของ baroreceptor activity	ภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังเปลี่ยนเป็นทำยีน
การลดลงของปริมาณน้ำในระบบหมุนเวียนโลหิต	ภาวะความดันโลหิตต่ำภายหลังเปลี่ยนเป็นทำยีน, กลีโอสโตเซีย
ความไวต่อการเกิดโพแทสเซียมในเลือดต่ำสูงขึ้น	เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ, ผลข้างเคียงจากยาหัวใจบางตัวเกิดง่ายขึ้น
การทานยาหลายชนิด (polypharmacy)	เพิ่มโอกาสการเกิดปฏิกิริยากันระหว่างยา
ความจำการนึกคิดของสมองบกพร่อง (cognitive impairment)	สับสน, ความจำที่ผิดปกติ เพิ่มโอกาสทานยาผิด
ความสามารถในการมองเห็นบกพร่อง (visual impairment)	เพิ่มโอกาสทานยาผิด ทั้งจำนวนและเวลาที่ทาน

จากตารางข้างต้นจะเห็นได้ว่าหากผู้สูงอายุต้องจัดยาทานเอง จะมีโอกาสเกิดความผิดพลาด ในการทานยา ได้ง่ายมากทั้งจำนวน ชนิด และเวลาที่ทาน จากการเชื่อมโยงของการทำงานสมองและการมองเห็น ดังนั้นหนึ่งใน คำแนะนำในการป้องกันความผิดพลาดนี้ คือการนำรูปสัญลักษณ์มาใช้ทดแทน ชื่อยาโดยใช้สัญลักษณ์ที่เห็นได้ชัด สีสันชัดเจน ติดไว้ที่ผลิตภัณฑ์บรรจุยา และแนะนำเวลาที่ทานยา แต่ละชนิดในรูปแบบตารางที่สื่อความหมายถึง ชนิดยา, เวลา และจำนวนยาที่ทานในแต่ละวันให้ชัดเจน ดังรูปที่ 10

ตารางยาสำหรับคนไข้ความดันโลหิตสูง อายุ 73 ปี





เวลา \ ยา	6.30 น.	10.00 น.	12.30 น.	18.30 น.	20.30 น.
 Diltiazem 30 มก.	⊖		⊖	⊖	
 Losartan 50 มก.	⊖			⊖	
 HCTZ 25 มก.		⊖			
 Doxazocin 2 มก.					⊖

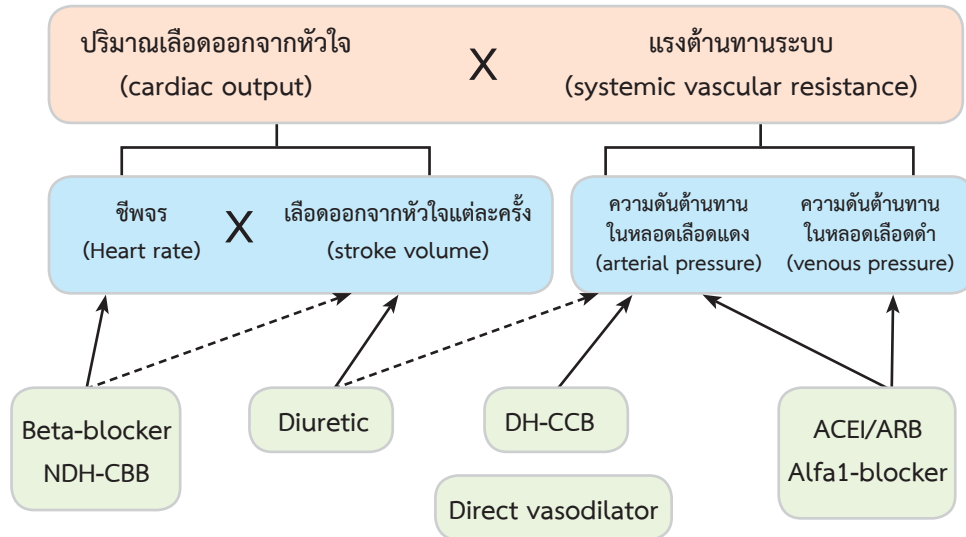
รูปที่ 10 แสดงการนำรูปสัญลักษณ์มาใช้ทดแทนชื่อยาในรูปแบบตาราง โดยสื่อความหมาย ให้สอดคล้อง กับสัญลักษณ์ที่ติดไว้บนผลิตภัณฑ์บรรจุยา

8. กลไกการออกฤทธิ์ของยาลดความดันโลหิตที่นำมาใช้ประกอบการพิจารณาใช้ยาในผู้สูงอายุ

การเปลี่ยนแปลงของพยาธิสรีรวิทยาของระบบหลอดเลือดแดงที่มีผลต่อความดันโลหิตในผู้สูงอายุมีความซับซ้อน แต่จำเป็นต้องศึกษาทำความเข้าใจเพื่อนำมาใช้ประกอบการพิจารณาเลือกใช้ยาใน ผู้ป่วยสูงอายุ จากรูปที่ 11 จะเห็นได้ว่าปริมาณเลือดออกจากหัวใจ (cardiac output) และ แรงต้านทานระบบ (systemic vascular resistance) เป็น 2 ปัจจัยหลักที่กำหนดค่าความดันโลหิตของ ผู้ป่วยแต่ละราย โดยยาลดความดันโลหิต แต่ละกลุ่มมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งแตกต่างกันดังรูป⁴¹

หากพิจารณาตามหลักพยาธิสรีรวิทยาการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดที่มีผลต่อเกิดภาวะ ความดันโลหิตสูง ในผู้สูงอายุ ยากลุ่มที่น่าจะออกฤทธิ์ได้ดีในการลดความดันโลหิตผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่ กลุ่ม dihydropyridine calcium channel blocker ซึ่งช่วยลดความดันโลหิตตัวบนได้ดีในผู้ที่มี isolated systolic hypertension และ กลุ่ม diuretic ซึ่งได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีความไวต่อการได้รับเกลือ (salt sensitive) ที่พบบ่อยในผู้สูงอายุ⁴²⁻⁴⁴

ความดันโลหิต (Blood pressure)



รูปที่ 11 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาลดความดันโลหิตแต่ละประเภท เส้นประ หมายถึง การมีผลในการออกฤทธิ์บางส่วน (ดัดแปลงจากเอกสารหมายเลข 41)

NDH-CCB: nondihydropyridine calcium channel blocker, DH-CCB: dihydropyridine calcium channel blocker, ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker

9. บทสรุป

การเข้าใจถึงการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงและพยาธิสรีรวิทยาการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงในผู้สูงอายุดังที่ได้กล่าวมาแล้วนั้น มีความสำคัญทั้งในด้านการวินิจฉัย การให้การรักษาและติดตาม เป้าหมายความดันโลหิต รวมทั้งเข้าใจถึงผลข้างเคียงของยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มีลักษณะ เฉพาะตัวกลุ่มนี้

ทั้งนี้จะเห็นได้ว่าไม่ใช่เพียงแต่แพทย์เท่านั้นที่มีความสำคัญในการดูแลผู้ป่วยสูงอายุที่มีความดันโลหิตสูง บุคลากรทางการแพทย์ด้านอื่นๆก็มียบทบาทที่สำคัญ เช่น พยาบาล ซึ่งช่วยให้คำแนะนำในการวัด ความดันที่ถูกต้องที่บ้านแก่ผู้ป่วย เกสเซอร์ช่วยแนะนำและตรวจสอบทั้งในด้านความถูกต้องในการใช้ยา และการเกิดปฏิกิริยากันระหว่างยา นักกำหนดอาหารสามารถช่วยแนะนำการเลือกอาหารที่มีเกลือ โซเดียมต่ำ รวมไปถึงบทบาทจากญาติและผู้ดูแลผู้ป่วยสูงอายุที่บ้าน ที่สามารถช่วยติดตามความถูกต้อง และสม่ำเสมอในการทานยาของผู้ป่วยโดยใช้ระบบสัญลักษณ์และหมั่นวัดความดันโลหิตที่บ้านเป็นระยะ ให้กับผู้ป่วยกลุ่มนี้ ความร่วมมือทั้งหมดนี้จะนำไปสู่การบรรลุเป้าหมายสำคัญในการควบคุมความดันโลหิต คือ ลดภาวะทุพพลภาพ รวมทั้งการเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อน เพื่อให้ผู้สูงอายุมีคุณภาพชีวิตที่ดีสืบต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med* 2017;33:293-303.
2. ข้อมูลสถิติผู้สูงอายุ. กรมกิจการผู้สูงอายุ. การสำรวจประชากรผู้สูงอายุในประเทศไทย พ.ศ. 2557 [online]. Available at: http://www.dop.go.th/download/knowledge/knowledge_th_20162508144025_1.pdf. [Accessed October 20, 2017].
3. Hypertension EETFFtMoA. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013;31:1925-38.
4. ข้อมูลโรคไม่ติดต่อ. สำนักโรคไม่ติดต่อ. รายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 5 พ.ศ. 2557 [online]. Available at: <https://www.hsri.or.th/researcher/research/new-release/detail/7711>. [Accessed October 20, 2017].
5. Buranakitjaroen P. Hypertension audit in clinical practice based in Thailand (HABIT). *J Med Assoc Thai* 2011;94 Suppl 1:S57-65.
6. Montrivade S, Chattranukulchai P, Siwamogsatham S, et al. Hypertension Subtypes among Thai Hypertensives: An Analysis of Telehealth-Assisted Instrument in Home Blood Pressure Monitoring Nationwide Pilot Project. *Int J Hypertens* 2020;2020:3261408.
7. Kario K, Tomitani N, Buranakitjaroen P, et al. Home blood pressure control status in 2017-2018 for hypertension specialist centers in Asia: Results of the Asia BP@Home study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018;20:1686-95.
8. Hypertension fact sheet. Department of Sustainable Development and Health Environments. September 2011, World Health Organization Regional Office for South-East Asia [online]. Available at: http://www.searo.who.int/entity/noncommunicable_diseases/media/non_communicable_diseases_hypertension_fs.pdf. [Accessed October 20, 2017].
9. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circulation research* 2012;110:1097-108.
10. Sun CK. Cardio-ankle vascular index (CAVI) as an indicator of arterial stiffness. *Integr Blood Press Control* 2013;6:27-38.
11. Hametner B, Wassertheurer S. Pulse Waveform Analysis: Is It Ready for Prime Time? *Curr Hypertens Rep* 2017;19:73.
12. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2012;30:1289-99.
13. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012;30:449-56.
14. Liakos CI, Grassos CA, Babalis DK. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: what has changed in daily clinical practice? *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2015;22:43-53.
15. Imai Y, Kario K, Shimada K, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for Self-monitoring of Blood Pressure at Home (Second Edition). *Hypertens Res* 2012;35:777-95.
16. Ogawa T, Spina RJ, Martin WH, 3rd, et al. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation* 1992;86:494-503.

17. Stamford BA. Exercise and the elderly. *Exerc Sport Sci Rev* 1988;16:341-79.
18. Kario K. Proposal of a new strategy for ambulatory blood pressure profile-based management of resistant hypertension in the era of renal denervation. *Hypertens Res* 2013;36:478-84.
19. Shimada K, Kario K, Umeda Y, Hoshide S, Hoshide Y, Eguchi K. Early morning surge in blood pressure. *Blood Press Monit* 2001;6:349-53.
20. Brotman DJ, Davidson MB, Boumitri M, Vidt DG. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. *Am J Hypertens* 2008;21:92-7.
21. Oishi E, Ohara T, Sakata S, et al. Day-to-Day Blood Pressure Variability and Risk of Dementia in a General Japanese Elderly Population: The Hisayama Study. *Circulation* 2017;136:516-25.
22. Sabayan B, Wijsman LW, Foster-Dingley JC, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f4600.
23. Wijsman LW, de Craen AJ, Muller M, et al. Blood Pressure Lowering Medication, Visit-to-Visit Blood Pressure Variability, and Cognitive Function in Old Age. *Am J Hypertens* 2016;29:311-8.
24. Ogliairi G, Smit RA, Westendorp RG, Jukema JW, de Craen AJ, Sabayan B. Visit-to-visit blood pressure variability and future functional decline in old age. *J Hypertens* 2016;34:1544-50.
25. Nagai M, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit blood pressure variations: new independent determinants for cognitive function in the elderly at high risk of cardiovascular disease. *J Hypertens* 2012;30:1556-63.
26. Whelton SP, McEvoy JW, Shaw L, et al. Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA cardiology* 2020;5:1011-8.
27. Logan A, Freeman J, Pooler J, et al. Effectiveness of non-pharmacological interventions to treat orthostatic hypotension in elderly people and people with a neurological condition: a systematic review. *JB I Evid Synth* 2020.
28. Iseli R, Nguyen VTV, Sharmin S, Reijnierse EM, Lim WK, Maier AB. Orthostatic hypotension and cognition in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol* 2019;120:40-9.
29. Mol A, Bui Hoang PTS, Sharmin S, et al. Orthostatic Hypotension and Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20:589-97 e5.
30. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;72:1294-309.
31. Pavelic A, Krbot Skoric M, Crnosija L, Habek M. Postprandial hypotension in neurological disorders: systematic review and meta-analysis. *Clin Auton Res* 2017;27:263-71.
32. Trahair LG, Horowitz M, Jones KL. Postprandial hypotension: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2014;15:394-409.
33. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72:e53-e90.
34. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology* 2018;71:e127-e248.

35. Chobanian 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.
36. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.
37. Benetos A, Bulpitt CJ, Petrovic M, et al. An Expert Opinion From the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects. *Hypertension* 2016;67:820-5.
38. Bavishi C, Bangalore S, Messerli FH. Outcomes of Intensive Blood Pressure Lowering in Older Hypertensive Patients. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69:486-93.
39. Corrao G, Mazzola P, Monzio Compagnosni M, et al. Antihypertensive Medications, Loop Diuretics, and Risk of Hip Fracture in the Elderly: A Population-Based Cohort Study of 81,617 Italian Patients Newly Treated Between 2005 and 2009. *Drugs Aging* 2015;32:927-36.
40. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Archives of internal medicine* 2012;172:1739-44.
41. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *BMJ* 2001;322:912-6.
42. Ratnasabapathy Y, Lawes CM, Anderson CS. The Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS): clinical implications for older patients with cerebrovascular disease. *Drugs Aging* 2003;20:241-51.
43. Aronow WS. Managing the elderly patient with hypertension: current strategies, challenges, and considerations. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2020;18:117-25.
44. Burnier M, Polychronopoulou E, Wuerzner G. Hypertension and Drug Adherence in the Elderly. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:49.

บทที่ 45

Orthostatic hypotension

ศ.เกียรติคุณ นพ. พีระ บุรณกิจเจริญ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

พยาธิสรีรวิทยา

ผลทางคลินิกที่เกิดจาก orthostatic hypotension

การประเมินผู้ป่วยที่มี orthostatic hypotension

การรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่มี orthostatic hypotension

การรักษา orthostatic hypotension ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง
สรุป

ผู้ป่วยที่มีระบบประสาทอัตโนมัติที่ใช้ในการควบคุมการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด ผิดปกติ (neurogenic orthostatic hypotension) บ่อยครั้งจะมาด้วยระดับความดันโลหิตหรืออัตราการเต้นของหัวใจ ผิดปกติ (สูงหรือต่ำมาก) โดยเฉพาะเวลาผู้ป่วยลุกขึ้นยืน ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้แบ่งได้เป็น 3 กลุ่ม¹ 1.) ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติระดับรุนแรง [pure autonomic failure (idiopathic orthostatic hypotension) และ multiple system atrophy (Shy-Drager syndrome)] ซึ่งพบได้น้อยมาก 2.) ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติระดับอ่อน (orthostatic intolerance/postural tachycardia syndrome และ neurally mediate syncope) ซึ่งพบได้บ่อยกว่า ผู้ป่วยจะมี orthostatic hypotension (OH) เป็นพักๆ หรือไม่มีก็ได้ และอาจพบหัวใจเต้นเร็ว 3.) baroreflex failure ซึ่งมีระดับความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจแกว่งขึ้นลงได้อย่างมากจากการกระตุ้นโดยอารมณ์ หรือการเปลี่ยนแปลงท่าทางของร่างกาย (ตรงข้ามกับแรงโน้มถ่วง) ในที่นี้จะกล่าวถึงแต่ OH

OH เป็นปัญหาที่สำคัญทางการแพทย์ พบประมาณร้อยละ 6 ในผู้สูงอายุที่มีสุขภาพดีในชุมชน พบร้อยละ 18-54 ในสถานรับเลี้ยงคนชรา และพบสูงถึงร้อยละ 60 ในผู้สูงอายุที่รับไว้ในโรงพยาบาล² อุบัติการณ์ของ OH จะสูงขึ้นอย่างมากแบบ exponential ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 85 ปี³ ดังนั้นภาวะดังกล่าวมีแนวโน้มจะพบมากขึ้นเนื่องจากประเทศไทยกำลังเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุ

OH ไม่เพียงแต่ทำให้เกิดทุพพลภาพและคุณภาพชีวิตเลวลง ยังสัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดพลัดตกหกล้ม 2.6 เท่า⁴ ในสถานรับเลี้ยงคนชรา และเป็น independent risk factor ต่อการเพิ่มอัตราการตาย⁵ ลักษณะจำเพาะของผู้ป่วยที่เกิด OH คือ ผู้สูงอายุที่ไม่แข็งแรง (frail) ร่วมกับมีโรคหรือภาวะที่เป็นร่วมด้วยหลายอย่างทำให้ต้องใช้ยาเป็นจำนวนมาก⁶ ความดันโลหิตสูงจะเป็นโรคร่วมที่พบบ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 70 ในผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ ในทางกลับกัน OH พบประมาณร้อยละ 10 ในผู้ป่วยที่ได้รับการส่งต่อให้ผู้เชี่ยวชาญด้านความดันโลหิตสูง⁷ ในประชากรที่เป็นความดันโลหิตสูงร่วมกับ OH จะทำให้การดูแลรักษาทำได้ยากขึ้นเนื่องจากการรักษาภาวะหนึ่งจะทำให้อีกภาวะหนึ่งเลวลง⁸ จึงมีความสำคัญสำหรับแพทย์ที่ทำการรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจะต้องมีความรู้เกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของ OH เพื่อใช้เป็นแนวทางในการรักษา

พยาธิสรีรวิทยา

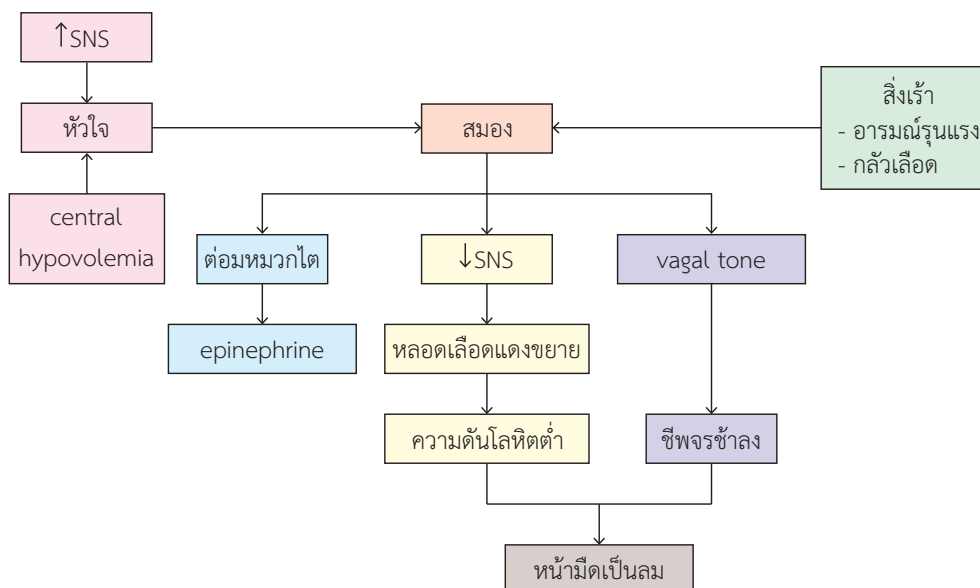
ในสภาวะปกติเมื่อยืนขึ้น ปริมาณเลือดที่อาจมากถึง 700 มล. จะไปรวมอยู่ที่ขาและหลอดเลือดดำของท้องส่วนล่างทำให้เลือดที่ไหลกลับเข้าหัวใจลดลงส่งผลให้ cardiac output ลดลงชั่วคราว ทำให้ central blood volume และแรงดันในหลอดเลือดแดงลดลง ทำให้เกิดการกระตุ้น cardiopulmonary volume receptor และ baroreceptor ในหลอดเลือดแดง สัญญาณที่ออกจาก receptor เหล่านี้จะวิ่งไปทาง afferent fiber เข้าสู่ vasomotor centers ที่ก้านสมองและจะส่งสัญญาณออกทาง efferent fiber ทำให้ลด parasympathetic output และเพิ่ม sympathetic outflow ทำให้ norepinephrine หลั่งจากปลาย postganglionic sympathetic nerve ออกฤทธิ์ที่อวัยวะส่วนปลาย ทำให้อัตราเต้นหัวใจเร็วขึ้นและการบีบตัวของหัวใจแรงขึ้น เกิดการหดตัวของหลอดเลือดดำทำให้เลือดไหลกลับทางหลอดเลือดดำเข้าหัวใจเพิ่มขึ้น ทำให้เพิ่ม diastolic ventricular filling และจากการหดตัวของหลอดเลือดแดงทำให้เพิ่ม peripheral resistance ผลรวมจากปรากฏการณ์ดังกล่าวจะทำให้ cardiac output ชะงักย่นลดลงร้อยละ 10-20 เมื่อเทียบกับการนอนหงาย systolic blood pressure (SBP)

จะลดลง 5-10 มม.ปรอท และ diastolic blood pressure (DBP) เพิ่มขึ้น 2-5 มม.ปรอท โดย mean blood pressure ไม่เปลี่ยนแปลงและอัตราเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้น 5-20 ครั้ง/นาที

ความผิดปกติในการปรับตัวของระบบประสาทอัตโนมัติจะทำให้เกิด OH (รูปที่ 1) ใน primary neurodegenerative disorder ของระบบประสาทอัตโนมัติที่พบเป็นสาเหตุของผู้ป่วย severe OH พยาธิสภาพที่พบบ่อยคือ การสะสมของ alpha-synuclein ที่ทำให้เกิด Lewy bodies ใน peripheral noradrenergic nerve (pure autonomic failure ที่พบใน Parkinson disease) หรือเกิด glia cytoplasmic inclusion ใน central autonomic pathway (multiple system atrophy)^{9,10} อย่างไรก็ตามผู้ป่วย OH ส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติระดับอ่อนซึ่งพบในผู้สูงอายุและผู้ป่วยเบาหวาน โดยมีปัจจัยอื่นส่งเสริมที่พบบ่อยคือการไยารักษาภาวะอื่นที่เป็นร่วมด้วย

ผลทางคลินิกที่เกิดจาก orthostatic hypotension

OH จะลดสมรรถภาพและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าว ทำให้ความเสี่ยงในการเกิดการพลัดตกหกล้มเพิ่มขึ้นในผู้สูงอายุ หลังการปรับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ แล้วความสัมพันธ์นี้ก็ยังคงอยู่ อาการที่พบบ่อยในผู้ป่วยที่มี OH คือหน้ามืดและพลัดตกหกล้มคิดเป็นร้อยละ 24-31 ของผู้ป่วยที่มาที่ห้องฉุกเฉิน การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า OH สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมองและภาวะหัวใจล้มเหลว^{11,12} เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดไตเรื้อรังเท่าตัว¹³ และเป็น independent risk factor พอๆ กับการมีโรคหลอดเลือดหัวใจ การสูบบุหรี่ hypertriglyceridemia เป็นต้น ซึ่งมักจะได้รับความสนใจมากกว่า หลักฐานจาก cross-sectional study และ longitudinal study ยังพบว่า OH เป็น independent risk factor ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และการตายโดยรวม^{5,14}



รูปที่ 1 กลไกทางสรีรวิทยาผ่านทางระบบประสาทที่ทำให้เกิดอาการหน้ามืดเป็นลม

หมายเหตุ: SNS - sympathetic nervous system

การประเมินผู้ป่วยที่มี orthostatic hypotension

OH คือ ภาวะที่ระดับ SBP ลดลงอย่างน้อย 20 มม.ปรอท หรือ DBP 10 มม.ปรอท ภายใน 3 นาที หลังยืน หรือยกหัวสูงขึ้นอย่างน้อย 60 องศา¹⁵ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มี OH ระดับ SBP อาจต้องลดถึง 30 มม.ปรอท เพราะการลดของ orthostatic blood pressure จะมากขึ้นตามระดับความดันโลหิตพื้นฐาน อาการแสดงที่พบบ่อย คือ มึนงงศีรษะ เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย ตามัวและปวดไหล่ (coat hanger) ผู้ป่วยอาจไม่มีอาการหรืออธิบายอาการไม่ถูก หลักโดยทั่วไปอาการเหล่านี้ไม่ควรเกิดขณะนอนหงายแต่ควรเกิดอาการขณะยืนและอาการควรจะหายไปอย่างรวดเร็วเมื่อนั่งหรือนอนลง อาการจะแย่ลงเมื่ออยู่ในที่อากาศร้อนและเมื่อผู้ป่วยยังคงอยู่ในท่ายืน ความรุนแรงของ OH จะเป็นมากในตอนเช้า ดังนั้นการวินิจฉัยอาจทำได้หากพบ orthostatic vital signs ในตอนเช้ามากกว่าตอนบ่าย¹⁶

การประเมินและวินิจฉัย OH สามารถทำได้ข้างเตียง ปกติการตรวจประสาทอัตโนมัติจะกระทำใน special unit เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยมีภาวะนี้หรือไม่พร้อมกับประเมินความรุนแรงของระบบประสาทอัตโนมัติที่ผิดปกติไป (neurogenic OH) อย่างไรก็ตามไม่มีความจำเป็นต้องตรวจละเอียดขนาดนั้น สิ่งที่เป็นจำเป็นคือการวัด orthostatic blood pressure และชีพจรซึ่งจะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น neurogenic OH เมื่อพบ orthostatic blood pressure ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ แต่ไม่พบการเพิ่มของชีพจรอย่างที่เราควรจะเป็น สิ่งที่ทำได้ง่ายอีกประการหนึ่งคือการจำกัดปัจจัยที่ส่งเสริมการเกิด OH หรือปัจจัยที่ทำให้ภาวะดังกล่าวเป็นมากขึ้น หลังจากนั้นหาก OH ยังไม่ดีขึ้นแสดงว่าน่าจะมีส่วนของระบบประสาทที่ผิดปกติร่วมด้วย

สาเหตุของ neurogenic OH มีมาก แต่มักจะพบสาเหตุต่อเมื่อมีการตรวจอย่างละเอียด หลักการคือโรคใดที่ทำให้เกิด peripheral neuropathy ได้ ก็สามารถทำให้เกิด autonomic neuropathy และ neurogenic OH สาเหตุทางคลินิกที่พบบ่อยที่สุด คือ โรคเบาหวาน การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดอย่างเคร่งครัดจะชะลอการเกิด autonomic neuropathy ใน type 1 diabetes¹⁷ แต่หลักฐานใน type 2 diabetes ไม่ชัดเจน การให้ vitamin B₁₂ จะทำให้ OH ดีขึ้นได้ ดังนั้นต้องแยกภาวะขาด vitamin B₁₂ ออกไปก่อน¹⁸ สิ่งที่ต้องให้ความสนใจเป็นพิเศษคือในผู้ป่วย severe OH ที่มี subacute onset และมีอาการเลวลงอย่างรวดเร็ว ต้องคิดถึงสาเหตุจาก autoimmune หรือ paraneoplastic syndrome อาการของผู้ป่วย neurogenic OH บางรายสามารถนำไปสู่การวินิจฉัยโรคที่เป็นสาเหตุ¹⁹

OH ที่พบใน pure autonomic failure มักมีอาการรุนแรงและเป็นมากที่สุดในตอนเช้า และหลังรับประทานอาหารมื้อใหญ่ ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่มาก OH อาจเกิดหลังรับประทานอาหาร มักมีอาการในตอนเช้า แต่ไม่พบในเวลาอื่นของวัน อาจเกิดอาการหลังขึ้นบันไดหรือขึ้นเขา การมีอุณหภูมิร่างกายสูงขึ้นเพียงเล็กน้อย เช่น การเกิดจากการติดเชื้อมีผลให้ความดันโลหิตลดลงได้มาก ผู้ป่วยควรหลีกเลี่ยงอากาศที่ร้อนเพราะสามารถทำให้ความดันโลหิตลดลงได้มากขึ้น

ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ความดันโลหิตขณะยืนอาจลดลงไปมากกว่า 60/30 มม.ปรอท ซึ่งจะทำให้ไม่สามารถวัดความดันโลหิตที่ถูกต้องได้ หากผู้ป่วยสามารถยืนได้เป็นเวลา 3 นาที โดยไม่มีอาการจึงจะวัดความดันโลหิตที่ถูกต้องได้²⁰ มีการใช้ standing time (ระยะเวลาที่ผู้ป่วยสามารถยืนนิ่งๆ ก่อนจะเกิดอาการของ OH) ในการติดตามความรุนแรงของ OH มีผู้ป่วยหลายรายที่มี standing time ดีขึ้นเพียงเล็กน้อย เช่น 30-120 วินาที อาจมีสมรรถภาพของร่างกายดีขึ้นอย่างมาก ผู้ป่วยอาจยืนได้แม้จะมี standing SBP ต่ำมากถึง 70 มม.ปรอท

โดยไม่เกิดอาการมึนงงหรือหน้ามืด ซึ่งอธิบายได้จากมีเลือดไหลเวียนในสมองมากพอจาก autoregulation ของ หลอดเลือดในสมอง²¹

การรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่มี orthostatic hypotension

ผู้ป่วยดังกล่าวมักจะได้รับการปรับยาลดความดันโลหิตลงเพื่อไม่ให้เกิดอาการหน้ามืดและพลัดตกหกล้ม หลักฐานปัจจุบันบ่งชี้ว่าเป็นหนทางที่ไม่ถูกต้อง การศึกษาในผู้สูงอายุซึ่งอาศัยอยู่ในชุมชนพบว่าเมื่อมีโรคความดันโลหิตสูงมาร่วมด้วย อุบัติการณ์ของ OH จะเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 2 เป็นร้อยละ 5 และพบมากขึ้นเป็นร้อยละ 19 ในผู้ป่วยซึ่งควบคุมระดับความดันโลหิตไม่ได้^{8,22} ที่สำคัญคือการเกิด OH ตามลำพังไม่เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดอาการพลัดตกหกล้ม ในขณะที่ผู้สูงอายุที่ควบคุมความดันโลหิตไม่ได้และมี OH จะเกิดความเสี่ยงดังกล่าวเป็น 2 เท่า จากหลักฐานดังกล่าวทำให้เกิดความสับสนว่าควรรักษาทั้ง OH และความดันโลหิตสูงพร้อมกันหรือไม่

ปัญหาหลัก คือ ควรใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มใดในผู้ป่วยที่มี OH และควรหลีกเลี่ยงยากลุ่มใด หลักการคือไม่ควรใช้ยาที่ขัดขวางกลไกที่ใช้แก้ไข autonomic OH เพราะจะทำให้ OH เป็นมากขึ้น จาก observational studies พบว่าการใช้ α -blocker,^{7,8} β -blocker,^{7,8,23} และ central sympatholytic⁷ สัมพันธ์กับการเกิด OH รวมทั้งการใช้ยาในกลุ่ม thiazide^{7,8} สำหรับยาในกลุ่ม calcium channel blocker และ renin-angiotensin system blockade ไม่พบผลเสียดังกล่าว^{8,23}

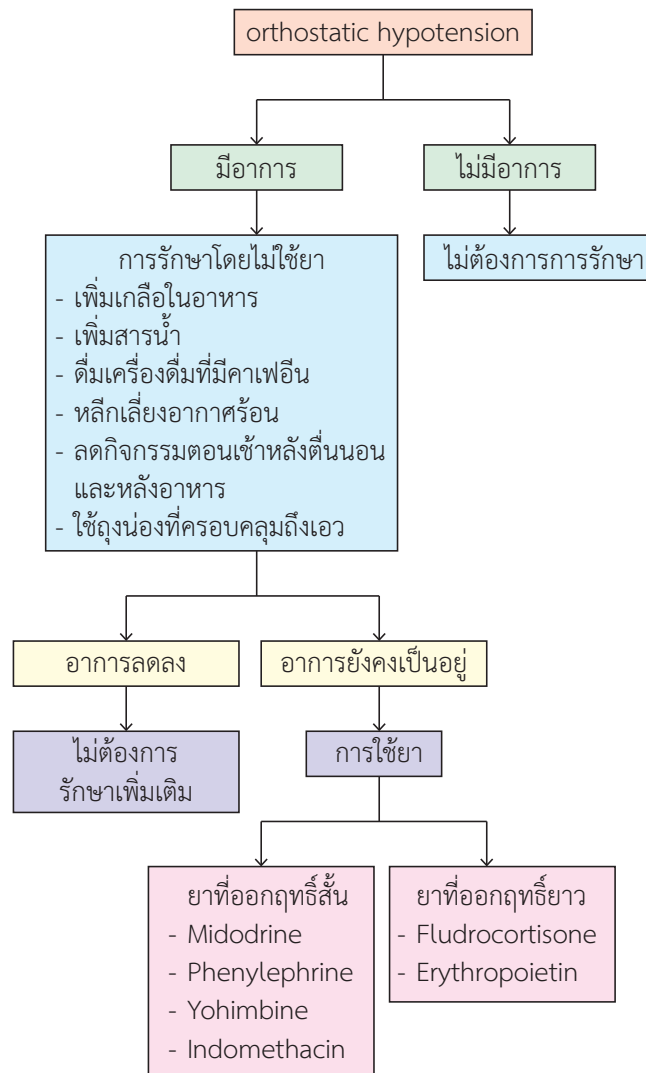
ผู้ป่วยบางรายอาจมีความดันโลหิตสูงขณะนอนราบ ซึ่งพบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยที่มี primary autonomic failure²⁴ ซึ่งในทำนองความดันโลหิตจะปกติหรือสูงเพียงเล็กน้อย ขณะนี้ยังไม่มีคำแนะนำที่ชัดเจนว่าควรรักษาหรือไม่ จากการศึกษาพบว่าความดันโลหิตสูงขณะนอนราบสัมพันธ์กับการเกิด left ventricular hypertrophy²⁵ และสมรรถภาพไตลดลง²⁶ ยิ่งกว่านั้นผู้ป่วยอาจเกิด pressure diuresis ตอนกลางคืนทำให้ผู้ป่วยมีอาการมากในตอนเช้า²⁷ การรักษาความดันโลหิตสูงขณะนอนหงายคือให้หลีกเลี่ยงทำดังกล่าวในเวลากลางวัน และให้ยาลดความดันโลหิตตอนกลางคืน เช่น nitroglycerine patch และเอาออกในตอนเช้า,²⁴ nebivolol,²⁸ และ losartan²⁷ เป็นต้น แต่ก็ไม่สามารถทำให้ OH ดีขึ้นในเช้าวันรุ่งขึ้น

การรักษา orthostatic hypotension ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง

ผู้ป่วยที่เป็น OH แต่ไม่มีอาการไม่ต้องการการรักษา อย่างไรก็ตามควรติดตามผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ผู้ป่วย OH ที่มีอาการควรรักษาโดยไม่ใช้ยาก่อน หากอาการไม่ดีขึ้นจึงค่อยใช้ยา (รูปที่ 2)

1. วัตถุประสงค์ของการรักษาและหลักการทั่วไป

วัตถุประสงค์หลักของการรักษา OH คือ การลดอาการและเพิ่มสมรรถภาพของผู้ป่วยทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น ดังนั้นต้องเพิ่มความดันโลหิตขณะยืนโดยการควบคุมให้ mean blood pressure ในทำนองมากกว่า 75 มม.ปรอท ก็เพียงพอแล้ว ไม่มีความจำเป็นต้องเพิ่มความดันโลหิตในทำนองจนอยู่ในระดับปกติ การให้ผู้ป่วยรับประทานยาเพิ่มความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์สั้นก่อนการยืนขึ้นน่าจะดี แต่ขณะนี้ยังไม่มียาที่มีคุณสมบัติดังกล่าว



รูปที่ 2 แผนผังการรักษาผู้ป่วย orthostatic hypotension

2. การขจัดปัจจัยส่งเสริม OH

การดูแลผู้ป่วย OH ในขั้นแรก คือ การขจัดปัจจัยส่งเสริมซึ่งทำให้เกิดอาการ หรือทำให้อาการเป็นมากขึ้น ตัวอย่างยาที่มีผลเสียดังกล่าวคือ amitriptyline ที่ใช้ในการรักษาอาการปวดจาก sensory neuropathy ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วย autonomic neuropathy สำหรับยาลดความดันโลหิตควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาบางกลุ่มในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มี OH ร่วมด้วย เช่น ยาขับปัสสาวะ และ α -blocker แพทย์อาจต้องระวังการใช้ยาในกลุ่ม antiadrenergic agent ที่อาจมองข้ามไปได้ เช่น tamsulosin ซึ่งใช้ในการรักษาโรคต่อมลูกหมากโต ยาดังกล่าวเป็น α -blocker ออกฤทธิ์จำเพาะที่ α_{1A} -receptor ที่พบในต่อมลูกหมากแต่มีผลน้อยกับ α_{1B} -receptor ที่พบในหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม tamsulosin จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด OH ได้ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มที่จะเป็น²⁹ ยารักษาโรคซึมเศร้า trazodone ซึ่งเป็น α_1 -blocker อาจทำให้อาการ OH เลวลงหรือทำให้เกิด OH ได้³⁰ ยากล่อมประสาท tizanidine ที่ออกฤทธิ์เป็น α_2 -agonist เนื่องจากยานี้มีโครงสร้างโมเลกุลและออกฤทธิ์คล้าย clonidine³¹ จึงอาจทำให้เกิด OH ได้เช่นกัน สำหรับภาวะหัวใจล้มเหลวซึ่งมักพบในผู้ป่วยที่เป็น OH กลุ่มยา

ที่ใช้บ่อยในการรักษาภาวะดังกล่าวคือ vasodilating β -blocker ซึ่งรวมยาที่มีฤทธิ์ α -blocker ร่วมด้วย เช่น carvedilol, labetalol และยาที่มีฤทธิ์กระตุ้น endothelial cell ให้หลั่ง nitric oxide (NO) เช่น nebivolol ยาดังกล่าวจะลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มี autonomic failure²⁸ ดังนั้นควรใช้ non-vasodilating β -blocker มากกว่า ท้ายสุดจะกล่าวถึงยา phosphodiesterase inhibitor ที่ใช้ในการรักษา erectile dysfunction ซึ่งมักพบในระยะแรกเริ่มของ autonomic dysfunction ยาดังกล่าวสามารถลดความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มี autonomic failure ได้เช่นกัน³²

การรับประทานอาหารจะทำให้เลือดไหลมารวมกันที่ splanchnic circulation การเปลี่ยนแปลงระบบไหลเวียนดังกล่าวทำให้เกิดอาการของ OH เวลาขึ้นขึ้นได้ ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะ autonomic failure หลังรับประทานอาหารอาจมีระดับความดันโลหิตต่ำลงอย่างมาก ความผิดปกติดังกล่าวจะพบภายใน 30 นาทีหลังรับประทานอาหาร หลังการรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง อาจทำให้อาการเป็นมากขึ้นได้ พบว่าการใช้ยา acarbose ในขนาด 50-150 มก. ซึ่งชะลอการดูดซึมของ glucose³³ จะทำให้อาการดีขึ้นได้โดยไม่ต้องใช้ยาเพิ่มความดันโลหิต

3. การรักษาโดยไม่ใช้ยา

จากความรู้ทางสรีระวิทยา หลักการรักษา OH ควรลดการคั่งของเลือดในหลอดเลือดดำและทำให้เลือดไหลกลับเข้าหัวใจทางหลอดเลือดดำมากขึ้นส่งผลให้ cardiac output เพิ่มขึ้น การขึ้นขึ้นช้าๆ การปรับท่าทางของร่างกาย เช่น การไขว้ขา การนั่งยองๆ การกดบริเวณท้อง การโน้มตัวไปข้างหน้าหรือการวางเท้าข้างหนึ่งบนเก้าอี้ เป็นต้น จะทำให้อาการ OH ดีขึ้นได้ และให้หลีกเลี่ยงการยืนนิ่งๆ และการเกร็งกล้ามเนื้อที่ขา การใช้ถุงน่องรัดขาจะช่วยลดการคั่งของเลือดที่ขาขณะยืน แต่เลือดที่คั่งส่วนใหญ่จะเกิดในท้องส่วนล่าง ดังนั้นต้องใช้ถุงรัดขาที่ยาวขึ้นมาถึงเอวและใช้แรงรัดอย่างน้อย 15-20 มม.ปรอท ถุงรัดลักษณะดังกล่าวใส่ลำบากและไม่เป็นที่นิยม ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักได้รับการแนะนำให้ใช้ถุงน่องรัดสูงถึงเข่า หรือสูงถึงต้นขา แต่จากการทดลองพบว่าการรัดขาไม่ช่วยแก้ไข OH ในขณะที่การใช้มีออกที่ท้องน้อยจะได้ผลดีกว่า³⁴ ดังนั้นการใช้ที่รัดหน้าท้องด้วยแรงรัดประมาณ 40 มม.ปรอทจะได้ผลดีกว่าการใช้ถุงน่องชนิดพิเศษที่กล่าวข้างต้น และพบว่าได้ผลดีพอๆ กับการใช้ยา midodrine ที่ใช้รักษา OH อย่างเฉียบพลัน โดยทฤษฎีการใช้ที่รัดหน้าท้องจะเป็นประโยชน์อย่างมากโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย เพราะใช้กลไกดังกล่าวขณะยืนขึ้นเท่านั้น ทำให้เพิ่มระดับความดันโลหิตขณะยืนได้ทันทีและหมดฤทธิ์ทันทีเมื่อถอดออก

4. การใช้ยาเพิ่มความดันโลหิต

การดื่มน้ำ 480 ลบ.ซม. ในทันทีสามารถเพิ่มระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มี autonomic failure ได้ผลดังกล่าวไม่ได้เกิดจากปริมาตรของน้ำที่ดื่มเข้าไปโดยตรง เพราะการฉีดสารน้ำปริมาตรเท่ากันเข้าในหลอดเลือดดำมีผลต่อความดันโลหิตน้อยมาก จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าผลดังกล่าวน่าจะเกิดจาก hypotonicity ใน portal circulation ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิด sympathetic pressor reflex³⁵ สามารถเพิ่มระดับความดันโลหิตใน 5-10 นาที มีผลสูงสุดประมาณ 30 นาที และมีฤทธิ์อยู่ไม่นานซึ่งเป็นข้อดี

Pyridostigmine ซึ่งเป็น cholinesterase inhibitor จะเสริมฤทธิ์ของ acetylcholine ที่ autonomic ganglia ทำให้เพิ่มระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มี autonomic failure การใช้ pyridostigmine 60 มก. จะเพิ่มระดับความดันโลหิตขณะยืนและลดอาการในผู้ป่วยที่มี OH และยังมีผลดีคือไม่มีผลต่อระดับความดันโลหิตในท่านอน³⁶ ยาดังกล่าวอาจได้ผลไม่ดีในผู้ป่วยที่เป็น neurogenic OH ขึ้นรุนแรง และการเพิ่มขนาดยาจะถูกจำกัดด้วย

ฤทธิ์ข้างเคียงคืออาการเกร็งหน้าท้อง อาการในระบบทางเดินอาหารและอาการปัสสาวะบ่อย อย่างไรก็ตามยาดังกล่าวไม่ทำให้ระดับความดันโลหิตสูงขึ้นขณะนอนหงาย จึงอาจมีประโยชน์ที่จะทดลองให้ในผู้ป่วย OH ที่มีความดันโลหิตสูง

