

## บทบาทของ ACE-inhibitors ในโรคไตชนิดต่าง ๆ

ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์\*  
สมชาย เอี่ยมอ่อง\*\*

**Avihingsanon Y, Eiam-Ong S. Roles of ACE-inhibitors in kidney diseases. Chula Med J 1998 Apr;42(4): 297-314**

*Alterations in the renin-angiotensin system play important roles in the pathogenesis of various renal disorders. These include progression of chronic renal failure, diabetic nephropathy, proteinuria, renal artery stenosis, and scleroderma renal crisis. ACE (Angiotensin converting enzyme)-inhibitors have been shown to be effective in the treatment of all mentioned conditions. Acute deterioration of renal function, however, could occur in some patients receiving ACE-inhibitors. Predisposing factors consist of atherosclerosis (especially renovascular disease), impaired renal function, coadministration with non steroidal anti-inflammatory drugs, and body sodium and water depletion.*

**Key words:** *Angiotensin converting enzyme inhibitors, Chronic renal failure, Diabetic nephropathy, Proteinuria.*

Reprint request: Avihingsanon Y, Department of Medicine, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. February 5, 1998.

ยิ่งยศ อวิหิงสานนท์, สมชาย เอี่ยมอ่อง. บทบาทของ ACE-inhibitors ในโรคไตชนิดต่าง ๆ. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2541 เม.ย;42(4): 297-314

การเปลี่ยนแปลงของระบบ Renin-Angiotensin มีความสำคัญในกลไกการเกิดความผิดปกติตลอดจนโรคทางไตหลายประการ ได้แก่ การเสื่อมหน้าที่ของโรคไตวายเรื้อรัง, diabetic nephropathy, proteinuria, renal artery stenosis และ scleroderma renal crisis พบว่า ACE (angiotensin converting enzyme) -inhibitors มีประสิทธิภาพในการรักษาความผิดปกติดังกล่าว ผู้ป่วยบางกลุ่มอาจเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันเมื่อได้รับ ACE-inhibitors ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดประกอบด้วยภาวะหลอดเลือดอุดตัน, การทำงานของไตบกพร่อง, การได้รับยา Non steroidal anti-inflammatory drugs ร่วมด้วย, ภาวะที่ร่างกายขาดเกลือและสารน้ำ

การค้นพบ Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) เป็นความก้าวหน้าที่สำคัญในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมทั้งโรคไต นับตั้งแต่ต้นทศวรรษ 1980 ที่มีการนำยารับประทานตัวแรก ได้แก่ captopril มาใช้ ยาในกลุ่มนี้ก็ถูกพัฒนาอย่างรวดเร็วทั้งในแง่การใช้ประโยชน์ทางคลินิกและการเพิ่มชนิดใหม่ๆ ของยา นอกเหนือจากผลในการลดความดันโลหิตแล้วยังถูกใช้ในข้อบ่งชี้อื่นๆอีกอย่างกว้างขวาง เช่น ภาวะหัวใจวาย และ progressive renal disease

ในช่วงต้น ACE inhibitors ถูกจำกัดการใช้เฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มที่มีภาวะ renin สูง เช่น malignant hypertension, 'High renin' essential hypertension และ renovascular hypertension<sup>(1)</sup> ระยะเวลาต่อมาจึงพบว่าสามารถนำมาใช้ในกลุ่มโรคอื่นๆได้ เช่น diabetic nephropathy ได้สรุปข้อบ่งชี้ของ ACE inhibitors ในภาวะต่างๆ ในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1. ข้อบ่งชี้ของ ACE inhibitors<sup>(2)</sup>**

**Proven utility**

- Hypertension
- Renovascular hypertension
- Scleroderma
- Accelerated/malignant hypertension
- Renal diseases
  - Diabetic nephropathy
  - IgA nephropathy

**ตารางที่ 2. ผลของ angiotensin II ต่อเซลล์ mesangium และเซลล์ของ proximal tubule (in vitro)**

	เซลล์ mesangium	เซลล์ tubule
Growth effect	proliferation	hypertrophy
Angiotensin II receptor type	AT <sub>1</sub>	AT <sub>1</sub> and AT <sub>2</sub>
Signal transduction pathway	IP3/DAG/Ca <sup>2+</sup>	Intracellular cAMP
Oncogene activation	Yes	Yes
Collagen synthesis	preferentially type I	preferentially type IV
Existence of genes induced by angiotensin II	Unknown	Yes

**Other glomerular disease**

Congestive cardiac failure

**Possible utility**

All forms of chronic renal disease

Atherosclerosis

Limiting interstitial fibrosis

Cyclosporine nephrotoxicity

Aging

Acute renal failure

Vascular 'remodeling'

**No benefit and/or adverse responses**

Hypertension in pregnancy

**1. บทบาทของ Angiotensin II ต่อไต<sup>(3)</sup>**

นอกเหนือจากบทบาทต่อการหดตัวของหลอดเลือด efferent arteriole แล้ว angiotensin II ยังเป็น growth factor ต่อ glomerulus และเนื้อเยื่อ tubulointerstitium (ตารางที่ 2) ดังนั้นการให้ ACE-inhibitors จึงมีบทบาทในการชะลอการดำเนินโรคไตโดยตรงนอกเหนือจากฤทธิ์ในการลดความดันโลหิต การศึกษาในหนูซึ่งถูกทำให้เป็นไตวายเรื้อรังโดยการทำ subtotal nephrectomy พบว่า ACE-inhibitor ลด intraglomerular pressure และ glomerulosclerosis ได้มากกว่าการให้ reserpine, hydralazine และ hydrochlorothiazide ร่วมกัน<sup>(4)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า ACE-inhibitors สามารถออกฤทธิ์โดยตรงในการลดการแบ่งตัวของ mesangial cell และ endothelial cell

## 2. การใช้ ACE-inhibitors ในโรคไตชนิดต่าง ๆ

### 2.1 โรคไตวายเรื้อรัง (Chronic renal failure)

#### ก. กลไกการออกฤทธิ์ของ ACE inhibitors ในการชะลอการดำเนินไปสู่โรคไตวายเรื้อรัง<sup>(6)</sup>

การศึกษาจำนวนมากในสัตว์ทดลองและ preliminary studies ในคน สนับสนุนบทบาทของ intraglomerular hypertension และ hypertrophy ต่อการดำเนินโรคของไตวายเรื้อรัง การรักษาโดยการลดความดันโลหิตจึงสามารถชะลอการดำเนินโรคของโรคไตชนิดต่าง ๆ ได้ โดยส่วนหนึ่งอาจเป็นผลจากการลดความดันภายในโกลเมอรูลัส (intraglomerular pressure) ACE inhibitors มีบทบาทในการชะลอการดำเนินของโรคไตดังนี้

1) ลดความดันภายในโกลเมอรูลัส (intraglomerular pressure) ซึ่งเป็นผลจากการยับยั้ง angiotensin II ต่อการหดตัวของ efferent arteriole จึงมีผลลด post-glomerular resistance และลดความดันภายในโกลเมอรูลัสโดยไม่เกี่ยวข้องกับความดันโลหิตของร่างกาย (systemic blood pressure) เปรียบเทียบกับยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นๆ เช่น hydralazine, diuretic และ  $\beta$ -blockers (ซึ่งไม่ลดความดันภายในโกลเมอรูลัส เพราะไม่มีผลขยายหลอดเลือด efferent arteriole) นอกจากนี้ยังพบว่า hydralazine และ nifedipine ขยายหลอดเลือด afferent arteriole มากกว่ามีผลให้ความดันภายในโกลเมอรูลัสเท่าเดิมหรือเพิ่มสูงขึ้น ทั้งที่ความดันโลหิตของร่างกายลดลง และเนื่องจากยามีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของร่างกาย (systemic vasodilator) อาจส่งผลกระทบต่อระบบ renin-angiotensin ทำให้หลอดเลือด efferent arteriole หดตัวได้อีกด้วย เมื่อเปรียบเทียบกับยา calcium-channel blockers (diltiazem และ verapamil) ซึ่งจะขยายหลอดเลือดของร่างกายน้อยกว่า และออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด efferent arteriole เช่นเดียวกับ ACE inhibitors

