



Antihypertensive agent at bedtime in patients with resistant hypertension

Wannakon Chuemongkon¹ Thuraksorn Thura²

¹Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

²Department of Pharmacy, Somdech Phra Debaratana Medicine Center, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital

Abstract

Resistant hypertension has a high prevalence in hypertensive patients who remain blood pressure above goal in spite of the concurrent use of 3 antihypertensive agents of different classes. Patients with resistant hypertension are at the greater risk of cardiovascular events, especially, non-dipper pattern. Concordantly, accumulating evidences showed that taking at least one antihypertensive agent at bedtime in patients with resistant hypertension diminished bedtime blood pressure; The prevalence of non-dipper and risk of cardiovascular events are better than taking all medications on awakening. However, clinical application of chronotherapy should be carefully considered for various factors including types of antihypertensive drugs, patients with comorbidities, adherence and individual variation. Further investigation, especially large randomized controlled trials, is needed to evaluate the definitive impact of dosing antihypertensives at bedtime in resistant hypertension.

Keywords: resistant hypertension, antihypertensive agent at bedtime, non-dipper

Corresponding author:

Wannakon Chuemongkon

Department of Clinical Pharmacy

Faculty of Pharmacy, Srinakharinwirot University

63 Moo 7, Ongkharak District, Nakhon-Nayok Province, 26120

E-mail: wannakon@g.swu.ac.th

■ บทนำ

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษา (Resistant Hypertension; RH) คือ ผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตสูงกว่าเป้าหมายแม้จะได้รับการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิตที่มีขนาดยาเหมาะสม 3 ชนิดแล้ว โดย 1 ใน 3 ชนิดเป็นยากลุ่มขับปัสสาวะ หรือผู้ป่วยที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้เมื่อได้รับยาลดระดับความดันโลหิต ≥ 4 ชนิด^{1,2} โดยการมีความดันโลหิตที่สูงเป็นเวลานานและไม่ได้รับการรักษา จะทำให้ผนังหลอดเลือดแดงหนาตัวขึ้น ส่งผลให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะสำคัญต่างๆ เช่น สมอง ไต และหัวใจ ได้น้อยลง เกิดภาวะหลอดเลือดในสมองแตกหรืออุดตัน ไตวาย หัวใจโต หัวใจขาดเลือด หรือหัวใจล้มเหลวได้ โดยพบว่าผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย จะมีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดในสมองแตกหรืออุดตัน การทำงานของไตบกพร่อง และโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้มากกว่าผู้ป่วยที่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมาย³⁻⁵

การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษาที่แท้จริง (true resistant hypertension; true RH) จำเป็น

ต้องแยกสาเหตุหรือปัจจัยอื่นที่มีผลต่อระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย ได้แก่ เทคนิคหรือวิธีการวัดความดันโลหิต และความไม่ร่วมมือในการใช้ยาออกไป^{1,2} เนื่องจากวิธีการวัดความดันโลหิตที่ต่างกัน มีผลต่อค่าความดันโลหิต โดยการวัดความดันโลหิตที่สถานพยาบาล (office blood pressure monitoring) จะวัดได้ค่าความดันโลหิตสูงกว่าการวัดความดันโลหิตที่บ้าน (home blood pressure monitoring; HBPM) และการวัดความดันโลหิตตลอด 24 ชั่วโมง (ambulatory blood pressure monitoring; ABPM) ดังนั้น วิธี HBPM และ ABPM จึงสามารถลดปัญหาความดันโลหิตสูงที่เกิดจากเทคนิควิธีการวัดความดันโลหิตได้⁶ แต่หากต้องการประเมินรูปแบบของวงจรความดันโลหิต และ/หรือทำนายความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด จะต้องวัดโดยวิธี ABPM เท่านั้น เพื่อนำค่าความดันโลหิตที่ได้มาใช้คำนวณการลดลงของความดันโลหิตช่วงนอนหลับ เปรียบเทียบกับระหว่างวัน (diurnal/nocturnal ratio หรือ awake/asleep ratio หรือ day/night ratio) ดังนี้⁶