มีการใช้ fludrocortisone ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ประเภท mineralocorticoid aldosterone analog ในการรักษา OH³⁷ หลักการคือยานี้เพิ่ม intravascular volume ทำให้มีการดูดซึมโซเดียมกลับที่ไตเพิ่มขึ้น การเพิ่ม plasma volume จะเป็นเพียงชั่วคราว และจะกลับมาเป็นปกติใน 2 สัปดาห์³⁸ ซึ่งเป็นผลจาก mineralocorticoid escape ผลดีในระยะยาวของ fludrocortisone คือเสริมฤทธิ์ของ norepinephrine และ angiotensin II ทำให้หลอดเลือดแดงหดตัวดีขึ้น แต่ยานี้ไม่ควรให้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว และต้องหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

มีการรับรองให้ใช้ midodrine ในการรักษาอาการของผู้ป่วยที่เป็น OH ได้ในปี 1996 โดยมีหลักฐานจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่ายานี้ทำให้ระดับความดันโลหิตในท่านอนเพิ่มขึ้นภายใน 1 นาที ลดอาการของ OH และยานี้มี half life ค่อนข้างสั้น จึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ผู้ป่วยจะได้รับคำแนะนำไม่ให้นอนหงายหลังรับประทานยาเป็นเวลา 3-4 ชั่วโมง การใช้ยาให้เริ่มจากขนาด 2.5-5 มิลลิกรัม ซึ่งสามารถเพิ่มขนาดได้ถึง 10 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ซึ่งโดยปกติจะเก็บยาเม็ดสุดท้ายของแต่ละวันไว้พิจารณาก่อนให้เสมอ

ยารักษาสุดท้าย คือ droxidopa (L-threo-3,4-dihydroxyphenylserine, L-threo-DOPS หรือ L-DOPS) ซึ่งมีโครงสร้างเหมือน norepinephrine ต่างกันเพียงเพิ่ม carboxyl group เข้ามา ยานี้จะถูกดูดซึมหลังรับประทานและเปลี่ยนไปเป็น norepinephrine โดยการย่อยของเอนไซม์ dopa-decarboxylase (L-aromatic amino acid decarboxylase) ซึ่งพบได้ในเนื้อเยื่อทั่วไป เอนไซม์นี้เป็นชนิดเดียวกับเอนไซม์ที่เปลี่ยน levodopa เป็น dopamine ที่ใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสัน จากการศึกษาชนิด multicenter, randomized, placebo-controlled แสดงให้เห็นว่า droxidopa มีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับความดันโลหิตในท่านอน และลดอาการในผู้ป่วยที่เป็น primary neurogenic OH³⁹⁻⁴¹ การศึกษาเหล่านี้ไม่รวม OH ที่พบใน diabetic neuropathy ซึ่งพบบ่อยกว่า ขนาดของยา droxidopa ต้องปรับเป็นรายๆ ไปโดยให้ขนาด 100-600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ระดับความดันโลหิตจะขึ้นสูงสุดหลังรับประทานยา 3-4 ชั่วโมง และออกฤทธิ์นาน 6 ชั่วโมง ยานี้มีข้อบ่งชี้การเกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ในระดับต่ำ ดังนั้นยาเม็ดสุดท้ายต้องให้ก่อนเข้านอนไม่น้อยกว่า 5 ชั่วโมง (ตารางที่ 1)

สรุป

Orthostatic hypotension เป็นปัญหาที่สำคัญและพบบ่อยในเวชปฏิบัติ โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุที่สุขภาพไม่ดี (frail) และมีโรคที่เป็นร่วมด้วยมากทำให้ต้องรับประทานยาเป็นจำนวนมาก OH เป็น independent risk factor ของอาการพลัดตกหกล้มและอัตราการตายโดยรวม ความดันโลหิตสูงเป็นโรคร่วมที่พบบ่อยที่สุดซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเกิด OH การที่พบความดันโลหิตสูงร่วมกับ OH อาจทำให้การรักษายุ่งยากเพราะการรักษาภาวะหนึ่งสามารถทำให้อีกภาวะหนึ่งแย่ลง อย่างไรก็ตามมีหลักฐานพบว่าความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ดีอาจส่งผลให้ OH แย่ลง ดังนั้นจึงต้องดูแลรักษาทั้ง 2 ภาวะ มีข้อมูลแม้จะไม่มากพบว่า angiotensin receptor blocker และ calcium channel blocker เป็นกลุ่มยาที่ควรใช้ในผู้ป่วยเหล่านี้ ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงขณะนอนหงายอาจให้การรักษาง่ายๆ คือ หลีกเลี่ยงการนอนหงายในเวลากลางวันและให้ยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์สั้นตอน

ตารางที่ 1 ลักษณะทางคลินิกของการรักษาด้วยวิธีต่างๆ ในผู้ป่วยที่มี orthostatic hypotension

	เน้นเพิ่มระดับความดันโลหิตในท่ายืน	ระยะเวลาที่ออกฤทธิ์สูงสุด	ระยะเวลาที่ออกฤทธิ์	หลักฐานการศึกษา RCT	ผลข้างเคียง
การรัดหน้าท้อง	✓	ทันที	เท่าที่ต้องการ	✗	ไม่สะดวกสบาย
การดื่มน้ำมากทันที	✗	~ 20-30 นาที	~ 1 ชั่วโมง	✗	ปัสสาวะบ่อย ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่มีระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติระดับรุนแรง
Pyridostigmine	✓	~ 1 ชั่วโมง	~ 3-4 ชั่วโมง	มีจำกัด	ผลไม่ค่อยแรง เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการระดับอ่อน
Fludrocortisone	✗	?	?	✗	ความดันโลหิตสูงในท่านอน ภาวะโปแตสเซียมต่ำ
Midodrine	✗	~ 1 ชั่วโมง	~ 3-4 ชั่วโมง	✓	ความดันโลหิตสูงในท่านอน ปัสสาวะไม่ออก
Droxidopa	✗	~ 3 ชั่วโมง	~ 4-6 ชั่วโมง	✓	ความดันโลหิตสูงในท่านอน

หมายเหตุ: RCT - randomized clinical trial

ก่อนนอน การรักษา OH ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงควรเน้นการดูแลรักษาแบบประคับประคอง และให้การรักษาเท่าที่จำเป็นเท่านั้นและต้องไม่ทำให้ความดันโลหิตสูงแยลง สิ่งสำคัญที่สุดคือหยาดยาที่อาจทำให้เกิด หรือทำให้ OH เสวลง รวมทั้งตรวจสอบยาที่ใช้รักษาโรคร่วมซึ่งอาจมองข้ามไปได้ เช่น tamsulosin, tizanidine, sildenafil, trazodone และ vasodilating β -blocker สำหรับ OH ที่เกิดจาก postprandial hypotension สามารถป้องกันได้ด้วยการรัดที่ท้องหรือการใช้ acarbose โดยไม่มีความจำเป็นต้องใช้ยาเพิ่มระดับความดันโลหิต ในผู้ป่วยที่มี autonomic failure อย่างอ่อนอาจให้ pyridostigmine เพื่อเพิ่มระดับความดันโลหิตขณะยืน ในผู้ป่วยที่มี autonomic failure รุนแรงอาจให้ดื่มน้ำปริมาณมากในทันทีที่อาจทำให้ระดับความดันโลหิตสูงขึ้นได้เร็วแต่ผลดังกล่าวเกิดเพียงชั่วคราวเท่านั้น กรณีที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาเพิ่มระดับความดันโลหิตอาจพิจารณาให้ยา midodrine และ droxidopa ในขนาดต่ำที่สุดก่อนที่พอจะทำให้อาการดีขึ้น และให้ใช้ในขณะที่มีความจำเป็นเท่านั้น ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีปัญหาในตอนเช้าหลังตื่นนอนและตอนบ่ายๆ

References:

1. Raj SR, Robertson D. Orthostatic Hypotension and Autonomic Dysfunction Syndromes. Hypertension. Companion to Brenner & Rector's The Kidney 2nd ed. 2005. Oparil S, Weber MA eds. Elsevier Inc. p. 624-31.
2. Low PA. Prevalence of orthostatic hypotension. Clin Auton Res 2008; 18(Suppl 1):8-13.
3. Shilbao C, Biaggioni I. Orthostatic hypotension and cardiovascular risk. Hypertension. 2010; 56:1042-4.
4. Ooi WL, Hossain M, Lipsitz LA. The association between orthostatic hypotension and recurrent falls in nursing home residents. Am J Med 2000; 108:106-11.
5. Xin W, Lin Z, Mi S. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies. Heart 2014; 100:406-13.
6. Shibao C, Grijalva CG, Raj RS, Biaggioni I, Griffin MR. Orthostatic hypotension-related hospitalizations in the United States. Am J Med 2007; 120:975-80.
7. Di Stefano C, Milazzo V, Totaro S, Sobrero G, Ravera A, Milan A, et al. Orthostatic hypotension in a cohort of hypertensive patients referring to a hypertension clinic. J Hum Hypertens. 2015; 29:599-603.
8. Kamaruzzaman S, Watt H, Carson C, Ebrahim S. The association between orthostatic hypotension and medication use in the British Women's Heart and Health Study. Age Ageing. 2010; 39:51-6.
9. Biaggioni I. Sympathetic control of the circulation in hypertension: lessons from autonomic disorders. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2003; 12:175-80.
10. Shannon JR, Jordan J, Diedrich A, Pohar B, Black BK, Robertson D, et al. Sympathetically mediated hypertension in autonomic failure. Circulation 2000; 101:2710-5.
11. Rose KM, Tyroler HA, Nardo CJ, Arnett DK, Light KC, Rosamond W, et al. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Community study. Am J Hypertens 2000; 13:571-8.
12. Luukinen H, Koski K, Laippala P, Airaksinen KE. Orthostatic hypotension and the risk of myocardial infarction in the home-dwelling elderly. J Intern Med 2004; 255:486-93.
13. Franceschini N, Rose KM, Astor BC, Couper D, Vupputuri S. Orthostatic hypotension and incident chronic kidney disease: the atherosclerosis risk in communities study. Hypertension 2010; 56:1054-9.
14. Masaki KH, Schatz IJ, Burchfiel CM, Sharp DS, Chiu D, Foley D, et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in elderly men: the Honolulu Heart Program. Circulation. 1998; 98:2290-5.
15. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. Clin Auton Res. 2011; 21:69-72.
16. Ooi WL, Barrett S, Hossain M, Kelley-Gagnon M, Lipsitz LA. Patterns of orthostatic blood pressure change and their clinical correlates in a frail, early population. J Amer Med Assoc. 1997; 277:1299-304.
17. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications. Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329:977-86.

18. Moore A, Ryan J, Watts M, Pillay I, Clinch D, Lyons D. Orthostatic tolerance in older patients with vitamin B₁₂ deficiency before and after vitamin B₁₂ replacement. *Clin Auton Res* 2004; 14:67-71.
19. Robertson d. Disorders of autonomic cardiovascular regulation. Baroreflex failure, autonomic failure, and orthostatic intolerance syndromes. In Laragh JH, Brenner BM (eds.). *Hypertension: Pathology, Diagnosis and Management*, New York, Raven Press, 1995; 941-59.
20. Bannister R, Mathias CJ. Management of postural hypotension. In Mathias CJ, Bannister R (eds.). *Autonomic Failure: A Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*. Oxford, Oxford University Press, 1999; pp. 307-16.
21. Shibao C, Muppa P, Semler MW, Peltier AC, Biaggioni I. A standing dilemma: autonomic failure preceding Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 2014; 127:284-7.
22. Gangavati A, Hajjar I, Quach L, Jones RN, Kiely DK, Gagnon P, et al. Hypertension, orthostatic hypotension, and the risk of falls in a community-dwelling elderly population: the maintenance of balance, independent living, intellect, and zest in the elderly of Boston study. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59:383-9.
23. Canney M, O'Connell MD, Murphy CM, O'Leary N, Little MA, O'Seaghdha CM, et al. Single agent antihypertensive therapy and orthostatic blood pressure behavior in older adults using beta-to-beat measurements: the Irish longitudinal study on ageing. *PLoS One*. 2016; 11:e0146156.
24. Shannon J, Jordan J, Costa F, Robertson RM, Biaggioni I. The hypertension of autonomic failure and its treatment. *Hypertension* 1997; 30:1062-7.
25. Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S, Phillips RA, Kaufmann H. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet* 2000; 355:725-6.
26. Garland EM, Gamboa A, Okamoto L, Raj SR, Black BK, Davis TL, et al. Renal impairment of pure autonomic failure. *Hypertension* 2009; 54:1057-61
27. Arnold AC, Okamoto LE, Gamboa A, Shibao C, Raj SR, Robertson D, et al. Angiotensin II, independent of plasma renin activity, contributes to the hypertension of autonomic failure. *Hypertension* 2013; 61:701-6.
28. Okamoto LE, Gamboa A, Shibao CA, Arnold AC, Choi L, Black BK, et al. Nebivolol, but not metoprolol, lowers blood pressure in nitric oxide-sensitive human hypertension. *Hypertension*. 2014; 64:1241-7.
29. Bird ST, Delaney JA, Brophy JM, Etminan M, Skeldon SC, Hartzema AG. Tamsulosin treatment for benign prostate hyperplasia and risk of severe hypotension in men aged 40-85 years in the United States: risk window analyses using between and within patient methodology. *BMJ*. 2013; 347:f6320.
30. Poon IO, Braun U. High prevalence of orthostatic hypotension and its correlation with potentially causative medications among elderly veterans. *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30:173-8.
31. Miettinen TJ, Kanto JH, Salonen MA, Scheinin M. The sedative and sympatholytic effects of oral tizanidine in healthy volunteers. *Anaesth Analg* 1996; 82:817-20.
32. Gamboa A, Shibao C, Diedrich A, Paranjape SY, Farley G, Christman B, et al. Excessive nitric oxide function and blood pressure regulation in patients with autonomic failure. *Hypertension* 2008; 51:1531-6.

33. Shibo C, Gamboa A, Diedrich A, Dossett C, Choi L, Farley G, et al. Acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor, attenuates postprandial hypotension in autonomic failure. *Hypertension*. 2007; 50:54-61.
34. Smit AAJ, Wieling W, Fujimura J, Deng JC, Opfer-Gehrking TL, Akarriou M, et al. Use of lower abdominal compression to combat orthostatic hypotension in patients with autonomic dysfunction. *Clin Auton Res*. 2004; 14:169-75.
35. McHugh J, Keller NR, Appalsamy M, Thomas SA, Raj SR, Diedrich A, et al. Portal osmopressor mechanism linked to transient receptor potential vanilloid 4 and blood pressure control. *Hypertension*. 2010; 55:1438-43.
36. Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hitz MJ, Bharucha AE, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:1294-8.
37. van Lieshout JJ, ten Harkel AD, Wieling W. Fludrocortisone and sleeping in the head-up position limit the postural decrease in cardiac output in autonomic failure. *Clin Auton Res* 2000; 10:35-42.
38. Chobanian AV, Volicer L, Tiffet CP, Gavras H, Liang CS, Faxon D. Mineralocorticoid-induced hypertension in patients with orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1979; 301:68-73.
39. Biaggioni I, Freeman R, Mathias CJ, Low P, Hewitt LA, Kaufmann H, et al. Randomized withdrawal study of patients with symptomatic neurogenic orthostatic hypotension responsive to droxidopa. *Hypertension* 2015; 65:101-7.
40. Hauser RA, Isaacson S, Lisk JP, Hewitt LA, Rowse G. Droxidopa for the short-term treatment of symptomatic neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease (nOH306B). *Mov Disord*. 2015; 30:646-54.
41. Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, Low P, Pedder A, Hewitt LA, et al. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Neurology*. 2014; 83:328-35.

บทที่ 46

Resistant Hypertension

รศ.พญ.วีรณัฐ รอบสันติสุข
สาขาวิชาความดันโลหิตสูง ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

1. คำจำกัดความ
2. ระบาดวิทยา
3. สาเหตุ
4. การประเมินผู้ป่วยและการรักษา

คำจำกัดความ

Resistant hypertension หมายถึง

- ภาวะความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถลดความดันโลหิตให้ถึงเป้าหมายของการรักษาได้ด้วยยาลดความดันโลหิต 3 ชนิดในขนาดที่เหมาะสม (uncontrolled resistant hypertension) ซึ่งโดยทั่วไปมักหมายถึงขนาดยาสูงที่สุดที่แนะนำให้ใช้และผู้ป่วยทนยาได้ หรือ
- ภาวะความดันโลหิตสูงที่สามารถลดความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย แต่ต้องใช้ยาลดความดันโลหิตตั้งแต่ 4 ชนิดขึ้นไป (controlled resistant hypertension)¹

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต่อเนื่องการรักษาเช่นนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด มีโอกาสตรวจพบสาเหตุของโรคความดันโลหิตสูง ตลอดจนมีความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงจากยาลดความดันโลหิตมากกว่าผู้ป่วยที่ควบคุมความดันโลหิตได้ดีหรือควบคุมได้โดยง่าย

ระบาดวิทยา

ความชุกของภาวะ resistant hypertension มีรายงานตั้งแต่ประมาณร้อยละ 10-40 ของผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงแตกต่างกันไปตามลักษณะของผู้ป่วย หากศึกษาในประชากรที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงทั่วไปความชุกจะค่อนข้างน้อย คือ ประมาณร้อยละ 10-15 แต่หากศึกษาในประชากรที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงในคลินิกเฉพาะโรค เช่น ในคลินิกโรคเบาหวาน คลินิกโรคไตเสื่อม หรือในการศึกษาทางคลินิกต่าง ๆ (clinical trials) ความชุกจะค่อนข้างมาก คือ ตั้งแต่ร้อยละ 15-40¹ จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยในคลินิกโรคความดันโลหิตสูงใน รพ.ศิริราช จำนวนประมาณ 1,500 ราย ในปีพ.ศ. 2558 พบว่ามีผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาลดความดันโลหิต 3 ชนิด ร้อยละ 19 และตั้งแต่ 4 ชนิดขึ้นไปร้อยละ 13 บ่งชี้ว่าผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงในประเทศไทยที่ได้รับการรักษาอยู่ในสถานพยาบาลระดับตติยภูมิอย่างน้อยร้อยละ 20-30 น่าจะมีภาวะ resistant hypertension ในขณะที่ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาในแผนกอายุรศาสตร์ทั่วไปประมาณร้อยละ 20 ได้รับยาลดความดันโลหิต ≥ 3 ชนิด

สาเหตุ

ในเวชปฏิบัติทั่วไปพบว่าในผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีสาเหตุที่ทำให้การควบคุมความดันโลหิตไม่ได้ตามเป้าหมายหลายสาเหตุ ซึ่งสาเหตุที่แพทย์ควรประเมินและแก้ไข ได้แก่

1. ผู้ป่วยไม่รับประทานยาตามที่แพทย์สั่งหรือขาดการรักษา (Nonadherence) ในการดูแลผู้ป่วยโรคเรื้อรัง เช่น โรคความดันโลหิตสูงนี้ แพทย์ควรทราบศัพท์เทคนิค 2 คำ ได้แก่ Medication adherence หมายถึง การที่ผู้ป่วยรับประทานยาตรงตามคำสั่งของแพทย์ และ persistence ซึ่งหมายถึง การที่ผู้ป่วยยังคงมาติดตามรับการรักษาอย่างต่อเนื่องในระยะยาวไม่ขาดหายไป โดยทั่วไปจะถือว่าผู้ป่วยควรรับประทานยาตรงตามที่แพทย์สั่งอย่างน้อยร้อยละ 80 จึงจะถือว่ามีความ adherence ที่ดีแม้ว่าจะไม่มีหลักฐานสนับสนุนจากการศึกษาที่ชัดเจน² poor adherence เป็นสาเหตุที่พบบ่อยมากของการลดความดันโลหิตไม่ได้ตามเป้าหมาย การประเมิน adherence ทำได้หลายวิธี แต่ละวิธีมีความน่าเชื่อถือแตกต่างกันไป เช่น การนับเม็ดยา การใช้

แบบสอบถามผู้ป่วย ซึ่งมีความแม่นยำค่อนข้างน้อย การใช้ขวดยาแบบพิเศษซึ่งสามารถติดตามการเปิดหีบยา มารับประทานของผู้ป่วยได้ ซึ่งมีข้อจำกัดในการนำมาใช้ในประเทศไทย การประมวลข้อมูลการมาขอรับยา ของผู้ป่วยอย่างละเอียด จะมีความแม่นยำเพิ่มขึ้นแต่คงทำได้ยากในวงกว้าง การตรวจวัดระดับยาในเลือด หรือในปัสสาวะของผู้ป่วยซึ่งก็คงบอกได้เพียงว่าผู้ป่วยรับประทานยาบ้างหรือไม่ แต่คงไม่สามารถบ่งชี้ถึง ความสม่ำเสมอในการรับประทานยาได้ และวิธีนี้น่าจะมีข้อจำกัดอย่างมากที่จะนำมาใช้อย่างแพร่หลาย ในประเทศไทย จากความหลากหลายในวิธีการประเมิน medication adherence จึงมีความหลากหลาย ในรายงานที่พบว่า poor adherence เป็นสาเหตุของ resistant hypertension เช่นกัน กล่าวคือ มีรายงานว่า พบตั้งแต่ประมาณร้อยละ 7 ถึงมากกว่าร้อยละ 60² การศึกษาในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง พบว่า non-adherence เป็นสาเหตุของ resistant hypertension ประมาณร้อยละ 7-12 ซึ่งต่ำกว่าเมื่อศึกษา ในผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ resistant hypertension และถูกส่งมาปรึกษาในคลินิกโรคความดันโลหิตสูงโดยเฉพาะ ซึ่งถ้าแพทย์พยายามหาสาเหตุของ non-adherence โดยการสัมภาษณ์จะพบว่าผู้ป่วยมีปัญหาประมาณ ร้อยละ 10-16 แต่หากประเมินโดยการนับเม็ดยาหรือตรวจวัดระดับยาในเลือดหรือในปัสสาวะของผู้ป่วยจะพบว่า ผู้ป่วยมี non-adherence สูงขึ้น คือ ประมาณร้อยละ 35-65² วิธีที่อาจจะช่วยพิสูจน์ว่า non-adherence เป็นสาเหตุของ resistant hypertension และพอทำได้ในสถานการณ์ของประเทศไทย คือ รับผู้ป่วยไว้ใน โรงพยาบาลและให้รับประทานยาลดความดันโลหิตตามที่แพทย์เคยสั่ง แล้วประเมินว่าการให้ยาดังกล่าว สามารถลดความดันโลหิตของผู้ป่วยลงได้ในมากน้อยแค่ไหน และใช้ข้อมูลดังกล่าวในการวางแผนรักษาผู้ป่วย ต่อไป อย่างไรก็ตามวิธีนี้ก็อาจมีข้อจำกัดในรายที่มีปัญหาเรื่อง white-coat effect และในรายที่มีความแปรปรวน ของความดันโลหิตค่อนข้างมาก

2. เทคนิคการวัดความดันโลหิตไม่ถูกต้อง (Inaccurate blood pressure measurement technique) ยังเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยมากในเวชปฏิบัติทั่วไป ขอเน้นให้ศึกษารายละเอียดเรื่องเทคนิคการวัดความดันโลหิต ที่ถูกต้องในบทการวัดความดันโลหิตในสถานพยาบาล และปฏิบัติตามมาตรฐานอย่างสม่ำเสมอ หรือหมั่นตรวจสอบ ว่าผู้ที่ทำหน้าที่ให้บริการวัดความดันโลหิตในสถานพยาบาลของเราปฏิบัติตามเทคนิคที่ถูกต้องหรือไม่ ข้อผิดพลาด ที่พบบ่อย คือ การไม่เตรียมตัวผู้ป่วยให้ดีก่อนรับการวัดความดันโลหิต จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ resistant hypertension จำนวน 130 ราย โดยเปรียบเทียบความดันโลหิตที่วัดโดยแพทย์ที่ออกตรวจผู้ป่วย ตามปกติ กับแพทย์ที่ได้รับการอบรมเพิ่มเติมเรื่องเทคนิคการวัดความดันโลหิตอย่างถูกต้องตามมาตรฐานสากล พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 33 มีความดันโลหิต <140/90 มม.ปรอทเมื่อได้รับการวัดความดันโลหิตอย่างถูกต้องโดยแพทย์ ที่ได้รับการอบรมเพิ่มเติม³ แสดงให้เห็นว่าการวัดความดันโลหิตในเวชปฏิบัติทั่วไปแม้จะกระทำโดยแพทย์ ก็ยังมี ข้อบกพร่องอยู่ไม่น้อย และพบการรายงานระดับความดันโลหิตสูงกว่าความเป็นจริงได้บ่อย ซึ่งจะนำไปสู่การวินิจฉัย ภาวะ resistant hypertension ที่มากเกินไปจนเกินความเป็นจริงและอาจก่อให้เกิดการรักษาที่ไม่เหมาะสม

3. ภาวะที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตที่วัดในสถานพยาบาลสูงกว่าเมื่อวัดที่บ้าน (white-coat effect) โดยปกติ ความดันโลหิตที่วัดในต่างสถานที่ ต่างเวลา อาจมีค่าแตกต่างกันได้ เนื่องจากร่างกายของคนเรามีความแปรปรวน ของความดันโลหิตเป็นธรรมชาติอยู่แล้ว แต่หากพบว่าความดันโลหิตที่วัดในสถานพยาบาลสูงกว่าเมื่อวัดที่บ้าน $\geq 20/10$ มม.ปรอทจะถือว่าผู้ป่วยมี white-coat effect ในระดับที่มีความสำคัญทางคลินิก⁴ มักตรวจพบ white-coat effect ในผู้ป่วยเพศหญิง สูงอายุ สูบบุหรี่⁵ และยิ่งผู้ป่วยมีความดันโลหิตที่วัดในสถานพยาบาล สูงมาก หรือมีความแปรปรวนของความดันโลหิตมากจากการวัดด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ

(ambulatory blood pressure monitoring) ก็สัมพันธ์กับการเกิด white-coat effect เช่นกัน⁵ เชื่อว่า ภาวะนี้เกิดจากการที่ผู้ป่วยตื่นกลัวจากการมีบุคลากรทางการแพทย์อยู่ร่วมกับผู้ป่วยด้วยในขณะวัดความดันโลหิต และทำให้เกิดการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic^{1,6} ซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนจากการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยที่มี ภาวะนี้มีอัตราการเต้นของหัวใจเร็วกว่า และมีแนวโน้มที่ความดันโลหิตจะลดลงในช่วงกลางคืนน้อยกว่า ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะนี้⁷ นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์ระหว่าง white-coat effect กับภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง⁸ ซึ่งบ่งถึงการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี อย่างไรก็ตามยังไม่พบว่า white-coat effect สัมพันธ์กับการเกิด target organ damage ในผู้ป่วย resistant hypertension⁸

4. แพทย์ไม่ปรับยาลดความดันโลหิตให้ผู้ป่วยอย่างเหมาะสมแม้ยังลดความดันโลหิตได้ไม่ถึงเป้าหมาย (Treatment inertia) จากการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงในคลินิกมากกว่า 200 แห่งในประเทศ สหรัฐอเมริกา ในประชากรจำนวนมากถึงเกือบ 500,000 ราย พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ยังควบคุมความดันโลหิต ไม่ได้มีเพียงประมาณร้อยละ 30 ที่ได้รับยาลดความดันโลหิตมากกว่าหรือเท่ากับสามชนิด และเพียงร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับยาลดความดันโลหิตที่เหมาะสม กล่าวคือ ประกอบด้วยยาขับปัสสาวะ และยาลดความดัน โลหิตอื่น ๆ อีกสองชนิดในขนาดสูงเกินร้อยละ 50 ของขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้⁹ ซึ่งข้อมูลดังกล่าวบ่งชี้ว่า หากแพทย์สั่งใช้ยาลดความดันโลหิตอย่างเหมาะสมตามแนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูง น่าจะช่วยเพิ่ม อัตราการลดความดันโลหิตให้ถึงเป้าหมายได้อีกมาก กลยุทธ์ที่จะช่วยลดความเฉื่อยในการปรับการสั่งยาของแพทย์ ที่มีผู้เคยศึกษาไว้ ได้แก่ การให้ความรู้และการมีระบบแจ้งเตือนแก่ทั้งแพทย์และผู้ป่วย การจัดให้มีเภสัชกร ให้คำปรึกษาแนะนำแก่ผู้ป่วย การใช้ข้อมูลจากการวัดความดันโลหิตด้วยเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ เป็นต้น¹⁰

5. ผู้ป่วยไม่พยายามปรับเปลี่ยนพฤติกรรมชีวิตเพื่อช่วยลดความดันโลหิต ปัจจัยที่มีข้อมูลว่าสัมพันธ์กับ การเกิด resistant hypertension ได้แก่

ภาวะอ้วน หลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร เพิ่มความเสี่ยง ต่อการเกิด resistant hypertension^{11,12}

การรับประทานเค็ม แม้ว่าผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงแต่ละรายจะมีความไวต่อเกลือโซเดียมแตกต่างกัน และกลไกที่ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้นเมื่อผู้ป่วยรับประทานเค็มจะค่อนข้างซับซ้อนและยังไม่ชัดเจน แต่หลักฐาน ที่สนับสนุนว่าการรับประทานเค็มน่าจะส่งเสริมให้เกิด resistant hypertension คือ เมื่อทดลองให้ผู้ป่วยที่เป็น resistant hypertension งดรับประทานเค็มเป็นระยะสั้น ๆ เพียงแค่ 2 สัปดาห์มีผลลดความดันโลหิตลงได้มากถึง 10-23/4-9 มม.ปรอท^{13,14}

การออกกำลังกาย แม้จะไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าการไม่ออกกำลังกายสัมพันธ์กับการเกิด resistant hypertension ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง แต่มีข้อมูลสนับสนุนว่าการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอช่วยลดความดันโลหิต ในผู้ป่วยที่เป็น resistant hypertension แม้จะลดได้ไม่มากก็ตาม¹⁵

6. ผู้ป่วยได้รับยาบางชนิดที่มีผลทำให้ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้น (ตารางที่ 1) ซึ่งเป็นไปได้ตั้งแต่ทำให้ ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยจนถึงทำให้เกิดความดันโลหิตสูงระดับรุนแรง นอกจากนี้ผลกระทบต่อ ความดันโลหิตของยาชนิดเดียวกันในผู้ป่วยแต่ละรายอาจแตกต่างกันได้ ซึ่งยังไม่มีคำอธิบายและปัจจัยทางคลินิก ที่จะใช้ทำนายได้อย่างชัดเจน

ตารางที่ 1 กลไกและระดับความดันโลหิตที่อาจเพิ่มขึ้นจากยาชนิดต่าง ๆ

กลุ่มยา	กลไกที่ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น	ระดับความดันโลหิตที่อาจเพิ่มขึ้น (มม.ปรอท)
Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) selective inhibitors	ลดการสร้าง prostaglandins E_2 และ I_2 ทำให้การคลายตัวของเลือดแดงและการขับเกลือโซเดียมออกทางปัสสาวะลดลง	เพิ่ม SBP 2-10 ³⁰⁻³³
Sympathomimetic amines ที่ใช้บ่อยในประเทศไทย ได้แก่ pseudoephedrine, phenylephrine	กระตุ้นระบบประสาท sympathetic ผ่านทาง α_1 -adrenergic receptor ทำให้หลอดเลือดแดงหดตัว	เพิ่ม SBP 2-20 ^{34,35}
Cyclosporin และ tacrolimus	ลดการสร้าง nitric oxide ทำให้หลอดเลือดแดงหดตัวและลดการขับเกลือโซเดียมออกทางปัสสาวะ	เพิ่ม MAP 5-11 ³⁶
Erythropoietin	ทำให้หลอดเลือดแดงหดตัวโดยเพิ่มระดับของแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดแดง (vascular smooth muscle cell) กระตุ้นการสร้าง endothelin-1 และลดการสร้าง nitric oxide นอกจากนี้ยังกระตุ้นการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดแดง ทำให้ผนังหลอดเลือดแดงหนาตัวขึ้น (vascular hypertrophy) ในระยะยาว	เพิ่ม MAP 0-35 ^{37,38}
Vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors	ลดการสร้าง nitric oxide และ prostaglandins I_2 และกระตุ้น endothelin-1 receptor ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดและเพิ่มความแข็งของหลอดเลือด (vascular stiffness) ในระยะยาว	พบความดันโลหิตสูงระดับรุนแรงในระหว่างให้ยาร้อยละ 6-25 ³⁹
Glucocorticoids	กระตุ้น mineralocorticoid receptor ซึ่งส่งเสริมการดูดกลับของเกลือโซเดียมที่ไต	เพิ่ม SBP 1-15 (ขึ้นกับทั้งขนาดและระยะเวลาที่ใช้ยา) ^{40,41}
ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน	Estrogen กระตุ้นการสร้าง angiotensinogen ที่ตับ ซึ่งจะส่งเสริมให้มีการสร้าง angiotensin-II และ aldosterone เพิ่มขึ้น	เพิ่ม SBP 3-20 ^{42,43}
Antidepressant	เพิ่มระยะครึ่งชีพ (half-life) ของ norepinephrine ที่ปลายประสาท sympathetic ทำให้มีการกระตุ้น adrenergic receptors ได้มากขึ้น	เพิ่ม SBP 8-9 ^{44,45}

7. มีภาวะความดันโลหิตสูงชนิดทราบสาเหตุที่ชัดเจน (secondary hypertension) รวมอยู่ด้วย ดูรายละเอียดในบทที่ สาเหตุที่พบบ่อย ได้แก่ obstructive sleep apnea, primary aldosteronism, renal parenchymal disease, และ renal artery stenosis แต่ไม่ค่อยมีข้อมูลว่าพบสาเหตุของภาวะความดันโลหิตสูงต่าง ๆ เหล่านี้ในผู้ป่วย resistant hypertension ได้บ่อยกว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั่วไปหรือไม่ โดยทั่วไปจึงแนะนำให้ทำการสืบค้นเพื่อพิสูจน์ว่ามีภาวะที่เป็นสาเหตุทำให้ความดันโลหิตสูงรวมอยู่ด้วยหรือไม่จากลักษณะทางคลินิกที่บ่งชี้หรือชวนให้สงสัย แต่คงไม่จำเป็นต้องทำการสืบค้นหาทุกสาเหตุที่อาจทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้

การประเมินผู้ป่วยและการรักษา

หลักและเป้าหมายในการรักษามีได้แตกต่างจากการดูแลผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทั่วไป แต่เพื่อให้จำไปใช้ในเวชปฏิบัติได้ง่าย เมื่อพบผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดันโลหิต ≥ 3 ชนิดแล้วยังไม่สามารถลดความดันโลหิตให้ถึงเป้าหมายได้ ให้พิจารณาจัดการเป็นขั้นตอนดังนี้

1. การซักประวัติ ประเด็นที่ต้องให้ความสำคัญเป็นพิเศษ ได้แก่

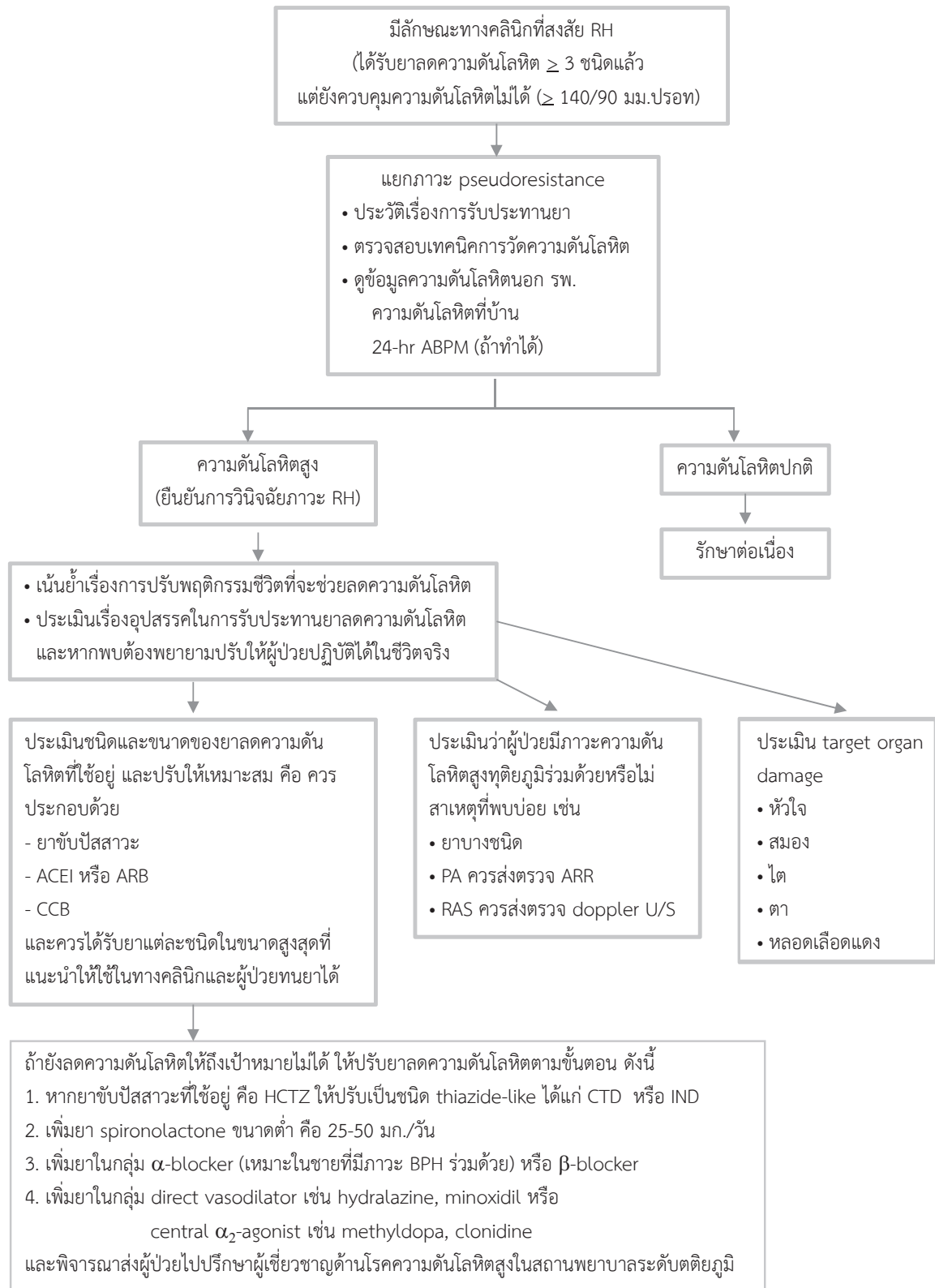
การดำเนินพฤติกรรมชีวิตของผู้ป่วยที่จะช่วยลดความดันโลหิต ได้แก่ การพยายามลดน้ำหนักตัวให้อยู่ในเกณฑ์ที่เหมาะสมหากผู้ป่วยอ้วน การลดการรับประทานเค็ม การเลิกสูบบุหรี่ การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ การลดการดื่มสุราหากผู้ป่วยดื่มมาก

ประวัติการรับประทานยาลดความดันโลหิตว่ารับประทานอย่างสม่ำเสมอหรือไม่ อย่างน้อยควรรับประทานยาประมาณร้อยละ 80² ของที่แพทย์สั่งยาให้ผู้ป่วย ถ้าพบว่าผู้ป่วยมีปัญหาไม่สามารถรับประทานยาได้อย่างสม่ำเสมอตามที่แพทย์สั่ง ควรอภิปรายถึงสาเหตุหรืออุปสรรคในชีวิตจริงของผู้ป่วย และช่วยกันหาทางแก้ไขโดยมีเป้าหมายในการปรับวิธีการรับประทานยาของผู้ป่วยให้ผู้ป่วยปฏิบัติได้จริง ซึ่งบางครั้งแพทย์อาจพบว่าวิธีการรับประทานยาที่แพทย์สั่งให้ผู้ป่วย อาจค่อนข้างยุ่งยากและเป็นอุปสรรคต่อการปฏิบัติของผู้ป่วยในระยะยาว เนื่องจากในชีวิตจริงผู้ป่วยมักมีโรคอื่นร่วมด้วยอีกหลายโรค โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ จึงอาจต้องช่วยผู้ป่วยทบทวนยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยต้องรับประทาน ซึ่งอาจได้รับจากแพทย์หลายท่าน

ประวัติการใช้ยาที่มีผลเพิ่มความดันโลหิต ดูรายชื่อยาส่วนใหญ่ที่มีผลทางคลินิกในตารางที่ 1 และหากลดขนาด หรืองดใช้ได้ ควรงดเพื่อช่วยลดความดันโลหิต ซึ่งบางครั้งอาจต้องอาศัยการพูดคุย และปรึกษาหารือกันระหว่างแพทย์ที่ร่วมกันดูแลผู้ป่วย

2. ตรวจสอบเรื่องการวัดความดันโลหิต

ควรตรวจสอบเทคนิคการวัดความดันโลหิตที่ให้บริการอยู่ในสถานพยาบาลของเราว่าถูกต้องตามมาตรฐานหรือไม่เป็นระยะ ในยุคปัจจุบันมักมีปัญหาคือขั้นตอนการเตรียมผู้ป่วยเนื่องจากสถานพยาบาลส่วนใหญ่ใช้เครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติ ซึ่งช่วยลดปัญหาของเทคนิคการวัดที่ไม่ถูกต้องอยู่แล้ว ดังนั้นถ้าต้องการแก้ปัญหาเรื่องเทคนิคการวัดความดันโลหิตที่ไม่ถูกต้องทันที สามารถทำได้โดยการวัดซ้ำหลังจากให้ผู้ป่วยไปปัสสาวะให้เรียบร้อยและนั่งพักในห้องตรวจที่สงบ ไม่นานายเป็นเวลาอย่างน้อย 5 นาที



หมายเหตุ: RH = resistant hypertension; ABPM = ambulatory blood pressure monitoring; ACEI = angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB = angiotensin II receptor blocker; CCB = calcium-channel blocker; PA = primary aldosteronism; ARR = aldosterone/renin ratio; RAS = renal artery stenosis; HCTZ = hydrochlorothiazide; CTD = chlorthalidone; IND = indapamide; BPH = benign prostatic hypertrophy.

