



การให้ยาลดความดันโลหิตก่อนนอนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูง

วรรณกุล เชื้อมงคล ภ.ม. (เภสัชกรรมคลินิก)^{1*}

นลินี เครือทิวา ภ.บ. (บริหารทางเภสัชกรรม)²

¹ สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

² ฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลสิงห์บุรี จ.สิงห์บุรี

* ผู้ติดต่อ, อีเมล: wannakon@swu.ac.th

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยและไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเป้าหมายได้จะทำให้การทำงานของไตเสื่อมลง และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตแบบ non-dipper จากการศึกษาโดยการให้ยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน พบว่ามีผลลดความดันโลหิตช่วงนอนหลับได้ดี ลดภาวะ non-dipper ซึ่งลดการลดลงของการทำงานของไตและลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่าการให้ยาลดความดันโลหิตทุกชนิดในตอนเช้า โดยเห็นผลอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่ภาวะ non-dipper ร่วมด้วย

คำสำคัญ: โรคไตเรื้อรัง, ความดันโลหิตสูง, การให้ยาลดความดันโลหิตก่อนนอน, ภาวะ non-dipper



Bedtime Dosing of Antihypertensive Drugs in Chronic Kidney Disease Patients with Hypertension

Wannakon Chuemongkon MS (Clinical Pharmacy)^{1*}

Nalinee Kruetiwa BSc (Pharmaceutical Care)²

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

² Pharmacy Department, Singburi Hospital, Singburi

* Corresponding author, email address: wannakon@g.swu.ac.th

Abstract

Chronic kidney disease patients with hypertension whose blood pressure remained above goal resulted in subsequent deterioration in renal function and was at high risk of cardiovascular diseases. These remarkably impacted on patients with non-dipping blood pressure pattern. Accordingly, many studies revealed that nocturnal ambulatory blood pressure, the prevalence of non-dipper pattern, decline in estimated glomerular filtration rate and risk of cardiovascular events were reduced by taking at least one antihypertensive drug at bedtime rather than in the morning in chronic kidney disease patients with hypertension, especially with the non-dipping blood pressure pattern.

Keyword: Chronic kidney disease, hypertension, bedtime dosing of antihypertensive drugs, non-dipper

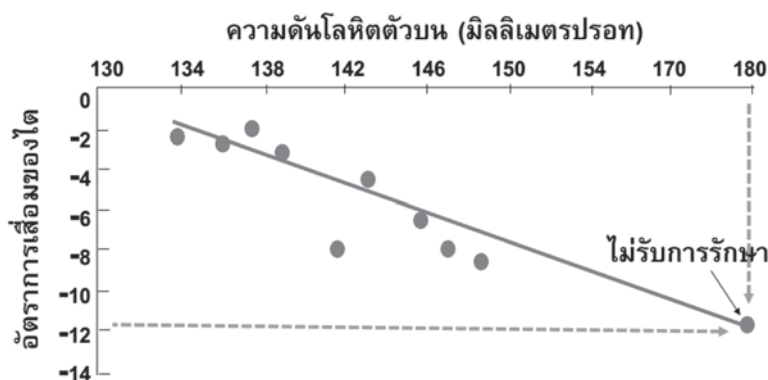
บทนำ

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) มักจะพบความดันโลหิตสูงร่วมด้วยเสมอ เนื่องจากไตเป็นอวัยวะหนึ่งที่ควบคุมความดันโลหิต เมื่อไตมีการทำงานที่บกพร่องไปจึงส่งผลให้การควบคุมความดันโลหิตบกพร่องตามไปด้วย สำหรับผู้ที่ยังไม่เป็นโรคไตเรื้อรัง แต่มีโรคความดันโลหิตสูงที่ควบคุมไม่ได้เป็นเวลานาน ก็จะเกิดโรคไตเรื้อรังแทรกซ้อนตามมาได้ ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้อยู่ในเป้าหมายได้ จะมีผลทำให้การทำงานของไตเสื่อมลงโดยมี estimate glomerular filtration rate (eGFR) ลดลง เกิดโปรตีนรั่วในปัสสาวะมากขึ้น และเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น¹⁻³ โดยอัตราการเสื่อมของไตมีความสัมพันธ์กับความดันโลหิตตัวบน (systolic blood pressure; SBP) ดังรูปที่ 1⁴ โดยความดันโลหิตตัวบนจะแปรผันตามอัตราการเสื่อมของไต จากการวิเคราะห์ห่อถักในผู้ที่มีสุขภาพดี 1,234,182 คน⁵ เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการรั่วของอัลบูมินในปัสสาวะ และ eGFR กับการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุโดยรวมและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยแบ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจำนวน 105,872 คน อายุเฉลี่ย 61 ปี วัดค่า albumin-to-creatinine ratio (ACR) ในปัสสาวะ และอีกกลุ่มจำนวน 1,128,310 คน อายุเฉลี่ย 62 ปี วัดโปรตีนในปัสสาวะโดยใช้แผ่นตรวจสอบจุ่มลงในปัสสาวะ และติดตามผลเฉลี่ย 7.9 ปี พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มี eGFR 60, 45 และ 15 mL/min/1.73 m² มีความ

