



การเหนี่ยวนำภาวะความดันโลหิตสูง จากยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ : กลไกทางเภสัชวิทยา ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์ และแนวทางการนำไปใช้ทางคลินิก



วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้เภสัชกรตระหนักถึงปัญหาการเหนี่ยวนำภาวะความดันโลหิตสูงจากยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์
2. เพื่อให้เภสัชกรสามารถให้การจัดการได้อย่างเหมาะสม ในกรณีผู้ป่วยภาวะความดันโลหิตสูงมีข้อบ่งชี้ยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

บทคัดย่อ

ยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAIDs) เป็นยาที่ถูกจ่ายบ่อยทั้งใน โรงพยาบาล และ ร้านยา ยานี้ถูกจัดประเภทเป็นยาอันตรายตามกฎหมาย แต่กลับพบว่าผู้ป่วยสามารถเข้าถึงยาได้ง่ายมาก NSAIDs มีประสิทธิภาพดีในการรักษาภาวะปวด ลดไข้ ลดอาการอักเสบในระบกก้ามเนื้อ และข้อ แต่ในขณะเดียวกันก็เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์จากยาค่อนข้างมาก อาการอย่างหนึ่งที่สำคัญ ได้แก่ การเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง ซึ่งมีฤทธิ์ตามกลไกทางเภสัชวิทยาที่สามารถเกิดได้จาก NSAIDs ทั้งกลุ่ม ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์แสดงให้เห็นว่ามี NSAIDs บางตัวที่เพิ่มความดันโลหิตได้น้อย ได้แก่ sulindac แต่อย่างไรก็ตาม

ยานี้อาจไม่มีจำหน่ายในร้านยาบางร้าน จึงทำให้เกิดคำถามในทางปฏิบัติว่าจะต้องจัดการอย่างไร นอกจากนี้ NSAIDs สามารถเกิดอันตรกริยากับยาลดความดันโลหิตบางตัว และนำไปสู่การลดประสิทธิภาพของยา โดยเฉพาะยากกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors ได้ ดังนั้นหากผู้ป่วยไม่มีข้อบ่งชี้ NSAIDs ก็ไม่ต้องใช้ยา แต่หากผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ NSAIDs และมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย แต่ความดันโลหิตยังไม่สูงมาก หรือ ยังสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ในช่วงเป้าหมาย ให้พิจารณาว่าผู้ป่วยจำเป็นต้องใช้ NSAIDs ยาวนานมากกว่า 1 สัปดาห์หรือไม่ หาก “ใช่” ให้เลือกใช้ NSAIDs ที่มีผลต่อความดันโลหิตน้อยที่สุด คือ sulindac เป็นลำดับแรก แต่หากไม่มี sulindac อาจเลือกใช้ NSAIDs ที่มีผลเพิ่มความดันโลหิตเป็นลำดับรองลงมา คือ celecoxib และยังคงต้องเฝ้าระวังผลต่อความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถจ่ายค่ายา หรือมีข้อห้ามใช้ยา celecoxib เช่น มีโรคหัวใจและหลอดเลือด ให้เปลี่ยนไปใช้ยาแก้ปวดกลุ่มอื่นแทน เช่น paracetamol หรือ NSAIDs ในรูปแบบยาทาเฉพาะที่ หากมีข้อบ่งชี้ NSAIDs แต่ผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูง และต้องการใช้ NSAIDs ในระยะสั้นๆ (น้อยกว่า 1 สัปดาห์) อาจเลือกใช้ NSAIDs ที่มีหลักฐานว่าเหนี่ยวนำให้เพิ่มความดันโลหิตได้น้อย เช่น naproxen เป็นต้น แต่ยังคงต้องเฝ้าระวังผลต่อความดันโลหิต และระบบทางเดินอาหารส่วนบน อย่างใกล้ชิด สำหรับในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูง และไม่สามารถคุมความดันโลหิตได้ ให้ห้ามใช้ NSAIDs



คำสำคัญ

ยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ การเหนี่ยวนำภาวะความดันโลหิตสูง

บทนำ

ยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAIDs) เป็นยาต้านการอักเสบ มีข้อบ่งใช้ แก้อาการปวด ลดไข้ และ รักษาอาการอักเสบของระบบกล้ามเนื้อและข้อ ที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย และถูกนำไปใช้ในประชากรทุกช่วงวัย¹ NSAIDs แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาออกเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) แบบไม่เฉพาะเจาะจง กลุ่มที่เลือกยับยั้ง COX-2 มากกว่า COX-1 และ กลุ่มที่ยับยั้งเฉพาะต่อ COX-2 มากกว่า COX-1² การยับยั้ง COX จะนำไปสู่การยับยั้งการสร้างสาร prostaglandins ซึ่งทำให้เกิด การอักเสบ หรืออาการไข้^{1,2} แต่อย่างไรก็ตาม การออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้สามารถทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่างๆได้มากเช่นเดียวกัน โดยเฉพาะการยับยั้ง COX-1 และหากพิจารณาเฉพาะผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จะพบว่า NSAIDs มีกลไกที่สามารถเหนี่ยวนำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น และนำไปสู่การเพิ่มความเสี่ยงการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้³ สำหรับบริบทของประเทศไทยพบว่า NSAIDs จัดเป็นยาอันตรายตามกฎหมาย แต่ผู้ป่วยกลับสามารถเข้าถึงได้ง่ายมาก เพราะสามารถซื้อได้ในร้านยาโดยไม่ต้องมีใบสั่งแพทย์ และ NSAIDs ก็เป็นยาที่นิยมจ่ายเพื่อรักษาอาการปวด ลดไข้ รักษาอาการอักเสบของกล้ามเนื้อ และข้อ ได้โดยทั่วไปในโรงพยาบาล ดังนั้นในฐานะที่เภสัชกรมีหน้าที่โดยตรงในการดูแลด้านยาจึงต้องให้ความสนใจและดูแลการเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มนี้เป็นอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากต้องการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง หรือ ผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

