

# บทบาทของ Angiotensin-Converting enzyme inhibitors ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด

## ความเหมือนที่แตกต่างของ Angiotensin-Converting enzyme (ACE) inhibitors และ Angiotensin II Receptor Blockers (ARBs)

พล.อ.ต.นพ.บรรหาร กออ่อนตกุล

L.C.van Vark et al., ได้เรียบเรียงการศึกษา RCTs meta-analysis ในผู้ป่วยจำนวน 158,988 ราย และนำเสนอใน European Heart Journal (2012) 33,2088- เรื่อง Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension โดยให้ความสำคัญในการป้องกันการเกิดอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งในบทบรรณาธิการได้ตั้งคำถามไว้ว่า ACE inhibitors ควรจะเป็นยาตัวแรกที่ใช้ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดหรือไม่

The rennin- angiotensin-aldosterone system (RAAS) เป็นระบบที่สำคัญในการควบคุมการทำงานของไต ควบคุมความดันโลหิต และโรคหัวใจและหลอดเลือด แบ่งเป็นยาที่ไปยับยั้งระบบการทำงานของ RAAS ได้แก่ ยา ACE inhibitors และ angiotensin II receptor blockers (ARBs) ที่เป็นพื้นฐานที่มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตที่ปลอดภัย และอาจจะป้องกันการเกิดหรือลด target organ damage (tod) ลงได้ โดยเฉพาะสามารถลดอัตราการเกิดและอัตราการเสียชีวิตของโรคแทรกซ้อน<sup>1</sup>

อย่างไรก็ตาม ACE inhibitors และ ARBs ที่มีความเหมือนดังข้างต้น แต่ก็มีความแตกต่างในด้านกลไกของการออกฤทธิ์อย่างสิ้นเชิง จึงมีประสิทธิผลในการลด cardiovascular outcomes ที่แตกต่างกัน จากการรวบรวมการศึกษาของ L.C.van Vark et al.,<sup>2</sup> สามารถชี้ให้เห็นถึงความสำคัญในความแตกต่างกันนี้ คือ

1. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับ RAAS blockade มีความสามารถในการลดอัตราการเสียชีวิตรวม (all-cause mortality) ได้อย่างมีนัยสำคัญ

2. แต่ยา ACE inhibitors เท่านั้นที่มีผลลดอัตราการเสียชีวิตรวมลงได้ กลับไม่พบในกลุ่มที่ได้รับยา ARBs ผลการนำเสนอนี้เป็นที่ยืนยัน เช่นเดียวกับการศึกษาอื่น ๆ ก่อนหน้านี้อย่างต่อเนื่อง

เมื่อไม่นานมานี้ Strauss and Hall ก็ได้รวบรวมการศึกษา RCTs meta-analysis 11 การศึกษา รวมผู้ป่วย 55,050 ราย เพื่อเปรียบเทียบยา ARBs กับกลุ่ม placebo หรือยาความดันอื่น ๆ พบว่า ยา ARBs ลดการเกิด stroke ลงได้จริง แต่ไม่ลดอัตราการตายรวม อีกทั้งเพิ่มความ

เสี่ยงต่อการเกิดหัวใจวายเฉียบพลันถึง 8% (95% confidence interval (CI) 1-16%; p = 0.03) ในขณะที่เดียวกัน Strauss and Hall ยังได้ทำการวิเคราะห์ควบคู่กัน ถึงผลของการใช้ยา ACE inhibitors<sup>3</sup> โดยพบว่า ยา ACE inhibitors สามารถลดอัตราการเสียชีวิตรวม, cardiovascular death และ MI ได้ ร้อยละ 9, 12, 14 ตามลำดับ ซึ่งไม่พบในผู้ป่วยที่ได้รับยา ARBs ที่ให้ผลแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

จากการศึกษาของ The BPLTTC (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration)<sup>4</sup> ซึ่งได้รวบรวมการศึกษา meta-regression analysis จาก 26 การศึกษาพบว่า ACE inhibitors ร่วมกับ ARBs สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด stroke โรคหัวใจขาดเลือด และโรคหัวใจล้มเหลวที่สัมพันธ์กับความดันโลหิตที่ลดลง แต่ ACE inhibitors เท่านั้น ที่สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ถึง 9% (p = 0.004) และต่อมาในปี 2009 BPLTTC ยังได้รวบรวมการศึกษา meta-analysis ที่ใช้ยากลุ่ม ARBs เข้ามาเพิ่มเติมในจำนวนผู้ป่วยประมาณ 100,000 ราย ที่ไม่มีโรคหัวใจล้มเหลว<sup>5</sup> พบว่าสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด stroke ได้ 13% (p = 0.022) ในขณะที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด MI (p = 0.06)

ยังมีการรวบรวมการศึกษา meta-analysis 37 RCTs ในปี 2011 โดย Bangalore S. et al.,<sup>6</sup> ที่รวบรวมจำนวนผู้ป่วยมากกว่า 147,000 ราย

ไม่พบว่า ARBs สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิด MI และอัตราการเสียชีวิตรวม หรือ cardiovascular death ทั้ง ๆ ที่ ARBs สามารถลดความดันลงได้

