



วารสาร ไทยไกลขียนนิพนธ์

ปีที่ 3 ฉบับเดือนกันยายน พ.ศ. 2549 (หน้า 14-26)

บทความเป็นวิทยาทาน สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งไคเมส: ยาใหม่ในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด (Chymase inhibitors: A new class of cardiovascular drugs)

ภก.อ.ดร.วิเชียร ลีลาสง่าลักษณ์

ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0609-03

จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 กันยายน พ.ศ. 2549

วันที่หมดอายุ: 1 กันยายน พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากที่อ่านบทความนี้แล้ว ผู้อ่านสามารถ

1. อธิบายกลไกการทำงานของไคเมสได้
2. อธิบายบทบาทของไคเมสในการเกิดพยาธิสภาพของโรคหัวใจและหลอดเลือดได้
3. บอกประโยชน์ของยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของไคเมสได้
4. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งสารจากแมสเซลล์กับไคเมสได้

บทคัดย่อ

ไคเมสเป็นเอนไซม์จากแมสเซลล์ที่สามารถเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์แองจิโอเทนซิน II ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพของโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด เช่น โรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง ภาวะการกลับเป็นซ้ำของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ และภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นต้น ดังนั้น สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของไคเมสจึงมีแนวโน้มว่าจะนำมาใช้ป้องกันหรือรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ขณะนี้การพัฒนาสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของไคเมสกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยในระดับพรีคลินิก ผลการศึกษาเบื้องต้นพบว่า สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของไคเมส มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดในสัตว์ทดลอง นอกจากนี้ ยังมีแนวโน้มว่าสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง

การหลั่งสารจากแมสต์เซลล์จะมีประโยชน์ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีพยาธิวิทยาสัมพันธ์กับโคเมส เพราะสารดังกล่าวสามารถป้องกันการหลั่งโคเมสจากแมสต์เซลล์ได้

คำสำคัญ

โคเมส แองจิโอเทนซิน ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งโคเมส โรคหัวใจและหลอดเลือด

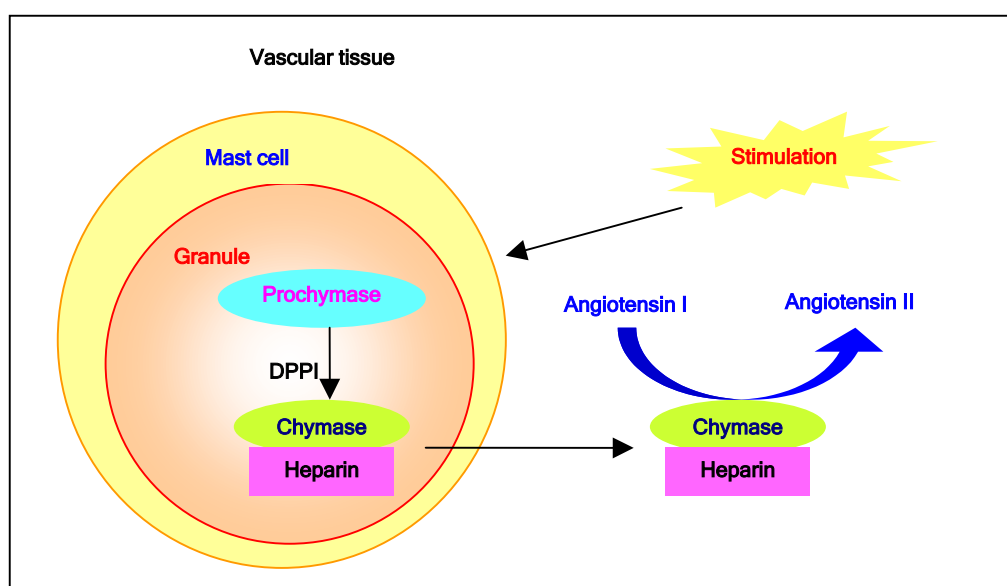
บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือด (myocardium infarction) และภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) เป็นโรคที่เป็นปัญหาในทางการแพทย์ปัจจุบัน เพราะโรคดังกล่าวนอกจากจะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตต่ำลงแล้ว ยังอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตภายในระยะเวลาอันสั้นหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีใช้ในปัจจุบันมีหลายชนิด เช่น ยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นช่องแคลเซียม (calcium channel blockers) ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงแองจิโอเทนซิน (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACE inhibitors) และยากันเลือดเป็นลิ่ม (anticoagulants) แต่ในทางคลินิกมักพบเสมอว่า ผู้ป่วยบางรายใช้ยาบางชนิดไม่ได้ผล หรือไม่สมารถทนผลไม่พึงประสงค์ของยาบางชนิดได้ ดังนั้น การศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนายาชนิดใหม่ที่ใช้รักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดจึงเป็นการศึกษาที่นักเภสัชวิทยาให้ความสนใจอย่างต่อเนื่องตลอดระยะเวลาที่ผ่านมา

โคเมส (chymase) เป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่งที่เป็นเป้าหมายใหม่ในการพัฒนายาที่ใช้รักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด เพราะโคเมสมีบทบาทสำคัญในการเกิดพยาธิสภาพของโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด ขณะนี้การพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมส (chymase inhibitors) กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยในระดับพรีคลินิก (pre-clinic studies) ตัวอย่างของยาที่อยู่ในระหว่างการศึกษาคือ Suc-Val-Pro-Phe^P (OPh)₂, NK3201, BCEAB, SUN-C8257 และ TY-51184 คาดว่ายาเหล่านี้จะผ่านการศึกษาวิจัยในระดับพรีคลินิกไปสู่การศึกษาวิจัยในระดับคลินิก (clinical studies) ในอนาคตอันใกล้