ระดับความดันโลหิตระหว่างวัน - ระดับความดันโลหิตช่วงนอนหลับ $\times 100$

ระดับความดันโลหิตระหว่างวัน

หากผู้ป่วยมีค่า diurnal/nocturnal ratio

$\geq 20\%$	เรียกภาวะนี้ว่า extreme-dipper (ความดันโลหิตลดลงมากช่วงนอนหลับ)
$\geq 10\% - < 20\%$	เรียกภาวะนี้ว่า dipper (ความดันโลหิตลดลงช่วงนอนหลับ)
$< 10\%$	เรียกภาวะนี้ว่า non-dipper (ความดันโลหิตไม่ลดลงช่วงนอนหลับ)
$< 0\%$	เรียกภาวะนี้ว่า inverse-dipper หรือ riser (ความดันโลหิตสูงช่วงนอนหลับ)

จากการศึกษาโดยใช้วิธีวัดความดันโลหิตตลอด 24 ชั่วโมง (ABPM) เพื่อติดตามระดับความดันโลหิต พบอุบัติการณ์การเกิดภาวะ non-dipper ในผู้ป่วย true RH สูงถึงร้อยละ 69⁴ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่ร้อยละ 79 รับประทานยาลดความดันโลหิตในตอนเช้า⁷ และยังพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ non-dipper จะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น^{6,8-9} ดังนั้น จึงได้มีการศึกษาถึงการให้ยาลดความดันโลหิตก่อนนอนในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษา ว่ามีผลลดภาวะ non-dipper หรือ ลดความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้หรือไม่ อย่างไร

บทความนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมของการศึกษาวิจัยทางคลินิกแบบมีกลุ่มควบคุม โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลการให้ยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิด ก่อนนอนเทียบกับการให้ยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้าต่อการควบคุมระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย และปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยกลุ่มเป้าหมายที่สนใจคือ ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษา เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มักได้รับยาลดความดันโลหิตหลายชนิด (≥ 3 ชนิด) แล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ ซึ่งการเพิ่มจำนวนยาลดความดันโลหิตแก่ผู้ป่วยกลุ่มนี้ อาจเกิด

ผลเสียมากกว่าผลดี ทั้งในแง่การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ จากยาที่เพิ่มขึ้น และความไม่ร่วมมือในการใช้ยาจากการ ต้องรับประทานยาจำนวนมาก การปรับเปลี่ยนเวลาในการ รับประทานยาลดความดันโลหิตเป็นอีกกลยุทธ์ที่ได้รับความ สนใจ และมีการศึกษาวิจัยกันมากขึ้น โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วย เบาหวาน โรคไตเรื้อรัง และโรคความดันโลหิตสูงที่ต่อเนื่องการ รักษา ซึ่งบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะการศึกษาในผู้ป่วยโรค ความดันโลหิตสูงที่ต่อเนื่องการรักษาเท่านั้น

จากการสืบค้นข้อมูลในฐานข้อมูล PubMed เกี่ยวกับการ ศึกษาทางคลินิกแบบมีกลุ่มควบคุม โดยใช้คำสำคัญ ได้แก่ bedtime dosing, chronotherapy, ambulatory blood pressure, evening administration, morning administration และ antihypertensives โดยเลือกเฉพาะ การศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต่อเนื่องการรักษา (resistant hypertension) รวมทั้งการศึกษาที่เกี่ยวข้องที่ ได้อ้างอิงในบทความที่เข้าตามเกณฑ์การคัดเลือก ซึ่งพบการ ศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต่อเนื่องการ รักษาไม่มากนัก ดังต่อไปนี้

■ การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาโดย Hermida และคณะ¹⁰ แบบ cross-sectional study ระหว่างปี ค.ศ. 2002-2004 มีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาผลของการรักษาตามรูปแบบวงจรความดันโลหิต (circadian blood pressure pattern) ต่อการควบคุมความดัน โลหิตและปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิด โรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย true RH ที่ได้รับยาลด ความดันโลหิต ≥ 3 ชนิด จำนวน 578 คน ที่มีอายุเฉลี่ย 59 ปี แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มคือ กลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิต ทั้งหมดในตอนเช้า ($n = 260$) และกลุ่มที่ได้รับยาลดความดัน โลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน ($n = 318$) ยาส่วนใหญ่ที่ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับคือ angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)/angiotensin receptor blockers (ARBs) ร่วมกับ diuretics ร่วมกับ dihydropyridine calcium channel blockers (DHP-CCBs)/ α -blockers ติดตามวัดระดับความดันโลหิตโดยใช้วิธี ABPM ตลอด 48 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดความดัน โลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนสามารถควบคุมความดัน โลหิตได้ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดตอนเช้า ($p=0.008$)

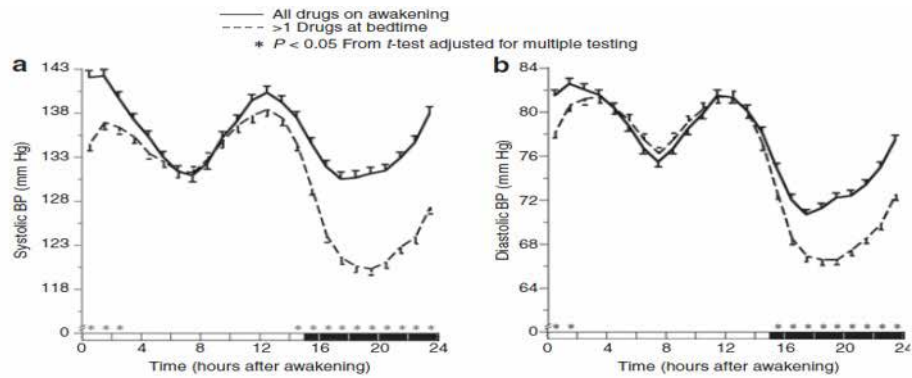
ค่าเฉลี่ย systolic blood pressure (SBP) และ diastolic blood pressure (DBP) ตลอด 24 ชั่วโมง ลดลงในกลุ่มที่ ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ทั้งหมดตอนเช้า ($p=0.003$ และ $p=0.011$ ตามลำดับ) เช่นเดียวกับค่าเฉลี่ย SBP และ DBP ในช่วงนอนหลับ ($p<0.001$ และ $p <0.001$ ตามลำดับ) แต่ค่าเฉลี่ย SBP และ DBP ในระหว่างวันไม่แตกต่างกัน ส่วนค่าเฉลี่ย diurnal/ nocturnal SBP ratio และ diurnal/nocturnal DBP ratio เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนมากกว่า กลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดตอนเช้า ($p<0.001$ และ $p<0.001$ ตามลำดับ) ส่งผลให้จำนวนผู้ป่วย non-dipper ลดลงในกลุ่ม ที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ทั้งหมดตอนเช้า (56.9% และ 81.9% ตามลำดับ; $p<0.001$) ส่วนค่าเฉลี่ย pulse pressure (PP) (PP คือ ค่าความต่าง ระหว่าง SBP และ DBP ซึ่ง PP ที่เพิ่มขึ้น บ่งบอกภาวะการ แข็งตัวของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่มากขึ้น ทำให้ ความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มมากขึ้น) ของกลุ่มที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนลดลงเมื่อ เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดในตอนเช้า ($p=0.042$) ในขณะที่ heart rate (HR) ทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

