

PL4 ยาลดความดันโลหิตในยุคนี้อายุใหม่ (Antihypertensive drugs in the new millennium)

ประสาท เหล่าถาวร

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ยาลดความดันโลหิตในยุคปัจจุบันเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมคือ มียาใหม่ๆมากขึ้น ความเปลี่ยนแปลงที่สำคัญคือ หลักการรักษา,หลักการใช้ยาและผลของยา ในปัจจุบัน คำแนะนำการใช้ยารักษาโรคความดันโลหิตสูงที่เรานิยมใช้กันมากคือ JNC 6 report และ 1999 WHO-ISH guidelines ทั้งสองรายงานมีหลักการรักษาที่น่าจะเน้นก็คือ ใช้หลักการพิจารณาความเสี่ยง(Risk stratification)

การคำนวณความเสี่ยง(risk stratification) ใช้ จำนวนปัจจัยเสี่ยง(risk factors) รวมกับ ผลร้ายที่เกิดกับอวัยวะต่างๆที่เรียกว่า Target organ damage(TOD), และอาการแสดงทางคลินิก Associated clinical condition(ACC) : ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ ระดับความดันโลหิตที่สูงขึ้น(Grade 1-3), อายุ-เพศ, การสูบบุหรี่, เบาหวาน, ประวัติในครอบครัว : Target organ damage(TOD) ได้แก่ การที่มีหัวใจซ้ายโต, การตรวจพบไขมันในปัสสาวะ, การตรวจพบ atherosclerotic plaque ของหลอดเลือดแดง, การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงในนัยน์ตา : Associated clinical condition(ACC) ได้แก่ cerebrovascular disease, heart disease, renal disease, vascular disease, และ advanced retinopathy เมื่อนำทั้งสามปัจจัยมารวมกัน ทำให้แบ่งกลุ่มคนที่ความดันโลหิตสูงตามความเสี่ยง เพื่อพิจารณาการใช้ยาออกเป็น 4 กลุ่มคือ Low risk, medium risk, high risk,และ very high risk ในกลุ่ม Low risk อัตราการเกิดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด(major cardiovascular event) ในช่วง 10 ปีน้อยกว่า 15 เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่กลุ่ม very high risk อัตราการเกิดปัญหาแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า 30 เปอร์เซ็นต์ในช่วงเวลา 10 ปีเท่ากัน

เป้าหมายของการรักษา(Goal of therapy) คือลดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำได้สองทาง คือ ลดความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท และแก้ไขปัจจัยเสี่ยง วิธีการรักษาทำได้สองวิธี คือ Lifestyle modification, และ Pharmacologic treatment

การแบ่งชนิดของยาลดความดันโลหิต(Classification of antihypertensive agents) ใน JNC 6 ยังแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์เหมือนเดิม คือ

1) Diuretics

- 1.1 Thiazide
- 1.2 Loop diuretics
- 1.3 Potassium-sparing diuretics

2) Adrenergic inhibitors

- 2.1 Peripheral agents

- 2.2 Central alpha agonists
- 2.3 Alpha blockers
- 2.4 Beta blockers
- 2.5 Combined alpha and beta blockers
- 3) Direct vasodilators
- 4) Calcium antagonists
 - 4.1 Nondihydropyridines
 - 4.2 Dihydropyridines
- 5) ACE inhibitors
- 6) Angiotensin II receptors blockers
- 7) New drugs
 - 7.1 Centrally acting drugs
 - 7.2 Vasopeptidase inhibitors
 - 7.3 Endothelin antagonists

แต่ใน WHO-ISH guidelines ไม่ได้เน้นยาตามกลไกการออกฤทธิ์ แต่กล่าวถึงยาเป็นกลุ่มย่อยๆ 6 กลุ่มตามชนิดที่ใช้รักษา คือ Diuretics, beta-blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors, angiotensin II antagonist, alpha adrenergic blockers และได้ให้หลักการในการรักษาไว้ดังนี้

- 1) Low dose: เริ่มการรักษาด้วยยาในขนาดน้อยๆ ก่อน แล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยาขึ้น
- 2) Appropriate drug combinations: ถ้าคนไข้เริ่มมีอาการข้างเคียง ไม่เพิ่มยาต่อไป พิจารณาใช้ยาตัวที่สองร่วม แม้จะใช้ยาทั้งสองตัวในขนาดต่ำๆ ก็ตาม
- 3) Changing to different drug class if not response: เปลี่ยนยาทันทีถ้า คนไข้ไม่ตอบสนองต่อยาหรือมีอาการข้างเคียง โดยใช้ยาต่างกลุ่มออกไป
- 4) Long acting drugs: ยาที่ออกฤทธิ์ยาวเช่น 24 ชม น่าจะมีผลดีกว่าในแง่การควบคุมความดันโลหิตและป้องกัน TOC

ประโยชน์จากการรักษา ยาทุกกลุ่มมีทั้งข้อดีและข้อเสีย ดังนั้นยาแต่ละตัว มีที่ใช้เฉพาะในคนไข้บางกลุ่มต่างกัน เช่น

Diuretics	ใช้ในคนไข้ที่มีภาวะ heart failure, systolic hypertension
Beta blockers	ใช้ในคนไข้ที่มีภาวะ Angina, post myocardial infarction, cardiac tachyarrhythmia
ACE inhibitors	ใช้ในคนไข้ที่มีภาวะ heart failure, post myocardial infarction, LV dysfunction, diabetic nephropathy

Calcium antagonist	ใช้ในคนไข้ที่มีภาวะ angina, elderly patients, systolic hypertension
Alpha blockers	ใช้ในคนไข้ที่มี prosthetic hypertrophy
Angiotensin II antagonist	ใช้ในคนไข้ที่มี ACE inhibitor cough

ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่า ยาตัวใดดีกว่ากันแน่ การลดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด(cardiovascular events) เชื่อว่าผลประโยชน์ทั้งหมดเกิดจากการลดความดันโลหิต ข้อมูลที่สนับสนุนประโยชน์ของ diuretics และ beta blockers ในแง่การลดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดมีมากมายเนื่องจากทั้งคู่เป็นยาเก่ามีมานาน มีการทดลองผลของยาในคนไข้มาก ข้อมูลที่สนับสนุนประโยชน์ของ calcium antagonists และ ACE inhibitors มีน้อย และยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสนับสนุนประโยชน์ในแง่การลดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ของ alpha blockers และ angiotensin II antagonists และที่สำคัญอีกอันหนึ่งคือ ไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่า ถ้าลดความดันโลหิตลงเท่าๆกัน ยาตัวใดหรือกลุ่มใดดีกว่ากัน

Diuretics ยังคงเป็นยาหลัก เพราะ ราคาถูก ประสิทธิภาพสูง thiazides เป็นยาที่ใช้มากที่สุด ถ้าใช้ยาขนาดน้อยๆอาการข้างเคียงต่ำมาก อาการข้างเคียงมักเกิดร่วมกับการใช้ยาขนาดสูง เช่น hydrochlorothiazide 50-100 มก ในปัจจุบันใช้ยาในขนาดน้อยลง(hydrochlorothiazide 12.5-25 มก)

Beta blockers เป็นยาอีกตัวที่ราคาถูก ประสิทธิภาพสูง มีข้อควรระวัง ในกรณีที่มี chronic obstructive lungs disease และ peripheral vascular disease ในปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนว่าอาจมีประโยชน์และใช้ได้ในคนไข้ heart failure โดยเริ่มจากขนาดน้อยๆก่อน

ACE inhibitors ปัจจุบันใช้มากขึ้นเนื่องจากถูกลง มีข้อมูลชัดเจนว่าลดอัตราการตายในคนไข้ที่มีภาวะ heart failure และสามารถลดอัตราการเสื่อมของไตในคนไข้เบาหวานที่มีภาวะมีไขมันในปัสสาวะ อาการข้างเคียงที่เป็นอันตรายถึงชีวิตคือ angioedema

Calcium antagonists ทุกตัวมีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตดี คนไข้สามารถทนการใช้ยาได้ดี แนะนำให้ใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยาวมากกว่ายาที่ออกฤทธิ์สั้นโดยเฉพาะในกลุ่มคนไข้ความดันโลหิตสูงที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วย

Angiotensin II antagonist เป็นยากลุ่มล่าสุดที่ออกมาในท้องตลาด ออกฤทธิ์ที่ angiotensin receptor type 1 ยาตัวแรกในกลุ่มนี้คือ losartan ปัจจุบันมีหลายตัว เช่น valsartan, irbesartan, candesartan มีลักษณะหลายอย่างคล้ายกับ ACE inhibitors รวมถึงที่ใช้ในภาวะ heart failure แต่อาการข้างเคียง เช่น angioedema, hyperkalemia น้อยกว่า ยาในกลุ่มนี้ไม่รบกวนการทำงานของ bradykinin

Alpha blockers ประสิทธิภาพดี แต่ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่าสามารถลดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด มีข้อควรระวังที่พบบ่อยคือ postural hypotension ต้องระวังในคนสูงอายุ มีข้อดีในกรณีของ ต่อมลูกหมากโต(BPH), dyslipidemia, glucose intolerance

ยาตัวใหม่ที่อยู่ในขั้นทดลองหรือเริ่มออกวางตลาดได้แก่

Centrally acting drugs	ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ที่ imidazoline receptor ยาเก่าๆในกลุ่มนี้คือ clonidine , methyldopa ยาสองตัวที่ออกมาในท้องตลาดคือ rilmenidine และ moxonidine มีประสิทธิภาพดี ที่สำคัญคือ สามารถกำจัดอาการข้างเคียงแบบเดิม ปากแห้ง ง่วงนอน ไปได้ ในอนาคตอาจใช้ตัวเลือกแรกๆได้
Vasopeptidase inhibitors	ยาในกลุ่มนี้มักเป็นลูกผสม ออกฤทธิ์ที่หลายตำแหน่ง
Nebivolol	ออกฤทธิ์กระตุ้น endothelial secretion ของ nitric oxide และมีฤทธิ์ beta blockers ร่วมด้วย
Omapatrilat	ออกฤทธิ์ inhibit ทั้ง enzyme ACE และสาร vasopeptidase ทำให้ การสร้าง angiotensin II ลดลง เพิ่ม circulating bradykinin เพิ่ม atrial natriuretic peptide และสารที่คล้ายคลึงกัน
Endothelin antagonists	
Bosentan	ออกฤทธิ์ endothelin antagonist ทำให้ nitric oxide ออกฤทธิ์เด่นขึ้น นอกจาก ลดความดันโลหิตแล้ว ยังมีผลต่อ vascular remodeling และ atherosclerosis

เมื่อมียาใหม่ๆเข้ามา ยาเก่าๆที่มีอาการข้างเคียงสูง ก็ถูกลดระดับความสำคัญลง ในกลุ่มนี้ได้แก่ central alpha agonists(clonidine, methyldopa) ยกเว้นในหญิงมีครรภ์ direct vasodilator(hydralazine, minoxidil) WHO-ISH วิจารณ์ไว้ว่าในปัจจุบันไม่น่าพิจารณาเป็น first-line drugs อย่างไรก็ตามในบ้านเราคงต้องคำนึงถึง สภาวะทั้งทางเศรษฐกิจและสังคมด้วย

JNC 6 =	The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
1999 WHO-ISH Guidelines =	1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension