

## 2.5.4 Angiotensin-converting enzyme inhibitors

No.	ชื่อยา	รูปแบบ	เงื่อนไข/เหตุผล
1	Enalapril maleate	TAB 5 mg (compressed)	บัญชี ก เงื่อนไข: (ไม่ระบุ)
2	captopril	TAB 12.5 ,25 mg (compressed)	บัญชี ก เงื่อนไข: ใช้สำหรับ hypertensive urgency <sup>1</sup> หมายเหตุ กรณีที่สถานพยาบาลไม่มียาฉีดหรือไม่สามารถให้ยาฉีดในการรักษา hypertensive emergencies อาจพิจารณาใช้ captopril เป็นทางเลือกในการรักษา
3	Ramipril	TAB 2.5, 5, 10 mg (compressed)	ไม่เลือกไว้ในบัญชี เหตุผล มียา enalapril ซึ่งสามารถใช้ได้อย่างครอบคลุมในหลายๆ ข้อบ่งชี้ และไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนว่ายา ramipril มีประสิทธิภาพในการรักษาที่เหนือกว่า enalapril
4	Lisinopril	TAB 5 ,10, 20 mg (compressed)	ไม่เลือกไว้ในบัญชี เหตุผล เนื่องจากมียา enalapril ซึ่งสามารถใช้ได้อย่างครอบคลุมในหลายๆ ข้อบ่งชี้
5	Perindopril erbumine	TAB 2, 4, 8 mg (compressed)	
6	Quinapril (as HCl)	TAB 5, 10, 20, 40 mg (Film coated)	
7	Trandolapril	TAB	

### 1. ข้อมูลโดยสรุป

ข้อมูลในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) จากหลักฐานเชิงประจักษ์ในฐานข้อมูลต่างประเทศ (Micromedex, BMJ clinical evidence, Cochrane Library, NICE และ NHS evidence) พบว่า ในแต่ละข้อบ่งใช้นั้นไม่สามารถสรุปได้อย่างชัดเจนว่า ยาใดภายในกลุ่ม ACEIs มีประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยเหนือไปกว่ากัน

เมื่อพิจารณาจาก ISafe score แล้วพบว่า enalapril มีค่าสูงสุดในเกือบทุกข้อบ่งชี้ที่พิจารณา (ยกเว้นโรคหัวใจล้มเหลวที่ค่าสูงสุดเป็นของ captopril ดูหัวข้อ 0) คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้พิจารณา

<sup>1</sup> hypertensive urgency หมายถึง ภาวะที่มีความดันเลือดสูงรุนแรง (severe elevated blood pressure) ที่ไม่มีภาวะ target organ damage (TOD) โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะมีความดัน diastolic ตั้งแต่ 120-130 mmHg ผู้ป่วยเหล่านี้ควรใช้ยารับประทานในการรักษา

แล้วเห็นว่าทั้งข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์และค่า ISafE มีความสอดคล้องกัน รวมทั้ง enalapril มีความคุ้มค่าสูงสุด จึง  
คงรายการยาไว้ตามเดิม และไม่เลือกกรายการยาอื่นๆ ไว้ในบัญชี

## 2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

ในการพิจารณาขากลุ่ม ACEIs ได้ใช้ข้อมูลหลัก 2 แบบ ได้แก่

- 1) ข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์จากฐานข้อมูลต่างประเทศ เช่น Micromedex, BMJ clinical evidence, Cochrane Library, NICE และ NHS evidence โดยใช้คำสำคัญ “ace inhibitors” เพื่อเปรียบเทียบยา  
ภายในกลุ่ม (drug class comparison) ในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัย (วันที่สืบค้น 5  
มิถุนายน 2555)
- 2) ข้อมูลจาก ISafE score เพื่อพิจารณาในภาพรวม

## 3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

### 3.1 Micromedex 2012<sup>(1)</sup>

ผลการประเมินในเบื้องต้น พบว่าข้อบ่งใช้ส่วนใหญ่ทั้งในโรคหัวใจและโรคไต ขากลุ่ม ACEIs ถูกจัดประเภท  
ของประสิทธิภาพในระดับ efficacy โดยมีคำแนะนำการใช้ยาในแต่ละข้อบ่งใช้ในระดับ IIa

มีข้อสังเกตว่าในหลายข้อบ่งใช้ perindopril มีระดับการประเมินน้อยกว่ายาอื่น 1 ระดับ

ตารางที่ 2 สรุปผลการประเมินจากฐานข้อมูล Micromedex

Indications	Evaluation	Enalapril	Captopril	Ramipril	Perindopril	Quinapril	Trandolapril	lisinopril
Hypertension	US FDA approval	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
	Efficacy	E	E	E	F	E	E	E
	Recommendation	IIa	IIa	IIa	IIb	IIa	IIa	IIa
	Strength of evidence	B	B	B	B	B	B	A
Heart failure	US FDA approval	Yes	-	No	No	Yes	-	Yes
	Efficacy	E	-	E	F	E	-	E
	Recommendation	IIa	-	IIa	IIb	IIa	-	IIa
	Strength of evidence	B	-	B	B	B	-	B
Myocardial infarction	US FDA approval	Yes	-	No	No	No	-	Yes (Acute)
	Efficacy	F	-	E	F	F	-	E
	Recommendation	IIb	-	IIa	IIb	III	-	IIa
	Strength of evidence	B	-	B	B	B	-	A
Diabetic nephropathy	US FDA approval	No	Yes (Patients with Type I diabetes mellitus and retinopathy)	No	-	No	No	No

Indications	Evaluation	Enalapril	Captopril	Ramipril	Perindopril	Quinapril	Trandolapril	lisinopril
	Efficacy	F	E	F	-	F	F	F
	Recommendation	Ila	Ila	Ila	-	Ilb	Ila	Ila
	Strength of evidence	B	B	B	-	B	B	B
Non-diabetic	US FDA approval	No	-	No	-	No	No	-
	Efficacy	F	-	F	-	F	F	-
	Recommendation	Ilb	-	Ila	-	III	Ila	-
Diabetes mellitus - Hypertension	US FDA approval	-	Yes	-	No	-	-	-
	Efficacy	-	E	-	F	-	-	-
	Recommendation	-	Ila	-	Ilb	-	-	-
	Strength of evidence	-	B	-	B	-	-	-

**หมายเหตุ:** ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, Ila, Ilb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, Ila = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, Ilb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

### 3.2 BMJ Clinical evidence

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “ace inhibitors” พบทั้งหมด 16 ผลลัพธ์ เฉพาะที่เกี่ยวข้องเหลือ 6 ผลลัพธ์ และสืบค้นด้วยตนเองเพิ่มเติมได้อีก 1 ผลลัพธ์ (manual searching) พบว่า ยากลุ่ม ACEIs ถูกประเมินให้อยู่ในกลุ่ม beneficial ในหลายข้อบ่งใช้ แต่ไม่มีบทความใด ที่สรุปถึงความแตกต่างว่ายาใดภายในกลุ่มมีความโดดเด่นในด้านประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยเหนือไปกว่ากัน

ตารางที่ 3 ข้อสรุปจาก BMJ clinical evidence ของยากลุ่ม ACEIs

No.	Indications	BMJ Category	Note	Benefit	Harm	Conclusion of difference within drug class
1	Hypertension (in diabetes) <sup>(2)</sup>	↑↑	-	-	-	unknown
2	Hypertension (primary prevention of CVS) <sup>(3)</sup>	??	Antihypertensive drug versus each other: unclear which antihypertensive drug is more effective	-	-	unknown
3	Heart failure <sup>(4)</sup>	↑↑	ACE inhibitors for treating heart failure	-	-	unknown
4	Myocardial infarction <sup>(5)</sup>	↑↑	Treatments in MI(ST-elevation)	-	-	unknown
5	Secondary prevention of ischaemic cardiac events <sup>(6)</sup>	↑↑	ACEI in people with and without left ventricular dysfunction	-	-	unknown
6	Diabetic nephropathy <sup>(7)</sup>	↑↑	Type 1 diabetes and early nephropathy	-	-	unknown