รูปที่ 1 แนวทางในการประเมินผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะมีภาวะ resistant hypertension

ประเมินข้อมูลการวัดความดันโลหิตที่บ้านที่ผู้ป่วยเตรียมมาให้แพทย์ดู เพื่อประเมินว่าผู้ป่วยมีปัญหาเรื่อง white-coat effect หรือไม่ หากระดับความดันโลหิตที่บ้านอยู่ในเกณฑ์ปกติแสดงว่าผู้ป่วยมี white-coat effect เมื่อมาวัดความดันโลหิตในสถานพยาบาล แต่หากความดันโลหิตที่บ้านก็อยู่ในระดับสูงด้วยจะช่วยให้ยืนยันว่าผู้ป่วยมีภาวะ resistant hypertension จริง และหากผู้ป่วยไม่มีเครื่องวัดความดันโลหิตใช้ที่บ้าน ควรแนะนำเรื่องการวัดความดันโลหิตด้วยตนเองที่บ้านให้แก่ผู้ป่วยเนื่องจากข้อมูลดังกล่าวจะมีประโยชน์ในระยะยาวต่อตัวผู้ป่วยเอง

หากอยู่ในสถานพยาบาลที่มีบริการเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ ควรประเมินระดับความดันโลหิตตลอดทั้งวันของผู้ป่วยด้วยเทคนิคนี้ ซึ่งจะช่วยตัดปัญหาเรื่อง white-coat effect และทำให้เราทราบระดับความดันโลหิตในช่วงกลางคืนของผู้ป่วย

3. ประเมินชนิดและขนาดของยาที่ผู้ป่วยรับประทานอยู่ ให้ตรวจสอบว่ายาลดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยได้รับอยู่อย่างน้อย 3 ชนิดนั้นมียาขับปัสสาวะรวมอยู่ด้วยหรือไม่ ถ้าไม่มีควรพิจารณาเริ่มใช้หากไม่มีข้อห้ามและขนาดของยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นที่ได้รับอยู่นั้น ได้รับในขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ในทางคลินิกและผู้ป่วยทนได้แล้วหรือไม่ หากยังได้รับในขนาดต่ำควรเพิ่มขึ้นไปจนถึงขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยใช้ได้ แพทย์อาจไม่สามารถใช้ยาในขนาดสูงสุดที่แนะนำไว้ในตำราได้ในผู้ป่วยบางราย เนื่องจากมีข้อจำกัดจากตัวผู้ป่วยเอง เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะไตเสื่อม แพทย์อาจไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin-II receptor blockers ในขนาดสูงสุดที่แนะนำให้ใช้ได้ จึงต้องเลือกใช้ขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยรับได้ เช่น ในกรณีนี้คือ ขนาดที่ไม่ทำให้การทำงานของไตลดลงจากเดิมเกินกว่าประมาณร้อยละ 30 และระดับโปแตสเซียมในเลือดไม่สูงเกิน 5.5 มิลลิโมล/ลิตร

4. ทำการสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อพิสูจน์ว่าผู้ป่วยมีภาวะ secondary hypertension หรือไม่ตามข้อมูลทางคลินิกอย่างเหมาะสม โดยทบทวนข้อมูลจากการซักประวัติ การตรวจร่างกาย และผลการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นว่ามีอะไรที่บ่งชี้ถึงภาวะ secondary hypertension หรือไม่ หากพบลักษณะที่น่าสงสัยจึงทำการสืบค้นเพิ่มเติมอย่างเหมาะสม และหากพิสูจน์ได้ชัดเจนว่าผู้ป่วยมี secondary hypertension ชนิดใดจะนำไปสู่การรักษาที่จำเพาะสำหรับภาวะนั้น ๆ ซึ่งจะช่วยให้ลดความดันโลหิตได้ดีขึ้น

5. หากดำเนินการตามมาตรการต่าง ๆ ข้างต้นแล้ว ยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย ให้ปรับเปลี่ยนการใช้ยาลดความดันโลหิตตามลำดับดังนี้

ขั้นตอนที่ 1: พิจารณายาขับปัสสาวะที่ใช้อยู่ หากใช้ hydrochlorothiazide (HCTZ) ควรพิจารณาเปลี่ยนเป็นชนิด thiazide-like ได้แก่ chlorthalidone หรือ indapamide เนื่องจากในระยะหลังมีข้อมูลมากขึ้นว่ายาขับปัสสาวะชนิด thiazide-like ลดความดันโลหิตได้ดีกว่า HCTZ โดยเฉพาะอย่างยิ่งความดันโลหิตในช่วงกลางคืน¹⁶ นอกจากนี้ยังช่วยลดน้ำหนักของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular mass index)¹⁷ และลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่า HCTZ¹⁸ ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะที่แพทย์ทั่วโลกส่วนใหญ่มักเลือกใช้

ขั้นตอนที่ 2: เพิ่มยา spironolactone ในขนาดต่ำ ๆ ประมาณ 25-50 มิลลิกรัม/วัน มีข้อมูลสนับสนุนจากผลการศึกษาชื่อ PATHWAY-2¹⁹ ที่พบว่าการใช้ spironolactone ในขนาดดังกล่าวเป็นยาชนิดที่ 4 ในผู้ป่วย resistant hypertension ช่วยลดความดันโลหิตเฉลี่ยที่บ้านได้ประมาณ 8.7 มม.ปรอท ($p < 0.0001$) เมื่อเทียบกับยาหลอก และลดความดันโลหิตเฉลี่ยที่บ้านได้ดีกว่า doxazosin ขนาด 4-8 มิลลิกรัม/วัน ประมาณ 4 มม.ปรอท ($p < 0.0001$) และดีกว่า bisoprolol ขนาด 5-10 มิลลิกรัม/วัน ประมาณ 4.5 มม.ปรอท ($p < 0.0001$)

ขั้นตอนที่ 3: เพิ่มยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม alpha-blockers หรือ beta-blockers ยาในกลุ่ม alpha-blockers อาจเหมาะกับผู้ป่วยเพศชายที่มีภาวะต่อมลูกหมากโตร่วมด้วย ในขณะที่ยาในกลุ่ม beta-blockers อาจเหมาะกับผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นเร็ว

ขั้นตอนที่ 4: เพิ่มยาลดความดันโลหิตในกลุ่มอื่น ๆ ได้แก่

direct vasodilators เช่น hydralazine, minoxidil

central alpha-2 agonists เช่น alpha-methyldopa, clonidine

นอกเหนือจากนี้แล้วคงต้องรอการพัฒนา ยาลดความดันโลหิตกลุ่มใหม่ ๆ ได้แก่ nitric oxide donors, vasopressin antagonists, aldosterone synthase inhibitors, neutral endopeptidase inhibitors, และ endothelin antagonists ซึ่งยาทั้งหมดนี้ยังอยู่ระหว่างการพัฒนาและยังไม่สามารถนำมาใช้ในการรักษาจริงได้¹

6. การรักษาอื่น ๆ นอกเหนือจากการใช้ยาลดความดันโลหิต ได้แก่ การทำหัตถการเพื่อยับยั้งระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic ในร่างกาย ซึ่งเชื่อว่าเป็นสาเหตุส่วนหนึ่งของโรคความดันโลหิตสูงในมนุษย์ ทั้งกลุ่มที่เป็นชนิด primary hypertension, secondary hypertension, และ resistant hypertension^{20,21} ซึ่งในปัจจุบันทำได้หลายวิธี ได้แก่

6.1 Renal denervation therapy ในไตของคนปกติจะมีเส้นประสาท sympathetic วิ่งเข้าสู่เนื้อไต ที่บริเวณขั้วไต (renal hilum) โดยวิ่งไปตามแนวของหลอดเลือดแดง renal ซึ่งเมื่อมีการกระตุ้นเส้นประสาท sympathetic นี้ จะทำให้เกิดการสร้างและหลั่ง noradrenaline นำไปสู่การหดตัวของหลอดเลือดแดง renal ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตน้อยลง และลดอัตราการกรองที่ไต (glomerular filtration rate) เกิดการกระตุ้นการหลั่ง renin และเพิ่มการดูดกลับของทั้งน้ำและเกลือโซเดียมกลับเข้าสู่ร่างกาย ซึ่งขบวนการทั้งหมดนี้มีผลทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น ประมาณ พ.ศ. 2553 ได้มีผู้พยายามทำลายเส้นประสาท sympathetic ที่บริเวณขั้วไตนี้ โดยใช้สายสวนหลอดเลือดสอดผ่านเข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดแดง femoral แล้วค่อย ๆ เคลื่อนเข้าสู่บริเวณหลอดเลือดแดง renal จากนั้นจึงปล่อยกระแสไฟฟ้า (radiofrequency ablation) ผ่านทางสายสวนเพื่อไปทำลายเส้นประสาท sympathetic นี้ โดยหวังว่าวิธีการนี้จะช่วยลดความดันโลหิตให้แก่ผู้ป่วยได้ ซึ่งผลจากการศึกษา SYMPPLICITY HTN-1, -2, และ -3²²⁻²⁴ พบว่าใน 2 การศึกษาแรก คือ SYMPPLICITY HTN-1²² และ -2²⁴ การทำ renal nerve ablation ช่วยลดความดันโลหิตในผู้ป่วย resistant hypertension ได้ดี คือ ลดลงประมาณ 32/14 มม.ปรอท เมื่อเทียบกับก่อนได้รับการรักษาหลังจากติดตามผู้ป่วยไปนาน 2-3 ปี โดยในการศึกษา SYMPPLICITY HTN-1 และ -2 ไม่มีผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับการทำ renal nerve ablation แต่ในการศึกษา SYMPPLICITY HTN-3²³ ซึ่งมีวิธีการศึกษาที่มีมาตรฐานสูงขึ้น คือ เป็น randomized sham-controlled trial และศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้นด้วย คือ 535 ราย ผู้ป่วยในกลุ่มควบคุมจะได้รับการฉีดยาสaline เพื่อประเมินดูหลอดเลือดแดง renal เท่านั้น (renal angiography) แต่จะไม่ได้รับการทำ renal nerve ablation กลับพบว่าผลไม่เป็นไปตามทฤษฎีที่คาดไว้ กล่าวคือ เมื่อติดตามผลในเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการทำ renal nerve ablation มีความดันโลหิตลดลงใกล้เคียงกันประมาณ 12-14/5-7 มม.ปรอท เมื่อเทียบกับตอนเริ่มการศึกษา แต่เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าหลังติดตามไปนาน 6 เดือน ความดันโลหิตที่วัดในโรงพยาบาลของผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มต่างกันเพียง 2.4 มม.ปรอท (p=0.26) และความดันโลหิตเฉลี่ยตลอดทั้งวันจากเครื่องวัดชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติต่างกันเพียง 1.9 มม.ปรอท (p=0.98) จึงสรุปได้ว่าการทำ renal nerve ablation มิได้ช่วยลดความดันโลหิตในผู้ป่วย resistant hypertension ต่างจากกลุ่มควบคุม

ที่ได้รับการทำ renal angiography แต่เพียงอย่างเดียว²³ ในปัจจุบันยังมีการค้นคว้าหาสาเหตุของความล้มเหลวของเทคนิคนี้ และยังมีความพยายามที่จะพัฒนาต่อไป เช่น การพยายามตรวจเส้นประสาท sympathetic ที่วิ่งเข้าสู่เนื้อไตในศพ และพบว่ามีความหลากหลายและอาจมิได้เป็นไปตามทฤษฎีทางกายวิภาคเสมอไป ซึ่งอาจเป็นเหตุให้การทำ renal nerve ablation ที่วางแผนไว้แบบเดิมไม่ประสบผลสำเร็จ^{25,26}

6.2 Carotid baroreceptor activation เป็นการใส่เครื่องมือที่มีลักษณะคล้ายเครื่องกระตุ้นหัวใจเข้าไปฝังไว้ใต้ผิวหนังบริเวณทรวงอก แล้วสอดสายผ่านชั้นใต้ผิวหนังขึ้นไปทาบบริเวณต้นคอใกล้กับหลอดเลือดแดง carotid เครื่องมือนี้จะส่งกระแสไฟฟ้าไปกระตุ้น baroreceptor ที่อยู่รอบ ๆ หลอดเลือดแดง carotid และ carotid sinus ซึ่งจะทำให้เกิดการส่งสัญญาณต่อไปที่สมอง ทำให้เกิดการกระตุ้นเส้นประสาทในระบบ sympathetic น้อยลง แต่จะเกิดกระตุ้นเส้นประสาทในระบบ parasympathetic ผ่านทางเส้นประสาท vagus มากขึ้น ทำให้ความดันโลหิตลดลง ผ่านการขยายตัวของหลอดเลือดแดง ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตดีขึ้น อาจทำให้ไตขับปัสสาวะได้ดีขึ้น และยังลดอัตราการเต้นของหัวใจด้วย^{27,28} ผลการศึกษาในผู้ป่วย resistant hypertension 60 ราย ที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอยู่แล้วประมาณ 7 ชนิด และความดันโลหิตที่วัดในโรงพยาบาลเฉลี่ย $172 \pm 25/90 \pm 17$ มม.ปรอท และความดันโลหิตเฉลี่ยตลอดทั้งวันจากเครื่องชนิดติดตัวพร้อมวัดอัตโนมัติ $150 \pm 16/80 \pm 12$ มม.ปรอท หลังได้รับการรักษาด้วยวิธีนี้และติดตามไปเป็นเวลา 2 ปี ความดันโลหิตที่วัดในโรงพยาบาลลดลง $25 \pm 33/9 \pm 18$ มม.ปรอท ($p < 0.01$) และความดันโลหิตเฉลี่ยตลอดทั้งวันลดลง $8 \pm 23/5 \pm 13$ มม.ปรอท ($p = 0.02$) โดยค่ามัธยฐานของยาลดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยต้องรับประทานลดลงจาก 7 เป็น 5 ชนิด²⁹ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังมีการพัฒนาเครื่องมือชนิดนี้อยู่ เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตดีขึ้น และมีผลข้างเคียงจากการกระตุ้นเส้นประสาทอัตโนมัติ ซึ่งมีผลควบคุมการทำงานของหลายระบบในร่างกายน้อยลง

6.3 การรักษาที่ยังอยู่ในขั้นทดลองหรือพัฒนาในระยะต้น เช่น carotid body ablation, endovascular ultrasonic renal denervation device, central arteriovenous anastomosis, median nerve stimulation^{1,27} ซึ่งจะขอไม่กล่าวถึงรายละเอียดในบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant Hypertension: Detection, Evaluation, and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2018;72:e53-90.
2. Hyman DJ, Pavlik V. Medication adherence and resistant hypertension. *Journal of human hypertension* 2015;29:213-8.
3. Bhatt H, Siddiqui M, Judd E, Oparil S, Calhoun D. Prevalence of pseudoresistant hypertension due to inaccurate blood pressure measurement. *J Am Soc Hypertens* 2016;10:493-9.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71(6):1269-324.
5. Manios ED, Koroboki EA, Tsivgoulis GK, et al. Factors influencing white-coat effect. *Am J Hypertens* 2008;21:153-8.
6. Pioli MR, Ritter AM, de Faria AP, Modolo R. White coat syndrome and its variations: differences and clinical impact. *Integr Blood Press Control* 2018;11:73-9.
7. Bochud M, Bovet P, Vollenweider P, et al. Association between white-coat effect and blunted dipping of nocturnal blood pressure. *Am J Hypertens* 2009;22:1054-61.

8. de Simone G, Schillaci G, Chinali M, Angeli F, Reboldi GP, Verdecchia P. Estimate of white-coat effect and arterial stiffness. *J Hypertens* 2007;25:827-31.
9. Egan BM, Zhao Y, Li J, et al. Prevalence of optimal treatment regimens in patients with apparent treatment-resistant hypertension based on office blood pressure in a community-based practice network. *Hypertension* 2013;62:691-7.
10. Milman T, Joundi RA, Alotaibi NM, Saposnik G. Clinical inertia in the pharmacological management of hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2018;97:e11121.
11. de la Sierra A, Banegas JR, Oliveras A, et al. Clinical differences between resistant hypertensives and patients treated and controlled with three or less drugs. *J Hypertens* 2012;30:1211-6.
12. Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertension* 2016;67:387-96.
13. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:2096-103.
14. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, et al. Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475-81.
15. Dimeo F, Pagonas N, Seibert F, Arndt R, Zidek W, Westhoff TH. Aerobic exercise reduces blood pressure in resistant hypertension. *Hypertension* 2012;60:653-8.
16. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* 2006;47:352-8.
17. Ernst ME, Neaton JD, Grimm RH, Jr., et al. Long-term effects of chlorthalidone versus hydrochlorothiazide on electrocardiographic left ventricular hypertrophy in the multiple risk factor intervention trial. *Hypertension* 2011;58:1001-7.
18. Roush GC, Holford TR, Guddati AK. Chlorthalidone compared with hydrochlorothiazide in reducing cardiovascular events: systematic review and network meta-analyses. *Hypertension* 2012;59:1110-7.
19. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059-68.
20. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Novel antihypertensive therapies: renal sympathetic nerve ablation and carotid baroreceptor stimulation. *Curr Hypertens Rep* 2012;14:567-72.
21. Schmieder RE, Redon J, Grassi G, et al. ESH position paper: renal denervation - an interventional therapy of resistant hypertension. *J Hypertens* 2012;30:837-41.
22. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* 2011;57:911-7.
23. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:1393-401.
24. Esler MD, Böhm M, Sievert H, et al. Catheter-based renal denervation for treatment of patients with treatment-resistant hypertension: 36 month results from the SYMPPLICITY HTN-2 randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2014;35:1752-9.
25. García-Touchard A, Marañillo E, Mompeo B, Sañudo JR. Microdissection of the Human Renal Nervous System: Implications for Performing Renal Denervation Procedures. *Hypertension* 2020;76:1240-6.
26. Persu A, Maes F, Renkin J, Pathak A. Renal Denervation in Hypertensive Patients: Back to Anatomy? *Hypertension* 2020;76:1084-6.

27. Groenland EH, Spiering W. Baroreflex Amplification and Carotid Body Modulation for the Treatment of Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2020;22:27.
28. Yoruk A, Bisognano JD, Gassler JP. Baroreceptor Stimulation for Resistant Hypertension. *Am J Hypertens* 2016;29:1319-24.
29. Wallbach M, Born E, Kämpfer D, et al. Long-term effects of baroreflex activation therapy: 2-year follow-up data of the BAT Neo system. *Clin Res Cardiol* 2020;109:513-22.
30. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994;121:289-300.
31. Izhar M, Alausa T, Folker A, Hung E, Bakris GL. Effects of COX inhibition on blood pressure and kidney function in ACE inhibitor-treated blacks and hispanics. *Hypertension* 2004;43:573-7.
32. Palmer R, Weiss R, Zusman RM, Haig A, Flavin S, MacDonald B. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors. *Am J Hypertens* 2003;16:135-9.
33. Polonia J, Boaventura I, Gama G, et al. Influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal function and 24h ambulatory blood pressure-reducing effects of enalapril and nifedipine gastrointestinal therapeutic system in hypertensive patients. *J Hypertension* 1995;13:925-31.
34. Lovell AR, Ernst ME. Drug-Induced Hypertension: Focus on Mechanisms and Management. *Curr Hypertension Rep* 2017;19:39.
35. Miyashita K, Tojo A, Kimura K, et al. Blood pressure response to erythropoietin injection in hemodialysis and predialysis patients. *Hypertens Res* 2004;27:79-84.
36. Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD007893.
37. Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165:1686-94.
38. Fardet L, Nazareth I, Petersen I. Synthetic Glucocorticoids and Early Variations of Blood Pressure: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2777-83.
39. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced hypertension: an unappreciated cause of secondary hypertension. *Am J Med* 2012;125:14-22.
40. Ohki K, Wakui H, Uneda K, et al. Effects of Erythropoietin-Stimulating Agents on Blood Pressure in Patients with Non-Dialysis CKD and Renal Anemia. *Kidney Dis (Basel)* 2020;6(4):299-308.
41. Plummer C, Michael A, Shaikh G, et al. Expert recommendations on the management of hypertension in patients with ovarian and cervical cancer receiving bevacizumab in the UK. *Br J Cancer* 2019;121:109-16.
42. Diaper A, Rich AS, Wilson SJ, et al. Changes in cardiovascular function after venlafaxine but not pregabalin in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled study of orthostatic challenge, blood pressure and heart rate. *Hum Psychopharmacol* 2013;28:562-75.
43. Narkiewicz K, Graniero GR, D'Este D, Mattarei M, Zonzin P, Palatini P. Ambulatory blood pressure in mild hypertensive women taking oral contraceptives. A case-control study. *Am J Hypertens* 1995;8:249-53.
44. Woods JW. Oral contraceptives and hypertension. *Hypertension* 1988;11:111-5.
45. Licht CM, de Geus EJ, Seldenrijk A, et al. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension* 2009;53(4):631-8.

บทที่ 47

การจัดการโรคความดันโลหิต สูงระหว่างช่วงการผ่าตัด (Hypertension at the perioperative period)

นพ.ปริญญ์ วาทีสารภกิจ

1. Blood pressure, hypertension and anaesthesia
2. The management of hypertension before elective surgery
3. Preoperative management of antihypertensive drugs
4. Intraoperative period
5. Postoperative management of antihypertensive drugs
6. สรุป

โรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่มีความชุกมากเป็นอันดับต้นในประเทศไทย จากข้อมูลการสำรวจสุขภาพประชากรไทยครั้งที่ 6 แสดงให้เห็นว่าในประเทศไทยอายุ 15 ปีขึ้นไป มีจำนวนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงถึงร้อยละ 25.4 โดยถ้าดูในกลุ่มประชากรอายุ 60 ปีขึ้นไปจะมีจำนวนผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจำนวนมากถึงร้อยละ 60.7(1) โรคความดันโลหิตสูงจึงเป็นโรคหรือภาวะสำคัญที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่จะได้รับการผ่าตัดรักษาในโรงพยาบาล จากข้อมูลของประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าโรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบได้สูงถึงร้อยละ 25 ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่ และการมีโรคความดันโลหิตสูงจะนำไปสู่ความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาในเรื่องของการควบคุมระดับความดันโลหิตระหว่างการผ่าตัดหรือภายหลังการผ่าตัดที่เพิ่มขึ้น(2) ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงมักจะมีโรคอื่น ๆ ร่วมอยู่ด้วยเช่นโรคไตเสื่อมเรื้อรังหรือโรคหัวใจและหลอดเลือด นั่นเป็นสาเหตุที่เรามีโอกาสพบปัญหาต่าง ๆ เช่นการเสียชีวิตหรือการต้องนอนโรงพยาบาลที่นานขึ้นเมื่อผู้ป่วยเหล่านี้ได้รับการผ่าตัดใหญ่ ดังตัวอย่างที่เห็นได้จากการศึกษาขนาดใหญ่ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเข้าที่ต่างประเทศ(3) อย่างไรก็ตามตัวเลขที่ชัดเจนหรือแนวทางการปฏิบัติที่ชัดเจนในการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงระหว่างผ่าตัดยังไม่เป็นที่แน่ชัด เนื่องจากตัวเลขความสัมพันธ์ต่าง ๆ มักมาจากการศึกษาที่เป็นการศึกษาเชิงย้อนกลับ (retrospective study) ในอดีตมากกว่าการศึกษาแบบ prospective randomized controlled trial ไปข้างหน้า ตัวเลขที่ใช้กันในปัจจุบันเป็นตัวเลขที่ตั้งขึ้นมาว่า หากความดันโลหิตซิสโตลิกสูงกว่าตั้งแต่ 180 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตไดแอสโตลิกสูงกว่าตั้งแต่ 110 มิลลิเมตรปรอท การผ่าตัดควรเลื่อนออกไปหรือยังไม่ควรจะทำผ่าตัดผู้ป่วยรายนั้น(4, 5) การเข้าใจเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยในช่วงการได้รับการผ่าตัด ไม่ว่าจะเป็นก่อนการผ่าตัด ระหว่างการผ่าตัด หรือหลังการผ่าตัด รวมไปถึงการจัดการกับความดันโลหิตในช่วงเวลาเหล่านี้ จึงเป็นสิ่งสำคัญที่เราจะช่วยลดความเสี่ยงต่อการเกิดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ของผู้ป่วยได้

Blood pressure, hypertension and anaesthesia

ความสัมพันธ์ระหว่างความดันโลหิตสูงกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสิ่งที่ทุกคนทราบกันดี แต่สำหรับความสัมพันธ์ระหว่างระดับความดันโลหิตกับการเกิดปัญหาโรคหัวใจและหลอดเลือดระหว่างการผ่าตัดยังเป็นจุดที่ไม่มีความชัดเจนมากนัก ด้วยองค์ความรู้ในปัจจุบัน ผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงในระดับ 1 หรือระดับ 2 ตามตารางที่ 1 และยังไม่มียาอะไรในร่างกายที่ถูกกระทบโดยภาวะความดันโลหิตสูง (HMOD) ไม่น่าจะมีปัญหาแทรกซ้อนทางโรคหัวใจและหลอดเลือดในช่วงการผ่าตัด ในขณะที่ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงในระดับ 3 หรือระดับ 4 ที่มักจะมี HMOD ร่วมด้วย ก็ยังไม่ได้มีการทำการศึกษาวิจัยในเรื่องของการจัดการความดันโลหิตในช่วงการได้รับการผ่าตัดในรูปแบบที่น่าเชื่อถือได้ การศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน แสดงให้เห็นว่า

ตารางที่ 1 การแบ่งกลุ่มความรุนแรงของระดับความดันโลหิตสูง

Category	Systolic blood pressure; mmHg	Diastolic blood pressure; mmHg
Stage 1	140-159	90-99
Stage 2	160-179	100-109
Stage 3	180-209	110-119
Stage 4	≥210	≥120

การมี HMOD มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของโรคหัวใจและหลอดเลือดในช่วงระหว่างการผ่าตัด(6) งานวิจัยเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างโรคความดันโลหิตสูงกับการเกิดผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วย ได้รับการตีพิมพ์ครั้งแรกในปี พ.ศ. 2496(7) เป็นการสังเกตจากข้อมูลการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่าระดับความดันซิสโตลิกที่สูงกว่า 170 มิลลิเมตรปรอท และระดับความดันไดแอสโตลิกที่สูงกว่า 110 มิลลิเมตรปรอท มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดหลังผ่าตัดอย่างเห็นได้ชัด(8) การศึกษาในปี 2546 โดย Weksler et al. ได้ทดลองเปรียบเทียบระหว่างการให้ยา nifedipine กับการเลื่อนการผ่าตัดออกไป ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีระดับความดันไดแอสโตลิกสูง 110 ถึง 130 มิลลิเมตรปรอทขณะที่อยู่ในห้องรอการผ่าตัดจำนวน 989 ราย แล้วดูผลลัพธ์เป็นการเกิดปัญหาโรคหัวใจและหลอดเลือดภายในระยะเวลา 3 วันหลังผ่าตัด ผลปรากฏว่าการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างกลุ่มเปรียบเทียบทั้งสองกลุ่ม อย่างไรก็ตามจำนวนประชากรที่นำมาศึกษามีจำนวนค่อนข้างน้อยทำให้ power ที่จะเห็นความแตกต่างระหว่างกลุ่มมีไม่เพียงพอ ทำให้ในปัจจุบันก็ยังไม่มีข้อสรุปที่เกี่ยวกับการให้ยาลดความดันโลหิตเพื่อควบคุมความดันให้ดีขึ้นก่อนเข้าห้องผ่าตัด หรือการเลื่อนการผ่าตัดออกไปว่าวิธีการใดจะดีกว่ากัน

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงไม่ว่าจะเป็นชนิดที่ควบคุมได้หรือควบคุมไม่ได้มักจะมีปัญหาการแกว่งตัวของระดับความดันโลหิตในช่วงระหว่างการผ่าตัดมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้มีโรคความดันโลหิตสูง การให้ยาสลบในขณะเริ่มต้น (induction) หรือการทำหัตถการบริเวณทางเดินหายใจ (airway instrumentation) สามารถทำให้ระดับความดันโลหิตและระดับชีพจรพุ่งสูงขึ้นได้จากกลไกการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic หลังจากนั้นการลดลงอย่างรวดเร็วของแรงต้านทานในเส้นเลือด (systemic vascular resistance) จะสามารถทำให้ระดับความดันโลหิตลดลงได้อย่างรวดเร็วในระดับที่แตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ซึ่งคำอธิบายกลไกตรงนี้น่าจะเป็นจากการสูญเสียไปของ baroreceptor reflex control, การปิดกั้น central neuroaxial blockade และผลโดยตรงจากยาสลบทั้งหลายที่ใช้ ผลกระทบต่าง ๆ เหล่านี้จะยิ่งแสดงให้เห็นมากขึ้นในกรณีที่มีผู้ป่วยมีภาวะระดับน้ำในร่างกายไม่เพียงพอ (fluid-depleted)(9) ภาวะความดันโลหิตสูงจะเกิดขึ้นอีกครั้งหลังการผ่าตัด (post anesthesia period) จากกลไกความเจ็บปวดที่ไปกระตุ้นระบบประสาท sympathetic หรือภาวะอุณหภูมิร่างกายต่ำ หรือภาวะขาดออกซิเจนในเลือด หรือแม้กระทั่งภาวะการคั่งของสารน้ำในร่างกายจากการได้รับปริมาณน้ำมากเกินไประหว่างการผ่าตัด (excessive intraoperative intravenous fluid therapy) โดยภาวะการคั่งของสารน้ำนี้สามารถทำให้ผู้ป่วยมีระดับความดันโลหิตสูงหลังผ่าตัดได้นานถึง 24-48 ชั่วโมง สาเหตุสุดท้ายที่นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของระดับความดันโลหิตระหว่างผ่าตัดคือการหยุดยาลดความดันโลหิตก่อนผ่าตัด ซึ่งพบได้บ่อยเช่นกันโดยเฉพาะในกรณีที่มีการแจ้งให้ผู้ป่วยงดอาหารและน้ำดื่มในเช้าวันผ่าตัดชนิดที่เป็นการผ่าตัดไม่ใหญ่และเสร็จในวันเดียว (day-case surgery)(2) ตารางที่ 2 แสดงให้เห็นปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะความดันโลหิตสูงในช่วงการผ่าตัดดังที่กล่าวมา แม้ว่างานวิจัยขนาดใหญ่จากประเทศอังกฤษแสดงให้เห็นความสัมพันธ์ของผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงก่อนผ่าตัดว่ามีโอกาสที่จะเกิดเรื่องต่าง ๆ เหล่านี้เพิ่มขึ้นทั้งความดันสูงเพิ่มขึ้นก่อนผ่าตัด ความดันต่ำระหว่างการผ่าตัด หรือแม้แต่การมีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในช่วงการผ่าตัด แต่ก็ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการเกิดขึ้นของภาวะต่าง ๆ เหล่านี้จะนำไปสู่อันตรายต่อตัวผู้ป่วยอย่างมีนัยยะสำคัญ(10) แต่อีกหลายงานวิจัยได้แสดงให้เห็นว่าการที่ผู้ป่วยมีระดับความดันโลหิตที่เปลี่ยนแปลงอย่างมากระหว่างการผ่าตัด (hemodynamic instability) อาจมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้นมากกว่าการที่มีระดับความดันเพิ่มสูงขึ้นเพียงอย่างเดียว (intraoperative hypertension)

ยกตัวอย่างเช่นการลดลงของค่าความดันเฉลี่ย (mean arterial pressure, MAP) >40% หรือการมีช่วงเวลา ที่ MAP<50 มิลลิเมตรปรอทระหว่างการผ่าตัดจะส่งผลเสียต่อผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง(11) หรือการมี MAP<55 มิลลิเมตรปรอทเพียงช่วงสั้นขณะผ่าตัดก็นำไปสู่ภาวะไตวายฉับพลันหรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ในการผ่าตัด หัวใจที่ไม่ใช่การผ่าตัดหัวใจ(12) หรือจากการศึกษาใหม่ล่าสุดที่เป็น randomized controlled trial ในผู้ป่วย ที่เข้ารับการผ่าตัดช่องท้อง เปรียบเทียบระหว่างการควบคุมความดันแบบเข้มงวดโดยยอมให้มีการเปลี่ยนแปลง ของความดันโลหิตน้อยกว่า 10% จากความดันที่วัดได้ก่อนผ่าตัดกับการควบคุมความดันตามปกติ พบว่า ในกลุ่มที่ได้รับการควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวดมีปัญหาจากการผ่าตัดที่น้อยกว่ากลุ่มที่ให้การรักษา ความดันโลหิตตามปกติ(13)

ตารางที่ 2 สาเหตุของภาวะความดันโลหิตสูงระหว่างการผ่าตัด (perioperative hypertension)

Patient related factors

- Undiagnosed or poorly controlled hypertension
- Pregnancy-induced hypertension
- Withdrawal of antihypertensive medication
- Anxiety
- White coat syndrome

Increased sympathetic tone

- Pain induced leading to vasoconstriction
- Inadequate analgesia
- Inadequate anesthesia
- Hypoxemia
- Hypercapnia
- Hypothermia
- Airway manipulation
- Surgical stimulation

Drug overdose

- Vasoconstrictors
- Inotropes
- Ketamine
- Ergometrine
- Intravenous fluids

Other

- Aortic cross-clamping
- Pheochromocytoma
- Malignant hyperthermia

ทั้งนี้การเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ของระดับความดันโลหิตระหว่างการผ่าตัดนำไปสู่การพัฒนาารูปแบบและเทคนิคของการดมยาสลบเพื่อลดการแกว่งตัวของระดับความดันโลหิต (labile hemodynamic) ในขณะที่ทำการผ่าตัด เทคนิคเหล่านี้ได้แก่ co-induction, invasive arterial monitoring with titrated หรือ prophylactic vasopressor therapy, depth-of-anesthesia monitoring, beta-blockers และ optimization of stroke volume ด้วยสารน้ำทางหลอดเลือด ในยุคปัจจุบันการหยุดยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-I) หรือกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARB) ร่วมกับการกลับไปเริ่มยากลุ่มนี้เมื่อเสร็จสิ้นการผ่าตัดได้ถูกนำไปใช้กันแพร่หลายขึ้นทำให้ปัญหาการแกว่งตัวของระดับความดันโลหิตลดลงได้อย่างมาก(14) ในการศึกษา POISE พบว่าการเริ่มยากลุ่ม beta-blocker ก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดสูง แม้ว่าจะสามารถลดการบาดเจ็บต่อหัวใจระหว่างการผ่าตัดได้แต่ก็นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของโรคหลอดเลือดสมองและการเสียชีวิตโดยรวม การหยุดยาลดความดันโลหิต clonidine, methyl dopa และ beta-blockers นำไปสู่การเพิ่มขึ้นของผลอันไม่พึงประสงค์จากการผ่าตัดได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการหยุดยา clonidine จะทำให้เกิดปัญหา clonidine withdrawal syndrome ได้อย่างมาก(15) คำแนะนำต่าง ๆ เหล่านี้ได้ถูกบรรจุไว้ในแนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงของสมาคมแพทย์โรคหัวใจแห่งภูมิภาคยุโรปฉบับปี พ.ศ. 2561 ดังแสดงตารางที่ 3(16)

ตารางที่ 3 แนวทางเวชปฏิบัติในการจัดการโรคความดันโลหิตสูงในช่วงระหว่างการผ่าตัด (perioperative management of hypertension) ใน ESC hypertension guideline ฉบับปี พ.ศ. 2561

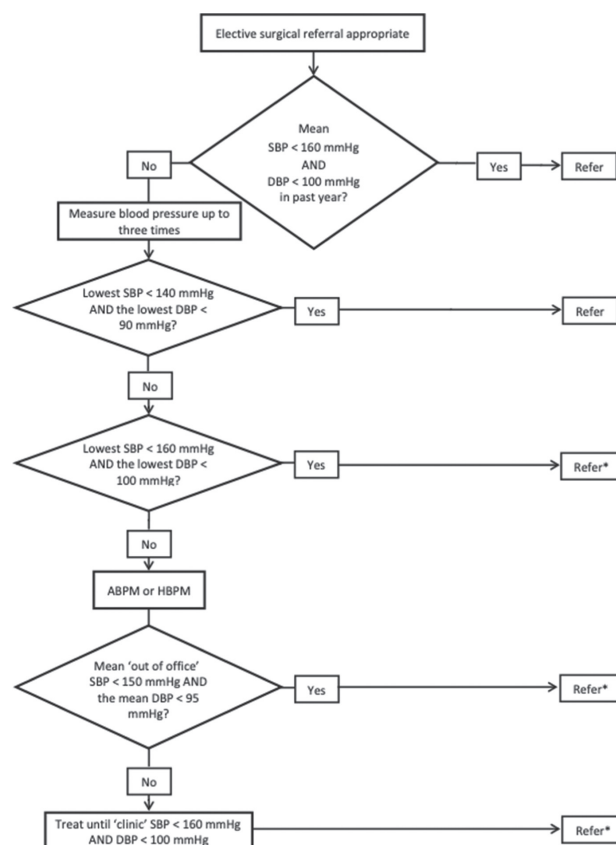
Perioperative management of hypertension		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that newly diagnosed hypertensive patients who are scheduled for elective surgery should be preoperatively screened for HMOD and CV risk.	I	C
It is recommended to avoid large perioperative BP fluctuations during the perioperative period. ⁵⁸⁷	I	C
Non-cardiac surgery may not be deferred in patients with grade 1 or 2 hypertension (SBP <180 mmHg; DBP <110 mmHg).	IIb	C
Perioperative continuation of beta-blockers is recommended in hypertensive patients on chronic treatment with these drugs. ^{592,593}	I	B
Abrupt discontinuation of beta-blockers or centrally acting agents (e.g. clonidine) is potentially harmful and is not recommended. ^{589,594}	III	B
Transient preoperative discontinuation of RAS blockers should be considered in patients with hypertension undergoing noncardiac surgery.	IIa	C

©ESC/ESH 2018

BP = blood pressure; CV = cardiovascular; DBP = diastolic blood pressure; HMOD = hypertension-mediated organ damage; RAS = renin-angiotensin system; SBP = systolic blood pressure. aClass of recommendation. bLevel of evidence.

The management of hypertension before elective surgery

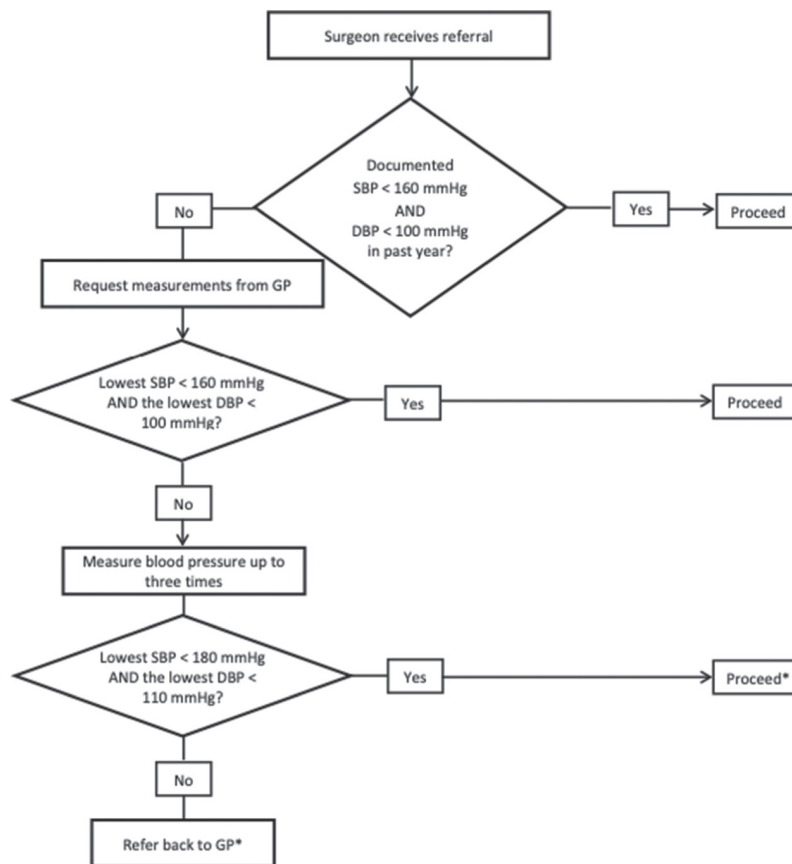
การประเมินระดับความดันโลหิตสำหรับผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงควรใช้ตัวเลขค่าความดันโลหิตที่วัดได้ที่สถานพยาบาลหรือที่บ้านในช่วงเวลาก่อนที่จะเข้ารับการผ่าตัด เนื่องจากในวันที่ผ่าตัดผู้ป่วยอาจจะมีค่าความดันที่สูงกว่าปกติที่เกิดจากความกังวล ความกลัว หรือเป็นภาวะ white coat effect ได้(4) แนวทางเวชปฏิบัติที่เขียนไว้โดยกลุ่มอายุแพทย์และวิสัญญีแพทย์ในประเทศอังกฤษเมื่อปี พ.ศ. 2559 ได้กล่าวไว้ว่าการจัดการกับโรคความดันโลหิตสูงในช่วงการผ่าตัดเป็นหน้าที่ของทั้งแพทย์ผู้ดูแลคนไข้เบื้องต้น หรือแพทย์ประจำตัวของคนไข้ ร่วมกับทีมศัลยแพทย์และวิสัญญีแพทย์ โดยผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการวัดความดันที่สถานพยาบาล และได้รับการรักษาจนควบคุมความดันโลหิตได้ดีก่อนที่จะถูกส่งตัวไปผ่าตัด ในกรณีการผ่าตัดไม่เร่งด่วนที่ผู้ป่วยไม่เคยได้ตรวจวัดระดับความดันโลหิตมาก่อน หรือมีการวัดระดับความดันโลหิตครั้งสุดท้ายนานเกิน 1 ปี ผู้ป่วยควรได้รับการวัดความดันโลหิตในสถานพยาบาลให้เรียบร้อยก่อนถูกส่งตัวเข้าผ่าตัด และเมื่อแพทย์ผู้ดูแลเรื่องความดันโลหิตได้ทำการรักษาหรือควบคุมความดันโลหิตได้เรียบร้อยแล้ว โรงพยาบาลที่รับผู้ป่วยเข้าผ่าตัดสามารถทำการผ่าตัดได้โดยไม่ต้องเลื่อนการผ่าตัดหากวัดระดับความดันผู้ป่วย ณ วันที่เข้ารับการผ่าตัดไม่สูงเกินกว่า 180/110 มิลลิเมตรปรอท (แผนภาพที่ 1) ทั้งนี้หากการวัดระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย ณ วันที่จะเข้ารับการผ่าตัดสูงเกินกว่า 180/110 มิลลิเมตรปรอท การผ่าตัดควรเลื่อนออกไปและผู้ป่วยจะถูกส่งตัวกลับไปพบกับแพทย์ผู้ดูแลเบื้องต้นหรือแพทย์ประจำตัว (แผนภาพที่ 2)(17)



*การตรวจรักษาควรกระทำจนกว่าจะควบคุมระดับความดันโลหิตได้ต่ำกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท

ABPM and HBPM, ambulatory and home blood pressure measurement; SBP and DBP, systolic and diastolic blood pressure

แผนภาพที่ 1 การประเมินระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยก่อนการส่งตัวเข้ารับการผ่าตัดแบบไม่เร่งด่วนตามแนวทางเวชปฏิบัติในประเทศอังกฤษ(17)



*แพทย์ประจำตัวผู้ป่วย หรือแพทย์ที่ดูแลรักษาผู้ป่วยเป็นประจำควรได้รับการแจ้งเตือนวาระระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยสูงกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท เพื่อการตรวจยืนยันภาวะความดันโลหิตสูงอีกครั้งหลังการผ่าตัดเสร็จสิ้นและผู้ป่วยกลับไปรับการรักษาตามปกติ
GP, general practitioner; SBP and DBP, systolic and diastolic blood pressure

แผนภาพที่ 2 การประเมินระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยในสถานพยาบาลที่รับผู้ป่วยเข้าทำการผ่าตัดแบบไม่เร่งด่วนตามแนวทางเวชปฏิบัติในประเทศอังกฤษ(17)

Preoperative management of antihypertensive drugs

ในปัจจุบันในการเตรียมผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเพื่อเข้ารับการผ่าตัด เราควรต้องตรวจหาโรคร่วมอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นแล้วในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงของเรา ยกตัวอย่างเช่นโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไตเสื่อมเรื้อรัง หรือโรคเส้นเลือดส่วนปลายตีบตัน การจัดการกับทุกปัจจัยเสี่ยงอื่นไม่ว่าจะเป็นระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด น้ำหนักตัวที่เกิน การหยุดสูบบุหรี่ ล้วนแล้วแต่จะช่วยลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด ในตัวผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงของเราลงไปได้ เราต้องรู้ว่าผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงของเราสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ดีแล้วหรือยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ ดังที่กล่าวมาข้างต้นระดับความดันโลหิตเป้าหมายที่ดีที่สุดคือน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอทก่อนส่งผู้ป่วยไปเข้ารับการผ่าตัด และหากระดับความดันโลหิตไม่สูงเกินกว่า 180/110 มิลลิเมตรปรอทในวันที่ผ่าตัด การผ่าตัดก็ไม่จำเป็นที่จะต้องเลื่อนออกไป

ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่จะเข้ารับการผ่าตัด การรับประทานยาควบคุมระดับความดันโลหิตอย่างต่อเนื่องไปจนถึงเข้าวันผ่าตัดเป็นสิ่งที่ควรกระทำ คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยาต่าง ๆ ในช่วงก่อนการผ่าตัดเป็นดังแสดงในตารางที่ 4 และที่จะกล่าวต่อไปนี้

ตารางที่ 4 การจัดการกับยาลดความดันโลหิตก่อนการผ่าตัด

Medication	Management
Beta blockers	Maintained until surgery
Calcium channel blockers	Maintained until surgery
Renin-angiotensin system inhibitors	Stopped the morning of surgery
Diuretics	Maintained until surgery (may be stopped the day of surgery in case of hypovolemia)

