

Exercise as an Anti-Hypertensive Tool: Scientific Mechanisms การออกกำลังกายเพื่อลดความดันโลหิตสูง: กลไกเชิงวิทยาศาสตร์

คุณัญญา มาสดาใส¹, ปัทมา เกิดกาญจน์², รุ่งชัย ชวนไชยะกุล³

¹ คณะวิทยาศาสตร์การกีฬา, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร

² คณะวิทยาศาสตร์การกีฬาและสุขภาพ มหาวิทยาลัยการกีฬาแห่งชาติ วิทยาเขตเพชรบูรณ์
จ.เพชรบูรณ์

³ วิทยาลัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีการกีฬา มหาวิทยาลัยมหิดล จ.นครปฐม

Received: 2 November 2564 / Revised: 23 December 2564 / Accepted: 1 April 2565

บทคัดย่อ

โรคความดันโลหิตสูง (hypertension) เป็นโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases; CVD) ที่มีความบกพร่องของทั้งโครงสร้างและการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด การออกกำลังกายถือเป็นวิธีหนึ่งของการรักษาโรคความดันโลหิตสูงแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacologic intervention) ที่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย โดยแบ่งเป็นสองชนิดหลักๆ คือ การออกกำลังกายแบบแอโรบิก (aerobic exercise) และแบบใช้แรงต้าน (resistance exercise) แต่อย่างไรก็ตาม กลไก (mechanism) ที่อธิบายผลของการออกกำลังกาย

ต่อการลดความดันโลหิตนี้ ยังไม่มีความชัดเจน และยังมีข้อขัดแย้งในบางประเด็น บทความนี้จึงมุ่งเน้นทบทวนงานวิจัยที่ศึกษากลไกที่อธิบายผลของการออกกำลังกายทั้งเฉียบพลันและการฝึกต่อร่างกายทั้งระดับระบบต่าง ๆ จนถึงระดับโมเลกุล

คำสำคัญ: ความดันโลหิตสูง, กลไกของการเกิดโรคความดันโลหิตสูง, การออกกำลังกายแบบแอโรบิก, การทำงานของหลอดเลือด, เยื่อผนังหลอดเลือด

บทนำ

โรคความดันโลหิตสูงหมายถึงโรคที่พบว่ามีความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว (systolic blood pressure; SBP) หรือ ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (diastolic blood pressure: DBP) เกินกว่าหรือเท่ากับ 140 หรือ 90 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ซึ่งเป็นโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases; CVD) ที่พบได้บ่อยในประชากรหลายล้านคนทั่วโลก จากการรายงานขององค์การอนามัยโลก (World health organization; WHO) พบว่าทั่วโลก มีผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่เป็นผู้ใหญ่มากถึง 1.28 พันล้านคน โดยคาดการณ์ว่าในจำนวนนี้ 46% ไม่รู้ตัวว่าเป็นโรคนี้อยู่ ในขณะที่ประเทศไทยก็พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยสูงมากถึง 13 ล้านคนในปี 2557 และเพิ่มขึ้นเกือบ 6 ล้านคนในปี 2561 มีการประเมินว่าประเทศไทยต้องสูญเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงนี้มากถึงปีละ 8,000 ล้านบาทต่อจำนวนประชากร 10 ล้านคน (กรมควบคุมโรค, 2563)

โรคความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งชนิดที่ความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวสูงหรือ isolated systolic hypertension เป็นสาเหตุสำคัญที่ก่อให้เกิดความล้มเหลวแก่อวัยวะต่าง ๆ ได้ (Oparil et al., 2018) จึงเป็นอีกหนึ่งความท้าทายทางด้านสาธารณสุข (Carretero & Oparil, 2000) ซึ่งจำเป็นต้องหาวิธีการป้องกันและรักษาโรคความดันโลหิตสูงอย่างจริงจังมากขึ้น ทั้งนี้สาเหตุการเกิดโรคความดันโลหิตสูงนั้นเกิดได้จากหลายปัจจัย เช่น ปัจจัยทางด้านพันธุกรรม ปัจจัยทางด้านสรีรวิทยา และปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม (Egan et al., 2014) ตัวอย่างเช่น โรคอ้วน, ภาวะดื้อต่ออินซูลิน, การดื่มแอลกอฮอล์มากเกินไป, การ

ได้รับเกลือมากเกินไป, การได้รับโปแตสเซียมและแคลเซียมปริมาณต่ำ ความเครียด, อายุที่เพิ่มมากขึ้น รวมถึงการใช้ชีวิตแบบเนือยนิ่ง (sedentary lifestyle) โดยปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคความดันโลหิตสูงข้างต้น ส่งผลเสียต่อการขับโซเดียม (sodium excretion) การตอบสนองของหลอดเลือด (vascular reactivity) และแรงการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac contractility) มีผลให้ค่าความต้านทานรวมในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (total vascular resistance) และปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจในหนึ่งนาที (cardiac output) ลดลง โดยกลไกหนึ่งที่สำคัญ คือ มีความผิดปกติของการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือดผิดปกติ (vascular Endothelial dysfunction) (Feletou & Vanhoutte, 2006; Endemann & Schiffrin, 2004) ซึ่งการเกิดความดันโลหิตสูงในระยะยาวจะทำลายทั้งโครงสร้างและการทำงานของหลอดเลือด โดยเฉพาะที่ผนังชั้นกลางและชั้นในสุดของผนังหลอดเลือดแดง (Brown & Haydock, 2000)

ด้วยความกังวลต่อโรคความดันโลหิตสูงเกี่ยวกับเรื่องค่าใช้จ่ายในการรักษาและผลข้างเคียงของการใช้ยาความดันโลหิตสูงในระยะยาว จึงนำไปสู่การหาแนวทางในการดูแลรักษาโรคความดันโลหิตสูงโดยไม่ต้องใช้ยา (non-pharmacological treatment) ซึ่งมีค่าใช้จ่ายและมีผลข้างเคียงต่อร่างกายน้อยกว่าการใช้ยา ได้แก่ การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม การดำเนินชีวิต การรับประทานอาหารที่ดีต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด ลดอาหารที่หวานจัด เค็มจัด รวมไปถึงการออกกำลังกายเป็นประจำ การศึกษาวิจัยหลายฉบับได้ศึกษาถึงผลของการออกกำลังกายต่อการลดความดันโลหิต (Rossi et al., 2012; Wellman et al., 2020) บทความวิเคราะห์ห่อภิมาณ

(meta-analysis) รายงานว่าแพทย์ควรแนะนำให้ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคความดันโลหิตสูง ออกกำลังกายเป็นประจำเพื่อผลในการป้องกันในเบื้องต้นก่อน (Noone et al., 2020) นอกจากนี้ยังพบว่า การออกกำลังกายแบบแอโรบิกที่ความหนักระดับปานกลางสามารถรักษาโรคความดันโลหิตสูงได้ ในขณะที่การออกกำลังกายแบบแรงต้านแบบมีการเคลื่อนไหวร่วมด้วย (dynamic resistance exercise) ช่วยลดทั้งความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว และความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัว (Ghadieh & Saab, 2015) อย่างไรก็ตาม การศึกษาถึงกลไกที่เกิดจากผลของการออกกำลังกายชนิดต่าง ๆ ต่อการลดความดันโลหิตยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด จึงเป็นที่มาของบทความนี้ ที่มุ่งทบทวน วิเคราะห์และสรุปกลไกทางสรีรวิทยาในระดับระบบและในระดับโมเลกุลที่อธิบายผลของ

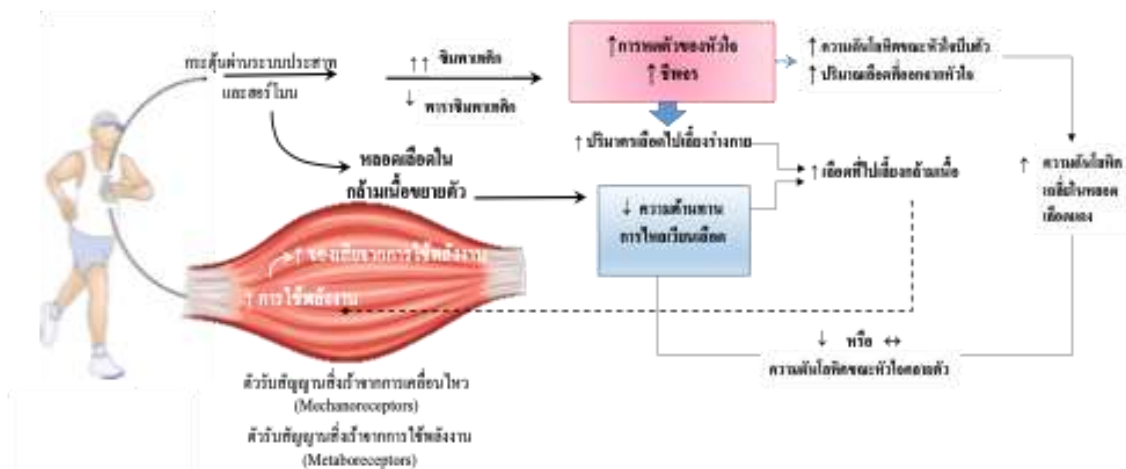
การออกกำลังกายในการลดความดันโลหิต

1. การออกกำลังกายและความดันโลหิต

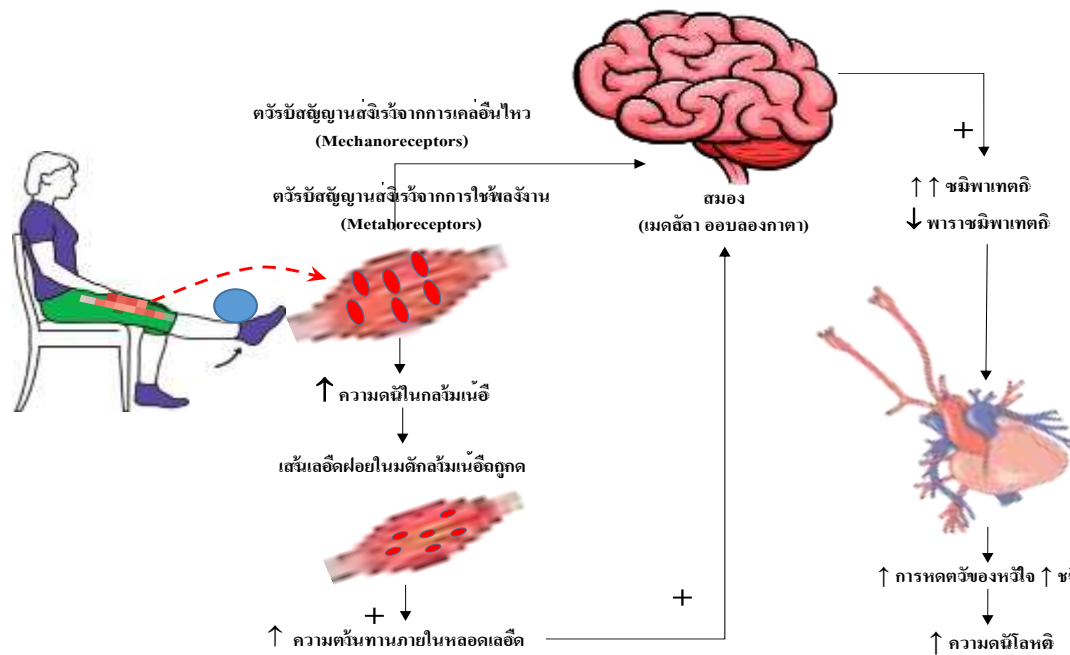
1.1 ผลเฉียบพลันของการออกกำลังกายต่อความดันโลหิต (acute effect of exercise on blood pressure)

1.1.1 การออกกำลังกายแบบแอโรบิก (aerobic exercise)

ในระหว่างการออกกำลังกายแบบแอโรบิก ระดับการเผาผลาญจะมีค่าสูงขึ้น ซึ่งทำให้มีการเพิ่มขึ้นทั้งชีพจร (heart rate; HR) และการบีบตัวของหัวใจ (cardiac contraction) หรือประสิทธิภาพการบีบตัวของหัวใจ (ejection fraction; EF) ซึ่งส่งผลให้มีการเพิ่มปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ (stroke volume; SV) และการกระจายเลือดไปยังมัดกล้ามเนื้อส่วนที่ทำงาน โดย



รูปที่ 1: แผนภาพแสดงกลไกทางสรีรวิทยาของการควบคุมระดับความดันโลหิตของร่างกายในขณะออกกำลังกายแบบแอโรบิก สัญลักษณ์: ↑, เพิ่มขึ้น; ↓, ลดลง; ↔, ไม่เปลี่ยนแปลง (ดัดแปลงจาก Ghadieh & Sabb, 2015)



การตอบสนองเหล่านี้เกิดจากกลไกการทำงานของผสมผสานของฮอร์โมนและระบบประสาท (neurohormonal mechanism) (รูปที่ 1) และกลไกการทำงานของแรงดันภายในหลอดเลือด (hydrostatic mechanism) ซึ่งความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัวที่สูงขึ้นนั้นเกิดจากการบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น ในขณะที่ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวลดลงหรือค่อนข้างคงที่เป็นผลจากความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปลาย (total peripheral resistance; TPR) ลดลงจากการขยายตัวของหลอดเลือด ทำให้ค่าความดันโลหิตเฉลี่ยในหลอดเลือดแดง (mean arterial blood pressure; mABP) เพิ่มขึ้นแต่ไม่มากนัก (Ghadieh & Saab, 2015) ทั้งนี้การตอบสนองดังกล่าวจะแปรผันตรงกับระดับความหนักที่ใช้ในการออกกำลังกาย (exercise intensity)

1.1.2 การออกกำลังกายแบบแรงต้าน (resistance exercise)

การออกกำลังกายแบบแรงต้านส่งผลทำให้ความดันโลหิตทั้งสองค่าเพิ่มขึ้นมากกว่าการออกกำลังกายแบบแอโรบิก ซึ่งเป็นผลมาจากการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงความดัน (pressure reflex) ซึ่งในขณะที่ออกกำลังกายแบบแรงต้าน การหดตัวของกล้ามเนื้อ (muscle contraction) จะทำให้ความดันในกล้ามเนื้อ (intramuscular pressure) สูงขึ้นและจะขัดขวางการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดง ส่งผลทำให้ความต้านทานภายในหลอดเลือดแดงเพิ่มขึ้น และทำให้ความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงเพิ่มขึ้นด้วย นอกจากนี้ การออกกำลังกายแบบแรงต้านยังกระตุ้นตัวรับสัญญาณเชิงเร้าจากการเคลื่อนไหว (mechanoreceptors) และตัวรับ

สัญญาณสิ่งเร้าจากการใช้พลังงาน (metaboreceptor) ที่อยู่ภายในกล้ามเนื้อที่ทำงานจะส่งสัญญาณไปยังศูนย์กลางของระบบหัวใจและหลอดเลือดที่สมองส่วนเมดัลลาออบลองกาตา (Medulla oblongata) ซึ่งจะส่งสัญญาณไปกระตุ้นหัวใจให้มีการบีบตัวมากขึ้นเพื่อเอาชนะแรงต้านทานภายในกล้ามเนื้อ ดังนั้นการออกกำลังกายแบบแรงต้านจึงทำให้ SBP และ DBP สูงกว่าการออกกำลังกายแบบแอโรบิก (Cardoso et al., 2010) (รูปที่ 2)

ภายหลังการออกกำลังกาย ความดันโลหิตทั้งสองค่าจะลดลงทันทีและมีค่าต่ำกว่าค่าปกติ ซึ่งเรียกว่า ความดันโลหิตต่ำหลังออกกำลังกาย (post-exercise hypotension; PEH) เกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) โดยสารไนตริกออกไซด์ (nitric oxide; NO) ที่หลั่งจากเซลล์เยื่อบุภายในหลอดเลือด (endothelial cell) ซึ่งสารนี้จะต้องอาศัยการกระตุ้นจากการเพิ่มของการไหลของเลือด (blood flow) ที่เป็นผลมาจากการออกกำลังกาย (Kapilevich et al., 2020) นอกจากนี้ PEH ยังเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติและฮอร์โมน (neural and hormonal-mediated pathways) ในการยับยั้งกระแสประสาทซิมพาเทติกหลังการออกกำลังกาย (post-exercise sympathoinhibition) ทั้งนี้เกิดได้ทั้งภายหลังการออกกำลังกายแบบแอโรบิกและแบบแรงต้าน และขึ้นอยู่กับระดับความหนัก (intensity) และระยะเวลา (duration) ที่ใช้ในการออกกำลังกายด้วย นอกจากนี้การเกิด PEH มักจะพบมากในผู้ที่เป็นความดันโลหิตสูงที่ไม่ได้รับการรักษาเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่เข้ายาหรือเทียบกับคนที่มีความดันโลหิตปกติ อีกทั้งยังพบผลมากกว่าใน