โคเมส (Chymase)

โคเมสเป็นเอนไซม์โปรตีเอส (protease) ชนิดหนึ่งที่สามารถเร่งปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำ (hydrolysis) ของพันธะเพปไทด์ (peptide) ของโปรตีนบางชนิด¹⁻² กระบวนการชีวสังเคราะห์ของโคเมสเกิดขึ้นภายในเม็ดเล็ก ๆ (granule) ของแมสต์เซลล์ (mast cells) โดยโปรโคเมส (prochymase) จะถูกเอนไซม์ไดเพปติลเพปติเดส I (dipeptidylpeptidase I, DPPI) เปลี่ยนไปเป็นโคเมส ดังแสดงในรูปที่ 1 โคเมสที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจะจับกับเฮปารินโปรตีโอไกลแคน (heparin proteoglycan) เป็นสารเชิงซ้อนขนาดใหญ่สะสมอยู่ภายในเม็ดเล็ก ๆ



รูปที่ 1 กระบวนการสังเคราะห์ไคเมสและการทำงานของไคเมส (DPPI =dipeptidylpeptidase I) (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

ของแมสต์เซลล์ และถูกหลั่งออกจากแมสต์เซลล์เมื่อเนื้อเยื่อของร่างกายได้รับบาดเจ็บหรือเกิดการอักเสบ³

ไคเมสเป็นเอนไซม์ที่ทำงานได้ดีในสภาวะที่มีค่าความเป็นกรด-เบส (pH) ระหว่าง 7 ถึง 9⁴ ดังนั้น สารเชิงซ้อนของไคเมสที่สะสมอยู่ภายในเม็ดเล็ก ๆ ของแมสต์เซลล์จึงเป็นเอนไซม์ที่ไม่กัมมันต์ (inactive) เพราะภายในเม็ดเล็ก ๆ ของแมสต์เซลล์มีค่าความเป็นกรด-เบสประมาณ 5.5 ซึ่งไม่เหมาะสมสำหรับการทำงานของไคเมส เมื่อเนื้อเยื่อของร่างกายได้รับบาดเจ็บหรือเกิดการอักเสบ การบาดเจ็บหรือการอักเสบที่เกิดขึ้นจะกระตุ้นให้แมสต์เซลล์หลั่งสารเชิงซ้อนของไคเมสออกสู่เมทริกซ์นอกเซลล์ (extracellular matrix) เนื่องจากเมทริกซ์นอกเซลล์มีค่าความเป็นกรด-เบสประมาณ 7.4 ซึ่งเหมาะสมสำหรับการทำงานของไคเมส ดังนั้น สารเชิงซ้อนของไคเมสที่อยู่บริเวณเมทริกซ์นอกเซลล์จึงเป็นเอนไซม์ที่กัมมันต์ (active)⁴ และสามารถเร่งปฏิกิริยาการแยกสลายด้วยน้ำของพันธะเพปไทด์ของโปรตีนที่เป็นซับสเตรต (substrate) ของไคเมสได้นานหลายสัปดาห์¹ ผลของไคเมสที่มีต่อร่างกายเป็นผลเฉพาะที่ (local) กล่าวคือ ไคเมสจะมีผลต่อเนื้อเยื่อที่มีการบาดเจ็บหรือมีการอักเสบเท่านั้น แต่จะไม่มีผลต่อเนื้อเยื่อปกติอื่นๆ ของร่างกาย⁴

ไคเมสของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ ตามโครงสร้างและซับสเตรตของเอนไซม์คือ ไคเมสชนิดแอลฟา (α -chymase) และไคเมสชนิดบีตา (β -chymase)⁵ ในคนพบไคเมสทั้ง 2 ชนิดที่หลอดเลือด หัวใจ และเนื้อเยื่ออื่นๆ แต่ไม่พบไคเมสชนิดไคโนพลาสมา⁶⁻⁷ ไคเมสชนิดแอลฟาเป็นเอนไซม์ที่สามารถเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์

แองจิโอเทนซิน II (angiotensin II) จากแองจิโอเทนซิน I (angiotensin I) โดยการสลายพันธะเพปไทด์ระหว่างกรดแอมิโนฟีนิลแอลานีน (phenylalanine) ตำแหน่งที่ 8 (Phe⁸) กับกรดแอมิโนฮิสทีดีน (histidine) ตำแหน่งที่ 9 (His⁹) ของแองจิโอเทนซิน I ส่วนไคเมสชนิดบีตาเป็นเอนไซม์ที่สามารถเร่งปฏิกิริยาการสลายตัวของแองจิโอเทนซิน I และแองจิโอเทนซิน II โดยการสลายพันธะเพปไทด์ระหว่างกรดแอมิโนไทโรซีน (tyrosine) ตำแหน่งที่ 4 (Tyr⁴) กับกรดแอมิโนไอโซลิวซีน (isoleucine) ตำแหน่งที่ 5 (His⁵) ของแองจิโอเทนซินทั้งสองชนิด แต่ก็พบว่าไคเมสชนิดบีตาสามารถเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์แองจิโอเทนซิน II จากแองจิโอเทนซิน I ได้บ้าง¹ ถึงแม้ว่าไคเมสจะสามารถเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์แองจิโอเทนซิน II จากแองจิโอเทนซิน I เช่นเดียวกันกับเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงแองจิโอเทนซิน (angiotensin-converting enzyme, ACE) แต่แองจิโอเทนซิน II ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจากปฏิกิริยาที่มีไคเมสเป็นตัวเร่ง มีได้มีบทบาทในการควบคุมความดันเลือดของร่างกายเช่นเดียวกับแองจิโอเทนซิน II ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจากปฏิกิริยาที่มี ACE เป็นตัวเร่ง แต่มีบทบาทในกระบวนการเพิ่มจำนวนของเซลล์ของหลอดเลือด (vascular proliferation)⁸ และกระบวนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ชนิดต่างๆ ที่เป็นโครงสร้างของหัวใจและหลอดเลือด ทั้งในแง่ขนาดของเซลล์ จำนวนของเซลล์ และองค์ประกอบของเมทริกซ์นอกเซลล์ (cardiac and vascular remodeling)¹ ทั้งนี้เป็นเพราะแองจิโอเทนซิน II ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจากปฏิกิริยาที่มีไคเมสเป็นตัวเร่ง มีผลเฉพาะบริเวณเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บหรือเกิดการอักเสบ ในขณะที่แองจิโอเทนซิน II ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นจากปฏิกิริยาที่มี ACE เป็นตัวเร่งมีผลแบบทั่วกาย (systemic) ดังนั้น จึงอาจกล่าวได้ว่า ไคเมสเป็นเอนไซม์ที่เร่งการสังเคราะห์แองจิโอเทนซิน II ที่ก่อให้เกิดพยาธิสภาพของระบบหัวใจและหลอดเลือด ส่วน ACE เป็นเอนไซม์ที่เร่งการสังเคราะห์แองจิโอเทนซิน II ที่มีบทบาทในการควบคุมการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด

นอกจากไคเมสจะมีฤทธิ์เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์แองจิโอเทนซิน II ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ไคเมสยังมีฤทธิ์อีกหลายประการที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดพยาธิสภาพของระบบหัวใจและหลอดเลือด ตัวอย่างเช่น (1) ไคเมสทำให้โปรตีนบางชนิดที่เป็นองค์ประกอบของเมทริกซ์นอกเซลล์ เช่น ไฟโบรเนคติน (fibronectin) เกิดการเสื่อม (degradation) ซึ่งมีผลเหนี่ยวนำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดง (aorta) ของหนูขาวเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (apoptosis) ตามมา⁹ (2) ไคเมสมีส่วนร่วมในการกระตุ้นการหลั่ง transforming growth factor (TGF)- β 1 ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทในการเกิดโรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง ในแง่ที่เป็นสารที่ควบคุมกระบวนการเพิ่มจำนวน กระบวนการเปลี่ยนสภาพ (differentiation) และกระบวนการย้ายที่ (migration) ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (vascular smooth muscle cells)¹ (3) ไคเมสสามารถเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์เอนโดทีลิน (endothelins) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดหลายประการ โดยการสลายพันธะเพปไทด์ระหว่างกรดแอมิโนไทโรซีน (tyrosine) ตำแหน่งที่ 31 (Tyr³¹) กับกรดแอมิโนไกลซีน (glycine) ตำแหน่งที่ 32 (Gly³²) ของบิกเอนโดทีลิน (big endothelin) ซึ่งเป็น

สารตั้งต้น (precursor) ของการสังเคราะห์เอินโดทีลีนในร่างกาย (4) ไคเมสทำให้แอสโปลิโพรตีน (apolipoproteins) ชนิดที่เป็นองค์ประกอบของลิโปโปรตีนที่มีความหนาแน่นสูงชนิดที่ 3 (high-density lipoproteins 3, HDL₃) สลายตัว ซึ่งมีผลทำให้ HDL₃ ไม่สามารถดึงเอาคอเลสเตอรอล (cholesterol) ออกจากแมโครฟาจ (macrophage) และนำคอเลสเตอรอลกลับคืนสู่ตับได้¹¹ ดังนั้น คอเลสเตอรอลจึงสะสมในแมโครฟาจในปริมาณสูง ซึ่งแมโครฟาจที่มีคอเลสเตอรอลสะสมในปริมาณสูง หรือที่มีชื่อเรียกเฉพาะว่า โฟมเซลล์ (foam cells) เป็นต้นเหตุสำคัญของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง

บทบาททางพยาธิวิทยาของไคเมสในโรคหัวใจและหลอดเลือด

จากกลไกการทำงานของไคเมสดังกล่าวข้างต้น จะเห็นได้ว่า ไคเมสเป็นเอนไซม์ที่มีความสำคัญในแง่พยาธิวิทยามากกว่าในแง่สรีรวิทยา ปัจจุบันมีรายงานการศึกษาวิจัยหลายฉบับที่แสดงให้เห็นว่า ไคเมสมีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายโรค ดังจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไปนี้

1. โรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง

โรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็งเป็นโรคที่มีสาเหตุมาจากการสะสมของไขมันและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissues) บางชนิดที่ผนังหลอดเลือดหรือหลอดเลือดแดง (artery) ปัจจุบันเป็นที่ยอมรับกันว่า การบาดเจ็บของผนังหลอดเลือดชั้นอินทิมา (intima) และกระบวนการที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดเกิดการเปลี่ยนแปลง (remodeling) เป็นกระบวนการที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการทางพยาธิวิทยาของการเกิดโรคดังกล่าว เมื่อผนังหลอดเลือดชั้นอินทิมาได้รับบาดเจ็บจากความเค้นเฉือน (shear stress) ของการไหลของกระแสเลือด การบาดเจ็บจะกระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด และแมโครฟาจที่อยู่ในชั้นอินทิมาของหลอดเลือด มีการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้น รวมทั้งกระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด สังเคราะห์โปรตีนที่เป็นองค์ประกอบของเมทริกซ์นอกเซลล์ เช่น คอลลาเจน (collagen) และโปรทีโอไกลแคน (proteoglycan) เพิ่มขึ้น หลังจากนั้น ไขมันและคอเลสเตอรอลจะเข้าไปสะสมอยู่ในผนังหลอดเลือดชั้นอินทิมาที่เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว¹²

กระบวนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดเป็นกระบวนการที่ซับซ้อนที่ต้องอาศัยการกระตุ้นจากสารธรรมชาติในร่างกายหลายชนิด จากการศึกษาพบว่า แองจิโอเทนซิน II เป็นสารชนิดหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดกระบวนการดังกล่าว¹²⁻¹³ ดังนั้นกระบวนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดจึงมีความสัมพันธ์กับไคเมสที่ถูกหลั่งจากแมสเซลล์ที่อยู่บริเวณหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดง เพราะไคเมสเป็นเอนไซม์ที่เร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์แองจิโอเทนซิน II ในช่วงเวลาที่ผ่านมา มีรายงานการศึกษาวิจัยหลายฉบับที่รายงานว่า ไคเมสมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคหลอดเลือด

แดงและหลอดเลือดแดงแข็ง ตัวอย่างเช่น ลิงที่เป็นโรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็งเนื่องจากได้รับอาหารที่มีคอเลสเตอรอลปริมาณสูงติดต่อกัน 6 เดือน มีระดับของอาร์เอ็นเอเนอราห์ (mRNA) ของโคเมสสูงกว่าปกติถึง 3 เท่า¹⁴ ในทำนองเดียวกัน มีรายงานจากการศึกษาในคนว่า บริเวณรอยโรค (lesion) ของโรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง มีระดับการทำงานของโคเมสสูงผิดปกติ¹³ นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่า SUN-C8257 ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมส สามารถป้องกันการสะสมของไขมันที่หลอดเลือดแดงของแฮมสเตอร์ (hamster) ที่ได้รับอาหารที่มีคอเลสเตอรอลปริมาณสูงได้¹³

2. ภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ (Restenosis)

ภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ หมายถึง การที่ท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง เกิดภาวะตีบ (stenosis) ขึ้นอีกครั้ง หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาโดยวิธีศัลยกรรมตกแต่งหลอดเลือดแบบ percutaneous transluminal angioplasty (PTCA) เช่น ศัลยกรรมตกแต่งหลอดเลือดโดยใช้บอลูน (balloon angioplasty)¹² ภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ เกิดขึ้นเนื่องจากเซลล์บุโพรงหลอดเลือด (endothelium) บริเวณที่ได้รับการรักษาโดยวิธี PTCA ได้รับความกระทบกระเทือนจนเกิดบาดแผล (trauma) ซึ่งเป็นเหตุกระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้น รวมทั้งมีการอักเสบ และเกิดภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด (thrombosis) ในที่สุด¹² กลไกทางพยาธิวิทยาของการเกิดภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ ประกอบด้วย 3 ระยะ ระยะแรก เป็นระยะที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดบริเวณที่เกิดบาดแผล มีการแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วภายในไม่กี่วันหลังจากที่เซลล์บุโพรงหลอดเลือดได้รับบาดเจ็บ ระยะที่สอง เป็นระยะที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดเกิดกระบวนการย้ายที่เข้าไปอยู่ในชั้นอินทิมาของหลอดเลือด และสร้างเมทริกซ์นอกเซลล์ในชั้นอินทิมา พร้อมทั้งมีการสร้างชั้นอินทิมาขึ้นมาใหม่ (neointima) อย่างรวดเร็ว ประมาณวันที่ 3-4 หลังจากที่ได้รับบาดเจ็บ ระยะสุดท้าย เป็นระยะที่มีการเจริญเติบโตของเนื้อเยื่อต่างๆ ในชั้นอินทิมา จนเกิดเป็นก้อนเนื้ออุดตันหลอดเลือดและเกิดอาการทางคลินิกขึ้น ซึ่งต้องใช้เวลาหลายเดือน^{12, 15}

การเกิดภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบแต่ละระยะ ต้องอาศัยการกระตุ้นจากสารในร่างกายหลายชนิด จากการศึกษาพบว่า แองจิโอเทนซิน II เป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในระยะสุดท้ายของการเกิดภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ¹² ดังนั้น จึงอาจตั้งสมมติฐานได้ว่า การเกิดภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ เป็นกระบวนการที่มีความสัมพันธ์กับโคเมส ปัจจุบันมีรายงานการศึกษาวิจัยหลายฉบับที่สนับสนุนสมมติฐานนี้ ตัวอย่างเช่น การทำศัลยกรรมตกแต่งหลอดเลือดแดงแคโรทิด (carotid artery) ในสุนัขโดยใช้บอลูน ทำให้หลอดเลือดดังกล่าวได้รับบาดเจ็บ และเกิดภาวะโตเกิน (hypertrophy) ซึ่งหลอดเลือดบริเวณที่เกิดภาวะโตเกินมีระดับ

ของอาร์เอ็นเอเข้ารหัสของโคเมสสูงผิดปกติ และมีกัมมันตภาพ (activity) ของโคเมสสูงผิดปกติ¹ นอกจากนี้ยังมีรายงานที่แสดงให้เห็นว่า แองจิโอเทนซิน II ที่มีบทบาทในการเกิดภาวะการกลับเป็นซ้ำของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ น่าจะเป็นแองจิโอเทนซิน II ที่ถูกสังเคราะห์จากโคเมสมากกว่าที่จะเป็นแองจิโอเทนซิน II ที่ถูกสังเคราะห์จาก ACE ตัวอย่างเช่น ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงแองจิโอเทนซิน (ACE inhibitors) ไม่สามารถป้องกันการเกิดภาวะการกลับเป็นซ้ำของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบที่เกิดขึ้นหลังจากการทำ PTCA ในคนและในลิงได้¹³