เสี่ยงที่จะเสียชีวิตโดยรวมมากกว่า eGFR 95 mL/min/1.73 m² เท่ากับ 1.18, 1.57 และ 3.14 เท่า ตามลำดับ เมื่อวัดค่า ACR ในปัสสาวะพบว่า ACR 1.1, 3.4 และ 33.9 mg/mmol มีความเสี่ยงในการเสียชีวิตโดยรวมมากกว่า ACR 0.6 mg/mmol เท่ากับ 1.20, 1.63 และ 2.22 เท่า ตามลำดับ ส่วนการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดก็มีแนวโน้มเช่นเดียวกับการเสียชีวิตโดยรวมในผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้ง 2 กลุ่ม แสดงให้เห็นว่า eGFR ที่ลดลงและ ACR ที่มากขึ้นสัมพันธ์กับการเสียชีวิตโดยรวมและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มากขึ้น

การเปลี่ยนแปลงระดับความดันโลหิตในรอบวัน

ระดับความดันโลหิตในแต่ละช่วงเวลาของรอบวันมีคุณลักษณะเฉพาะคือ ความดันโลหิตจะสูงขึ้นในช่วงตื่นนอน เรียกว่า early morning surge และความดันโลหิตจะลดลงเมื่อเวลาหลับ เรียกว่า physiological nocturnal dipping แต่ความดันโลหิตของผู้ป่วยบางรายอาจไม่เป็นไปตามวงจรนี้ เช่นผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ติดต่อการรักษา เป็นต้น จะมีรูปแบบวงจรความดันโลหิตช่วงนอนหลับไม่ลดลง เรียกว่ามีภาวะ non-dipper^{1,6,7} ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงช่วงนอนหลับ ซึ่งโดยส่วนมากมักเกิดขึ้นในช่วง 24.00 - 06.00 น. จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันได้ถึงร้อยละ 40 หัวใจวายเฉียบพลันร้อยละ 29 และสมองขาดเลือดร้อยละ 49⁸ การประเมินรูปแบบวงจรความดันโลหิต สามารถทำได้โดยวัด



รูปที่ 1: กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความดันโลหิตตัวบน กับอัตราการเสื่อมของไต⁴

ความดันโลหิตโดยวิธี ambulatory blood pressure monitoring แล้วนำค่าความดันโลหิตที่ได้มาคำนวณร้อยละการลดลงของความดันโลหิตช่วงนอนหลับเปรียบเทียบกับเวลาตื่น หรือ diurnal/nocturnal ratio ดังนี้⁶

$$\frac{\text{ความดันโลหิตโดยเฉลี่ยเวลาตื่น} - \text{ความดันโลหิตโดยเฉลี่ยช่วงนอนหลับ}}{\text{ความดันโลหิตโดยเฉลี่ยเวลาตื่น}} \times 100$$

ถ้าค่าที่คำนวณได้

> 20% เรียกภาวะนี้ว่า extreme-dipper (ความดันโลหิตลดลงมากช่วงนอนหลับ)

≥ 10 - < 20% เรียกภาวะนี้ว่า dipper (ความดันโลหิตลดลงช่วงนอนหลับ)

< 10% เรียกภาวะนี้ว่า non-dipper (ความดันโลหิตไม่ลดลงช่วงนอนหลับ)

< 0% เรียกภาวะนี้ว่า inverse-dipper หรือ riser (ความดันโลหิตสูงช่วงนอนหลับ)

การวัดความดันโลหิตทำได้หลายวิธี ได้แก่ การวัดความดันโลหิตที่สถานพยาบาล (office blood pressure) การวัดความดันโลหิตเองที่บ้าน (home blood pressure) และการวัดความดันโลหิตเป็นช่วงเวลาตลอด 24 ชั่วโมง (ambulatory blood pressure monitoring; ABPM) ซึ่ง ABPM สามารถวัดด้วยเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดพกพาที่มีใช้แพร่หลายในปัจจุบัน โดยอาจมีการตั้งเวลาในการวัดเป็นระยะตามความเหมาะสมเพื่อให้เห็นการเปลี่ยนแปลงของวงจรความดันโลหิตในรอบวัน โดยแต่ละวิธีสามารถใช้