การออกกำลังกายในน้ำ (water-based exercise) เมื่อเทียบกับการออกกำลังกายบนบก (land-based exercise) (Bocalini et al., 2017)

1.2 ผลระยะยาวของการฝึกออกกำลังกายต่อความดันโลหิต (chronic effect of exercise on blood pressure)

วิทยาลัยเวชศาสตร์การกีฬาแห่งสหรัฐอเมริกา (American College of Sports Medicine; ACSM) ได้แนะนำให้ผู้ที่ เป็นโรคความดันโลหิตสูงออกกำลังกายแบบแอโรบิกเป็นประจำอย่างน้อย 30 นาทีในทุก ๆ วัน ที่ความหนักระดับปานกลาง (ประมาณ 40-60% ของปริมาณการใช้ ออกซิเจนสูงสุด) ร่วมกับการออกกำลังกายแบบแรงต้านแบบมีการเคลื่อนไหวร่วมด้วย อย่างน้อย 3-5 วันต่อสัปดาห์ ที่ความหนักระดับปานกลาง 2-3 วันต่อสัปดาห์ จำนวน 8-12 ครั้งต่อเซต (ประมาณ 60-80% ของน้ำหนักที่ยกได้สูงสุด) (Pescatello et al., 2004)

1.2.1 การฝึกออกกำลังกายแบบแอโรบิก (aerobic training)

การศึกษาระบบการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) จำนวน 2 เรื่อง พบว่าการออกกำลังกายแบบแอโรบิกมีประสิทธิภาพต่อผู้ป่วยความดันโลหิตสูงเป็นอย่างมาก จากการทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม (randomized control trial; RCT) โดยให้อาสาสมัครที่มีความดันโลหิตสูงออกกำลังกายแบบแอโรบิก ที่ระดับความหนักปานกลาง เป็นเวลา 60 นาทีระยะเวลา ≥ 4 สัปดาห์ ช่วยลด SBP ได้ 8.3 มิลลิเมตรปรอท (ช่วงระหว่าง -10.7 ถึง -6.0 มิลลิเมตรปรอท) และ DBP ได้ 5.2 มิลลิเมตรปรอท (ช่วงระหว่าง -6.9

ถึง -3.4 มิลลิเมตรปรอท) (Cornelissen & Smart, 2013) และอีกการศึกษาด้วยการทดลองแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม จำนวน 27 เรื่อง จากอาสาสมัครทั้งหมด 1,480 คน โดยได้ทำการศึกษาผลของการออกกำลังกายแบบแอโรบิกเพื่อลดความดันในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง พบว่า มีค่าเฉลี่ยของ SBP ลดลง 10.8 มิลลิเมตรปรอท และค่าเฉลี่ย DBP ลดลง 4.7 มิลลิเมตรปรอท ทั้งนี้ยังพบว่า การออกกำลังกายแบบแอโรบิกที่ช่วยในการลดความดันโลหิตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ คือการออกกำลังกายที่ระดับความหนักปานกลาง (> 60% ของชีพจรสูงสุดตามเกณฑ์อายุ) ขึ้นไปและทำต่อเนื่องเป็นประจำนานกว่า 12 สัปดาห์ขึ้นไป (Borjesson et al., 2016) และยังพบว่า การออกกำลังกายด้วยจักรยานที่ระดับความหนัก 50% ของการใช้ออกซิเจนสูงสุด (maximal oxygen consumption; $VO_2\text{max}$) เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ช่วยลดความดันโลหิตและช่วยเพิ่มการขยายตัวของหลอดเลือดหลังถูกปิดกั้นการไหล (flow mediated dilation; FMD) ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง นอกจากนี้ยังพบว่า การฝึกด้วยจักรยาน ที่ระดับความหนัก 50% ของชีพจรสำรอง (heart rate reserve; HRR) เป็นเวลาหกเดือน ช่วยเพิ่มระดับไนตริกออกไซด์ในเลือด ซึ่งสัมพันธ์โดยตรงกับการลดลงของความดันโลหิตในหญิงวัยหมดประจำเดือน อย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ

1.2.2 การฝึกออกกำลังกายแบบแรงต้าน (resistance training)

ผลของการฝึกออกกำลังกายแบบแรงต้านต่อการลดความดันโลหิตในปัจจุบันยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัด จากการศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณ

(meta-analysis) แบบมีกลุ่มควบคุม จำนวน 64 เรื่อง โดยอาสาสมัครที่มีความดันโลหิตสูง จำนวน 2,344 คน ซึ่งมีอาสาสมัครประมาณ 15% มีการใช้ยาเพื่อลดความดันโลหิต ซึ่งให้อาสาสมัครออกกำลังกายโดยใช้แรงต้านแบบมีการเคลื่อนไหวร่วมด้วย (dynamic resistance exercise) ประกอบด้วย การออกกำลังกายแบบแรงต้านที่ความหนักระดับปานกลาง ระยะเวลา 2.8 ± 0.6 สัปดาห์ 48 – 6 ชั่วโมงต่อสัปดาห์ จำนวน ช่วยลด SBP ได้ประมาณ มิลลิเมตรปรอท และ 0.4 ลด DBP ได้ประมาณ มิลลิเมตรปรอท 0.4 (MacDonald et al., 2016) การศึกษาแบบวิเคราะห์ห่อภิมาณอีกชิ้นหนึ่งพบว่าการฝึกแบบแรงต้านที่มีการเคลื่อนไหวส่งผลช่วยลดความดันโลหิตได้ถึง 4 มิลลิเมตรปรอทในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามการฝึกข้างต้นไม่ส่งผลในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (Cornelissen & Smart, 2013) และยังมีการศึกษาก่อนหน้านี้เปรียบเทียบผลของการฝึกแบบแรงต้านและการฝึกแบบแอโรบิก ต่อความดันโลหิตและการแข็งตัวของหลอดเลือดในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นความดันโลหิตสูงและผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระยะที่หนึ่ง ผลของการศึกษาพบว่าการฝึกแบบแรงต้านเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ช่วยลดความดันโลหิตได้แต่ส่งผลเพิ่มการแข็งตัวของหลอดเลือด ในขณะที่การฝึกแบบแอโรบิกช่วยลดความดันโลหิตได้ใกล้เคียงกัน อีกทั้งยังช่วยลดการแข็งตัวของหลอดเลือดในกลุ่มตัวอย่างดังกล่าวได้ (Collier et al., 2008)

2. กลไกของการออกกำลังกายต่อความดัน

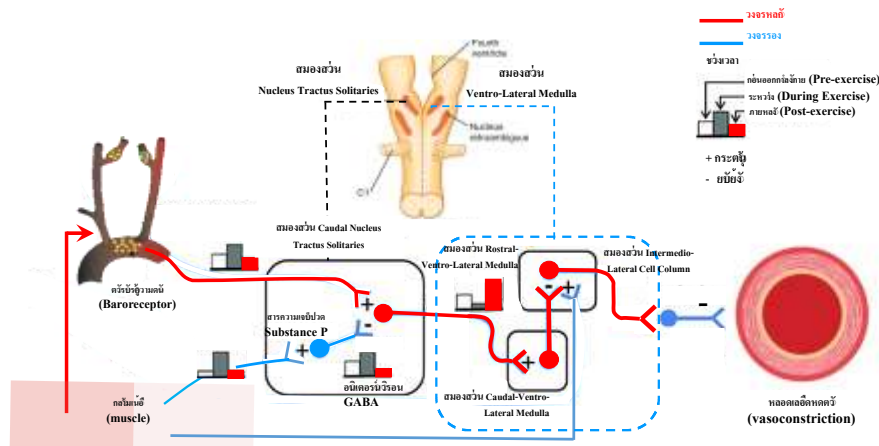
โลหิต (exercise mechanism and blood pressure)

2.1 กลไกทางระบบประสาท (neural-mediated mechanisms)

เนื่องจากการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) โดยเฉพาะการทำงานของระบบซิมพาเทติกส่งผลโดยตรงต่อการปรับตัวของความดันโลหิต และงานวิจัยหลายชิ้นพบว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับคนปกติในวัยเดียวกัน ในขณะการออกกำลังกาย ระบบประสาทซิมพาเทติกจะมีการปรับตัวเพิ่มขึ้นตามระดับความหนักของการออกกำลังกาย กล่าวคือจากในขณะพักที่ร่างกายมีการทำงานของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกเป็นหลัก เมื่อเริ่มออกกำลังกายการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกจะค่อยๆปรับตัวเพิ่มมากขึ้นในขณะที่ระบบพาราซิมพาเทติกทำงานลดลง โดยสามารถประเมินได้จากการวัดค่าความแปรปรวนของอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate variability; HRV) พบว่าอัตราส่วนระหว่างระบบพาราซิมพาเทติกและซิมพาเทติกขึ้นอยู่กับชนิดของการออกกำลังกาย (mode of exercise), ระดับสมรรถภาพทางกาย, และแรงที่กระทำกับตัวรับรู้ความดันหรือบารอรีเซพเตอร์ (baroreceptor) จากการศึกษา ก่อนหน้าพบว่าในขณะออกกำลังกายด้วยการปั่นจักรยาน อัตราส่วนดังกล่าวจะเปลี่ยนจาก 4:1 ในขณะพักเป็น 1:1 ที่ความหนัก 65% ของความสามารถสูงสุด หลังจากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วเป็น 1:4 ที่ 75% ของความสามารถสูงสุด (White & Raven., 2014) ซึ่ง

อัตราส่วนดังกล่าวส่งผลโดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตในขณะออกกำลังกายทั้งในคนปกติและผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (รูปที่ 3) (White & Fernhall, 2015)

เมื่อหยุดการออกกำลังกายทันที ความดันโลหิตจะปรับตัวลดลงและต่ำกว่าขณะพักทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำหลังออกกำลังกาย (PEH) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการปรับตัวของระบบประสาทอัตโนมัติเช่นกัน กล่าวคือระบบพาราซิมพาเทติกปรับตัวทำงานมากขึ้นในขณะที่ระบบซิมพาเทติกทำงานลดลง นอกจากนี้ยังมีกระบวนการปรับตัวของวงจรการตอบสนองความดันหรือการรีเซ็ตของบารอรีเฟล็กซ์ (baroreflex resetting) จากการกระตุ้นของกล้ามเนื้อที่ใช้ในขณะออกกำลังกายที่เฟื่องเสริมขึ้นไปผ่านทั้งทางเดินระบบประสาทส่วนกลาง (central neural pathway) และทางเดินระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral pathway) ผ่านกลุ่มเซลล์ประสาทในก้านสมองที่ชื่อว่า Nucleus Tractus Solitaries (NTS) และ Vento lateral Medulla (VLM) ของระบบประสาทส่วนกลาง โดยการหลั่งสารความเจ็บปวด (Substance P) ซึ่งสามารถยับยั้งการทำงานของระบบประสาทนี้ ผ่านส่วนที่เรียกว่า Intermedio-lateral cell column (IMP), Caudal-ventro-lateral medulla (CVLM), และ Rostral-ventro-lateral medulla (RVLM) ส่งผลยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) จึงทำให้หลอดเลือดยังคงขยายตัว (vasodilation) ต่อเนื่อง และส่งผลทำให้ความต้านทานรวมในหลอดเลือดและความดันโลหิตลดลงตามลำดับ (รูปที่ 3)



รูปที่ 3 แผนภาพแสดงกลไกทางระบบประสาทจากการออกกำลังกาย อักษรย่อ: GABA, Gamma-aminobutyric acid. (ดัดแปลงจาก Halliwill et al., 2013; Legramante et al., 2020)

ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงการออกกำลังกายเป็นประจำช่วยลดความดันโลหิตได้โดยการปรับการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติให้กลับมาทำงานอย่างสมดุลตามปกติ กล่าวคือระบบประสาทซิมพาเทติกที่เคยทำงานมากขึ้นในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจะถูกยับยั้งให้ทำงานลดลง (sympathoinhibition) ส่งผลให้เกิดการลดลงของชีพจรขณะพักควบคู่ไปด้วยเนื่องจากการปรับตัวเพิ่มขึ้นของ vagal tone และ การปรับโครงสร้างของไซโนเอเทรียลโนด (sinoatrial node; SA node) ส่งผลทำให้หัวใจบีบตัวทำงานลดลงและลดความดันโลหิตในที่สุด (White & Fernhall, 2015) งานศึกษาวิจัยยังพบการปรับตัวเพิ่มขึ้นของประสาทซิมพาเทติกโดยใช้การประเมิน HRV ซึ่งแสดงเป็นค่าความถี่สูงของ HRV (high-frequency HRV; HF HRV) งานวิจัยของ Okazaki และคณะพบว่า การออกกำลังกายเป็นประจำช่วยลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญ และยังพบความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างโหนดของการออกกำลังกายและการพัฒนาของ HRV ผู้ป่วย

ความดันโลหิตสูงระดับที่ 1 (Pescatello et al., 2004) นอกจากนี้การศึกษายังพบว่าการออกกำลังกายที่ความหนักที่ความหนัก 70–80% ของชีพจรสำรองเป็นเวลา 15 สัปดาห์ ช่วยปรับ HF HRV ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง พร้อมกับช่วยลดความดันเฉลี่ยในหลอดเลือดแดงได้ประมาณ 7 มิลลิเมตรปรอท นอกจากนี้การออกกำลังกายด้วยแรงต้านก็สามารถช่วยปรับ HRV ที่เป็นตัวชี้วัดของการทำงานของเส้นประสาท vagal และช่วยลดความดันโลหิตได้อย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระดับที่ 1 เช่นกัน (Ramkhalawon et al., 2009, Schrader et al., 2007)

2. กลไกทางระบบหลอดเลือด (vascular mechanisms)

2.2.1 กลไกทางโครงสร้างของหลอดเลือด (vascular structure mechanisms)

การฝึกออกกำลังกายเป็นประจำมีส่วนช่วยในการปรับตัวทั้งการทำงาน (function) และโครงสร้าง (structure) ของหลอดเลือด กล่าวคือในผู้ที่เป็

โรคความดันโลหิตสูงมาระยะหนึ่งหลอดเลือดจะมีการเปลี่ยนแปลงดังนี้ ผนังหลอดเลือด (vascular wall) จะมีความหนา (thickness) และแข็งตัว (stiffness) มากขึ้น ทำให้หลอดเลือดสูญเสียความยืดหยุ่นลงหรือหลอดเลือดแข็งตัว (vascular stiffness) มากขึ้น ซึ่งสามารถประเมินได้จากการวัดความเร็วคลื่นชีพจร (pulse wave velocity; PWV) ซึ่งใช้หลักการวัดค่าความดันหลอดเลือด ณ ตำแหน่งต่างๆ ของร่างกายแล้วคำนวณหาค่าความเร็วของเลือดที่ผ่านหลอดเลือด โดยพบว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีค่า PWV สูงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับคนปกติ อย่างไรก็ตามการออกกำลังกายเป็นประจำ โดยเฉพาะการออกกำลังกายแบบแอโรบิกพบว่าสามารถลด PWV ได้เป็นอย่างดี ซึ่งเป็นผลจากการปรับตัวทางโครงสร้างของหลอดเลือดที่ดีขึ้น ได้แก่ การลดลงของความหนาของผนังหลอดเลือด สารคอลลาเจน (collagen) ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือด (vascular smooth muscle cell; VSMC) ลดลง ในขณะที่สารอีลาสติน (elastin) เพิ่มขึ้น ทำให้ผนังหลอดเลือดมีความยืดหยุ่น (vascular elasticity) เพิ่มมากขึ้นและส่งผลทำให้ความต้านทานในหลอดเลือดและความดันโลหิตลดลงในที่สุด (Tanaka, 2015)

2.2.2 กลไกการทำงานของหลอดเลือด (vascular function mechanisms)

การทำงานของหลอดเลือดในส่วนนี้มุ่งเน้นถึงความตึงตัวของหลอดเลือด (vascular tone) กล่าวคือการหดตัว (vasoconstriction) และขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) ซึ่งต้องอาศัยกลไกการทำงานของของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (Endothelium-dependent mechanism) เป็นหลัก โดยทฤษฎีนี้ถูกคิดค้นโดย