ข้อมูลระบาดวิทยา

ในปัจจุบันมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ใช้ NSAIDs เพื่อการรักษาภาวะปวด ไข้เพื่อลดไข้ หรือ ใช้รักษาโรคในระบบข้อและกล้ามเนื้อ ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการใช้ NSAIDs กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX แบบไม่เฉพาะเจาะจง มากกว่ากลุ่มอื่น เนื่องจากยามีราคาถูก¹ จึงทำให้มีโอกาสเกิดอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่มนี้ได้มากขึ้น ข้อมูลระบาดวิทยาแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ใช้ NSAIDs ติดต่อกันนานๆสามารถถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงได้^{4,5} หรือผู้ที่มีความดันโลหิตสูงอยู่แล้วหากมีการใช้ NSAIDs จะ



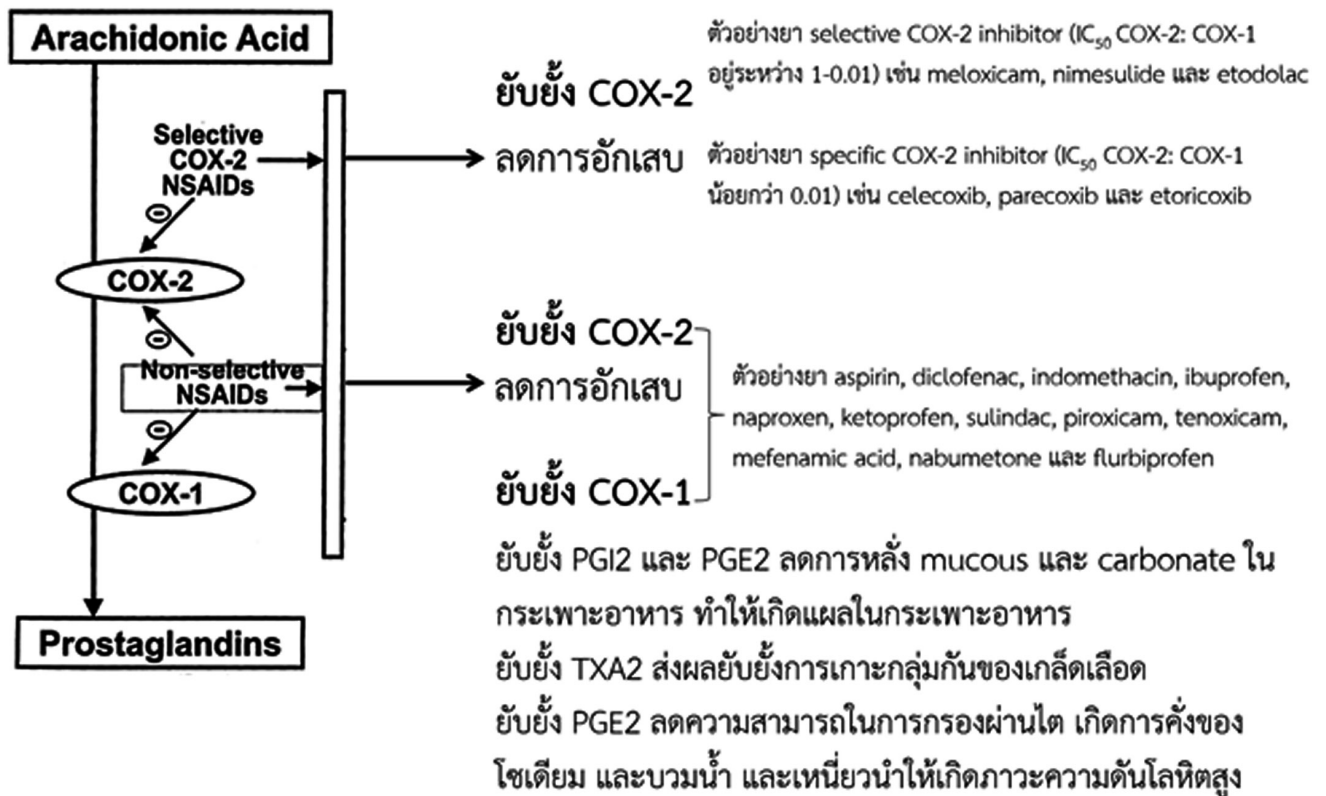
ถูกเหนี่ยวนำให้มีความดันโลหิตสูงขึ้นอีกได้^{4,5} โดยจะเริ่มเห็นผลเพิ่มความดันโลหิต หลังจากใช้ NSAIDs 1 วันต่อสัปดาห์ และ ความดันโลหิตจะเพิ่มสูงขึ้นหากใช้ NSAIDs ในขนาดสูง หรือ ใช้ติดต่อกันยาวนานมากขึ้น^{4,5} และ NSAIDs สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงได้ไม่ว่าจะเป็นเพศหญิง หรือเพศชาย^{4,5} ผลการศึกษาโดย Elliott WJ และคณะ แสดงให้เห็นว่า NSAIDs เป็นปัจจัยเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง NSAIDs แต่ละกลุ่มพบว่า NSAIDs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX แบบไม่เฉพาะเจาะจง สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงได้มากกว่า NSAIDs กลุ่มที่ยับยั้งเฉพาะต่อ COX-2 มากกว่า COX-1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁶ นอกจากนี้ข้อมูลทางคลินิกยังแสดงให้เห็นว่ามีปัจจัยบางประการ ที่จะส่งเสริมการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงที่รุนแรงในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีการใช้ NSAIDs ร่วมด้วย เช่น ผู้ป่วยสูงอายุ เป็นผู้ที่มีความดันโลหิตอยู่ในระดับสูงมาก (ระดับ grade II ขึ้นไป) ผู้ที่มีความไวต่อการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตหากเพิ่มรับภาระเกลือเพียงเล็กน้อย มีภาวะไตวาย หรือไตมีการทำงานบกพร่อง เป็นต้น^{3,6}

