# Candesartan cilexetil: An $AT_1$ receptor antagonist

Oranee Tangphao

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand*

Renin angiotensin aldosterone (RAA) system เป็นระบบที่สำคัญในการควบคุมการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด และเป็นเป้าหมายของการพัฒนายาที่นำมาใช้ในการรักษาโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด angiotensin II ซึ่งเป็นผลของระบบ RAA นี้เป็นสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวและมีผลต่อการควบคุมความดันเลือด angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) เป็นกลุ่มยาที่ถูกพัฒนานำมาใช้ในการรักษาโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะความดันโลหิตสูงและหัวใจวาย[1-2]

ACEI ออกฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin converting enzyme ซึ่งโดยทฤษฎีจะลดการสร้าง angiotensin II ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด เพิ่มการหดตัวของหัวใจ สนับสนุนการเกิด ventricular hypertrophy นอกจากนั้น ACEI ยังออกฤทธิ์ยับยั้งการทำลาย bradykinin ซึ่งเชื่อว่าเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับอาการไอแห้งๆ และการเกิด angioedema ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบจากการใช้ ACEI[3]

ในระยะต่อมาจึงได้มีความพยายามพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ RAA นี้โดยไม่เกี่ยวข้องกับ bradykinin ซึ่งก็น่าจะเป็นการกำจัดอาการข้างเคียงของยา[2] โดยพยายามพัฒนายาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ angiotensin receptor ซึ่งในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันแล้วว่า receptor สำหรับ angiotensin II มีอย่างน้อย 2 subtypes เรียกว่า $AT_1$ และ $AT_2$ ผลการตอบสนองต่อ angiotensin II ที่เคยทราบมาก่อนโดยมากเป็นผลจากการกระตุ้น $AT_1$ สำหรับ $AT_2$ มักพบในภาวะที่ผิดปรกติและออกฤทธิ์ตรงกันข้ามกับ $AT_1$ การออกฤทธิ์ผ่าน $AT_2$ นั้นอาจจัดว่าเป็น protective mechanism อย่างหนึ่งของร่างกายในสภาวะที่มี angiotensin II สูงเกินไป

การพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต้าน angiotensin II ที่ระดับ receptor จึงมุ่งเน้นไปที่ยาที่ออกฤทธิ์ต้าน $AT_1$ receptor ในระยะแรกมีการทดลองใช้สาร peptide ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ AT receptor แต่ไม่สามารถนำมาใช้ทางคลินิกได้ในระยะยาว เนื่องจากไม่สามารถดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ ต่อมา Furakawa และพวกได้พัฒนาสูตรโครงสร้างและสังเคราะห์สารซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ imidazole ที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นฤทธิ์ของ angiotensin II ที่ทำให้เส้นเลือดหดตัวได้ และได้มีการพัฒนาสูตรโครงสร้างต่อมาเรื่อยๆจนได้ losartan ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม non-peptide ที่มีฤทธิ์จำเพาะต่อ $AT_1$ และมีการนำมาใช้ทางคลินิก[4] ในปัจจุบันมียาที่ได้รับการพัฒนาและจัดอยู่ในกลุ่มนี้อีกหลายตัว แต่ละตัวมีความแตกต่างกันในแง่เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และอาจมี

ฤทธิ์เฉพาะตัวบางอย่างที่แตกต่างไปจากตัวอื่นๆในกลุ่ม

**คุณสมบัติและสูตรโครงสร้างทางเคมี**

candesartan cilexetil เป็นยาในกลุ่ม non-peptide angiotensin II receptor antagonist ที่ใช้ในรูปกินออกฤทธิ์ยาวและมีประสิทธิภาพดี สูตรทางเคมีของยานี้คือ (+)-1-(cyclo-hexyloxy-carbonyloxy) ethyl 2-ethoxy-1-[{2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl}-methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate หรือ candesartan cilexetil ยาอยู่ในรูป prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น active metabolite คือ candesartan ซึ่งออกฤทธิ์แย่งจับกับ angiotensin II receptor ได้ทันที Active metabolite มีสูตรเคมีเป็น 2-ethoxy-1-[{2′-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl}-methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid

**เภสัชจลนศาสตร์**

โดยทั่วไป candesartan cilexetil ในขนาดรักษาคือ 2 ถึง 16 mg จะมี linear pharmacokinetics ทั้งในคนปรกติและในผู้สูงอายุ

*การดูดซึม*

ยานี้เมื่อเข้าสู่ร่างกายโดยการรับประทาน จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยขบวนการ hydrolysis ที่ลำไส้เล็กและที่ตับโดยอาศัยเอนไซม์ carboxylesterase ได้เป็น candesartan ซึ่งเป็น active metabolite ก่อนเข้าสู่ systemic circulation ยานี้มีค่า oral bioavailability ประมาณ 15-30% ในสัตว์ทดลอง สำหรับในคน bioavailability มีค่าประมาณ 42% และการดูดซึมไม่ถูกรบกวนโดยอาหาร[4]

*การกระจายตัวของยาในร่างกาย*

หลังจากดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย peak plasma concentration จะเกิดขึ้นเมื่อประมาณ 3 ถึง 5 ชั่วโมงหลังรับประทาน ความเข้มข้นของยาในเลือดแปรผันโดยตรงกับขนาดของยาที่ได้รับ หลังจากเข้าสู่กระแสเลือด ยากระจายตัวได้ดี พบความเข้มข้นของยาสูงในลำไส้ เลือด กระเพาะอาหาร ตับ ไต ปอด และต่อมใต้สมอง บริเวณที่พบความเข้มข้นต่ำคือสมอง Volume of distribution (Vd) ของยามีค่าประมาณ 0.13 L/kg ยาสามารถจับกับโปรตีนได้สูง (มากกว่า 99 %)เช่นเดียวกับยาตัวอื่นๆในกลุ่มนี้ มียาปริมาณน้อยมากที่เข้าไปในเม็ดเลือดแดง

*การเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกาย*

ไม่พบยาในรูป candesartan cilexetil ในปัสสาวะหรือน้ำดี มียาปริมาณน้อยที่ไม่ถูกดูดซึมและขับออกมาพร้อมกับอุจจาระ ยาส่วนใหญ่ที่เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงก่อนที่จะถูกขับออกจากร่างกาย candesartan cilexetil จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยขบวนการ hydrolysis เป็นส่วนใหญ่ได้สารที่เป็น active metabolite คือ candesartan ซึ่งส่วนมากจะถูกขับออกในรูปเดิม มียาปริมาณไม่มากที่ถูก metabolized โดยผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP 2C9) ที่ตับและ glucuronidation ได้เป็น inactive metabolite แล้วจึงถูกขับออกจากร่าง

กาย อย่างไรก็ดี candesartan ไม่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450[5]

*การขับถ่าย*

ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายในรูป candesartan บางส่วนจะถูก metabolized โดย glucuronidation แล้วขับออกทางน้ำดี และบางส่วนถูกดูดซึมกลับโดยขบวนการ enterohepatic recirculation จากการศึกษาในผู้ป่วยความดันเลือดสูงจำนวน 185 คน พบว่าเมื่อได้รับ candesartan cilexetil ในขนาด 2 ถึง 16 mg ต่อวันเป็นเวลา 28 วัน ยานี้จะมีค่า clearance ประมาณ 14.07 L/hr โดยมี terminal elimination half life ($T_{1/2}$) ประมาณ 9-13 วัน ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ หลังจากได้รับยา 33% ของยาจะถูกขับออกในปัสสาวะ 68% ถูกขับออกทางอุจจาระในรูป candesartan หรือ glucuronide ซึ่งเป็น inactive metabolite มากกว่า 90 % ของยาที่ได้รับถูกกำจัดออกจากร่างกายภายใน 72 ชั่วโมงหลังรับประทาน

