

Orthostatic hypotension in alpha-synucleinopathy

ทิตญา ประเสริฐปิ่น

จิรดา ศรีเงิน

รุ่งโรจน์ พิทยศิริ

บทนำ

Alpha-synucleinopathy เป็นกลุ่มโรคความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disease) ที่เกิดจากการที่โปรตีน alpha-synuclein มีการสะสมและตกตะกอนในเซลล์ประสาท (neuron) และเซลล์ค้ำจุน (glial cell) ในสมองส่วนต่าง ๆ โดยโปรตีนที่ตกตะกอนนี้เรียกว่า Lewy body ซึ่งโรคในกลุ่มนี้ประกอบด้วย โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease; PD), dementia with Lewy body (DLB) และ multiple system atrophy (MSA) ^(1, 2) แม้ว่าอาการแสดงของแต่ละโรคจะมีความแตกต่างกัน ขึ้นกับตำแหน่งของระบบประสาทที่โปรตีน alpha-synuclein ไปสะสมและตกตะกอน ซึ่งรวมถึงอาการทางการเคลื่อนไหว ปัญหาด้านระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ (autonomic dysfunction) และปัญหาด้านความจำและพุทธิปัญญา (cognitive dysfunction) เป็นต้น ในโรคกลุ่ม alpha-synucleinopathy นี้ พบปัญหาด้านระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติได้บ่อย สามารถเกิดได้ในทุกระยะของโรค หรืออาจเป็นอาการแสดงแรกของโรคก็ได้ และนอกจากนี้ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติยังอยู่ในเกณฑ์การวินิจฉัยหลัก หรือเป็นอาการที่ช่วยสนับสนุนการวินิจฉัยโรคในกลุ่ม alpha-synucleinopathy อีกด้วย ⁽³⁾

ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ สามารถเกิดได้หลายระบบของร่างกาย อาจแบ่งหลัก ๆ ได้ดังนี้ ⁽⁴⁾

1. ระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular system)

ปัญหาที่พบบ่อย ได้แก่ ภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension) ภาวะความดันโลหิตสูงในท่านอน (supine hypertension) ภาวะความดันโลหิตสูงช่วงนอนหลับ (nocturnal hypertension)

2. ระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal system)

ปัญหาที่พบบ่อยได้แก่ ภาวะกระเพาะอาหารบีบตัวช้า (gastroparesis) อาการท้องผูก (constipation)

3. ระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary system)

ปัญหาที่พบบ่อยได้แก่ อาการปัสสาวะบ่อย (frequent urination) กลั้นปัสสาวะไม่ได้ (urinary incontinence)

4. ปัญหาเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (sexual dysfunction)

ปัญหาที่พบบ่อยได้แก่ อวัยวะเพศไม่แข็งตัว (erectile dysfunction) เป็นต้น

ในบทความนี้จะกล่าวถึงปัญหาความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติที่เกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยจะเน้นเกี่ยวกับภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า อาการและอาการแสดง การวินิจฉัย การตรวจเพิ่มเติม และการรักษาภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าในผู้ป่วย alpha-synucleinopathy

คำนิยาม

ภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า หมายถึง ระดับความดันซิสโตลิก (systolic blood pressure) ที่ลดลงตั้งแต่ 20 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป หรือระดับความดันไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure) ที่ลดลงตั้งแต่ 10 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป เมื่อเปลี่ยนท่าทางจากท่านอนเป็นท่านยืนภายใน 3 นาที หรือเมื่อยกศีรษะอย่างน้อย 60 องศาเมื่อทำการตรวจด้วย tilt table test ^(5, 6) ในผู้ป่วยบางรายพบภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าหลังจากที่ลุกยืน หรือตรวจด้วย tilt table test ไปแล้วมากกว่า 3 นาที เรียกว่า delayed orthostatic hypotension ⁽⁵⁾

ภาวะความดันโลหิตสูงในท่านอน หมายถึง ระดับความดันซิสโตลิก ตั้งแต่ 140 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป หรือระดับความดันไดแอสโตลิก ตั้งแต่ 90 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป โดยวัดหลังจากผู้ป่วยนอนพัก อย่างน้อย 5 นาที ⁽⁷⁾

ภาวะความดันโลหิตสูงช่วงนอนหลับ หมายถึง ภาวะที่ร่างกายสูญเสียกลไกการควบคุมความดันโลหิตระหว่างวันให้เป็นไปตาม circadian rhythm โดยปกติช่วงที่เรานอนหลับ ความดันโลหิตจะลดลงประมาณร้อยละ 10-20 เมื่อเทียบกับความดันเฉลี่ยในช่วงเวลากลางวัน กลไกนี้เรียกว่า เรียกว่า physiologic dipping ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ กลไกควบคุมนี้จะเสียไป ทำให้ในช่วงกลางคืนมีความดันโลหิตลดลงน้อยกว่าร้อยละ 10 (non-dipping) หรือมีความดันโลหิตสูงกว่าช่วงกลางวัน (reverse dipping) ได้ ⁽⁷⁾ โดยใน

ปัจจุบันเครื่องวัดความดันโลหิตชนิดติดตัว 24 ชั่วโมง (24 hour ambulatory blood pressure monitoring) เป็นเครื่องมือมาตรฐาน (gold standard) ในการวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตสูงช่วงนอนหลับ⁽⁸⁾

ภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าในผู้ป่วย alpha-synucleinopathy

ภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า เกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งปัญหาจากความผิดปกติทางระบบประสาท (neurogenic orthostatic hypotension) และปัญหาจากระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiogenic orthostatic hypotension) และนอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่น เช่น จากภาวะที่ร่างกายสูญเสียน้ำ (dehydration) ภาวะซีด (anemia) ภาวะติดเชื้อ (infection) เป็นต้น ที่สามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าได้ ซึ่งแพทย์จำเป็นต้องแยกภาวะเหล่านี้ หรือแก้ไขภาวะเหล่านี้ก่อนที่จะวินิจฉัยว่าผู้ป่วยมีภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าที่เกิดจากระบบประสาทอัตโนมัติผิดปกติ

ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าที่เกิดจากความผิดปกติของระบบประสาท อาการอาจแย่ลงหลังมื้ออาหาร หรือเรียกว่า ภาวะความดันโลหิตตกหลังมื้ออาหาร (postprandial hypotension) ซึ่งผู้ป่วยอาจมีอาการง่วงหรือหลับขณะรับประทานอาหารหรือหลังรับประทานอาหารเสร็จ โดยเกณฑ์ที่เข้าได้กับภาวะความดันโลหิตตกหลังมื้ออาหาร คือ ระดับความดันซิสโตลิกลดลงจากก่อนรับประทานอาหาร ตั้งแต่ 20 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป ภายในระยะเวลา 2 ชั่วโมงหลังรับประทานอาหาร ซึ่งภาวะความดันโลหิตตกหลังมื้ออาหารนี้จะไม่พบในภาวะความดันโลหิตตกที่มีสาเหตุจากระบบหัวใจและหลอดเลือด และนอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า มักจะมีอาการมาก ในช่วงเช้าหลังจากตื่นนอนร่วมด้วย

พยาธิสรีรวิทยา (Pathophysiology)

ในภาวะปกติ baroreceptor ที่บริเวณ carotid sinus จะควบคุมสมดุลของความดันโลหิต เมื่อเราลุกยืน ปริมาตรเลือดจะตกตามแรงโน้มถ่วงไปอยู่ที่บริเวณขามากขึ้น ทำให้ความดันโลหิตต่ำลง baroreceptor จะสั่งการให้มีการหลั่งสารสื่อประสาท norepinephrine จาก postganglionic sympathetic efferent fibers ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) และส่งสัญญาณไปกระตุ้นให้หัวใจบีบตัวเร็วขึ้น เพื่อคง

ความดันโลหิตให้คงที่ ในกลุ่มโรค alpha-synucleinopathy เชื่อว่าโปรตีน alpha-synuclein นอกจากจะไปสะสมในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) แล้ว ยังไปสะสมที่ระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) ซึ่งรวมถึงระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกที่ระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiac sympathetic nervous system) ทำให้เซลล์ประสาทเสื่อมไป และหลั่งสารสื่อประสาท norepinephrine ลดลง ส่งผลให้การหดตัวของหลอดเลือดลดลงในทำนองเดียวกัน และเกิดภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าขึ้น⁽⁶⁾ นอกจากนี้ยังพบว่าในโรคกลุ่ม alpha-synucleinopathy ยังมีการทำงานของ baroreceptors ที่เสียไป ทำให้ไม่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) เมื่อเกิดภาวะความดันโลหิตตก^(3, 9)

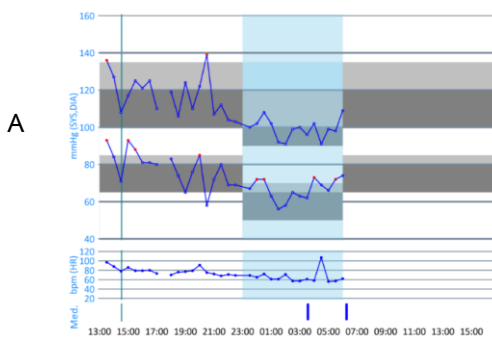
อาการและอาการแสดงของภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า

ภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า อาจจะไม่มีอาการ หรือมีอาการก็ได้ ซึ่งอาการอาจมีได้ตั้งแต่อาการเล็กน้อย เช่น เวียนศีรษะ (dizziness) หน้ามืด เป็นลม (syncope) มองภาพไม่ชัด (blurred vision) อ่อนเพลีย (fatigue) ปวดต้นคอหรือหัวไหล่ (coat hanger pain) ซึ่งอาการมักเกิดขึ้นในทำนองเดียวกัน และดีขึ้นหรือหายไปเมื่อผู้ป่วยนอนลง⁽¹⁰⁾ หรืออาจมีอาการรุนแรงซึ่งอาจทำให้มีปัญหาด้านต่าง ๆ เช่น ความจำแย่ลง (cognitive impairment) การเดินที่แย่ลง การหกล้ม (fall) ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยได้รับบาดเจ็บตามมา และเพิ่มความเสี่ยงอัตราเสียชีวิต⁽¹¹⁻¹³⁾

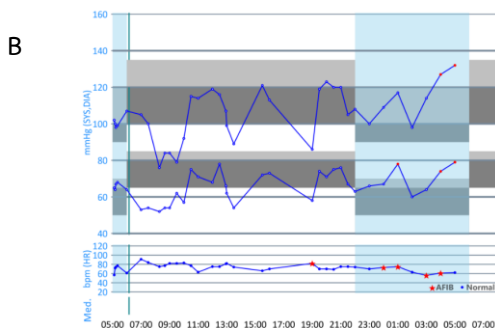
ในทางตรงกันข้ามภาวะความดันโลหิตสูงในท่านอน และภาวะความดันโลหิตสูงขณะนอนหลับมักไม่มีอาการและอาการแสดง จึงทำให้วินิจฉัยได้ยาก มีหลายการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยพาร์กินสันและ MSA พบว่า ภาวะความดันโลหิตสูงในท่านอน และความดันโลหิตสูงช่วงนอนหลับ มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) โรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) เป็นต้น และนอกจากนี้ยังเพิ่มอัตราเสียชีวิตในผู้ป่วยด้วย^(8, 14) จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่แพทย์ผู้รักษาจะต้องให้ความสำคัญและพยายามค้นหาทั้งสองภาวะนี้ในผู้ป่วยกลุ่มโรค alpha-synucleinopathy และตัดสินใจด้านการรักษาที่เหมาะสมโดยไม่ทำให้อีกภาวะหนึ่งแย่ลง

ภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าในผู้ป่วยพาร์กินสัน (Parkinson's disease)

เป็นที่ทราบกันดีว่าอาการหลักของโรคพาร์กินสันจะมีความผิดปกติทางการเคลื่อนไหว (motor symptom) และอาการนอกเหนือจากการเคลื่อนไหว (nonmotor symptom) ซึ่งปัญหาด้านความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า และความดันโลหิตสูงในท่านอน จัดเป็นอาการนอกเหนือจากการเคลื่อนไหวที่พบได้บ่อยและส่งผลกระทบต่อคุณภาพชีวิตผู้ป่วยอย่างมาก⁽⁴⁾ ตลอดจนเป็นข้อจำกัดในเรื่องของการปรับขนาดยาที่ใช้เพื่อการรักษาโรคพาร์กินสันอีกด้วย ข้อมูลของภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าในโรคพาร์กินสัน มีค่อนข้างมากเมื่อเทียบกับโรคอื่น ๆ ในกลุ่มโรค synucleinopathy โดยจากการศึกษาต่าง ๆ ที่ผ่านมาพบว่า ผู้ป่วยพาร์กินสันมีการเปลี่ยนแปลงและผันผวน (fluctuation) ของความดันโลหิตในระหว่างวันค่อนข้างมาก⁽¹⁵⁾ ความชุกของภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าในโรคพาร์กินสันพบประมาณร้อยละ 30-50^(10, 16, 17) และประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยมีอาการแสดง⁽¹⁸⁾ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาที่พบว่าผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า ร่วมกับมีภาวะความดันโลหิตสูงในท่านอนมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยความชุกของภาวะความดันโลหิตสูงในท่านอนอาจมากถึงร้อยละ 50 ในผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า⁽¹³⁾



ภาพ A แสดง normal physiologic dipping ของความดันโลหิตในภาวะปกติ จะเห็นว่าความดันโลหิตในช่วงกลางคืนจะลดลงต่ำกว่าค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตในช่วงกลางวันประมาณร้อยละ 10-20



ภาพ B แสดงความดันโลหิตในผู้ป่วยพาร์กินสัน จะเห็นว่ามีความแปรปรวนระหว่างวันค่อนข้างมากและมีช่วงที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำ และช่วงกลางคืนมีภาวะความดันโลหิตสูงช่วงนอนหลับร่วมด้วย

ภาพที่ 1 กราฟแสดงความดันโลหิตวัดจากเครื่องวัดความดันโลหิตอัตโนมัติชนิดติดตัว 24 ชั่วโมง

ปัจจัยที่มีผลต่อภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าในผู้ป่วยพาร์กินสัน