ประเมินภาวะความดันโลหิตสูงได้เช่นเดียวกันโดยมีเกณฑ์ในการประเมินแตกต่างกันเล็กน้อย ดังตารางที่ 1 แต่การวัดความดันโลหิตด้วยวิธี ABPM เป็นวิธีเดียวที่สามารถนำค่าที่ได้มาใช้คำนวณเพื่อหารูปแบบวงจรความดันโลหิตได้ และสามารถทำนายความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้มากกว่าการวัดความดันโลหิตโดยวิธีอื่น⁸

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมักมีภาวะความดันโลหิตสูงที่รักษาได้ยากและภาวะ non-dipper ร่วมด้วย ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น⁷⁻⁹ จึงได้มีการศึกษาถึงผลการให้ยาลดความดันโลหิตก่อนนอนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยว่ามีผลลดภาวะ non-dipper ลดความเสี่ยงของไต หรือลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้หรือไม่ อย่างไร

การศึกษาทางคลินิก

จากการสืบค้นข้อมูลและทบทวนวรรณกรรมเพื่อตอบคำถามข้างต้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย พบว่ามีการศึกษาที่เกี่ยวข้องดังนี้

การศึกษาโดย Hermida และคณะ¹⁰ แบบ prospective, randomized, open-label, blinded end-point (PROBE) ระหว่างปี ค.ศ. 2000 – 2007 ในประเทศสเปน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการให้ยาลดความดันโลหิตก่อนนอนกับหลังตื่นนอนตอนเช้าต่อการควบคุมความดันโลหิตและการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เมื่อติดตามวัดความดันโลหิตโดยวิธี

ตารางที่ 1:

นิยามของภาวะความดันโลหิตสูงจากการวัดความดันโลหิตโดยวิธีต่างๆ⁸

วิธีที่ใช้วัดความดันโลหิต	SBP* (mmHg)		DBP** (mmHg)
Office blood pressure	≥ 140	and/or	≥ 90
Home blood pressure	≥ 135	and/or	≥ 85
Ambulatory blood pressure			
Daytime (หรือขณะตื่น)	≥ 135	and/or	≥ 85
Nighttime (หรือขณะหลับ)	≥ 120	and/or	≥ 70
24-hour (ตลอด 24 ชั่วโมง)	≥ 130	and/or	≥ 80

* SBP = systolic blood pressure = ความดันโลหิตตัวบน

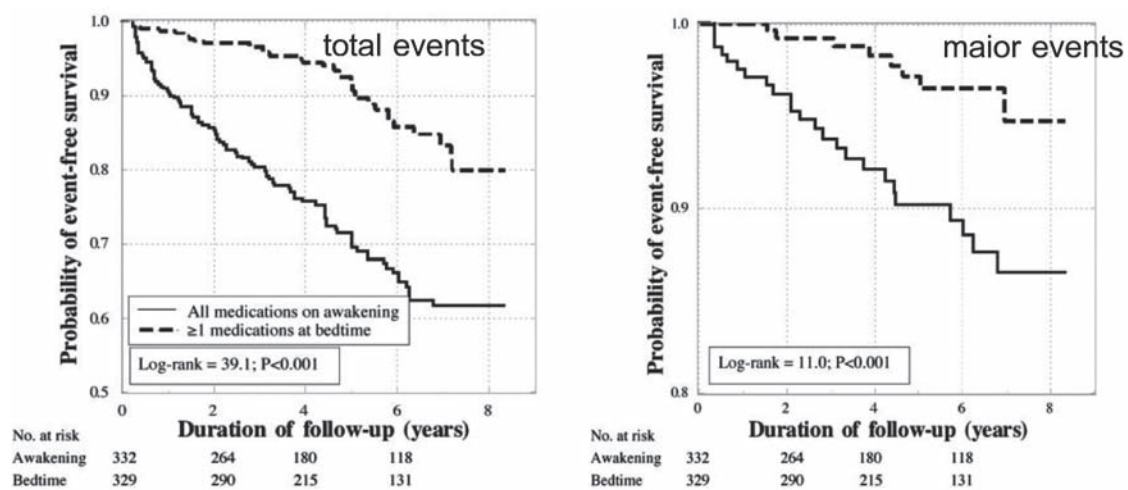
**DBP = diastolic blood pressure = ความดันโลหิตตัวล่าง

