



สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย  
การประชุมวิชาการกลางปี  
ครั้งที่ 9

**Diversity in Hypertension**

วันศุกร์ที่ 5 สิงหาคม 2554

ณ ห้อง Ballroom B-C ชั้น 23

โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์ กรุงเทพฯ

## สารจากประธานวิชาการสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย

การประชุมวิชาการกลางปี ในวันที่ 5 สิงหาคม 2554 นี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อให้สมาชิกของสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยและผู้สนใจได้รับความรู้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูง เพื่อจะสามารถนำไปใช้ในการดูแลรักษาผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยในปีนี้มี Theme ของงานคือ “Diversity in Hypertension” หมายถึงความหลากหลายของความดันโลหิตสูง ซึ่งมีความหลากหลายอยู่หลายเรื่อง อาทิเช่น พยาธิกำเนิด การวินิจฉัย และการรักษา อย่างไรก็ตาม คณะกรรมการวิชาการสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยมองเห็นว่าการใช้ยาลดความดันโลหิตมีความหลากหลายอยู่มากในแง่ของการเลือกใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดต่างๆ

เนื้อหาของการประชุมจึงประกอบด้วยการบรรยายในเรื่องของยาลดความดันโลหิตสูงชนิดต่างๆ ว่ายาลดความดันโลหิตกลุ่มเดียวกันจะมีความแตกต่างกันหรือไม่ ไม่ว่าจะเป็นยาในกลุ่ม Calcium channel blockers, beta-blockers, diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin receptor blockers และมีการบรรยายถึงการใช้ยาร่วมกันระหว่าง angiotensin converting enzyme inhibitors หรือ angiotensin receptor blockers ว่าจะมีที่ใช้อยู่หรือไม่ รวมถึงการบรรยายเรื่องยาตัวใหม่คือ direct renin inhibitor ว่าจะมีที่ใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูงอย่างไร นอกจากนี้ใน Breakfast และ luncheon symposium ยังประกอบด้วยข้อมูลที่น่าสนใจในเรื่องของการใช้ยาลดความดันโลหิตด้วย

สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย ขอขอบคุณบริษัทผลิตภัณฑ์ที่ให้การสนับสนุนในการออกบูธและการจัดการบรรยาย breakfast และ luncheon lecture ขอขอบคุณวิทยากรทุกท่านที่สละเวลาในการบรรยายในการประชุมวิชาการกลางปีในครั้งนี้ และขอขอบคุณสมาชิกสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทยที่ให้ความสนใจเข้าร่วมการประชุมวิชาการกลางปีในครั้งนี้

น.อ.นพ.อนุตตร จิตตินันทน์

ประธานวิชาการสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย

**สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย**  
**กำหนดการประชุมวิชาการกลางปี ครั้งที่ 9**

07.00 - 07.30 น.	ลงทะเบียน	
07.30 - 08.30 น.	Breakfast Symposium สหับสนุนโดยบริษัท ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด Blood Pressure Achieving Using Single Pill, Cost Effective & Good Compliance	ผศ.นพ.ภากร จันทนหมัญฐะ รศ.นพ.พีระ บูรณะกิจเจริญ (Moderator)
09.00 - 09.10 น.	เปิดการประชุม	ศ.นพ.ศุภชัย ไชยธีระพันธ์
09.10 - 09.40 น.	Diversity of Calcium Channel Blockers in Hypertension: Are all CCBs the same?	รศ.นพ.พีระ บูรณะกิจเจริญ
09.40 - 10.10 น.	Diversity of Beta-Blockers in Hypertension: Are all beta-blockers the same?	รศ.นพ.ถาวร สุทธิไชยากุล
10.10 - 11.00 น.	Coffee break	
11.00 - 11.30 น.	Diversity of Diuretics in Hypertension: Are all diuretics the same?	น.อ.อนุตตร จิตตินันทน์ พ.อ.หญิง หญิงน้อย อุบลเดช ประชาธิรักษ์ (Moderator)
11.30 - 13.30 น.	Luncheon lecture (สหับสนุนโดย บริษัท โนวารตี้ส (ประเทศไทย) จำกัด The Power of RAAS Blockade in Hypertension Management	ผศ.นพ.ระพีพล กุญชร ณ อยุธยา น.อ.อนุตตร จิตตินันทน์ (Moderator)
13.30-15.00 น.	Diversity of Renin Angiotensin Aldosterone System Blockade in Hypertension:	
	ACEI and ARB: Class versus Individual effects?	ศ.พญ.ทรงขวัญ ศิลารักษ์
	ACEI/ARB combinations: Should we use them or not?	นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข
	Where is the place of DRI in Hypertension?	รศ.นพ.สรณ บุญใบชัยพฤกษ์ พญ.วิไล พวีไล (Moderator)
15.00 น.	ปิดการประชุม	ศ.นพ.ศุภชัย ไชยธีระพันธ์
	Coffee break หลังปิดประชุม	

**Diversity of Calcium Channel Blockers in Hypertension: Are All CCBs The Same ?**

Peera Buranakitjaroen, M.D., D.Phil.\*

\*Division of Hypertension, Department of Medicine, Siriraj Hospital.

Calcium channel blockers (CCB) is one of the most potent antihypertensive drug. There are 2 types, long lasting type (L type) and transient type (T type). At this moment, only L type CCBs are available for clinical use. According to World Health Organization classification, only class A CCBs which exert antihypertensive effect consist of 3 types i.e. type 1 phenylalkylamine e.g. verapamil, type 2 benzothiazepine e.g. diltiazem and type 3 dihydropyridine (DHP) e.g. nifedipine, felodipine, amlodipine etc.

Each type of CCB has totally different molecular structure and act at different sites at the calcium channel on the cell membrane of smooth muscle cells to inhibit influx of  $Ca^{++}$  i.e. prevent vascular constriction. Non-DHP CCBs (verapamil and diltiazem) are less vasoselective but exert cardiac nodal inhibition to slow heart rate, while DHP-CCBs are more vasoselective with minimal effect on the heart. CCB had been shown to be as effective as angiotension converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker in left ventricular hypertrophy regression. CCB had been shown to prevent stroke better, but caused more heart failure than conventional antihypertensive drugs (diuretic+ beta-blocker).

There are several DHP-CCBs available for clinical use. They have different pharmacokinetic, trough to peak ratio and only some of them have beneficial effect on renal microcirculation. Non-DHP CCB e.g. diltiazem was shown to have antiproteinuric effect. On the contrary verapamil was not able to prevent microalbuminuria in type II diabetic patients in BENEDICT (BERgamo NEphrologic Diabetes Complication Trial). Only certain types of DHP-CCBs e.g. efonidipine, manidipine and lercanidipine have antiproteinuric effect by dilating efferent arteriole.

Meta-analyses showed that short-acting nifedipine caused more cardiovascular events than control group, while long-acting ones did not. Nifedipine GITS was safe to use in stable angina patients (ACTION-A Coronary disease Trial Investigation Outcome with Nifedipine GITS). Long acting CCBs were shown to decrease CV events in high CV risk patients when compared with placebo e.g. nitrendipine in SYST-EUR (Systolic hypertension-Europe) and amlodipine in PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial) etc. DHP-CCB either alone or combination with other antihypertensive drug exhibited better CV prevention than other drug classes e.g. amlodipine vs lisinopril in ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial), amlodipine±perindopril vs atenolol±bendroflumethiazide in ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm) and benazepril+ amlodipine vs hydrochlorothiazide+benazepril in ACCOMPLISH trial (Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial) etc.

## Diversity of Beta-Blockers in Hypertension: Are all beta-blockers the same?

รศ. นพ. ถาวร สุทธิไชยากุล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Beta-adrenergic antagonists หรือ Beta blockers หรือ  $\beta$ -blockers ได้รับการค้นพบในปี ค.ศ. 1958 โดย beta blocker ตัวแรกคือ dichloroisoproterenol และ Sir James W. Black พบว่าสามารถใช้ประโยชน์ในทางคลินิกในปี ค.ศ. 1962 ยากลุ่มที่มีข้อบ่งชี้หลายประการ เช่นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias), ช่วยปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจหลังกล้ามเนื้อหัวใจตาย และ ความดันโลหิตสูง

เนื่องจากยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ในการลดผลของ epinephrine หรือ adrenaline ดังนั้นจึงมีข้อบ่งชี้ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (angina pectoris) ในระยะแรก

เนื่องจาก beta blockers block ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ catecholamines (epinephrine หรือ adrenaline) และ norepinephrine หรือ noradrenaline โดยผ่านทาง  $\beta$ -adrenergic receptors ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาทีติก (sympathetic nervous system)

Beta receptor มีหลายชนิด เช่น  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  and  $\beta_3$  receptors โดย  $\beta_1$ -adrenergic receptors พบที่หัวใจและไต  $\beta_2$ -adrenergic receptors พบในปอด ทางเดินอาหาร ตับ มดลูกกล้ามเนื้อที่หลอดเลือดและกล้ามเนื้อลายทั่วร่างกาย  $\beta_3$ -adrenergic receptors พบที่เซลล์ไขมัน

beta-blocker ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง beta-receptor แต่ยากลุ่มนี้บางชนิดสามารถกระตุ้น receptor ได้ ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น partial agonist หรือ intrinsic sympathomimetic บ้าง แต่ความสามารถไม่เท่ากับยาที่เป็น full agonist นอกจากนี้มี ความแตกต่างกันในการจับกับ beta-receptor ต่างกัน เช่น บางชนิดยับยั้งเฉพาะเจาะจงต่อ beta1 receptor นอกจากนั้นยังมีความแตกต่างด้านอื่น เช่น ทางเภสัชจลนศาสตร์ และ membrane stabilizing effect ตัวอย่างยากลุ่มนี้ได้แก่ propranolol, metoprolol, nadolol ฯลฯ

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

**ระบบไหลเวียนโลหิตและหัวใจ** การใช้ beta-blocker ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงจะสามารถลดความดันโลหิตได้เมื่อใช้ติดต่อกัน ฤทธิ์นี้เกิดจากการออกฤทธิ์ของยาต่อระบบต่างๆ หลายระบบ เช่น ต่อหัวใจและหลอดเลือด มีผลต่อระบบ renin-angiotensin โดยยับยั้งการหลั่ง rennin และอาจมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางได้บ้างถ้ายานั้นสามารถผ่านเข้าสู่สมองได้ และ beta-blocker มีฤทธิ์ต่อหัวใจ ทำให้หัวใจเต้นช้าและบีบตัวได้น้อยลง

**ระบบทางเดินหายใจ** การยับยั้ง beta2 receptor ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม ทำให้หลอดลมตีบลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เป็นโรคหอบหืด จะทำให้อาการเป็นมากขึ้น

**ตา** beta-blocker หลายชนิดสามารถลดความดันในลูกตาได้ในสภาวะที่เป็นต้อหิน โดยลดการสร้าง aqueous humor

**ระบบต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม** beta-blocker สามารถยับยั้งกระบวนการ lipolysis และ glycogenolysis ดังนั้นการใช้นี้ทำให้การพินจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำช้าลง จึงควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้อินซูลินหรือที่มี glucagon reserve น้อย หรือในผู้ป่วยที่ตัดตับอ่อนออก

พบว่าคนที่ใช้ beta-blocker มีระดับไตรกลีเซอไรด์ หรือ VLDL เพิ่มขึ้น และระดับ HDL-cholesterol ลดลง แม้ว่าไม่มีผลต่อระดับ LDL cholesterol แต่ก็พบว่าทำให้อัตราส่วนของ HDL ต่อ LDL-cholesterol

ลดลงซึ่งอาจเพิ่มโอกาสเสี่ยงของโรคของหลอดเลือดหัวใจได้เช่นกัน

### **เภสัชจลนศาสตร์**

ยาในกลุ่มนี้ถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้รับประทาน ระดับสูงสุดจะเกิดขึ้น 1-3 ชั่วโมง หลังรับประทานยา Propranolol เกิด first pass metabolism ได้จึงมีค่า bioavailability ค่อนข้างต่ำ แต่จะมากขึ้นถ้าเพิ่มขนาดยา ซึ่งแสดงว่าอาจเกิดกระบวนการอิมตัวของ hepatic extraction

Propranolol สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้ ค่าครึ่งชีวิตของยาในกลุ่มนี้อยู่ระหว่าง 2-5 ชั่วโมง ส่วนใหญ่ propranolol และ metoprolol ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและมีส่วนน้อยที่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง

Pindolol และ atenolol ถูกเปลี่ยนแปลงไม่มากนัก

nadolol ถูกขับออกทางปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนรูปและมีค่าครึ่งชีวิตยาวที่สุด

### **ประโยชน์**

**1. การใช้ในโรคหัวใจและหลอดเลือด** ยาในกลุ่มนี้ใช้มากในการรักษาความดันโลหิตสูง และ angina pectoris นอกจากนี้ยังใช้สำหรับรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ เช่น supraventricular หรือ ventricular arrhythmias ใช้ในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) และป้องกันการเกิดซ้ำ ซึ่งอาจเป็นการใช้กลไกที่ทำให้ลดความต้องการใช้ออกซิเจนของหัวใจ การ redistribution ของเลือดไปหัวใจ การลดระดับกรดไขมันอิสระในพลาสมา และฤทธิ์ anti-arrhythmic ของยา