เมื่อใช้ยาอย่างต่อเนื่องไม่พบว่ามีการสะสมของยาและไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่าต่าง ๆทางเภสัชจลนศาสตร์ อย่างไรก็ดี พบว่าค่า $C_{max}$, AUC และ terminal $T_{1/2}$ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจะเพิ่มขึ้นมากกว่า 40 % แต่ไม่พบว่าค่าดังกล่าวมีการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคตับ สำหรับในผู้สูงอายุ พบว่าในผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป จะมีค่า $C_{max}$ เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับคนอายุน้อยกว่า 40 ปี ทั้งในกรณีที่ให้ยาเพียงครั้งเดียวและที่ให้ติดต่อกันหลายครั้ง

**เภสัชพลศาสตร์**

หลังจาก candesartan cilexetil ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น candesartan ระหว่างที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย candesartan สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ angiotensin II ต่อเส้นเลือดได้ โดยออกฤทธิ์จำเพาะต่อ receptor subtype 1 ($AT_1$) และแยกตัวออกจาก receptor ค่อนข้างช้าเมื่อเทียบกับ losartan และ irbesartan เมื่อ candesartan จับกับ receptor นี้แล้วจะไม่มี intrinsic activity จึงออกฤทธิ์เป็น receptor antagonist candesartan จับกับ receptor ของ $AT_1$ ได้แน่นกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกันทั้งใน *in vitro* และ *in vivo* ทั้งนี้อาจเกี่ยวข้องกับการจับกับ binding site ที่ transmembrane segment V candesartan ไม่มีผลกับ $AT_2$ เลย ซึ่งก็น่าจะเป็นข้อดี เพราะการกระตุ้น $AT_2$ มักให้ผลที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกาย แม้ว่า $AT_2$ จะพบเฉพาะในภาวะที่ผิดปกติเท่านั้น แต่ก็อาจมีความสำคัญในแง่ที่ร่างกายพยายามต้านฤทธิ์ของ angiotensin ที่มีต่อ $AT_1$ จากการศึกษาใน *in vitro* ในหลาย models พบว่ายานี้มีค่า $IC_{50}$ ประมาณ $10^{-10}$ M และมีการยับยั้งเป็นแบบ noncompetitive ซึ่งต่างจากยาอื่นในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonist[5] ความแตกต่างในด้านกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งนี้ทำให้ candesartan แตกต่างไปจากยาตัวอื่น ๆ ซึ่งควรได้รับความสนใจติดตามผลการศึกษาทางคลินิกต่อไป ผลการศึกษาฤทธิ์ของ candesartan ยังพบว่ายานี้ไม่ได้มีฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับ bradykinin

การศึกษาใน *in vivo* พบว่าเมื่อให้ candesartan ในขนาดมากกว่า 0.001 mg/kg ยาสามารถยับยั้งฤทธิ์ของ angiotensin II ที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้ โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดในหนูปกติ (ถ้าให้ในขนาดไม่เกิน 1 mg/kg) candesartan มีความแรงมากกว่า metabolite ของ losartan ถึง 13 เท่า และมีฤทธิ์อยู่ได้นานหลายชั่วโมง ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดที่ได้รับ ขณะที่ candesartan cilexetil เองมีความแรงมากกว่า losartan ถึง 50 เท่า[5]

สำหรับในหนูที่มีความดันเลือดสูง (spontaneous hypertensive rat) candesartan ในขนาดที่ให้ทางหลอดเลือดดำตั้งแต่ 0.001 mg/kg ขึ้นไป สามารถลดความดันเลือดได้นานกว่า 8 ชั่วโมง โดยไม่มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ และ candesartan มีความแรงมากกว่า metabolite ของ losartan ถึง 10 เท่า นอกจากนี้ถ้าให้รับประทานยาติดต่อกันยังสามารถลดความดันเลือดได้อย่างต่อเนื่องโดยไม่มี rebound เกิดขึ้นเมื่อหยุดยา ฤทธิ์ลดความดันเลือดนี้สัมพันธ์กับฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดจาก angiotensin II อย่างชัดเจน

การศึกษาทางเภสัชวิทยาโดยทั่วไป ไม่พบว่า candesartan มีผลต่อระบบประสาทหรือระบบทางเดินอาหาร สำหรับระบบ RAA system แล้วพบว่า candesartan ทำให้ระดับ renin และ angiotensin II สูงขึ้นได้

นอกจาก angiotensin II จะมีฤทธิ์เป็น vasoconstrictor แล้ว ยังเป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญที่ทำให้เกิด hypertrophy หรือ hyperplasia ของ vascular smooth muscle ซึ่งเกี่ยวข้องกับขบวนการการเกิด atherosclerosis ดังนั้นการยับยั้งฤทธิ์ของ angiotensin II จึงอาจมีบทบาทในการชะลอการเกิด atherosclerosis ได้ด้วย metabolite ของ candesartan สามารถยับยั้งการเพิ่มของระดับแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดที่เกิดหลังถูกกระตุ้นโดย angiotensin II และลดการเกิด vascular smooth muscle hypertrophy ในหนูที่มีความดันเลือดสูง นอกจากนั้นการให้ oral candesartan ยังช่วยลดภาวะ proteinuria และชะลอการเสื่อมของไตในหนูที่มีความดันเลือดสูงและหนูที่ถูกตัดไตออกบางส่วนด้วย

## พิษวิทยา

ในหนูและสุนัข พบว่ายา candesartan cilexetil มีความปลอดภัยสูง มีค่า median lethal single oral dose สูงกว่า 2,000 mg/kg สำหรับ candesartan เองก็มีความปลอดภัยสูง โดยมีค่า lethal single intravenous dose ประมาณ 1,120-1,550 mg/kg ซึ่งเป็นขนาดที่สูงมากเมื่อเทียบกับขนาดยาที่ใช้ในการรักษาในคน คือ 8 mg ต่อวัน

## ผลการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาใน phase 1 ทั้งที่ให้แบบ single dose และ repeated dose ในอาสาสมัครเพศชายจำนวน 36 คนที่มีความดันเลือดในเกณฑ์ปกติ พบว่ามีปริมาณ candesartan ในเลือดประมาณ 10% ของปริมาณ candesartan ทั้งหมดที่ได้รับเข้าไป และจะถูกขับออกทางปัสสาวะใน 24 ชั่วโมงแรก ค่าต่างๆ ทาง

เภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่ถูกรบกวนโดยอาหาร นอกจากนั้นยังพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ renin, angiontensin I และ angiotensin II ในเลือดหลังให้ยาแม้เพียงครั้งเดียว ในการศึกษาฤทธิ์ของ candesartan cilexetil ระยะเฉียบพลันต่อการไหลเวียนเลือดทั้งใน systemic และของไต พบว่าหลังให้ candesartan cilexetil ขนาด 16 mg ในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดสูง จะทำให้ความดันเลือดลดลงเนื่องจากการขยายตัวของหลอดเลือด และทำให้เลือดไหลเวียนไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้นเนื่องจากแรงต้านทานในหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลง

ในการวิจัยเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมเพื่อนำมาใช้ทางคลินิก พบว่าการให้ candesartan cilexetil ในขนาด 8 ถึง 32 mg ต่อวัน โดยให้เพียงวันละครั้งเดียว สามารถลดความดันเลือดได้ดีในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีความดันเลือดสูงไม่มากจนถึงสูงปานกลาง โดยไม่เกี่ยวข้องกับอายุของผู้ป่วย แต่ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ[7]

ฤทธิ์ลดความดันเลือดของยานี้แปรผันตามขนาดของยาที่ได้รับ (dose dependent) โดยอัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง[8] โดยทั่วไป candesartan cilexetil ในขนาดรับประทาน 8 mg ต่อวัน ได้ผลในการลดความดันเลือดเท่ากับการใช้ enalapril 10 mg, losartan potassium 50 mg, hydrochlorothiazide 25 mg และ amlodipine 5 mg ผลการวิจัยเปรียบเทียบโครงการหนึ่งสนับสนุนว่าการใช้ candesartan cilexetil ในขนาด 16 mg ต่อวัน ให้ผลในการลดความดันเลือดดีกว่าการใช้ losartan ในขนาด 50 mg ต่อวัน นอกจากนั้นการใช้ candesartan cilexetil ร่วมกับ hydrochlorothiazide หรือ amlodipine ยังให้ผลเสริมกันในการลดความดันเลือดด้วย

จากการศึกษาพบว่า การให้รับประทาน candesartan ในขนาด 1-8 mg เพียงครั้งเดียว สามารถทำให้ renin activity และระดับ angiotensin II ในพลาสมาเพิ่มขึ้นได้ทั้งในอาสาสมัครและในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดสูง การให้ยาทั้งแบบที่ให้ครั้งเดียวและให้ต่อเนื่องมีผลลดความดันเลือดโดยสามารถยับยั้งฤทธิ์ของ angiotensin II ได้ประมาณครึ่งหนึ่งหลังจากที่ให้ยาในขนาด 8 mg ไปประมาณ 24 ชั่วโมง ในการศึกษาที่ใช้ยาในขนาด 8 ถึง 16 mg ต่อวัน พบว่า trough-to-peak ratio ของการลดความดันเลือดใกล้เคียงกับ 1 ซึ่งเป็นข้อดีของยาเพราะแสดงว่าสามารถควบคุมความดันเลือดได้สม่ำเสมอ การศึกษาผลของยาหลังการใช้ยาระยะหนึ่งในหลายรายงาน พบว่า candesartan สามารถลดความดันเลือดได้ดีแม้จะได้รับยาอยู่เป็นประจำ การศึกษาฤทธิ์ของยาในระยะยาวนี้มีการศึกษาที่ใช้ยานานถึง 12 เดือนด้วย

ในการศึกษาโดยการทำ meta-analysis ของผลการวิจัยชนิดที่มีกลุ่มควบคุมจำนวน 6 รายงาน มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 1,482 คน พบว่ามีผู้ตอบสนองต่อผลการรักษาประมาณ 35-55% โดยขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ (2-16 mg ต่อวัน) กลุ่มที่จัดว่าตอบสนองต่อการรักษาคือกลุ่มที่สามารถควบคุมความดัน diastolic ได้ไม่เกิน 90 mmHg หรือลดลงอย่างน้อย 10 mmHg หลังได้รับยา candesartan cilexetil อย่างไรก็ดีในการวัดความดันเลือดโดยวิธี ambulatory พบว่าการ

ให้ candesartan ในขนาด 8 ถึง 16 mg ต่อวัน มีผลการตอบสนองสูงถึง 80 % แม้ว่าจะได้ปรับค่าความดันเลือดที่เปลี่ยนแปลงตามเวลาในแต่ละวันโดยใช้ค่าความดันเลือดของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การใช้ candesartan cilexetil ในขนาด 8 ถึง 16 mg ต่อวันนี้ พบว่าความดันเลือดจะลดลงภายในเวลา 2 สัปดาห์หลังเริ่มให้ยา

การศึกษาในขั้นต้นนี้ สนับสนุนผลของ candesartan cilexetil ในการป้องกัน end organ damage ที่เกิดจากความดันเลือดสูง จากข้อมูลในสัตว์ทดลอง พบว่าการให้ candesartan cilexetil สามารถรักษาและป้องกันการเกิด left ventricular hypertrophy ได้ ในคน การศึกษาในระยะแรกก็สนับสนุนผลนี้เช่นกัน อย่างไรก็ตี การยืนยันข้อมูลในแง่นี้คงต้องรอผลการศึกษาในระยะยาว โดยดูจากอัตราการป่วยหรือการตายที่เปลี่ยนแปลงไปในกลุ่มที่ได้รับยา นอกจากนั้นยังมีข้อมูลที่สนับสนุนผลของ candesartan ในการรักษาสภาพการทำงานของไตในผู้ป่วยความตันเลือดสูง และมีข้อมูลในสัตว์ทดลองที่แสดงให้เห็นว่ายานี้น่าจะมี cardioprotective effect ในผู้ป่วยหลังเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายด้วย

