

REVIEWS

Hypertension Therapy Update 2003

Pramote Teerapong

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Abstract

Assessment of hypertension includes history taking, physical examination and laboratory investigation to verify the disease, staging the severity and duration of the disease and assess the risks and complications. JNC-7 recently classified the hypertension stages into normal (<120 / and <80 mm.Hg), prehypertension (120-139 / or 80-89 mm.Hg), hypertension stage I (140-159 / or 90-99 mm.Hg) and stage II (≥ 160 / or ≥ 100 mm.Hg). Management of hypertension includes life style modification and taking antihypertensive agents. Hypertensive patients with no complication should control the blood pressure below 140/90 mm.Hg. Those who have the kidney disease or diabetes mellitus should have the blood pressure below 130/80 mm.Hg. JNC-7 has recommended proper antihypertensive agents for compelling indications such as heart failure, post-myocardial infarction, high risk of coronary artery disease, diabetes, chronic kidney disease and prevention of recurrent stroke.

First choice antihypertensive agents are diuretics, beta blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and calcium channel blockers. Others are second choice antihypertensive drugs include alpha-1 blockers, central alpha-2 agonists or centrally acting drugs, adrenergic neuron blockers, and direct vasodilators. First choice antihypertensive agents can be used alone or in combination but other antihypertensive drugs are used as adjunct. Indications, adverse effects, mechanism or mode of actions of the antihypertensive agents are mentioned in details in this article.

Key words: hypertension, antihypertensive agents

การรักษาความดันโลหิตสูง ค.ศ. 2003

รศ. ดร. นพ. ภก. ปราโมทย์ อีรพงษ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การประเมินผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีจุดประสงค์เพื่อให้ทราบว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงจริง ทราบความรุนแรงและระยะเวลาของการเป็นโรค ทราบปัจจัยเสี่ยงและภาวะแทรกซ้อน การประเมินกระทำโดยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และอื่นๆ ที่จำเป็น JNC-7 (2003) ได้แบ่งระดับความดันโลหิตสูงใหม่ คือ ปกติ (<120 / และ <80 มม.ปรอท), prehypertension ($120-139$ / หรือ $80-89$ มม.ปรอท), hypertension stage I ($140-159$ / หรือ $90-99$ มม.ปรอท) และ stage II (≥ 160 / หรือ ≥ 100 มม.ปรอท) การรักษาประกอบด้วยการปรับวิถีการดำเนินชีวิตและการใช้ยาลดความดันโลหิต ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนควรควบคุมให้ความดันโลหิต $<140/90$ มม.ปรอท ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีโรคไตหรือเบาหวานร่วมด้วยควรควบคุมให้ความดันโลหิต $<130/80$ มม.ปรอท JNC-7 ได้แนะนำยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีหัวใจวาย เบาหวาน โรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดโคโรนารีสูง และผู้ป่วยหลังกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือป้องกันการเกิด stroke ชั่ว

ยารักษาความดันโลหิตสูงอันดับแรกที่นิยมใช้เริ่มต้นการรักษาได้แก่ diuretics, beta blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, และ calcium channel blockers ยาอันดับรองได้แก่ alpha-1 blockers, central alpha-2 agonists หรือ centrally acting drugs, adrenergic neuron blockers และ direct vasodilators ยาอันดับแรกสามารถใช้ได้ทั้งตามลำพังหรือใช้ร่วมกัน (เมื่อต้องการผลมากขึ้น) ส่วนยาอันดับรองปัจจุบันนิยมใช้น้อยลงและมักใช้เพื่อให้เกิดผลช่วยยาตัวอื่น ประโยชน์ ผลข้างเคียง การออกฤทธิ์ของยาแต่ละกลุ่มและยาบางตัวในกลุ่มได้กล่าวไว้โดยละเอียดในบทความ

คำสำคัญ: ความดันโลหิตสูง, ยาลดความดันโลหิต

บทนำ

ความดันโลหิตสูงพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง คนผิวดำมีอุบัติการณ์เกิดโรคมมากกว่าคนผิวขาว และมีแนวโน้มรุนแรงกว่าคนผิวขาว ความดันโลหิตสูงทำให้เยื่อหลอดเลือดเสียหาย และร่วมกับปัจจัยอื่น เช่น ภาวะไขมันในเลือดสูง ทำให้หลอดเลือดแข็งมากกว่าปกติ ความดันโลหิตสูงเป็นหนึ่งในหลายปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่เพิ่ม morbidity และ mortality ของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด (ตารางที่ 1) โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดไต โรคหลอดเลือดส่วนปลาย และการชำรุดเสียหายของเรตินา ความเสี่ยงของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อความดันโลหิตสูงกว่า 115/75 มม.ปรอท ยิ่งความดันโลหิตสูงมากเท่าใดก็ยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด และอวัยวะเป้าหมายชำรุดเสียหายมากเท่านั้น (ตารางที่ 2)

การลดความดันโลหิตให้เหมาะสมและเพียงพอ ไม่ว่าจะด้วยการปฏิบัติตัวปรับพฤติกรรม และ/หรือ การใช้ยาอย่างถูกต้องและเหมาะสม สามารถป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น สามารถลดอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ได้ 35-40%, ลดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย 20-25%, ลดการเกิดหัวใจวายได้มากกว่า 50% และลดอัตราการตายประมาณ 1 ใน 10 เมื่อลดความดัน systolic ประมาณ 12 มม.ปรอท ตลอดการรักษา 10 ปี

ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มาพบแพทย์นั้นประมาณ 95% เป็นแบบปฐมภูมิคือไม่ทราบสาเหตุ อีกประมาณ 5% เป็นแบบทุติยภูมิ การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อหาประเภทและสาเหตุที่ถูกต้อง ความดันโลหิตสูงประเภททุติยภูมิสามารถรักษาหายได้ถ้ารักษาตรงกับสาเหตุของโรค ส่วนความดันโลหิตสูงปฐมภูมิซึ่งไม่ทราบสาเหตุ การรักษาจึงมุ่งหมายเพื่อลดความดันโลหิตและลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากความดันโลหิตสูง เป้าหมายในการลดความดัน

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด

ความดันโลหิตสูง
โรคอ้วน (BMI ≥ 30)*
การสูบบุหรี่
ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ
cholesterol, triglycerides ในเลือดสูง,
HDL-cholesterol ต่ำ
เบาหวาน
การขาดการออกกำลังกาย
Microalbuminuria
หรือ GFR** < 60 มล./นาที
อายุมาก (ชาย > 55 ปี, หญิง > 65 ปี)
มีประวัติบุคคลในครอบครัวที่เป็นโรคหัวใจ
และหลอดเลือดเร็วกว่าที่ควร
(ชาย < 55 ปี, หญิง < 65 ปี)

* BMI = น้ำหนักตัว(กก.)/ความสูง(เมตร)ยกกำลังสอง

** GFR = glomerular filtration rate

ตารางที่ 2 อวัยวะเป้าหมายสำคัญที่ชำรุดเสียหาย

หัวใจ

หัวใจห้องล่างซ้ายโต, angina pectoris,
coronary artery disease, myocardial
infarction, acute coronary syndrome,
หัวใจวาย

สมอง

Transient ischemic attack
Stroke

ไต

ไตวายเรื้อรัง (creatinine > 2.0 มก./ดล.)
จนถึง ไตวายระยะสุดท้าย

หลอดเลือด

โรคหลอดเลือดส่วนปลาย

ตา

Retinopathy

โลหิตสูงโดยทั่วไปคือต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท ถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อน และควรควบคุมให้ต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท ถ้าผู้ป่วยมีโรคไต