เมื่อพิจารณาปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับความเสี่ยง ในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดพบว่า กลุ่มที่ได้รับยา ลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนสามารถลด ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับ total cholesterol, LDL-C, fibrinogen และ 24-hr urinary albumin excretion ได้ มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดตอนเช้า ($p=0.008$, $p<0.011$, $p=0.013$, $p=0.009$ และ $p=0.005$ ตามลำดับ) จากการศึกษาสรุปได้ว่า ผู้ป่วย true RH ที่ได้รับยาลดความดัน โลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนสามารถควบคุมความดัน โลหิตในช่วงนอนหลับและตลอด 24 ชั่วโมงได้ดีกว่าการได้ รับยาทั้งหมดในตอนเช้า ทำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะ non-dipper ลดจำนวนลง และยังลดปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับความเสี่ยง ในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

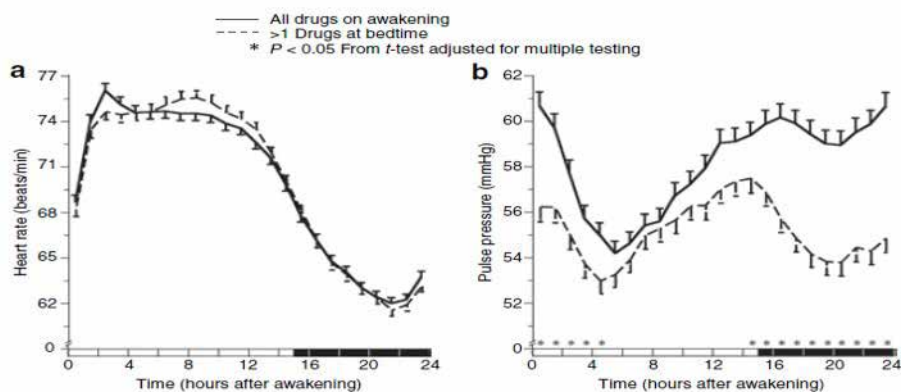
การศึกษาโดย Hermida และคณะ¹¹ แบบ cross-sectional study โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการ รักษาตามรูปแบบวงจรความดันโลหิตต่อการควบคุมความดัน โลหิตและปัจจัยต่างๆ ที่สัมพันธ์กับความเสี่ยงในการเกิดโรค หัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย true RH ที่ได้รับยาลดความดัน

โลหิต ≥ 3 ชนิด จำนวน 1,306 คน ที่มีอายุเฉลี่ย 62 ปี โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาลดความดันโลหิตทั้งหมดในตอนเช้า ($n = 733$) กลุ่มที่ 2 ได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน ($n = 573$) โดยยาส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับ คือ ACEIs/ARBs ร่วมกับ diuretics ร่วมกับ DHP-CCBs/ α -blockers ติดตามวัดระดับความดันโลหิตโดยวิธี ABPM ตลอด 48 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนสามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ดีกว่าการรับประทานยาทั้งหมดในตอนเช้า ($p < 0.001$) ค่าเฉลี่ย SBP และ DBP ตลอด 48 ชั่วโมงในกลุ่มที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดตอนเช้า ($p < 0.001$ และ $p = 0.015$ ตามลำดับ) เช่นเดียวกับค่าเฉลี่ย SBP และ DBP ในช่วงนอนหลับ

($p < 0.001$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) ในขณะที่ค่าเฉลี่ย SBP และ DBP ระหว่างวันไม่แตกต่างกัน ดังรูปที่ 1 ส่วนค่าเฉลี่ย awake/asleep SBP ratio และ awake/asleep DBP ratio เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดตอนเช้า ($p < 0.001$ และ $p < 0.001$ ตามลำดับ) ทำให้ผู้ป่วย non-dipper ในกลุ่มที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนมีจำนวนลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดตอนเช้า (40.0% และ 83.1% ตามลำดับ; $p < 0.001$) เมื่อพิจารณาค่าเฉลี่ย PP ของกลุ่มที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน พบว่ามีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดตอนเช้า ($p < 0.001$) ในขณะที่ค่า HR ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ดังรูปที่ 2



รูปที่ 1 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของ Systolic BP (ด้านซ้าย) และ Diastolic BP (ด้านขวา) กับช่วงเวลาต่างๆ โดยแถบสีดำบนแกนนอนแสดงถึงช่วงเวลานอนหลับ