Robert Furchgott ในปี 1980 (Furchgott & Zawadzki, 1980) ซึ่งพบว่าเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (vascular endothelial cell) เรียงตัวแบบชั้นเดียวอยู่ภายในผนังของหลอดเลือดชั้นในสุด ที่เรียกว่า ทุนิกา อินทิมา (tunica intima) โดยปกติแล้วการทำงานของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดมีหลากหลายหน้าที่ ได้แก่ การป้องกันและการสูญเสียระหว่างส่วนประกอบภายในหลอดเลือด (intravascular) และภายนอกหลอดเลือด (extravascular), ควบคุมความสมดุลภายในหลอดเลือด (growth and remodeling), ทำหน้าที่เป็นตำแหน่งที่อยู่ของหลอดเลือดที่มีลิ่มเลือด (thrombosis) และการสลายของลิ่มเลือด (fibrinolysis), การสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis), การควบคุมอักเสบ (inflammation), การเพิ่มจำนวนเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดภายใน (VSMC) และควบคุมความตึงของหลอดเลือด (vascular tone) โดยอาศัยการทำงานของสารเคมีต่าง ๆ ในระดับโมเลกุลหรือสารที่มีผลต่อหลอดเลือด (vasoactive substance) หลากหลายตัว (Cahill & Redmond, 2016) สารที่มีผลต่อหลอดเลือด (Vasoactive substance) สารที่มีผลต่อหลอดเลือด (1 ตารางที่) (Vasoactive substance) ถูกหลั่งโดยเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดและเซลล์อื่น ๆ เพื่อควบคุมการไหลเวียนเลือดและการขยายตัวหรือหดตัวของหลอดเลือด ซึ่งระดับของการหดตัวและขยายตัวของหลอดเลือดนั้นมากจากความสมดุลของทั้งปัจจัยภายในและปัจจัยภายนอกที่เป็นตัวกำหนดให้กล้ามเนื้อเรียบภายในหลอดเลือดเกิดการทำงาน โดยสารที่ทำหน้าที่ในการขยายตัวของหลอดเลือดซึ่งอาศัยเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (Endothelial-derived vasodilation)

มีจำนวนมาก อาทิเช่น โพรสตาไซคลิน (Prostacyclin) หรือโพรสตาแกรนดินไอ 2 (Prostaglandin I₂; PGI₂), ไนตริกออกไซด์ (Nitric oxide; NO) และ สารกลุ่ม endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) เป็นต้น ในขณะที่สารที่ทำหน้าที่ในการหดตัวของหลอดเลือดซึ่งอาศัยเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (Endothelial-derived vasoconstriction) ได้แก่ โพรสตาโนอยด์ (Prostanoids) เอนโดทีลิน 1 (Endothelin-1; ET-1) แองจิโอเทนซิน 2 (angiotensin II; Ang II) และโพรสตาแกรนดินไอ 2 (Prostaglandin H₂; PGH₂) เป็นต้น (Giles et al., 2012; Su, 2015)

อย่างไรก็ตามการทำงานของสารเคมีดังกล่าวต้องอาศัยตัวรับ (receptors) หลายชนิดที่เป็นโมเลกุลของโปรตีนในเซลล์เป้าหมาย โดยสารเคมีตัวหนึ่งอาจทำงานที่ส่งผลให้หลอดเลือดหดตัวและขยายตัวทั้งนี้ขึ้นอยู่กับตัวรับที่เซลล์เป้าหมาย ตัวอย่างเช่น (1 ตารางที่) โดยปกติ ET-1 ทำงานร่วมกับตัวรับ 2 ชนิด ได้แก่ ตัวรับเอนทีลินชนิดเอ Endothelin receptor A); (ET_A ที่อยู่

บริเวณตำแหน่งของ VSMC และตัวรับเอนทีลินชนิดบี Endothelin receptor B); (ET_B ที่อยู่บริเวณตำแหน่งของเซลล์เยื่อบุผนังของหลอดเลือดส่งผลให้เกิดการหดตัวและขยายตัวของหลอดเลือดตามลำดับ (Frommer & Muller-Ladner, 2008) ซึ่งกลไกเหล่านี้จะเกิดขึ้นตามปกติเพื่อเป็นการรักษาสมดุลการทำงานของหลอดเลือด แต่หากเกิดความดันโลหิตสูงขึ้นพบว่า ET-1 มีกลไกการทำงานเกิดการหดตัวของหลอดเลือดเกิดเพิ่มขึ้นและมากกว่าการขยายตัวของหลอดเลือด ส่งผลทำให้แรงต้านทานรวมภายใน

หลอดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญจึงทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น

นอกจากนี้การศึกษาก่อนหน้ายังพบสัมพันธ์ของการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก (Sympathetic nervous system; SNS) กับระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน (Renin-angiotensin system) และการทำงานของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง (Charkoudian et al., 2005; Esler et al., 2001; Oparil et al., 2003) โดยการทำงานของซิมพาเทติกและแองจิโอเทนซิน (Angiotensin; AGT) ที่หลังจากตับจะเปลี่ยนเป็นแองจิโอเทนซิน I (Angiotensin I; Ang I) โดยเอนไซม์เรนิน (Renin) จากไตในภาวะที่มีการกำซาบต่ำ (low perfusion pressure) (MacDonald, 2002) เอนไซม์แองจิโอเทนซิน-คอนเวอร์ติง (Angiotensin converting enzyme; ACE) จากปอดจะเปลี่ยน Ang I เป็น Ang II แล้วทำหน้าที่เป็นสารกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดและยังกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน (Aldosterone) จากต่อมหมวกไตและสัมพันธ์กับการทำงานของระบบซิมพาเทติก โดย Ang II ทำงานผ่านตัวรับสองประเภท ได้แก่ ตัวรับแองจิโอเทนซินชนิดที่ 1 (Angiotensin receptor 1; AT₁) และ ตัวรับแองจิโอเทนซินชนิดที่ 2 (Angiotensin receptor 2; AT₂) โดย Ang II ทำหน้าที่เป็นสารกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดที่มีศักยภาพผ่านตัวรับ AT₁ และพบมากในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง (Tirapelli et al., 2009)

ตารางที่ 1. โมเลกุล (Molecule), เอนไซม์ (enzyme), เป้าหมาย (Target) และตัวรับ (Receptor/channels) ของสารที่ช่วยในการขยายตัวและการหดตัวของหลอดเลือด (endothelin-derived vasodilators และ vasoconstrictors)

โมเลกุล (Molecule)	เอนไซม์ (enzyme)	เป้าหมาย (Target)
สารที่ช่วยในการขยายตัวของหลอดเลือดจากเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (Endothelial-derived vasodilators)		
NO/EDRF	NOS3	VSMC
PGI ₂	COX-1 and COX-2	PGI ₂ receptor
EETs/EDHF	EDHF synthase/ CYP450 expoxygenase	VSMC
H ₂ O ₂ /EDHF	Catalase	VSMC
K ⁺ /EDHF		VSMC
Gap junctions/EDHF		VSMC
ET-1	ECE-1, ECE-2 chymase, VSMC chymase	NOS3
ET-3	ECE-1, ECE-3	NOS3,
Ang II	ACE	NOS3
Ang 1-7	ACE2	NOS3
สารที่ช่วยในการหดตัวของหลอดเลือดจากเซลล์เยื่อบุผนัง (Endothelial-derived vasoconstrictors)		
Prostanoids/EDCF	AA, COX-1	VSMC
TXA ₂	TXS	VSMC
O ₂ ⁻	NADPH oxidase/NOX4	NO
O ₂ ⁻	EDHF synthase/ CYP450 expoxygenase	NO
ET-1	ECE-1, ECE-2	VSMC
Ang II	ACE	VSMC

อักษรย่อ: AA, Arachidonic acid; ACE, angiotensin converting enzyme; Ang 1-7, Angiotensin 1-7; Ang II, Angiotensin II; AT1R, angiotensin I receptor; AT2R, angiotensin II receptor; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; COX-1, cyclooxygenase-1; COX-2, cyclooxygenase-2; CYP450, cytochrome P₄₅₀; ET1, endothelin 1; ET3, endothelin 3; EC, endothelial cell; ECE, endothelial converting enzyme; EDHF, endothelial-derived hyperpolarizing factor; EDRF, endothelial-derived relaxing factor; EET, epoxyeicostrienoic acids; ET_A, ET_B, endothelin receptor A and B; H₂O₂, hydrogen peroxide; IK(Ca), intermediate conductance Ca₂⁺ activated K⁺ channel; K⁺, potassium anion; MASR, metabolite angiotensin receptor; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NOX4, NADPH oxidase 4; VSMC, vascular smooth muscle cell; NO, nitric oxide; NOS, nitric oxide synthase; ONOO, peroxynitrite; O₂⁻, superoxide anion; PGI₂, Prostacyclin; TP, thromboxane receptor; TRPV4, transient receptor potential vanilloid 4; TXA₂, Thromboxane A₂; TXS, Thromboxane synthase; sGC, soluble guanylate cyclase; SK(Ca), small conductance Ca₂⁺ activated K⁺ channel. ปรับปรุงจาก (Barton, 2010).