### **2. การใช้ในกรณีอื่น ๆ**

ใช้ในภาวะ hyperthyroidism เพื่อยับยั้งอาการทางระบบประสาท sympathetic เช่น อาการใจสั่น หัวใจเต้นเร็ว

ใช้ป้องกันการอาการปวดศีรษะแบบ migraine ซึ่งที่ใช้ได้แก่ propranolol, timolol และ metoprolol ซึ่งเข้าใจว่าการ block craniovascular beta-receptor เป็นการยับยั้งการเกิด vasodilation (การเกิด migraine pain เกิดจาก vasodilation ของ cranial vessels)

ใช้ระงับการตื่นเต้น ได้แก่ propranolol ซึ่งจะทำให้เกิดภาวะสงบได้ นอกจากนี้ยังลดอาการแสดงออกในรูประบบประสาท sympathetic เช่น อาการหัวใจเต้นเร็ว กล้ามเนื้อสั่น เป็นต้น

ใช้สำหรับการรักษา open-angle glaucoma เช่น timolol และ butatolol โดยอาศัยฤทธิ์ลดความดันในลูกตาจากการไปลดการสร้าง aqueous humor โดย ciliary body

### **ความแตกต่างของ beta-blocker**

Beta-blockers สามารถแบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ non-selective blockers ที่ยับยั้งทั้ง  $\beta_1$  และ  $\beta_2$  receptors และ selective  $\beta_1$  blockers หรืออาจเรียกว่า cardioselective beta-blockers นอกจากนี้ฤทธิ์การยับยั้งยังแตกต่างกันคือบางชนิดอาจกระตุ้น receptor ได้บ้าง ที่เรียกว่า intrinsic sympathetic activity

### **Nonselective beta-adrenergic antagonists**

#### **Propranolol**

จัดเป็นยาต้นแบบของกลุ่ม beta blocker มีความสามารถในการปิดกั้น beta1 และ beta2-receptor ได้เท่าๆ กัน แต่ไม่มี intrinsic sympathomimetic activity

Propranolol ละลายในไขมันได้ดีและถูกดูดซึมได้ดีภายหลังรับประทาน ยาเกิด first pass metabolism ทำให้เหลือประมาณ 20% ที่เข้าสู่กระแสโลหิต และยังพบว่าในแต่ละคนนั้นการถูกทำลายที่ตับในรอบแรกนั้นจะแตกต่างกันซึ่งเป็นผลให้ระดับของยาในพลาสมาแตกต่างกันด้วย การขจัดยาที่ตับนั้นจะลดลงเมื่อขนาดของยาที่ใช้เพิ่มขึ้นและ bioavailability จะเพิ่มในระหว่างการใช้อย่างติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน propranolol สามารถผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ดี ยานี้ถูกเปลี่ยนแปลงได้มากและเมตาบอไลต์ที่ยังมีฤทธิ์เป็นปิดกั้น beta-receptor ได้ คือ 4-hydroxypropranolol ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 4 ชั่วโมง แต่ก็พบว่าฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตอยู่ได้ค่อนข้างนาน ทำให้สามารถให้ยาวันละครั้งหรือวันละ 2 ครั้ง

#### **Nadolol**

เป็น nonselective beta-blocker ที่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์อยู่ได้นาน ไม่มี membrane stabilizing และ intrinsic sympathomimetic activity

#### **Timolol**

เป็น nonselective beta-blocker ที่มีความแรง แต่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์อยู่ได้ไม่นาน ยานี้ไม่มี membrane stabilizing และ intrinsic sympathomimetic activity ประโยชน์ทางคลินิกใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง และใช้ในรูปของยาหยอดตาการรักษา glaucoma

#### **Labetalol**

ออกฤทธิ์เป็น competitive antagonist ที่ alpha1 และ beta-receptors การออกฤทธิ์ปิดกั้นที่ receptors ดังกล่าวมีผลให้ความดันโลหิตลดลงได้เมื่อใช้กับผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง

#### **Selective beta 1 -adrenergic antagonists**

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ปิดกั้นที่ beta1-receptor ป้องกันไม่ให้ receptor ถูกกระตุ้นโดย NE และ b agonists

#### **Metoprolol และ Atenolol**

ยาทั้งสองไม่มี intrinsic sympathomimetic activity Atenolol มีคุณสมบัติละลายน้ำได้ดี ทำให้การผ่านเข้าสู่สมองเป็นได้ค่อนข้างน้อย Atenolol มีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่าของ metoprolol

#### **Esmolol**

มีระยะเวลาการออกฤทธิ์อยู่ได้ไม่นาน ไม่มี membrane stabilizing activity และมี intrinsic sympathomimetic activity น้อย ให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดในกรณีที่ต้องการให้เกิดฤทธิ์ปิดกั้นที่ beta-receptor เป็นระยะสั้น หรือในผู้ป่วยอาการหนักที่มีหัวใจเต้นช้า

#### **Acebutolol**

มี intrinsic sympathomimetic activity

ตารางแสดงความแตกต่างของ beta blocker ชนิดต่าง ๆ

Class/Drug	Clinical Uses					Comments
	HTN	Angina	Arrhy	MI	CHF	
<b>Non-selective</b>						
carteolol	X					ISA; long acting; also used for glaucoma
carvedilol	X				X	$\alpha$ -blocking activity
labetalol	X	X				ISA; $\alpha$ -blocking activity
nadolol	X	X	X	X		long acting
penbutolol	X	X				ISA
pindolol	X	X				ISA; MSA
propranolol	X	X	X	X		MSA; prototypical beta-blocker
sotalol			X			several other significant mechanisms
timolol	X	X	X	X		primarily used for glaucoma
<b><math>\beta_1</math>-selective</b>						
acebutolol	X	X	X			ISA
atenolol	X	X	X	X		
betaxolol	X	X	X			MSA
bisoprolol	X	X	X			
esmolol	X		X			ultra short acting; intra or postoperative HTN
metoprolol	X	X	X	X	X	MSA
nebivolol	X					relatively selective in most patients; vasodilating (NO release)

คำย่อ: HTN, hypertension; Arrhy, arrhythmias; MI, myocardial infarction; CHF, congestive heart failure; ISA, intrinsic sympathomimetic activity.

เอกสารอ้างอิง

1. Cruickshank JM (August 2010). "Beta blockers in hypertension". *Lancet* **376** (9739): 415
2. William H. Frishman (2008-12). "Fifty years of beta-blockers: a revolution in CV pharmacotherapy". *Cardiology Today*.