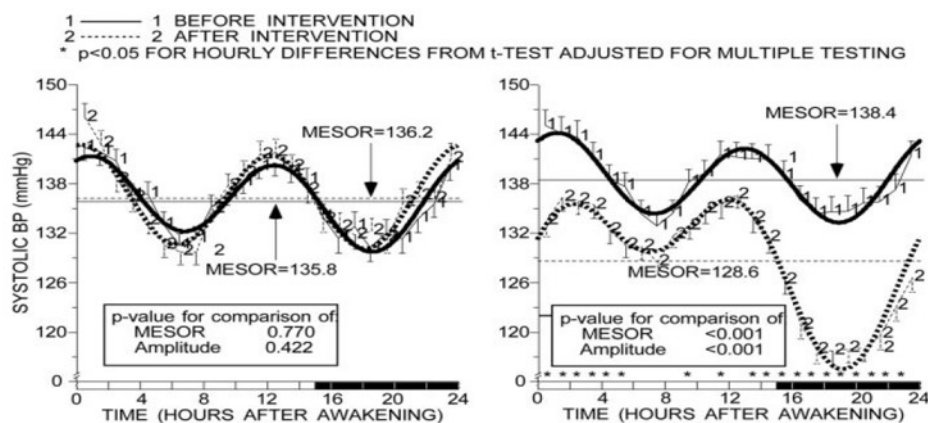


รูปที่ 2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของ heart rate (ด้านซ้าย) และ pulse pressure (ด้านขวา) กับช่วงเวลาต่างๆ โดยแถบสีดำบนแกนนอนแสดงถึงช่วงเวลานอนหลับ

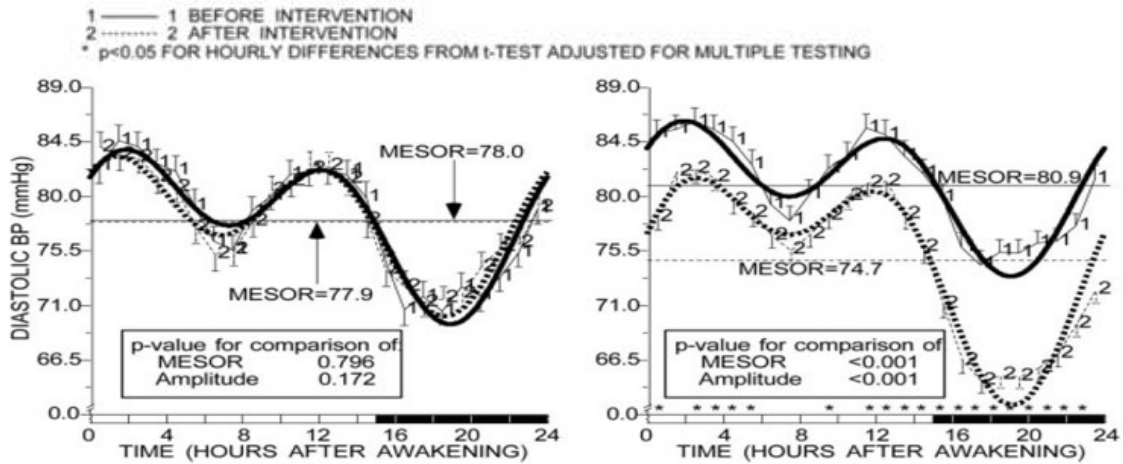
เมื่อศึกษาปัจจัยอื่นๆ ที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคหัวใจ และหลอดเลือด ซึ่งได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับ total cholesterol, LDL-C, fibrinogen, 24-hr urinary albumin excretion และค่า globular sedimentation rate พบว่า ปัจจัยดังกล่าวลดลงในกลุ่มที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิด ก่อนนอนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดในตอนเช้า ($p=0.043$, 0.037 , 0.022 , 0.027 , 0.008 และ 0.037 ตามลำดับ) จากการศึกษาที่สรุปได้ว่าการได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนในผู้ป่วย true RH สามารถควบคุมความดันโลหิต ลดระดับความดันโลหิตในช่วงนอนหลับและตลอด 24 ชั่วโมงได้ดีกว่าการได้รับยาทั้งหมดในตอนเช้า ทำให้ผู้ป่วยที่มีภาวะ non-dipper มีจำนวนลดลง และลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้

