

ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยาโลซาร์แทนและยาอีนาลาพริล  
ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ณ โรงพยาบาลราชวิถี



นางสาวสัญญาลักษณ์ ตอประเสริฐ

สถาบันวิทยบริการ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-1235-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ANTIPROTEINURIC EFFECT OF LOSARTAN AND ENALAPRIL  
IN NON-DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS  
AT RAJAVITHI HOSPITAL

Miss Sanyaluk Toprasert



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Clinical Pharmacy  
Department of Pharmacy  
Faculty of Pharmaceutical Sciences  
Chulalongkorn University  
Academic Year 2002  
ISBN 974-17-1235-9

หัวข้อวิทยานิพนธ์      ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยาไลซาร์แทนและยาอินาลาพ  
ริล  
ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ณ โรงพยาบาลราชวิถี  
โดย                              นางสาวสัจญญลักษณ์ ตอประเสริฐ  
สาขาวิชา                      เภสัชกรรมคลินิก  
อาจารย์ที่ปรึกษา              อาจารย์ ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม        นายแพทย์บุญธรรม จิระจันทร์

---

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้  
เป็นส่วนประกอบของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
(รองศาสตราจารย์ ดร.บุญยงค์ ตันตสิระ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์เรวัติ ธรรมอุปกกรณ์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษา  
(อาจารย์ ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
(นายแพทย์บุญธรรม จิระจันทร์)

.....กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ปรีชา มณฑกานติกุล)

.....กรรมการ  
(อาจารย์สิริพรรณ พัฒนาฤดี)

สัญญาลักษณ์ ตอประเสริฐ : ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยาโลซาร์แทนและยาอีนาลาพริลในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ณ โรงพยาบาลราชวิถี (ANTIPROTEINURIC EFFECT OF LOSARTAN AND ENALAPRIL IN NON-DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS AT RAJAVITHI HOSPITAL) อ. ที่ปรึกษา: อ.ดร. สมฤทัย วัชรวิวัฒน์, อ.ที่ปรึกษาร่วม: น.พ.บุญธรรม จิระจันทร์, 126 หน้า. ISBN 974-17-1235-9.

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยาโลซาร์แทนและยาอีนาลาพริลในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวานจำนวน 18 รายที่มารับการรักษาในคลินิกโรคไต โรงพยาบาลราชวิถี การวิจัยเป็นการวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกมีรูปแบบการวิจัยเป็นแบบ crossover double-blind randomized controlled trial ผู้ป่วยถูกคัดเลือกแบบสุ่มออกเป็น 2 กลุ่ม โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 รับประทานอีนาลาพริล 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ตามด้วยยาหลอก 4 สัปดาห์และข้ามกลุ่มการรักษากลับเป็นยาโลซาร์แทน 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 รับประทานยาโลซาร์แทน 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ตามด้วยยาหลอก 4 สัปดาห์และข้ามกลุ่มการรักษากลับเป็นยาอีนาลาพริล 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง อีก 4 สัปดาห์ ก่อนและหลังให้ยาแต่ละชนิดให้ผู้ป่วยเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อวิเคราะห์หาปริมาณโปรตีนและครีเอตินีน เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจวัดระดับครีเอตินีนในเลือด ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด ระดับโพแทสเซียม แอลบูมิน เอนไซม์ตับ ปริมาตรเม็ดเลือดแดง และวัดความดันเลือดผู้ป่วยในท่านั่ง รวมทั้งบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในระหว่างได้รับยาแต่ละชนิด

ผลการศึกษาพบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยาโลซาร์แทน 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และยาอีนาลาพริล 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงจาก  $4.10 \pm 2.86$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง เป็น  $2.70 \pm 2.11$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 34.16 ( $p < 0.001$ ) และจาก  $3.62 \pm 2.86$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง เป็น  $2.50 \pm 2.58$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 30.94 ( $p < 0.001$ ) ตามลำดับ ค่าความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวและความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก  $140.00 \pm 10.29$  และ  $104.07 \pm 8.52$  มิลลิเมตรปรอท เป็น  $132.78 \pm 12.74$  และ  $98.34 \pm 9.02$  มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ( $p < 0.05$ ) หลังจากผู้ป่วยได้รับยาโลซาร์แทน ในขณะที่ลดลงไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก  $136.67 \pm 8.40$  และ  $103.70 \pm 7.22$  มิลลิเมตรปรอท เป็น  $133.89 \pm 14.61$  และ  $100.00 \pm 9.63$  มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ( $p > 0.05$ ) หลังจากผู้ป่วยได้รับยาอีนาลาพริล ส่วนความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวลดลงไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหลังจากผู้ป่วยได้รับยาทั้ง 2 ชนิด ระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก  $4.45 \pm 0.53$  เป็น  $4.92 \pm 0.93$  มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร ( $p < 0.05$ ) ค่าการขจัดครีเอตินีนลดลงจาก  $29.23 \pm 21.38$  เป็น  $25.5 \pm 17.32$  มิลลิลิตรต่อนาที ( $p < 0.05$ ) หลังจากผู้ป่วยได้รับยาอีนาลาพริล ในขณะที่ค่าการขจัดครีเอตินีนและระดับโพแทสเซียมไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) หลังจากผู้ป่วยได้รับยาโลซาร์แทน นอกจากนี้พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยาอีนาลาพริลและยาโลซาร์แทน ค่าครีเอตินีนในเลือด ค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือด แอลบูมิน เอนไซม์ตับ และปริมาตรเม็ดเลือดแดงไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยาโลซาร์แทนและยาอีนาลาพริลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ( $p > 0.05$ ) อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยในการศึกษานี้ได้แก่อาการปวดศีรษะ มึนงง ปวดหลัง โดยสรุปยาโลซาร์แทน 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวานได้ไม่แตกต่างจากยาอีนาลาพริล 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อ นิสิต.....  
 สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....  
 ปีการศึกษา.....2545.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

##4376632633 : MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEYWORD : LOSARTAN / ENALAPRIL/ PROTEINURIA/ NON-DIABETIC NEPHROPATHY

SANYALUK TOPRASERT : ANTIPROTEINURIC EFFECT OF LOSARTAN AND ENALAPRIL IN NON-DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS AT RAJAVITHI HOSPITAL.

THESIS ADVISOR: SOMRATAI VADCHARAVIVAD, Pharm. D. THESIS CO-ADVISOR : BOONTUM JIRAJAN, M.D. 126 pp. ISBN 974-17-1235-9.

The objective of this study was to examine the antiproteinuric effect of angiotensin II receptor blockers, losartan, versus angiotensin converting enzyme inhibitors, enalapril, in non-diabetic nephropathy patients at nephrology clinic, Rajavithi hospital. The study design was double blind randomized crossover controlled trial. Eighteen patients were randomly assigned into 2 groups. Nine patients who were randomized to sequence 1 received 10 mg enalapril once daily for 4 weeks then switched to losartan 50 mg once daily for 4 weeks after washed out period. Nine patients in sequence 2 received losartan 50 mg once daily for 4 weeks then switched to enalapril 10 mg for 4 weeks. During four-week wash out period, patients received placebo and essential medicines. Renal parameters (urinary protein excretion and creatinine clearance measured by urine 24 hours collection), blood urea nitrogen, serum creatinine, potassium, albumin, liver enzyme, haematocrit, blood pressure and adverse effect were measured at baseline and at the end of each four week active treatment period.

Urinary protein excretion of the patients who received losartan significantly decreased from  $4.10 \pm 2.86$  gm/24 hr at baseline to  $2.70 \pm 2.11$  gm/24 hr ( $p < 0.001, 34.16\%$ ) and decreased from  $3.62 \pm 2.86$  gm/24 hr at baseline to  $2.50 \pm 2.58$  gm/24 hr ( $p < 0.001, 30.94\%$ ) in patients who received enalapril. Systolic blood pressure and mean arterial blood pressure significantly decreased from  $140.00 \pm 10.29$  and  $104.07 \pm 8.52$  mmHg at baseline to  $132.78 \pm 12.74$  and  $98.34 \pm 9.02$  mmHg ( $p < 0.05$ ) in patients who received losartan but did not significantly decrease from  $136.67 \pm 8.40$  and  $103.70 \pm 7.22$  mmHg at baseline to  $133.89 \pm 14.61$  and  $100.00 \pm 9.63$  mmHg ( $p > 0.05$ ) in patients who received enalapril respectively. Diastolic blood pressure did not significantly decrease in both groups. Potassium level significantly increased from  $4.45 \pm 0.53$  mEq/L at baseline to  $4.92 \pm 0.93$  mEq/L ( $p < 0.05$ ) in patients who received enalapril but slightly increased in patients who received losartan. Creatinine clearance significantly decreased from  $29.23 \pm 21.38$  ml/min at baseline to  $25.50 \pm 17.32$  ml/min ( $p < 0.05$ ) in patients who received enalapril but non-significantly decreased in patients who received losartan. No difference was found between losartan and enalapril on other parameters including occurrence of adverse drug reactions. Common adverse drug reactions of both drugs in this study were headache, dizziness and back pain. In conclusion, the result from this study demonstrated that there was no significant difference between losartan 50 mg once daily and enalapril 10 mg once daily in reduction of urinary protein excretion in non-diabetic nephropathy patients.

Department.....Pharmacy.....Student's signature.....

Field of study .....Clinical Pharmacy.....Advisor's signature.....

Academic year.....2002.....Co- advisor's signature.....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงได้ด้วยความช่วยเหลือของอาจารย์ ดร.สมฤทัย วัชรวิวัฒน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และนายแพทย์บุญธรรม จิระจันทร์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ซึ่งได้กรุณาให้คำปรึกษาชี้แนะและข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการวิจัย

ขอขอบพระคุณอาจารย์สิริพรรณ พัฒนาฤดี ซึ่งได้กรุณาให้คำปรึกษาชี้แนะและข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการวิจัย อาจารย์ ดร.ศุภกิจ วงศ์วิวัฒน์นุกิจ ที่ได้ให้คำปรึกษาทางด้านสถิติในการวิจัย

ขอขอบคุณเภสัชกรหญิงศศิพร แดงทองดี เภสัชกรหญิงเสาวณีย์ ขจรชัยกุล รวมทั้งพยาบาลและเจ้าหน้าที่คลินิกโรคไต คลินิกอายุรกรรมผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลราชวิถีทุกท่าน ที่อำนวยความสะดวกและให้ความช่วยเหลือตลอดการวิจัย

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่สนับสนุนทุนอุดหนุนเพื่อการทำวิจัยในครั้งนี้

ท้ายที่สุดขอขอบพระคุณบิดามารดาและครอบครัวของผู้วิจัยที่ให้กำลังใจมาโดยตลอดจนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงลงด้วยดี

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ซ
สารบัญภาพ.....	ญ
คำอธิบายคำย่อ.....	ฎ
บทที่ 1 บทนำ	
ความสำคัญและความเป็นมาของปัญหา.....	1
วัตถุประสงค์.....	2
นิยามศัพท์ที่ใช้ในการวิจัย.....	3
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	4
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	
โปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria).....	5
บทบาทของ Renin angiotensin system (RAS) ต่อไต.....	12
Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors).....	14
Angiotensin II receptor blockers (ARBs).....	24
บทที่ 3 วิธีดำเนินงานวิจัย	
วัสดุที่ใช้ในการวิจัย.....	35
วิธีการวิจัย.....	36
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	44
บทที่ 5 การอภิปรายผลการวิจัย.....	83
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	92
รายการอ้างอิง.....	97
ภาคผนวก.....	105
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	126



## สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	น้ำหนักโมเลกุลของของพลาสมาโปรตีน.....	6
ตารางที่ 2	ผลของ angiotensin converting enzyme inhibitors ต่อการพัฒนาของโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน.....	20
ตารางที่ 3	ผลของ angiotensin converting enzyme inhibitors ต่อการพัฒนาของโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน.....	21
ตารางที่ 4	ผลของ angiotensin II receptor blockers ในผู้ป่วยโรคไต.....	25
ตารางที่ 5	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย.....	47
ตารางที่ 6	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มการรักษา.....	49
ตารางที่ 7	สาเหตุของพยาธิสภาพที่ไตของผู้ป่วย.....	50
ตารางที่ 8	ยาลดความดันเลือดที่มีการสั่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันเลือดสูง....	51
ตารางที่ 9	ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือด และผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม.....	53
ตารางที่ 10	ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือด และผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2.....	55
ตารางที่ 11	ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือด และผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ก่อนได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม.....	56
ตารางที่ 12	ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น	57
ตารางที่ 13	ผลการลดความดันเลือดหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น.....	62
ตารางที่ 14	<b>ผลการลดความดันเลือดเปรียบเทียบระหว่างยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม.....</b>	69
ตารางที่ 15	ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและผลการลดความดันเลือด.....	72



## สารบัญตาราง (ต่อ)

		หน้า
ตารางที่ 16	ผลการทำงานของไตหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และ ยา losartan 50 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น.....	75
ตารางที่ 17	ผลการทำงานของไตของยา enalapril 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับ ยา losartan 50 มิลลิกรัม.....	76
ตารางที่ 18	<b>ผลทางห้องปฏิบัติการหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และ ยา losartan 50 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น .....</b>	80
ตารางที่ 19	การเปลี่ยนแปลงผลทางห้องปฏิบัติการในเลือดของยา enalapril 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยา losartan 50 มิลลิกรัม.....	81
ตารางที่ 20	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยา enalapril 10 มิลลิกรัม และ ยา losartan 50 มิลลิกรัม.....	82

## สารบัญญภาพ

		หน้า
รูปที่ 1	ผลกระทบของความสามารถในการกรองผ่านของโปรตีนต่อการดำเนินโรคไต.....	11
รูปที่ 2	ขบวนการสร้าง angiotensin II.....	13
รูปที่ 3	AT <sub>1</sub> receptors signaling pathways.....	15
รูปที่ 4	AT <sub>2</sub> receptors signaling pathways.....	15
รูปที่ 5	แผนผังการดำเนินการวิจัย.....	43
รูปที่ 6	แผนภาพการวิจัย.....	45
รูปที่ 7	ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	58
รูปที่ 8	ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนและหลังผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	59
รูปที่ 9	ผลการเปลี่ยนแปลงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	60
รูปที่ 10	การเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะหลังจากได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม.....	61
รูปที่ 11	ผลการลดความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	63
รูปที่ 12	ผลการลดความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	64
รูปที่ 13	ผลการลดความดันเลือดหลอดเลือดแดงเฉลี่ยก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	65
รูปที่ 14	ผลการลดความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวก่อนและหลังได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	66
รูปที่ 15	ผลการลดความดันขณะที่หัวใจคลายตัวก่อนและหลังได้รับยา losartan	

50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	67
-------------------------------------	----

## สารบัญญภาพ (ต่อ)

หน้า

รูปที่ 16	ผลการลดความดันเลือดหลอดเลือดแดงเฉลี่ยก่อนและหลังได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	68
รูปที่ 17	ผลการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	70
รูปที่ 18	ผลการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	70
รูปที่ 19	ผลการเปลี่ยนแปลงความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	71
รูปที่ 20	ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการเปลี่ยนแปลงความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย และค่าการเปลี่ยนแปลงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม.....	73
รูปที่ 21	ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการเปลี่ยนแปลงความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย และค่าการเปลี่ยนแปลงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม.....	74
รูปที่ 22	ผลการเปลี่ยนแปลงการขจัดครีเอตินีนของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และ ยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	76
รูปที่ 23	ผลการเปลี่ยนแปลงระดับครีเอตินีนในเลือดของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	77
รูปที่ 24	ผลการเปลี่ยนแปลงค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือดของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย.....	77
รูปที่ 25	ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการขจัดครีเอตินีนและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงหลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม .....	78

รูปที่ 26	ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการขจัดครีเอตินีนและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงหลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม.....	79
-----------	---	----



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คำอธิบายคำย่อ

ACE inhibitors	angiotensin converting enzyme inhibitors
Alb	albumin
ARBs	angiotensin II receptor blockers
BMI	body mass index
BUN	blood urea nitrogen
ClCr	creatinine clearance
dL	deciliter
GFR	glomerular filtration rate
gm	gram
GMB	glomerular basement membrane
Hct	heamatocrit
hr	hour
IgA	Immunoglobulin A
IgD	Immunoglobulin D
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
kg	kilogram
L	liter
mEq	milliequivalent
mg	milligram
min	minute
mL	milliliter
mmHg	millimeter mercury
no	number
RAS	renin angiotensin system
Scr	serum creatinine
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase

## บทที่ 1

### บทนำ

#### ความสำคัญและความเป็นมาของปัญหา

ในคนปกติจะมีโปรตีนออกมาในปัสสาวะไม่เกินวันละ 150 มิลลิกรัม<sup>1-5</sup> (โดยเฉลี่ยประมาณ 40 ถึง 80 มิลลิกรัม) โปรตีนที่พบในปัสสาวะเป็นโปรตีนจากพลาสมาที่สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลัสพร้อมกับโปรตีนที่ไม่ได้อยู่ในพลาสมาแต่ถูกสร้างมาจากส่วนของท่อไตและทางเดินปัสสาวะส่วนล่าง (lower urinary tract) ส่วนประกอบของโปรตีนในปัสสาวะของคนปกติส่วนใหญ่คือ Tamm Horsfall protein พบประมาณร้อยละ 50 ถึง 60 (ประมาณ 30 ถึง 50 มิลลิกรัมต่อวัน) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ไม่พบในพลาสมาแต่สร้างจากเซลล์ของ thick ascending limb ของ Henle<sup>1-3</sup> ที่เหลือประกอบด้วยแอลบูมิน ร้อยละ 30 ถึง 40 IgG ร้อยละ 5 ถึง 10 light chain ร้อยละ 5 และ IgA ร้อยละ 3<sup>1-4</sup> แต่ไม่พบโปรตีนที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่เช่น IgD และ IgM พบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นครั้งคราวได้ในภาวะไข้สูง เครียด การทำงานของหัวใจล้มเหลว หรือภายหลังการออกกำลังกายอย่างหักโหม ซึ่งเมื่ออาการของโรคดีขึ้นปริมาณโปรตีนเหล่านี้จะลดลงได้เองแต่ในผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะติดต่อกันเป็นเวลานานเป็นตัวบ่งชี้ของการเกิดพยาธิสภาพของไตโดยที่อาจพบความผิดปกติของโกลเมอรูลัสหรือ ท่อไต

ปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติที่ไตเป็นตัวบ่งชี้ที่ดีที่สุดถึงความรุนแรงของโรคไต<sup>6-12</sup> และนอกจากนี้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงยังสามารถใช้เป็นตัวประเมินประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิตได้อีกด้วย การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตชนิดต่างๆ พบว่าการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้<sup>6-12</sup> ยาลดความดันโลหิตกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและควรพิจารณาเลือกใช้เป็นตัวแรกสำหรับผู้ป่วยโรคไตที่มีความผิดปกติของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะทั้งที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวาน<sup>12,14</sup> ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของ ACE inhibitors ผ่านกลไกการยับยั้งระบบ renin angiotensin system (RAS)<sup>12,15,16</sup>

ในระบบ RAS เอนไซม์ renin จะเปลี่ยน angiotensinogen ได้เป็น angiotensin I ซึ่งจะถูกลดเปลี่ยนต่อโดย angiotensin converting enzyme เป็น angiotensin II บทบาทของ angiotensin II ที่ไตในการเกิดพยาธิสภาพต้องอาศัยตัวรับ (receptors) ได้แก่ AT<sub>1</sub> และ AT<sub>2</sub>

receptors โดยที่  $AT_1$  receptors จะพบที่โกลเมอรูลัส (glomerulus) ท่อไต (renal tubule) และ efferent arterioles ในขณะที่  $AT_2$  receptors พบที่ afferent arterioles เมื่อ  $AT_1$  receptors ถูกกระตุ้นทำให้ efferent arterioles เกิดการหดตัวมีผลให้ความดันภายในโกลเมอรูลาเพิ่มขึ้นซึ่งทำให้การกรองผ่านของ glomerular basement membrane (GMB) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้การกระตุ้น  $AT_1$  receptors ยังมีผลต่อการคั่งของน้ำและเกลือ และการกระตุ้นการหลั่ง aldosterone ACE inhibitors ยับยั้งการสร้าง angiotensin II ทำให้ไม่สามารถไปออกฤทธิ์ที่  $AT_1$  receptors และ  $AT_2$  receptors ส่งผลให้เกิดการคั่งของ bradykinin ซึ่งทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ อาการไอ และอาการบวมของเยื่อ (angioedema)<sup>15-17</sup>

angiotensin II receptor blockers (ARBs) เป็นยาลดความดันโลหิตกลุ่มใหม่ที่ สามารถยับยั้ง  $AT_1$  receptors ได้เฉพาะเจาะจง ในขณะที่ไม่มีผลต่อการยับยั้ง  $AT_2$  receptors มีหลักฐานสนับสนุนเพิ่มมากขึ้นเกี่ยวกับประสิทธิผลและความทนต่อยา จากการศึกษาพบว่า ยากลุ่ม ARBs มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตได้เท่ากับยากลุ่ม ACE inhibitors นอกจากนี้ยากลุ่ม ARBs ยังมีประสิทธิภาพในการขยายหลอดเลือดดำที่ไต (renal vasodilation) การขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ (natriuresis) การลดปริมาณไมโครแอลบูมินในปัสสาวะ (microalbuminuria) ในขณะที่อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ อาการไอ อาการบวมของเยื่อต่ำกว่ายากลุ่ม ACE inhibitors

อย่างไรก็ตามในประชากรที่เป็นคนไทยยังไม่มีการศึกษาถึงผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยากลุ่ม ARBs เปรียบเทียบกับยากลุ่ม ACE inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน การวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบผลของยา losartan กับยา enalapril ต่อการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน

### วัตถุประสงค์ทั่วไป

เพื่อศึกษาผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา losartan และยา enalapril ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน

### วัตถุประสงค์เฉพาะ

1. เพื่อศึกษาผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา losartan เปรียบเทียบกับยา enalapril ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน
2. เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา losartan และยา enalapril ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน



## นิยามศัพท์ที่ใช้ในการวิจัย

1. **blood pressure** หมายถึงค่าความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว (systolic, SBP) และค่าความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัว (diastolic, DBP) ของผู้ป่วยที่วัดได้ขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในท่านั่ง ณ เวลาใดเวลาหนึ่ง หลังจากนั่งพักเป็นเวลาอย่างน้อย 5 นาที โดยมาตรฐานวัดความดันเลือดชนิด mercury sphygmomanometer มีหน่วยเป็น มิลลิเมตรปรอท
2. **mean arterial blood pressure** หมายถึงค่าความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สูตรดังนี้

$$\text{MAP} = [\text{SBP}/3] + [(2/3) \times \text{DBP}]$$

3. **normotensive patients** หมายถึงผู้ป่วยที่มีค่าความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวน้อยกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และค่าความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท
4. **hypertensive patients** หมายถึงผู้ป่วยที่มีค่าความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวสูงกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และค่าความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวสูงกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท
5. **microalbuminuria** หมายถึงภาวะที่มีแอลบูมินในปัสสาวะ 30 ถึง 300 มิลลิกรัมต่อ 24 ชั่วโมง หรือ 20 ถึง 200 ไมโครกรัมต่อนาที
6. **abnormal proteinuria** หมายถึงภาวะที่พบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 150 มิลลิกรัม ต่อ 24 ชั่วโมง
7. **overt proteinuria** หมายถึงภาวะที่พบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 300 มิลลิกรัม ต่อ 24 ชั่วโมง
8. **nephrotic range proteinuria** หมายถึงภาวะที่พบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัม ต่อ 24 ชั่วโมง
9. **creatinine clearance (CrCl)** หมายถึงค่าการขจัดครีเอตินีนที่ได้จากการคำนวณโดยใช้สูตรดังนี้

$$\text{CrCl (ml/min)} = \frac{\text{Ucr} \times \text{V}}{\text{Pcr} \times 1440}$$

V หมายถึงปริมาณปัสสาวะใน 24 ชั่วโมง หน่วยเป็น มิลลิลิตรต่อ 1440 นาที  
 Ucr หมายถึงความเข้มข้นของครีเอตินีนในปัสสาวะ หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร  
 Pcr หมายถึงความเข้มข้นของครีเอตินีนในเลือด หน่วยเป็น มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

10. renal function หมายถึงการทำงานของไตซึ่งในการวิจัยนี้พิจารณาโดยใช้
- ค่าการขจัดครีเอตินีน (creatinine clearance)
  - ระดับครีเอตินีนในเลือด (serum creatinine)
  - ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด (blood urea nitrogen)
11. ผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวานที่เข้าร่วมการศึกษา หมายถึงผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเกิดโรคไตจากโรคของไกลโคเมอูลูลาและสาเหตุอื่นๆ ที่ไม่ใช่โรคเบาหวานและมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

สามารถนำผลการรักษาที่ได้ไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกให้เหมาะสมในผู้ป่วยโรคไตที่มีความผิดปกติของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพื่อเป็นการลดปริมาณโปรตีนที่สูญเสียไปทางปัสสาวะซึ่งสามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ เนื่องจากเป็นการศึกษาเปรียบเทียบผลของยาที่สามารถจัดได้เป็นมาตรฐานในการรักษา (standard of therapy, drug of first choice) กับยาดัวยรอง (second choice) ที่เป็นทางเลือกใหม่ซึ่งมีที่ใช้เมื่อผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาตัวแรก แต่ในปัจจุบันยังขาดข้อมูลของผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวานซึ่งมีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากพยาธิสรีรวิทยาของโรคไตจากเบาหวานมีลักษณะเฉพาะและแตกต่างจากโรคไตจากสาเหตุอื่นๆ เช่น ความดันโลหิตสูง โรคของไกลโคเมอูลูลัส เป็นต้น ซึ่งโรคไตจากสาเหตุเหล่านี้จะนำไปสู่การเกิดไตวายระยะสุดท้ายได้เช่นเดียวกัน

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรม

#### 1. โปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria)<sup>1-5</sup>

ในภาวะปกติอัตราการกรองของพลาสมาผ่านโกลเมอรูลัสประมาณ 180 ลิตรต่อวัน ปริมาณโปรตีนที่ผ่านมาที่โกลเมอรูลัสมีมากถึง 11,000 ถึง 14,000 กรัม แต่มีโปรตีนออกมาในปัสสาวะไม่เกินวันละ 150 มิลลิกรัม โดยเฉลี่ยประมาณ 40 ถึง 80 มิลลิกรัม การตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าปกติแสดงถึงการที่มีโปรตีนรั่วออกมาจากโกลเมอรูลัส หรือการที่ท่อไตไม่สามารถดูดกลับโปรตีนได้ ส่วนที่ทำหน้าที่ในการกรองของไตคือ glomerular capillary wall ซึ่งประกอบด้วยผนัง 3 ชั้น ได้แก่ endothelial, glomerular basement membrane (GMB) และ epithelial cell ที่ถูกหุ้มไว้ด้วย heparan sulfate polyglycan ซึ่งมีประจุลบที่ยอมให้เฉพาะของเหลวและสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่า 20,000 ดาลตันเท่านั้นผ่านได้ ดังตารางที่ 1 ปัจจัยที่มีผลต่อการกรองของโปรตีน ได้แก่ ขนาดโมเลกุล รูปร่างลักษณะ ความยืดหยุ่นในด้านรูปร่าง และประจุของโปรตีน

#### 1.1 พยาธิสรีรวิทยาของ proteinuria<sup>1-5</sup>

การที่พบโปรตีนในปัสสาวะ (proteinuria) สามารถจำแนกตามพยาธิสรีรวิทยาได้ดังนี้

1.1.1 Glomerular proteinuria กลไกเกิดจากมีการเปลี่ยนแปลงของโกลเมอรูลัสทำให้ขนาดของรูที่ GMB ใหญ่ขึ้น และมีประจุลบที่ผนัง glomerular capillary ทำให้โปรตีนที่อยู่ในกระแสเลือดสามารถกรองผ่าน GMB ออกมาในปัสสาวะได้มากขึ้น นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic ทำให้มีแรงผลักดันเพิ่มขึ้นจึงทำให้มีโปรตีนรั่วออกมาในปัสสาวะอย่างมาก โดยที่ในบางครั้งไม่พบความผิดปกติของ glomerular capillary pressure หรือ filtration fraction โปรตีนที่พบในปัสสาวะมาส่วนใหญ่เป็นแอลบูมิน (ประมาณร้อยละ 60 ถึง 90) และมีปริมาณตั้งแต่เล็กน้อยจนถึงวันละหลายกรัม พบในโรคของโกลเมอรูลัสทั้งที่เป็นโรคของไตโดยตรง เช่น minimal change glomerulonephritis, membranous glomerulopathy หรืออาจมีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น เบาหวาน หรือ amyloidosis

## ตารางที่ 1 น้ำหนักโมเลกุลของพลาสมาโปรตีน

Protein	Molecular weight (daltons)	Approximate Stokes-Einstein radius (nm)	Approximate ratio of Glomerular filtrate to plasma concentrations
Inulin	5,200	1.4	1.0
Insulin	6,000	1.6	0.9
Lysozyme	14,600	1.9	0.75
Myoglobin	16,900	1.9	0.75
Parathyroid hormone	9,000	2.1	0.65
Growth hormone	20,000	2.1	0.6-0.7
Light chain	44,000	2.8	0.09
Amylase	48,000	2.9	0.02
Albumin	69,000	3.6	0.02
Gamma globulin	160,000	5.5	0.0
Ferritin	480,000	6.1	0.02

1.1.2 Tubular proteinuria พบในโรคที่มีความผิดปกติของท่อไต เช่น Fanconi's syndrome, Wilson's syndrome, chronic potassium depletion, acute renal failure, cadmium poisoning กลไกเกิดจากท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) เกิดความบกพร่องทำให้ไม่สามารถดูดกลับโปรตีนที่ถูกกรองผ่านโกลเมอรูลัสออกมาตามปกติได้ โปรตีนที่พบในปัสสาวะส่วนใหญ่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อยกว่าแอลบูมิน เช่น  $\beta_2$  microglobulin และส่วนใหญ่มีปริมาณน้อยกว่า 2 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง

1.1.3 Overproduction proteinuria พบในผู้ป่วยที่มีการสร้างโปรตีนขนาดเล็กในพลาสมาเกินความสามารถของท่อไตที่จะดูดกลับได้ อาจเป็นโปรตีนที่มีน้ำหนักโมเลกุลน้อย immunoglobulin light chain หรือ immunoglobulin heavy chain เช่นผู้ป่วยโรค multiple myeloma ในผู้ป่วยที่พบ light chain proteinuria จะมีโอกาสเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันและภาวะไตวายเรื้อรังได้สูง ปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะมากหรือน้อยขึ้นกับจำนวนโปรตีนที่สร้างในพลาสมา

## 1.2. การตรวจวัดโปรตีนในปัสสาวะ<sup>1-5</sup>

การตรวจหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะสามารถทำได้หลายวิธีขึ้นอยู่กับชนิดและปริมาณโปรตีนที่ต้องการวัด

### 1.2.1 การตรวจกึ่งเชิงปริมาณ (semi-quantitative test)

เป็นการตรวจเพื่อให้ทราบว่า มีโปรตีนหรือไม่และทราบจำนวนโดยประมาณ

1.2.1.1 Dipsticks เป็นวิธีที่อาศัยการทำปฏิกิริยาของโปรตีนในปัสสาวะกับ indicator ทำให้แถบกระดาษเปลี่ยนสีไปตามความเข้มข้นของโปรตีน โดยบอกผลเป็นผลลบจนถึง 4+ ข้อดีของวิธีนี้คือ สะดวก ประหยัด นอกจากนี้ความขุ่นของปัสสาวะและสารที่บร้งสี ไม่มีผลต่อการตรวจ ข้อเสียคือมีความไวเฉพาะแอลบูมินแต่ไม่ไวกับโปรตีนชนิดอื่นๆ เช่น immonoglobulin light chain, Bence Jones protein ซึ่งเป็นโปรตีนที่พบในโรค multiple myeloma การตรวจอาจให้ผลบวกลวง (false positive) ได้ในกรณีที่ปัสสาวะมีความเป็นด่างสูงมากกว่า 7.5 จุ่มแถบกระดาษในปัสสาวะนานเกินไป ปัสสาวะมีความเข้มข้นสูงเกินไป ปัสสาวะมีเลือด หรือหนองปนออกมา ผลลบลวง (false negative) ในกรณีที่ปัสสาวะมีความเจือจางมาก ๆ และโปรตีนที่พบในปัสสาวะไม่ใช่แอลบูมิน

1.2.1.2 การตกตะกอนโปรตีน (The sulfosalicylic acid (SSA) turbidity test) เป็นการตรวจการตกตะกอนของโปรตีนโดยการเติม 5% sulfosalicylic หรือกรดไนตริกเข้มข้นลงไป ในปัสสาวะ หรือโดยการเติมกรด glacial acetic ลงไป ในปัสสาวะที่ร้อนบอกผลเป็น 0 ถึง 4+ ข้อดีของวิธีนี้คือง่าย และมีความไวต่อโปรตีนที่ไม่ใช่แอลบูมิน เช่น Bence Jones ด้วย การตรวจอาจให้ผลบวกลวง (false positive) ได้ในกรณีที่ปัสสาวะมีความขุ่นสูง ปัสสาวะมีสารที่บร้งสี ยา tolbutamide, penicillin, nafcillin หรือยา oxacillin ปนอยู่

### 1.2.2 การตรวจเชิงปริมาณ (quantitative test)

1.2.2.1 การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อนำมาหาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ โดยอาศัยหลักการของการตกตะกอนโปรตีนด้วยกรด trichloroacetic, sulfosalicylic, phosphotungstic หรือ Esbach's picric acid- citric acid reagent แล้วนำมาวัดความขุ่นด้วย spectrophotometer แล้วนำมาคำนวณเป็นปริมาณโปรตีนในปัสสาวะต่อ 24 ชั่วโมง ซึ่งในทางปฏิบัติบางครั้งไม่สะดวกและการเก็บปัสสาวะไม่ครบถ้วนทำให้ค่าที่ได้คลาดเคลื่อนจากความเป็นจริง จึงมีการเก็บปัสสาวะ 8 ชั่วโมง หรือ 12 ชั่วโมง แล้วนำมาหาอัตราส่วนระหว่างโปรตีนต่อครีเอตินินในปัสสาวะ

1.2.2.2 การหาอัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของโปรตีนและความเข้มข้นของครีเอตินีนในปัสสาวะจากการเก็บปัสสาวะครั้งเดียว โดยที่คนปกติจะมีปริมาณของโปรตีนที่ขับออกมาทางปัสสาวะ 100 ถึง 150 มิลลิกรัม และมีปริมาณของครีเอตินีนที่ขับออกมาทางปัสสาวะ 1000 ถึง 1500 มิลลิกรัม ดังนั้นอัตราส่วนของระหว่างความเข้มข้นของโปรตีนต่อครีเอตินีน มีค่าเป็น 0.1 ซึ่งหมายถึงมีปริมาณในปัสสาวะ 0.1 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ค่าดังกล่าวจึงสามารถใช้แทนปริมาณโปรตีนที่รั่วออกมาในปัสสาวะได้ วิธีนี้มีความไว 96 % และความเฉพาะ 93 % การตรวจโดยวิธีนี้มีประโยชน์มากในการใช้ติดตามหรือประเมินผลการรักษาของผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่คลินิกผู้ป่วยนอก

### 1.2.3 การตรวจหาโปรตีนโดยวิธีพิเศษ

1.2.3.1 การตรวจหาปริมาณแอลบูมินจากปัสสาวะที่เก็บ 24 ชั่วโมง โดยใช้วิธี radioimmunoassay

1.2.3.2 การตรวจหาปริมาณโปรตีน light chain โดยใช้วิธี electrophoresis และ immono-electrophoresis

## 1.3 การประเมินผลของปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะ<sup>1-5</sup>

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโปรตีนรั่วออกไปในปัสสาวะ ปริมาณ และรูปแบบของโปรตีนที่พบในปัสสาวะ สามารถใช้ในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไตได้ ปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะสามารถแบ่งได้ดังนี้

1.3.1 Intermittent หรือ transient หรือ functional proteinuria เป็นภาวะที่พบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าปกติเป็นครั้งคราวโดยที่ไม่พบความผิดปกติในการทำงานของไต เช่นในภาวะไข้สูง เครียด การทำงานของหัวใจล้มเหลว หรือภายหลังการออกกำลังกายอย่างหักโหม เมื่ออาการของโรคดีขึ้นปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเหล่านี้จะลดลงได้เอง โปรตีนที่พบในปัสสาวะประกอบด้วยทั้งแอลบูมินและโปรตีนที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก โอกาสที่จะเกิดไตวายในผู้ป่วยที่พบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าปกติเป็นครั้งคราวเท่ากับคนปกติ

1.3.2 Orthrostatic หรือ postural proteinuria หมายถึงภาวะที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าปกติในท่านั่งหรือยืนแต่มีค่าปกติในท่านอน ปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะส่วนใหญ่มีน้อยกว่า 1 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง (บางรายอาจมีค่าสูงกว่า 3 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง) พบภาวะนี้ร้อยละ 2 ถึง 5 ของวัยรุ่น แต่ไม่พบในผู้ที่อายุมากกว่า 30 ปี ในผู้ป่วยที่มี



ภาวะ postural proteinuria มากกว่าร้อยละ 50 มีความผิดปกติทางพยาธิสภาพที่ไตเพียงเล็กน้อย การพยากรณ์ของโรคระยะยาวดีมาก การทำงานของไตปกติ การวินิจฉัยทำได้โดยให้ผู้ป่วยเก็บปัสสาวะหลังจากตื่นนอนในตอนเช้าตั้งแต่ช่วงเวลา 7.00 นาฬิกาไปจนถึง 23.00 นาฬิกา (16 ชั่วโมง) และเก็บปัสสาวะในช่วงตอนนอนเวลา 23.00 นาฬิกา จนถึง 7.00 นาฬิกา แล้วนำปัสสาวะที่ได้ในแต่ละช่วงไปตรวจวัดหาปริมาณโปรตีน

**1.3.3 Persistent proteinuria** หมายถึงภาวะที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากผิดปกติไม่ว่าจะตรวจปัสสาวะเวลาใดก็ตาม มักพบพยาธิสภาพที่ไตร่วมด้วยโดยที่บางครั้งอัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัสปกติและผู้ป่วยไม่มีอาการหรืออาการแสดงของโรคไตร่วมด้วย ภาวะ microalbuminuria เป็นอาการแสดงอันดับแรกในผู้ป่วยเบาหวาน ส่วนในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ภาวะ microalbuminuria มักใช้เป็นตัวช่วยในการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดและหัวใจ โรคหลอดเลือดส่วนปลายโดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับการควบคุมความดันเลือด ภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) และภาวะความผิดปกติของไขมันในเลือด ปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะน้อยกว่า 3 กรัมต่อ 24 ชั่วโมงพบที่มีความผิดปกติทั้งที่ interstitial และโกลเมอรูลัส ในขณะที่ปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะมากกว่า 3 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง มีความผิดปกติที่โกลเมอรูลัสเป็นส่วนใหญ่ แต่ในการบอกพยาธิสภาพของไตที่ชัดเจนต้องอาศัยการนำชิ้นเนื้อไตไปตรวจ (renal biopsy) เท่านั้น ในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะ microalbuminuria มีความเสี่ยงที่โรคจะดำเนินต่อไปเป็นไตวายเรื้อรังได้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ microalbuminuria ถึง 20 เท่า