สำหรับผลของ candesartan cilexetil ต่อการเกิด stroke นั้นยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด แม้ว่าในการศึกษาหนึ่งจะพบว่า candesartan อาจช่วยรักษาปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองได้ในกรณีที่ความดันเลือดลดต่ำลง และในสัตว์ทดลองพบว่าการให้ candesartan cilexetil ในหนูที่มีความดันเลือดสูงจะช่วยลดอัตราการเกิด stroke ได้ก็ตาม

candesartan cilexetil ช่วยให้การตอบสนองต่อ insulin ดีขึ้น โดยไม่รบกวน glucose homeostasis หรือระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยความดันเลือดสูงที่มีเบาหวานชนิดไม่พึ่ง insulin ร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า candesartan ช่วยลดปริมาณ albumin ที่ขับออกทางปัสสาวะในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นี้ด้วย candesartan ออกฤทธิ์ลดความดันเลือดได้ดีทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วยและกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ

## อาการข้างเคียง

จากการศึกษาอาการข้างเคียงของ candesartan ในผู้ป่วยหลายพันคนในงานวิจัยที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ candesartan cilexetil ในขนาด 8-16 mg ต่อวัน ทนต่อยาได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด คือ ปวดศีรษะ อาการข้างเคียงที่พบได้บ้าง ได้แก่ ผื่น อ่อนเพลีย และผลการตรวจทางชีวเคมีในห้องปฏิบัติการอาจผิดปรกติเล็กน้อยแต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก อาการข้างเคียงเหล่านี้ไม่เกี่ยวข้องกับขนาดยาที่ได้รับ และมักไม่รุนแรง ผู้ป่วยมักทนต่อยา candesartan cilexetil ได้ดีกว่า enalapril ทั้งนี้เนื่องจากพบอาการข้างเคียงจากการไอลดลงมาก อัตราการไอในกลุ่มที่ได้รับ candesartan ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ ACEI อย่างชัดเจน ในผู้ป่วยที่เกิดอาการไอหลังได้รับ enalapril เมื่อได้รับ candesartan cilexetil ก็ไม่พบอาการไอแตกต่างไปจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนั้นยังไม่พบการเกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำหรือกรดยูริคในเลือดสูงขึ้นเหมือนที่พบจากการใช้ hydro-

chlorothiazide โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ

อาการข้างเคียงของยาในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดสูงระดับ mild ถึง moderate ไม่แตกต่างจากการใช้ losartan แม้ในผู้สูงอายุก็ทนต่อยานี้ได้ดี และไม่พบว่าทำให้เกิด orthostatic hypotension เพิ่มขึ้น

**ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาหรืออาหาร**

พบว่าการดูดซึมของ candesartan ไม่ถูกรบกวนโดยอาหาร และไม่พบปฏิกิริยาสัมพันธ์กับอาหาร สำหรับปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่นก็ไม่มีรายงานที่พบว่ามีปฏิกิริยาสัมพันธ์ที่มีความสำคัญทางคลินิกอย่างชัดเจน เนื่องจาก candesartan ไม่ยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 จึงไม่น่าจะมีปฏิกิริยาสัมพันธ์ที่รบกวน metabolism ของยาอื่น

**ข้อควรระวังในการใช้**

ในผู้ป่วยสูงอายุ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของยา แต่ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตหรือตับบกพร่องอย่างมาก ควรระวังการใช้ยาโดยเริ่มยาในขนาดต่ำก่อน

ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์

**ขนาด และวิธีการใช้**

candesartan ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย มีบริษัท Takeda เป็นผู้ผลิตและนำเข้า ในรูปแบบยาเม็ดขนาด 8 และ 16 mg มีชื่อการค้าว่า Blopress สำหรับชื่อการค้าในประเทศอื่น ๆที่ขึ้นทะเบียนแล้วได้แก่ Amias ในอังกฤษ, Kensen ในประเทศฝรั่งเศส และ Atacand ในประเทศสหรัฐอเมริกา

candesartan มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยความดันเลือดสูง โดยให้เพียงวันละครั้ง อาจใช้เป็นยาตัวเดียวในการรักษาความดันเลือดสูงหรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่น ในระยะเริ่มรักษาแนะนำให้ใช้ candesartan cilexetil ในขนาด 8 ถึง 16 mg ต่อวันโดยให้รับประทานยาวันละครั้ง สำหรับในสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ปรับขนาดยาอยู่ในช่วง 8 ถึง 32 mg ต่อวัน โดยดูจากการตอบสนองต่อยาเป็นหลัก ในการศึกษาการใช้ยาในขนาด 32 mg ต่อวัน ไม่พบว่ามีอาการข้างเคียงที่แตกต่างไปจากการให้ยาหลอก

**สรุป**

candesartan cilexetil เป็นยาใหม่ที่เพิ่งได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ยานี้เป็น angiotensin receptor antagonist ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ angiotensin II receptor subtype 1 ($AT_1$) แบบ non competitive ซึ่งเป็นข้อเด่นที่แตกต่างจากยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน โดยหลักการทั่วไปยานี้น่าจะมี dose response curve ต่างไปจากยาอื่นที่ออกฤทธิ์แบบ competitive ต่อ receptor เดียวกัน นอกจากนั้นยานี้ยังจับกับ receptor ค่อนข้างแน่นและหลุดออกจาก receptor อย่างช้า ๆ ซึ่งก็น่าจะเป็นผลดีต่อการรักษาคือทำให้ฤทธิ์ของยาอยู่ได้นานครอบคลุมถึง 24 ชั่วโมงเมื่อให้ยาเพียงวันละครั้ง candesartan cilexetil เป็นยาที่อยู่ในรูป prodrug ที่จะถูก metabolized ขณะที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย เป็นยาที่น่านำมาใช้ลดความดันเลือดได้ดีในผู้ป่วยทั่วไปรวมทั้งผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่มีเบาหวานร่วมด้วย ยานี้ใช้

ได้สะดวกเพราะกินเพียงวันละครั้ง และมีอาการข้างเคียงต่ำ สำหรับผลทางคลินิกในระยะยาวเป็นเรื่องที่น่าติดตามต่อไป

## เอกสารอ้างอิง


1. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil: A review of its use in essential hypertension. *Drug* 1998; 56:847-69.
2. McInnes G. Angiotensin II antagonists in hypertension. In: McInnes G, editor. Pocket Reference to Angiotensin II Antagonists. Science Press, London, UK, 1998: 29-33.
3. McInnes G. Future prospects of angiotensin II antagonists. In: McInnes G, editor. Pocket Reference to Angiotensin II Antagonists. Science Press, London, UK, 1998: 34-38.
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. Nishikawa K, Naka T, Chatani F, et al. Candesartan cilexetil: A review of its preclinical pharmacology. *J Hum Hypertens* 1997; 11(suppl2): S9-17.
6. Abrhamsson T, Brandt-Eliasson U, Morsing P, et al. Candesartan causes a long-lasting antagonism of the angiotensin II receptor mediated contractile effects in isolated vascular preparations: A comparison with losartan and its active metabolite (EXP 3174). *Am J Hypertens* 1998; 11: 36.
7. Weber MA. Comparison of type 1 angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 1997; 15(suppl6): S31-36
8. Elmfeldt D, George M, Hubner R, et al. Candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, provides dose dependent antihypertensive effect. *J Hum Hypertens* 1997; 11(Suppl2): S49-53.