

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลของการรับประทานยาลดความดันโลหิตผสมในช่วงเวลาแตกต่างกันต่อระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่ทราบสาเหตุ

ชญญา ชมเชย และ บัญชา สิริระพจน์

กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทคัดย่อ

ความเป็นมา ความดันโลหิตสูงในช่วงเช้าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง การควบคุมความดันโลหิตแต่ละช่วงเวลาของวันจึงเป็นหลักสำคัญในการรักษาความดันโลหิตสูง ช่วงเวลาของการรับประทานยาผสมแบบขนาดคงที่ (fixed-dose combination) ส่งผลต่อระดับความดันโลหิตในแต่ละวัน แต่ผลดังกล่าวยังเป็นข้อถกเถียงกันอยู่ **วัตถุประสงค์** เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการรับประทานยาผสมระหว่าง amlodipine กับ valsartan ในช่วงก่อนนอนเปรียบเทียบกับรับประทานยาในช่วงเช้าในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง **วิธีการศึกษา** เป็นการวิจัยแบบสุ่มแบบเปิด cross-over ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ควบคุมความดันโลหิตได้ดีด้วยยาลดความดันโลหิตสองชนิดมานานมากกว่า 3 เดือน จะถูกสุ่มมารับประทานยา amlodipine 10 มก./วัน กับ valsartan 160 มก./วัน ในช่วงเช้า หรือก่อนนอนเป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ จากนั้นสลับเปลี่ยนมารับประทานยาในอีกช่วงเวลาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ความดันโลหิต ผลเลือดทางเคมีคลินิก และผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์จากยาถูกประเมินทั้งก่อนและหลังทำการศึกษา **ผลการศึกษา** ผู้ป่วยเข้าร่วมวิจัย 37 รายเป็นความดันโลหิตสูงระดับ 2 แบ่งเป็นเพศชาย 16 ราย เพศหญิง 21 ราย อายุเฉลี่ย 57.0 ± 8.9 ปี และความดันโลหิตเฉลี่ย 133.5 ± 10.4 มิลลิเมตรปรอท ถูกสุ่มมาเพื่อรับประทานยาลดความดันโลหิตแบบ fixed-dose combination หลังการรักษาสามารถลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ ความดันช่วงหัวใจบีบตัว และช่วงหัวใจคลายตัวลดลง 4.3 และ 5.6 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับหลังรับประทานยาในช่วงเช้า และความดันช่วงหัวใจบีบตัว และช่วงหัวใจคลายตัวลดลง 10.4 และ 8.7 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับหลังรับประทานยาก่อนนอน ($p < 0.001$) ความดันช่วงหัวใจบีบตัวในช่วงเช้าลดลงเมื่อรับประทานยาก่อนนอนมากกว่ารับประทานยาช่วงเช้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือ 122.3 ± 9.7 มิลลิเมตรปรอท เทียบกับ 129.2 ± 10.4 มิลลิเมตรปรอท ($p = 0.008$) แต่ไม่มีความแตกต่างของค่าความดันช่วงหัวใจคลายตัวในช่วงเช้าไม่ว่าจะรับประทานยาดังกล่าวในช่วงเช้าหรือเย็นก็ตามคือ 76.5 ± 9.4 มิลลิเมตรปรอทเทียบกับ 79.6 ± 9.5 มิลลิเมตรปรอท ($p = 0.132$) นอกจากนี้ไม่มีความแตกต่างของการทำงานของไต กลีโกลเร็นในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด และไขมันในเลือดทั้งก่อนและหลังการรักษา และไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงระหว่างการรักษา **สรุป** การรับประทานยาลดความดันโลหิตแบบผสมระหว่าง angiotensin receptor blocker กับ calcium channel blocker ก่อนนอนสามารถควบคุมความดันโลหิตในช่วงเช้าได้ตามเป้าหมายของการรักษาได้ดีกว่าการรับประทานยาดังกล่าวในช่วงเช้า

คำสำคัญ: ● ความดันโลหิตสูงไม่ทราบสาเหตุ ● ภาวะความดันโลหิตสูงในตอนกลางคืน ● การรักษาตามช่วงเวลา ● การรับประทานยาลดความดันโลหิตแบบผสมขนาดคงที่

เวชสารแพทย์ทหารบก 2559;69:123-30.

ได้รับต้นฉบับเมื่อ 20 กรกฎาคม 2559 ได้ตีพิมพ์เมื่อ 31 สิงหาคม 2559

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พ.ท.บัญชา สิริระพจน์ กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กทม. 10400

Original Article

Administration Time Dependent Effects of Fixed-Dose Antihypertensive Combinations on the Blood Pressure Control in Essential Hypertension

Chanya Chomchoey and Bancha Satirapoj

Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine

Abstract:

Background: Morning surge in blood pressure (BP) increases risk of cardiovascular and cerebrovascular events. Normalization of the circadian BP pattern is considered an important clinical goal of pharmacotherapy. Time of ingestion of fixed-dose antihypertensive combinations can affect circadian patterns of BP, but whether this translates into an effect on blood control is controversy. **Objective:** To examine the efficacy and safety of the bed time administration in amlodipine-valsartan combination therapy, as compared with the morning administration in hypertensive patients. **Methods:** In a randomized, open-labeled, two-way cross-over study, essential hypertensive patients with stable BP control with two antihypertensive agents at least 3 months will be treated for 4 weeks with either morning or bed time dosing of 160 mg valsartan and 10 mg amlodipine, followed by 4 weeks of switched treatment regimen. BP, metabolic profiles, and adverse events were measured at baseline and 8 weeks at the end of treatment program. **Results:** Thirty-seven patients with grade 2 essential hypertension (16 men and 21 women), 57.0 ± 8.9 years of age and 133.5 ± 10.4 mmHg of BP, randomly assigned to receive fixed-dose combinations. Combination therapy resulted in a similar statistically significant reduction of BP mean from baseline for both treatment-time groups (4.4/5.6 mmHg in systolic/diastolic BP after combination therapy on awakening; 10.4/8.7 mmHg reduction after combination treatment at bedtime, $p < 0.001$). The awake of systolic BP was lower in the bed time administration than in the morning administration (122.3 ± 9.7 vs. 129.2 ± 10.4 mmHg; $p = 0.008$), but there was no statistically significant difference in the awake of diastolic BP (76.5 ± 9.4 vs. 79.6 ± 9.5 mmHg; $p = 0.132$). There was also no differences in BUN, serum creatinine, serum electrolytes, plasma glucose, total cholesterol, and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol. No serious side effects were noted in any of the treated subjects. **Conclusion:** This study supports that among patients with essential hypertension, administration of angiotensin receptor blockers and calcium channel blockers at bedtime seems more apt than the morning dose to obtain the therapeutic goal.

Keywords: ● Essential hypertension ● Nocturnal hypertension ● Chronotherapy
● Fixed-dose antihypertensive combination

RTA Med J 2016;69:123-30.

บทนำ

ความดันโลหิตสูงเป็นโรคพบบ่อยอันดับหนึ่งของแผนกห้องตรวจผู้ป่วยนอก และเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคหลอดเลือดในสมองตีบ อัมพาต ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคไตวาย และการทำลายอวัยวะปลายทาง ระดับความดันในหลอดเลือดมีความแปรปรวนตลอดวัน โดยมีค่าสูงในช่วงเช้า เรียกว่า morning surge และมีค่าต่ำในช่วงเวลากลางคืนเรียกว่า dipper pattern ซึ่งเป็นภาวะปกติทางสรีรวิทยา หากความดันโลหิตในช่วงเช้า (morning surge) สูงจนเกินไป สัมพันธ์กับอัตราการเกิดการทำลายอวัยวะปลายทางภาวะหลอดเลือดแข็งตัว กล้ามเนื้อหัวใจโตกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โปรตีนรั่วในปัสสาวะ และโรคหลอดเลือดสมอง¹⁻³

การรักษาความดันโลหิตสูงในปัจจุบันส่วนใหญ่เลือกใช้ยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์นาน โดยแพทย์ส่วนใหญ่นิยมเลือกใช้ให้ยาลดความดันโลหิตในช่วงเช้า ขณะที่หลายการศึกษากลับพบว่า ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม calcium channel blocker (CCB)⁴, angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)⁵, angiotensin receptor blocker (ARB)⁶ รับประทานในช่วงเย็นหรือก่อนนอนสามารถลดความดันโลหิตตลอดวันได้ดีอย่างมีนัยสำคัญ รวมทั้งลดการเกิด morning surge ได้⁷ ดังนั้นช่วงเวลาที่เหมาะสมของการรับประทานยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์นานควรเป็นช่วงเย็น หรือก่อนนอน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยา และอาจช่วยชะลอการทำลายอวัยวะปลายทางจากดังกล่าวข้างต้นได้⁸ แต่อย่างไรก็ตามขาดการศึกษาขนาดใหญ่สนับสนุนผลดังกล่าวที่มากพอ และขาดการศึกษาในกลุ่มประชากรชาวเอเชีย

ยากลุ่มหลักในการลดความดันโลหิตสูงในปัจจุบันคือ ACEI, ARB, diuretics และ CCB โดย valsartan เป็นยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม ARB ออกฤทธิ์ในการจับกับ angiotensin receptor สามารถลดความดันโลหิตได้ดีผ่านกลไกที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว และเพิ่มการขับโซเดียมออกทางไต โดยข้อดีคือไม่ทำให้เกิดอาการไอ และลดภาวะโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้ และยา amlodipine เป็นยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม CCB ออกฤทธิ์ยับยั้งการนำแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ลดความดันโลหิต และปรับปรุงการทำงานของผนังหลอดเลือดให้ดีขึ้นได้ (endothelial dysfunction) โดยจากการศึกษา Accomplish Trial พบว่า ยา ACEI ร่วมกับ CCB สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ และอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด

เลือดได้ร้อยละ 20 ดังนั้นจึงนิยมใช้ยากลุ่ม ACEI หรือ ARB ร่วมกับ CCB มากขึ้น⁹

ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงส่วนใหญ่ได้รับยาลดความดันโลหิตมากกว่า หรือเท่ากับ 2 ชนิดขึ้นไป จากแนวทางทางเวชปฏิบัติ European Society of Cardiology ปี ค.ศ. 2013 ในการรักษาความดันโลหิตสูงแนะนำการใช้ยาในรูปแบบยาผสม (fixed dose combination) มากกว่ายาแยกเม็ด เนื่องจากสามารถลดปริมาณยาที่ผู้ป่วยต้องรับประทานในแต่ละมื้อลง ทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในการรับประทานยามากขึ้น การควบคุมความดันโลหิตถึงเป้าหมายได้ดีขึ้นกว่าเดิม¹⁰ โดยไม่มีการกล่าวถึงช่วงเวลาที่เหมาะสมของการรับประทานยา ขณะที่ในเวชปฏิบัติแพทย์ส่วนใหญ่เลือกใช้ให้ยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์นานรวมกันครั้งเดียวในช่วงเช้ามากกว่าก่อนนอน การศึกษานี้ต้องการศึกษาผลของการรับประทานยาลดความดันโลหิต 2 ชนิด แบบในรูปแบบยาผสมของ valsartan กับ amlodipine ในช่วงเวลาเช้า เทียบกับก่อนนอนต่อการควบคุมระดับความดันโลหิตในช่วงเช้าของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงแบบไม่ทราบสาเหตุ

วิธีการ

เป็นการศึกษาแบบ cross over randomized controlled trial ในกลุ่มผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่ทราบสาเหตุที่ได้รับการรักษาที่โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า อายุมากกว่า 18 ปี โดยรับประทานยาลดความดันโลหิตอยู่เดิมในกลุ่ม ACEI หรือ ARB ร่วมกับ CCB หลังอาหารเช้า และควบคุมความดันโลหิตได้ดีคือน้อยกว่า 140/90 มิลลิเมตรปรอท

การคัดออกตัวอย่างวิจัย

1. ผู้ป่วยที่ทำงานช่วงเวลากลางคืน หรือต้องอดนอนหลัง 23.00 น หรือผู้ป่วยที่นอนหลับพักผ่อนไม่เพียงพออย่างน้อย 5 ชั่วโมงต่อวัน
2. ผู้ป่วยที่ดื่มสุรามากกว่า 80 กรัมต่อวัน คือ ดื่มเบียร์มากกว่าวันละ 600 มิลลิเมตร สุรามากกว่าวันละ 90 มิลลิลิตร หรือไวน์มากกว่าวันละ 300 มิลลิลิตร
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับคือ หยุดหายใจขณะนอนหลับนานเกิน 10 วินาที และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคนี้ เช่น อ้วน นอนกรน ปวดศีรษะหลังตื่นนอน ตอนเช้า หลับกลางวันบ่อยครั้ง ลูกจากเตียงตอนกลางคืนบ่อยๆ เพราะนอนไม่หลับ เป็นต้น และเคยทำโพลีซอมโนแกรม (poly-