3. ภาวะหัวใจล้มเหลว

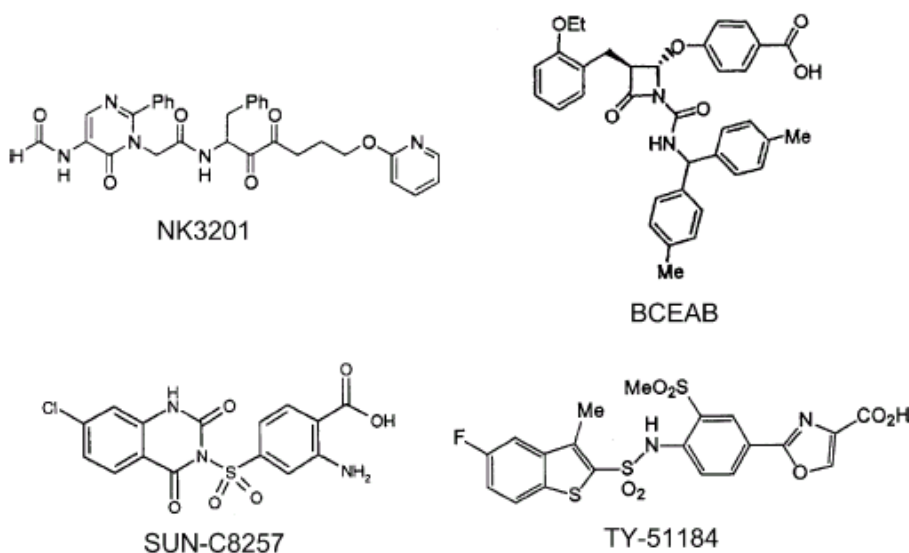
นอกจากโคเมสจะมีบทบาทในการเกิดโรคของหลอดเลือดแล้ว ยังมีรายงานว่าโคเมสอาจมีบทบาทในการเกิดโรคหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะหัวใจล้มเหลว เนื่องจากแองจิโอเทนซิน II สามารถกระตุ้นให้มีการสังเคราะห์เมทริกซ์นอกเซลล์ของหัวใจเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ แองจิโอเทนซิน II ยังกระตุ้นตัวรับของแองจิโอเทนซินชนิดที่ 1 (angiotensin-1 [AT₁] receptors) ที่หัวใจ ทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้นเล็กน้อย¹⁶ จากการศึกษาในหนูถีบจักร (mice) ที่ถูกทำให้ไม่มียีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์ ACE พบว่า กัมมันตภาพ (activity) ของ ACE ที่หัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricle) ลดลงประมาณร้อยละ 65 แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับแองจิโอเทนซิน II แสดงว่า แองจิโอเทนซิน II ที่หัวใจไม่ได้ถูกสังเคราะห์จาก ACE แต่เพียงวิถี (pathway) เดียว แต่อาจถูกสังเคราะห์จากเอนไซม์อื่นๆ เช่น โคเมส ได้ด้วย¹³ การศึกษาที่แสดงให้เห็นความสัมพันธ์ระหว่างโคเมสกับภาวะหัวใจล้มเหลว คือการศึกษาในสุนัขที่ถูกทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งพบว่า โคเมสที่หัวใจมีกัมมันตภาพสูงขึ้น แมสท์เซลล์ที่หัวใจมีปริมาณมากขึ้น แองจิโอเทนซิน II ที่หัวใจมีปริมาณสูงขึ้น 2 เท่า ในขณะที่กัมมันตภาพของ ACE ที่หัวใจไม่เปลี่ยนแปลง¹³ การศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาในสุนัขที่ถูกทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวอีกการศึกษาหนึ่ง ซึ่งพบว่า โคเมสที่หัวใจมีปริมาณมากขึ้น คอลลาเจนและอาร์เอ็นเอเข้ารหัสของ TGF- β ที่หัวใจมีระดับสูงขึ้น และการให้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมส สามารถป้องกันมิให้สุนัขเกิดผลต่างๆ ตามที่กล่าวมาได้¹⁶ นอกจากนี้ ยังมีรายงานการศึกษาในหนูถีบจักรว่า หนูถีบจักรที่ถูกทำให้ขาดแมสท์เซลล์ไม่เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวหลังจากที่เหนี่ยวนำให้หนูถีบจักรเกิดภาวะหัวใจโตเกิน (cardiac hypertrophy) และ tranilast ซึ่งเป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งสารจากแมสท์เซลล์ สามารถป้องกันมิให้หนูถีบจักรปกติเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวหลังจากที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะหัวใจโตเกินได้¹⁶

ถึงแม้จะมีรายงานการศึกษาในสัตว์ทดลองหลายการศึกษา ที่แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างโคเมสกับภาวะหัวใจล้มเหลว แต่การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโคเมสกับการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวในคนยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้ในปัจจุบัน เพราะมีรายงานว่าหัวใจของผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวมีระดับอาร์เอ็นเอเข้ารหัสของโคเมส และกัมมันตภาพของโคเมสต่ำกว่าปกติ หรือไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับหัวใจปกติ และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่าง

ระดับอาร์เอ็นเอเนื้องอกของโคเมสหรือกัมมันตภาพของโคเมสกับระดับความรุนแรงของภาวะหัวใจล้มเหลว¹³ แต่ก็มีบางการศึกษารายงานว่าโคเมสบริเวณกล้ามเนื้อหัวใจที่ขาดเลือดในผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเหตุขาดเลือดมีกัมมันตภาพสูงผิดปกติ¹⁷