การออกกำลังกายกับการทำงานของหลอดเลือด (exercise and vascular function)

กลไกสำคัญของการออกกำลังกายที่ส่งผลต่อความดันโลหิตสัมพันธ์กับการทำงานของ

เยื่อผนังหลอดเลือด ซึ่งควบคุมความตึงตัวของหลอดเลือด (vascular tone) โดยทำงานผ่านการหลั่งสารเคมีที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัวที่ได้กล่าวมาข้างต้นเพิ่มขึ้น จากการกระตุ้นการทำงานของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (Endothelial cell) ผ่านการเพิ่มการไหลของเลือด (Blood flow) ที่ส่งผลให้เพิ่มความเค้นเฉือน (Shear stress) มากขึ้น ที่เรียกว่า “Exercise-induced shear stress” (Graham & Rush, 2004; Higashi et al., 1999) ซึ่งเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดจะหลั่งเอนไซม์ที่กระตุ้นการสังเคราะห์ไนตริกออกไซด์ (Endothelial nitric oxide synthase; eNOS) มีผลให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด ลดความต้านทานภายในหลอดเลือด และสามารถลดความดันโลหิตได้ในที่สุด ไม่เพียงแต่กลไกของ NO ข้างต้น การออกกำลังกายยังกระตุ้นการหลั่งสารเคมีอื่น ๆ เพิ่มมากขึ้นเช่นกัน (Gielen et al., 2010; Roque et al., 2013) มีการรายงานผลของการศึกษาถึงประโยชน์ของการฝึกออกกำลังกายแบบแอโรบิกที่ความหนักระดับปานกลางต่อการไหลเวียนเลือดในกล้ามเนื้อและการทำงานของเยื่อผนังหลอดเลือด พบว่า มีการเพิ่มการขยายตัวของหลอดเลือดหลังถูกปิดกั้นการไหลเวียน (Flow mediated dilation; FMD) จากการฝึกออกกำลังกายเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงไม่มาก (mild hypertensive subjects) (Moriguchi et al., 2005) มีปริมาณอัตราส่วนของความเข้มข้นในพลาสมาของไนไตรต์ต่อไนเตรต (nitrate/nitrite; NOx) เพิ่มขึ้นในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีความดันโลหิตสูง (Zaros et al., 2009) นอกจากนี้ยังพบการรายงานว่าการฝึกด้วยการออกกำลังกายแบบ

มีแรงต้านส่งผลที่ดีต่อค่าความดันโลหิตและการทำงานของหลอดเลือดแดง ซึ่งการศึกษาของ Okamoto และคณะ ในปี 2011 พบว่า การออกกำลังกายแบบมีแรงต้านที่ 50% น้ำหนักที่ยกได้หนักที่สุดเพียงครั้งเดียว (one-repetition maximum; 1RM) ช่วยพัฒนาการทำงานของเยื่อบุผนังหลอดเลือดในอาสาสมัครที่สุขภาพดี และยังช่วยลดสภาวะแข็งตัวของหลอดเลือดแดง (arterial stiffness)

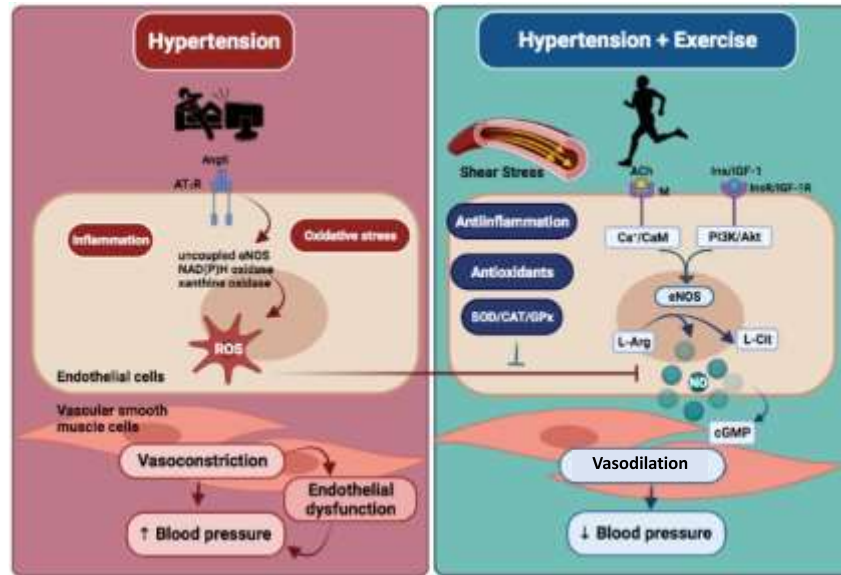
ในปี 1981 Fitzgerald พบว่า ภายหลังการออกกำลังกายความดันโลหิตต่ำลงในผู้ที่มีความกำกวมของการเป็นโรคความดันโลหิตสูง (Fitzgerald, 1981) ในขั้นต้นมีการลดความไวของหลอดเลือด (vascular sensitivity) ภายหลังการออกกำลังกาย Landry และคณะ (Landry et al., 1992) พบว่า ระดับของไนตริกออกไซด์ (NO) จะมีระดับเพิ่มขึ้นในระหว่างการออกกำลังกายแบบมีแรงต้านต่อเนื่อง ซึ่งเป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพสูงและมีความไวต่อการต้านทางระบบกล้ามเนื้อ (myogenic) และทางระบบประสาท (Neurogenic) ของการหดตัวของหลอดเลือดในระหว่างการออกกำลังกาย (Gielen et al., 2010; Maiorana et al., 2003; Newcomer et al., 2011)

นอกจากนี้ แรงต้านต่อเนื่องที่เป็นผลจากการออกกำลังกายยังช่วยลดการเกิดอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species; ROS) ที่นำไปสู่ความเครียดออกซิเดชัน (oxydative stress) และการเกิดการอักเสบ (Inflammation) ที่ถูกพบว่ามีสูงมากในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงซึ่งจะยับยั้งการหลั่งและทำงานของ NO ที่ช่วยในการขยายตัวของหลอดเลือด ทั้งนี้ยังพบว่าการออกกำลังกายช่วยกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่ช่วยต้าน

อนุมูลอิสระ (endothelial antioxidant enzyme) เช่น Superoxide dismutase (Cu/Zn-SOD) และ glutathione peroxide (GPx) (Inoue et al., 1996; Masodsai et al., 2017; Takeshita et al., 2000) การศึกษาในสัตว์ทดลอง พบการปรับตัวของหลอดเลือดหลังการฝึกออกกำลังกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งการควบคุม eNOS และการหลั่งของ Superoxide dismutase ภายนอกเซลล์ (extracellular superoxide dismutase; EC-SOD) (Davis et al., 2003) นอกจากนี้ ยังพบว่าการออกกำลังกายช่วยเพิ่มจำนวน VEGF/VEGF receptor 2 และการทำงานของ eNOS ในเซลล์บุผนังหลอดเลือด ซึ่งแสดงผ่านข้อมูลของ eNOS-heat shock protein-90 (Hsp90) และนำไปสู่การกระตุ้น NO และการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) (dela Paz et al., 2012; Garcia-Cardena et al., 1998) ดังนั้น การฝึกออกกำลังกายช่วยเพิ่มปริมาณของไนตริกออกไซด์ (NO bioavailability) และการทำงานของหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม แรงต้านต่อเนื่องที่มากขึ้นจากการออกกำลังกายซ้ำ ๆ เป็นประจำ ถือเป็นกลไกสำคัญในการพัฒนาเพิ่มปริมาณของไนตริกออกไซด์ (NO bioavailability) และการทำงานของเยื่อบุผนังหลอดเลือดและนำไปสู่การลดความดันโลหิตในที่สุด (รูปที่ 4)

บทสรุป

ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงมักพบการทำงาน of ระบบประสาทซิมพาเทติกที่เพิ่มขึ้น การปรับตัวของตัวรับรู้ความดัน, การกระตุ้นระบบเรนินแองจิโอเทนซิน-แอลโดสเตอโรน (RASS) รวมไปถึงโครงสร้างและการทำงานของหลอดเลือดที่เกิดจากความผิดปกติในการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือด จึงส่งผลต่อความตึง