Beta-blockers

- ในผู้ป่วยที่ได้รับยา beta-blockers อยู่ก่อนแล้ว สามารถที่จะรับประทานยาต่อไปได้ รวมถึงในเช้าวันที่จะเข้ารับการผ่าตัดด้วย(18, 19)
 - การหยุด beta-blockers ในผู้ที่ได้รับยาอยู่ก่อนแล้วก่อนผ่าตัด อาจเกิดอันตรายระหว่างผ่าตัดได้ (19, 20)
 - การเริ่มยากลุ่ม beta-blockers ก่อนการผ่าตัดทั่วไป ยังไม่สามารถแสดงผลประโยชน์โดยรวมได้อย่างแน่ชัด เนื่องจากถึงแม้ว่าตัวยาจะสามารถลดโอกาสเกิดโรคหัวใจระหว่างผ่าตัดได้ แต่กลับพบว่าตัวยาอาจไปเพิ่มอัตราการเสียชีวิต เพิ่มการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน และเพิ่มความเสี่ยงต่อการติดเชื้อในกระแสเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเริ่มยา beta-blockers ในขนาดที่สูงทันทีก่อนการผ่าตัด(21)
 - การเริ่มยากลุ่ม beta-blockers สามารถทำได้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะเมื่อตรวจพบว่าผู้ป่วยมีคะแนน revised cardiac risk index (RCRI) ตามตารางที่ 5 มากกว่าหรือเท่ากับ 3 คะแนนขึ้นไป(22)
 - ถ้าต้องการเริ่มยากลุ่ม beta-blockers ควรเริ่มในระยะเวลาไม่น้อยกว่า 24 ชั่วโมงก่อนการผ่าตัด และระยะเวลาที่เหมาะสมที่สุดควรจะเป็นมากกว่า 1 สัปดาห์ก่อนการผ่าตัด ย้ำว่าห้ามเริ่มในเช้าวันผ่าตัด(18, 21)

ตารางที่ 5 ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาโรคหัวใจและหลอดเลือดระหว่างการผ่าตัด (Revised Cardiac Risk Index)

High-risk type of surgery (examples include vascular surgery and any open intraperitoneal or intrathoracic procedures)
History of ischemic heart disease (history of myocardial infarction or a positive exercise test, current complaint of chest pain considered to be secondary to myocardial ischemia, use of nitrate therapy, or ECG with pathological Q waves; do not count prior coronary revascularization procedure unless one of the other criteria for ischemic heart disease is present)
History of heart failure
History of cerebrovascular disease
Diabetes mellitus requiring treatment with insulin
Preoperative serum creatinine >2.0 mg/dL (177 micromol/L)

กำหนดค่าคะแนนของปัจจัยเสี่ยง ปัจจัยละ 1 คะแนน

- การเลือกตัวยา beta-blocker แนะนำให้ใช้ยาที่มีการศึกษารองรับ โดยตัวยาที่มีการศึกษาว่ามีประโยชน์ในการลดความเสี่ยงของผู้ป่วยในช่วงผ่าตัดเป็นกลุ่มยา beta-blockers รุ่นใหม่และมักจะมี ความจำเพาะต่อ beta-receptor เช่น atenolol, metoprolol และ bisoprolol(23) อย่างไรก็ตามในแนวทาง เวชปฏิบัติที่ออกมาใหม่ ไม่ได้ห้ามใช้ยาอื่น ๆ ที่มีในปัจจุบัน
- การเลือกขนาดยา beta-blocker ให้พิจารณาไปตามลักษณะจำเพาะส่วนบุคคลของผู้ป่วย และปรับ ขนาดยาตามความเหมาะสม(18) เนื่องจากการศึกษาแล้วว่าการใช้ยา beta-blocker ในขนาดเดียวกันทั้งหมด นำไปสู่ผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์จากการผ่าตัดที่มากขึ้น(15) การเริ่มยาจึงควรเริ่มในขนาดที่ต่ำแล้วจึงค่อยปรับ ขนาดยาขึ้นในช่วงเวลาหลายวันก่อนถึงวันที่ผ่าตัด

Alpha-2 agonists (Clonidine)

- ไม่ควรเริ่มยา clonidine ก่อนการผ่าตัด เนื่องจากข้อมูลการศึกษา POISE-2 แสดงให้เห็นว่าการให้ยา clonidine ก่อนการผ่าตัด ส่งผลให้มีการเพิ่มขึ้นของการมีภาวะหัวใจหยุดเต้นและความดันโลหิตที่ต่ำ โดยไม่แสดง ประโยชน์ในการลดโรคหัวใจและหลอดเลือดระหว่างผ่าตัด(24)
- ในผู้ป่วยที่ได้รับยา clonidine อยู่ก่อนแล้ว ควรให้รับประทายต่อไปถึงเช้าวันผ่าตัดโดยไม่ต้องหยุด การหยุดยา clonidine อาจทำให้เกิดอันตรายจาก clonidine withdrawal syndrome ได้(15)

Calcium channel blockers

- ยากลุ่ม calcium channel blockers (CCB) เป็นยาที่มีความปลอดภัยค่อนข้างสูง และไม่ค่อยก่อให้เกิด ปัญหาระหว่างการผ่าตัด สามารถรับประทายต่อไปจนถึงเช้าวันผ่าตัดได้ อย่างไรก็ตามให้ระมัดระวังผลข้างเคียง ในเรื่อง bradycardia ในยากลุ่ม non-dihydropyridine CCB และผลในเรื่องของการยับยั้งการจับตัวของ เกล็ดเลือดที่อาจจะเกิดได้จากการใช้ยากลุ่มนี้(25)

Diuretics

- ยากลุ่ม diuretic เป็นกลุ่มยาที่ไม่ได้มีการศึกษาในเรื่องของการใช้ระหว่างผ่าตัดมากนัก สิ่งที่ต้อง ระวังสำหรับยากลุ่มนี้โดยเฉพาะ loop diuretic คือเรื่องของ การขาดสารน้ำในร่างกาย (volume depletion) และความผิดปกติของสารเกลือแร่ในร่างกาย (electrolyte disturbance) ในกรณีที่มีความกังวลเกี่ยวกับ ปัญหาเหล่านี้แพทย์ผู้ดูแลอาจพิจารณาจ่ายยากลุ่ม diuretic ในช่วงเช้าก่อนการผ่าตัด การศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับ การผ่าตัด carotid endarterectomy ผ่านการดมยาสลบ พบว่าการได้รับยากลุ่ม diuretic ก่อนการผ่าตัด มีความสัมพันธ์กับความต้องการใช้ยาเพิ่มระดับความดันโลหิตในช่วงที่ทำการผ่าตัด(26)

Angiotensin-converting enzyme inhibitors และ angiotensin receptor blockers

- การรับประทายยากลุ่ม ACE-I หรือ ARBs ในช่วงเช้าวันผ่าตัดยังเป็นที่ยกเถียงกันและมีความแตกต่างกันไป ตามแนวทางเวชปฏิบัติของแต่ละประเทศ ยกตัวอย่างเช่นในประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำให้รับประทายยากลุ่มนี้ ในช่วงเช้าวันผ่าตัดได้(22) ในขณะที่แนวทางเวชปฏิบัติของประเทศแคนาดาและของสมาคมแพทย์ศัลยศาสตร์ ทรวงอกแห่งภูมิภาคยุโรปแนะนำให้หยุดยากลุ่มนี้ในช่วงเช้าวันผ่าตัด(27, 28)

- ยากลุ่ม ACE-I และ ARBs เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำจนต้องใช้ยาเพิ่มระดับความดันโลหิต (vasopressor agents) ที่ระดับ 1.5 เท่า อย่างไรก็ตามใน meta-analysis นี้ไม่พบว่ามีเพิ่มขึ้นของโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดหรือผลเสียต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอื่นแต่อย่างใด(29, 30)

- ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดทางด้านศัลยกรรมกระดูกและข้อ (orthopedic surgery) ยากลุ่ม ACE-I และ ARBs ที่รับประทานในตอนเช้าวันผ่าตัดจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดการบาดเจ็บของไต (acute kidney injury) และทำให้ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาลเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อเนื่องไปอีก 2 ปี ไม่พบความแตกต่างของการเสียชีวิตหรือการทำการฟอกไตเพิ่มมากขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการบาดเจ็บที่ไตในช่วงหลังผ่าตัด(30)

- ถ้ามีการหยุดยา ACE-I ก่อนการผ่าตัดไม่ว่าจะด้วยเหตุผลใด มักจะพบว่ายาในกลุ่มนี้จะไม่ค่อยได้มีการให้กลับไปในช่วงหลังผ่าตัด และหากไม่ได้มีการให้ยากลับไปในช่วงระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังการผ่าตัด การศึกษาแบบมองย้อนหลังพบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยากลับไปมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตที่ 30 วัน (30-day mortality) สูงเพิ่มขึ้นถึง 2.5 เท่า(31)

- ในการศึกษา VISION study การหยุดยา ACE-I/ARBs ก่อนการผ่าตัด จะส่งผลดีต่อผลการผ่าตัด โดยสามารถลดอัตราการเสียชีวิต ลดโรคหลอดเลือดสมองตีบตัน ลดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจหลังการผ่าตัด (myocardial injury after non-cardiac surgery; MINS) ได้(32)

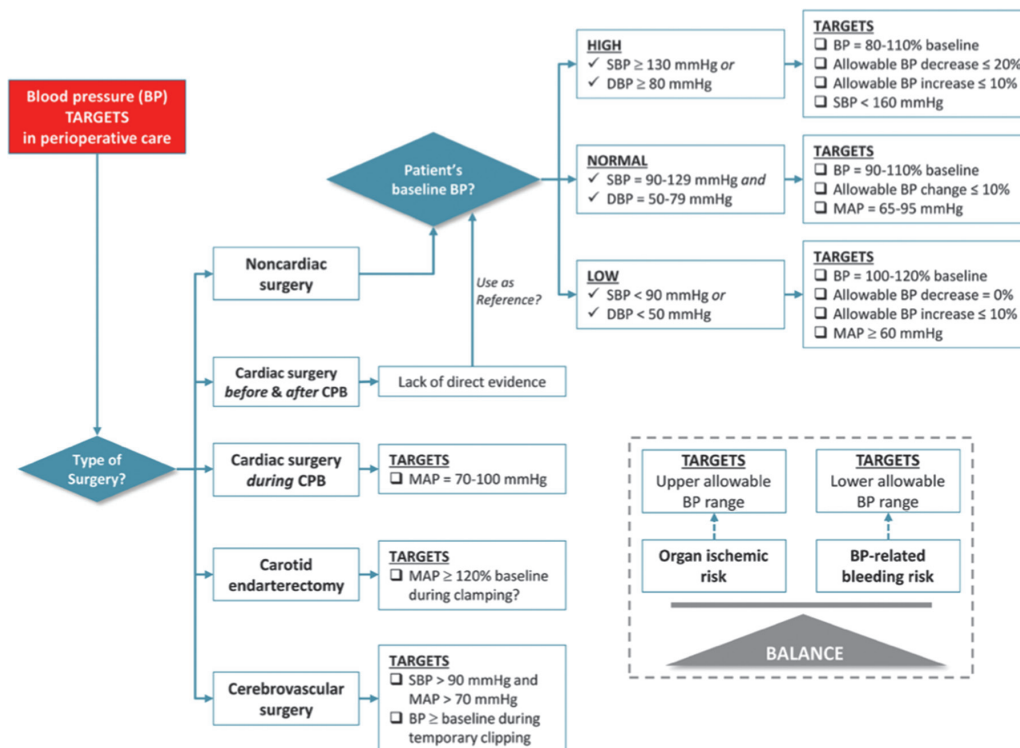
- กล่าวโดยสรุปเราแนะนำการพิจารณาหยุดยากลุ่ม ACE-I/ARBs ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่จะเข้ารับการผ่าตัดใหญ่ที่มีโอกาสเสียเลือดมากหรือมีโอกาสมิฉะนั้นจะมีภาวะความดันต่ำ และหากมีการหยุดยาเราแนะนำให้พยายามเริ่มให้ยากลับไปรับประทานเหมือนเดิมภายในระยะเวลา 2 สัปดาห์หลังการผ่าตัด

Other anti-hypertensive agents

- สำหรับยาลดความดันโลหิตกลุ่ม hydralazine, alpha blockers, methyldopa และ nitrate (ในกรณีใช้คู่กับ hydralazine) ไม่ได้มีข้อมูลการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาในช่วงระหว่างการผ่าตัดมากนัก จึงอาจจะพิจารณาให้รับประทานยาในกลุ่มเหล่านี้ต่อไปได้จนถึงช่วงผ่าตัด(33)

Intraoperative period

การจัดการกับระดับความดันโลหิตในช่วงระหว่างการผ่าตัดเป็นหน้าที่ของทีมนิติเวชแพทย์ แนวทางในการใช้นาฬิกาและยาควบคุมการสลับระหว่างการผ่าตัดจะไม่ได้มีกล่าวถึงในบทนี้ อย่างไรก็ตามแนวทางในการกำหนดระดับความดันโลหิตเป้าหมายระหว่างผ่าตัดได้เคยมีผู้ทำการศึกษาและนำเสนอไว้ดังแผนภาพที่ 3(34) จากแผนภาพที่แสดงเราจะเห็นได้ว่าระดับความดันโลหิตที่เหมาะสมกับการผ่าตัดแต่ละชนิดจะมีความแตกต่างกันออกไป โดยที่เราควรต้องให้ความสำคัญกับทั้งการป้องกันภาวะการขาดเลือดของอวัยวะต่าง ๆ (organ ischemic risk) ด้วยการยอมรับค่าความดันโลหิตหรือ MAP ที่สูงขึ้น หรือการป้องกันโอกาสเกิดเลือดออกจากความดันโลหิตที่สูงควบคุมไม่ได้ (blood pressure related bleeding risk) ด้วยการยอมรับค่าความดันโลหิตหรือ MAP ที่ต่ำลง



Adapted from Meng et al. Blood Pressure Targets in Perioperative Care: Provisional Considerations Based on a Comprehensive Literature Review. *Hypertension*. 2018;72:806-817.

CPB indicates cardiopulmonary bypass; DBP, diastolic blood pressure; MAP, mean arterial pressure; and SBP, systolic blood pressure.

แผนภาพที่ 3 แนวทางพิจารณาระดับความดันโลหิตที่เหมาะสมในขณะทำการผ่าตัด(34)

Postoperative management of antihypertensive drugs

ภาวะความดันโลหิตสูงฉับพลันหลังผ่าตัด (acute postoperative hypertension) อาจเกิดขึ้นได้ภายในเวลา 2 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดและมักจะหายไปภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง สาเหตุของการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงฉับพลันหลังผ่าตัดนี้อาจเป็นได้จากโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia) กล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) ภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) หรือแม้กระทั่งโรคเลือดออกในสมอง (hemorrhagic stroke) โดยปัจจัยเสี่ยงที่จะทำให้เกิดปัญหาความดันโลหิตสูงมากหลังผ่าตัดนี้คือการที่เราควบคุมความดันโลหิตได้ไม่ดีก่อนการผ่าตัด

เมื่อผู้ป่วยสามารถที่จะรับประทานอาหารทางปากได้ ยาลดความดันโลหิตต่าง ๆ ควรจะได้รับการส่งจ่ายให้ผู้ป่วยกลับไปเหมือนช่วงก่อนเข้ารับการผ่าตัด ยากลุ่ม beta-blockers และ alpha-2 agonists เป็นยาที่ควรริบเริ่มกลับไปให้ผู้ป่วยเพื่อป้องกันการเกิดปัญหา rebound tachycardia และ rebound hypertension(15) ยากลุ่ม calcium channel blockers สามารถเริ่มกลับไปได้เมื่อระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยไม่มีปัญหา ยากลุ่ม diuretic และ ACE-I/ARBs สามารถเริ่มได้หลังการผ่าตัด 1-3 วันโดยที่ร่างกายมีความดันโลหิตที่ไม่มีปัญหา และระดับน้ำในร่างกายไม่ขาด ยากลุ่มอื่น ๆ เช่น hydralazine, nitrate, alpha blockers สามารถเริ่มได้เมื่อผู้ป่วยไม่ได้มีปัญหาความดันโลหิตต่ำหลังการผ่าตัด และสำหรับทุกคำสั่งในการส่งจ่ายยาแพทย์ผู้ดูแล

ควรพิจารณาเขียนเกณฑ์การหยุดรับประทานยาในกรณีที่ความดันโลหิตต่ำกว่าเกณฑ์ที่กำหนดไว้ เพื่อป้องกันปัญหาความดันโลหิตลดต่ำมากเกินไปจากการกลับไปรับประทานยาหลังผ่าตัด

ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถรับประทานทางปากได้ การจัดการกับยาลดความดันโลหิตอาจต้องเปลี่ยนจากชนิดยาเม็ดที่รับประทานทางปากให้กลายเป็นยาน้ำที่ให้ทางหลอดเลือด (intravenous) หรือยาชนิดที่เป็นแผ่นติดผิวหนังให้ตัวยาชซึมผ่านผิวหนังเข้าไป (topical formulation) ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ intravenous furosemide สำหรับ oral diuretics, intravenous metoprolol สำหรับ oral beta-blockers, intravenous labetalol ในกรณีความดันโลหิตสูงอันตราย, intravenous enalaprilat สำหรับ oral ACE-I/ARBs, intravenous nicardipine สำหรับ oral CCBs, และ clonidine patch สำหรับ oral clonidine เป็นต้น(33) ทั้งนี้การเลือกใช้ยาในกลุ่มต่าง ๆ เหล่านี้ไม่ได้มีความจำเป็นที่จะต้องเลือกใช้ตัวใดตัวหนึ่งโดยเฉพาะ หากแต่ให้เลือกใช้ตามลักษณะปัญหาของผู้ป่วยและความพร้อมของยาในแต่ละสถานบริการที่อาจจะแตกต่างกันออกไป

สรุป

การจัดการกับโรคความดันโลหิตสูงระหว่างช่วงการผ่าตัดประกอบไปด้วยการควบคุมความดันให้ได้ดีในทุกช่วงเวลา ไม่ว่าจะเป็นก่อนการผ่าตัด ขณะผ่าตัด หรือหลังการผ่าตัด (pre, intra and postoperative) เนื่องจากการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของความดันโลหิตที่มากเกินไปในช่วงเวลาต่าง ๆ เหล่านี้สามารถนำไปสู่ภาวะแทรกซ้อนอันไม่พึงประสงค์จากการผ่าตัดได้ การดูแลรักษาโรคความดันโลหิตให้เรียบร้อยก่อนส่งผู้ป่วยเข้ารับการผ่าตัดแบบไม่เร่งด่วน และการมองหาโรคร่วมอื่นที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคไตเสื่อมเรื้อรัง หรือโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบตัน หรือ HMOD แล้วทำการบันทึกข้อมูลการรักษาและการเผื่อระวังอย่างละเอียดเพื่อให้ศัลยแพทย์และวิสัญญีแพทย์ได้มีความเข้าใจในตัวผู้ป่วยมากขึ้น สำหรับผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงถึงระดับที่ 3 ขึ้นไป (ความดันโลหิตมากกว่า 180/100 มิลลิเมตรปรอท) ควรพิจารณาเลื่อนการผ่าตัดออกไปจนกว่าจะควบคุมความดันโลหิตได้ดี การใช้ยาลดความดันโลหิตต่าง ๆ ในช่วงก่อนการผ่าตัดมีข้อควรระวังที่แตกต่างกันออกไป เช่นหากจะทำการผ่าตัดภายในเวลา 24 ชั่วโมงไม่ให้เริ่มยาในกลุ่ม beta-blocker, ไม่ควรหยุดยาในกลุ่ม beta-blocker และ clonidine ก่อนผ่าตัดในกรณีที่ผู้ป่วยรับประทานยามาก่อนเป็นเวลานาน, ยาในกลุ่ม ACE-I/ARB ควรหยุดในเช้าวันที่จะผ่าตัด และยาในกลุ่มอื่น ๆ ส่วนใหญ่ก็ยังแนะนำให้รับประทานอย่างต่อเนื่องตลอดช่วงการผ่าตัดถ้าไม่มีข้อห้าม ในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่สามารถรับประทานยาได้หลังผ่าตัด เราสามารถที่จะเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตในรูปแบบของยาน้ำฉีดทางเส้นเลือดหรือยาชนิดแปะที่ผิวหนังทดแทนได้ตามแต่ความพร้อมของยาในแต่ละสถานพยาบาล ทั้งนี้เพื่อประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดรักษาในโรงพยาบาลและเพื่อลดปัญหาภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดและลดเวลาในการนอนโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลของเรา

Reference

1. Aekplakorn W. การสำรวจสุขภาพประชากรไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 6 พ.ศ. 2562-2563. 2021.
2. Varon J, Marik PE. Perioperative hypertension management. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(3):615-27.
3. McCormack T, Krause T, O'Flynn N. Management of hypertension in adults in primary care: NICE guideline. Br J Gen Pract. 2012;62(596):163-4.

4. Dodson GM, Bentley WE, Awad A, Muntazar M, Goldberg ME. Isolated perioperative hypertension: clinical implications & contemporary treatment strategies. *Curr Hypertens Rev.* 2014;10(1):31-6.
5. Fleisher LA. Preoperative evaluation of the patient with hypertension. *JAMA.* 2002;287(16):2043-6.
6. Howell SJ, Sear JW, Foex P. Hypertension, hypertensive heart disease and perioperative cardiac risk. *Br J Anaesth.* 2004;92(4):570-83.
7. Thompson JE, Smithwick RH. Surgical measures in hypertension. *Geriatrics.* 1953;8(11):611-9.
8. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med.* 1977;297(16):845-50.
9. Prys-Roberts C, Greene LT, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension. II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1971; 43(6):531-47.
10. Chung F, Mezei G, Tong D. Pre-existing medical conditions as predictors of adverse events in day-case surgery. *Br J Anaesth.* 1999;83(2):262-70.
11. Kheterpal S, O'Reilly M, Englesbe MJ, Rosenberg AL, Shanks AM, Zhang L, et al. Preoperative and intraoperative predictors of cardiac adverse events after general, vascular, and urological surgery. *Anesthesiology.* 2009;110(1):58-66.
12. Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, Kurz A, Sessler DI. Relationship between Intraoperative Mean Arterial Pressure and Clinical Outcomes after Noncardiac Surgery: Toward an Empirical Definition of Hypotension. *Anesthesiology.* 2013;119:507-15.
13. Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, Godet T, Lorne E, Cuvillon P, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(14): 1346-57.
14. Comfere T, Sprung J, Kumar MM, Draper M, Wilson DP, Williams BA, et al. Angiotensin system inhibitors in a general surgical population. *Anesth Analg.* 2005;100(3):636-44.
15. Group PS, Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, Guyatt G, Leslie K, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;371(9627):1839-47.
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
17. Hartle A, McCormack T, Carlisle J, Anderson S, Pichel A, Beckett N, et al. The measurement of adult blood pressure and management of hypertension before elective surgery: Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland and the British Hypertension Society. *Anaesthesia.* 2016;71(3):326-37.
18. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269-324.
19. Shammash JB, Trost JC, Gold JM, Berlin JA, Golden MA, Kimmel SE. Perioperative beta-blocker withdrawal and mortality in vascular surgical patients. *Am Heart J.* 2001;141(1):148-53.
20. Houston MC. Abrupt discontinuation of antihypertensive therapy. *South Med J.* 1981;74(9):1112-23.

21. London MJ, Hur K, Schwartz GG, Henderson WG. Association of perioperative beta-blockade with mortality and cardiovascular morbidity following major noncardiac surgery. *JAMA*. 2013;309(16):1704-13.
22. Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(22):e77-137.
23. Auerbach AD, Goldman L. beta-Blockers and reduction of cardiac events in noncardiac surgery: clinical applications. *JAMA*. 2002;287(11):1445-7.
24. Devereaux PJ, Sessler DI, Leslie K, Kurz A, Mrkobra M, Alonso-Coello P, et al. Clonidine in patients undergoing noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2014;370(16):1504-13.
25. Zuccala G, Pahor M, Landi F, Gasparini G, Pagano F, Carbonin P, et al. Use of calcium antagonists and need for perioperative transfusion in older patients with hip fracture: observational study. *BMJ*. 1997;314(7081):643-4.
26. Anastasian ZH, Gaudet JG, Connolly ES, Jr., Arunajadai S, Heyer EJ. The effect of antihypertensive class on intraoperative pressor requirements during carotid endarterectomy. *Anesth Analg*. 2011;112(6):1452-60.
27. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17-32.
28. Sousa-Uva M, Head SJ, Milojevic M, Collet JP, Landoni G, Castella M, et al. 2017 EACTS Guidelines on perioperative medication in adult cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2018;53(1):5-33.
29. Rosenman DJ, McDonald FS, Ebbert JO, Erwin PJ, LaBella M, Montori VM. Clinical consequences of withholding versus administering renin-angiotensin-aldosterone system antagonists in the preoperative period. *J Hosp Med*. 2008;3(4):319-25.
30. Nielson E, Hennrikus E, Lehman E, Mets B. Angiotensin axis blockade, hypotension, and acute kidney injury in elective major orthopedic surgery. *J Hosp Med*. 2014;9(5):283-8.
31. Mudumbai SC, Takemoto S, Cason BA, Au S, Upadhyay A, Wallace AW. Thirty-day mortality risk associated with the postoperative nonresumption of angiotensin-converting enzyme inhibitors: a retrospective study of the Veterans Affairs Healthcare System. *J Hosp Med*. 2014;9(5):289-96.
32. Roshanov PS, Rochwerg B, Patel A, Salehian O, Duceppe E, Belley-Cote EP, et al. Withholding versus Continuing Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers before Noncardiac Surgery: An Analysis of the Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation Prospective Cohort. *Anesthesiology*. 2017;126(1):16-27.
33. Hazzi R, Mayock R. Perioperative management of hypertension. *J Xiangya Med*. 2018;3(25):1-11.
34. Meng L, Yu W, Wang T, Zhang L, Heerdt PM, Gelb AW. Blood Pressure Targets in Perioperative Care. Hypertension. 2018;72(4):806-17.

Aorta and peripheral arterial disease in HT

รศ.นพ.ทศพล ลิ้มพิจารณ์กิจ
หน่วยโรคหัวใจ โรงพยาบาลรามารินทร์

โรคหลอดเลือดเอออร์ตา (aortic disease)
หลอดเลือดเอออร์ตาโป่งพอง (aortic aneurysm)
Abdominal aortic aneurysm (AAA)
Thoracic aortic aneurysm (TAA)
Acute aortic syndrome
Middle aortic syndrome
โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease)
โรคหลอดเลือดแดงที่ขาอุดตัน (Lower extremity arterial disease หรือ LEAD)
โรคหลอดเลือดที่ไต (Renal artery disease)
โรคหลอดเลือดคอโรติด (Carotid artery disease)
สรุป

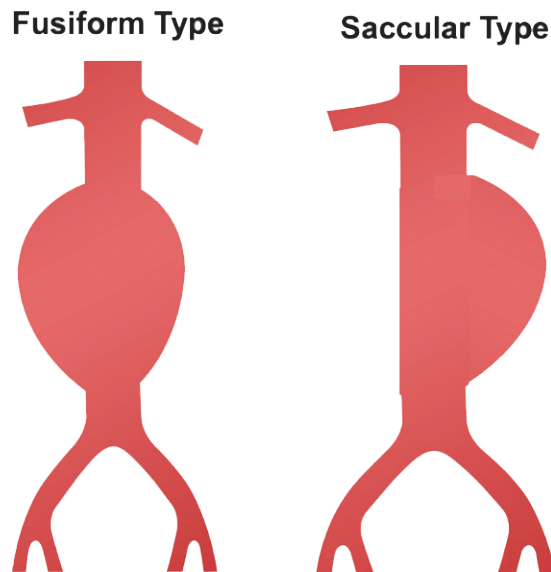
โรคหลอดเลือดเออร์ต้า (aortic disease) และโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease หรือ PAD) เป็นความผิดปกติของหลอดเลือดที่พบได้ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง(1-3) โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆของภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ร่วมกับหลายๆปัจจัย เช่น สูบบุหรี่ เบาหวาน ไพรเมอร์เลสเตอรอลในเลือดสูง ก็จะทำให้มีโอกาสเกิดความผิดปกติของโรคหลอดเลือดเหล่านี้สูงขึ้น เป้าหมายการรักษานอกจากควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเกณฑ์ปกติเพื่อลดปัญหาแทรกซ้อนแล้ว ยังรวมไปถึงป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดสมองอุดตันเฉียบพลัน ซึ่งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้(4) จาก guidelines การรักษาโรคความดันโลหิตสูงล่าสุดปี 2020(5) แนะนำให้ประเมินหลอดเลือดแดงว่ามี organ damage จากความดันโลหิตสูงแล้วหรือไม่ ได้แก่ 1) หลอดเลือด carotid ผ่าน carotid ultrasound เพื่อตรวจว่ามี atherosclerotic plaque burden/stenosis และ intimal media thickness (IMT) 2) หลอดเลือด aorta โดยการวัด carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) เพื่อประเมิน large vessel stiffening และ 3) การวัดเส้นเลือดแดงที่ขาใช้ ankle-brachial index (ABI) แม้การตรวจเหล่านี้จะเพิ่มความเสี่ยงของผู้ป่วยมากกว่าปัจจัยเสี่ยงปกติ แต่ยังไม่แนะนำให้ตรวจในผู้ป่วยทุกรายยกเว้นมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกเช่น ผู้ป่วยมีอาการทางสมองหรือสงสัยโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย ในบทความนี้จะกล่าวถึงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มาด้วยโรคหลอดเลือดเออร์ต้าและโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายได้แก่ หลอดเลือดส่วนปลายที่ขาตีบอุดตัน หลอดเลือดที่ไต และหลอดเลือด carotid ที่ไปสมอง

โรคหลอดเลือดเออร์ต้า (aortic disease)

ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงมีโอกาสที่จะมีความผิดปกติของหลอดเลือดเออร์ตาร่วมด้วย เช่น aortic aneurysm, acute aortic syndrome (ได้แก่ aortic dissection, intramural hematoma, penetrating atherosclerotic ulcer) นอกจากนี้ยังมีความผิดปกติของหลอดเลือดเออร์ตาชนิดอื่นๆ ที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดมีความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิ (secondary hypertension) ผู้ป่วยเหล่านี้มักมีความดันโลหิตสูงที่รุนแรงเช่น มีการตีบของ distal thoracic หรือ abdominal aorta ที่รวมเรียกว่า middle aortic syndrome เช่น coarctation of aorta, Takayasu's arteritis และ atherosclerotic ของ aorta เป็นต้น

หลอดเลือดเออร์ต้าโป่งพอง (aortic aneurysm)

หลอดเลือดแดงเออร์ต้าโป่งพองหรือ aortic aneurysm คือการโป่งพองของหลอดเลือดแดงเออร์ต้า มีสองแบบคือ แบบโป่งพองผนังโดยรอบ (fusiform) หรือโป่งพองเฉพาะผนังบางส่วน (saccular form) (ภาพที่ 1) ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงการฉีกขาดของผนัง (dissection) และเกิดเลือดออกรวมทั้งการแตกทะลุออกไปบริเวณโดยรอบ (rupture) ซึ่งจะทำให้เสียชีวิตอย่างทันที การเฝ้าระวังและตรวจคัดกรองจึงมีความสำคัญ ตำแหน่งผิดปกติที่พบบ่อยมักเป็นที่บริเวณช่องท้องต่ำกว่าหลอดเลือดไต (infrarenal abdominal aorta) รองลงมาคือบริเวณหน้าอก (thoracic aorta) ความผิดปกติของหลอดเลือดแดงเออร์ต้าโป่งพองในสองตำแหน่งนี้นอกจากจะมีความแตกต่างทางด้านกายวิภาคแล้ว ยังมีความแตกต่างกันบางประการทั้งสาเหตุ อาการนำ การตรวจพบ และแนวทางการรักษาจึงจะกล่าวแยกกัน



ภาพที่ 1 เปรียบเทียบ aortic aneurysm แบบ fusiform และ saccular

Abdominal aortic aneurysm (AAA)

โรคหลอดเลือดแออร์ต้าในช่องท้องโป่งพองหรือ abdominal aortic aneurysm (AAA) เกิดจากการที่ extracellular matrix ของ elastin และ collagen ในผนังชั้น media เกิดการ erode โดย proteolytic degradation จากเอนไซม์ matrix metalloproteases ก่อให้เกิดมีการอักเสบและการตายของเซลล์ (apoptosis) ร่วมกับผลของ localized hemodynamic, biomechanical stress และกรรมพันธุ์ ความผิดปกติของ extracellular matrix ดังกล่าวนำไปสู่การสูญเสียของเนื้อเยื่อกล้ามเนื้อเรียบและผนังหลอดเลือดเกิดการขยายตัวแบบถาวร(6) และจะถูกวินิจฉัยว่าเป็น AAA เมื่อขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 3 เซนติเมตรขึ้นไป(7) ซึ่งโดยปกติขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางหลอดเลือดแออร์ต้าบริเวณช่องท้องจะประมาณ 1.7 เซนติเมตรในผู้ชายและ 1.5 เซนติเมตรในผู้หญิง ความชุกของ AAA ในคนไทยจากการผ่าชันสูตรศพพบร้อยละ 4.71 และอาจมีหลอดเลือด common iliac และ internal iliac โป่งพองร่วมด้วยร้อยละ 4.12 และ 0.59 ตามลำดับ(8) สำหรับความชุกของ AAA ในประเทศสหรัฐอเมริกาจะสูงกว่าโดยเฉลี่ยประมาณร้อยละ 1.3-8.9 ในผู้ชายและร้อยละ 1-2.2 ในผู้หญิง(9) สำหรับในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงความชุกของ AAA มีรายงานประมาณร้อยละ 4-5.2 ในผู้ป่วยชาย และร้อยละ 0.7-0.9 ในผู้หญิง(2) ความดันโลหิตสูงเป็นความเสี่ยงที่ทราบกันดีสำหรับการเกิด การขยายโตขึ้นและการแตกของ AAA ปัจจัยเสี่ยงอื่นๆที่สำคัญ ได้แก่ เพศชาย อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป สูบบุหรี่ และภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) โดยเฉพาะในคนที่สูบบุหรี่จะพบว่ามีความชุกของ AAA เพิ่มขึ้น 4 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่ไม่สูบบุหรี่(10) ทั้งนี้พบว่าเบาหวานไม่พบว่าเกี่ยวข้องกับการเกิด AAA ผู้ป่วยที่เริ่มมี AAA ช่วงเริ่มต้นมักจะไม่มีอาการจนกระทั่งมีขนาดใหญ่จนเสี่ยงต่อการแตกจึงจะมีอาการ หนึ่งในสามของผู้ป่วยที่มีการแตกของ AAA จะเสียชีวิตก่อนมาถึงโรงพยาบาลและมีอัตราการเสียชีวิตโดยรวมสูงถึงร้อยละ 65-85(10) โดยเฉพาะในเพศหญิง แม้ว่าจะพบความชุกของ AAA น้อยกว่าเพศชาย แต่กลับพบว่าแตกบ่อยกว่าเพศชายถึง 4 เท่าและมีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี(11)

ความสำคัญของการรักษา AAA คือ การให้การวินิจฉัยตั้งแต่ยังมีขนาดไม่โตมากและเฝ้าติดตาม ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่มีอาการหาก AAA มีขนาดใหญ่เส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 5.5 เซนติเมตรหรือ 5 เซนติเมตรในเพศหญิงและผู้ป่วยที่มีประวัติทางครอบครัวเป็น AAA หรือมีอัตราการโตที่รวดเร็วมากกว่า 1.0 เซนติเมตรต่อปี(10,12) แนะนำให้ผ่าตัดซ่อมหลอดเลือด (open repair) หรือใส่ขดลวด (stent graft) แบบ elective และหากผู้ป่วยเริ่มมีอาการต้องรับรักษาอย่างเร่งด่วนไม่ว่า AAA จะมีขนาดเท่าไร เช่น อาการปวดท้อง ปวดเอว หรือปวดหลัง หน้ามืด เป็นลม ความดันตกหรือช็อก เป็นต้น(13) การตรวจร่างกายคลำได้ก้อนที่เด่นในท้องบางครั้งจะคลำได้ไม่ชัดเจนและมีความไวไม่มากพอโดยเฉพาะผู้ป่วยที่อ้วน ดังนั้นแนวทางในการรักษาปัจจุบันคือ แนะนำให้มีการตรวจคัดกรองก่อนที่ผู้ป่วยจะมีอาการโดยเฉพาะในคนที่มีความเสี่ยงสูงได้แก่ ผู้ป่วยชายที่มีอายุมากกว่า 65 ปีที่มีประวัติสูบบุหรี่หรือผู้ป่วยชายที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 60 ปีที่มีประวัติพี่น้องหรือลูกเป็น AAA ควรได้รับการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง(14) สำหรับผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 65 ปีและมีประวัติสูบบุหรี่อาจจะทำการตรวจคัดกรองได้ แต่ประโยชน์ยังไม่ชัดเจนเนื่องจากมีโอกาสที่จะพบความผิดปกติน้อยกว่า(12) การตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้องพบว่ามีขนาดในการตรวจร้อยละ 95 และมีความจำเพาะร้อยละ 100(9) ในกรณีที่ขนาด AAA มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 3-4.5 เซนติเมตร ควรทำอัลตราซาวด์ซ้ำทุก 6 เดือนและหากเส้นผ่าศูนย์กลาง 4.5-5.5 เซนติเมตร ควรทำอัลตราซาวด์ซ้ำทุก 3-6 เดือน สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการ (symptomatic) การตรวจด้วยเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ช่องท้อง (abdominal computerized tomography) จะให้ความไวในการตรวจร้อยละ 100 นอกจากจะสามารถวัดขนาดได้ถูกต้องแม่นยำแล้ว ยังบอก extent of involvement และรายละเอียดของอวัยวะใกล้เคียงได้ชัดเจนโดยไม่ถูกบดบังจากลมในลำไส้หรือความอ้วน สำหรับการตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging) เป็นทางเลือกในผู้ป่วยที่มีอาการแต่ยัง stable และไม่สามารถฉีดสารทึบรังสีเวลาตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ได้เนื่องจากมีการทำงานของไตที่ผิดปกติ

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการปวดหรือมีลักษณะที่บ่งบอกว่าใกล้แตกการรักษา ได้แก่ การให้ออกซิเจน ให้ยาแก้ปวดมอร์ฟีนและให้ยาลดความดัน ให้ความดัน systolic อยู่ระหว่าง 100-120 มิลลิเมตรปรอทหรือต่ำที่สุดเท่าที่จะพอไปเลี้ยงอวัยวะที่สำคัญและเมื่อผู้ป่วยอาการ stable ดีขึ้นก็ทำการผ่าตัดหรือใส่ขดลวด การรักษาแบบไม่ผ่าตัดเหมาะสมในกรณีที่ผู้ป่วยยังไม่มีอาการและขนาด AAA มีเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 5.5 เซนติเมตรหรือผู้ป่วยมีการขยายโตขึ้นน้อยกว่า 0.8 เซนติเมตรต่อปี จากการศึกษาก่อนหน้านี้ยืนยันว่าการผ่าตัด AAA ที่มีขนาด 4.0-5.4 เซนติเมตรแต่ยังไม่มีอาการเปรียบเทียบกับ การผ่าตัดเมื่อมีขนาดมากกว่า 5.5 เซนติเมตรหรือผู้ป่วยเริ่มมีอาการพบว่าอัตราการเสียชีวิตและคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกัน(15-17)

การป้องกันและการลดปัจจัยเสี่ยงมีความสำคัญในการรักษาเพื่อชะลอการโตของ AAA ได้แก่ การหยุดสูบบุหรี่ ควบคุมความดันโลหิตสูง แม้ว่าใน guidelines ต่างๆจะไม่ได้ระบุชัดเจนว่าเป้าหมายการรักษาในผู้ป่วย AAA ควรจะเป็นเท่าไร แต่เป้าหมายการรักษาโดยทั่วไปในกลุ่มผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจหรือโรคหลอดเลือดสมองแนะนำให้ต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท(5) สำหรับยาที่ใช้คุมความดันโลหิตแม้ว่าการใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers เช่น bisoprolol พบว่าช่วยลดอัตราการเสียชีวิตและการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายในผู้ป่วย AAA ที่เข้ารับการผ่าตัดซ่อมหลอดเลือด(18) แต่จากการศึกษา randomized ต่างๆไม่พบว่าช่วยชะลอการโตของ AAA อย่างมีนัยสำคัญ และไม่ต่างจากยาในกลุ่มอื่นๆ(19) รวมทั้งยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE-Is) หรือ angiotensin receptor blockers (ARBs) ก็เช่นเดียวกัน จากการศึกษาก่อนหน้านี้มีทั้งที่ได้ผลและไม่ได้ผล จึงยังไม่สามารถสรุปได้(19,20) สำหรับยาในกลุ่ม statins แม้ว่าจะมีการแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วย AAA แต่ก็ไม่มีหลักฐาน

การศึกษาว่าสามารถลดการโตหรือป้องกันการแตกได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม statins มีผลดีในการลดปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดและลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยหลังการผ่าตัดซ่อมแซม AAA จึงจำเป็นต้องให้ในผู้ป่วยทุกราย เช่นเดียวกับแอสไพรินก็ไม่มีการศึกษาที่ยืนยันว่าสามารถลดการโตของ AAA ได้แต่ก็ควรให้เช่นกัน สำหรับยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide และ doxycycline มีหลักฐานไม่มากในการยับยั้งการโตของ AAA แม้จะพบว่า การติดเชื้อกลุ่ม *Chlamydophila pneumoniae* อาจส่งเสริมให้มี AAA มีขนาดโตมากขึ้น แต่จากการศึกษาแบบ randomized trials พบว่าไม่ได้ประโยชน์ นอกจากนี้การตรวจเพื่อวินิจฉัย obstructive sleep apnea (OSA) ควรจะทำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเพราะมีรายงานว่า severe OSA ทำให้ AAA มีการโตขึ้นอย่างรวดเร็ว(21)

โดยสรุปจากคำแนะนำของ 2014 ESC guidelines(12) ถึงแม้ว่ายังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมถึงประโยชน์ของยาต่างๆในการชะลอการโตของ AAA แต่แนะนำว่า statins และ ACE-Is หรือ ARBs ควรจะให้ในผู้ป่วย AAA เพื่อลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดและ beta-blockers ก็แนะนำให้ใช้เป็นยาตัวแรกในผู้ป่วยที่เป็นความดันโลหิตสูงร่วมกับมี AAA(22) ส่วนแอสไพรินและ statins ก็ควรให้เพื่อลดอัตราการเสียชีวิตเนื่องจากมีความสัมพันธ์กันระหว่าง AAA และโรคหัวใจและหลอดเลือด

Thoracic aortic aneurysm (TAA)

โรคหลอดเลือดเอออร์ตาในทรวงอกโป่งพองหรือ thoracic aortic aneurysm (TAA) ความชุกพบได้บ่อยน้อยกว่า AAA จากการผ่าตัดชันสูตรในต่างประเทศพบความชุกประมาณร้อยละ 3 และพบบ่อยในเพศชายมากกว่าเพศหญิง 2 เท่า(23) ลักษณะมักเป็นแบบ fusiform มีส่วนน้อยที่จะเป็นแบบ saccular ตำแหน่งที่เป็นร้อยละ 60 จะเป็นที่ aortic root และ/หรือ ascending aorta ร้อยละ 40 ที่ descending aorta และร้อยละ 10 ที่ aortic arch และ/หรือ thoracoabdominal aorta(24) สาเหตุมีหลายอย่างแตกต่างกันตามตำแหน่งที่เป็น พบไม่บ่อยที่จะเป็น atheromatous aneurysm ซึ่งมักจะเป็นที่ descending intrathoracic หรือ thoraco-abdominal aorta มากกว่าและสัมพันธ์กับความดันโลหิตสูง ส่วนพยาธิสภาพบริเวณ ascending aorta ส่วนใหญ่มักเกิดจาก cystic medial degeneration มีการลดลงของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและมีการสลายของ elastic fiber ของผนังหลอดเลือดชั้นกลาง ทำให้ผนังหลอดเลือดเอออร์ตาไม่แข็งแรงและเกิดการโป่งพอง หากเกิดบริเวณ aortic root จะเกิด annuloaortic ectasia กระบวนการเกิด cystic medial degeneration เกิดเป็นปกติเมื่ออายุมากขึ้น แต่จะเป็นมากขึ้นถ้ามีความดันโลหิตสูง สำหรับความผิดปกติอื่นๆที่เป็นสาเหตุของ ascending TAA ได้แก่ Marfan syndrome, Loeys-Dietz syndrome, Type IV Ehlers-Danlos syndrome, bicuspid aortic valve นอกจากนี้สาเหตุอื่นๆอาจเกี่ยวข้องกับกรรมพันธุ์ในครอบครัว autoimmune aortopathies หรือการติดเชื้อ (infectious aortitis) ซึ่งพบได้ไม่บ่อย

การวินิจฉัย TAA ทำได้ค่อนข้างยาก พบว่าแค่ร้อยละ 5 ของผู้ป่วยเท่านั้นที่จะมีอาการนำมา เช่น อาการเจ็บปวดบริเวณหน้าอก คอ หลัง ช่องท้อง หรือเอว ซึ่งผู้ป่วยอาจจะบอกลักษณะอาการเจ็บไม่ชัดเจน ผู้ป่วยบางรายมีอาการจาก TAA ไปกดอวัยวะใกล้เคียง เช่น กดหลอดลมทำให้เหนื่อย ไอ กดหลอดอาหารทำให้กลืนอาหารลำบาก กดหลอดเลือดดำที่นำเลือดดำกลับมาที่หัวใจ (superior vena cava) ทำให้มีหน้าบวมหรือในกรณีที่ เป็นบริเวณ aortic root เกิดการขยายตัวทำให้ลิ้นหัวใจ aortic valve ปิดไม่สนิทและรั่ว เกิดมีอาการเหนื่อย เป็นต้น เนื่องจากหลอดเลือดเอออร์ตาช่วงทรวงอกถูกโอบรอบโดยกระดูกซี่โครงทำให้ไม่สามารถถูกคลำได้จากการตรวจร่างกาย

ดังนั้น TAA มักถูกวินิจฉัยได้โดยการตรวจเอกซเรย์ทรวงอก การตรวจอัลตราซาวด์หรือการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiography) สำหรับการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าจะทำให้การประเมินกายวิภาคถูกต้องแม่นยำขึ้น

ในด้านการตรวจคัดกรอง TAA สำหรับประชากรทั่วไปยังไม่มีคำแนะนำชัดเจน แต่ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงข้างต้นควรจะได้มีการตรวจอัลตราซาวด์หรือคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจเบื้องต้นเพื่อดูว่ามีการขยายตัวของหลอดเลือดเอออร์ตาหรือไม่ การตรวจโดยปกติจะวัดเส้นผ่าศูนย์กลาง 4 ระดับ ได้แก่ annulus, valsalva sinus, sino-tubular junction และ sub-coronary aorta ตัว aneurysm อาจเป็นเฉพาะที่ valsalva sinus หรือ segment 1 ของ aorta หรือทำให้เกิด annulo-aortic ectasia และอาจทำให้เกิดการรั่วของลิ้นหัวใจ aortic valve ที่รุนแรง ค่าปกติของเส้นผ่าศูนย์กลางของ aorta ที่ Valsalva sinus ทั้งเพศชายและหญิงไม่ควรเกิน 2.1 เซนติเมตร/ตารางเมตร ถ้าผลการตรวจอัลตราซาวด์พบว่าเริ่มมีการโป่งพอง ก็ควรจะได้รับการตรวจหลอดเลือดเอออร์ตาจนถึงส่วนปลายและติดตามด้วยอัลตราซาวด์ของ TAA วัตถุประสงค์ของการผ่าตัดหรือใส่ขดลวดเพื่อที่จะลดความเสี่ยงการแตก (aortic rupture) พบว่าความเสี่ยงของการแตกจะเพิ่มมากขึ้นตามขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือดเอออร์ตา จาก 2010 ACC/AHA guidelines(25) และ 2014 ESC guidelines(12) ถ้า aortic root/ascending aorta, aortic arch หรือ descending aorta มีขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 5.5 เซนติเมตรแม้ผู้ป่วยไม่มีอาการก็ควรได้รับการผ่าตัดหรือใส่ขดลวด ถ้าเส้นผ่าศูนย์กลางระหว่าง 4.0-5.4 เซนติเมตรควรตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าทุก 6 เดือน และถ้าเส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 4 เซนติเมตรตรวจทุก 12 เดือน(25) สำหรับผู้ป่วยที่มี thoracoabdominal aneurysm หากมีเส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 6 เซนติเมตรขึ้นไป ควรได้รับการผ่าตัด หรือใส่ขดลวดถ้าความเสี่ยงและอัตราการเสียชีวิตสูงจากการผ่าตัด(25)

ผู้ป่วยบางรายควรพิจารณาการรักษาด้วยการผ่าตัดเร็วขึ้น เช่น Marfan syndrome, bicuspid aortic valve, Loeys-Dietz syndrome, familial TAA ที่มี dissection หากเส้นผ่าศูนย์กลาง 4.0-5.0 เซนติเมตรขึ้นไป หรือมีความเสี่ยงอื่นๆ ของการเกิดปริแตกของผนัง (dissection) เช่น อัตราการโตมากกว่า 0.5 เซนติเมตร/ปี หรือหญิงตั้งครรภ์(12,25) สำหรับผู้ป่วย Marfan syndrome เมื่อได้รับการวินิจฉัยแล้วควรทำการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจเพื่อวัดขนาด aortic root และ ascending aorta เบื้องต้นและทำซ้ำที่ 6 เดือนเพื่อดูอัตราการโตของเอออร์ตา ถ้าขนาดไม่โตขึ้นให้ตรวจซ้ำทุกปี แต่ถ้าขนาดโตขึ้นควรตรวจซ้ำบ่อยขึ้น แนะนำให้ผ่าตัดถ้าสัดส่วนพื้นที่ตัดขวางสูงสุดของ ascending aorta หรือ root (หน่วยตารางเซนติเมตร)หารด้วยความสูงของผู้ป่วย (หน่วยเป็นเมตร) มากกว่า 10 กล่าวคือผู้ป่วยที่มีความสูงน้อยจะมีโอกาส dissection ได้ที่ขนาด aorta เล็กกว่า มีรายงานพบว่าร้อยละ 15 ของผู้ป่วย Marfan syndrome จะมี dissection ที่ขนาดน้อยกว่า 5 เซนติเมตร(26)

เพื่อลดความเสี่ยงในผู้ป่วย TAA ที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย 2010 ACC/AHA guidelines(25) แนะนำให้ยาเพื่อลดความดันโลหิตให้น้อยกว่า 140/90 มม.ปรอท (หรือ 130/80 มม.ปรอทถ้ามีโรคเบาหวานและโรคไตเรื้อรังร่วมด้วย) ทั้งนี้ในผู้ป่วยที่มี TAA ควรลดระดับความดันให้ต่ำที่สุดเท่าที่ผู้ป่วยจะรับได้ โดยใช้ยาในกลุ่ม beta-blockers หากไม่มีข้อห้าม เนื่องจากเชื่อว่าจะลดอัตราการขยายตัวของหลอดเลือดเอออร์ตา รวมทั้งลดการเกิด dissection โดยลดความดัน systolic และลดแรงบีบตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (dP/dt max) ทำให้ลดแรงดันเลือดที่จะไปกระแทกยังผนังหลอดเลือดโดยเฉพาะในผู้ป่วย Marfan syndrome ควรให้ beta blockers ทุกรายที่มี TAA เพื่อลดอัตราการโป่งพองโดยมีเป้าหมายการรักษาเพื่อให้อัตราการเต้นหัวใจน้อยกว่าหรือเท่ากับ 60 ครั้ง/นาที ทั้งนี้ beta-blockers ควรให้ด้วยความระมัดระวังถ้าผู้ป่วยมีลิ้นหัวใจ aortic valve รั่ว เนื่องจากยาอาจไป

ยับยั้งการที่มีหัวใจเต้นเร็วซึ่งเป็นการ compensate ของร่างกายอยู่เดิม ถ้าผู้ป่วยมีข้อห้ามการใช้ beta-blockers ให้ใช้ยาในกลุ่ม non-dihydropyridine calcium channel blockers (CCBs) เช่น verapamil หรือ diltiazem แทน ทั้งนี้ถ้าหัวใจเต้นช้าลงตามที่ต้องการแล้ว แต่ความดันโลหิตยังสูงมากกว่า 120 มิลลิเมตรปรอท อาจให้ยาในกลุ่ม ACE-Is หรือ ARBs เช่น perindopril, losartan เพื่อช่วยลดอัตราการโป่งขยายตัวของหลอดเลือดเอออร์ตาและ/หรือขยายหลอดเลือดอื่นๆ(27) ที่สำคัญคือ การหยุดสูบบุหรี่ และให้ยาลดไขมัน statins ควบคุมให้ระดับ LDL ต่ำกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตรถ้าผู้ป่วยมีภาวะ atherosclerosis พบว่านอกจากจะมีผลลดระดับไขมันคอเลสเตอรอลแล้ว ยังมีผล pleiotropic effects และลด oxidative stress ของผนังหลอดเลือดเอออร์ตา

Acute aortic syndrome

Acute aortic syndrome เป็นกลุ่มอาการความผิดปกติของหลอดเลือดเอออร์ตาที่เกิดเฉียบพลันและมีอาการทางคลินิกและการตรวจภาพรังสีที่คล้ายๆกัน ได้แก่ aortic dissection, intramural hematoma (IHM), penetrating atherosclerotic ulcer (PAU) ที่สำคัญที่สุดคือโรคหลอดเลือดเอออร์ตาฉีกขาดหรือที่เรียกว่า aortic dissection เป็นความผิดปกติที่มีการฉีกขาดของผนังหลอดเลือดเอออร์ตาบริเวณชั้นในสุด (intimal layer) ทำให้มีแรงดันเลือดจากภายในเข้าไปในผนังชั้น media เกิดเป็น false lumen แทรกยาวต่อเนื่องไปและกดเบียด true lumen ของหลอดเลือดเอออร์ตาส่วนปลาย ตลอดจนแขนงต่างๆ ของหลอดเลือดที่ออกจากเอออร์ตาทำให้มีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ กับอวัยวะนั้นรวมทั้งที่หัวใจ สำหรับ aortic intramural hematoma เริ่มต้นจากการแตกของหลอดเลือด vasa vasorum ในผนังชั้นนอก (adventitia) ของหลอดเลือดเอออร์ตาและมีเลือดออกแทรกเข้าไปในผนังชั้น media เช่นกันโดยที่ไม่มีรอยฉีกขาดของผนังชั้น intima อย่างไรก็ตามการเกิดลักษณะนี้สามารถเป็นเหตุให้เกิด aortic dissection ได้ภายหลังหากมีการแตกทะลุเข้าผนังชั้น intima สำหรับ penetrating atherosclerotic ulcer เกิดจากรอยโรคของ atherosclerosis ที่มีการทะลุ (penetrate) ของชั้น elastic ของผนังเอออร์ตาและทำให้เกิดก้อนเลือด (hematoma) ภายในชั้น media ของเอออร์ตา

อุบัติการณ์ในประเทศไทยยังไม่มีรายงานแน่ชัดรวมทั้งในต่างประเทศ เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มักเสียชีวิตก่อน โดยที่ไม่ได้รับการวินิจฉัย สำหรับผู้ป่วยที่มาห้องฉุกเฉินด้วยอาการเจ็บหน้าอกหรือมีอาการเจ็บที่หลังเคยมีรายงานว่าประมาณ 3 คนใน 1,000 คนมีสาเหตุจาก aortic dissection สำหรับความชุกของ aortic dissection จากข้อมูลที่ได้จากการชันสูตร พบมีรายงานประมาณร้อยละ 1-3(28) ผู้ป่วย aortic dissection มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยเสียชีวิตก่อน เข้ารักษาในโรงพยาบาลและมีอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลสูงถึงร้อยละ 30(29) ในกรณีที่ผู้ป่วยมี ascending aortic dissection ร้อยละ 75 จะเสียชีวิตที่ 2 สัปดาห์และสูงถึงร้อยละ 90 ที่ 3 เดือนหลังจากมีอาการ หากไม่ได้รับการวินิจฉัย และรักษาที่เหมาะสม(30)

พยาธิสรีรวิทยาของ aortic dissection เกิดลักษณะเดียวกับ TAA กล่าวคือ มี cystic medial degeneration และสัมพันธ์กับความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้มีการอ่อนแอของ elastic หรือ smooth muscle fibers ที่อยู่ในชั้น media ของผนังหลอดเลือดเอออร์ตาเป็นเหตุให้ผู้ป่วยมีความเสี่ยงที่จะเกิด aortic dissection สำหรับสาเหตุกระตุ้นที่ทำให้เกิดการฉีกขาดของผนังเกิดจากปัจจัยเฉพาะที่ (local factors) หรือแรงดันเลือด (hydraulic stress) ซึ่งจะมีมากที่สุดบริเวณผนังด้านข้างทางฝั่งขวาของ ascending aorta หรือบริเวณ descending thoracic aorta ใกล้กับ ligamentum arteriosum

การแบ่งชนิดของ aortic dissection มีความสำคัญเนื่องจากใช้พิจารณาการรักษาที่เหมาะสม (ภาพที่ 2)

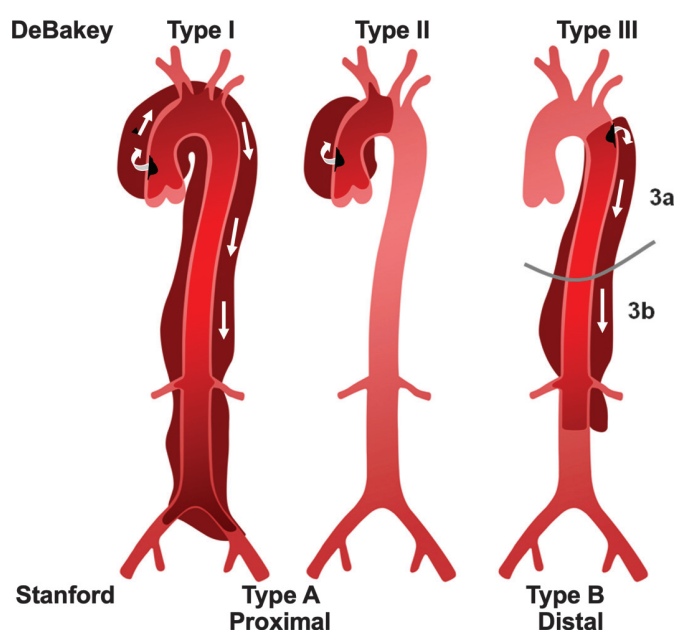
1. DeBakey Type I ได้แก่ aortic dissection ที่มี intimal tear ในบริเวณ ascending aorta และมี false lumen ยาวไปถึง aortic arch และเขาลงไปตาม descending aorta

2. DeBakey Type II มี intimal tear ในบริเวณ ascending aorta และมี false lumen เฉพาะส่วน ascending aorta เท่านั้น

3. DeBakey Type III ตำแหน่งของ intimal tear อยู่บริเวณ descending aorta โดยมักอยู่ distal ต่อ left subclavian artery และมี false lumen ยาวลงไปตามด้านล่างของ descending aorta

สำหรับ Stanford classification ใช้ involvement ของ ascending aorta ในการแยกโดยที่ไม่คำนึงถึงตำแหน่งของ intimal tear แบ่งออกเป็น Stanford Type A ได้แก่ aortic dissection ที่เกิดบริเวณ ascending aorta และ Stanford Type B ได้แก่ dissection ที่ไม่ involve บริเวณ ascending aorta หรือแบ่งง่ายๆ คือ proximal type ถ้า aortic dissection เกิดบริเวณ proximal ต่อ origin ของ left subclavian artery และ distal type ถ้าเกิดบริเวณ distal ต่อ left subclavian artery สำหรับระยะเวลาของ aortic dissection จะกำหนดแตกต่างกันเล็กน้อยระหว่าง 2014 ESC guidelines และ 2010 ACC/AHA โดยสรุปถ้าเกิดภายใน 14 วัน จะเป็น acute และหากเกิดนานกว่า 42 หรือ 90 วันจะเป็น chronic ตามลำดับ(12,25)

ผู้ป่วยที่มี aortic dissection พบว่าร้อยละ 60-70 ของผู้ป่วยจะมีความดันโลหิตสูงมาก่อน(31) และส่วนใหญ่จะมีประวัติว่าคุมความดันได้ไม่ดีเพียงพอร่วมกับมีความผิดปกติอื่นๆ ของผนังหลอดเลือดเออร์ต้า ได้แก่ Marfan's syndrome, Loeys-Dietz syndrome, Ehlers-Danlos syndrome, Familial TAA และ dissection syndrome, bicuspid aortic valve, coarctation of aorta, aortic vasculitic disease ได้แก่ giant cell arteritis, Takayasu arteritis เป็นต้น การตั้งครรภ์ก็มีรายงานว่าสาเหตุของ aortic dissection ได้เช่นกัน พบไม่บ่อยนักเกิดในช่วงไตรมาสที่ 3 และระหว่างก่อน หรือหลังคลอด มักเป็นที่บริเวณ ascending aorta เชื่อว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมน

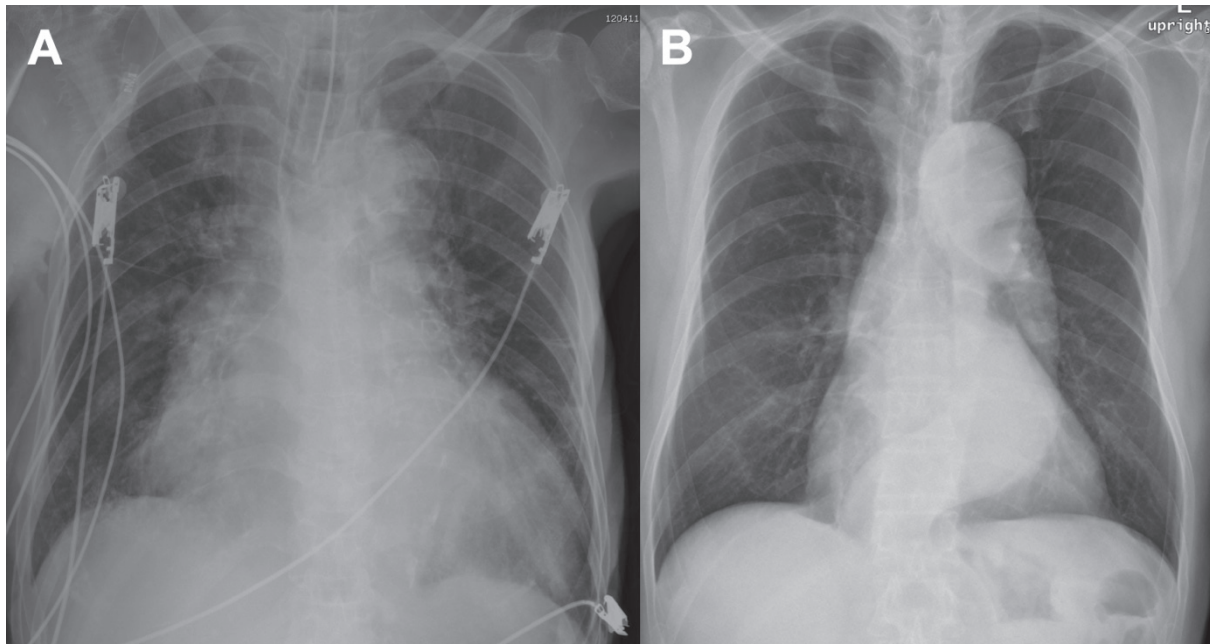


ภาพที่ 2 การแบ่งชนิดของ aortic dissection ตาม classification ต่างๆ

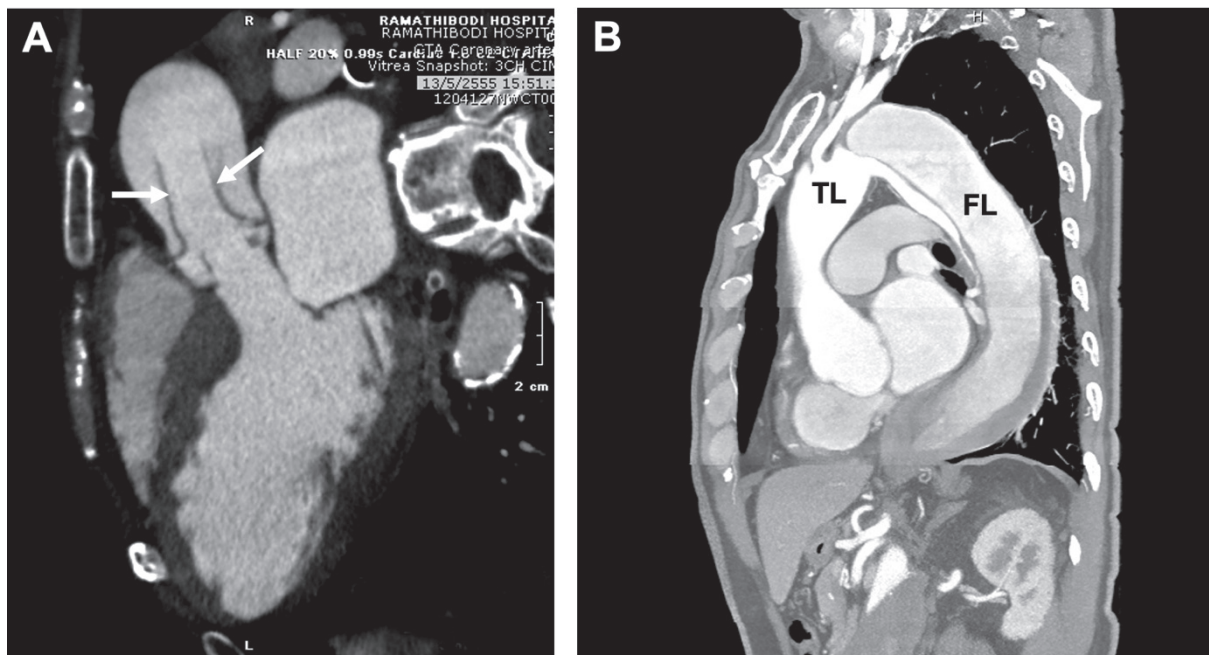
ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการเจ็บรุนแรงทันทีบริเวณหน้าอกกลางหลังหรือบริเวณท้องอาการมักจะมากที่สุดตั้งแต่แรกเริ่ม ลักษณะจะเป็นแบบฉีกขาดหรือแบบถูกแทง อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 ที่ไม่มีอาการเจ็บหน้าอก(29) โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวาน อาการร่วมอื่นๆ เกิดจากภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ของหัวใจและแขนงหลอดเลือดที่ออกจากเอออร์ตาเช่น อาการเหนื่อย แน่นหน้าอก ซึมลง แขนขาชาอ่อนแรง ปวดท้อง ปวดเอว ปวดขา ชาเย็น เป็นต้น การตรวจร่างกายเบื้องต้นที่สำคัญคือการวัดสัญญาณชีพ ระดับความดันโลหิตมีได้ตั้งแต่ปกติ สูง หรือต่ำ ความดันโลหิตสูง มักพบบ่อยในผู้ป่วย type B dissection ส่วนความดันโลหิตปกติหรือต่ำ มักพบได้บ่อยกว่าในผู้ป่วย type A dissection สาเหตุเกิดจากมีภาวะแทรกซ้อนจาก cardiac tamponade, aortic rupture หรือหัวใจล้มเหลว **เป็นต้น** ตรวจคลำชีพจรอาจพบว่าเบาผิดปกติ (pulse deficit) และไม่เท่ากัน (asymmetry) ร่วมกับได้ยินเสียงลิ้นหัวใจ aortic valve รัว ถ้ามีอาการตรวจพบความผิดปกติทางสมอง (neurologic deficit) ควรคิดถึงภาวะ acute aortic dissection ไว้เป็นอันดับแรกเสมอ และหากตรวจพบว่า **มีหลอดเลือด jugular vein ที่คอโป่ง** ฟังเสียงหัวใจได้เบาลงและมี pulsus paradoxus (ความดันโลหิต systolic ลดลงต่ำกว่า 10 มิลลิเมตรปรอทขณะหายใจเข้า) บ่งบอกว่าผู้ป่วยมี cardiac tamponade สำหรับ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดซึ่งเกิดจากการที่มี dissection flap ไปปิดหรือมี false lumen กดเบียดที่ขั้วของ หลอดเลือดแดงโคโรนารี (มักเป็นกับ right coronary artery) พบได้เพียงร้อยละ 7-11 ของผู้ป่วย(32) ตรวจปอดอาจพบมีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดข้างซ้าย (left pleural effusion) เกิดจาก sympathetic effusions หากตรวจพบว่าเป็น acute hemothorax บ่งบอกว่ามี acute aortic rupture หรือ leaking dissection ถ้าผู้ป่วยมาด้วยอาการปวดท้องควรตรวจว่ามี mesenteric ischemia, renal ischemic nephropathy หรือไม่ รวมทั้งคลำชีพจรที่ขา หากคลำได้เบาหรือคลำไม่ได้บ่งบอกว่ามี limb ischemia ภาวะขาดเลือดของไตทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง (renovascular hypertension) อย่างรุนแรงได้และมักควบคุมได้ยาก

การวินิจฉัยเบื้องต้นด้วยการตรวจภาพถ่ายรังสีทรวงอกจะพบว่ามีเงากว้างขึ้นของหลอดเลือดเอออร์ตา (widening aortic silhouette) หรือมีเงาของหัวใจ (cardiac contour) ที่โตผิดปกติ (ภาพที่ 3) อาจเห็นว่ามีเงาแคลเซียมที่ชั้น intima อยู่ห่างจากขอบนอกของ aorta เกิน 1 เซนติเมตรที่เรียกว่า ‘calcium sign’ หรือมีน้ำในโพรงเยื่อหุ้มปอดข้างซ้าย (left pleural effusion) สิ่งตรวจพบที่จำเพาะแน่นอนในการวินิจฉัยได้แก่ การที่เห็นมี dissection flap คั่นกลางระหว่าง true และ false lumen จากการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจ (echocardiography) เอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (ภาพที่ 4) หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าหรือการฉีดสีดูหลอดเลือดเอออร์ตา (aortography)

การรักษาในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูง ควรเริ่มให้ยาลดความดันโลหิตเร็วที่สุดเพื่อลดแรงดันเลือดที่ออกจาก หัวใจห้องล่างซ้าย (dP/dt max) ลดความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัว (systolic) และลดอัตราการเต้นหัวใจ **ยา**กลุ่ม beta-blockers แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นยาตัวแรกที่ใช้รักษาในผู้ป่วยที่สงสัยว่ามี aortic dissection จาก guidelines การรักษาโรคความดันโลหิตสูงล่าสุดปี 2020(5) แนะนำให้ควบคุมความดันโลหิตทันทีในผู้ป่วย acute aortic syndrome โดยควบคุมให้ความดัน systolic ต่ำกว่า 120 มิลลิเมตรปรอท และอัตราการเต้นหัวใจน้อยกว่า 60 ครั้ง/นาที ยาที่เป็นตัวเลือกหลักคือ esmolol และ nitropruside หรือ nitroglycerine หรือ nicardipine ยาที่เป็นตัวเลือกรองมาคือ labetalol หรือ metoprolol คุณสมบัติของยา beta-blockers ที่เลือกใช้ควรจะเป็นกลุ่มที่ออกฤทธิ์สั้นเพราะควบคุมได้ง่ายกว่าและ หมดฤทธิ์เร็วหากต้องการหยุดใช้เช่น ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องเข้ารับการผ่าตัด อย่างไรก็ตามในกรณีที่ไม่มียาในรูปแบบการฉีด อาจให้แบบกินได้



ภาพที่ 3 ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (chest X-ray) ของผู้ป่วย acute aortic dissection. A, Proximal type มีเงากว้างขึ้นของ ascending aorta และเงาหัวใจที่กว้างขึ้นจาก pericardial effusion. B, Distal type มีเงา descending aorta ที่โตผิดปกติซ้อนด้านหลังเงาหัวใจ



ภาพที่ 4 ภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (CT scan) ของ aortic dissection. A, Proximal type แสดง dissection flap (ลูกศร) บริเวณ ascending aorta. B, Distal type แสดง true lumen (TL) ซึ่งถูกเบียดแคบลง และ false lumen (FL) ขนาดใหญ่เขายาวลงไปในช่วงท้อง

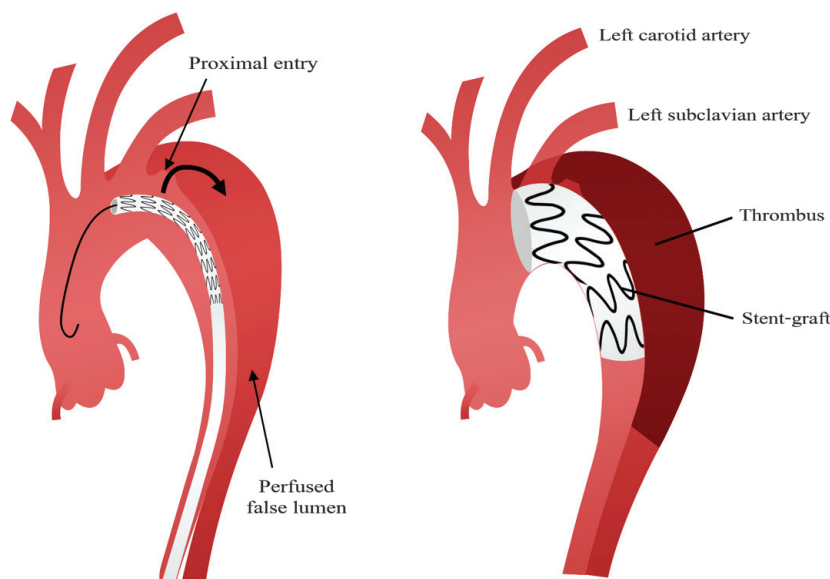
สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันหรือเรื้อรังไม่สามารถให้ sodium nitroprusside ได้ ควรเปลี่ยนมาใช้ fenoldopam ฉีดเข้าหลอดเลือดดำแทน ซึ่งเป็น dopamine-1 agonist และขยายหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดที่ไต ในกรณีที่ผู้ป่วยมีข้อห้ามในการใช้ beta-blockers เช่น มี bronchospasm ควรใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blockers (non-dihydropyridine) เช่น diltiazem หรือ verapamil ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง ที่คุมได้ยาก (refractory hypertension) การให้ยาในกลุ่ม ACE-Is เช่น enalapril แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำเป็นทางเลือกที่ดี ที่สุด (ไม่มีในไทย) ผู้ป่วยควรจะถูกสังเกตอาการในห้องไอซียูและให้ออกซิเจนและเฝ้าระวังเรื่องการหายใจ ให้อาามอร์ฟินฉีด เข้าหลอดเลือดดำเพื่อลดอาการปวด ลดความวิตกกังวล และเปิดหลอดเลือดดำโดยใช้เข็มขนาดใหญ่ 2 ตำแหน่งเพื่อสามารถ ให้สารน้ำหรือเลือดได้เร็วหากผู้ป่วยมีภาวะความดันต่ำหรือช็อก ถ้าหากผู้ป่วยมีความดันโลหิตต่ำควรแยกภาวะ pseudohypotension ออกไปก่อน หากมีความดันต่ำจริงสาเหตุอาจเกิดจาก cardiac tamponade, acute aortic regurgitation หรือ aortic rupture ควรรับให้สารน้ำหรือเลือดและให้ยากระตุ้นหลอดเลือด (vasopressors) เช่น norepinephrine (Levophed) หรือ phenylephrine (Neo-Synephrine) เพื่อพยุงการไหลเวียนของเลือดไปยังอวัยวะที่สำคัญต่างๆ สำหรับ dopamine ควรสำรองไว้ใช้เพื่อหวังผลให้การไหลเวียนเลือดที่ไต (renal perfusion) ดีขึ้น แต่ควรใช้ในขนาดที่ต่ำมากๆเท่านั้น เพราะอาจเพิ่มค่าแรงดันเลือดที่ออกจากหัวใจห้องล่างซ้าย (dP/dt max) ได้ หลังจากที่ผู้ป่วยอาการ stable จึงส่งผู้ป่วยไปทำการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์เพื่อการวินิจฉัย ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการไม่ stable อาจพิจารณาทำการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจผ่านทรวงอกหรือหลอดอาหาร (transthoracic หรือ transesophageal echocardiography) ที่ข้างเตียงแทน สำหรับผู้ป่วยที่มี cardiac tamponade และเกิดภาวะช็อกควรได้รับการเจาะเยื่อหุ้ม หัวใจเพื่อระบายเอาเลือดออก (pericardiocentesis) แต่ควรเอาออกปริมาณไม่มากเพียงแค่นี้ผู้ป่วยมีความดันโลหิตที่ดีขึ้น ในขณะที่รอการผ่าตัดซ่อมแซมที่จำเพาะต่อไป

การรักษาด้วยการผ่าตัดหรือใส่ขดลวดขึ้นอยู่กับชนิดของ aortic dissection และระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการ จนกระทั่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น acute หรือ chronic ถ้าเป็น type A (proximal) dissection ผู้ป่วยควรได้รับการผ่าตัดแบบเร่งด่วนได้แก่ การผ่าตัดเอาส่วน ascending aorta และ/หรือ aortic arch ที่ dissected ออกและใส่หลอดเลือดเทียม (prosthetic graft) เข้าไปแทน ในกรณีที่ aortic dissection มีการเกาะไปบริเวณส่วนต้นถึงบริเวณลิ้นหัวใจเอออร์ติก หรือบริเวณขั้ว (ostium) ของหลอดเลือดโคโรนารี ต้องใช้เทคนิคการผ่าตัดอื่นๆเช่น Bentall procedure (การผ่าตัดใส่หลอดเลือด เทียมและใส่ลิ้นหัวใจเทียม) หรือ David procedure (การผ่าตัดใส่หลอดเลือดเทียมและเอาลิ้นหัวใจเดิมใส่กลับไปใหม่) สำหรับ acute type B (distal) dissection ในกรณีที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนใดๆ ปัจจุบันยังคงแนะนำให้รักษาด้วยการใช้ยา ควบคุมความดันโลหิต systolic ให้อยู่ระหว่าง 100-120 มิลลิเมตรปรอทและค่าเฉลี่ยความดันโลหิต (mean arterial pressure) 70 มม.ปรอท เพื่อให้แรงดันเลือดที่จะมีผลต่อผนังหลอดเลือดเกิดขึ้นน้อยที่สุดและไม่ให้เกิดการแตกของหลอดเลือดเอออร์ต้ายาที่ใช้รักษาเช่นเดียวกับที่กล่าวในข้างต้น แต่ทั้งนี้ร้อยละ 25 ของผู้ป่วยจะมี aneurysm เกิดขึ้นที่ 4-5 ปี ดังนั้น guideline ล่าสุดแนะนำให้พิจารณาทำการรักษาด้วย การใส่ขดลวด (stent graft) ในผู้ป่วยกลุ่มนี้(12) รวมทั้งในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนเกิดขึ้น เช่น อาการขาดเลือดของอวัยวะภายใน (visceral ischemia) หรือที่แขนขา (limb ischemia) เริ่มมีการแตกของหลอดเลือดเอออร์ต้ายา มีอาการปวดที่รุนแรง หรือมีความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ เป็นต้น ผู้ป่วยเหล่านี้ก็ควรที่จะได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดหรือใส่ stent graft (ภาพที่ 5) เช่นกัน สำหรับในกรณีที่ผู้ป่วยเป็น chronic type B dissection และไม่มีอาการหรือภาวะแทรกซ้อนใดแนะนำให้การรักษา

แบบ conservative จะดีกว่า เนื่องจากการ ผ่าตัดพบมีอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างสูง โดยควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท และเฝ้าติดตามอาการร่วมกับตรวจภาพถ่ายรังสีเป็นระยะๆ เพื่อการเปลี่ยนแปลง เนื่องจาก ผู้ป่วยเหล่านี้มักเกิดมี ภาวะแทรกซ้อนขึ้นภายหลังที่พบบ่อยที่สุดคือ การเกิด aortic aneurysm ร้อยละ 15 จำเป็นต้องทำการรักษาในภายหลัง โดยเฉพาะการใส่ขดลวด

ผู้ป่วยทุกรายไม่ว่าจะถูกรักษาเบื้องต้นด้วยวิธีใดจำเป็นต้องมีการติดตามอย่างใกล้ชิด รวมทั้งการให้การรักษาระยะ ยาวด้วยยา beta-blockers ร่วมกับยาอื่นๆ เพื่อควบคุมความดันให้ต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท และแนะนำให้ทำการตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าที่ 1, 3, 6, และ 12 เดือนหลังเกิด dissection และถ้าผู้ป่วยมีอาการ stable ให้ทำทุกปีหลังจากนั้น หากพบว่ามีเส้นผ่าศูนย์กลางของ dissected aorta มากกว่า 5.5 เซนติเมตร หรือมีการโตอย่างรวดเร็ว (>1 เซนติเมตร/ปี), มีการแตก (rupture) ของ dissected aorta, มีลิ้นหัวใจ aortic valve รั่ว หรือมี aortic root dilatation ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดซ้ำหรือใส่ขดลวด

สำหรับภาวะที่มีเลือดในผนังหลอดเลือดหรือ intramural hematoma ที่บริเวณ thoracic aorta คือ การที่มีเลือดออกและเขาไปตามผนังหลอดเลือดเออร์ต้า ส่วนใหญ่พบมีรอยโรคที่ผนังด้านใน (intimal lesion) เช่น มีการฉีกขาด แผล (ulcer) การแตกของตะกัน (ruptured plaque) และก้อนเลือด hematoma ที่ thoracic aorta มีแนวโน้มว่าจะเกิดกับผู้ป่วยสูงอายุมากกว่าคนที่เกิดมี aortic dissection และเกิดกับรอยโรคที่เป็น atheromatous และไม่ค่อยมีประวัติโรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้ type A hematoma ของ thoracic aorta หรือส่วนต้น (proximal) ผู้ป่วยมักมีอาการแย่ลงและกลายไปเป็น aortic dissection มีความเสี่ยงอัตราการเสียชีวิตสูง จึงมีข้อบ่งชี้สำหรับการผ่าตัดซ่อมแซม สำหรับ type B hematoma ของ thoracic aorta ที่เกิดบริเวณส่วนปลาย (distal) สามารถรักษาโดยการใส่ยา และบางครั้งอาจต้องใส่ขดลวดหรือผ่าตัด สำหรับภาวะที่มีแผลทะลุของผนังหลอดเลือดเออร์ต้า (penetrating atherosclerotic ulcer หรือ PAU) ผู้ป่วยมักจะมีการเจ็บหน้าอกที่ refractory และทำให้เกิดมี pseudoaneurysm หรือแตก (rupture) ได้ ดังนั้นควรที่จะผ่าตัดซ่อมแซมเช่นกันหรือใส่ขดลวดถ้าเป็นไปได้ นอกเหนือจากการรักษาโดยการให้ statins ขนาดสูงร่วมกับยาควบคุมความดันกลุ่ม beta-blockers และยากกลุ่ม ACE-Is หรือ ARBs ตามปกติ



ภาพที่ 5 การใส่ stent graft ในผู้ป่วย type B acute aortic dissection

Middle aortic syndrome

กลุ่มอาการ middle aortic เป็นความผิดปกติของหลอดเลือดแดงเออร์ต้าที่พบได้ไม่บ่อย สาเหตุมีทั้งที่เป็นแต่กำเนิดและเป็นภายหลัง ทำให้เกิดมีการตีบหรืออุดตันของหลอดเลือดเออร์ต้าบริเวณ distal thoracic หรือ abdominal aorta และแขนงต่างๆ ตัวอย่างโรค เช่น hypoplastic หรือ coarctation of aorta, Takayasu arteritis, giant cell arteritis, fibromuscular dysplasia, neurofibromatosis, Williams syndrome, Alagille syndrome, retroperitoneal fibrosis(33) ส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะถูกวินิจฉัยตั้งแต่อายุยังน้อย มาด้วยอาการ visceral หรือ limb ischemia ร่วมกันมีความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรง และเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ เช่น ไตวาย mesenteric ischemia หัวใจวาย และเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมอง การรักษานอกเหนือจากการใช้ยาลดความดันโลหิตสูงโดยใช้เกณฑ์การรักษาแบบเดียวกับโรคหลอดเลือดเออร์ต้าอื่นๆ ที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว ที่สำคัญคือจำเป็นต้องรีบผ่าตัดซ่อมแซมหลอดเลือด ผ่าตัดบายพาส หรือขยายหลอดเลือดด้วยการใส่ขดลวด(34) ก่อนที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากภาวะความดันโลหิตสูงเรื้อรัง สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่มีการอักเสบเรื้อรังของหลอดเลือดเช่น Takayasu arteritis หรือ giant cell arteritis ต้องมีการรักษาควบคู่โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยากดภูมิเพื่อยับยั้งการอักเสบ และทำให้โรคสงบ และจะพิจารณาขยายหลอดเลือด ใส่ขดลวด หรือผ่าตัดเมื่อมีข้อบ่งชี้ทางคลินิกเท่านั้น

โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral arterial disease)

โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายหรือ peripheral arterial disease (PAD) คือ โรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายทั้งหมดที่เป็นแขนงของหลอดเลือดเออร์ต้า ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่เข้าร่วมทั้งหลอดเลือดที่ไต และหลอดเลือดแดง carotid ที่ไปเลี้ยงสมอง เนื่องจากมีความเกี่ยวข้องกับการรักษาโรคความดันโลหิตสูง เป็นที่ทราบกันดีว่าผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงและมี PAD ร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงสูงที่จะเสียชีวิตจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) และอัมพาต (stroke)(4) การป้องกันและควบคุมปัจจัยเสี่ยงต่างๆ ของโรคหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ซึ่งเป็นสาเหตุร่วมกันจึงมีความสำคัญและอาจนำไปสู่การลดอัตราการเสียชีวิตและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งนี้การลดระดับความดันโลหิตให้ต่ำจนใกล้เคียงปกติมากที่สุดอาจจะส่งผลดีกับโรคหลอดเลือดหัวใจหรือหลอดเลือดเออร์ต้า แต่ในขณะเดียวกันก็อาจส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบอุดตัน เนื่องจากจะยิ่งทำให้มีการไหลเวียนที่หลอดเลือดส่วนปลายลดลง (impaired distal perfusion) บทความในส่วนต่อไปจะได้กล่าวถึงแนวทางในการดูแลรักษาโรคความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย PAD ตามหลักฐานที่รวบรวมได้ในปัจจุบัน

โรคหลอดเลือดแดงที่ขาอุดตัน (Lower extremity arterial disease หรือ LEAD)

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงพบว่ามีความเสี่ยงสูงที่จะมีโรคหลอดเลือดแดงที่ขาอุดตัน (lower extremity arterial disease หรือ LEAD) ร่วมได้บ่อย ความชุกของ LEAD ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจากการวัด ankle-brachial index (ABI) พบประมาณร้อยละ 8.7-14.4(35,36) และผู้ป่วยที่วินิจฉัยว่าเป็น LEAD แล้วก็พบว่ามีความดันโลหิตร่วมด้วยสูงถึงร้อยละ 35-55(1) มีรายงานว่าโรคความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของ LEAD รองลงมาจาก การสูบบุหรี่และเบาหวาน โดยมีค่าความเสี่ยง (odds ratios) อยู่ประมาณ 1.5-2.2 เท่าเมื่อเทียบกับคนที่ไม่ได้เป็น