2) ยับยั้ง glomerular hypertrophy โดยการลด angiotensin II ในไต (Local angiotensin II) พบว่า angiotensin II เป็น growth factor ดังนั้น ACE inhibitors จึงสามารถลดขนาดของหลอดเลือดฝอยภายในโกลเมอรูลัส (capillary radius) ซึ่งมีผลให้ glomerular capillary wall tension ลดลงตามไปด้วย

3) ยับยั้งการหลั่ง cytokines ภายในโกลเมอรูลัส ซึ่งเป็นผลจากการยับยั้ง angiotensin II โดยตรง และการลดความดันภายในโกลเมอรูลัส โดยพบว่าทั้ง angiotensin II และการเพิ่มความดันภายในโกลเมอรูลัสสามารถกระตุ้นการหลั่ง TGF- $\beta$ , matrix protein และ PDGF จากเซลล์ mesangium ส่งผลให้มี extracellular matrix และ collagen ในเซลล์ mesangium และเซลล์ tubule นำไปสู่ glomerular และ interstitial fibrosis

4) คงคุณสมบัติของ size-selective ของโกลเมอรูลัส ซึ่งป้องกันการสะสมของ macromolecules ภายใน mesangium มีผลป้องกันการเพิ่มขึ้นของ mesangial matrix

นอกจากนี้ยังพบว่า ACE inhibitors ยับยั้งการหลั่ง aldosterone ซึ่งมีบทบาทต่อการทำลายไต (renal injury) ในหนูซึ่งอยู่ในภาวะไตวายเรื้อรัง (remnant kidney model)

#### ข. หลักฐานทางคลินิกของ ACE inhibitors ในโรคไตวายเรื้อรัง

ยังมีข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษาประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิตต่อการชะลอการดำเนินไปสู่โรคไตวายไม่มากในกลุ่มที่ไม่ใช่โรคไตจากเบาหวาน แม้ว่าจะมีการศึกษาที่แสดงว่า ผู้ป่วยไตวายเรื้อรังที่มีความดันโลหิต diastolic ต่ำกว่า 90 มม.ปรอท จะมีการดำเนินโรคที่ช้ากว่ากลุ่มที่มีความดันโลหิตสูงก็ตาม แต่เป็นการศึกษาชนิดไม่มีกลุ่มควบคุมซึ่งอาจจะเป็นผลจากกลุ่มที่มีความดันโลหิตต่ำกว่านั้นมีพยาธิสภาพที่รุนแรงน้อยกว่าก็ได้

ผลการศึกษาจาก Multicenter Modification of Diet in Renal disease (MDRD) trial พบว่าอัตราการดำเนินโรคและผลตอบสนองต่อยาลดความดันโลหิตจะสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนการรักษา ซึ่งบ่งบอกถึงความรุนแรงของพยาธิสภาพในโกลเมอรูลัส โดยพบว่าในผู้ป่วยซึ่งมีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3 กรัม/วัน จะมีอัตราการดำเนินของโรคเร็วที่สุด (เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า) และพบว่าการควบคุมความดันโลหิต (mean arterial pressure มีค่า 91 มม.ปรอท) จะสามารถชะลอการดำเนินของโรคไตได้ (อัตราการลดลงของ GFR จาก 10.2 ลงเหลือ 6.7 มล./นาที ต่อปี)<sup>(6)</sup>

การศึกษา ACE inhibitors ในโรคไตวายเรื้อรัง ได้แก่ Benazepril trial ซึ่งศึกษาในผู้ป่วยประมาณ 600 รายที่เป็นไตวายเรื้อรังจากสาเหตุต่างๆ เปรียบเทียบระหว่างการให้ Benazepril กับยาหลอก พบว่า<sup>(7)</sup>

1) Benazepril ลดความดันโลหิตได้มากกว่า (3.5-5.0 กับ 0.2 มม.ปรอท) ยาหลอก และสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 25

2) การดำเนินของโรคไปสู่โรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (โดยดูจาก creatinine ในเลือดสูงขึ้น 2 เท่า หรือต้องทำการรักษาทดแทนไต) มีจำนวน 31 ราย ใน 300 ราย ในกลุ่มที่ได้รับ Benazepril เทียบกับ 57 ราย ใน 283 ราย ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก สรุปว่า Benazepril ยับยั้งการดำเนินของโรคไตวายเรื้อรังลงโดยมี risk reduction ร้อยละ 53

3) Benazepril ได้ประโยชน์ชัดเจนในกลุ่ม chronic glomerular disease และ diabetic nephropathy ส่วนกลุ่ม hypertensive nephrosclerosis ยังไม่ได้ข้อสรุป ในกลุ่มที่ Benazepril ไม่ได้ประโยชน์ ได้แก่ polycystic kidney disease และกลุ่มที่โปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 1 กรัม/วัน

การศึกษาในปี ค.ศ. 1992 ในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (ไม่รวมเบาหวาน) ประมาณ 100 คน เปรียบเทียบ

ระหว่าง captopril กับ nifedipine<sup>(8)</sup> โดยทั้ง 2 กลุ่มสามารถลดความดันโลหิตลงได้ใกล้เคียงกัน (จากค่าเฉลี่ย 160/90 มม.ปรอท ลดลงเหลือ 135/80 มม.ปรอท) ทั้ง 2 กลุ่มสามารถชะลออัตราการลดลงของ GFR ลงได้เท่าๆกัน (จากค่าเฉลี่ย 5.5 มล./นาที ต่อปี ลงเหลือ 2.4 มล./นาที ต่อปี) แต่โปรตีนในปัสสาวะลดลงเฉพาะในกลุ่มที่ได้ captopril

### ค. สรุป

นอกเหนือจากบทบาทของการจำกัดอาหารโปรตีน, การลดความดันโลหิตสูง และการเปลี่ยนแปลงปัจจัยเสี่ยงของหลอดเลือดแข็งตัวในการชะลอการดำเนินของโรคไตวายเรื้อรังแล้ว หลักฐานในปัจจุบันทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ สนับสนุนบทบาทของ ACE inhibitors ในการชะลอการดำเนินของโรคไตวายเรื้อรังที่เหนือกว่ายาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นๆ โดยเฉพาะในผู้ป่วย chronic glomerular disease และในกลุ่มที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัม/วัน โดย ACE inhibitors มีกลไกการออกฤทธิ์ที่นอกเหนือไปจากการลดความดันโลหิตของร่างกาย (ตารางที่ 3)

### ตารางที่ 3. สมมติฐานเกี่ยวกับกลไกของ ACEI ในการป้องกันการเสื่อมของหน้าที่ไต

1. Control of blood pressure
  - a. Systemic
  - b. Intraglomerular
2. Antiproliferative effects
  - a. Angiotensin growth factor
  - b. Interaction with bradykinin and prostaglandins
  - c. Anti-inflammatory actions
3. Mesangial cell effects
  - a. Mesangial contraction
  - b. Macromolecular traffic
4. Effects on endothelial cells
5. Metabolic activity
  - a. Insulin sensitivity
  - b. Anti-atherogenic

## 2.2 โรคไตจากเบาหวาน (Diabetic nephropathy)

ภาวะไตวายเกิดขึ้นตามหลัง diabetic nephropathy ถึง 1 ใน 3 ของผู้ป่วย IDDM และ 1 ใน 5 ของผู้ป่วย NIDDM ดังนั้น diabetic nephropathy จึงเป็นสาเหตุที่สำคัญของผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง การมีโปรตีนในปัสสาวะและไตวายสัมพันธ์กับการเพิ่มของอัตราการตาย, ภาวะแทรกซ้อนทางตา (retinopathy) รวมทั้งภาวะแทรกซ้อน ทางหัวใจและหลอดเลือด ด้วยเหตุผลต่างๆนี้ ทำให้มีการศึกษาเพื่อชะลอการดำเนินของโรคทั้งใน IDDM และ NIDDM เพิ่มมากขึ้น