รูปที่ 4 กลไกระดับโมเลกุลที่แสดงถึงการทำงานของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (Endothelial cells) ในผู้ที่มีความดันสูง (hypertension) โดยกลไกเริ่มมาจากการทำงานของเยื่อบุผนังหลอดเลือดผิดปกติซึ่งเกี่ยวข้องกับความไม่สมดุลของการเกิดอนุมูลอิสระ (oxidative stress), การอักเสบ (inflammation) ส่งผลต่อการบกพร่องของชีวปริมาณของไนตริกออกไซด์ (impaired NO bioavailability) และการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) ในผู้ที่มีความดันโลหิตสูง โดยมีกลไกในการฟื้นฟูซึ่งเป็นผลมาจากการออกกำลังกายเป็นประจำที่สามารถเพิ่มแรงเค้นเฉือน (shear stress), กระตุ้นการต้านการอักเสบ (improvement in anti-inflammation), การผลิตสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant production), เพิ่มชีวปริมาณของไนตริกออกไซด์ (NO bioavailability) โดยทำงานร่วมกับสารอื่น ๆ ที่ส่งผลเสริมกัน ได้แก่ อะซิทิลโคลีน (Acetylcholine; ACh), อินซูลิน (Insulin; Ins), ไอจีเอฟวัน (Insulin-like growth factor 1; IGF-1) เป็นต้น และส่งผลทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดจากการทำงานของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelium-dependent vasorelaxation) และช่วยลดความดันโลหิต อักษรย่อ: ACh, acetylcholine; M, muscarinic receptor; Ins, insulin; IGF-1, insulin-like growth factor- 1; InsR, insulin receptor; IGF-1R, IGF-1 receptor; Ca²⁺, calcium ion; CaM, calmodulin; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; L-Arg, L-arginine; L-Cit, L-citrulline; NO, nitric oxide; SOD, superoxidase dismutase; CAT, catalase; ROS, reactive oxygen species; ONOO⁻, peroxynitrite anion; Ang II, angiotensin II; AT₁R, Ang II type 1 receptor

ตัวของหลอดเลือดทำให้หลอดเลือดส่วนปลายหดตัว (peripheral vasoconstriction), แรงต้านทานในหลอดเลือด (vascular resistance) เพิ่มมากขึ้น และทำให้ความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้นในที่สุด อย่างไรก็ตามกลไกความผิดปกติข้างต้นสามารถฟื้นฟูรักษาได้ด้วยการออกกำลังกายเป็นประจำ

การออกกำลังกายยังส่งผลกระทบต่อการทำงานของระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ทั้งส่วนกลาง (central stimulus) และส่วนปลาย (peripheral stimulus) ไปพร้อม ๆ กัน ได้แก่การตอบสนองของหัวใจภายใต้ฮอร์โมนประสาท (neurohormonal), ตัวรับแรงกล (mechanoreceptors) และการรีเซ็ตบาร์อริเฟล็กซ์ (baroreflex resetting) จากระบบประสาทส่วนกลาง (higher center) รวมไปถึงการปรับตัวลดการทำงานของระบบซิมพาเทติก (SNS) และเปลี่ยนแปลงการทำงานของหลอดเลือดผ่านการเพิ่มทั้งปริมาณและการทำงานของสารที่มีผลต่อหลอดเลือด (vasoactive substance) ช่วยเพิ่มการขยายตัวของหลอดเลือด โดยมีกลไกที่ซับซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มประสิทธิภาพในการต้านการอักเสบ, การผลิตสารต้านอนุมูลอิสระ ปริมาณของไนตริกออกไซด์ อย่างไรก็ตามผลของการออกกำลังกายนี้ขึ้นอยู่กับระดับความหนัก (Intensity), ระยะเวลา (Duration) และชนิดกิจกรรม (Mode) ที่ใช้ในการออกกำลังกาย โดย การออกกำลังกายแบบแอโรบิกได้รับการแนะนำมากที่สุด ในขณะที่การออกกำลังกายแบบมีแรงต้านยังไม่มีรายงานที่ชัดเจนมากนัก โดยการ ทบทวนวรรณกรรมนี้ ช่วยให้มีความรู้และความเข้าใจเรื่องกลไกทางสรีรวิทยาและประโยชน์ของการออกกำลังกายเพื่อป้องกันและรักษาโรคความ

ดันโลหิตสูง แต่เป็นที่น่าเสียดายว่าผลข้างต้นยังจำกัดเฉพาะผู้ที่เป็ความดันโลหิตสูงระดับ 1 (mild hypertension) โดยในการทบทวนวรรณกรรมเรื่องต่อไปอาจมุ่งเน้นไปที่ชนิดของการออกกำลังกายและรายละเอียดของการออกกำลังกายเพื่อพัฒนาการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดของประชากรที่มีความดันโลหิตสูงในระดับที่รุนแรงขึ้นเพื่อประโยชน์ในการฟื้นฟูรักษาต่อไป

รายการอ้างอิง

- Barton, M. (2010). Obesity and aging: determinants of endothelial cell dysfunction and atherosclerosis. *Pflugers Arch*, 460(5), 825-837. <https://doi.org/10.1007/s00424-010-0860-y>
- Bocalini, D. S., Bergamin, M., Evangelista, A. L., Rica, R. L., Pontes, F. L. J., Figueira, A. J., Dos Santos, L. (2017). Post-exercise hypotension and heart rate variability response after water- and land-ergometry exercise in hypertensive patients. *PLoS One*, 12(6), e0180216. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180216>
- Borjesson, M., Onerup, A., Lundqvist, S., & Dahlof, B. (2016). Physical activity and exercise lower blood pressure in individuals with hypertension: narrative review of 27 RCTs. *Br J*

- Sports Med*, 50 (6), 356-361.
<https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095786>
- Brown, M. J., & Haydock, S. (2000). Pathoetiology, epidemiology and diagnosis of hypertension. *Drugs*, 59 Suppl 2, 1-12; discussion 39-40.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10678592>
- Cahill, P. A., & Redmond, E. M. (2016). Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*, 248, 97-109.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26994427>
- Cardoso, C. G., Jr., Gomides, R. S., Queiroz, A. C., Pinto, L. G., da Silveira Lobo, F., Tinucci, T., . . . de Moraes Forjaz, C. L. (2010). Acute and chronic effects of aerobic and resistance exercise on ambulatory blood pressure. *Clinics (Sao Paulo)*, 65 (3), 317-325.
<https://doi.org/10.1590/S1807-59322010000300013>
- Carretero, O. A., & Oparil, S. (2000). Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*, 101(3), 329-335.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10645931>
- Charkoudian, N., Joyner, M. J., Johnson, C. P., Eisenach, J. H., Dietz, N. M., & Wallin, B. G. (2005). Balance between cardiac output and sympathetic nerve activity in resting humans: role in arterial pressure regulation. *J Physiol*, 568(Pt 1), 315-321.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.090076>
- Collier, S. R., Kanaley, J. A., Carhart, R., Jr, Frechette, V., Tobin, M. M., Hall, A. K., Luckenbaugh, A. N., & Fernhall, B. (2008). Effect of 4 weeks of aerobic or resistance exercise training on arterial stiffness, blood flow and blood pressure in pre- and stage-1 hypertensives. *Journal of human hypertension*, 22(10), 678-686.
<https://doi.org/10.1038/jhh.2008.36>
- Cornelissen, V. A., & Smart, N. A. (2013). Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*, 2(1), e004473.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.112.004473>
- Davis, M. E., Cai, H., McCann, L., Fukui, T., & Harrison, D. G. (2003). Role of c-Src in regulation of endothelial nitric oxide synthase expression during exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284(4), H1449-1453.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00918.2002>

- dela Paz, N. G., Walshe, T. E., Leach, L. L., Saint-Geniez, M., & D'Amore, P. A. (2012). Role of shear-stress-induced VEGF expression in endothelial cell survival. *J Cell Sci*, 125(Pt 4), 831-843. <https://doi.org/10.1242/jcs.084301>
- Egan, B. M., Li, J., Hutchison, F. N., & Ferdinand, K. C. (2014). Hypertension in the United States, 1999 to 2012: progress toward Healthy People 2020 goals. *Circulation*, 130(19), 1692-1699. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION.AHA.114.010676>
- Endemann, D. H., & Schiffrin, E. L. (2004). Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol*, 15 (8) , 1983 - 1992 . <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA>
- Esler, M., Rumantir, M., Kaye, D., Jennings, G., Hastings, J., Socratous, F., & Lambert, G. (2001). Sympathetic nerve biology in essential hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 28(12), 986-988 . <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11903299>
- Feletou, M., & Vanhoutte, P. M. (2006). Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291(3), H985-1002. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16632549>
- Fitzgerald, W. (1981). Labile hypertension and jogging: new diagnostic tool or spurious discovery? *Br Med J (Clin Res Ed)*, 282 (6263) , 542 - 544 . <https://doi.org/10.1136/bmj.282.6263.542>
- Frommer, K. W., & Muller-Ladner, U. (2008). Expression and function of ETA and ETB receptors in SSc. *Rheumatology (Oxford)*, 47 Suppl 5 , v27 - 28 . <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken274>
- Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288 (5789) , 373 - 376 . <https://doi.org/10.1038/288373a0>
- Garcia-Cardena, G., Fan, R., Shah, V. , Sorrentino, R., Cirino, G., Papapetropoulos, A., & Sessa, W. C. (1998) . Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp90. *Nature*, 392(6678), 821-824. <https://doi.org/10.1038/33934>
- Ghadiéh, A. S., & Saab, B. (2015). Evidence for exercise training in the management of hypertension in adults. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*, 61 (3) , 233 - 239 .

