

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors (ACEI)

ผศ.พญ.ทรงขวัญ ศิลารักษ์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

นับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1977 ซึ่งมีการค้นพบยากลุ่ม Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) คือยา Captopril เป็นตัวแรกโดยกลุ่มนักวิจัยซึ่งนำโดย Ondetti และ Cushman ในช่วงระยะ 20 ปี ที่ผ่านมานี้ ได้มียาใหม่ ๆ ในกลุ่ม ACEI นี้ถูกค้นพบขึ้นมาใหม่อย่างน้อย 16 ชนิด ซึ่งเป็นที่รู้จักกันแพร่หลายทั่วโลกและปัจจุบันยังได้มีการพัฒนาความรู้ใหม่ ๆ ทางเภสัชวิทยาของยาเหล่านี้มากขึ้นก็ยิ่งขยายขอบเขตข้อบ่งชี้และนำยาดังกล่าวมาใช้ในทางเวชปฏิบัติมากยิ่งขึ้นเรื่อย ๆ โดยบทความนี้จะกล่าวถึงข้อบ่งชี้, หลักฐานการศึกษาที่สนับสนุนข้อดีตลอดจนข้อจำกัดในการใช้ยาดังกล่าวและจะเน้นให้เห็นถึงความแตกต่างของยา ACEI กับยามาตรฐานดั้งเดิมซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มยาขยายหลอดเลือดเช่นกัน

ระบบ Renin-Angiotensin-Aldosterone (RAA)

Renin เป็น enzyme ที่หลั่งมาจาก juxtaglomerular cell ของไตการหลั่งจะเกิดขึ้นเมื่อมีภาวะดังต่อไปนี้คือ

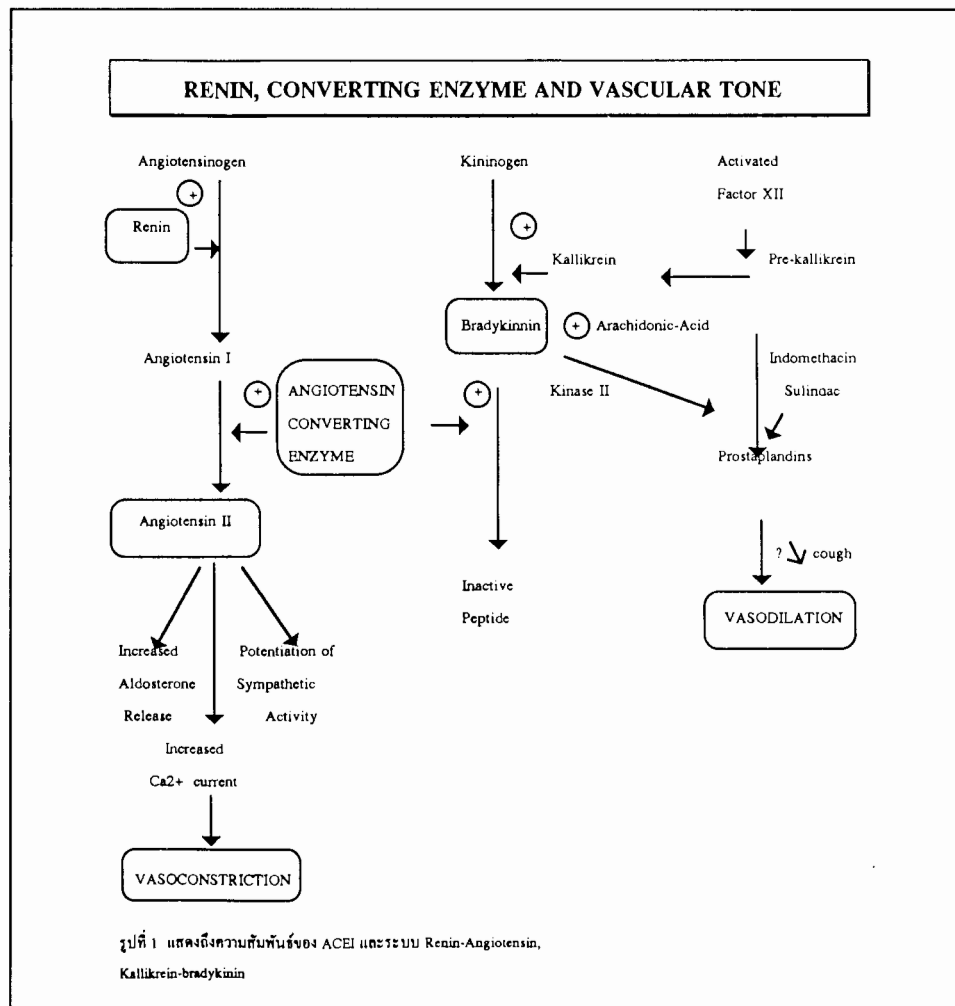
ก. เมื่อมีการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติก ชนิดเบตา (beta-sympathetic activity)

ข. เมื่อมีแรงดันโลหิตในร่างกายลดต่ำลง หรือมีการลดลงของปริมาณเลือดส่วนที่ไปเลี้ยงไต

ค. เมื่อมีการลดการดูดซึ่มกลับของโซเดียมในส่วนของท่อไตส่วนปลาย (distal tubule) ยกตัวอย่างเช่นผู้ป่วยที่ได้รับอาหารที่มีเกลือโซเดียมต่ำ หรือได้รับยาขับปัสสาวะ เป็นต้น

Renin เป็นเอนไซม์ตัวหนึ่งทำหน้าที่ย่อยเอา N-terminal decapeptide ซึ่งเป็นส่วนของ Angiotensin I (Ang I) ออกจาก glycoprotein ที่เรียกว่า angiotensinogen จากการศึกษาค้นพบว่า Ang I มีผลน้อยมากต่อการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของร่างกาย และ Ang I จะถูกเปลี่ยนต่อไปอีกโดยเอนไซม์ที่ชื่อ Angiotensin Converting Enzyme (ACE) ซึ่งจะทำหน้าที่ย่อยเอาส่วน Carboxy terminal dipeptide ออกจาก Ang I ทำให้ได้ Angiotensin II (Ang II) ซึ่งเป็น Octopeptide (ดังรูปที่ 1)

ACE เป็น protease เอนไซม์ซึ่งจะรวมกับ Zinc group และมีลักษณะทางโมเลกุลเป็น dipeptidyl peptidase และอาจจะเรียกอีกชื่อว่า Kininase II



รูปที่ 1 แสดงถึงความสัมพันธ์ของ ACEI และระบบ Renin-Angiotensin, Kallikrein-bradykinin

ระดับ Angiotensin II ในกระแสเลือดส่วนใหญ่นั้นขึ้นอยู่กับระดับของ Renin กล่าวคือ Ang II จะเพิ่มมากขึ้นเมื่อมี Renin เพิ่มขึ้นทั้งทางด้านสรีรวิทยาหรือจากการมีพยาธิสภาพใด ๆ นอกจากนี้ระดับ Ang II ในกระแสเลือดยังขึ้นอยู่กับอัตราการสลายตัวด้วยเช่นกัน โดยกลุ่มเอนไซม์ที่เรียกว่า aminopeptidase A โดยจะถูกย่อยสลายเป็น Angiotensin III

Angiotensin III (Ang III) มีคุณสมบัติทางสรีรวิทยาคล้ายคลึงกับ Ang II มากแต่มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาเพียง 25% ของ Ang II เท่านั้น

นอกจาก Ang II ที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดแล้วส่วนที่อยู่ตามเนื้อเยื่อต่าง ๆ ก็มีความสำคัญมากเช่นกันเนื่องจาก ACE มีอยู่เป็นจำนวนมากในเซลล์เยื่อ

หลอดเลือดฝอยทั่วร่างกาย (เด่นสุดที่บริเวณหลอดเลือดฝอยของปอด) ทำให้ Ang II สามารถสร้างได้ที่ผนังของเส้นเลือดฝอยเช่นกัน ซึ่ง Ang II บริเวณนี้จะมีบทบาทสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อของผนังเส้นเลือดทำให้หลอดเลือดตีบตัวมาก

ผลทางสรีรวิทยาของ Ang II

Ang II เป็นตัวสำคัญในระบบ Renin Angiotensin ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาต่าง ๆ ขึ้นในระบบหัวใจและหลอดเลือดโดย Ang II จับกับตัวรับที่ผนังของเซลล์ซึ่งมีลักษณะจำเพาะ และกระตุ้นเอนไซม์ guanylate cyclase ซึ่งภาวะนี้ต้องการแคลเซียมร่วมด้วย และ Ang II จะทำให้แคลเซียมเข้าเซลล์มากขึ้น (calcium influx) โดยมีการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของผนังเซลล์ ช่วยในการไหล

ผ่านของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ ซึ่งแคลเซียมนี้จะไปกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase และ phospholipase ซึ่งจะไปกระตุ้นขบวนการ arachidonic acid โดยผ่านเอนไซม์ cyclooxygenase ทำให้มีการสร้างสาร prostaglandin เพิ่มขึ้นซึ่งเป็นการส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขึ้นในระบบหัวใจและหลอดเลือดดังต่อไปนี้

1. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดง (vascular tone) เชื่อว่าบทบาทสำคัญดังกล่าวข้างต้นของ Ang II จะทำให้กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดเกิดหดตัวอย่างมากโดยอาศัยกลไกดังต่อไปนี้คือ

1.1 กระตุ้นการหลั่งสาร norepinephrine จากปลายเส้นประสาทซิมพาเทติก

1.2 กระตุ้นโดยตรงต่อตัวรับ Ang II ที่ผนังหลอดเลือด

1.3 ทำให้แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์มากขึ้น ซึ่งฤทธิ์ที่สำคัญของแคลเซียมก็คือกล้ามเนื้อเรียบหดตัวนั่นเอง

2. ผลต่อการงอกตัวของผนังเส้นเลือดแดง (vascular growth) จากการศึกษา พบว่า Ang II จะมีผลกระตุ้นให้มีการแบ่งตัว, เจริญงอกตัวของชั้นเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของผนังเส้นเลือดทำให้ขนาดรูของหลอดเลือดยิ่งตีบแคบ, เล็กลงไปอีก โดยตั้งสมมุติฐานว่ากลไกนี้อาจจะผ่านสารกระตุ้นการเจริญงอกตัวซึ่งหลังจากหรือเกี่ยวข้องกับการเกิดเลือด (Platelet-Derived Growth Factor-PDGF) ก็ได้