ในปัจจุบันมีหลักฐานทางการศึกษาพบว่าความชุกของภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าในผู้ป่วยพาร์กินสันสัมพันธ์กับ ระยะเวลาที่เป็นโรค (disease duration), ระยะของโรค (stage of disease), ความรุนแรงของโรค (severity of disease), ชนิดของโรคพาร์กินสัน (subtypes), ขนาดของยาโดปามีนและยาที่มีผลต่อสารโดปามีนที่ใช้รักษา (dose of levodopa or other dopaminergic drugs) ⁽¹⁹⁾

มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วยพาร์กินสันที่มีปัญหาความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าร่วมกับมีภาวะความดันโลหิตสูงช่วงนอนหลับ พบภาวะสมองเสื่อมมากกว่าผู้ป่วยพาร์กินสันที่ไม่มีความผิดปกติของความดันโลหิตและผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคพาร์กินสันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ⁽²⁰⁾ และนอกจากนี้บางการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่ายังมีอุบัติการณ์ของการล้ม (fall) หรือกลัวที่จะล้ม (fear of fall) มากกว่าซึ่งนำไปสู่การที่ผู้ป่วยบางรายไม่กล้าที่จะเดิน หรือเคลื่อนไหวมากนักทำให้ความสามารถในการทำกิจกรรมต่าง ๆ ได้ลดลง ⁽²¹⁾

ภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าในผู้ป่วย multiple system atrophy (MSA)

โรค multiple system atrophy (MSA) เป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาท ที่เกิดขึ้นเอง (sporadic) ในปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานการศึกษาที่ชัดเจนถึงปัจจัยที่มีผลต่อการเกิดโรค เชื่อว่าน่าจะเกิดจากผลร่วมกันของปัจจัยทางพันธุกรรม และปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม โดยมีหลักฐานทางพยาธิวิทยาของสมองพบว่าเกิดจากการที่มีโปรตีน alpha-synuclein ไปสะสมและตกตะกอนที่ไซโตพลาสซึม (cytoplasm) ของเซลล์ค้ำจุน (glial cell) ทำให้เกิดการเสื่อมของเซลล์ในระบบประสาท โรค MSA สามารถแบ่งตามอาการแสดงหลัก ได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีอาการพาร์กินสันซินิซึม (parkinsonism) เด่น หรือเรียกว่า MSA-P และกลุ่มที่มีอาการเดินเซจากความผิดปกติของสมองน้อย (cerebellar ataxia) เด่น หรือเรียกว่า MSA-C ⁽²²⁾ ความชุกของภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าในผู้ป่วย MSA มากถึงร้อยละ 75 ^(17, 22) และมักพบภาวะความดันโลหิตสูงในตอนนอนและภาวะความดันโลหิตสูงขณะนอนหลับร่วมด้วย และมักมีความรุนแรงมากกว่าในโรคพาร์กินสัน ⁽²³⁾ ประมาณร้อยละ 20-27 ของผู้ป่วย MSA มีปัญหาหน้ามืดหรือวูบ (syncope) จากภาวะความดันโลหิตตก โดยพบในผู้ป่วย MSA-P มากกว่าผู้ป่วย MSA-C

การวินิจฉัยโรค MSA ในปัจจุบันใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม Second consensus statement ⁽²⁴⁾ ซึ่งแบ่งระดับการวินิจฉัยออกเป็น 3 ระดับ คือ “definite”, “probable” และ “possible” ซึ่งการวินิจฉัยระดับ definite นั้น จำเป็นต้องมีหลักฐานทางพยาธิวิทยาของสมองร่วมด้วย ซึ่งมักจะได้หลังจากที่ผู้ป่วยเสียชีวิตไปแล้ว ในทางเวชปฏิบัติเราจึงวินิจฉัยได้เพียงระดับ probable และ possible MSA เท่านั้น ภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า จัดว่าเป็นอาการและอาการแสดงหลักที่ใช้แยกการวินิจฉัยระดับ probable และ possible MSA โดยการวินิจฉัยภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า ในผู้ป่วย MSA จะใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่แตกต่างไปจากโรคอื่น ๆ โดยจะใช้ระดับความดันซิสโตลิกที่ลดลงตั้งแต่ 30 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป หรือระดับความดันไดแอสโตลิกที่ลดลงตั้งแต่ 15 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป เมื่อเปลี่ยนท่าทางจากท่านอนเป็นท่านยืนภายใน 3 นาที ^(23, 24)

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัย “probable” MSA (ดัดแปลงจาก ⁽²⁴⁾)

A sporadic, progressive, adult (> 30 y)–onset disease characterized by
<ul style="list-style-type: none"> • Autonomic failure involving urinary incontinence (inability to control the release of urine from the bladder, with erectile dysfunction in males) or an orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic and
<ul style="list-style-type: none"> • Poorly levodopa-responsive parkinsonism (bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability) or
<ul style="list-style-type: none"> • A cerebellar syndrome (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction)