กลไกการออกฤทธิ์ของยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์



เมื่อเกิดการอักเสบ ร่างกายจะตอบสนองโดยการสร้างสาร arachidonic acid ซึ่งจะถูกละลายและเปลี่ยนแปลงต่อไปโดยเอนไซม์ 2 ชนิด ได้แก่ COX และ lipoxygenase (LOX) ไปเป็นสาร prostaglandins (PG) และ leukotrienes (LT) ตามลำดับ ซึ่ง PG จะเป็นสารที่เหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบ² และหากไม่ได้รับการรักษาจะนำไปสู่การอักเสบซึ่งแสดงออกด้วยอาการ ปวด บวม แดง ร้อน ที่รุนแรงมากขึ้น จนนำไปสู่การทำลายเนื้อเยื่อ หรือการเสื่อมของอวัยวะในที่สุด^{1,2}

NSAIDs ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญในพยาธิสภาพการอักเสบ การยับยั้ง COX-2 จะยับยั้งการอักเสบ ในขณะที่การยับยั้ง COX-1 จะทำให้เกิดอาการข้างเคียงในระบบต่างๆ เช่น ลดการหลั่งเยื่อเมือก (mucous) ในกระเพาะอาหาร จนนำไปสู่การเกิดแผลในกระเพาะอาหาร ยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด จนนำไปสู่ภาวะเลือดออกผิดปกติ ไม่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ลดความสามารถในการกรองผ่านไต ทำให้ไตทำงานลดลง เกิดการคั่งของโซเดียม และบวม น้ำ และเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงในที่สุด^{1,2} (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และผลทางคลินิกของยาในกลุ่ม NSAIDs^{1,2}

หมายเหตุ
COX คือ cyclooxygenase, NSAIDs คือ non-steroidal anti-inflammatory drug, PGI₂ คือ prostaglandins I₂, PGE₂ คือ prostaglandins E₂ และ TXA₂ คือ thromboxane A₂



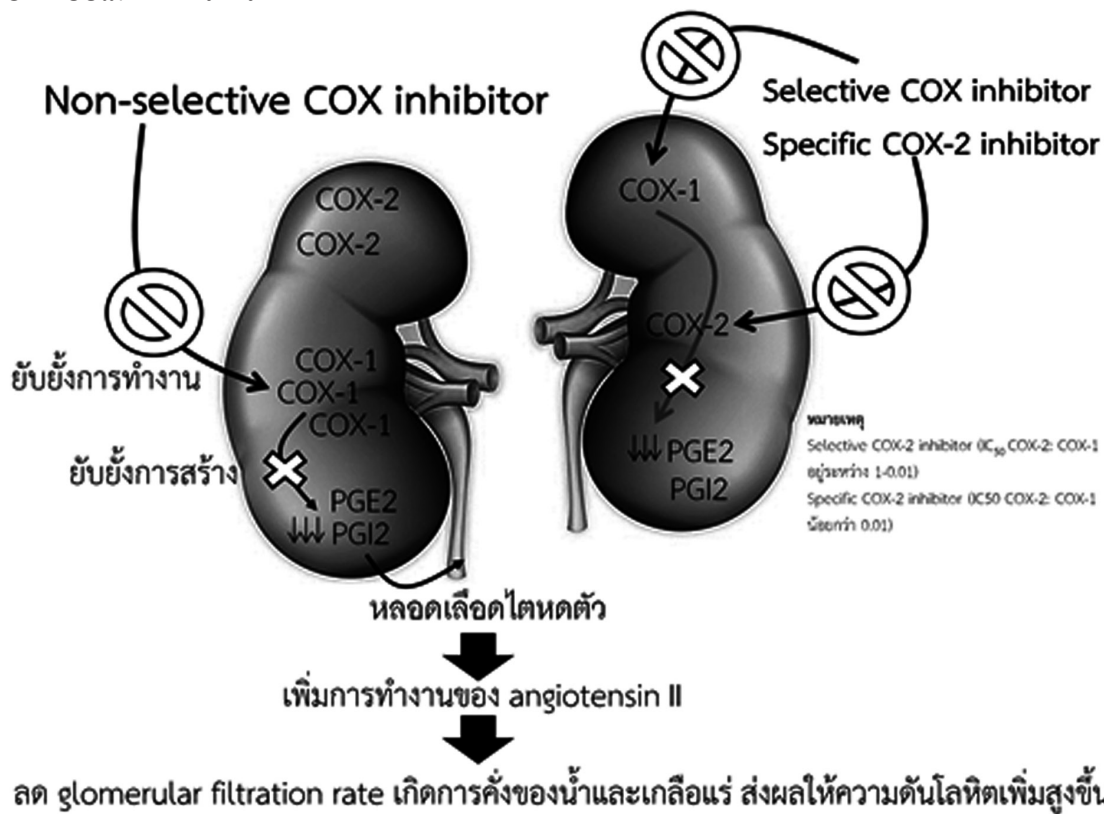
กลไกการเหนี่ยวนำภาวะความดันโลหิตสูงจากยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

NSAIDs สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงได้จาก 2 กลไก คือ ยาเหนี่ยวนำให้ไตมีการทำงานลดลง และ การเกิดอันตรกิริยาของ NSAIDs กับยาลดความดันโลหิต จนนำไปสู่การลดประสิทธิภาพของยา^{2,3,6}

1. กลไกของ NSAIDs ที่เหนี่ยวนำให้ไตมีการทำงานลดลง

NSAIDs โดยเฉพาะกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX แบบไม่เฉพาะเจาะจง จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ COX-1 ซึ่งในภาวะปกติ COX-1 ทำหน้าที่ให้การดูแลระบบสมดุลต่างๆของร่างกาย การทำงานของ COX-1 ที่ไต จะทำให้เกิดการสร้างสาร prostaglandin E2 (PGE2) และ prostaglandin I2 (PGI2) ซึ่งมีบทบาทควบคุมการไหลเวียนของเลือดไปที่ไต ควบคุมการดูดกลับของน้ำและเกลือแร่ และควบคุมการกรองผ่านไต³

NSAIDs ยับยั้งการทำงานของ COX-1 จะลดการสร้างสาร PGE2 และ PGI2 ส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal vasoconstriction) ทำให้มีการทำงานของ angiotensin II เพิ่มขึ้น จึงลดความสามารถของไตในการกรองสารต่างๆ ทำให้มี glomerular filtration rate (GFR) ลดลง เกิดการคั่งของน้ำ และเกลือแร่ ส่งผลให้ความดันโลหิตสูงขึ้น และเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันตามมา^{2,3,7} ซึ่งหากพิจารณาอาการแสดงของผู้ป่วยจะพบว่า มีค่า serum creatinine เพิ่มขึ้น เกิดอาการบวม น้ำ และพบว่ามีความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้น หลังจากได้รับยา NSAIDs^{2,3,7} (รูปที่ 2) แต่อย่างไรก็ตามมีหลักฐานทางคลินิกแสดงให้เห็นว่า NSAIDs กลุ่มที่เลือกยับยั้ง COX-2 มากกว่า COX-1 และกลุ่มที่ยับยั้งเฉพาะต่อ COX-2 มากกว่า COX-1 ก็สามารถเหนี่ยวนำให้ไตมีการทำงานลดลงผ่านกลไกนี้ได้เช่นกัน แต่จะส่งผลน้อยกว่ากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX แบบไม่เฉพาะเจาะจง^{2,3,7}



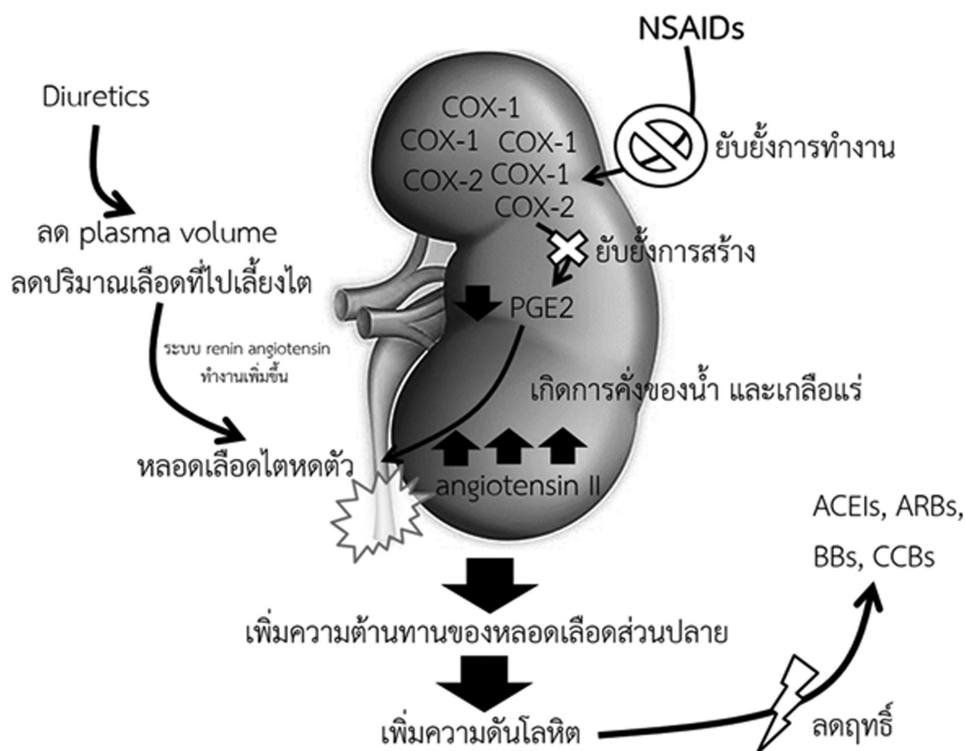
รูปที่ 2 กลไกการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงจากการที่ NSAIDs เหนี่ยวนำให้ไตมีการทำงานลดลง^{2,3,7}

หมายเหตุ

COX คือ cyclooxygenase, NSAIDs คือ non-steroidal anti-inflammatory drug หมายเหตุ: PGE2 คือ prostaglandins E2, PGI2 คือ prostaglandin I2, IC₅₀ คือ the half inhibitory concentration WU COX-1 ที่ไตส่วน glomerulus, interstitium, vasculature หมายเหตุ: medullary collecting duct ในขณะที่สามารถพบ COX-2 ที่ไตส่วน glomerulus, thick ascending limb, macula densa, interstitium หมายเหตุ: vasculature

2. การเกิดอันตรกิริยาของ NSAIDs กับยาลดความดันโลหิตบางชนิด

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า การใช้ NSAIDs โดยเฉพาะกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX แบบไม่เฉพาะเจาะจง ร่วมกับยาลดความดันโลหิตบางชนิด เช่น angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEIs) หรือ angiotensin receptor blocker (ARBs), beta-blockers (BBs), calcium channel blockers (CCBs) และ diuretics เป็นต้น⁶ ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นได้ (CCBs มีผลน้อยกว่ายาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น) โดยต้านฤทธิ์ยาลดความดันโลหิตด้วยกลไกทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics antagonism)⁶ มีกลไกการเกิดอันตรกิริยา แสดงดังรูปที่ 3



รูปที่ 3 กลไกต้านฤทธิ์ยาลดความดันโลหิตด้วยกลไกทางเภสัชพลศาสตร์ของ NSAIDs^{2,3,6,7}

หมายเหตุ

- ACEIs คือ angiotensin converting enzyme, ARBs คือ angiotensin receptor blocker, BBs คือ beta blocker, CCBs คือ calcium channel blocker, COX คือ cyclooxygenase, NSAIDs คือ non-steroidal anti-inflammatory drug และ PGE2 คือ prostaglandins E2
- NSAIDs ยับยั้ง COX ที่ไต ทำให้ลดการสร้างสาร PGE2 จึงส่งเสริมการทำงานของ angiotensin II มากขึ้น ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไต เกิดการคั่งของน้ำ และเกลือแร่มากขึ้น จึงส่งผลทำให้มีความดันโลหิตสูงขึ้นได้
- สำหรับยา group diuretics จะลด plasma volume ส่งผลให้มีปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลง ทำให้ผู้ป่วยมีค่า serum creatinine เพิ่มขึ้น จากนั้นไตจะปรับตัวโดยเพิ่มการทำงานของระบบ renin angiotensin ทำให้หลอดเลือดหดตัวมากขึ้น เพื่อเพิ่มการกรองฟอสเฟต ทำให้มีการดูดกลับน้ำและเกลือแร่เพิ่มขึ้น ดังนั้นหากใช้ยา diuretics ร่วมกับ NSAIDs จะเพิ่มโอกาสเกิดภาวะความดันโลหิตที่สูงมากขึ้น

ผลเพิ่มความดันโลหิตของยาแก้ปวดกลุ่มที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และแนวทางการปฏิบัติทางคลินิก

ข้อมูลทางเภสัชวิทยาแสดงให้เห็นว่า NSAIDs ทุกกลุ่ม เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงได้ โดยการลดการสร้างสาร PGE2 และ PGI2 จากนั้นจึงกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดไต และเพิ่มการทำงานของ angiotensin II ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและเกลือแร่มากขึ้น³ จากการทบทวนวรรณกรรมทางคลินิกพบว่า NSAIDs สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงได้ และผลการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงจะมีมากกว่าในกรณีใช้ NSAIDs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX แบบไม่เฉพาะเจาะจง^{2,3} จากการทบทวนวรรณกรรมพบการศึกษาอภิวเคราะห์ของ 54 การศึกษา ที่ศึกษาผลของ NSAIDs ต่างๆ ต่อความดันโลหิต (มีผู้เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 1,324 ราย อายุเฉลี่ย 46 ปี โดยร้อยละ 92 ของผู้ป่วยเป็นโรคความดันโลหิตสูง) พบว่า การใช้ indomethacin หรือ naproxen ในระยะสั้น (ประมาณ 1-4 สัปดาห์) จะทำให้ค่า



mean arterial pressure (MAP) สูงขึ้น 3.59 และ 3.74 mmHg ตามลำดับ ซึ่งผลดังกล่าวพบได้เฉพาะในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเท่านั้น ในขณะที่ไม่พบผลการเพิ่มความดันโลหิตในยา piroxicam, aspirin, ibuprofen, หรือ sulindac⁸ และพบการศึกษาอภิวเคราะห์ของ 50 การศึกษาพบว่า เฉพาะ piroxicam เท่านั้นที่ทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 6.2 mmHg (95% CI, 0.8-11.5 mmHg) ซึ่งผลการศึกษานี้ให้ข้อสรุปว่ายา piroxicam, indomethacin, และ ibuprofen ส่งผลเพิ่มความดันโลหิตมากที่สุด⁹ และเมื่อทบทวนการศึกษาทางคลินิกอื่นๆพบข้อสรุปเกี่ยวกับผลการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงของ NSAIDs ที่ใช้บ่อยแต่ละตัว แสดงดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงของ NSAIDs^{8,9,10,11}

| | ผลต่อความดันโลหิต ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงอยู่แล้ว (mmHg) | ผลต่อความดันโลหิต ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันปกติ (mmHg) |
|---|--|--|
| NSAIDs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX แบบไม่เฉพาะเจาะจง | | |
| • Indomethacin | 4.8-6.0 | 1.0 |
| • Naproxen | 3.1-6.1 | ไม่มีข้อมูล |
| • Piroxicam | 2.9-6.2 | ไม่มีข้อมูล |
| • Sulindac | -1.6-2.2 | -1.6 |
| • Aspirin | -1.8-1.0 | 0.6 |
| NSAIDs กลุ่มที่ยับยั้งเฉพาะต่อ COX-2 มากกว่า COX-1 | | |
| • Celecoxib | -0.4 | 4.3 |

ข้อมูลจากตารางที่ 1 แสดงให้เห็นว่า NSAIDs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX แบบไม่เฉพาะเจาะจง เช่น indomethacin, naproxen, piroxicam สามารถเหนี่ยวนำให้ความดันโลหิตของผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงอยู่แล้วเพิ่มสูงขึ้นได้ ในขณะที่ NSAIDs ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง COX แบบไม่เฉพาะเจาะจงจะมีผลน้อย หรือไม่เหนี่ยวนำให้ความดันโลหิตของผู้ที่มีความดันโลหิตอยู่ในระดับปกติอยู่แล้วให้เพิ่มสูงขึ้น NSAIDs ในกลุ่มนี้บางตัว เช่น aspirin และ sulindac ไม่เหนี่ยวนำให้ความดันโลหิตของผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงอยู่แล้วให้เพิ่มสูงขึ้น รวมถึงไม่เหนี่ยวนำให้ความดันโลหิตของผู้ที่มีความดันโลหิตอยู่ในระดับปกติอยู่แล้วให้เพิ่มสูงขึ้นด้วย^{8,9}

แต่อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติจะไม่ใช้ aspirin ในฤทธิ์ด้านการอักเสบเพราะต้องใช้ในขนาดสูงมากจึงจะมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ และการศึกษาทางคลินิกที่ระบุว่า aspirin ไม่มีผลเพิ่มความดันโลหิต ก็ไม่อยู่ในขนาดที่ใช้เพื่อด้านการอักเสบด้วย แต่จะเป็นขนาดที่ใช้เพื่อด้านการเกาะกลุ่มกันของเกร็ดเลือด ดังนั้นยา NSAIDs ที่เป็นทางเลือกใช้เพื่อด้านการอักเสบในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงและคุมความดันได้ไม่ดี คือ sulindac และยาทางเลือกที่สามารถเลือกใช้ได้ (จะมีผลเพิ่มระดับความดันโลหิตน้อย หากใช้ระยะสั้นๆน้อยกว่า 1 สัปดาห์) แต่ต้องเฝ้าระวังผลเพิ่มระดับความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด คือ naproxen สำหรับ NSAIDs กลุ่มที่ยับยั้งเฉพาะต่อ COX-2 มากกว่า COX-1 พบว่ายา celecoxib ไม่เหนี่ยวนำให้ความดันโลหิตของผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงอยู่แล้วให้เพิ่มสูงขึ้น แต่กลับพบว่าสามารถเหนี่ยวนำให้ความดันโลหิตของผู้ที่มีความดันโลหิตอยู่ในระดับปกติอยู่แล้วให้เพิ่มสูงขึ้นได้^{8,9}

มีการศึกษาการใช้ celecoxib ในข้อบ่งใช้เพื่อป้องกันโรคมะเร็งลำไส้ (colorectal cancer) ติดต่อกันเป็นระยะเวลา นาน (มากกว่า 1 ปี) พบว่า celecoxib เพิ่มความดันโลหิตซิสโตลิกให้สูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับเมื่อเริ่มต้นการศึกษา ได้มากกว่าการใช้ยาหลอก และเมื่อเพิ่มขนาดยา celecoxib ให้สูงขึ้น หรือมีการใช้ยาต่อเนื่องยาวนานมากขึ้น (เปรียบเทียบการใช้ยานาน 1 ปี กับ 3 ปี) จะเห็นผลเพิ่มความดันโลหิตซิสโตลิกได้มากขึ้น¹² ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่า celecoxib สามารถใช้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงได้แต่ต้องใช้ในขนาด และระยะเวลาที่เหมาะสม ในผู้ที่มีความดันโลหิตอยู่ในระดับปกติไม่ควรใช้ celecoxib ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานๆ ร่วมกับต้องติดตามการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตอยู่เสมอ และในทางปฏิบัติต้องพึงระวังว่า NSAIDs ทุกตัว มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย และ/หรือ มีโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย เพราะอาจทำให้เกิดความผิดปกติได้ เช่น acute decompensated heart failure เป็นต้น^{1,2}



ในแง่การเกิดอันตรกิริยาระหว่าง NSAIDs กับยาลดความดันโลหิต หลักฐานเชิงประจักษ์แสดงให้เห็นว่า NSAIDs สามารถเกิดอันตรกิริยากับยาในกลุ่ม ACEIs และทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิตได้มากกว่ายาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น¹³ ซึ่งอธิบายได้ด้วยกลไกทางเภสัชพลศาสตร์ (รูปที่ 3) และมีการศึกษาทางคลินิกที่ระบุว่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการได้รับ indomethacin ร่วมกับ enalapril (ยาในกลุ่ม ACEIs) กับ indomethacin ร่วมกับ felodipine (ยาในกลุ่ม CCBs) ติดต่อกันนาน 4 สัปดาห์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ indomethacin ร่วมกับ enalapril จะมีความดันโลหิตสูงขึ้นจากเมื่อเริ่มต้นการศึกษา มากกว่ากลุ่มที่ได้รับ indomethacin ร่วมกับ felodipine แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และเมื่อหยุดใช้ยา indomethacin ได้ 1 สัปดาห์ ระดับความดันโลหิตก็จะลดลง¹³ และการศึกษาเปรียบเทียบกันระหว่างการได้รับ indomethacin ร่วมกับ enalapril (ยาในกลุ่ม ACEIs) กับ indomethacin ร่วมกับ amlodipine (ยาในกลุ่ม CCBs) ติดต่อกันนาน 2 สัปดาห์พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ indomethacin ร่วมกับ enalapril จะมีความดันโลหิตสูงขึ้นจากเมื่อเริ่มต้นการศึกษา มากกว่า กลุ่มที่ได้รับ indomethacin ร่วมกับ amlodipine แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹³ ข้อมูลดังกล่าวจึงสนับสนุนแนวคิดที่ว่า ควรหลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs (โดยเฉพาะ indomethacin) ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูง และโดยเฉพาะอย่างยิ่งหากผู้ป่วยได้รับยาลดความดันกลุ่ม ACEIs ร่วมด้วย โดยอาจพิจารณาใช้ยาทางเลือกอื่นที่ปลอดภัยกว่า เช่น paracetamol หรือ ยา NSAIDs แบบทาเฉพาะที่ เป็นต้น แต่หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาทั้งสองร่วมกันได้ เกสัชกรอาจเลือก NSAIDs ที่มีผลต่อความดันโลหิตน้อยที่สุด ได้แก่ sulindac หรือ celecoxib หรือ เสนอแพทย์ให้พิจารณาใช้ NSAIDs ที่แพทย์ต้องการสั่งใช้ ในขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม (นานเท่าที่จำเป็น) ร่วมกับติดตามระดับความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด แต่หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาทั้งสองร่วมกันเป็นระยะเวลานานได้ อาจพิจารณาเปลี่ยนยาลดความดันโลหิตจากยาในกลุ่ม ACEIs ไปเป็นยาในกลุ่ม CCBs ในขนาดยาที่เหมาะสมต่อการลดระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยเฉพาะราย (และต้องพิจารณาโรคร่วมอันเป็นข้อห้ามใช้ยา CCBs ของผู้ป่วยเฉพาะรายด้วย เช่น ภาวะ heart failure)