พร่องหรือเบาหวาน (แพทย์บางคนตั้งเป้าหมายถึง <125/75 มม.ปรอท ถ้ามีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัม/วัน) การควบคุมความดันโลหิตให้ได้ผลดีที่สุด ผู้ป่วยต้องได้รับการกระตุ้นให้กระตือรือร้นในการที่จะควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายด้วย

การประเมินผู้ป่วย

การประเมินผู้ป่วยมีจุดประสงค์เพื่อทราบ ว่าผู้ป่วยเป็นโรคความดันโลหิตสูงจริง ทราบความรุนแรงและระยะเวลาของการเกิดโรค ทราบปัจจัยเสี่ยง ทราบว่ามีภาวะแทรกซ้อนหรืออวัยวะเป้าหมายชำรุดเสียหายหรือไม่ มากน้อยหรือรุนแรงเพียงใด ทราบพฤติกรรมและวิถีการดำเนินชีวิต ทราบความผิดปกติอื่น ๆ ที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคและการรักษา หาสาเหตุที่สามารถตรวจพบได้ของโรคความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ เช่น โรคไตเรื้อรัง, โรคหลอดเลือดไต, โรคต่อมไทรอยด์, parathyroid, coarctation ของ aorta, pheochromocytoma, primary aldosteronism, sleep apnea, Cushing syndrome หรือจากยา เป็นต้น

การประเมินกระทำโดยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และอื่นๆ ที่จำเป็น การซักประวัติควรครอบคลุมประวัติความดันโลหิตสูง และระยะเวลาที่เป็นหรือรู้ว่าเป็นโรคนี้ ประวัติปัจจัยเสี่ยง อวัยวะเป้าหมายที่ชำรุดเสียหาย และอาการทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการรักษาและยาที่เคยได้รับ ประวัติส่วนตัว สังคม สิ่งแวดล้อม พฤติกรรมและวิถีการดำเนินชีวิต และยาอื่นๆ ที่ใช้ซึ่งอาจมีผลต่อยาและการรักษาโรคความดันโลหิตสูง รวมทั้งประวัติอาการอื่นๆ ที่อาจทำให้ทราบสาเหตุของความดันโลหิตสูง

การตรวจร่างกายควรครอบคลุมถึงน้ำหนักตัว, ความสูง, body mass index (BMI), vital signs, ระบบหัวใจและหลอดเลือด, ระบบการหายใจ, ไตและระบบขับถ่ายปัสสาวะ, ระบบประสาท, หลอดเลือดส่วนปลายเช่น bruits, ตรวจต่อมไทรอยด์, ท้อง, แขนขา เป็นต้น

ตรวจดูความชำรุดเสียหายของอวัยวะเป้าหมาย ได้แก่ ตา หัวใจ ไต สมอ หลอดเลือดส่วนปลาย ตรวจ optic fundi ว่ามี arteriolar narrowing, arteriovenous nicking, retinal hemorrhages, exudates, infarcts, papilledema หรือไม่, ตรวจระบบหัวใจหลอดเลือดและระบบการหายใจ ดูว่ามี ventricular hypertrophy, precordial heave, murmurs, arrhythmia, third และ fourth heart sounds, เสียงหายใจผิดปกติเช่น rale หรือไม่, ตรวจหลอดเลือดส่วนปลาย เช่น aortic, femoral หรือ abdominal bruits, หลอดเลือดดำที่ขยาย, ชีพจรแขนขา และการบวม ตรวจท้องว่ามีก้อน หรือชีพจรหลอดเลือด aorta ผิดปกติหรือไม่, ตรวจไตว่าไตหรือมี renal artery stenosis (เช่นมี abdominal systolic-diastolic bruit) หรือไม่, ตรวจอาการแสดงของ Cushing's syndrome เช่น หน้ากลม มีหนอกที่หลัง ท้องลาย ขนดกในผู้หญิง หรือมีหนวดเครา (hirsutism) เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการควรทำก่อนเริ่มให้การรักษา ได้แก่ การตรวจระดับกลูโคส, creatinine (ใช้คำนวณ GFR ได้), แคลเซียม, โปแตสเซียมในเลือด, ไขมันต่าง ๆ ในเลือด หลังอดอาหาร 9-12 ชม. ได้แก่ HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, ตรวจ CBC, hematocrit, EKG, urinalysis, urine albumin เป็นต้น ถ้าระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ อาจแสดงว่าความดันโลหิตสูงเกิดจาก mineralocorticoid ถ้าปัสสาวะมีโปรตีน เม็ดเลือดแดงและ casts อาจแสดงว่ามีโรคไต ถ้าสงสัยโรคของ renovascular อาจตรวจ plasma renin activity, renal artery angiography เป็นต้น ถ้าสงสัย pheochromocytoma อาจตรวจ plasma norepinephrine, urine metanephrine เป็นต้น ถ้าสงสัย primary aldosteronism อาจตรวจ plasma และ urine aldosterone เป็นต้น

การวัดค่าความดันโลหิตด้วย sphygmomanometer เพื่อให้ได้ค่าที่ถูกต้องควรใช้ขนาด cuff ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ผู้ป่วยไม่ควรดื่มกาแฟ

หรือสูบบุหรี่ภายใน 30 นาทีก่อนมาตรวจความดันโลหิต ให้ผู้ป่วยนั่งพักอย่างน้อย 5 นาทีบนเก้าอี้ที่มีพนักพิงหลัง ห้อยขาถึงพื้น และแขนวางอยู่ที่ระดับหัวใจ ควรวัดที่แขนทั้ง 2 ข้าง และบางครั้งวัดในท่านอนและยืนด้วยถ้าสงสัยว่ามีการขาดปริมาตรเลือด (volume depletion) ซึ่งเกิด postural หรือ orthostatic hypotension ได้ง่าย ผู้ป่วยเบาหวาน, autonomic dysfunction, และผู้ป่วยสูงอายุ ก็ตรวจพบ postural hypotension ได้ ผู้ป่วยสูงอายุ (>50-60 ปี) เป็น isolated systolic hypertension ได้บ่อย เนื่องจากหลอดเลือดมีความแข็งตัวมากและยืดหยุ่นน้อยลง ควรเฉลี่ยจากการวัดอย่างน้อย 2 ครั้ง (วัดห่างกันครั้งละ 2 นาที ถ้าค่าที่ได้ห่างกันเกิน 5 มม.ปรอท ต้องวัดซ้ำอีก) เมื่อตรวจพบว่ามีความดันโลหิตสูงครั้งแรก ควรนัดมาตรวจอีกอย่างน้อย 1-2 ครั้ง ห่างกันครั้งละประมาณ 1-2 สัปดาห์ เพื่อยืนยันว่าเป็นความดันโลหิตสูงแน่นอน