		↑↑	Type 2 diabetes and early nephropathy	-	-	unknown
7	Renal failure (chronic) <sup>(8)</sup>	↑?	Drug to reduce progression	-	-	unknown

Intervention	Icon	Description
Beneficial	↑↑	For which effectiveness has been demonstrated by clear evidence from systematic reviews, RCTs, or the best alternative source of information, and for which expectation of harms is small compared with the benefits.
Likely to be beneficial	↑?	For which effectiveness is less well established than for those listed under "beneficial".
Trade off between benefits and harms	↑↓	For which clinicians and patients should weigh up the beneficial and harmful effects according to individual circumstances and priorities.
Unknown effectiveness	??	For which there are currently insufficient data or data of inadequate quality.
Unlikely to be beneficial	?↓	For which lack of effectiveness is less well established than for those listed under "likely to be ineffective or harmful".
Likely to be ineffective or harmful	↓↓	For which ineffectiveness or associated harm has been demonstrated by clear evidence.

Note:

### 3.3 Cochrane Library

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ "ace inhibitors" พบทั้งหมด 71 ผลลัพธ์ เฉพาะที่เกี่ยวข้องเหลือ 6 ผลลัพธ์ พบว่า ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่ายาในกลุ่ม ACEIs ตัวใดที่มีประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยเหนือกว่ากัน ส่วนข้อบ่งใช้ hypertension ผู้เขียนบทความระบุไว้ชัดเจนว่ายังไม่มีข้อมูลว่ายาใดในกลุ่มที่มีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือด ได้ดีกว่ายาอื่นๆ ในกลุ่ม

ตารางที่ 4 ข้อสรุปจาก Cochrane Library ของยาในกลุ่ม ACEIs

No.	Authors	Indications	Results of difference	Conclusion of difference
1	Heran, et al., 2008 <sup>(9)</sup>	High blood pressure	The data do not suggest that any one ACE inhibitor is better or worse at lowering BP	No difference
2	Cleland, et al., 2000 <sup>(10)</sup>	heart failure	-	Going on protocol
3	Perez, et al., 2005 <sup>(11)</sup>	heart attack or stroke	-	unknown
4	Strippoli, et al., 2005 <sup>(12)</sup>	kidney disease in patients with diabetes	-	unknown
5	Strippoli, et al., 2006 <sup>(13)</sup>	diabetic kidney disease	-	unknown
6	Sharma, et al., 2011 <sup>(14)</sup>	early chronic kidney disease	-	unknown

### 3.4 NICE guidelines

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ “ace inhibitors” พบทั้งหมด 44 ผลลัพธ์ เฉพาะที่เกี่ยวข้องเหลือ 6 ผลลัพธ์ ๖ (cardiological disease: hypertension, heart failure, post myocardial infarction, stable angina อื่นๆ ได้แก่ type 2 diabetes mellitus และ chronic kidney failure) อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณา เฉพาะเงื่อนไข post myocardial infarction ยังไม่พบว่ามีภาระบ่งชี้ว่ายาใดมีประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยเหนือไปกว่ากัน (ข้อมูลตามเอกสารแนบท้ายวาระ)

### 3.5 NHS evidence

โดยสรุปแล้วยังไม่พบข้อมูลที่ระบุยาในกลุ่ม ACE inhibitors มีความแตกต่างกันในข้อบ่งใช้ post-myocardial infarction<sup>(11, 15, 16)</sup>

- Keywords: ace inhibitors myocardial infarction

Results = 4,424

Restriction

Systematic reviews = 152

Health Technology Assessments = 177

- Keywords: ace inhibitors post myocardial infarction

Results = 1,397

Restriction

Systematic reviews = 31, relevant = 1 (Perez, et al., 2009)

Health Technology Assessments = 60, relevant = 3

ตารางที่ 5 สรุปข้อมูลจาก NHS evidence ของยาในกลุ่ม ACEIs ในข้อบ่งใช้ post-myocardial infarction

No.	Authors	Indications	Results of difference within drug class	Conclusion of difference within drug class
1	Perez, et al., 2009 <sup>(11)</sup>	Acute cardiovascular event	-	unknown
2	Walsh, et al., 1995 <sup>(15)</sup>	Post-infarct	-	unknown
3	McMurray, et al., 1997 <sup>(16)</sup>	Post-myocardial infarction	-	unknown

### 3.6 ผลคะแนน ISafE score ในแต่ละข้อบ่งชี้

ตารางที่ 6 คะแนน ISafE score ในแต่ละข้อบ่งชี้ของยากกลุ่ม ACEIs

ข้อบ่งชี้	CVS			Nephro	
	Hypertension	Heart Failure	Angina Pectoris	diabetic nephropathy	CKD, non- diabetic nephropathy
ISafE 50 percentile	0.63	0.66	0.59	0.58	0.59
Enalapril maleate	<b>0.89</b>	0.71	<b>0.67</b>	<b>0.81</b>	<b>0.74</b>
captopril	0.65	<b>0.86</b>	0.58	0.56	0.50
Ramipril	0.60	0.64	0.57	0.67	0.73
Lisinopril	0.87	0.72	0.25	0.70	0.68
Perindopril erbumine	0.56	0.51	0.25	0.65 (arginine), 0.58(erbumine)	0.59 (arginine), 0.53(erbumine)
Quinapril (as HCl)	0.65	0.67	0.59	0.57	0.67
Cilazapril	0.52	0.52	0.65	0.57	0.59
Imidapril	0.41	0.41	0.22	0.44	0.24
Trandolapril	-	-	-	-	-

**หมายเหตุ:**

CVS = คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคหัวใจและหลอดเลือด

Nephro = คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาโรคไตและทางเดินปัสสาวะ

---

## References:

1. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol. 152 expires 6/2012).
2. Vijan S. Diabetes: treating hypertension. *Clinical Evidence*. 2012;03:608.
3. Cheriyan J, O'Shaughnessy KM, Brown MJ. Primary prevention of CVD: treating hypertension. *Clinical Evidence*. 2010;02:214.
4. McKelvie RS. Heart failure. *Clinical Evidence*. 2011;08:204.
5. Wakai AP. Myocardial infarction (ST-elevation). *Clinical Evidence*. 2011;01:202.
6. Skinner JS, Cooper A. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *Clinical Evidence*. 2011;08:206.
7. Shlipak M. Diabetic nephropathy: preventing progression. *Clinical Evidence*. 2010;07:606.
8. Clase C. Renal failure (chronic). *Clinical Evidence*. 2011;05:2004.
9. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, Issue 4. Art. No.;CD003823. DOI:10.1002/14651858.CD003823.pub2.
10. Cleland JGF, Freemantle N, Eastaugh J, Eccles M, Mason J, Harrison J. Angiotensin converting enzyme inhibitors for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. Art. No.;CD002134. DOI:10.1002/14651858.CD002134.
11. Perez MI, Musini VM, Wright JM. Effect of early treatment with anti-hypertensive drugs on short and long-term mortality in patients with an acute cardiovascular event. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Issue 4. Art. No.;CD006743. DOI:10.1002/14651858.CD006743.pub2.
12. Strippoli GFM, Craig ME, Craig JC, Lv J, Perkovic V. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005, Issue 4. Art. No.(CD004136. DOI):10.1002/14651858.CD004136.pub2.
13. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig ME, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.;CD006257. DOI:10.1002/14651858.CD006257.
14. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. . *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Issue 10. Art. No.;CD007751. DOI:10.1002/14651858.CD007751.pub2.
15. Walsh JT, Gray D, Keating NA, Cowley AJ, Hampton JR. ACE for whom: implications for clinical practice of post-infarct trials. *British Heart J*. 1995;73(5):470-4.
16. McMurray JJ, McGuire A, Davie AP, Hughes D. Cost-effectiveness of different ACE inhibitor treatment scenarios post-myocardial infarction. *Eur Heart J*. 1997;18:1411-5.