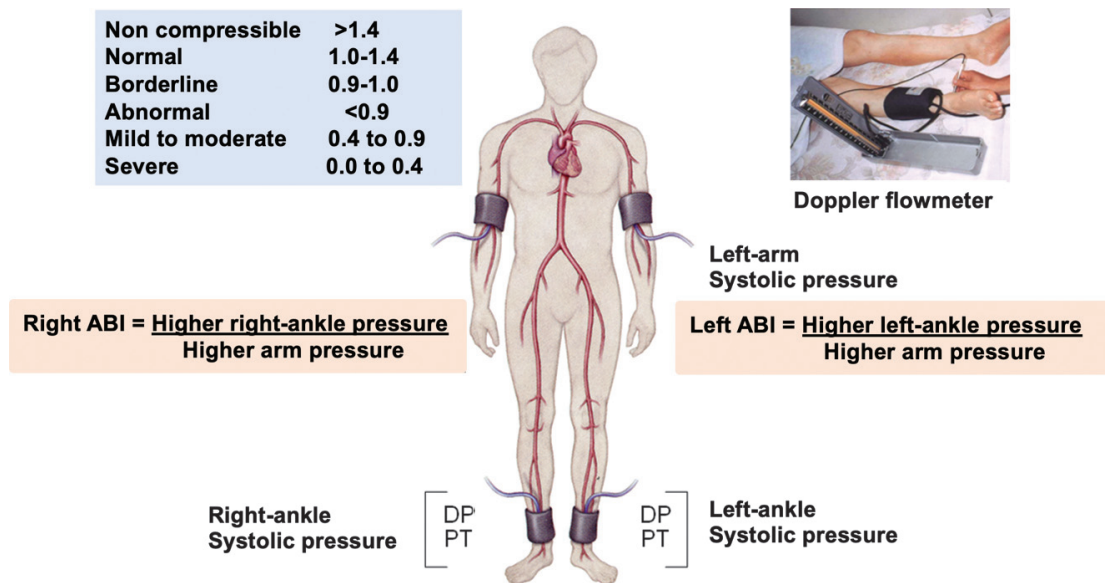
ความดันโลหิตสูง(37,38) สำหรับความชุกของ LEAD ในคนไทยมีการรายงานไว้เช่นกันพบร้อยละ 5.2 ในกลุ่มประชากรทั่วไป(39) และสูงถึงร้อยละ 15.3 และร้อยละ 11.5 ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานและโรคไตวายเรื้อรัง(40,41) ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่พบว่ามี LEAD ร่วมด้วยจะพบว่ามีอาการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี มีโอกาสเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 3-4 เท่าและเสียชีวิตจากสาเหตุต่างๆ 2-5 เท่า(42)

อาการนำของผู้ป่วย LEAD ที่สำคัญคือ อาการปวดขาเป็นๆหายๆเวลาเดิน เมื่อหยุดแล้วดีขึ้น สามารถเดินได้ต่อในระยะทางเดิมก่อนที่จะเริ่มปวดอีกหรือที่เรียกว่า intermittent leg claudication ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการเนื่องจากมี collateral vessels หรือผู้ป่วยไม่ได้เดินเป็นระยะทางไกล แต่มักจะมาตรวจพบเมื่อมีอาการที่รุนแรงมากขึ้นเช่น มีอาการปวดขาในขณะพัก เท้าเย็นซีด ม่วงคล้ำ หรือมีแผลแผลเรื้อรังหายยากเป็นเนื้อตาย (gangrene) ตำแหน่งปวดขาจะบอกตำแหน่งอุดตันของหลอดเลือดได้ หากปวดบริเวณก้น สะโพกหรือต้นขา ก็จะตีบอุดตันบริเวณส่วนต้นคือ aortoiliac bifurcation หรือ iliac artery ซึ่งพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่สูบบุหรี่ ถ้ามีอาการปวดต้นขา ชีพจร femoral pulse เบา และหมดสมรรถภาพทางเพศ (erectile dysfunction) ร่วมกันจะเรียกว่า Leriche's syndrome ถ้าปวดบริเวณน่องจะมีการอุดตันที่ femoropopliteal artery และถ้ามีอาการปวดที่ปลายเท้าหรือมีแผลเรื้อรังมักจะตีบอุดตันที่ tibioperoneal artery ต่ำกว่าเข่าลงไป ซึ่งความผิดปกติตำแหน่งนี้ มักจะพบบ่อยในผู้ป่วยเบาหวาน

การตรวจร่างกายด้วยการคลำชีพจรตั้งแต่ femoral artery ลงไปยัง popliteal artery และ dorsalis pedis และ posterior tibial artery จะสามารถช่วยวินิจฉัยโรคในเบื้องต้น ทั้งนี้หากหลอดเลือดมีหินปูนเกาะมากอาจทำให้คลำชีพจรได้ลำบาก การตรวจวัดความดันที่ข้อเท้าเทียบกับต้นแขนหรือที่เรียกว่า ankle-brachial index (ABI) เป็นการตรวจคัดกรองที่สามารถวินิจฉัย LEAD ได้(ภาพที่ 6) ค่าปกติควรจะมากกว่า 1.0-1.4 ถ้าต่ำกว่า 0.9 ลงไปจะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมี LEAD และหากค่าสูงกว่า 1.4 ก็ถือว่าสูงผิดปกติ (noncompressible) เกิดจากเส้นเลือดแข็งมากๆจากการที่มีหินปูนเกาะ ส่วนค่า 0.9-1.0 เป็นค่าที่กำกวม (borderline) ผู้ป่วยที่ควรได้รับการตรวจคัดกรองวัด ABI ได้แก่

- 1) อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 65 ปีขึ้นไป
- 2) อายุ 50-64 ปี และมีปัจจัยเสี่ยงของ atherosclerosis หลายๆข้อ เช่น เบาหวาน ประวัติสูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง หรือประวัติโรค PAD ในครอบครัว
- 3) อายุมากกว่า 50 ปี เป็นเบาหวานและมีปัจจัยเสี่ยงของ atherosclerosis อย่างน้อย 1 ข้อ
- 4) มีโรค atherosclerosis ในเส้นเลือดบริเวณอื่นๆ เช่น หลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือด carotid หลอดเลือด subclavian หลอดเลือดไต หลอดเลือด mesenteric หรือหลอดเลือดเอออร์ตาโป่งพอง (AAA)
- 5) มีประวัติปวดขาเวลาเดิน (leg claudication) หรือ ischemic rest pain
- 6) ตรวจร่างกายพบมีสีซีด ม่วงคล้ำ มีชีพจรที่ขาเบา ฟังได้ vascular bruit มีแผลเรื้อรังหรือเนื้อตาย (gangrene) ที่เท้า

ในกรณีที่ค่า ABI มากกว่า 1.4 และยังไม่สงสัย LEAD แนะนำให้ส่งตรวจวัด toe-brachial index (TBI) ค่าปกติคือ มากกว่า 0.7 ถ้าเป็น severe PAD จะน้อยกว่า 0.4 ถ้าผู้ป่วยมีอาการไม่ชัดเจนและค่า ABI อยู่ระหว่าง 0.90 และ 1.4 ควรส่งทำ exercise treadmill ABI testing การตรวจอื่นๆ ได้แก่ Duplex ultrasound ตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของหลอดเลือด สำหรับการสวนฉีดสีหลอดเลือด (invasive angiography) จะมีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการขาดเลือดที่เท้ารุนแรง (critical limb ischemia หรือ CLI) และวางแผนทำการขยายหลอดเลือด (revascularization)



ภาพที่ 6 การตรวจ ankle-brachial index (ABI) ใช้คัดกรอง (screening) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงส่วนปลายที่ขา (lower extremity arterial disease). DP, dorsalis pedis. PT, posterior tibial

การรักษาได้แก่ การให้ยาต้านเกล็ดเลือดเช่น แอสไพริน (75-325 มิลลิกรัม/วัน) หรือ clopidogrel 75 มิลลิกรัม/วัน) เพื่อป้องกันการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะหัวใจล้มเหลว และเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ ผู้ป่วยควรหยุดสูบบุหรี่ และได้รับยา statins ลดระดับไขมัน LDL-C ต่ำกว่า 70 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือลดมากกว่าร้อยละ 50 จากเดิมถ้าระดับ LDL-C เริ่มแรกอยู่ระหว่าง 70-135 มิลลิกรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยที่มีอาการปวดขาจนรบกวนคุณภาพชีวิตและไม่ตอบสนองต่อยา ควรได้รับประทานยา cilostazol ซึ่งจะเพิ่มการไหลเวียนเลือดที่ขาและทำให้เดินได้ระยะทางไกลขึ้น การให้ยาลดความดันโลหิตควรให้ในผู้ป่วย LEAD ที่มีความดันโลหิตสูงเพื่อลดความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวานพบว่าความชุกของ LEAD ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานจะสูงขึ้นหากมีความดันโลหิต systolic สูงขึ้น ถ้าคุมความดันได้ดีการดำเนินโรคของหลอดเลือดส่วนปลายจะช้าลง

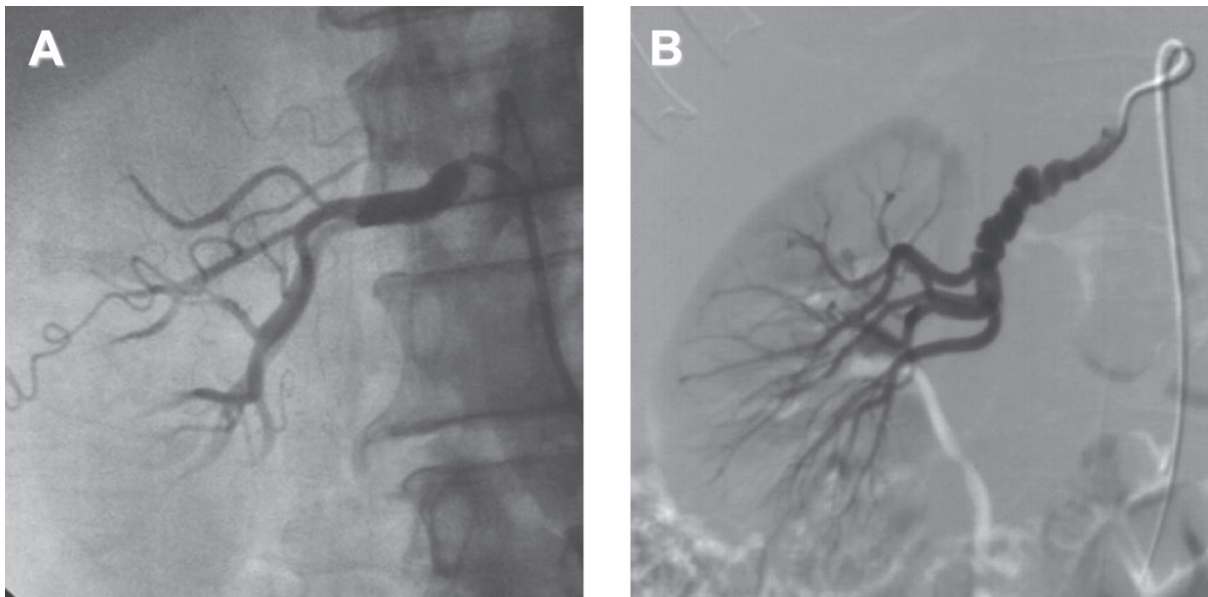
คำแนะนำจาก 2016 ACC/AHA guidelines(43) เป้าหมายการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย LEAD ที่เป็นเบาหวานคือ ต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอท และหากไม่เป็นเบาหวานต่ำกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท เนื่องจากความเสี่ยงของ LEAD สูงเทียบเท่ากับโรคเบาหวานดังนั้นเป้าหมายในการรักษาควรต่ำกว่า 130/80 มิลลิเมตรปรอทอย่างไรก็ตามยังไม่มีผลการศึกษารองรับ จากการศึกษา randomized (SPRINT trial)(44) เร็วๆนี้แนะนำให้ควบคุมความดันให้เป้าหมายต่ำกว่า 120/80 มิลลิเมตรปรอทในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจรวมถึงผู้ป่วยที่มี LEAD อย่างไรก็ตามการลดความดันลงถึง 110-120 มิลลิเมตรปรอทในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีข้อที่ควรระวัง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี CLI การลดความดันที่ต่ำเกินไปอาจทำให้การไหลเวียนเลือดที่ขาลดลง การนำออกซิเจนไปยังปลายเท้าลดต่ำลงและทำให้ผู้ป่วยมีอาการรุนแรงขึ้น สอดคล้องกับที่เคยมีการรายงานถึงความสัมพันธ์แบบ J-shape ระหว่างความดัน systolic และ cardiovascular events จากการศึกษาก่อนหน้านี้(45) ดังนั้นเป้าหมายการรักษาควรต้องพิจารณาตามสภาพร่างกายของผู้ป่วย รวมทั้งอาการและความรุนแรงของ LEAD ในผู้ป่วยแต่ละรายไป ในผู้ป่วยที่อายุมากและไม่แข็งแรง หรือมี orthostatic hypotension ควรหลีกเลี่ยงการควบคุมความดันที่มากเกินไป

สำหรับการเลือกใช้ยาลดความดันในผู้ป่วย LEAD ยังไม่มีหลักฐานการศึกษาใดๆ ที่จะยืนยันว่ายาลดความดันตัวใดตัวหนึ่งจะดีกว่ากันในการเพิ่มระยะทางการเดิน(46) ยากลุ่ม beta-blockers, calcium channel blockers, ACE-Is และ ARBs ทุกตัวสามารถใช้ได้อย่างเหมาะสมในการลดความดันโลหิตไม่ว่าจะใช้เดี่ยวหรือร่วมกันจากการศึกษา INVEST study ไม่มีความแตกต่างระหว่าง cardiovascular outcomes ระหว่าง verapamil ร่วมกับ trandolapril และ atenolol ร่วมกับ hydrochlorothiazide(47) ดังนั้นการพิจารณาว่าจะเลือกใช้ตัวไหนขึ้นกับโรคร่วมของผู้ป่วย สำหรับผู้ป่วยที่เป็น LEAD และมี CLI ร่วมด้วย จากการศึกษา The Heart Outcomes Prevention Trial (HOPE) และ the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) แสดงให้เห็นว่า ACE-Is และ ARBs สามารถลด cardiovascular events ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ(48,49) และจากผลการศึกษา ACE-Is หรือ ARBs ถูกแนะนำให้ใช้เป็นยาป้องกันทุติยภูมิ (secondary prevention) ในผู้ป่วย LEAD และจากการศึกษาวิเคราะห์ subgroup พบว่าการใช้ ACE-Is หรือ ARBs มีความสัมพันธ์กับการลด major adverse cardiovascular events (MACEs) และอัตราการเสียชีวิตโดยที่ไม่มีผลต่อ limb outcomes ที่สำคัญคือ ยากลุ่ม beta-blockers ไม่ได้ถูกห้ามใช้ในผู้ป่วย LEAD เพราะว่า ไม่ได้ทำให้ความสามารถในการเดินลดลงในผู้ป่วย LEAD ที่มีอาการเล็กน้อยหรือปานกลาง และจากการศึกษาแบบเฝ้าสังเกตพบว่าผู้ป่วยที่มี LEAD และมีกล้ามเนื้อหัวใจตายมาก่อน การให้ beta-blockers สามารถลดความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจได้ร้อยละ 53 ที่ 32 เดือนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม guidelines แนะนำว่าควรระวังการใช้ยากลุ่ม beta-blockers ในผู้ป่วยที่มี CLI(46)

ยากลุ่ม calcium channel blockers ได้ผลดีในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง มีการศึกษาบางการศึกษาพบว่ายากลุ่มนี้มีผลดีต่ออาการ LEAD แต่บางการศึกษาไม่พบว่าทำให้อาการดีขึ้น อย่างไรก็ตามการใช้ยากลุ่มนี้ไม่มีข้อห้ามในการใช้สำหรับผู้ป่วยกลุ่มนี้(50) ยากลุ่ม alpha receptor antagonists เช่น prazosin หรือ doxazosin มีการใช้อย่างแพร่หลายร่วมกับยาอื่นๆในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง พบว่ายากลุ่มนี้ดูจะไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่ออาการของ LEAD เช่นเดียวกับยากลุ่มขับปัสสาวะ ซึ่งมีผลเล็กน้อยมากและปลอดภัยในการใช้

โรคหลอดเลือดไต (Renal artery disease)

หลอดเลือดไตตีบพบร่วมได้บ่อยในผู้ป่วยที่มี PAD ส่วนใหญ่เกิดจาก atherosclerosis หรือที่เรียกว่า atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) ความชุกของ ARAS ในประชากรทั่วไปร้อยละ 5-10(46) ประมาณร้อยละ 20 จะมี bilateral disease หรือ single functioning kidney ความชุกของ ARAS จะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น ผู้ป่วยที่มีโรคเออร์ดำในช่องท้องหรือ PAD สูงถึงร้อยละ 14-42 และร้อยละ 11-23 ในผู้ป่วยมีโรคหลอดเลือดหัวใจ(51) สำหรับในประเทศไทยพบว่ามี ความชุกน้อยกว่า เคยมีการศึกษาในผู้ป่วยที่มานิदानหลอดเลือดหัวใจ พบว่ามี ความชุกของ ARAS เพียงแค่ร้อยละ 4.1(52) ในทางกลับกันผู้ป่วยที่มี ARAS มักมีความดันโลหิตสูงร้อยละ 34(51) สาเหตุอื่นๆของหลอดเลือดไตตีบ ได้แก่ Takayasu arteritis และ fibromuscular dysplasia หรือ FMD (ภาพที่ 7) สำหรับ FMD พบไม่บ่อยและมักพบในเพศหญิงอายุน้อย เป็นสาเหตุหนึ่งของความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยอายุน้อย ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยการขยายหลอดเลือดด้วยบอลลูน ความดันโลหิตมักกลับมาปกติถ้ารักษาเร็ว



ภาพที่ 7 ภาพ selective renal angiography. A. Atherosclerotic renal artery stenosis (ARAS) รอยตีบมักเป็นส่วนต้น (proximal). B, Fibromuscular dysplasia ลักษณะรอยตีบคล้ายลูกประคำ (bead-liked) มักเป็นส่วนตรงกลาง (mid)

ผู้ป่วยที่มี ARAS มักไม่มีอาการ อาการทางคลินิกที่ทำให้สงสัยโรคนี้คือ ความดันโลหิตสูงที่คุมได้ยาก (resistant hypertension) ฟังหน้าท้องได้เสียง bruit หรือฟังเสียง bruits ได้บนเส้นเลือดบริเวณอื่นๆ เช่น carotid และ femoral arteries มีการลดลงของค่าหน่วยการกรองไต (estimated GFR) มากกว่าร้อยละ 30 หลังได้ยา ACE-Is หรือ ARBs มีประวัติน้ำท่วมปอด (flash pulmonary edema) ไม่ทราบเหตุ มีประวัติของโรคหลอดเลือด atherosclerosis หรือมีความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายๆข้อ หรือสงสัย fibromuscular dysplasia ในกรณีผู้ป่วยหญิงที่เป็นความดันโลหิตสูงอายุน้อยกว่า 30 ปี

การตรวจวินิจฉัยได้แก่ Duplex ultrasound ดูการไหลเวียนหลอดเลือดที่ไต หรือตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า และที่ชัดเจนที่สุดคือ การสวนหลอดเลือดและฉีดสีหลอดเลือดไต (renal angiography) ARAS จะถูกวินิจฉัยเมื่อหลอดเลือดที่ไตตีบมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 60 หรือมีความแตกต่างของความดัน systolic มากกว่า 20 มิลลิเมตรปรอทผ่านบริเวณรอยตีบ

ยาลดความดันทุกตัว (ACEIs, ARBs, calcium channel blockers, beta-blockers และ diuretics) ได้ผลดีในการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วย ARAS และอาจจะช่วยชะลอการเสื่อมการทำงานของไต(46) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มี ARAS ตีบจะยังสามารถใช้ยากลุ่ม ACEIs หรือ ARBs ได้ จากการศึกษาแบบสังเกตการณ์ พบว่า ACEIs and ARBs มีประโยชน์ในการลดอัตราการเสียชีวิตและคุณภาพในผู้ป่วยที่มี ARAS อย่างไรก็ตามยานี้อาจลดแรงดันของหลอดเลือดที่หน่วยกรองไต (glomerular capillary hydrostatic pressure) และทำให้เกิดมีการลดลงของค่าหน่วยกรองไต (glomerular filtration rate) ชั่วคราวและมีการเพิ่มขึ้นของค่า serum creatinine ได้ ดังนั้นหากจะใช้ควรที่จะใช้ด้วยความระมัดระวังและติดตามอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี bilateral RAS หรือ รอยตีบที่ single functioning kidney ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องเฝ้าระวังเป็นพิเศษ ระดับเป้าหมายของการรักษาความดันโลหิตในผู้ป่วย ARAS ยังไม่ทราบแน่ชัด มีสมมุติฐานที่กล่าวว่าในผู้ป่วยที่มี ARAS ที่ตีบรุนแรง อาจต้องการ

ค่าความดันที่สูงกว่าปกติ เพื่อที่จะทำให้มีการไหลเวียนของเลือดผ่านรอยตีบไปยังเนื้อไตให้พอเพียง อย่างไรก็ตาม อัตราการเกิดไตวายอย่างรุนแรงในกรณีการรักษาด้วยการใช้ยาต่ำมาก และผู้เชี่ยวชาญไม่เห็นด้วยกับแนวคิดดังกล่าว(46) สิ่งสำคัญที่ควรจะต้องกล่าวถึงคือ ผลของการรักษาความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยที่มี ARAS โดยเฉพาะการใช้ ACE-Is หรือ ARBs ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีประวัติ LEAD มาก่อน เพราะมีโอกาสที่ผู้ป่วยจะมีหลอดเลือดที่ไตตีบด้วย และนำไปสู่การที่ความดันโลหิตลดลงอย่างรวดเร็ว และทำให้การทำงานของไตแย่ลง แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีการทำงานของไตกลับคืนมาปกติได้

สำหรับการขยายหลอดเลือดที่ไตด้วยการใส่ขดลวด (renal artery stenting) จากการศึกษารูปแบบ randomized (CORAL trial) พบว่าการขยายหลอดเลือดไตไม่มีผลต่อการควบคุมความดันโลหิต แม้จะมีหลักฐานว่าหัตถการนี้อาจช่วย preserve การทำงานของไต โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี bilateral disease หรือ single functioning kidney แต่หลายการศึกษารวมทั้ง meta-analysis รายงานว่าการขยายหลอดเลือดไตไม่ว่าจะใส่ขดลวด (stent) หรือไม่ใส่ขดลวด ไม่มีประโยชน์เหนือกว่าการรักษาด้วยการให้ยาลดความดันในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง(53,54) ทั้งนี้คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมว่าจะมีผู้ป่วยกลุ่มไหนที่อาจจะได้ประโยชน์จากการขยายหลอดเลือดที่ไต

โรคหลอดเลือดคาโรติด (Carotid artery disease)

ผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลายมีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ซึ่งเป็นหนึ่งในสาเหตุของการเสียชีวิตที่สำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ร้อยละ 10-15 ของ ischemic stroke เกิดจากหลอดเลือดคาโรติดตีบ (carotid artery stenosis หรือ CAS, ภาพที่ 8)(46) กลไกเกิดจากการตีบแคบของหลอดเลือดคาโรติดจากพยาธิสภาพ atherosclerosis ของ internal carotid artery ทำให้มีการไหลเวียนเลือดไปยังสมองลดลง (cerebral hypoperfusion) และอาจเกิดจาก distal embolization ของ thrombus สำหรับความชุกของ CAS ในคนไทยมีรายงานร้อยละ 9.2-10.9(55,56) จากรายงานต่างประเทศพบว่าผู้ป่วยที่มี LEAD จะมีความชุกของ cerebral infarction และ carotid stenosis มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มี LEAD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นผู้ป่วยที่เป็น LEAD ควรจะตรวจคัดกรองหา CAS ด้วย(57)

อาการนำของ CAS คือ อาการของหลอดเลือดสมองตีบชั่วคราว (transient ischemic attack หรือ TIA) หรือถาวร (stroke) ได้แก่ อาการชาอ่อนแรงแขนขา พูดไม่ชัด ปากเบี้ยว หรือตามองไม่เห็นชั่วคราว (amaurosis fugax) ตรวจร่างกายฟังได้ยินเสียง carotid bruit บริเวณลำคอ การตรวจยืนยันการวินิจฉัยได้แก่ การตรวจ Duplex carotid ultrasound เอกซเรย์คอมพิวเตอร์หรือคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า เป็นต้น ทั้งนี้ผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีอาการแม้ว่าจะมี CAS ตีบรุนแรงหรืออุดตันเรื้อรัง เนื่องจากผู้ป่วยมีหลอดเลือด collateral ในสมองผ่านเส้นเลือด circle of willis หรือจาก posterior circulation

จาก 2017 ESC guidelines(46) การรักษานอกจากการรับประทานยาต้านเกล็ดเลือด ยาลดไขมัน statins และควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ แบบเดียวกับหลอดเลือดส่วนปลายบริเวณอื่นๆ แล้ว หากผู้ป่วยมีอาการ (symptomatic CAS) และมีหลอดเลือดตีบมาร้อยละ 50-99 การรักษาได้แก่ การผ่าตัดเอาก้อนไขมันออก (endarterectomy) หรือขยายหลอดเลือดและใส่ขดลวด (carotid stent) จะช่วยป้องกันการเกิด stroke ชั่วดีกว่าการรับประทานยา สำหรับผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการ (asymptomatic CAS) แนะนำให้รับประทานยาก่อน และอาจ



ภาพที่ 8 ภาพ carotid angiography แสดงมีรอยตีบอุดตันที่บริเวณส่วนต้นของ internal carotid artery

จะพิจารณาทำการผ่าตัดหรือใส่ขดลวดหากมีอาการตีบมากกว่าร้อยละ 60-99 ร่วมกับมีลักษณะทางคลินิกหรือผลตรวจทางภาพเอกซเรย์ที่จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด stroke ในอนาคต เช่น มีอาการ contralateral TIA/stroke หรือผลตรวจเอกซเรย์คอมพิวเตอร์สมองพบมี ipsilateral silent infarction หรือตรวจอัลตราซาวด์คาโรติดพบมีการตีบมากขึ้นมากกว่าร้อยละ 20, มี spontaneous embolization จากการตรวจ transcranial Doppler (HITS), มีการลดลงของ cerebral vascular reserve, มีตะกรันไขมันขนาดใหญ่ (large hypoechoic plaque) หรือตรวจคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าพบมี intraplaque hemorrhage หรือมี lipid-rich necrotic core เป็นต้น ทั้งนี้ความเสี่ยงในการรักษาที่จะเกิด perioperative stroke ควรน้อยกว่าร้อยละ 6 ในผู้ป่วย symptomatic CAS และน้อยกว่าร้อยละ 3 ในผู้ป่วย asymptomatic ซึ่งเป็นอัตราการเกิด stroke ตามการดำเนินของโรคหากไม่ผ่าตัดหรือขยายหลอดเลือด

การรักษาโดยรับประทานยาลดความดันมีความสำคัญในผู้ป่วย CAS เช่นเดียวกับการรักษาโรคหลอดเลือดส่วนปลายอื่นๆ แต่ว่าหลอดเลือดสมองมีความสลับซับซ้อนมากกว่าหลอดเลือดส่วนอื่นๆ เนื่องจากมีกลไก autoregulation และ intracranial collateral ทำให้ป้องกันอาการขาดเลือดของสมอง (cerebral hypoperfusion) ที่สำคัญผลของ hemodynamic effects จากการตีบของ extracranial CAS บริเวณลำคอ จะส่งผลต่อการไหลเวียนเลือดของหลอดเลือดในสมองอย่างไรยังไม่มีที่ทราบชัดเจน จากการศึกษาในคนญี่ปุ่นพบว่า ในผู้ป่วยที่มี impaired cerebral perfusion จากการตรวจ PET-CT scan พบว่าความเสี่ยงของการเกิด stroke จะสูงขึ้นถ้าลดความดัน systolic ลงต่ำกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท(58) เนื่องจากทำให้เนื้อสมองขาดเลือดมากยิ่งขึ้น ในขณะที่ถ้าหากผู้ป่วยมี cerebral perfusion ที่เพียงพอความเสี่ยงอาจลดลงถ้าสามารถลดความดันลงได้ สำหรับในผู้ป่วยที่มี symptomatic bilateral CAS (ตีบมากกว่าร้อยละ 70) ความเสี่ยงของการเกิด stroke

จะสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อความดัน systolic ลดต่ำกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท แต่ไม่มีความเสี่ยงสูงขึ้นในกรณีที่มี unilateral CAS จากผลการศึกษาดังกล่าว the Japanese Society of Hypertension guidelines(59) แนะนำให้ลดความดันให้ต่ำกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท แต่หลีกเลี่ยงการลดความดันลงมาก ๆ ในผู้ป่วยที่มี bilateral CAS ที่ตีบมากๆ หรือมีหลอดเลือด cerebral ส่วนต้นในสมองอุดตัน โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยมีอาการที่บ่งบอกว่ามีการไหลเวียนเลือดในสมองไม่เพียงพอระหว่างรักษาเช่น มึนงง เวียนศีรษะ หน้ามืด อ่อนแรง หรือมีอาการทางสมอง แนะนำให้มีการลดขนาดยา หรือเปลี่ยนยาลดความดัน การรักษาตามแนวทางนี้สอดคล้องกับ 2011 AHA guidelines และ 2017 ESC guidelines ที่แนะนำให้รักษาด้วยยาลดความดันและควบคุมให้ความดันต่ำกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท ทั้งนี้ประโยชน์ของยาลดความดันในกรณีที่มีอาการ (symptomatic CAS) ไม่แสดงชัดเจน ดังนั้นอาจไม่จำเป็นต้องควบคุมอย่างเข้มงวดในผู้ป่วยกลุ่มนี้ เพราะการลดความดันมากไปอาจทำให้เกิดสมองขาดเลือดมากขึ้น โดยเฉพาะหากผู้ป่วยยังไม่ได้รับการเปิดขยายหลอดเลือด (revascularization)

สำหรับกลุ่มยาที่จะใช้ลดความดันโลหิตในผู้ป่วย CAS ควรใช้ ACE-Is หรือ ARBs เป็นยาตัวแรกเนื่องจากมีการรายงานว่ามีประสิทธิภาพผลในการชะลอ plaque progression(22) นอกจากนี้จากการศึกษาใช้ perindopril ในการศึกษา the Perindopril protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) trial(60) พบว่าสามารถป้องกันการเกิด stroke ซ้ำได้ สำหรับยาในกลุ่ม beta-blockers พบว่ามีผลน้อยกว่ายาอื่น ๆ ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้ง stroke และภาวะไตวาย ในขณะที่ยาในกลุ่ม calcium-channels blockers มีรายงานว่าดีกว่ายาอื่น ๆ ในการป้องกัน stroke แต่ไม่ดีในการป้องกันภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure)

สรุป

โรคความดันโลหิตสูงเป็นหนึ่งในปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดแดงใหญ่ เช่น โรคหลอดเลือดเอออร์ตาและโรคหลอดเลือดส่วนปลาย ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่ค่อยมีอาการในระยะแรกๆ และหากไม่ได้รับการวินิจฉัย อาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตหรือเกิดภาวะทุพพลภาพได้ การตรวจคัดกรองในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงมีความสำคัญอย่างมาก ร่วมไปกับการติดตามอาการและเฝ้าระวัง ตลอดจนการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ได้แก่ หยุดสูบบุหรี่ การรับประทานยาด้านเกล็ดเลือด ยาลดไขมัน statins และควบคุมปัจจัยเสี่ยงโดยเฉพาะการคุมความดันที่เหมาะสม จะช่วยป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ยาในกลุ่ม ACE-Is และ ARB เป็นยาที่แนะนำให้ใช้ในโรคหลอดเลือดส่วนปลาย ในขณะที่ยาในกลุ่ม beta-blockers จะเป็นยาตัวแรกที่ควรใช้ในผู้ป่วยหลอดเลือดเอออร์ตา

References

1. Makin A, Lip GYH, Silverman S, Beevers DG. Peripheral vascular disease and hypertension: A forgotten association? J Hum Hypertens. 2001;15(7):447–54.
2. Williams IM, Hughes ODM, Townsend E, Winter RK, Lewis MH. Prevalence of abdominal aortic aneurysm in a hypertensive population. Ann R Coll Surg Engl. 1996;78(6):501–4.
3. Li JZ, Eagle KA, Vaishnava P. Hypertensive and Acute Aortic Syndromes. Cardiol Clin. 2013;31(4):493–501.
4. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, Feigelson HS, Klauber MR, McCann TJ, et al. Mortality over a Period of 10 Years in Patients with Peripheral Arterial Disease. N Engl J Med. 1992;
5. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. Hypertension. 2020;75(6):1334–57.

6. MacSweeney ST, Powell JT, Greenhalgh RM. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysm. *Br J Surg* [Internet]. 1994 Jul;81(7):935–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7922083>
7. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (Lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *Circulation*. 2006;113(11):e463–654.
8. Boonruangsri P, Suwannapong B, Rattanasuwan S, Iamsaard S. Aneurysm, Tortuosity and Kinking of Abdominal Aorta and Iliac Arteries in Thai Cadavers. *Int J Morphol*. 2015;33(1):73–6.
9. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, et al. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. *Arch Intern Med*. 2000;
10. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD. Abdominal aortic aneurysm. *Lancet*. 2005.
11. Katz DJ, Stanley JC, Zelenock GB. Gender differences in abdominal aortic aneurysm prevalence, treatment, and outcome. *J Vasc Surg* [Internet]. 1997 Mar;25(3):561–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9081139>
12. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Di Bartolomeo R, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Eur Heart J*. 2014;35(41):2873–926.
13. Anderson JL, Halperin JL, Albert N, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, et al. Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(14):1555–70.
14. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, Greenland P, Lackland DT, Levy D, O’Donnell CJ, Robinson JG, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Sorlie P, Stone NJ, Wilson PW, Jordan HS, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, TGAC of CHATF on PG. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 PART A):2886.
15. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. The UK Small Aneurysm Trial Participants. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1998 Nov 21;352(9141):1649–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9853436>
16. Powell JT, Brown LC, Forbes JF, Fowkes FGR, Greenhalgh RM, Ruckley C V, et al. Final 12-year follow-up of surgery versus surveillance in the UK Small Aneurysm Trial. *Br J Surg* [Internet]. 2007 Jun;94(6):702–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17514693>
17. Lederle FA, Wilson SE, Johnson GR, Reinke DB, Littooy FN, Acher CW, et al. Immediate repair compared with surveillance of small abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* [Internet]. 2002 May 9;346(19):1437–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12000813>
18. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Dec 9;341(24):1789–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588963>
19. Guessous I, Periard D, Lorenzetti D, Cornuz J, Ghali WA. The efficacy of pharmacotherapy for decreasing the expansion rate of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2008 Mar 26;3(3):e1895. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18365027>

20. Rughani G, Robertson L, Clarke M. Medical treatment for small abdominal aortic aneurysms. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2012 Sep 12;(9):CD009536. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972146>
21. Mason RH, Ruegg G, Perkins J, Hardinge M, Amann-vesti B, Senn O, et al. Obstructive Sleep Apnea in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms Highly Prevalent and Associated with Aneurysm Expansion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(14):668–74.
22. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
23. Dudzinski DM, Isselbacher EM. Diagnosis and Management of Thoracic Aortic Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2015;17(12):1–6.
24. Isselbacher EM. Thoracic and abdominal aortic aneurysms. *Circulation*. 2005;111(6):816–28.
25. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(14).
26. Mokashi SA, Svensson LG. Guidelines for the management of thoracic aortic disease in 2017. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(1):59–65.
27. Danyi P, Elefteriades JA, Jovin IS. Medical therapy of thoracic aortic aneurysms: Are we there yet? *Circulation*. 2011;124(13):1469–76.
28. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, Spittell PC, Rowland CM, Ilstrup DM ML 3rd. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(2):176–80.
29. Olsson C, Thelin S, Ståhle E, Ekbom A, Granath F. Thoracic aortic aneurysm and dissection: increasing prevalence and improved outcomes reported in a nationwide population-based study of more than 14,000 cases from 1987 to 2002. *Circulation* [Internet]. 2006 Dec 12;114(24):2611–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17145990>
30. Tsai TT, Trimarchi S, Nienaber CA. Acute Aortic Dissection: Perspectives from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;37(2):149–59.
31. Chan KK, Rabkin SW. Increasing prevalence of hypertension among patients with thoracic aorta dissection: Trends over eight decades-A structured meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2014;27(7):907–17.
32. Neri E, Toscano T, Papalia U, Frati G, Massetti M, Capannini G, et al. Proximal aortic dissection with coronary malperfusion: Presentation, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;121(3):552–60.
33. Patel RS, Nguyen S, Lee MT, Price MD, Krause H, Truong VTT, et al. Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Midaortic Syndrome. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2020;66(January):318–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.12.039>
34. Luu HY, Pulcrano ME, Hua HT. Surgical management of middle aortic syndrome in an adult. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* [Internet]. 2020;6(1):38–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2019.10.008>

35. Yang XM, Sun K, Zhang WL, Wu HY, Zhang HM, Hui RT. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the patients with hypertension among Han Chinese. *J Vasc Surg.* 2007;46(2):296–302.
36. Farkas K, Járai Z, Kolossváry E, Ludányi A, Clement DL, Kiss I. High prevalence of peripheral arterial disease in hypertensive patients: The Evaluation of Ankle-Brachial Index in Hungarian Hypertensives screening program. *J Hypertens.* 2012;30(8):1526–32.
37. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res.* 2015;116(9):1509–26.
38. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2000. *Circulation.* 2004;110(6):738–43.
39. Sritara P, Sritara C, Woodward M, Wangsuphachart S, Barzi F, Hengprasith B, et al. Prevalence and risk factors of peripheral arterial disease in a selected Thai population. *Angiology* [Internet]. 58(5):572–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024940>
40. Arworn S, Kosachunhanun N, Sony K, Inpankaew N, Sritara P, Phrommintikul A, et al. Underrecognition and undertreatment for peripheral arterial disease in diabetic patients in Thailand. *J Med Assoc Thail.* 2017;100(2):142–8.
41. Nissaisorakarn V, Ingsathit A, Thanak P, Kittiyakara C, Sumethkul V, Kantachuvesiri S, et al. Prevalence and risk factors of peripheral arterial disease among Thai dialysis patients. *J Med Assoc Thail.* 2017;100(2):133–41.
42. Clement DL, De Buyzere ML, Duprez DA. Hypertension in peripheral arterial disease. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2004;10(29):3615–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15579058>
43. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(11):1465–508.
44. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2103–16.
45. Fudim M, Jones WS. New curveball for hypertension guidelines? Blood pressure targets in peripheral artery disease. *Circulation.* 2018;138(17):1815–8.
46. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018;39(9):763–816.
47. Bavry AA, Anderson RD, Gong Y, Denardo SJ, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, et al. Outcomes Among hypertensive patients with concomitant peripheral and coronary artery disease: findings from the INternational VErampil-SR/Trandolapril Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)* [Internet]. 2010 Jan;55(1):48–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19996066>
48. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* [Internet]. 2000;342(3):145–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10639539>
49. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 Apr 10;358(15):1547–59. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18378520>

50. De Buyzere ML, Clement DL. Management of Hypertension in Peripheral Arterial Disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2008;50(4):238–63.
51. Zoccali C, Mallamaci F, Finocchiaro P. Atherosclerotic renal artery stenosis: Epidemiology, cardiovascular outcomes, and clinical prediction rules. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(SUPPL. 3):179–83.
52. Piyayotai D, Hutayanon P, Buakhamsri A. Prevalence Study of Renal Artery Stenosis and Peripheral Artery Disease in High Atherosclerotic Risk Patients. 2010;(July 2020).
53. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, Jamerson K, Henrich W, Reid DM, et al. Stenting and Medical Therapy for Atherosclerotic Renal-Artery Stenosis. *N Engl J Med*. 2014;370(1):13–22.
54. Zhu Y, Ren J, Ma X, Chen M 2, Zhou Y, Jin M LZ. Percutaneous Revascularization for Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Vasc Surg*. 2015;29(7):1457–67.
55. Dharmasaroja PA IK. Risk factors for carotid stenosis in Thai patients with ischemic stroke/TIA. *Angiology*. 2010;61(8):789–92.
56. Dharmasaroja P. Prevalence of extracranial carotid stenosis in Thai ischemic stroke/TIA patients. *J Neurol Sci [Internet]*. 2008 Jun 15;269(1–2):92–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18255099>
57. Araki Y, Kumakura H, Kanai H, Kasama S, Sumino H, Ichikawa A, et al. Prevalence and risk factors for cerebral infarction and carotid artery stenosis in peripheral arterial disease. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):473–7.
58. K S. Hypertension management for secondary prevention of stroke. *J Hypertens*. 2016;34:e183.
59. Shimamoto K, Ando K, Fujita T, Hasebe N, Higaki J, Horiuchi M, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2014). *Hypertens Res [Internet]*. 2014 Apr;37(4):253–390. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24705419>
60. Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, et al. Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure-Lowering Regimen on the Risk of Recurrent Stroke According to Stroke Subtype and Medical History: The PROGRESS Trial. *Stroke*. 2004;35(1):116–21.

บทที่ 49

ภาวะความดันโลหิตสูง รุนแรงวิกฤต (HYPERTENSIVE CRISIS)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์ ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย

1. บทนำ
2. ประเภทของ Hypertensive crisis
3. ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ hypertensive emergency
- 4.พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ hypertensive emergency
5. อาการและอาการแสดง
6. การประเมินผู้ป่วยทางคลินิก
7. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย
8. บทสรุป

1. บทนำ

ภาวะความดันโลหิตสูงรุนแรงวิกฤต (hypertensive crisis) เป็นภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ ความดันโลหิต อย่างรุนแรง ซึ่งถือว่าเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ โดยทั่วไปจะพบว่าค่าความ ดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure) ของผู้ป่วยมักสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 220 มิลลิเมตรปรอท และ/หรือ ค่าความดันโลหิต ขณะหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure) สูงมากกว่าหรือเท่ากับ 120 มิลลิเมตรปรอท ^[1, 2] อย่างไรก็ตาม ค่าความดันโลหิตที่กำหนดขึ้นมา เพื่อใช้วินิจฉัยภาวะ hypertensive crisis ในแต่ละการศึกษาอาจมีค่าแตกต่างกันได้ เช่น บางการ ศึกษาได้มีการกำหนดนิยามโดยใช้ค่าความดันโลหิตขณะที่หัวใจคลายตัวมากกว่า 110 ถึง 130 มิลลิเมตรปรอท ^[1-3] เป็นต้น

2. ประเภทของ Hypertensive crisis

ในทางปฏิบัติจะแบ่งผู้ป่วยที่มีภาวะ hypertensive crisis ออกได้เป็น 2 ประเภทขึ้นกับว่ามี การสูญเสีย การทำงานของอวัยวะที่สำคัญดังกล่าวหรือไม่ ^[4] ได้แก่

2.1. ภาวะความดันโลหิตสูงรุนแรงฉุกเฉิน (Hypertensive emergency)

เป็นภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตอย่างรุนแรง และร่วมกับมีการสูญเสียการทำงานของอวัยวะ ที่สำคัญต่าง ๆ ดังนั้นจำเป็นที่จะต้องลดความดันโลหิตที่ขึ้นสูงอย่างทันที เพื่อป้องกันการ สูญเสียการทำงานของ อวัยวะที่สำคัญดังกล่าว โดยทั่วไปนั้นการรักษาในระยะแรกจะเป็นการบริหาร ยาลดความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำเป็นหลัก เพื่อทำให้ความดันโลหิตลดต่ำลงสู่ระดับที่ปลอดภัย ภายในเวลาที่รวดเร็ว ซึ่งไม่จำเป็นที่จะต้องลด จนเป็นความดันโลหิตที่ปกติ ^[5] ภาวะ hypertensive emergency นั้นสามารถเกิดขึ้นได้ในหลายภาวะ ดังแสดง ในตารางที่ 1 ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตสูง ชนิด accelerated-malignant hypertension ความผิดปกติทางสมอง (cerebrovascular causes) ได้แก่ hypertensive encephalopathy หรือ intracerebral hemorrhage เป็นต้น ความผิดปกติทาง หัวใจได้แก่ acute aortic dissection เป็นต้น ความผิดปกติทางไตได้แก่ acute glomerulonephritis หรือ renal crises จาก collagen vascular diseases ต่าง ๆ เป็นต้น ภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของ catecholamine ได้แก่ pheochromocytoma crisis หรือการใช้ยาสารเสพติดโคเคน เป็นต้น ภาวะ eclampsia ภาวะความดันโลหิตสูงภายหลังการผ่าตัด หรือใน ภาวะ severe body burns

นอกจากนี้ในภาวะ hypertensive emergency ยังมีภาวะเฉพาะที่เรียกว่า accerelated-malignant hypertension ซึ่งเป็นภาวะที่มักจะตรวจพบความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว มากกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท ร่วมกับมีพยาธิสภาพของจอประสาทตาที่เกิดขึ้นเนื่องจากความดันโลหิตที่สูง อย่างมากจนเกิด papilledema ร่วมกับมี cotton-wool หรือ soft exudates และ striate หรือ flamed-shaped hemorrhages (grade 4 Keith-Wagener-Barker retinopathy)

ตารางที่ 1 ภาวะที่สามารถพบร่วมในผู้ป่วย hypertensive emergency ที่มีระดับของ ความดันโลหิตแรกรับ สูงมาก

Accelerated-malignant hypertension with papilledema
Cerebrovascular
Hypertensive encephalopathy
Intracerebral hemorrhage
Subarachnoid hemorrhage
Head trauma
Cardiac
Acute aortic dissection
Acute left ventricular failure with pulmonary edema
Acute coronary syndrome
Renal
Rapidly progressive renal injury (systemic vasculitis, including scleroderma crisis)
Eclampsia
Excess circulating catecholamines
Pheochromocytoma crisis
Tyramine interaction with monoamine oxidase (MAO)-inhibitors
Overdose with sympathomimetic drugs (lysergic acid diethylamide (LSD), cocaine, or phenylpropanolamines)
Autonomic hyperreflexia after spinal cord injury

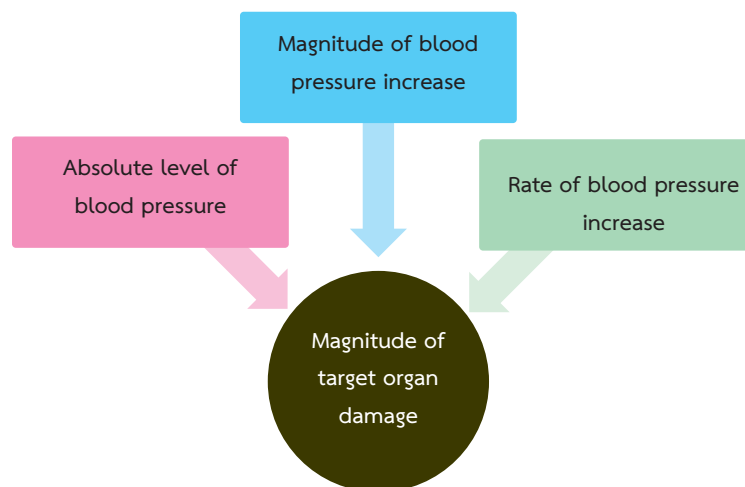
2.2 ภาวะความดันโลหิตสูงรุนแรงเร่งด่วน (Hypertensive urgency)

เป็นภาวะที่มีการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตอย่างรุนแรง โดยจะมีค่าความดันโลหิตขณะหัวใจ ปีบตัวสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 220 มิลลิเมตรปรอท หรือมีระดับค่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว สูงอย่างน้อย 120 มิลลิเมตรปรอท แต่ยังไม่พบว่าการสูญเสียการทำงานของอวัยวะที่สำคัญดังกล่าว ดังนั้นจึงยังไม่จำเป็นที่จะต้องลดความดันโลหิตลงอย่างทันที สามารถค่อยๆลดความดันโลหิตลงใน เวลาหลายชั่วโมงถึงวัน โดยทั่วไปจะใช้การบริหารยาลดความดันโลหิตทางปากเป็นหลัก^[6]

หลักสำคัญในการดูแลผู้ป่วยภาวะ hypertensive crisis คือ ต้องแยกว่าผู้ป่วยมีการสูญเสีย การทำงานของอวัยวะที่สำคัญที่เกิดจากความดันโลหิตที่สูงมากหรือไม่ ได้แก่ สมอง หัวใจ ตา หรือไต ทั้งนี้ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตขึ้นสูงในระดับเท่า ๆ กัน ก็ไม่จำเป็นต้องเกิดผลกระทบต่ออวัยวะสำคัญ (target organ damage) เท่า ๆ กันเสมอไป โดยมีปัจจัยหลายอย่างเกี่ยวข้องดังแสดงในรูปที่ 2 ได้แก่

1. ค่าความดันโลหิต (absolute level of blood pressure)
2. อัตราการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต (rate of blood pressure increase)
3. ความแตกต่างของความดันโลหิตที่ขึ้นสูงจากเดิม (magnitude of blood pressure increase)

จากการศึกษาพบว่าอัตราการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตนั้น มีความสำคัญมากกว่าระดับของความดันโลหิต ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงเรื้อรังอยู่ก่อน อวัยวะร่างกายระบบต่าง ๆ จะสามารถทนต่อระดับของความดันโลหิตที่เพิ่มสูงได้ดีกว่าในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตเดิมไม่ได้สูงมาก และในทางกลับกันผู้ป่วยที่ไม่เคยมีประวัติโรคความดันโลหิตสูงมาก่อนหน้าแต่เกิดมีค่าความดันโลหิต สูงขึ้นอย่างเฉียบพลันไม่ว่าจะด้วยสาเหตุใดก็ตาม จนค่าถึงเกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะ hypertensive crisis ก็อาจจะมีระดับของความดันโลหิตที่สูงไม่ถึง 220/120 มิลลิเมตรปรอท แต่สามารถเกิด target organ damage ได้



รูปที่ 2 แสดงปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับระดับความดันโลหิตสูงที่มีผลต่อการเกิดผลกระทบต่อ อวัยวะ สำคัญของร่างกาย (target organ damage) ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงเข้าได้กับภาวะ hypertensive crisis

3. ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดภาวะ hypertensive emergency

พบว่าผู้ป่วยที่มาด้วยภาวะ hypertensive emergency ส่วนใหญ่มักจะเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะ ความดันโลหิตสูงที่เรื้อรังมาอยู่ก่อน โดยที่ผู้ป่วยเหล่านั้นไม่ได้รับการควบคุมความดันโลหิตที่ดีอย่าง เพียงพอ ไม่ว่าจะเป็นด้วยการทานยาลดความดันโลหิต หรือจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมในการ ดำเนินชีวิตต่าง ๆ สำหรับในผู้ป่วย accelerated-malignant hypertension นั้นพบว่ามีปัจจัยเสี่ยง ที่สัมพันธ์กับภาวะนี้ ได้แก่ ระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยครั้งแรก ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ที่ขาดการกินยาลดความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอและผู้ป่วยที่มีเศรษฐกิจฐานะที่ไม่ดี ที่น่าสนใจก็คือใน ช่วงระยะเวลา 1 ปีก่อนที่ผู้ป่วยจะเกิดภาวะ accelerated-malignant hypertension พบว่าผู้ป่วยจะมีปัญหาการนอนไม่เพียงพอ การทำงานหนักและปัญหาทางจิตใจมาเป็นระยะเวลานาน^[4] และยังมีการศึกษาผู้ป่วยโดยการใช้ 24-hour ambulatory blood pressure monitoring พบว่าในระยะยาว ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตทั้งขณะหัวใจบีบตัวและขณะหัวใจคลายตัว สามารถที่จะช่วยพยากรณ์ถึง ความเสี่ยงในการเกิดภาวะ hypertensive emergency ของผู้ป่วยรายนั้น ๆ ได้ดี^[5, 7]

4. พยาธิสรีรวิทยาของภาวะ hypertensive emergency

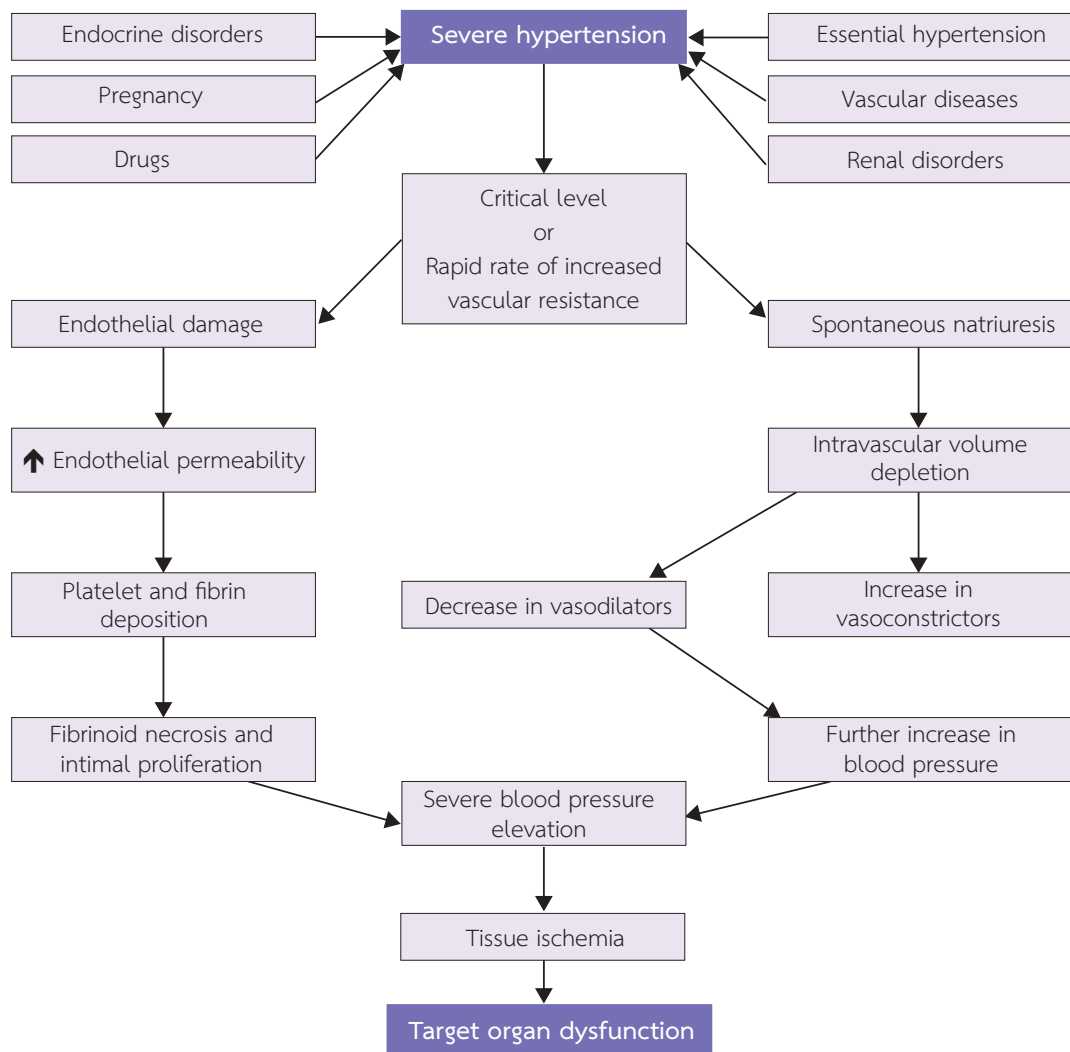
การเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาในร่างกายที่สำคัญเมื่อมีการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต ในระดับที่สูงรุนแรงมาก ๆ ได้แก่ (ดังรูปที่ 3)

1. การเกิดภาวะ endothelial damage

โดยพบว่าจะมีการกระตุ้นให้เกิดการเกาะกันของ platelet และ fibrin ที่ผนังหลอดเลือด เลือด ซึ่งต่อมาในระยะยาวจะนำไปสู่การเกิดการหนาตัวของหลอดเลือด เกิด intimal proliferation และเกิด fibrinoid necrosis ของผนังหลอดเลือดนำไปสู่การเพิ่มของ ความต้านทานในระบบหลอดเลือดและยังทำให้ความดันโลหิตสูงมากขึ้นไปอีก

2. การเกิดภาวะ spontaneous natriureis

โดยจะส่งผลให้มีการลดลงของ intravascular volume ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดภาวะ vasoconstriction ตามมา ส่งผลให้ความดันโลหิตยิ่งสูงขึ้นไปอีกเช่นกัน



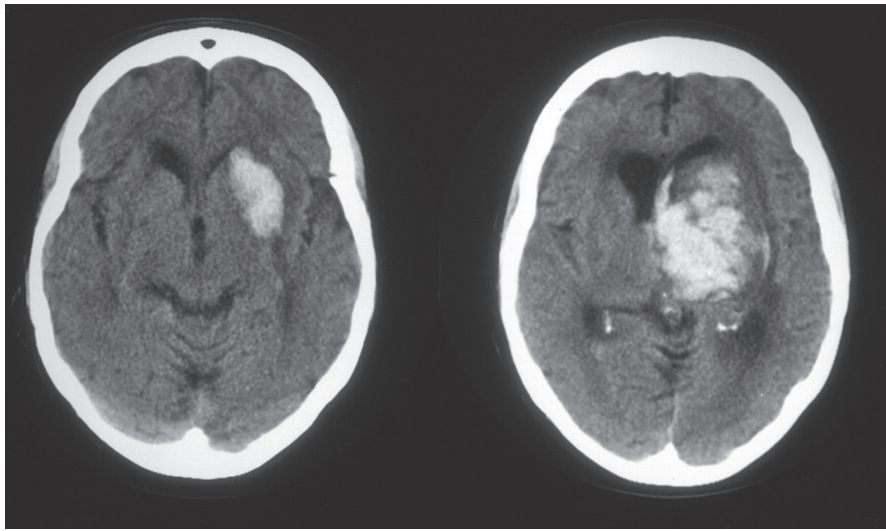
รูปที่ 3 แสดงพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะ hypertensive emergency ที่มีผลต่อการเกิด ผลกระทบกับอวัยวะร่างกายระบบต่าง ๆ ^[8, 9]

5. อาการและอาการแสดง

ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypertensive emergency สามารถมีอาการและอาการแสดงได้หลายอย่าง (ตารางที่ 2) ได้แก่ ค่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวขึ้นสูงมากกว่าหรือเท่ากับ 220 มิลลิเมตรปรอท และ/หรือระดับค่าความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวมากกว่าหรือเท่ากับ 120 มิลลิเมตรปรอท ร่วมกับ อาจพบความผิดปกติรุนแรงที่บริเวณเรตินา ได้แก่ hemorrhages, exudates หรือ papilledema ความผิดปกติที่สมอง ได้แก่ อาจมีอาการปวดศีรษะซึ่งพบได้บ่อยที่สุด โดยมักเป็นที่บริเวณ occipital และอาการมักจะรุนแรงช่วงเวลาดื่นนอนตอนเช้า สับสน ชี้นลง สูญเสียการมองเห็น focal deficit ชักและหมดสติ (coma) ความผิดปกติที่ไต (malignant nephrosclerosis) ซึ่งเกิดภาวะ oliguria, azotemia, hematuria, proteinuria และไตวายเฉียบพลันตามมาได้ ความผิดปกติที่ทางเดินอาหาร พบว่าผู้ป่วยจะเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ความผิดปกติทางหัวใจที่พบได้แก่หัวใจห้องล่างซ้ายโต หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ หัวใจส่วนความผิดปกติทางเลือดที่อาจตรวจพบได้ ได้แก่มีการเพิ่มขึ้นของระดับ erythrocyte sedimentation rate (ESR), มีภาวะ microangiopathic hemolytic anemia (MAHA) หรือมีระดับเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

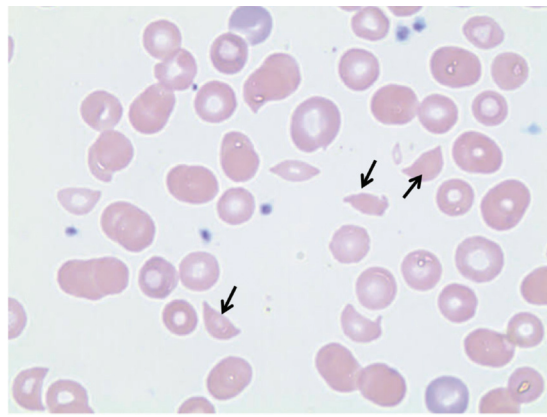
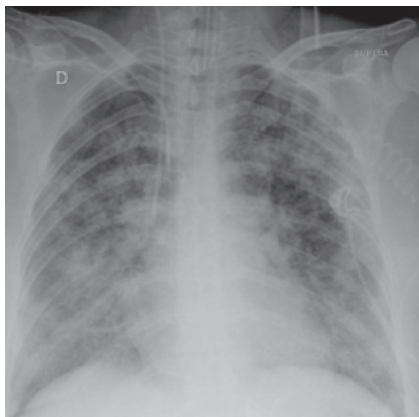
ตารางที่ 2 แสดงอาการและอาการแสดงรวมทั้งความผิดปกติที่อาจตรวจพบในผู้ป่วยภาวะ hypertensive emergency^[10]

อาการแสดงและความผิดปกติที่ตรวจพบ	ร้อยละ
ปวดศีรษะ	63
ความผิดปกติในการมองเห็น	59
คลื่นไส้, อาเจียน, มวนแน่นท้อง	49
อาการของภาวะหัวใจล้มเหลว	30
อาการทางระบบประสาท เช่น ระดับความรู้สึกตัวลดลง สับสน ชักเกร็ง	17
กล้ามเนื้อหัวใจห้องซ้ายล่างหนาตัว	86
ภาวะไตทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง	46
ภาวะไตทำงานบกพร่องรุนแรง	33
ภาวะ microangiopathic hemolytic anemia	28



รูปที่ 4

แสดงภาพจากการตรวจ computed tomography ของสมองในผู้ป่วยชายวัย 68 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยที่มีความดันโลหิตสูงที่ต่อการรักษา ครั้งนี้มาด้วยอาการปวดศีรษะเฉียบพลัน ร่วมกับอ่อนแรงข้างขวา จากภาวะ acute intracerebral hemorrhage ร่วมกับความดันโลหิตเรกซ์ 218/134 มิลลิเมตรปรอทเข้าได้กับภาวะ hypertensive emergency (รูปซ้ายมือแสดงภาพจากการตรวจ computed tomography แรกเริ่มจะเห็นว่ามีเลือดออกที่บริเวณ putamen ด้านฝั่งซ้าย ทำให้มีอาการอ่อนแรงของแขนขาซีกขวา ส่วนรูปขวามือแสดงภาพที่ได้จากการสแกนอีก 3 วันต่อมา เนื่องจากผู้ป่วยมีอาการซึมลง จะเห็นได้ว่าก้อนเลือดมีขนาดใหญ่ขึ้นชัดเจน บ่งบอกถึงเลือดที่ออกในสมองมีปริมาณมากขึ้น (ที่มา: ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย)



รูปที่ 5

รูปบน แสดงภาพถ่ายรังสีทรวงอกของผู้ป่วยชายอายุ 64 ปี เดิมมีภาวะไตวายเรื้อรัง ครั้งนี้มาห้องฉุกเฉินด้วยอาการเหนื่อยเป็นมากขึ้นเฉียบพลัน จากภาวะ acute pulmonary edema จนต้องได้รับการใส่ท่อช่วยหายใจร่วมกับแรกรับพบว่ามีความดันโลหิตสูง 245/135 มิลลิเมตรปรอท รูปล่าง แสดงเสมียร์เลือดของคนไข้รายเดียวกันที่ตรวจพบภาวะแทรกซ้อนจากการมีความดันโลหิตที่สูงรุนแรง คือ microangiopathic hemolytic anemia โดยลูกศรแสดง schistocytes ที่บ่งบอกถึงว่ามีการแตกออกของเม็ดเลือดแดงจากการที่แรงดันเลือดสูงมากจนทำให้เม็ดเลือดแดงไป กระแทกกับผนังหลอดเลือด ซึ่งทั้งหมดนี้เข้าได้กับภาวะ hypertensive emergency (ที่มา: ไพโรจน์ ฉัตรานุกุลชัย)

6. การประเมินผู้ป่วยทางคลินิก

เป็นขั้นตอนที่สำคัญมาก โดยจะเริ่มตั้งแต่การสืบค้นหาสาเหตุของโรค การวินิจฉัยแยกโรค การตรวจหาภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจจะพบร่วมกับภาวะ hypertensive emergency ได้แก่ ภาวะ chronic renal failure, coronary artery disease, congestive heart failure และ cerebrovascular accident การวางแผนการรักษา ตลอดจนการเฝ้าระวังติดตามผลหลังการรักษาว่าผู้ป่วยจะตอบสนอง ต่อการรักษามากน้อยเพียงใด โดยทั่วไปการประเมินจะประกอบไปด้วยการซักประวัติผู้ป่วย หรือผู้ที่ ดูแลในแง่ของประวัติต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับ การเจ็บป่วย ประวัติการใช้ยา อาการทางคลินิก การตรวจ ร่างกายอย่างละเอียดและถูกต้องแม่นยำ รวมทั้งการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่สำคัญได้แก่การตรวจ complete blood count (CBC) การตรวจปัสสาวะ การตรวจค่า creatinine ในเลือด การตรวจน้ำตาล ในเลือด การตรวจเกลือแร่ การตรวจคลื่นหัวใจ การตรวจทางภาพถ่ายรังสี ได้แก่ การถ่ายภาพ รังสีปอด หรือ การตรวจ computed tomography เมื่อมีข้อบ่งชี้ และการส่งตรวจเพิ่มพิเศษ ในกรณี ที่สงสัยบางโรคเฉพาะ อาทิเช่น การตรวจหาค่า plasma renin activity และ plasma aldosterone ในกรณี ที่สงสัยภาวะ primary aldosteronism การตรวจหาค่า metanephrine ในปัสสาวะในกรณีที่ สงสัยโรค pheochromocytoma

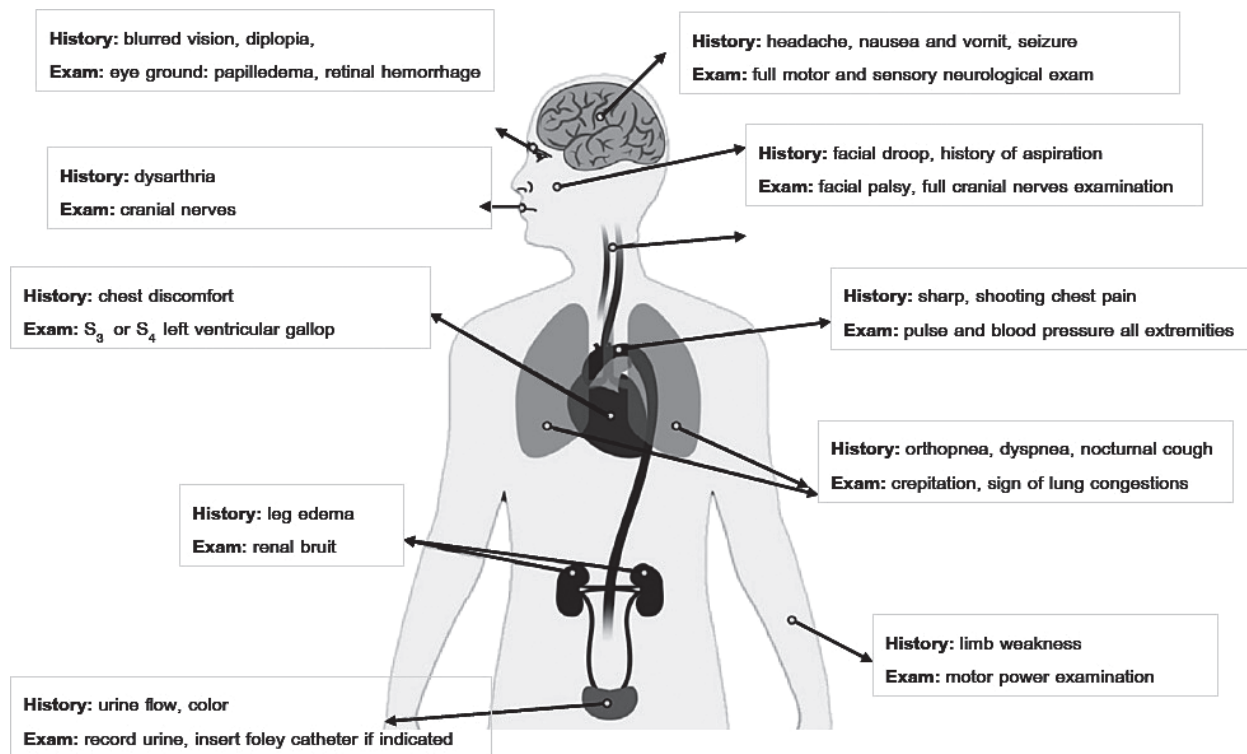
ผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงมากทุกรายควรได้รับการประเมินความรุนแรงของภาวะที่เป็น เพื่อวางแผนทางในการดูแลรักษา โดยที่ จะอาศัยเกณฑ์ของระดับความดันโลหิตและอาการทางคลินิก ที่แสดงอยู่ (ดังรูปที่ 6) เช่น จากการซักประวัติและตรวจร่างกายพบว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงถึง 220/140 มิลลิเมตรปรอท และมีอาการทางคลินิกรุนแรง เช่น หายใจลำบาก (shortness of breath) เจ็บหน้าอก อ่อนแรง การเปลี่ยนแปลงของสติสัมปชัญญะ ร่วมกับการสูญเสียการทำงานของอวัยวะ ที่สำคัญเช่น หัวใจ ไต สมอ เป็นต้น ทั้งนี้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ต้องได้รับการรักษาในโรงพยาบาลทันที โดยเฉพาะในแผนกหอผู้ป่วยวิกฤต เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาอย่างรวดเร็วและเหมาะสม แต่ในทาง กลับกันหากตรวจพบว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงระดับ 180/120 มิลลิเมตรปรอท และมีอาการแสดง ร่วมทางคลินิกเพียงเล็กน้อย ร่วมกับการตรวจเพิ่มเติมยังไม่พบว่าการสูญเสียการทำงานของอวัยวะที่สำคัญ กรณีนี้เราสามารถที่จะให้การดูแลแบบผู้ป่วยนอกได้ร่วมกับหลักการรักษาที่สำคัญคือต้องนัดผู้ป่วยมารับการตรวจซ้ำในครั้งต่อไปเสมอ ทั้งนี้ก็เพื่อดูว่าระยะยาวสามารถคุมความดันโลหิตได้ตาม เป้าหมายหรือไม่ จุดประสงค์คือเพื่อลดหรือชะลอการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากความดันโลหิตสูงรุนแรง เรื้อรังต่าง ๆ ในอนาคต

7. แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypertensive crisis มีแนวทางการดูแลรักษาที่สำคัญ ดังรูปภาพที่ 7

สำหรับหลักการสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วย hypertensive crisis นั้น ประกอบด้วย

1. การรักษาโดยยาลดความดันโลหิต
2. การรักษาสาเหตุของโรคความดันโลหิตสูง
3. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิตและการให้ความรู้



รูปที่ 6 แสดงการประเมินทางคลินิกของระบบต่าง ๆ ในคนไข้ที่มีภาวะ hypertensive emergency ซึ่งประกอบไปด้วยการซักประวัติผู้ป่วยหรือญาติร่วมกับการตรวจร่างกายข้างเตียงเบื้องต้น

7.1 การรักษาโดยยาลดความดันโลหิต

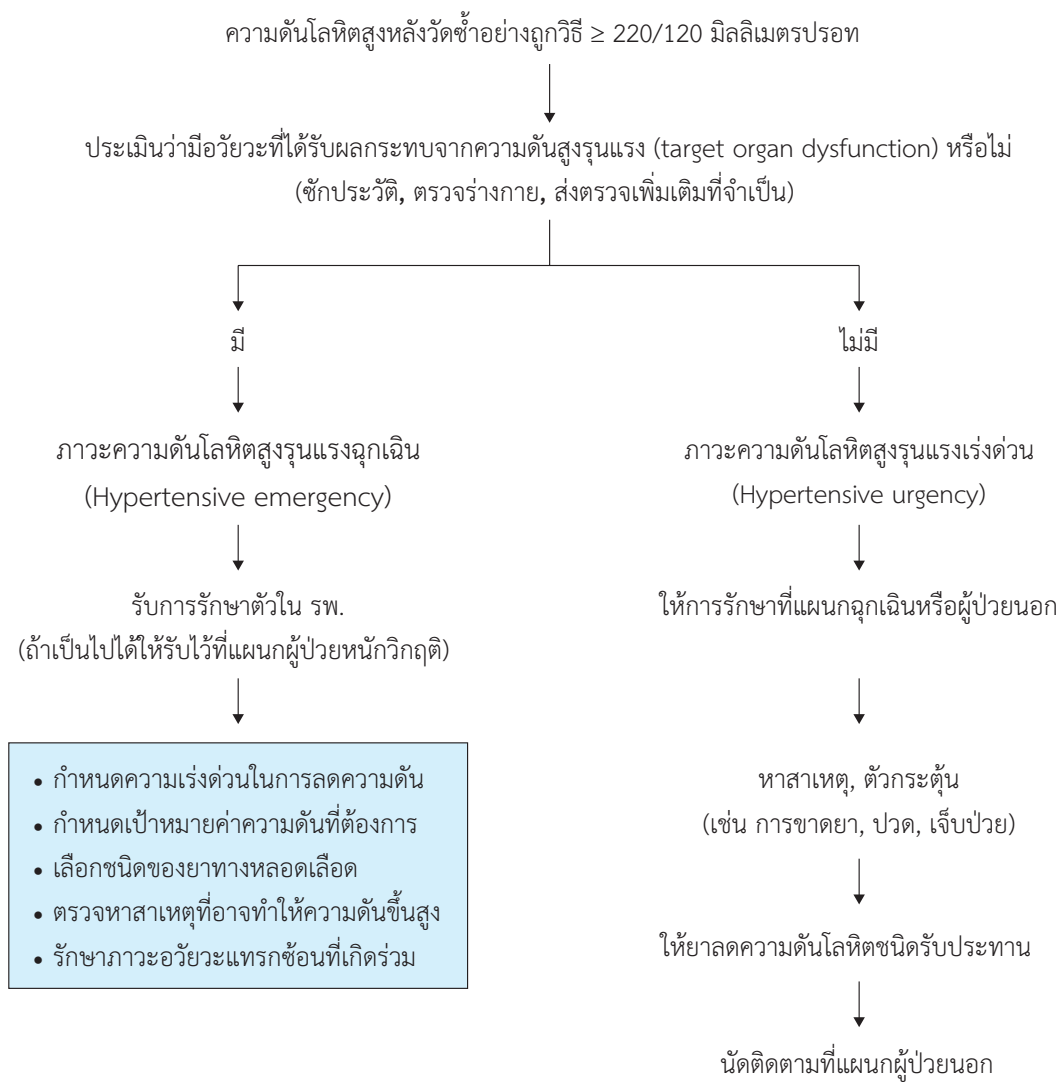
ปัจจุบันนี้มียาลดความดันโลหิตหลายชนิดที่สามารถใช้ในภาวะ hypertensive crisis ได้เป็นอย่างดี อย่างไรก็ตามการเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตในช่วงแรกนั้น จะขึ้นกับพยาธิสภาพของผู้ป่วย ในระยะแรกกว่ามีภาวะ hypertensive emergency หรือ hypertensive urgency เพราะว่าทั้งสองภาวะ มีการพยากรณ์โรคที่แตกต่างกัน

7.1.1 การให้ยาลดความดันโลหิตสำหรับภาวะ hypertensive emergency

เป้าหมายของการให้ยาลดความดันโลหิต

ผู้ป่วยที่มีภาวะ hypertensive emergency ที่มี target organ dysfunction อย่างรุนแรงนั้น ควรได้รับการลดความดันโลหิตลงให้ได้อย่างรวดเร็ว โดยระดับเป้าหมายของความดันโลหิตที่จะลดลง รวมถึงความเร่งด่วนในการลดความดันโลหิตลงจะแตกต่างกันออกไป ซึ่งขึ้นกับพยาธิสภาพแต่ละ ระบบที่เกิดภาวะแทรกซ้อนร่วม^[1] มีข้อควรคำนึงถึงที่สำคัญคือการลดความดันโลหิตที่มากและเร็วเกินไป อาจทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ ได้แก่ myocardial infarction, angina pectoris และ cerebrovascular accident ได้ ซึ่งเกิดจากการที่อวัยวะดังกล่าว ขาดเลือดไปเลี้ยงเฉียบพลัน

ในกรณีของผู้ป่วยที่เกิดภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับภาวะ cerebrovascular accident นั้น การลดความดันโลหิตยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนถึงประโยชน์ที่จะได้รับ ยกเว้นผู้ป่วยที่เป็น ischemic stroke และมีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวมากกว่า 220 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันโลหิตขณะ หัวใจคลายตัวมากกว่า 120 มิลลิเมตรปรอท สามารถที่จะลดความดันโลหิตลงได้ แต่ต้องทำด้วย ความระมัดระวัง กล่าวคือภายใน 24 ชั่วโมงจะต้องลดความดันโลหิตลงไม่เกินร้อยละ 10 ถึง 15 ร่วมกับการเฝ้าสังเกตอาการทางสมองของผู้ป่วยว่าแย่ลงหรือไม่^[11, 12]



รูปที่ 7 แสดงแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะ hypertensive crisis

การเลือกยาลดความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำในภาวะ hypertensive emergency

การเลือกยาลดความดันโลหิตที่เหมาะสมนั้นขึ้นกับประเภทของพยาธิสภาพที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ (ตารางที่ 3-5) โดยผู้ป่วยที่มีภาวะ acute cardiogenic pulmonary edema ควรใช้ยา sodium nitroprusside และ/หรือร่วมกับ nitroglycerine และ loop diuretic ผู้ป่วยที่มีภาวะ acute coronary syndrome ควรใช้ยา labetalol ร่วมกับ nitroglycerine ในผู้ป่วยที่มี hypertensive encephalopathy ควรใช้ยา nicardipine หรือ labetalol ผู้ป่วยที่มี acute aortic dissection ควรใช้ยา esmolol (หรือ labetalol หรือ metoprolol) ร่วมกับ nitroprusside หรือ nicardipine เพื่อป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วขึ้น (reflex tachycardia) ที่เกิดจากผลขยายหลอดเลือดแดงโดยตรง ผู้ป่วยที่มี severe preeclampsia หรือ eclampsia ควรใช้ยา labetalol หรือ nicardipine คู่กับยา magnesium sulfate ผู้ป่วยที่มี acute renal failure/microangiopathic anemia ควรใช้ยา nicardipine ผู้ป่วยที่มีภาวะ sympathetic crisis/cocaine overdose ควรที่จะเลือกใช้ยา verapamil, diltiazem หรือ nicardipine ร่วมกับกลุ่ม benzodiazepine

ตารางที่ 3 แสดงประเภทของยา, กลไกการออกฤทธิ์ยาและวิธีการบริหารยาประเภทต่าง ๆ ที่ใช้ในการรักษาภาวะ hypertensive crisis^[11]

ชื่อยา	กลไกการออกฤทธิ์	วิธีการบริหารยา
Sodium nitroprusside	Direct vasodilator	ทางหลอดเลือดดำ
Hydralazine	Direct vasodilator	ทางหลอดเลือดดำ
Nitroglycerin	Vasodilator	ทางหลอดเลือดดำ
Nicardipine	Calcium channel blocker	ทางหลอดเลือดดำ
Esmolol	β blocker	ทางหลอดเลือดดำ
Labetalol	$\alpha + \beta$ blocker	ทางหลอดเลือดดำ
Captopril	ACE inhibitor	ทางปาก
Furosemide	Loop diuretics	ทางหลอดเลือดดำ, ทางปาก

ตารางที่ 4 คำแนะนำในการเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตทางหลอดเลือดในการรักษาภาวะ hypertensive emergency ซึ่งจะมีเป้าหมายของการรักษาและชนิดของยาลดความดันโลหิตที่ควร พิจารณาใช้ต่างกันไปตามภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นต่าง ๆ ^[1-3]

ภาวะทางคลินิก	เป้าหมายการรักษา	ยาลดความดันโลหิตที่แนะนำ
Malignant hypertension (มี papilledema)	ลดความดันลงในเวลา 2-4 ชม. ให้ความดันเฉลี่ย (mean arterial pressure) ลงมาร้อยละ 20-25	Nicardipine หรือ Labetalol หรือ Sodium nitroprusside
Hypertensive encephalopathy	ลดความดันลงทันที ให้ความดันเฉลี่ย ลงมาร้อยละ 20-25	Nicardipine หรือ Labetalol
Acute coronary syndrome	ลดความดันลงทันที ให้ความดันขณะหัวใจบีบตัว < 140 มม.ปรอท	Nitroglycerine หรือ Labetalol
Acute cardiogenic pulmonary edema	ลดความดันลงทันที ให้ความดันขณะหัวใจบีบตัว < 140 มม.ปรอท	Sodium nitroprusside หรือ Nitroglycerine ร่วมกับยาขับปัสสาวะ
Acute aortic dissection	ลดความดันลงทันที ให้ความดันขณะหัวใจบีบตัว < 120 มม.ปรอท และ ซีพจร < 60 ครั้งต่อนาที	Esmolol (หรือ Labetalol หรือ Metoprolol) ร่วมกับ Nitroprusside หรือ Nicardipine
Eclampsia และ severe preeclampsia	ลดความดันลงทันที ให้ความดันขณะหัวใจบีบตัว < 160 มม.ปรอท และ ความดันขณะหัวใจคลายตัว < 105 มม.ปรอท	Labetalol หรือ Nicardipine ร่วมกับ Magnesium sulfate

ชื่อยา	ระยะเวลาเริ่มออกฤทธิ์	ระยะเวลาออกฤทธิ์	ขนาดยาที่ให้	ผลข้างเคียง	ข้อห้ามใช้
Sodium nitroprusside	ทันที	1-2 นาที	0.3-10 มก./กก./นาที่, สามารถปรับเพิ่ม 0.5 มก./กก./นาที่ ทุก 5 นาที	อาการจากพิษไซยาไนด์ โดยเฉพาะคนที่มีโรคตับและโรคไต	โรคตับและไตวาย (ข้อควรระวัง)
Nicardipine	5-15 นาที	30-40 นาที	5-15 มก./ชม. สามารถปรับเพิ่ม 2.5 มก./ชม. ทุก 15-30 นาที เมื่อได้ตามเกณฑ์ให้ ลดลงเหลือ 3 มก./ชม.	หัวใจเต้นเร็ว, ปวดศีรษะ	ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (ข้อควรระวัง)
Nitroglycerine	1-5 นาที	3-5 นาที	5-200 มก./นาที่, สามารถปรับเพิ่ม 5 มก./นาที่ ทุก 5 นาที	หัวใจเต้นเร็ว, ปวดศีรษะ, คลื่นไส้อาเจียน	-
Metoprolol	1-2 นาที	5-8 ชม.	เริ่ม 5 มก. สามารถให้ซ้ำได้ทุก 5 นาที รวมขนาดสูงสุด 15 มก.	หัวใจเต้นช้า	Second หรือ third-degree AV block, หัวใจปืบตัวล้มเหลว หรือ หอบหืด ชนิดรุนแรง
Esmolol	1-2 นาที	10-30 นาที	0.5-1 มก./กก. ฉีดซ้ำๆ ใน 1 นาที และตามด้วยให้ต่อเนื่อง 0.05-0.3 มก./กก./นาที่	หัวใจเต้นช้า	Second หรือ third-degree AV block, หัวใจปืบตัวล้มเหลว หรือ หอบหืด ชนิดรุนแรง
Labetalol	5-10 นาที	3-6 ชม.	0.25-0.5 มก./กก. ฉีดซ้ำๆ ใน 2 นาที และตามด้วยให้ต่อเนื่อง 2-4 มก./นาที่ เมื่อได้ตามเกณฑ์ให้ ลดเหลือ 5-20 มก./ชม.	หัวใจเต้นช้า, หัวใจทารกในครรภ์เต้นช้า	Second หรือ third-degree AV block, หัวใจปืบตัวล้มเหลว หรือ หอบหืด ชนิดรุนแรง

7.1.2 การให้ยาลดความดันโลหิตสำหรับผู้ป่วยภาวะ hypertensive urgency

ดังที่กล่าวไปแล้วว่าหลักการสำคัญในการรักษาภาวะนี้ คือ ผู้ป่วยควรได้รับการแก้ไขสาเหตุที่ กระตุ้นให้ ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้นก่อนเสมอ เช่น ความเจ็บปวด เป็นต้น ก่อนที่จะพิจารณาใช้ยาลด ความดันโลหิต สำหรับ ยาลดความดันโลหิตที่เหมาะสมคือยาที่บริหารทางปาก เนื่องจากไม่มีความ จำเป็นที่จะต้องรีบลดความดันโลหิตลง ทั้งนี้โดยทั่วไปแล้วจะใช้ระยะเวลา 24 ถึง 48 ชั่วโมงในการ ค่อย ๆ ลดความดันโลหิตลงมา

สำหรับผู้ป่วยที่มีสาเหตุของความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้นจากการขาดยาเดิม ควรให้ผู้ป่วยกลับไป ใช้ยาลดความ ดันโลหิตชนิดเก่าที่ผู้ป่วยเคยได้รับ ส่วนผู้ป่วยที่ไม่ได้ขาดยาลดความดันโลหิต ควรที่จะ ปรับขนาดยาหรือเพิ่มยา ลดความดันโลหิตชนิดใหม่ สำหรับผู้ป่วยใหม่ควรที่จะเลือกใช้ยาลดความดัน โลหิตที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละคน โดยพิจารณาเลือกยาตามกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไปและที่สำคัญคือต้องนัดผู้ป่วยมารับการตรวจรักษา ติดตามในครั้งต่อ ๆ ไป

สำหรับยา nifedipine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม calcium channel blockers ที่เคยนิยมใช้รักษาภาวะ hypertensive crisis ในอดีต โดยวิธีบีบยาอมไว้ใต้ลิ้นนั้น พบว่าผู้ป่วยบางรายอาจจะมีความดันโลหิต ลดต่ำลงอย่างรวดเร็ว จนเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ ดังนั้นในเวชปฏิบัติปัจจุบันจึงไม่แนะนำการใช้ยาลด ความดันโลหิตชนิดนี้ในภาวะ hypertensive crisis

7.2 การรักษาสาเหตุของโรคความดันโลหิตสูง

แม้ว่าภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยส่วนใหญ่ไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน แต่ในผู้ป่วยบางราย มีสาเหตุที่ทำให้ ความดันโลหิตสูงซ่อนอยู่ (secondary hypertension) ซึ่งการรักษาโรคที่ต้นเหตุควบคู่ ไปกับการให้ยาลดความดันโลหิต จะช่วยให้สามารถควบคุมความดันโลหิตได้อย่างมีประสิทธิภาพ และลดโอกาสการเกิดซ้ำของ ภาวะ hypertensive emergency ได้

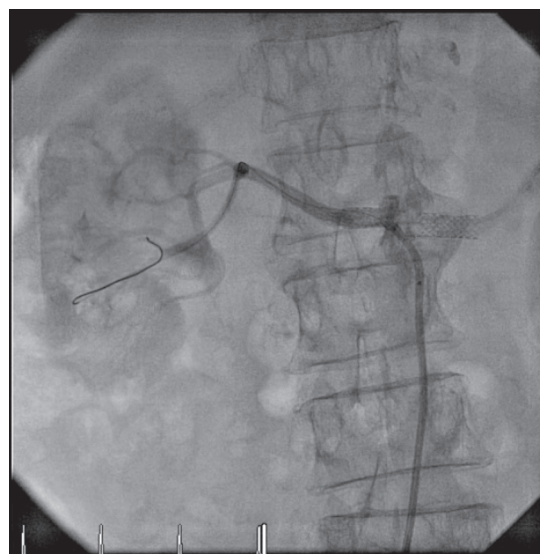
ลักษณะบางอย่างที่ควรสงสัยว่าผู้ป่วยอาจมีโรคต้นเหตุที่ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น ได้แก่

1. เริ่มพบความดันโลหิตสูงเมื่ออายุมากกว่า 65 ปี โดยเฉพาะเมื่อความดันโลหิตนั้นสูงขึ้น อย่างรวดเร็ว
2. มีประวัติว่าเคยมีภาวะ accelerated-malignant hypertension
3. มีความดันโลหิตสูงประเภท resistant hypertension
4. มีระดับความดันโลหิตที่สูงไม่มากแต่กลับตรวจพบว่ามี target organ damage ที่รุนแรง ซึ่งอาจเกิดจาก ค่าความดันโลหิตที่วัดได้ต่ำกว่าความเป็นจริงจากการมีหลอดเลือดแดงที่แขนตีบ

ตารางที่ 6

แสดงประวัติ, อาการและอาการแสดงของโรคบางภาวะที่เป็นสาเหตุทำให้เกิด ความดันโลหิตสูง (secondary hypertension) ที่พบได้บ่อย ซึ่งอาจเป็นภาวะที่ซ่อนอยู่ในผู้ป่วยที่มา ด้วย hypertensive emergency ได้

ภาวะ	ประวัติ อาการและอาการแสดง
Obstructive sleep apnea	Obesity, somnolence, poor sleep duration, snoring Unexplained heart failure, refractory hypertension
Hyperaldosteronism	Refractory hypertension Hypokalemia, orthostatic hypotension
Coarctation of the aorta	Abnormal continuous murmur at back, discrepant pulse and blood pressure between upper and lower limbs
Renovascular hypertension (Renal artery stenosis)	Severe coronary, peripheral arterial or cerebrovascular disease, holosystolic abdominal bruit
Renal parenchymal disease	Obstructive uropathy, kidney stone, urinary tract infection Nocturia, swelling of feet and ankles
Drug-induced hypertension	Refractory or episodic hypertension Tachycardia, sweating, nausea Certain drug use: nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs), cyclosporine, tacrolimus, erythropoietin



รูปที่ 8 แสดงรูปที่ได้จากการทำ renal angiography ของผู้ป่วยหญิงอายุ 65 ปี ที่มาด้วย ภาวะ hypertensive emergency รูปซ้ายมือแสดงให้เห็นว่า มี renal artery stenosis อย่างรุนแรง (ลูกศรสีขาว) ที่ไต ข้างขวา ซึ่งเป็นสาเหตุในการเกิด secondary hypertension ส่วนรูปขวามือ แสดง ให้เห็น renal angiogram ภายหลังจากได้รับการใส่ stent ขยายหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตขวา

8. บทสรุป

ในผู้ป่วยที่มีภาวะ hypertensive crisis ทุกราย เบื้องต้นควรจะได้รับ การประเมินว่าเป็นภาวะ hypertensive emergency หรือเป็น hypertensive urgency สำหรับผู้ป่วยที่เป็นภาวะ hypertensive emergency ควรได้รับการดูแลรักษาไว้ในโรงพยาบาลโดยเฉพาะในหอผู้ป่วยวิกฤต เพื่อให้การดูแล รักษาเป็นไป อย่างถูกต้องและเหมาะสม ส่วนผู้ป่วยที่เป็นภาวะ hypertensive urgency นั้น สามารถ ให้การดูแลแบบผู้ป่วย นอกได้ ผู้ป่วยควรได้รับการสืบค้นหาสาเหตุของภาวะ hypertensive crisis เมื่อมีข้อบ่งชี้ รวมทั้งป้องกันและรักษา ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้น สำหรับชนิดประเภทยาลด ความดันโลหิตที่จะเลือกใช้ขึ้นขึ้นกับพยาธิสภาพของ โรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ เมื่อกลับบ้านผู้ป่วยควรได้รับ คำแนะนำเกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิต และ ให้ความรู้แก่ผู้ป่วยรวมทั้งผู้ดูแลถึง ความเจ็บป่วยที่เป็นอยู่ เพื่อให้การรักษาโรคความดันโลหิตสูงประสบผลสำเร็จ ในระยะยาว

9. เอกสารอ้างอิง

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2018 May 15;71(19):e127-e248. PubMed PMID: 29146535.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018 Oct;36(10):1953-2041. PubMed PMID: 30234752.
3. van den Born BH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy. 2019 Jan 1;5(1):37-46. PubMed PMID: 30165588.
4. Angeli F, Reboldi G, Verdecchia P. Hypertensive urgencies and emergencies: Misconceptions and pitfalls. Eur J Intern Med. 2019 Nov 6. PubMed PMID: 31706707.
5. Brathwaite L, Reif M. Hypertensive Emergencies: A Review of Common Presentations and Treatment Options. Cardiol Clin. 2019 Aug;37(3):275-86. PubMed PMID: 31279421.
6. Paini A, Aggiusti C, Bertacchini F, Agabiti Rosei C, Maruelli G, Arnoldi C, et al. Definitions and Epidemiological Aspects of Hypertensive Urgencies and Emergencies. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018 Sep;25(3):241-4. PubMed PMID: 29916180.
7. Muntner P, Shimbo D, Carey RM, Charleston JB, Gaillard T, Misra S, et al. Measurement of Blood Pressure in Humans: A Scientific Statement From the American Heart Association. Hypertension. 2019 May;73(5):e35-e66. PubMed PMID: 30827125.
8. Kitiyakara C, Guzman NJ. Malignant hypertension and hypertensive emergencies. J Am Soc Nephrol. 1998 Jan;9(1):133-42. PubMed PMID: 9440098.