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมส

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมสมี 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ยาที่เป็นเปปไทด์ (peptidic chymase inhibitors) เช่น chymostatin, Suc-Val-Pro-Phe^P(OPh)₂ และยาที่ไม่ใช่เปปไทด์ (non-peptidic chymase inhibitors) เช่น NK3201, BCEAB, SUN-C8257 และ TY-51184 (รูปที่ 2)⁴ chymostatin จัดเป็นยามาตรฐานสำหรับการศึกษายาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมสแบบนอกกาย (*in vitro*) แต่ chymostatin ไม่เหมาะสำหรับการศึกษาแบบในกาย (*in vivo*) เพราะนอกจาก chymostatin จะสามารถยับยั้งการทำงานของโคเมสแล้ว chymostatin ยังสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ชนิดอื่นในร่างกาย ที่สามารถเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์แองจิโอเทนซิน II จากแองจิโอเทนซิน I คล้ายโคเมส ตัวอย่างเช่น เอนไซม์ที่มีคุณสมบัติคล้ายไคโมทริปซิน (chymotrypsin-like enzymes)¹ ดังนั้น Suc-Val-Pro-Phe^P(OPh)₂ จึงถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้สำหรับการศึกษาในสัตว์ทดลองซึ่งเป็นการศึกษาแบบในกายโดยเฉพาะ¹ สำหรับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมสที่ไม่ใช่เปปไทด์ ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อให้ได้ยาที่สามารถให้โดยการรับประทานได้ ปัจจุบันการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมสกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยในระดับพรีคลินิก



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมสบางชนิด (คัดลอกจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 4)

จากการศึกษาประสิทธิภาพของยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมสในสัตว์ทดลองหลายการศึกษาพบว่า ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมสเป็นยากลุ่มใหม่ที่มีแนวโน้มว่าจะสามารถนำมาใช้ป้องกันหรือรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ตัวอย่างเช่น

1) Suc-Val-Pro-Phe^P (OPh)₂ สามารถป้องกันไม่ให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้ จากการปลูกถ่ายหลอดเลือดดำจุกูลาร์ (jugular vein) ของสุนัขตัวหนึ่งให้แก่สุนัขอีกตัวหนึ่งพบว่า การแช่หลอดเลือดดำจุกูลาร์ที่จะปลูกถ่ายไว้ในสารละลายของ Suc-Val-Pro-Phe^P (OPh)₂ เป็นเวลา 20 นาทีก่อนทำการปลูกถ่าย สามารถลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดหลังการปลูกถ่าย โดย Suc-Val-Pro-Phe^P (OPh)₂ สามารถลดกัมมันตภาพของโคเมส ระดับอาร์เอ็นเอเนื้องอกของไฟโบรเนคติน และปริมาณคอลลาเจนบริเวณหลอดเลือดดำที่ปลูกถ่ายได้¹ ซึ่งทั้งไฟโบรเนคตินและคอลลาเจนต่างก็เป็นเมทริกซ์นอกเซลล์ที่ถูกสร้างจากเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด

2) NK3201 สามารถป้องกันการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดของสุนัขที่ได้รับการปลูกถ่ายหลอดเลือดดำ¹⁸ หรือได้รับการทำศัลยกรรมตกแต่งหลอดเลือดแดงแคโรทิดโดยใช้บอลูน¹⁹ ทั้งสองกรณีนี้พบว่า การให้ NK3201 ทางปากแก่สุนัข 5 วันก่อนทำการดังกล่าว สามารถลดกัมมันตภาพของโคเมสและลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดได้

3) BCEAB เป็นยาที่มีรายงานว่าสามารถยับยั้งการสังเคราะห์คอลลาเจนที่กล้ามเนื้อหัวใจของหนูขาวและแฮมสเตอร์ ดังนั้น BCEAB จึงสามารถลดการเกิดภาวะพังผืด (fibrosis) ที่กล้ามเนื้อหัวใจซึ่งมีสาเหตุมาจากการสะสมของคอลลาเจนได้⁴ การยับยั้งการสังเคราะห์คอลลาเจนของ BCEAB เป็นผลสืบเนื่องมาจากฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของโคเมส กล่าวคือ โคเมสเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่สำหรับการสังเคราะห์ TGF- β ซึ่งเป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในการเหนี่ยวนำให้เกิดการแสดงออกของยีน (gene expression) ที่ทำหน้าที่สังเคราะห์คอลลาเจน ดังนั้น การยับยั้งการทำงานของโคเมสจึงมีผลทำให้ระดับของ TGF- β ที่กล้ามเนื้อหัวใจลดลง การสังเคราะห์คอลลาเจนบริเวณดังกล่าวจึงลดลงตาม⁴ นอกจากนี้ ยังมีรายงานการศึกษาในแฮมสเตอร์ว่า BCEAB สามารถยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis)¹ ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญที่เกิดขึ้นเมื่อหลอดเลือดได้รับบาดเจ็บหรือถูกทำลาย ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า แองจิโอเทนซิน II เป็นสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ โดยการเหนี่ยวนำให้มีการสร้างสารกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดชนิด vascular endothelial growth factor (VEGF)³ ดังนั้น การลดระดับของแองจิโอเทนซิน II โดยการยับยั้งการทำงานของโคเมส จึงสามารถลดการสร้าง VEGF และยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ได้

4) SUN-C8257 สามารถป้องกันและชะลอการลุกลาม (progression) ของโรคหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็งได้ จากการศึกษานี้ในแฮมสเตอร์พบว่า การให้แฮมสเตอร์กินอาหารที่มีคอเลสเตอรอลและน้ำมันมะพร้าวผสมติดต่อกัน 12 สัปดาห์ มีผลทำให้โคเมสบริเวณ

ท่อเลือดแดงของแอสเตอร์มีกัมมันตภาพสูงขึ้น และมีการสะสมไขมันในชั้นอินทิมาของท่อเลือดเป็นอย่างมาก แต่เมื่อให้แอสเตอร์ดื่มน้ำที่มี SUN-C8257 ผสม พบว่า ไคเมสบริเวณท่อเลือดแดงมีกัมมันตภาพต่ำลง และมีการสะสมไขมันในท่อเลือดแดงลดลง²⁰

5) TY-51184 เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของไคเมสที่ได้รับความสนใจน้อยกว่ายาชนิดอื่นๆ อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า TY-51184 สามารถป้องกันการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดของสุนัขที่ได้รับการปลูกถ่ายหลอดเลือดดำได้²¹

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งสารจากแมสท์เซลล์ (mast cell stabilizing agents)

ไคเมสเป็นเอนไซม์ที่ถูกหลั่งจากแมสท์เซลล์เมื่อเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายได้รับบาดเจ็บหรือเกิดการอักเสบ ดังนั้น ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งสารจากแมสท์เซลล์จึงสามารถป้องกันการหลั่งไคเมสจากแมสท์เซลล์ได้ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งสารจากแมสท์เซลล์ที่นักเภสัชวิทยาสนใจศึกษาในแง่ของการป้องกันการหลั่งไคเมสมากที่สุดคือ tranilast หรือ *N*-(3,5-dimethoxycinnamoyl) anthranilic acid จากการศึกษาประสิทธิผลของ tranilast ในการศึกษาในระดับพรีคลินิกพบว่า tranilast สามารถป้องกันการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดหลังจากการทำศัลยกรรมหลอดเลือดในสุนัข และสามารถป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดคอโรนารีแข็ง (coronary atherosclerosis) ที่เกิดจากการปลูกถ่ายหัวใจในหนูถีบจักรได้ แต่ต้องให้ tranilast ก่อนหรือทันทีที่หลอดเลือดได้รับความกระทบกระเทือนหรือได้รับบาดเจ็บ การให้ tranilast หลังจากหลอดเลือดได้รับความกระทบกระเทือนหรือได้รับบาดเจ็บจะไม่สามารถป้องกันภาวะต่างๆ ที่เกิดขึ้นเนื่องจากผลของไคเมสได้ เพราะ tranilast ไม่สามารถต้านฤทธิ์ของไคเมสที่ถูกหลั่งออกมาจากแมสท์เซลล์แล้ว¹

เนื่องจากการศึกษาประสิทธิผลของ tranilast ในระดับพรีคลินิกได้ผลเป็นที่น่าพอใจ ดังนั้น การศึกษาประสิทธิผลของ tranilast จึงผ่านจากการศึกษาในระดับพรีคลินิกสู่การศึกษาในระดับคลินิก (clinical trial) ซึ่งปัจจุบันมีการศึกษาที่เสร็จสิ้นลงแล้ว 2 การศึกษา แต่ผลจากการศึกษาทั้งสองไม่เป็นที่พอใจนัก การศึกษาแรก เป็นการศึกษาที่มีชื่อว่า TREAT-2²² ซึ่งเป็นการศึกษาประสิทธิผลของ tranilast ในการป้องกันการเกิดภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ หลังจากผู้ป่วยได้รับการทำศัลยกรรมตกแต่งหลอดเลือดโดยใช้บอลูน ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีทั้งหมด 297 ราย ผู้ป่วยแต่ละรายอาจได้รับ tranilast หรือยาหลอก (placebo) ในวันแรกที่ได้รับการทำศัลยกรรมตกแต่งหลอดเลือดโดยใช้บอลูน และได้รับยาติดต่อกันนาน 3 เดือน ผลการศึกษาหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา 12 เดือนพบว่า อัตราของการเกิดภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ tranilast ไม่แตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก การศึกษาอีกการศึกษาหนึ่งมีชื่อว่า PRESTO²³ ซึ่งเป็นการศึกษาประสิทธิผลของ tranilast ในการป้องกันการเกิดภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ หลังจากผู้ป่วยได้รับการทำศัลยกรรมตกแต่งหลอดเลือดคอโรนารี

แบบ PTCA ผู้ป่วยในการศึกษานี้มีทั้งหมด 11,484 ราย ผู้ป่วยแต่ละรายอาจได้รับ tranilast หรือยาหลอกภายใน 4 ชั่วโมงหลังจากการทำศัลยกรรมดังกล่าว และได้รับยาติดต่อกันนาน 1 หรือ 3 เดือน ผลการศึกษาพบว่า tranilast ไม่มีประสิทธิผลในการป้องกันการเกิดภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ อย่างไรก็ตาม การให้ tranilast ในการศึกษาทั้งสองการศึกษา เป็นการให้ยาหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับการทำศัลยกรรมหลอดเลือด ซึ่งอาจเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ tranilast มีประสิทธิผลไม่ดีเท่าที่ควร ดังนั้น การศึกษาประสิทธิผลของ tranilast ในระดับคลินิกเมื่อให้ยาก่อนที่ผู้ป่วยจะได้รับการทำศัลยกรรมหลอดเลือดจึงเป็นการศึกษาในอนาคตที่น่าติดตาม

บทสรุป

โคเมสเป็นเอนไซม์ที่ถูกสังเคราะห์และหลั่งจากแมสท์เซลล์เมื่อเนื้อเยื่อของร่างกายได้รับบาดเจ็บหรือเกิดการอักเสบ หลังจากที่โคเมสถูกหลั่งออกจากแมสท์เซลล์แล้ว โคเมสจะเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์แองจิโอเทนซิน II บริเวณเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บหรือมีการอักเสบแองจิโอเทนซิน II ที่ถูกสังเคราะห์จากโคเมส เป็นสารสำคัญที่ทำให้โครงสร้างของหลอดเลือดและหัวใจเกิดการเปลี่ยนแปลง (remodeling) ดังนั้น โคเมสจึงมีบทบาทสำคัญในกระบวนการเกิดพยาธิสภาพของโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายโรค เช่น โรคท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง ภาวะการกลับเป็นซ้ำของท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงตีบ และภาวะหัวใจล้มเหลว

ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมส เป็นยาที่มีประโยชน์ในการป้องกันหรือรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดที่มีพยาธิวิทยาสัมพันธ์กับโคเมส ยาดังกล่าวมี 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ยาที่เป็นเพปไทด์ และยาที่ไม่ใช่เพปไทด์ ปัจจุบันการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมสกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาวิจัยในระดับพรีคลินิก ผลการศึกษาเบื้องต้นในสัตว์ทดลองพบว่า ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของโคเมสมีประสิทธิผลในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายโรค นอกจากนี้ ยังมีการนำยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งสารจากแมสท์เซลล์มาใช้ในการป้องกันการหลั่งโคเมสจากแมสท์เซลล์ ยาที่ได้รับความสนใจมากที่สุดคือ tranilast การศึกษาประสิทธิผลของ tranilast ในระดับพรีคลินิกได้ผลเป็นที่น่าพอใจ แต่การศึกษาประสิทธิผลของ tranilast ในระดับคลินิก ยังไม่ประสบผลสำเร็จเท่าที่ควร

เอกสารอ้างอิง

1. Doggrell SA, Wanstall JC. Vascular chymase: pathophysiological role and therapeutic potential of inhibition. Cardiovas Res 2004;61(4):653-62.
2. Horton HR, Moran LA, Ochs RS, et al. Principles of biochemistry 3rd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice-Hall, 2002:73.

3. Takai S, Jin D, Muramatsu M, et al. Chymase as a novel target for the prevention of vascular diseases. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(10):518-22.
4. Takai S, Jin D, Muramatsu M, et al. Therapeutic applications of chymase inhibitors in cardiovascular diseases and fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2004;501(1-3):1-8.
5. Caughey GH, Raymond WW, Wolters PJ. Angiotensin II generation by mast cell α - and β -chymases. *Biochem Biophys Acta* 2000;1480(1-2):245-57.
6. Urata H, Strobel F, Ganten D. Widespread tissue distribution of human chymase. *J Hypertens* 1994;12(9):S17-S22.
7. Urata H, Healy B, Stewart RW, et al. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human heart. *Circ Res* 1990;66(4):883-90.
8. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev* 2000;52(1):11-34.
9. Leskinen MJ, Lindstedt KA, Wang Y, et al. Mast cell chymase induced smooth muscle cell apoptosis by a mechanism involving fibronectin degradation and disruption of focal adhesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(2):238-43.
10. Kido H, Nakano A, Okishima N, et al. Human chymase, an enzyme forming novel bioactive 31-amino acid length endothelins. *Biol Chem* 1998;379(7):885-91.
11. Lee M, Lindstedt LK, Kovanen PT. Mast cell-mediated inhibition of reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb* 1992;12(11):1329-35.
12. Struijker-Boudier HA, Smits JF, De Mey JG. Pharmacology of cardiac and vascular remodeling. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:509-39.
13. Dell'Italia LJ, Husain H. Dissecting the role of chymase in angiotensin II formation and heart and blood vessel diseases. *Curr Opin Cardiol* 2002;17(4):374-9.
14. Takai S, Shiota N, Kobayashi S, et al. Induction of chymase that forms angiotensin II in the monkey atherosclerotic aorta. *FEBS Lett* 1997;412(1):86-90.
15. Liu MW. The effect of local alcohol delivery in reducing intimal hyperplasia induced by vascular injury and the clinical implications. *Vascular Disease Prevention* 2004;1(1):33-40.
16. Doggrell SA, Wanstall JC. Cardiac chymase: pathophysiological role and therapeutic potential of chymase inhibitors. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;83(2):123-30.
17. Ihara M, Urata H, Shira K, et al. High cardiac angiotensin II forming activity in infarcted and non-infarcted human myocardium. *Cardiology* 2000;94(4):247-53.

18. Takai S, Jin D, Nishimoto M, et al. Oral administration of a specific chymase inhibitor, NK3201, inhibits vascular proliferation in grafted vein. *Life Sci* 2001;69 (15):1725-32.
19. Takai S, Sakonjo H, Fukuda K, et al. A novel chymase inhibitor, 2-(5- formylamino-6-oxo-2-phenyl-1,6-dihydropyrimidine-1-yl-N-[[3,4-dioxo-1-phenyl-7-(2-pyridyloxy))-2-heptyl]acetamide (NK3201), suppressed intimal hyperplasia after balloon injury. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304(2):841-4.
20. Uehara Y, Urata H, Ideishi M, et al. Chymase inhibition suppresses high-cholesterol diet-induced lipid accumulation in the hamster aorta. *Cardiovasc Res* 2002;55 (4):870-6.
21. Takai S, Jin D, Sakaguchi M, et al. A single treatment with a specific chymase inhibitor, TY-51184, prevents vascular proliferation in canine grafted veins. *J Pharmacol Sci* 2004;94(4):443-8.
22. Tamai H, Katoh K, Yamaguchi T, et al. The impact of tranilast on restenosis after coronary angioplasty: the second tranilast restenosis following angioplasty trial (TREAT-2). *Am Heart J* 2002;143(3):506-13.
23. Holmes DR, Savage M, Lablanche JM, et al. Results of prevention of restenosis with tranilast and its outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2002;106(10):1243-50.