somnogram) แล้วแพทย์วินิจฉัยว่ามีภาวะหยุดหายใจขณะนอนหลับ

4. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงแบบทุติยภูมิ

5. ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีการประเมินความสามารถในการใช้ชีวิตประจำวันระดับสามและสี่ (functional class III and IV)

6. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา valsartan หรือ amlodipine

รวบรวมผู้ป่วยจากห้องตรวจผู้ป่วยนอก กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคความดันโลหิตสูงไม่ทราบสาเหตุ และรับประทานยาลดความดันโลหิตสูงสองชนิดดังกล่าวข้างต้น โดยผู้ป่วยทุกรายสมัครใจเข้าร่วมโครงการวิจัย ลงลายมือชื่อยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย และโครงการวิจัยนี้ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการวิจัยกรมแพทยทหารบก ใช้คอมพิวเตอร์ในการสุ่มเลือกผู้ป่วยมาจากประชากรทั้งหมดให้ได้จำนวนผู้เข้าร่วมวิจัย 37 ราย และสุ่มแบบเป็นสองกลุ่ม คือ กลุ่มแรกให้รับประทานยา amlodipine 10 มก./วัน กับ valsartan 160 มก./วัน ในช่วงเช้าเป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นสลับมารับประทานยา amlodipine 10 มก./วัน กับ valsartan 160 มก./วัน ก่อนนอนเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และกลุ่มที่สองให้รับประทานยา amlodipine 10 มก./วัน กับ valsartan 160 มก./วัน ก่อนนอนเป็นเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นสลับมารับประทานยา amlodipine 10 มก./วัน กับ valsartan 160 มก./วัน ในช่วงเช้าเป็นเวลา 4 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยทุกรายที่เข้าร่วมโครงการได้รับการซักประวัติตรวจร่างกายได้แก่ การวัดความดันโลหิต ชั่งน้ำหนัก วัดส่วนสูง วัดรอบเอว คำนวณดัชนีมวลกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อประเมินภาวะที่มีการทำลายอวัยวะปลายทางได้แก่ ระดับไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับโปรตีนในปัสสาวะ และการทำงานของไต

การวัดความดันโลหิตตามมาตรฐานใช้เครื่องวัด sphygmomanometer ทำการวัดความดันโลหิตช่วงเช้า 7.00-9.00 น. ทำการวัด 2 ครั้งห่างกัน 5 นาทีในที่นิ่ง พ้นผ้าวัดความดันโลหิตที่ต้นแขนเหนือข้อพับแขน 2-3 ซม. และให้กึ่งกลางของถุงลมวางอยู่บนหลอดเลือดแดง brachial แล้วหาค่าเฉลี่ยโดยทำการวัดก่อนการเข้าร่วมวิจัย หลังได้ยาครบในแต่ละ 4 สัปดาห์ และเมื่อสิ้นสุดงานวิจัยครบ 8 สัปดาห์

การวิเคราะห์ทางสถิติ

ข้อมูลแสดงเป็นค่าเฉลี่ย และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน เปรียบเทียบระหว่าง กลุ่มใช้ student t-test และ ก่อนและหลังรักษาในกลุ่มเดียวกันใช้ paired t-test ค่านัยสำคัญทางสถิติน้อยกว่า 0.05 มีการเปรียบเทียบสัดส่วนของการเกิดการทำลายอวัยวะปลายทาง และผลข้างเคียงจากการใช้ยา โดยใช้ Chi-square test โดยทดสอบค่านัยสำคัญทางสถิติน้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

จำนวนผู้ป่วยความดันโลหิตสูงทั้งหมด 37 ราย เป็นเพศชาย ร้อยละ 43.2 เพศหญิงร้อยละ 56.8 อายุเฉลี่ย 57.0 ± 8.9 ปี ค่าเฉลี่ยของความดันช่วงหัวใจบีบตัว และความดันช่วงหัวใจคลายตัวก่อนเข้าร่วมงานวิจัยเท่ากับ 133.5 ± 10.4 มิลลิเมตรปรอท และ 85.2 ± 7.4 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ (Table 1)