9. Sobrino Martinez J, Domenech Feria-Carot M, Morales Salinas A, Coca Payeras A. [Hypertensive crisis: urgency and hypertensive emergency]. Medwave. 2016 Nov 18;16(Suppl4):e6612. PubMed PMID: 28055998. Crisis hipertensivas: urgencia y emergencia hipertensiva.
10. van den Born BJ, Beutler JJ, Gaillard CA, de Gooijer A, van den Meiracker AH, Kroon AA. Dutch guideline for the management of hypertensive crisis -- 2010 revision. Neth J Med. 2011 May;69(5):248-55. PubMed PMID: 21646675.
11. Watson K, Broschius R, Devabhakthuni S, Noel ZR. Focused Update on Pharmacologic Management of Hypertensive Emergencies. Curr Hypertens Rep. 2018 Jun 8;20(7):56. PubMed PMID: 29884955.
12. Salvetti M, Paini A, Bertacchini F, Aggiusti C, Stassaldi D, Verzeri L, et al. Therapeutic Approach to Hypertensive Emergencies: Hemorrhagic Stroke. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018 Jun;25(2):191-5. PubMed PMID: 29869130.

Guidelines for the Management of Hypertension

ศ.นพ.อภิชาติ สุนทรสสพ

1. ประวัติของการสร้างและพัฒนา hypertension guidelines
2. ระดับความดันโลหิตที่ใช้ในการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงและ hypertension categories
3. Cardiovascular risk assessment
4. การใช้ out-of-office blood pressure measurement
6. เป้าหมายของระดับความดันโลหิต
7. สรุป

ในระยะหลายปีที่ผ่านมาได้มีการสร้างและพัฒนาแนวทางปฏิบัติ (guidelines) เพื่อการวินิจฉัยและรักษาโรคความดันโลหิตสูงจากทั้งองค์กรวิชาชีพและสถาบันต่าง ๆ ขึ้นมาอย่างมากมาย ทุกแนวทางปฏิบัติล้วนแต่มีวัตถุประสงค์ที่จะทำให้การรักษาและควบคุมความดันโลหิตสูงเป็นไปอย่างเหมาะสมตามหลักฐานเชิงประจักษ์ และหวังให้เกิดประโยชน์อย่างสูงสุดต่อผู้ป่วย

แนวทางปฏิบัติของโรคความดันโลหิตสูงฉบับแรก ๆ เกิดขึ้นในประเทศสหรัฐอเมริกา และต่อมาก็มีแนวทางปฏิบัติจากกลุ่มประเทศในทวีปยุโรป ซึ่งเป็นแนวทางปฏิบัติที่มักจะได้รับการยอมรับในระดับนานาชาติ ภายหลังประเทศต่าง ๆ ในทวีปเอเชียก็ได้เริ่มสร้างแนวทางปฏิบัติของตนเองเพิ่มมากขึ้นตามลำดับ

1. ประวัติของการสร้างและพัฒนา hypertension guidelines

1.1 แนวทางปฏิบัติของประเทศสหรัฐอเมริกา

แนวทางปฏิบัติเพื่อรักษาความดันโลหิตสูงฉบับแรกเกิดขึ้นในประเทศสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 1977 เป็นแนวทางปฏิบัติที่สร้างขึ้นโดยคณะบุคคลที่เรียกว่า the Joint National Committee (JNC) ซึ่งถูกแต่งตั้งขึ้นโดย US National Institute of Health ในปี ค.ศ. 1972

แนวทางปฏิบัติฉบับแรกในปี ค.ศ. 1977 นี้ เรียกว่าแนวทาง JNC I ซึ่งแนะนำให้ใช้ยาในการรักษาความดันโลหิตสูง แบบ stepped-care approach เริ่มต้นด้วยการใช้ยาในกลุ่ม thiazide diuretic เป็นขั้นตอนที่ 1 และหากปรับขนาดยาไปจนเต็มที่แล้ว ยังคุมความดันโลหิตไม่ได้ ก็ใช้ยาในขั้นตอนที่ 2 เพิ่มเข้ามา ซึ่งแนะนำให้เลือกใช้ยา propranolol หรือ methyl dopa หรือ reserpine เมื่อปรับขนาดยาจนเต็มแล้วยังคุมความดันโลหิตไม่ได้ก็เพิ่มยาในขั้นตอนที่ 3 เป็น hydralazine และขั้นตอนที่ 4 คือ guanethidine ตามลำดับ

แนวทางปฏิบัติของ JNC ได้รับการปรับปรุงและพัฒนาตามลำดับจนถึงแนวทางฉบับที่ 7 คือ JNC VII ในปี ค.ศ. 2003 ซึ่งได้เริ่มมีการใช้คำว่า pre-hypertension สำหรับระดับความดันโลหิต (blood pressure, BP) $\geq 120/80$ ถึง $139/89$ มม.ปรอท เนื่องจากมีหลักฐานแสดงว่าบุคคลผู้ที่มีความดันโลหิตในเกณฑ์นี้อาจมีความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular disease (CVD) เพิ่มขึ้นกว่าผู้ที่มีความดันโลหิต $< 120/80$ มม.ปรอท⁽¹⁾

แนวทางปฏิบัติของ JNC มีการปรับเปลี่ยนมาจนถึงฉบับสุดท้าย คือ JNC VIII ซึ่งใช้ชื่อว่า 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults และกำกับไว้ว่าเป็น Report from the Panel Members Appointed to the Eight Joint National Committee (JNC VIII)

ในเดือน พฤศจิกายน ค.ศ. 2017 ได้มีการประกาศแนวทางปฏิบัติของสหรัฐอเมริกฉบับใหม่ โดยสมาคมวิชาชีพนำโดย American College of Cardiology (ACC) และ American Heart Association (AHA) ซึ่งมีการปรับเปลี่ยน threshold ของการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงลงมาเป็น $\geq 130/80$ มม.ปรอท และปรับลดเป้าหมายของการควบคุมความดันโลหิตสูงลงมาเป็น $< 130/80$ มม.ปรอท⁽²⁾

1.2 แนวทางปฏิบัติของทวีปยุโรป

แนวทางปฏิบัติของการวินิจฉัยและรักษาความดันโลหิตสูงฉบับแรกของทวีปยุโรป คือแนวทางของ European Society of Hypertension (ESH) ในปี ค.ศ. 2003 และหลังจากนั้นได้มีการปรับปรุงให้ทันสมัยตามหลักฐานเชิงประจักษ์มาเป็นระยะในปี ค.ศ. 2007, 2013 และล่าสุดในปี ค.ศ. 2018

แนวทางปฏิบัติของ ESH ปี ค.ศ. 2018 ต่างจากแนวทางปฏิบัติของสหรัฐอเมริกาที่ไม่ได้ปรับเปลี่ยน threshold ของการวินิจฉัยความดันโลหิตสูง ยังคงแนะนำให้วินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงที่ระดับความดัน $\geq 140/90$ มม.ปรอท แต่มีการปรับเป้าหมายของการรักษาความดันโลหิตลงมาเป็น $< 130/80$ มม.ปรอท ในผู้ป่วยส่วนใหญ่⁽³⁾

1.3 แนวทางปฏิบัติของนานาชาติ

ในปี ค.ศ. 2014 the International Society of Hypertension (ISH) ร่วมกับ American Society of Hypertension (ASH) ได้จัดทำ Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community ขึ้น และต่อมา ISH ได้เสนอแนวทางปฏิบัติที่เป็น worldwide practice guidelines ในปี ค.ศ. 2020⁽⁴⁾

จากการตระหนักถึงความไม่เท่าเทียมกันในด้านของทรัพยากรและงบประมาณทางการสาธารณสุขของประเทศต่าง ๆ ทำให้ ISH 2020 ได้ออกแบบแนวทางปฏิบัติให้เป็น 2 ระดับ คือ 1. essential standard และ 2. optimal standard และได้พยายามทำให้แนวทางใหม่นี้มีความสะดวกต่อการนำไปใช้ยิ่งขึ้น

นอกจากนี้ the International Consortium on Health Outcome Measures (ICHOM) ก็ได้แนะนำมาตรฐานของการรักษาความดันโลหิตในประเทศที่มีรายได้ต่ำและปานกลางออกมาในปี ค.ศ. 2019⁽⁵⁾ ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ต่อหลายประเทศในทวีปเอเชียที่มีลักษณะดังกล่าว

1.4 แนวทางปฏิบัติของประเทศในทวีปเอเชีย

ประเทศในทวีปเอเชียที่มีรายได้ต่ำถึงปานกลาง มักจะนำเอาแนวทางปฏิบัติของสหรัฐอเมริกา ยุโรป หรือ international guidelines มาใช้ปฏิบัติเนื่องจากยังไม่มีระบบที่จะพัฒนาแนวทางปฏิบัติเฉพาะประเทศของตนเองได้

ในปัจจุบันมีประเทศในเอเชียหลายประเทศที่ได้สร้างแนวทางปฏิบัติเพื่อการควบคุมและรักษาความดันโลหิตสูงเป็นของตนเอง ยกเว้นประเทศรายได้ต่ำบางประเทศ เช่น กัมพูชา เป็นต้น แนวทางปฏิบัติฉบับแรกของประเทศในเอเชียเริ่มเกิดขึ้นในประเทศที่มีรายได้สูงก่อนคือ ประเทศญี่ปุ่นและเกาหลี และมีแนวทางปฏิบัติของประเทศที่มีรายได้ระดับปานกลางตามมาภายหลัง

แนวทางปฏิบัติของประเทศต่าง ๆ ในเอเชียฉบับปัจจุบันไม่มีแนวทางใดที่ใช้นิยามการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงตามเกณฑ์ของสหรัฐอเมริกาในปี ค.ศ. 2017 (ตารางที่ 1)

แม้ว่าแนวทางปฏิบัติฉบับต่าง ๆ ที่ได้กล่าวมาได้ถูกสร้างขึ้นจากหลักฐานทางคลินิกชุดเดียวกันเป็นส่วนใหญ่ แต่ก็ยังคงมีคำแนะนำที่แตกต่างกันออกไป ยกตัวอย่าง เช่น ระดับของความดันโลหิตที่ใช้ในการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้วิธีการวัดความดันโลหิตนอกสถานพยาบาล (out-of-office BP measurements) เป้าหมายของการควบคุมความดันโลหิต การเริ่มต้นใช้ยาลดความดันโลหิต ชนิดของยาที่ใช้และนโยบายในการใช้ single pill combination เป็นต้น

2. ระดับความดันโลหิตที่ใช้ในการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงและ hypertension categories

แนวทางปฏิบัติของสหรัฐอเมริกาที่กำหนดให้วินิจฉัยความดันโลหิตสูงตั้งแต่ systolic BP (SBP) ≥ 130 มม.ปรอท และหรือ diastolic (DBP) ≥ 80 มม.ปรอท ในปี ค.ศ. 2017⁽²⁾ ได้ก่อให้เกิดข้อวิพากษ์วิจารณ์อย่างมากมาย แต่หลังจากนั้นปรากฏว่าไม่มีแนวทางปฏิบัติที่ออกตามมาในภายหลังใด ๆ เลยที่ใช้นิยามของการวินิจฉัยดังกล่าว โดยทั้งแนวทางของ ESH, ISH และของประเทศในเอเชีย ทุกประเทศก็ยังคงใช้เกณฑ์การวินิจฉัยความดันโลหิตสูงที่ระดับ $\geq 140/90$ มม.ปรอท (ตารางที่ 1)

ในส่วนของ hypertension categories แนวทางปฏิบัติของสหรัฐอเมริกาได้จัดระดับของความดันโลหิตสูงไว้เพียง 2 ระดับ คือ ระดับ 130/80 ถึง 140/90 มม.ปรอท ถือว่าเป็น stage 1 และเกิน 140/90 มม.ปรอทเป็น stage 2 โดยไม่มีความดันโลหิตสูง stage 3 ซึ่งคล้ายกับแนวทางของ ISH ในปี ค.ศ. 2020

ในแนวทางของทวีปยุโรป ESH ยังคงจัดแบ่งความดันโลหิตสูงออกเป็น 3 grades เช่นเดียวกับแนวทางปฏิบัติของประเทศในเอเชียทุกประเทศยกเว้นประเทศเกาหลีใต้ ซึ่งจัดระดับเป็น grade 1 และ grade 2 คล้ายของสหรัฐอเมริกา (ตารางที่ 1)

สำหรับระดับความดันโลหิตที่ถือว่าเป็นปกติ มีการกำหนดที่แตกต่างกันในแต่ละแนวทางปฏิบัติค่อนข้างมาก ในแนวทางปฏิบัติของสหรัฐอเมริกาปัจจุบันที่ได้ลด threshold ของการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงลงมาดังกล่าวข้างต้น ได้กำหนดให้ค่า SBP < 120 และ DBP < 80 มม.ปรอท เป็นความดันโลหิตระดับ normal ขณะที่หลายประเทศในเอเชียกำหนดให้เป็นระดับที่เรียกว่า optimal แต่ก็มีอีกหลายประเทศในเอเชียที่ยังใช้คำว่า normal ในการอ้างถึงความดันโลหิตระดับนี้

แนวทางต่าง ๆ ที่กำหนดให้ระดับความดันโลหิต $< 120/80$ มม.ปรอทเป็นระดับ optimal จะกำหนดให้ระดับความดันโลหิตที่ normal คือ SBP 120-129 และ/หรือ DBP 80-84 มม.ปรอท คล้ายกับในแนวทางปฏิบัติของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยในปี ค.ศ. 2019 (ตารางที่ 1) ส่วนแนวทางปฏิบัติจาก ESH กำหนดให้ SBP 120-129 และ/หรือ DBP < 80 มม.ปรอทเป็นความดันโลหิตระดับ normal ขณะที่ ISH ใช้ระดับ SBP < 130 และ DBP < 85 มม.ปรอทเป็นระดับ normal blood pressure (ตารางที่ 1)

เหตุผลส่วนหนึ่งที่แนวทางปฏิบัติของสหรัฐอเมริกาได้เสนอให้ลดเกณฑ์ในการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงลงมาเกิดจากการที่มีข้อมูลทางระบาดวิทยา และหลักฐานจากการวิเคราะห์แบบ meta-analysis จำนวนมากที่แสดงว่าผู้ที่มีความดันโลหิตอยู่ในระดับ 130-139/80-89 มม.ปรอท มีความเสี่ยงต่อการเกิด coronary artery disease และ stroke สูงกว่าผู้ที่มีความดันโลหิตต่ำกว่า 120/80 ถึง 1.5-2 เท่า จึงมีความจำเป็นที่จะต้องค้นหาบุคคลกลุ่มนี้ออกมาเพื่อหาทางป้องกันทั้งเพื่อไม่ให้ความดันโลหิตสูงขึ้นไปอีก และป้องกันการเกิด cardiovascular disease แต่ข้อเสียที่อาจเกิดขึ้นก็คือจะมีประชากรอีกจำนวนมากที่ไม่เคยได้ชื่อว่ามีความดันโลหิตสูงมาก่อนจะกลายเป็นผู้ที่มี “ความดันโลหิตสูง” ซึ่งอาจมีผลทั้งทางด้านจิตวิทยา ด้านเศรษฐศาสตร์และด้านสังคม

อย่างไรก็ตาม จะเห็นได้ว่าแนวทางปฏิบัติของสหรัฐอเมริกาไม่ได้แนะนำให้ผู้ที่มีความดันโลหิตระดับ 130-139/80-89 มม.ปรอทต้องได้รับยาลดความดันโลหิตทุกราย แต่ให้ใช้วิธีการปรับวิถีการดำเนินชีวิตและจะให้ยาต่อเมื่อเป็นผู้ที่เคยมี atherosclerotic cardiovascular disease events หรือมี target organ damage หรือมีความเสี่ยง overall cardiovascular risk เกินกว่า 10% ดังนั้นด้วยคำแนะนำเช่นนี้ แม้ว่าความชุกของผู้ที่เป็นความดันโลหิตในประเทศสหรัฐอเมริกาจะเพิ่มขึ้นจาก 31.9% มาเป็น 45% แต่จำนวนของผู้ที่จำเป็นต้องใช้ยารักษา ก็เพิ่มขึ้นเพียงจาก 34.3% มาเป็น 36.2% หรือเพิ่มเพียง 1.9% เท่านั้น⁽⁶⁾

เหตุผลอีกส่วนหนึ่งที่ทำให้แนวทางปฏิบัติของสหรัฐอเมริกาได้มีการปรับเกณฑ์ของการวินิจฉัยความดันโลหิตสูง อาจเกิดจากผลของการศึกษา SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial)⁽⁷⁾ ซึ่งแสดงว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาอย่าง intensive คือให้เป้าหมายของการลดระดับ SBP ลงมา <120 มม.ปรอท จะมีการลด cardiovascular mortality และ morbidity (ประกอบด้วย myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke, heart failure หรือการเสียชีวิตจากสาเหตุทาง cardiovascular) ได้ดีกว่ากลุ่มผู้ที่ตั้งเป้าหมายของ SBP ให้ลดลงมาเพียง <140 มม.ปรอท อย่างไรก็ตามต้องไม่ลืมว่าผู้ป่วยในการศึกษา SPRINT นี้เป็นผู้ได้รับการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงโดยอาศัยเกณฑ์การวินิจฉัยเดิม คือ $\geq 140/90$ มม.ปรอท การศึกษานี้จึงเป็นการเปรียบเทียบเป้าหมาย (target) ของการรักษามากกว่าที่จะให้ข้อมูลเพิ่มเติมในด้านของการเปลี่ยนระดับของการวินิจฉัยความดันโลหิตสูง

ในการศึกษา HOPE-3 (the Heart Outcomes Prevention Evaluation-3) มีผู้ป่วยในการศึกษาจำนวนหนึ่งที่มีระดับ SBP <143.5 มม.ปรอท ในขณะที่เข้าสู่วิจัยการศึกษา และปรากฏว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้ก็ไม่ได้ประโยชน์จากการลดความดันโลหิตลงมามากจากการใช้ยาในการศึกษานี้แต่อย่างใด⁽⁸⁾ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยในการศึกษา HOPE-3 นี้มีความเสี่ยงต่อ cardiovascular disease น้อยกว่าผู้ป่วยในการศึกษา SPRINT

3. Cardiovascular risk assessment

แนวทางปฏิบัติฉบับแรก ๆ ของ JNC ได้มีการกล่าวถึงการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด CVD และการเสียชีวิตจาก CVD ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ต่อ cardiovascular disease เช่นผู้ที่สูบบุหรี่ ผู้ที่เป็นโรคเบาหวาน และผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ แต่ก็ไม่ได้มีคำแนะนำใด ๆ เกี่ยวกับการประเมิน cardiovascular risk ในองค์รวมอย่างเป็นระบบจนกระทั่งใน JNC VI ที่เผยแพร่ในปี ค.ศ. 1997 ที่ได้มีการแสดงตารางของ risk stratification เอาไว้ ในแนวทางปฏิบัติ โดยได้จำแนกระดับของ cardiovascular risk ออกเป็น 3 ระดับ คือ

Group A เป็นผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่มี cardiovascular (CV) risk factors อื่น ๆ ไม่มี target organ damage จากความดันโลหิตสูงและไม่มี clinical CVD

Group B เป็นผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีอย่างน้อย 1 CV risk factor แต่ไม่มีโรคเบาหวาน ไม่มี target organ damage จากความดันโลหิตสูงและไม่มี clinical CVD

Group C เป็นผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มี target organ damage และ/หรือ CVD และ/หรือ เบาหวาน ไม่ว่าจะมีความเสี่ยงอื่น ๆ หรือไม่

การจัดระดับความเสี่ยงนี้ใช้เป็นแนวทางของการเริ่มให้ยาลดความดันโลหิตโดยแนะนำว่าไม่ควรพิจารณาจากระดับของความดันโลหิตแต่เพียงอย่างเดียว

ในแนวทางปฏิบัติฉบับล่าสุดของสหรัฐอเมริกาได้มีการจัดระดับของ CV risk ที่แนะนำให้ประเมิน overall หรือ global CV risk ให้เป็นค่าของระดับความเสี่ยงของแต่ละบุคคลออกมา ซึ่งมีความจำเป็นเนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ไม่มี atherosclerotic CVD หรือโรคเบาหวาน และมีความดันโลหิตอยู่ระหว่าง 130-139/80-89 มม. ปรอท หากประเมินแล้วพบว่า CV risk อยู่ในระดับตั้งแต่ 10% ขึ้นไป จากการใช้ pooled Cohort risk calculator จะเป็นกลุ่มที่จำเป็นจะต้องใช้ยาเพื่อลดความดันโลหิตตามคำแนะนำฉบับนี้

แนวทางปฏิบัติของ ESH ในปี ค.ศ. 2018 ได้มีการจัดระดับของ CV risk ออกเป็น 4 ระดับ คือ low, moderate, high และ very high โดยอาศัยทั้งระดับความดันโลหิต การมี CV risk factors การมี hypertension-mediated organ damage (HMOD) และการมี CVD ซึ่ง ISH ก็ได้มีการจัดระดับ CV risk โดยวิธีเดียวกัน แต่แบ่งความเสี่ยงเป็นเพียง 3 ระดับ คือ low, medium และ high

แนวทางปฏิบัติปัจจุบันของแทบทุกประเทศในเอเชียได้มีการแนะนำให้ประเมิน overall CV risk assessment (ตารางที่ 1) แต่ประเทศส่วนใหญ่ไม่ได้มีเครื่องมือที่ใช้ในการประเมินความเสี่ยงที่ออกแบบและทดสอบแล้วในประชากรของตนเอง ยกเว้นของประเทศไทยที่แนะนำให้ใช้แบบประเมินความเสี่ยงที่เป็นของตนเอง คือ Thai CV Risk Score ที่ได้รับการออกแบบและทดสอบแล้วในประชากรไทย ประเทศญี่ปุ่นเป็นอีกประเทศหนึ่งที่มีแบบประเมินความเสี่ยงเป็นของตนเอง ขณะที่ประเทศอื่นจะใช้แบบประเมินความเสี่ยงตามแบบของ ESH ส่วนประเทศมาเลเซียจะใช้ แบบประเมิน Framingham General CVD prediction tool และแนวทางปฏิบัติโดยทั่วไปของเกือบทุกประเทศ จะแนะนำให้เริ่มใช้ยาลดความดันโลหิตเมื่อมีความเสี่ยงอยู่ในระดับสูงหรือปานกลางขึ้นไป

4. การใช้ out-of-office blood pressure measurement

การตรวจความดันโลหิตด้วยวิธี out-of-office BP measurements เป็นวิธีการที่จะช่วยทำนายความเสี่ยงต่อ CVD ได้ดีกว่า office BP และยังช่วยตรวจหา white-coat และ masked hypertension นอกจากนี้ยังเป็นเครื่องมือในการช่วยติดตามประสิทธิภาพของการควบคุมความดันโลหิตในผู้ป่วยแต่ละราย รายงานการใช้ home blood pressure measurement (HBPM) ที่ผ่านมาได้แสดงว่าช่วยให้ผู้ป่วยมีผลสำเร็จของการควบคุมความดันโลหิตและมี adherence ต่อการรักษาได้ดีขึ้น

คำแนะนำแรกของการใช้ out-of-office BP measurements คือ ambulatory BP monitoring (ABPM) หรือ home BP measurement (HBPM) เพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูง ได้เริ่มต้นจากแนวทางปฏิบัติของ the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ของประเทศสหราชอาณาจักร ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2011 และยังคงแนะนำมาโดยตลอดจนถึงฉบับล่าสุดของปี ค.ศ. 2019⁽⁹⁾ อย่างไรก็ตามมีประเทศในเอเชียจำนวนมากที่ยังไม่ได้นำเอาวิธีการนี้มาใช้อย่างสม่ำเสมอ

จากการที่สหรัฐอเมริกาได้ลดระดับของการวินิจฉัยความดันโลหิตจากการวัด office BP ลงมาเป็น $\geq 130/80$ มม.ปรอท ทำให้ต้องลดเกณฑ์ของการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงจากการวัด ABPM เฉลี่ย 24 ชั่วโมงลงมาเป็น $\geq 125/75$ มม.ปรอท แต่นำแปลกใจว่ายังคงระดับวินิจฉัยของ HBPM และ daytime ABPM ไว้ในระดับเดิม คือ $\geq 130/80$ มม.ปรอท อย่างไรก็ตามแนวทางปฏิบัติของ ESC/ESH, ISH, NICE และของประเทศในเอเชียรวมทั้งประเทศไทยยังคงใช้ threshold เดิมของการวัด out-of-office BP ในการวินิจฉัยความดันโลหิตสูง (ตารางที่ 2)

แม้ว่าแนวทางปฏิบัติของ NICE จะแนะนำให้วัดความดันโลหิตแบบ out-of-office เพื่อช่วยยืนยันการวินิจฉัยความดันโลหิตสูง แต่ก็ไม่เคยแนะนำให้มีการปรับการรักษาตามผลการตรวจ HBPM ทั้งนี้เนื่องจากมีหลักฐานเชิงประจักษ์ไม่เพียงพอที่จะพิสูจน์ว่าการรักษาความดันโลหิตสูงที่อ้างอิงจากผลการตรวจ HBPM จะให้ผลในการลด CVD และอัตราการเสียชีวิตได้ดีกว่าการใช้เพียง office BP หรือ clinic BP ตามปกติ

ตารางที่ 1 การจำแนกระดับความดันโลหิตตามแนวทางของสหรัฐอเมริกา ยุโรป international guidelines เทียบกับแนวทางปฏิบัติของประเทศไทยในทวีปเอเชีย

BP category (มม.ปรอท)	AHA/ACC 2017	ESC/ESH 2018	ISH 2020	จีน 2018	ฮ่องกง 2018	อินเดีย 2019	อินโดนีเซีย 2019	ญี่ปุ่น (JSH) 2019	เกาหลี (KSH) 2018	มาเลเซีย 2018	ปากีสถาน 2018	ฟิลิปปินส์ 2018	สิงคโปร์ 2017	ไต้หวัน 2019	ไทย 2019	เวียดนาม 2018
SBP <120 และ DBP <80	normal	optimal	-	normal	optimal	optimal	optimal	normal	normal	optimal	optimal	normal	-	normal	optimal	optimal
SBP 120-129 และ DBP <80	elevated	-	-	-	-	-	-	high-normal	elevated	-	-	-	-	-	-	-
SBP 120-129 และ DBP 80-84	-	normal	-	-	normal	-	normal	-	-	normal	elevated	-	-	-	normal	normal
SBP 120-139 และ DBP 80-89	-	-	-	high-normal	-	-	-	-	-	-	-	Elevated	-	prehypertension	-	-
SBP <130 และ/หรือ DBP <85	-	-	normal	-	-	normal	-	-	-	-	-	-	normal	-	-	-
SBP 130-139 และ/หรือ DBP 80-89	stage 1	-	-	-	-	-	-	elevated	prehypertension	-	-	-	-	-	-	-
SBP 130-139 และ/หรือ DBP 85-89	-	high-normal	high-normal	-	high-normal	high-normal	high-normal	-	-	at risk	prehypertension	-	high-normal	-	high-normal	high-normal

ตารางที่ 1 การจำแนกระดับความดันโลหิตตามแนวทางของสหรัฐอเมริกา ยุโรป international guidelines เทียบกับแนวทางปฏิบัติของประเทศในทวีปเอเชีย (ต่อ)

BP category (มม.ปรอท)	AHA/ACC 2017	ESC/ESH 2018	ISH 2020	จีน 2018	ฮ่องกง 2018	อินเดีย 2019	อินโดนีเซีย 2019	ญี่ปุ่น (JSH) 2019	เกาหลี (KSH) 2018	มาเลเซีย 2018	ปากีสถาน 2018	ฟิลิปปินส์ 2018	สิงคโปร์ 2017	ไต้หวัน 2019	ไทย 2019	เวียดนาม 2018
SBP 140-159 และ/หรือ DBP 90-99	stage 2	grade1	grade1	grade1 (mild)	grade1	stage 1	grade1	grade1	grade1	stage 1 (mild)	stage 1	stage 1	grade1	stage 1	stage 1	grade1
SBP 160-179 และ/หรือ DBP 100-109	stage 2	grade 2	grade 2	grade 2 (moderate)	grade 2	stage 2	grade 2	grade 2	grade 2	stage 2 (moderate)	stage 2	stage 2	grade 2	stage 2	stage 2	grade 2
SBP ≥180 และ/หรือ DBP ≤110	stage 2	grade 3	grade 3	grade 3 (severe)	grade 3	stage 3	grade 3	grade 3	grade 2	stage 3 (severe)	stage 3	stage 2	grade 3	stage 3	stage 3	grade 3
CV Risk assessment	yes	yes	yes	yes	yes	-	yes	yes	yes	yes*	yes	yes	yes	yes	yes [#]	yes

AHA = American Heart Association, ACC = American College of Cardiology, ESC = European Society of Cardiology, ESH = European Society of Hypertension, ISH = International Society of Hypertension, JSH = Japanese Society of Hypertension, KSH = Korean Society of Hypertension, SBP = systolic blood pressure, DBP = diastolic blood pressure, CV = cardiovascular.

* ใช้ Framingham general risk score, # ใช้ Thai CV Risk Score.

Guidelines	Clinic BP (มม.ปรอท)	HBPM (มม.ปรอท)	Daytime ABPM (มม.ปรอท)	Nighttime ABPM (มม.ปรอท)	เฉลี่ย 24 ชั่วโมง ABPM (มม.ปรอท)
ACC/AHA	≥130/80	≥130/80	≥130/80	≥110/65	≥125/75
ESC/ESH	≥140/90	≥135/85	≥135/85	≥120/70	≥130/80
NICE	≥140/90	≥135/85	≥135/85	-	-
ISH	≥140/90	≥135/85	≥135/85	≥120/70	≥130/80
Thai	≥140/90	≥135/85	≥135/85	≥120/70	≥130/80

แนวทางปฏิบัติล่าสุดของสหรัฐอเมริกาได้มีคำแนะนำให้ใช้ out-of-office BP measurements มากยิ่งขึ้นเพื่อยืนยันการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงและช่วยในการปรับการรักษา ESH แนะนำ out-of-office BP measurements เช่นเดียวกันหากสามารถทำได้ ส่วน ISH พิจารณาว่า out-of-office BP measurement อาจไม่สามารถนำมาใช้ได้แพร่หลายในประเทศรายได้ต่ำถึงปานกลางส่วนใหญ่ จึงแนะนำการตรวจดังกล่าวให้อยู่ในเกณฑ์ optimal standard ไม่ใช่ essential standard

สำหรับแนวทางปฏิบัติของประเทศทางทวีปเอเชีย ทุกแนวทางล่าสุดได้มีคำแนะนำให้วัด out-of-office BP measurements เพื่อยืนยันการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงหากสามารถทำได้

ประเทศญี่ปุ่นเป็นประเทศเดียวในปัจจุบันที่มีคำแนะนำให้ใช้ผลตรวจ HBPM ในการพิจารณาปรับการรักษา ด้วยยาลดความดันโลหิตโดยให้เป็นคำแนะนำระดับ I (หลักฐานสนับสนุนระดับ B)

5. การเริ่มและการเลือกใช้ยาลดความดันโลหิต

แนวทางปฏิบัติของการรักษาความดันโลหิตสูงส่วนใหญ่ในปัจจุบันมักจะแนะนำให้เริ่มใช้ยาลดความดันโลหิตในผู้ที่มีความดันโลหิตตั้งแต่ 160/90 มม.ปรอทขึ้นไป ไม่ว่าจะมีความเสี่ยง cardiovascular risk ในระดับใด และในผู้ที่มีความดันระดับนี้ก็มักจะแนะนำให้เริ่มต้นรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต 2 ชนิดร่วมกัน ยกเว้นในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไป ซึ่งอาจใช้ยาเริ่มต้นเพียง 1 ชนิดก่อน

สำหรับผู้ที่มีความดันโลหิตระหว่าง 140-159/90-99 มม.ปรอท แนวทางปฏิบัติส่วนใหญ่รวมทั้งแนวทางปฏิบัติของประเทศไทย ปี ค.ศ. 2019 จะแนะนำให้ประเมิน cardiovascular risk ถ้าหากมีระดับความเสี่ยงในเกณฑ์ปานกลางถึงเกณฑ์สูงก็แนะนำให้เริ่มให้ยารักษาความดันโลหิตสูงได้เลย ถ้าความเสี่ยงอยู่ในเกณฑ์ต่ำก็อาจรอให้ปรับวิถีการดำเนินชีวิตก่อนระยะหนึ่ง (ประมาณ 3-6 เดือนตามแนวทางปฏิบัติของไทย ปี ค.ศ. 2019) หากความดันโลหิตยังไม่ลดลงค่อยเริ่มยา แต่ในคำแนะนำของ AHA/ACC ได้แนะนำให้เริ่มยาลดความดันโลหิตได้เลยในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิต 140-159/90-99 มม.ปรอท ส่วนในผู้ที่มีความดันโลหิตระหว่าง 130-139/80-89 มม.ปรอท แนะนำให้เริ่มยาลดความดันโลหิตเฉพาะในผู้ที่มี atherosclerotic CVD หรือผู้ที่มี overall cardiovascular risk ≥10%⁽²⁾

ในส่วนของการเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดแรกคำแนะนำของสหรัฐอเมริกาแนะนำให้เลือกจากยาในกลุ่ม calcium channel blockers (CCBs), diuretics, angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACE-I) และ angiotensin receptor blocker (ARB) โดยไม่ได้แนะนำให้ใช้ beta-blocker เป็นยาชนิดแรก ขณะที่คำแนะนำล่าสุดของ ESC/ESH ยังคงบรรจุยาในกลุ่ม beta-blockers ไว้เป็นยาที่สามารถเลือกใช้เป็นยาแรกได้

คำแนะนำล่าสุดของ ISH ได้คำนึงถึงข้อจำกัดในด้านงบประมาณของประเทศที่มีรายได้ปานกลางหรือต่ำ จึงแนะนำให้เลือกใช้ยาลดความดันโลหิตได้ทุกกลุ่ม แต่มีข้อแม้ว่าต้องเป็นยาที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ว่าสามารถป้องกันโรคแทรกซ้อนและการเสียชีวิตจากความดันโลหิตสูงได้

ปัจจุบันประเทศในทวีปเอเชียส่วนใหญ่ แนะนำให้เลือกใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดแรกเพียง 4 กลุ่มเช่นเดียวกับสหรัฐอเมริกา ยกเว้นแนวทางปฏิบัติของประเทศจีน อินโดนีเซีย สิงคโปร์ และประเทศไทยที่ยังคงแนะนำให้ใช้ beta-blocker เป็นยาชนิดแรกได้

ในการรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีโรคร่วม เช่น มี coronary artery disease หรือมี stroke หรือมีโรคเบาหวาน แนวทางปฏิบัติต่าง ๆ จะแนะนำการเลือกใช้ยารักษาที่คล้ายคลึงกันตามหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่

แนวทางปฏิบัติของ ESC/ESH ปัจจุบันแนะนำให้เริ่มรักษาด้วยยา 2 ชนิดตั้งแต่แรกในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงส่วนใหญ่ ยกเว้นผู้ที่เป็ stage 1 hypertension (BP 140-154/90-99 มม.ปรอท) ที่มีความเสี่ยงต่ำ หรือในผู้ที่มีอายุสูงมาก (≥ 80 ปี) หรือมีสุขภาพทรุดโทรม⁽³⁾ ยา 2 ชนิดแรกที่แทบทุกแนวทางปฏิบัติจะแนะนำให้ใช้ประกอบด้วย ACE-I หรือ ARB รวมกับ CCB หรือ diuretic

6. เป้าหมายของระดับความดันโลหิต

แนวทางปฏิบัติของประเทศสหรัฐอเมริกาคำหนดให้ระดับเป้าหมายของการรักษาความดันโลหิตลดลงมาต่ำกว่าเดิมเป็น $<130/80$ มม.ปรอท โดยให้ใช้เป้าหมายนี้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทุกกลุ่มไม่ว่าจะมีความเสี่ยงทาง cardiovascular อยู่ในระดับใด

แม้ว่าแนวทางปฏิบัติของยุโรปจะยังคงใช้เกณฑ์การวินิจฉัยความดันโลหิตในเกณฑ์เดิม คือ $\geq 140/90$ มม.ปรอท แต่ก็ได้กำหนดระดับเป้าหมายของการลดความดันโลหิตในผู้ที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปีไว้ที่ $<130/80$ มม.ปรอท ส่วนผู้ที่อายุ ≥ 65 ปีได้กำหนดเป้าหมายของการรักษาไว้ที่ $130-139/70-79$ มม.ปรอท หากผู้ป่วยทนต่อการรักษาได้ แนวทางปฏิบัติของ ISH และของประเทศไทยได้กำหนดเป้าหมายไว้เช่นเดียวกับของ ESC/ESH

แนวทางปฏิบัติของประเทศส่วนใหญ่ในเอเชียกำหนดให้เป้าหมายของการรักษาความดันโลหิตสูง คือ $<140/90$ มม.ปรอท และให้ลดลงมาต่ำกว่า $130/80$ มม.ปรอท หากผู้ป่วยทนต่อการรักษาได้ดี แต่แนวทางปฏิบัติของประเทศญี่ปุ่นแนะนำให้ผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 75 ปี ลดความดันโลหิตลงมา $<130/80$ มม.ปรอท และลดความดันโลหิตที่บ้าน (home BP) ลงมา $<125/75$ มม.ปรอท ส่วนผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 75 ปีขึ้นไปให้ลด clinic BP ลงมา $<140/90$ มม.ปรอท และ home BP $<135/85$ มม.ปรอท

สำหรับคำแนะนำเกี่ยวกับระยะเวลาของการรักษาจนกระทั่งสามารถคุมความดันโลหิตให้ได้ถึงเป้าหมาย มีกำหนดไว้ในคำแนะนำของ ISH ปี ค.ศ. 2020 ให้พยายามคุมความดันโลหิตให้ได้ภายในเวลา 3 เดือน คล้ายกับคำแนะนำของประเทศไทยในปี ค.ศ. 2019

7. สรุป

ความแตกต่างของแนวทางปฏิบัติเพื่อการรักษาความดันโลหิตสูงในปัจจุบันที่สำคัญคือการที่แนวทางปฏิบัติของสหรัฐอเมริกาแนะนำให้วินิจฉัยความดันโลหิตสูง ตั้งแต่ระดับความดันโลหิต $\geq 130/80$ มม.ปรอท วัตถุประสงค์ของการกำหนดดังกล่าวก็เพื่อแยกแยะผู้ที่เริ่มมีความเสี่ยงออกมาแต่เนิ่น ๆ และหาทางลดความเสี่ยงจากโรคแทรกซ้อนในอนาคตให้ดีขึ้น ขณะที่แนวทางปฏิบัติอื่น ๆ ค่อนข้างจะอนุรักษ์กว่า ส่วนในรายละเอียดปลีกย่อยถือว่าแนวทางปฏิบัติทั้งหลายที่มีในปัจจุบันมีความแตกต่างกันค่อนข้างน้อย

Reference

1. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel W, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-1297.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr. DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:e13-e115.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-3104.
4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334-1357.
5. Zack R, Okunade O, Olson E, Salt M, Amodeo C, Anchala R, et al. Improving Hypertension Outcome Measurement in Low- and Middle-Income Countries. *Hypertension* 2019;73:990-997.
6. Muntner P, Carey RM, Gidding S. Potential US Population Impact of the 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guideline. *Circulation* 2018;137:109-118.
7. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, for the SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-2116.
8. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009-2020.
9. NICE. Hypertension, clinical management of primary hypertension in adults 2019. National Institute for Health and Clinical Excellence UK <https://www.nice.org.uk/guidance/ng136>.