**Diversity of Diuretics in Hypertension: Are all diuretics not all the same?****Anutra Chittinandana, MD.****Bhumibol Adulyadej Hospital****Thiazides**

Hydrochlorothiazide and chlorthalidone are the thiazide diuretics most commonly used for hypertension. However, only hydrochlorothiazide is available in Thailand. These drugs have produced remarkable results in lowering blood pressure and reducing morbidity and mortality associated with hypertension, particularly in the elderly population, as demonstrated in such trials as the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) and the Systolic Hypertension–Europe (Syst–Eur) trial. Diuretic doses used in earlier studies (50–100 mg of hydrochlorothiazide or chlorthalidone) caused salt and water loss with a reduction in vascular volume, which contributed to the hypotensive mechanism. Higher doses of thiazide diuretics result in secondary activation of the sympathetic nervous system and the renin–angiotensin system, hypokalemia, hypomagnesemia and increased serum glucose.

The antihypertensive effect of low–dose diuretics may result from alterations in intracellular calcium concentrations and modulation of potassium channels with resultant vasodilation. The low thiazide doses currently advocated for hypertension (for example, 6.25–25 mg of hydrochlorothiazide) cause little diuresis and minimal activation of the sympathetic nervous system and renin–angiotensin system and minimal, if any, alterations in electrolyte concentrations or glucose metabolism. However, closer evaluation of the SHEP data reveal that after 1 year of treatment, 7.2% of patients randomized to active treatment with 12.5 mg of chlorthalidone had a serum potassium of <3.5 mg/dL, compared to only 1% of those receiving placebo. The synergistic effects of low–dose diuretic combinations with ACE inhibitors, ARBs, and beta blockers represent the additive effect of multiple drug mechanisms. If actual diuresis is necessary, either higher thiazide doses or loop diuretics must be used. Thiazides are generally ineffective when serum creatinine exceeds 2.5 mg/dL. Thiazides have also been noted to increase bone density, which may represent another benefit of their use in the elderly population.

Two “thiazide–like” drugs deserve mention. The indole derivative indapamide may be used in individuals intolerant of thiazides; mechanistically, it appears to block the L–calcium channel in a fashion similar to that of CCBs and has been reported to be more effective than 25 mg of hydrochlorothiazide in regressing left ventricular hypertrophy. Addition of indapamide to an ACE inhibitor providing effective blood pressure reduction together with vascular protection that is independent of blood pressure reduction in three large clinical trial, Perindopril PROtection aGainst REcurrent Stroke Study (PROGRESS), Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN–MR Controlled Evaluation (ADVANCE) and Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). Metolazone appears to be effective even in the presence of reduced renal function; however, outcome data are lacking for this drug.

**Potassium-Sparing Diuretics**

Potassium-sparing diuretics including spironolactone, amiloride, and triamterene have minimal antihypertensive effects alone but were commonly used in the past, particularly in combination with thiazides, to minimize potassium and magnesium loss. However, in recent years, probably due to the lower doses of thiazides used together with the abundance of newer drugs developed for the treatment of hypertension, interest in these drugs waned. Interest was reawakened in the use of spironolactone in the treatment of advanced heart failure when its markedly favorable effect on survival was demonstrated in the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). Now, evidence is emerging that primary hyperaldosteronism may account for 10%–20% of cases of previously diagnosed primary hypertension. Thus, for these patients, antagonism of the mineralocorticoid receptor provides dramatic blood pressure reduction. Furthermore, spironolactone may reduce the extent of myocardial fibrosis. Spironolactone doses of 12.5–25.0 mg daily are effective and inexpensive.

**Loop Diuretics**

The loop diuretics, including furosemide, bumetanide, torsemide, and ethacrynic acid are short-acting and produce brief periods of natriuresis, followed by periods of sodium reabsorption. These drugs are not recommended for use in the treatment of hypertension and should not be routinely used as monotherapy. However, loop diuretics are clearly beneficial for patients with edema, particularly under conditions of decreased renal function or poor renal blood flow, e.g., heart failure. They may be useful additions for patients not adequately controlled with other two-drug combinations, particularly if both drugs are vasodilators. "Resistance" in such patients is often the result of secondary salt and water retention with resultant vascular volume expansion. Thus, the role of loop diuretics is in the treatment of fluid retention and edema, whether secondary to the use of other hypertensive agents or to concomitant disease states, especially renal disease.

**Diversity of Renin Angiotensin Aldosterone System Blockade in Hypertension:  
ACEI and ARB: Class versus Individual effects?**

*Songkwan Silaruks*

*Faculty of Medicine, Khan Kaen University*

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), a key regulator of the blood pressure, fluid/electrolyte homeostasis, as well as mediator of hypertension-related complications, is a prime target for cardiovascular drug therapy. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) were the first drugs to be used to block the RAAS. During the last two decades, both ACEIs and angiotensin II type 1 receptor blockers (ARBs) have become the cornerstone in the treatment of hypertension, chronic kidney disease (CKD), as numerous lines of evidence have shown that these agents have a blood pressure lowering independent anti-proteinuric effect.

Both of these classes of drugs lower blood pressure by blocking certain specific steps in the RAA chain. The ACE inhibitors block the action of the angiotensin-converting enzyme in the lungs so that angiotensin I is not converted into angiotensin II, thereby preventing its action of the most powerful blood vessel constriction. The ARB drugs act by blocking the angiotensin II receptors on the arterioles, therefore, the angiotensin cannot cause these arteries to constrict. The end results of taking an ARB drug or an ACE inhibitor, as just described, may seem similar. However, there are in fact some definite differences in the way these two classes of drugs work. There are also other effects of the drugs that are somewhat need further exploration. For example, the ACE inhibitors has been postulated to generate nitric oxide in the small arterials wall, thus, blood pressure-lowering effect not only by blocking the production of angiotensin II, but also by increasing the amounts of powerful vasodilator, endothelial nitric oxide. Whilst ARBs have also been shown to be equally effective for BP-lowering, an evidence gap still exists in comparing the effectiveness of angiotensin receptor II blockers (ARBs) for reducing hypertension-related CVS complications with that of ACEIs.

Additional antiproteinuric effect in diabetic and non diabetic chronic kidney disease, and reduction in hospitalizations in patients with heart failure already receiving a single RAAS antagonist, has been achieved by incremental inhibition of the RAAS with dual therapy or uptitration of an individual agent above conventional dosages. However, the synergistic increase in plasma renin activity (PRA) and the angiotensin II escape could reduce the expected benefit obtained with dual therapy. Results from ONTARGET showing a lack of additional outcome benefit over monotherapy, with a concomitant increase risk of hyperkalemia, renal impairment, and hypotension, discourage the use of the ACEI/ARB combination in patients at high risk of cardiovascular events. This occurred despite a lower albumin excretion in dual versus single RAAS blockade, indicating that an incremental antiproteinuric effect may be not automatically translated into cardiovascular outcome benefits.

**Diversity of Renin Angiotensin Aldosterone System Blockade in Hypertension:  
ACEI/ARB Combination: Should We Use Them or Not?**

นพ.วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข

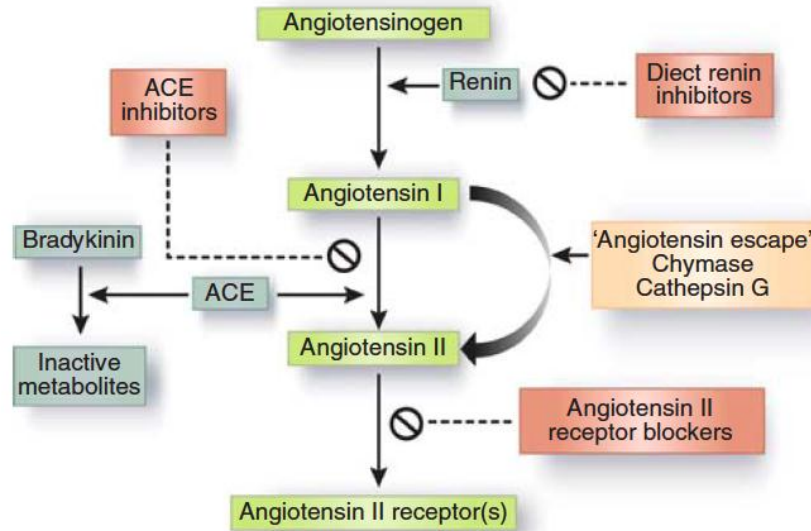
หน่วยวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

ยาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) และ angiotensin receptor blockers (ARB) เป็นยาหลักในการรักษากลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือดและโรคไตเรื้อรังเนื่องจากมีหลักฐานที่สนับสนุนถึงประสิทธิผลในการป้องกัน และชะลอความเสื่อมรวมทั้งลดอัตราการป่วยและอัตราการเสียชีวิต ในผู้ป่วยทั้งกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง มีการศึกษาจำนวนมากที่ใช้ยา ACEI และ ARB ร่วมกัน (dual blockade) เพื่อยับยั้งการกระตุ้นระบบ renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) ได้ดียิ่งขึ้นทั้งในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด และผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ในบทความนี้จะทบทวนการศึกษาที่ใช้ยา ACEI และ ARB ร่วมกันในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าว

การใช้ dual blockade ด้วยยา ACEI และ ARB ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

หลักการ (Rationale)<sup>(1-3)</sup>

นอกจากที่ angiotensin II มีบทบาทสำคัญในการควบคุมความดันโลหิต และสมดุลของเกลือแร่และสารน้ำภายในร่างกายในภาวะปกติแล้ว การที่มี angiotensin II เพิ่มขึ้นทั้งในกระแสเลือดและในเนื้อเยื่อในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด ยังมีผลต่อการเกิด cardiac remodeling, inflammation, oxidative stress, และ atherosclerosis รวมทั้งการกระตุ้นให้มีเซลล์แบ่งตัวมากขึ้นผ่านการกระตุ้น angiotensin receptor ยาในกลุ่ม ACEI ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ angiotensin-converting enzyme (ACE) ทำให้การเปลี่ยน angiotensin I ไปเป็น angiotensin II ได้น้อยลง และยังยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ kininase II ทำให้มีระดับ bradykinin และ nitric oxide เพิ่มขึ้นเสริมฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือด อย่างไรก็ตามการใช้ ACEI เพียงตัวเดียวไม่สามารถยับยั้งการสร้าง angiotensin II ได้สมบูรณ์ เนื่องจากมีภาวะ “angiotensin escape” เนื่องจากการสร้าง angiotensin II ผ่าน non-ACE pathways (รูปที่ 1) ดังนั้นการใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB ที่ยับยั้งการทำงานของ angiotensin II ผ่าน angiotensin II (AT) receptors จะทำให้การยับยั้งฤทธิ์ของ angiotensin II ได้ดีขึ้น อย่างไรก็ตามการใช้ยาทั้งสองกลุ่มนี้มีผลให้ negative feedback ของการกระตุ้น renin ลดลง ทำให้ระดับของ renin และ plasma renin activity เพิ่มขึ้น



รูปที่ 1. ระบบ Renin-Angiotensin System<sup>(1)</sup>

### การรักษาความดันโลหิตสูง

การศึกษาส่วนใหญ่ในการใช้ ACEI และ ARB ร่วมกันในการรักษาความดันโลหิตสูง พบว่าสามารถลดความดันโลหิตลงได้อีกแต่ไม่มากนักเมื่อเทียบกับการใช้ร่วมกับยาในกลุ่มอื่น และผลต่อผลทางคลินิกอื่นๆ ไม่แตกต่างจากการใช้ยาอื่นๆ<sup>(4)</sup>

การศึกษา ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global End point Trial) ซึ่งเป็นการศึกษา dual blockade ด้วย ACEI (ramipril 10 มก./วัน) และ ARB (telmisartan 80 มก./วัน) เทียบกับการใช้ยา ACEI หรือ ARB เพียงตัวเดียวที่ใหญ่ที่สุดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด หรือผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีภาวะหัวใจวาย<sup>(5)</sup> ในผู้ป่วย 25,620 รายที่เข้าร่วมการศึกษามีร้อยละ 69 ที่มีความดันโลหิตสูง พบว่าการใช้ยา ACEI และ ARB ร่วมกันลดความดันโลหิตได้ดีกว่าการใช้ยาตัวเดียว แต่ผลต่อ composite outcome (ได้แก่ death from cardiovascular causes, myocardial infarction, stroke, หรือ hospitalization from heart failure) ไม่มีความแตกต่างกันเมื่อเทียบกับการใช้ยาตัวเดียว อย่างไรก็ตามการใช้ยา ACEI และ ARB ร่วมกันทำให้เกิด adverse events (ได้แก่ episodes of hypotensive symptoms, syncopal events, diarrhea, acute kidney impairment, และ hyperkalemia) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ การใช้ยา ACEI และ ARB ร่วมกันในผู้ป่วยร้อยละ 30 ที่ความดันโลหิตปกติตั้งแต่เริ่มต้นส่งผลให้เกิด syncopal และ hypotensive events เพิ่มขึ้น และอาจทำให้เกิด cardiovascular events มากขึ้น

ดังนั้นจึงไม่แนะนำการใช้ ACEI และ ARB ร่วมกันในการรักษาความดันโลหิตสูง ทาง Canadian Hypertensive Education Program และ Canadian Heart and Stroke Foundation ในปี ค.ศ. 2009 แนะนำให้หยุดการรักษาด้วยยา ACEI และ ARB ร่วมกันในการรักษาความดันโลหิตสูง<sup>(6,7)</sup>

### การรักษาภาวะ congestive heart failure (CHF)

มีการศึกษาการใช้ยา ACEI และ ARB ร่วมกันในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) ที่สำคัญอยู่ 3 การศึกษา

การศึกษา RESOLVD (Randomized Evaluation Of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) เปรียบเทียบการใช้ candesartan + enalapril กับการใช้ candesartan หรือ enalapril เพียงตัวเดียวในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว NYHA Class II-IV ที่มี ejection fraction ลดลง<sup>(8)</sup> พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา ACEI และ ARB ร่วมกันได้ประโยชน์ในเรื่อง left ventricular remodeling จากการวัด left ventricular systolic และ diastolic volume

การศึกษา Val-HeFT (VALsartan Heart Failure Trial) เปรียบเทียบการใช้ valsartan กับยาหลอกในผู้ป่วย หัวใจล้มเหลว NYHA Class II-IV ที่มี ejection fraction ลดลง และได้รับการรักษาตามมาตรฐาน ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยา ACEI อยู่<sup>(9)</sup> พบว่าการใช้ ARB เพิ่มจากการรักษาตามมาตรฐานไม่ได้ลดอัตราการเสียชีวิต แต่มีประโยชน์ในการลด composite end points ของอัตราการป่วยและอัตราการเสียชีวิต (relative risk 0.87 (0.77, 0.97))

การศึกษา CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) ในส่วน CHARM-Added trial เปรียบเทียบการใช้ candesartan กับยาหลอกในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว NYHA Class II-IV ที่มี ejection fraction ลดลง และได้รับยา ACEI ในการรักษาตามมาตรฐานอยู่แล้ว<sup>(10)</sup> พบว่าการใช้ยา ARB ร่วมกับ ACEI สามารถลด composite end points (cardiovascular death หรือ hospitalization for CHF) ได้ (hazard ratio = 0.85 (0.75, 0.96), p-value = 0.01)

จากผลการศึกษาดังกล่าวทาง European guidelines ได้แนะนำการให้ยา ARB ในผู้ป่วย CHF ที่มี ejection fraction  $\leq$  ร้อยละ 40 แล้วยังมีอาการของ CHF ในขณะที่ได้รับการรักษาด้วย ACEI อยู่แล้ว (class of recommendation 1, level of evidence A)<sup>(11)</sup> แต่ guidelines ของสหรัฐอเมริกาล่าสุดในปี ค.ศ. 2009 แนะนำให้ยา ARB เพิ่มเติมจาก ACEI ในผู้ป่วย CHF ที่ยังมีอาการอยู่ แต่ไม่ควรใช้ร่วมกับยากลุ่ม aldosterone antagonists (Class II recommendation, level of evidence B)<sup>(12)</sup> ความแตกต่างของ strength ของการแนะนำและหลักฐาน เนื่องจากผลการศึกษาที่พบว่าไม่ลด all-cause mortality

#### การรักษา ischemic heart disease

การศึกษา VALIANT (VALsartan In Acute myocardial INfarction) เปรียบเทียบการใช้ valsartan + captopril กับการใช้ captopril อย่างเดียว ในผู้ป่วย acute myocardial infarction ที่มี left ventricular dysfunction พบว่าไม่มีความแตกต่างในการลดอัตราการเสียชีวิต หรือผลลัพธ์รองอื่นๆ (death from cardiovascular causes, recurrent myocardial infarction, หรือ hospitalization from CHF)<sup>(13)</sup> ส่วนในผู้ป่วย acute myocardial infarction ที่มี preserved left ventricular function ไม่มีการศึกษาโดยตรง<sup>(14)</sup> แต่มีกลุ่มผู้ป่วยส่วนหนึ่งในการศึกษา ONTARGET ซึ่งไม่พบผลดีดังที่กล่าวข้างต้น<sup>(5)</sup>

การใช้ dual blockade ด้วยยา ACEI และ ARB ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

#### หลักการ (Rationale)<sup>(1-3)</sup>

มีการศึกษามากมายของการใช้ยา ACEI หรือ ARB ที่แสดงให้เห็นผลประสิทธิผลในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยไม่ขึ้นกับการลดความดันโลหิต โดยกลไกของการลด intra-glomerular pressure จากการขยาย efferent arteriole ทำให้ปริมาณ

proteinuria ลดลง, ยับยั้ง mediators of inflammation, ยับยั้ง oxidative stress, และป้องกันการเกิด fibrosis และ renal scarring การใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB อาจชะลอความเสื่อมของโรคไตเรื้อรังได้ดีกว่าการใช้ยาเพียงตัวเดียว เนื่องจากสามารถลดปริมาณ proteinuria ได้มากกว่าการใช้ยาตัวเดียว การลดปริมาณ proteinuria จากการใช้ยา ACEI หรือ ARB พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ลดลง และการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ลดลง<sup>(15-17)</sup> จึงมีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญส่วนหนึ่งที่ใช้การลดปริมาณ proteinuria เป็น surrogate end point ในการรักษาโรคไตเรื้อรัง

#### การรักษาโรคไตจากเบาหวาน (diabetic kidney disease)

โรคเบาหวานเป็นสาเหตุอันดับหนึ่งของโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายทั่วโลก รวมทั้งในประเทศไทย ซึ่งพบได้ร้อยละ 30 - 50 ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ทำการรักษาทดแทนไต (end-stage renal disease; ESRD) มีหลักฐานจากการศึกษาที่แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าการใช้ยา ACEI หรือ ARB สามารถป้องกันและชะลอความเสื่อมของโรคไตทั้งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่หนึ่งและชนิดที่สอง<sup>(18-22)</sup>

มีหลายการศึกษาที่ใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานในระยะ microalbuminuria พบว่าสามารถลดปริมาณ urine albumin excretion (UAE) ได้มากกว่าการใช้ยาตัวเดียว แต่การใช้ยาสองตัวร่วมกันมีผลให้ระดับ GFR ลดลงมากกว่า<sup>(23-27)</sup> แต่ก็มีบางการศึกษาที่พบว่าการใช้ยาสองตัวร่วมกันลด UAE ได้ดีกว่าการใช้ยาตัวเดียวในขนาดที่สูง<sup>(28,29)</sup> อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาที่ออกแบบที่จะดูผลว่า การใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB สามารถชะลอการเกิด macroalbuminuria ได้ดีกว่าการใช้ยาตัวเดียวหรือไม่<sup>(27)</sup>

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาการใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB ในผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวานในระยะ macroalbuminuria ที่ดูผลต่อการเสื่อมของโรคไตไปสู่ ESRD หรือมี doubling of serum creatinine ซึ่งถือว่าเป็น hard end point ของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แต่มี 2 การศึกษาที่อยู่ในระหว่างการศึกษาเพื่อดูประสิทธิผลของการใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB ในการชะลอการเกิด ESRD ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่สองที่อยู่ในระยะ macroalbuminuria ได้แก่ การศึกษา NEPHRON-D (เปรียบเทียบ losartan + lisinopril กับ losartan) และ VALID (เปรียบเทียบ valsartan + benazepril กับ valsartan หรือ benazepril เพียงตัวเดียว)<sup>(1)</sup>

#### การรักษาโรคไตที่ไม่ได้เป็นจากเบาหวาน (non-diabetic kidney disease)

มีหลายการศึกษาขนาดเล็กที่ใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB ในการลดปริมาณ proteinuria ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่ได้เป็นจากเบาหวาน เช่นในผู้ป่วย IgA nephropathy พบว่าสามารถลดปริมาณ proteinuria ได้ดีกว่าการใช้ยาเพียงตัวเดียว<sup>(30-33)</sup> มีการศึกษา COOPERATE เปรียบเทียบการใช้ยา losartan ร่วมกับยา trandolapril เทียบกับการใช้ยา losartan หรือ trandolapril เพียงตัวเดียว<sup>(34)</sup> พบว่าการใช้ยาสองตัวร่วมกันสามารถชะลอการเกิด doubling of serum creatinine และ ESRD ได้ดีกว่าการใช้ยาตัวเดียว แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ได้ถูกถกเถียงเนื่องจากมี misconduct<sup>(35,36)</sup>

มี meta-analysis 2 รายงานที่ไม่ได้รวมผลของการศึกษา COOPERATE ซึ่งพบว่า การใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB มีประสิทธิภาพในการลดปริมาณ proteinuria ได้ดีกว่าการใช้ยาตัวเดียว แต่ไม่แสดงถึงประสิทธิผลต่อการลดการเกิด ESRD หรือ doubling of serum creatinine ได้<sup>(37,38)</sup> แต่ Ruggenenti และคณะได้รายงานประสิทธิผลของการใช้ ARB ในผู้ป่วยที่มี proteinuria > 3 กรัม/วันถึงแม้ว่าจะได้ยา ACEI ขนาดเต็มที่อยู่แล้ว พบว่ามีผู้ป่วยร้อยละ 30 ที่มี complete remission คือปริมาณ proteinuria ลดลงเหลือไม่เกิน 0.3 กรัม/วัน และประมาณการในการลดการเกิด ESRD

จากร้อยละ 72 เหลือเพียงร้อยละ 28 หากติดตามไปตลอด และชะลอการเกิด ESRD จากระยะเวลา 8 ปียึดไปเป็น 29 ปี<sup>(39)</sup> จึงมีแพทย์ที่นิยมใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB ในการลดปริมาณ proteinuria ให้มีประสิทธิภาพที่ดียิ่งขึ้นหากการใช้ยาเพียงตัวเดียวแล้ว ยังมีปริมาณ proteinuria ที่มากกว่า 1 - 3 กรัม/วันอยู่

ข้อแนะนำ

ดังนั้นข้อแนะนำตามหลักฐานที่มีอยู่ในปัจจุบันในการใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB จะได้ประสิทธิผลในผู้ป่วยสองกลุ่ม

กลุ่มแรกจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือ hospitalization for CHF ในกลุ่มผู้ป่วยหัวใจวาย NYHA Class II - IV ที่มี ejection fraction ตั้งแต่ร้อยละ 40 ลงไป และยังมีการหลังการรักษาด้วยยา ACEI และการรักษามาตรฐานอื่นแล้ว

อีกกลุ่มหนึ่งในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้เป็นจากเบาหวานที่มีปริมาณ proteinuria มากกว่า 500 มก./วันถึงแม้ว่าจะได้ยา ACEI หรือ ARB ตัวใดตัวหนึ่งอยู่ก่อนแล้ว

ในเรื่องความปลอดภัยของการใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB มีสิ่งที่จะต้องเฝ้าระวังที่สำคัญ 3 ประการ ได้แก่ 1) ภาวะ hypotension ซึ่งจะพบได้ในผู้ป่วยที่ความดันโลหิตไม่สูงอยู่ก่อน เช่น ผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว ซึ่งบางครั้งผู้ป่วยมีอาการของ syncope ร่วมด้วย; 2) การลดลงของ GFR ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา ACEI หรือ ARB จะมีการลดลงของ GFR ได้ไม่เกินร้อยละ 15 - 30 ของค่าตั้งต้น จากการลด intra-glomerular pressure การใช้ยา ACEI ร่วมกับยา ARB จะทำให้ GFR ลดลงได้มากกว่าการใช้ยาตัวเดียว และอาจก่อให้เกิดภาวะ acute kidney injury (AKI) ที่รุนแรงถึงขั้นทำ acute dialysis ได้ ซึ่งมักจะสัมพันธ์กับภาวะ hypotension เช่น ในการศึกษา ONTARGET กลุ่มที่ได้ยาสองตัวมีอุบัติการณ์ของการทำ acute dialysis ร้อยละ 0.33 เทียบกับร้อยละ 0.15 และร้อยละ 0.23 ในกลุ่มที่ใช้ยา ACEI และ ARB เพียงตัวเดียวตามลำดับ<sup>(40)</sup>; และ 3) ภาวะ hyperkalemia ซึ่งจะพบในผู้ป่วยที่มีค่า serum potassium สูงอยู่เดิม หรือมีภาวะ AKI เป็นผลแทรกซ้อน จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่ได้เป็นจากเบาหวานและมี proteinuria พบว่าระดับ serum potassium เพิ่มขึ้นเพียง 0.10 และ 0.19 mEq/L เมื่อเทียบกับการใช้ยา ACEI และ ARB เพียงตัวเดียวตามลำดับ<sup>(37)</sup>

#### Reference

1. Krause MW, Foncesca VA, Shah SV. Combination inhibition of the renin-angiotensin system: is more better? *Kidney Int* 2011; 80: 245-255.
2. Lattanzio MR, Weir MR. Have we fallen off target with concerns surrounding dual RAAS blockade? *Kidney Int* 2010; 78: 539-545.
3. Slagman MCJ, Navis G, Laverman GD. Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 19: 140-152.
4. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 880-886.
5. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.



6. Messerli FH. The sudden demise of dual renin-angiotensin system blockade or the soft science of the surrogate end point. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 468–470.
7. Heart and Stroke Foundation. Guideline alert for blood pressure patients as treatment combo (press release). Heart and Stroke Foundation, 2009; <http://www.heartandstroke.com>.
8. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) Pilot Study. *Circulation* 1999; 100: 1056–1064.
9. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667–1675.
10. McMurray JJ, Östergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARMAdded trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
11. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, for the Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.
12. Jessep M, Abraham WT, Casey DE, for the 2005 Heart Failure Writing Committee. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1972–2016.
13. Pfeffer MA, McMurray J, Velazquez EJ, for the Valsartan in acute myocardial infarction trial investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906.
14. Baker WL, Coleman CI, Kluger J et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med* 2009; 151: 861–871.
15. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004; 65: 2309–2320.
16. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–927.

17. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 281–287.
18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456–1462.
19. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. Results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Sub-Study. *Lancet* 2000; 355: 253–259.
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851–860.
21. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861–869.
22. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, for the Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870–878.
23. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, for the CALM Study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and noninsulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–1444.
24. Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L et al. Renoprotective effects of adding angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 2268–2274.
25. Jacobsen P, Andersen S, Jensen BR et al. Additive effect of ACE inhibition and angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 992–999.
26. Jacobsen P, Andersen S, Rossing K et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003; 63: 1874–1880.
27. Ravid M. Dual blockade of the renin-angiotensin system in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl 2): S410–S413.
28. Andersen NH, Poulsen PL, Knudsen T et al. Long-term dual blockade with candesartan and lisinopril in hypertensive patients with diabetes: the CALM II study. *Diabetes Care* 2005; 28: 273–277.

29. Bakris GL, Ruilope L, Locatelli F et al. Treatment of microalbuminuria in hypertensive subjects with elevated cardiovascular risk: results of the IMPROVE trial. *Kidney Int* 2007; 72: 879–885.
30. Dillon JJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for IgA nephropathy. *Sem Nephrol* 2004; 24: 218–224.
31. Russo D, Minutolo R, Pisani A et al. Coadministration of losartan and enalapril exerts additive antiproteinuric effect in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 18–25.
32. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M et al. Renoprotective effect of small doses of losartan and enalapril in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 2002; 22: 356–362.
33. Rutkowski P, Tylicki L, Renke M et al. Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 260–268.
34. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination Treatment of Angiotensin II Receptor Blocker and Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Non-Diabetic Renal Disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117–124.
35. Bidani A. Controversy about COOPERATE ABPM trial data. Letter to the Editor. *Am J Nephrol* 2006; 26: 629–632.
36. Kunz R, Wolbers M, Glass T et al. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575.
37. Catapano F, Chiodini P, De Nicola L et al. Antiproteinuric response to dual blockade of the renin-angiotensin system in primary glomerulonephritis: meta-analysis and metaregression. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 475–485.
38. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the reninangiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30–48.
39. Ruggenenti P, Peticucci E, Cravedi P et al. Role of remission clinics in the longitudinal treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1213–1224.
40. Mann J, Schmieder RE, McQueen M, on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–553.

### รายนามคณะกรรมการบริหารสมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย

1.	ศ.นพ.สุนทร	ตัณชนันทน์	ที่ปรึกษากิตติมศักดิ์
2.	ศ.นพ.ศุภชัย	ไชยธีระพันธ์	นายกสมาคมฯ
3.	รศ.นพ.พีระ	บุรณะกิจเจริญ	อุปนายก
4.	พญ.วิไล	พั่ววิไล	เลขาธิการ
5.	ศ.พญ.วรรณณี	นิธยานันท์	เหรัญญิก
6.	น.อ.นพ.อนุตตร	จิตตินันทน์	ประธานวิชาการ
7.	พล.ต.ท.นพ.นุกุล	เจียมอนุกุลกิจ	ปฎิคม
8.	ผศ.นพ.พงศ์อมร	บุรณาค	นายทะเบียน
9.	พ.อ.หญิง พญ.หญิงน้อย	อุบลเดชประจักษ์	กรรมการกลาง
10.	พล.อ.ต.นพ.บรรหาร	กอนันตกุล	กรรมการกลาง
11.	ศ.นพ.อภิชาติ	วิษณุวรรตน์	กรรมการกลาง
12.	รศ.นพ.ศุภชัย	ถนอมทรัพย์	กรรมการกลาง
13.	รศ.นพ.ถาวร	สุทธิไชยากุล	กรรมการกลาง
14.	ผศ.นพ.สุรพันธ์	สิทธิสุข	กรรมการกลาง
15.	ศ.นพ.อภิชาติ	สุคนธ์สรรพ	กรรมการกลาง
16.	พ.อ.นพ.ปรีชา	เอื้อโรจน์อังกูร	กรรมการกลาง
17.	ศ.พญ.ทรงขวัญ	ศิลาภิรักษ์	กรรมการกลาง

### รายนามอนุกรรมการวิชาการ สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย

1.	น.อ.นพ. อนุตตร	จิตตินันทน์	ประธาน
2.	รศ.นพ.ถาวร	สุทธิไชยากุล	กรรมการ
3.	ผศ.นพ.ระพีพล	กฤษกร ณ อยุธยา	กรรมการ
4.	ผศ.นพ.พงศ์อมร	บุรณาค	กรรมการ
5.	พ.อ.นพ.ปรีชา	เอื้อโรจน์อังกูร	กรรมการ
6.	ผศ.พญ.วีรนุช	รอบสันติสุข	กรรมการ
7.	นพ.ยงชัย	นิละนนท์	กรรมการ
8.	น.ท.นพ.พงศ์ธร	คชเสนีย์	กรรมการและเลขานุการ

**บริษัทผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์ที่ให้การสนับสนุน  
การประชุมวิชาการกลางปี 2554**

1. บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด
2. บริษัท ทาเคดา (ประเทศไทย) จำกัด
3. บริษัท ซาโนฟี-อเวนตีส (ประเทศไทย) จำกัด
4. บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด
5. บริษัท เอ็ม เอส ดี (ประเทศไทย) จำกัด
6. บริษัท ไบโอฟาร์ม เคมีคัลส์ จำกัด
7. บริษัท เซอร์เวียร์ (ประเทศไทย) จำกัด
8. บริษัท เบอริงเกอร์ อินเกลไฮม์ (ไทย) จำกัด
9. บริษัท แจ็กเจียอุตสาหกรรม (ไทย) จำกัด (มหาชน)
10. บริษัท ไบเออร์ไทย จำกัด
11. บริษัท สมาพันธ์เทรตดิง จำกัด
12. บริษัท แอ็บบอต ลาบอแรตอรีส์ จำกัด
13. บริษัท ไดอิจิ ซังเคียว (ประเทศไทย) จำกัด
14. ห้างหุ้นส่วนจำกัด ไดนามิค ซีสเท็มส์
15. บริษัท แอสตราเซนเนก้า (ประเทศไทย) จำกัด
16. บริษัท อินวิด้า (ประเทศไทย) จำกัด
17. บริษัท เมอร์ค จำกัด
18. บริษัท เพนส์ มาร์เก็ตติ้ง แอนด์ ดิสทริบิวชั่น