ABPM ตลอด 48 ชั่วโมง ทุก 3 เดือนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยจำนวน 661 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้าหลังตื่นนอน (n=332) อายุเฉลี่ย 60.3±13.6 ปี ความดันโลหิตเฉลี่ยใน 48 ชั่วโมง 134.9/77.4 mmHg จำนวนยาลดความดันโลหิตที่ได้รับ 2.3±1.1 ชนิด และกลุ่มที่ 2 ได้รับยาลดความดันอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน (n=329) อายุเฉลี่ย 58.5±13.2 ปี ความดันโลหิตเฉลี่ยใน 48 ชั่วโมง 134.6/79.4 mmHg จำนวนยาลดความดันโลหิตที่ได้รับ 2.2±1.5 ชนิด ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน สามารถลดค่าเฉลี่ย SBP ช่วงนอนหลับได้มากกว่า (p<0.001) ส่งผลให้จำนวนผู้ป่วย non-dipper ลดลง (ร้อยละของ systolic non-dipper เท่ากับ 41.0 และ 71.1 ในกลุ่มที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนและกลุ่มที่ได้รับยาทุกชนิดตอนเช้า ตามลำดับ, p<0.001) การควบคุมความดันโลหิตช่วงนอนหลับและตลอดวันดีขึ้น (p<0.001, p=0.003 ตามลำดับ) และเมื่อติดตามผลเฉลี่ย 5.4 ปี พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนมีเหตุการณ์ที่เกิดขึ้นทั้งหมดระหว่างทำการศึกษา หรือ total events ซึ่งได้แก่การตายจากทุกสาเหตุ เหตุการณ์เกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด เหตุการณ์เกี่ยวกับโรคหลอดเลือดสมอง โรคหัวใจล้มเหลว และเหตุการณ์อื่น ๆ น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตตอนเช้า (hazard ratio 0.31 [95%CI 0.21-0.46]; p<

0.001) และเหตุการณ์สำคัญที่เกิดขึ้น หรือ major events ซึ่งได้แก่การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคเส้นเลือดในสมองแตกหรือตีบ ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้า (hazard ratio 0.28 [95%CI 0.13-0.61]; p<0.001) และยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนมีการรอดชีวิตโดยไม่มีเหตุการณ์ใด ๆ เกิดขึ้น (event-free survival) ทั้ง total events และ major events สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้า (p<0.001 สำหรับทั้ง 2 เหตุการณ์) ดังรูปที่ 2

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่าการได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย มีส่วนช่วยในการควบคุมความดันโลหิตช่วงนอนหลับ ลดภาวะ non-dipper ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และมีอัตราการรอดชีวิตที่สูงกว่าการได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้า

การศึกษาโดย Crespo และคณะ¹¹ แบบ prospective randomized open label study ระหว่างปี ค.ศ. 2008-2012 ที่ประเทศสเปน โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลการให้ยาลดความดันโลหิตก่อนนอนหรือตอนเช้า ต่อการควบคุมความดันโลหิต เมื่อติดตามวัดความดันโลหิตโดยวิธี ABPM ตลอด 48 ชั่วโมง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มี eGFR <60 mL/min/1.73m² จำนวน 2,659 คน ที่มีอายุเฉลี่ย 64.9±13.2 ปี การศึกษานี้แบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มที่



รูปที่ 2: กราฟแสดงระยะเวลาการรอดชีวิตเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้ากับกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน¹⁰

ได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้า (n=1,446) ซึ่งมีจำนวนยาลดความดันโลหิตที่ได้รับเท่ากับ 2.6 ± 1.6 ชนิด และกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน (n=1,213) ซึ่งมีจำนวนยาลดความดันโลหิตที่ได้รับเท่ากับ 2.6 ± 1.1 ชนิดโดยไม่ได้รับยาให้ยาชนิดใดก่อนนอน กลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน จะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยคือ กลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดก่อนนอน (n=359) และกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตบางชนิดก่อนนอน (n=854) ผลการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้า กับกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน พบว่าค่าเฉลี่ย SBP และ DBP ช่วงนอนหลับของกลุ่มที่ได้ยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน มีค่าน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทุกชนิดตอนเช้า (p=0.049 และ p<0.001 ตามลำดับ) โดยผลการลดความดันโลหิตช่วงนอนหลับทำให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้

รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนมีร้อยละของผู้ป่วย non-dipper ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทุกชนิดตอนเช้า (ร้อยละ 54.2 และ 68.3 ตามลำดับ, P < 0.001) และยังพบว่าร้อยละของผู้ป่วย riser ซึ่งได้แก่ผู้ป่วยที่มีการลดลงของความดันโลหิตช่วงนอนหลับเทียบกับเวลาตื่นน้อยกว่า 0% ซึ่งถือว่าเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงสุดต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาทุกชนิดตอนเช้า (ร้อยละ 15.7 และ 21.5 ตามลำดับ, p<0.001) ส่วนการเปลี่ยนแปลง pulse pressure หรือค่าความแตกต่างระหว่าง SBP และ DBP พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้ามี pulse pressure เฉลี่ยช่วงตื่นนอนต่ำกว่า (p<0.001) แต่ช่วงนอนหลับไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน ส่วนการเปลี่ยนแปลงของชีพจรไม่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2:

เปรียบเทียบผลของกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้ากับกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน¹¹

ตัวแปรที่วัด	กลุ่มที่ได้รับยาทุกชนิดตอนเช้า (n=1,446)	กลุ่มที่ได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิด ก่อนนอน (n=1,213)	p-value
SBP			
Awake mean, mmHg	132.9±17.3	134.1±16.5	0.064
Asleep mean, mmHg	124.9±19.5	123.5±17.4	0.049
DBP			
Awake mean, mmHg	76.5±11.9	75.8±11.8	0.116
Asleep mean, mmHg	68.1±11.5	66.3±10.6	<0.001
PP			
Awake mean, mmHg	56.4±13.9	58.3±13.9	<0.001
Asleep mean, mmHg	56.8±14.8	57.2±14.1	0.549
HR			
Awake mean, mmHg	73.6±11.5	73.4±11.2	0.667
Asleep mean, mmHg	65.2±10.1	64.9±9.9	0.430
Systolic non-dipper, %	68.3	54.2	<0.001

หมายเหตุ: awake mean คือค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตช่วงตื่นนอน; asleep mean คือค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตช่วงนอนหลับ; PP หรือ pulse pressure คือความแตกต่างระหว่าง SBP และ DBP ซึ่งบ่งบอกความแข็งแรงของผนังหลอดเลือด; systolic non-dipper คือการลดลงของความดันโลหิตช่วงนอนหลับเทียบกับเวลาตื่นที่มีค่า <10% เมื่อวัดจาก SBP โดยคิดเป็นร้อยละของผู้ป่วยที่มีภาวะ non-dipper

สำหรับการเปรียบเทียบในกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตก่อนนอน พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดก่อนนอน มีค่าเฉลี่ย SBP ทั้งช่วงนอนหลับและช่วงตื่นนอนต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตบางชนิดก่อนนอน ($p < 0.001$ สำหรับทั้ง 2 ช่วง) แต่ค่าเฉลี่ย DBP ช่วงนอนหลับไม่แตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม โดยผลการลด SBP ช่วงนอนหลับทำให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดก่อนนอนมีร้อยละของ non-dipper น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาบางชนิดก่อนนอน (ร้อยละ 47.9 และ 56.8 ตามลำดับ, $p=0.005$) ส่วนการเปลี่ยนแปลง pulse pressure พบว่า pulse pressure เฉลี่ยช่วงนอนหลับและตื่นนอนของกลุ่มที่ได้รับยาทุกชนิดก่อนนอนมีค่าต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาบางชนิดก่อนนอน ($p < 0.001$ สำหรับทั้ง 2 ช่วง) แต่ชีพจรช่วงนอนหลับไม่แตกต่างกัน ดังตารางที่ 3

เมื่อจำแนกผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังแต่ละระยะของโรคตาม

รูปแบบวงจรความดันโลหิตเป็น 4 รูปแบบ โดยการคำนวณการลดลงของความดันโลหิตช่วงนอนหลับเทียบกับเวลาตื่นพบว่า ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้ายจะมีสัดส่วนของ non-dipper และ riser มากกว่าในระยะแรก ซึ่งภาวะ non-dipper และ riser มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้สูงและสูงที่สุด ตามลำดับ และการได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอนมีผลทำให้สัดส่วนของ non-dipper และ riser ลดลงในทุกระยะของโรคไตเรื้อรังเมื่อเปรียบเทียบกับการได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้า ดังรูปที่ 3

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า การได้ยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน มีผลช่วยลด SBP และ DBP ช่วงนอนหลับ ลดภาวะ non-dipper และ riser ได้ในทุกระยะของโรคไตเรื้อรังเมื่อเทียบกับการได้ยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้า ส่วนการได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดก่อน

ตารางที่ 3:

เปรียบเทียบผลของกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตบางชนิดก่อนนอนกับกลุ่มที่ได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดก่อนนอน¹¹