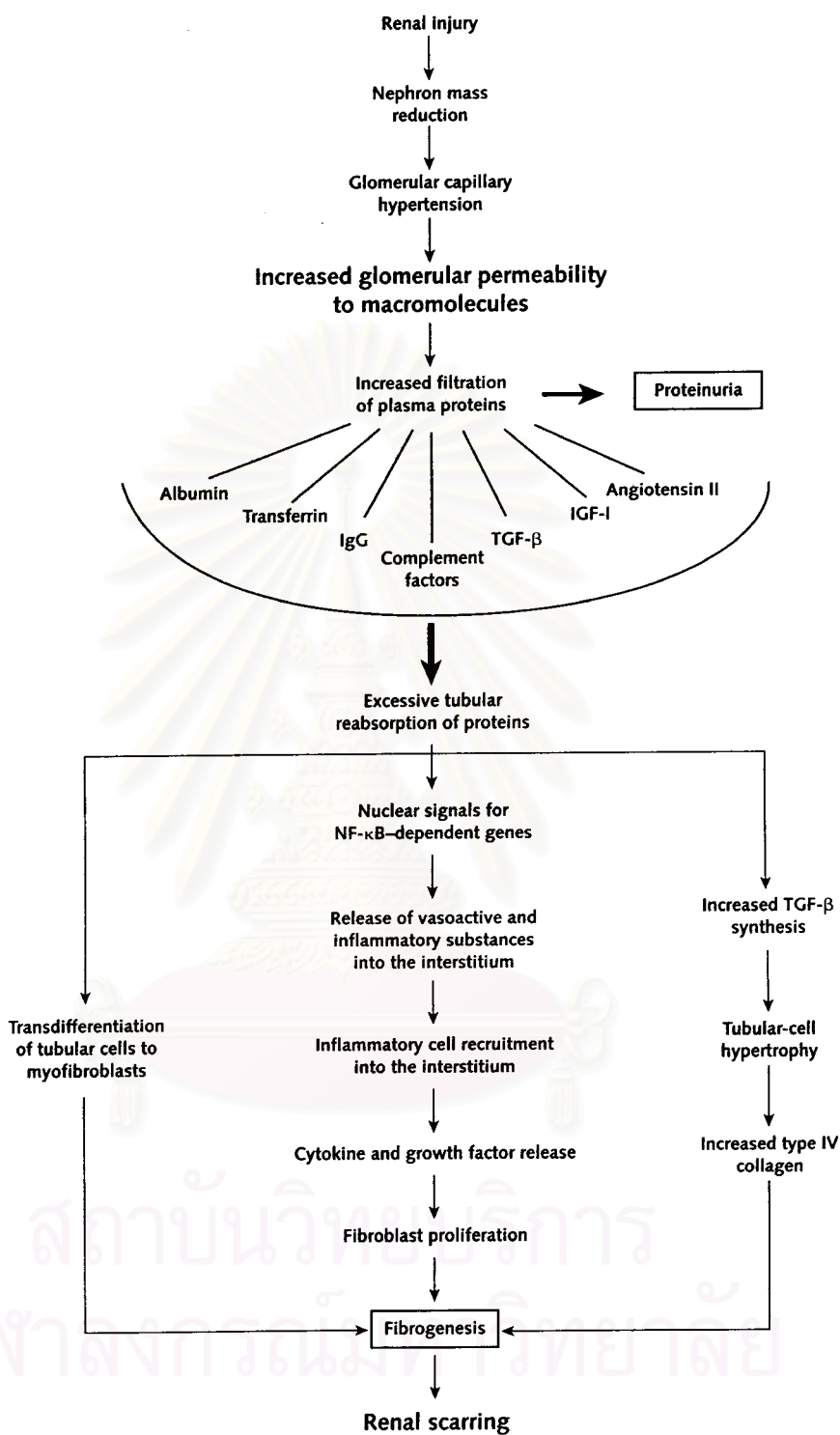
#### 1.4 บทบาทของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะต่อการพัฒนาของโรคไต<sup>6-9,14</sup>

ภาวะที่พบโปรตีนในปัสสาวะเป็นอาการแสดงสำคัญที่พบได้ในโรคไตวายเรื้อรัง ปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะเป็นตัวชี้วัดการดำเนินของโรคไต ในคนปกติจะมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะไม่เกิน 150 มิลลิกรัมต่อวัน ภาวะ microalbuminuria เป็นตัวชี้วัดการดำเนินของโรคไตในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 และ 2 และผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองและมนุษย์พบว่าอัตราการเสื่อมของไตคิดเป็นมิลลิลิตรต่อนาทีของอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) มีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง โดยที่ผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะสูงจะมีอัตราการลดลงของ GFR เร็วกว่า จากการศึกษาของ The Modification of Diet in Renal Disease Study<sup>8</sup> พบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่มากกว่า 3 กรัมต่อวัน ทำให้อัตราการกรองของไตลดลง



10 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อปี ในขณะที่ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่น้อยกว่า 1 กรัมต่อวันจะทำให้ อัตราการกรองของไตลดลง 3 มิลลิลิตรต่อนาทีต่อปี และนอกจากนี้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ที่ลดลงอาจใช้เป็นตัวชี้วัดประสิทธิภาพในการควบคุมความดันเลือดโดยที่ในผู้ป่วยโรคไตที่มีความดันเลือดสูงควรควบคุมความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวให้ต่ำกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวต่ำกว่า 85 มิลลิเมตรปรอท ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีปริมาณ โปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อวัน ควรควบคุมความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวให้ต่ำกว่า 125 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวต่ำกว่า 75 มิลลิเมตรปรอท

เมื่อไตเกิดโรคขึ้นทำให้หน่วยไต (nephron) บางส่วนถูกทำลายไป หน่วยไตส่วนที่เหลือ ปรับตัวโดยต้องทำงานทดแทนเพิ่มมากขึ้น ปริมาณเลือดที่ไหลไปเลี้ยงในแต่ละหน่วยไต ที่เหลืออยู่เพิ่มมากขึ้น เรียกภาวะนี้ว่า glomerular hyperperfusion หลอดเลือด afferent arterioles ของหน่วยไตที่เหลืออยู่เกิดการขยายตัวเต็มที่เพื่อให้เลือดไหลเข้าไปเพิ่มขึ้นส่งผลให้ ความดันหลอดเลือดฝอยภายในโกลเมอรูลัส (intraglomerular capillary pressure) สูงขึ้น เรียกภาวะนี้ว่า glomerular hypertension และขณะเดียวกันอัตราการกรองของหน่วยไต ที่เหลืออยู่มีค่าเพิ่มขึ้นเป็นการชดเชยกับกับการที่หน่วยไตบางส่วนหมดสภาพไป เรียกภาวะนี้ว่า glomerular hyperfiltration ความดันหลอดเลือดฝอยภายในโกลเมอรูลัสที่สูงขึ้นเป็นปัจจัยที่ ส่งผลกระตุ้นให้ผนังหลอดเลือดฝอยของโกลเมอรูลา (glomerular capillary wall) มีแรงดันเพิ่ม ขึ้นแล้วทำให้แรงดันภายใน mesangial cell เพิ่มขึ้นตาม การเผาผลาญพลังงาน (metabolism) ภายในเซลล์เปลี่ยนแปลงไปมีการสร้าง angiotensin II, platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) เพิ่มขึ้น กระตุ้นให้เกิด การเจริญเติบโตผิดปกติที่บริเวณส่วนต่าง ๆ ของหน่วยไตได้ นอกจากนี้ความดันหลอดเลือดฝอย ภายในโกลเมอรูลาที่สูงขึ้นยังส่งผลให้ขนาดของรูที่ GMB ใหญ่ขึ้น ทำให้โปรตีนที่มีขนาดใหญ่ สามารถกรองผ่านโกลเมอรูลาไปสู่กระแสเลือดได้มากขึ้นเกินความสามารถของท่อไต ในการดูดกลับ ซึ่งปริมาณโปรตีนที่มากเกินความสามารถในการดูดกลับของท่อไตจะไปกระตุ้น ให้ interstitial สร้างสารที่มีผลต่อหลอดเลือดและสารที่เป็น pro-inflammatory ทำให้ interstitial เกิดการอักเสบและมีการเจริญเติบโตผิดปกติส่งผลให้เกิดแผลเป็นขึ้นที่ไต นอกจากนี้ ยังพบว่าการทำงานของหน่วยไตลดลงทำให้การสร้าง angiotensin II เพิ่มมากขึ้น ซึ่งไปกระตุ้นให้เซลล์ ของท่อไตมีการโตผิดปกติ (hypertrophy) แสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 ผลกระทบของความสามารถในการกรองผ่านของโปรตีนต่อการดำเนินของโรคไต<sup>18</sup>

### 1.5 ผลทางคลินิกของภาวะ proteinuria <sup>2</sup>

โปรตีนเป็นสารที่มีความจำเป็นต่อกระบวนการต่างๆ ของร่างกาย ได้แก่ กระบวนการควบคุมการสมดุลน้ำ (oncotic regulation) กระบวนการแข็งตัวของเลือด กระบวนการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย การที่สูญเสียโปรตีนในปัสสาวะจำนวนมากทำให้ระบบต่างๆ ของร่างกายทำงานผิดปกติส่งผลให้เกิดอาการผิดปกติต่างๆ ได้แก่ ภาวะบวม ตับมีการสร้างไลโปโปรตีนเพิ่มมากขึ้น การเกาะตัวของเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น การสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายลดลง การทำงานของท่อไตผิดปกติ เกิดภาวะ thromboembolism และ renal vein thrombosis เป็นต้น

### 1.6 การรักษาภาวะ proteinuria <sup>2</sup>

การรักษาผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าปกติขึ้นอยู่กับการวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็นโรคไตชนิดใดและมีสาเหตุการเกิดพยาธิสภาพที่ใดจากอะไร เป้าหมายหลักของการรักษาคือการรักษาที่สาเหตุ ในกรณีที่ไม่สามารถรักษาที่สาเหตุได้สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะโดย

#### 1.6.1 การจำกัดปริมาณโปรตีนที่ผู้ป่วยรับประทาน

โดยจำกัดปริมาณโปรตีนที่ผู้ป่วยรับประทานให้เหลือประมาณวันละ 0.6 กรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม แหล่งอาหารโปรตีนควรเป็นโปรตีนที่มีปริมาณกรดอะมิโนที่จำเป็นครบทุกตัว (high biological value protein) ได้แก่ เนื้อสัตว์ นมสด ไข่ขาว และเมล็ดพืช แต่ในนมและเมล็ดพืชมีปริมาณฟอสเฟตสูงจึงควรรับประทานแต่น้อย

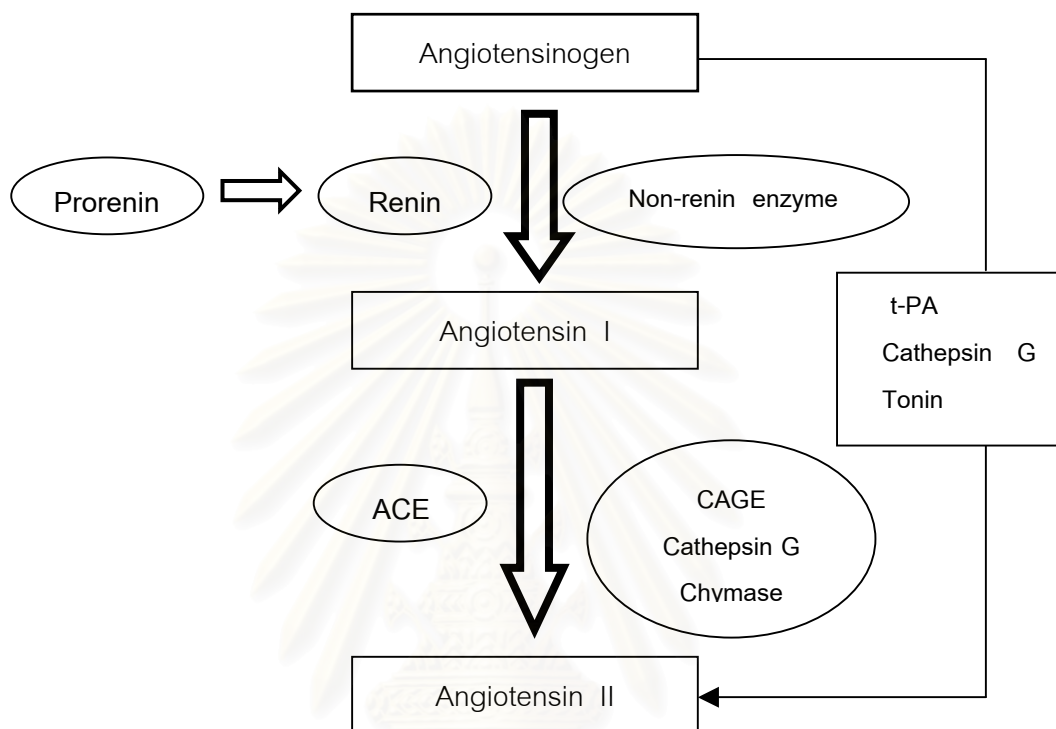
#### 1.6.2 การให้ผู้ป่วยรับประทานยาที่มีคุณสมบัติในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

ยาที่มีคุณสมบัติในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้แก่ยากลุ่ม ACE inhibitors หรือ ARBs

## 2. บทบาทของ Renin angiotensin system (RAS) ต่อไต <sup>16,19</sup>

ระบบ RAS มีบทบาทสำคัญในพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งโรคไต ฮอรโมนหลักที่สำคัญของระบบ คือ angiotensin II มีบทบาทในการควบคุมความดันเลือด สมดุลน้ำและเกลือแร่ เอนไซม์ renin (สร้างจาก juxtaglomerular cells) จะเปลี่ยน angiotensinogen ให้เป็น angiotensin I ซึ่งจะถูกละลายต่อโดย angiotensin converting enzyme (สร้างจาก pulmonary vasculature endothelium) เป็น angiotensin II นอกจากนี้แล้ว angiotensinogen ยังสามารถเปลี่ยนเป็น angiotensin I โดยเอนไซม์อื่น ๆ

ที่ไม่ใช่ renin ได้ และ angiotensin I สามารถเปลี่ยนเป็น angiotensin II โดยเอนไซม์ chymase, chymostatin-sensitive angiotensin generating enzyme (CAGE) และ cathepsin G แสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 กระบวนการสร้าง Angiotensin II

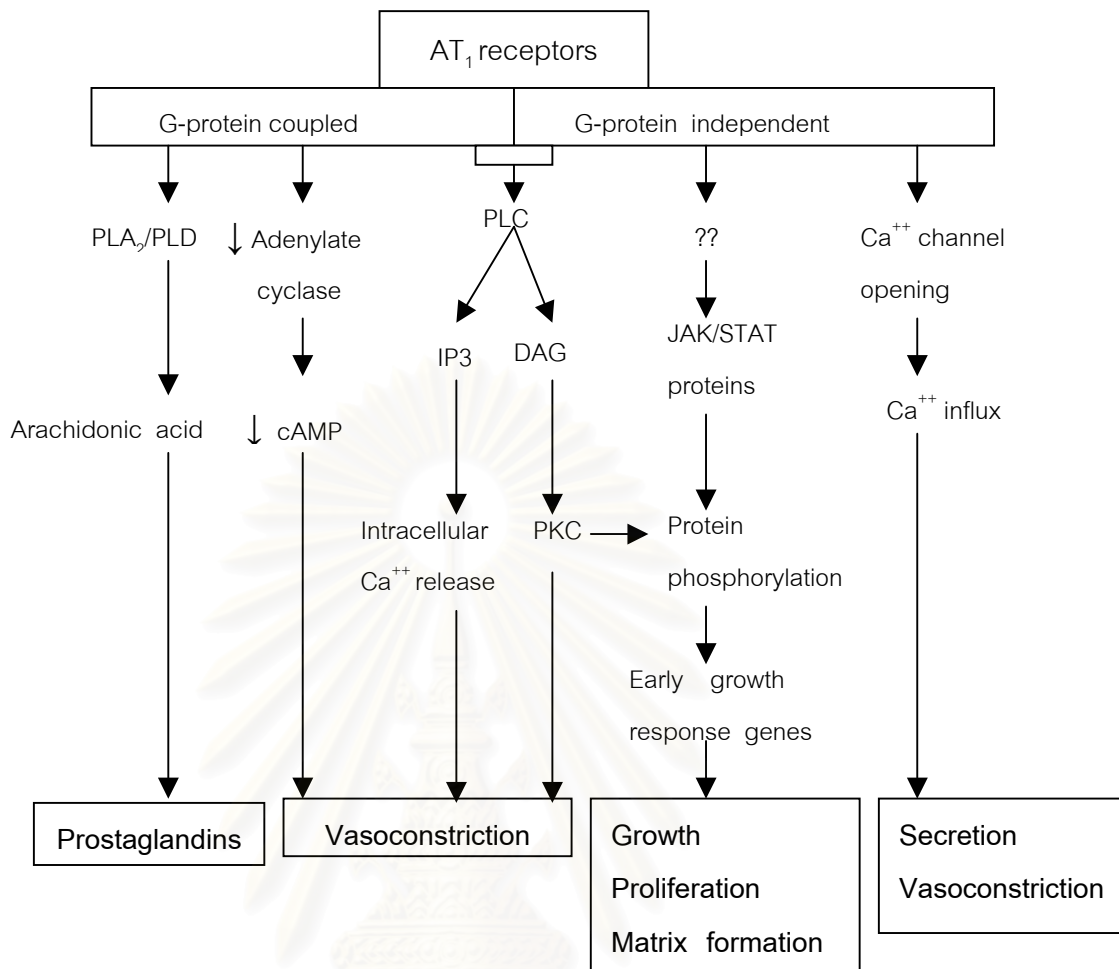
บทบาทของ angiotensin II ที่ไตในการเกิดพยาธิสภาพต่ออวัยวะตัวรับ (receptors) ซึ่งเป็นสารประกอบ glycoprotein ได้แก่  $AT_1$  และ  $AT_2$  receptors โดยที่  $AT_1$  receptors พบที่ โกลเมอรูลัส ท่อไต กล้ามเนื้อหัวใจ สมอง ต่อมหมวกไตส่วนนอก และ efferent arterioles ในขณะที่  $AT_2$  receptors พบที่ afferent arterioles ต่อมหมวกไตส่วนใน รังไข่ มดลูก เนื้อเยื่อตัวอ่อนในครรภ์ (fetal tissue) สมองและหัวใจ ปริมาณ angiotensin II ในเนื้อไต สูงกว่าในกระแสเลือดเป็นพันเท่าเนื่องจากไตสามารถสังเคราะห์ angiotensin II ได้เองโดยอาศัย angiotensin converting enzyme ที่มีอยู่ในเนื้อไต เมื่อ  $AT_1$  receptors ถูกกระตุ้นมีผลต่อไต คือ 1.) ทำให้ทั้ง efferent และ afferent arterioles หดตัวแต่ efferent arterioles จะเกิดการหดตัวมากกว่ามีผลให้ความดันภายในโกลเมอรูลัสเพิ่มขึ้นจึงทำให้การกรองผ่านของโกลเมอรูลัสเพิ่มขึ้น 2.) เพิ่มการหดตัวของ mesangial cell ทำให้ glomerular ultrafiltration coefficient

(Kuf) ลดลง 3.) ทำให้การดูดกลับของน้ำและเกลือโซเดียมที่ท่อไตส่วนต้นเพิ่มขึ้นมีผลต่อการคั่งของน้ำและเกลือและกระตุ้นการหลั่ง aldosterone<sup>9,10,12,13</sup> 4.) เพิ่มระดับเอนไซม์ renin ในเลือด 5.) เพิ่มระดับ growth factor เช่น TGF- $\beta$  ทำให้ mesangial matrix เพิ่มขึ้นและเกิดแผลเป็นที่โกลเมอรูลัส (glomerulosclerosis) เมื่อ angiotensin II จับกับ AT<sub>1</sub> receptors ทำให้หลอดเลือดเกิดการหดตัวได้โดย 1.) ยับยั้งเอนไซม์ adenylate cyclase ทำให้ลดการสร้าง cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) ซึ่งมีฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดและการเพิ่ม vascular tone 2.) กระตุ้นการปลดปล่อยแคลเซียมภายในเซลล์ 3.) เปิดช่องรับแคลเซียม นอกจากนี้ยังสามารถกระตุ้น protein kinase C และ Janus kinase ทำให้เกิดกระบวนการ phosphorylation ซึ่งทำหน้าที่ในการควบคุมการเจริญเติบโต การเพิ่มจำนวนของเซลล์ การสร้าง collagen matrix แสดงในรูปที่ 3

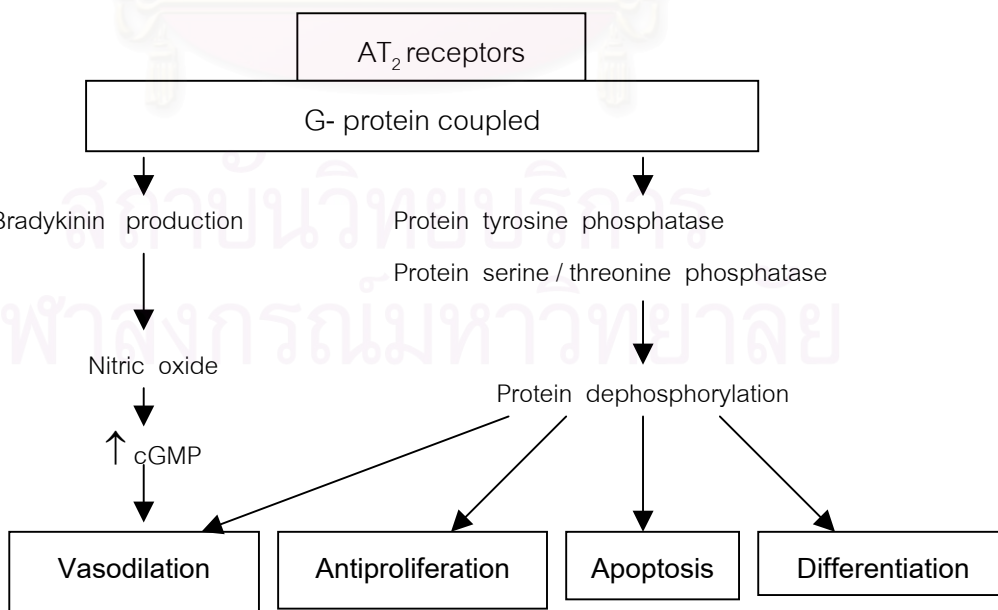
การทำหน้าที่ของ AT<sub>2</sub> receptors ยังไม่ชัดเจนนักแต่จากการทดลองพบว่าเมื่อ AT<sub>2</sub> receptors ถูกกระตุ้นจะทำให้เกิดกระบวนการ dephosphorylation มีผลให้หลอดเลือดขยายตัว ลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่ผิดปกติ การแบ่งตัวของเซลล์ การทำลายเนื้อเยื่อตัวเอง ซึ่งตรงข้ามกับการกระตุ้น AT<sub>1</sub> receptors นอกจากนี้ยังพบว่าการกระตุ้น AT<sub>2</sub> receptors ทำให้หลอดเลือดขยายตัวได้โดยการเพิ่มการสร้าง bradykinin แล้วทำให้ปริมาณของ cyclic guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP) เพิ่มขึ้น แสดงในรูปที่ 4

### 3. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors)

ACE inhibitors มีการนำมาใช้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1977 เพื่อลดความดันเลือด<sup>20</sup> ต่อมาได้มีการนำ ACE inhibitors มาประยุกต์ใช้ในผู้ป่วยโรคไตซึ่งลงตีพิมพ์ครั้งแรกในวารสาร New England Journal of Medicine ในปี ค.ศ. 1979<sup>13</sup> หลังจากนั้นได้มีการนำมาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ เช่น ความดันเลือดสูง ภาวะหัวใจวาย และโรคไตอีกหลายชนิด ในปัจจุบัน Joint National committee on Prevention, Detection and Treatment of High Blood Pressure และ the World Health Organization-international Society of Hypertension ได้แนะนำให้ ACE inhibitors เป็นยาลดความดันเลือดตัวแรกที่เลือกใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานและผู้ป่วยโรคไต<sup>13</sup> ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ เช่นภาวะตั้งครรภ์ ภาวะ bilateral renal artery stenosis หรือผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น อาการไอแห้ง อาการบวมของเยื่อ อาการปวดศีรษะ ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูง



รูปที่ 3 AT<sub>1</sub> receptors signaling pathways.<sup>16</sup>



รูปที่ 4 AT<sub>2</sub> receptors signaling pathways.<sup>16</sup>



### 3.1. บทบาทของ ACE inhibitors ต่อไต<sup>19-22</sup>

ACE inhibitors เป็นยาลดความดันเลือดที่ยับยั้งการเปลี่ยน angiotensin I ไปเป็น angiotensin II โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ angiotensin converting enzyme มีผลให้

#### 3.1.1 ลดความดันภายในโกลเมอรูลา (glomerular hypertension)

หลอดเลือด efferent arteriole ขยายตัวส่งผลให้ความดันภายในโกลเมอรูลาลดลง ซึ่งทำให้การกรองผ่านของโกลเมอรูลาลดลงด้วย และเนื่องจาก ACE inhibitors มีฤทธิ์ในการขยายตัวของ efferent arteriole มากกว่า afferent arteriole จึงทำให้ความดันภายในโกลเมอรูลาลดลงโดยไม่ทำให้ความดันจากการไหลเวียนเลือดของร่างกาย (systemic circulation) เปลี่ยนแปลง

#### 3.1.2 ลดการเจริญเติบโตผิดปกติของโกลเมอรูลา (glomerular hypertrophy)

เนื่องจาก ACE inhibitors มีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้าง angiotensin II ซึ่งเป็น growth hormone ตัวหนึ่ง และผลโดยอ้อมจากการที่ลดความดันภายในโกลเมอรูลาทำให้แรงดันของผนังหลอดเลือดฝอยลดลงทำให้ลดการเจริญเติบโตผิดปกติของโกลเมอรูลาได้

#### 3.1.3 ทำให้เกิดการคลายตัวของ mesangial cell

mesangial cell เป็นตัวยึดโครงสร้างของโกลเมอรูลา ทำให้ glomerular ultrafiltration coefficient (Kuf) เพิ่มขึ้น

#### 3.1.2 ลดการสร้าง pro-collagen

การสร้าง pro-collagen จากการกระตุ้นของ TGF- $\beta$  ลดลงส่งผลทำให้การสร้าง mesangial matrix ลดลงและลดการเกิดแผลเป็นที่โกลเมอรูลา และ interstitium ได้

#### 3.1.3 การสร้าง aldosterone ลดลง ทำให้ลดการคั่งของเกลือโซเดียมและน้ำ

จากผลที่กล่าวมาแล้วนั้นส่งผลให้ปริมาณโปรตีนที่รั่วออกมาทางปัสสาวะลดลงซึ่งสามารถชะลอการลดลงของอัตราการกรองของไตได้



### 3.2 ผลงานวิจัยของ Angiotensin converting enzyme inhibitors ในผู้ป่วยโรคไต

จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า ACE inhibitors สามารถชะลอการเสื่อมของไตได้ในโรคไตทุกชนิด โดยที่โรคไตจากเบาหวาน และโรคไตชนิด IgA nephropathy ผลเหล่านี้ไม่ขึ้นอยู่กับผลการลดความดันเลือด ในปัจจุบันมีการนำ ACE inhibitors มาใช้ทางคลินิกเพื่อชะลอการเสื่อมของไตดังนี้

#### 3.2.1. โรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy)<sup>15,23</sup>

โรคไตจากเบาหวานมีพยาธิสรีรวิทยาแตกต่างจากโรคไตจากสาเหตุอื่นๆ เช่น ความดันเลือดสูง โรคไตของโกลเมอรูลัส เป็นต้น พยาธิสภาพของไตในผู้ป่วยเบาหวานมีกลไกการเกิดต่าง ๆ กันตามระยะเวลาการเป็นโรคเบาหวาน ผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานมานาน 15 ถึง 20 ปี ร้อยละ 25 ถึง 40 จะมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 0.5 กรัมต่อ 24 ชั่วโมงและอาจพบได้มากถึง 3.5 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ในปัจจุบันผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย (end stage renal disease; ESRD) ประมาณร้อยละ 30 มีสาเหตุจากโรคเบาหวาน<sup>19</sup> การป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคไตจากเบาหวานสามารถทำได้โดยการควบคุมระดับน้ำตาล การควบคุมความดันเลือด การควบคุมอาหาร จากการศึกษาพบว่ายาลดความดันเลือดกลุ่ม ACE inhibitors สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคไตที่มีสาเหตุจากโรคเบาหวาน (diabetic nephropathy) ได้ Kasiske et al.<sup>24</sup> ได้ทำการศึกษาระบบ meta-regression analysis โดยรวบรวมการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวาน จำนวน 100 การศึกษามีเพียง 12 การศึกษาที่ใช้การสุ่มตัวอย่างและมีกลุ่มควบคุม สรุปได้ว่า ACE inhibitors สามารถรักษาอัตราการกรองของหน่วยไต และลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้มีประสิทธิภาพมากกว่า ยาลดความดันเลือดกลุ่มอื่น ๆ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 หรือ 2 ที่มีภาวะ microalbuminuria ซึ่งผลเหล่านี้ไม่ขึ้นกับผลการลดความดัน Collaborative Study Group โดย Lewis et al.<sup>25</sup> ได้ทำการศึกษาผลของ ACE inhibitors ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 จำนวน 409 คน ที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อ 24 ชั่วโมง และมีระดับครีเอตินินในเลือดน้อยกว่าหรือเท่ากับ 2.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยเป็นการศึกษาแบบ randomized double-blind control หลังจากติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 3 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา captopril ขนาด 25 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง จำนวน 25 คน จาก 207 คน มีระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าจากค่าเริ่มต้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก จำนวน 43 คน จาก 202 คน มีระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าจากค่าเริ่มต้น และถ้าพิจารณาการเสียชีวิต ความจำเป็นที่ต้องใช้ไตเทียม หรือการเปลี่ยนไตเป็นจุดสิ้นสุดร่วมด้วย พบว่าในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา captopril ถึงจุดสิ้นสุดจำนวน 23 คน ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกถึงจุดสิ้นสุดจำนวน 43 คน

Ravid et al.<sup>26</sup> ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะ microalbuminuria แต่ไม่มีภาวะความดันเลือดสูงร่วมด้วย จำนวน 94 คน เปรียบเทียบผลของยา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และยาหลอก เป็นเวลา 5 ปี พบว่ายา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม สามารถชะลอการเพิ่มขึ้นของค่าครีเอตินินในเลือดและลดปริมาณแอลบูมินในปัสสาวะได้ นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการศึกษาต่างๆ แสดงในตารางที่ 2 ซึ่งสามารถสรุปได้ว่า ACE inhibitors สามารถชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยโรคเบาหวานได้ดีกว่า ยาลดความดันเลือดกลุ่มอื่น ๆ

### 3.2.2 โรคไตวายเรื้อรังจากสาเหตุอื่น ๆ

การศึกษาผลของ ACE inhibitors ต่อการชะลอการเสื่อมของไตและผลการลดปริมาณโปรตีนที่รั่วออกมาทางปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน (nondiabetic renal disease; NDRD) มีข้อมูลน้อยกว่าในผู้ป่วยโรคไตที่เป็นโรคเบาหวาน การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ACE inhibitors สามารถลดความดันภายในหน่วยไต และชะลอการเสื่อมของไตได้ ส่วนการศึกษาในมนุษย์ Giatras et al.<sup>34</sup> ได้ทำการศึกษาแบบ meta-regression analysis randomized โดยรวบรวมการศึกษาผลของ ACE inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ที่มีระยะเวลาการศึกษาอย่างน้อย 1 ปี จำนวน 10 การศึกษา สรุปได้ว่า ACE inhibitors สามารถชะลอการเกิดโรคไตวายระยะสุดท้ายโดยพิจารณาจากผู้ป่วยที่ต้องล้างไต เปลี่ยนไต และการเสียชีวิตได้ดีกว่ายาลดความดันเลือดกลุ่มอื่น แต่ไม่สามารถบอกได้ว่าผลที่เกิดขึ้นเนื่องมาจากความดันเลือดที่ลดลงหรือเป็นผลของ ACE inhibitors GISEN group<sup>35</sup> ทำการศึกษาแบบ randomized placebo control เปรียบเทียบผลของยา ramipril ขนาด 1.25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง กับยาหลอก ต่อผลการลดลงของอัตราการกรองของไตและการเกิดไตวายในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวานและมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะผิดปกติ จำนวน 352 คน ติดตามเป็นเวลา 3 ปี สรุปได้ว่าในผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 3 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง มีอัตราการลดลงของอัตราการกรองของไตต่ำกว่าผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ยา ramipril สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก ( $p < 0.05$ ) และสามารถชะลอการเสื่อมของไตในผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3 กรัมต่อ 24 ชั่วโมงได้อย่างมีนัยสำคัญโดยพิจารณาจากค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าจากค่าเริ่มต้น หรือการเกิดไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย โดยที่ผลเหล่านี้ไม่ขึ้นกับผลการลดความดันเลือด เนื่องจาก

ความดันเลือดที่ลดลงตลอดการศึกษาทั้งกลุ่มที่ได้รับยา ramipril และยาหลอก ไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญ ( $p > 0.05$ ) Ruggenenti et al.<sup>36</sup> ทำการศึกษาต่อเนื่องจาก GISEN group ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานและมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 3 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง จำนวน 186 คน ติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 3 ปี พบว่ายา ramipril ขนาด 1.25 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายได้ร้อยละ 56 และลดความเสี่ยงที่ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 3 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ได้ร้อยละ 52 เมื่อพิจารณาทั้ง 2 จุดสิ้นสุด ยา ramipril ลดความเสี่ยงได้ร้อยละ 58 เมื่อเทียบกับ ยาหลอก Kshirsagar et al.<sup>12</sup> ทำการศึกษาแบบ meta analysis โดยรวบรวมข้อมูลการศึกษาจาก MEDLINE ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1970 ถึง 1999 ถึงผล ของ ACE inhibitors ในผู้ป่วยโรคไตทั้งที่เป็นและไม่เป็นโรคเบาหวาน สรุปได้ว่า ACE inhibitors สามารถลดอุบัติการณ์การเกิด overt proteinuria ในผู้ป่วยเบาหวานได้ร้อยละ 65 เมื่อเทียบกับยาหลอก ในขณะที่ลดความเสี่ยงของการเกิดโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายหรือค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าจากค่าเริ่มต้นได้ร้อยละ 40 Maschio et al.<sup>10</sup> ทำการศึกษาแบบ double-blind randomized ในผู้ป่วยโรคไตจำนวน 583 คน เป็นเวลา 3 ปี พบว่ายา benazepril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถชะลอการเสื่อมของไตได้โดยพิจารณาจากค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าจากค่าเริ่มต้น การชะลอการเสื่อมของไตมีความสัมพันธ์กับความดันเลือดและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง ยา benazepril ให้ผลดีในผู้ป่วยที่มีสาเหตุการเกิดพยาธิสภาพที่ไตจากโรคของโกลเมอรูลา (glomerular disease) และโรคไตจากเบาหวาน ในขณะที่ผู้ป่วย polycystic kidney disease ได้ผลน้อยที่สุด ส่วนในผู้ป่วย nephrosclerosis, interstitial nephritis และโรคไตชนิดอื่นๆ เห็นผลไม่ชัดเจนอาจเนื่องมาจากโรคเหล่านี้มีการดำเนินของโรคช้า ดังนั้นระยะเวลาการศึกษาอาจสั้นเกินไปที่จะเห็นผลชะลอการเสื่อมของไตจากยา นอกจากนี้ยังมีข้อมูลการศึกษาต่าง ๆ แสดงในตารางที่ 3 ซึ่งสามารถสรุปได้ว่า ACE inhibitors สามารถชะลอการเสื่อมหน้าที่ของไตในผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานได้

ตารางที่ 2 ผลของ angiotensin converting enzyme inhibitors ต่อการพัฒนาของโรคไตในผู้ป่วยเบาหวาน

ที่มา	ผู้ป่วย	รูปแบบการศึกษา	ยา	UAE <sup>a</sup>	GFR <sup>a</sup>	Scr <sup>a</sup>	CrCl <sup>a</sup>	ABP <sup>a</sup>
Lewis et al. <sup>25</sup> (1993)	409 type 1 DM, DN	prospective , randomized, placebo – controlled	captopril 25 mg tid	↓ <sup>b</sup>	0	↓ <sup>b</sup>	NA	↓ <sup>b</sup>
Ravid et al. <sup>26</sup> (1993)	94 type 2 DM, microalbuminuria	randomized, placebo – controlled	enalapril 10 mg/d	↓ <sup>b</sup>	NA	0	NA	0
Mathiesen et al. <sup>28</sup> (1991)	44 type 1 DM, microalbuminuria	open-label, randomized, prospective	captopril 25-100 mg/d	↓ <sup>b</sup>	0 <sup>c</sup>	NA	NA	0
Ahmad et al. <sup>29</sup> (1997)	103 type 2 DM, persistent microalbuminuria	prospective, randomized, single– blind, placebo controlled	enalapril 10 mg/d	↓ <sup>b</sup>	0	NA	NA	0
EUCLID <sup>30</sup> (1997)	530 type 1 DM, normoalbuminuria/ microalbuminuria	double-blind, randomized, placebo –controlled	lisinopril 10 – 20 mg/d	↓ <sup>b</sup>	NA	NA	NA	↓ <sup>b</sup>
Ravid et al. <sup>31</sup> (1998)	156 type 2 DM	double-blind, randomized, placebo –controlled	enalapril 10 mg/d	↑ <sup>b</sup>	NA	NA	↓ <sup>b</sup>	0
Viberti et al. <sup>32</sup> (1994)	92 type 1 DM., microalbuminuria	double-blind, randomized, placebo –controlled	captopril 50 mg tid	↓ <sup>b</sup>	↓ <sup>b</sup>	NA	NA	0
Sano et al. <sup>33</sup> (1994)	52 type 2 DM, persistent microalbuminuria	randomized	enalapril 5 mg/d	↓ <sup>b</sup>	NA	NA	0	0

Clcr = creatinine clearance ; DM = diabetes mellitus ; DN = diabetic nephropathy; GFR = glomerular filtration rate; Scr = serum creatinine ; UAE = urinary albumin excretion ;  
 ABP = arterial blood pressure ; NA = not available ; <sup>a</sup> Compared with baseline ; <sup>b</sup> Statistically significant difference ( p < 0.05) ; <sup>c</sup> No statistically significant difference

ตารางที่ 3 ผลของ angiotensin converting enzyme inhibitors ต่อการพัฒนาของโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน

ที่มา	จำนวนผู้ป่วย (คน)	ยา	ระยะเวลา (ปี)	UPE <sup>a</sup>	ACE inhibitors group				Placebo group			
					No. of patient at onset	No. with doubled Scr	No. Developing ESRD	Average Change in MAP (mmHg)	No. of patient at onset	No. with Doubled Scr	No. Developing ESRD	Average Change in MAP (mmHg)
Ihel et al. <sup>37</sup> (1996)	70	enalapril 5 mg/d	2	↓ <sup>b</sup>	36	NA	7	NA	34	NA	9	NA
Shiigai et al. <sup>38</sup> (1998)	28	enalapril 5-10 mg/d metoprolol 40-120 mg/d	2	↓ <sup>b</sup>	14	NA	NA	NA	14	NA	NA	NA
Maschio et al. <sup>10</sup> (1996)	583	benazepril 10 mg/d	3	↓	300	30	1	-4	283	56	1	0
GISEN <sup>35</sup> (1997)	166	ramipril 2.5-5mg/d	1	↓ <sup>b</sup>	78	1	17	-5	88	11	29	-3
Ruggenti et al. <sup>36</sup> (1999)	186	ramipril 1.25 mg/d	3	↓ <sup>b</sup>	99	NA	9	NA	87	NA	19	NA
Ruggeenti et al. <sup>39</sup> (2000)	352	ramipril 1.25 – 5 mg/d	2.5	↓ <sup>b</sup>	166	NA	28	NA	159	NA	53	NA

UPE = urinary protein excretion; Scr = serum creatinine ; ESRD = end stage renal failure; MAP = mean arterial blood pressure;  
 NA = not available  
<sup>a</sup> = Compared with baseline ; <sup>b</sup> = Statistically significant difference ( p < 0.05)



### 3.3. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors<sup>9,20-22</sup>

ACE inhibitors ยับยั้งการเปลี่ยน angiotensin I ไปเป็น angiotensin II มีผลให้ angiotensin II ไม่สามารถไปออกฤทธิ์ที่ AT<sub>1</sub> receptors และ AT<sub>2</sub> receptors ได้ และทำให้เกิดการคั่งของ bradykinin ซึ่งทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ

#### 3.3.1. อาการไอ

เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors ที่พบได้บ่อยที่สุดประมาณร้อยละ 5 ถึง 25 กลไกการเกิดยังไม่ชัดเจนแต่จากการศึกษาพบว่าอาการไอที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์กับ 1.) เกิดการคั่งของสาร kinins ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการไอและการหดตัวของหลอดลม 2.) การเพิ่มของ substance P ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการหดตัวของหลอดลม เนื่องจาก substance P ถูกทำลายโดย angiotensin converting enzyme 3.) การเพิ่มของ prostaglandins (prostaglandin E<sub>2</sub> หรือ thromboxane A<sub>2</sub>)

#### 3.3.2. อาการบวมของเยื่อ (angioedema)

เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงซึ่งพบได้ร้อยละ 0.1 ถึง 0.2 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม ACE inhibitors เกิดขึ้นภายใน 1 ชั่วโมงจนถึง 3 สัปดาห์หลังได้รับยา และอาการดังกล่าวจะหายได้เองภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากหยุดยา กลไกการเกิดยังไม่ทราบชัดเจนแต่จากการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์กับ 1.) การสร้าง antibodies ที่เฉพาะเจาะจงกับยาในผู้ป่วยบางราย 2.) การคั่งของ bradykinin ในเนื้อเยื่อ 3.) การที่ C1 esterase inactivator ถูกยับยั้งการทำงาน

#### 3.3.3. ภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูง (hyperkalemia)

ACE inhibitors ทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น กลไกเกิดเนื่องจาก ACE inhibitors ทำให้ระดับ angiotensin II และ aldosterone ในเลือดลดลง จึงทำให้การขับออกโพแทสเซียมทางปัสสาวะลดลง จากการศึกษพบว่าระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้น 0.1 ถึง 0.2 มิลลิโมลต่อลิตร แต่ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการขับโพแทสเซียมอยู่แล้ว เช่น ผู้ป่วยโรคไตระยะสุดท้าย ผู้ป่วยโรคไตจากเบาหวาน ผู้ป่วยที่ได้รับโพแทสเซียมชนิดชดเชย หรือ ผู้ป่วยที่ใช้ ACE inhibitors ร่วมกับยาขับปัสสาวะที่เก็บโพแทสเซียม (potassium sparing diuretics) ยาต้านอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) ยา heparin ยา cyclosporin ยาลดความดันกลุ่ม beta-blockers มีโอกาสเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้มากขึ้น

3.3.4. ภาวะไตวาย (renal failure) การทำหน้าที่ของไตเสื่อมสภาพลงอย่างรวดเร็ว เกิดในผู้ป่วยที่ได้รับ ACE inhibitors และมีโรคเหล่านี้ร่วมด้วย

#### 3.3.4.1 ภาวะหัวใจวาย (congestive heart failure)

ภาวะไตวายในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจล้มเหลวและได้รับยากลุ่ม ACE inhibitors เนื่องจากในขณะที่มี efferent arteriole ขยายตัวจากฤทธิ์ของยา การบีบตัวของหัวใจลดลงมากจนไม่สามารถชดเชยด้วยการสูบฉีดเลือดออกไปอย่างมีประสิทธิภาพส่งผลให้เลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal plasma flow) ลดลง โดยเฉพาะในผู้ป่วยหัวใจวายที่จำกัดปริมาณเกลือที่รับประทานหรือได้รับยาขับปัสสาวะร่วมด้วย

#### 3.3.4.2 ผู้ป่วยหลอดเลือดแดงที่ไตตีบ (renal artery stenosis)

ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตในผู้ป่วยหลอดเลือดแดงที่ไตตีบน้อยกว่าปกติ อยู่แล้ว เมื่อได้รับยากลุ่ม ACE inhibitors ซึ่งยับยั้งการทำงานของ angiotensin II มีผลให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลงได้

#### 3.3.4.3 ผู้ป่วยเบาหวาน

ผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่มักมีการทำงานของไตลดลงอยู่แล้วเนื่องจากปริมาณ renin และ aldosterone ที่ต่ำลง และเมื่อผู้ป่วยได้รับยาในกลุ่ม ACE inhibitors ซึ่งทำให้ปริมาณ angiotensin II ลดลง อาจทำให้สมดุลของการหดตัวของหลอดเลือดเพื่อปรับแรงดันเลือดให้เกิดการกรองของโกลเมอรูลัสเสียไป ดังนั้นการให้ยาในผู้ป่วยเบาหวานที่มีระดับครีเอตินินในเลือดมากกว่า 3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรควรให้ด้วยความระมัดระวัง

### 3.3.5. Membranous glomerulopathy

ในปี ค.ศ. 1979 Prins et al. และ Hoorntie et al.<sup>20</sup> รายงานการเกิดภาวะ membranous glomerulopathy ในผู้ป่วยที่ได้รับยา captopril นอกจากนี้การศึกษาของ Collaborative Study Group โดย Lewis et al.<sup>25</sup> ได้รายงานการเกิด membranous glomerulopathy ในผู้ป่วยจำนวน 2 รายจาก 11 ราย ที่ได้รับยา captopril เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน แต่พบว่าผู้ป่วย 1 รายมีภาวะ membranous glomerulopathy ก่อนได้รับยา ต่อมาในปี ค.ศ. 1985 Smith et al.<sup>20</sup> ได้รายงานว่ายา captopril เป็นตัวชักนำให้เกิด membranous glomerulopathy ได้ จากการศึกษาต่างๆ พบว่าอุบัติการณ์การเกิด



membranous glomerulopathy น้อยกว่าร้อยละ 1 และส่วนใหญ่มักเกิดในผู้ป่วยที่ได้รับยา captopril ขนาดมากกว่า 450 มิลลิกรัมต่อวัน

### 3.3.6. Renal glycosuria<sup>20</sup>

ในปี ค.ศ. 1982 Cressman et al.<sup>20</sup> รายงานการเกิด renal glycosuria ในผู้ป่วยเพศหญิงที่ได้รับยา enalapril เพื่อควบคุมภาวะความดันเลือดสูง ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ยังมีการทำหน้าที่ของไตลดลงร่วมด้วย แต่เมื่อหยุดยา enalapril ภาวะทั้งสองหายไปได้เอง ในปี ค.ศ. 1984 Jojart และ Sonkode ได้รายงานการเกิดภาวะ renal glycosuria ในผู้ป่วยเด็กเพศชายอายุ 7 ปี ที่ได้รับยา captopril เพื่อควบคุมความดันเลือดสูงที่เกิดจาก primary aortitis และภาวะดังกล่าวหายเป็นปกติหลังจากหยุดยา นอกจากนี้ในปี ค.ศ. 1992 Milaverts และ Mordecai<sup>20</sup> ได้รายงานการเกิดภาวะ renal glycosuria ในผู้ป่วยหลังเปลี่ยนไตเพศชาย อายุ 29 ปีที่ได้รับยา lisinopril เพื่อควบคุมความดันเลือดสูง ซึ่งในผู้ป่วยทั้ง 3 ราย เกิดภาวะ renal glycosuria หลังได้รับยานานประมาณ 2 ถึง 6 สัปดาห์

ACE inhibitors เป็นยาที่มีการแนะนำให้เลือกใช้เป็นยาตัวแรก (drug of first choice) ในผู้ป่วยโรคไตที่มีโรคเบาหวานและผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ แต่นอกจากผลดีแล้ว ACE inhibitors ยังสามารถชักนำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ ได้แก่ อาการไอ อาการบวมของเยื่อหุ้ม ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้น รวมถึงภาวะแทรกซ้อนทางไตได้ด้วย ซึ่งภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ทำให้มีการพัฒนายากลุ่มใหม่ ๆ ออกมาเพื่อลดผลข้างเคียงดังกล่าวมาแล้วข้างต้น

## 4. Angiotensin II receptor blockers (ARBs)<sup>40-44</sup>

ARBs เป็นยาลดความดันเลือดกลุ่มใหม่ที่สามารถยับยั้งการทำงานของ angiotensin II ที่ตัวรับโดยตรงทำให้ยับยั้งการทำงานของ angiotensin II ได้สมบูรณ์กว่า ACE inhibitors เนื่องจากร่างกายมีการสร้าง angiotensin II ผ่านกระบวนการอื่นนอกจาก angiotensin converting enzyme ถึงประมาณร้อยละ 40 ยาตัวแรกในกลุ่มนี้คือ saralasin เป็นสารประกอบเปปไทด์ (peptide) ทำให้ยาถูกดูดซึมได้ไม่ดีและมีค่าครึ่งชีวิตสั้น จึงไม่ได้นำมาใช้ทางคลินิก ต่อมาจึงพัฒนายากลุ่มนี้ในรูปแบบที่ไม่ใช่สารประกอบเปปไทด์ (nonpeptide) ทำให้ยาถูกดูดซึมได้ดีขึ้นและมีค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้นเมื่อให้ยาในรูปแบบรับประทาน ในปี ค.ศ. 1995 losartan เป็นยากลุ่ม ARBs ตัวแรกที่อยู่ในรูปแบบที่ไม่ใช่สารประกอบเปปไทด์และจัดเป็นยาต้นแบบ

## บทที่ 3

### วัสดุและวิธีการวิจัย

#### วัสดุที่ใช้ในการวิจัย

##### 1. ยา

ยา losartan potassium (Cozaar<sup>®</sup>) ขนาด 50 มิลลิกรัม

Lot B4843 วันผลิต 23 มกราคม 2544

Lot B4428 วันผลิต 4 ธันวาคม 2543

ยา enalapril maleate (Renitec<sup>®</sup>) ขนาด 5 มิลลิกรัม

Lot B4114 วันผลิต 20 กุมภาพันธ์ 2544

Lot B4115 วันผลิต 20 กุมภาพันธ์ 2544

ยาหลอกแคปซูลเบอร์ 0 บรรจุแบ่งข้าวโพด

##### 2. เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

มาตรวัดความดันเลือดชนิด mercury sphygmomanometer

หูฟัง (stethoscope)

##### 3. แบบบันทึกข้อมูล

3.1. แบบบันทึกข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

3.2. แบบบันทึกข้อมูลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

3.3. แบบประเมินความเชื่อมั่นของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา  
ซึ่งจะใช้ของ Naranjo's Algorithm แสดงในภาคผนวก

3.4. แบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา losartan  
และยา enalapril

3.5. แบบประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย

3.6. วิธีการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

## วิธีการวิจัย

### 1. ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยโรคไตที่มีความผิดปกติของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ในคลินิกโรคไต โรงพยาบาลราชวิถี

### 2. ขนาดตัวอย่าง

$$\begin{aligned} \text{คำนวณจากสูตร} \quad n &= \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2 \sigma^2}{d^2} \\ &= \frac{(1.96+0.84)^2 (1.5)^2}{(1)^2} \\ &= 18 \quad \text{คน} \end{aligned}$$

จำนวนตัวอย่าง อย่างน้อย 18 คน

จำนวนตัวอย่างที่สำรองไว้เพื่อตัวอย่างออกจากการวิจัย 10 % 2 คน

$n$  = จำนวนตัวอย่าง

$\sigma$  = ความแปรปรวนของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในประชากรที่ศึกษา  
มีค่าเป็น 1.5<sup>65</sup>

$Z_\alpha$  = 1.96 ;  $\alpha$  = 0.05 (two tailed)

$Z_\beta$  = 0.84 ;  $\beta$  = 0.2

$d$  = ผลต่างค่าเฉลี่ยปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนและหลังได้รับยา losartan และยา enalapril มีค่าเป็น 1 กรัมต่อวัน<sup>65</sup>

### 3. ขอบเขตการวิจัย

เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามข้อต่อไปนี้จะได้รับการคัดเลือกให้เข้าร่วมการวิจัย

- 1.) ผู้ป่วยมีอายุมากกว่า 13 ปี
- 2.) ผู้ป่วยมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่าหรือเท่ากับ 1 กรัมใน 24 ชั่วโมง
- 3.) ผู้ป่วยมีความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดในขณะหัวใจคลายตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท ทั้งที่ได้รับยาหรือไม่ได้รับยาลดความดันเลือดร่วมด้วย ในกรณีที่ผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม ACE inhibitors หรือ ARBs มาก่อนให้ผู้ป่วยหยุดยาทั้งสองกลุ่มนี้แล้วใช้ยาต่อไปนี้ ได้แก่ diuretics, alpha-blockers, beta-blockers หรือ calcium channel

blockers เพื่อควบคุมความดันเลือดของผู้ป่วยให้ค่าความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท เป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการวิจัย

- 4.) ผู้ป่วยที่ไม่เป็นโรคเบาหวานโดยมีระดับน้ำตาลในเลือดน้อยกว่า 126 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และไม่ได้ใช้ยาลดระดับน้ำตาลในเลือด
- 5.) ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ และ/หรือ cytotoxic drugs หรือ ผู้ป่วยมีพยาธิสภาพที่ไตเป็นชนิดที่ไม่มีเกณฑ์ในการใช้ยาสเตียรอยด์ และ/หรือ cytotoxic drugs

#### เกณฑ์การคัดตัวอย่างออกจากการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติดังข้อใดข้อหนึ่งตามข้อต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการวิจัย

- 1) ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่ม ACE inhibitors หรือยากลุ่ม ARBs
- 2) ผู้ป่วยที่มีข้อห้ามใช้ยากลุ่ม ACE inhibitors หรือยากลุ่ม ARBs ได้แก่
  - 2.1 ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะตั้งครรภ์ หรือให้นมบุตร
  - 2.2 ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 5.5 มิลลิอิควิวาเลนต่อเดซิลิตร
  - 2.3 ระดับครีเอตินีนในเลือดสูงกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
  - 2.4 ผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดแดงที่ไตตีบทั้งสองข้าง
  - 2.5 ผู้ป่วยที่มีภาวะ primary hyperaldosteronism
- 3) ผู้ป่วยเคยได้รับยาสเตียรอยด์ และ/หรือ cytotoxic drugs ภายใน 3 เดือน ก่อนเข้าร่วมการศึกษา
- 4) ผู้ป่วยที่มีประวัติ angina หรือ myocardial infarction ภายใน 3 เดือน ก่อนเข้าร่วมการศึกษา
- 5) ผู้ป่วยที่มีประวัติ cerebrovascular accident ภายใน 6 เดือน ก่อนเข้าร่วมการศึกษา
- 6) ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น atrial fibrillation หรือ 2<sup>nd</sup> หรือ 3<sup>rd</sup> degree of A-V block
- 7) ผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่องโดยที่ค่าเอนไซม์ของตับ SGPT และ SGOT มากกว่า 2 เท่าของค่าปกติ (SGPT มากกว่า 80 IU และ/หรือ SGOT มากกว่า 80 IU) ณ จุดเริ่มต้นของการศึกษา
- 8) ผู้ป่วยที่แพทย์วินิจฉัยว่าไม่ปลอดภัยที่จะเข้าร่วมการวิจัย
- 9) ผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมการวิจัย

### เกณฑ์การคัดเลือกตัวอย่างออกจากการวิจัยระหว่างการวิจัย

ในระหว่างการวิจัยหากพบว่าผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติดังข้อใดข้อหนึ่งตามข้อต่อไปนี้จะถูกคัดออกจากการวิจัย

- 1) ผู้ป่วยที่มีภาวะ severe hypertension โดยที่ผู้ป่วยมีความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัวมากกว่า 180 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันเลือดขณะหัวใจคลายตัวมากกว่า 110 มิลลิเมตรปรอท
- 2) ผู้ป่วยที่มีภาวะ severe hypotension โดยที่ผู้ป่วยมีความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัวน้อยกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท หรือความดันเลือดขณะหัวใจคลายตัวน้อยกว่า 60 มิลลิเมตรปรอท
- 3) ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงกว่า 5.5 มิลลิคควิวาเลนท์ต่อลิตร
- 4) ระดับครีเอตินีนในเลือดสูงกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- 5) ผู้ป่วยมีความร่วมมือในการใช้น้อยกว่าร้อยละ 80 ติดต่อกันอย่างน้อย 2 ครั้งจากการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโดยวิธีการนับเม็ดยาที่เหลืออยู่
- 6) ผู้ป่วยที่แพทย์วินิจฉัยว่าไม่ปลอดภัยที่จะทำการวิจัยต่อไป
- 7) ผู้ป่วยที่ไม่สมัครใจเข้าร่วมการวิจัย

#### 4. การเก็บข้อมูลและวิธีดำเนินการวิจัย

**Primary outcome** หมายถึงผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา losartan และยา enalapril โดยวิธีการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงแล้วนำมาวิเคราะห์หาปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

**Secondary outcome** หมายถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา losartan และยา enalapril ในขณะที่ผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา โดยใช้แบบบันทึกที่จัดทำขึ้นแล้วนำมาประเมินด้วย Naranjo's algorithm แสดงในภาคผนวก

#### วิธีดำเนินการวิจัย

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองทางคลินิก (Experimental design : Double-blind randomized crossover study) โดยทำการวิจัยในคลินิกโรคไต โรงพยาบาลราชวิถี ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัยในครั้งนี้ได้ผ่านการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยธรรมของโรงพยาบาลราชวิถี ซึ่งมีขั้นตอนการวิจัยดังนี้

- 1.) คัดเลือกผู้ป่วยเบื้องต้นโดยใช้การตรวจปัสสาวะด้วย dipstick ถ้าผู้ป่วยมีผลการตรวจปัสสาวะโดยวิธี dipstick ตั้งแต่ 2+ ขึ้นไป จึงให้ผู้ป่วยเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง
- 2.) ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมวิจัยถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยอธิบายขั้นตอนการดำเนินวิจัยให้ผู้ป่วยรับทราบโดยละเอียดและให้ผู้ป่วยเขียนใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย หลังจากนั้นผู้วิจัยเก็บข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง พยาธิสภาพของไต ระยะเวลาที่เป็นโรค และประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย
- 3.) ให้ผู้ป่วยเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อวิเคราะห์หาปริมาณโปรตีนและครีเอตินีน เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจวัดระดับครีเอตินีน ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด เอนไซม์ตับ SGPT และ SGOT ระดับโพแทสเซียม ปริมาตรเม็ดเลือดแดง และวัดความดันเลือดผู้ป่วยในท่านั่ง แพทย์ประเมินสภาวะทั่วไปของผู้ป่วยก่อนให้ยา
- 4.) ผู้ป่วยจะถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม โดยวิธีสุ่มตัวอย่างโดยแต่ละกลุ่มประกอบด้วยผู้ป่วยอย่างน้อย 9 คน โดยผู้วิจัยเป็นผู้บรรจุเม็ดยาแต่ละชนิดใส่ในแคปซูลสีเหลืองเบอร์ 0 ที่ผู้ป่วยและแพทย์ไม่ทราบว่าได้รับยาชนิดใด (double blind)
  - กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์
  - กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์
- 5.) เมื่อครบ 4 สัปดาห์ ให้ผู้ป่วยหยุดยาแล้วเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อวิเคราะห์หาปริมาณโปรตีนและครีเอตินีน เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจวัดระดับครีเอตินีน ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด เอนไซม์ตับ SGPT และ SGOT ระดับโพแทสเซียม ปริมาตรเม็ดเลือดแดง และวัดความดันเลือดผู้ป่วยในท่านั่ง ผู้วิจัยประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยและบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในระหว่างได้รับยาแล้วนำมาประเมินด้วย Naranjo's algorithm
- 6.) ให้ผู้ป่วยได้รับยาหลอกเป็นเวลา 4 สัปดาห์ (wash out period) เมื่อครบ 4 สัปดาห์ ให้ผู้ป่วยหยุดยาหลอกแล้วเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมงเพื่อวิเคราะห์หาปริมาณโปรตีนและครีเอตินีน เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจวัดระดับครีเอตินีน ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด เอนไซม์ตับ SGPT และ SGOT ระดับโพแทสเซียม ปริมาตรเม็ดเลือดแดง และวัดความดันเลือดของผู้ป่วยในท่านั่ง ผู้วิจัยประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในระหว่างได้รับยาแล้วนำมาประเมินด้วย Naranjo's algorithm



- 7.) ข้ามกลุ่มการรักษา (cross over) โดยผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 รับประทาน losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 รับประทาน enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ดังแสดงรายละเอียดในแผนผังการดำเนินการวิจัย รูปที่ 5 เมื่อครบ 4 สัปดาห์ ให้ผู้ป่วยหยุดยาแล้วเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อวิเคราะห์หาปริมาณโปรตีนและครีเอตินีน เก็บตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจวัดระดับครีเอตินีน ระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด เอนไซม์ตับ SGPT และ SGOT ระดับโพแทสเซียม ปริมาตรเม็ดเลือดแดง และวัดความดันเลือดผู้ป่วยในท่านั่ง ผู้วิจัยประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย และบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในระหว่างรับประทานแล้วนำมาประเมินด้วย Naranjo's algorithm
- 8.) เก็บรวบรวมข้อมูล วิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผลการศึกษา

## 5. การควบคุมสถานะที่มีผลต่อการวิจัย

### 5.1 การให้คำแนะนำผู้ป่วย

- 1) การรับประทานยา: โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยาในตอนเช้า ระหว่างเวลา 6.00 ถึง 10.00 นาฬิกา แล้วทำการประเมินความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโดยวิธีการนับเม็ดยาที่เหลืออยู่ และให้ผู้ป่วยรับประทานยาในวันที่มาพบแพทย์ด้วย
- 2) วิธีการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง: อธิบายวัน เวลา และวิธีการเก็บปัสสาวะ ให้ผู้ป่วยเก็บปัสสาวะใส่ภาชนะที่เตรียมไว้หลังจากตื่นนอนโดยให้ผู้ป่วยปัสสาวะทิ้งในครั้งแรกแล้วจึงเริ่มเก็บปัสสาวะใส่ภาชนะในการปัสสาวะครั้งต่อไปจนกระทั่งครบเวลา 24 ชั่วโมง ประเมินความร่วมมือของผู้ป่วยในการเก็บปัสสาวะจากปริมาณครีเอตินีนในปัสสาวะโดยที่เพศหญิงต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 15 ถึง 20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อ 24 ชั่วโมง ส่วนเพศชายต้องมีค่าไม่น้อยกว่า 20 ถึง 25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อ 24 ชั่วโมง
- 3) การควบคุมอาหาร: แนะนำให้ผู้ป่วยรับประทานอาหารเหมือนปกติที่เคยปฏิบัติ

### 5.2 การควบคุมความดันเลือด

- 1.) ในกรณีที่ผู้ป่วยเคยได้รับยาในกลุ่ม ACE inhibitors หรือ ARBs มาก่อนให้ผู้ป่วยหยุดยาเป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนเข้าร่วมการวิจัย ในระหว่างที่หยุดยาแพทย์จะเพิ่มขนาดยาลดความดันเลือดตัวอื่นที่ผู้ป่วยได้รับหรือเพิ่มขนาดความดันเลือดกลุ่มอื่นที่ผู้ป่วยสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัย โดยให้ยาดังต่อไปนี้ ได้แก่ diuretics , alpha - blockers , beta – blockers หรือ calcium channel blockers เพื่อควบคุมความดันเลือดให้ค่าความดันเลือดในขณะที่หัวใจบีบตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดในขณะที่หัวใจคลายตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท
- 2.) ยาที่อนุญาตให้ผู้ป่วยใช้ได้ระหว่างการวิจัยเพื่อควบคุมความดันเลือดให้ค่าความดันเลือดในขณะที่หัวใจบีบตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดในขณะที่หัวใจคลายตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท ได้แก่ diuretics, alpha-blockers, beta-blockers หรือ calcium channel blockers
- 3.) ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันเลือดสูงร่วมด้วยขนาดความดันเลือดที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อควบคุมความดันเลือดให้ค่าความดันเลือดในขณะที่หัวใจบีบตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดในขณะที่หัวใจคลายตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท จะไม่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดการวิจัยทั้งขณะที่ได้รับยา losartan ยา enalapril และยาหลอก

### 5.3 การบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้เก็บรวบรวมข้อมูลจากการใช้คำถามเปิดสอบถามผู้ป่วยถึงอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นหลังได้รับยาในแต่ละชนิด โดยที่คำถามจะถามตามแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ แสดงในภาคผนวก หลังจากนั้นนำอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมาประเมินด้วย Narunjo's algorithm

## 6. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

### 6.1. การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง เพื่อตรวจวิเคราะห์ดังนี้

- 1.) ปริมาณ protein โดยวิธี pyrogallol red (Wako, Japan)
- 2.) ปริมาณ creatinine โดยวิธี jaffe reaction

## 6.2. การเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อการตรวจวิเคราะห์ดังนี้

- 1.) serum biochemical parameter โดยวิธีมาตรฐานของห้องตรวจผลทางห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลราชวิถี

## 7. การวิเคราะห์ข้อมูล

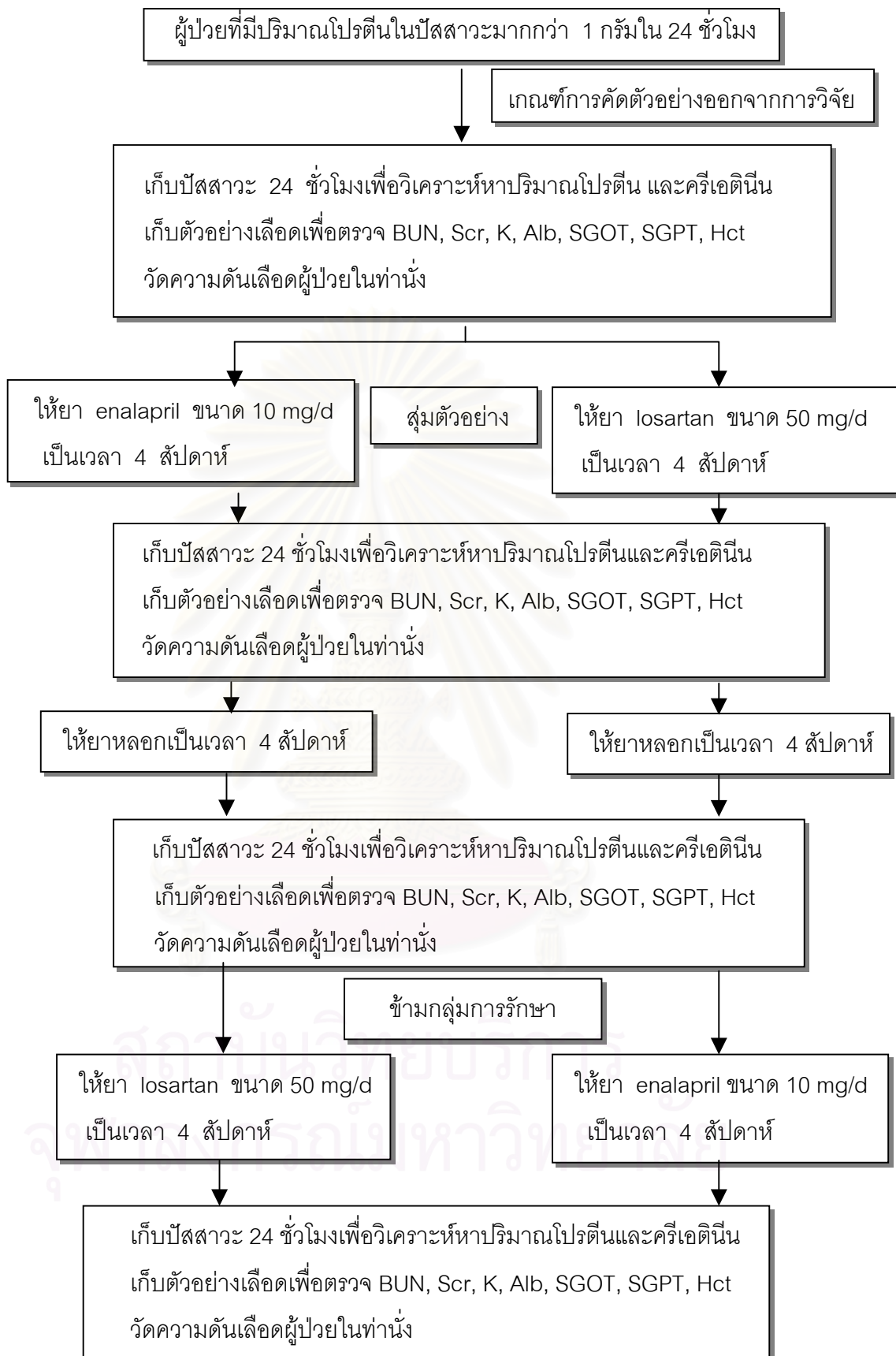
### 7.1. สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics)

ค่าเฉลี่ย และ ร้อยละ ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลต่อไปนี้

- 1.) ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ระยะเวลาการเป็นโรค ดัชนีมวลกาย
- 2.) ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือด SGPT, SGOT, Scr, BUN, K, Alb, Hct
- 3.) อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา enalapril และยา losartan

### 7.2. สถิติเชิงอนุมาน (Inferential statistics)

- 1.) pair t-test ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังได้รับยา enalapril และยา losartan
- 2.) independent t-test ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2
- 3.) NCSS (Number Cruncher Statistical System) cross over 2 x 2 analysis ใช้ในการเปรียบเทียบผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา enalapril และยา losartan ในการข้ามกลุ่มการรักษา
- 4.) Chi-square ใช้ในการวิเคราะห์ความแตกต่างของอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยา enalapril และยา losartan
- 5.) Linear regression ใช้ในการหาความสัมพันธ์ระหว่าง
  - ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงและความดันเลือดที่ลดลง
  - ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงและค่าการขจัดครีเอตินีนที่ลดลง



รูปที่ 5 แผนผังการดำเนินการวิจัย

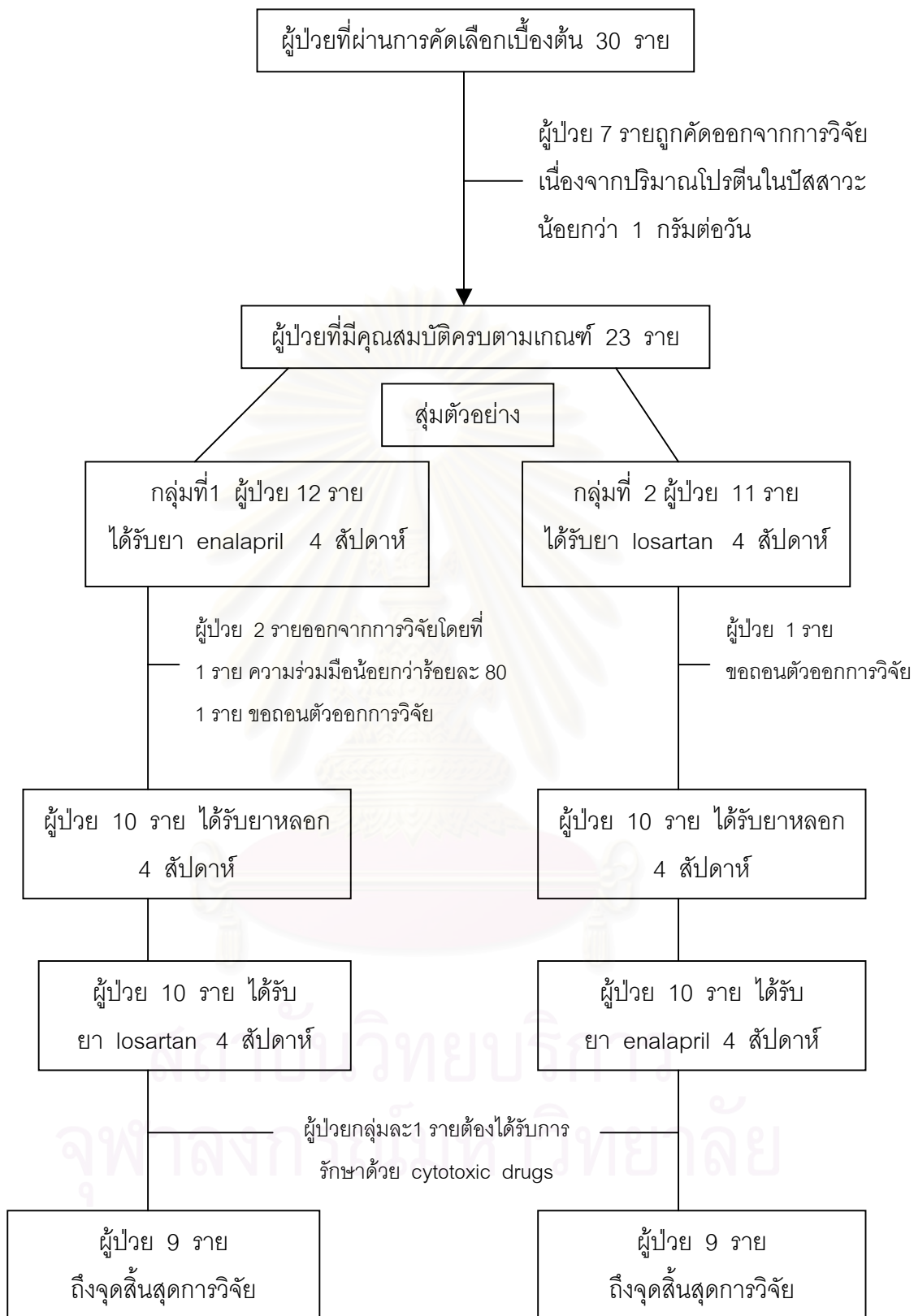
## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยในครั้งนี้คัดเลือกมาจากผู้ป่วยที่มารับการรักษาในคลินิกโรคไต โรงพยาบาลราชวิถี ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2544 จนถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2545 พบผู้ป่วยที่ผ่านการคัดเลือกเบื้องต้นจำนวน 30 ราย โดยที่มีผู้ป่วย 23 รายที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย ส่วนผู้ป่วยอีก 7 รายที่เหลือไม่ถูกคัดเลือกให้เข้าร่วมการวิจัยเนื่องจากปริมาณโปรตีนในปัสสาวะตรวจโดยวิธี pyrogallon red น้อยกว่า 1 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ผู้ป่วยจำนวน 23 รายที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัยถูกแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ด้วยวิธีสุ่มตัวอย่าง โดยที่กลุ่มที่ 1 มีผู้ป่วยจำนวน 12 ราย กลุ่มที่ 2 จำนวน 11 ราย ในระหว่างการวิจัยพบว่ามีผู้ป่วยออกจากการวิจัยทั้งหมด 5 ราย เป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 จำนวน 3 ราย โดยที่ผู้ป่วย 1 ราย มีความร่วมมือในการรับประทานน้อยกว่าร้อยละ 80 ผู้ป่วย 1 ราย ขอดอนตัวออกจากการวิจัย และผู้ป่วยอีก 1 ราย มีอาการของโรคกำเริบต้องได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มเคมีบำบัด (cytotoxic drugs) และเป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ 2 จำนวน 2 ราย โดยที่ผู้ป่วย 1 ราย ขอดอนตัวออกจากการวิจัย และผู้ป่วยอีก 1 ราย มีอาการของโรคกำเริบต้องได้รับการรักษาด้วยยากกลุ่มเคมีบำบัด แต่ไม่พบว่ามีผู้ป่วยขอดอนตัวออกจากการวิจัยเนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา จุดสิ้นสุดการวิจัยพบว่ามีผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 กลุ่มละ 9 ราย ที่เข้าร่วมการวิจัยจนเสร็จสิ้น แสดงในรูปที่ 6

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย รับประทาน enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ต่อจากนั้นได้รับยาหลอก 4 สัปดาห์ แล้วข้ามกลุ่มการรักษาโดยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง อีก 4 สัปดาห์

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 หมายถึง ผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดตัวอย่างเข้าร่วมการวิจัย รับประทาน losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ต่อจากนั้นได้รับยาหลอก 4 สัปดาห์ แล้วข้ามกลุ่มการรักษาโดยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง อีก 4 สัปดาห์



รูปที่ 6 แผนภาพการวิจัย



## ผลการวิจัย แบ่งออกเป็น

### 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

- 1.1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย
- 1.2. สาเหตุของการเกิดพยาธิสภาพที่ไต
- 1.3. ประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย
- 1.4. ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือด การทำงานของไต และผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan

### 2. ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

- 2.1. ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังได้รับยา enalapril และยา losartan เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น
- 2.2. ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเปรียบเทียบระหว่างยา enalapril และยา losartan

### 3. ผลการลดความดันเลือด

- 3.1. ผลการลดความดันเลือดหลังได้รับยา enalapril และยา losartan เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น
- 3.2. ผลการลดความดันเลือดเปรียบเทียบระหว่างยา enalapril และยา losartan
- 3.3. ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและผลการลดความดันเลือด
- 3.4. ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงและความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย

### 4. ผลการทำงานของไต โดยวัดจากค่าการขจัดครีเอตินิน ระดับครีเอตินิน และระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด

- 4.1. ผลการทำงานของไตหลังได้รับยา enalapril และยา losartan เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น
- 4.2. ผลการทำงานของไตเปรียบเทียบระหว่างยา enalapril และยา losartan
- 4.3. ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงและค่าการขจัดครีเอตินิน

### 5. ผลทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ

- 5.1. ผลทางห้องปฏิบัติการหลังได้รับยา enalapril และยา losartan เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น
- 5.2. ผลทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบระหว่างยา enalapril และยา losartan

### 6. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

## 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

### 1.1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ในการวิจัยนี้พบผู้ป่วยที่มีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การคัดเลือกอย่างเข้าร่วมและออกจาก การวิจัยเข้าร่วมการวิจัยจนถึงจุดสิ้นสุดทั้งหมด 18 ราย เป็นเพศหญิง 12 ราย เพศชาย 6 ราย คิดเป็นอัตราส่วนหญิงต่อชายเท่ากับ 2 ต่อ 1 โดยมีอายุตั้งแต่ 33 ถึง 70 ปี และมีอายุเฉลี่ยเป็น  $50.22 \pm 11.05$  ปี พบผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอายุอยู่ระหว่าง 41 ถึง 50 ปี 7 ราย (ร้อยละ 38.89) ที่เหลือมีอายุระหว่าง 51 ถึง 60 ปี และ 60 ถึง 70 ปี อย่างละ 4 ราย (ร้อยละ 22.22) และมี อายุอยู่ระหว่าง 31 ถึง 40 ปี อีก 3 ราย (ร้อยละ 16.67) น้ำหนักเฉลี่ย  $64.05 \pm 14.50$  กิโลกรัม (อยู่ในช่วง 40.00 ถึง 95.70 กิโลกรัม) ส่วนสูงเฉลี่ย  $158.50 \pm 7.72$  เซนติเมตร (อยู่ในช่วง 135 ถึง 165 เซนติเมตร) ดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $23.81 \pm 4.95$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร (อยู่ในช่วง 17.78 ถึง 35.15 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ระยะเวลาเกิดโรคตั้งแต่ 1 ถึง 15 ปี ค่าเฉลี่ย  $7.72 \pm 4.18$  ปี ผู้ป่วย 9 ราย (ร้อยละ 50) มีระยะเวลาการเกิดโรค 5 ถึง 10 ปี ผู้ป่วย 5 ราย (ร้อยละ 27.8) มีระยะเวลาการเกิดโรค 1 ถึง 5 ปี และผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 22.2) มีระยะเวลา การเกิดโรค 10 ถึง 15 ปี มีผู้ป่วยสูบบุหรี่ 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 16.7 ดื่มแอลกอฮอล์ 2 ราย คิดเป็นร้อยละ 11.1 แสดงรายละเอียด ในตารางที่ 5

เมื่อคัดเลือกแบบสุ่มแล้วพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 และ 2 กลุ่มละ 9 ราย โดยที่ผู้ป่วย กลุ่มที่ 1 เป็นเพศหญิง 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.67 เพศชาย 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.33 อายุเฉลี่ยเป็น  $54 \pm 12.10$  ปี น้ำหนักเฉลี่ย  $64.00 \pm 11.77$  กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย  $159 \pm 5.57$  เซนติเมตร ดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $25.08 \pm 3.75$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร ระยะเวลาเกิด โรคเฉลี่ย  $7.78 \pm 4.84$  ปี มีผู้ป่วยสูบบุหรี่ 1 ราย แต่ไม่พบผู้ป่วยดื่มแอลกอฮอล์ ในขณะที่ผู้ ป่วยกลุ่มที่ 2 เป็นเพศหญิง 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.67 เพศชาย 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.33 อายุเฉลี่ยเป็น  $46.22 \pm 8.79$  ปี น้ำหนักเฉลี่ย  $56.10 \pm 16.52$  กิโลกรัม ส่วนสูงเฉลี่ย  $157.67 \pm 9.70$  เซนติเมตร ดัชนีมวลกายเฉลี่ย  $22.54 \pm 5.87$  กิโลกรัมต่อตารางเมตร ระยะเวลาเกิดโรคเฉลี่ย  $7.67 \pm 3.71$  ปี มีผู้ป่วยสูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์ อย่างละ 2 ราย ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะพื้นฐานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ แสดงรายละเอียดในตารางที่ 6

ตารางที่ 5 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	จำนวน(ร้อยละ)
<b>เพศ (คน)</b>	
ชาย	6 (33.33)
หญิง	12 (66.67)
<b>อายุ (ปี)</b>	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	50.22 $\pm$ 11.05
31-40 ปี	3 (16.67)
41-50 ปี	7 (38.89)
51-60 ปี	4 (22.22)
60-70 ปี	4 (22.22)
<b>น้ำหนัก (กิโลกรัม)</b>	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	64.05 $\pm$ 14.495
<b>ส่วนสูง (เซนติเมตร)</b>	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	158.50 $\pm$ 7.72
<b>ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)</b>	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	23.81 $\pm$ 4.95
<b>ระยะเวลาการเกิดโรค (ปี)</b>	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	7.72 $\pm$ 4.18
0 - 5 ปี	5 (27.8)
5 -10 ปี	9 (50.0)
10 – 15 ปี	4 (22.2)
<b>บุหรี (คน)</b>	
สูบบุหรี	3 (16.7)
ไม่สูบบุหรี	15 (83.3)
<b>แอลกอฮอล์ (คน)</b>	
ดื่มแอลกอฮอล์	2 (11.1)
ไม่ดื่มแอลกอฮอล์	16 (88.9)

ตารางที่ 6 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยจำแนกตามกลุ่มการรักษา

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	กลุ่มที่ 1(n=9)	กลุ่มที่ 2 (n=9)	p-value
<b>เพศ (คน)</b>			
ชาย	3 (33.33%)	3 (33.33%)	1.000
หญิง	6 (66.67%)	6 (66.67%)	
<b>อายุ (ปี)</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	54.22 $\pm$ 12.10	46.22 $\pm$ 8.79	0.128
<b>น้ำหนัก (กิโลกรัม)</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	64.00 $\pm$ 11.77	56.10 $\pm$ 16.52	0.260
<b>ส่วนสูง (เซนติเมตร)</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	159.33 $\pm$ 5.57	157.67 $\pm$ 9.70	0.661
<b>ดัชนีมวลกาย (กิโลกรัมต่อตารางเมตร)</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	25.08 $\pm$ 3.75	22.54 $\pm$ 5.87	0.291
<b>ระยะเวลาการเกิดโรค (ปี)</b>			
ค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน	7.78 $\pm$ 4.84	7.67 $\pm$ 3.71	0.957
<b>บุหรี (คน)</b>			
สูบบุหรี่	1(11.11%)	2(22.22%)	0.555
<b>แอลกอฮอล์ (คน)</b>			
ดื่มแอลกอฮอล์	0	2(22.22%)	0.150

## 1.2. สาเหตุของการเกิดพยาธิสภาพที่ไต

ผู้ป่วยโรคไตที่มีความผิดปกติของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่เข้าร่วมการวิจัยทั้งหมด 18 ราย มีสาเหตุของการเกิดพยาธิสภาพที่ไตจากโรคของโกลเมอรูลา (primary glomerular disease) 9 ราย ได้แก่ focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) 2 ราย IgA nephropathy 2 ราย membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) 2 ราย IgM nephropathy 1 ราย และ chronic glomerulonephritis (CGN) ที่ไม่ทราบสาเหตุ 2 ราย นอกจากนี้พบว่ามีส่วนสาเหตุจากโรคอื่นๆ 9 ราย ได้แก่ ความดันเลือดสูง 5 ราย adult polycystic kidney disease (ADPKD) 2 ราย และ systemic lupus erythematosus (SLE) 2 ราย สาเหตุของการเกิดพยาธิสภาพที่ไตในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม แสดงในตารางที่ 7

## ตารางที่ 7 สาเหตุของพยาธิสภาพที่ไตของผู้ป่วย

สาเหตุของพยาธิสภาพที่ไตของผู้ป่วย	กลุ่มที่ 1 (n = 9)	กลุ่มที่ 2 (n = 9)
Primary glomerular disease	4	5
IgM nephropathy	1	-
Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)	1	1
IgA nephropathy	1	1
Membranoproliferative glomerulonephritis(MPGN)	0	2
Chronic glomerulonephritis (CGN)	1	1
Secondary disease	5	4
Systemic lupus erythematosus (SLE)	0	2
Hypertension	4	1
Adult polycystic kidney disease (ADPKD)	1	1

### 1.3. ประวัติการใช้ยาของผู้ป่วย

ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 77.78) มีภาวะความดันเลือดสูงร่วมด้วยและได้รับยาเพื่อควบคุมความดันเลือด ในขณะที่ผู้ป่วยอีก 4 ราย (ร้อยละ 22.22) ไม่มีภาวะความดันเลือดสูงร่วมด้วย ในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวสูงกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวสูงกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท แพทย์จะพิจารณาปรับขนาดยาลดความดันเลือดที่ผู้ป่วยได้รับอยู่เพิ่มขึ้นหรือเพิ่มยาลดความดันเลือดกลุ่มอื่นที่ผู้ป่วยสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยเข้าไปเพื่อควบคุมความดันเลือดในขณะที่หัวใจบีบตัวให้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวต่ำกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอทก่อนเข้าร่วมการวิจัยอย่างน้อย 2 สัปดาห์ จากข้อมูลที่ได้ทั้งหมดพบว่าการสั่งใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blockers มากที่สุดทั้งในรูปแบบเดี่ยวหรือให้ร่วมกับยาลดความดันกลุ่มอื่น ส่วนยากกลุ่ม  $\beta$ -blockers มีการสั่งใช้รองลงมา แสดงรายละเอียดในตารางที่ 8 นอกจากนี้พบว่าก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัยในครั้งนี้มีผู้ป่วยจำนวน 5 ราย ที่เคยได้รับยากกลุ่ม ACE inhibitors มาก่อนโดยเป็นยา quinapril 4 ราย และยา enalapril 1 ราย ในขณะที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดเคยได้รับยาในกลุ่ม ARBs มาก่อน ในผู้ป่วยที่เคยได้รับยากกลุ่ม ACE inhibitors มาก่อนให้ผู้ป่วยหยุดยาแล้วแพทย์พิจารณาเลือกให้ยากกลุ่ม calcium channel blockers หรือ  $\beta$ -blockers เพื่อควบคุม

ความดันเลือดในขณะที่หัวใจบีบตัวให้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวต่ำกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท เป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ก่อนเข้าร่วมการวิจัย

ตารางที่ 8 ยาลดความดันเลือดที่มีการสั่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะความดันเลือดสูง

รูปแบบการสั่งจ่าย	จำนวนผู้ป่วย (ร้อยละ)
Calcium Channel Blockers	7(42.86)
Felodipine	2(14.28)
Manidipine	2(14.28)
Nifedipine	1(7.14)
Verapamil + Manidipine	1(7.14)
Verapamil + Felodipine	1(7.14)
Calcium Channel Blockers+ $\beta$ - Blockers	4(28.58)
Manidipine + Atenolol	2(14.28)
Diltiazem + Atenolol	1(7.14)
Verapamil + Propranolol	1(7.14)
Calcium Channel Blockers+ Diuretics	1(7.14)
Nifedipine + Furosemide	1(7.14)
Calcium Channel Blockers+ $\alpha$ -Blockers	1(7.14)
Felodipine + Doxazosin	1(7.14)
Calcium Channel Blockers+ $\alpha$ -Blockers + Diuretics + Vasodilators	1(7.14)
Minoxidil + Hydralazine + Felodipine + Doxazosin + Furosemide	1(7.14)
<b>รวม</b>	<b>14(100)</b>



#### 1.4. ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือด การทำงานของไต และผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan

ค่าเฉลี่ยปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย จำนวน 18 ราย ก่อนได้รับยา enalapril มีค่าเป็น  $3.62 \pm 2.86$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ในขณะที่ก่อนได้รับยา losartan มีค่าเป็น  $4.10 \pm 2.86$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยก่อนได้รับยา losartan มีค่าเฉลี่ยสูงกว่าก่อนได้รับยา enalapril แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ค่าเฉลี่ยความดันเลือดในขณะที่หัวใจบีบตัวก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $136.67 \pm 8.40$  และ  $140.00 \pm 10.29$  มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $87.22 \pm 7.52$  และ  $86.11 \pm 9.79$  มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $103.70 \pm 7.22$  และ  $104.07 \pm 8.52$  มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ซึ่งความดันเลือดก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ค่าเฉลี่ยของระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $31.11 \pm 21.22$  และ  $30.72 \pm 17.60$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยระดับครีเอตินีนในเลือดของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $2.47 \pm 1.05$  และ  $2.42 \pm 0.98$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยการขจัดครีเอตินีนของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $29.23 \pm 21.38$  และ  $28.70 \pm 18.87$  มิลลิตรต่อนาที ตามลำดับ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าการทำงานของไตในผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) นอกจากนี้พบว่าผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ แอลบูมินระดับโพแทสเซียม เอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT อยู่ในช่วงค่าปกติ และค่าเฉลี่ยของผลทางห้องปฏิบัติการเหล่านี้ก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ส่วนปริมาตรเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยมีค่าต่ำกว่าปกติและค่าเฉลี่ยก่อนได้รับยา enalapril และ ยา losartan ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) โดยที่เพศชายค่าเฉลี่ยปริมาตรเม็ดเลือดแดงก่อนได้รับยา enalapril และ ยา losartan มีค่าเป็น  $37.05 \pm 10.00$  % และ  $38.72 \pm 7.70$  % ตามลำดับ เพศหญิงมีค่าเฉลี่ยปริมาตรเม็ดเลือดแดงก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $31.23 \pm 5.92$  % และ  $30.95 \pm 5.75$  % ตามลำดับ แสดงรายละเอียดในตารางที่ 9 นอกจากนี้ผู้ป่วยจำนวน 18 รายที่เข้าร่วมการวิจัย ได้รับการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดพบว่ามีค่าเฉลี่ย  $97.11 \pm 13.15$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ก่อนเข้าร่วมการวิจัย

ตารางที่ 9 ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือด และผลทางห้องปฏิบัติการของ  
ผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม

Characteristics	ผู้ป่วยก่อนได้รับ ยา enalapril 10 มิลลิกรัม (n=18)	ผู้ป่วยก่อนได้รับ ยา losartan 50 มิลลิกรัม (n=18)	p-value
<b>Blood pressure (mmHg)</b>			
Systolic blood pressure	136.67 ± 8.40	140.00 ± 10.29	0.23
Diastolic blood pressure	87.22 ± 7.52	86.11 ± 9.79	0.68
Mean arterial blood pressure	103.70 ± 7.22	104.07 ± 8.52	0.88
<b>Renal function (normal range)*</b>			
BUN (5-10 mg/dL)	31.11 ± 21.22	30.72 ± 17.60	0.88
Scr (0.5-1.5 mg/dL)	2.47 ± 1.05	2.42 ± 0.98	0.41
CrCl (70-150 ml/min)	29.23 ± 21.38	28.70 ± 18.87	0.68
UPE (< 0.15 gm/24 hrs)	3.62 ± 2.86	4.10 ± 2.86	0.13
<b>Laboratory data (normal range)*</b>			
Albumin (3.7-5.1 gm/dL)	3.88 ± 0.46	3.78 ± 0.44	0.06
Potassium (3.5-5.5 mEq/L)	4.45 ± 0.53	4.45 ± 0.44	0.99
SGOT (0-40 U/L)	26.28 ± 10.91	25.22 ± 10.03	0.41
SGPT (0-40 U/L)	28.61 ± 20.99	21.17 ± 11.68	0.06
Haematocrit			
Male (39-49%)	37.05 ± 10.00	38.72 ± 7.70	0.18
Female (33-43%)	31.23 ± 5.92	30.95 ± 5.75	0.71

\* normal range of laboratory data at Rajavithi Hospital

SGOT=serum glutamic oxaloacetic transaminase ;SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase

Cr = Serum creatinine ; CrCl = Creatinine clearance ; UPE = urine protein excretion

เมื่อคัดเลือกแบบสุ่มแล้วพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 จำนวน 9 ราย ค่าเฉลี่ยปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะก่อนได้รับยา enalapril มีค่าเป็น  $3.59 \pm 2.64$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ในขณะที่ก่อนได้รับยา losartan มีค่าเป็น  $4.07 \pm 3.26$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ค่าเฉลี่ยความดันเลือดในขณะที่หัวใจบีบตัวก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $146.67 \pm 8.66$  และ  $135.56 \pm 5.27$  มิลลิเมตรปรอท ค่าเฉลี่ยความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $108.89 \pm 8.33$  และ  $102.22 \pm 4.71$  มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ซึ่งค่าดังกล่าวของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ก่อนได้รับยา losartan มีค่าสูงกว่าก่อนได้รับยา enalapril อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ส่วนค่าเฉลี่ยความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $85.56 \pm 5.27$  และ  $90.00 \pm 11.18$  มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ( $p > 0.05$ ) ค่าเฉลี่ยของระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด และระดับครีเอตินีนในเลือดของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $22.67 \pm 7.38$ ,  $2.29 \pm 0.63$ , และ  $25.56 \pm 8.43$ ,  $2.38 \pm 0.72$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยการขจัดครีเอตินีนของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan มีค่าเป็น  $28.14 \pm 12.71$  และ  $27.52 \pm 10.03$  มิลลิลิตรต่อนาที ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) นอกจากนี้พบว่าผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ แอลบูมิน ระดับโพแทสเซียม เอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT รวมถึงปริมาตรเม็ดเลือดแดง ก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 9 ราย ค่าเฉลี่ยปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะก่อนได้รับยา losartan มีค่าเป็น  $4.13 \pm 2.61$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ในขณะที่ก่อนได้รับยา enalapril มีค่าเป็น  $3.66 \pm 3.23$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ค่าเฉลี่ยความดันเลือดในขณะที่หัวใจบีบตัว หัวใจคลายตัว และค่าเฉลี่ยความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยของผู้ป่วยก่อนได้รับยา losartan มีค่าเป็น  $133.33 \pm 7.07$ ,  $86.11 \pm 9.79$ ,  $99.26 \pm 5.72$  และก่อนได้รับยา enalapril มีค่าเป็น  $137.78 \pm 10.93$ ,  $88.89 \pm 9.28$  และ  $105.18 \pm 9.15$  มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ค่าเฉลี่ยของระดับยูเรียไนโตรเจน และระดับครีเอตินีนในเลือดก่อนได้รับยา losartan มีค่าเป็น  $35.89 \pm 22.95$ ,  $2.46 \pm 1.24$  และก่อนได้รับยา enalapril มีค่าเป็น  $39.56 \pm 27.24$ ,  $2.65 \pm 1.36$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยการขจัดครีเอตินีนก่อนได้รับยา losartan และยา enalapril มีค่าเป็น  $29.89 \pm 25.51$  และ  $30.35 \pm 28.39$  มิลลิลิตรต่อนาที ตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) นอกจากนี้พบว่าผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ แอลบูมิน ระดับโพแทสเซียม เอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT รวมถึงปริมาตรเม็ดเลือดแดง

ก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) แสดงรายละเอียดในตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือด และผลทางห้องปฏิบัติการของ ผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2

Characteristics	ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (n=9)		ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 (n=9)	
	ก่อนได้รับ ยา enalapril 10 มิลลิกรัม	ก่อนได้รับ ยา losartan 50 มิลลิกรัม <sup>a</sup>	ก่อนได้รับ ยา losartan 50 มิลลิกรัม	ก่อนได้รับ ยา enalapril 10 มิลลิกรัม <sup>b</sup>
<b>Blood pressure</b>				
SBP (mmHg)	135.56 ± 5.27	146.67 ± 8.66*	133.33 ± 7.07	137.78 ± 10.93
DBP (mmHg)	85.56 ± 5.27	90.00 ± 11.18	86.11 ± 9.79	88.89 ± 9.28
MAP (mmHg)	102.22 ± 4.71	108.89 ± 8.33*	99.26 ± 5.72	105.18 ± 9.15
<b>Renal function</b>				
BUN (mg/dL)	22.67 ± 7.38	25.56 ± 8.43	35.89 ± 22.95	39.56 ± 27.24
Scr (mg/dL)	2.29 ± 0.63	2.38 ± 0.72	2.46 ± 1.24	2.65 ± 1.36
CrCl (ml/min)	28.14 ± 12.71	27.52 ± 10.03	29.89 ± 25.51	30.35 ± 28.39
UPE (gm/24 hrs)	3.59 ± 2.64	4.07 ± 3.26	4.13 ± 2.61	3.66 ± 3.23
<b>Laboratory data</b>				
Albumin (gm/dL)	4.03 ± 0.38	3.78 ± 0.44	3.66 ± 0.42	3.73 ± 0.50
Potassium (mEq/L)	4.44 ± 0.46	4.67 ± 0.42	4.23 ± 0.35	4.45 ± 0.62
SGOT (U/L)	25.67 ± 12.18	24.33 ± 11.20	26.11 ± 9.33	26.89 ± 10.19
SGPT (U/L)	32.33 ± 27.91	23.22 ± 15.49	19.11 ± 6.35	24.89 ± 11.24
Haematocrit (%)				
Male	44.17 ± 0.63	43.77 ± 1.14	33.67 ± 8.39	30.70 ± 8.61
Female	32.17 ± 4.55	30.88 ± 4.47	31.02 ± 7.26	29.88 ± 7.96

a = compare between before enalapril and losartan in sequence 1

b = compare between before enalapril and losartan in sequence 2

\* = significant  $p < 0.05$

นอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือด และผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ก่อนได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และ ยา losartan 50 มิลลิกรัม พบว่าค่าเฉลี่ยความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบ

ตัว ความดันของ หลอดเลือดแดงเฉลี่ย และระดับโพแทสเซียมในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ก่อนได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม มีค่าสูงกว่าก่อนได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

( $p < 0.05$ ) ส่วนปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ค่าเฉลี่ยของระดับยูเรียไนโตรเจน ระดับครีเอตินิน ในเลือด ค่าเฉลี่ยการขจัดครีเอตินิน และผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ แอลบูมิน ระดับโพแทสเซียม เอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT รวมถึงปริมาตรเม็ดเลือดแดงก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan ทั้งในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) แสดงรายละเอียดในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือด และผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ก่อนได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม

Characteristics	ผู้ป่วยก่อนได้รับ ยา enalapril 10 มิลลิกรัม		ผู้ป่วยก่อนได้รับ ยา losartan 50 มิลลิกรัม	
	กลุ่มที่ 1 (n=9)	กลุ่มที่ 2 (n=9) <sup>a</sup>	กลุ่มที่ 1 (n=9)	กลุ่มที่ 2 (n=9) <sup>b</sup>
<b>Blood pressure</b>				
SBP (mmHg)	135.56 ± 5.27	137.78 ± 10.93	146.67 ± 8.66	133.33 ± 7.07*
DBP (mmHg)	85.56 ± 5.27	88.89 ± 9.28	90.00 ± 11.18	82.22 ± 6.67
MAP (mmHg)	102.22 ± 4.71	105.18 ± 9.15	108.89 ± 8.33	99.26 ± 5.72*
<b>Renal function</b>				
BUN (mg/dL)	22.67 ± 7.38	39.56 ± 27.24	25.56 ± 8.43	35.89 ± 22.96
Scr (mg/dL)	2.29 ± 0.63	2.65 ± 1.36	2.38 ± 0.72	2.46 ± 1.24
CrCl (ml/min)	28.14 ± 12.71	30.32 ± 28.41	27.52 ± 10.13	29.89 ± 25.51
UPE (gm/24 hrs)	3.59 ± 2.64	3.65 ± 3.23	4.07 ± 3.26	4.13 ± 2.61
<b>Laboratory data</b>				
Albumin (gm/dL)	4.03 ± 0.38	3.73 ± 0.50	3.78 ± 0.44	3.66 ± 0.42
Potassium (mEq/L)	4.44 ± 0.46	4.45 ± 0.62	4.67 ± 0.42	4.23 ± 0.35*
SGOT (U/L)	25.67 ± 12.18	26.89 ± 10.19	24.33 ± 11.17	26.11 ± 9.33
SGPT (U/L)	32.33 ± 27.91	24.89 ± 11.24	23.22 ± 15.49	19.11 ± 6.35
Haematocrit (%)				
Male	44.17 ± 0.63	29.93 ± 9.89	43.77 ± 1.14	33.67 ± 8.39
Female	32.17 ± 4.55	30.27 ± 7.36	30.88 ± 4.47	31.02 ± 7.26

a = compare between sequence 1 and 2 before enalapril

b = compare between sequence 1 and 2 before losartan

\* = significant  $p < 0.05$



เมื่อนำข้อมูลปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือด ระดับยูเรียไนโตรเจน ระดับครีเอตินีนในเลือด การขจัดครีเอตินีน และผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ แอลบูมิน ระดับโพแทสเซียม เอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT รวมถึงปริมาตรเม็ดเลือดแดง ทั้งก่อนและหลังได้รับยา enalapril และยา losartan ของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย จำนวน 18 ราย มาทดสอบการกระจายตัวของข้อมูลโดยใช้ Kolmogorov-Smirnov test พบว่าข้อมูลมีการกระจายตัวแบบปกติ ( $p < 0.05$ ) ดังนั้นจึงสามารถนำมาวิเคราะห์โดยใช้สถิติเชิงอนุมาน ได้แก่ pair t-test, independent t-test และ NCSS ได้ผลดังต่อไปนี้

## 2. ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

### 2.1 ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังได้รับยา enalapril และยา losartan เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

เมื่อนำข้อมูลปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมาวิเคราะห์โดยใช้ pair t-test พบว่าหลังจากผู้ป่วยจำนวน 18 ราย ได้รับยา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วค่าเฉลี่ยปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้นจาก  $3.62 \pm 2.86$  เป็น  $2.50 \pm 2.58$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ( $p < 0.001$ ) และหลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วค่าเฉลี่ยปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น จาก  $4.10 \pm 2.86$  เป็น  $2.70 \pm 2.11$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ( $p < 0.001$ ) ดังตารางที่ 10 ส่วนปริมาณโปรตีนที่เปลี่ยนแปลงหลังได้รับยาในผู้ป่วยแต่ละรายแสดงในรูปที่ 7 และ 8

### ตารางที่ 12 ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

Proteinuria (gm/24hrs)	Enalapril 10 mg (n=18)		Losartan 50 mg (n=18)	
	baseline	After 4 wk <sup>a</sup>	baseline	After 4 wk <sup>b</sup>
Mean $\pm$ SD	3.62 $\pm$ 2.86	2.50 $\pm$ 2.58 **	4.10 $\pm$ 2.86	2.70 $\pm$ 2.11 **

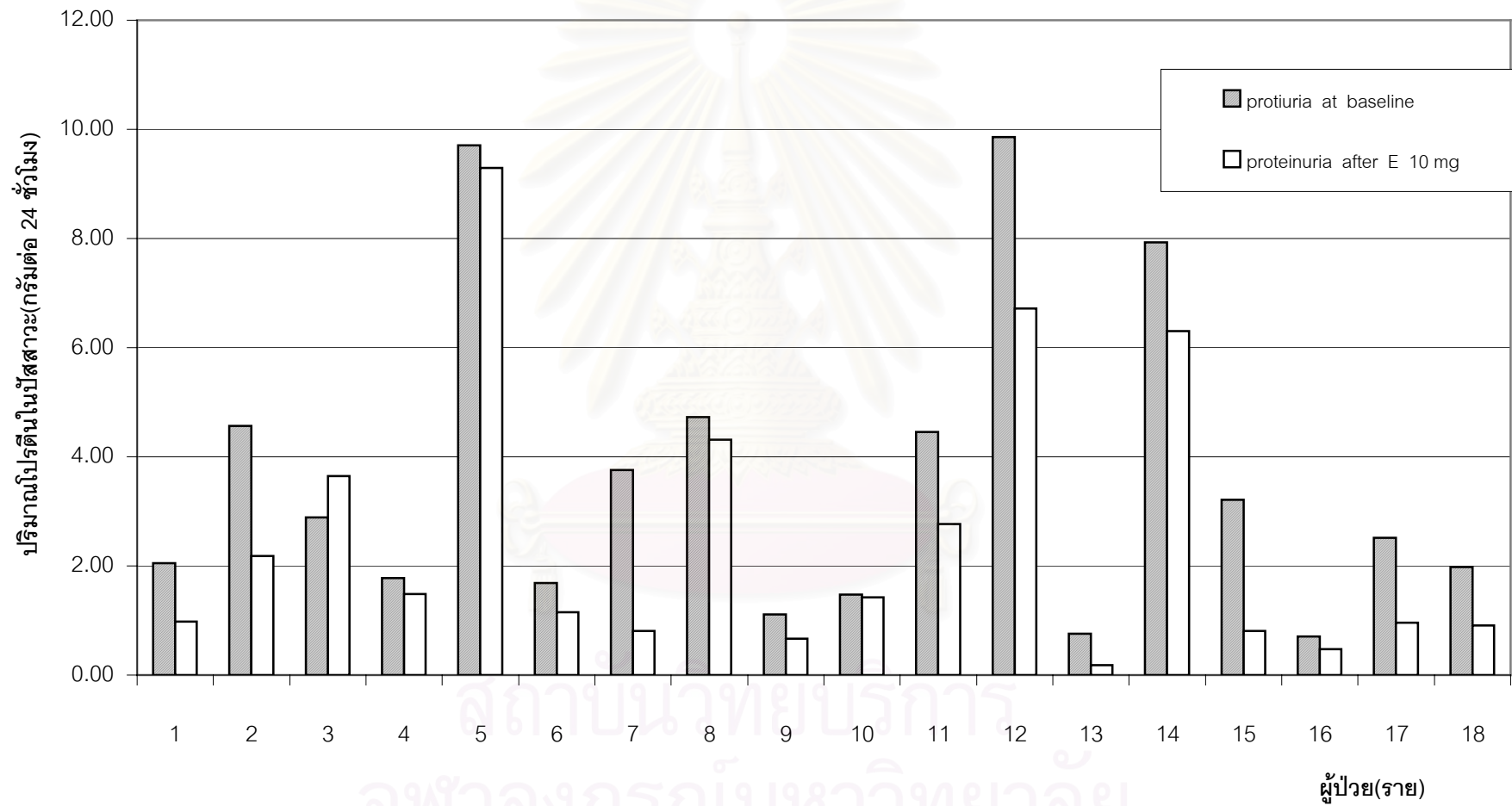
a = enalapril compared with baseline

b = losartan compared with baseline

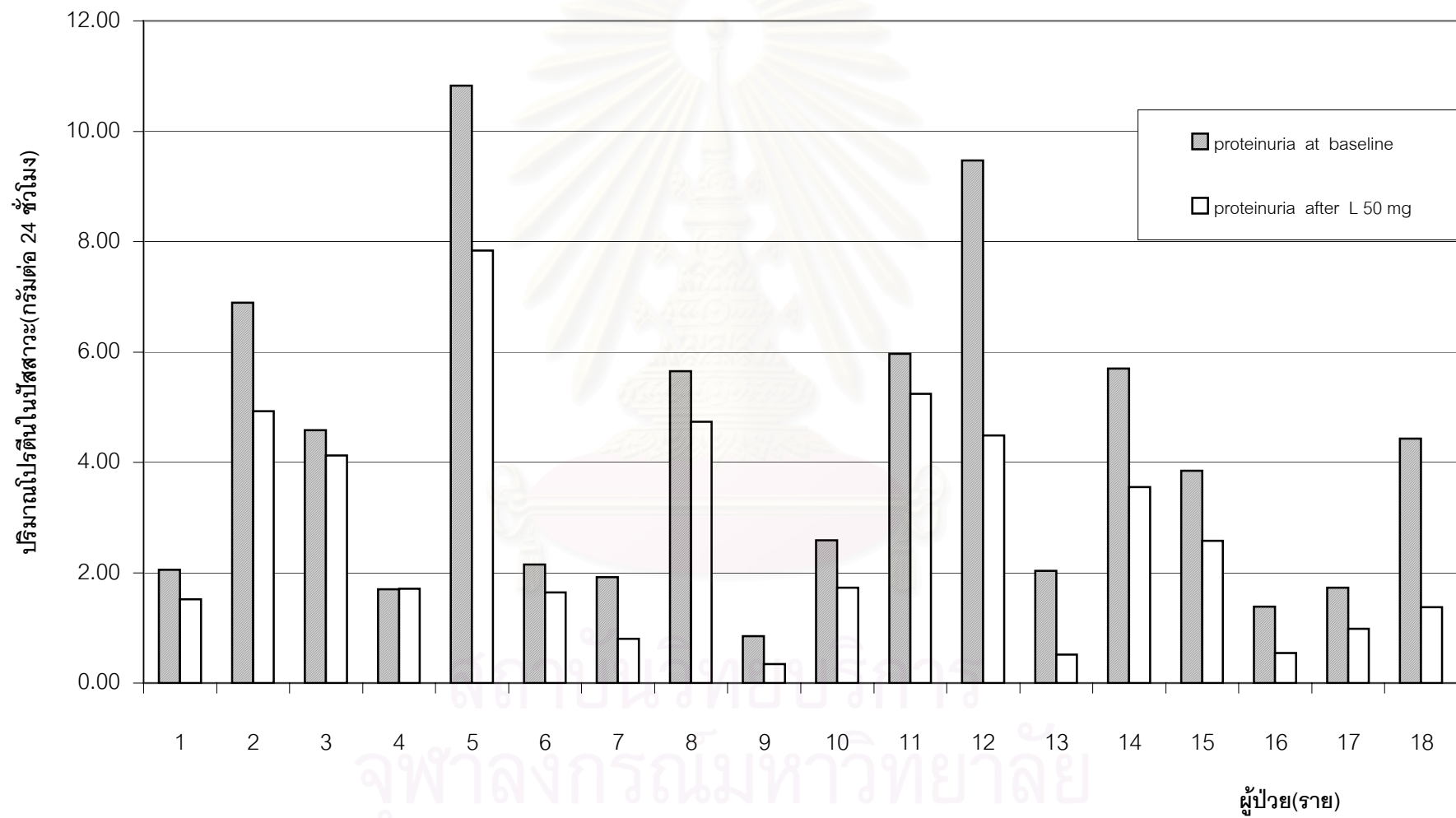
ns = non significant

\*\* = significant  $p < 0.001$

SD = standard deviation



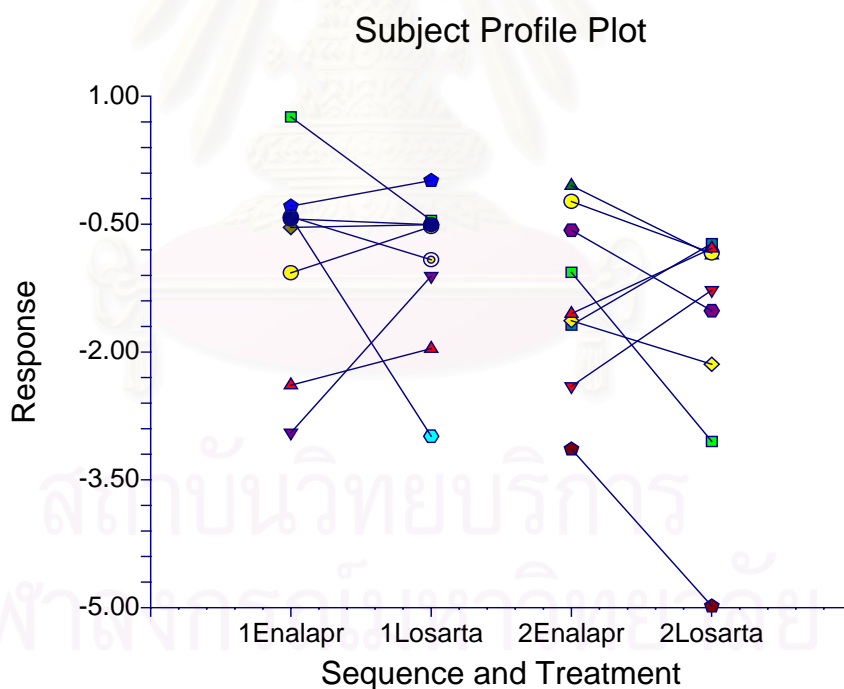
รูปที่ 7 ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย



รูปที่ 8 ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก่อนและหลังผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย

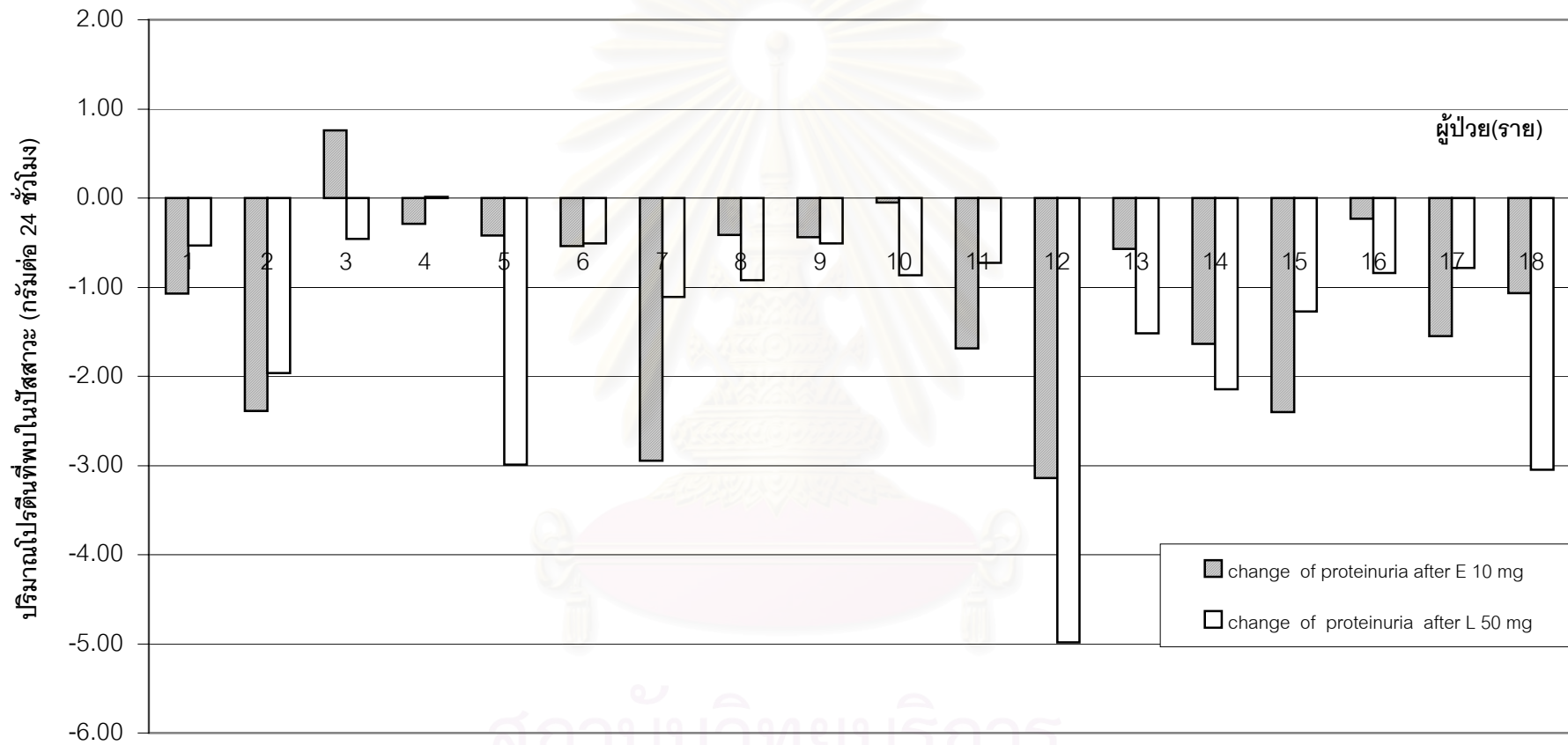
## 2.2 ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเปรียบเทียบระหว่างยา enalapril และ ยา losartan

เมื่อนำผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 18 รายหลังจาก เข้ากลุ่มการรักษามาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS โดยใช้ 2 x 2 cross over analysis ภายใต้เงื่อนไขที่ไม่มีความแตกต่างของเวลาที่ได้รับยาและผู้ป่วยแต่ละราย พบว่า ยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้เฉลี่ย -1.12 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 30.94 ในขณะที่ยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้เฉลี่ย -1.40 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 34.16 ซึ่งผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยาทั้ง 2 ตัว ไม่แตกต่างกัน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) โดยที่ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงหลังได้รับ ยา enalapril เปรียบเทียบกับยา losartan ในผู้ป่วยแต่ละรายแสดงในรูป 9 และ 10



หมายเหตุ : กลุ่มที่ 1 ได้รับยา enalapril ก่อน ให้ดูจากซ้ายไปขวา  
 กลุ่มที่ 2 ได้รับยา losartan ก่อน ให้ดูจากขวาไปซ้าย

รูปที่ 9 ผลการเปลี่ยนแปลงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย



รูปที่ 10 การเปลี่ยนแปลงของปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะหลังจากได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัมและยา losartan 50 มิลลิกรัม

### 3. ผลการลดความดันเลือด

#### 3.1 ผลการลดความดันเลือดหลังได้รับยา enalapril และยา losartan เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

จากการวิจัยเมื่อนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้ pair t-test พบว่าหลังจากผู้ป่วยจำนวน 18 ราย ได้รับยา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว ความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัว และความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยลดลงไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก  $136.67 \pm 8.40$ ,  $87.22 \pm 7.52$  และ  $103.70 \pm 7.22$  มิลลิเมตรปรอท เป็น  $133.89 \pm 14.61$ ,  $82.78 \pm 8.95$  และ  $100.00 \pm 9.63$  มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ( $p > 0.05$ ) ในขณะที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวและความดันเลือดของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก  $140.00 \pm 10.29$  และ  $104.07 \pm 8.52$  มิลลิเมตรปรอท เป็น  $132.78 \pm 12.74$  และ  $98.34 \pm 9.02$  มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ( $p < 0.05$ ) ในขณะที่ค่าเฉลี่ยความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวลดลงไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก  $86.11 \pm 9.79$  เป็น  $81.11 \pm 9.63$  มิลลิเมตรปรอท ( $p > 0.05$ ) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 13 ส่วนผลการลดความดันเลือดก่อนและหลังได้รับยา enalapril และยา losartan ในผู้ป่วยแต่ละรายแสดงใน รูปที่ 11 ถึง 16

ตารางที่ 13 ผลการลดความดันเลือดหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และ ยา losartan 50 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

Blood pressure (mmHg)	Enalapril 10 mg (n=18)		Losartan 50 mg (n=18)	
	baseline	After 4 wk <sup>a</sup>	baseline	After 4 wk <sup>b</sup>
Systolic	$136.67 \pm 8.40$	$133.89 \pm 14.61$ <sup>ns</sup>	$140.00 \pm 10.29$	$132.78 \pm 12.74$ <sup>*</sup>
Diastolic	$87.22 \pm 7.52$	$82.78 \pm 8.95$ <sup>ns</sup>	$86.11 \pm 9.79$	$81.11 \pm 9.63$ <sup>ns</sup>
Mean arterial	$103.70 \pm 7.22$	$100.00 \pm 9.63$ <sup>ns</sup>	$104.07 \pm 8.52$	$98.34 \pm 9.02$ <sup>*</sup>

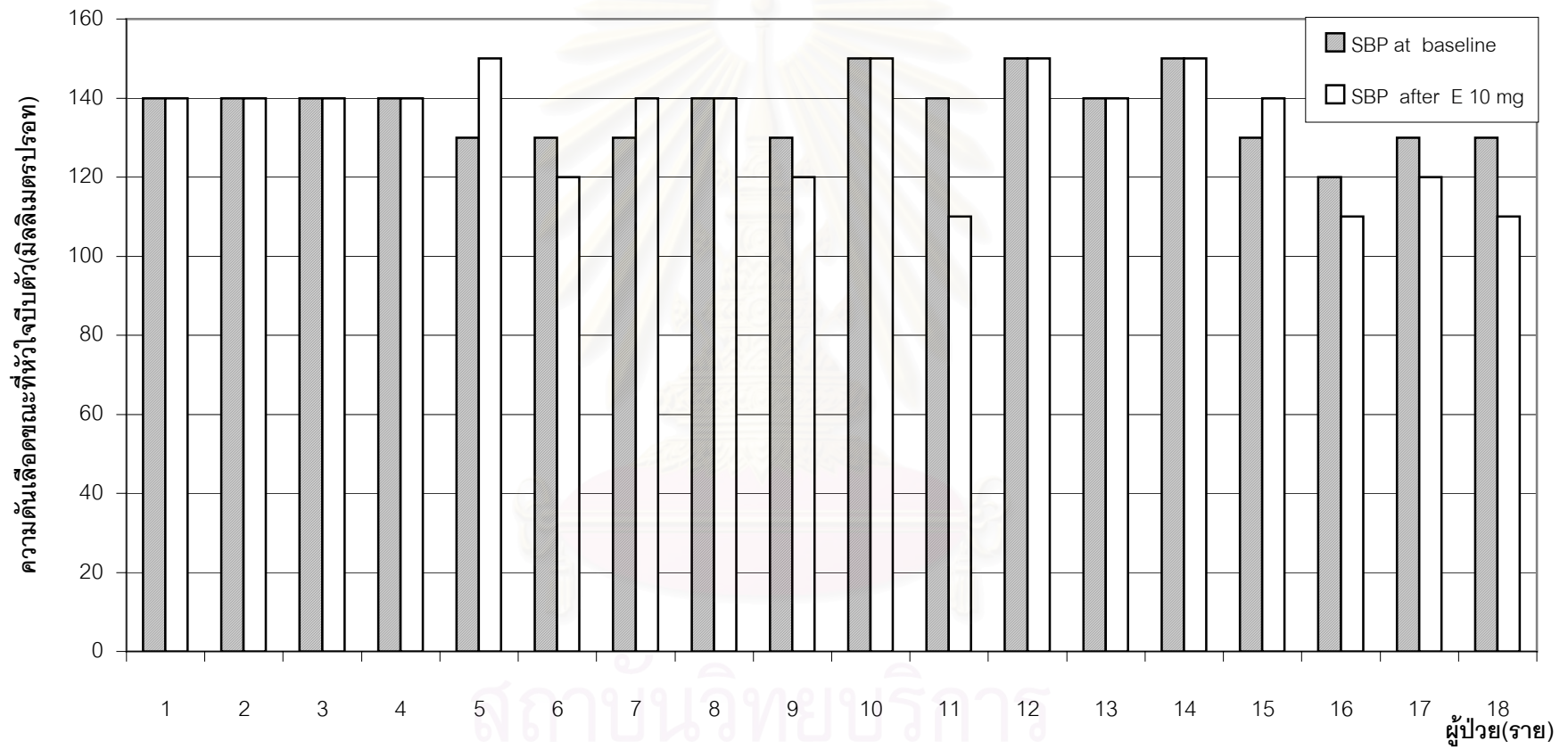
a = enalapril compared with baseline

ns = non significant

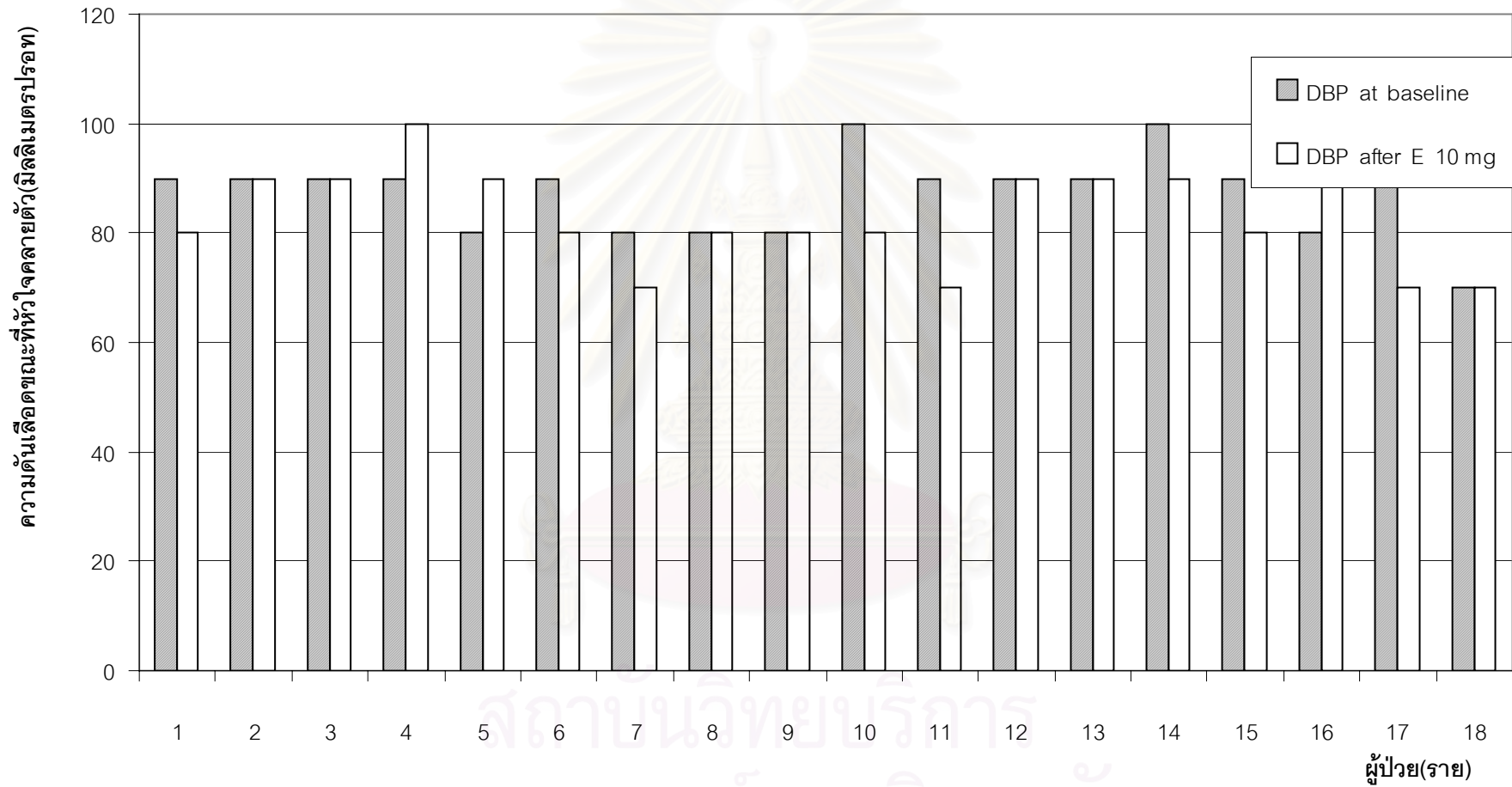
b = losartan compared with baseline

\* = significant  $p < 0.05$

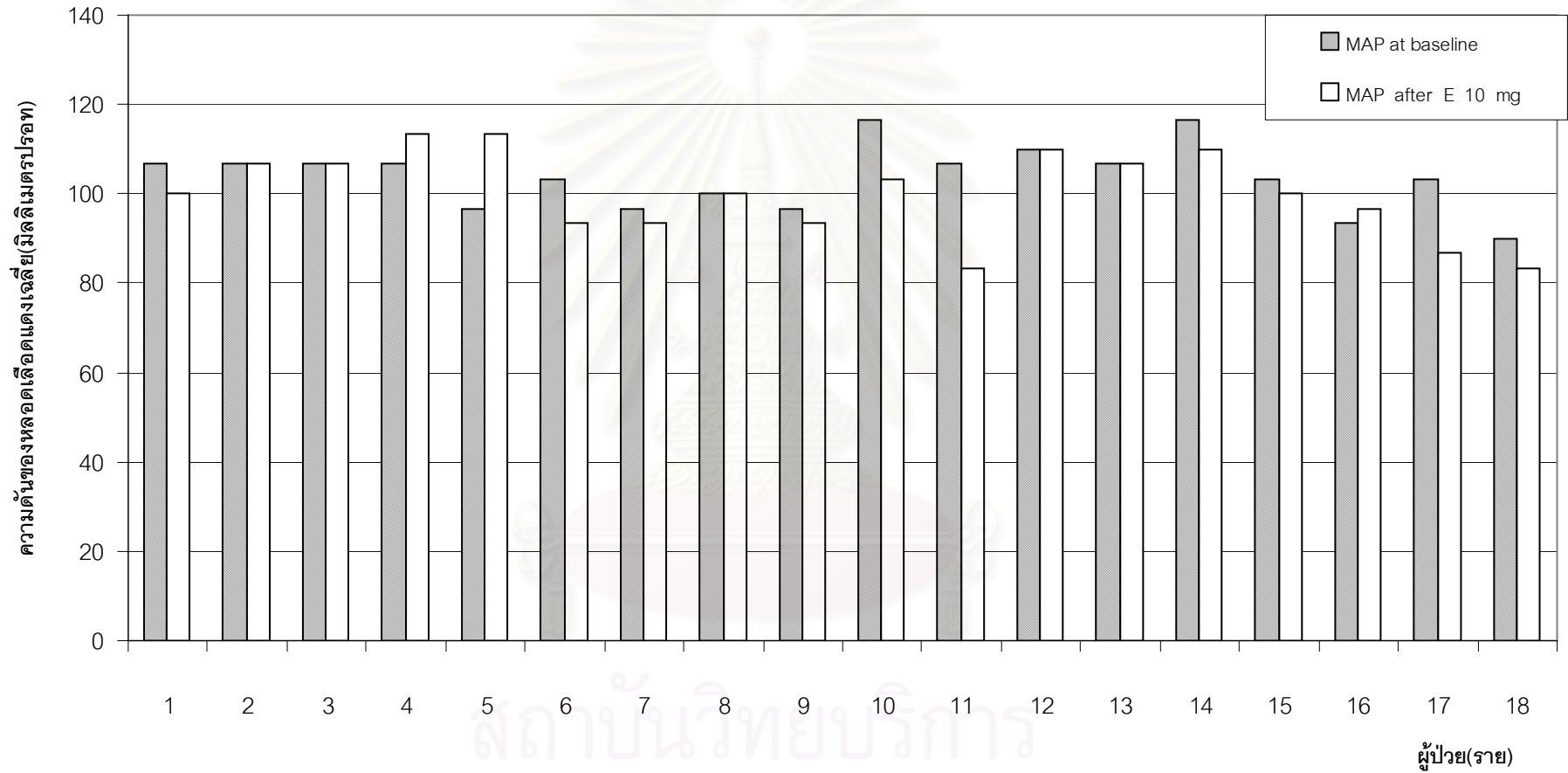




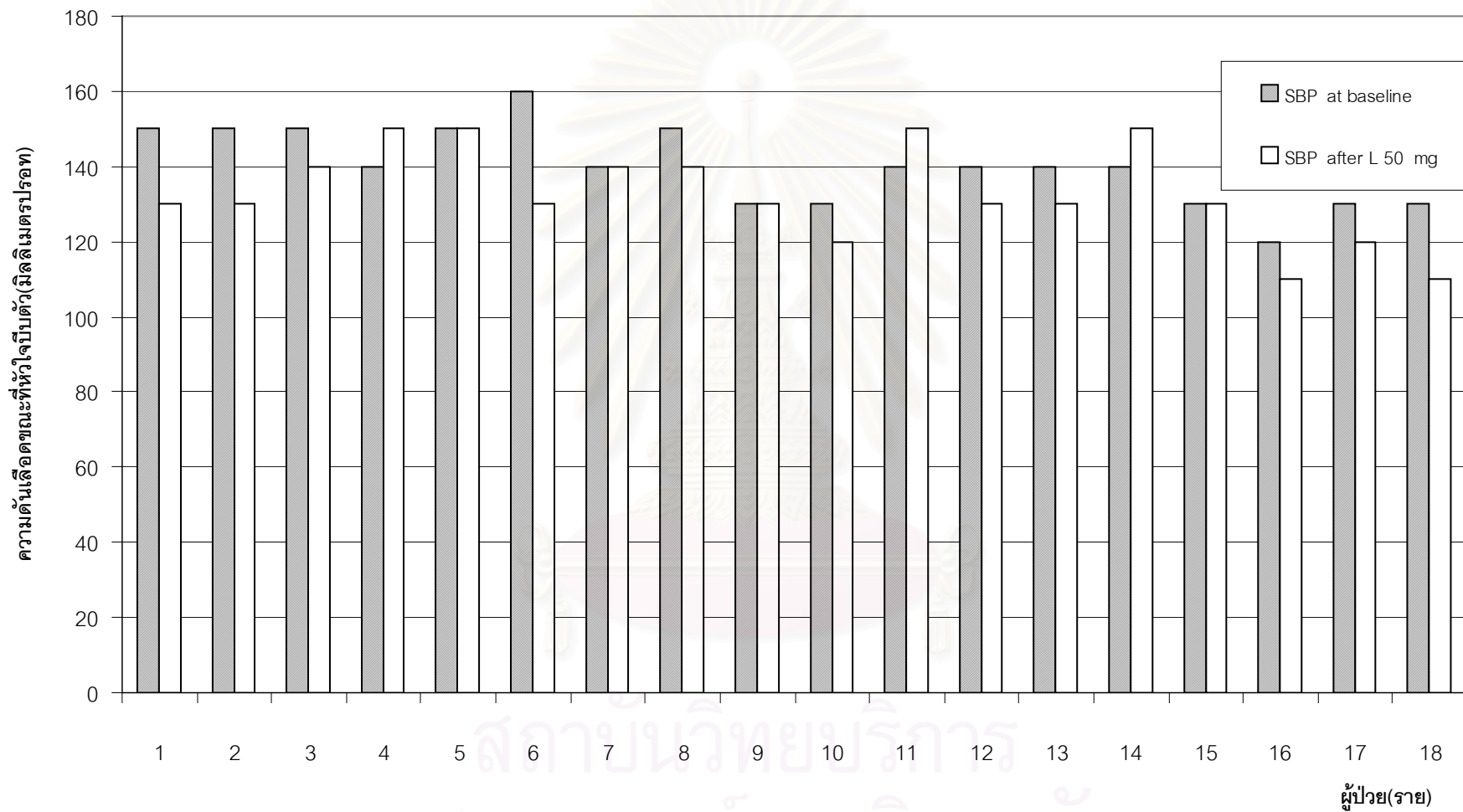
รูปที่ 11 ผลการลดความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัวก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย



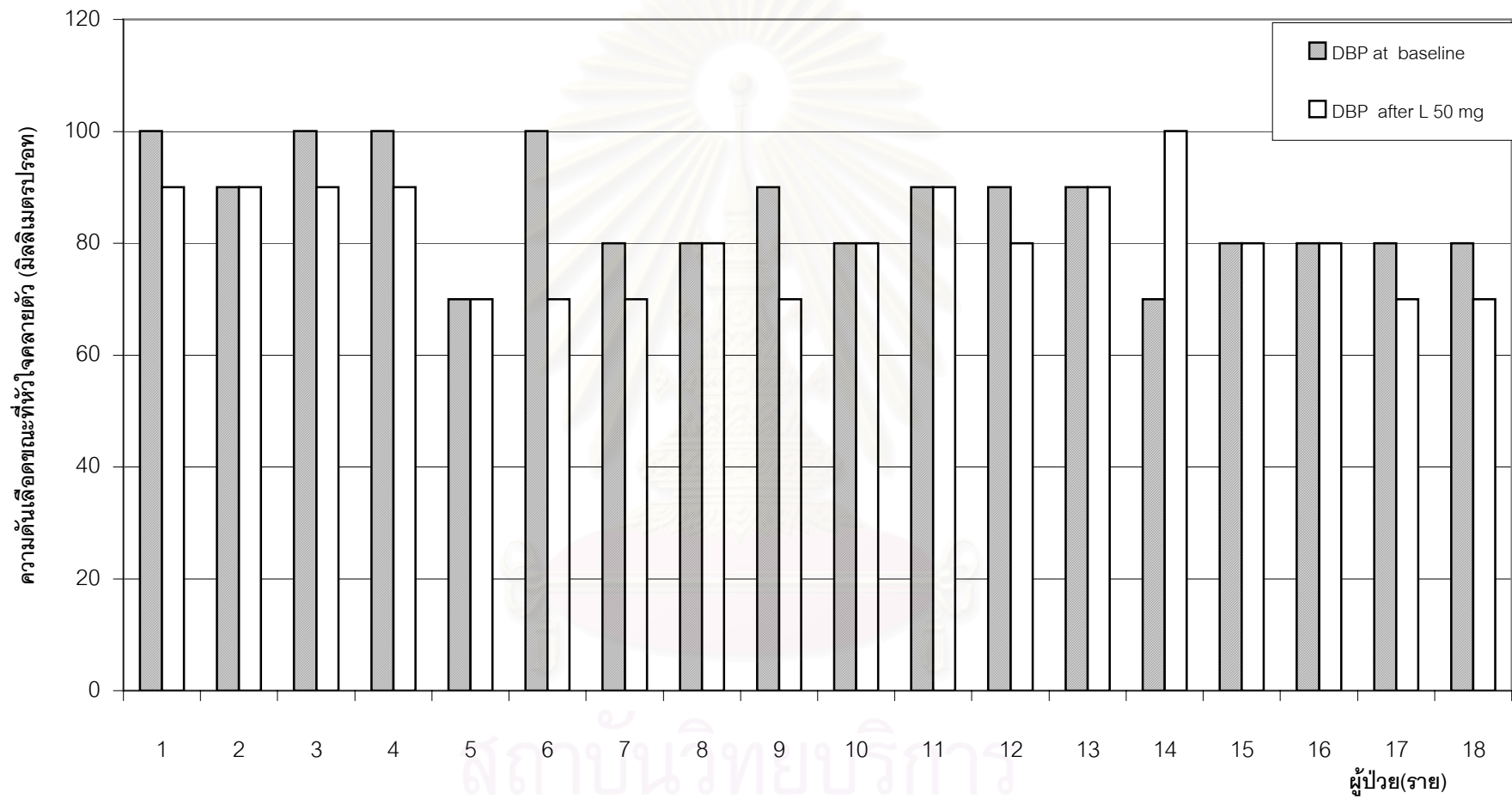
รูปที่ 12 ผลการลดความดันเลือดขณะหัวใจคลายตัวก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย



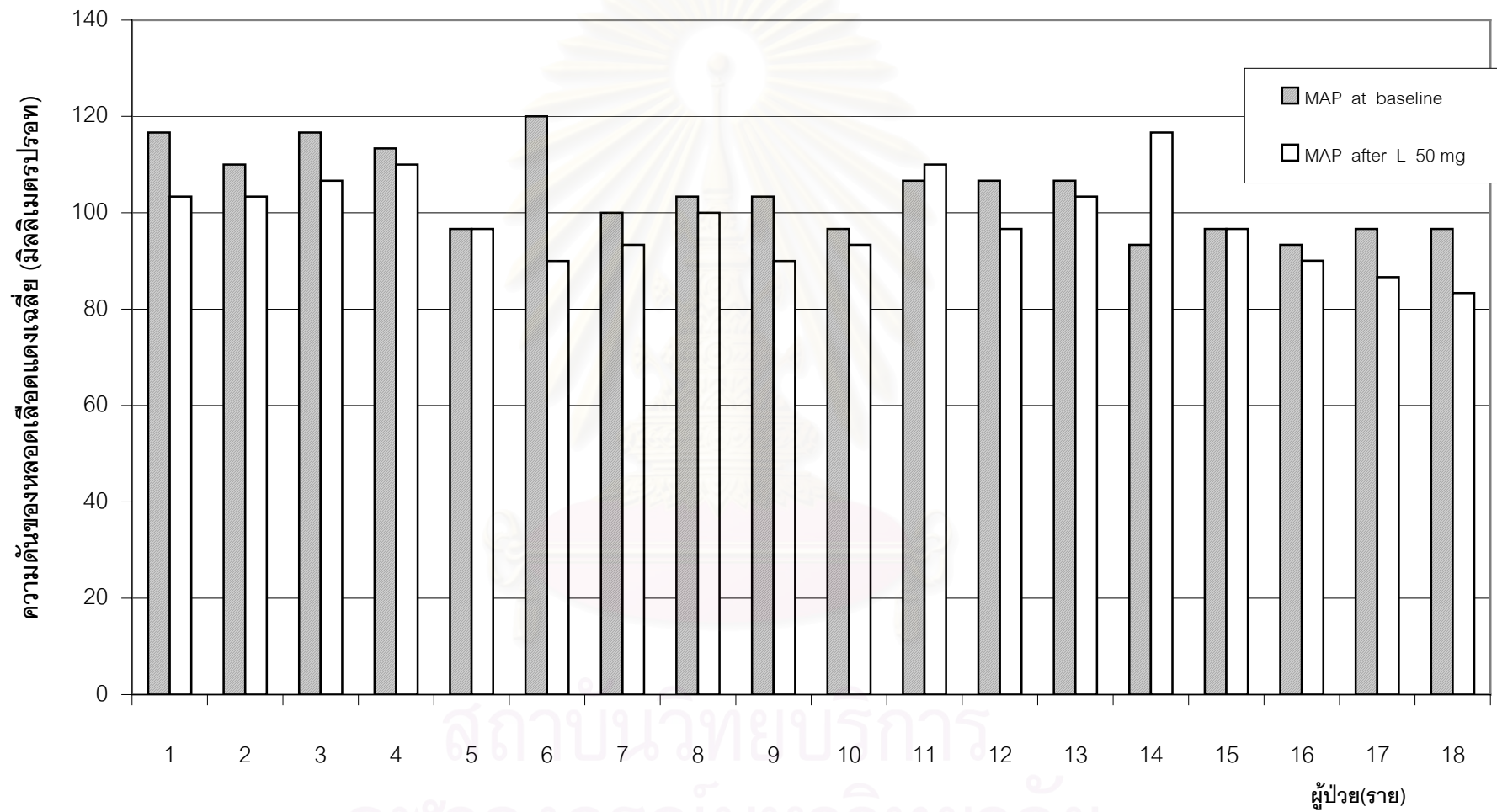
รูปที่ 13 ผลการลดความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย ก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม  
ในผู้ป่วยแต่ละราย



รูปที่ 14 ผลการลดความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัว ก่อนและหลังได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย



รูปที่ 15 ผลการลดความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัว ก่อนและหลังได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย



รูปที่ 16 ผลการลดความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย ก่อนและหลังได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย

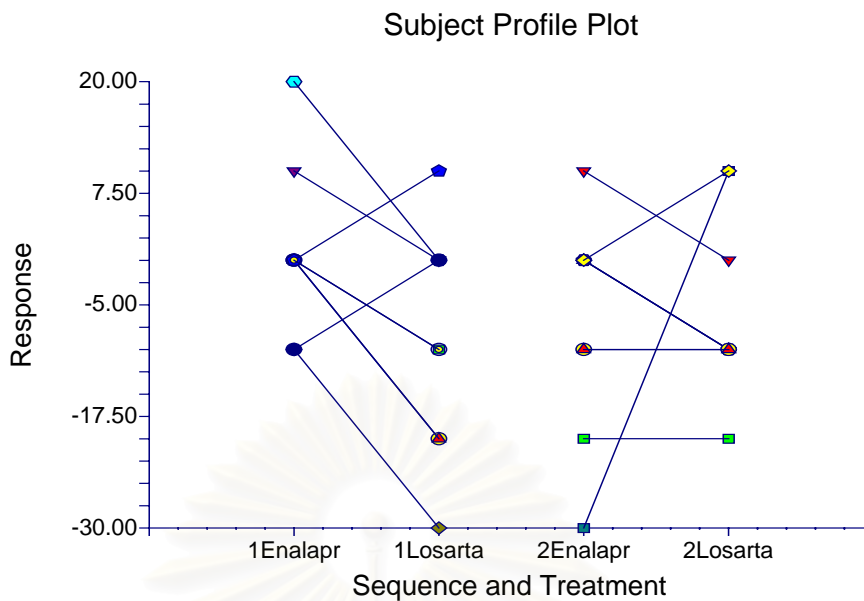


### 3.2 ผลการลดความดันเลือดเปรียบเทียบระหว่างยา enalapril และยา losartan

ผลการลดความดันเลือดของยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 18 รายหลังจากข้ามกลุ่มการรักษา เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS โดยใช้ 2 x 2 cross over analysis ภายใต้งैอนไขที่ไม่มีควมแตกต่างของเวลาที่ได้รับยา และผู้ป่วยแต่ละรายพบว่ายา enalapril และยา losartan สามารถลดความดันเลือดทั้งความดันเลือดในขณะหัวใจบีบตัว หัวใจคลายตัวและความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) โดยที่ยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดความดันเลือดในขณะหัวใจบีบตัว หัวใจคลายตัว และความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย ได้เฉลี่ย  $-2.78$ ,  $-4.44$  และ  $-3.70$  มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ในขณะที่ยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ลดได้เฉลี่ย  $-7.22$ ,  $-5.00$  และ  $-5.74$  มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ แสดงในตารางที่ 14 และ รูปที่ 17-19

ตารางที่ 14 ผลการลดความดันเลือดเปรียบเทียบระหว่างยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม

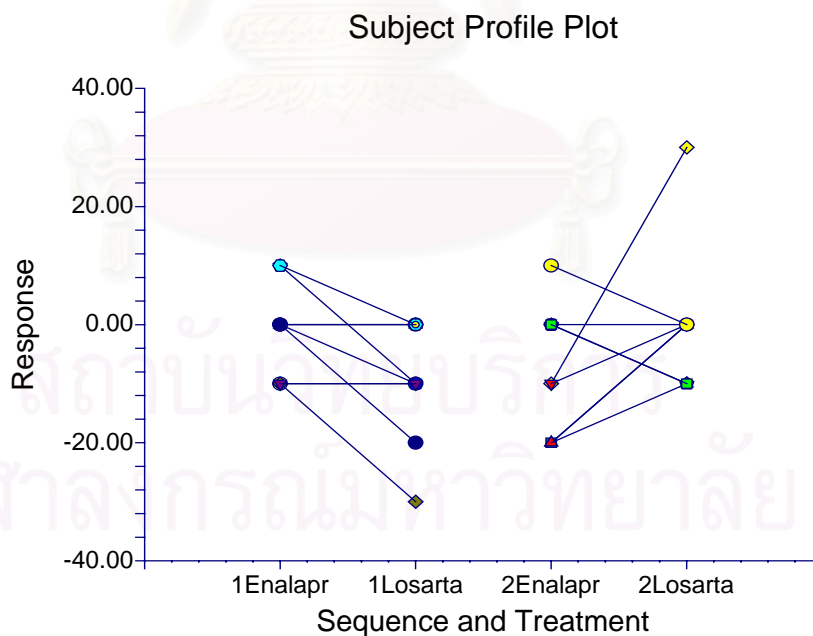
Blood pressure (mmHg)	Enalapril 10 mg mean(%)	Losartan 50 mg mean(%)	p-value
Change of Systolic	-2.78(2.03)	-7.22(5.16)	0.21
Change of Diastolic	-4.44(5.09)	-5.00(5.81)	0.87
Change of Mean arterial	-3.70(3.57)	-5.74(5.52)	0.45



หมายเหตุ : กลุ่มที่ 1 ได้รับยา enalapril ก่อน ให้ดูจากซ้ายไปขวา

กลุ่มที่ 2 ได้รับยา losartan ก่อน ให้ดูจากขวาไปซ้าย

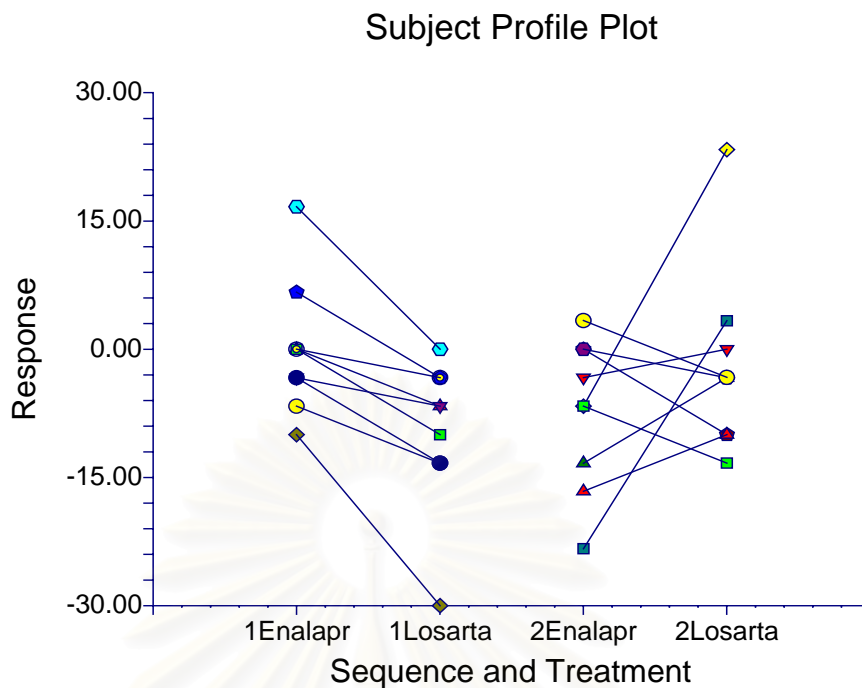
รูปที่ 17 ผลการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย



หมายเหตุ : กลุ่มที่ 1 ได้รับยา enalapril ก่อน ให้ดูจากซ้ายไปขวา

กลุ่มที่ 2 ได้รับยา losartan ก่อน ให้ดูจากขวาไปซ้าย

รูปที่ 18 ผลการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย



หมายเหตุ : กลุ่มที่ 1 ได้รับยา enalapril ก่อน ให้ดูจากซ้ายไปขวา  
 กลุ่มที่ 2 ได้รับยา losartan ก่อน ให้ดูจากขวาไปซ้าย

**รูปที่ 19 ผลการเปลี่ยนแปลงความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย**

### 3.3. ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและผลการลดความดันเลือด

ข้อมูลจากการศึกษาพบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงแตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญ โดยที่ยา losartan ลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจาก  $4.10 \pm 2.86$  เป็น  $2.70 \pm 2.11$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ( $p < 0.001$ ) ในขณะที่ยา enalapril ลดจาก  $3.62 \pm 2.86$  เป็น  $2.50 \pm 2.58$  กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ( $p < 0.001$ ) ซึ่งผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา losartan และยา enalapril ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ส่วนผลลดความดันเลือดพบว่ายา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว หัวใจคลายตัว และความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยได้เล็กน้อยแต่ไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก  $136.67 \pm 8.40$ ,  $87.22 \pm 7.52$  และ  $103.70 \pm 7.22$  มิลลิเมตรปรอท เป็น  $133.89 \pm 14.61$ ,  $82.78 \pm 8.95$  และ  $100.00 \pm 9.63$  มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ( $p > 0.05$ ) ในขณะที่ยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวและความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยได้แตกต่าง

จากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก  $140.00 \pm 10.29$  และ  $104.07 \pm 8.52$  มิลลิเมตรปรอท เป็น  $132.78 \pm 12.74$  และ  $98.34 \pm 9.02$  มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ( $p < 0.05$ ) ในขณะที่ความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวลดลงไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จาก  $86.11 \pm 9.79$  เป็น  $81.11 \pm 9.63$  มิลลิเมตรปรอท ( $p > 0.05$ ) เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นพบว่ายา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว คลายตัว และความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยได้ร้อยละ 2.03, 5.09 และ 3.57 ตามลำดับ ในขณะที่ลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 30.94 ส่วนยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว หัวใจคลายตัว และความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยได้ร้อยละ 5.16, 5.81 และ 5.52 ตามลำดับ ในขณะที่ลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ร้อยละ 34.16 ซึ่งจากการศึกษาจะเห็นได้ว่ายา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดความดันเลือดได้มากกว่ายา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในขณะที่ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะก็ลดลงมากกว่ายา enalapril ด้วย แสดงในตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและผลการลดความดันเลือด

	Enalapril 10 mg (mean $\pm$ SD)				Losartan 50 mg (mean $\pm$ SD)			
	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	MAP (mmHg)	Proteinuria (gm/24hr)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	MAP (mmHg)	Proteinuria (gm/24hr)
Baseline (n=18)	136.67 $\pm$ 8.40	87.22 $\pm$ 7.52	103.70 $\pm$ 7.22	3.62 $\pm$ 2.86	140.00 $\pm$ 10.29	86.11 $\pm$ 9.79	104.07 $\pm$ 8.52	4.10 $\pm$ 2.86
After 4 wk (n=18)	133.89 $\pm$ 14.61 <sup>ns</sup>	82.78 $\pm$ 8.95 <sup>ns</sup>	100.00 $\pm$ 9.63 <sup>ns</sup>	2.50 $\pm$ 2.58 **	132.78 $\pm$ 12.74*	81.11 $\pm$ 9.63 <sup>ns</sup>	98.34 $\pm$ 9.02*	2.70 $\pm$ 2.11**
Mean of Change (n=18)	-2.78 $\pm$ 11.27	-4.44 $\pm$ 9.84	-3.70 $\pm$ 8.92	-1.12 $\pm$ 1.08	-7.22 $\pm$ 11.27	-5.00 $\pm$ 12.00	-5.74 $\pm$ 10.41	-1.40 $\pm$ 1.24
% Change	-2.03	-5.09	-3.57	-30.94	-5.16	-5.81	-5.52	-34.16

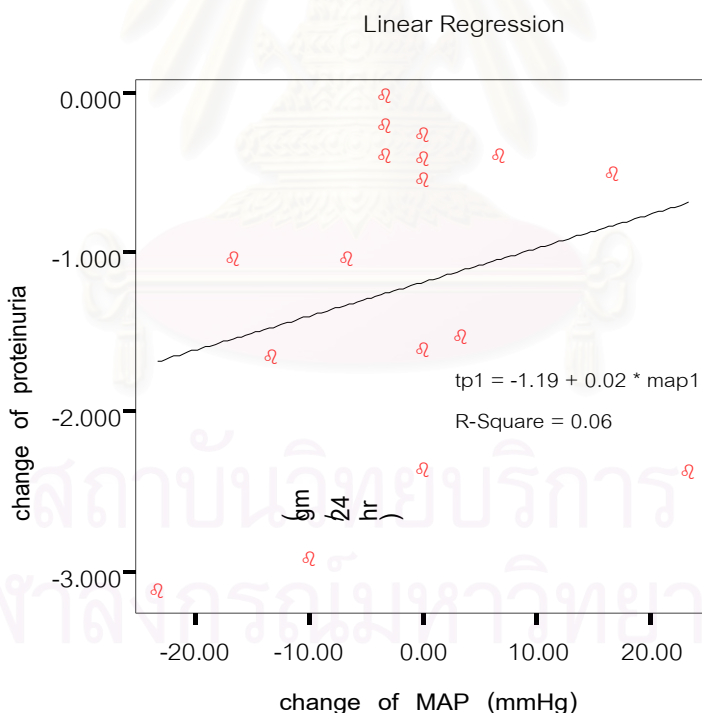
\* = significant  $p < 0.05$  compare with baseline

\*\* = significant  $p < 0.001$  compare with baseline

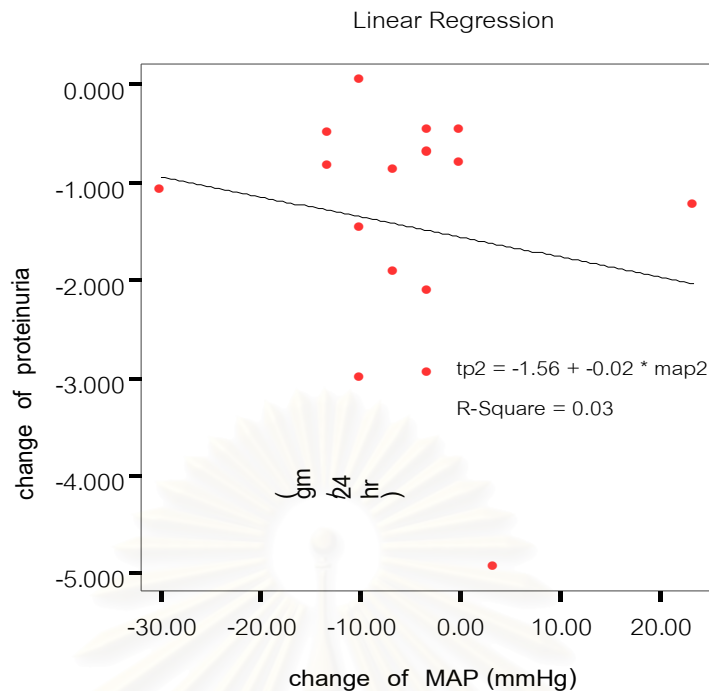
ns = non significant compare with baseline