มีการศึกษาสนับสนุนว่าการรักษาด้วย ACEI สามารถชะลอหรือลดการงอกตัวของผนังเส้นเลือดที่เคยหนาตัวให้กลับใกล้เคียงปกติได้ นอกจากนี้ยังพบว่า ACEI สามารถลดการงอกตัวของกล้ามเนื้อหัวใจเวนทริเคิลได้โดยไม่เกี่ยวข้องกับการลดความดันโลหิตใด ๆ

3. ผลต่อไต : Ang II มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดแดงขาออก (efferent arteriole) ของ glomeruli ซึ่งจะทำให้แรงดันภายใน glomeruli สูงมากขึ้น (intraglomerular hypertension) ผลที่ตามมาคือเกิดการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการกรองผ่านสารต่าง ๆ เริ่มต้นโดยการเปลี่ยนแปลงแบบเสื่อมสภาพ (glomerulosclerotic change) ของ glomeruli และทำให้สารที่มีประโยชน์ต่าง ๆ ของร่างกาย ได้แก่ โปรตีน, กลูโคส ถูกกรองผ่าน glomeruli แล้วขับออกทางปัสสาวะ (ซึ่งจะไม่พบเลยในภาวะปกติ) ปรากฏการณ์นี้

พบเด่นชัดมากในรายที่เป็นไตเสื่อมสภาพจากเบาหวาน หรือความดันโลหิตสูงที่เป็นมานาน ๆ ซึ่งมีการศึกษาสนับสนุนว่า ACEI สามารถชะลอหรือยับยั้งการเสื่อมสภาพของ glomeruli และป้องกันหรือลดปริมาณโปรตีน, กลูโคสรวมถึงสารต่าง ๆ ที่ซึมผ่านจาก glomeruli ได้

4. ผลต่อการดูดซึมสารโซเดียมกลับในท่อไต (sodium reabsorption) : Ang II จะกระตุ้นต่อมหมวกไตโดยตรงทำให้เกิดการหลั่งสาร aldosterone ทำให้เพิ่มการดูดซึมกลับของโซเดียมในท่อไตมากขึ้น จากการศึกษาพบว่า ACEI อาจจะทำให้เพิ่มปริมาณโซเดียมที่ถูกขับออกมาทางท่อไตมากขึ้นได้ โดยผ่านทางสารโปรตีนจากเอตริยม (atrial natriuretic peptide-ANP) อีกทางหนึ่ง

5. ผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติ : พบว่า Ang II จะกระตุ้นเพิ่มการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติซิมพาเทติกโดยผ่านกลไก 4 ประการ คือ

5.1 กระตุ้นเพิ่มการหลั่งของสาร norepinephrine จากเส้นใยปลายประสาทซิมพาเทติก

5.2 กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางที่สมอง ทำให้เพิ่มกระแสประสาท คำสั่งระบบซิมพาเทติกมากขึ้น

5.3 กระตุ้นให้มีการเพิ่มตัวนำกระแสประสาทซิมพาเทติกระหว่างกลุ่มเซลล์ประสาทมากขึ้น

5.4 สนับสนุน, เสริมให้มีการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอีกหลังจากได้รับการกระตุ้นจากตัวรับ alpha-1 แล้ว

นอกจากนี้แล้ว Ang II อาจจะมีผลต่อระบบประสาทอัตโนมัติ พาราซิมพาเทติกด้วยเช่นกัน เพราะจากการศึกษาพบว่า ACE อาจทำให้การตอบสนองแบบกระตุ้นระบบพาราซิมพาเทติกได้

ระบบ Renin-Angiotensin ที่ระดับเนื้อเยื่อ (Tissue Renin-Angiotensin)

ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่าผลทางพยาธิสรีรวิทยาของ ACE ที่เกิดขึ้นในร่างกายทั้งหมดนั้นนอกจากจะเป็นผลจาก ACE ที่มีอยู่ในกระแสเลือดแล้ว อาจจะมีร่วมกับผลของ ACE ที่มีอยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้แก่ ปอด หัวใจ ไต สมอง ลูกอัณฑะ โดย ACE ที่มีอยู่ในเนื้อเยื่อเหล่านี้จะกระตุ้นให้มีการสร้าง Ang II ที่ตำแหน่งเซลล์ดังกล่าว (local Ang II) แล้วทำให้เกิดผลระดับเซลล์ในลักษณะแบบ autocrine หรือ paracrine และอาจจะเกิด

ขึ้นต่างหากโดยไม่ขึ้นกับระบบ ACE ในกระแสเลือดเลยก็ได้มีข้อสังเกตจากการศึกษาต่าง ๆ พบว่าในการรักษาความดันโลหิตสูงด้วยยากลุ่ม ACEI ผลการรักษาที่ตอบสนอง (คือความดันโลหิตที่ลดลง) จะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการลดลงของฤทธิ์ ACE ที่ระดับเนื้อเยื่อมากกว่าที่ระดับกระแสเลือดสนับสนุนว่า Renin-Angiotensin ที่ระดับเนื้อเยื่อนี้จะมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของระบบหัวใจ และหลอดเลือดเป็นอย่างมาก

ระบบ Kallikrein-Kinin และ Bradykinin

ระบบ Kallikrein - Kinin นี้ มีความสัมพันธ์กับระบบ Renin-Angiotensin มาก ดังรูปที่ 1 สาร Kininase II จะเป็นตัวเดียวกับ ACE ซึ่งหน้าที่หลักคือเฝ้าทำลาย, ทำลายสาร Bradykinin ให้เปลี่ยนเป็นสารโปรตีนที่ไม่มีฤทธิ์ทางสรีรวิทยาใด ๆ ดังนั้น ACEI จะมีผลทำให้ Bradykinin ถูกทำลายลดลง นั่นคือระดับของ Bradykinin จะเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งก็จะส่งผลให้การสร้าง Prostaglandin เพิ่มขึ้นซึ่งก็คือทำให้หลอดเลือดขยายตัวเพิ่มมากขึ้นนั่นเอง ผลที่เกิดขึ้นดังกล่าวมานี้ อาจจะมีบทบาทที่สำคัญต่อผลทางระบบหัวใจและหลอดเลือดทั้งหมดที่เกิดจากการใช้ยา ACEI

การแบ่งชนิดต่าง ๆ ของยากลุ่ม ACEI

สามารถแบ่งออกได้ตามลักษณะทางโครงสร้างเคมีกับลักษณะกลไกการออกฤทธิ์ของยา ดังนี้คือ

1. แบ่งตามลักษณะโครงสร้างสารเคมี : เป็นการแบ่งตามสูตรเคมีของ ACEI แต่ละชนิด ซึ่งสามารถแบ่งได้ 3 กลุ่มใหญ่ คือ

1.1 กลุ่ม ACEI ที่มีสารซัลไฟดิลอยู่ในโครงสร้าง (sulfhydryl-containing ACEI) ได้แก่ยา Captopril, Zofenoprilat

1.2 กลุ่ม ACEI ที่มีสารคาร์บอกซิลอยู่ในโครงสร้าง (carboxyl-containing ACEI) ได้แก่ยา Enalapril, Cilazapril, Lisinopril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Benazepril

1.3 กลุ่ม ACEI ที่มีสารฟอสฟอริลอยู่ในโครงสร้าง (phosphoryl-containing ACEI) ได้แก่ยา Fosinopril

ซึ่งการแบ่งตามลักษณะโครงสร้างเคมีนี้ มีประโยชน์น้อยมากในการปฏิบัติทางคลินิก

2. แบ่งตามลักษณะกลไกการออกฤทธิ์ของยา เป็นการแบ่งที่นิยมใช้กันมากและ มีประโยชน์ในการปฏิบัติทางคลินิก โดยมีการแบ่งเป็น 3 กลุ่ม เช่นกันคือ

2.1 กลุ่ม captopril-like ตัวยาเองสามารถออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้เลย (active form) ในขณะเดียวกัน บางส่วนจะถูกเปลี่ยนแปลงทางเมตา-โบลิคให้ ได้สารเมตาโบไลต์ ซึ่งมีโดซิลไฟด์อยู่และยังคงความสามารถในการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้ด้วย ทั้งตัวยาเองและสารเมตาโบไลต์จะถูกขับออกจากร่างกายทางไต

2.2 กลุ่ม Pro-drug : กล่าวคือตัวยาจะอยู่ในรูปที่ไม่สามารถมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (inactive form) หลังจากรับประทานยาและยาถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดแล้ว จึงจะมีการเปลี่ยนแปลงทางเมตาโบลิคให้อยู่ในรูปไดแอซิดเสียก่อน จึงจะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (active diacid form) โดยขบวนการเปลี่ยนแปลงนี้ส่วนมากจะเกิดขึ้นที่ตับ เช่น ยา enalapril ที่ทานเข้าไปจะถูกเปลี่ยนเป็น enalaprilat ซึ่งสามารถละลายในไขมันได้ และมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา สารเมตาโบไลต์ดังกล่าวนี้ส่วนใหญ่จะถูกขับออกจากร่างกายทางไต อาจมีบางส่วนขับออกทางน้ำดีได้บ้าง และเชื่อว่าอาจมีบางส่วนซึมเข้าเนื้อเยื่อทำให้เกิดฤทธิ์ยับยั้ง ACE ที่ระดับเนื้อเยื่อด้วย

2.3 กลุ่มที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงทางเมตาโบลิคใด ๆ (non-metabolized) : ตัวยาเองสามารถละลายน้ำได้, ไม่จับกับโปรตีนในกระแสเลือด และจะไม่ถูกเปลี่ยนแปลงทางเมตาโบลิคใด ๆ หลังจากทานเข้าไป ตัวยาจะออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้โดยตรงและจะถูกขับออกจากร่างกายทางไตทั้งหมด ยาในกลุ่มนี้ตัวแรกคือ lisinopril

ปัจจุบันยา ACEI ที่ได้ทำการศึกษา, รับรองประสิทธิภาพ และนำเข้ามาใช้ในประเทศไทย มีอยู่เป็นจำนวนมาก และแตกต่างกันในด้านเภสัชวิทยา ซึ่งจะแสดงเปรียบเทียบให้เห็นความแตกต่าง ตามตารางที่ 1

การนำยา ACEI มาใช้ทางคลินิก มีภาวะหลายอย่างที่ ACEI มีบทบาทในการรักษาและจากการศึกษาแล้วพบว่าได้ผลตอบสนองค่อนข้างดี ได้แก่

1. ในโรคความดันโลหิตสูง
2. ในภาวะหัวใจวาย (Congestive heart failure)
3. ในภาวะหลังกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (Post myocardial infarction protection)

4. ในโรคไตบางชนิดโดยเฉพาะอย่างยิ่งไต

เสื่อมสภาพจากเบาหวาน (diabetic nephropathy)

นอกจากนั้นแล้ว ยังพบว่า ACEI มีผลทางอ้อม และทำให้เกิดผลดีต่อร่างกายหลายประการ ได้แก่

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบความแตกต่างของยาต่าง ๆ ในกลุ่ม ACEI

ยา	Quinapril	Captopril	Enalapril	Lisinopril	Perindopril	Ramipril	Cilazapril
ชื่อการค้า	Accupril	Capoten	Renitec	Zestril	Coversyl	Tritace	Inhibace
กลุ่มที่จับกับ Zinc	Carboxyl	Sulphydryl	Carboxyl	Carboxyl	Carboxyl	Carboxyl	Carboxyl/Zinc
Prodrug	ใช่	ไม่ใช่	ใช่	ไม่ใช่	ใช่	ใช่	ใช่
สารที่มีฤทธิ์	Quinaprilat	-	Enalaprilat	-	Perindoprilat	Ramiprilat	Cilazaprilat
เภสัชวิทยาการดูดซึมทาง	60	75	60	30	75	50-60	60
เดินอาหาร (%)							
ผลกระทบ	ไม่มี	ลดการ	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี	ออกฤทธิ์ช้าไป
จากอาหาร		ดูดซึม 35%					30 นาที
ระยะเวลาที่	2-4	1-2	4-8	3-4	2-3	3-8	2-4
ออกฤทธิ์สูงสุด (ชั่วโมง)							
ระยะครึ่งชีวิต	3.1	2	11	12.6	31	17	9
(ชม.)							
ระยะการ	24	10	30	30	(ไม่แน่ชัด)	60	48
ออกฤทธิ์ (ชม)							
ขนาดยา	10-40	25-50	5-20	10-40	2-8	2.5-10	1.25-5
(มก.)/ครั้ง							
จำนวนครั้ง/วัน	1-2	2-4	1-2	1	1	1	1
	(ก่อนอาหาร)						
ราคายา/เม็ด	7;15	9	7;14	7;10	8;13	7;10	11;16

- ไม่มีผลรบกวนต่อระดับไขมันในเลือด

● ลดฤทธิ์ของระบบประสาทอัตโนมัติชนิด-
ซิมพาเทติก และลดผลเสียที่เกิดจากขบวนการปรับตัว
ของร่างกาย ซึ่งกระตุ้นผ่านระบบซิมพาเทติกตลอดจน
ฮอร์โมนต่าง ๆ (Neurohormonal Activation - NHA)

● ลดภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance)
ซึ่งพบเสมอในผู้ป่วยเบาหวาน (ชนิดไม่ขึ้นกับอินซูลิน :
non - insulin dependent) ที่เป็นมานาน ๆ , ผู้ป่วยความ
ดันโลหิตสูง, ผู้ป่วยโรคอ้วน

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ACEI เป็นยากลุ่มใหม่ที่ถูก
นำมาใช้ในทางคลินิกมากขึ้นเรื่อย ๆ และจากการศึกษา
สนับสนุนว่ายาดังกล่าว น่าจะมีบทบาทสำคัญทั้งในการ
รักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เป็นอยู่แล้ว และ/หรือ

ป้องกัน, จะลดไม่ให้พยาธิสภาพเลวร้ายมากกว่าเดิม
โดยจะกล่าวถึงบทบาททางการรักษาแยกตามภาวะต่าง ๆ
ดังนี้

ก. ACEI ในโรคความดันโลหิตสูง

ในภาวะปกติแล้ว ความดันโลหิตจะขึ้นอยู่กับ 3
ปัจจัย คือ ปริมาตรเลือดที่บีบออกจากหัวใจแต่ละครั้ง
(stroke volume), อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate)
และแรงต้านของเส้นเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular resistance) โดยหากมีการเปลี่ยนแปลงในทางที่มากขึ้น ไม่ว่าจะเป็นปัจจัยใด จะทำให้เกิดความดันโลหิตสูง
ขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งปัจจัยสุดท้ายคือแรงต้านทานของเส้น
เลือดส่วนปลาย ซึ่งตัวกระตุ้นสำคัญที่มีผลทำให้แรง

ด้านทานสูงขึ้น ก็คือ catecholamine จากระบบประสาทซิมพาเทติกและระบบ Renin-Angiotensin Aldosterone (RAA) นั่นเอง โดย catecholamine จะเพิ่มทั้งอัตราการเต้นของหัวใจและการหดเกร็งตัวของเส้นเลือดส่วนปลาย ทำให้แรงต้านทานเลือดสูงขึ้น ขณะที่ RAA ทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดจากฤทธิ์ของ Ang II พร้อมกับมีการคั่งของน้ำและเกลือโซเดียมในร่างกายจากฤทธิ์ของ aldosterone ดังนั้น ACEI ซึ่งมีฤทธิ์สกัดกั้นการสร้าง Ang II จึงน่าจะเป็นยาลดความดันโลหิตสูงที่มีประสิทธิภาพมากตัวหนึ่ง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในภาวะความดันโลหิตสูงที่มีการกระตุ้นระบบ RAA หรือมีระดับ Renin เพิ่มขึ้นมากกว่าปกติ หรือภาวะที่มีการขาดเลือดไปเลี้ยงไตข้างใดข้างหนึ่งโดยไตอีกข้างปกติ (unilateral renal ischemia)

จากการศึกษาพบว่า ACEI มีกลไกในการลดความดันโลหิตได้หลายอย่างนอกจากมีฤทธิ์ต่อระบบ RAA ในกระแสเลือดแล้ว ยังอาจจะมีฤทธิ์ต่อ RAA ที่ผนังเส้นเลือดฝอยและในเนื้อเยื่ออื่น ๆ ด้วย, มีฤทธิ์ลดการหลั่งสาร norepinephrine จากปลายประสาทซิมพาเทติก, ลดการคั่งสะสมของน้ำ และเกลือโซเดียมโดยลดการสร้าง aldosterone และเพิ่มปริมาณเลือดไหลเวียนไปเลี้ยงไตมากขึ้น และนอกจากนี้ ACEI ยังมีฤทธิ์ต้านเอนไคมี kininase II ซึ่งมีฤทธิ์ทำลาย bradykinin จึงทำให้มี bradykinin เพิ่มขึ้น และมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเช่นกัน

ในระยะแรกที่นำยา ACEI เข้ามาใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูงนั้น มักจะเริ่มใช้ในขนาดยาที่สูงมาก เช่น captopril ในขนาด 150 มก.ต่อวันขึ้นไปทำให้เกิดอาการข้างเคียงมาก และมักจะใช้เป็นยาขั้นที่ 3 ในรูปแบบการรักษาเป็นลำดับขั้น (Stepped care therapy) ซึ่งเริ่มต้นด้วยยาขับปัสสาวะก่อนเสมอเป็นขั้นแรก, และใช้ยาด้านเบตาเป็นขั้นที่ 2 หลังจากที่คุณคุมความดันโลหิตไม่ได้ผลแล้วจึงจะใช้ยาขั้นที่ 3 ต่อไป ซึ่งอาจจะเป็น ACEI หรือยาด้านแคลเซียม (ตลอดจนยาอื่น ๆ ที่อยู่ในกลุ่มยาขยายหลอดเลือดแดงเป็นส่วนใหญ่) อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันพบว่า ACEI เพียงอย่างเดียวในขนาดที่ต่ำลงก็สามารถลดความดันโลหิตชนิดอ่อน หรือรุนแรงปานกลางได้ผลดีและแม้จะใช้ขนาดเพิ่มขึ้นก็ไม่ได้ลดความดันโลหิตได้มากขึ้นกว่าเดิมนักประกอบกับ ACEI ไม่มีผลเสียในแง่

เพิ่มระดับไขมันในเลือด เพิ่มระดับกรดยูริก, เพิ่มระดับน้ำตาลหรือทำให้เกิดภาวะโปตัสเซียมต่ำในเลือด ซึ่งพบเสมอในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาด้านเบตาหรือยาขับปัสสาวะ จึงมีผู้นิยมนำเอา ACEI มาใช้เป็นยาขั้นแรกหรือเป็นยาขนานเดียว (monotherapy) เพื่อรักษาความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามข้อจำกัดที่สำคัญของการใช้ยาในกลุ่ม ACEI คือราคาค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับยาขับปัสสาวะหรือยาด้านเบตา ดังนั้นในกรณีที่มีผู้ป่วยไม่มีปัญหาในเรื่องไขมันสูงผิดปกติ, โรคเกาท์, เบาหวาน หรือเสี่ยงต่อการเกิดภาวะโปตัสเซียมต่ำในเลือดแล้ว ยาขับปัสสาวะและยาด้านเบตาก็ยังน่าจะเป็นยาขั้นแรกที่จะใช้ลดความดันโลหิตได้ดี

โดยทั่วไปแล้ว ปัจจัยที่ควรพิจารณาในการเลือกยาลดความดันโลหิตสูง มักประกอบด้วย

- เพศ, เชื้อชาติ เช่น ชนผิวดำ มักจะตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะหรือยาด้านแคลเซียมมากกว่ายาด้านเบตาหรือ ACEI
- อายุ เช่น อายุน้อย น่าจะตอบสนองดีต่อยาด้านเบตา ขณะที่คนสูงอายุ อาจใช้ยาขับปัสสาวะขนาดต่ำ ๆ ก็เพียงพอ
- ความรุนแรงของระดับความดันโลหิต : อ่อน, ปานกลาง หรือรุนแรง
- สาเหตุของความดัน : ว่าเป็นชนิดปฐมภูมิ (ไม่ทราบสาเหตุ) หรือทุติยภูมิ
- ปัจจัยเสี่ยงที่มีร่วมด้วย ได้แก่ เบาหวาน, ไขมันในเลือดสูง, ภาวะโปตัสเซียมต่ำ, โรคเกาท์ เป็นต้น
- โรคที่มีร่วมด้วยและความผิดปกติของอวัยวะต่าง ๆ ที่เกิดจากความดันโลหิตสูงเป็นมานาน ๆ (End organ involvement) เช่น ไตล้มเหลว, กล้ามเนื้อหัวใจหนาและหรือหัวใจวาย
- ราคายา ซึ่งมีความสำคัญมากเช่นกัน โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับยาหลายชนิดในคราวเดียวกัน
- ความสะดวกของการบริหารยา หากสามารถบริหารยาให้ทานได้วันละครั้งหรือสองครั้ง ก็จะทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือดีขึ้น
- คุณภาพของชีวิต ยาลดความดันบางชนิดอาจมีผลข้างเคียงรบกวนต่อการทำงาน การออกกำลังกาย หรือความสุขทางเพศได้

หากพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ข้างต้นแล้ว ภาวะต่อไปนี้เป็นภาวะที่อาจจะเริ่มการรักษาความดันโลหิตสูงด้วยยากลุ่ม ACEI ได้เหมาะสม ได้แก่

- ภาวะที่มีการกระตุ้นระบบ RAA และมีระดับ Renin ในเลือดสูง ซึ่งมักจะเป็นคนอายุน้อย หนุ่มสาวและหรือมีความเครียดร่วมด้วย (มีการเพิ่มสาร catecholamine), ผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดไปเลี้ยงไตข้างใดข้างหนึ่งตีบ (ยกเว้นผู้ป่วยที่มีไตเพียงข้างเดียวหรือมีการตีบของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงไต ทั้งสองข้าง) หรือผู้ป่วยที่ลดปริมาณเกลือในอาหารแล้วแต่ความดันโลหิตยังสูงอยู่

- ภาวะความดันโลหิตสูงร่วมกับความผิดปกติทางเมตาบอลิซึมบางอย่างดังได้กล่าวมาแล้ว คือ เบาหวาน, เกาต์, ไขมันในเลือดสูงที่ต้องได้รับการรักษา ภาวะเหล่านี้ ACEI มักจะไม่มีผลกระทบในทางที่เลวลง (ซึ่งกลุ่มยาต้านแคลเซียม ก็มีข้อดีนี้เช่นกัน)

- ผู้ป่วยเบาหวานที่เริ่มมีไข่ขาวปนออกทางปัสสาวะ (microalbuminuria) และมีการศึกษาสนับสนุนว่า ACEI สามารถป้องกันหรือชะลอการเกิดการเปลี่ยนแปลงเสื่อมสภาพของไตได้ (glomerulosclerosis) โดยลดแรงดัน ใน glomeruli ซึ่งข้อดีนี้ไม่พบในยาลดความดันโลหิตในกลุ่มอื่น ๆ

- ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย ผู้ป่วยเหล่านี้มักจะได้รับยาขับปัสสาวะอยู่แล้ว การใช้ ACEI เสริมเข้าไปจะช่วยลดความดันโลหิตได้ดีและลดปัญหาไปแตสเทียมในเลือดต่ำได้ด้วยแต่ขนาดของ ACEI ที่ใช้ควรจะเริ่มใช้ในขนาดที่ต่ำเสมอแล้วค่อย ๆ ปรับขนาดยาเพิ่มขึ้น

ในทางตรงกันข้าม มีหลายภาวะที่ยา ACEI อาจจะเป็นอันตรายได้ โดยอาจจะทำให้ไตล้มเหลวมากขึ้นจากการยับยั้งกลไกการปรับตัวของร่างกายที่พยายามเพิ่มหรือกระตุ้นระบบ RAA ได้แก่

- ภาวะความดันโลหิตสูงชนิดทุติยภูมิจากเส้นเลือดแดงที่ไปเลี้ยงไตทั้งสองข้างตีบ (Bilateral renal artery stenosis) หรือเส้นเลือดไปเลี้ยงไตข้างใดข้างหนึ่งตีบในรายที่มีไตอยู่เพียงไตเดียว (Unilateral renal artery stenosis in a single kidney)

- ในผู้ป่วยตั้งครรภ์ยา ACEI ทุกตัวมีผลต่อการก่อกำเนิดและถือเป็นข้อห้ามในการใช้ยา

- ในผู้ป่วยที่มีหัวใจล้มเหลวรุนแรงและได้รับยาขับปัสสาวะมากเกินไปจนขนาดอยู่แล้ว โดยจะทำให้ปริมาณ

เลือดที่ไหลเวียนในร่างกายลดลงและทำให้ไตเสี่ยงต่อการขาดเลือดไปเลี้ยงมากขึ้นอาจจะทำให้เกิดภาวะไตวายเฉียบพลันได้

- ในภาวะล้นหัวใจเอออร์ติคตีบ ซึ่งมีการอุดตันทางเดินของเลือดอยู่แล้ว (fixed cardiac output) และไม่ควรให้ยาขยายหลอดเลือดชนิดใด ๆ (รวมทั้ง ACEI) เพราะจะยิ่งทำให้ปริมาณเลือดสูบฉีดออกจากหัวใจลดลงและเนื้อเยื่อต่าง ๆ รวมถึงไตขาดเลือดไปเลี้ยงมากขึ้น

การใช้ยา ACEI ร่วมกับยารักษาอื่น ๆ เพื่อรักษาภาวะความดันโลหิตสูง

ดังได้กล่าวไว้ข้างต้นแล้วข้างต้น เมื่อใช้ ACEI ร่วมกับยาขับปัสสาวะ จะช่วยลดความดันโลหิตได้ดีและสามารถลดปัญหาการเกิดไปแตสเทียมในเลือดต่ำได้ด้วย แต่ต้องระวังไม่ลดความดันโลหิตมากเกินไป โดยเฉพาะในรายที่ได้รับยาขับปัสสาวะขนาดสูงหรือได้มานาน ๆ

ในกรณีใช้ ACEI ร่วมกับยาด้านเบตา ยังไม่มีการศึกษาบ่งถึงผลดีที่น่าพอใจ ซึ่งแตกต่างจากผลการศึกษาการใช้ ACEI ร่วมกับยาด้านแคลเซียมโดยพบว่า ยา 2 กลุ่มนี้จะช่วยเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้เป็นอย่างดีแต่ข้อจำกัด คือจะเสียค่าใช้จ่ายสูงขึ้นอีกมาก

การใช้ยา ACEI เมื่อพิจารณาตามระดับความรุนแรงของภาวะความดันโลหิตสูง

โดยทั่ว ๆ ไปแล้ว ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระดับอ่อน หรือปานกลางไม่จำเป็นต้องรักษา ให้ระดับความดันลดลงอย่างรีบด่วนอาจจะใช้เวลาในการปรับยาเป็นสัปดาห์จึงจะควบคุมความดันได้ตามต้องการ ดังนั้น การบริหารยา ACEI จึงควรเริ่มด้วยขนาดต่ำก่อน เช่น เริ่มทดสอบด้วยขนาด 1/4 ถึง 1/2 เม็ดของขนาดเม็ดยาที่มีผลลิกรัมต่ำสุด หากผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติใด ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการของความดันที่ลดต่ำเกินไป ก็อาจจะปรับขนาดยาขึ้นเป็นเต็มเม็ดแล้วเพิ่มขนาดขึ้นทุก 1-2 สัปดาห์จนสามารถควบคุมความดันได้ในระดับที่ต้องการ หากผู้ป่วยไม่มีข้อห้ามในการให้ยาขับปัสสาวะ การให้ยาขับปัสสาวะ ในขนาดที่ต่ำร่วมกับการจำกัดปริมาณเกลือในอาหารก็จะเสริมให้ประสิทธิภาพของการลดความดันดียิ่งขึ้น

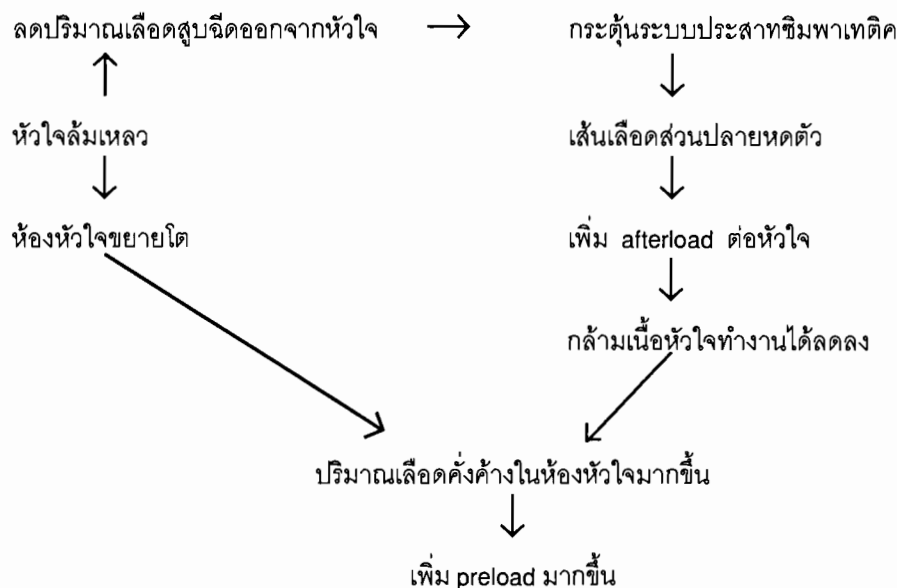
ในผู้ป่วยที่ระดับความดันโลหิตสูงรุนแรงหรือไม่ตอบสนองต่อยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ๆ เลย มักจะ

ตอบสนองดีต่อยา captopril ขณะอมใต้ลิ้นหรือรับประทาน (25 มก.) ภายในเวลา 30 นาที และจะออกฤทธิ์สูงสุดภายใน 4 ชั่วโมงหลังได้รับยา การที่ได้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย อาจจะทำให้การลดความดันโลหิตได้ผลดีขึ้น แต่ก็ต้องระมัดระวังไม่ให้ความดันโลหิตลดต่ำจนเกินไป

ข. ACEI ในภาวะหัวใจล้มเหลว

ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันทั่วไปแล้วว่า ยา ACEI มีบทบาทสำคัญในการให้การรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว และมีแนวโน้มที่จะนำไปใช้รักษามากขึ้นเรื่อย ๆ แม้ในระยะต้น ๆ ของภาวะดังกล่าว จากการศึกษาการเปลี่ยนแปลงระบบหัวใจและการไหลเวียนเลือดสามารถแสดงให้เห็นถึงผลดีทั้งในระยะเริ่มต้นและระยะยาวจากยาในกลุ่มนี้โดยไม่พบภาวะดื้อยาแม้จะใช้ไปนาน ๆ โดยเฉพาะผลสรุปจากการศึกษาจากสถาบันใหญ่ 3 แห่ง พบว่าการใช้ยา ACEI ร่วมกับยาขับปัสสาวะ และหรือดิจอกซินในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวสามารถลดอัตราการตายได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าจะมีประโยชน์มากน้อยหรือไม่หากนำไปใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการน้อยหรืออยู่ในระยะเริ่มต้น