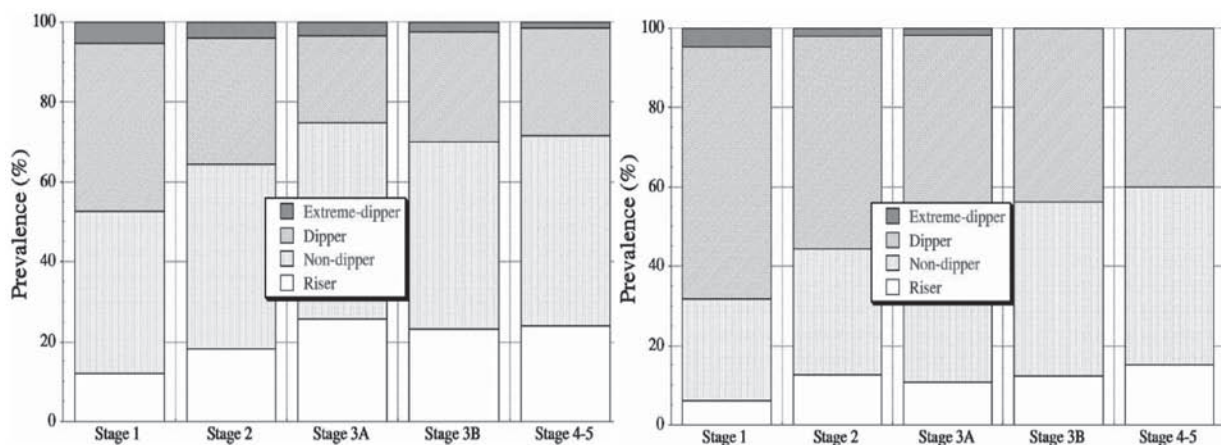
ตัวแปรที่วัด	กลุ่มที่ได้รับยาบางชนิดก่อนนอน (n=854)	กลุ่มที่ได้รับทุกชนิดก่อนนอน (n=359)	p-value
SBP			
Awake mean, mmHg	135.1±17.3	131.6±14.3	<0.001
Asleep mean, mmHg	125.1±18.1	119.5±14.8	<0.001
DBP			
Awake mean, mmHg	75.2±12.3	77.1±10.6	0.013
Asleep mean, mmHg	66.2±10.9	66.7±9.8	0.452
PP			
Awake mean, mmHg	59.9±14.0	54.5±13.2	<0.001
Asleep mean, mmHg	58.9±14.4	52.8±12.4	<0.001
HR			
Awake mean, mmHg	72.6±11.4	75.4±10.6	<0.001
Asleep mean, mmHg	64.6±10.2	65.6±9.2	0.094
Systolic non-dipper, %	56.8	47.9	0.005

หมายเหตุ: awake mean คือค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตช่วงตื่นนอน; asleep mean คือค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตช่วงนอนหลับ; PP หรือ pulse pressure คือความแตกต่างระหว่าง SBP และ DBP ซึ่งบ่งบอกความแข็งแรงของผนังหลอดเลือด; systolic non-dipper คือการลดลงของความดันโลหิตช่วงนอนหลับเทียบกับเวลาตื่นที่มีค่า <10% เมื่อวัดจาก SBP โดยคิดเป็นร้อยละของผู้ป่วยที่มีภาวะ non-dipper

นอนจะช่วยลด SBP ได้ตลอดวันทั้งช่วงตื่นนอนและช่วงนอนหลับ อีกทั้งยังช่วยลด pulse pressure ได้ตลอดวันทั้งช่วงตื่นนอนและช่วงนอนหลับ ซึ่งอาจมีผลลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่าการได้รับยาลดความดันโลหิตบางชนิดก่อนนอน แต่อย่างไรก็ตามการให้ยาลดความดันโลหิตทุกชนิดก่อนนอน ควรติดตามระดับความดันโลหิตสูงอย่างสม่ำเสมอ เพื่อป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำช่วงนอนหลับ

การศึกษาแบบ prospective randomized study โดย Wang และคณะ¹² ระหว่างปี ค.ศ. 2010 -2012 ที่ประเทศจีน มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลต่อไตและหัวใจของการใช้ยา valsartan ก่อนนอนกับตอนเช้า ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย จำนวน 90 คน ที่มีอายุเฉลี่ย 36 ± 9 ปี eGFR ระหว่าง 30 - 90 mL/min/1.73m² และมีความดันโลหิตตัวบนเฉลี่ย 127 ± 17 mmHg การศึกษาแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือกลุ่ม dipper (n=30) และ non-dipper (n=60) โดยกลุ่ม dipper ได้รับยา valsartan ตอนเช้า ส่วนกลุ่ม non-dipper แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย คือกลุ่มที่ได้รับยาตอนเช้าและกลุ่มที่ได้รับยาก่อนนอน ติดตามความดันโลหิตโดยวิธี ABPM ตลอด 24 ชั่วโมงทุก 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า กลุ่ม non-dipper ซึ่งได้รับยา