ผู้ป่วยบางคนตื่นตื่นเมื่อมาพบแพทย์ ทำให้การวัดความดันโลหิตได้ค่าสูงกว่าที่ควรจะเป็น (white-coat hypertension) แก้ได้ด้วยการให้ผู้ป่วยเหล่านี้วัดความดันโลหิตที่บ้านซึ่งผู้ป่วยผ่อนคลายมากกว่า ผู้ป่วยบางคนมีความดันโลหิตแกว่งขึ้นๆ ลงๆ ใน 1 วัน หรือแปรผันในแต่ละวัน หรือมีระบบประสาทอัตโนมัติทำงานไวหรือผิดปกติหรือได้รับยาไม่เหมาะสม เช่นขนาดมากไปหรือน้อยไป หรือชนิดยาไม่เหมาะสม หรือบางคนตอบสนองต่อยามากกว่าปกติหรือได้ยามากเกินจำเป็น ทำให้ความดันโลหิตต่ำกว่าที่ต้องการ หรือผู้ป่วยบางคนตอบสนองต่อยาน้อยกว่าปกติหรือดื้อต่อยาทำให้เกิดความดันโลหิตลดลงไม่เพียงพอ ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการวัดความดันโลหิตตลอด 24 ชม. เป็นครั้งคราว ด้วยเครื่องวัดอัตโนมัติที่พกพาติดตัวไปได้ (24 hr. ambulatory BP monitoring, ABPM) ซึ่งปกติใช้มากในการวิจัย การวัดแบบ ABPM นี้จะได้ค่าถูกต้องกับความเป็นจริงมากที่สุด และสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยมีอวัยวะเป้าหมายชำรุดเสียหายมากกว่าความดันโลหิตที่วัดได้จากในคลินิกหรือโรงพยาบาล ABPM จึงให้ค่าความดัน

โลหิตที่เชื่อถือได้ ใช้ช่วยหาสาเหตุของความดันโลหิตสูง และทำให้หลีกเลี่ยงข้อผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นจากภาวะความดันโลหิตสูงเมื่อมาพบแพทย์, ความดันโลหิตแกว่งขึ้นลง หรือสูงเป็นพักๆ หรือเปลี่ยนแปลงจากระบบประสาทอัตโนมัติ หรือจากสาเหตุอื่น หรือไม่ทราบสาเหตุ, ความดันโลหิตต่ำกว่าที่ต้องการจากการใช้ยา หรือสูงกว่าที่ต้องการจากการดื้อยา เป็นต้น ปกติค่าความดันโลหิตที่วัดจากบ้านและจาก ABPM มักต่ำกว่าค่าที่วัดได้จากแพทย์หรือพยาบาล ถ้าค่าขณะตื่น >135/85 มม.ปรอท และค่าขณะหลับ >120/75 มม.ปรอท มักจัดว่ามีความดันโลหิตสูง การวัดความดันโลหิตที่บ้านทำให้ผู้ป่วยสะดวก วัดเมื่อไรก็ได้ ทำให้ผู้ป่วยทราบค่าความดันโลหิตของตน และทราบการตอบสนองต่อยารักษา การวัดที่บ้านจึงช่วยให้ผู้ป่วยรู้สภาวะความดันโลหิตของตนเอง ใช้ยาสม่ำเสมอ และร่วมมือกับแพทย์ในการรักษา แต่แพทย์ต้องสอนให้วัดได้ค่าที่ถูกต้องจริงๆ ค่าความดันโลหิตจาก ABPM ยังทำให้ทราบว่าความดันโลหิตสูงเกิดขึ้นช่วงเวลาใดในแต่ละวัน คิดเป็นสัดส่วนเท่าไรของวัน ความดันลดลงเท่าไรในช่วงหลับ (ซึ่งปกติลดลงประมาณ 10-20% ถ้าไม่ลดถือว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น) และความดันมีความรุนแรงโดยรวมเท่าไร จะมีผลต่อการชำรุดเสียหายของอวัยวะเป้าหมายเพียงใด และหลังใช้ยารักษาเพื่อควบคุมความดันโลหิตแล้ว เกิดผลมากน้อยแค่ไหน และยามีประสิทธิภาพดีเพียงใด

การแบ่งชั้นความดันโลหิตสูง

คณะกรรมการร่วมแห่งชาติเพื่อการป้องกันสืบทอด ประเมิน และรักษาโรคความดันโลหิตสูงของสหรัฐอเมริกา ได้ตั้งเกณฑ์การแบ่งความรุนแรงของความดันโลหิตสูงเมื่อเร็วๆ นี้เรียกว่า The JNC 7 Report (2003) (ตารางที่ 3) ซึ่งต่างจากเกณฑ์เดิมทั้ง JNC VI (1997) และ WHO-ISH (1999) เกณฑ์ใหม่ตาม JNC 7 ทำให้แพทย์ประเมินและพิจารณาการรักษาก่อนผู้ป่วยง่ายกว่าเดิม

ตารางที่ 3 การแบ่งและการดำเนินการให้การรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูงอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

การแบ่งชั้นโรค	Systolic BP (มม.ปรอท)	Diastolic BP (มม.ปรอท)	การบริหารจัดการรักษา*		
			การปรับ พฤติกรรม	การรักษาด้วยยาเมื่อเริ่มแรก	
				ไม่มีความเสี่ยง	มีความเสี่ยง
ความดันปกติ	< 120	และ < 80	แนะนำ		
Prehypertension	120-139	หรือ 80-89	+	ไม่ใช้ยา	ใช้ยา
Hypertension Stage 1	140-159	หรือ 90-99	+	Thiazide diuretic (อาจใช้ ACEI, ARB, BB, CCB หรือร่วมกัน)	ใช้ยาที่แนะนำ (ตารางที่ 4) และ/หรือยาอื่น ตามความจำเป็น
Hypertension Stage 2	≥ 160	หรือ ≥ 100	+	ใช้ยา 2 ตัว คือ Di + ACEI, ARB, BB หรือ CCB	ใช้ยาที่แนะนำ (ตารางที่ 4) และ/หรือยาอื่น ตามความจำเป็น

* ถ้า systolic BP และ diastolic BP อยู่คนละชั้นให้ทำตามคำแนะนำลำดับขั้นที่สูงที่สุดของผู้ป่วย

Di = diuretic, ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker,

BB = beta blocker, CCB = calcium channel blocker

ตารางที่ 4 ยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้สำหรับผู้ป่วยความดันสูงแต่ละชนิด

ชนิดของความดันสูง	ยาที่แนะนำ*
หัวใจวาย	Di, BB, ACEI, ARB, AA
หลังกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด (Post-myocardial infarction)	BB, ACEI, AA
มีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดโคโรนารีสูง	Di, BB, ACEI, CCB
เบาหวาน	Di, BB, ACEI, ARB, CCB
โรคไตเรื้อรัง	ACEI, ARB
ป้องกันการเกิด stroke ซ้ำ	Di, ACEI

* Di = diuretic, ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin-receptor blocker,

BB = beta blocker, CCB = calcium channel blocker, AA = aldosterone antagonist

การรักษา

จุดมุ่งหมายของการรักษาความดันโลหิตสูงคือการลดความดันโลหิตและลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งลดอัตราการเกิดโรค (morbidity) และอัตราการตาย

(mortality) จากภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด และทางไต การลดความดันโลหิตกระทำได้ด้วยการปรับพฤติกรรมและวิถีการดำเนินชีวิต (สามารถลดความดัน systolic ได้ 2-20 มม.ปรอทหรือมากกว่า ลดความเสี่ยงโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด และทำให้ประสิทธิภาพ

ของการใช้ยาลดความดันโลหิตดีขึ้น) ได้แก่ การลดเค็ม (เกลือ), ลดอาหารแป้งและไขมันแต่เพิ่มอาหารไฟเบอร์ เช่น ผัก ผลไม้ เป็นต้น ลดน้ำหนัก เพิ่มการออกกำลังกาย ลดการดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ ถ้าความดันโลหิตยังลดไม่ได้ตามเป้าหมายคือ <140/90 มม.ปรอท (ถ้าผู้ป่วยมีโรคไตหรือเบาหวานร่วมด้วย <130/80 มม.ปรอท) ให้พิจารณาเริ่มการใช้ยาลดความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง stage 1 หรือ 2 และผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้การใช้ยาในภาวะความเสี่ยงสูง (ตารางที่ 4) เมื่อได้ตรวจวัดยืนยันว่าเป็นความดันโลหิตสูง ให้พิจารณาการใช้ยาร่วมกับการปรับพฤติกรรมและวิถีการดำเนินชีวิต ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงเพียงเล็กน้อยอาจสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายด้วยยาเพียง 1 ตัว แต่ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงรุนแรงหรือไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายด้วยยาเพียง 1 ตัว หรือมีความดันโลหิตสูงกว่าเป้าหมายเกิน 20/10 มม.ปรอท อาจต้องใช้ยา 2 ตัวหรือมากกว่าในการควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย และอาจต้องเริ่มการรักษาด้วยยา 2 ตัวถึงจะพอเพียง ปกตินัดให้มาพบแพทย์เดือนละ 1 ครั้ง แต่ถ้ามีความดันโลหิตสูง stage 2 หรือมีภาวะแทรกซ้อนของโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วยควรนัดบ่อยขึ้น เมื่อควบคุมความดันโลหิตสูงได้แล้วสามารถนัดมาพบแพทย์ได้ทุก 3 เดือนหรือนานกว่า แต่ถ้าเป็นเบาหวาน มีหัวใจวาย หรือมีภาวะแทรกซ้อนสำคัญอื่น หรือมีโรคร่วมอื่น ควรนัดบ่อยขึ้น วัดระดับโปแตสเซียมและ creatinine ปีละ 1-2 ครั้ง และตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องเป็นระยะๆ และให้การรักษาโรคร่วมหรือภาวะเสี่ยงสูงของโรคความดันโลหิตสูงพร้อมกันไปด้วย

ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน อย่างน้อยควรควบคุมให้ความดันโลหิตต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท ซึ่งทำให้สามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงประเภท isolated systolic hypertension ซึ่งพบบ่อยในคนสูงอายุก็เช่นกัน ควรควบคุมความดัน systolic ให้อย่าง

น้อยต่ำกว่า 140 มม.ปรอท ผู้ป่วยส่วนใหญ่เมื่อควบคุมความดัน systolic ได้ตามเป้าหมายแล้วความดัน diastolic จะได้ตามเป้าหมายตามไปด้วย ยาลดความดันโลหิตที่ใช้ทางคลินิกสำคัญหลายกลุ่มได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคความดันโลหิตสูง ได้แก่ Diuretic (Di) กลุ่ม thiazide, beta blocker (BB), Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin-receptor blocker (ARB), และ calcium channel blocker (CCB)

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง stage 1 ส่วนใหญ่สามารถใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide แต่อาจพิจารณาอื่นเช่น ACEI, ARB, CCB หรือพิจารณาการใช้ยาหลายตัวร่วมกัน ถ้าความดันโลหิตยังลดไม่ได้ตามเป้าหมาย พิจารณาปรับขนาดยาหรือเพิ่มชนิดยาอื่นเข้าไปอีก หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย

ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง stage 2 ส่วนใหญ่สามารถพิจารณาใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน ปกติใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ร่วมกับยาอื่น เช่น ACEI, ARB, CCB หรือ BB เนื่องจากยาขับปัสสาวะสามารถเสริมประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถควบคุมได้ด้วยยา 2 ตัวหรือมากกว่า ถ้าความดันโลหิตยังลดไม่ได้ตามเป้าหมาย พิจารณาปรับขนาดยาหรือเพิ่มชนิดยาอื่นเข้าไปอีก หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะโรคหัวใจล้มเหลว, ภาวะภายหลังกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, เบาหวาน, โรคไตเรื้อรัง, เสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารีสูง, หรือต้องการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ช้ำ แนะนำการใช้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยตามผลการศึกษาทางคลินิก (ตารางที่ 4) หรือใช้ยาอื่นตามความจำเป็นหรือเหมาะสม หรือพิจารณาใช้ยาหลายตัวร่วมกัน หรือปรับขนาดยาหรือเพิ่มชนิดยาอื่นเข้าไปอีก หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญถ้าความดันโลหิตยังลดไม่ได้ตามเป้าหมาย

ผู้ป่วยที่มีสาเหตุของความดันโลหิตสูง ควรหาสาเหตุให้พบและให้การรักษาที่สาเหตุ เช่น โรคไตเรื้อรัง, โรคหลอดเลือดไต, primary aldosteronism, pheochromocytoma, Cushing syndrome, aortic coarctation, sleep apnea, โรคต่อมไทรอยด์หรือพาราไทรอยด์, การใช้ยา steroid เรื้อรัง หรือการใช้ยาอื่นที่ชักนำหรือสัมพันธ์กับโรคความดันโลหิตสูง เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงจากการใช้ยา ควรตรวจหรือเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นที่ไม่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงแทน ยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้แก่ amphetamine, cocaine, sympathomimetics, ephedrine, decongestants, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase 2 inhibitors, adrenal steroids, oral contraceptives, erythropoietin, cyclosporine, tacrolimus, licorice เป็นต้น

การพิจารณาการรักษาตามประเภทกลุ่มประชากร

การปรับพฤติกรรมและวิถีการดำเนินชีวิต นำมาใช้ร่วมกับการใช้ยาในทุกกลุ่มประชากร ยาบางชนิดเหมาะกับประชากรบางกลุ่ม เช่น ยาขับปัสสาวะและยา CCB เหมาะกับคนสูงอายุ ขณะที่ยาบางประเภทห้ามใช้หรือไม่ควรใช้กับประชากรบางกลุ่มเช่นกัน เช่น ยา ACEI และ ARB ห้ามใช้กับสตรีตั้งครรภ์ และสตรีที่สงสัยว่าตั้งครรภ์ และต้องพิจารณาให้รอบคอบหากใช้กับสตรีวัยเจริญพันธุ์ ดังนั้นการเลือกให้ยาให้เหมาะสมจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

ก. คนสูงอายุ คนอายุมากกว่า 65 ปีพบว่ามีความดันโลหิตสูงถึง 2/3 และเป็นได้ทั้งชนิดที่สูงทั้งความดัน systolic และ diastolic, และสูงเฉพาะความดัน systolic (isolated systolic hypertension) ควรควบคุมความดัน systolic ให้ต่ำกว่า 140 มม.ปรอท ถ้าความดันโลหิตเริ่มแรกสูงมากอาจลดลงมาให้ต่ำกว่า 160 มม.ปรอทก่อน คนสูงอายุควรเริ่มยาในขนาดต่ำกว่าก่อนเพราะ

ไวต่อยา, ไวต่อ volume depletion และไวต่อการยับยั้งระบบประสาท sympathetic ยาที่นิยมได้แก่ ยาขับปัสสาวะ hydrochlorothiazide อาจเริ่มด้วยขนาด 12.5 มก. แล้วค่อยๆเพิ่มตามความจำเป็น ถ้ายังควบคุมความดันไม่พออาจให้ ACEI ร่วมด้วย ยา ACEI เหมาะกับผู้ป่วยที่มีเบาหวานหรือหัวใจวาย หรือให้ยา BB ซึ่งเหมาะกับผู้ป่วยที่มี angina

ข. เด็กและวัยรุ่น ความดันโลหิตสูงในเด็กและวัยรุ่นต้องหาว่ามีสาเหตุจากทุติยภูมิหรือไม่ ถ้าหาสาเหตุได้ เช่น coarctation ของ aorta, pheochromocytoma, primary hyperaldosteronism, โรคไตเช่น glomerulonephritis, renal artery stenosis, pyelonephritis, renal cysts ก็ให้การักษาที่สาเหตุ ซึ่งเมื่อกำจัดสาเหตุได้ก็สามารถหายจากโรคความดันโลหิตสูง ส่วนความดันโลหิตสูงปฐมภูมิ ยาขับปัสสาวะและ BB สามารถใช้ได้ทั้งในเด็กและวัยรุ่น ยา ACEI ก็ใช้ได้ในเด็ก วัยรุ่นชาย และทารกแรกเกิด ส่วนสตรีวัยเจริญพันธุ์ต้องระวังยาที่มีการตั้งครรภ์ ทางที่ตีความหลีกเลี่ยงเนื่องจากต้องให้ยาเป็นเวลานานในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ยา ACEI ยังห้ามใช้ในผู้มี bilateral renal artery stenosis และ unilateral stenosis ในคนที่มีไตข้างเดียว ยา nifedipine ใช้ได้ผลในเด็กแต่ยังไม่ทราบความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว

ค. สตรีและสตรีตั้งครรภ์ สตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดอาจมีความดันโลหิตสูงขึ้นได้ จึงควรตรวจความดันโลหิตเป็นระยะๆ ถ้าพบว่าสูงขึ้นควรเปลี่ยนไปคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่น สตรีตั้งครรภ์ที่มีความดันโลหิตสูงหลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ ยา methyl dopa, BB และยา alpha/beta blocker (labetalol) เป็นยาที่ปลอดภัย แต่อาจมีผลข้างเคียงบ้างได้แก่ fetal heart rate เปลี่ยนแปลง, ระดับกลูโคสสูงขึ้น และทารกโตช้า ยา vasodilator ก็เป็นยาที่ปลอดภัยกับทารก ยา CCB ก็อาจเลือกใช้ได้ แต่ยา ACEI และ ARB เป็นยาที่ห้ามใช้เด็ดขาดในสตรีตั้งครรภ์ สตรีตั้งครรภ์ที่เกิด pre-eclampsia คือ เกิดความดันโลหิตสูง ($>140/90$

มม.ปรอท) หลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ หรือเป็น ความดันโลหิตสูงมากขึ้น มีอัลบูมินในปัสสาวะ ระดับกรดยูริกสูงขึ้น และบางคนมีการแข็งตัวของ เลือดผิดปกติ ยาที่ใช้คือ hydralazine ยาอื่นที่เคย มีการใช้คือ IV labetalol ผู้ป่วยต้องนอนพักบน เตียง เฝ้าติดตามใกล้ชิด และอาจต้องให้คลอด ผู้ป่วยที่เป็น eclampsia คือมีการชัก ความดันโลหิต สูง และมีโปรตีนในปัสสาวะ นอกจากต้องควบคุม อาการชัก ให้ยาควบคุมความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำ และเฝ้าติดตามใกล้ชิดอย่างมากแล้ว เป็น ข้อบ่งชี้ต้องให้ทารกคลอด

ยารักษาโรคความดันโลหิต

ยาลดความดันโลหิตสูงมีหลายกลุ่ม ที่สำคัญมี 5 กลุ่ม การเลือกใช้ยาพิจารณาจากฤทธิ์ ของยา ผลการรักษา ความทนต่อยา การมีภาวะ โรคอื่นร่วม ความปลอดภัย ราคา เป็นต้น ยาที่ ปกติมักจัดเป็นยาอันดับแรกและนิยมใช้เริ่มต้น การรักษาไม่ว่าโดยลำพังหรือร่วมกับยาอื่น (เมื่อ ต้องการประสิทธิภาพแรงขึ้น) ได้แก่ Di, BB, ACEI, ARB, และ CCB กลุ่มที่เหลือจัดเป็นยา อันดับรอง ปัจจุบันใช้น้อยลง ได้แก่ alpha-1 blockers, central alpha-2 agonists หรือ centrally acting drugs, adrenergic neuron blockers, direct vasodilators เป็นต้น

ผู้ป่วยอายุน้อยตอบสนองดีต่อยา BB และ ACEI มากกว่าผู้ป่วยสูงอายุ ขณะที่ผู้ป่วยสูงอายุ ตอบสนองต่อ Di, CCB, ACEI ตีกว่า BB คนผิวดำอาจสนองต่อ Di, CCB ตีกว่า BB และ ACEI ขณะที่คนผิวขาวตอบสนองดีต่อ BB และ ACEI ยา BB อาจเพิ่มระดับ triglycerides และลด HDL-cholesterol ขณะที่ Di อาจเพิ่มระดับ triglycerides และ cholesterol ยารักษาโรคความดันโลหิตมีรายละเอียดที่น่าสนใจดังนี้

ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)

เป็นยาสำคัญอันดับแรกที่นิยมและมีประสิทธิผลลดความดันโลหิต การลดความดันโลหิต

เริ่มจากการลดปริมาตรเลือดหรือพลาสมาและลด cardiac output โดยลดการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไต

ยา thiazide ออกฤทธิ์ที่ cortical thick ascending limb ของ loop of Henle และ distal tubule ส่วนต้น ทำให้เพิ่มการขับโซเดียมและน้ำทางปัสสาวะ เมื่อใช้ยาไปนาน ผลของยาส่วนใหญ่เกิดจากการลดความต้านทานเลือดส่วนปลาย ยา มีผลลดความดันโลหิตด้วยขนาดที่ต่ำเพียง 12.5-25 มก. ต่อวันหรือวันเว้นวันของ hydrochlorothiazide หรือเทียบเท่า แต่ผลของยาทาง metabolic และทางชีวเคมีสัมพันธ์กับขนาดของยา เมื่อขนาดยามากขึ้นผลข้างเคียงจึงมากขึ้น เช่น ระดับโปแตสเซียม แมกนีเซียมในเลือดต่ำ ระดับแคลเซียม กรดยูริก (ซึ่งทำให้เกิด gout ได้) กลูโคส insulin และระดับไขมัน (triglycerides, LDL-cholesterol) สูงขึ้น เป็นต้น ภาวะโปแตสเซียม (และแมกนีเซียม) ในเลือดและในเซลล์ต่ำทำให้เกิดพิษจาก digitalis เพิ่มขึ้น และเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะมากขึ้นในผู้ที่มีประวัติ ventricular โตหรือเดินผิดปกติหรือผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด, ลดการหลั่ง insulin, insulin sensitivity ลดลง, กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือตะคริว ยา thiazide ให้ผลดีในผู้ที่มีการทำงานของไตพอเพียง (GFR > 30 มล./นาที) ในผู้ที่ไตบกพร่องมาก (serum creatinine > 2.5 มก./ดล.) มีการสะสมโซเดียมและสารน้ำ ต้องใช้ยาขับปัสสาวะที่แรงกว่าเช่น loop diuretic แต่ยามีฤทธิ์สั้น และทำให้เกิดระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ อิเล็กโทรไลต์ผิดปกติและปริมาตรเลือดลดลง แม้มีผลต่อระดับกลูโคสและไขมันในเลือดน้อยกว่า

ยา loop diuretic ออกฤทธิ์ที่ thick ascending limb ของ loop of Henle ยับยั้ง Na-K-2Cl carrier system และอาจออกฤทธิ์ที่ proximal และ distal tubules ด้วย ยา thiazide ขับปัสสาวะได้ผลดีใน คนสูงอายุ, คนอ้วน, คนผิวดำ, ผู้ที่มีปริมาตรเลือดเพิ่มขึ้น, plasma renin activity ต่ำ, ผู้ป่วย isolated systolic hypertension, และยังลดการสูญเสียแร่ธาตุของ

กระดูกในสตรีสูงอายุที่เสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน และได้ผลในคนสูบบุหรี่มากกว่าคนไม่สูบบุหรี่

ยาขับปัสสาวะชนิดเก็บโปแตสเซียม (potassium-sparing) ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับ โซเดียมและการขับโปแตสเซียมที่ distal tubule โดย spironolactone ยับยั้ง aldosterone ที่ aldosterone receptor ของ distal tubule และ amiloride, triamterene ยับยั้ง active transport ของโซเดียมและโปแตสเซียมโดยตรงที่ distal tubule, cortical collecting tubule, และ collecting duct ยับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone ด้วย และ amiloride อาจยับยั้ง Na-K-ATPase ยา กลุ่มนี้มีฤทธิ์อ่อน แต่เพิ่มผลของยา thiazide, loop diuretic และยาลดความดันโลหิตอื่น ยาลดการสูญเสียโปแตสเซียม และแมกนีเซียมด้วย อาจทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงกว่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคไตบกพร่อง, เบาหวาน, ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI หรือ NSAIDs หรือ โปแตสเซียมชนิดชดเชย

Beta blockers

ออกฤทธิ์ยับยั้ง beta adrenergic receptor ของระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ลดแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้ลด cardiac output และลด reflex tachycardia ที่เกิดจากยาในกลุ่ม vasodilators ยาลดการหลั่ง renin ที่ไตด้วย จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่มีระดับ renin สูง ยา beta blockers นอกจากลดความดันโลหิตแล้วยังเหมาะกับผู้ป่วยที่มี angina pectoris, กล้ามเนื้อหัวใจตายเรื้อรังมาก่อน, หัวใจวายที่ stable แต่ห้ามหยุดยาทันทีเพราะอาจเกิดอันตราย ต้องค่อยๆ ลดขนาดยาและหยุดยาลงนานกว่า 2 สัปดาห์ ยายังได้ประโยชน์ในผู้ที่มีอาการสั่นจากการวิตกกังวลหรืออาการปวดหัวไมเกรน ยาที่ออกฤทธิ์ที่ beta-1 receptor ดีกว่า beta-2 receptor (cardio-selective) ได้แก่ atenolol, metoprolol, acebutolol, bisoprolol, betaxolol เป็นต้น เพราะผลที่ทำให้หลอดเลือดและหลอดเลือดหดตัวน้อยกว่า จึงอาจได้ประโยชน์กว่ายาที่ออกฤทธิ์ทั้ง beta-1 และ

beta-2 receptor เท่ากัน (เช่น carteolol, carvedilol, labetalol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol) ในผู้ป่วยหอบหืด, COPD, เบาหวาน หรือโรคหลอดเลือดส่วนปลาย แต่เมื่อขนาดยามากขึ้นยาออกฤทธิ์ทั้ง beta-1 และ beta-2 receptor (nonselective) ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง alpha adrenergic receptor ด้วยเช่น labetalol, carvedilol ลด peripheral vascular resistance และอาจป้องกันการผลที่ไม่พึงประสงค์และหลอดเลือดหดตัวจากยาที่มี intrinsic sympathomimetic activity (ISA) ได้แก่ pindolol, carteolol, acebutolol และ penbutolol ยาในขนาดต่ำไม่ลดอัตราเต้นของหัวใจ cardiac output และการไหลเวียนเลือดส่วนปลาย ยาอาจได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มี borderline CHF, sinus bradycardia, vasospasm และโรคหลอดเลือดส่วนปลาย แต่อาจไม่เหมาะกับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของกล้ามเนื้อหัวใจตาย

ยา propranolol, metoprolol และ labetalol ถูกกำจัดทางตับ ยา propranolol และ metoprolol มี first pass metabolism มากและสามารถใช้วันละ 2 ครั้ง ยา atenolol และ nadolol ถูกกำจัดทางไต และมีค่าครึ่งชีวิตยาว ใช้เพียงวันละ 1 ครั้งและต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคไต ยา carteolol และ penbutolol ถูกขับทางไตมากกว่าทางตับ ใช้เพียงวันละ 1 ครั้งเช่นกัน ยา pindolol, timolol, acebutolol ถูกกำจัดทางตับมากกว่าทางไตใช้วันละ 2 ครั้ง แต่ยา betaxolol, bisoprolol สามารถใช้วันละ 1 ครั้ง

ผลข้างเคียงของยา beta blocker ที่สำคัญคือ หัวใจเต้นช้า, AV conduction ผิดปกติ, left ventricular failure, อาการน้ำตาลต่ำถูกบดบังและยับยั้ง gluconeogenesis ทำให้น้ำตาลต่ำคงอยู่นาน, หลอดลมหดตัวในผู้ป่วยหอบหืดและ COPD, คัดแน่นจมูก, ระดับ triglycerides สูงขึ้น HDL-cholesterol ต่ำลง (ยกเว้นยาที่มี ISA) ยาที่ยับยั้ง beta-2 receptor ที่กล้ามเนื้อ arteriole อาจทำให้เกิด Raynaud's phenomenon และต้องระวังการใช้ยากับผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลายรุนแรงที่มีอาการปวดขณะพักหรือเป็นแผล

แล้วหายยาก ยา beta blockers ชนิดที่ผ่านเข้าระบบประสาทส่วนกลางได้ดี (เช่น propranolol, penbutolol, carvedilol, acebutolol, labetalol, metoprolol, timolol) อาจทำให้มีอาการผื่นมาก ผื่นร้าย ตื่นเต้น สับสน หดหู่ ได้

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)

เป็นยาที่ยับยั้งเอนไซม์ ACE ซึ่งมีอยู่ในเนื้อเยื่อหลายชนิด ที่สำคัญคือที่ endothelial cell ของหลอดเลือดและที่ไต เอนไซม์ ACE ทำหน้าที่เปลี่ยน angiotensin I เป็น II ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวอย่างแรงและกระตุ้นการหลั่ง aldosterone ยา ACEI ยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือด, renin-angiotensin-aldosterone system, ยับยั้งการสลายของ bradykinin, กระตุ้นการสร้างสารขยายหลอดเลือด ได้แก่ prostaglandin E₂, prostacyclin, nitric oxide และอาจลด sympathetic activity ด้วย ACEI สามารถลดความดันโลหิตในผู้ที่มีระดับ renin ในพลาสมาปกติและมี ACE activity ปกติ ยาเหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีโปรตีนออกมาในปัสสาวะมาก หรือมีการทำงานของไตผิดปกติเพื่อชะลอการดำเนินโรคไปเป็นโรคไตระยะสุดท้าย แพทย์บางคนแนะนำให้ใช้กับเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria), หรือใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยโรคหัวใจวาย, และยังสามารถใช้กับผู้ที่ไม่มีอาการแต่มี ejection fraction ลดลงซึ่งเกิดจากเคยมีกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือเกิดจากจากสาเหตุอื่น

ผลข้างเคียงที่สำคัญของยาคือการลดความดันโลหิตรุนแรง พบในคนที่มีหลอดเลือด renal artery ตีบ (stenosis) ทั้ง 1-2 ข้าง ซึ่งทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้ และพบในคนที่ขาดโซเดียมและสารน้ำ, ไอเรื้อรังพบ 10% (อาจถึง 20%) และอาจรุนแรงถึงกับต้องหยุดยา (แนะนำให้ใช้ ARB แทน), ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นซึ่งพบในคนสูงอายุ คนที่ใช้ยาเสริมโพแทสเซียม ยาขับปัสสาวะชนิดเก็บโพแทสเซียม หรือยา NSAIDs

และในคนที่มีโรคไตหรือ renal tubular acidosis type IV ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยเบาหวาน, ออกผื่น (10%) และรสชาติผิดปกติ (dysgeusia) (พบ 6%) ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ใช้ captopril ซึ่งมีหมู่ sulhydryl มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี (enalapril, lisinopril), มีน้ำท่วม, และที่รุนแรงได้แก่ angioedema, neutropenia, agranulocytosis, proteinuria, glomerulonephritis, acute renal failure เป็นต้น ห้ามใช้ยา ACEI กับสตรีตั้งครรภ์เด็ดขาดเนื่องจากทารกเกิดไดวายและเสียชีวิตได้ (มีรายงานในสตรีตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 และ 3)

ยา ACEI ได้ผลในคนหนุ่มสาวมากกว่าคนสูงอายุผิวดำ ถ้าใช้ตามลำดับควบคุมความดันโลหิตสูงได้ประมาณ 40-50% ของผู้ป่วย และได้ผลน้อยลงใน isolated systolic hypertension ถ้าใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะหรือยา CCB จะลดความดันโลหิตได้มากขึ้น ACEI ลดการเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด (ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง), ลดจำนวนโรคหลอดเลือดสมองและโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย, และลดการเกิดหัวใจวายเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ยา ACEI ลดอัตราการตายและลดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดได้พอๆกับยาขับปัสสาวะและ beta blocker แต่ดีกว่า CCB ในการลดอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดโคโรนารีและโรคหัวใจวาย การใช้ยา ACEI ต้องเริ่มด้วยขนาดต่ำๆ ก่อน ยา enalapril และ lisinopril ใช้วันละ 1 ครั้ง, ยา benazepril, captopril, fosinopril, moexipril, quinapril, trandolapril ใช้วันละ 1-2 ครั้ง อาหารสามารถลดการดูดซึม captopril 30-40% แต่ไม่ลดการดูดซึมของ enalapril และ lisinopril

Angiotensin II receptor blockers (ARB)

ยายับยั้งผลของ angiotensin II ที่ AT₁ receptor ทำให้ลดการหดตัวของหลอดเลือดและการหดตัวของ efferent arterioles ของ glomerulus, ลดการหลั่ง aldosterone และ antidiuretic hormone (ADH) และลดการกระตุ้นระบบ

ประสาท sympathetic แต่ยาไม่ทำให้โอ มีอุบัติการณ์เกิดผื่นน้อย และไม่ยับยั้งการสลายของ bradykinin ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ลด fibrosis และ myocyte hypertrophy และเพิ่ม tissue plasminogen activator จึงยังไม่ทราบว่ายาให้ผลป้องกันหลอดเลือดได้ดีเหมือน ACEI หรือไม่ แต่พบว่า ARB ชะลอการดำเนินของโรคได้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และลด mortality และ morbidity ในผู้ป่วยโรคหัวใจวาย ยา ARB มีผลข้างเคียงบางอย่างคล้าย ACEI คือทำให้ระดับโพแทสเซียมสูงขึ้น ความดันโลหิตต่ำจนถึงไตวายในคนที่ bilateral renal artery stenosis และเกิด angioedema ได้ ยา ARB ตัวแรกคือ losartan ถึงแม้ฤทธิ์อ่อนกว่า ACEI แต่ยาตัวต่อมาคือ valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan มีฤทธิ์แรงพอกๆกับ ACEI และเมื่อใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะจะลดความดันโลหิตมากขึ้น

Calcium channel blockers (CCB)

ยาที่ยับยั้งที่ calcium channels ลดการเข้าเซลล์ของแคลเซียม ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจหดตัวน้อยลง หลอดเลือดส่วนปลายคลายตัวและหัวใจบีบตัวเบาลง (ยกเว้น amlodipine) และความดันโลหิตลดลง ยา nondihydropyridine CCB ยังลดอัตราเต้นของหัวใจและ AV conduction (diltiazem มีผลน้อยกว่า verapamil) และอาจเกิดหัวใจเต้นช้า, AV block และหัวใจล้มเหลว ยา dihydropyridine CCB (nifedipine, nicardipine, isradipine, felodipine, amlodipine) มีผลที่หัวใจลด AV conduction น้อยกว่า แต่อาจเกิด reflex tachycardia จากการลดความดันโลหิตต่ำซึ่งไปกระตุ้น baroreceptor (แต่ยังน้อยกว่า vasodilator) และอาจเกิดความดันโลหิตต่ำเฉียบพลันกระตุ้นให้เกิด angina (แก้ได้ด้วยยาใช้ยาชนิด sustained release) ผลข้างเคียงอื่นๆ คือ มึนงง ปวดหัว หน้าแดง เหงือกโต ขาบวมจากน้ำคั่ง ซึ่ง dihydropyridine CCB เป็นมากกว่า nondihydropyridine จากการขยายตัวของหลอดเลือดส่วนปลายมากกว่า

ขณะที่ nondihydropyridine CCB verapamil ทำให้เกิดท้องผูกมากกว่า (7%) และอาจเกิดหัวใจล้มเหลวในคนที่โรคหัวใจอยู่แล้ว ต้องระมัดระวังการใช้ nondihydropyridine verapamil หรือ diltiazem ร่วมกับ BB เพราะจะกด AV conduction, sinus node automaticity และ contractility มาก ยา CCB เพิ่ม mortality จาก acute coronary syndrome ยาเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจตายมากกว่า Di และ BB ผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ CCB มีอัตราการเกิดหัวใจล้มเหลวและกล้ามเนื้อหัวใจตายมากกว่าการใช้ ACEI แต่มีผู้แนะนำว่า CCB อาจป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ได้ดีกว่า คนพิการและคนสูงอายุอาจตอบสนองต่อ CCB ดีกว่า BB และ ACEI เมื่อใช้ CCB ร่วมกับ Di จะเพิ่มฤทธิ์กันน้อยกว่าการใช้ CCB หรือ Di ร่วมกับ BB, หรือ ACEI.

Peripheral alpha-1 receptor blockers (A1B)

ยา prazosin, terazosin, doxazosin ยับยั้ง alpha-1 receptor ที่ postsynaptic ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว หลอดเลือดขยายและความต้านทานหลอดเลือดส่วนปลายลดลง ความดันโลหิตจึงลดลง อาจมี reflex tachycardia ถ้าเป็นชนิด nonselective แต่อาการไม่รุนแรงเหมือนยาในกลุ่ม vasodilators (ถ้ายาไม่มีผลเปลี่ยน alpha-2 receptor activity จะไม่เกิด reflex tachycardia) หลังกินยา dose แรก 1-3 ชั่วโมงหรือหลังจากเพิ่มขนาดยาขึ้นอาจมีความดันโลหิตลดลงมาก, postural hypotension, มึนงง, ใจสั่น, ปวดศีรษะ, และเป็นลม ยา dose แรกจึงควรกินก่อนนอน อาการใจสั่น, รู้สึกหวั่นประหม่า ปวดศีรษะ และเวียนหัวเวลาลุกนั่งหรือยืนอาจเกิดได้แม้ใช้ยามานานแล้ว นอกจากนั้นการใช้ยาในขนาดสูงหรือการใช้ยาเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดการคั่งโซเดียมและสารน้ำทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น จึงควรใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะเพื่อยังคงผลลดความดันโลหิต ยา A1B ไม่ทำให้เกิดระดับไขมันใน

เลือดผิดปกติเหมือนยาขับปัสสาวะหรือ BB และยังอาจทำให้ระดับ cholesterol ลดลงและ HDL-cholesterol เพิ่มขึ้น แต่ในการศึกษาพบว่ายาไม่มีผลในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนทั้งระบบหัวใจหลอดเลือดและโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) จากความดันโลหิตสูง ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ A1B ตามลำพัง แต่ควรใช้ร่วมกับยา Di, BB หรือ ACEI ในผู้ป่วยที่มีอาการต่อมลูกหมากโต (prostatism)

Central alpha-2 agonists (A2A)

ยา methyldopa, clonidine, guanabenz, guanfacine ลดความดันโลหิตด้วยการกระตุ้น alpha-2 receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ลดการปล่อยกระแสประสาท sympathetic จาก vasomotor center ของสมอง เพิ่ม vagus activity และกระตุ้น alpha-2 receptor ที่ presynaptic ของระบบประสาทส่วนปลาย ทำให้ลด sympathetic tone ยาจึงลดทั้งอัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันโลหิต, cardiac output, renin activity ในพลาสมาและ baroreceptor reflex ปกติยาเหล่านี้ใช้เป็นยาอันดับสองเนื่องจากมียาอื่นที่ดีกว่าและผู้ป่วยหลายคนทนต่อยาไม่ได้จากผลข้างเคียง ง่วง หดหู่ อ่อนเพลีย ปากแห้ง เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ postural hypotension และเมื่อหยุดยาความดันโลหิตอาจกลับสูงขึ้นเท่าเดิมหรือสูงกว่าเดิมโดยเร็วจากการที่มีการหลั่ง noradrenaline ที่ presynaptic เพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อหยุดกระตุ้น alpha-2 receptor ยา clonidine, guanabenz, guanfacine ขนาดต่ำๆ อาจใช้ควบคุมความดันโลหิตอ่อนๆตามลำพังได้โดยไม่ต้องให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ ยา methyldopa อาจทำให้เอ็นไซม์ตับเพิ่มขึ้น (เช่น SGOT, SGPT, alkaline phosphatase) ตับอักเสบ (อาจรุนแรง) ชีตจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) หรือมีการคั่งโซเดียมและสารน้ำเมื่อใช้มานาน

Arteriolar vasodilators

ยา hydralazine, minoxidil ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว (จากการเพิ่ม cGMP ในเซลล์) เกิดหลอดเลือดขยาย ความต้านทานหลอดเลือดส่วนปลายลดลง และความดันโลหิตลดลง ซึ่งทำให้มีการกระตุ้น baroreceptor เกิดการเพิ่มกระแสประสาท sympathetic จาก vasomotor center จึงมีผลให้เกิด reflex tachycardia, เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ, เพิ่ม cardiac output, เพิ่มการหลั่ง renin, เกิดการคั่งโซเดียมและสารน้ำ, ปวดหัว, ใจสั่น และอาจกระตุ้นให้เกิด angina, หัวใจวาย, pericardial effusion, T-wave change ยา minoxidil มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแรงกว่า hydralazine จึงอาจเกิดผล reflex tachycardia และผลอื่นๆ ดังกล่าวแล้วมากกว่า ผลการลดความดันโลหิตของยา vasodilators ลดลงเมื่อใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน ดังนั้นจึงควรให้ยา BB และ Di ก่อนสักระยะหนึ่ง จึงค่อยให้ยา vasodilator ร่วม ผู้ป่วยที่ใช้ยา BB ไม่ได้ อาจใช้ยา clonidine แทน ยา minoxidil อาจทำให้มีขนขึ้นตามใบหน้า หน้าอก หลัง แขน ขณะที่ยา hydralazine อาจเกิดปวดศีรษะจากหลอดเลือดขยาย, lupus-like syndrome, ไข้, ผิวหนังอักเสบ, peripheral neuropathy, และตับอักเสบ เป็นต้น ยากลุ่มนี้จึงไม่ค่อยนิยมใช้ในปัจจุบัน

Postganglionic sympathetic inhibitors

ยา guafethidine และ guanadrel ออกฤทธิ์ลด noradrenaline จากปลายประสาท postganglionic sympathetic และยับยั้งการหลั่ง noradrenaline เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sympathetic ทำให้ cardiac output ลดลง ความต้านทานหลอดเลือดส่วนปลายลดลง และความดันโลหิตลดลง แต่ยาอาจมีผลข้างเคียง postural hypotension, คั่งน้ำ, น้ำหนักเพิ่ม, เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ, ท้องเสีย ยากลุ่มนี้จึงไม่นิยมในปัจจุบัน

Reserpine

เป็นยาที่ยับยั้งเส้นประสาท sympathetic ส่วนปลายโดยลด noradrenaline ที่ปลายประสาท sympathetic และยับยั้งการขนส่ง noradrenaline เข้าเก็บที่ granule ในปลายประสาท ดังนั้นเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sympathetic จะมี noradrenaline ถูกหลั่งออกมาน้อย ทำให้ลด sympathetic tone ลดความต้านทานหลอดเลือดส่วนปลาย ลดความดันโลหิต และทำให้ parasympathetic activity เด่น ทำให้แน่นจุก หัวใจเต้นช้า กรดในกระเพาะมาก (เกิดแผลในกระเพาะอาหารได้) ท้องเสีย ยาอาจทำให้เกิด mental depression จากการลด catecholamine และ serotonin ในสมอง บรรเทาได้ด้วยการใช้ยาขนาดต่ำลง ยายังทำให้เกิดการคั่งโซเดียมและน้ำ เมื่อใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะจะลดความดันโลหิตได้ดี

บรรณานุกรม

1. พีระ บุรณะกิจเจริญ. 1999 WHO/ISH Guidelines for the Management of Hypertension. คลินิก 2544; 17(3):187-98.
2. Carter BL, Saseen JJ. Hypertension. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM eds. *Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2002:157-83.
3. 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.
4. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000; 35:858-63.
5. Facts and Comparisons Publishing Group. Antihypertensives. In: *Drug Facts and Comparisons 2003 Pocket Version*. St. Louis: Facts and Comparisons, 2003: 274-305.
6. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern med* 1997; 157:2413-46.
7. Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ. Essential hypertension. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ. *Handbook of Applied Therapeutics*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:11.1-11.17.
8. Massie BM. Systemic hypertension. In: Tierney LM Jr, McPhee SJ, Papadakis MA eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2003*. 42nd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill 2003: 409-34.
9. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment of Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3413-21.
10. Pearson TA, Bazzarre TL, Daniels SR, et al. American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level. *Circulation* 2003; 107: 645-51.
11. Oradell NJ. *Physicians' Desk Reference*. 57th ed. Medical Economics 2003.
12. Roccella EJ, Kaplan NM. Interpretation and evaluation of clinical guidelines. In: Izzo JL, Jr, Black HR eds. *Hypertension Primer*. Dallas Tex: American Heart Association 2003; 126-7.
13. Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW. Hypertension. In: Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW. *Pharmacotherapy Handbook*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2003: 83-98.
14. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288: 1882-8.
15. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. for Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583-92.