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัย “possible” MSA (ดัดแปลงจาก ⁽²⁴⁾)

A sporadic, progressive, adult (> 30 y)–onset disease characterized by
<ul style="list-style-type: none"> • Parkinsonism (bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability) or
<ul style="list-style-type: none"> • A cerebellar syndrome (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction) and
<ul style="list-style-type: none"> • At least one feature suggesting autonomic dysfunction (otherwise unexplained urinary urgency, frequency or incomplete bladder emptying, erectile dysfunction in males, or significant orthostatic blood pressure decline that does not meet the level required in probable MSA) and
<ul style="list-style-type: none"> • At least one of the additional features

ตารางที่ 3 อาการแสดงอื่น ๆ ที่ช่วยวินิจฉัย “possible” MSA (ดัดแปลงจาก ⁽²⁴⁾)

Possible MSA-C or MSA-P <ul style="list-style-type: none">- Babinski sign with hyperreflexia- Stridor
Possible MSA-P <ul style="list-style-type: none">- Rapidly progressive parkinsonism- Poor response to levodopa- Postural instability within 3 y of motor onset- Gait ataxia, cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar oculomotor dysfunction- Dysphagia within 5 y of motor onset- Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, pons, or cerebellum- Hypometabolism on FDG-PET in putamen, brainstem, or cerebellum
Possible MSA-C <ul style="list-style-type: none">- Parkinsonism (bradykinesia and rigidity)- Atrophy on MRI of putamen, middle cerebellar peduncle, or pons- Hypometabolism on FDG-PET in putamen- Presynaptic nigrostriatal dopaminergic denervation on SPECT or PET

ภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าในผู้ป่วย dementia with Lewy body (DLB)

Dementia of Lewy body (DLB) เป็นโรคความเสื่อมของระบบประสาทที่มีความบกพร่องของพุทธิปัญญา ที่พบบ่อยรองจากอัลไซเมอร์ และพบความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติเป็นอาการร่วม โดยพบมากถึงร้อยละ 62 ของผู้ป่วย ในผู้ป่วย DLB ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติโดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าอาจพบเป็นอาการนำ (prodromal feature) หรือพบก่อนที่จะมีความผิดปกติของพุทธิปัญญาได้ ^(3, 25)

ตารางที่ 4 เกณฑ์การวินิจฉัย Dementia with Lewy body (ดัดแปลงจาก ⁽²⁶⁾)

Essential for a diagnosis of DLB is dementia, defined as a progressive cognitive decline of sufficient magnitude to interfere with normal social or occupational functions, or with usual daily activities. Prominent or persistent memory impairment may not necessarily occur in the early stages but is usually evident with progression. Deficits on tests of attention, executive function, and visuo-perceptual ability may be especially prominent and occur early.

Core clinical features (The first 3 typically occur early and may persist throughout the course.)

- Fluctuating cognition with pronounced variations in attention and alertness.
- Recurrent visual hallucinations that are typically well formed and detailed.
- REM sleep behavior disorder, which may precede cognitive decline.
- ≥ 1 spontaneous cardinal features of parkinsonism: these are bradykinesia, rest tremor, or rigidity

Supportive clinical features

- Severe sensitivity to antipsychotic agents
- Postural instability
- Repeated falls
- Syncope or other transient episodes of unresponsiveness
- Severe autonomic dysfunction, e.g., constipation, orthostatic hypotension, urinary incontinence
- Hypersomnia
- Hyposmia
- Hallucinations in other modalities
- Systematized delusions
- Apathy, anxiety, and depression.

Indicative biomarkers

- Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia demonstrated by SPECT or PET.
- Abnormal (low uptake) ¹²³Iodine-MIBG myocardial scintigraphy.
- Polysomnographic confirmation of REM sleep without atonia.

Supportive biomarkers

- Relative preservation of medial temporal lobe structures on CT/MRI scan.
- Generalized low uptake on SPECT/PET perfusion/metabolism scan with reduced occipital activity \pm the cingulate island sign on FDG-PET imaging.
- Prominent posterior slow-wave activity on EEG with periodic fluctuations in the pre-alpha/ theta range.