valsartan ก่อนนอนสามารถลด SBP ช่วงนอนหลับได้มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาตอนเช้า ($P < 0.05$) และลดได้มากกว่ากลุ่ม dipper ($P < 0.05$) ส่วน DBP ไม่แตกต่างกันในทุกกลุ่ม ผลต่อไตดูผลจาก eGFR และ proteinuria พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม non-dipper ที่ได้รับยาก่อนนอนและกลุ่ม dipper มี eGFR ลดลงน้อยกว่ากลุ่ม non-dipper ที่ได้รับยาตอนเช้า ($P < 0.05$ สำหรับทั้ง 2 ค่า) และพบว่ากลุ่ม non-dipper ทั้ง 2 กลุ่มและกลุ่ม dipper สามารถลดการเกิด proteinuria ได้ โดยในกลุ่ม non-dipper ที่ได้รับยาก่อนนอนจะลดการเกิด proteinuria ได้มากกว่ากลุ่ม non-dipper ที่ได้รับยาตอนเช้า ($P < 0.05$) ส่วนผลต่อหัวใจพบว่าในกลุ่ม non-dipper ที่ได้รับยาก่อนนอนทำให้ความหนาของกล้ามเนื้อหัวใจด้านซ้าย (left ventricular mass index; LVMI) ลดลงได้มากกว่าการได้รับยาตอนเช้า ($P < 0.05$) โดย LVMI เป็นค่าที่ใช้ทำนายการเกิดภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโตได้ดี ถ้า LVMI มีค่ามากจะมีภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโตมากกว่า LVMI ที่มีค่าน้อย¹³ ส่วนในกลุ่ม dipper ทำให้ LVMI ลดลงมากกว่ากลุ่ม non-dipper ที่ได้รับยาตอนเช้า ($P < 0.05$) จากการศึกษาสรุปได้ว่าการได้รับยา valsartan ก่อนนอนในผู้ป่วยกลุ่ม non-dipper ช่วยในการควบคุมความดันโลหิตช่วงนอนหลับได้ดีขึ้นโดยเฉพาะ SBP



รูปที่ 3: กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างรูปแบบวงจรความดันโลหิตกับระยะต่าง ๆ ของโรคไตเรื้อรัง กรณีได้รับยาลดความดันโลหิตทุกชนิดตอนเช้า (รูปซ้าย) และได้รับยาอย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน (รูปขวา)¹¹
(หมายเหตุ: stage 1 หมายถึง eGFR ≥ 90 mL/min/1.73 m²; stage 2 หมายถึง eGFR 60 - 89 mL/min/1.73 m²; stage 3A หมายถึง eGFR 45 - 59 mL/min/1.73 m²; stage 3B หมายถึง eGFR 30 - 44 mL/min/1.73 m²; stage 4 หมายถึง eGFR 15 - 29 mL/min/1.73 m²; stage 5 หมายถึง eGFR < 15 mL/min/1.73 m²)

ส่งผลดีต่อไต โดยลด proteinuria และชะลอการลดลงของ eGFR และส่งผลดีต่อหัวใจ โดยลด LVMI ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

สำหรับชนิดของยาลดความดันโลหิตที่ควรให้ก่อนนอน ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบที่ชัดเจนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ว่าควรให้ยาชนิดใดก่อนนอน แต่จากการศึกษาโดย Hermida และคณะ¹⁴⁻¹⁷ โดยให้ยากลุ่ม calcium channel blockers (CCBs) คือ nifedipine ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจำนวน 80 คนเป็นเวลา 4 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา nifedipine ก่อนนอนจะมีระดับความดันโลหิตลดลงมากกว่าและสามารถลดภาวะบวม น้ำที่แขนและขาได้มากกว่าการได้รับยาตอนเช้า¹⁴ เมื่อศึกษาในกลุ่ม α -blockers โดยให้ยา doxazosin ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจำนวน 91 คน เป็นระยะเวลา 3 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา doxazosin ก่อนนอนสามารถลดระดับความดันโลหิตสูงได้มากกว่าการได้รับยาตอนเช้า¹⁵ สำหรับยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) เมื่อศึกษาโดยให้ยา ramipril ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจำนวน 115 คน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ ramipril ก่อนนอนสามารถลดระดับความดันโลหิตได้ดีกว่าการได้รับยาตอนเช้า¹⁶ เช่นเดียวกับการศึกษาในกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) โดยให้ valsartan ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจำนวน 100 คน เป็นเวลา 3 เดือน พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา valsartan ก่อนนอนสามารถลดความดันโลหิตได้ดีกว่าการได้รับยาในตอนเช้า¹⁷ รวมทั้งการศึกษาโดย Wang และคณะ¹² ดังที่กล่าวมาข้างต้นที่พบว่าผู้ป่วย non-dipper ที่ได้รับ valsartan ก่อนนอนจะช่วยควบคุมความดันโลหิตช่วงนอนหลับได้ดีกว่าการได้รับยาตอนเช้า และยังมีผลดีต่อไตและหัวใจของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังด้วย ดังนั้นการประยุกต์ใช้ในทางปฏิบัติ อาจสามารถเลือกให้ยากลุ่ม CCBs/ α -blockers หรือ ACEIs/ARBs ก่อนนอนก็ได้ โดยให้มียาอย่างน้อย 1 ชนิดที่รับประทานก่อนนอน

สรุป

การให้ยาลดความดันโลหิตบางชนิดก่อนนอนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยมีผลช่วยควบคุมความดันโลหิต ชะลอการลดลงของ eGFR และลดความเสี่ยง

ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ดีกว่าการให้ยาทุกชนิดในตอนเช้า โดยเห็นผลอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มีภาวะ non-dipper ร่วมด้วย โดยอาจเลือกให้ยากลุ่ม CCBs/ α -blockers หรือ ACEIs/ARBs อย่างน้อย 1 ชนิดก่อนนอน ทั้งนี้ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบที่ชัดเจนเกี่ยวกับชนิดของยาที่ควรเลือกให้ก่อนนอนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย ดังนั้นการนำไปใช้ทางคลินิกจึงควรใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยอาจเลือกใช้เฉพาะกรณีที่ผู้ป่วยใช้ยาลดความดันโลหิตหลายชนิดร่วมกันแล้วยังไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ หรือใช้กรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะ non-dipper ร่วมด้วย และควรมีการติดตามระดับความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอโดยเฉพาะช่วงแรกในการปรับเปลี่ยนเวลาการให้ยาเพื่อป้องกันภาวะความดันโลหิตต่ำช่วงนอนหลับ (treatment-induced nocturnal hypotension)

เอกสารอ้างอิง

1. Koanantakul B. Biological rhythms of blood pressure on the incidence of cardiovascular disease. [cited 2015 Jan 1] Available from: http://www.thaihypertension.org/files/93.p.29-31%20back_a.bunharn%20vol.13_3.pdf.
2. Sarnak M, Gibson CM, Henrich WL. Chronic kidney disease and coronary heart disease. [cited 2015 Jan 1] Available from: <http://www.uptodate.com/contents/chronic-kidney-disease-and-coronary-heart-disease>.
3. National Kidney Foundation: KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. [cited 2015 Jan 1] Available from: http://www.kidney.org/professionals/%20kdoqi/pdf/ckd_evaluation_classification_stratification.pdf.
4. The Nephrology Society of Thailand. Hypertension and kidney disease. [cited 2015 Jan 1] Available from: http://www.nephrothai.org/nephrothai_boffice/images_upload/news/162/files/ht-6.pdf.

5. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9731):2073-81.
6. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. 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. Siti Suhaila MY, Juwita S, Harny MY, Tengku Alina TI. Circadian blood pressure profile and associated cardiovascular risk factors in non-dippers. *Int Med J Malays* 2013; 12(2):23-31.
8. Choi HJ. Blood pressure variability and its management in hypertensive patients. *Korean J Fam Med* 2012; 33:330-5.
9. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2013; 31:1281-357.
10. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernandez JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(12):2313-21.
11. Crespo JJ, Piñeiro L, Otero A, Castineira C, Rios MT, Rigueiro A, et al. Administration-time-dependent effects of hypertension treatment on ambulatory blood pressure in patients with chronic kidney disease. *Chronobiol Int* 2013; 30(12):159-75.
12. Wang C, Zhang J, Liu X, Li CC, Chun Ye Z, Peng H, et al. Effect of valsartan with bedtime dosing on chronic kidney disease patients with nondipping blood pressure pattern. *J Clin Hypertens* 2013; 15(1):48-54.
13. Xie L, Wang Z. Correlation between echocardiographic left ventricular mass index and electrocardiographic variables used in left ventricular hypertrophy criteria in Chinese hypertensive patients. *Hell J Cardiol* 2010; 51:391-401.
14. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Lopez JE, Rodriguez M, Chayan L, 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.
15. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Dominguez MJ, Covelo M, Fernandez JR, et al. Administration-time dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2004, 21:277-96.
16. 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.
17. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Mojon A, Rodriguez M, Chayan L, et al. Administration time dependent effect of valsartan on ambulatory blood pressure in elderly hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2005, 22:755-76.