แนวทางซักประวัติ และการจ่ายยา NSAIDs ในผู้ป่วยที่มีประวัติความดันโลหิตสูง

การซักประวัติเป็นขั้นตอนที่สำคัญที่สุด โดยเฉพาะในบริบทร้านยา การระบุข้อบ่งใช้ NSAIDs สำหรับผู้ป่วยเฉพาะราย เกสัชกรจะต้องซักประวัติให้ได้มากพอต่อการตัดสินใจว่า ผู้ป่วยมีข้อบ่งใช้ NSAIDs จริงหรือไม่ โดยคำถามที่ใช้ในการซักประวัติ และเหตุผลของการถาม แสดงดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 คำถาม เหตุผลของการถาม เพื่อระบุข้อบ่งใช้ และข้อระวังด้านความปลอดภัยของยา NSAIDs

| ตัวอย่างคำถาม | เหตุผลของการถาม | แนวทางการนำคำตอบที่ได้ไปใช้ |
|--|--|--|
| “ท่านมีอาการปวด แสบ แดง ร้อน หรือไม่ อาการเกิดที่ตำแหน่งใด และมีอาการมากขนาดใด” | เพื่อแยกภาวะปวด หรือ อักเสบ ที่สามารถใช้ NSAIDs เพื่อบรรเทาอาการได้ | หากพบว่าผู้ป่วยเกิดภาวะอักเสบจริง ก็มีข้อบ่งใช้ NSAIDs |
| “ท่านเป็นโรคความดันโลหิตสูงหรือไม่ มีบุตรหรือสมุดประจำตัวผู้ป่วยความดันโลหิตสูงหรือไม่ หรือหากพิจารณาแล้วพบว่ามีความเสี่ยงก็ให้วัดระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย” “หากพบว่าผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูง ให้ถามเกี่ยวกับความสามารถในการคุมความดันโลหิต เช่น การมีอาการปวดศีรษะ ร้อนวูบวาบ เป็นต้น หรือให้พิจารณาจากบัตรหรือสมุดประจำตัวผู้ป่วยความดันโลหิตสูง” “ท่านมีโรคอื่น ๆ หรือไม่” | เพื่อระบุว่าผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูงหรือไม่ ระดับความดันโลหิตของผู้ป่วยอยู่ในระดับใด สามารถคุมระดับความดันโลหิตได้หรือไม่ เพื่อพิจารณาความเสี่ยงของ NSAIDs ในภาวะอื่นๆ เช่น โรคกระเพาะอาหาร โรคไต โรคหัวใจล้มเหลว เป็นต้น | หากพบว่าผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูง ให้เลือกใช้ NSAIDs ที่มีผลเพิ่มความดันโลหิตมากนัก เช่น sulindac หรือ celecoxib (ใช้เฉพาะกรณีผู้ป่วยสามารถจ่ายค่ายาได้) เป็นต้น และใช้ในขนาด และระยะเวลาที่เหมาะสมกับอาการอักเสบที่เกิดขึ้น แต่หากผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูงมาก (grade II ขึ้นไป) โรคไต โรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย ให้ห้ามใช้ NSAIDs โดยให้พิจารณาใช้ยาแก้ปวดกลุ่มอื่นต่อไป |



| | | |
|--|---|---|
| <p>“ในกรณีที่ทำานมีภาวะความดันโลหิตสูง ท่านใช้ยาลดความดันโลหิตตัวใด หากผู้ป่วยจำไม่ได้ อาจแสดงภาพให้ดู หรือให้ผู้ป่วยติดต่อกลับที่บ้านเพื่อเข้าถึงชนิดของยาให้ได้ ห้ามปล่อยผ่านประเด็นนี้ไปโดยไม่ได้พยายามเข้าถึงข้อมูลอย่างเต็มที่โดยเด็ดขาด”</p> | <p>เพื่อระบุชนิดยาลดความดันโลหิตที่ผู้ป่วยใช้อยู่ และพิจารณาโอกาสการเกิดอันตรกิริยากับ NSAIDs</p> | <p>ในกรณีที่ผู้ป่วยใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม ACEIs และจำเป็นต้องใช้ NSAIDs ติดต่อกันยาวนาน อาจเสนอแพทย์เปลี่ยนยาลดความดันโลหิตเป็นกลุ่ม CCBs ชั่วคราว หากไม่มีข้อห้ามใช้ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นต้น พร้อมติดตามระดับความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด แต่หากผู้ป่วยยังไม่สามารถคุมความดันโลหิตได้ หรือ มีความดันโลหิตสูงมาก ให้หลีกเลี่ยงการใช้ NSAIDs</p> |
|--|---|---|

