

## บทที่ 2

### การปรับทัศนั้วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

**บทบาทของ Heparin ใน glomerular disease**

**บทบาทของ ACEI ในโรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy)**

### บทบาทของ Heparin ใน glomerular disease

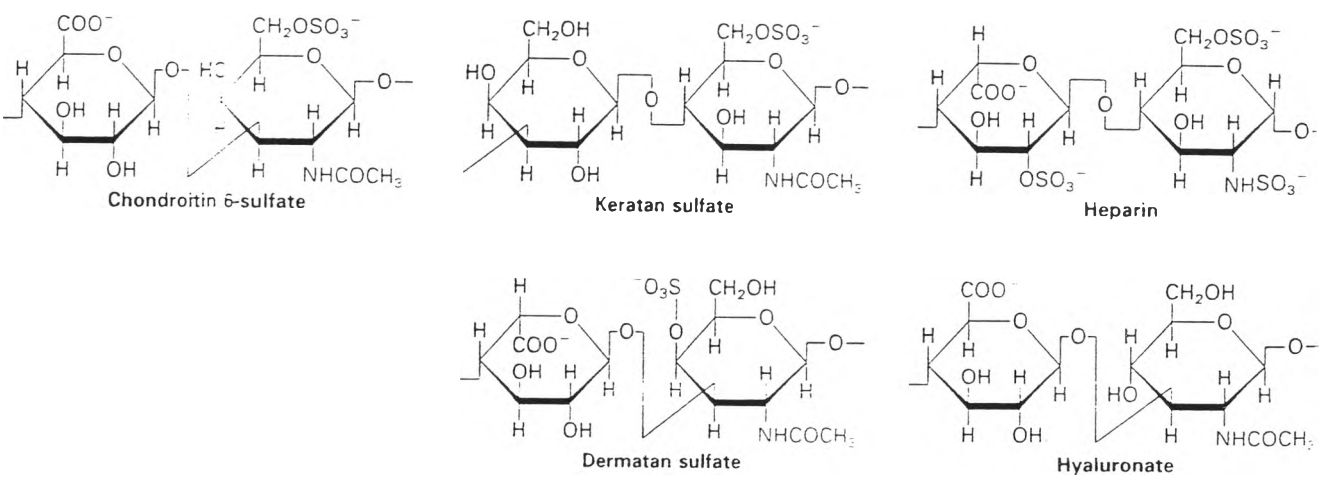
#### บทนำ

เริ่มมีการนำ heparin มาใช้ใน glomerulonephritis ครั้งแรกในปี ค.ศ.1940 โดย Silfverskiold หลังจากนั้นในปลายทศวรรษที่ 1960 Priscilla Kincaid-Smith<sup>1</sup> ได้เสนอให้ใช้ heparin ในการรักษาภาวะสลัดกราฟท์ของไต และ rapidly progressive glomerulonephritis โดยเชื่อว่าเป็นผลจากฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด (anti-coagulant) จากนั้นจึงมีการนำ coumadin มาใช้ร่วมด้วย ทำให้พบมีผลข้างเคียงจากยามาก และการรักษาไม่ได้ผลเหมือนกับ heparin ต่อมาจึงพบว่า heparin มีฤทธิ์ renoprotection โดยไม่เกี่ยวข้องกับกระบวนการแข็งตัวของเลือด (coagulation cascade) โดย Purkerson และคณะ<sup>2</sup> แสดงให้เห็นว่า heparin สามารถป้องกันการเกิด glomerulosclerosis ได้ โดยที่ยาต้านการแข็งตัวของเลือดอื่น เช่น coumadin ไม่มีผลนี้ Diamond และ Karnovsky<sup>3</sup> ก็พบว่า non-anticoagulant heparin สามารถป้องกันโรคไตจากการให้ aminonucleoside Purkerson และคณะ<sup>4</sup> ยังพบว่า N-desulfated/acetylated heparin ซึ่งไม่มีฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด ก็สามารถป้องกันการเกิด glomerulosclerosis ในหนูที่ถูกตัดไตเกือบทั้งหมด (subtotally nephrectomized) ได้เหมือนกับ heparin และในหนูที่เป็นเบาหวานจาก streptozotocin ซึ่งได้รับอนุพันธ์ของ heparin หรือ dermatan sulfate ซึ่งสารทั้ง 2 ชนิดนี้ไม่มีฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด แสดงให้เห็นว่าสามารถป้องกันการเกิด diabetic nephropathy ได้เช่นกัน<sup>5</sup>

**Glycosaminoglycan กับ Heparin** <sup>6,7,8</sup>

Glycosaminoglycan เป็นสารประกอบของ carbohydrate และ protein ซึ่งมีส่วนประกอบเป็น carbohydrate ประมาณ 95% มีส่วนประกอบย่อยๆเป็น disaccharide unit ของ aminosugar เช่น glucosamine หรือ galactosamine ภายในร่างกายจะมี glycosaminoglycan ทั้งหมด 6 ชนิด (รูปที่ 2.1) ซึ่งเป็นส่วนประกอบใน cell surface และ extracellular matrix

Heparin จัดเป็น glycosaminoglycan ซึ่งมี sulfate group เป็นส่วนประกอบ มีน้ำหนักโมเลกุลตั้งแต่ 5,000-50,000 คาลตัน ออกฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) โดยทำปฏิกิริยากับ antithrombin III ให้ไปยับยั้ง thrombin ส่วนคุณสมบัติยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ (antiproliferation) อาศัยตำแหน่งบนโมเลกุลของ heparin ที่แตกต่างจากฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือด โดยพบว่า low molecular weight heparin บางชนิดซึ่งไม่มีคุณสมบัติต้านการแข็งตัวของเลือด แต่มีคุณสมบัติยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ได้ ฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ของ heparin ต้องอาศัย O-sulfated group ส่วนฤทธิ์ต้านการแข็งตัวของเลือดต้องอาศัย N-sulfated group ในบรรดากลucosaminoglycan ทั้งหมดนั้น heparan sulfate มีคุณสมบัติยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มากที่สุด



**รูปที่ 2.1** โครงสร้างโมเลกุลของ glycosaminoglycan ชนิดต่างๆ

## ตารางที่ 2.1 กลไกการออกฤทธิ์ของ Heparin<sup>9</sup>

---

### *A. Anti-inflammatory actions*

#### Endothelial cells

Liberation of superoxide dismutase on endothelium

Protection of endothelial cells from oxygen radicals

#### Platelets

Inhibition of platelet activation by neutrophils

Potentialiation of nitric oxide, inhibition of endothelin release

#### Enzyme inhibition

Inhibition of complement activation by various means

Inhibition of heparanases

Inhibition of metalloproteinases

Inhibition of elastase, cathepsin G, MPO, other neutrophil enzymes

Inhibition of protein kinase C

#### PMNs

Inhibition of neutrophil chemotaxis

Inhibition of interaction with vascular endothelium

Inhibition of PMN activation

Inhibition of superoxide anion generation

Inhibition of neutrophil lysosomal enzymes

#### Lymphocytes

Enhanced mixed leucocyte reaction

Suppression of lymphocyte-mediated autoimmune reactions

#### Macrophages

Inhibition of tissue factor procoagulant expression

#### Inhibition of coagulation

By promoting anti-thrombin III inhibition of thrombin

By promoting fibrinolysis

#### Inhibition of fibronectin secretion

Inhibition of collagen secretion

### *B. Inhibition of cell proliferation*

#### Biochemical

Inhibition of cell proliferation at G1 phase of cell cycle

Inhibition of sodium/hydrogen ion exchange in muscle cells

Inhibition of calcium ion mobilisation

Inhibition of phosphatidylinositol turnover

Inhibition of protein kinase C

Suppression of oncogenes c-fos and c-myc

Local release of TGF- $\beta$

#### Mesangial Cells

Inhibition of cell growth in culture

inhibition of mesangial cell proliferation

Formation of surface proteoglycans by mesangial cells and thereby feedback inhibition of proliferation

---

## กลไกการออกฤทธิ์ (ตารางที่ 2.1)<sup>9,15</sup>

### 1. คุณสมบัติยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ (antiproliferative properties)

บนผิวของเซลล์เอนโดทีเลียล (endothelial cell) ของหลอดเลือดและเซลล์มีเซนเจียล (mesangial cell) จะถูกปกคลุมด้วย proteoglycans ซึ่งมีหน้าที่สำคัญต่อการอยู่รอดของเซลล์ เช่น การยึดเกาะของเซลล์ต่อเซลล์ (cell to cell adhesion) การคงรูปร่างของเอนโดทีเลียลของหลอดเลือด (integrity of vascular endothelium) และการจับกับ growth factors บนเซลล์มีเซนเจียลประกอบด้วย proteoglycan หลายชนิด ได้แก่ chondroitin, dermatan sulfate, decorin, biglycan และ heparan sulfate

Heparan sulfate สามารถยับยั้งการเติบโตของเซลล์มีเซนเจียลของหนูในหลอดทดลองได้ อาจเป็นผลโดยตรงจาก heparin ต่อ gene transcription ในนิวเคลียส หรือเป็นผลจากการยับยั้ง phosphatidylinositol kinase

Heparin สามารถจับกับ growth factor บางชนิดแล้วจึงยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่ระยะ G1 ได้ heparin สามารถยับยั้ง Na/H ion exchange ซึ่งเป็นกลไกสำคัญที่กระตุ้นกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์ นอกจากนี้ heparin ยังสามารถยับยั้ง pathway ของ protein kinase C ทำให้ลดการแสดงออกของยีน c-fos และ c-myc

ในภาวะปกติ heparan sulfate บนผิวเซลล์มีหน้าที่ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เอนโดทีเลียลและเซลล์มีเซนเจียล เมื่อเกิดกระบวนการออกซิเดชันและทำลายชั้นของ heparan sulfate จึงกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ นอกจากนี้ glomerular epithelial cell และ mesangial cell ยังสามารถหลั่ง heparan sulfate ออกมาเพื่อยับยั้งการเติบโตของเซลล์ได้ ซึ่งการให้ exogenous heparin เข้าไปจะช่วยเสริมฤทธิ์ในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์ได้เช่นกัน

ยังไม่ทราบว่า heparin ในกระแสโลหิตเข้าไปสู่เซลล์มีเซนเจียลได้อย่างไร แต่พบว่าบน human umbilical vein endothelial cell มี receptor ของ heparin<sup>10</sup> ดังนั้น heparin อาจเข้าสู่เซลล์มีเซนเจียลโดยผ่านเซลล์เอนโดทีเลียล อย่างไรก็ตามยังไม่พบ heparin receptor บนผิวเอนโดทีเลียลของหลอดเลือดฝอยไกลเมอรูลัส และยังไม่พบ transendothelial transport ในตัวอย่างของ umbilical vein

Heparin ในความเข้มข้นต่ำ (10-100 ไมโครกรัม/มล.) กระตุ้นการเติบโตของเซลล์เอนโดทีเลียล แต่ในความเข้มข้นสูงกลับยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เอนโดทีเลียล

heparin สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle cells) และเซลล์มีเซนไคม์ในภาวะที่เซลล์ได้รับบาดเจ็บ Wright และคณะพบว่า heparin ในความเข้มข้นขนาด 2 ไมโครกรัม/มล. สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของ aortic smooth muscle cells ของหนูได้ 50% (ED 50), ขนาด 5 ไมโครกรัม/มล. ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มีเซนไคม์ และขนาด 200-500 ไมโครกรัม/มล. สำหรับยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์เอนโดทีเลียม

## 2. คุณสมบัติยับยั้งการอักเสบ (anti-inflammatory properties)

Heparin มีคุณสมบัติเป็น anti-oxidant สามารถป้องกันเซลล์เอนโดทีเลียมจากการทำลายของ free radical และสามารถลดการสร้าง pro-inflammatory cytokine IL-1 ได้ heparin มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (vasodilator) ได้ โดยกระตุ้นเซลล์เอนโดทีเลียมให้หลั่ง lipoprotein lipase ซึ่งนำไปสู่การสร้าง lysophosphatidylcholine ซึ่งมีฤทธิ์เป็น vasodilator และยับยั้งการเกาะตัวของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) นำมาอธิบายผล natriuresis และ diuresis ของ heparin ได้

Heparin สามารถยับยั้ง neutrophil ได้โดยยับยั้ง chemotaxis และพิษจากเอ็นไซม์ lysosome โดยเฉพาะเอ็นไซม์ elastase

Heparin สามารถยับยั้ง glycosyltransferase บนผิว lymphocyte ทำให้สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของ T cell และการสร้าง NK cell heparin สามารถยับยั้ง mixed lymphocyte reactions ได้ พบว่า heparin สามารถลด signal transduction ในเซลล์ของระบบภูมิคุ้มกันได้หลายขั้นตอน ได้แก่ ยับยั้งการจับของแคลเซียมกับ calcium-binding protein, ป้องกันการหลั่งของแคลเซียมภายในเซลล์โดย inositol triphosphate, กระตุ้น adenylyl cyclase ให้เพิ่ม cAMP ในเซลล์ ทำให้ลดการสร้างของ interleukin-1

นอกจากยับยั้ง T cell โดยตรงแล้ว heparin ยังสามารถยับยั้ง neutrophil และ lymphocyte ไม่ให้ออกจากหลอดเลือดไปสู่บริเวณที่มีการอักเสบ โดยการยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ heparanase (หลังจากกลุ่มของเกล็ดเลือดที่มีการเกาะกัน)

## บทบาทของ Heparin ในการรักษา Glomerular Disease

### 1. การศึกษาในสัตว์ทดลอง

#### 1.1 หนูที่ถูกทำลายไต 1 3/4 ข้าง (Subtotal Renal Ablation)<sup>11,12,13</sup>

หนูที่ถูกตัดไตออก 1 ข้าง และถูกผูกเส้นเลือดบางส่วน (segmental infarction) ของไตด้านตรงข้าม จะทำให้เกิดลักษณะทางพยาธิสภาพเหมือนไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure) ซึ่งจะพบว่าโกลเมอรูลัสถูกทำลายมากขึ้น, ความดันโลหิตสูง, ของเสียคั่ง (uremia) และเสียชีวิตในที่สุด พบมีการเปลี่ยนแปลงของ renal hemodynamic โดยมีการเพิ่มขึ้นของ glomerular capillary hydraulic pressure (PGC) Ichikawa และคณะ<sup>14</sup> พบว่า heparin สามารถป้องกันโกลเมอรูลัสส่วนที่เหลือของไต (remnant kidney) จากการถูกทำลายได้ โดยกลไกซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการลดความดันโลหิต (systemic blood pressure) หรือความดันภายในโกลเมอรูลัส (intraglomerular pressure) แต่เชื่อว่าเป็นผลจาก antiproliferative action ของ heparin Purkeson และคณะ<sup>4</sup> พบว่าผลของ heparin ต่อการป้องกันพยาธิสภาพในโกลเมอรูลัสไม่ได้เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ป้องกันการแข็งตัวของเลือด (anti-coagulant) โดยพบว่าให้ N-desulfated / Acetylated heparin ซึ่งไม่มีคุณสมบัติป้องกันการแข็งตัวของเลือด แล้วสามารถป้องกันการทำลายโกลเมอรูลัสได้ เหมือนกับ heparin ปกติ

### 1.2 หนูที่ได้รับพิษจาก Habu snake

ใน habu-venom model จะให้ลักษณะทางพยาธิสภาพคล้ายกับ diffuse mesangial hypercellularity โดยจะพบลักษณะของ cyst ภายในหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัสหลังจากได้ให้พิษจาก habu snake 6-24 ชั่วโมง ต่อมาจึงมีการแบ่งตัวของเซลล์คล้ายมีแชนเจียลเกิดขึ้นภายใน cyst Coffey และ Karnovsky<sup>16</sup> พบว่า heparin สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มีแชนเจียล (mesangial proliferation) ใน habu-venom model ได้

### 1.3 Mesangioproliferative anti-Thy 1.1 nephritis

ในหนูที่ได้รับ antibody ต่อ Thy 1.1 ซึ่งเป็น antigen ที่อยู่บนผิวของเซลล์มีแชนเจียล จะเกิดการทำลายเซลล์มีแชนเจียลและ mesangial matrix (Mesangiolysis) ต่อมาจะเกิดการแบ่งตัวของเซลล์มีแชนเจียลและการสร้าง mesangial matrix เพิ่มขึ้นมาก ซึ่งเปรียบเทียบกับ mesangioproliferative disease ในคนได้ Floege และคณะ<sup>17</sup> แสดงให้เห็นว่า heparin สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มีแชนเจียลและยับยั้งการสร้าง extracellular matrix ด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า heparin สามารถยับยั้งการแสดงออกของ growth factors ต่างๆ ได้แก่ bFGF (basic fibroblast growth factor), PDGF  $\beta$ -receptor และ PDGF B-chain บนผิวของเซลล์มีแชนเจียล จากผลการศึกษานี้แสดงว่า heparin

สามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มีแซงเกียลโดยออกฤทธิ์เป็น antiproliferative มากกว่าเป็น anticoagulant

#### 1.4 หนูที่เป็น Lupus nephritis

Naparstek และคณะ<sup>18</sup> ศึกษาใน lupus-prone MRL-lpr/lpr mice และ [NZB × NZW] F<sub>1</sub> mice โดยให้ heparin ขนาดต่ำ (ไม่เปลี่ยนแปลงค่า aPTT) พบว่า heparin สามารถลดความรุนแรงของ glomerulonephritis ในหนูกลุ่ม MRL lpr/lpr mice ได้ แต่ heparin ไม่มีผลต่อหนูในกลุ่ม [NZB × NZW] F<sub>1</sub> mice ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของ heparin ใน lupus nephritis

#### 1.5 Chronic Aminonucleoside nephrosis

หนูที่ได้รับ puromycin aminonucleoside จะเกิดพยาธิสภาพเป็น focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) Diamond และ Karnovsky<sup>19</sup> พบว่าทั้ง heparin และ non anticoagulant heparin (น้ำหนักโมเลกุล 7,000-11,000 คาลตัน) สามารถยับยั้งพยาธิสภาพในโกลเมอรูลัส รวมทั้งลดระดับโปรตีนในปัสสาวะและรักษาระดับ GFR ให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้

#### 1.6 หนูที่เป็นเบาหวานจากการได้รับ Streptozotocin (Streptozotocin diabetic rat)

Gambaro G และคณะ<sup>5</sup> ได้ทำการศึกษาใน streptozotocin diabetic rat โดยให้ low-molecular weight heparin ในขนาดซึ่งต่ำกว่าฤทธิ์ป้องกันการแข็งตัวของเลือด (antithrombotic activity) พบว่า LMWH สามารถป้องกันการหนาตัวของ glomerular basement membrane, รักษาคุณสมบัติความหนาแน่นของประจุลบ (anionic charge density) และรักษาระดับ albumin ในปัสสาวะให้อยู่ในเกณฑ์ปกติได้ (Preventive treatment) โดยที่ LMWH ไม่เพิ่มอุบัติการณ์ของภาวะเลือดออก และไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด

การศึกษาค่อมาในปี 1944 พบว่า heparin สามารถยับยั้งพยาธิสภาพของ diabetic nephropathy (curative treatment) โดยทำการศึกษาใน streptozotocin diabetic rat ที่เกิดพยาธิสภาพในไตแล้ว และมี albumin ในปัสสาวะ พบว่าในหนูที่ได้รับ heparin มีการเปลี่ยนแปลงของความหนาของ glomerular basement membrane, คุณสมบัติความ

หนาแน่นของประจุลบ (anionic charge density) และปริมาณ albuminuria กลับไปเหมือนกับไตของหนูกลุ่มเปรียบเทียบ (หนูที่ไม่เป็นเบาหวาน)<sup>20</sup>

การศึกษาทั้งใน in vitro และ in vivo ถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ heparin ใน diabetic nephropathy พบว่า heparin สามารถยับยั้งการสร้าง extracellular matrix protein ซึ่งเป็นพยาธิสภาพที่สำคัญใน diabetic nephropathy โดยพบว่าสามารถยับยั้งการแสดงออกของยีน collagen type IV และเพิ่มการรวมตัวของ sulfate เข้าสู่ glomerular basement membrane (glomerular sulphate incorporation) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่บ่งบอก metabolism ของ glycosaminoglycan ในร่างกาย นอกจากนี้ยังเชื่อว่า heparin ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นประจุลบ สามารถไปทดแทน heparan sulfate ซึ่งเป็นส่วนประกอบสำคัญของ glomerular basement membrane ไม่พบฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ mesangial (anti proliferation) ใน streptozotocin diabetic rat แต่พบในตัวอย่างของหนูที่ถูกตัดไต (subtotal nephrectomized rat), anti Thy 1.1 mesangioproliferative glomerulonephritis และ GH-transgenic mouse

ยังไม่ทราบชัดเจนว่า heparin ออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งใดภายในเซลล์ ตั้งแต่ระดับยีน (genomic level), ระดับการสร้างโปรตีน messenger RNA หรือรบกวนต่อการสร้าง tissue plasminogen ใน mesangial matrix โดยตรง รวมทั้งยังไม่ทราบว่า heparin มีบทบาทของการเปลี่ยนแปลง cytokine ใน diabetic nephropathy หรือไม่ แต่มีรายงานโดย Ceol และคณะ<sup>21</sup> พบว่าใน streptozotocin diabetic rat ที่ได้รับ low molecular weight heparin มีการลดลงของระดับ TGF  $\beta_1$  และ collagen type IV บนชั้นเนื้อไต เทียบกับกลุ่มหนูเป็นเบาหวานที่ไม่ได้รับยา

## 2. การศึกษาทางคลินิก

ปี 1968 Priscilla Kincaid-Smith<sup>1,22</sup> เป็นคนแรกที่กำลังถึงบทบาทในการรักษาโรคไตด้วย heparin โดยเชื่อว่า heparin สามารถใช้รักษาโรคไตบางโรค เช่น โรคไตจากภาวะครรภ์เป็นพิษ (Pre-eclampsia), rapidly progressive glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis, และภาวะสลัดกราฟท์เฉียบพลัน (acute allograft rejection) ซึ่งมีพยาธิกำเนิดใกล้เคียงกันคือ มี intravascular coagulation ภายในหลอดเลือดและหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัสของไต โดยเชื่อว่า heparin และ warfarin ออกฤทธิ์ป้องกันการแข็งตัวของเลือด



ปี 1971 Cade และคณะ<sup>23</sup> ได้ศึกษาผลระยะยาวของ heparin ใน chronic proliferative glomerulonephritis ในผู้ป่วย 18 ราย พบว่าในกลุ่มที่ได้ heparin จะมี renal function ดีกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ พยาธิสภาพในไตพบว่าในกลุ่มที่ได้ heparin สามารถลด proliferative process ให้หายเป็นปกติได้

ปี 1972 Arieff และคณะ<sup>24</sup> รายงานผลการรักษาผู้ป่วย rapidly progressive glomerulonephritis 6 รายด้วย heparin และ coumadin หรือ sulfinpyrazone พบว่าการทำงานของไตดีขึ้น (โดยวัดค่า creatinine clearance และ creatinine ในเลือด) แต่ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและ sediment ในปัสสาวะไม่เปลี่ยนแปลงมีผู้ป่วย 1 รายเสียชีวิตจาก pulmonary hemorrhage และผู้ป่วยทุกรายมีผลข้างเคียงจากภาวะเลือดออก เช่น เลือดออกในทางเดินอาหาร หรือปัสสาวะเป็นเลือด

Myrup และคณะ<sup>25</sup> ศึกษาเปรียบเทียบการให้ heparin ขนาดต่ำ, LMWH กับกลุ่มควบคุมในการรักษา incipient diabetic nephropathy (ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ 30-300 มก./วัน) เป็น randomized, controlled study พบว่าทั้ง heparin (5,000 U/วัน) และ LMWH (2000 anti-Xa IU) สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงจากยามีเพียงเลือดออกเล็กน้อย

Tamsma และคณะ<sup>26</sup> ได้ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่มี overt nephropathy 6 ราย โดยให้ low molecular weight heparin เทียบกับยาหลอก ผลพบว่าหลังจากได้รับยา enoxaparin 0.4 มล./วัน (4,000 anti-Xa IU) เป็นเวลา 1 เดือน สามารถลดระดับ albumin ในปัสสาวะจาก 447 (181-1102) ไมโครกรัม/นาที ลงเหลือ 295 (100-873) ไมโครกรัม/นาที ( $P < 0.05$ ) โดยกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ albumin ในปัสสาวะ อย่างไรก็ตามเมื่อเปรียบเทียบทางสถิติแล้วยังไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยน้อยและระยะเวลาทำการศึกษายังจะสั้นเกินไป

### **บทบาทของ Heparin ในการรักษา Glomerular Disease ในอนาคต**<sup>27</sup>

ในผู้ป่วย diabetic nephropathy การเปลี่ยนแปลงของ mesangial matrix มีความสัมพันธ์กับการทำงานของไตและการดำเนินไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรัง heparin สามารถป้องกันและรักษาพยาธิสภาพใน mesangial matrix ในตัวอย่างหนูที่เป็นเบาหวานจาก

streptozotocin ดังนั้น heparin น่าจะสามารถใช้ในการยับยั้งการดำเนินโรค diabetic nephropathy ไปสู่ไตวายเรื้อรังได้ จากการป้องกันการเพิ่มขึ้นของ mesangial matrix

นอกจากนั้นการศึกษาในตัวอย่างของ diabetic nephropathy ยังพบว่า heparin สามารถลดการสร้าง collagen type IV และ glomerular remodelling ซึ่งทราบดีว่าการเพิ่มของ collagen มีบทบาทต่อการเกิด glomerulosclerosis ใน glomerular disease อื่นๆ นอกจากเบาหวานอีกด้วย ดังนั้น heparin จึงน่าจะมีบทบาทในการรักษา glomerular disease อื่นๆ เนื่องจากมีทั้ง antiproliferation และยับยั้ง glomerular remodelling จาก collagen

กล่าวได้ว่า heparin ได้กลับมามีบทบาทในการรักษาโรคไตอีกครั้ง หลังจากที่มีความเข้าใจถึงบทบาทของ glycosaminoglycan ในร่างกายว่า นอกเหนือจากการที่ glycosaminoglycan เป็นส่วนสำคัญของประจุลบ (anionic charge) บน โกลเมอรูลัส ซึ่งทำให้มีคุณสมบัติ charge selectivity แล้ว ปัจจุบันพบว่า glycosaminoglycan มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์หลายอย่างที่กล่าวไปแล้วข้างต้น ในอนาคตการพัฒนา glycosaminoglycan ซึ่งไม่มีฤทธิ์ด้านการแข็งตัวของเลือด แต่ให้มีฤทธิ์เป็น renoprotection น่าจะนำไปสู่การนำไปใช้รักษาโรคไตในคนได้ในที่สุด

## บทบาทของ ACE inhibitor ใน diabetic nephropathy

การศึกษาที่สำคัญในปี 1986<sup>28</sup> แสดงให้เห็นว่า ACEI สามารถรักษา diabetic nephropathy ได้โดยการลด systemic blood pressure และ intra glomerular pressure นำไปสู่การศึกษาถึงบทบาทของ Angiotensin II ต่อการดำเนินโรคของ Diabetic nephropathy อย่างกว้างขวาง นอกจากนี้ยาในกลุ่ม Angiotensin II receptor antagonist (ATR antagonist) ก็ยังให้ผลการศึกษาล้ำคลึงกับ ACE inhibitor แสดงให้เห็นว่า ระบบ Renin angiotensin system (RAS) มีความสำคัญต่อการดำเนินโรคของ diabetic nephropathy

### บทบาทของ Angiotensin II ต่อไต

นอกจากฤทธิ์ของ Angiotensin II (AII) ต่ออวัยวะต่างๆ ในระบบ renin - angiotensin (systemic RAS) แล้วนั้น Angiotensin II ยังมีผลเฉพาะที่ (local RAS) ต่ออวัยวะต่างๆ รวมทั้งภายในไตด้วย มีการพบสารจากระบบ RAS ในส่วนต่างๆ ของ nephron และพบระดับของ Angiotensin II receptors (ATR) จำนวนมากภายใน nephron ตั้งแต่ หลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส, เซลล์ mesangial, เซลล์ proximal tubule และ ใน หลอดเลือด vasa recta ซึ่งส่วนใหญ่ เป็นชนิด angiotensin receptor type 1 (AT1R) โดย AT1R นี้จะมีหน้าที่ถ่ายทอดสัญญาณในเซลล์ (signal transduction) ทำให้เกิดผลต่างๆ ต่อไตดังนี้

#### 1. Hemodynamic action

AII มีบทบาทสำคัญในการควบคุม glomerular filtration rate (GFR) และ renal blood flow (RBF) AII จะออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือด afferent และ efferent arteriole หดตัว โดยพบว่า AII มีผลทำให้ efferent arteriole หดตัวมากกว่า afferent arteriole ถึงสามเท่า ผลที่ตามมาคือ RBF ลดลง (เนื่องจาก renal vascular resistance เพิ่มขึ้น) แต่มีการเพิ่มขึ้นของ Hydraulic pressure ภายใน glomerular capillary (P<sub>gc</sub>) ทำให้เกิด intraglomerular hypertension

#### 2. Growth promoter

AII มีบทบาทเป็น growth factor และกระตุ้น cell proliferation ต่อ เซลล์ mesangial และ extracellular matrix (ECM) โดยตรง AII ยังกระตุ้น cytokine ต่างๆ ได้แก่ Endothelin , Transforming growth factor (TGF- $\beta$ 1) , basic fibroblast growth factor (bFGF) และ Platelet derived growth factor (PDGF) นำไปสู่การเพิ่มการสร้าง ECM เพิ่มขึ้นและกระตุ้น inflammatory cell เข้ามาภายใน glomerulus และ interstitium

### **บทบาทของ Angiotensin II ใน diabetic nephropathy (ดูตารางที่ 2.2)**

ดังได้กล่าวแล้วว่า AIIมีผลต่อไตทั้งในแง่ hemodynamic และ non hemodynamic action การศึกษาในหนูที่เป็นเบาหวานจาก Streptozotocin พบว่า ยา ACE inhibitor สามารถลด glomerular capillary pressure (Pgc) , โพรตีนในปัสสาวะ และป้องกันการเกิด diabetic nephropathy ได้<sup>28</sup> สนับสนุนบทบาทของ hemodynamic action ของ AII ใน diabetic nephropathy

AII ยังมีฤทธิ์เป็น growth factor สามารถกระตุ้นเซลล์ของไตให้มีการ proliferation และ hypertrophy รวมทั้งมีการเพิ่มของ extracellular matrix protein ด้วย นอกจากนี้ AII กับภาวะน้ำตาลสูง สามารถกระตุ้น signal transduction ในเซลล์ มีการเพิ่มระดับ Protein kinase C (PKC) PKC จะไปกระตุ้นการสร้าง TGF- $\beta$  ซึ่งเป็น profibrotic และ hypertrophic growth factor ที่สำคัญจะทำให้เกิด glomerular hypertrophy และ glomerular sclerosis ในที่สุด<sup>29</sup>

### **ตารางที่ 2.2 บทบาทของ Angiotensin II ใน diabetic nephropathy**<sup>29</sup>

#### **Hemodynamic effects**

- Induction of systemic vasoconstriction and hypertension
- Increase in glomerular afferent and efferent arteriolar resistance
- Increase in glomerular capillary pressure
- Reduction in filtration surface area
- Increase in glomerular capillary permeability
- Constriction of vasa recta with subsequent reduction in medullary blood flow

#### **Transport effects**

- Stimulate of proximal sodium , bicarbonate, and water reabsorption

Stimulate of proximal tubular glucose transport

### **Metabolic effects**

Stimulation of ammoniogenesis

Stimulation of gluconeogenesis

### **Immunomodulatory effects**

Stimulation of macrophage/ monocytes migration

### **Growth stimulatory effects on extracellular matrix production**

Induction of hypertrophy or proliferation

Stimulation of collagen and fibronectin synthesis

Inhibition of protein and extracellular matrix turnover

### **การศึกษาในสัตว์ทดลอง**

ส่วนใหญ่ศึกษาในหนูที่เป็นเบาหวานจากการได้รับ Streptozotocin ซึ่งมีฤทธิ์ทำลาย เซลล์ของตับอ่อน (Beta cell) เลียนแบบ IDDM ในคน การศึกษา micropuncture ในหนูชนิดนี้ พบว่ามี GFR เพิ่มขึ้นจากการที่ RBF และ intraglomerular pressure (Pgc) เพิ่มขึ้นและนำไปสู่การมีอัลบูมินรั่วออกมาในปัสสาวะและ glomerulosclerosis ในที่สุด<sup>30</sup>

การรักษาโดยการลด Pgc ร่วมกับความดันโลหิตของร่างกายสามารถป้องกัน glomerulosclerosis ได้ Zatz และคณะ<sup>31</sup> ใช้วิธีจำกัดอาหารโปรตีน เพื่อลด Pgc พบว่าสามารถป้องกันการเกิดอัลบูมินในปัสสาวะ และ glomerulosclerosis ได้ การศึกษาโดยกลุ่มเดิมพบว่า การให้ยา ACE inhibitor (Enalapril) ในระยะยาว สามารถป้องกัน diabetic nephropathy ได้เช่นเดียวกัน

### **Diabetic glomerulopathy in Streptozotocin diabetic rat**

การศึกษาใน Streptozotocin diabetic rat เป็นรูปแบบที่ได้รับความนิยม เนื่องจากมีลักษณะการดำเนินโรครวมทั้งพยาธิสภาพของอวัยวะต่างๆ ใกล้เคียงกับที่เกิดในคน โดยเฉพาะพยาธิสภาพของไตจะพบว่าหนูทดลองจะมีขนาดไตใหญ่ขึ้น, ขนาดของโกลเมอรูลัส (glomerular volume) ใหญ่ขึ้น<sup>32</sup>, glomerular basement membrane หนาขึ้น และ ขนาดของมีแซงเกียล (mesangial volume) ใหญ่ขึ้นด้วย ซึ่งเราสามารถตรวจพบ

พยาธิสภาพดังกล่าวได้ในคนเช่นกัน ยกเว้นแต่ ลักษณะเฉพาะที่เราเรียกว่า Kimmelstiel - Wilson change จะพบได้เฉพาะในคนแต่ไม่พบในหนูทดลองที่เป็นโรคเบาหวาน ทั้งนี้ อาจเนื่องจากหนูทดลองมีอายุขัยสั้นกว่าคนมากจึงไม่พบพยาธิสภาพชนิดนี้

นอกจากนี้การศึกษาใน Streptozotocin diabetic rat โดยให้การรักษาคด้วย insulin ควบคุมระดับน้ำตาลจนใกล้เคียงปกติยังสามารถป้องกันการเกิดพยาธิสภาพในไตได้อีก ด้วย (หมายถึงการเพิ่มขนาดของไต , ขนาดของโกลเมอรูลัส, ขนาดของมีแซงเกียล<sup>32</sup> รวมทั้งความหนาของ glomerular basement membrane ซึ่งสอดคล้องกับการให้ insulin ในคน ก็สามารถป้องกันการพยาธิสภาพดังกล่าวได้

ยังไม่ทราบพยาธิกำเนิดของการเปลี่ยนแปลงในโกลเมอรูลัส แต่มีหลักฐานทำให้เชื่อว่าน่าจะมีบทบาทของ 2 ปัจจัย ได้แก่

ก. ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemic state)

พบว่าการปลูกถ่ายไตให้แก่หนูซึ่งเป็นเบาหวาน จะพบพยาธิสภาพภายในไต เหมือนกับใน diabetic nephropathy<sup>35</sup> ในทางกลับกัน การนำไตของหนูที่เป็นเบาหวาน ไปปลูกถ่ายให้แก่หนูปกติ หรือการปลูกถ่ายเซลล์ตับอ่อน (Islet tissue transplantation) ให้แก่หนูที่เป็นเบาหวาน สามารถเปลี่ยนพยาธิสภาพของ diabetic nephropathy ให้กลับคืนใกล้เคียงปกติได้<sup>33</sup>

ข. การเปลี่ยนแปลงทางจลนศาสตร์ของเลือดในไต (renal hemodynamic )

พบว่าในไตของหนูเบาหวานระยะแรกจะมี glomerular filtration rate เพิ่มขึ้น filtration fraction เพิ่มขึ้น<sup>34</sup> และมีการไหลเวียนใน microcirculation เพิ่มขึ้น ทำให้มี capillary permeability ต่อสารต่างๆ รวมทั้งอัลบูมินเพิ่มขึ้น สามารถอธิบายการเกิด albuminuria ในระยะแรกของโรคได้ นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะความดันโลหิตสูงจะทำให้พยาธิสภาพของไตเสื่อมลงเร็วขึ้นอีกด้วย

**ผลของการตัดไตในหนูที่เป็นเบาหวาน ( Uninephrectomized diabetic rat)**

การศึกษาจลนศาสตร์ของเลือดในไต ( renal hemodynamic ) ในหนูเบาหวานที่ถูกตัดไต 1 ข้าง (Unilateral nephrectomy with diabetes: UN-D) พบว่า single nephron GFR เพิ่มขึ้นร้อยละ 50 glomerular blood flow เพิ่มขึ้นร้อยละ 60 , glomerular capillary pressure เพิ่มขึ้นร้อยละ 13<sup>34</sup> ผลดังกล่าวทำให้พยาธิสภาพในไต

รุนแรงมากขึ้น ดังนี้

### 1. การขยายตัวของมีแซงเกียล (mesangial expansion)

การศึกษาด้วย PAS stain พบว่าในหนู UN-D จะมีการติดสี PAS เพิ่มขึ้นแสดงถึงการขยายตัวของมีแซงเกียล และยังพบว่า Immunofluorescence มีการติดสี IgG และ C<sub>3</sub> เพิ่มขึ้น<sup>34</sup> อีกด้วย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวนี้เราจะไม่พบในหนูที่ถูกตัดไตอย่างเดียว (non-diabetic unilateral nephrectomized rat) แสดงว่าการตัดไตออก 1 ข้างช่วยเร่งการดำเนินของโรคไตจากเบาหวานได้ สนับสนุนบทบาทของกลไกของเลือดในไต (renal hemodynamic) ต่อการเกิด diabetic nephropathy

การศึกษาโดยใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (Electron microscope) พบว่าการตัดไตทำให้ปริมาตรมีแซงเกียล (mesangial volume) เพิ่มขึ้นทั้งส่วนของเซลล์มีแซงเกียล และ matrix volume ด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะก็ยิ่งเพิ่มขึ้นอีกด้วย (ดูตารางที่ 2.6)

### 2. การหนาตัวของ glomerular basement membrane

ใน diabetic nephropathy จะมี glomerular basement membrane หนาตัวเพิ่มขึ้นอยู่แล้ว การศึกษาพบว่า การตัดไตไม่มีผลต่อ glomerular basement membrane เลยทั้งในหนูปกติและหนูเบาหวาน (ดูตารางที่ 2.6)

การศึกษาความหนาของ glomerular basement membrane ใน UN-D rat ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ตับอ่อน (Islet transplantation) พบว่า ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะลดลงเป็นปกติแต่ glomerular basement membrane ยังหนาตัวเท่าเดิม<sup>34</sup> แสดงว่าปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะอาจจะไม่สัมพันธ์กับ glomerular basement membrane ที่หนาเพิ่มขึ้น

นอกจากนี้ Mauer และคณะยังพบว่า การปลูกถ่ายเซลล์ตับอ่อนในหนูเบาหวานจนสามารถรักษาระดับน้ำตาลให้ปกติแล้ว 2 เดือน สามารถเปลี่ยนแปลงพยาธิสภาพในไตบางอย่างให้กลับมาสู่ปกติได้ ได้แก่ การขยายตัวของมีแซงเกียล (mesangial thickening) และความผิดปกติทาง immunohistochemical<sup>33,34</sup>

ตารางที่ 2.3 ผลของการตัดไต (uninephrectomy) ในหนูเบาหวานและหนูเบาหวานที่ได้  
รับการปลูกถ่ายเซลล์ตับอ่อน (Islet transplantation)<sup>33</sup>

	Albuminuria	Mesangial volume	GBM width
<b>Control rat</b>			
intact (C)	normal	normal	normal
uninephrectomy (UN-C)	increase	normal	normal
<b>Diabetic rat</b>			
Intact (D)	increase	increase	increase
Uninephrectomy (UN-D)	markedly increase	markedly increase	increase
<b>Diabetic transplanted rat</b>			
Intact (D-T)	normal	normal	increase
Uninephrectomy (UN-D-T)	markedly increase	markedly increase	increase

แสดงให้เห็นว่า

- 1) uninephrectomy ไม่ทำให้เกิดพยาธิสภาพในไตของหนูปกติ (non-diabetic)
- 2) หนูที่เป็นเบาหวานจะมีพยาธิสภาพในไตที่สำคัญได้แก่ mesangial volume และ GBM width เพิ่มขึ้น รวมทั้งมีอัลบูมินในปัสสาวะเพิ่มขึ้น การปลูกถ่ายตับอ่อนสามารถแก้ไขพยาธิสภาพและลดอัลบูมินในปัสสาวะลงได้
- 3) Uninephrectomy ทำให้พยาธิสภาพของไตจากเบาหวานรุนแรงมากขึ้นคือ mesangial volume เพิ่มขึ้นแต่ไม่มีผลต่อ GBM width
- 4) การปลูกถ่ายตับอ่อนไม่สามารถแก้ไขพยาธิสภาพและลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะของหนูเบาหวานที่ถูกตัดไต (UN-D-T) ได้



## การศึกษาในทางคลินิก<sup>37</sup>

จะขอกล่าวถึงการศึกษารผลของ ACE inhibitors ตามระยะต่างๆของ diabetic nephropathy ดังนี้ (ดูตารางที่ 2.3)

### **ระยะ Normoalbuminuria**

#### IDDM

ACE inhibitors สามารถลดสัดส่วนการกรองของอัลบูมิน (filtration fraction) และสัดส่วนของอัลบูมินในปัสสาวะ (fractional albumin clearance) ซึ่งทั้ง 2 ค่านี้ บ่งถึงการลดลงของแรงดันภายในโกลเมอรูลัส (hydraulic intraglomerular pressure) แม้ว่าในขณะนี้จะยังไม่มืข้อบ่งชี้ของ ACE inhibitors แต่ต่อไปน่าจะมีการศึกษาผลของยาต่อการป้องกัน microalbuminuria โดยเฉพาะในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง เช่น กลุ่มที่ควบคุมน้ำตาลไม่ดี ( $HbA_{1c} > 9-10$ ), อัลบูมินในปัสสาวะค่อนข้างสูง ( $> 10-12$  ไมโครกรัมต่อนาที) หรือภาวะ hyperfiltration ( $GFR > 150$  มล./นาที)

#### NIDDM

พบว่า ACE inhibitors มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิต และไม่มีผลข้างเคียงต่อระดับกลูโคส, ไขมัน หรือกรดยูริก อย่างไรก็ตามยังไม่ทราบว่า การให้ ACE inhibitors ในระยะนี้จะมีผลในการรักษาการทำงานของไตหรือไม่

## ตารางที่ 2.4 ระยะต่างๆของโรคไตในผู้ป่วย IDDM

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

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

† Changes present probably in all states when control imperfect.

‡ Marker of future nephropathy.

## ตารางที่ 2.5 การศึกษาในผู้ป่วย IDDM ในระยะ microalbuminuria<sup>37</sup>

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

**ตารางที่ 2.6** การศึกษาในผู้ป่วย IDDM ที่ความดันโลหิตปกติ

DRUG	DURATION / DESIGN	OUTCOME pre/post	pVALUE	COMMENTS
Enalapril 0.5 mg/kg/d (maximum 40 mg/d)	4 wk; PC, DB, CR, R	MAP $85 \pm 8.4/77 \pm 8$ GFR $152 \pm 30/160 \pm 27$ UAE $7.3 \pm 13.9/4.1 \pm 2.1$ $\mu\text{g}/\text{min}$	<0.001 NS NS	18 type I diabetic children
Captopril mean 40 mg/d (range 25-100 mg/d)	1 y; O, R	captopril MAP 95*90 UAE 378/336 $\mu\text{g}/\text{min}$ controls MAP 95/100 UAE 471/730 $\mu\text{g}/\text{min}$	<0.05 <0.05	32 type I diabetic pts with DN (15 treatment, 17 controls)
Captopril 100 mg/d plus diuretics to maintain decrease in DBP of 5 mm Hg	4 y; O, PC, R	captopril SBP 128/122 DBP 78/73 UAE 82/57 mg/d controls SBP 125/125 DBP 77/76 UAE 105/166 mg/d	NS NS <0.05 <sup>a</sup>	44 type I diabetic pts with persistent albuminuria (30-300 mg/d); none in the captopril group developed DN, but 7 controls developed DN

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

<sup>a</sup>By chi-square analysis.

## ระยะ Microalbuminuria

### IDDM

ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วย IDDM ระยะ microalbuminuria ช่วงแรกใช้ยาในกลุ่ม  $\beta$ -blocker ร่วมกับยาขับปัสสาวะ ต่อมาจึงมาใช้ ACE inhibitors เพิ่มมากขึ้น (ตารางที่ 2.5) ซึ่งพบว่า ACE inhibitors สามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ และป้องกันการดำเนินไปสู่ระยะ overt proteinuria (ซึ่งเป็นระยะที่มี GFR ลดลง)

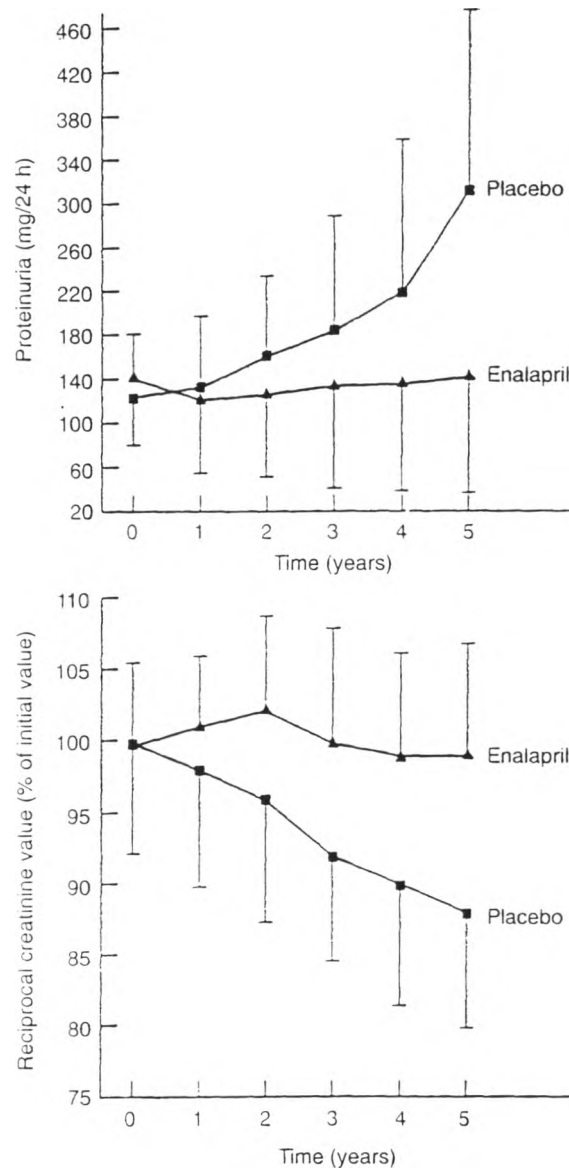
มีหลายการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยเบาหวาน ซึ่งความดันโลหิตปกติ (ตารางที่ 2.6) แล้วพบว่า ACE inhibitors สามารถชะลอการดำเนินโรคได้เช่นเดียวกับในกลุ่มที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย บ่งชี้ว่าการออกฤทธิ์ของ ACE inhibitors ในการชะลอการดำเนินโรคนั้นไม่ขึ้นกับความดันโลหิตโดยตรง

การให้ ACE inhibitors จึงควรเริ่มตั้งแต่ระยะที่เริ่มมี microalbuminuria โดยที่ไม่จำเป็นต้องมีความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงมักจะมีการดำเนินโรคที่เร็วกว่าและมีอัตราการเกิดไตวายได้มากกว่า จึงสนับสนุนการให้ ACE inhibitors มากขึ้น

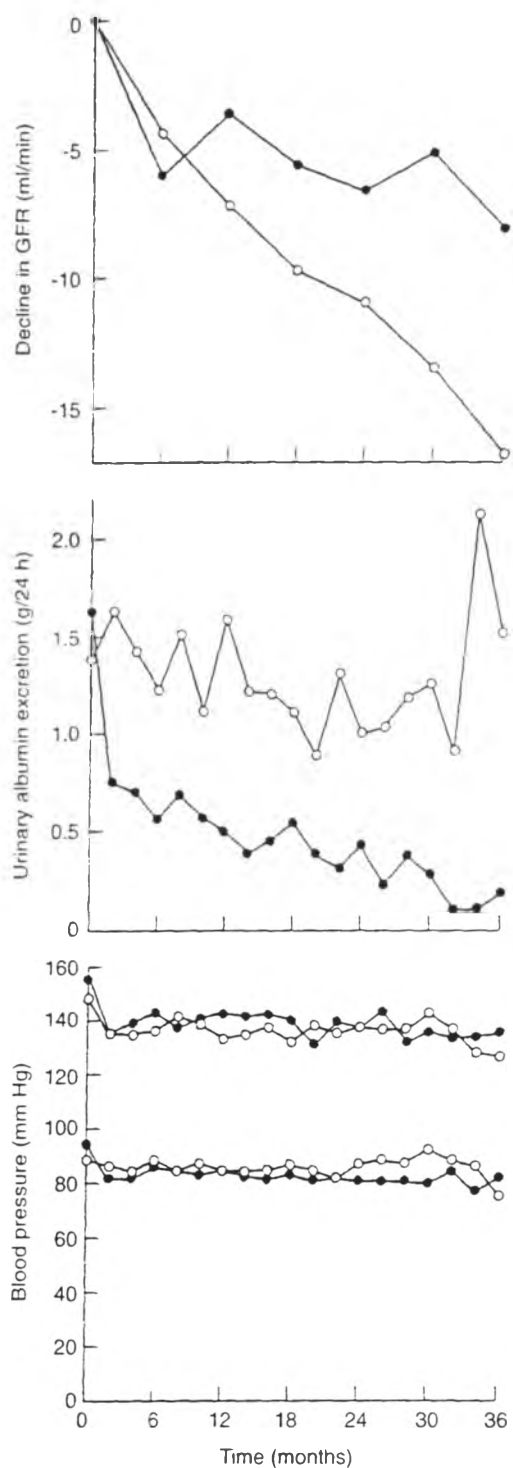
### NIDDM

Chan และคณะพบว่า ACE inhibitors ลด microalbuminuria ในปัสสาวะได้ดีกว่า Ca channel blocker nifedipine แต่ติดตามระยะเวลาสั้น<sup>38</sup> การศึกษาที่ได้ผลชัดเจนได้เปรียบเทียบ enalapril กับยาลดความดันทั่วไป (รูปที่ 2.2) ในกลุ่มที่ได้ ACE inhibitors สามารถรักษาระดับอัลบูมินในปัสสาวะให้คงที่ได้ตลอดการศึกษา 5 ปี และค่าส่วนกลับของ creatinine ในเลือดซึ่งบ่งถึง GFR ก็มีค่าคงที่ตลอดเช่นกัน<sup>39</sup> (การศึกษานี้ติดตามต่อจนถึง 8 ปี ยังให้ผลยืนยันเช่นเดียวกัน)

โดยสรุป ACE inhibitors มีบทบาทสำคัญตั้งแต่ระยะต้นของ microalbuminuria ทั้งที่มีและไม่มีความดันโลหิตสูง



**รูปที่ 2.2** อัลบูมินในปัสสาวะ และ  $1/Cr$  ในเลือด ในผู้ป่วย NIDDM เปรียบเทียบการใช้ enalapril กับยาหลอก เริ่มแตกต่างกันเมื่อติดตามไป 2 ปี<sup>30</sup>



**รูปที่ 2.3** การลดลงของ GFR, ปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะและความดันโลหิต เปรียบเทียบ ระหว่างการให้ enalapril (O) กับ metoprolol (●) ในผู้ป่วย IDDM ระยะ overt proteinuria 40 ราย<sup>31</sup>

## ระยะ overt proteinuria

### IDDM

ยาลดความดันโลหิตสามารถลดปริมาณอัลบูมินในปัสสาวะ และชะลออัตราการลดลงของ GFR ในผู้ป่วยได้ ACE inhibitors สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่ายาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น การศึกษาที่สำคัญโดย Björck และคณะพบว่า ACE inhibitor สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ (antiproteinuric effect) และชะลออัตราการลดลงของ GFR ได้<sup>40</sup> (รูปที่ 2.3) เมื่อเทียบกับยาลดความดันโลหิตอื่น ACE inhibitors ก็มีประสิทธิภาพในแง่ renoprotection มากกว่า

### NIDDM

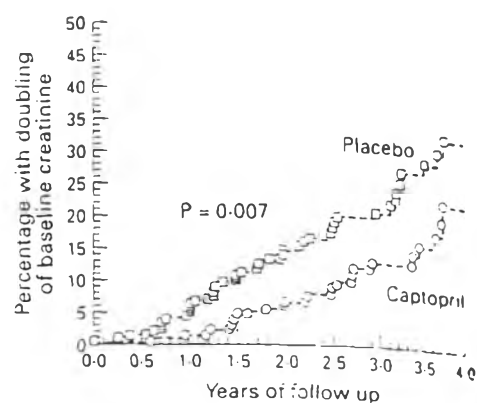
มีการศึกษาติดตามในระยะสั้น (1.5 ปี) โดย Bakris และคณะในผู้ป่วย NIDDM ที่มีโปรตีนในปัสสาวะ (clinical proteinuria) พบว่า Lisinopril สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและชะลอการลดลงของ GFR ได้<sup>41</sup> อย่างไรก็ตามยังต้องการการการศึกษาติดตามในระยะยาวต่อไป

## ระยะที่ไตทำงานลดลง (Advanced renal disease)

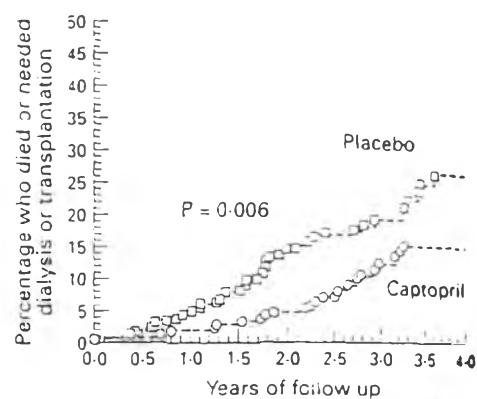
### IDDM

การศึกษาแบบ randomized, controlled study เทียบ Captopril กับยาหลอกในผู้ป่วย IDDM ที่มีโปรตีนในปัสสาวะและ creatinine ในเลือด 1-2.5 มก./คล. พบว่าในระดับความดันโลหิตที่เท่ากัน Captopril สามารถชะลอการลดลงของ GFR และ combined end point (ได้แก่ อัตราการตาย, การฟอกเลือด และการเปลี่ยนไต) ได้ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีค่า creatinine ในเลือดตั้งแต่ 1.5 มก./คล. ถึง 2.5 มก./คล.<sup>42</sup> (รูปที่ 2.4)





Placebo	202	184	173	161	142	99	75	45	22
Captopril	207	199	190	180	167	120	82	50	24



Placebo	202	198	192	186	171	121	100	59	28
Captopril	207	207	204	201	195	140	103	64	37

**รูปที่ 2.4** cumulative incidence ในผู้ป่วย diabetic nephropathy ซึ่งได้รับ captopril เทียบกับ ขาหลอก ภาพบน : cumulative percentage ของผู้ป่วยที่ถึง primary end point คือค่า creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้น 2 เท่าจากค่าตั้งต้น ภาพล่าง : cumulative percentage ของผู้ป่วยที่เสียชีวิต, ต้องรับการฟอกเลือดหรือได้รับการปลูกถ่ายไต ตัวเลขข้างล่างแสดง จำนวนผู้ป่วยทุกๆ 6 เดือนที่ติดตามการรักษา<sup>42</sup>