### 3.4 ความสัมพันธ์ระหว่างความดันเลือดและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง

เมื่อนำข้อมูลการเปลี่ยนแปลงความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังจากผู้ป่วยจำนวน 18 ราย ได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม และยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ มาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในรูปแบบเชิงเส้นโดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยและสหสัมพันธ์ พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril ความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient ; R) เป็น 0.24 และค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (R square) เป็น 0.06 (p=0.36) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา losartan ความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เป็น 0.17 และค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจเป็น 0.03 (p=0.51) แสดงให้เห็นว่าในการวิจัยนี้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยที่ลดลงน้อย แต่เมื่อพิจารณาจากค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์พบว่าความดันเลือดหลอดเลือดแดงเฉลี่ยที่ลดลงกับปริมาณโปรตีนที่ลดลงหลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril มีความสัมพันธ์กันมากกว่ายา losartan แสดงในรูปที่ 20 ถึง 21



รูปที่ 20 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการเปลี่ยนแปลงความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย และค่าการเปลี่ยนแปลงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม



รูปที่ 21 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการเปลี่ยนแปลงความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย และค่าการเปลี่ยนแปลงปริมาณโปรตีนในปัสสาวะหลังได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม

#### 4. ผลการทำงานของไต

##### 4.1 ผลการทำงานของไตหลังได้รับยา enalapril และยา losartan เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

เมื่อนำข้อมูลค่าการขจัดครีเอตินีน ระดับครีเอตินีน และระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด มาวิเคราะห์โดยใช้ pair t- test เพื่อวัดผลการทำงานของไต พบว่าหลังจากผู้ป่วยจำนวน 18 ราย ได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยการขจัดครีเอตินีนลดลงจาก  $29.23 \pm 21.38$  มิลลิลิตรต่อนาที เป็น  $25.50 \pm 17.32$  มิลลิลิตรต่อนาที ระดับครีเอตินีนและระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นจาก  $2.47 \pm 1.05$  เป็น  $2.64 \pm 1.13$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และ  $31.11 \pm 21.22$  เป็น  $36.17 \pm 22.82$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ในขณะที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ แล้วค่าเฉลี่ยของการขจัดครีเอตินีนเพิ่มขึ้นไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) จาก  $28.70 \pm 18.87$  เป็น  $28.72 \pm 21.45$  มิลลิลิตรต่อนาที ส่วนระดับครีเอตินีนและระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นจาก  $2.42 \pm 0.98$



เป็น  $2.60 \pm 1.03$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรและ  $30.72 \pm 17.60$  เป็น  $35.67 \pm 18.60$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับ ซึ่งพบว่ามีความสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แสดงในตารางที่ 16

**ตารางที่ 16 ผลการทำงานของไตหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และ ยา losartan 50 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น**

Renal function	Enalapril 10 mg (n=18)		Losartan 50 mg (n=18)	
	baseline	After 4 wk <sup>a</sup>	baseline	After 4 wk <sup>b</sup>
CrCl (ml/min)	$29.23 \pm 21.38$	$25.50 \pm 17.32^*$	$28.70 \pm 18.87$	$28.72 \pm 21.45^{ns}$
Scr (mg/dL)	$2.47 \pm 1.05$	$2.64 \pm 1.13^*$	$2.42 \pm 0.98$	$2.60 \pm 1.03^*$
BUN (mg/dL)	$31.11 \pm 21.22$	$36.17 \pm 22.82^*$	$30.72 \pm 17.60$	$35.67 \pm 18.60^*$

a = enalapril compared with baseline

b = losartan compared with baseline

ns = non significant

\* = significant  $p < 0.05$

#### 4.2. ผลการทำงานของไตเปรียบเทียบระหว่างยา enalapril และยา losartan

ผลการทำงานของไตโดยวัดจากการลดลงของค่าการขจัดครีเอตินีน การเพิ่มขึ้นของระดับครีเอตินีน และ ค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือด ของยา enalapril เปรียบเทียบกับยา losartan ในผู้ป่วย 18 ราย หลังจากข้ามกลุ่มการรักษา เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS โดยใช้ 2 x 2 cross over analysis ภายใต้เงื่อนไขที่ไม่มีความแตกต่างของเวลาที่ได้รับยาและผู้ป่วยแต่ละราย พบว่ายา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง มีผลต่อการทำงานของไตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) โดยที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ค่าการขจัดครีเอตินีนลดลงเฉลี่ย 3.73 มิลลิตรต่อนาที ระดับครีเอตินีนและค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.17 และ 5.06 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับ ในขณะที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง มีค่าการขจัดครีเอตินีนเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.02 มิลลิตรต่อนาที ระดับครีเอตินีนและค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.18 และ 4.94 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับ แสดงในตารางที่ 17 และ รูปที่ 22 ถึง 24

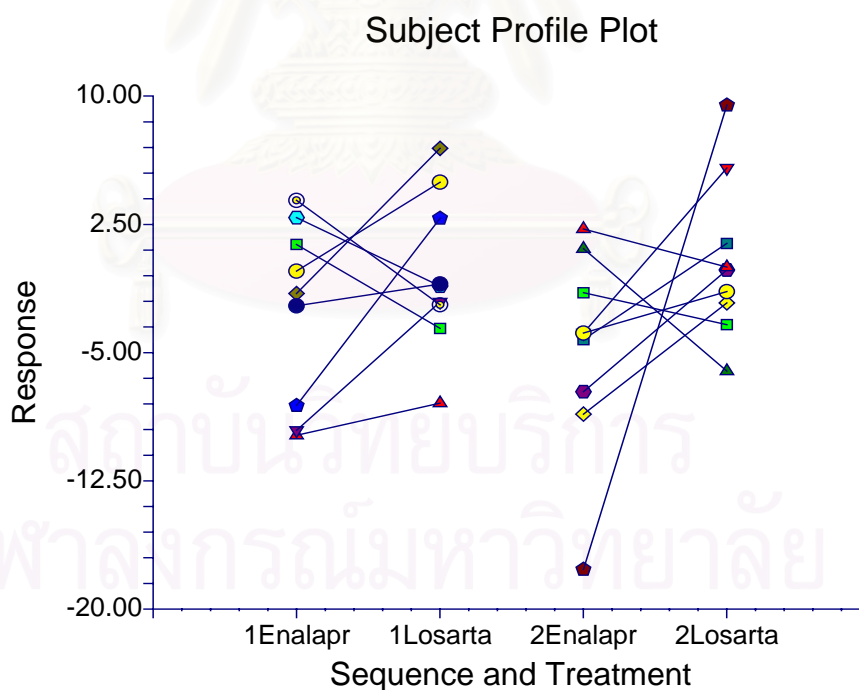
ตารางที่ 17 ผลการทำงานของไตของยา enalapril 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับ  
ยา losartan 50 มิลลิกรัม

Renal function	Enalapril 10 mg mean (%)	Losartan 50 mg mean(%)	p-value
Change of CrCl (ml/min)	-3.73 (12.76)	0.02(0.07)	0.071
Change of Scr (mg/dL)	0.17(6.88)	0.18(7.44)	0.80
Change of BUN (mg/dL)	5.06(16.27)	4.94(16.08)	0.97

CrCl = creatinine clearance

Scr = Serum creatinine

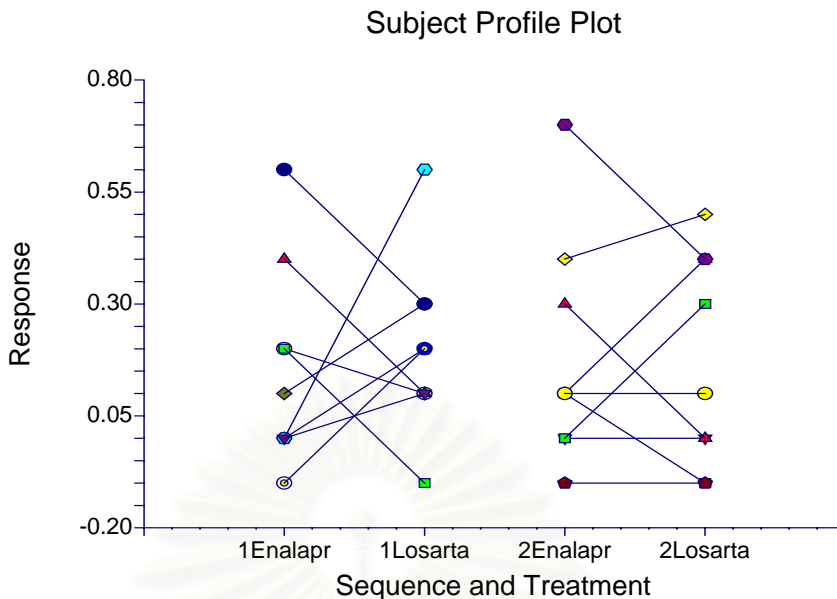
BUN = Blood urea nitrogen



หมายเหตุ : กลุ่มที่ 1 ได้รับยา enalapril ก่อน ให้ดูจากซ้ายไปขวา

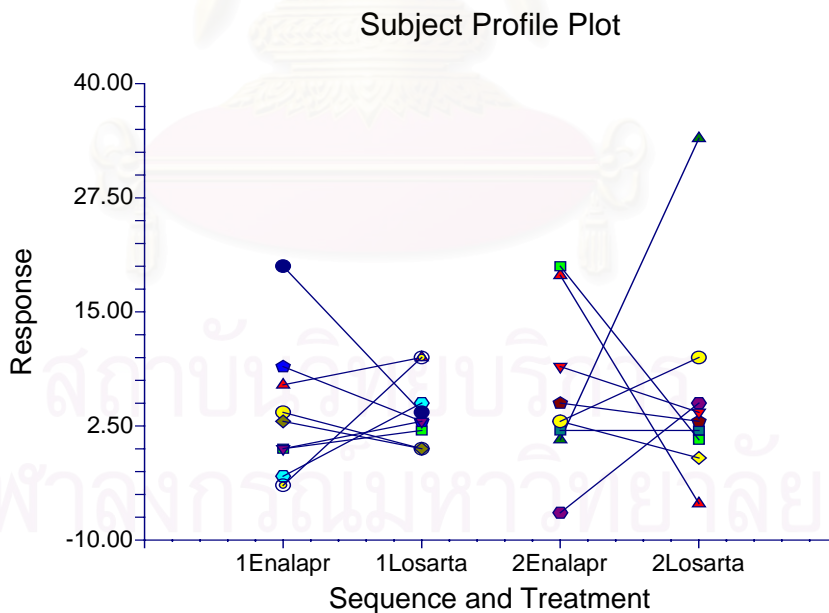
กลุ่มที่ 2 ได้รับยา losartan ก่อน ให้ดูจากขวาไปซ้าย

รูปที่ 22 ผลการเปลี่ยนแปลงการขจัดครีเอตินินของยา enalapril 10 มิลลิกรัม  
และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย



หมายเหตุ : กลุ่มที่ 1 ได้รับยา enalapril ก่อน ให้ดูจากซ้ายไปขวา  
 กลุ่มที่ 2 ได้รับยา losartan ก่อน ให้ดูจากขวาไปซ้าย

รูปที่ 23 ผลการเปลี่ยนแปลงระดับครีเอตินินในเลือดของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย

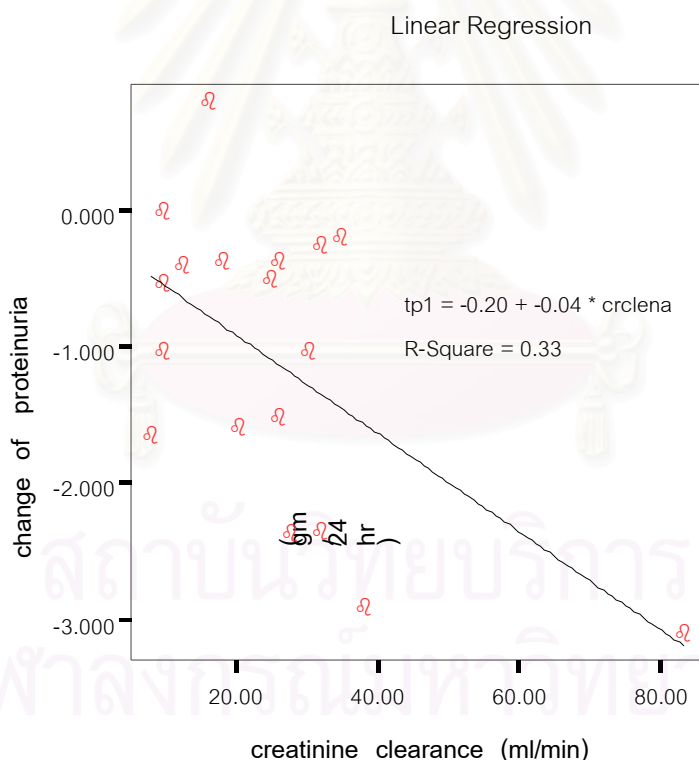


หมายเหตุ : กลุ่มที่ 1 ได้รับยา enalapril ก่อน ให้ดูจากซ้ายไปขวา  
 กลุ่มที่ 2 ได้รับยา losartan ก่อน ให้ดูจากขวาไปซ้าย

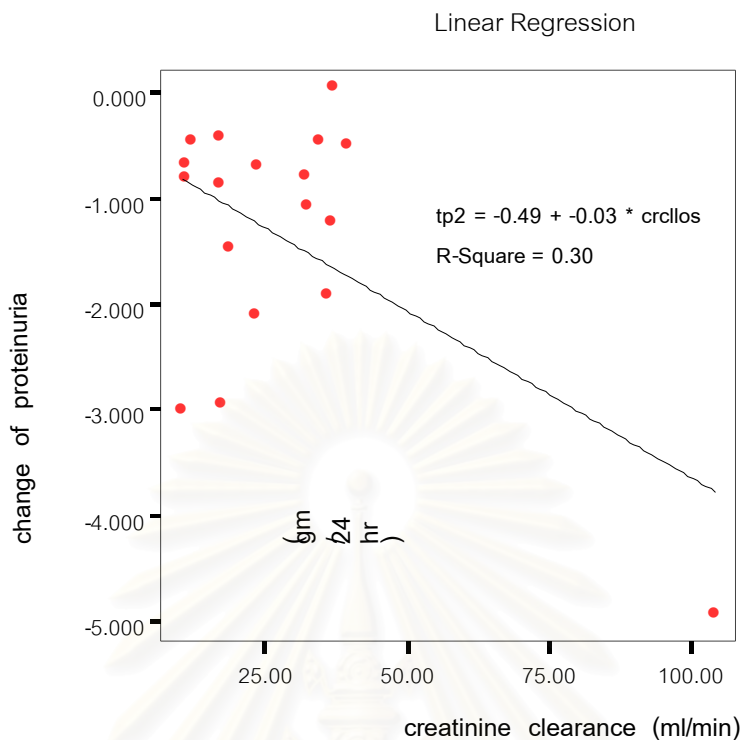
รูปที่ 24 ผลการเปลี่ยนแปลงค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือดของยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยแต่ละราย

#### 4.3. ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการขจัดครีเอตินีนและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลง

เมื่อนำข้อมูลการขจัดครีเอตินีนและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงหลังจากได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ มาวิเคราะห์ความสัมพันธ์ในรูปแบบเชิงเส้นโดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยและสหสัมพันธ์ พบว่าการขจัดครีเอตินีนและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงของผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril มีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ เป็น 0.578 และ ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ เป็น 0.33 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.01$ ) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา losartan การขจัดครีเอตินีนและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์เป็น 0.546 และค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ เป็น 0.30 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.02$ ) เช่นเดียวกัน แสดงให้เห็นว่าในการวิจัยนี้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงหลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril และยา losartan มีความสัมพันธ์กับค่าการขจัดครีเอตินีนปานกลาง แสดงในรูปที่ 25 ถึง 26



รูปที่ 25 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการขจัดครีเอตินีนและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงหลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม



รูปที่ 26 ความสัมพันธ์ระหว่างค่าการขจัดครีเอตินีนและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงหลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม

## 5. ผลทางห้องปฏิบัติการ

### 5.1. ผลทางห้องปฏิบัติการหลังได้รับยา enalapril และยา losartan เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

เมื่อนำข้อมูลที่ได้จากการศึกษาภาวะหัวใจล้มเหลวโดยใช้ pair t - test เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของผลทางห้องปฏิบัติการพบว่าหลังจากผู้ป่วยจำนวน 18 ราย ได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) จาก  $4.45 \pm 0.53$  เป็น  $4.92 \pm 0.93$  มิลลิอิควิวาเลนตต่อลิตร ค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดเลือดแดงในเพศชายลดลงจาก  $37.05 \pm 10.00$  % เป็น  $36.23 \pm 9.03$  % เพศหญิงลดลงจาก  $31.22 \pm 5.92$  % เป็น  $30.02 \pm 6.24$  % ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ส่วนค่าเฉลี่ยระดับแอลบูมิน และเอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT ในเลือด ก่อนและหลังได้รับยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ในขณะที่พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยปริมาณเม็ดเลือดแดงในเพศชายลดลงจาก  $38.72 \pm 7.70$  % เป็น  $37.08 \pm 8.84$  % ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ในขณะที่

เพศหญิงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) จาก  $31.22 \pm 5.92$  เป็น  $28.76 \pm 5.74$  % ส่วนค่าเฉลี่ยระดับโพแทสเซียม แอลบูมิน และเอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT ในเลือดก่อนและหลังได้รับยาไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) แสดงในตารางที่ 18

ตารางที่ 18 ผลทางห้องปฏิบัติการหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และ ยา losartan 50 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น

Laboratory Test	Enalapril 10 mg (n=18)		Losartan 50 mg (n=18)	
	baseline	After 4 wk <sup>a</sup>	baseline	After 4 wk <sup>b</sup>
Potassium (mEq/L)	$4.45 \pm 0.53$	$4.92 \pm 0.93^*$	$4.43 \pm 0.44$	$4.58 \pm 0.62^{ns}$
Albumin (gm/dL)	$3.88 \pm 0.46$	$3.83 \pm 0.47^{ns}$	$3.78 \pm 0.44$	$3.74 \pm 0.41^{ns}$
SGOT (U/L)	$26.28 \pm 10.91$	$24.00 \pm 9.11^{ns}$	$25.22 \pm 10.03$	$27.11 \pm 26.02^{ns}$
SGPT (U/L)	$28.61 \pm 20.99$	$21.22 \pm 12.37^{ns}$	$21.17 \pm 11.68$	$20.72 \pm 16.08^{ns}$
Haematocrit (%)				
Male (n=6)	$37.05 \pm 10.00$	$36.23 \pm 9.03^{ns}$	$38.72 \pm 7.70$	$37.08 \pm 8.84^{ns}$
Female (n=12)	$31.22 \pm 5.92$	$30.02 \pm 6.24^{ns}$	$30.95 \pm 5.75$	$28.76 \pm 5.74^*$

SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase

SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase

a = enalapril compared with baseline

b = losartan compared with baseline

ns = non significant

\* = significant  $p < 0.05$

## 5.2. ผลทางห้องปฏิบัติการเปรียบเทียบระหว่างยา enalapril และยา losartan

ระดับโพแทสเซียม แอลบูมิน และเอนไซม์ของตับ (SGOT,SGPT) ในเลือด และ ปริมาตรเม็ดเลือดแดงของยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในผู้ป่วย 18 ราย หลังจากข้ามกลุ่มการรักษา เมื่อนำมาวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมสำเร็จรูป NCSS โดยใช้ 2 x 2 cross over analysis ภายใต้งै้นไขที่ไม่มีความแตกต่างของเวลาที่ได้รับยาและผู้ป่วยแต่ละราย พบว่ายา enalapril และยา losartan มีผลต่อค่าทางห้องปฏิบัติการไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) โดยผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril มีระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.48 มิลลิกรัมต่อลิตร ระดับแอลบูมินลดลงเฉลี่ย 0.05 กรัมต่อเดซิลิตร เอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT ลดลงเฉลี่ย 2.28 และ



7.39 ยูนิตต่อลิตรตามลำดับ ปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเพศชายลดลงเฉลี่ย 0.82 % เพศหญิงลดลงเฉลี่ย 1.21 % ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา losartan มีระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.13 มิลลิกรัมต่อลิตร ระดับแอลบูมิน ลดลงเฉลี่ย 0.03 กรัมต่อเดซิลิตร เอนไซม์ตับ SGPT ลดลงเฉลี่ย 0.44 ยูนิตต่อลิตร ปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเพศชายลดลงเฉลี่ย 1.64 % เพศหญิงลดลงเฉลี่ย 2.19 % ส่วนเอนไซม์ตับ SGOT เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 1.89 ยูนิตต่อลิตร แสดงในตารางที่ 19

**ตารางที่ 19 การเปลี่ยนแปลงผลทางห้องปฏิบัติการในเลือดของยา enalapril 10 มิลลิกรัม เปรียบเทียบกับยา losartan 50 มิลลิกรัม**

Laboratory test	Enalapril 10 mg Mean(%)	Losartan 50 mg Mean(%)	p-value
Change of Potassium (mEq/L)	0.48(10.79)	0.13(2.93)	0.05
Change of Albumin (gm/dL)	-0.05(1.29)	-0.03(0.79)	0.82
Change of SGOT (U/L)	-2.28(8.68)	1.89(7.49)	0.49
Change of SGPT (U/L)	-7.39(25.83)	-0.44(2.08)	0.26
Change of Haematocrit (%)			
Male	-0.82(2.21)	-1.64(4.24)	0.15
Female	-1.21(3.87)	-2.19(7.08)	0.39

SGOT = serum glutamic oxaloacetic transaminase

SGPT = serum glutamic pyruvic transaminase

## 6. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษา

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้อาการไม่พึงประสงค์ที่ได้เก็บรวบรวมข้อมูลจากการใช้คำถามเปิด สอบถามผู้ป่วยถึงอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นหลังได้รับยาในแต่ละชนิดโดยที่คำถามจะถามตามแบบบันทึกอาการไม่พึงประสงค์ หลังจากนั้นนำอาการไม่พึงประสงค์ที่พบมาประเมินด้วย Narunjo's algorithm พบว่าคะแนนอยู่ระหว่าง 2 ถึง 6 คะแนน แสดงรายละเอียดในภาคผนวก

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบในการศึกษานี้มีทั้งหมด 21 ครั้ง โดยที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา enalapril 9 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 42.86 โดยพบอาการไอ 2 ครั้ง

(ร้อยละ 9.52) และอาการปวดศีรษะ 2 ครั้ง (ร้อยละ 9.52) ที่เหลือเป็นอาการมึนงงศีรษะ ปวดหลัง ท้องเสีย อึดอัดท้อง และอาการบวมของเยื่อที่ตา อย่างละ 1 ครั้ง ส่วนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา losartan พบทั้งหมด 8 ครั้ง คิดเป็นร้อยละ 38.09 โดยพบอาการมึนงงศีรษะ 3 ครั้ง (ร้อยละ 14.28) รองลงมาเป็นปวดศีรษะ 2 ครั้ง (ร้อยละ 9.52) ที่เหลือเป็นอาการปวดหลัง ปวดกล้ามเนื้อ เบื่ออาหาร อย่างละ 1 ครั้ง แสดงรายละเอียดในตารางที่ 20

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เมื่อนำมาวิเคราะห์โดยใช้ค่าไคสแควร์ (chi-square test) พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) เมื่อเทียบกับยาหลอก และนอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril และยา losartan พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) เช่นเดียวกัน

ตารางที่ 20 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยา enalapril 10 มิลลิกรัม และ ยา losartan 50 มิลลิกรัม

อาการไม่พึงประสงค์	ยาหลอก	ยา enalapril 10 mg <sup>a</sup>	ยา losartan 50 mg <sup>b,c</sup>
1. ปวดศีรษะ (headache)	2(9.52)	2(9.52) <sup>ns</sup>	2(9.52) <sup>ns,ns</sup>
2. มึนงง (dizziness)	1(4.76)	1(4.76) <sup>ns</sup>	3(14.28) <sup>ns,ns</sup>
3. ท้องเสีย (diarrhea)	0	1(4.76) <sup>ns</sup>	0 <sup>ns,ns</sup>
4. ปวดหลัง (back pain)	1(4.76)	1(4.76) <sup>ns</sup>	1(4.76) <sup>ns,ns</sup>
5. ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia)	0	0 <sup>ns</sup>	1(4.76) <sup>ns,ns</sup>
6. ไอ (cough)	0	2(9.53) <sup>ns</sup>	0 <sup>ns,ns</sup>
7. อาการบวมของเยื่อ (angioedema)	0	1(4.76) <sup>ns</sup>	0 <sup>ns,ns</sup>
8. อื่น ๆ ได้แก่ ภาวะหายใจลำบาก แสบท้อง เบื่ออาหาร อาเจียน	0	1(4.76) <sup>ns</sup>	1(4.76) <sup>ns,ns</sup>
<b>รวม</b>	<b>4(19.05)</b>	<b>9(42.86)</b>	<b>8(38.09)</b>

a = enalapril compared with baseline

ns = non significant

b = losartan compared with baseline

\* = significant  $p < 0.05$

c = enalapril compared with losartan

## บทที่ 5

### การอภิปรายผลการวิจัย

ในการศึกษาวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อต้องการศึกษาผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา losartan เปรียบเทียบกับยา enalapril ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวานโดยมีรูปแบบการศึกษาเป็น double blind randomized crossover controlled trial เพื่อลดความแปรปรวนระหว่างผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ขนาดของยาที่เลือกใช้ในการศึกษานี้ไม่ต้องการผลการลดความดันเลือดเนื่องจากความดันเลือดของผู้ป่วยถูกควบคุมให้ความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวต่ำกว่า 140 มิลลิเมตรปรอทและความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวต่ำกว่า 90 มิลลิเมตรปรอทด้วยยากลุ่ม diuretics ,alpha-blockers ,beta – blockers หรือ calcium channel blockers ก่อนเข้าร่วมการศึกษา จากการศึกษาของ Gansevoort et al<sup>66</sup> พบว่าผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะจะเห็นผลสูงสุดหลังจากได้รับยา ACE inhibitors เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และผลของยาจะหมดไปหลังจากหยุดยาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และการทบทวนวรรณกรรมของ Woo et al<sup>67</sup> พบว่ายา enalapril ขนาด 5 ถึง 10 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือดเท่ากับยา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัม ดังนั้นในการวิจัยนี้จึงเลือกยา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับยา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ และมีระยะเวลาให้ยาหลอก 4 สัปดาห์เพื่อให้ผลของยา ACE inhibitors หรือ ARBs หมดไปก่อนข้ามกลุ่มการรักษา (wash out period) ซึ่งจากข้อมูลของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย พบว่าค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 จำนวน 9 ราย ก่อนได้รับยา enalapril และยา losartan (หลังได้รับยาหลอก 4 สัปดาห์) และผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 จำนวน 9 ราย ก่อนได้รับยา losartan และยา enalapril (หลังได้รับยาหลอก 4 สัปดาห์) ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) และนอกจากนี้ค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วย จำนวน 18 ราย ก่อนได้รับยา losartan และยา enalapril ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) เช่นเดียวกัน แสดงให้เห็นว่าผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา enalapril และยา losartan จะหมดไปหลังจากหยุดยาเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างของลำดับการให้ยา ดังนั้นไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับยา enalapril หรือยา losartan ก่อนก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง คิดเป็นอัตราส่วนชายต่อหญิง 1 ต่อ 2 โดยที่เป็นเพศชายร้อยละ 33.33 เพศหญิงร้อยละ 66.67 ซึ่งจากการศึกษาข้อมูลของผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่มารับการรักษาในคลินิกโรคไต โรงพยาบาลราชวิถี ระหว่างวันที่ 1 กันยายน 2539 ถึงวันที่ 31 ตุลาคม 2542 พบว่าอุบัติการณ์ในเพศชายต่อเพศหญิง เป็น 1 ต่อ 2 เช่นเดียวกัน<sup>64</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากกลุ่มประชากรที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลราชวิถีเป็นเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และนอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยมีระยะเวลาของการเกิดโรคตั้งแต่ 1 ถึง 15 ปี โดยเฉลี่ย  $7.78 \pm 4.84$  ปี แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยมีการดำเนินของโรคมาแล้วระยะหนึ่งและการดำเนินเป็นไปอย่างช้า ๆ ไม่ใช่ผู้ป่วยที่มีระยะของโรครุนแรงและผู้ป่วยที่เพิ่งวินิจฉัยพบโรค

## 2. ลักษณะทางคลินิก

ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยพบว่าผู้ป่วยมีระดับครีเอตินินในเลือดเฉลี่ยมากกว่าค่าปกติแสดงให้เห็นถึงหน้าที่การทำงานของไตที่ลดลงซึ่งอาจเกิดได้จากพยาธิสภาพของไตรวมกับการเสื่อมของไตตามอายุของผู้ป่วยด้วยเนื่องจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยมีอายุเฉลี่ย  $50.22 \pm 11.05$  ปี นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยยังไม่สามารถควบคุมความดันเลือดได้ตามเป้าหมายของ The Modification of Diet in Renal Disease Study<sup>65</sup> ที่แนะนำให้ผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ควรควบคุมความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวให้ต่ำกว่า 125 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวต่ำกว่า 75 มิลลิเมตรปรอท และผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ 0.25 ถึง 1 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง ควรควบคุมความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวให้ต่ำกว่า 130 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวต่ำกว่า 80 มิลลิเมตรปรอท นอกจากนี้พบว่าผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ ระดับน้ำตาล แอลบูมิน โฟสเฟตเซียม เอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT อยู่ในช่วงค่าปกติ ส่วนปริมาตรเม็ดเลือดแดง (haematocrit; Hct) ของผู้ป่วยต่ำกว่าค่าปกติ แสดงให้เห็นถึงการทำหน้าที่ของไตในการสร้าง erythropoitin ซึ่งเป็นส่วนประกอบในการสร้างเม็ดเลือดแดงบกพร่อง

## 3. ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ

ผลการวิจัยพบว่ายา enalapril และยา losartan สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวานได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น ในขณะที่ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา enalapril ไม่แตกต่างจากยา losartan อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) โดยที่ยา enalapril สามารถลดปริมาณโปรตีน

ในปีสสาวะได้ร้อยละ 30.94 ในขณะที่ยา losartan ลดได้ร้อยละ 34.16 ซึ่งผลการศึกษานี้ใกล้เคียงกับผลการศึกษาของ Bos et al.<sup>53</sup> ซึ่งทำการศึกษาเปรียบเทียบผลการลดปริมาณโปรตีนในปีสสาวะของยากลุ่ม ACE inhibitors และ ARBs ที่ขนาดต่างๆ ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวานพบว่ายา losartan ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดปริมาณโปรตีนในปีสสาวะได้ร้อยละ 31 และ 46 ตามลำดับ ในขณะที่ยา enalapril ขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดปริมาณโปรตีนในปีสสาวะได้ร้อยละ 45 และ 57 ตามลำดับ ส่วนในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานพบว่ายา losartan ขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดปริมาณแอลบูมินในปีสสาวะได้ร้อยละ 32 และ 42 ตามลำดับ ในขณะที่ยา enalapril ขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดปริมาณแอลบูมินในปีสสาวะได้ร้อยละ 36 และ 57 ตามลำดับ นอกจากนี้ Gansevoort et al.<sup>45</sup> ได้ศึกษาผลการลดปริมาณโปรตีนในปีสสาวะของยา losartan ในผู้ป่วยโรคไต จำนวน 13 ราย พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัม ต่อวัน ปริมาณโปรตีนในปีสสาวะลดลงร้อยละ 29 ขณะที่ Toto et al.<sup>50</sup> ศึกษาในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูง จำนวน 112 ราย พบว่ายา losartan ขนาด 50 ถึง 100 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดปริมาณโปรตีนในปีสสาวะได้ร้อยละ 23 Brenner et al.<sup>55</sup> ศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีโรคไตร่วมด้วย พบว่ายา losartan ขนาด 50 ถึง 100 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดปริมาณโปรตีนในปีสสาวะได้ร้อยละ 35 Holdaas et al.<sup>47</sup> ศึกษาในผู้ป่วยโรคไตที่มีภาวะความดันเลือดสูงร่วมด้วยจำนวน 15 ราย เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ายา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดปริมาณโปรตีนในปีสสาวะได้ร้อยละ 24.3 ซึ่งจากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ายาในกลุ่ม ACE inhibitors และ ARBs สามารถลดปริมาณโปรตีนในปีสสาวะในผู้ป่วยโรคไตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ค่าเฉลี่ยของปริมาณโปรตีนในปีสสาวะที่ลดลงอาจมีความแตกต่างกันอยู่บ้างขึ้นอยู่กับรูปแบบการศึกษา พยาธิสภาพที่ไตของผู้ป่วย โรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย ระยะเวลาการศึกษา จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา และปริมาณโปรตีนที่พบในปีสสาวะของผู้ป่วยก่อนเข้าร่วมการศึกษา Anderson et al.<sup>52</sup> แสดงให้เห็นว่าผลการลดปริมาณโปรตีนในปีสสาวะของยา losartan และยา enalapril เกิดจากการเปลี่ยนแปลงหน้าที่การกรองของโกลเมอรูลัสโดยที่ไม่มีผลต่อการเพิ่มการดูดกลับที่ท่อไต (tubular reabsorption) ซึ่งเหมือนกับผลการศึกษาของ Morelli et al.<sup>68</sup> ที่พบว่า ACE inhibitors ทำให้ขนาดของรูที่ GBM เล็กลงในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 Woo et al.<sup>67</sup> พบว่า ACE inhibitors ทำให้ขนาดของรูที่ GBM เล็กลง และ ARBs ลดการเจริญเติบโตที่ผิดปกติของ mesangial ในผู้ป่วย IgA nephropathy นอกจากนี้การศึกษาของ Mayer et al.<sup>69</sup> และ Remuzzi et al.<sup>51</sup> พบว่า ARBs มีผลต่อขนาดของรูที่ GBM แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงประจุบน GBM ส่วนการศึกษาของ Holdaas et al.<sup>47</sup> ใช้ค่าการขจัดเดกซ์แทน (dextran



clearance) เป็นตัวชี้วัดการเปลี่ยนแปลงของขนาดรูที่ GBM หลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่ายา losartan ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของขนาดรูที่ GBM ในขณะที่การวิจัยนี้ไม่ได้ศึกษาในเรื่องการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการกรองผ่านของโกลเมอรูลัสเนื่องจากมี ข้อจำกัดของเครื่องมือและวิธีการที่ใช้วัดผล นอกจากนี้จากผลการวิจัยยังพบว่าผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่ไตเป็น adult polycystic kidney disease มีการตอบสนองต่อผลการลดปริมาณโปรตีนที่รั่วออกมาทางปัสสาวะของยา enalapril และยา losartan น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพที่ไตชนิดอื่นๆ แสดงผลในภาคผนวก ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ Maschio et al.<sup>10</sup> และ Ruggenti et al.<sup>39</sup> และพบว่าในผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 2 กรัมต่อวันตอบสนองต่อผลของยา enalapril และยา losartan ในการลดปริมาณโปรตีนที่รั่วออกมาทางปัสสาวะน้อยเช่นเดียวกับการศึกษาของ Ruggenti et al.<sup>70</sup> แต่ในการวิจัยนี้ไม่ได้แยกกลุ่มผู้ป่วยเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะน้อยกว่า 2 กรัมต่อ 24 ชั่วโมงก่อนได้รับยา enalapril มีเพียง 7 ราย และก่อนได้รับยา losartan มีเพียง 5 ราย ทำให้ไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วย 1 ราย (แสดงในภาคผนวก) มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยหลังจากได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัมเป็นเวลา 4 สัปดาห์ สาเหตุเนื่องจากผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะแล้วมีเม็ดเลือดแดงรั่วออกมาในปัสสาวะแล้วทำให้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ได้มีค่าสูงกว่าความเป็นจริง

#### 4. ผลการลดความดันเลือด

ในการวิจัยนี้ออกแบบการวิจัยเพื่อที่จะทดสอบผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยาในกลุ่ม ACE inhibitors และ ARBs โดยไม่ขึ้นกับผลการลดความดันเลือดเพราะควบคุมความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวต่ำกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวต่ำกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอทในผู้ป่วยแต่ละรายก่อนเข้าร่วมการวิจัย แต่จากการวิจัยพบว่าผู้ป่วยบางรายมีความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวสูงกว่า 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวสูงกว่า 90 มิลลิเมตรปรอท หลังจากได้รับยาหลอกเป็นเวลา 4 สัปดาห์ แสดงผลในภาคผนวก ทั้งนี้เนื่องจากผู้ป่วย 2 ราย ในกลุ่มที่ 1 ไม่ได้รับประทานยาลดความดันเลือดในวันที่มาพบแพทย์ และผู้ป่วย 3 รายในกลุ่มที่ 2 ยาลดความดันเลือดที่ผู้ป่วยได้รับไม่พอเพียงที่จะควบคุมความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวต่ำกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวต่ำกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท ผลการวิจัยนี้พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว คลายตัว และความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยลดลงจากค่าเริ่มต้นเฉลี่ย -2.78, -4.44 และ -3.70 มิลลิเมตรปรอท คิดเป็นร้อยละ 2.03, 5.09



และ 3.57 ตามลำดับ ในขณะที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัม เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว คลายตัว และ ความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย ลดลงจากค่าเริ่มต้นเฉลี่ย -7.22, -5.00 และ -5.74 มิลลิเมตรปรอท คิดเป็นร้อยละ 5.16, 5.81 และ 5.52 ตามลำดับ ผลการลดความดันเลือดของยา enalapril ไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้น อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ในขณะที่ยา losartan ทำให้ความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว และ ความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) แต่ความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ซึ่งผลที่ได้แตกต่างกับการศึกษาของ Anderson et al.<sup>52</sup> ที่พบว่ายา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัม สามารถลดความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว คลายตัว และ ความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย ได้ร้อยละ 6.80, 8.54 และ 8.60 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ ในขณะที่ยา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม สามารถลดความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว คลายตัว และ ความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย ได้ร้อยละ 4.08, 7.32 และ 5.77 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ซึ่งผลการลดความดันเลือดของยาทั้งสองตัวลดลงจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) แต่จากทั้งสองการศึกษาพบว่ายา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัมสามารถลดความดันเลือดได้มากกว่ายา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Gansevoort et al.<sup>66</sup> ที่พบว่ายา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลดความดันเลือดของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยได้ร้อยละ 9.2 การศึกษาของ Holdaas et al.<sup>47</sup> พบว่ายา losartan ขนาด 50 ถึง 100 มิลลิกรัมต่อวันสามารถลดความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว คลายตัว และ ความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย ได้ร้อยละ 8.64, 8.57 และ 8.87 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ซึ่งผลการลดความดันที่แตกต่างกันในแต่ละการศึกษา อาจเนื่องมาจากกลุ่มผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาของ Anderson et al เป็นผู้ป่วยที่มีความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวสูงกว่า 145 มิลลิเมตรปรอท และ ความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวสูงกว่า 85 มิลลิเมตรปรอท วิธีการที่ใช้วัดความดันเลือดที่ใช้ค่าความดันเลือด 24 ชั่วโมง ในขณะที่การศึกษานี้ใช้การวัดความดันเลือดจากมาตรวัดความดันเลือดชนิด mercury sphygmomanometer ส่วนการศึกษาของ และ Holdaas et al.<sup>47</sup> มีการปรับขนาดยาเพื่อควบคุมความดันเลือดให้ได้ตามเป้าหมายที่ต้องการ