หมายเหตุ grade II hypertension คือ การมีความดันโลหิตซิสโตลิกอยู่ระหว่าง 160-179 mmHg ความดันโลหิตไดแอสโตลิกอยู่ระหว่าง 100-109 mmHg

แนวทางการเลือกใช้ NSAIDs สำหรับผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตสูง แสดงดังรูปที่ 4

หากผู้ป่วยแจ้งว่ามีโรคความดันโลหิตสูง ให้สอบถามประวัติโรค โรคร่วม ประวัติการใช้ยา และวัดความดันโลหิตของผู้ป่วยอย่างละเอียด



รูปที่ 4 แนวทางการเลือกใช้ NSAIDs สำหรับผู้ที่มีภาวะความดันโลหิตสูง

หมายเหตุ

- High normal hypertension คือ การมีความดันโลหิตซิสโตลิกอยู่ระหว่าง 130-139 mmHg ความดันโลหิตไดแอสโตลิกอยู่ระหว่าง 85-89 mmHg, grade I hypertension คือ การมีความดันโลหิตซิสโตลิกอยู่ระหว่าง 140-159 mmHg ความดันโลหิตไดแอสโตลิกอยู่ระหว่าง 90-99 mmHg, grade II hypertension คือ การมีความดันโลหิตซิสโตลิกอยู่ระหว่าง 160-179 mmHg ความดันโลหิตไดแอสโตลิกอยู่ระหว่าง 100-109 mmHg
- ACEIs คือ angiotensin converting enzyme, ARBs คือ angiotensin receptor blocker, BBs คือ beta blocker, CCBs คือ calcium channel blocker, COX คือ cyclooxygenase, NSAIDs คือ non-steroidal anti-inflammatory drug

สรุป NSAIDs สามารถเหนี่ยวนำให้มีความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตสูงอยู่แล้ว อาจทำให้เกิดความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้นไปอีก และนำไปสู่การเกิดความผิดปกติในระบบอวัยวะสำคัญอื่นๆตามมาได้ เช่น ระบบหัวใจ และ ระบบไต เป็นต้น กลไกหลักของ NSAIDs ในการเหนี่ยวนำให้มีความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้น คือ การลดการสร้าง PGE2 และ PGI2 จึงทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดไต เกิดการคั่ง น้ำ และ เกลือแร่ มากขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม NSAIDs ไม่มีผลเพิ่มความดันในผู้ป่วยปกติ ที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตสูง ยกเว้นการใช้ celecoxib ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน และหากมีข้อบ่งชี้ NSAIDs ก็สามารถใช้ได้ในขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม แต่หากผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วยให้พิจารณาเลือกใช้ NSAIDs ที่มีผลเพิ่มความดันโลหิตน้อย เช่น sulindac หรือ celecoxib เป็นต้น ร่วมกับติดตามระดับความดันโลหิต ผลต่อระบบทางเดินอาหารส่วนบน และระบบหัวใจและหลอดเลือดอย่างใกล้ชิด และต้องระวังการเกิดอันตรกิริยาระหว่าง NSAIDs กับยาลดความดันที่ผู้ป่วยใช้อยู่ด้วย โดยเฉพาะยากลุ่ม ACEIs เนื่องจากยาทั้งสองสามารถต้านฤทธิ์กันด้วยกลไกทางเภสัชพลศาสตร์จนส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพการควบคุมความดันโลหิต

เอกสารอ้างอิง

1. Joel S, Alan D, David H, Philip G, Harold R, Kathryn A. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). A science advisory from the american heart association. *Circulation* 2005;111:1713-6.
2. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2012, 11,52-64.
3. Norman M, Raymon R. NSAIDs and acetaminophen: effects on blood pressure and hypertension. [Webpage on the Internet]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/nsaids-and-acetaminophen-effects-on-blood-pressure-and-hypertension> Accessed March 20, 2016.
4. Dedier J, Stampfer MJ, Hankinson SE. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women. *Hypertension* 2002;40:604.
5. Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med* 2007;167:394.
6. Elliott WJ. Drug interactions and drugs that affect blood pressure. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(10):731-7.
7. Jamal A. NSAIDs and hypertension. *Anaesth Pain Intens Care* 2013;17(2):171-2.
8. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153:477.
9. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121:289.
10. Falkner B, Berger N, Brown PB, Iorga D, Nickeson RW, Zemel L. The effects of celecoxib or naproxen on blood pressure in pediatric patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics* 2015;9 55–62 doi: 10.4137/CMPed.S20720.
11. David K, Lee HJ, Donald Y, Craig AP. Assessment of blood pressure during naproxen therapy in hypertensive patients treated with nifedipine. *Am J Hypertens* 1995;8:146-153.
12. Scott D, Marc A, John J, Rob F, Bernard L, Craig E. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas. *Circulation* 2006;114:1028-35.
13. Trefor M, Adrienne A. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure in patients treated with different antihypertensive drugs. *J Clin Hypertens* 2003;5:53-7.
14. Fournier JP, Sommet A, Durrieu G, Poutrain JC, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. et al. Drug interactions between antihypertensive drugs and non-steroidal anti-inflammatory agents: a descriptive study using the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014 Apr;28(2):230-5. doi: 10.1111/fcp.12014. Epub 2012 Nov 28.
15. Pavlicević I, Rumboldt M, Rumboldt Z. Untoward interactions between antihypertensives and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lijec Vjesn*. 2005 Jul-Aug;127(7-8):168-72.