<p>Probable DLB can be diagnosed if:</p> <p>a. ≥ 2 core clinical features of DLB are present, with or without the presence of indicative biomarkers, or</p> <p>b. Only one core clinical feature is present, but with ≥ 1 indicative biomarkers.</p>
<p>Probable DLB should not be diagnosed on the basis of biomarkers alone</p>
<p>Possible DLB can be diagnosed if:</p> <p>a. Only one core clinical feature of DLB is present, with no indicative biomarker evidence, or</p> <p>b. ≥ 1 indicative biomarker is/are present but there are no core clinical features</p>
<p>DLB is less likely:</p> <p>a. In the presence of any other physical illness or brain disorder including cerebrovascular disease, sufficient to account in part or in total for the clinical picture, although these do not exclude a DLB diagnosis and may serve to indicate mixed or multiple pathologies contributing to the clinical presentation, or</p> <p>b. If parkinsonian features are the only core clinical feature and appear for the first time at a stage of severe dementia.</p>

การรักษาภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า

การรักษาภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า ในปัจจุบันมีทั้งการรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) และ การรักษาโดยใช้ยา (pharmacological treatment) โดยทั่วไปมักจะเริ่มที่การรักษาโดยไม่ใช้ยาก่อน ซึ่งมักจะแนะนำให้ทำในผู้ป่วยทุกราย โดยการรักษาโดยไม่ใช้ยาประกอบด้วย

การรักษาโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment)

1. การทบทวนยา

ทบทวนยาอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยใช้ประจำทุกชนิด ที่อาจจะส่งผลต่อการเกิดภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า เช่น ยาลดความดันโลหิต (antihypertensive drugs) ยาขับปัสสาวะ (diuretics) ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (vasodilators) ยาด้านซึมเศร้าบางชนิด เช่น tricyclic antidepressant ยากลุ่มลีโวโดปา (levodopa) หรือยาที่ออกฤทธิ์เสริมตัวรับโดปามีน (dopamine agonist) ในกรณีที่ภาวะความดันโลหิตตกขณะ

เปลี่ยนท่าสัมพันธ์กับการปรับเปลี่ยนขนาดยาเหล่านี้ อาจพิจารณาปรับลดยาโดยคำนึงถึงประโยชน์และโทษที่ผู้ป่วยจะได้รับ

2. การเพิ่มปริมาณน้ำดื่มต่อวัน

โดยทั่วไปปริมาณน้ำที่แนะนำต่อวัน คือ ตั้งแต่ 2-2.5 ลิตรขึ้นไป โดยต้องพิจารณาข้อควรระวังอื่นๆ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว หรือไตวายที่ต้องจำกัดปริมาณน้ำรวมด้วย

3. การเพิ่มปริมาณเกลือในอาหาร

โดยปริมาณเกลือที่แนะนำคือ ประมาณ 6-10 กรัมต่อวัน หรืออาจจะแนะนำผู้ป่วยให้เพิ่มเกลือในอาหาร 1-2 ช้อนโต๊ะในอาหารปกติ ต่อวัน

4. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม

การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม สามารถทำได้หลายวิธี โดยมีหลักการ เพื่อเพิ่มปริมาณเลือดให้ไหลกลับเข้าสู่หัวใจให้มากขึ้น เช่น เปลี่ยนท่าหรือยืนชันช้า ๆ และไม่ควรถ่ายเปลี่ยนท่าจากนอนเป็นยืนทันที อาจจะทำในท่านั่งก่อนแล้วจึงยืนขึ้น หลีกเลี่ยงการยืนนาน ๆ หรือหากต้องยืนเป็นเวลานาน อาจใช้วิธีก้มตัวไปข้างหน้า (stooping) ยืนขาไขว้กัน (crossing leg) หรือนั่งยอง (squatting) เพื่อช่วยเพิ่มความดันโลหิต

5. หลีกเลี่ยงสถานที่ที่มีอากาศร้อนจัด

6. หลีกเลี่ยงหรืองดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์

7. หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูง ปริมาณมาก ๆ

8. การใช้ถุงน่องยาว (compression stocking) อาจจะใช้ร่วมกับสายรัดหน้าท้อง (abdominal binder)

แนะนำให้ใช้ สำหรับเวลาที่ผู้ป่วยต้องอยู่ในท่ายืน หรือในกรณีที่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตตกมาก แม้ขณะนั่งสามารถใช้ขณะอยู่ในท่านั่งได้ ไม่แนะนำให้ใส่ เมื่อผู้ป่วยอยู่ในท่านอน เพราะอาจจะทำให้ภาวะความดันโลหิตสูงขณะนอน แย่ลงได้

9. การนอนหัวสูง

แนะนำให้นอนหัวสูง ประมาณ 10-20 องศา หรือประมาณ 15-23 เซนติเมตร ซึ่งเชื่อว่าช่วยลดภาวะ nocturnal hypertension ได้โดยการลด natriuresis ช่วงกลางคืน และกระตุ้น renin-angiotensin-aldosterone system ทำให้ภาวะ orthostasis ช่วงเช้าดีขึ้นด้วย



ภาพที่ 2 สรุปการรักษาโดยไม่ใช้ยาในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า

การรักษาโดยใช้ยา (pharmacological treatment)

การรักษาด้วยยา มักเริ่มหลังจากที่การรักษาโดยไม่ใช้ยาไม่ได้ผล หรือได้ผลไม่เต็มที่ โดยยาที่ช่วยรักษาภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่ามี 2 กลไกหลัก ๆ คือ กระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก (sympathomimetic agents) ทำให้ vascular tone เพิ่มขึ้น และเพิ่มปริมาตรของเหลวในหลอดเลือด (increase circulating blood volume) โดยยาที่มีใช้ในปัจจุบัน ได้แก่

1. Midodrine

เป็นยาที่ได้รับการรับรอง สำหรับการรักษาภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้น alpha1-adrenoceptor โดยตรง ขนาดยาที่แนะนำ คือครั้งละ 2.5-15 มิลลิกรัม ให้ 2-3 ครั้งต่อวัน⁽²⁷⁾ โดยยาจะเริ่มออกฤทธิ์ หลังรับประทานไปประมาณ 30 นาที ออกฤทธิ์เต็มที่ประมาณ 1 ชั่วโมง และมีฤทธิ์อยู่ได้นานประมาณ 3-4 ชั่วโมง และไม่ควรให้รับประทานช่วงก่อนนอน เนื่องจากจะทำให้ภาวะความดันโลหิตสูงขณะนอนหลับแฉ่งได้⁽¹⁸⁾

2. Fludrocortisone

ซึ่งเป็น mineralocorticoid สังเคราะห์ ออกฤทธิ์เพิ่มการดูดกลับโซเดียม (sodium) ทำให้เพิ่มปริมาตรของเหลวในหลอดเลือด ขนาดยาที่แนะนำ คือครั้งละ 0.05-0.2 มิลลิกรัม ให้ 1 ครั้งต่อวัน

3. Droxidopa

ซึ่งเป็นสารตั้งต้น norepinephrine สังเคราะห์ ขนาดยาที่แนะนำ คือครั้งละ 100-600 มิลลิกรัม ให้ 3 ครั้งต่อวัน ^(11, 27) ปัจจุบันยังไม่มียาชนิดนี้ในประเทศไทย

4. Pyridostigmine

ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cholinesterase ทำให้สารสื่อประสาท cholinergic เพิ่มขึ้น มีการศึกษาแบบ double-blind พบว่า pyridostigmine สามารถเพิ่มความดันซิสโตลิกได้เฉลี่ย 4 มิลลิเมตรปรอท หากใช้ร่วมกับ midodrine จะมีประสิทธิผลดีกว่าใช้ pyridostigmine เพียงอย่างเดียว ขนาดยาที่แนะนำ คือครั้งละ 30-60 มิลลิกรัม ให้ 2-3 ครั้งต่อวัน

บทสรุป

ภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า เป็นความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยกลุ่มโรค alpha-synucleinopathy โดยอาจพบเป็นอาการนำ หรือเป็นอาการหลักที่ช่วยในการวินิจฉัยผู้ป่วยบางโรค และเป็นภาวะที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแล แพทย์ควรให้ความสำคัญและควรคำนึงถึงภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงภาวะความดันโลหิตสูงในท่านอน หรือภาวะความดันโลหิตสูงช่วงนอนหลับซึ่งอาจพบร่วมด้วยได้ และทั้งสองภาวะนี้เป็นข้อจำกัดของการรักษาซึ่งกันและกัน การตัดสินใจเลือกการรักษาที่เหมาะสมและไม่ทำให้อีกภาวะหนึ่งแย่ลง จึงเป็นสิ่งที่ท้าทายแพทย์ผู้รักษาเป็นอย่างยิ่ง

ตารางที่ 5 ยาที่ใช้รักษาภาวะความดันโลหิตตกขณะเปลี่ยนท่า ขนาดที่ใช้ กลไกการออกฤทธิ์และผลข้างเคียง (ดัดแปลงจาก ⁽²⁸⁾)

ยา	ขนาดที่ใช้	กลไกการออกฤทธิ์	ผลข้างเคียง
Midodrine	2.5-15 มิลลิกรัม ให้ 2-3 ครั้งต่อวัน	กระตุ้น alpha1-adrenoceptor	ภาวะความดันโลหิตสูงในท่านอน ขนลุก ปัสสาวะไม่ออก ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคไต หรือมีภาวะหัวใจล้มเหลว
Fludrocortisone	0.05-0.2 มิลลิกรัม ให้ 1 ครั้งต่อวัน	mineralocorticoid สังเคราะห์ ออกฤทธิ์เพิ่มการดูดกลับโซเดียม	ภาวะความดันโลหิตสูงในท่านอน บวม ภาวะโพแทสเซียมต่ำ ไตวาย ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว
Droxidopa	100-600 มิลลิกรัม ให้ 3 ครั้งต่อวัน	สารตั้งต้น norepinephrine สังเคราะห์	ภาวะความดันโลหิตสูงในท่านอน ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อ่อนเพลีย ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคไต หรือมีภาวะหัวใจล้มเหลว
Pyridostigmine	30-60 มิลลิกรัม ให้ 2-3 ครั้งต่อวัน	ยับยั้งเอนไซม์ cholinesterase	ปวดเกร็งท้อง (abdominal cramp) ท้องเสีย น้ำลายมาก เหงื่อออกมาก กลั้นปัสสาวะไม่ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Dickson DW. Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;46 Suppl 1(Suppl 1):S30-s3.
2. Henderson MX, Trojanowski JQ, Lee VM. α -Synuclein pathology in Parkinson's disease and related α -synucleinopathies. *Neurosci Lett.* 2019;709:134316.
3. Mendoza-Velázquez JJ, Flores-Vázquez JF, Barrón-Velázquez E, Sosa-Ortiz AL, Illigens BW, Siepmann T. Autonomic Dysfunction in α -Synucleinopathies. *Front Neurol.* 2019;10:363.
4. Chen Z, Li G, Liu J. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: Implications for pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurobiol Dis.* 2020;134:104700.
5. Freeman R, Abuzinadah AR, Gibbons C, Jones P, Miglis MG, Sinn DI. Orthostatic Hypotension: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(11):1294-309.
6. Freeman R, Wieling W, Axelrod FB, Benditt DG, Benarroch E, Biaggioni I, et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin Auton Res.* 2011;21(2):69-72.
7. Fanciulli A, Jordan J, Biaggioni I, Calandra-Buonaura G, Cheshire WP, Cortelli P, et al. Consensus statement on the definition of neurogenic supine hypertension in cardiovascular autonomic failure by the American Autonomic Society (AAS) and the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) : Endorsed by the European Academy of Neurology (EAN) and the European Society of Hypertension (ESH). *Clin Auton Res.* 2018;28(4):355-62.
8. Cappuccio FP. The Role of Nocturnal Blood Pressure and Sleep Quality in Hypertension Management. *Eur Cardiol.* 2020;15:e60.
9. Jain S, Goldstein DS. Cardiovascular dysautonomia in Parkinson disease: From pathophysiology to pathogenesis. *Neurobiology of Disease.* 2012;46(3):572-80.
10. Palma JA, Kaufmann H. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):53-67.
11. Fanciulli A, Leys F, Falup-Pecurariu C, Thijs R, Wenning GK. Management of Orthostatic Hypotension in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(s1):S57-S64.
12. Gibbons CH, Schmidt P, Biaggioni I, Frazier-Mills C, Freeman R, Isaacson S, et al. The recommendations of a consensus panel for the screening, diagnosis, and treatment of neurogenic orthostatic hypotension and associated supine hypertension. *J Neurol.* 2017;264(8): 1567-82.
13. Vallelonga F, Romagnolo A, Merola A, Sobrero G, Di Stefano C, Milazzo V, et al. Detection of orthostatic hypotension with ambulatory blood pressure monitoring in parkinson's disease. *Hypertens Res.* 2019;42(10): 1552-60.

14. Berganzo K, Diez-Arrola B, Tijero B, Somme J, Lezcano E, Llorens V, et al. Nocturnal hypertension and dysautonomia in patients with Parkinson's disease: are they related? *J Neurol*. 2013;260(7):1752-6.
15. Tsukamoto T, Kitano Y, Kuno S. Blood pressure fluctuation and hypertension in patients with Parkinson's disease. *Brain Behav*. 2013;3(6):710-4.
16. Velseboer DC, de Haan RJ, Wieling W, Goldstein DS, de Bie RM. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(10):724-9.
17. Fanciulli A, Strano S, Ndayisaba JP, Goebel G, Gioffre L, Rizzo M, et al. Detecting nocturnal hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy: proposal of a decision-support algorithm. *J Neurol*. 2014; 261(7):1291-9.
18. Isaacson SH, Skettini J. Neurogenic orthostatic hypotension in Parkinson's disease: evaluation, management, and emerging role of droxidopa. *Vasc Health Risk Manag*. 2014;10:169-76.
19. Kim JS, Lee SH, Oh YS, Park JW, An JY, Park SK, et al. Cardiovascular Autonomic Dysfunction in Mild and Advanced Parkinson's Disease. *J Mov Disord*. 2016;9(2):97-103.
20. Tanaka R, Shimo Y, Yamashiro K, Ogawa T, Nishioka K, Oyama G, et al. Association between abnormal nocturnal blood pressure profile and dementia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46:24-9.
21. LeWitt PA, Kymes S, Hauser RA. Parkinson Disease and Orthostatic Hypotension in the Elderly: Recognition and Management of Risk Factors for Falls. *Aging Dis*. 2020;11(3):679-91.
22. Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, Boesch S, Seppi K, Ostergaard K, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord*. 2010;25(15):2604-12.
23. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. *Auton Neurosci*. 2018;211:15-25.
24. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71(9):670-6.
25. Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, et al. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics*. 2013;13(2):128-38.
26. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100.
27. Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord*. 2018;33(3):372-90.

28. Palma JA, Kaufmann H. Management of Orthostatic Hypotension. *Continuum (Minneap Minn)*. 2020;26(1):154-77.