หลังจากรับประทานยา valsartan กับ amlodipine ในช่วงเช้าเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า ระดับความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยความดันช่วงหัวใจบีบตัวลดลง -4.4 ± 9.8 มิลลิเมตรปรอท และความดันช่วงหัวใจคลายตัวลดลง -5.6 ± 9.5 มิลลิเมตรปรอทเมื่อเทียบกับก่อนรับประทานยา สำหรับกลุ่มหลังจากรับประทานยา valsartan กับ amlodipine ก่อนนอนเป็น

Table 1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย 37 ราย

Data	Mean \pm SD
Age (yr)	57.0 ± 8.9
Systolic blood pressure (mmHg)	133.5 ± 10.4
Diastolic blood pressure (mmHg)	85.2 ± 7.4
Fasting plasma glucose (mg/dL)	113.6 ± 21.0
BUN (mg/dL)	13.0 ± 3.9
Creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.3
Potassium (mEq/L)	4.1 ± 0.4
Cholesterol (mg/dL)	183.4 ± 37.0
HDL (mg/dL)	55.2 ± 14
LDL (mg/dL)	108.2 ± 27.7
Triglyceride (mg/dL)	128.0 ± 65.8
Hematocrit (%)	39.2 ± 4.4
Urine protein creatinine ratio	0.2 ± 0.5
Hemoglobin A1C	6.4 ± 0.8

Data are mean \pm SD

เวลา 4 สัปดาห์ พบว่า ระดับความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน โดยความดันช่วงหัวใจบีบตัวลดลง -10.4 ± 12.4 มิลลิเมตรปรอท และความดันช่วงหัวใจคลายตัวลดลง -8.7 ± 9.6 มิลลิเมตรปรอทเมื่อเทียบกับก่อนรับประทานยา (Table 2)

นอกจากนี้พบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา valsartan กับ amlodipine ก่อนนอนลดความดันช่วงหัวใจบีบตัวได้มากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา valsartan กับ amlodipine ในช่วงเช้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.027$) (Table 2) แสดงให้เห็นว่า หลังได้รับยา valsartan กับ amlodipine รับประทานไม่ว่าช่วงเช้าหรือเย็น สามารถลดระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยได้ แต่ระดับความดันช่วงหัวใจบีบตัวลดลงได้มากอย่างชัดเจนในกลุ่ม valsartan กับ amlodipine ก่อนนอน

นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการรับประทานยา valsartan กับ amlodipine ในช่วงเช้าเป็นเวลา 4 สัปดาห์เทียบกับการรับประทานยาก่อนนอนเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า ค่าความดันช่วงหัวใจบีบตัวลดลงหลังรับประทานยาก่อนนอนมากกว่าหลังรับประทานยาช่วงเช้า โดยแตกต่างกัน 5.4 ± 11.0 มิลลิเมตรปรอท ($p = 0.008$) แต่ค่าความดันช่วงหัวใจคลายตัวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.132$) (Figure 1) แสดงให้เห็นว่า การรับประทานยา valsartan กับ amlodipine ก่อนนอนสามารถลดระดับความดันช่วงหัวใจบีบตัวได้ดีกว่าการรับประทานยาในช่วงเช้า

ผลตรวจทางเมทาบอริกต่างๆ ได้แก่ ระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด ระดับการทำงานของไต และโปรตีนในปัสสาวะ

Table 2 ระดับความดันโลหิตหลังรับประทานยา valsartan กับ amlodipine ตอนเช้า และก่อนนอนหลังติดตาม 4 สัปดาห์

Parameters	Morning dose (n = 37)	Bedtime dose (n = 37)	Differences between groups	p-value between groups
Systolic blood pressure (mmHg)				
Baseline	133.5 ± 10.4	132.7 ± 10.4		
Wk 4	129.2 ± 10.4	122.3 ± 9.7	5.4 ± 11.0	0.008
Change from baseline	-4.4 ± 9.8	-10.4 ± 12.4	-6.0 ± 21.4	0.027
p-value within group	0.010	0.001		
Diastolic blood pressure (mmHg)				
Baseline	85.2 ± 7.4	85.2 ± 7.4		
Wk 4	79.6 ± 9.5	76.5 ± 9.4	2.8 ± 10.4	0.132
Change from baseline	-5.6 ± 9.5	-8.7 ± 9.6	-3.1 ± 18.1	0.182
p-value within group	0.001	0.001		