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25927108>
- Gielen, S., Schuler, G., & Adams, V. (2010). Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. *Circulation*, 122(12), 1221-1238. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION.AHA.110.939959>
- Giles, T. D., Sander, G. E., Nossaman, B. D., & Kadowitz, P. J. (2012). Impaired vasodilation in the pathogenesis of hypertension: focus on nitric oxide, endothelial-derived hyperpolarizing factors, and prostaglandins. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 14(4), 198-205. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2012.00606.x>
- Graham, D. A., & Rush, J. W. (2004). Exercise training improves aortic endothelium-dependent vasorelaxation and determinants of nitric oxide bioavailability in spontaneously hypertensive rats. *J Appl Physiol* (1985), 96(6), 2088-2096. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01252.2003>
- Halliwill, J. R., Buck, T. M., Lacewell, A. N., & Romero, S. A. (2013). Postexercise hypotension and sustained postexercise vasodilatation: what happens after we exercise? *Exp Physiol*, 98(1), 7-18. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058065>
- Higashi, Y., Sasaki, S., Kurisu, S., Yoshimizu, A., Sasaki, N., Matsuura, H., . . . Oshima, T. (1999). Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*, 100(11), 1194-1202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10484540>
- Inoue, N., Ramasamy, S., Fukai, T., Nerem, R. M., & Harrison, D. G. (1996). Shear stress modulates expression of Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. *Circ Res*, 79(1), 32-37. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8925565>
- Kapilevich, L. V., Kologrivova, V. V., Zakharova, A. N., & Mourou, L. (2020). Post-exercise Endothelium-Dependent Vasodilation Is Dependent on Training Status. *Front Physiol*, 11, 348. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00348>
- Landry, J. F., Despres, J. P., Prud'homme, D., Lamarche, B., Tremblay, A., Nadeau, A., & Bouchard, C. (1992). A study of some potential correlates of the

- hypotensive effects of prolonged submaximal exercise in normotensive men. *Can J Physiol Pharmacol*, 70(1), 53-59. <https://doi.org/10.1139/y92-008>
- Legramante, J. M., Galante, A., Massaro, M., Attanasio, A., Raimondi, G., Pigozzi, F., & Iellamo, F. (2002). Hemodynamic and autonomic correlates of postexercise hypotension in patients with mild hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 282(4), R1037-1043. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00603.2001>
- MacDonald, H. V., Johnson, B. T., Huedo-Medina, T. B., Livingston, J., Forsyth, K. C., Kraemer, W. J., . . . Pescatello, L. S. (2016). Dynamic Resistance Training as Stand-Alone Antihypertensive Lifestyle Therapy: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*, 5(10). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003231>
- MacDonald, J. R. (2002). Potential causes, mechanisms, and implications of post exercise hypotension. *Journal of Human Hypertension*, 16(4), 225-236. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001377>
- Maiorana, A., O'Driscoll, G., Taylor, R., & Green, D. (2003). Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Med*, 33(14), 1013-1035. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14599231>
- Masodsai, K., Lin, Y. Y., Lee, S. D., & Yang, A. L. (2017). Exercise and Endothelial Dysfunction in Hypertension. *Adaptive Medicine*, 9(1).
- Moriguchi, J., Itoh, H., Harada, S., Takeda, K., Hatta, T., Nakata, T., & Sasaki, S. (2005). Low frequency regular exercise improves flow-mediated dilatation of subjects with mild hypertension. *Hypertens Res*, 28(4), 315-321. <https://doi.org/10.1291/hypres.28.315>
- Newcomer, S. C., Thijssen, D. H., & Green, D. J. (2011). Effects of exercise on endothelium and endothelium/smooth muscle cross talk: role of exercise-induced hemodynamics. *J Appl Physiol* (1985), 111(1), 311-320. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00033.2011>
- Noone, C., Leahy, J., Morrissey, E. C., Newell, J., Newell, M., Dwyer, C. P., . . . Molloy, G. J. (2020). Comparative efficacy of exercise and anti-hypertensive pharmacological interventions in reducing blood pressure in people with hypertension: A network meta-analysis. *Eur J Prev*

- Cardiol*, 27 (3), 247-255.
<https://doi.org/10.1177/2047487319879786>
- Oparil, S., Acelajado, M. C., Bakris, G. L., Berlowitz, D. R., Cifková, R., Dominiczak, A. F., . . . Whelton, P. K. (2018). Hypertension. *Nature reviews. Disease primers*, 4, 18014-18014.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14>
- Oparil, S., Zaman, M. A., & Calhoun, D. A. (2003). Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med*, 139(9), 761-776.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597461>
- Pescatello, L. S., Franklin, B. A., Fagard, R., Farquhar, W. B., Kelley, G. A., Ray, C. A., & American College of Sports, M. (2004). American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. *Med Sci Sports Exerc*, 36 (3), 533-553.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076798>
- Ramkhelawon, B., Vilar, J., Rivas, D., Mees, B., de Crom, R., Tedgui, A., & Lehoux, S. (2009). Shear stress regulates angiotensin type 1 receptor expression in endothelial cells. *Circulation research*, 105(9), 869-875.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.204040>
- Roque, F. R., Hernanz, R., Salaices, M., & Briones, A. M. (2013). Exercise training and cardiometabolic diseases: focus on the vascular system. *Curr Hypertens Rep*, 15(3), 204-214.
<https://doi.org/10.1007/s11906-013-0336-5>
- Rossi, A., Moullec, G., Lavoie, K. L., & Bacon, S. L. (2012). Resistance training, blood pressure, and meta-analyses. *Hypertension*, 59(3), e22-23; author reply e24.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.188805>
- Ruivo, J. A., & Alcantara, P. (2012). [Hypertension and exercise]. *Rev Port Cardiol*, 31(2), 151-158.
<https://doi.org/10.1016/j.repc.2011.12.012> (Hipertensao arterial e exercicio fisico.)
- Schrader, L. I., Kinzenbaw, D. A., Johnson, A. W., Faraci, F. M., & Didion, S. P. (2007). IL-6 deficiency protects against angiotensin II induced endothelial dysfunction and hypertrophy. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 27(12), 2576-2581.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.153080>

- Su, J. B. (2015). Vascular endothelial dysfunction and pharmacological treatment. *World J Cardiol*, 7(11), 719-741. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i11.719>
- Takeshita, S., Inoue, N., Ueyama, T., Kawashima, S., & Yokoyama, M. (2000). Shear stress enhances glutathione peroxidase expression in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 273(1), 66-71. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2898>
- Tanaka, H. (2015). Effects of Regular Exercise on Arterial Stiffness. In L. S. Pescatello (Ed.), *Effects of Exercise on Hypertension: From Cells to Physiological Systems* (pp. 185-201). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-17076-3_8
- Tirapelli, C. R., Bonaventura, D., Tirapelli, L. F., & de Oliveira, A. M. (2009). Mechanisms underlying the vascular actions of endothelin 1, angiotensin II and bradykinin in the rat carotid. *Pharmacology*, 84(2), 111-126. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19657221>
- Wellman, R. J., Sylvestre, M. P., Abi Nader, P., Chiolerio, A., Mesidor, M., Dugas, E. N., O'Loughlin, J. (2020). Intensity and frequency of physical activity and high blood pressure in adolescents: A longitudinal study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 22(2), 283-290. <https://doi.org/10.1111/jch.13806>
- White, D. W., & Raven, P. B. (2014). Autonomic neural control of heart rate during dynamic exercise: revisited. *The Journal of physiology*, 592(12), 2491-2500. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271858>
- White, D. W., & Fernhall, B. (2015). Effects of Exercise on Blood Pressure and Autonomic Function and Other Hemodynamic Regulatory Factors. In L. S. Pescatello (Ed.), *Effects of Exercise on Hypertension: From Cells to Physiological Systems* (pp. 203-225). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-17076-3_9
- Zaros, P. R., Pires, C. E., Bacci, M., Jr., Moraes, C., & Zanesco, A. (2009). Effect of 6-months of physical exercise on the nitrate/nitrite levels in hypertensive postmenopausal women. *BMC Womens Health*, 9, 17. <https://doi.org/10.1186/1472-6874-9-17>