### ก) กลไกการเกิด glomerular hyperfiltration ในเบาหวาน<sup>(๑)</sup>

ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย IDDM จะมี GFR สูงกว่าปกติร้อยละ 25-50 ซึ่งเพิ่มสูงขึ้นอีกหลังจากได้ อาหารโปรตีน พยาธิสภาพที่พบร่วมกันได้แก่ glomerular hypertrophy และขนาดไตใหญ่ขึ้น พบความเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้ในผู้ป่วย NIDDM ด้วย มีรายงานพบว่าร้อยละ 16 ของผู้ป่วย NIDDM ที่เริ่มได้รับการวินิจฉัยมี GFR มากกว่า 140 มล./นาที

ปริมาณของ hyperfiltration และการเปลี่ยนแปลงของ GFR ในผู้ป่วย NIDDM ได้ถูกศึกษาอย่างละเอียดในกลุ่ม Pima Indian 194 ราย ได้ผลดังนี้

- 1) กลุ่มที่มี glucose tolerance test ปกติ 31 คน มีค่า GFR เฉลี่ย 123 มล./นาที
- 2) กลุ่มที่มี impaired glucose tolerance 29 คน มีค่า GFR เฉลี่ย 135 มล./นาที
- 3) กลุ่มที่เพิ่งได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น NIDDM 30 คน มีค่า GFR เฉลี่ย 143 มล./นาที
- 4) กลุ่มที่เป็นเบาหวานมานานกว่า 5 ปี และมี อัลบูมินในปัสสาวะปกติหรือมี microalbuminuria ค่า GFR เฉลี่ย 153 มล./นาที ผู้ป่วยกลุ่มที่มีโปรตีนในปัสสาวะชัดเจน (overt proteinuria) มีค่า GFR เฉลี่ย 124 มล./นาที

เมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ไป 4 ปี พบว่าในกลุ่มที่มี impaired glucose tolerance และกลุ่มที่เป็นเบาหวานเริ่มแรกจะมีค่า GFR เพิ่มขึ้น ส่วนค่า GFR ของกลุ่ม microalbuminuria จะคงที่ และกลุ่มที่มี overt proteinuria จะมีค่า GFR ลดลง เฉลี่ย 0.93 มล./นาที ต่อเดือน (ซึ่งค่านี้ใกล้เคียงกับผู้ป่วย IDDM ระยะที่มี overt proteinuria)

เชื่อว่า การเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics และโครงสร้างของ glomerulus มีความสำคัญเนื่องจาก intraglomerular hypertension (ซึ่งดูจาก GFR ที่เพิ่มขึ้น) และ glomerular hypertrophy [ซึ่งมีผลเพิ่มแรงเสียดสี (shear stress) ต่อผนังหลอดเลือดฝอย glomerulus] ทั้ง 2 ปัจจัยนี้มีบทบาทสำคัญต่อการเกิด diabetic nephropathy

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การขยายตัวของหลอดเลือดฝอย afferent ทำให้เกิด hyperfiltration โดยการเพิ่มแรงดันภายในโกลเมอรูลัส (intraglomerular pressure) และ renal blood flow ยังไม่ทราบสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงนี้ แต่เชื่อว่าเกิดจากปัจจัยต่อไปนี้

1) **ซอร์โมน** พบว่าการให้ somatostatin analogue (octreotide) สามารถที่จะลดภาวะ hyperfiltration ได้บางส่วน และยังพบว่าระดับ insulin-like growth factor I (IGF-1) ก็ลดลงไปด้วย ซึ่ง IGF-1 มีคุณสมบัติขยายหลอดเลือดและเพิ่ม GFR ได้เหมือน การเปลี่ยนแปลงในโรคไตจากเบาหวาน

2) **Sorbitol** เนื่องจากเอนไซม์ aldose reductase สามารถเปลี่ยน glucose ให้เป็น sorbitol สะสมอยู่ภายในเซลล์ การศึกษาในผู้ป่วย IDDM พบว่าการให้ aldose reductase inhibitor นาน 6 เดือน สามารถลด GFR ลงมาปกติและลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะลงได้<sup>(10)</sup>

3) **Glycosylation products** ในสัตว์ทดลองพบว่า glycosylation product สามารถเพิ่ม renal plasma flow, GFR และ intraglomerular pressure ได้

ข. การศึกษาผลของ ACE inhibitors ในสัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวาน<sup>(11)</sup>

ในปี ค.ศ.1977 Bohrer และคณะได้ศึกษาผลของ renin และ angiotensin II ต่อความเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนของเลือดในโกลเมอรูลัส (glomerular hemodynamic) พบว่าการให้ angiotensin II สามารถเพิ่มอัตราการกรอง (Fractional excretion) ของสารโปรตีนและสารโมเลกุลใหญ่ (macromolecules) ออกมาเพิ่มขึ้น บทบาทของ angiotensin II ต่อการเกิด hyperfiltration และทำให้เกิดโปรตีนออกมาในปัสสาวะนำไปสู่การศึกษาผลของ ACE inhibitors ใน diabetic nephropathy

ในช่วงแรกพบว่าการจำกัดปริมาณอาหารโปรตีน (dietary protein restriction) สามารถลดแรงดันภายในโกลเมอรูลัส (intraglomerular pressure) และปริมาณเลือดที่เข้าสู่โกลเมอรูลัส (renal plasma flow) ก็ลดลง ในหนูที่เป็นเบาหวาน การจำกัดอาหารโปรตีนจึงสามารถป้องกันการเกิดอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) และ glomerulopathy ได้ Zatz และคณะได้เปรียบเทียบการให้ enalapril กับการรักษาโดยจำกัดอาหารโปรตีนพบว่าสามารถป้องกัน glomerulopathy ได้เท่าๆกัน โดยในกลุ่มที่ได้ enalapril ค่า mean arterial pressure จะลดลง และแรงดันภายในโกลเมอรูลัสก็ลดลงด้วย

ในหนูที่เป็นไตวายเรื้อรังโดย subtotal nephrectomy หลังจากได้รับ enalapril เทียบกับ felodipine พบว่า enalapril สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะและลดการเกิด glomerulosclerosis ได้ ต่อมาได้เปรียบเทียบ enalapril กับ verapamil ในหนูที่เป็นเบาหวานก็พบว่า enalapril สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะและป้องกันการเกิด glomerulopathy ได้ แสดงให้เห็นว่า การควบคุมเพียงความดันโลหิต เช่น ในกลุ่มที่ได้ Ca channel blocker ไม่เพียงพอในการป้องกันการถูกทำลายของโครงสร้างและการทำงานของไตในภาวะทั้ง 2 อย่างนี้ได้

Anderson และคณะได้เปรียบเทียบผลของการให้ enalapril กับการให้ยาลดความดันโลหิตอื่น ๆ ร่วมกัน (reserpine + hydralazine + thiazide) ในหนูที่ถูกทำ subtotal nephrectomy โดยให้ระดับความดันโลหิต

ลดลงเท่าๆ กัน พบว่า enalapril สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและลดปริมาณของ glomerulosclerosis ลงได้ ในขณะที่กลุ่มที่ได้ยา 3 ตัวร่วมกันไม่สามารถป้องกัน glomerulosclerosis ได้

Cooper และคณะ ศึกษาผลการให้ enalapril ในหนูที่เป็นเบาหวานทั้งที่มีความดันโลหิตปกติและความดันโลหิตสูง พบว่า enalapril สามารถป้องกันการหนาตัวของ glomerular basement membrane และ albuminuria ได้ทั้ง 2 กลุ่ม

#### ค. การศึกษาในทางคลินิก<sup>(12)</sup>

จะขอกล่าวถึงการศึกษาค้นคว้าผลของ ACE inhibitors ตามระยะต่างๆของ diabetic nephropathy ดังนี้ (ตารางที่ 4)