Data are mean ± SD

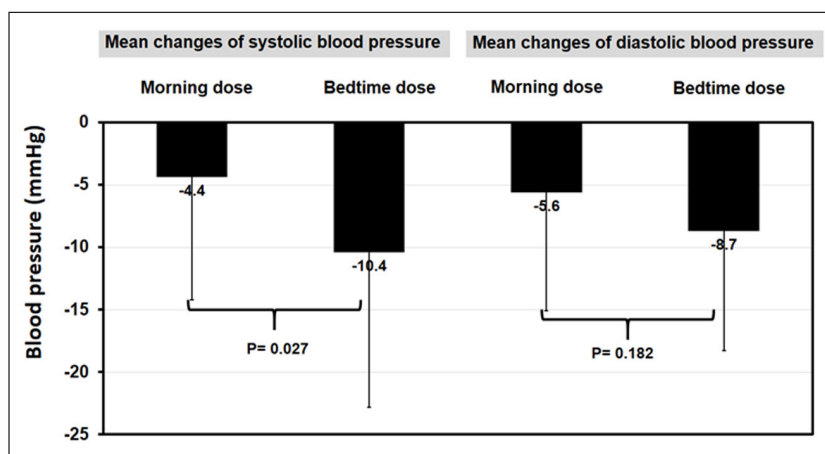


Figure 1 การเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตหลังรับประทานยา valsartan กับ amlodipine ตอนเช้า

Table 3 การเปลี่ยนแปลงทางเมทาบออลิก และการทำงานของไตตลอดการรักษา 8 สัปดาห์ ด้วยยา valsartan กับ amlodipine

Parameters	Before treatment	After treatment	p-value within group
	(n = 37)	(n = 37)	
Cholesterol (mg/dL)	184.8 ± 36.9	180.6 ± 29.6	0.316
Triglyceride (mg/dL)	126.1 ± 67.9	112.6 ± 37.9	0.112
LDL (mg/dL)	108.2 ± 27.3	101.2 ± 27.7	0.052
BUN (mg/dL)	12.9 ± 4.1	12.7 ± 3.6	0.612
Creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.051
Potassium (mEq/L)	4.1 ± 0.4	4.1 ± 0.4	0.845
Hematocrit (%)	39.0 ± 4.3	38.9 ± 4.3	0.900
Urine protein creatinine ratio	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.4	0.757
Fasting plasma glucose (mg/dL)	114.9 ± 21.5	114.2 ± 28.1	0.862

Data are mean ± SD

เปรียบเทียบก่อนและหลังการรักษาไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 3) และไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงจากความดันโลหิตสูงตลอดการศึกษา โดยเฉพาะภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง และระดับการทำงานของไตคงที่ตลอดการศึกษา มีเพียงผู้ป่วย 1 รายมีอาการชาวม 2 ข้าง แต่สามารถเข้าร่วมการศึกษาต่อเนื่องจนครบ 8 สัปดาห์

วิจารณ์

จากการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การรับประทานยาลดความดันโลหิตในช่วงเช้า (morning surge) โดยการรับประทานยาในตอนนอนสามารถลดระดับความดันช่วงหัวใจบีบตัวในช่วงเช้าได้ดีกว่าการรับประทานยาช่วงเช้า ยืนยันการรับประทานยาลดความดันโลหิต valsartan กับ amlodipine ก่อนนอนลด morning surge ได้ดีกว่าการรับประทานยาในช่วงเช้า