การศึกษาของ Hermida และคณะ¹² แบบ prospective randomized open-label blinded end point ระหว่างปี 2003-2005 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของการรักษาต่อวงจรความดันโลหิตและภาวะ non-dipper โดยใช้ ABPM ติดตามความดันโลหิตในการปรับเปลี่ยนเวลารับประทานยาโดยไม่ได้เพิ่มชนิดยาลดความดันโลหิตในผู้ป่วย true RH ที่ได้รับยาลดความดันโลหิต ≥ 3 ชนิด

จำนวน 250 คน ซึ่งมีอายุเฉลี่ย 60 ปี โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทั้งหมดในตอนเช้า ($n = 125$) และกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิต 1 ชนิดก่อนนอน ($n = 125$) ยาส่วนใหญ่ที่ผู้ป่วยได้รับ คือ ACEIs/ARBs ร่วมกับ diuretics ร่วมกับ DHP-CCBs/ α -blockers โดยทำการวัดความดันโลหิต 48 ชั่วโมง ก่อนและหลังการได้รับยาเป็นเวลา 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า หลังจากที่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิตเป็นระยะเวลา 3 เดือน กลุ่มที่ได้รับยา 1 ชนิดก่อนนอน มีค่าเฉลี่ย SBP และ DBP ช่วงนอนหลับ ($p<0.001$ และ $p<0.001$ ตามลำดับ) และตลอด 24 ชั่วโมง ($p<0.001$ และ $p=0.046$) ลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทั้งหมดในตอนเช้า ดังรูปที่ 3 และ 4 ส่วนค่าเฉลี่ย day/night SBP ratio และ day/night DBP ratio เพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา 1 ชนิดก่อนนอนมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดตอนเช้า ($p<0.001$ และ $p<0.001$ ตามลำดับ) ทำให้ผู้ป่วย non-dipper ในกลุ่มที่ได้รับยา 1 ชนิดก่อนนอนมีจำนวนลดลงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทั้งหมดตอนเช้า (43.2% และ 86.4% ตามลำดับ; $p=0.001$) ส่วนค่าเฉลี่ย PP ในกลุ่มที่ได้รับยา 1 ชนิดก่อนนอนมีค่าลดลงหลังได้รับยา ($p<0.001$) แต่ HR ของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน



รูปที่ 3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของ systolic BP กับช่วงเวลาต่างๆ ในกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิตทั้งหมดในตอนเช้า (ด้านซ้าย) และกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิต 1 ชนิดก่อนนอน (ด้านขวา) โดยแถบสีดำบนแกนนอนแสดงถึงช่วงเวลานอนหลับ



รูปที่ 4 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของ diastolic BP กับช่วงเวลาต่างๆ ในกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิตทั้งหมดในตอนเช้า (ด้านซ้าย) และกลุ่มที่ได้รับยาลดระดับความดันโลหิต 1 ชนิดก่อนนอน (ด้านขวา) โดยแถบสีด้านบนนอนแสดงถึงช่วงเวลานอนหลับ

เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup analysis) เพื่อดูชนิดของยาที่ควรให้ก่อนนอน โดยพิจารณาตามลักษณะของยาลดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยได้รับเป็น 4 รูปแบบคือ

- รูปแบบที่ 1: ARBs + diuretics + α -blockers
- รูปแบบที่ 2: ARBs + diuretics + DHP-CCBs
- รูปแบบที่ 3: ACEIs + diuretics + α -blockers
- รูปแบบที่ 4: ACEIs + diuretics + DHP-CCBs

พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทั้งหมดในตอนเช้าสามารถลดค่า SBP ระหว่างวัน ช่วงนอนหลับและตลอด 24 ชั่วโมงได้ไม่แตกต่างกันทั้ง 4 รูปแบบ เช่นเดียวกับกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิต 1 ชนิดก่อนนอนซึ่งได้รับยา 2 ชนิดตอนเช้า (ACEIs/ARBs ร่วมกับ diuretics) และอีก 1 ชนิดก่อนนอน (DHP-CCBs หรือ α -blockers) จากการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่า ผู้ป่วย true RH ที่ได้รับยาลดความดันโลหิต 1 ชนิดก่อนนอนมีระดับความดันโลหิตในช่วงก่อนนอนและตลอด 24 ชั่วโมงลดลงมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมดในตอนเช้า ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่มีภาวะ non-dipper ลดลงสำหรับชนิดของยาลดความดันโลหิตที่ควรให้ก่อนนอน พบว่าการให้ DHP-CCBs หรือ α -blockers ก่อนนอน ให้ผลในการลดความดันโลหิตระหว่างวัน ช่วงเวลานอนหลับและตลอด 24 ชั่วโมงได้ไม่แตกต่างกัน

นอกจากนี้จากการศึกษาโดย Hermida และคณะ¹³⁻¹⁶ โดยให้ยากกลุ่ม DHP-CCBs คือ nifedipine ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง จำนวน 80 คน เป็นเวลา 4 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา nifedipine ก่อนนอนจะมีระดับความดันโลหิตลดลง

มากกว่าและสามารถลดภาวะบวม น้ำที่แขนและขาได้มากกว่า การได้รับยาตอนเช้า¹³ เมื่อศึกษาในกลุ่ม α -blockers โดยให้ยา doxazosin ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง จำนวน 91 คน เป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา doxazosin ก่อนนอนสามารถลดระดับความดันโลหิตสูงได้มากกว่าการได้รับยาตอนเช้า¹⁴ สำหรับการศึกษาในกลุ่ม ACEIs โดยให้ยา ramipril ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง จำนวน 115 คน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ ramipril ก่อนนอนสามารถลดระดับความดันโลหิตได้ดีกว่าการได้รับยาตอนเช้า¹⁵ เช่นเดียวกับการศึกษาในกลุ่ม ARBs โดยให้ valsartan ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง จำนวน 100 คน เป็นเวลา 3 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา valsartan ก่อนนอนสามารถลดความดันโลหิตได้ดีกว่าการได้รับยาในตอนเช้า¹⁶

ผลจากการทบทวนวรรณกรรม พบว่า ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอในการสรุปที่ชัดเจนว่า ควรให้ยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนหรือไม่ และ/หรือ ควรให้ยาลดความดันโลหิตชนิดใดก่อนนอน เนื่องจากมีการศึกษาจำนวนน้อย และจำกัดเฉพาะในทีมผู้วิจัยทีมเดียวกัน และ

รูปแบบการศึกษาดังกล่าวไม่ใช้การทดลองทางคลินิกแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมและปกปิดทั้ง 2 ฝ่าย (randomized double blind placebo-controlled trial) รวมทั้งผลลัพธ์ทางคลินิกต่อปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือดอาจยังไม่ชัดเจนนัก ดังนั้น การประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติจึงควรมีการพิจารณาปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้องในผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ชนิดของยาลดความดันโลหิตที่ได้รับ โครคร่วมที่ผู้ป่วยเป็นและยาอื่นๆ ที่ได้รับร่วมด้วย ความร่วมมือในการใช้ยา การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เป็นต้น และควรมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตเพื่อหาข้อสรุปที่ชัดเจนในการดูแลผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต่อเนื่องการรักษาต่อไป โดยเฉพาะการศึกษาแบบ randomized double blind placebo-controlled trial ในประชากรที่มีขนาดใหญ่ขึ้น