#### 1) ระยะ Normoalbuminuria

##### IDDM

ACE inhibitors สามารถลดสัดส่วนการกรองของอัลบูมิน (filtration fraction) และสัดส่วนของอัลบูมินในปัสสาวะ (fractional albumin clearance) ซึ่งทั้ง 2 ค่านี้ บ่งถึงการลดลงของแรงดันภายในโกลเมอรูลัส (hydraulic intraglomerular pressure) แม้ว่าในขณะนี้จะยังไม่มียาป้องกันของ ACE inhibitors แต่ต่อไปน่าจะมีการศึกษาผลของยาต่อการป้องกัน microalbuminuria โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น กลุ่มที่ควบคุมน้ำตาลไม่ดี (HbA1C > ร้อยละ 9-10), อัลบูมินในปัสสาวะค่อนข้างสูง (> 10-12 ไมโครกรัมต่อนาที) หรือภาวะ hyperfiltration (GFR > 150 มล./นาที)

##### NIDDM

พบว่า ACE inhibitors มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิต และไม่มีผลข้างเคียงต่อระดับกลูโคส, ไขมัน หรือกรดยูริก อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบว่าการให้ ACE inhibitors ในระยะนี้จะมีผลในการรักษาการทำงานของไตหรือไม่

ตารางที่ 4. ระยะต่างๆของโรคไตในผู้ป่วย IDDM

Stage	Designation	Main characteristics	Main structural changes	Glomerular filtration	Urinary albumin rate (ml/min)	Blood pressure	Comments
I (at diagnosis)	Hyperfunction/hypertrophy	Glomerular hypertrophy	Glomerular hypertrophy ~ 150	Normal	May be increased	Normal	Glomerular volume/pressure increase (reversible)
II	Normoalbuminuria	Normal urinary albumin excretion	Increasing basal membrane thickness	Hyperfiltration	Normal (high during stress)	Normal	Changes as indicated above but quite variable
Transition from II → III	Transition phase	High normal urinary albumin excretion	Not known	Hyperfiltration	Increasing	Increasing	Somewhat poor metabolic control
III	Incipient diabetic nephropathy, microalbuminuria	Raised urinary albumin excretion	Urinary albumin excretion correlated to structural damage	Still high	20(200 (g/min	Raised compared with stage II	Advancing glomerular lesions; permeability defect not located
IV	Overt diabetic nephropathy	Clinical proteinuria or urinary albumin excretion > 200 g/min	Advanced structural damage	"Normal" to advanced reduction	> 200 (→ ~ 10000 g/min	Often frank hypertension increase by ~ 5% yearly	High rate of glomerular closure severe mesangial expansion
V	End stage renal disease	Uraemia	General glomerular closure	Very low	Decreasing albuminuria	Often high, related to volume expansion	Death/uraemia (postponed by ACE inhibition)

\* Applied when blood pressure remains untreated. Reducing blood pressure often reduces albuminuria (proteinuria (microalbuminuria (normoalbuminuria).

Changes present probably in all states when control imperfect.  
Marker of future nephropathy.



ตารางที่ 5. การศึกษาในผู้ป่วย IDDM ในระยะ microalbuminuria<sup>(12)</sup>

Reference (year)	Nature of trial	Intervention	No of Patients; duration of treatment	Microalbuminuria	Comments
Christensen and Mogensen (1985)	Self controlled, open	$\beta_1$ blocker + diuretics	6; 5 years	Reduced	Gradual reversal of albuminuria by antihypertensive treatment
Marre et al (1988)	Double blind, randomised with parallel controls	ACE inhibition	20; 1 year	Reduced by ACE inhibition in urinary albumin excretion	Untreated patients showed rapid increase
Birchard et al (1989)	Open	ACE inhibition	7; 1 year	Reduced by ACE inhibition	
Rudberg et al (1990)	Open	ACE inhibition	12; 6 months	Reduced by ACE inhibition	Young patients
Cook et al (1990)	Cross over, double blind	ACE inhibition	12; 3 months	Reduced by ACE inhibition	Children
Melbourne Diabetic Nephropathy Study Group (1991)	Open, randomised with parallel controls	ACE inhibition calcium blocker	43; 1 year	Reduced by ACE inhibition and by calcium blocker	Effect mostly seen with raised blood pressure
Mathiesen et al (1991)	Open, randomised with parallel controls	ACE inhibition	44; 4 years	Reduced by ACE inhibition	First study to indicate preservation of glomerular filtration rate; proteinuria prevented
Marre et al (1991)	Double blind, randomised with parallel controls	ACE inhibition	16; 6 weeks	Reduced	Effect surprisingly not dose dependent
Mau Pedersen et al (1991)	Open, cross over	$\beta_1$ Blocker + thiazide + ACE inhibition	8; 3 months	Albuminuria reduced	Triple treatment may be useful (early nephropathy)
Mau Pedersen et al (1992)	Cross over, double blind	$\beta_1$ Blocker + thiazide + ACE inhibition	10; 4 months	Albuminuria reduced	Triple treatment may be useful (early nephropathy)
Hallab et al (1993)	Randomised with parallel controls	ACE inhibition	21; 1 year	Reduced by ACE inhibition	ACE inhibition more efficient than thiazide
Vibert et al (1994)	Multicentre, double blind, randomised with parallel controls	ACE inhibition	92; 2 years	Reduced by ACE inhibition	First large scale double blind study; increase in albuminuria and proteinuria significantly prevented

ตารางที่ 6. การศึกษาในผู้ป่วย IDDM ที่ความดันโลหิตปกติ

DRUG	DURATION / DESIGN	OUTCOME pre/post	pVALUE	COMMENTS
Enalapril	4 wk; PC, DB, CR, R	MAP 85 + 8.4/77 + 8 GFR 152 + 30/160 + 27 UAE 7.3 + 13.9/4.1 + 2.1 (g/min)	<0.001 NS NS	18 type I diabetic children
Captopril	1 y; O, R	MAP 95*90 UAE 471/730 (g/min)	<0.05 <0.05	32 type I diabetic pts with DN (15 treatment, 17 controls)
		controls		
		MAP 95/100 UAE 378/336 (g/min)		
Captopril	4 y; O, PC, R	captopril		44 type I diabetic pts with persistent albuminuria (30-300 mg/d); none in the captopril group developed DN, but 7 controls developed DN
100 mg/d plus diuretics to maintain decrease in DBP of 5 mm Hg		SBP 128/122 DBP 78/73 UAE 82/57 mg/d	NS NS <0.05*	
		controls		
		SBP 125/125 DBP 77/76 UAE 105/166 mg/d		

CR = crossover; DB = double blind; DBP = diastolic blood pressure (mm Hg); DN = diabetic nephropathy; GFR = glomerular filtration rate (mL/min); MAP = mean arterial pressure (mm Hg); NR = not reported; NS = not significant; O = open; PC = placebo controlled; post = posttreatment; pre = pretreatment; pts = patients; R = randomized; SBP = systolic blood pressure (mm Hg); UAE = urinary albumin excretion rate.

\*By chi-square analysis.

## 2) ภาวะ Microalbuminuria

### IDDM

ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วย IDDM ภาวะ microalbuminuria ช่วงแรกใช้ยาในกลุ่ม ( $\beta$ -blocker ร่วมกับยาขับปัสสาวะ ต่อมาจึงมาใช้ ACE inhibitors เพิ่มมากขึ้น (ตารางที่ 5) ซึ่งพบว่า ACE inhibitors สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะและป้องกันการดำเนินไปสู่ภาวะ overt proteinuria (ซึ่งเป็นระยะที่มี GFR ลดลง)

มีหลายการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งความดันโลหิตปกติ (ตารางที่ 6) แล้วพบว่า ACE inhibitors สามารถชะลอการดำเนินโรคได้เช่นเดียวกับในกลุ่มที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย บ่งชี้ว่าการออกฤทธิ์ของ ACE inhibitors ในการชะลอการดำเนินโรคนั้นไม่ขึ้นกับความดันโลหิตโดยตรง

การให้ ACE inhibitors จึงควรเริ่มตั้งแต่วัยที่เริ่มมี microalbuminuria โดยที่ไม่จำเป็นต้องมีความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงมักจะมีการดำเนินโรคที่เร็วกว่าและมีอัตราการเกิดไตวายได้มากกว่า จึงสนับสนุนการให้ ACE inhibitors มากขึ้น

### NIDDM

Chan และคณะพบว่า ACE inhibitors ลด microalbuminuria ในปัสสาวะได้ดีกว่า Ca channel blocker (nifedipine) แต่ติดตามระยะเวลาสั้น<sup>(13)</sup> การศึกษาที่ได้ผลชัดเจนได้เปรียบเทียบ enalapril กับยาลดความดันทั่วไป ในกลุ่มที่ได้ ACE inhibitors สามารถรักษาระดับอัลบูมินในปัสสาวะให้คงที่ได้ตลอดการศึกษา 5 ปี และค่าส่วนกลับของ creatinine ในเลือด (1/serum creatinine) ซึ่งบ่งถึง GFR ก็มีค่าคงที่ตลอดเช่นกัน<sup>(14)</sup> (การศึกษานี้ติดตามต่อจนถึง 8 ปี ยังให้ผลยืนยันเช่นเดียวกัน)

โดยสรุป ACE inhibitors มีบทบาทสำคัญตั้งแต่วัยต้นของ microalbuminuria ทั้งที่มีและไม่มี ความดันโลหิตสูง

## 3) ภาวะ overt proteinuria

### IDDM

ยาลดความดันโลหิตสามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ และชะลออัตราการลดของ GFR ในผู้ป่วยได้พบว่า ACE inhibitors สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่ายาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น การศึกษาที่สำคัญโดย Bjorck และคณะพบว่า ACE inhibitor สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (antiproteinuric effect) และชะลออัตราการลดลงของ GFR ได้<sup>(15)</sup> เมื่อเทียบกับยาลดความดันโลหิตอื่น ACE inhibitors ก็มีประสิทธิภาพในแง่ renoprotection มากกว่า

### NIDDM

มีการศึกษาติดตามในระยะสั้น (1.5 ปี) โดย Bakris และคณะในผู้ป่วย NIDDM ที่มีโปรตีนในปัสสาวะ (clinical proteinuria) พบว่า Lisinopril สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและชะลอการลดของ GFR ได้<sup>(16)</sup> อย่างไรก็ตามยังต้องการการศึกษาติดตามในระยะยาวต่อไป

## 4) ภาวะที่ไตทำงานลดลง (Advanced renal disease)

### IDDM

การศึกษาแบบ randomized, controlled study เทียบ Captopril กับยาหลอกในผู้ป่วย IDDM ที่มีโปรตีนในปัสสาวะและ creatinine ในเลือด 1-2.5 มก./ดล. พบว่าในระดับความดันโลหิตที่เท่ากัน Captopril สามารถชะลอการลดลงของ GFR และ combined end point (ได้แก่ อัตราการตาย, การฟอกเลือด และการเปลี่ยนไต) ได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า creatinine ในเลือดตั้งแต่ 1.5 มก./ดล. ถึง 2.5 มก./ดล.<sup>(17)</sup>

ง. ระยะเวลาในการเริ่มให้ยาลดความดันโลหิตเมื่อใดในผู้ป่วย IDDM

จากการศึกษาที่กล่าวมาแล้ว สนับสนุนการให้ยาลดความดันโลหิตตั้งแต่วัยที่เริ่มมี microalbuminuria โดยที่ไม่จำเป็นต้องมีความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามผู้ป่วยในระยะนี้ มักจะมีความ

ดันโลหิตสูงขึ้นร่วมด้วย แนะนำให้ ACE inhibitors ร่วมกับยาขับปัสสาวะขนาดต่ำๆ หรือให้ยา 3 ตัวประกอบด้วย ACE inhibitors ยาขับปัสสาวะและ  $\beta$  blocker ก่อนข้างมีประสิทธิภาพดี

ควรติดตามระดับโปแตสเซียมในเลือด และ creatinine ในเลือดเป็นระยะร่วมกับการควบคุมความดันโลหิตอย่างเข้มงวด โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่เริ่มมีไตลดการทำงานลง คนตั้งครerkหรือมีแผนว่าจะตั้งครerkจึงไม่ควรใช้ยาในกลุ่มนี้

### 2.3 Proteinuria กับ ACE inhibitors

โดยทั่วไปอาจใช้ proteinuria เป็นข้อบ่งชี้สำหรับการดำรงอยู่ของภาวะ glomerular hypertension และ hyperfiltration ดังนั้นการรักษาที่สามารถลด proteinuria จึงน่าจะมีประโยชน์ในโรคไตวายด้วยเช่นกัน

ผลจากการศึกษา MDRD trial ช่วยยืนยันความสำคัญของการลดโปรตีนในปัสสาวะ โดยพบว่า ใน 4 เดือนแรกของการรักษาด้วยยาลดความดันโลหิต ปริมาณโปรตีนที่ลดลงจะสัมพันธ์กับการลดความดันโลหิต และพบว่า การลดลงของโปรตีนในปัสสาวะทุกๆ 1 กรัม/วัน สามารถชะลออัตราการเสื่อมของ GFR (Glomerular filtration rate) ได้ 0.9-1.3 มล./นาที ต่อปี

การศึกษาผลของ angiotensin II ในระยะยาวพบว่า สามารถเพิ่มปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในหนูทดลองได้ ผลของการศึกษาเปรียบเทียบกับ Ca channel blocker (Verapamil) กับ ACE inhibitors (Enalapril) ช่วยยืนยันว่า ACE inhibitors สามารถลดโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่า และเกิด glomerulosclerosis น้อยกว่า Ca channel blocker ในหนูที่ผ่านการทำ subtotal nephrectomy

มีรายงานในคนซึ่งสนับสนุนผลในการลด proteinuria ของ ACE inhibitors ทั้งที่เป็นการศึกษาชนิดมีกลุ่มและไม่มีการควบคุม (controlled และ uncontrolled studies) มีการศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น nephrotic syndrome (ไม่รวมผู้ป่วยเบาหวาน) 46 ราย

โดยได้รับ ACE inhibitors พบว่าภายหลังการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 2 ปี กลุ่มที่มีโปรตีนในปัสสาวะลดลงมากกว่าร้อยละ 45 จะมีระดับ creatinine ในเลือดค่อนข้างคงที่เทียบกับกลุ่มที่โปรตีนในปัสสาวะไม่ลดลง จะมีระดับ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้นจากค่าเฉลี่ย 1.8 มก./ดล. เป็น 3.4 มก./ดล. อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้ส่วนใหญ่เป็น membranous type หรือ primary FSGS ซึ่งอาจเป็นบทบาทของพยาธิสภาพของโรคเองก็ได้

### 2.4 Renal artery stenosis<sup>(18, 19)</sup>

การตอบสนองทาง hemodynamics ของโรคหลอดเลือดแดงของไตตีบ (renal artery stenosis) ต่อ ACE inhibitors เป็นผลจากการยับยั้งการสร้าง angiotensin II อาจมีผลให้ GFR ลดลง (ผลจากการขยายตัวของหลอดเลือด efferent ทำให้แรงดันภายในโกลเมอรูลัสลดลง) นอกจากนี้การให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วยจะยิ่งทำให้ผลของ ACE inhibitors ชัดเจนมากขึ้น (จากภาวะ volume-depletion กระตุ้นระดับ angiotensin II เป็นผลทำให้ GFR ขึ้นกับระดับ angiotensin II)

ผลรวมจากการให้ ACE inhibitors ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงของไตตีบทั้ง 2 ข้าง (bilateral renal artery stenosis) มีผลให้ประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยมี GFR ลดลง เช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพในหลอดเลือดของไต (intrarenal vascular disease) เช่น hypertensive nephrosclerosis หรือ systemic vasculitis ก็จะมีค่า creatinine ในเลือดสูงขึ้นภายหลังจากได้ยา ACE inhibitors มีการประมาณว่าในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง ซึ่งมีค่า creatinine ในเลือดสูงซึ่งหลังจากได้รับ ACE inhibitors นั้น มากกว่าร้อยละ 50 มีโรคหลอดเลือดแดงของไตตีบ ส่วนที่เหลือนั้นมีภาวะ nephrosclerosis

ส่วนใหญ่ ACE inhibitors มักจะลด GFR ภายใน 2-3 วัน หลังจากให้ยา เนื่องจากผลในการลดระดับ angiotensin II นั้นค่อนข้างรวดเร็ว ดังนั้นจึงควรเจาะเลือดเพื่อตรวจ creatinine ในเลือด ภายใน 3-5 วัน หลังจากได้ยานี้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ทราบว่ามีหลอดเลือด

เลือดแดงของไตตีบหรือมีโอกาเสี่ยงต่อภาวะนี้ (เช่น ความดันโลหิตสูงร่วมกับ atherosclerotic disease) ส่วนใหญ่ค่า creatinine ในเลือดมักจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (ประมาณ 0.5-1 มก./ดล.) และสามารถลดลงมาเท่าเดิมได้หลังจากหยุดยาขับปัสสาวะ มีประมาณน้อยกว่าร้อยละ 5-10 ที่ค่า GFR ลดลงอย่างมาก ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องเปลี่ยนไปใช้ยากกลุ่มอื่นที่ไม่เปลี่ยนแปลง autoregulation (เช่น Ca channel blocker) หรือรักษาโดยการทำให้ angioplasty หรือผ่าตัดหลอดเลือด

ก. หลอดเลือดแดงของไตตีบ 1 ข้าง (Unilateral renal artery stenosis)<sup>(18)</sup>

มีทางเลือกของการรักษาอยู่ 3 วิธี ได้แก่ การใช้ยาลดความดันโลหิต, percutaneous angioplasty และการผ่าตัด ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะบทบาทของ ACE inhibitors

ACE inhibitors สามารถทำให้การควบคุมความดันโลหิตง่ายขึ้น โดยเฉพาะถ้าให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide จะสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามไม่สามารถยับยั้งการตีบของหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้นและการสูญเสียการทำงานของไตจากการขาดเลือด (ischemic nephropathy)

แม้ว่าจะควบคุมความดันโลหิตได้ดี แต่ประมาณร้อยละ 45-60 ของผู้ป่วย ก็ยังคงมีการตีบของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ โดยพบว่าในกลุ่มที่มีการตีบของหลอดเลือดมากกว่าร้อยละ 75 ของพื้นที่ เมื่อติดตามไปจะเกิดการตีบตันของหลอดเลือดทั้งหมด (Total occlusion) ได้ถึงร้อยละ 40 ของผู้ป่วย ซึ่งทำให้ขนาดของไตเล็กลง และค่า creatinine ในเลือดจะเริ่มสูงขึ้น

การศึกษาในคนพบว่า แม้ว่าค่า GFR จะลดลงในไตข้างเดียว แต่ผลรวมของ GFR จะไม่ลดลง เนื่องจากไตด้านตรงข้ามมี GFR เพิ่มขึ้น (ภายหลังจากแก้ไขภาวะหลอดเลือดหดตัวจาก angiotensin II) มีบางคนเท่านั้นที่จะมีค่า creatinine ในเลือดสูงขึ้นเล็กน้อย ซึ่งอาจจะอธิบายจากพยาธิสภาพของหลอดเลือดภายในไต

ด้านตรงข้าม (intrarenal vascular disease) เนื่องจากความดันโลหิตสูงมานาน อย่างไรก็ตามในกลุ่มที่ให้ยาลดความดันโลหิตอื่นๆ (เช่น nitroprusside และ nifedipine) จะพบ GFR ลดลงน้อยมาก เนื่องจากยาเหล่านี้ไม่เปลี่ยนแปลงเฉพาะหลอดเลือด efferent

ข้อที่ต้องพิจารณาเพิ่มเติมได้แก่ ผลระยะยาวของการรักษาต่อไตข้างที่มีพยาธิสภาพในสัตว์ทดลองพบว่า ภาวะขาดเลือดเรื้อรังจะทำให้เกิด tubular atrophy, interstitial fibrosis และ glomerulosclerosis มีการศึกษาเปรียบเทียบ ACE inhibitors, Ca channel blocker และกลุ่มควบคุมในหนูที่มีหลอดเลือดแดงของไตตีบ 1 ข้าง พบว่ากลุ่มที่ได้ยาทั้ง 2 ชนิดมีขนาดของไตและพื้นที่ผิวของ cortex ลดลง รวมทั้งมีพยาธิสภาพใน tubulointerstitium ในไตข้างที่มีหลอดเลือดตีบ ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยาการรักษา แต่อย่างไรก็ตาม ACE inhibitors สามารถป้องกันการเปลี่ยนแปลงของไตด้านตรงข้ามจากภาวะความดันโลหิตสูงได้ ซึ่งพบว่ามี glomerulosclerosis และโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่ากลุ่มควบคุม<sup>(20)</sup>

ข. หลอดเลือดแดงของไตตีบ 2 ข้าง (Bilateral renal artery stenosis)<sup>(19)</sup>

ภาวะที่ไตขาดเลือดทั้ง 2 ข้าง (Bilateral renal ischemia) กระตุ้นระบบ renin-angiotensin aldosterone และมีน้ำและโซเดียมเกิน ส่งผลให้มีความดันโลหิตสูง ดังนั้นการให้ ACE inhibitors ร่วมกับยาขับปัสสาวะจึงสามารถควบคุมความดันโลหิตได้มากกว่ายาชนิดอื่น

อย่างไรก็ตามข้อจำกัดของการใช้ยาในการรักษาคือ ไม่สามารถรักษา renal function ให้คงที่ รวมทั้งไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ atherosclerosis ได้ นอกจากนั้นการลดความดันโลหิตเป็นระยะเวลานาน จะส่งผลให้เกิด ischemic atrophy ของไตในที่สุด

## 2.5 Scleroderma renal crisis<sup>(21)</sup>

ลักษณะเฉพาะที่สำคัญของผู้ป่วย ได้แก่

- ภาวะไตวายเฉียบพลัน

- มักร่วมกับความดันโลหิตสูงก่อนข้างรุนแรง เนื่องจากระบบ renin angiotensin ถูกกระตุ้น
  - microangiopathic hemolytic anemia
- ซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษาจะนำไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังภายใน 1-2 เดือน

ACE inhibitors เป็นยาจำเพาะ (drug of choice) ในการรักษาภาวะนี้ ซึ่งสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ร้อยละ 90 ของผู้ป่วย โดยแก้ไขภาวะหลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) จาก angiotensin II ในผู้ป่วยบางรายอาการทางผิวหนัง (scleroderma skin change) และภาวะ Raynaud's phenomenon ก็ดีขึ้นด้วย ยังไม่ทราบกลไกที่ชัดเจน เชื่อว่าอาจเป็นผลจากการลดแรงต้านทานของหลอดเลือด microvascular ทำให้การไหลเวียนของเลือดดีขึ้น

รายงานที่ใช้ ACE inhibitors ในการรักษา scleroderma renal crisis นั้นใช้ captopril เท่านั้น ยังไม่ทราบว่าจะใช้ ACE inhibitors ชนิดอื่นได้หรือไม่ เนื่องจาก captopril มีส่วนประกอบของ sulfhydryl group เหมือนกับ penicillamine ซึ่งอาจจะเป็นโครงสร้างที่ออกฤทธิ์ในการรักษาภาวะนี้

เมื่อเปรียบเทียบกับยาลดความดันโลหิตอื่นๆ พบว่า ACE inhibitors นั้นนอกจากควบคุมความดันโลหิตได้ดีกว่าแล้ว ยังสามารถรักษา renal function และเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตอีกด้วย ในตัวอย่างการศึกษาชนิด prospective เปรียบเทียบ ACE inhibitors กับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น<sup>(22)</sup> พบว่า

- 1) ที่เวลา 6 เดือนหลังการรักษา กลุ่ม ACE inhibitors มีอัตราการอยู่รอดโดยไม่ต้องทำ chronic dialysis ร้อยละ 56 (เทียบกับร้อยละ 8)
- 2) มีโอกาสที่ renal function กลับคืนมาดีขึ้นจนสามารถหยุด dialysis ได้ ในกลุ่มที่มีไตวายในระยะแรกร้อยละ 55 เทียบกับร้อยละ 0 โดยฟื้นตัวภายใน 3-15 เดือนหลังการรักษา
- 3) อัตราการรอดชีวิตที่ระยะ 1 ปีสูงขึ้นชัดเจนร้อยละ

76 เทียบกับร้อยละ 15

4) ผลจากการศึกษาเบื้องต้น (preliminary study) พบว่า ACE inhibitors ได้ประโยชน์ในผู้ป่วย renal crisis ที่มีความดันโลหิตปกติด้วย<sup>(23)</sup>

อย่างไรก็ตามประมาณเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ยังคงดำเนินไปสู่ไตวายเรื้อรัง ซึ่งยังไม่สามารถทำนายผู้ป่วยในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษานี้ได้

ในผู้ป่วย scleroderma renal disease นี้จะเหมือนกับมีภาวะ Bilateral intrarenal artery stenosis ดังนั้นการให้ ACE inhibitor อาจมีผลให้ค่า creatinine ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น จึงควรติดตามค่า creatinine ในเลือดของผู้ป่วยในระยะแรกที่เริ่มให้การรักษาด้วย

### 3. ภาวะไตวายจาก ACE inhibitors<sup>(2)</sup>

มักจะพบกลุ่มอาการ "functional acute renal failure" จากการให้ยา ACE inhibitors ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดแดงของไตตีบ (Renal artery stenosis) เช่น หลอดเลือดแดงของไตตีบทั้ง 2 ข้าง หรือหลอดเลือดแดงของไตตีบในผู้ป่วยที่มีไตเพียงหนึ่งข้าง (single kidney) ส่วนใหญ่มักจะหายได้หลังจากหยุดยา เนื่องจากเชื่อว่า ACE inhibitors ไปลด post-glomerular efferent arteriolar tone ส่งผลให้ GFR ลดลง แต่มีบางรายงานพบว่า ACE inhibitors ทำให้เกิดไตวายซึ่งไม่หายหลังจากหยุดยา เนื่องจากมี renal artery thrombosis ไปแล้ว

#### 3.1 อุบัติการณ์

ไม่ทราบตัวเลขชัดเจนในผู้ป่วยที่เกิดไตวายหลังจากได้รับ ACE inhibitor บ้างจึงสำคัญได้แก่ สมดุลย์ของเกลือโซเดียมในร่างกาย, การตีบของหลอดเลือดแดงของไต (renal artery) และโรคร่วมอื่นๆ

ในผู้ป่วยที่เป็น renovascular disease มักจะมีแรงดันเลือดที่เลี้ยงไต (renal perfusion pressure) และปริมาณเลือดไปเลี้ยงไต (renal plasma flow) ลดลง GFR ในผู้ป่วยจึงขึ้นกับผลของ angiotensin II ต่อ

หลอดเลือด efferent การให้ ACE inhibition จึงไม่มีอุบัติการณ์ของไตวายในผู้ป่วย renovascular disease ผลลด GFR อย่างชัดเจน มีหลายการศึกษาที่รายงาน (ตารางที่ 7)

ตารางที่ 7. อุบัติการณ์ของผลข้างเคียงต่อไตระหว่างการให้ ACE inhibitors<sup>(2)</sup>

Author	(N)	% Incidence	Comment
Speirs (1988)	913	8.2%	Post marketing surveillance: Subset of 15,169 patients treated with enalapril Defined as 50% increase above baseline in elderly patients who later died
		1.1%	Adverse renal effects related to patients death (0.06% of total patients treated)
			<i>Renal Artery Stenosis</i>
Tillman (1984)	20	5%	Single patient with major increase in creatinine with bilateral renal artery disease
Jackson (1984)	32	18.7%	0/11 with unilateral disease; 3/8 (38%) in solitary kidney with renal artery disease: all reversed within 7 days
Franklin (1985)	49	20%	Defined as increase > 0.3 mg/dL; mean increase from 1.56 to 2.57 mg/dL; rarely limiting therapy
			<i>Congestive Heart Failure Trials</i>
CONSENSUS II	6,090	2.4%	Trial in acute MI: Defined as increase in creatinine >0.5 mg/dL; withdrawal: 0.5%
SOLVD	1,285	10.7%	Defined as increase 88 (mol (1.0 mg/dL) (placebo group: 7.7%)
		0.1%	Rose >2.0 mg/dL: creatinine 1.2 at start Low EF: 32% of patients with ACE discontinued therapy as compared with 41% of placebo

คำย่อ: CONSENSUS II = The cooperative new scandinavian enalapril survival study II

SOLVD = Study Of Left Ventricular Dysfunction

ในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือด coronary ตีบตันหรือภาวะหัวใจวาย มักจะมี atherosclerosis ของหลอดเลือดอื่น รวมทั้งหลอดเลือดแดงของไต นอกจากนั้นผู้ป่วยมักจะถูกจำกัดเกลือและได้รับยาขับปัสสาวะร่วมด้วย ซึ่งภาวะเหล่านี้เป็นปัจจัยกระตุ้นให้ GFR ลดลงหลังจากได้

ACE inhibitor ในปัจจุบัน ACE inhibitor ถูกนำมาใช้รักษาภาวะหัวใจวายมากขึ้น ดังนั้นจำนวนผู้ป่วยที่เกิดไตวายจากยาควรจะสูงขึ้น แต่เนื่องจากการคัดเลือกผู้ป่วยอย่างระมัดระวังอุบัติการณ์ของไตวายในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงไม่สูงมากนัก (ตารางที่ 7)

การศึกษาโดยการสำรวจ post-marketing survey ในประเทศอังกฤษในจำนวนผู้ใช้ยา 15,169 ราย ที่ได้ enalapril มี 1,098 คน ตายหลังจากใช้ยานี้ไป 3 ปี ได้ศึกษาผู้ป่วยที่ตายจำนวน 913 คน พบว่าผลข้างเคียงที่ทำให้ค่า creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 50 มีถึงร้อยละ 8.2 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ และมีร้อยละ 1.1 ที่ enalapril เป็นสาเหตุการตาย ในจำนวนนี้มักมีการใช้ potassium-sparing diuretics ร่วมด้วย

**3.2 พยาธิสรีรวิทยา และอาการ**

บทบาทของ renin-angiotensin system ต่อการควบคุม GFR ถูกอธิบายโดย Hall และคณะ ซึ่งศึกษาในสุนัข พบว่า renal blood flow และ GFR จะถูกรักษาให้อยู่ในระดับคงที่ แม้ว่าความดันโลหิตจะเปลี่ยนแปลง เรียกว่า “autoregulation” โดยทั่วไปความดันโลหิตต่ำสุดได้ถึง 70 มม.ปรอท

Angiotensin II มีบทบาทสำคัญในภาวะที่ perfusion pressure ต่ำ เช่น ขาดเกลือโซเดียม หลอดเลือดแดงของไตตีบตัน โดย angiotensin II ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือด efferent ให้หดตัว มีผลให้เพิ่ม post-glomerular resistance รักษาระดับแรงดันใน glomerulus (intraglomerular pressure) และ GFR การยับยั้ง angiotensin II ภายใต้ภาวะที่ perfusion pressure ต่ำ มีผลดังนี้คือ 1) ลดความดันโลหิต (systemic arterial

pressure) มีผลลด perfusion pressure ที่ไต 2) GFR ลดลง เนื่องจาก efferent arterioles ขยายตัว

การให้ ACE inhibitor นอกเหนือจากทำให้ไตวายในภาวะ renovascular disease ดังกล่าวแล้ว ยังทำให้เกิดไตวายในภาวะของหลอดเลือด preglomerular ผิดปกติ ได้แก่ nephrosclerosis atheroemboli, vasculitis และ glomerulonephritis