ความสำคัญจากความแตกต่างของการออกฤทธิ์ของยา ACE inhibitors และยา ARBs เกิดจากการออกฤทธิ์ไปยับยั้งในตำแหน่งที่แตกต่างกัน จึงเป็นผลให้การตอบสนองที่ไม่เหมือนกัน เช่น ACE inhibitors สามารถยับยั้งการสลายตัวของ bradykinin ซึ่ง bradykinin จะทำหน้าที่ปกป้อง endothelium ลดการหลั่งของ tissue plasminogen activator ได้ โดยไม่ผ่านทาง nitric oxide (NO) ประสิทธิภาพนี้แม้กระทั่ง acetylcholine หรือสารอื่น ๆ ก็ไม่สามารถทำได้ ยากลุ่ม ACE inhibitors ซึ่งไม่ใช่ยากลุ่ม ARBs ที่สามารถปกป้อง การทำงานของ endothelium ในหลอดเลือดแดงด้วยวิธีนี้ได้ ในขณะที่ ARBs สามารถไปยับยั้งการหลั่งของ angiotensin II type1 receptor (AT1) และมีผลให้ไปกระตุ้นให้ AT2 receptors ที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและเพิ่มการหลั่งของ NO ซึ่งน่าจะได้ประโยชน์มาก แต่ในขณะที่เดียวกัน AT2 ก็ไปกระตุ้นในส่วนอื่น ๆ เช่น เพิ่ม vascular growth, inflammation และ fibrosis และการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจโตในสัตว์ทดลอง Strauss and Hall ยังได้อธิบายถึงผลของ AT2 ว่าเป็น sartans paradox ที่ทำให้เกิด MI ที่เกี่ยวข้องกับ ARBs ด้วย

ESH/ESC hypertension guidelines (2007) ได้ให้ความสำคัญจากหลักฐานทางวิชาการเชิงประจักษ์ต่อยากลุ่ม ACE inhibitors มากกว่าในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง และจำกัดการรักษาด้วย ยากลุ่ม ARBs ในความดันโลหิตสูง ให้เป็นเพียงยาทดแทนในกรณีคนไข้ไม่สามารถรับยา ACE inhibitors ได้ เนื่องจากผลข้างเคียง เช่น จากการใช้

ความเห็นของ van Vark et al., ถึงผลของการศึกษาจาก ONTARGET และ DETAIL 2 ที่เป็นการศึกษาขนาดใหญ่เปรียบเทียบ ACE inhibitor กับ ARB ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงและ diabetic nephropathy พบว่าได้ผลที่ไม่มีความแตกต่างกัน ทั้ง ๆ ที่ telmisartan สามารถลดความดันโลหิตได้มากกว่า ramipril เมื่อเปรียบเทียบกัน ใน ONTARGET และเช่นเดียวกัน enalapril ใน DETAIL การศึกษา Olmesartan และ Diabetes Micro-

albuminuria Prevention (ROADMAP) ยากลุ่ม ARB สามารถยืดเวลาการเกิด microalbuminuria ได้จริง แต่ผลนี้อาจจะไม่คุ้มค่ากับการสูญเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจขาดเลือดมาก่อน (15/3 cardiovascular death ในกลุ่ม Olmesartan/control group)

เป้าหมายสำคัญในการหวังผลจากการรักษาความดันโลหิตสูงคือ ลดอัตราการเกิดและอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือด หรืออัตราการเสียชีวิตรวม ซึ่งไม่ใช่การลด surrogates of evidence อย่างเช่น ลดความดันโลหิตสูงและโปรตีนยูเรีย แต่ไม่ลดอัตราการเสียชีวิต

ผลจากการศึกษา meta-analysis ต่าง ๆ ที่ได้นำเสนอไว้ แสดงให้เห็นได้อย่างชัดเจนว่า เพียงยา ACE inhibitors และไม่ใช่ยากลุ่ม ARBs ที่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงลงได้ และยังไม่ทำให้เพิ่มการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ดังนั้น ยากลุ่ม ACE inhibitors จึงมีความเหมาะสมที่จะนำไปใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูง ก่อนยากลุ่ม ARBs

ยากลุ่ม ARBs จึงเหมาะสมเป็นยาที่ใช้ทดแทนยา ACE inhibitors ในกรณีที่มีผลข้างเคียงเกิดขึ้น ทั้งนี้ ยังไม่พุดถึงผู้ป่วยที่มีโรคร่วม เช่น โรคหัวใจล้มเหลว โรคไตวายเรื้อรัง ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง **CVM**

#### เอกสารอ้างอิง

1. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. Eur Heart J 2007; 28 : 1462-1536.
2. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, Brugts JJ, Fox K, Mourad J-J, Boersma E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension : a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients, Eur-Heart J 2012; 33 : 2088-2097.
3. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction : unraveling the ARB-MI paradox, Circulation 2006; 114 : 838-854.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Turnbull F, Neal B, Pfeffer M, Kostis J, Algert C, Woodward M, Chalmers J, Zanchetti A, MacMahon S. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. J Hypertens 2007; 25 : 951-958.
5. Messerli FH, Bangalore S, Ruschitzka F. Angiotensin receptor blockers: baseline therapy in hypertension? Eur Heart J 2009; 30 : 2427-2430.
6. Bangalore S, Kumar S, Wetterslev J, Messerli FH. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. BMJ 2011; 342 : d2234.