หลักการรักษาภาวะความดันโลหิตคือ ลดระดับความดันโลหิตให้ได้เป้าหมายเพื่อลดอัตราการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล และลดอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย¹¹ โดยมุ่งเน้นเลือกใช้ยาตามข้อบ่งชี้ และปรับขนาดยาตามระดับความดันโลหิต หรือตามอาการทางคลินิกของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามปัจจุบันมีหลายการศึกษายืนยันว่า การรับประทานยาลดความดันโลหิตขนาดเดิม แต่เปลี่ยนช่วงเวลารับประทานยา เช่น การรับประทานยาในกลุ่ม CCB^{4,12}, ACEF⁵, ARB⁶ และ alpha-blocker¹³ รับประทานก่อนนอนสามารถลดความดันโลหิตทั้งช่วงเช้า กลางวัน เย็น และ

กลางคืนได้ดีกว่าการรับประทานยาในช่วงเช้าย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁴ นอกจากนี้หลายการศึกษายืนยันว่า การรับประทานยาลดความดันโลหิตก่อนนอนสามารถลดความดันโลหิตขณะนอนหลับ และลดการเกิด non-dipper pattern ของความดันโลหิตขณะนอนหลับ¹⁵ ซึ่งภาวะ non-dipper pattern เป็นปัจจัยสำคัญต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แพทย์หลายท่านจึงมีการแนะนำให้ปรับยาลดความดันโลหิตมารับประทานก่อนนอน^{16,17} โดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาลดความดันโลหิตหลายชนิด โดยจากการศึกษาของประชากรชาวยุโรปรับประทานยาลดความดันโลหิตผสม valsartan ขนาด 160 มก./วัน กับ amlodipine 5 มก./วัน ในช่วงเวลาแตกต่างกันพบว่า การรับประทานยาในตอนนอนมีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดความดันโลหิตจากการติดตามความดันโลหิตตลอด 24 ชั่วโมง¹⁸ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้ในกลุ่มประชากรชาวเอเชียพบว่า การรับประทานยาลดความดันโลหิต valsartan ขนาด 160 มก./วัน กับ amlodipine 10 มก./วัน ก่อนนอนสามารถลดความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวในช่วงเช้าได้ดีกว่าการรับประทานยาในช่วงเช้าหลังติดตามเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามบางการศึกษา เช่น การศึกษาในผู้ป่วยโรคไตและความดันโลหิตสูงชาวอเมริกันพบว่า การรับประทานยาลดความดันโลหิต diltiazem, hydralazine หรือ ramipril ในช่วงเวลาแตกต่างกันไม่มีผลต่อระดับความดันโลหิตตลอด 24 ชั่วโมง¹⁹ ดังนั้น การศึกษาในกลุ่มประชากรโรคร่วม และชนิดกลุ่มยาแตกต่างกันอาจมีผลต่อระดับความดันโลหิตตลอดวัน และความดันโลหิตช่วงตื่นนอนตอนเช้าแตกต่างกันได้

กลไกของการควบคุมความดันโลหิตของการรับประทานก่อนนอนได้ดีกว่าตอนเช้า มีหลายสมมุติฐาน โดยหลักพบว่า ระหว่างช่วงที่นอนตอนเช้าจะมีการกระตุ้นระบบ renin angiotensin aldosterone system ทำให้ระดับฮอร์โมน renin, aldosterone และ angiotensin II เพิ่มขึ้น ร่วมกับการกระตุ้น sympathetic activity ทำให้หลอดเลือดหดตัว ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในช่วงเช้า^{20,21} ดังนั้นการรับประทานยาลดความดันโลหิตก่อนนอนจึงสามารถควบคุมความดันโลหิตช่วงที่นอนตอนเช้าได้อย่างมีประสิทธิภาพมากกว่าการรับประทานยาลดความดันโลหิตในช่วงเช้า นอกจากนี้ในการศึกษานี้ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มหลังรับประทานยาลดความดันโลหิต valsartan ขนาด 160 มก./วัน กับ amlodipine 5 มก./วัน สามารถลดความดันโลหิตได้ดีกว่าเดิม โดยเชื่อว่าเป็นผลจากการติดตามการรักษาอย่างต่อเนื่องและใกล้ชิด ทำให้ผู้ป่วยทุกรายมีการรับประทานยาครบทุกครั้ง แม้จะได้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มเดียวกันในขนาดของยาใกล้เคียงกัน

ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ มีการวัดความดันโลหิตในวันที่มาตามนัดที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกเท่านั้นไม่ได้มีการวัดความดันตลอดทั้งวัน (ambulatory blood pressure) เนื่องจากข้อจำกัดด้านงบประมาณและเวลา จึงอาจไม่เห็นค่าความดันโลหิตตลอดทั้งวัน และแนวโน้มการลดหรือเพิ่มของระดับความดันโลหิตระหว่างวัน ระดับความดันโลหิตที่ได้เฉพาะช่วงเช้า 6.00-9.00 น. ที่วัดจึงบอกได้แต่ค่า morning surge เท่านั้น และระยะเวลาการศึกษาใช้เวลาเพียง 8 สัปดาห์ จึงอาจไม่เห็นความแตกต่างที่ชัดเจนมากเท่าการศึกษาที่ผ่านมา และสุดท้ายจำกัดเฉพาะกลุ่มประชากรที่มีความดันโลหิตสูงไม่ทราบสาเหตุ และส่วนใหญ่เป็นกลุ่มผู้ป่วยอายุมาก อาจไม่สามารถเป็นตัวแทนของประชากรในกลุ่มอายุอื่นๆ ได้ทั้งหมด

สรุป

การปรับช่วงเวลาการรับประทานยาลดความดันโลหิตชนิดผสมเม็ดของ ARB และ CCB เป็นก่อนนอนสามารถลดความดันโลหิตช่วงหัวใจบีบตัวได้ดีกว่าการรับประทานยาช่วงเช้า จึงเป็นอีกแนวทางปฏิบัติหนึ่งที่ทำได้ง่าย และเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมระดับความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามต้องการศึกษาระยะยาวของผลดังกล่าวในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด การนอนโรงพยาบาล และอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยจากการปรับการควบคุมความดันโลหิตด้วยวิธีดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

- Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR, Smolensky M, Portaluppi F. Morning surge, dipping, and sleep-time blood pressure as prognostic markers of cardiovascular risk. *Hypertension* 2013;61:e3.
- Kario K. Morning surge in blood pressure and cardiovascular risk: evidence and perspectives. *Hypertension* 2010;56:765-73.
- Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Obara T, Metoki H, Inoue R, et al. Prediction of stroke by home "morning" versus "evening" blood pressure values: the Ohasama study. *Hypertension* 2006;48:737-43.
- Umeda T, Naomi S, Iwaoka T, Inoue J, Sasaki M, Ideguchi Y, et al. Timing for administration of an antihypertensive drug in the treatment of essential hypertension. *Hypertension* 1994;23:1211-4.
- Witte K, Weisser K, Neubeck M, Mutschler E, Lehmann K, Hopf R, et al. Cardiovascular effects, pharmacokinetics, and converting enzyme inhibition of enalapril after morning versus evening administration. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:177-86.
- Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Optimal timing for antihypertensive dosing: focus on valsartan. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3:119-31.
- Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Mojon A, Smolensky MH, Fabbian F, et al. Administration-time differences in effects of hypertension medications on ambulatory blood pressure regulation. *Chronobiol Int* 2013;30:280-314.
- Ayala DE, Hygia Project I, Hermida RC, Portaluppi F, Smolensky MH. Bedtime hypertension treatment increases ambulatory blood pressure control and reduces cardiovascular risk in resistant hypertension. *Hypertension* 2011;58:e26; author reply e7.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
- Taylor J. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2108-9.
- Group AS, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
- 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 hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2007;24:471-93.
- 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.

14. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004184.
15. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Calvo C. Chronotherapy improves blood pressure control and reverts the nondipper pattern in patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2008;51:69-76.
16. Hermida RC, Ayala DE, Calvo C. Administration-time-dependent effects of antihypertensive treatment on the circadian pattern of blood pressure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14:453-9.
17. Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, Tiseo R, Portaluppi F. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit* 2010;15:173-80.
18. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojon A, Fernandez JR. Chronotherapy with valsartan/amlodipine fixed combination: improved blood pressure control of essential hypertension with bedtime dosing. *Chronobiol Int* 2010;27:1287-303.
19. Rahman M, Greene T, Phillips RA, Agodoa LY, Bakris GL, Charleston J, et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension* 2013;61:82-8.
20. Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991;325:986-90.
21. Brandenberger G, Follenius M, Goichot B, Saini J, Spiegel K, Ehrhart J, et al. Twenty-four-hour profiles of plasma renin activity in relation to the sleep-wake cycle. *J Hypertens* 1994;12:277-83.