GFR อาจลดลงได้ทันทีหลังได้ ACE inhibitor ปริมาณบัสสภาวะออกน้อยภายในเวลาเป็นนาทีหลังได้ยา แต่ค่า creatinine ในเลือดจะเพิ่มสูงขึ้นหลังจากได้ยาไปแล้วหลายวัน โดยภาวะไตวายจาก ACE inhibitor มักจะพบในผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่องอยู่แล้ว ร่วมกับมีภาวะ renin สูง เช่น การจำกัดเกลือในอาหาร, การได้รับยาขับบัสสภาวะ และขยายหลอดเลือด (vasodilator)

โดยทั่วไปหลังจากหยุดยา ACE inhibitor ภาวะไตวายจะหายกลับเป็นปกติ ไม่พบพยาธิสภาพในไต ACE inhibitor มักทำให้ GFR ลดลง ในขณะที่ renal blood flow เปลี่ยนแปลงไม่มากนัก (ตารางที่ 8) แต่ถ้ามีโรคของหลอดเลือด renal artery ตีบอย่างมาก ทั้ง renal blood flow และ GFR จะลดลงทั้งคู่ และอาจนำไปสู่ภาวะหลอดเลือดอุดตัน (thrombosis) และเกิดไตวายเรื้อรังได้

**ตารางที่ 8.** สรุปการเปลี่ยนแปลงของ renal hemodynamics และ GFR ในระหว่างการให้ ACE inhibitors แม้ว่า filtration fraction จะลดลงเนื่องจากการขยายตัวของหลอดเลือด afferent แต่ผลทางคลินิกจะรุนแรงเฉพาะในกรณีที่มีหลอดเลือด preglomerular ตีบอย่างมากเท่านั้น

	Normal	Renal Artery Stenosis	
		Moderate	Severe
RBF	± ↑	± →	↓
GFR	→	↓	↓↓
FF	↓	↓	↓
	Reduced Pgc	Functional fall in GFR	Hypoperfusion, Thrombosis

คำย่อ: Pgc = intraglomerular pressure



### 3.3 แนวทางในการป้องกันภาวะไตวายจากการ ได้ ACE inhibitors

1. ระวังในกรณีที่เสี่ยงต่อไตวาย
  - 1.1 กลุ่มที่มีหลอดเลือดอุดตัน (atherosclerosis) โดยเฉพาะหลอดเลือดแดงของไตตีบตัน
  - 1.2 กลุ่มที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เช่น ภาวะที่ไตทำงานข้างเดียว (solitary functioning kidney)
  - 1.3 ภาวะที่ระบบ renin angiotensin ถูกกระตุ้น  
ได้รับเกลือโซเดียมน้อย  
ได้รับยาขับปัสสาวะ  
สูญเสียน้ำ เช่น อาเจียน, ท้องเสีย  
ได้ยาขยายหลอดเลือด (vasodilators)
  - 1.4 ได้ยาที่มีผลต่อการทำงานของไต เช่น NSAIDs
2. ฝ้าระวังผลของ ACE inhibitors
  - 2.1 ตรวจหาระดับ creatinine ในเลือด ในสัปดาห์แรก โดยเฉพาะในกลุ่มเสี่ยง
  - 2.2 ตรวจระดับ potassium ในเลือด ควรหยุดยา potassium-sparing และเกลือ potassium
3. ควบคุมสมดุลของน้ำและเกลือโซเดียม
  - 3.1 หยุดยาขับปัสสาวะชั่วคราว
  - 3.2 ปรับขนาดยาขับปัสสาวะและ ACE inhibitors ให้เหมาะสม
  - 3.3 ให้ได้รับเกลือและน้ำอย่างเพียงพอ ก่อนให้ ACE inhibitors

### อ้างอิง

1. Brunner HR. ACE inhibitors in renal disease. *Kidney Int* 1992 Aug; 42 (2): 463-79
2. Textor SC. Renal failure related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Semin Nephrol* 1997 Jan; 17 (1): 67-76
3. Opie LH. ACE inhibitors, vascular structure, and arterial disease in hypertension. In: Opie LH, eds. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors: Scientific Basis for Clinical Use*. New York: Wiley-Interscience, 1994: 238-67.
4. Fluck RJ, Raine AEG. ACE inhibitors in non-diabetic renal disease. *Br Heart J* 1994 Sep; 72 (3 Suppl): 46-51
5. de Jong PE, Anderson S, de Zeeuw D. Glomerular preload and afterload reduction as a tool to lower urinary protein leakage: will such treatment also help to improve renal function outcome (editorial). *J Am Soc Nephrol* 1993 Jan; 3(7): 1333-41
6. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Nusek JW, Striker G. The effect of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994 Mar 31; 330 (13): 877-84
7. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E. Effect of angiotensin converting enzyme inhibitors benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 1996 Apr 11; 334 (15): 939-45
8. Zucchelli P, Zuccala A, Borghi M, Fusaroli M, Sasdelli M, Stallone C, Sanna G, Gaggi R.

- Long-term comparison between captopril and nifedipine in the progression of renal insufficiency. *Kidney Int* 1992 Aug; 42 (2): 452-8
9. สมชาย เอี่ยมอ่อง, ธนันดา ตระการวณิช, วิชัย นัยรักษ์เสวี. Renin-angiotensin aldosterone system. ใน: วิจิตร บุญพรคนาวิก, สมชาย เอี่ยมอ่อง, บรรณาธิการ. ตำราโรคไต. กรุงเทพฯ: กรุงเทพฯเวชสาร, 239: 1104-25
  10. Rose BD. Mechanism of glomerular hyperfiltration in diabetes mellitus in Up to date 1997 CD format Vol. 5, No. 2. Harvard University, 1997.
  11. Pederson MM, Christiansen JS, Mogensen CE. Reduction of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric IDDM patients by 6 months of aldose reductase inhibition. *Diabetes* 1991 May; 40 (5): 257-31
  12. Melchior WR, Bindlish V, Jaber LA. Angiotensin converting enzyme inhibitors in diabetic nephropathy. *Ann Pharmacother* 1993 Mar; 27 (3): 344-50
  13. Mogensen CE. Renoprotective role of ACE inhibitors in diabetic nephropathy. *Br Heart J* 1994 Sep; 72 ( 3 Suppl): 38-45
  14. Chan JCN, Cockram CS, Nicholls MG, Cheung CK, Swaminathan R. Comparison of enalapril and nifedipine in treating non-insulin dependent diabetes associated with hypertension: one year analysis. *BMJ* 1992 Oct 24; 305 (6860): 981-5
  15. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetes patients. *Ann Intern Med* 1993 Apr 15; 118 (8): 577-81
  16. Björck S, Mulec H, Johnsen SA, Norden G, Aurell M. Renal protective effects of enalapril in diabetic nephropathy. *BMJ* 1992 Feb 8; 304 (6823): 339-43
  17. Bakris GL. Hypertension in diabetic patients. An overview of interventional studies to preserve renal function. *Am J Hypertens* 1993 Apr; 6 (4): 140S-147 S
  18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rhode RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 Nov 11; 329 (20): 1456-62
  19. Kaplan NM, Rose BD. Treatment of unilateral renal artery stenosis in Up to date in medicine. 1997 CD format Vol. 5, No. 2. Harvard University, 1997.
  20. Kaplan NM, Rose BD. Treatment of bilateral renal artery stenosis Up to date in medicine. 1997 CD format Vol. 5, No. 2. Harvard University, 1997.
  21. Veniant M, Heudes D, Clozel JP, Breneval P, Menard J. Calcium blockade versus ACE inhibitors in clipped and unclipped kidneys of 2K-1C rats. *Kidney Int* 1994 Aug; 46 (2): 421-29
  22. Black CM, Rose BD. Scleroderma renal disease in Up to date in medicine. 1997 CD format Vol. 5, No. 2. Harvard University, 1997.
  23. Steen VD, Conte C, Medsger TA Jr. Case-control of corticosteroid use prior to scleroderma renal crisis (abstract). *Arthritis Rheum* 1994; 37 (Suppl): S 360.