ข้อมูลจากการศึกษาพบว่ายา losartan และยา enalapril สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญ ( $p<0.001$ ) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น และผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา losartan และยา enalapril ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลการลดความดันเลือดพบว่ายา enalapril สามารถลดความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว และหัวใจคลายตัวได้ไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ในขณะที่

ยา losartan สามารถลดความดันเลือดในขณะที่หัวใจบีบตัวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ถึงแม้ว่าผลความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวจะไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม แสดงให้เห็นถึงผลการลดความดันเลือดของยา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัม มากกว่ายา enalapril ขนาด 10 มิลลิกรัม จากการศึกษพบว่า ยา enalapril สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ถึงแม้ว่าจะลดความดันเลือดได้เล็กน้อยก็ตาม ซึ่งอาจเนื่องมาจากผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะไม่สัมพันธ์กับผลการลดความดันเลือด นอกจากนี้ยังพบว่าผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา losartan มากกว่ายา enalapril ในขณะที่ผลการลดความดันเลือดก็มากกว่าด้วย ดังนั้นจึงเกิดคำถามตามมาว่าการที่ลดความดันเลือดให้ต่ำกว่านี้ก็อาจจะสามารถทำให้ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะลดลงได้มากกว่าด้วยก็ได้ ซึ่งจากการวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างความดันเลือดที่ลดลงกับผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในรูปเชิงเส้นโดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยและสหสัมพันธ์ แสดงให้เห็นว่าการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษานี้มีความสัมพันธ์กับความดันเลือดที่ลดลงกันน้อย ค่าสัมประสิทธิ์การตัดสินใจ (R square) ค่อนข้างต่ำ โดยที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril ค่า R square เป็น 0.06 และหลังจากได้รับยา losartan ค่า R square เป็น 0.03 ซึ่งได้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาของ Remuzzi et al<sup>51</sup> พบว่าค่าร้อยละของปริมาณโปรตีนที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับค่าร้อยละของความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยต่ำในผู้ป่วย IgA nephropathy ที่ได้รับยา enalapril และยา irbesartan เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ขณะที่ Lacourciere et al<sup>54</sup> ศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะความดันเลือดสูงร่วมด้วยเป็นเวลา 52 สัปดาห์ พบว่าการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมีความสัมพันธ์กับความดันเลือด 24 ชั่วโมง ทั้งความดันขณะที่หัวใจบีบตัวและขณะที่หัวใจคลายตัวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา losartan มีค่า R square เป็น 0.10 ( $p = 0.057$ ) ผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril มีค่า R square เป็น 0.17 ( $p = 0.008$ ) และการศึกษาของ Peterson et al<sup>71</sup> พบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงมีความสัมพันธ์กับความดันเลือดของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.001$ ) นอกจากนี้ Parving et al<sup>58</sup> ทบทวนจากการศึกษาที่ผ่านมามีรายงานว่ายาลดความดันเลือดที่ไม่มีผลต่อระบบ RAS ที่สามารถลดความดันเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญจากค่าเริ่มต้นสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ซึ่งผลนี้อาจเนื่องมาจากการลดลงของความดันหลอดเลือดฝอยภายในโกลเมอรูลัส (glomerular capillary hydraulic pressure) ผลการศึกษาที่ต่างกันอาจขึ้นอยู่กับผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา ระยะเวลาในการศึกษา วิธีการวัดความดันเลือด

## 5. ผลการทำงานของไต

จากการวิจัยนี้แสดงให้เห็นว่ายาน enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ในการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ในขณะที่ยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดความดันเลือดได้มากกว่ายา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ถึงแม้ว่าจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้จากการศึกษาซึ่งพบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril ค่าการขจัดครีเอตินีนลดลงร้อยละ 12.76 ระดับครีเอตินีนเพิ่มขึ้นร้อยละ 6.88 และค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 16.26 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับค่าเริ่มต้น ( $p < 0.05$ ) ในขณะที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan มีเพียงระดับครีเอตินีนและระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดเท่านั้นที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) โดยที่ระดับครีเอตินีนและค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นร้อยละ 7.44 และ 16.08 ตามลำดับ ผลการศึกษาของ Maschio et al.<sup>10</sup> พบว่าระดับครีเอตินีนในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา benazepril 10 มิลลิกรัม ในช่วง 6 เดือนแรกสูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก แต่เมื่อติดตามเป็นเวลา 3 ปี พบว่าระดับครีเอตินีนในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา benazepril ต่ำกว่า การที่ผู้ป่วยมีระดับครีเอตินีน และค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นทั้งนี้อาจเนื่องมาจากผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยในครั้งนี้มีระดับครีเอตินีนเฉลี่ย ณ จุดเริ่มต้นสูงอยู่ก่อนแล้วซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการพยากรณ์โรคไม่ดี และระยะเวลาที่ศึกษาสั้นจึงไม่เห็นผลชะลอการเสื่อมของไตจาก ยากลุ่ม ACE inhibitors และ ARBs ส่วนค่าการขจัดครีเอตินีนที่ลดลงนั้นแตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาของ Andersen et al.<sup>52</sup> และ Gansevoort et al.<sup>66</sup> ในขณะที่เหมือนกับการศึกษาของ Lacourciere et al.<sup>54</sup> ที่พบว่าค่าอัตราการกรองของโกลเมอรูลัสลดลงร้อยละ 9 หลังจากได้รับยา enalapril ขนาด 5 มิลลิกรัม และ ยา losartan ขนาด 50 มิลลิกรัม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น การลดลงของอัตราการกรองในระหว่าง 3 ถึง 7 เดือนแรกภายหลังได้รับยาลดความดันเลือด ทั้งนี้เนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงแรงดันเลือดภายในโกลเมอรูลัสส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดไปที่ไตลดลง และอาจเนื่องจากการลดลงของความดันเลือดของร่างกายทั้งหมดด้วย นอกจากนี้ผลที่ได้ยังคงคล้ายคลึงกับการศึกษาของ Salvetti et al.<sup>72</sup> และ Bakris et al.<sup>56</sup> เมื่อนำค่าการเปลี่ยนแปลงของการขจัดครีเอตินีนมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงในรูปเชิงเส้นโดยใช้การวิเคราะห์ความถดถอยและสหสัมพันธ์ แสดงให้เห็นว่าการลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับยา losartan มีความสัมพันธ์กับการขจัดครีเอตินีนโดยที่มีค่า R เป็น 0.55 และ R square เป็น 0.30 ( $p = 0.02$ ) ในขณะที่การลดลงของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril มีความสัมพันธ์กับการขจัดครีเอตินีนโดยที่มีค่า R เป็น 0.58 และ R square เป็น 0.33 ( $p = 0.01$ ) ซึ่งผลที่ได้เหมือนกับการศึกษาของ Ruggenenti et al.<sup>70</sup>

ที่ทำการรักษาในผู้ป่วยที่มีพยาธิสภาพของไตจาก idiopathic membranous nephropathy และมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 3.5 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง จำนวน 14 ราย พบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงหลังได้รับยา enalapril เป็นเวลา 8 สัปดาห์ มีความสัมพันธ์กับอัตราการกรองของไตอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.001$ ) โดยมีค่า R เป็น 0.72 ซึ่งผลที่แตกต่างกันนี้ อาจเนื่องมาจากระยะเวลาในการศึกษา ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา และวิธีการวัดอัตราการกรองของไต

## 6. ผลทางห้องปฏิบัติการ

ระดับแอลบูมิน เอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT ก่อนและหลังได้รับยา enalapril และ ยา losartan ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril มีระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ( $p<0.05$ ) โดยเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.48 มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร (ร้อยละ 10.79) และค่าที่เพิ่มขึ้นเฉลี่ยมากกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา losartan ซึ่งมีระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.13 มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร (ร้อยละ 2.93) แต่การเพิ่มขึ้นของระดับโพแทสเซียมของยาทั้งสองตัวไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ผลการศึกษาที่ได้เหมือนกับการศึกษาของ Andersen et al.<sup>52</sup> ที่พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม มีระดับโพแทสเซียม เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.31 มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร (ร้อยละ 7.75) ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p<0.05$ ) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม มีระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.18 มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร (ร้อยละ 4.50) นอกจากนี้การศึกษาของ Toto et al.<sup>50</sup> ในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงจำนวน 112 ราย พบว่าหลังจากได้รับยา losartan ขนาด 50 ถึง 100 มิลลิกรัม เป็นเวลา 12 สัปดาห์แล้ว ระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.024 ถึง 0.113 มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) แต่พบว่าผู้ป่วยที่ระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นมากกว่า 0.5 มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร ร้อยละ 15 ถึง 23

จากการวิจัยนี้พบว่าในเพศหญิงปริมาตรเม็ดเลือดแดงลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หลังจากได้รับยา losartan ( $p<0.05$ ) เมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น (ร้อยละ 7.08) ส่วนในเพศชาย หลังได้รับยา losartan และทั้งเพศหญิงและเพศชายหลังได้รับยา enalapril ลดลงไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ซึ่งผลการศึกษาที่ได้แตกต่างกับการศึกษาของ Toto et al.<sup>50</sup> ที่พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan เป็นเวลา 12 สัปดาห์แล้วปริมาตรเม็ดเลือดแดงลดลงเพียงร้อยละ 0.43 ถึง 1.47 ทั้งนี้การที่ปริมาตรเม็ดเลือดแดงลดลงไม่น่าจะเกิดจากผลของยาในการยับยั้ง angiotensin II เนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาสั้นเกินไปกว่าที่จะเห็นผลของ angiotensin II ต่อบทบาทในการสร้าง erythropoietin ซึ่งเป็นส่วนประกอบใน



การสร้างเม็ดเลือดแดง และการพัฒนาของโรคไตก็ไม่น่าจะทำให้ปริมาตรเม็ดเลือดแดงลดลงอย่างมีนัยสำคัญเนื่องจากระยะเวลาในการศึกษาสั้นเกินไปเช่นเดียวกัน

## 7. อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาคั้งนี้ พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และนอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างผู้ป่วยหลังได้รับยา enalapril และยา losartan พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) เช่นเดียวกัน แต่พบว่าอุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นบางอาการได้แก่ อาการปวดศีรษะ พบในผู้ป่วยหลังจากได้รับยาหลอกเท่ากับที่ได้รับยา enalapril และยา losartan (ร้อยละ 9.52) ซึ่งอาการปวดศีรษะที่พบหลังจากได้รับยาหลอกอาจเนื่องจากเป็นอาการแสดงของโรคความดันเลือดสูง และเป็นผลของยาลดความดันเลือดกลุ่ม calcium channel blockers ที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อควบคุมความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัวให้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท และขณะที่หัวใจคลายตัวให้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท ระหว่างการศึกษาดังกล่าวมาแล้ว ดังนั้นในผู้ป่วยโรคความดันเลือดสูงที่สามารถควบคุมความดันเลือดได้จะลดอุบัติการณ์การเกิดอาการปวดศีรษะได้ และนอกจากนี้พบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril เกิดอาการไอและอาการบวมของเยื่อปอดสูงกว่าในผู้ป่วยที่ได้รับยา losartan และยาหลอก เนื่องจากยา enalapril ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ angiotensin converting ส่งผลให้มีการคั่งของสาร bradykinin ขึ้น ซึ่งจากผลการศึกษาที่ได้นี้คล้ายคลึงกับการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา losartan ในผู้ป่วยจำนวน 2085 ราย ที่รวบรวมโดย Johnston CI<sup>44</sup> พบอาการปวดศีรษะร้อยละ 14.1 อาการมึนงงศีรษะร้อยละ 4.1 อ่อนเพลียร้อยละ 3.8 อาการไอร้อยละ 3.1 อาการบวมของเยื่อปอดร้อยละ 3.1 และอาการท้องเสียร้อยละ 1.9 ในขณะที่การศึกษอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่ม ACE inhibitors พบอาการไอร้อยละ 5 ถึง 25 แต่ในการศึกษาคั้งนี้พบอุบัติการณ์การไอลดต่ำเพียงร้อยละ 9.53 เนื่องจากระยะเวลาที่ได้รับยาสั้นเพียง 4 สัปดาห์ จึงทำให้พบอุบัติการณ์ได้ต่ำกว่าอุบัติการณ์ที่เกิดขึ้นจริงซึ่งอุบัติการณ์การจะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม ACE inhibitors เป็นเวลานานตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไป แต่อย่างไรก็ตามในการศึกษาคั้งนี้ไม่พบผู้ป่วยถอนตัวออกจากการศึกษาเนื่องจากเกิดไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้ง 2 ตัว

## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

การศึกษานี้เป็นการวิจัยทางคลินิกโดยมีรูปแบบการวิจัยเป็น double-blind cross over randomized มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของ ยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เปรียบเทียบกับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวานที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง โดยมีขอบเขตการวิจัยในผู้ป่วยนอกที่มารับการรักษาในคลินิกโรคไตของโรงพยาบาลราชวิถี ในช่วงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2544 ถึง เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2545 ผลการวิจัยสรุปได้ดังนี้

#### 1. ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย

การวิจัยในครั้งนี้มีผู้ป่วยเข้าร่วมการวิจัยจนถึงจุดสิ้นสุดทั้งหมด 18 ราย เป็นเพศหญิง 12 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.67 เพศชาย 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.33 โดยเป็นผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 และ 2 กลุ่มละ 9 ราย เป็นเพศหญิงกลุ่มละ 6 ราย คิดเป็นร้อยละ 66.67 และเพศชายกลุ่มละ 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.33 พบว่าในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยของอายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ดัชนีมวลกาย และระยะเวลาเกิดโรค ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้จำนวนผู้ป่วยที่สูบบุหรี่และดื่มแอลกอฮอล์ในแต่ละกลุ่มก็ไม่แตกต่างกัน ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าวพบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีลักษณะพื้นฐานไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พยาธิสภาพของไตในการเกิดโรคของผู้ป่วยทั้งหมด 18 ราย มีสาเหตุของการเกิด พยาธิสภาพของไตจากโรคของโกลเมอรูลา 9 ราย ได้แก่ focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) 2 ราย IgA nephropathy 2 ราย membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) 2 ราย IgM nephropathy 1 ราย และ chronic glomerulonephritis ที่ไม่ทราบสาเหตุ 2 ราย และมีสาเหตุจากโรคอื่น ๆ 9 ราย ได้แก่ ความดันเลือดสูง 5 ราย adult polycystic kidney disease (ADPKD) 2 ราย และ systemic lupus erythematosus (SLE) 2 ราย

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัยจำนวน 14 ราย (ร้อยละ 77.78) มีภาวะความดันเลือดสูงร่วมด้วย และได้รับยาเพื่อควบคุมความดันเลือด ในขณะที่ผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 22.22) ไม่มีภาวะความดันเลือดสูงร่วมด้วย ยาลดความดันเลือดที่ผู้ป่วยได้รับเพื่อควบคุมความดันเลือดในขณะที่



หัวใจบีบตัวให้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ 140 มิลลิเมตรปรอท และความดันเลือดขณะหัวใจคลายตัวต่ำกว่าหรือเท่ากับ 90 มิลลิเมตรปรอท โดยที่มีการสั่งใช้ยาในกลุ่ม calcium channel blockers มากที่สุด ทั้งในรูปยาเดี่ยว หรือให้ร่วมกับยาลดความดันกลุ่มอื่น ส่วนยาในกลุ่ม  $\beta$ -blockers มีการสั่งใช้รองลงมาตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าก่อนเข้าร่วมการศึกษาวิจัยในครั้งนี้มีผู้ป่วย 5 ราย เคยได้รับยากลุ่ม ACE inhibitors มาก่อน ในขณะที่ไม่มีผู้ป่วยรายใดเคยได้รับยาในกลุ่ม ARBs มาก่อน

## 2. ลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยก่อนได้รับยา

ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ความดันเลือดของผู้ป่วยแสดงเป็นความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัว หัวใจคลายตัว และความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ย การทำงานของไตโดยพิจารณาจากระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือด ระดับครีเอตินีนในเลือด และค่าการขจัดครีเอตินีน ในผู้ป่วยจำนวน 18 ราย ก่อนได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) นอกจากนี้พบว่าผลทางห้องปฏิบัติการอื่นๆ ได้แก่ แอลบูมิน ระดับโพแทสเซียม เอนไซม์ตับ SGOT และ SGPT และปริมาตรเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยก่อนได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ผู้ป่วยไม่มีความแตกต่างของลำดับการให้ยาดังนั้นไม่ว่าผู้ป่วยจะได้รับยา enalapril หรือยา losartan ก่อนก็ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

## 3. ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและผลการลดความดันเลือด

จากการศึกษาพบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวานได้เฉลี่ย 1.40 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 34.16 ในขณะที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้เฉลี่ย 1.12 กรัมต่อ 24 ชั่วโมง คิดเป็นร้อยละ 30.94 โดยที่ยาทั้งสองตัวสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ( $p<0.001$ ) ในขณะที่ผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา losartan และยา enalapril ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p>0.05$ ) ถึงแม้ว่าจากการศึกษาจะพบว่ายา losartan สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้มากกว่ายา enalapril ก็ตาม นอกจากนี้พบว่าหลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ความดันเลือดขณะหัวใจบีบตัว และความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยลดลงเฉลี่ย -7.22, และ -5.74 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ซึ่งมีนัยสำคัญ

ทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ( $p < 0.05$ ) ส่วนความดันเลือดขณะที่หัวใจคลายตัวลดลงเฉลี่ย  $-5.00$  มิลลิเมตรปรอทซึ่งไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ในขณะที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ความดันเลือดขณะที่หัวใจบีบตัว คลายตัว และความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยลดลงเฉลี่ย  $-2.78$ ,  $-4.44$  และ  $-3.70$  มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ ซึ่งไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ( $p > 0.05$ ) เมื่อนำผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและผลการลดความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยในการวิจัยนี้มาวิเคราะห์ความถดถอยและสหสัมพันธ์พบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยที่ลดลงของผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง มีค่า R square เป็น 0.06 ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง ความดันของหลอดเลือดแดงเฉลี่ยและปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงมีค่า R square เป็น 0.03 ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) เช่นเดียวกัน

#### 4. ผลการทำงานของไต

หลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ระดับครีเอตินีนและระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.18 และ 4.94 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ( $p < 0.05$ ) ส่วนค่าการขจัดครีเอตินีนเพิ่มขึ้นเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) โดยที่เพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.02 มิลลิตรต่อนาที ในขณะที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ระดับครีเอตินีนและระดับยูเรียไนโตรเจนในเลือดเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.17 และ 5.06 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ( $p < 0.05$ ) ส่วนค่าการขจัดครีเอตินีนลดลงเฉลี่ย  $-3.73$  มิลลิตรต่อนาที ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ( $p < 0.05$ ) ในขณะที่พบว่า ยา losartan และยา enalapril มีผลต่อการทำงานของไตไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) เมื่อนำปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงและการขจัดครีเอตินีนมาวิเคราะห์ความถดถอยและสหสัมพันธ์ในรูปแบบเชิงเส้นพบว่าปริมาณโปรตีนในปัสสาวะที่ลดลงและการขจัดครีเอตินีนหลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ มีค่า R square เป็น 0.33 ในขณะที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ R square มีค่าเป็น 0.33 ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

## 5. ผลทางห้องปฏิบัติการอื่น ๆ

หลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ค่าเฉลี่ยปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเพศหญิงลดลง  $-2.19\%$  ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ( $p < 0.05$ ) เพศชายลดลง  $-1.64\%$  ซึ่งไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ส่วนระดับโพแทสเซียมเพิ่มขึ้นเฉลี่ย  $0.13$  มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร แอลบูมินลดลง  $-0.03$  กรัมต่อเดซิลิตร เอนไซม์ SGOT เพิ่มขึ้น  $1.89$  ยูนิตต่อลิตร และ SGPT ลดลง  $-0.44$  ยูนิตต่อลิตร ซึ่งไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ในขณะที่หลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ระดับโพแทสเซียมในเลือดเพิ่มขึ้นเฉลี่ย  $0.48$  มิลลิอิควิวาเลนต์ต่อลิตร ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น ( $p < 0.05$ ) ค่าเฉลี่ยปริมาตรเม็ดเลือดแดงในเพศหญิงลดลง  $-1.21\%$  เพศชายลดลง  $-0.82\%$  ซึ่งไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) ส่วนแอลบูมินลดลง  $-0.05$  กรัมต่อเดซิลิตร เอนไซม์ SGOT ลดลง  $-2.28$  ยูนิตต่อลิตร และ SGPT ลดลง  $-7.39$  ยูนิตต่อลิตร ซึ่งไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) นอกจากนี้พบว่าผลต่อระดับโพแทสเซียม แอลบูมิน และเอนไซม์ระดับ SGOT และ SGPT ในเลือด รวมถึงปริมาตรเม็ดเลือดแดงของยา losartan และยา enalapril ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ )

## 6. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษา

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่พบในการศึกษานี้มีทั้งหมด 21 ครั้ง โดยที่เป็นอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ร้อยละ 42.86 โดยพบอาการไอร้อยละ 9.52 และอาการปวดศีรษะร้อยละ 9.52 ที่เหลือเป็นอาการมีนงงศีรษะ อ่อนเพลีย ปวดหลัง ท้องเสีย แสบท้อง และอาการบวมของเยื่อหุ้มที่ตา ส่วนอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบร้อยละ 38.09 โดยที่เป็นอาการมีนงงศีรษะร้อยละ 14.28 รองลงมาเป็นปวดศีรษะร้อยละ 9.52 ที่เหลือเป็นอาการปวดหลัง ปวดกล้ามเนื้อ เบื่ออาหาร

อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก และนอกจากนี้เมื่อเปรียบเทียบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับยา enalapril และยา losartan พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) เช่นเดียวกัน

จากผลการศึกษาทั้งหมดสรุปโดยรวมได้ว่ายาในกลุ่ม ACE inhibitors สามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะได้ไม่แตกต่างจากยาในกลุ่ม ARBs ในผู้ป่วยโรคไตที่ไม่เป็นโรคเบาหวาน ซึ่งผลที่ได้เหมือนกับผลการศึกษาในระยะสั้นที่ผ่านมาในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวาน อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ อาการไอ อาการบวมของเยื่อหุ้ม รวมถึงการเพิ่มขึ้นของระดับโพแทสเซียมในเลือดของยาในกลุ่ม ARBs ต่ำกว่ายาในกลุ่ม ACE inhibitors ดังนั้นผลของยาในกลุ่ม ARBs จึงน่าจะเป็นทางเลือกใหม่ (second line drug) ในผู้ป่วยที่มีข้อจำกัดในการใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors (first line drugs) เพื่อชะลอการเสื่อมของไตในระยะยาวต่อไป

### ข้อเสนอแนะและข้อจำกัดในการวิจัย

1. เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาผลต่อไตในระยะสั้น จึงควรมีการศึกษาผลต่อไตของยา ARBs ในระยะยาวต่อไป และจากการศึกษาทางทฤษฎีพบว่า ACE inhibitors ยับยั้งระบบ RAS โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ angiotensin converting ในขณะที่ ARBs ยับยั้งระบบ RAS ที่ตัวรับ  $AT_1$  receptor ดังนั้นการให้ยาในกลุ่ม ARBs ร่วมกับ ACE inhibitors น่าจะสามารถยับยั้งระบบ RAS ได้สมบูรณ์กว่าการใช้ยาเดี่ยว จึงควรมีการศึกษาทางคลินิกเปรียบเทียบผลต่อไตของยา ARBs เมื่อให้ร่วมกับ ACE inhibitors กับการใช้ยาเดี่ยวต่อไป

2. ควรมีการแยกกลุ่มผู้ป่วยตามปริมาณโปรตีนที่พบในปัสสาวะ และพยาธิสภาพที่ไตของผู้ป่วย ณ จุดเริ่มต้นการศึกษา เพื่อศึกษาว่าผลการลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะของยา ACE inhibitors และ ARBs ในผู้ป่วยที่มีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะรั่วออกมาไม่เท่ากันและมีพยาธิสภาพที่ไตต่างกันจะมีการตอบสนองต่อยาเท่ากันหรือไม่

3. ความดันเลือดในการศึกษานี้ได้มาจากการวัดโดยใช้มาตรวัดความดันเลือดชนิด mercury sphygmomanometer หลังจากผู้ป่วยนั่งพักเป็นเวลาอย่างน้อย 5 นาที ผลความดันที่ได้ อาจไม่ใช่ค่าเฉลี่ยที่แท้จริงของผู้ป่วย ดังนั้นจึงควรใช้ค่าเฉลี่ยของความดันเลือด 24 ชั่วโมง เพื่อให้ได้ค่าความดันเลือดที่แท้จริงของผู้ป่วย

4. อัตราการกรองของไตในการศึกษานี้ใช้ค่าการขจัดครีเอตินินเป็นตัวแทน ซึ่งค่าการขจัดครีเอตินินได้มาจากการคำนวณโดยอาศัยค่าครีเอตินินจากการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง ค่าที่ได้ อาจต่ำกว่าความเป็นจริงได้ในกรณีที่ผู้ป่วยเก็บปัสสาวะไม่ครบเนื่องจากไม่สามารถวัดอัตราการกรองโดยใช้สารอินนูลิน หรือ Cr-EDTA ซึ่งให้ค่าที่ถูกต้องแน่นอนกว่า เพราะเป็นวิธีที่ยุ่งยากและต้องใช้เทคนิคพิเศษ

5. การนำยาในกลุ่ม ACE inhibitors และยาในกลุ่ม ARBs มาใช้เพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะเพื่อเป็นการชะลอการดำเนินของโรคไตสู่โรคไตวายระยะสุดท้ายได้ แต่ก็ควรมีการติดตามวัดระดับครีเอตินิน ค่ายูเรียไนโตรเจน และระดับโพแทสเซียมในเลือด เพื่อเฝ้าระวังผลของยาในกลุ่ม ACE inhibitors และยาในกลุ่ม ARBs ต่อไตด้วย



## รายการอ้างอิง

1. Lafayette, R. A., Perrone, R.D., and Levey, A.S. Laboratory evaluation of renal function. In Schirier, R.W., Gottschalk, C.W. (eds), Disease of the kidney:6<sup>th</sup> ed, pp 307-461. Boston: Little, Brown and Company, 1997.
2. วรฤทธิ บูรณะเลิศไพศาล และ เสาวลักษณ์ ชูศิลป์. Proteinuria. ใน สมชาย เขียมอ่อน (บรรณาธิการ), Nephrology, หน้า 323-332. กรุงเทพมหานคร: Text and Journal Publication CO., Ltd., 2543.
3. สมชาย เขียมอ่อน, เกื้อเกียรติ ประดิษฐ์พรศิลป์และเกรียง ตั้งสง่า. การตรวจและแปลผลทางห้องปฏิบัติการในโรคไต. ใน สมชาย เขียมอ่อนและเกรียง ตั้งสง่า(บรรณาธิการ), โรคไต กลไกพยาธิสรีรวิทยา การรักษา, หน้า 28 – 30. กรุงเทพมหานคร: สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2542.
4. เสาวลักษณ์ ชูศิลป์. การประเมินการตรวจทางห้องปฏิบัติการระบบโรคไต. ใน วิทยา ศรีดามา (บรรณาธิการ), ตำราอายุรศาสตร์ 2, หน้า 203 -219. กรุงเทพมหานคร: โครงการตำราอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2542.
5. จำไพ สุวรรณภา. Approach to Proteinuria. ใน วิทยา ศรีดามา (บรรณาธิการ), เวชปฏิบัติในคลินิกเฉพาะโรค, หน้า 138-49. กรุงเทพมหานคร: โครงการตำราอายุรศาสตร์คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2536.
6. Walls, J. Role of proteinuria in progressive renal disease relationship between proteinuria and progressive renal disease. Am J Kidney Dis. 37(1) (2001) (suppl 2): S13-6.
7. Ruggenti, P., Perna, A., Mosconi, L., Pisoni, R. and Remuzzi, G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. Kidney Int. 53 (1998): 1209-16.
8. Peterson, J. C., et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The modification of diet in the renal disease study. Ann Intern Med. 123 (1995): 754-62.
9. Pisoni, R., Ruggenti, P. and Remuzzi, G. Renoprotective therapy in patients with non-diabetic nephropathies. Drugs. 61(6) (2001): 733 – 745.

10. Maschio, G., et al. Effect of the angiotensin - converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. N Engl J Med. 334 (1996): 939-45.
11. Hemmeler, , M.H. and Jong, P.E. Antiproteinuric efficacy of Verapamil in comparison to trandolapril in non-diabetic renal disease. Nephrol Dial Transplant. 14 (1999): 98-104.
12. Kshirsagar, A.V., Joy, M.S., Hogan, S.L., Falk, R.J. and Colindres, R.E. Effects of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: A systematic overview of randomized placebo-controlled trials. Am J Kidney Dis. 34 (4) (suppl 1) (2000): 695-707.
13. Hollenberg, N.K. Impact of angiotensin II on the kidney: Does an angiotensin II receptor blockers make sense?. Am J Kidney Dis. 36(3)(suppl 1) (2001): S18-23.
14. Remuzzi, G. and Bertani, T. Pathophysiology of progressive nephropathies. N Engl J Med. 339 (20) (1998): 448 - 1456.
15. Rodgers, J.E. and Patterson, J.H. Angiotensin II- receptor blockers: Clinicalrelevance and therapeutic role. Am J Health-Syst Pharm. 582(2001): 671-683.
16. Siragy, H.M. AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptors in the Kidney: Role in disease andtreatment. Am J Kidney Dis. 36 (3) (suppl 1) (2001): S4-9.
17. Nakamura, T., et al. Effect of angiotensin - converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor antagonist and calcium antagonist on urinary podocytes in patients with IgA nephropathy. Am J Nephrol. 20 (2000):373-9.
18. Remuzzi, G., Ruggenti, P. and Perico, N. Chronic renal disease: Renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. Ann Intern Med. 136 (2002):604-615
19. บุญธรรม จิระจันทร์ และ สมชาย เข็มช่อง. Practical nephrological disease in diabetes mellitus. ใน สมชาย เข็มช่อง (บรรณาธิการ), Nephrology, หน้า 717-772. กรุงเทพมหานคร: Text and Journal Publication CO., Ltd., 2543.



20. ชาญชัย ลิ้มประสงค์ และ ชาญ โพนนุกุล. ACE inhibitors ในโรคไต. ใน วิทยา ศรีดามา (บรรณาธิการ), จุฬาลงกรณ์วารสารศาสตร์. หน้า 70–86. กรุงเทพมหานคร: ภาควิชาอายุร ศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2539.
21. ดุสิต ล้ำเลิศกุล และ วุฒิเดช โอภาสเจริญสุข. Angiotensin converting enzyme inhibitors and renal disease. ใน ประเสริฐ ธนกิจจารุ, วสันต์ สุเมธกุล และเกรียง ตั้ง สง่า. Drugs and the kidney. หน้า 63–104. กรุงเทพมหานคร: สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย, 2538.
22. Bauer, J.H. and Reams, G.P. Antihypertensive drugs. In Schirier, R.W., Gottschalk, C.W. (eds), Disease of the kidney: 6<sup>th</sup>ed, pp 307-461. Boston: Little, Brown and Company, 1997.
23. Baba, T., Neugebauer, S. and Watanabe, T. Diabetic nephropathy. Drugs. 54 (2)(1997): 197-234.
24. Kasiske, B.L., et al. Effect of antihypertensive therapy on the kidney in patients with diabetes: A meta-regression analysis. Ann Intern Med. 118 (1993): 129–139.
25. Lewis, E.J., Hunsicker, L.G., Bain, R.P. and Rohde, R.D. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetics nephropathy. N Engl J Med. 329 (1993): 1456-62.
26. Ravid, M., Savin, H., Jutrin, I., Bental, T., Katz, B. and Lishner, M. Long term stabilizing effect of angiotensin converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetes patients. Ann Inter Med. 118 (1993): 577-581.
27. Vivian, E.M. and Goebig, M.L. Slowing the progression of renal disease in diabetes patients. Ann Pharmacother. 35(2001): 452-63.
28. Mathiesen, E.R., Hommel, E., Giese, J. and Parving, H. Efficacy of captopril in postponing nephropathy in normotensive insulin dependentdiabetic patients with microalbuminuria. BMJ. 303(1991): 81-87.
29. Ahmad, J., Siddiqui, M.A. and Ahmad, H. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. Diabetes Care. 20 (1997): 1567-81.

30. The ELUCLID study group. Randomized placebo-controlled trial of lisinopril in normotensive patients with insulin - dependent diabetes and normoalbuminuria or microalbuminuria. Lancet. 349 (1997): 1787-92.
31. Ravid, M., Brosh, D., Levi, Z., Bar - Dayan, Y. and Rachmani, R. Use of enalapril to attenuate decline in renal function in normotensive, normoalbuminuria patients with type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 128(1998): 982-8.
32. Viberti, G., Mogensen, C.E., Groop, L.C. and Pauls, J.E. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. JAMA. 271 (1994): 275-9.
33. Sano, T., et al. Effect of long term enalapril treatment on persistent microalbuminuria in well hypertensive and normotensive NIDDM patients. Diabetes Care. 17 (1994): 420-4
34. Giatras, I., Lau, J. and Lavery, A.S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta - analysis of randomized trials. Ann Intern Med. 127 (1997): 337-45.
35. The GISEN group. Randomized placebo - controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. Lancet. 349 (1997):1857-63.
36. Ruggenti, P., et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non - nephrotic proteinuria. Lancet. 354 (1999): 359-64.
37. Ihel, B.U., et al. Angiotensin - converting enzyme inhibition in nondiabetic progressive renal insufficiency: A controlled double - blind trial. Am J Kidney Dis. 27(4) (1996): 489-495.
38. Shiigai, T., Hattori, K., Iwamoto, H. and Owada, A. Long term enalapril therapy in patients with chronic renal failure on a low protein diet. Nephron. 79 (1998): 148-153.
39. Ruggenti, P., Perna, A., Gherardi, G., Benini, R. and Remuzzi, G. Chronic proteinuric nephropathies: Outcomes and response to treatment in a prospective Cohort of 352 patients with different patterns of renal

injury. Am J Kidney Dis. 35(6) (2000): 1155-1165.

40. ธานี เมฆะสุวรรณดิษฐ์. Evidence-based pharmacotherapy ของ All antagonists ในภาวะหัวใจวาย. ใน *สู่วัฒนา จุฬาวัฒนพล, ปรีชา มณฑกานติกุล และ กฤตติกา ตัญญา* แสนสุข. *ก้าวทันเภสัชกรรมบำบัดและบทบาทเภสัชกรคุณภาพ.* หน้า 33-44. กรุงเทพมหานคร : สมาคมเภสัชกรรมโรงพยาบาล, 2545.
41. Toto, R. Angiotensin II subtype 1 receptor blockers and renal function. Arch Intern Med. 161 (2001): 1492-1499.
42. Goodfriend, T.L., Elliott, M.E. and Catt, K.J. Angiotensin receptors and their antagonist. N Engl J Med. 334 (1993): 1649-54.
43. Schrier, R.W. Treating high-risk diabetic hypertensive patients with comorbid conditions. Am J Kidney Dis. 36 (3) (suppl 1) (2000): S10 - 17.
44. Johnston, C.I. Angiotensin receptor antagonists: focus on losartan. Lancet. 346(1995): 1403-07.
45. Gansevoort, R.T., de Zeeuw, D., Shahinfar, S., Redfield, A. and de Jong, P.E. Effect of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. J Hypertens. 12 (Suppl 2) (1994): S37 – 42.
46. Chan, J.C.N., Critchley, J.A.J.H., Tomlinson, B., Chan, T.Y.K. and Cockram, C.S. Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and felodipine in Chinese elderly patients with or without non insulin dependent diabetes mellitus. Am J Nephrol. 17 (1997): 72-80.
47. Holdaas, H., Hartmann, A., Berg, K.J., Lund, K. and Fauchald, P. Renal effects effects of losartan and amlodipine in hypertensive patients with non-diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 13(1998): 3096 –3102.
48. Muirhead, N., et al. The effect of valsartan and captopril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: A placebo – controlled trial. Curr Ther Res. 60 (1999): 650-660.
49. Mogensen, C.E., Neldam, S., Tikkanen, I., Oren, S., Viskoper, R., Watts, R., et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. BMJ. 321(2000): 1440 – 1444.

50. Toto, R., Shultz, P., Raij, L., Mitchell, H., Shaw, W., Ramjit, D. et al. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. Hypertension. 31(1998): 684-91.
51. Remuzzi, A., et al. ACE inhibition and ANG II receptor blockade improve glomerular size – selectivity in IgA nephropathy. Am Physiol Soc. (1999): F457-466.
52. Andersen, S., Tarnow, L., Rossing, P., Hansen, B.V. and Parving, H. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. Kidney Int. 57(2000): 601-606.
53. Bos, H., et al. Role of patients factors in therapy resistance to antiproteinuric intervention in nondiabetic and diabetic nephropathy. Kidney Int. 57 (Suppl 75)(2000): 601-606.
54. Lacourciere, Y., et al. Long-term comparison of losartan and enalapril on kidney function in hypertensive type 2 diabetics with early nephropathy. Kidney Int. 58 (2000): 601-606.
55. Brenner, B., et al. Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 345(2001): 861-869.
56. Bakris, G.L., Siomos, M., Richardson, D, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. Kidney Int. 58(2000): 2084-2092.
57. Rossing, K., Christensen, P.K., Jensen, B.K. and Parving, H.H. Dual blockade of the renin – angiotensin system in diabetic nephropathy: A randomized double blind crossover study. Diabetes Care. 25(2002): 95-100.
58. Parving, H.H., Lehnert, H., Mortensen, J., Gomis R., Andersen, S. and Arner, P. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes. N Engl J Med. 345(2001): 861-869.
59. Mazzolai, L. and Burnier, M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II receptor antagonists. Drug Safety. 21(1999): pp 23-33.