เป็นที่ทราบกันดีว่าเมื่อเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว จะมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายโดยการปรับตัวทางระบบประสาทอัตโนมัติ (Neurohormonal adaptation - NHA) ซึ่งตอบสนองต่อการที่ความดันโลหิตลดต่ำลงจากการลดปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจ (low cardiac output) และเป็นผลให้เกิดวัฏจักรผลเสีย (vicious cycle) ดังรูปที่ 2 กล่าวคือจะมีการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก หลัง catecholamine มีผลให้เส้นเลือดหดตัวเกิดผลเสียตามมาคือเพิ่มแรงต้านทานเส้นเลือดส่วนปลาย (เพิ่ม afterload) ขณะเดียวกันจะมีการกระตุ้นการหลั่ง Renin จากไตทำให้เพิ่มระดับ Ang II ซึ่งจะมีผลให้เส้นเลือดหดตัวเพิ่มขึ้นอีก พร้อมทั้งเพิ่ม aldosterone เกิดน้ำและเกลือคั่งในร่างกายและบวมตามมา ผลก็คือเพิ่ม preload ต่อหัวใจมากขึ้น ดังนั้นหัวใจจึงถูกกระตุ้นเพิ่ม afterload และเพิ่ม preload ตลอดเวลาทำให้อยู่ในวัฏจักรผลเสียมากขึ้นเรื่อย ๆ และนำไปสู่ภาวะหัวใจล้มเหลวรุนแรงในที่สุด และจากการศึกษา สนับสนุนสมมุติฐานที่ว่า ACEI สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ Ang II รวมถึง aldosterone ได้และน่าจะขจัดวัฏจักรผลเสียดังกล่าวได้เช่นกัน



รูปที่ 2 แสดงวัฏจักรผลเสียของภาวะกล้ามเนื้อหัวใจล้มเหลว

การใช้ยา ACEI ในการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

1. การใช้ยา ACEI เป็นยาขนานแรกเพียงชนิดเดียว (First - line therapy) ปัจจุบันจากผลการศึกษาพบว่า ACEI เพียงตัวเดียว อาจจะได้ผลเฉพาะผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีอาการไม่มากแต่ไม่เหมาะในการรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวรุนแรง

2. การใช้ยา ACEI เป็นยาขนานที่สองร่วมกับยาขับปัสสาวะ (Second - line therapy) เป็นที่ทราบกันดีว่ายาขับปัสสาวะมักจะถูกเลือกใช้เป็นยาขนานแรกในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว เพื่อหวังผลขับน้ำที่คั่งในร่างกายซึ่งเชื่อกันว่าเป็นปัญหาเด่นในภาวะหัวใจวาย อย่างไรก็ตามในกรณีหัวใจเวเนตริเคิลซ้ายล้มเหลว ปัญหาเด่นกลับอยู่ที่ความผิดปกติในการคลายตัวของหัวใจ (diastolic dysfunction) ดังนั้นอาจจะเกิดผลเสียหากขับน้ำออกมากเกินไปจนลดแรงดันเลือดที่จะไหลเข้าสู่ห้องหัวใจทำให้ปริมาณเลือดที่ถูกสูบฉีดไปเลี้ยงร่างกายลดลงไปด้วย

Kromer และคณะได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวระยะเริ่มต้น (NYHA class II) และได้รับยาขับปัสสาวะอยู่ก่อน โดยเพิ่มยากกลุ่ม ACEI และ/หรือดิจอกซิน ในช่วงระยะสั้น ๆ คือ 6 สัปดาห์พบว่าในกลุ่มที่ได้ ACEI สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจมากกว่ากลุ่มที่ได้รับดิจอกซิน โดยแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ACEI สามารถเพิ่มความทนทานในการออกกำลังกายได้มากขึ้น และนานขึ้น พร้อมทั้งลดขนาดหัวใจ ลดระดับของ catecholamine และ aldosterone ในเลือด และถ้าให้ ACEI ร่วมกับดิจอกซิน ผลก็จะคล้ายคลึงกับการให้ ACEI เพียงตัวเดียวจะแตกต่างกันเฉพาะความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ (fractional shortening) เท่านั้นที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับดิจอกซินร่วมด้วย การศึกษานี้แสดงให้เห็นชัดเจนว่า การให้ ACEI เสริมเข้าไปกับยาขับปัสสาวะน่าจะเหมาะสมมากกว่าการใช้ดิจอกซินในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวไม่มาก อีกทั้งยังช่วยลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดภาวะพิษจากดิจอกซินด้วย อย่างไรก็ตามผลการรักษาในระยะยาวคงต้องมีข้อมูลสนับสนุนและติดตามผลการรักษามากกว่านี้

3. การใช้ ACEI เป็นยาขนานที่สามร่วมกับยาขับปัสสาวะและดิจอกซิน (Third-component therapy) จากข้อมูลที่ทราบกันดีว่า Ang II เป็นตัวกระตุ้นการหลั่ง

aldosterone ดังนั้นเมื่อให้ยา ACEI จะทำให้ aldosterone ลดลง การคั่งของน้ำและเกลือแร่ลดลง ดังนั้นข้อดีคือน่าจะทำให้ลดปริมาณของยาขับปัสสาวะลงได้ จากการศึกษาพบว่าประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวไม่มาก (NYHA class II-III) จะสามารถลดขนาดยาขับปัสสาวะที่ใช้อยู่เดิมได้ แต่ไม่สามารถลดได้หากอยู่ในขั้นรุนแรง (NYHA class IV) ซึ่งการรักษาด้วยยา 3 ขนานร่วมกันนี้ น่าจะให้ประโยชน์มากตามทฤษฎี เพราะต่างออกฤทธิ์คนละตำแหน่ง แต่เสริมประสิทธิภาพซึ่งกันและกัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากผลการศึกษาที่ว่า การใช้ ACEI ร่วมกับยาที่เพิ่มการบีบตัวของหัวใจจะดีกว่าการใช้ยาเพียงตัวใดตัวหนึ่งในการรักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว ทั้งในระยะเริ่มต้นหรือแม้แต่ระยะรุนแรง

4. การใช้ยา 4 ขนานร่วมกัน (Quadruple therapy : ยาขับปัสสาวะ - ACEI - ดิจอกซิน-ยาขยายหลอดเลือดกลุ่มอื่น ๆ) โดยเฉพาะยาขยายหลอดเลือดกลุ่มไนเตรท พบว่าข้อดีคือสามารถลดแรงต้านทานเลือดในปอด (pulmonary arteriolar resistance) และแรงดันในเอเทรียมขวาได้ดีกว่า ACEI แต่ไม่เหมาะที่จะใช้ไฮดรอลาซีน (hydralazine) เพียงตัวเดียว เนื่องจากเป็นยาขยายหลอดเลือดแดงโดยเฉพาะ เพราะจะยิ่งกระตุ้นให้หลัง norepinephrine มากยิ่งขึ้น อย่างไรก็ตาม การใช้ยาทั้ง 4 ขนานร่วมกันนี้ ต้องรอผลการศึกษามากกว่านี้

ข้อห้ามและข้อควรระวังในการใช้ยา ACEI ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว

1. การเปลี่ยนแปลงการทำงานของไต ดังกล่าวไว้แล้วข้างต้น ในภาวะหัวใจล้มเหลว จะมีการตอบสนองโดยกระตุ้นระบบ RAA เพื่อรักษาแรงดันใน glomeruli ไว้ โดยมีการหดตัวของเส้นเลือดแดงขาออก (efferent renal arteriole) ดังนั้นเมื่อให้ยา ACEI ไปยับยั้งฤทธิ์ดังกล่าว อาจจะมีผลเสียคือลดอัตราการกรองผ่าน glomeruli (ลด glomerular filtration rate) หรือลด creatinine clearance นั่นเอง นั่นคือ ผู้ป่วยบางรายอาจจะมียกระดับของยูเรียและครีเอตินินสูงขึ้น โดยเฉพาะในรายที่ได้ปริมาณยาสูงเกินไป จนเกิดความดันโลหิตต่ำ จะยังมีผลเสียต่อการทำงานของไตมากขึ้น ดังนั้นควรจะเริ่มต้นด้วยการให้ปริมาณยาต่ำๆ เพื่อเน้นการทดสอบ (initial testing dose) ก่อนเสมอ เช่น 6.25 มก.ของ captopril หรือ 2.5 มก.ของ enalapril โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในรายที่ได้รับยาขับปัสสาวะ

ร่วมกับมีปริมาณน้ำในร่างกายน้อยอยู่เดิม จะมีโอกาสเสี่ยงสูงต่อภาวะไตวายเฉียบพลันมากขึ้น รวมถึงผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งโอกาสเสี่ยงต่อภาวะไตวายสูงกว่าผู้ป่วยทั่วไปอยู่แล้ว

2. ภาวะโปแตสเซียมสูง ซึ่งเป็นผลจากยา ACEI ยับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone ร่างกายจะลดการขับโปแตสเซียมออกทางปัสสาวะ ดังนั้น ควรหลีกเลี่ยงการให้ยา ร่วมกับการให้โปแตสเซียมทดแทนรวมถึงยาขับปัสสาวะ กลุ่มที่จะทำให้โปแตสเซียมคั่งในร่างกายด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีไตวายอยู่แล้ว

3. ยากลุ่ม NSAIDs เมื่อใช้ร่วมกับ ACEI จะเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อภาวะโปแตสเซียมสูงมากขึ้น เพราะ NSAIDs จะยับยั้งการสร้างสาร prostaglandin (ซึ่งเป็นสารช่วยขยายหลอดเลือดแดงไปเลี้ยงไต) ทำให้ร่างกายขับโปแตสเซียมทางไตลดลง และ NSAIDs เองสามารถกระตุ้นให้เกิดภาวะเกล็ดคั่งในร่างกายตลอดจนภาวะไตวายเฉียบพลันได้

4. ผู้ป่วยที่มีอาการเจ็บหน้าอกจากหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (อาการยังไม่คงที่หรือยังไม่สามารถควบคุมอาการเจ็บได้) ร่วมกับภาวะหัวใจล้มเหลว ไม่ควรใช้ ACEI โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีความผิดปกติในการบีบตัวของห้องหัวใจเวนตริเคิลซ้ายอยู่แล้ว เพราะอาจทำให้ความดันโลหิตลดลง และทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมากขึ้นได้

5. ผู้ป่วยลิ้นหัวใจไมตรัลหรือเอออร์ติคตีบ ดังได้กล่าวข้างต้นแล้ว ถือเป็นข้อห้ามเด็ดขาด ในการให้ยาขยายหลอดเลือดทุกชนิด รวมถึง ACEI ซึ่งหากมีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วยก็จำเป็นต้องรักษาด้วยการผ่าตัด

การศึกษาที่สนับสนุนการใช้ยา ACEI รักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว (ตารางที่ 2)

1. SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) พบว่าการให้ enalapril 10 มก. เข้า-เย็น เพิ่มเข้าไปจากดิจอกซินและยาขับปัสสาวะที่ได้รับอยู่เดิม ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาการบีบตัวของเวนตริเคิลซ้าย (ejection-fraction น้อยกว่าหรือเท่ากับ 35%) ซึ่งมักจะมีอาการในกลุ่ม NYHA class II-III สามารถลดอัตราการตายได้ 16%

2. V-HeFT-II (The Second Veterans Administration Vasodilator Heart Failure Trial) พบว่า enalapril สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวได้ดีกว่าการใช้ในเตรร่วมกับ hydralazine (อัตราการตาย 18% เทียบกับ 25%, $P = 0.016$)

3. CONSENSUS-II (The Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II) พบว่า enalapril ร่วมกับยาดิจอกซินและยาขับปัสสาวะสามารถลดอัตราการตายได้ 27% ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวรุนแรง (NYHA class IV)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษา ACEI ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวหลังกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ได้แก่

4. SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) ให้ captopril (เริ่มจาก 6.25 มก. จนถึง 150 มก.) ในผู้ป่วยหลังกล้ามเนื้อหัวใจตายที่มีความผิดปกติในการบีบตัวของหัวใจร่วมด้วย ($LVEF < 40\%$) โดยเริ่มให้ภายใน 3-16 วัน พบว่า captopril สามารถลดอัตราการรวมและอัตราการตายจากโรคหัวใจได้ (19%, 37% ตามลำดับ)

5. AIRE (The Acute Infarction Ramipril Efficacy) พบว่า ramipril สามารถลดอัตราการตายในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวภายหลังจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ถึง 27%

กล่าวโดยสรุปแล้ว แม้ว่าจะมีหลักฐานสนับสนุนถึงผลดี ในการใช้ ACEI รักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ประโยชน์ที่ได้รับจะเห็นได้ชัดเจนเฉพาะกรณีใช้ยาเป็นขนานที่ 3 หลังจากที่ใช้ดิจอกซิน และยาขับปัสสาวะแล้วไม่ได้ผล และเริ่มมีการศึกษาสนับสนุนการใช้ ACEI เป็นยาขนานที่ 2 หลังจากใช้ยาขับปัสสาวะ โดยเชื่อว่าผลการเปลี่ยนแปลงระบบไหลเวียนเลือดน่าจะดีกว่าการใช้ดิจอกซิน แม้จะเป็นการศึกษาในระยะสั้น ๆ อย่างไรก็ตาม การเลือกให้ยากลุ่มนี้เป็นยาขนานแรก ยังไม่มีหลักฐานสนับสนุนดีพอ ยกเว้นกรณีมีปัญหาวนตริเคิลซ้ายระยะคลายตัว (left ventricular diastolic dysfunction) ซึ่งตามทฤษฎีแล้วยากลุ่มนี้น่าจะดีกว่าดิจอกซินและยาขับปัสสาวะ

ตารางที่ 2 การศึกษาที่สนับสนุนการใช้ยา ACEI รักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว

ACRONYM AND DRUG	CONDITION	NO. OF PATIENTS	MEAN DURATION OF TRIAL	MAJOR RESULT
CONSENSUS <i>enalapril</i>	Severe heart <i>failure</i>	127	6 months	40% mortality reduction at 6 months, 31% at 1 year
SOLVD (treatment) <i>enalapril</i>	Mild to moderate heart failure	1,285	41 months	18% mortality reduction
SOLVD (prevention) <i>enalapril</i>	Asymptomatic LV dysfunction	2,111	37 months	37% reduction in risk of CHF
V-HeFT-II <i>enalapril</i>	Chronic heart failure	403	24 months	36% reduction in sudden death vs. nitrate- hydralazine
SAVE <i>captopril</i>	Late postinfarct LV dysfunction	1,115	42 months	37% reduction in risk of CHF
AIRE <i>ramipril</i>	Early postinfarct clinical heart failure	1,986	15 months	27% mortality reduction

CONSENSUS = Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study

SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction

V-HeFT-II = VA Cooperative Vasodilator Heart Failure Trial

SAVE = Survival and Ventricular Enlargement

AIRE = Acute Infarction Ramipril Efficacy

LV dysfunction = Low ventricular ejection fraction

(จาก Opie. Drugs for the Heart ; 1995:115)

ก. ACEI ในภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

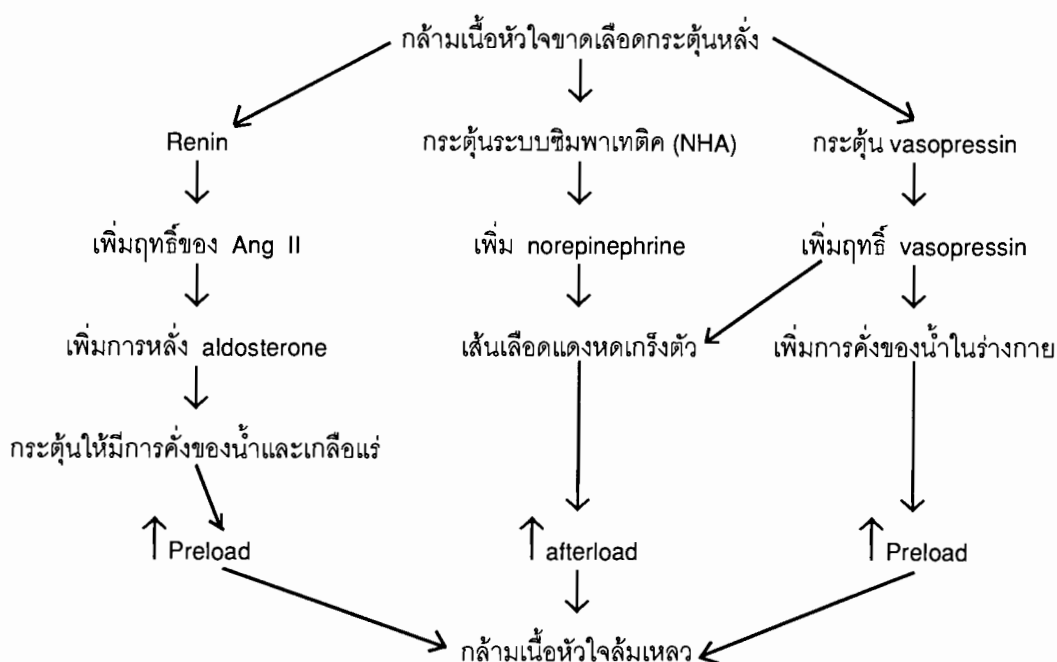
ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดอย่างรุนแรงจนเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเป็นภาวะที่พบได้บ่อยมากขึ้นและเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดเนื่องจากโรคหลอดเลือดหัวใจที่มีพยาธิสภาพตีบแคบจากขบวนการเปลี่ยนแปลงแบบ atherosclerosis โดยมักจะมีปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ได้แก่เพศชาย, อายุมาก, ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, ไขมันสูง, ไขมันในเลือดสูง, ประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเช่นกัน เป็นต้น

เมื่อเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจะมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญของกล้ามเนื้อหัวใจทั้งส่วนที่ตายและยังมีชีวิตอยู่ โดยจะมีการเปลี่ยนแปลงขนาดและรูปร่างของห้องเวเนตริเคิล (ventricular remodeling) โดยประกอบด้วยขบวนการย่อยดังต่อไปนี้

- การยืดขยายออกของกล้ามเนื้อหัวใจส่วนที่ตาย (Infarct expansion) เป็นขบวนการที่เกิดภายหลังจากการขาดเลือด และกล้ามเนื้อหัวใจบริเวณนั้นตายโดยเฉพาะอย่างยิ่งรายการที่การตายของกล้ามเนื้อเกิดเป็นบริเวณกว้างและอยู่ด้านหน้า ลักษณะของกล้ามเนื้อจะบางลงและมีการยืดขยายออก

- การขยายปริมาตรของห้องหัวใจ (ventricular dilatation) เป็นขบวนการที่กล้ามเนื้อหัวใจส่วนที่ยังมีชีวิตอยู่มีการปรับตัวเพื่อเป็นการชดเชย ด้วยการขยายตัวเพิ่มปริมาตรของหัวใจ เพื่อเพิ่มปริมาตรเลือดที่จะสูบฉีดออกจากหัวใจ (stroke volume) ถ้ากลไกการปรับตัวนี้ไม่สามารถเพิ่มปริมาตรเลือดที่จะไหลเวียนไปเลี้ยงร่างกายได้เพียงพอ ขบวนการนี้ก็จะดำเนินจนเวียนต่อไปเรื่อย ๆ เป็นผลทำให้การบีบตัวของเวเนตริเคิลเลวลงและในที่สุดก็จะเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจล้มเหลวตามมา

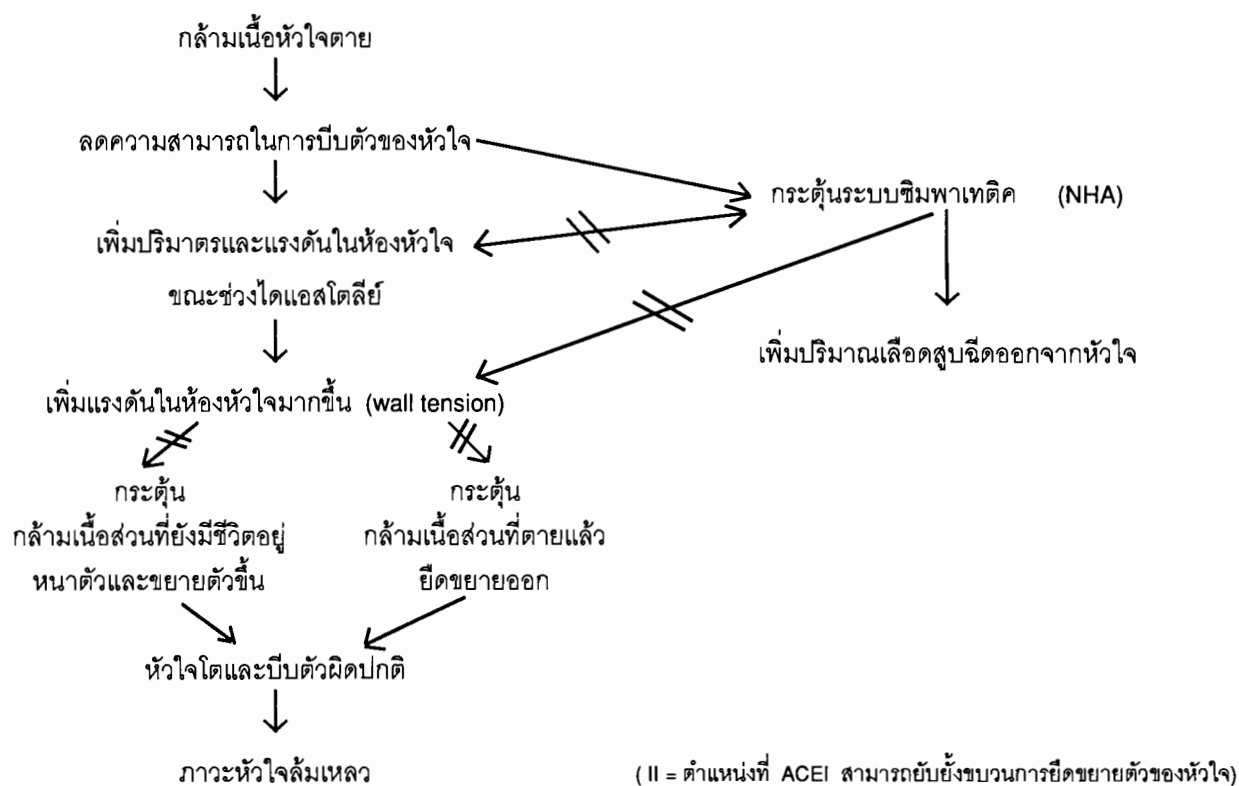
นอกจากขบวนการนี้แล้ว ร่างกายยังมีกลไกการปรับตัวเพื่อเพิ่มปริมาตรเลือดไหลเวียนไปเลี้ยงร่างกายด้วยการกระตุ้น NHA เช่นเดียวกับภาวะหัวใจล้มเหลวทั่วไป (รูปที่ 3) ทำให้มีเส้นเลือดส่วนปลายหดตัว (เพิ่ม afterload), มีการคั่งของน้ำและเกลือแร่มากขึ้น (เพิ่ม preload) ซึ่งผลรวมทั้งหมดจะมีการเพิ่มแรงดันภายในห้องหัวใจเวเนตริเคิล (ventricular wall tension) อย่างมาก ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด infarct expansion ของกล้ามเนื้อหัวใจส่วนที่ตาย และพร้อมกับมีกลไกชดเชยเพิ่มขนาดและความหนาของกล้ามเนื้อหัวใจส่วนที่ยังมีชีวิตอยู่ โดยเกิดขึ้นต่อเนื่องตลอดเวลา จนทำให้เกิดหัวใจล้มเหลวในที่สุด



รูปที่ 3 แสดงถึงบทบาทของการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ (Neurohormonal activation-NHA) หลังภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

ดังนั้น จึงมีการนำ ACEI มาใช้โดยเชื่อว่าเมื่อ ACEI สามารถหยุดยั้ง NHA ได้ก็จะป้องกันไม่ให้เกิดการเพิ่ม preload และ afterload เป็นผลทำให้ลด ventricular

wall tension และลดการเกิด ventricular remodeling ลงได้ นั่นคือสามารถป้องกันการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 บทบาทของยา ACEI ในการหยุดยั้งขบวนการยืดขยายตัวของห้องหัวใจเวนตริเคิล (ventricular remodeling)

ตารางที่ 3 การศึกษาการใช้ยา ACEI ในระยะแรก ๆ ของผู้ป่วยหลังกล้ามเนื้อหัวใจตาย

	CONSENSUS-II	ISIS-4	GISSI-3
Total number treated	3,044	27,442	9,435
Drug and daily dose	Enalaprilat IV 1 mg over 2 h, then up to 20 mg 2X daily	Captopril 6.25 mg initially, increased to 50 mg 2X daily	Lisinopril 2.5-5 mg initially, increased to 10 mg 1X daily
Duration (days)	41 to 180	28 days	42 days
Patient population	AMI within 24 h of onset	AMI within 24h of onset	AMI within 24 h of onset
Mean delay time	15 h	60% > 6 h	65% > 6 h
Age, years	66 mean	72% below 70	63 mean
Gender male (%)	73	74	78
BP exclusion levels	100/60	100 systolic	100 systolic
Hypotension as side-effect (%)	25 (control 10)	21 (control 10)	9 (control 4)
Mortality change, absolute %	0.8 increase	0.46 decrease*	0.8 decrease
Mortality change as risk reduction	10% increase	9% decrease* (p = 0.04)	11% decrease (p = 0.03); 17% decrease with nitroglycerin (p = 0.003)

*35 days. + persistent hypotension, systolic blood pressure below 90 mmHg for more than 1 hour.

(จาก Opie. Drugs for the Heart ; 1995:120)

ง. ในภาวะไตเสื่อมสภาพจากเบาหวานและ/หรือความดันโลหิตสูง

ปัจจุบันมีการศึกษาได้ผลเป็นที่แน่ชัดแล้วว่า ACEI สามารถชะลอการเกิดไตเสื่อมสภาพและสามารถลดอัตราการเกิดไตวาย ในผู้ป่วยเบาหวานทั้งชนิดพึ่งหรือไม่พึ่งอินซูลินได้ โดยการศึกษาของ Lewis และคณะ (1993) และเชื่อว่าเป็นกลไกต่างหากนอกเหนือไปจากการลดความดันโลหิตเพียงอย่างเดียว โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เริ่มมีไตเสื่อมสภาพจากเบาหวานและมีไข่ขาวปนออกมากับปัสสาวะ (มากกว่า 30 มก./วัน) ถือว่าเป็นข้อบ่งชี้ชัดเจนที่จะต้องให้ ACEI เพื่อป้องกันและชะลอการเกิดไตเสื่อมสภาพหรือแม้ว่าจะเกิดไตเสื่อมสภาพไปแล้ว (ไข่ขาวปนออกมากับปัสสาวะมากกว่า 500 มก./วัน) ACEI ก็ยังสามารถชะลอหรือลดอัตราการดำเนินโรคให้ช้าลงได้

ผลข้างเคียงและข้อห้ามในการใช้ยา ACEI ในการปฏิบัติทางคลินิก

1. ผลข้างเคียง

1.1 ไอ : พบได้บ่อยมากพอสมควร อุบัติการณ์แตกต่างกันตั้งแต่ 2-15% (ขึ้นกับกลุ่มผู้ป่วยที่ศึกษา) ความรุนแรงก็แตกต่างกัน ตั้งแต่พอรำคาญจนมีอาการมากและจำเป็นต้องหยุดยาในที่สุด เชื่อว่าเกิดจากการเพิ่มความไวของตัวกระตุ้นการไอ (cough reflex) ลักษณะจะเป็นแบบไอแห้งๆ, ระคายคอ, ไม่มีเสมหะ ไอมากทั้งกลางวัน, กลางคืน ซึ่งจะแตกต่างจากไอจากหลอดลมตีบหรือภาวะหัวใจวาย (แต่บางรายก็อาจจะแยกได้ยาก) มีการตั้งสมมุติฐานว่าอาจเกี่ยวข้องกับสาร bradykinin หรือ prostaglandin และได้มีการทดลองใช้ NSAIDs เพื่อลดสารดังกล่าวช่วยลดอาการไอ อย่างไรก็ตามอาจจะเกิดผลเสียในแง่การคั่งของน้ำ, โปแตสเซียม หรือเสี่ยงต่อไตวายมากขึ้นจาก NSAIDs ได้

มีการทดลองด้วยการใช้ ACEI ขนาดต่ำร่วมกับยาด้านแคลเซียม nifedipine อาจจะช่วยลดอาการไอได้โดยไม่ทราบกลไกแน่ชัด หรือบางรายถ้าไอไม่มาก อาจจะรอสังเกตอาการประมาณ 4 เดือน อาการจะหายไปเองได้ โดยไม่ต้องหยุดยา

1.2 ความดันโลหิตต่ำ โดยเฉพาะในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวซึ่งได้รับยาขับปัสสาวะอยู่และ/หรือมีปริมาณ

น้ำในร่างกายน้อยอยู่แล้ว อาจจะทำให้เกิดขึ้นชัดเจนขณะเปลี่ยนแปลงท่า (orthostatic hypotension) ดังนั้นต้องเริ่มต้นด้วยขนาดยาต่ำๆ ก่อนเสมอ โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ ควรสังเกตอาการเป็นสำคัญ มากกว่าดูค่าตัวเลขความดันโลหิตเพียงอย่างเดียว เช่น หากไม่มีอาการอะไร แม้ความดันโลหิตซิสโตลิกอยู่ในช่วง 80-90 มม.ปรอท ก็สามารถให้ยาต่อได้

1.3 การทำงานของไตลดลง : ซึ่งมักจะสัมพันธ์กับความดันโลหิตที่ลดต่ำมากเกินไปนั่นเอง หรือที่สำคัญ คือผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจากเส้นเลือดไปเลี้ยงไตสองข้างตีบ หรือมีไตเพียงข้างเดียว อาจจะทำให้ไตวายเฉียบพลันได้ ซึ่งถือเป็นข้อห้ามชัดเจนในการใช้ยา ACEI

1.4 ปฏิกริยาภูมิแพ้รุนแรง (angioedema) พบได้ค่อนข้างน้อย (0.1%) แต่ถือว่าอันตรายมากที่สุด เพราะอาจเป็นสาเหตุให้เสียชีวิตได้ และไม่สามารถคาดเดาได้ว่าผู้ป่วยรายใดจะมีปฏิกริยาดังกล่าว มีการตั้งสมมุติฐานว่ากลไกอาจจะผ่านสาร bradykinin

วิธีการรักษาคือรีบฉีด adrenaline เข้าชั้นใต้ผิวหนังทันที

1.5 ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยไตวายอยู่เดิม หรือบางรายที่ได้รับโปแตสเซียมทดแทนหรือได้ยาขับปัสสาวะกลุ่มที่ทำให้โปแตสเซียมคั่งในร่างกายร่วมด้วย ดังนั้นควรหยุดยาดังกล่าวก่อนที่จะใช้ ACEI

1.6 ผื่นผิวหนัง อาจพบได้บ้าง แต่ไม่มากนัก

2. ข้อห้ามในการใช้ยา ACEI ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ได้แก่

2.1 ภาวะความดันโลหิตสูงจากเส้นเลือดไปเลี้ยงไตสองข้างตีบหรือมีไตเพียงข้างเดียว

2.2 ภาวะความดันโลหิตต่ำอยู่เดิม จะยิ่งทำให้ไตขาดเลือดไปเลี้ยง และไตวายได้

2.3 ภาวะการอุดตันทางไหลเวียนเลือด ได้แก่ ลิ้นหัวใจเอออร์ติคตีบ, กล้ามเนื้อหัวใจหนาและอุดตันทางออกของเลือด

2.4 ภาวะตั้งครรภ์ ยาในกลุ่ม ACEI ทุกตัวมีผลต่อทารกในครรภ์ทำให้เด็กพิการได้โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงไตรมาสที่ 2 และ 3

ตารางที่ 4 ACE INHIBITORS : SIDE-EFFECTS AND CONTRAINDICATIONS

1. Side-effects, Class
Cough - common
Hypotension-variable (renal artery stenosis ; severe heart failure)
Deterioration of renal function (related to hypotension)
Angioedema (rare but potentially fatal)
Renal failure (rare, bilateral renal artery stenosis)
Hyperkalemia (in renal failure, or with K-retaining diuretics)
Skin reactions
2. Contraindications
Renal-bilateral renal artery stenosis or equivalent lesions
Pre-existing hypotension
Severe aortic stenosis or obstructive cardiomyopathy
Pregnancy (NB : recent FDA warning)
3. Side-effects first described for high-dose captopril
Neutropenia especially with collagen vascular renal disease
Proteinuria
Loss of taste
Oral lesions; scalded-mouth syndrome (rare)

3. ผลข้างเคียงลักษณะเด่นจำเพาะของยา captopril

3.1 เม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำหรือไม่มีเลย ซึ่งยังไม่เด่นชัดนักว่าสัมพันธ์กับสารซัลไฟดริลในตัวยาหรือไม่ แต่มักจะสัมพันธ์กับปริมาณยาขนาดสูง ๆ ในผู้ป่วยไตวาย และโดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีโรคดั้งเดิมเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน

3.2 ไข้ขาวปนออกมากับปัสสาวะ พบประมาณ 1% โดยเฉพาะในรายที่ได้รับ captopril ขนาดสูง และมีพยาธิสภาพของไตอยู่ก่อนแล้ว

3.3 ลิ้นไม่รับรู้รสชาติ สัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้ ปัจจุบันพบน้อยมากเพราะการใช้ขนาดยาที่ต่ำลง

3.4 แผลในปาก ลักษณะ scalded-mouth syndrome (น้อยมาก)

สรุป

ได้มีการนำยา ACEI เข้ามาใช้รักษาโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้นเรื่อย ๆ ที่เห็นเด่นชัด และหลักฐานสนับสนุนชัดเจนคือ การนำมาใช้รักษาผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวและที่ยังทำการศึกษายู่คือในแง่ป้องกัน ลดอัตราการตายในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงหรือกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

1. ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง นอกจากฤทธิ์ยับยั้ง Ang II ซึ่งลดการหดเกร็งตัวของหลอดเลือดแดงโดยตรงแล้ว ACEI ยังสามารถลดหรือชะลอการหนาตัวของผนังหลอดเลือด และผนังกล้ามเนื้อหัวใจได้ ซึ่งน่าจะเป็นผลดีอย่างยิ่ง แต่อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบัน ACEI ไม่สามารถลดอัตราการเกิดเส้นเลือดในสมองตีบ, หลอดเลือดหัวใจตีบ, หัวใจวายหรือไตวายได้ เช่นเดียวกับการที่ ACEI สามารถลดภาวะดื้ออินซูลินได้ แต่ยังไม่มีความชัดเจนชัดว่าจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมากนักน้อยเพียงไร

2. ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวมีการศึกษาสนับสนุนชัดเจนว่า ACEI สามารถลดอัตราการตาย ลดอัตราการเกิดหัวใจล้มเหลว และต้องนอนโรงพยาบาลซ้ำ อีกทั้งป้องกันการดำเนินโรคในวัฏจักรผลเสียได้ (มีเป็นส่วนน้อยที่ไม่ได้รับประโยชน์จากยา คือกลุ่มที่เกิดความดันโลหิตต่ำจากยามากไป)

ปัจจุบันแนะนำให้ใช้ยา ACEI เป็นยาขนานที่ 2 คู่กับยาขับปัสสาวะในรายที่หัวใจล้มเหลวชนิดอ่อนหรือปานกลาง และเพิ่มยาดิจอกซินด้วย ถ้าหากเป็นรุนแรงหรือมี atrial fibrillation เกิดร่วมด้วย

3. ในผู้ป่วยหลังกล้ามเนื้อหัวใจตาย จากการศึกษานักวิจัย 2 กลุ่มใหญ่พบว่า ACEI สามารถลดอัตราการตายได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (6% ถึง 11%) ถ้าเริ่มให้ตั้งแต่ระยะแรก

จาก GISSI-III การใช้ lisinopril ร่วมกับ nitroglycerin ทางเส้นเลือดและผิวหนังสามารถลดอัตราการตายได้ถึง 17% ซึ่งมีประโยชน์มาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่มีอาการหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย

4. ภาวะไตเสื่อมสภาพจากเบาหวาน : มีการศึกษาสนับสนุนชัดเจนว่า ACEI ร่วมกับการควบคุมเบาหวาน (ด้วยอินซูลิน), ควบคุมความดันโลหิต (อาจร่วมกับยาลดความดันตัวอื่น ๆ) สามารถลดอัตราการตาย, ไตวาย, อัตราการล้างไตหรือผ่าตัดเปลี่ยนไตได้ ซึ่งไม่พบในยาในกลุ่มอื่น ๆ

กิตติคุณประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ทุกฝ่าย ที่ได้ช่วยเหลือในการจัดพิมพ์บทความให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

REFERENCE

1. AIRE study- The Acute infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342:821-828.
2. Cambell DJ, Kladis A, Duncan A-M. Bradykinin peptides in kidney, blood, and other tissues of the rat. *Hypertension* 1993; 21: 155-165.
3. CAPPP group. The Captopril Prevention Project: A prospective intervention trial of angiotensin converting enzyme inhibition in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 1990; 8:985-990.
4. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. Comparison of enalapril with hydralazine - isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:303- 310.
5. CONSENSUS II-Swedberg K, Held P, Kjeksus J, Rasmussen K, et al. On behalf of the CONSENSUS II Study Group. Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *N Engl J Med* 1992; 327:678-684.
6. Daly P, Rouleau J-L, Cousineau D, et al. Effects of captopril and a combination of hydralazine and isosorbide dinitrate on myocardial sympathetic tone in patients with severe congestive heart failure. *Br Heart J* 1986; 56:152-157.
7. Dworkin LD, Benstein JA, Parker M, et al. Calcium antagonists and converting enzyme inhibitors reduce renal injury by different mechanisms. *Kidney Int* 1993; 43:808-814.
8. Dzau VJ, Hollenberg NK. Renal response to captopril in severe heart failure : Role of furosemide in natriuresis and reversal of hyponatremia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 777-782.
9. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. *N Engl J Med* 1984; 310:347-352.

10. Fonarow GC, Chelimsky-Fallick C, Stevenson LW, et al. Effect of direct vasodilation with hydralazine versus angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on mortality in advanced heart failure : he Hy-C Trial. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:842-850.
11. GISSI-3-Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nel Infarto Miocardico. GISSI-3 : effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-1122.
12. Gonzalez-Fernandez RA, Alteri PI, Diaz LM, et al. Effects of enalapril on heart failure in hypertensive patients with diastolic dysfunction. *Am J Hypertens* 1992; 5:480-483.
13. ISIS-IV study (1994) (Fourth International Study of Infarct Survival)-Ferguson JJ. Meeting highlights. *Circulation* 1994; 89:545-574.
14. Kromer EP, Elsner D, Riegger GAJ. Digoxin, converting-enzyme inhibition (quinapril), and the combination in patients with congestive heart failure functional Class II and sinus rhythm, *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 : 9-14.
15. Lewis EJ, Huynsicker LG, Bain RP, Rohde RD for the Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329:1456-1462.
16. National High Blood Pressure Education Program Working Group. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23:145-158.
17. Ondetti MA, Cushman DW. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. *Science* 1977; 196:441-444.
18. Opie LH. The new trials : AIRE, ISIS-4 AND GISSI-3. Is the dossier on ACE inhibitors now complete? *Cardiovasc Drugs Ther*, 1994; 8:469-472.
19. Opie LH, Chatterjee K, Poole-Wilson PA, Sonnenblick E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and conventional vasodilators. In : Opie LH (ed), *Drugs for the Heart*, Third Edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 1991, pp 100-128.
20. Opie LH, Chatterjee K, Poole-Wilson PA, Sonnenblick E. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and conventional vasodilators. In : Opie LH (ed), *Drugs for the Heart*, Fourth Edition. WB Saunders Company, Philadelphia, 1995; 105-143.
21. Packer M, Lee WH, Medina N, et al. Functional renal insufficiency during longterm therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1987a ; 106 : 346-354.
22. Packer M, Lee WH, Medina N, et al. Influence of diabetes mellitus on changes in left ventricular performance and renal function produced by converting enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Am J Med* 1987b; 82:1119-1126.
23. PRACTICAL study-Foy SG, Crozier IG, Turner JG, et al. Comparison of enalapril versus captopril on left ventricular function and survival three months after acute myocardial infarction (the "PRACTICAL" Study). *Am J Cardiol* 1994; 73:1180-1186.
24. QUIET study-Texter M, Lees RS, Pitt B, et al. The QUinapril Ischemic Event Trail (QUIET) design and methods : Evaluation of chronic ACE inhibitor therapy after coronary artery intervention. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7:273-282.

25. SAVE study-Pfeffer MA, Braunwald E, Moya LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial (SAVE). *N Engl J Med* 1992; 327:669-677.
26. SOLVD study-The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325:293-302.
27. SOLVD study- The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-691.
28. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, Wilhelmsen L, for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82:1730-1736.
29. Veterans Administration Co-operative Study Group. Racial differences in response to low-dose captopril are abolished by the addition of hydrochloro thiazide. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14:97S-101S.
30. V-HeFT I study-Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. for the V-HeFT I study. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314 : 1547 - 1552
31. V-HeFT II study-Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. for the V-HeFT II study. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310.
32. Yusuf S, Pepine CJ, Carces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. *Lancet* 1992; 340:11730-1178.