■ สรุป

จากการศึกษาวิจัยเท่าที่ปรากฏในปัจจุบัน พบว่าการให้ยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ต่อเนื่องการรักษาสามารถช่วยควบคุมความดันโลหิตได้ดี ลดความดันโลหิตช่วงนอนหลับ ส่งผลให้มีภาวะ non-dipper ลดลง และลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่าการให้ยาลดความดันโลหิตทุกชนิดในตอนเช้า แต่เนื่องด้วยมีการศึกษาที่จำกัดในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ต่อเนื่องการรักษา ดังนั้น การประยุกต์ใช้จึงควรทำด้วยความระมัดระวังโดยพิจารณาตามความเหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาข้อสรุปที่ชัดเจนในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Calhoun DA, Jones D, Textor S, 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. *Hypertension* 2008;51:1403-19.
2. 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). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
3. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, et al. High prevalence of cardiac and extracardiac target organ damage in refractory hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2063-70.
4. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, et al. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press Monit* 2003;8:181-5.
5. Koanantakul B. Biological rhythms of blood pressure on the incidence of cardiovascular disease [Internet]. No date [cited 2015 Jan 1]. Available from: http://www.thaihypertension.org/files/93.p.29-31%20back_a.bunharn%20vol.13_3.pdf.
6. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, et al. Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int* 2013;30:355-410.
7. Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53:466-72.
8. Siti Suhaila MY, Juwita S, Harny MY, et al. Circadian blood pressure profile and associated cardiovascular risk factors in non-dippers. *Int Med J Malays* 2013;12(2):23-31.
9. Choi HJ. Blood pressure variability and its management in hypertensive patients. *Korean J Fam Med* 2012;33:330-5.

10. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C, et al. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2005;46:1053-9.
11. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, et al. Effects of time of antihypertensive treatment on ambulatory blood pressure and clinical characteristics of subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2010;23:432-9.
12. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, et al. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008;51:69-76.
13. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Dose- and administration time dependent effects of nifedipine GITS on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *Chronobiol Int* 2007;24(3):471-93.
14. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration-time dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2004;21:277-96.
15. Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension improved blood pressure control with bedtime dosing. *Hypertension* 2009; 54:40-6.
16. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, et al. Administration time dependent effect of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2005;22:755-76.



การให้ยาลดความดันโลหิตก่อนนอน ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษา

วรรณกุล เชื้อมงคล¹ ฐรัชกร ฐระ²

¹ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

² กลุ่มงานเภสัชกรรมผู้ป่วยนอก ศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี

บทคัดย่อ

โรคความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษา พบได้บ่อยในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาลดระดับความดันโลหิต ≥ 3 ชนิดแล้วไม่สามารถควบคุมระดับความดันโลหิตได้ โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะ non-dipper ร่วมด้วย จากการศึกษาโดยการให้ยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษา พบว่าสามารถลดความดันโลหิตช่วงนอนหลับ ลดภาวะการนอนหลับลึก ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่าการให้ยาลดความดันโลหิตทุกชนิดในตอนเช้า อย่างไรก็ตาม การประยุกต์ใช้ในทางคลินิก ควรทำด้วยความระมัดระวัง โดยพิจารณาปัจจัยอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น ชนิดของยาลดความดันโลหิตที่ได้รับ โรคร่วมและยาอื่นที่ได้รับร่วมด้วย ความร่วมมือในการใช้ยา รวมทั้งปัจจัยส่วนบุคคลในผู้ป่วยแต่ละราย ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมแบบ randomized controlled trials ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษาในประชากรกลุ่มใหญ่ขึ้น

คำสำคัญ: โรคความดันโลหิตสูงที่ต้องได้รับการรักษา การให้ยาลดความดันโลหิตก่อนนอน ภาวะหลับลึก

ผู้พิมพ์หลัก:

วรรณกุล เชื้อมงคล

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

63 หมู่ 7 อำเภอบางกร่าง จังหวัดนครนายก 26120

อีเมล: wannakon@g.swu.ac.th