60. Burnier, M., Roch-Ramel, F. and Brunner, H.R. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. Kidney Int. 40(1996): 1787-1790.
61. Pitt, B., Segal, R., Martinez, F.A., et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with hearth failure (evaluation of losartanin the elderly, ELITE). Lancet. 349(1997): 747-752.
62. Vongterapak, S., et al. Impliment of the progressions of microalbuminuria and hyperlipidemia in normotensive type 2 diabetes low dose Ramipril. J med Assoc Thai. 81(1998): 671-681.
63. Deerochanawong, C., Kornthong, P., Phongwiratchai, S. and Serirat, S. Effects on urinary albumin excretion and renal function changes by delapril and manidipine in normotensive type 2 diabetes patients with microalbuminuria. J med Assoc Thai. 84(2001): 234 - 241.
64. สัญญลักษณ์ ตอประเสริฐ. การศึกษาข้อมูลการใช้ยาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ โรงพยาบาลราชวิถี. รายงานปัญหาพิเศษทางเภสัชกรรม. โครงการจัดตั้งภาควิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย. 2544. [เอกสารไม่ตีพิมพ์].
65. Boero, R., et al. Verapamil in proteinuric non-diabetic nephropathies treated with trandolapril (VVANNTT study): design of prospective randomized multicenter trial. JN. 14(2001): 30-35.
66. Gansevoort, R.T., de Zeeuw, D. and de Jong, P.E. Dissociation between the course of the hemodynamic and antiproteinuric effects of angiotensin I converting enzyme inhibition. Kidney Int. 144(1993): pp 579-584.
67. Woo, K.T., Lau, Y.K., Wong, K.S. and Chiang, G.H.C. ACEI / ARTA therapy decrease proteinuria by improving glomerular permselectivity in IgA nephropathy. Kidney Int. 58(2000): 2485-2491.
68. Morelli, E., Loon, N., Meyer, T.W., Peters, W. and Myers, B.D. Effects of converting enzyme inhibition on barrier function in diabetic glomerulopathy. Diabetes. 39(1990): 76-82.
69. Mayer, G., Lafayette, R.A., Oliver, J., Deen, W.M., Myers, B.D. and Meyer, T.W.

Effects of angiotensin II receptor blockade on remnant glomerular permselectivity. Kidney Int. 43(1993): 346-353.

70. Ruggenenti, P., et al. ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome. Am J Kidney Dis. 35 (3) (2000): 381 -391.
71. Peterson, J.C., et al. Blood pressure control, proteinuria and the progression of renal disease. Ann Intern Med. 123(1995): 754-762.
72. Salvetti, A., Mattei, P. and Sudano, I. Renal protection and antihypertensive drugs. Drugs. 57(1999): 665-593.



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

## แบบบันทึกประวัติผู้ป่วย

ชื่อผู้ป่วย.....HN.....โรงพยาบาลราชวิถี กรุงเทพมหานคร  
ที่อยู่..... โทรศัพท์.....

ตารางนัดผู้ป่วย	ครั้งที่ 1 at baseline	ครั้งที่ 2 4 week	ครั้งที่ 3 8 week	ครั้งที่ 4 12 week
วันที่นัด				

## ข้อมูลทั่วไป

เพศ  หญิง  ชาย อายุ .....ปี การศึกษา..... อาชีพ

.....

น้ำหนัก.....กิโลกรัม ส่วนสูง.....เซนติเมตร

BMI.....kg/m<sup>2</sup>

ประวัติการสูบบุหรี่  สูบ .....มวนต่อวัน  สูบ .....ปี  ไม่สูบ

ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์  ดื่ม .....แก้วต่อวัน  ดื่ม .....ปี  ไม่ดื่ม

ประวัติการแพ้ยา  แพ้ยา.....  ไม่มีประวัติแพ้ยา

## พยาธิสภาพของไตในการเกิดโรค

■ Primary Nephrotic Syndrome

Minimal change nephrotic syndrome (MCNS)  IgM Nephropathy

Membranous nephropathy  IgA Nephropathy

Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)  Unclassified

Mesangialproliferative glomerulonephritis (MPGN)

■ Secondary Nephrotic Syndrome

Systemic lupus erythematosus (SLE)  Hypertension

Adults polycystic kidney disease (ADPKD)  Henoch Schonlein papular

Viral (hepatitis B and C , HIV)  Bacterial (*Streptococcus*)

Carcinoma (lung,breast,colon)  Lymphoma (Hodgkin's disease)

Miscellaneous .....



## ภาคผนวก ข

## แบบบันทึกผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

Laboratory parameter	ครั้งที่ 1 0 week Baseline	ครั้งที่ 2 หลังได้ ยา E,L 4 weeks	ครั้งที่ 3 หลังได้ ยาหลอก 4 weeks	ครั้งที่ 4 หลังได้ ยา E,L 4 weeks
<b>Blood Pressure (mmHg)</b>				
Systolic blood pressure	.....	.....	.....	.....
Diastolic blood pressure	.....	.....	.....	.....
Mean arterial blood pressure , calculation	.....	.....	.....	.....
<b>Blood chemistry</b>				
Fasting blood sugar (mg/dL)	.....	.....	.....	.....
Blood Urea Nitrogen (BUN) (mg/dL)	.....	.....	.....	.....
Serum creatinine (Scr) (mg/dL)	.....	.....	.....	.....
Albumin (Alb) (mg/dL)	.....	.....	.....	.....
<b>Electrolyte</b>				
Potassium (K) (mEq/L)	.....	.....	.....	.....
<b>Liver function test</b>				
AST (IU)	.....	.....	.....	.....
ALT (IU)	.....	.....	.....	.....
<b>Urine 24 hours collection</b>				
Total protein (gm)	.....	.....	.....	.....
Creatinine (gm)	.....	.....	.....	.....
Creatinine clearance (ml/min)	.....	.....	.....	.....
Creatinine clearance (ml/min) ,calculation	.....	.....	.....	.....
<b>Complete blood count</b>				
Hematocrit (%)	.....	.....	.....	.....

หมายเหตุ

.....

.....

.....

.....

## ภาคผนวก ค

## แบบบันทึกอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา Losartan และ Enalapril

อาการอันไม่พึงประสงค์	ครั้งที่ 1 .../.../...	ครั้งที่ 2 .../.../..	ครั้งที่ 3 .../.../....
1. ปวดศีรษะ (headache) 2. การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (URI) 3. มึนงง (dizziness) 4. อ่อนเพลีย (fatigue) 5. ท้องเสีย (diarrhea) 6. ปวดหลัง (back pain) 7. การอักเสบของไซนัส (sinusitis) 8. อืดอืดท้อง ท้องอืด (dyspepsia) 9. ปวดกล้ามเนื้อ (myalgia) 10. ไอ (cough) 11. angioedema 12. liver enzyme elevation (baseline SGPT.....,SGOT.....) 13. hyperkalemia (baseline.....mEq/L) 14. creatinine (baseline.....mg/dL) 15. อื่น ๆ..... 16. อื่น ๆ..... 17. อื่น ๆ.....			

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ง

ชื่อ.....H.N.....  
 ยา.....อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ.....

## Naranjo's algorithm

	Yes	No	Do not know	Score
1. Are there previous conclusive reports on this reaction?	+1	0	0	
2. Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?	+2	-1	0	
3. Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?	+1	0	0	
4. Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?	+2	-1	0	
5. Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?	-1	+2	0	
6. Did the reaction reappear when a placebo was given?	-1	+1	0	
7. Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?	+1	0	0	
8. Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?	+1	0	0	
9. Did the patient have a similar reaction to the same or simimlar drugs in any previos exposure?	+1	0	0	
10. Was the adverse event confirmed by any objective evidence?	+1	0	0	



## ภาคผนวก จ

## แบบประเมินความร่วมมือของผู้ป่วยในการรักษา

## ความร่วมมือของผู้ป่วยในการติดตามการรักษาครั้งที่ 1

จำนวนเม็ดยาที่ได้รับ .....เม็ด จำนวนเม็ดยาที่เหลืออยู่.....เม็ด คิดเป็นร้อยละ.....

ท่านรับประทานยา.....เม็ดต่อวัน

ท่านรับประทานเวลา.....นาฬิกา

ท่านเคยลืมรับประทานยาหรือไม่  ไม่เคย  เคยเมื่อลืมรับประทานยาท่านปฏิบัติอย่างไร  รับประทานทันทีที่นึกได้  ข้ามเม็อนั้นไป รับประทานเพิ่มเป็น 2 เม็ดในมื่อถัดไป  อื่นๆ.....

## ความร่วมมือของผู้ป่วยในการติดตามการรักษาครั้งที่ 2

จำนวนเม็ดยาที่ได้รับ .....เม็ด จำนวนเม็ดยาที่เหลืออยู่.....เม็ด คิดเป็นร้อยละ.....

ท่านรับประทานยา.....เม็ดต่อวัน

ท่านรับประทานเวลา.....นาฬิกา

ท่านเคยลืมรับประทานยาหรือไม่  ไม่เคย  เคยเมื่อลืมรับประทานยาท่านปฏิบัติอย่างไร  รับประทานทันทีที่นึกได้  ข้ามเม็อนั้นไป รับประทานเพิ่มเป็น 2 เม็ดในมื่อถัดไป  อื่นๆ.....

## ความร่วมมือของผู้ป่วยในการติดตามการรักษาครั้งที่ 3

จำนวนเม็ดยาที่ได้รับ .....เม็ด จำนวนเม็ดยาที่เหลืออยู่.....เม็ด คิดเป็นร้อยละ.....

ท่านรับประทานยา.....เม็ดต่อวัน

ท่านรับประทานเวลา.....นาฬิกา

ท่านเคยลืมรับประทานยาหรือไม่  ไม่เคย  เคยเมื่อลืมรับประทานยาท่านปฏิบัติอย่างไร  รับประทานทันทีที่นึกได้  ข้ามเม็อนั้นไป รับประทานเพิ่มเป็น 2 เม็ดในมื่อถัดไป  อื่นๆ.....

สรุป ความร่วมมือของผู้ป่วยในการติดตามการรักษาครั้งที่ 1.....

ความร่วมมือของผู้ป่วยในการติดตามการรักษาครั้งที่ 2.....

ความร่วมมือของผู้ป่วยในการติดตามการรักษาครั้งที่ 3.....

## ภาคผนวก ฉ

## วิธีการเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง

No.....

เก็บครั้งที่ .....

ชื่อ .....นามสกุล.....HN.....อายุ.....ปี  
วันที่ต้องเก็บปัสสาวะ..... วันนัดพบแพทย์ .....

การเก็บปัสสาวะ 24 ชั่วโมง คือ ใน 1 วันก่อนพบแพทย์ ท่านจะต้องเก็บปัสสาวะให้ครบจำนวนทั้งหมด เช่น แพทย์นัดพบวันที่ 1 ตุลาคม ในวันที่ 30 กันยายน ท่านจะต้องเก็บปัสสาวะให้ครบจำนวนใน 1 วัน คือ หลังจากตื่นนอนในเช้าวันที่ 30 กันยายน **จะต้องปัสสาวะทิ้งก่อน**พร้อมทั้งบันทึก วันที่/เวลา ที่ท่านปัสสาวะทิ้งลงในแบบฟอร์มด้านล่าง หลังจากนั้นหากท่านต้องการปัสสาวะครั้งใด ให้เก็บปัสสาวะทุกครั้ง จนกระทั่งถึงเช้าวันที่ 1 ตุลาคม ให้ท่าน**เก็บปัสสาวะครั้งสุดท้ายในเวลาเดียวกันกับที่ท่านปัสสาวะทิ้ง**ในเช้าวันที่ 30 กันยายน

หากเก็บไม่ครบหรือลืมเก็บปัสสาวะครั้งใด กรุณากรอกแบบฟอร์มด้านล่าง เพื่อข้อมูลที่ได้จะได้ถูกต้องสมบูรณ์และสามารถประเมินระดับของครีเอตินีนได้

## ขั้นตอนการเก็บปัสสาวะ

1. ปัสสาวะทิ้งเวลา ..... วันที่ ..... เดือน .....ปี พ.ศ.254.....
2. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 1 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
3. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 2 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
4. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 3 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
5. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 4 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
6. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 5 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
7. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 6 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
8. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 7 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
9. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 8 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
10. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 9 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
11. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 10 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
12. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 11 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
13. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 12 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ
14. เก็บปัสสาวะครั้งที่ 16 เวลา .....น.  เก็บครบ  เก็บไม่ครบ  ลืมเก็บ

## ภาคผนวก ข

## ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยแต่ละราย

ผู้ ป่วย	เพศ	อายุ (ปี)	น้ำหนัก (กก.)	ส่วนสูง (ซม.)	ดัชนีมวลกาย (กก./ม. <sup>2</sup> )	การ สูบบุหรี่	ดื่ม แอลกอฮอล์	ระยะ เวลา การ เป็น โรค (ปี)	สาเหตุ การเกิด พยาธิ สภาพไต
1.	ชาย	63	58.9	158	23.59	-	-	3	HT
2.	หญิง	39	85.0	165	31.22	-	-	8	IgAN
3.	ชาย	50	69.6	155	28.72	-	-	11	FSGS
4.	หญิง	43	71.9	165	26.41	-	-	8	ADPKD
5.	หญิง	41	58.0	158	23.23	-	-	12	CGN
6.	ชาย	50	59.0	165	21.67	/	-	1	HT
7.	หญิง	66	73.0	160	28.52	-	-	15	IgMN
8.	หญิง	66	46.4	148	21.18	-	-	10	HT
9.	หญิง	70	54.2	160	21.17	-	-	2	HT
10.	หญิง	57	44.0	160	17.19	-	/	10	ADPKD
11.	ชาย	43	61.6	160	24.06	/	-	8	HT
12.	ชาย	54	95.7	165	35.15	-	/	7	MPGN
13.	ชาย	53	58.3	165	21.41	/	-	15	IgAN
14.	หญิง	43	51.0	160	19.92	-	-	10	CGN
15.	หญิง	36	40.0	150	17.78	-	-	5	SLE
16.	หญิง	33	49.8	135	27.33	-	-	6	SLE
17.	หญิง	42	58.5	159	23.14	-	-	6	FSGS
18.	หญิง	55	46.0	165	16.90	-	-	2	MPGN

ภาคผนวก ข

ข้อมูลผลความดันเลือดของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม

ผู้ป่วย	กลุ่มที่	SBP		DBP		MAP		SBP		DBP		MAP	
		baseline	Enalapril	baseline	Enalapril	baseline	Enalapril	baseline	Losartan	baseline	Losartan	baseline	Losartan
1	1	140	140	90	80	106.67	100.00	150	130	100	90	116.67	103.33
2	1	140	140	90	90	106.67	106.67	150	130	90	90	110.00	103.33
3	1	140	140	90	90	106.67	106.67	150	140	100	90	116.67	106.67
4	1	140	140	90	100	106.67	113.33	140	150	100	90	113.33	110.00
5	1	130	150	80	90	96.67	113.33	150	150	70	70	96.67	96.67
6	1	130	120	90	80	103.33	93.33	160	130	100	70	120.00	90.00
7	1	130	140	80	70	96.67	93.33	140	140	80	70	100.00	93.33
8	1	140	140	80	80	100.00	100.00	150	140	80	80	103.33	100.00
9	1	130	120	80	80	96.67	93.33	130	130	90	70	103.33	90.00
10	2	150	150	100	80	116.67	103.33	130	120	80	80	96.67	93.33
11	2	140	110	90	70	106.67	83.33	140	150	90	90	106.67	110.00
12	2	150	150	90	90	110.00	110.00	140	130	90	80	106.67	96.67
13	2	140	140	90	90	106.67	106.67	140	130	90	90	106.67	103.33
14	2	150	150	100	90	116.67	110.00	140	150	70	100	93.33	116.67
15	2	130	140	90	80	103.30	100.00	130	130	80	80	96.66	96.66
16	2	120	110	80	90	93.33	96.67	120	110	80	80	93.33	90.03
17	2	130	120	90	70	103.30	86.67	130	120	80	70	96.67	86.67
18	2	130	110	70	70	90.00	83.34	130	110	80	70	96.66	83.34

ข้อมูลผลการทำหน้าที่ของไตของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม

ผู้ป่วย	กลุ่มที่	Urinary protein excretion (gm/24hr)				Creatinine clearance (ml/min)				Serum creatinine (mg/dL)			
		baseline	Enalapril	baseline	Losartan	baseline	Enalapril	baseline	Losartan	baseline	Enalapril	baseline	Losartan
1	1	2.05	.98	2.05	1.52	30.62	30.38	34.72	39.68	2.20	2.40	2.00	2.10
2	1	4.57	2.18	6.89	4.93	41.67	31.83	44.19	36.23	2.00	2.40	2.20	2.30
3	1	2.87	3.64	4.58	4.13	14.88	16.20	20.83	17.24	2.80	3.00	3.00	2.90
4	1	1.78	1.49	1.70	1.71	39.93	31.83	34.19	37.04	1.20	1.20	1.30	1.50
5	1	9.71	9.29	10.83	7.84	23.15	26.04	18.70	17.58	2.40	2.40	2.60	3.20
6	1	1.69	1.15	2.15	1.64	26.39	24.84	27.78	34.72	2.50	2.60	2.50	2.80
7	1	3.75	0.81	1.92	0.80	47.74	38.19	34.72	32.68	1.60	1.60	1.60	1.70
8	1	4.73	4.31	5.65	4.74	14.16	18.06	19.44	17.23	2.60	2.50	2.50	2.70
9	1	1.11	0.67	0.85	0.34	14.73	12.46	13.14	12.15	3.30	3.90	3.70	4.00
10	2	1.48	1.43	2.59	1.73	8.53	9.60	17.36	11.28	3.50	3.60	2.80	3.20
11	2	4.46	2.77	5.97	5.24	12.25	8.01	9.90	11.28	5.10	5.20	4.90	4.80
12	2	9.86	6.72	9.47	4.49	101.01	83.33	94.70	104.17	1.10	1.00	1.10	1.00
13	2	0.76	0.18	2.04	0.52	16.84	9.55	18.94	18.77	3.30	4.00	3.30	3.70
14	2	7.93	6.30	5.70	3.55	28.94	20.34	25.66	23.56	2.40	2.80	2.30	2.80
15	2	3.21	0.81	3.85	2.58	31.64	27.78	30.86	36.65	1.80	1.80	1.80	1.80
16	2	0.70	0.47	1.39	0.55	38.58	34.72	33.85	32.41	.90	1.00	.80	.90
17	2	2.56	0.96	1.73	0.98	23.81	26.04	23.81	23.81	2.10	2.40	2.10	2.10
18	2	1.98	0.91	4.43	1.38	11.26	9.76	13.89	10.52	3.70	3.70	3.00	3.30

ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม

ผู้ป่วย	กลุ่มที่	FBS (mg/dL)	Blood urea nitrogen (mg/dL)				Potassium (mEq/L)				Albumin (gm/dL)			
			baseline	Enalapril	baseline	Losartan	baseline	Enalapril	baseline	Losartan	baseline	Enalapril	baseline	Losartan
1	1	93	21	25	20	20	4.30	4.90	4.20	4.00	4.20	4.00	4.00	4.00
2	1	94	17	24	23	33	4.60	5.30	5.00	4.78	3.70	4.30	4.00	3.80
3	1	113	27	27	25	27	4.10	5.00	4.90	5.40	4.60	4.50	4.50	4.30
4	1	121	13	22	17	20	4.20	4.80	4.60	4.70	4.20	4.00	4.00	3.80
5	1	95	29	26	27	32	4.90	5.10	5.00	4.30	3.30	2.80	2.90	2.70
6	1	83	30	33	29	29	4.40	4.60	4.60	4.80	4.00	4.00	4.10	4.00
7	1	102	11	11	16	19	3.60	3.70	3.90	3.50	4.20	3.90	3.60	3.70
8	1	101	29	25	29	39	4.80	4.40	5.20	5.50	3.80	3.70	3.90	3.70
9	1	90	27	47	44	48	5.10	5.10	4.60	4.50	4.30	4.20	4.10	4.00
10	2	57	70	71	34	68	4.80	5.80	4.20	4.90	3.30	3.70	3.60	3.60
11	2	115	83	85	84	86	5.10	6.00	4.40	5.70	3.40	3.50	3.50	3.30
12	2	97	15	20	17	20	4.12	3.50	4.00	4.24	3.80	3.70	3.70	3.90
13	2	96	46	39	33	38	4.03	4.48	3.51	4.00	4.50	4.40	4.30	4.40
14	2	89	17	20	23	22	3.30	3.30	4.00	3.50	2.80	2.70	2.70	3.00
15	2	83	18	27	24	28	4.52	5.10	4.45	4.50	4.00	3.90	3.80	3.80
16	2	90	9	12	8	18	4.25	4.50	4.30	4.24	4.00	4.00	3.70	3.90
17	2	80	35	54	45	39	5.35	6.08	4.60	5.10	3.80	3.70	3.70	3.70
18	2	83	63	83	55	56	4.57	6.98	4.60	4.75	4.00	4.00	3.90	3.80



ข้อมูลผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยก่อนและหลังได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม และยา losartan 50 มิลลิกรัม

ผู้ป่วย	กลุ่มที่	serum glutamic oxaloacetic transaminase (U/L)				serum glutamic pyruvic transaminase(U/L)				Heamatocrit(%)			
		baseline	Enalapril	baseline	Losartan	baseline	Enalapril	baseline	Losartan	baseline	Enalapril	baseline	Losartan
1	1	18.00	17.00	20.00	12.00	80.00	24.00	19.00	13.00	44.90	44.80	44.10	42.10
2	1	13.00	17.00	16.00	15.00	16.00	17.00	20.00	18.00	35.90	37.40	36.00	36.60
3	1	54.00	28.00	50.00	127.00	79.00	18.00	58.00	80.00	43.80	42.70	42.50	42.90
4	1	19.00	18.00	19.00	17.00	20.00	18.00	16.00	19.00	29.00	28.50	29.00	28.00
5	1	27.00	33.00	24.00	36.00	16.00	30.00	21.00	18.00	32.00	31.30	31.10	27.90
6	1	20.00	16.00	18.00	15.00	20.00	14.00	17.00	13.00	43.80	41.40	44.70	44.70
7	1	34.00	31.00	35.00	30.00	38.00	32.00	38.00	26.00	38.40	36.20	36.30	29.20
8	1	22.00	18.00	19.00	17.00	12.00	13.00	13.00	10.00	31.90	28.50	27.30	24.60
9	1	24.00	20.00	18.00	19.00	10.00	10.00	7.00	9.00	25.80	26.90	25.60	23.80
10	2	23.00	23.00	28.00	29.00	19.00	16.00	20.00	21.00	21.20	21.50	24.10	22.50
11	2	35.00	36.00	41.00	32.00	34.00	49.00	28.00	24.00	18.90	20.20	24.10	20.90
12	2	19.00	18.00	18.00	15.00	33.00	11.00	19.00	29.00	38.00	37.70	39.80	38.10
13	2	17.00	11.00	17.00	11.00	9.00	6.00	10.00	7.00	32.90	30.60	37.10	33.80
14	2	36.00	45.00	25.00	24.00	36.00	50.00	16.00	21.00	31.30	31.10	35.60	32.60
15	2	47.00	37.00	40.00	31.00	40.00	28.00	29.00	22.00	27.40	24.80	28.00	27.80
16	2	24.00	22.00	20.00	21.00	21.00	17.00	18.00	20.00	40.80	39.00	41.70	39.20
17	2	23.00	17.00	17.00	21.00	21.00	14.00	12.00	15.00	36.30	35.40	33.70	32.90
18	2	18.00	25.00	29.00	16.00	11.00	15.00	20.00	8.00	24.60	19.60	23.00	20.00

## ภาคผนวก ฅ

อาการไม่พึงประสงค์หลังจากผู้ป่วยได้รับยา enalapril 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง 4 สัปดาห์

ผู้ป่วย	อาการไม่พึงประสงค์	คะแนน ( Naranjo)	ระดับ
5	ปวดศีรษะ	4	เป็นไปได้
7	ไอ	6	น่าจะใช่
8	มีนงง	4	เป็นไปได้
9	ปวดศีรษะ	4	เป็นไปได้
	ท้องเสีย	4	เป็นไปได้
	ไอ	6	น่าจะใช่
11	อึดอัดท้อง	4	เป็นไปได้
14	อาการบวมของเยื่อหู	5	น่าจะใช่
16	ปวดหลัง	4	เป็นไปได้

อาการไม่พึงประสงค์หลังจากผู้ป่วยได้รับยา losartan 50 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งเวลา 4 สัปดาห์

ผู้ป่วย	อาการไม่พึงประสงค์	คะแนน ( Naranjo)	ระดับ
5	ปวดศีรษะ	4	เป็นไปได้
10	มีนงง	4	เป็นไปได้
	ปวดหลัง	4	เป็นไปได้
13	มีนงง	4	เป็นไปได้
	ปวดกล้ามเนื้อ	4	เป็นไปได้
	อึดอัดท้อง	4	เป็นไปได้
16	ปวดศีรษะ	4	เป็นไปได้
17	มีนงง	4	เป็นไปได้

อาการไม่พึงประสงค์หลังจากผู้ป่วยได้รับยาหลอกเป็นเวลา 4 สัปดาห์

ผู้ป่วย	อาการไม่พึงประสงค์	คะแนน ( Naranjo)	ระดับ
2	ปวดศีรษะ	2	เป็นไปได้
4	มีนงง	2	เป็นไปได้
8	ปวดศีรษะ	2	เป็นไปได้
	ปวดหลัง	2	เป็นไปได้

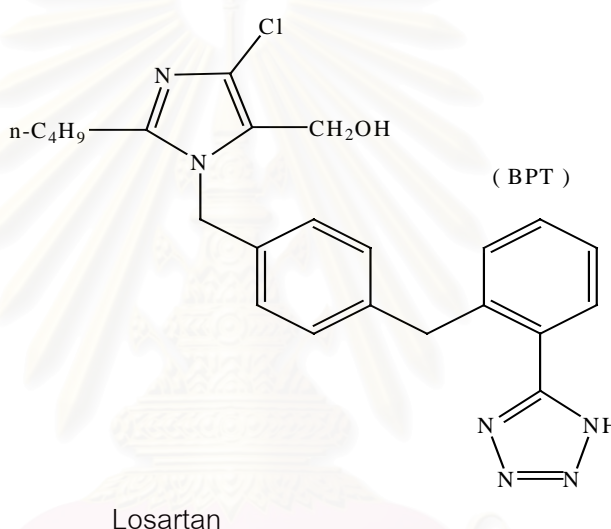
## ภาคผนวก ญ

### Losartan

Losartan เป็นยาในกลุ่ม angiotensin II receptor blockers ตัวแรกที่อยู่ในรูปที่ไม่ใช่สารประกอบเปปไทด์และจัดเป็นยาต้นแบบ (prototype) โดยออกฤทธิ์โดยตรงต่อ AT<sub>1</sub> receptor

**ชื่อการค้า** Cozaar (Merck Sharp & Dohme)

### สูตรโครงสร้าง



**รูปแบบของยา** ยาเม็ดขนาด 50 และ 100 มิลลิกรัม

### ขนาดและวิธีใช้

ในโรคความดันโลหิตสูง เริ่มที่ขนาด 25 มิลลิกรัม แล้วจึงปรับขนาดทุกสัปดาห์จนควบคุมความดันโลหิตได้ตามต้องการ โดยที่ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน ผลของยาสูงสุดจะปรากฏหลังจากรับประทานยาไปแล้ว 3-6 สัปดาห์

ในภาวะการทำงานของหัวใจล้มเหลว เริ่มที่ขนาด 12.5 มิลลิกรัม ปรับขนาดได้จนถึง 50 มิลลิกรัมต่อวัน

**ในผู้ป่วยโรคไต ไม่ต้องปรับขนาด แต่ในผู้ป่วยที่มีค่าการขจัดครีเอตินีนน้อยกว่า 30 ml/min ควรใช้ยาด้วยความระมัดระวัง**

ในผู้ป่วยโรคตับ ให้ลดขนาดยาเริ่มต้นเป็น 25 มิลลิกรัมต่อวันแล้วค่อยปรับขนาดจนสามารถควบคุมความดันเลือดได้ตามเป้าหมายที่ต้องการ ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 100

มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่มีการทำงานตับล้มเหลวระดับยา losartan ในเลือดเพิ่มขึ้นประมาณ 5 เท่า ขณะที่ E3174 เพิ่มขึ้น 1.7 เท่า

ในผู้ป่วยสูงอายุ ไม่ต้องปรับขนาด โดยให้เริ่มที่ 50 มิลลิกรัม ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน

ในผู้ป่วยล้างไต losartan และ E3174 ไม่สามารถผ่านตัวกรองได้จึงไม่ต้องปรับขนาด

### เภสัชจลนศาสตร์

losartan ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร หลังจากนั้นถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับโดยขบวนการ oxidation ได้เป็น active metabolite คือ 5- carboxylic acid ที่ชื่อ E3174 ซึ่งมีฤทธิ์แรงกว่า losartan ในการยับยั้ง AT<sub>1</sub> receptors ถึง 40 เท่า

#### -การดูดซึมและการกระจายตัวของยา

ค่า bioavailability ของยา losartan เมื่อให้โดยวิธีรับประทาน มีค่าประมาณ 33% อาหารทำให้การดูดซึมยาลดลงและพื้นที่ใต้กราฟของระดับยาในเลือดลดลงประมาณ 10 % ระดับยาสูงสุดในเลือดมีค่าประมาณ 200-250 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อให้ยา losartan ในขนาด 50-80 มิลลิกรัมครั้งเดียว โดยเกิดใน 1-1.5 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ในขณะที่ E3174 มีระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 200-250 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และเกิดที่ 3-4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา พื้นที่ใต้กราฟของ E3174 มีค่าสูงกว่า losartan ถึง 4-8 เท่า ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา 24 ชั่วโมง

ยา losartan จับกับโปรตีนในเลือด 98.7 % และมีปริมาตรการกระจายตัว 34 ลิตร ในขณะที่ E3174 จับกับโปรตีน 99.8 % และมีปริมาตรการกระจายตัว 12 ลิตร ข้อมูลในสัตว์ทดลองพบว่า losartan และ E3174 สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

#### -การเมตาบอลิซึมและการกำจัดยาออกจากร่างกาย

ค่าครึ่งชีวิตของยา losartan มีค่าประมาณ 4-9 ชั่วโมง (ชาวญี่ปุ่น 4 ชั่วโมง ชาวตะวันตก 6 ชั่วโมง) ยา losartan ถูกขับออกทางไต 13 % ทางอุจจาระ 65 % และถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะ 43-5% ในขณะที่ E3174 ถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง 6-8 % ค่าการขจัดทางไตของยา losartan 4.3-5.6 L/hr E 3174 1.5 L/hr ยา losartan ถูก metabolite โดยเอนไซม์ cytochrome P 450 2C9 และ 3A4

ตาราง เปรียบเทียบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม angiotensin II receptor blockers

property	candesartan	irbesartan	losartan	E3174	telmisartan	valsartan
T max (hr)	3-5	1-2	1.0	(4.1)	1.0	2
bioavailability	42	60-80	33	n/a	43	23
protein binding (%)	>99	90	>98	>99	>99	96
excreted unchanged in urine (%)	<33	1.1	4.2	n/a	<2	7.34
T <sub>1/2</sub> (hr)	9-13	12-20	2.1	6.4	24	7.05
adjustment required with impair renal function	starting dose 4 mg for severe or dialysis	starting dose 75 mg for hemodialysis patients	none	n/a	none	none; monitor closely
adjustment required with impair hepatic function	starting dose 4 mg for severe	none for mild or moderate	starting dose 25 mg	n/a	starting dose 40 mg	None; monitor closely
adjustment required in elderly	none required	none required	none required	n/a	none required	None; monitor closely
active metabolite	yes	no	yes	n/a	no	no

E3174 = active metabolite of losartan

n/a = not available

## ปฏิกริยาระหว่างยา

ยา losartan ถูก metabolite โดยเอนไซม์ cytochrome P 450 2C9 และ 3A4 จากการศึกษานในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่า

- cimetidine สามารถเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟของยา losartan ได้ประมาณ 20 % แต่ไม่มีผลต่อ E3174 ในขณะที่ไม่มีผลต่อระดับยาสูงสุดของ ทั้ง losartan และ E3174
- fluconazole ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ losartan ไปเป็น E3174 ทำให้พื้นที่ใต้กราฟและ ระดับยาสูงสุดของ losartan เพิ่มขึ้น 66 % และ 30% ตามลำดับ ในขณะที่ทำให้พื้นที่ใต้กราฟ และระดับยาสูงสุดของ E3174 ลดลง 43 % และ 56% ตามลำดับ
- losartan สามารถเพิ่มการดูดกลับของยา lithium ที่ท่อไตส่วนต้น จึงทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด lithium toxicity จากการให้ยา losartan ร่วมกับ lithium
- phenobarbital ทำให้พื้นที่ใต้กราฟของ losartan ลดลง 20 % แต่ไม่มีผลทางคลินิก
- rifampicin ทำให้พื้นที่ใต้กราฟ ของ losartan และ E3174 ลดลง 35 % และ 40% ตามลำดับ และค่าครึ่งชีวิตของยาทั้งสองตัวลดลง 50 %

## ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

1. ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา losartan หรือยาในกลุ่ม ARBs
2. ในผู้ป่วย renal artery stenosis โดยเฉพาะ bilateral renal artery stenosis
3. มีข้อมูลในสัตว์ทดลองที่ทำให้ทารกในครรภ์พิการและตายได้ จึงห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วย ตั้งครรภ์โดยเฉพาะในไตรมาสที่สองและสามของการตั้งครรภ์
4. ข้อมูลการขับยาออกทางน้ำนมยังไม่ทราบแน่ชัด ดังนั้นการใช้ในหญิงให้นมบุตรจึง ควรมีการพิจารณาความเสี่ยงก่อนให้ยา
5. ในผู้ป่วยโรคตับ ควรมีการปรับขนาดยาลดลงโดยเริ่มใช้ในขนาดต่ำกว่าขนาดเริ่มต้น ตามปกติ
6. ระวังการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปริมาณโซเดียมและของเหลวในร่างกายต่ำ เช่นผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะมาก่อน



## ภาคผนวก ฏ

### Enalapril

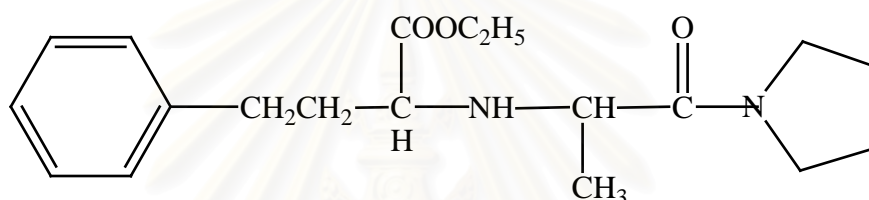
enalapril เป็นยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor ที่อยู่ในรูป prodrug ซึ่งเป็นสารประกอบ monoethyl ester ของ enalaprilat เพื่อเพิ่มการดูดซึมของยา

**ชื่อการค้า** Renitec (Merck Sharp & Dohme)

Enaril (Biolab)

Anapril (Berlin Pharm)

### สูตรโครงสร้าง



Enalapril

**รูปแบบของยา** ยาเม็ดขนาด 5, 10 และ 20 มิลลิกรัม

### ขนาดและวิธีใช้

ในโรคความดันโลหิตสูง ขนาดปกติ 10–40 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเริ่มที่ขนาด 5 มิลลิกรัม แล้วจึงปรับขนาดทุก 1-2 สัปดาห์ จนควบคุมความดันโลหิตได้ตามต้องการ ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 40 มิลลิกรัมต่อวัน โดยสามารถให้ได้วันละ 1-2 ครั้ง

ในภาวะการทำงานของหัวใจล้มเหลว เริ่มที่ขนาด 2.5 มิลลิกรัม วันละ 1-2 ครั้ง ปรับขนาดได้จนถึง 10 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ควรมีการปรับขนาดยาลงโดยการปรับที่ระยะเวลาการให้ยาหรือปรับขนาดก็ได้ โดยที่ผู้ป่วยที่มีค่าการขจัดครีเอตินินน้อยกว่า 30 ml/min ควรให้ยาขนาดเริ่มต้น 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน

ในผู้ป่วยล้างไต enalapril สามารถผ่านตัวกรองได้ ดังนั้นวันที่ผู้ป่วยล้างไตด้วยเครื่องไตเทียมควรให้ยาขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน

## เภสัชจลนศาสตร์

ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร (ประมาณ 60-70%) โดยที่อาหารไม่รบกวนการดูดซึมยา ดังนั้นสามารถให้ยาก่อนหรือหลังอาหารก็ได้

### -การดูดซึมและการกระจายตัวของยา

ค่า bioavailability ของยา enalapril เมื่อให้โดยวิธีรับประทาน มีค่าประมาณ 36- 44% ระดับยาสูงสุดในเลือดมีค่าประมาณ 40-50 ไมโครกรัมต่อลิตร เมื่อให้ยา enalapril ในขนาด 10 มิลลิกรัมครั้งเดียว โดยเกิดใน 1 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และหายไปจากระบบไหลเวียนเลือด 4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ในขณะที่ enalaprilat มีระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 30-40 ไมโครกรัมต่อลิตร และเกิดที่ 3-4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และคงอยู่ในร่างกายประมาณ 72 - 96 ชั่วโมง enalaprilat จับกับโปรตีนในเลือดน้อยกว่า 50 %

### -การเมตาบอลิซึมและการกำจัดยาออกจากร่างกาย

enalaprilat มีการขจัดยาหลายช่วง (polyphasic kinetics) โดยที่ช่วงแรกมีค่าครึ่งชีวิต 5 ชั่วโมง และช่วงปลายมีค่าครึ่งชีวิต 30-35 ชั่วโมง

enalapril ถูก metabolite โดยขบวนการ hydrolysis ที่ตับ ได้เป็น enalaprilat ประมาณ 60 %

enalapril ถูกขับออกทางไต 61 % (enalapril 18% และ enalaprilat 43 %) ทางอุจจาระ 33 % (enalapril 6 % และ enalaprilat 27 %) ค่าการขจัดทางไตของ enalaprilat 8.1-9.5 L/hr ในขณะที่ ค่าการขจัดทางไตของ enalapril 18 L/hr

### ปฏิกิริยาระหว่างยา

การให้ยา enalapril ร่วมกับยาลดความดันตัวอื่นทำให้เสริมฤทธิ์กันได้ จากการศึกษาพบว่าไม่มีปฏิกิริยาระหว่างยาของ enalapril กับยา furosemide, hydrochlorothiazide และ digoxin และนอกจากนี้พบว่าค่า bioavailability ของยา propranolol เพิ่มขึ้นเล็กน้อยเมื่อให้ร่วมกับ enalapril

### ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

1. ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยานี้ หรือในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็น angioneurotic edema จากการใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors
2. ยังไม่มีข้อมูลอย่างพอเพียงถึงการให้ยา enalapril ในหญิงตั้งครรภ์ แต่มีข้อมูลบ่งชี้ว่ายากลุ่ม ACE inhibitors สามารถทำให้ทารกในครรภ์พิการหรือตายได้ จึงไม่ควรใช้ยานี้ในหญิงตั้งครรภ์
3. enalapril และ enalaprilat ถูกขับออกทางน้ำนมได้ได้ในปริมาณเล็กน้อยจึงไม่ควรใช้ยานี้ในหญิงให้นมบุตร
4. การให้ยานี้อาจทำให้ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นได้ โดยเฉพาะเมื่อให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะชนิดเก็บโพแทสเซียม และในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ดังนั้นจึงควรมีการติดตามวัดระดับโพแทสเซียมอย่างใกล้ชิด
5. มีรายงานว่า enalapril กดการสร้างเม็ดเลือดขาวได้จึงควรระมัดระวังและสังเกตอาการของการติดเชื้อเช่น เจ็บคอ มีไข้

## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวสัญญาลักษณ์ ตอประเสริฐ เกิดเมื่อวันที่ 30 สิงหาคม พ.ศ. 2514 ที่จังหวัดชัยนาท สำเร็จปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อปี พ.ศ. 2537 และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต ที่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเมื่อ พ.ศ. 2543 ปัจจุบันรับราชการในตำแหน่งเภสัชกร 6 ฝ่ายเภสัชกรรมชุมชน โรงพยาบาลหันคา จังหวัดชัยนาท



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย