

UPDATE ON ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS

Nisamanee Satyapan

Department of Pharmacology, Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok 10400, Thailand.

ABSTRACT

Pharmacologic intervention in the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system through inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) and selective antagonism of angiotensin II receptors has provided substantial clinical benefit in patients with hypertension. Class of agents used for this purpose are ACEIs and AII antagonists respectively. Five AII antagonists are currently available in Thailand for hypertension: candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan and valsartan. They have some structural and pharmacokinetic differences. AII antagonists may offer more complete inhibition of angiotensin II than ACEIs. The mechanism of action is based on selective binding to AT₁ receptors, either as competitive or non-competitive (eg. candesartan) antagonist with a lack of agonist activity at this receptor. As with AII antagonists, cough and angioedema will appear to be less frequent than with ACEIs. The most common adverse effects of AII antagonists involved headache, dizziness and musculoskeletal pain. Such adverse effects are mild, transient and similar to those found in placebo. AII antagonists also have protective effect against some organ damages. As recent studies of AII antagonists and ACEIs combination therapy for heart failure indicated advantages of the combination over therapy with either class. In addition, AII antagonists may exert renal protective effects in diabetic nephropathy. Therefore, AII antagonists offer an alternative to ACEIs in the management of hypertension, patients with heart failure, left ventricular dysfunction after MI, and diabetic nephropathy especially when ACEI therapy is not tolerated. Besides, losartan, unlike others in the class, has uricosuric effect which were shown in some studies that it would be benefit in thiazide-treated patients as well as in cyclosporine-treated heart transplant patients. However the clinical significance must be further investigated. Thus AII antagonists are currently considered as effective antihypertensive agents with a satisfied tolerability profile as well as with protective effect against some organ damages and an apparent lack of clinically important drug interaction. All these profiles combined with their simple once daily dosage regimen, make them a drug class that is likely to find favour among clinicians and patients alike, although this may be tempered somewhat by their relatively high acquisition cost. So far, whether any advantages may be attributed to any one member of the class is still unclear, due to the lack of comparative studies within the class.

Key words : angiotensin II, antagonist, ACEIs, antihypertensive

บทนำ

ความเป็นมาของการพัฒนาากลุ่ม Angiotensin II Antagonists

Renin angiotensin aldosterone (RAA) system เป็นระบบที่สำคัญในการควบคุมการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด และเป็นเป้าหมายของการพัฒนาใหม่ๆ ที่นำมาใช้ในการรักษาโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด การทำงานของระบบ RAA จะเพิ่มขึ้นเมื่อความดันโลหิตลดลงถึงระดับหนึ่ง เนื่องจากร่างกายจะมีการปรับตัวโดยกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกและไต ทำให้เกิดการหลั่ง renin จาก juxtaglomerular cell ซึ่งเซลล์ชนิดนี้อยู่ที่ผนังของ afferent arteriole ที่กลอเมอรูลัส การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกเกิดขึ้นเพื่อตอบสนองต่อภาวะความดันโลหิตต่ำ ความเจ็บปวด และความเครียดที่เกิดขึ้น ส่วน renin ที่หลั่งสู่กระแสเลือดจะเปลี่ยน angiotensinogen เป็น angiotensin I (AI) และถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็น angiotensin II (AII) โดย angiotensin converting enzyme (ACE) หรือ kininase II นอกจากนี้ AI ยังอาจเปลี่ยนเป็น AII ได้โดย proteases เช่น chymase และ cathepsin G (รูปที่ 1) ในกระแสเลือด AII ถูกทำลายได้เร็วด้วย angiotensinases AII ซึ่งเป็นผลของระบบ RAA นี้เป็นสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว และมีผลต่อการควบคุมความดันเลือด angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) จึงเป็นยากลุ่มแรกซึ่งมีฤทธิ์เกี่ยวข้องกับระบบ RAA ที่ถูกพัฒนาเพื่อนำมาใช้

ในการรักษาโรคในทางคลินิกโดยเฉพาะภาวะความดันโลหิตสูงและหัวใจวาย^{1,2}

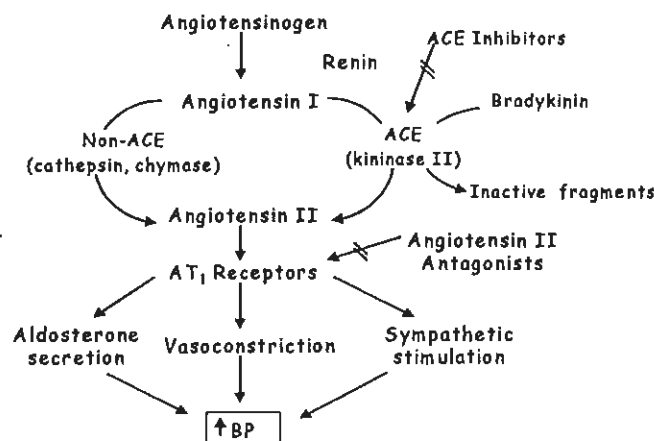
เนื่องจาก ACEI ออกฤทธิ์ยับยั้ง ACE ซึ่งโดยทฤษฎีจะลดการสร้าง A II ซึ่งเป็นสารที่นอกจากจะทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแล้ว ยังสนับสนุนการเกิด ventricular hypertrophy นอกจากนั้น ACEI ยังออกฤทธิ์ยับยั้งการทำลาย bradykinin ซึ่งเชื่อว่าเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับอาการไอแห้งๆ และการเกิด angioedema ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบจากการใช้ ACEI²

ดังนั้นในระยะต่อมาจึงได้มีความพยายามพัฒนาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ RAA นี้โดยไม่เกี่ยวข้องกับ bradykinin ซึ่งควรจะเป็นการกำจัดอาการข้างเคียงของยาได้² โดยพยายามพัฒนาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ angiotensin receptor ซึ่งในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันแล้วว่า receptor สำหรับ AII มีไม่น้อยกว่า 4 subtypes³ และมีอย่างน้อย 2 subtypes ที่เรียกว่า AT₁ และ AT₂ มีผลกับหลอดเลือดและหัวใจ โดยผลการตอบสนองต่อ AII ที่เคยทราบมาก่อนโดยมากเป็นผลจากการกระตุ้น AT₁ (พบมากที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และต่อมอะรีนัล) สำหรับ AT₂ มักพบในภาวะที่ผิดปกติและออกฤทธิ์ตรงกันข้ามกับ AT₁ การออกฤทธิ์ผ่าน AT₂ นั้นอาจจัดว่าเป็น protective mechanism อย่างหนึ่งของร่างกายในสภาวะที่มี AII สูงเกินไป³

การพัฒนาที่ออกฤทธิ์ต้าน AII ที่ระดับ receptor จึงมุ่งเน้นไปที่ยาที่ออกฤทธิ์ต้าน AT₁ receptor ในระยะแรกมีการทดลองใช้สาร peptide ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ AT

receptor แต่ไม่สามารถนำมาใช้ทางคลินิกได้ในระยะยาว เนื่องจากไม่สามารถดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ ต่อมา Furukawa และพวกได้พัฒนาสูตรโครงสร้างและสังเคราะห์สารซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ imidazole ที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นฤทธิ์ของ angiotensin II ที่ทำให้เส้นเลือดหดตัวได้ และได้มีการพัฒนาสูตรโครงสร้างต่อมาเรื่อยๆ จนได้ losartan ซึ่ง

เป็นยาในกลุ่ม non-peptide ที่มีฤทธิ์จำเพาะต่อ AT_1 และมีการนำมาใช้ทางคลินิกเป็นครั้งแรก⁴ และปัจจุบันมียาที่ได้รับการพัฒนาและจัดอยู่ในกลุ่มนี้อีกหลายตัว แต่ละตัวมีความแตกต่างกันในแง่เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และอาจมีฤทธิ์เฉพาะตัวบางอย่างที่แตกต่างไปจากยาอื่นๆ ในกลุ่ม



รูปที่ 1 แสดงการออกฤทธิ์ของ angiotensin II antagonists (ACE = angiotensin-converting enzyme, BP = blood pressure)

Angiotensin II Antagonists

บทความนี้มีจุดมุ่งหมายที่จะรวบรวมและเปรียบเทียบข้อมูลทางเภสัชวิทยาที่สำคัญของ AII antagonists เพื่อให้ความสะดวกแก่แพทย์และเภสัชกรตลอดจนผู้เกี่ยวข้องอื่นๆ ในการพิจารณาความเหมาะสมของยากลุ่มนี้ในสถานการณ์หรือกรณีต่างๆ ได้ ยาที่ออกฤทธิ์เลือกเฉพาะต่อ AT_1 -receptors ที่มีในประเทศไทยขณะนี้ มี 5 ตัว ได้แก่ candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan และ valsartan (ดูรูปที่ 2)⁵

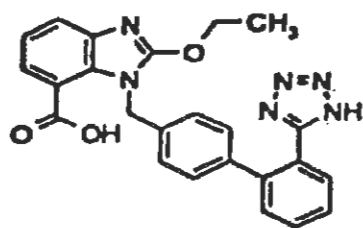
สำหรับ eprosartan นั้นมีใช้ในต่างประเทศ แต่ยังไม่ได้นำเข้ามาในประเทศไทย จึงไม่ขอกล่าวถึงในที่นี้

คุณสมบัติของตัวยาออกฤทธิ์⁵

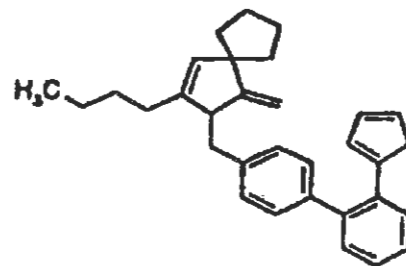
Candesartan ชนิดรับประทานจะอยู่ในรูป candesartan cilexetil ซึ่งเป็น prodrug ต้องถูกเปลี่ยนเป็น candesartan ก่อนจึงมีฤทธิ์จับกับ receptor. Losartan potassium เป็นรูปที่ active อยู่แล้ว และมี first-pass effect ซึ่งจะถูกเอนไซม์ cytochrome P_{450}

เปลี่ยนเป็น active carboxylic acid metabolite อีกที บางครั้งจึงอาจจัดเป็น active prodrug ด้วยสำหรับ irbesartan,

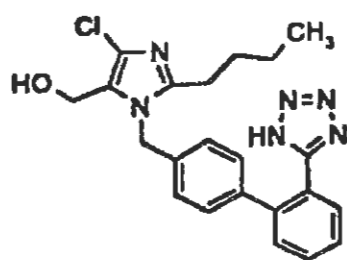
telmisartan และ valsartan เป็นรูปที่ active อยู่แล้ว



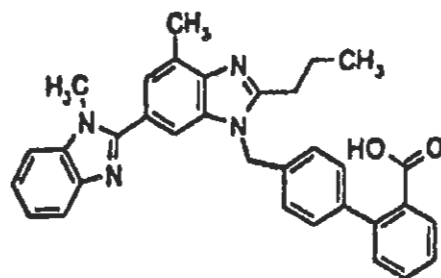
Candesartan



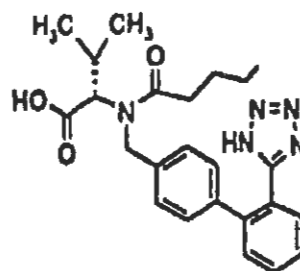
Irbesartan



Losartan



Telmisartan



Valsartan

รูปที่ 2 โครงสร้างของ angiotensin II antagonists

เภสัชจลนศาสตร์ (ตารางที่ 1)

1. การดูดซึม

Candesartan ถูกเปลี่ยนแปลงด้วย กระบวนการ hydrolysis ที่ลำไส้เล็กและที่ตับด้วยเอนไซม์ carboxylesterase Irbesartan มีค่า bioavailability มากที่สุด (60-80%) ส่วน candesartan, losartan (ทั้ง active prodrug และ active metabolite), telmisartan, valsartan มีค่า bioavailability 42% (ในคน) ประมาณ, 33%, 42-50%, 25% (10-35%) ตามลำดับ Telmisartan มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เป็น non-linear pharmacokinetic ส่วนยาตัวอื่นมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เป็น linear pharmacokinetic

อาหารมีผลทำให้การดูดซึมของ telmisartan และ valsartan ลดลง ในขณะที่ไม่มีผลต่อการดูดซึมของยาตัวอื่น

2. การกระจายตัวและการจับกับโปรตีนในพลาสมา

Candesartan กระจายตัวดี พบความเข้มข้นสูงสุดในลำไส้ เลือด กระเพาะอาหาร ตับ ปอด ต่อมใต้สมอง บริเวณที่พบความเข้มข้นต่ำคือสมอง มีค่าปริมาตรการกระจายตัวจำเพาะ (V_d) เป็น 0.13 L/kg จับกับโปรตีนสูงมาก คือประมาณ 99%

Irbesartan มีค่า V_d เป็น 53-93 L จับกับโปรตีนสูงประมาณ 90% (โดยส่วนใหญ่เป็นอัลบูมินและ α_1 -acid glycoprotein) การศึกษาในสัตว์พบว่ายาผ่าน blood-brain-barrier และรบกวนน้อย กับถูกขับออกทางน้ำนม

Losartan ทั้ง active prodrug และ active metabolite มี V_d เป็น 34 L และ 12 L ตามลำดับ จับกับโปรตีนสูง และเหลือส่วนของยาอิสระ 1.3% และ 0.2% ตามลำดับ การศึกษาในหนูพบว่ายาผ่าน blood-brain-barrier น้อย

Telmisartan มีค่า V_d เป็น 500 L แสดงว่ามีการจับกับเนื้อเยื่อมาก และจับกับโปรตีนสูงมากเช่นกัน คือมากกว่า 99.5% (ส่วนใหญ่เป็น α_1 -acid glycoprotein)

Valsartan มีค่า V_d น้อยคือ 17 L แสดงว่ายาไม่ค่อยมีการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ มากนัก และจับกับโปรตีนค่อนข้างสูง คือประมาณ 95% (ส่วนใหญ่เป็นอัลบูมิน)

3. การเปลี่ยนแปลง

Candesartan ถูกเปลี่ยนแปลงให้หมดฤทธิ์ที่ตับผ่าน CYP 2C9 และกระบวนการ glucuronide conjugation

Irbesartan ถูกเปลี่ยนแปลงให้หมดฤทธิ์ที่ตับผ่านกระบวนการ glucuronide conjugation เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งพบประมาณ 6% และผ่านกระบวนการ oxidation ด้วย CYP 2C9 เป็นส่วนน้อย

Losartan ถูกเปลี่ยนแปลงได้ active carboxylic acid metabolite ประมาณ 1-14% และ inactive metabolites อีกหลายชนิด ซึ่งการศึกษา in vitro พบว่า CYP 2C9 และ 3A4 มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงนี้

Telmisartan ถูกเปลี่ยนแปลงได้ inactive acylglucuronide ซึ่งพบประมาณ 11% เมื่อให้ยาครั้งเดียว Cytochrome P₄₅₀ ไม่มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงยา

Valsartan ถูกเปลี่ยนแปลงได้ inactive acylglucuronide ซึ่งพบประมาณ 9% โดยยังไม่ทราบว่าเอนไซม์ตัวใดมีบทบาทในการเปลี่ยนแปลง แต่เชื่อว่าไม่ใช่ Cytochrome P₄₅₀

4. การขับถ่าย

ยาทุกตัวถูกขับออกทางอุจจาระมากกว่าทางปัสสาวะ โดยมีปริมาณแตกต่างกันไปดังนี้

Candesartan : ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายในรูป candesartan ซึ่งเป็น active metabolite ของ prodrug สำหรับ inactive metabolite บางส่วนจะถูกขับทางน้ำดี และบางส่วนถูกดูดซึมกลับโดยกระบวนการ enterohepatic recirculation การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 185 คน พบว่าทั้ง candesartan และ inactive metabolite ถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ เป็น 33% และ 68% ตามลำดับ ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายมากกว่า 90% ภายใน 72 ชั่วโมง หลังรับประทาน

Irbesartan : ทั้ง active form และ inactive metabolite ถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระเป็น 20% และ 80% ตามลำดับ

Losartan : เมื่อให้ยาทางปากพบว่า ยาถูกขับทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง 4% และ active metabolite 6% เมื่อให้ ¹⁴C-labeled losartan ทางปากและหลอดเลือดดำ พบสาร radioactive ในอุจจาระเป็น 60% และ 50% ตามลำดับ

Telmisartan : พบว่ายาถูกขับออกทางอุจจาระในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงมากกว่า 97% และมีส่วนน้อยถูกขับออกทางปัสสาวะ (พบ radioactive telmisartan 0.91% เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำ และ 0.49% เมื่อให้ทางปาก)

Valsartan : พบว่ายาทั้งในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและ inactive metabolite ถูกขับทางปัสสาวะและอุจจาระเป็น 13% และ 83% ตามลำดับ โดยส่วนใหญ่อยู่ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง (ประมาณ 80%)

ตารางที่ 1 สรุปค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ angiotensin II antagonists 5 ตัว

ค่าเภสัชจลนศาสตร์	Candesartan	Irbesartan	Losartan	Telmisartan	Valsartan
Prodrug	Yes Candesartan cilexetil (inactive)	no	Yes Losartan potassium (active) E3174	no	no
Active metabolite	Candesartan	no	(10-40 times more potent)	no	no
Bioavailability (%)	~42	60-80	~33	42-50	10-35
Non-linear pk†	no	no	No	Yes	no
Food interaction	No effect	No effect	No clinical significance	~50 % decrease in AUC (no clinical significance)	6-20% decrease in bioavailability (no clinical significance)
Vd (L/kg or L)	0.13	53-93	34*,12**	500	17
Protein binding (%)	99	90	98.7*,99.8**	99.5	95
Inactive metabolized by	CYP 2C9	Conjugation	CYP 2C9,3A4	Conjugation	Conjugation
Excretion in feces (%)	Conjugation 68	CYP 2C9 80	60	>97	83

† = non-linear pharmacokinetic; * = for active prodrug; ** = for active metabolite (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 5 และ 7)

เภสัชพลศาสตร์

1. ความสามารถในการจับกับ receptor⁵⁻⁷ (ตารางที่ 2)

ยาส่วนใหญ่เป็น competitive antagonist (ยกเว้น candesartan ซึ่งเป็น non-competitive antagonist) โดยไม่มีฤทธิ์ agonist เลย ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ AT₁ receptors ด้วย binding affinity แตกต่างกัน ดังนี้

Candesartan : มี affinity ต่อ AT₁ receptors มากกว่า 10,000 เท่าของ AT₂ receptors จึงแยกตัวออกจาก AT₁ receptor ก่อนข้างเข้าเมื่อเทียบกับ losartan และ irbesartan การที่ candesartan จับกับ AT₁ receptors ได้แน่นกว่ายาอื่น อาจเกี่ยวข้องกับการจับที่ binding site บริเวณ transmembrane segment V ซึ่งทำให้ระดับ AII ที่เพิ่มขึ้นไม่สามารถเอาชนะหรือไล่ที่ยาที่ AT₁ receptor ได้

Irbesartan : มี affinity ต่อ AT₁ receptors เป็น 8,500 เท่าของ AT₂ receptors

Losartan : ทั้ง active prodrug และ active metabolite มี affinity ต่อ AT₁ receptors เป็น 1,000 เท่าของ AT₂ receptors โดย E3174 ซึ่งเป็น active metabolite จับกับ AT₁ receptors แบบ non-competitive และมีความแรงกว่า active prodrug 10-40 เท่า (เมื่อคิดเทียบตามน้ำหนัก) ดังนั้นฤทธิ์ส่วนมากของยาจะสัมพันธ์กับระดับ E3174 ในพลาสมามากกว่า active prodrug

Telmisartan : มี affinity ต่อ AT₁ receptors มากกว่า 3,000 เท่าของ AT₂ receptors

Valsartan : มี affinity ต่อ AT₁ receptors ประมาณ 20,000 เท่าของ AT₂ receptors โดยที่ inactive metabolite มี affinity ต่อ AT₁ receptors เพียง 1 ใน 200 ส่วนของ valsartan

2. ผลต่อระบบ RAA^{5,7}

ยาทุกตัวมีผลทำให้ระดับ renin และ AII เพิ่มขึ้นได้ เนื่องจากการยับยั้งที่ AT₁ receptors เท่ากับเป็นการขจัด negative feedback ต่อการหลั่ง renin ของ AII ซึ่งตามทฤษฎี AII ที่เพิ่มนี้ควรหันไปจับกับ AT₂ receptors แทน โดยที่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าจะส่งผลกระทบต่อทางคลินิกเพียงใด จึงกำลังมีการศึกษาติดตามผลดังกล่าวในระยะยาวอยู่⁸ แต่ AII ที่เพิ่มขึ้นจะไม่ทำให้ผลในการลดความดันเลือดของยาเสียไป ส่วนผลต่อ aldosterone พบว่าทำให้ระดับ aldosterone ลดลง โดยไม่ทำให้ระดับโปตัสเซียมและโซเดียมเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้น valsartan ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ valsartan เปรียบเทียบกับยาหลอก จะมีระดับโปตัสเซียมเพิ่มขึ้น 20% คิดเป็น 4.4% และ 2.9% ตามลำดับ

3. ผลในการป้องกัน end organ damage^{5,7}

3.1 ผลต่อหลอดเลือดและหัวใจ
เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า AII เป็นตัวการสำคัญในการเกิด hypertrophy และ hyperplasia ของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและหัวใจ ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิด atherosclerosis และ left ventricular hypertrophy ยากลุ่มนี้จึงมีบทบาทในการ

ชะลอหรือป้องกันการเกิดพยาธิสภาพดังกล่าวทั้งสองได้ ทั้งการลดขนาดหัวใจจะช่วยให้ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวคั่งมีอาการดีขึ้นได้ ซึ่งมีผลการวิจัยสนับสนุนบทบาทนี้จากหลายแห่ง นอกจากนี้ยาไม่มีผลทำให้ total cholesterol, fasting triglyceride และ fasting blood glucose เปลี่ยนแปลง สำหรับผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจตายและ stroke ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน

3.2 ผลต่อไต

พบว่า candesartan ทำให้เลือดไหลเวียนผ่านไต (RBF) เพิ่มขึ้น ช่วยลด proteinuria และชะลอการเสื่อมของไตในหนู ส่วนยาตัวอื่นในกลุ่มไม่ทำให้อัตราการกรองผ่านกลomerulus (GFR) filtration fraction และ RBF เปลี่ยนแปลง จากการศึกษาทางคลินิก พบว่าการใช้ losartan และ irbesartan ในผู้ป่วยเบาหวาน type II ที่มี diabetic nephropathy ร่วมด้วย ให้ผลดีในการชะลอ

การเสื่อมของไต โดยพบอาการข้างเคียงที่รุนแรงน้อย ได้แก่ การมีระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นที่ทันไต และ hyperkalemia (<2%)^{9,17}

4. ผลต่อกรดยูริกในซีรัม^{8,10-13}

พบว่า losartan ทำให้ระดับกรดยูริกลดลงเล็กน้อย (เฉลี่ย <0.4 มก./ดล. เมื่อใช้ระยะยาว) ส่วนยาตัวอื่นในกลุ่มไม่ทำให้ระดับกรดยูริกเปลี่ยนแปลง

การเพิ่มการขับกรดยูริกทางปัสสาวะของ losartan นับเป็นข้อดีเฉพาะตัวของยา ที่เมื่อใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ (thiazides) หรือ cyclosporine จะช่วยลดผลข้างเคียงของยาทั้ง 2 ลงได้ กลไกการเพิ่มการขับกรดยูริกทางปัสสาวะของ losartan ยังไม่ทราบแน่ชัดนัก แต่การศึกษาเบื้องต้นพบว่า losartan ไม่เพิ่มการเกิด urate stone หรือ dihydrogen urate (ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงปฐมภูมิของ acute urate nephropathy)

ตารางที่ 2 Binding affinity ของ angiotensin II antagonists 5 ตัว

ยา	Affinity ratio of AT ₁ / AT ₂	Binding type
Candesartan	10,000 : 1	Non-competitive antagonist
Irbesartan	8,500 : 1	Competitive antagonist
Losartan	1,000 : 1	Competitive antagonist
Telmisartan	3,000 : 1	Competitive antagonist
Valsartan	20,000 : 1	Competitive antagonist

ผลข้างเคียง^{5,7,8,14-16}

1. ผลข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและเป็นชั่วคราว โดยไม่ขึ้นกับขนาดเพศ อายุ และเชื้อชาติ ทั้งยังมีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับที่พบในผู้ที่ได้รับยาหลอก ซึ่ง

พอสรุปได้ดังนี้

Candesartan : ผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยา (2.4%) คล้ายคลึงกับเมื่อได้รับยาหลอก (2.6%) ผลข้างเคียงที่พบมากกว่า 2% เมื่อเทียบกับยาหลอก ได้แก่ ปวดศีรษะ (10.4% vs 10.3%), ติดเชื้อที่ทาง

เดินหายใจส่วนบน (5.1% vs 3.5%), ปวดหลัง (3.2% vs 0.9%), มึนงง (2.5% vs 2.3%) นอกจากนี้อาจทำให้ระดับ SGPT เพิ่มขึ้นได้มากกว่ายาหลอก (1.3% vs 0.5%)

Irbesartan : ผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยาพบไม่บ่อยนัก และน้อยกว่าเมื่อได้รับยาหลอก ส่วนผลข้างเคียงที่พบบ่อยกว่ายาหลอกมีเช่น ปวดศีรษะ กล้ามเนื้อและกระดูกชอกช้า และหน้าแดง แต่อาการกล้ามเนื้อและกระดูกชอกช้า และหน้าแดง ยังไม่อาจสรุปได้ว่ามีสาเหตุมาจาก irbesartan โดยตรง

Losartan : ผลข้างเคียงที่พบว่ามีสาเหตุจาก losartan อย่างชัดเจน คือ อาการมึนงง (>1%) แต่ไม่ได้เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยหยุดยา ผลข้างเคียงที่พบน้อยมากมีเช่น rash นอกจากนี้อาจพบ hyperkalemia (โปตัสเซียมในซีรัม >5.5 mEq/L) พบได้ 1.5% ซึ่งไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่ในผู้ที่ไตบกพร่อง โรคเบาหวาน หรือผู้ที่ได้รับ potassium sparing diuretics ร่วมด้วย อาจมีโอกาสเกิด hyperkalemia มากขึ้น ส่วนระดับ ALT เพิ่มขึ้นน้อย และกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดยา

Telmisartan : จากการศึกษาการใช้ในคนไข้รวม 3,445 ราย ผลข้างเคียงที่พบบ่อยกว่า 1% ได้แก่ หล่อตลอมอักเสบ นอนไม่หลับ ปวดข้อ กังวล ซึมเศร้า ใจสั่น ตะคริวที่ขา ผื่น โดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดที่แน่ชัด มีรายงานผู้ป่วย 1 ราย ที่มีอาการบวมที่ปลายมือและเท้า ค่าทางห้องปฏิบัติการไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญจากการศึกษาทางคลินิก

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ฮีโมกลินลดลง กรดยูริกสูง ซึ่งทั้งสองภาวะนี้พบบ่อยกว่าการใช้ยาหลอก นอกจากนี้อาจพบระดับครีเอตินินเพิ่ม เอ็นไซม์ที่ตับเพิ่มได้น้อยกว่าหรือพอๆ กับการใช้ยาหลอก

Valsartan : ผลข้างเคียงที่พบบ่อย (> 2.5%) เทียบกับยาหลอก ได้แก่ ปวดศีรษะ (9.8% vs 13.5%), มึนงง (3.6% vs 3.5%), ติดเชื้อไวรัส (3.1% vs 1.9%), ติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน (2.5% vs 2.4%)

อาการข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยา ได้แก่ ปวดศีรษะและมึนงง พบได้ 2.3% ในผู้ที่ได้รับ valsartan และ 2% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก

นอกจากนี้อาจทำให้ค่าฮีโมโกลบินและ ฮีมาโตคริต ลดลงประมาณ 20% แต่พบในอัตราที่น้อยมาก, neutropenia พบได้ 1.9% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย valsartan และ 1.6% ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย ACEI

2. อาการไอ มีการศึกษาทดลองเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม ACEI สรุปผลได้ดังนี้

Candesartan : พบว่าผู้ป่วยทนต่อ candesartan ได้ดีกว่า enalapril เนื่องจากพบอาการไอลดลงมาก

Irbesartan : พบว่าไม่ทำให้อุบัติการณ์ของการไอเพิ่มขึ้น โดยจากการศึกษาแบบ placebo controlled พบอาการไอในผู้ป่วยที่ได้รับ irbesartan และยาหลอกเป็น 2.8% และ 2.7% ตามลำดับ

Losartan : จากการศึกษาแบบ parallelgroup, doubleblind, randomized

controlled trials ซึ่งทำโดยการสุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับ ACEI และมีอาการไอมาก่อน แล้วเมื่อได้รับยาหลอกอาการไอหายไป มาศึกษาด้วย losartan 50 มก., lisinopril 20 มก. และยาหลอก หรือ thiazide 25 มก. พบอาการไอในผู้ป่วยที่ได้รับ losartan คล้ายคลึงกับในผู้ป่วยที่ได้รับ thiazide หรือ ยาหลอก

Telmisartan : อาการไอที่พบจาก placebocontrolled trials 6 การทดลอง มีค่าเช่นเดียวกับในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (1.6%)

Valsartan : เมื่อศึกษาโดยเปรียบเทียบกับ ACEI โดยมีหรือไม่มียาหลอก พบอาการไอในผู้ที่ได้รับ ACEI (7.9%) มากกว่าผู้ที่ได้รับ valsartan (2.6%) หรือยาหลอก (1.5%)

3. Angioedema (หน้า ริมฝีปาก ล้น และหรือ pharynx บวม) พบว่ามีรายงานไว้น้อยมากใน phase IV (post-marketing experience) ของการศึกษาทางคลินิก (<1%) แต่ก็ไม่ควรมองข้าม เพราะยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกิดจาก bradykinin เพียงสาเหตุเดียวหรือจากสาเหตุอื่นด้วย

4. ผลข้างเคียงอื่นที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ได้แก่

-Orthostatic hypotension พบว่ามีรายงานไว้น้อยมาก สำหรับ AII antagonists (valsartan <1%, irbesartan =0.4%) อย่างไรก็ตามต้องระวังในผู้ป่วยที่เสียเกลือและน้ำ เพราะอาจมีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นในการให้ยาครั้งแรก (first-dose hypotension) ได้

-อัตราเต้นของหัวใจ ไม่พบว่ายาทำ

ให้อัตราเต้นของหัวใจเปลี่ยนแปลง นอกจากนี้ในบางครั้ง AII antagonist อาจทำให้ระดับเอนไซม์ของตับในเลือดเพิ่มขึ้นชั่วคราว ซึ่งพบบ่อยมากจาก losartan จึงทำให้ยานี้ถูกถอนจากตลาดไปแล้ว

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้⁸

1. ยาที่ต้องระวังและลดขนาดลง โดยเฉพาะในรายที่การทำงานของไตต้องพึ่งระบบ RAA มาก (เช่น ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวคั่งขั้นรุนแรง) ร่วมกับมีไตทำงานบกพร่อง ซึ่งได้แก่ candesartan, losartan, telmisartan, valsartan ส่วน irbesartan ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดในผู้ที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ยกเว้นผู้ป่วยมีภาวะเสียน้ำร่วมด้วย นอกจากนั้น losartan, telmisartan, valsartan ยังอาจทำให้ระดับครีเอตินินในซีรัม หรือ BUN สูงขึ้นได้ ในผู้ที่ เป็น unilateral หรือ bilateral renal artery stenosis ซึ่งคล้ายกับ ACEI แต่จากการศึกษาการใช้ valsartan ในระยะสั้นๆ (4 วัน) ในผู้ป่วย 12 รายที่เป็น unilateral หรือ bilateral renal artery stenosis ไม่พบว่า มีระดับครีเอตินินในซีรัม หรือ BUN เพิ่มขึ้น

2. ไม่ควรใช้ยาในผู้ที่ตั้งครรภ์ และต้องรีบบอกให้แพทย์ทราบถึงการตั้งครรภ์ ก่อนการใช้ยา เพราะในสัตว์ทดลองพบว่ายา มีผลต่อตัวอ่อนในครรภ์ระยะไตรมาสแรก เช่นเดียวกับยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ RAA อื่นๆ

3. การให้โปตัสเซียมเสริมไม่ควรกระทำ ยกเว้นถ้าได้รับคำยืนยันจากแพทย์ผู้สั่งยา และเมื่อให้ร่วมกับ potassium sparing

diuretic ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง เพราะอาจทำให้เกิด hyperkalemia ในรายที่ไตไม่ดี หรือมีโรคหัวใจล้ม

4. การใช้ยาในเด็กยังไม่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีความปลอดภัยเพียงพอ

5. ไม่ควรใช้ยาในผู้กำลังให้นมบุตร

6. ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ที่ต้องใช้สมาธิในการขับรถ หรือทำงานกับเครื่องจักร

การได้รับยาเกินขนาด⁵

ข้อมูลของการได้รับยาเกินขนาดในคนมีค่อนข้างน้อย แต่อาการที่อาจจะพบมี เช่น ความดันเลือดต่ำ, tachycardia, bradycardia (จากการกระตุ้นประสาทเวกัส) ถ้าเกิดภาวะความดันเลือดต่ำ ต้องให้การรักษาตามอาการ ยาไม่ถูกกำจัดออกจากร่างกายด้วยวิธี hemodialysis

ปฏิกิริยากับยาอื่น⁵

1. ยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์

1.1 ยาที่ยับยั้ง CYP2C9 เช่น sulphenazole, nifedipine อาจมีผลลดการเปลี่ยนแปลงของ irbesartan, losartan

1.2 ยาที่ยับยั้ง CYP3A4 เช่น ketoconazole, troleandomycin, gestodene อาจมีผลยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ losartan ให้เป็น active metabolite โดยส่วนใหญ่เป็น การศึกษา in vitro และมีการศึกษาทางคลินิกพบว่า rifampicin ซึ่งเป็น enzyme inducer และ ketoconazole ซึ่งเป็น enzyme inhibitor มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง losartan และ active metabolite อย่างมีนัยสำคัญ⁸

1.3 ยาที่ยับยั้ง CYP2C19 อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ telmisartan

2. Digoxin

Telmisartan อาจทำให้ระดับ digoxin เพิ่มขึ้นได้ จากการศึกษาพบว่าเมื่อให้ telmisartan ร่วมกับ digoxin จะทำให้ความเข้มข้นของ digoxin ในพลาสมาที่ระดับสูงสุดและต่ำสุดเพิ่มขึ้น โดยเฉลี่ย 49% และ 20% ตามลำดับ ซึ่งเชื่อว่าเป็นเพราะยาทำให้ bioavailability ของ digoxin เพิ่มขึ้น⁸ ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการวัดระดับ digoxin เมื่อได้รับ telmisartan ร่วมด้วย ส่วนยาตัวอื่นยังไม่พบว่ามีผลต่อระดับ digoxin ในพลาสมา

3. NSAIDs

อาจรบกวนฤทธิ์ของ AII antagonists โดยทำให้การขับโซเดียมที่ไตและฤทธิ์ลดความดันเลือดลดลง เช่นเดียวกับที่มีผลต่อ ACEI และยาขับปัสสาวะ¹⁴

จนถึงขณะนี้ยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับปฏิกิริยาระหว่าง AII antagonists กับยาอื่นที่ใช้ในผู้ป่วยความดันเลือดสูง¹⁴

ผลของอายุ เพศ และเชื้อชาติต่อประสิทธิภาพของยา⁵

1. อายุ

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่มนี้ในคนที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี แต่ในผู้สูงอายุ พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของ candesartan, irbesartan, losartan มีความแตกต่างจากในคนหนุ่มสาว แต่ไม่ทำให้ต้องปรับขนาดยา ยกเว้น valsartan ซึ่งจะมีค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้น 35% ในผู้สูงอายุ

2. เพศ

ระดับยาในพลาสมาของเพศหญิงจะสูงกว่าเพศชาย ยกเว้น candesartan และ valsartan ซึ่งระดับยาในทั้ง 2 เพศไม่แตกต่างกัน

3. เชื้อชาติ

irbesartan พบว่าคนที่มีสุขภาพแข็งแรงจะมีค่า AUC มากกว่าคนผิวดำ คิดเป็น 25%

Losartan ไม่พบความแตกต่างของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในชาวผิวดำและชาวผิวขาว

Telmisartan, valsartan ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบในเรื่องนี้

แต่โดยรวมแล้ว อายุ เพศ และเชื้อชาติ ไม่เปลี่ยนแปลงฤทธิ์ลดความดันเลือดของยา ยกเว้น irbesartan, losartan ซึ่งมีฤทธิ์ลดความดันเลือดลดลงเล็กน้อยในคนผิวดำ (ซึ่งเป็นเชื้อชาติที่มีระดับ renin ต่ำ)

ขนาดและวิธีการใช้

ในการรักษาความดันเลือดสูง แนะนำให้รับประทานยวันละครั้ง ในช่วงขนาดที่แตกต่างกัน ดังนี้

1. Candesartan (Blopess[®]) ใช้ขนาด 8-16 มก./วัน
2. Irbesartan (Aprovel[®]) ใช้ขนาด 150-300 มก./วัน
3. Losartan (Cozaar[®]) ใช้ขนาด 50 มก./วัน
4. Telmisartan (Micardis[®]) ใช้ขนาด 20-80 มก./วัน

5. Valsartan (Diovan[®]) ใช้ขนาด 80 มก./วัน

ถ้าเพิ่มยาจนถึงขนาดสูงสุดตามที่แนะนำแล้วความดันเลือดยังลดลงไม่เป็นที่พอใจ ให้ใช้ร่วมกับ thiazides แต่กรณีที่ได้รับผู้ป่วยเคยได้รับ thiazides มาก่อนจะต้องลดขนาด AII antagonist ลงเมื่อจะเปลี่ยนจาก thiazides มาเป็น AII antagonist หรือใช้ร่วมกับ AII antagonist นอกจากนี้ยังให้ร่วมกับยาลดความดันเลือดกลุ่มอื่นๆ ได้เช่นกัน

สรุป

AII antagonists มีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือดได้พอๆ กับยาลดความดันเลือดชนิดอื่นที่มีใช้อยู่ โดยอาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น ยาขับปัสสาวะ, beta-blockers, ยาด้านแคลเซียม ผู้ป่วยและอาสาสมัครที่ทดลองใช้ยากลุ่มนี้สามารถทนต่อยาได้ดี ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลายอย่างพบได้พอๆ กับการใช้ยาหลอก ได้แก่ ปวดศีรษะ มึนงง ปวดกล้ามเนื้อ เป็นต้น ส่วนอาการไอและ angioedema เกิดได้น้อยกว่าจาก ACEI

การใช้ยาเพียงวันละครั้งอาจทำให้ AII antagonists เป็นที่พอใจของผู้ป่วยและแพทย์ แต่ยังมีข้อจำกัดในด้านราคา ซึ่งยังแพงกว่ายาลดความดันเลือดตัวอื่นอยู่⁸

ยาที่มีประโยชน์ในการรักษาโรคความดันเลือดสูงที่มีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคไต เพราะยาช่วยผลการทำหน้าที่ของไตคล้าย ACEI, โรคเบาหวาน เช่น candesartan, valsartan ช่วยทำให้เนื้อเยื่อมีความไวต่อ

อินซูลิน, โรคหลอดเลือดแข็งตัว, โรคหัวใจล้มเหลวคั่ง นอกจากนี้ยาบางตัวเช่น losartan ยังเพิ่มการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ จึงช่วยลดผลข้างเคียงของยาขับปัสสาวะ (thiazides) หรือ cyclosporine ดังได้กล่าวแล้ว เป็นต้น

ยากลุ่มนี้ยังอาจใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคหัวใจล้ม โรคการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติจากกล้ามเนื้อหัวใจตาย และ diabetic nephropathy ในกรณีที่ผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของ ACEI ไม่ได้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ AII antagonist ร่วมกับ ACEI ในการรักษาโรค

หัวใจล้ม ซึ่งพบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ยาแต่ละตัวตามลำพัง⁷

ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น inactive metabolite โดย isozyme ของ cytochrome P₄₅₀ เช่น candesartan, ibesartan, losartan อาจต้องระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว

การศึกษาพิษของยาต่อตัวอ่อนในครรภ์ของสัตว์ทดลอง บ่งชี้ถึงอันตรายที่รุนแรงต่อการพัฒนาของตัวอ่อน จึงไม่ควรใช้ในหญิงที่ตั้งครรภ์โดยเฉพาะในไตรมาสแรก

เอกสารอ้างอิง

1. Jackson EK, Garrison JC. Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 733-58.
2. Steinberg JS. Angiotensin II receptor antagonists: mechanisms and therapeutic utility. Hosp Pharm 1998; 33:53-65.
3. Kramer EA, Harding JW, Wright JW, Angiotensin II-IV - induced changes in cerebral blood flow. Roles of AT₁, AT₂ and AT₄ receptor subtypes. Regul Pept 1997; 68:131-8.
4. Kinugawa K, Kohmoto O, Serizawa T, et al. CV- 11974: A nonpeptide angiotensin II type I receptor antagonist. Cardiovasc Drug Rev 1997;15:59-74.
5. Physicians' Desk Reference 2001, 55th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., 2001:
6. Dzielak DJ. Comparative pharmacology of the angiotensin II receptor antagonists. Exp Opin Invest Drugs 1998; 7:741-51.
7. Rogers JE, Patterson JH : AII- receptor blockers: clinical relevance and therapeutic role. Am J Health-Syst Pharm 2001; 58(8) : 671-83.
8. AII receptor antagonists : well tolerated and effective antihypertensive. In: Drug & Their Perspect 2001; 17(7) : 9-12.
9. Jones SC. Diabetes, the heart, and the kidney. The 61st Scientific Session of the American Diabetes Association Day. 3- June 24, 2001.
10. Soffer BA, Wright JT Jr, Pratt JH, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. Hypertension 1995; 26:112-7.
11. Minghelli G, Seydoux C, Goy JJ, et al. Uricosuric effect of the angiotensin II receptor antagonist, losartan. in heart transplant recipients. Transplantation. 1998; 66:268-71.
12. Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. Lancet 1998; 352:670-1.
13. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. Am J Kidney Dis 1999; 33:225-34.
14. Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II

- receptor antagonists. *Drug Safety* 1999; 21 (1): 23-33.
15. Lacourcie're Y, Brunner HR, Irwing R, et al. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994; 12: 1387-93.
16. Benz J, Oshrain C, Henry D, et al. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 101-7.
17. Toto R, Shultz P, Raji L, et al. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. *Hypertension* 1998; 31: 684-91.