

7-1-1998

## Clinical use of recombinant human granulocyte colony - stimulating factors. (rhG-CSF) in cancer patients of Chulalongkorn Hospital

N. Voravud

N. Charuruk

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

---

### Recommended Citation

Voravud, N. and Charuruk, N. (1998) "Clinical use of recombinant human granulocyte colony - stimulating factors. (rhG-CSF) in cancer patients of Chulalongkorn Hospital," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 42: Iss. 7, Article 6.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjjournal/vol42/iss7/6>

This Modern Medicine is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact [ChulaDC@car.chula.ac.th](mailto:ChulaDC@car.chula.ac.th).

## การใช้ angiotensin II receptor antagonists ในทางคลินิก

ชนันดา ตระการวณิช\*  
สมชาย เอี่ยมอ่อง\*\*

Trakarnvanich T, Eiam-Ong S. Clinical use of angiotensin II receptor antagonist. Chula Med J 1998 Jul; 42(7):565-85

*Angiotensin II (All) exerts its biological actions by coupling with angiotensin II receptor (AT receptor), leading to signal transduction and a cascade of intracellular events. AT receptor could be generally divided into 2 groups AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptors. Most biological effects of All are mediated via AT<sub>1</sub> receptors. The roles of AT<sub>2</sub> receptors are still unestablished but may be the regulator of cellular development in embryo stage or may be the controller of AT<sub>1</sub> receptor. At present, AT<sub>1</sub> receptor antagonists have been developed in order to counteract the actions of All. Theoretically, AT<sub>1</sub> receptor antagonists have both advantages and disadvantages when compared to ACE-inhibitors (Angiotensin converting enzyme - inhibitors). There are accumulating reports regarding the effectiveness of AT<sub>1</sub> receptor antagonist in various clinical disorders.*

**Key words :** *Angiotensin II, Angiotensin II receptors, Angiotensin converting enzyme-inhibitors.*

Reprint request : Trakarnvanich T, Nephrology Unit, Department of Medicine, Vajira Hospital.  
Bangkok 10400, Thailand

Received for publication. April 3, 1998.

\* หน่วยโรคไต สาขาอายุรกรรม วชิรพยาบาล

\*\* สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นับตั้งแต่มีการนำเอา angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-inhibitors) มาใช้ในการรักษาภาวะต่างๆ เช่น ความดันโลหิตสูง และโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด ก็ได้มีผู้พยายามคิดค้นยาอื่นที่สามารถยับยั้งระบบ renin-angiotensin (RAS)<sup>(1,2)</sup> ทั้งนี้เนื่องจาก ACE-inhibitors มีผลข้างเคียงบางประการ เช่น ไอ angioedema เชื่อว่า bradykinin เป็นต้นเหตุของการไอ รวมทั้งการยับยั้ง AII (Angiotensin II) อาจทำให้จำนวน angiotensin receptor มีการปรับปริมาณเพิ่มขึ้น ทำให้มีความไวต่อ AII เพิ่มขึ้น ดังนั้นการยับยั้ง RAS ที่ระดับอื่น เช่น ที่ angiotensin receptor อาจสามารถลดผลข้างเคียงเหล่านี้ได้

AII จะออกฤทธิ์โดยการจับกับตัวรับ (receptor) จำเพาะของมันคือ angiotensin II receptor (AT receptor) ซึ่งเป็น polypeptide ประกอบด้วยกรดอะมิโน 360 ตัว แบ่ง AT receptor ออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ๆ คือ AT<sub>1</sub> receptor และ AT<sub>2</sub> receptor<sup>(3)</sup> ซึ่งมีคุณสมบัติแตกต่างกัน (ตารางที่ 1) AT<sub>1</sub> และ AT<sub>2</sub> receptor ถูกควบคุมโดยยีนบนโครโมโซมคู่ที่ 3 และโครโมโซม X ตามลำดับ<sup>(4)</sup> AT<sub>1</sub> receptor ในหนูยังถูกแบ่งออกได้เป็นอีก 2 ชนิดคือ AT<sub>1A</sub> และ AT<sub>1B</sub> AT<sub>1</sub>

receptor จะถูกยับยั้งโดยสารชื่อ DuP 753 หรือ losartan ซึ่งเป็น competitive antagonist ส่วน AT<sub>2</sub> receptor ถูกยับยั้งโดย PD 123177 และ CGP 421124 แม้ AT<sub>1</sub> และ AT<sub>2</sub> จะจับกับ AII ด้วยค่าความง่ายต่อการจับ (affinity) ที่ใกล้เคียงกัน แต่มีการเรียงตัวของกรดอะมิโนต่างกันโดยมีความเหมือนกันเพียงร้อยละ 30 เปอร์เซ็นต์เท่านั้น<sup>(5)</sup> และการทำหน้าที่ก็แตกต่างกันด้วย ผลส่วนใหญ่ของ AII ต่อร่างกาย เกิดโดยการออกฤทธิ์ผ่าน AT<sub>1</sub> receptor ได้แก่ vascular contraction, กระตุ้น  $\beta$  adrenergic system, pressor effect, tachycardia การหลั่ง aldosterone, การกระตุ้นการกระหายน้ำและความดันโลหิตสูงในภาวะ renal artery stenosis<sup>(6)</sup>

ยังไม่ทราบบทบาทที่แน่ชัดของ AT<sub>2</sub> receptor มีผู้กล่าวว่า AT<sub>2</sub> receptor อาจมีบทบาทควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ในระยะเอ็มบริโอ<sup>(7)</sup> โดยมีฤทธิ์ antiproliferation การกระตุ้น AT<sub>2</sub> receptor จะช่วยต่อต้านผล AT<sub>1</sub> receptor ในการกระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัว นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า การกระตุ้น AT<sub>2</sub> receptor นำไปสู่การกระตุ้นการหลั่ง nitric oxide

ตารางที่ 1. แสดงคุณสมบัติของ AT<sub>1</sub> และ AT<sub>2</sub> receptors

	AT <sub>1</sub>	AT <sub>2</sub>
Potency order	AII > AIII	AII = AIII
Selective antagonists	Losartan	PD 123177 PD 123319 CGP 42112A
Effector pathways	↑ PLC ↑ PLD ↓ Adenylate cyclase	↓ Guanylate cyclase
Sensitivity to dithiothreitol (sulfhydryl reducing agents)	↓ Binding	↑ Binding
Effect of GppNHp	↓ Affinity ↑ Hill coefficient to ~ 1	No $\Delta$

คำย่อ: PLC, phospholipase C; PLD, phospholipase D.

1. การกระจายตัวของ AT receptor ในเนื้อเยื่อชนิดต่าง ๆ

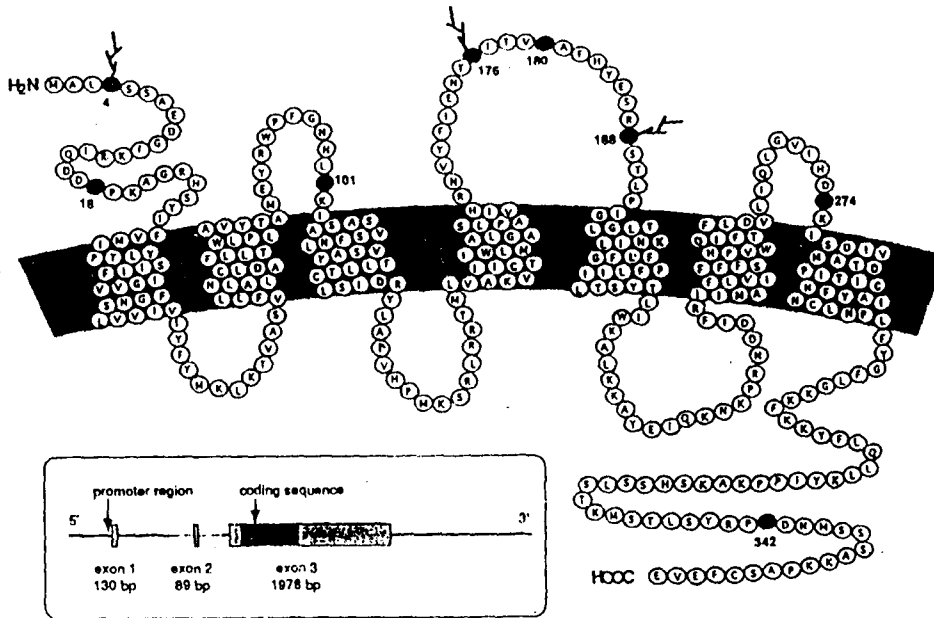
AT receptor ประกอบด้วยกรดอะมิโน 360 ตัว และน้ำหนักโมเลกุลเฉลี่ย 41 กิโลดาลตัน ลักษณะโมเลกุลจะประกอบด้วย transmembrane domain 7 ส่วน (รูปที่ 1) จำพวกเดียวกับ G protein-coupled receptors<sup>(8)</sup>

การที่มีการกระจายตัวของตัวรับทั้ง 2 ชนิดนี้ในอวัยวะต่างๆกัน บ่งถึงการทำงานและขั้นตอนการพัฒนาของเซลล์ที่ต่างอวัยวะกันและในสัตว์แต่ละสายพันธุ์ แม้ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงความสำคัญของการแยกชนิดของ receptor แต่ก็มีผู้ค้นพบชนิดย่อย (subtypes) ของ AT<sub>1</sub> และ AT<sub>2</sub> receptors เพิ่มขึ้นเรื่อยๆ

พบ AT<sub>2</sub> receptor ในตัวอ่อนของหนู<sup>(9)</sup> การที่พบ AT<sub>2</sub> receptor ในตัวอ่อนของทั้งสัตว์และคนจึงนำไปสู่สมมุติฐานว่า AT<sub>2</sub> น่าจะมีบทบาทเกี่ยวกับการเจริญเติบโตของเซลล์และ AT<sub>2</sub> receptor อาจเป็นสารตั้งต้น (precursor) ของ AT<sub>1</sub> receptor ได้

ต่อมาหมวกไตเป็นอวัยวะแรกที่มีการตรวจพบว่ามี AT<sub>1</sub> receptor ทั้ง 2 ชนิด

พบ AT receptor ในไตที่บริเวณ afferent และ efferent arterioles, glomerular mesangial cells และ proximal tubular cells จากการศึกษาโดยวิธี in situ hybridization พบ AT<sub>1</sub> receptors ที่ glomeruli, vasa recta, outer medulla และ



รูปที่ 1. AT<sub>1A</sub> receptor protein ของหนู ประกอบด้วยกรดอะมิโน 359 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 41 กิโลดาลตันในกรณีที่มีการ glycosylation ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนที่ 4, 176 และ 188 จะทำให้น้ำหนักโมเลกุลเพิ่มเป็น 65 กิโลดาลตัน

การกระจายตัวของ AT<sub>1</sub> receptor ค่อนข้างจำเพาะในหนูพบ AT<sub>1A</sub> receptor mRNA ได้ที่ vascular smooth muscle ตับ ไต aorta มดลูก ต่อมหมวกไต รังไข่ ม้าม ปอด hypothalamus พบ AT<sub>1B</sub> receptor ที่ต่อม pituitary ต่อมหมวกไต ไต มดลูก และตับ แต่ไม่พบที่หัวใจ สมอง และม้าม

tubules ของคนและหนู ในไตหนูส่วนใหญ่จะตรวจพบ AT<sub>1A</sub> receptor ในคนพบ AT<sub>2</sub> receptors ได้ที่ preglomerular vessels และกระจายทั่วไปทั้ง cortex และ medulla

2. ปัจจัยที่ควบคุม AT receptor

เมื่อ AT receptor antagonist จับกับ AT receptor

จะทำให้ไม่มีผลต่อการตอบสนองของเซลล์ ทำให้ฤทธิ์ของ receptor antagonists จะยังคงอยู่ได้นานแม้จะให้ยาต่อเนื่อง แต่ถ้า receptor agonist จับกับตัวรับจะกระตุ้น ขบวนการ internalization การให้ agonist นานๆจะได้ผลลดลง เพราะมีภาวะ tachyphylaxis เกิดขึ้น<sup>(10)</sup>

สารอื่นๆที่อาจมีผลต่อ AT<sub>1</sub> receptor ได้แก่ forskolin และ cholera toxin จะลดระดับ AT<sub>1</sub> receptor mRNA, การตัดโคตออกทั้งสองข้างจะลดระดับ AT<sub>1</sub> mRNA ในตับและเพิ่มระดับ AT<sub>1B</sub> mRNA ที่ต่อมหมวกไต การขาด โซเดียมจะเพิ่มจำนวน AT receptor ที่ zona glomerulosa และลดจำนวน AT receptor ที่ vascular smooth muscle cells<sup>(11)</sup> ในขณะที่การขาด โปตัสเซียมลดจำนวน AT receptor ลงที่ บริเวณดังกล่าว<sup>(12)</sup> unesterified fatty acids ลดการจับของ AII กับตัวรับ ดังนั้นร่างกายจะตอบสนองต่อ AII ลดลงในภาวะ ป่วยหนัก<sup>(13)</sup>

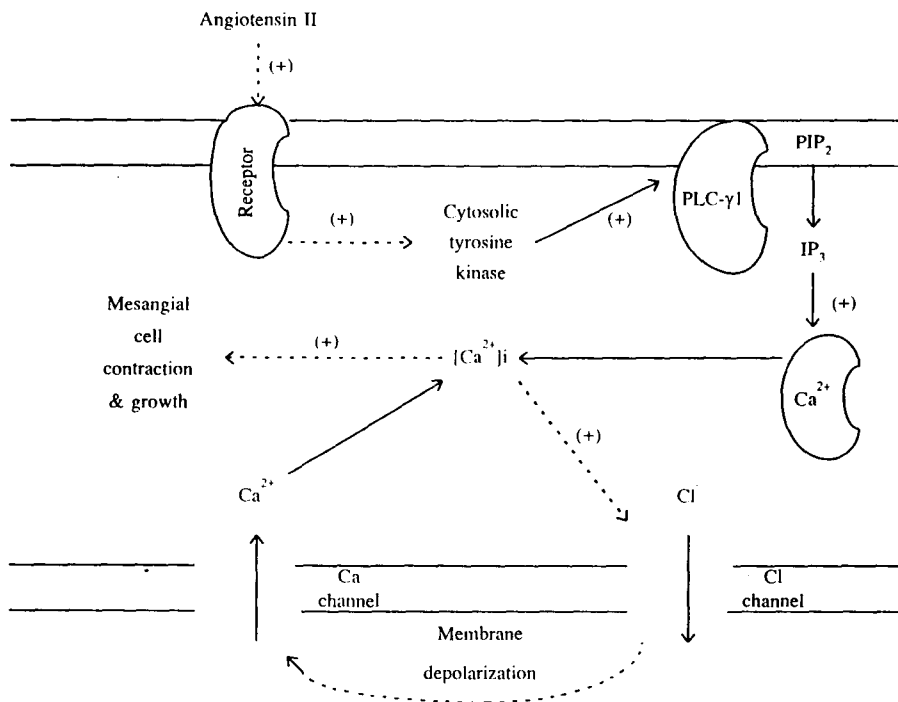
การหลัง AII จะกระตุ้นให้เกิดการสร้างสารกลุ่ม vasodilators เพื่อมาต้านฤทธิ์ในภาวะ pregnancy-induced hypertension จะมีความผิดปกติในเรื่องการสร้าง vasodilators

ทำให้ภาวะ vasoconstriction เพิ่มขึ้นและเกิดความดันโลหิตสูง<sup>(14)</sup>

### 3. กลไกการนำส่งสัญญาณ (Signal Transduction) ของ AT receptor

การทำงานของ AT<sub>1</sub> receptor มีลักษณะคล้ายคลึงกับกลไกการนำส่งสัญญาณของตัวรับของพลาสมาเมมเบรนอื่นๆอีกหลายชนิด เมื่อ AII จับกับ AT<sub>1</sub> receptor แล้วจะเกิดการแยกตัวของ guanine-nucleotide binding protein<sup>(15)</sup> ซึ่งจะกระตุ้น phospholipase C ให้สร้าง diacylglycerol และ inositol triphosphate (รูปที่ 2) แคลเซียมและ diacylglycerol จะกระตุ้นเอนไซม์ต่างๆรวมทั้ง protein kinase C และ calcium-calmodulin kinases ซึ่งจะเร่งปฏิกิริยาการเกิด phosphorylation ของโปรตีน นำไปสู่การทำงานของเซลล์ต่างๆ ซึ่งเป็นผลจาก AII ในที่สุด

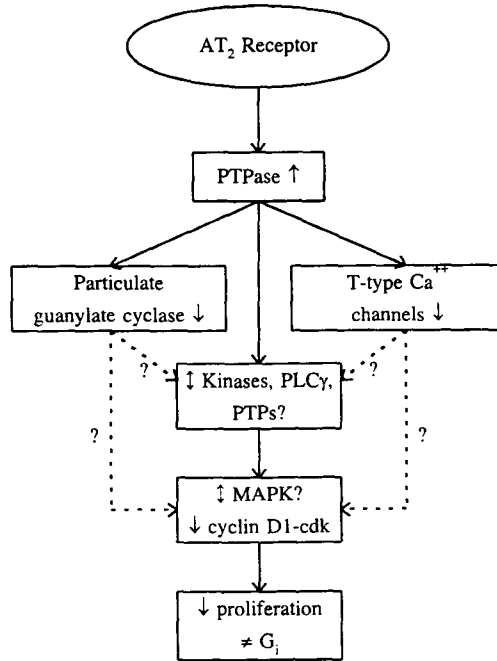
กลไกการนำส่งสัญญาณของ AT receptor ต่างจาก AT<sub>1</sub> receptor พบว่าไม่เกี่ยวข้องกับระบบ phosphoinositides แต่ทำให้เกิด dephosphorylation ของ tyrosine แทน ได้แสดง



รูปที่ 2. การตอบสนองภายในเซลล์ PC 12 W cell cultures ภายหลังจากปฏิกิริยาระหว่าง ALL-AT<sub>1</sub> interaction พบว่า กลไกเกิด โดย phosphorylation ต่อ phospholipase C gamma และการสร้าง inositol triphosphate (IP<sub>3</sub>)

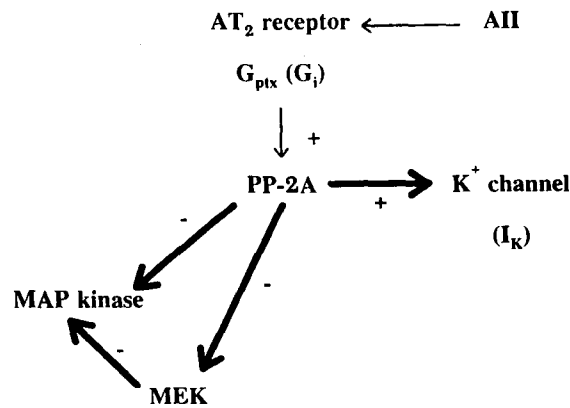
สมมุติฐานการเกิด signal transduction ของ  $AT_2$  receptor ใน PC 12 cell (รูปที่ 3) และ neuronal cells (รูปที่ 4)

ได้แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง  $AT_1$  receptor,  $AT_2$  receptor และ  $\beta_2$ -receptor ตลอดจนผลลัพธ์รวมที่เกิดขึ้นในรูปที่ 5

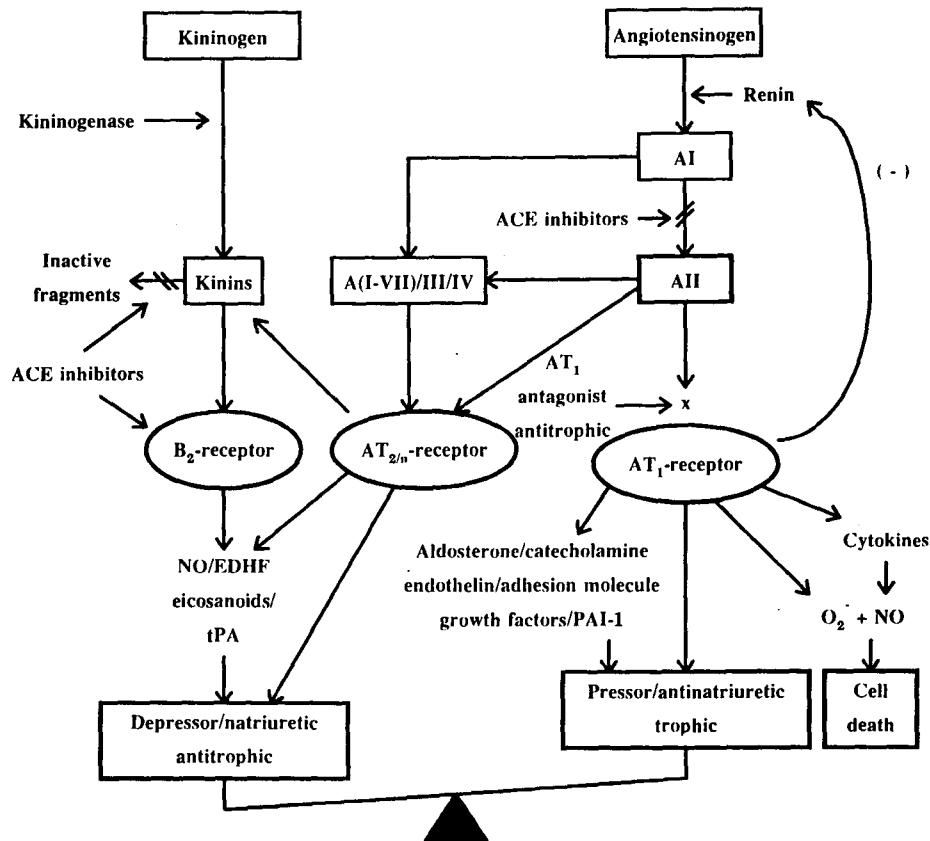


รูปที่ 3. สมมุติฐานกลไกการเกิด signal transduction ของ  $AT_2$  receptor ขึ้นตอนลำดับแรกคือ การกระตุ้น phosphotyrosine kinase (PTR) คำย่อ : MAPK = mitogen activated protein kinase

Neuronal  $AT_2$  receptors: Transmembrane and intracellular signaling



รูปที่ 4. สมมุติฐานกลไก  $AT_2$  related intracellular signalling pathways ใน cultured rat neuronal cells คำย่อ : MAP kinase = mitogen-activated protein kinase; PP2A = serine/threonine phosphatase type 2A; MEK = MAP kinase kinase; + = stimulation; - = inhibition



รูปที่ 5. สมมุติฐานแสดงบทบาทของ AT<sub>1</sub> และ AT<sub>2</sub> receptor ในระบบหัวใจและหลอดเลือด

มีสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบ RAS หลายกลุ่ม ได้แก่ 1) Renin inhibitors peptide<sup>(16, 17)</sup> ยังมีการศึกษาน้อย 2) Angiotensin converting enzyme (ACE)-inhibitors<sup>(18)</sup> 3) AT receptor antagonist เนื่องจาก ACE-inhibitors ก่อให้เกิดผลข้างเคียงหลายประการ จึงมีความพยายามที่จะพัฒนาายาที่สามารถยับยั้งการออกฤทธิ์ AII ได้โดยตรง นั่นคือการให้ยาที่ยับยั้งบริเวณ AII receptors ในปี ค.ศ. 1971 ได้มีการค้นพบยาในกลุ่ม angiotensin antagonist เป็นครั้งแรกซึ่ง saralasin acetate (Sar<sup>1</sup>-Ala<sup>8</sup>-AII) เป็นตัวยาตัวหนึ่งในกลุ่มนี้ saralasin เป็น peptide analog ของ AII ถ้าผู้ป่วยอยู่ในสภาวะที่มี renin ในเลือดสูง saralasin จะมีคุณสมบัติเป็น AII antagonist แต่ถ้าร่างกายมี renin ต่ำ saralasin จะออกฤทธิ์เป็น AII agonist ด้วย ทำให้เสริมฤทธิ์ AII และทำให้เกิดความดันโลหิตสูง ซึ่งเป็นข้อเสียของ saralasin นอกจากนี้ยานี้ยังออกฤทธิ์สั้น มี oral bioavailability ต่ำ จึงไม่สะดวกในการใช้ เมื่อมีการผลิต ACE-inhibitors ได้ในช่วงปีค.ศ. 1980 จึงมีความนิยมใช้ ACE-

inhibitors แทน

#### 4. Angiotensin II Receptor type I Antagonists

##### 4.1 Losartan

ในปี ค.ศ. 1982 Furukawa และคณะ<sup>(19)</sup> ได้ค้นพบสารใหม่ซึ่งเป็น 1-benzylimidazole-5-acetic acids ซึ่งสามารถยับยั้งผลของ AII ในการทำให้หลอดเลือดแดงของกระต่ายหดตัวได้ในห้องทดลอง และทำให้ความดันโลหิตลดลงในสิ่งมีชีวิตจริงได้ด้วย ในปี ค.ศ. 1990 ได้มีการค้นพบสารเกลือ โปแตสเซียมของ N-(biphenyl-methyl) imidazole หรือ losartan potassium (Dup 753, MK 954)<sup>(20)</sup> ถือว่าบริษัท Dupont Pharma และ Merck Sharp and Dohm ได้พัฒนา ยา losartan ขึ้นสำเร็จ Losartan เป็น nonpeptide AII receptor antagonists ตัวแรกที่มีใช้ในมนุษย์และเป็นยาต้นแบบ (prototype) ของยาในกลุ่มนี้

losartan เป็นสาร nonpeptide ออกฤทธิ์จับกับ AII

receptor ด้วยความจำเพาะสูงในเนื้อเยื่อต่างๆ อาทิเช่น ค่อม หมวกไต สมออง ไต vascular smooth muscle cells หัวใจ รวมทั้ง cells lines จากสัตว์ทดลองต่างๆ เช่น หนู กระต่าย สุนัข วัว และมนุษย์ด้วย<sup>(21)</sup> losartan มีความจำเพาะกับ AT<sub>1</sub> receptor มากกว่า AT<sub>2</sub> receptor ถึง 30,000 เท่า<sup>(22)</sup> ไม่พบว่า losartan จับกับตัวรับอื่นๆ เช่น Ca channels,  $\alpha$  และ  $\beta$  adrenergic, neurotensin, glycine, opioid, muscarinic, dopaminergic และ serotonergic receptors

เมื่อ losartan จับกับ AT<sub>1</sub> receptor แล้ว จะยับยั้ง AII ในการออกฤทธิ์ผ่านกลไกการนำส่งสัญญาณดังที่กล่าวมาแล้ว นอกจากนี้พบว่า losartan ยังยับยั้ง AII ในการออกฤทธิ์กระตุ้น phospholipase A<sub>2</sub> หรือ D ซึ่งจะทำให้มีการหลั่ง arachidonate และ metabolite ของมันมากขึ้น

#### 4.2 เกล็ดขจัดศาสตร์ของ Losartan

เมื่อรับประทาน losartan แล้ว ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว ระดับสูงสุดของยาคือ 30-60 นาที<sup>(23)</sup> ยาจะถูกสลายแบบ first-pass ทำให้เกิด systemic bioavailability ประมาณร้อยละ 33 ยาจะถูกเปลี่ยนเป็นสารชื่อ EXP 3174 ซึ่งเป็น 5-carboxylic acid ประมาณร้อยละ 14 โดย cytochrome P450 2 C 9 และ 3A4 ที่เหลือจะถูกเปลี่ยนเป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ (inactive metabolite) พบว่า EXP 3174 มีฤทธิ์มากกว่า losartan 30-40 เท่าฤทธิ์ยับยั้ง AII receptors ส่วนใหญ่เกิดจาก EXP 3174 ระดับยาสูงสุดอยู่ 2-4 ชั่วโมงหลังรับประทานยา การรับประทานอาหารร่วมด้วยจะทำให้การดูดซึมลดลงและลดระดับยาสูงสุดด้วย แต่ไม่เปลี่ยนแปลงพื้นที่ใต้กราฟท์ (Area under the curve, AUC) ของยา ซึ่งหมายความว่าร่างกายยังได้รับขนาดยาโดยรวมเท่าเดิม

losartan มีปริมาตรการกระจาย (volume of distribution) ทั้งหมด 4 ลิตร ในขณะที่ EXP 3174 มีค่า 12 ลิตร ทั้ง losartan และ EXP 3174 จับกับพลาสมาโปรตีนค่อนข้างมากโดยเฉพาะแอลบิวมินสามารถวัดระดับของ losartan และ EXP 3174 ได้โดยวิธี HPLC (high performance liquid chromatography)<sup>(24)</sup> ระดับของยาขึ้นกับปริมาณยาที่ใช้โดยเฉพาะในช่วง 25-250 มก. ยา AT<sub>1</sub> receptor ชนิดอื่นๆมักไม่มีลักษณะเป็น prodrug กล่าวคือต้องเปลี่ยนเป็น active

metabolite ก่อนดังเช่น losartan พบว่า TCV 116 เป็น AT<sub>1</sub> receptor อีกชนิดหนึ่งที่ต้องเปลี่ยนเป็น CV-11974 ก่อนจึงออกฤทธิ์ได้<sup>(25)</sup>

ทั้ง losartan และ EXP 3174 จะถูกขับทิ้งทางไตและตับ แต่ไม่สามารถถูกกำจัดได้ด้วยวิธี dialysis ค่าครึ่งชีวิตของ losartan และ EXP 3174 มีค่าประมาณ 2 และ 6-9 ชั่วโมงตามลำดับ ระดับยา losartan จะไม่เปลี่ยนแปลงแม้ค่า creatinine clearance ลดลงต่ำกว่า 30 มล./นาที แต่ถ้าการทำงานลดต่ำกว่านี้ พบว่าค่า AUC จะมากขึ้นกว่าเดิมถึงร้อยละ 50 และจะเพิ่มเป็น 2 เท่าในผู้ป่วยที่ทำ hemodialysis

ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่องตับ พบว่าระดับยา losartan และ EXP 3174 จะเพิ่มสูงขึ้น และการขจัดยาลดลงถึงร้อยละ 50 ดังนั้นควรลดยาในผู้ป่วยโรคตับลง

#### 4.3 การศึกษา losartan ในรูปแบบ (Model) ต่างๆ

##### 1) Isolated Tissue

เป็นที่ทราบกันดีว่า AII มีบทบาทกระตุ้นการเจริญเติบโตของ smooth muscle เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์เพาะเลี้ยงอื่นๆ losartan สามารถยับยั้งการที่ AII กระตุ้นการสร้างโปรตีนและ DNA ของ aortic smooth muscle cells ของหนู, human SHSY 54, neuroblastoma cells, mesangial cells ของหนู เป็นต้น ใน isolated tissue พบว่า losartan ลดการหดตัวของ vascular และ nonvascular smooth muscle และ cardiac muscle ต่อ AII<sup>(26)</sup> และลดฤทธิ์ของ AII ต่อ aorta ของเต่า, portal vein ของหนู<sup>(27)</sup> สำหรับบทบาทต่อเซลล์ไต พบว่า losartan ยับยั้งการที่ AII มี negative feedback ต่อการหลั่ง renin ยับยั้งการดูดกลับของ Na<sup>+</sup> การหดตัวของ afferent และ efferent arterioles

##### 2) ผลในสัตว์ทดลอง

ก. ผลต่อ hemodynamics, ระบบหลอดเลือดและหัวใจ

##### 1. ความดันโลหิตสูง

การเกิด vasoconstriction ในสัตว์ทดลอง เกิดผ่าน AT<sub>1</sub> receptor เป็นส่วนใหญ่ พบว่า losartan ยับยั้ง pressor response ต่อ AII ในสัตว์ทดลองที่มีความดันโลหิตปกติ เมื่อทดลองให้ losartan ขนาด 1 และ 3 มก./กก. แก่หนูทดลองที่



ปกติพบว่า ยานี้จะยับยั้งผลต่อความดันโลหิตที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย AII 2 ช่วง ช่วงแรกภายใน 5 นาที ช่วงที่สองภายใน 3 ชั่วโมง ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด metabolite EXP 3174<sup>(28)</sup> การให้ losartan จะลดความดันโลหิตได้<sup>(29)</sup> เชื่อว่ากลไกส่วนหนึ่งเกิดจาก peripheral vasodilatation เพราะเมื่อให้ losartan แก่ spontaneous hypertensive rats พบว่า ความดันโลหิตลดลง โดยที่ cardiac output และอัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง บ่งชี้ว่า losartan ลดความดันโลหิตโดยกลไก peripheral vasodilatation

เนื่องจากผลของ AII ต่อการหดตัวของเส้นเลือดขึ้นกับตำแหน่งของเส้นเลือด โดยที่ไตและ mesenteric vessels เป็นตำแหน่งที่ไวต่อการออกฤทธิ์มากที่สุด การให้ losartan จึงมีผลทำให้ปริมาณเลือดไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น (ดังจะได้อีกกล่าวต่อไป)

## 2. ภาวะ left ventricular hypertrophy

การให้ losartan และ/หรือ ACE-inhibitors (enalapril) แก่หนูสายพันธุ์ spontaneous hypertensive rats พบว่าสามารถลดความดันโลหิตและความหนาของผนังหัวใจห้องล่างซ้ายได้ ถ้าให้ยา 2 ตัวนี้ร่วมกันจะยิ่งเสริมฤทธิ์กัน losartan ยังมีข้อดีในด้านช่วยเพิ่ม coronary flow reserve ด้วย ในขณะที่ enalapril ไม่มีผลนี้<sup>(30)</sup> ผู้ทดลองยังไม่ทราบแน่ชัดถึงกลไกการออกฤทธิ์ร่วมกันของ ACE-inhibitors และ AT<sub>1</sub> receptor antagonist รายงานที่ผ่านมามีพบว่าการที่ AT<sub>1</sub> receptor antagonist สามารถช่วยลดความหนาตัวของหัวใจนั้น เป็นเพราะออกฤทธิ์ช่วยลดความดันในหัวใจห้องล่างซ้ายร่วมอยู่ด้วย<sup>(31)</sup>

## 3. Congestive Heart Failure

พบว่า losartan สามารถลดการเกิด hypertrophy ของเซลล์หัวใจ ลดการเกิด interstitial fibrosis ทำให้การทำงานของหัวใจดีขึ้น<sup>(32)</sup> เชื่อว่ากลไกเกิดจาก AT<sub>1</sub> receptor antagonists จับกับ AT<sub>1</sub> receptor ทำให้ AT<sub>2</sub> receptor เติบโตขึ้น ซึ่งผลตามมามีคือ AT<sub>2</sub> receptor จะกระตุ้นการหลั่งของ nitric oxide โดยตรงหรือผ่านทาง kinins ทำให้ลดการเกิด cardiac hypertrophy

## 4. Myocardial Infarction

พบว่าการให้ losartan จะช่วยเพิ่มการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย และเพิ่มอัตราการอยู่รอดของหนูหลังการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย ผลนี้ข้อนี้ไม่แตกต่างจากการได้ captopril<sup>(33)</sup> นอกจากนี้ยังพบว่า losartan ช่วยลดขนาดกล้ามเนื้อหัวใจตาย ลดปริมาณ collagen (AII เฉพาะที่จะมีผลต่อการเพิ่ม fibrous tissue ดังนั้นการให้ยาที่ยับยั้งระบบ renin-angiotensin จึงมีผลลดระดับ collagen ได้ด้วย)<sup>(34)</sup>

## ข. ผลต่อไต

เป็นที่ทราบกันดีว่า ACE-inhibitors สามารถชะลอการเสื่อมของไตในภาวะ diabetic nephropathy และ glomerular disease บางโรคเช่น IgA nephropathy ได้<sup>(35)</sup> ซึ่งตรงกับสมมุติฐานที่ว่า AII เฉพาะที่ในไตสามารถทำให้ efferent arteriole หดตัว และทำให้ความดันในหน่วยไตสูงขึ้น ผลตามมามีคือ glomerular hyperfiltration, hyperperfusion ซึ่งทำให้ไตเสื่อมลงเรื่อยๆ การให้ยาที่ยับยั้งการสร้าง AII โดย ACE-inhibitors จึงช่วยลดการเสื่อมของไตได้ อย่างไรก็ตาม ใ้ใช้ว่าผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานหรือ IgA nephropathy ทุกคนจะตอบสนองต่อการให้ยา ACE-inhibitors การตอบสนองของผู้ป่วยอาจขึ้นอยู่กับ ACE-inhibitors gene ผู้ป่วยที่มี ACE-inhibitors gene บางแบบจึงจะตอบสนองดีกว่าอีกกลุ่มหนึ่ง<sup>(36)</sup> AT receptor antagonist มีข้อดีในด้านไม่ลดอัตราการกรองของไต glomerular filtration rate (GFR) ในขณะที่ ACE-inhibitors ลด GFR โดยเฉพาะในช่วงแรกของการให้ยา แม้ยาทั้งสองชนิดจะทำให้มี renal vasodilatation และเพิ่ม glomerular plasma flow พอๆกัน ความแตกต่างตรงนี้อธิบายจากการที่ ACE-inhibitors ขยาย efferent arteriole ทำให้ glomerular capillary pressure ลดลง การที่ ACE-inhibitors ขยาย efferent arteriole เชื่อว่าเกิดจากฤทธิ์ของ bradykinin<sup>(37)</sup> แต่เมื่อใช้ ACE-inhibitors ไปในระยะเวลาอันนานพบว่า ช่วยคงสภาพการทำงานของไตให้เสื่อมช้าลง AT receptor antagonist ดีกว่า ACE-inhibitors ตรงที่ไม่ทำให้ GFR ลดลงในช่วงแรก (รูปที่ 5) เพราะ AT<sub>1</sub> receptor antagonist ทำให้ glomerular pressure ในไตลดน้อยกว่าผลจาก ACE-inhibitors และการให้ยานานถึง 12 สัปดาห์ก็ไม่ทำให้ GFR ของผู้ป่วยลดลง แสดงว่าอย่างน้อย AT receptor antagonist มีความปลอดภัย

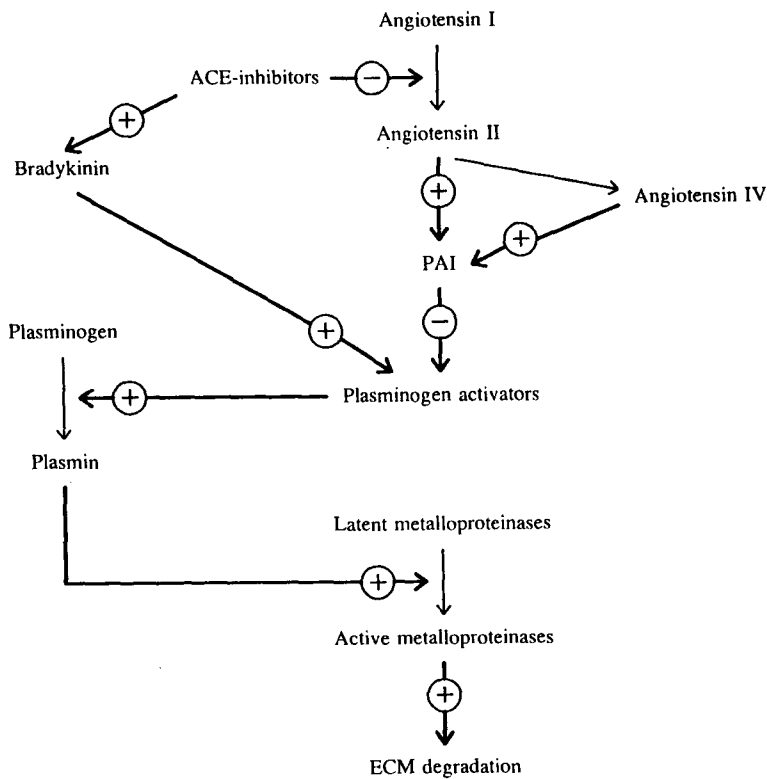
แม้ในระยะเวลาอันสั้น<sup>(38)</sup> ในปัจจุบันนี้แม้จะยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงผลการใช้ AT receptor antagonist ในการชะลอการเสื่อมหน้าที่ของไตในภาวะไตวายเรื้อรังในคนก็ตาม มีรายงานว่า losartan ช่วยลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะในสัตว์ทดลอง เช่น หนูที่ได้รับการได้ไตบางส่วน (renal ablation)<sup>(39)</sup> ในหนู spontaneous hypertensive rats (SHR) ที่ตัดไตทิ้งไป 5/6 ของทั้งหมด พบว่าการให้ losartan นาน 3-4 สัปดาห์ ช่วยลดความดันโลหิต ลด glomerular capillary pressure และ efferent arteriolar resistance รวมทั้งเพิ่ม capillary plasma flow อย่างไรก็ตามก็ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลของ AT<sub>1</sub> receptor antagonist เพื่อศึกษาผลต่อการป้องกันการเสื่อมของไตต่อไปก่อน การให้ Irbesatan ซึ่งเป็น AT receptor antagonist อีกชนิดหนึ่ง แก่หนูที่ตัดไตหนึ่งข้างและมีความดันสูง [uninephrectomized Fawn-Hooded hypertensive rats (FHH)] จะช่วยลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ ลดความดันในไต และลดการเกิด glomerulosclerosis ได้<sup>(40)</sup> AT receptor antagonist ช่วยลดปริมาณโปรตีนใน

ปัสสาวะในโรค puromycin aminonucleoside nephrosis และช่วยลดการเกิด glomerulosclerosis ในระยะยาวด้วย<sup>(41)</sup>

พบว่า AT<sub>1</sub> receptor antagonist มีผลต่อกระบวนการต่างๆ ที่เกิดขึ้นในไตดังนี้

**1. Extracellular Matrix Degradation**

การสะสมของ extracellular matrix (ECM) ที่บริเวณ mesangium ร่วมกับการเกิดการตีบ (collapse) ของ glomerular capillary wall นำไปสู่ภาวะ glomerulosclerosis พบว่า ACE-inhibitors สามารถลดการแสดงออก (expression) ของ ECM ในสัตว์ทดลองได้ เช่น ในหนูที่เป็นเบาหวาน พบว่า enalapril ลดการปรับตัวเพิ่มขึ้น (upregulation) ของ  $\alpha_1$  (IV) collagen และ laminin B<sup>(42)</sup> โดยปกติแล้วมีทั้งการสร้างและการทำลาย ECM โดยมีขั้นตอนต่างๆ หลายขั้นตอน (รูปที่ 6) การสลาย ECM ถูกควบคุมโดยสารสำคัญคือ plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) ถ้ามีระดับ PAI-1 มากขึ้น เช่น ในหนูที่เป็น lupus nephritis จะยับยั้ง plasminogen activator ทำให้ ECM ไม่ถูกย่อยสลาย และจะมีการ



รูปที่ 6. กลไกที่ ACE-inhibitors มีผลต่อ degradation ของ extracellular matrix (ECM)

สะสมของ ECM มากขึ้น ระบบ renin angiotensin จะเกี่ยวข้องกับการสลาย ECM ด้วยกล่าวคือ ACE-inhibitors สามารถยับยั้งการที่ angiotensin มา กระตุ้น PAI และ bradykinin ซึ่งจะสะสมมากขึ้นหลังการให้ ACE-inhibitors ก็สามารถกระตุ้นการหลั่งของ plasminogen activator ได้ด้วย ผลรวมคือ PAI-1 ลดลง และร่างกายมีการสลาย ECM เพิ่มขึ้น

ยา AT<sub>1</sub> receptor antagonist ไม่มีผลต่อ bradykinin ดังนั้นเชื่อว่าน่าจะมีผลต่อการสลาย ECM น้อยกว่า ACE-inhibitors<sup>(43)</sup>

## 2. Proteinuria

Proteinuria นำไปสู่การทำลายของไตได้จากหลายกลไก เช่น เกิดจากการกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ ซึ่งนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงของ interstitium พบว่า proteinuria มีผลต่อเมตะบอลิซึมของไขมัน ทำให้มี hyperlipidemia และกระตุ้นให้ไตเสื่อมเร็วขึ้น เป็นที่ทราบกันดีว่า ACE-inhibitors ลด proteinuria และลดการเสื่อมของไต<sup>(44)</sup> กลไกอาจเกี่ยวข้องกันกับ bradykinin หรือการลดจำนวนรู (pore) ที่ผิดปกติบน glomerular capillary walls อย่างไรก็ตามการศึกษาพบว่า AT receptor antagonist ไม่ลด proteinuria ในช่วงระยะแรก (acute phase) ของ puromycin aminonucleoside nephrosis แต่จะช่วยลดการเกิด glomerulosclerosis ได้ในระยะเรื้อรัง (chronic phase)<sup>(45)</sup> แสดงว่าการที่ยา AT receptor antagonist ไม่ได้ลดการเกิด proteinuria ในช่วงแรกไม่ได้แสดงว่าจะไม่ได้มีผลดีต่อไตเสมอไป

## 3. Cellular Infiltration

ในรูปแบบการศึกษาชนิด obstructive uropathy จะพบว่ามีเซลล์ต่างๆ เช่น macrophages และ monocytes เข้ามาสะสมในระยะแรก ซึ่งในระยะต่อมาจะมี fibrosis และ scarring ตามมา ACE-inhibitors จะช่วยลดการสะสมของเซลล์ต่างๆดังกล่าวทำให้ลดการเกิด tubulointerstitial fibrosis จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดภาวะ unilateral ureteral obstruction และให้ AT receptor antagonist พบว่าไม่ได้ลดการสะสมของ monocytes-macrophages แต่ AT receptor antagonist ช่วยลดปริมาณของ TGF- $\beta$  mRNA, collagen type IV mRNA และลดการขยายตัวของ interstitial

volume ได้<sup>(44)</sup> แสดงว่ายานี้ช่วยยับยั้งผลด้าน paracrine ของ monocytes และ macrophages ซึ่งในที่สุดก็ช่วยลด interstitial fibrosis ได้คล้ายคลึงกับ ACE-inhibitors เช่นกัน

## 4. Antimitogenic Activity

AII มีฤทธิ์เป็น growth factor และ growth modulator ต่อเซลล์หลายชนิด ได้แก่ fibroblast, adrenal cortical cells, vascular smooth muscle และเซลล์หัวใจ ผลการออกฤทธิ์ของ AII นี้จะถูกยับยั้งได้ AII receptor antagonist หรือ ACE-inhibitors เนื่องจากผลส่วนใหญ่ของ AII ในการ กระตุ้นการเจริญเติบโตเกิดผ่าน AT<sub>1</sub> receptors เมื่อให้ losartan จึงสามารถยับยั้งได้ losartan ยับยั้ง cellular hypertrophy ที่ renal proximal tubule ของหนู, ยับยั้ง thymidine incorporation และการสร้าง endothelin จาก human mesangial cells, ยับยั้ง protooncogene expression เช่น C-fos, C-myc และ C-jun ผลที่ตามมาคือสามารถลดการหนาตัวของเส้นเลือดในการตอบสนอง (vascular hypertrophic response) ต่อ AII ทำให้ความดันโลหิตลดลงตามมา

### ค. ผลต่อ nonvascular smooth muscle

AII มีฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของทางเดินอาหารหดตัว เช่น บริเวณ ileum กระเพาะอาหาร และกระเพาะปัสสาวะ สามารถยับยั้งผลดังกล่าวได้โดย losartan

### ง. ผลต่อ reproductive organs

พบ AII receptor ที่รังไข่ แต่ชนิดย่อยขึ้นอยู่กับชนิด (species) ของสัตว์ต่างๆ เช่น ในหนูส่วนใหญ่พบเป็น AT<sub>2</sub> receptor ยกเว้นบริเวณ thecal cell layers ของ follicle, interstitium, corpus luteum และหลอดเลือดจะเป็น AT<sub>1</sub> receptor มีหลักฐานว่า AII มีบทบาทต่อการตกไข่ saralasin ลดการแตกสลายของ germinal vesicle และการตกไข่ที่ถูกกระตุ้นโดยฮอร์โมน human chorionic gonadotrophin (HCG) ดังนั้น AII น่าจะมีบทบาทต่อการตกไข่ทั้งโดยตรงและผ่านทางฮอร์โมน HCG

ในมดลูกสัตว์ เช่น กระต่ายก็พบ AII receptor ทั้ง 2 ชนิดย่อย แต่ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงความสำคัญ พบ AII receptors ในระบบสืบพันธุ์เพศชายเช่นกัน เช่น ที่บริเวณ vas deferens พบว่า AII จะเพิ่มการหลั่งของ prostaglandin

E<sub>2</sub> และผลนี้ถูกยับยั้งได้โดย losartan

### จ. ผลต่อ central nervous system

#### 1. การหลั่ง vasopressin

ในสมองมีการกระจายของ AII receptor ตามที่บริเวณต่างๆ ได้แก่ subfornical organ, organum vasculosum of the lamina terminalis และ area postrema จากการทดลองให้ AII ใส่เข้าไปใน ventricle ของแกะจะกระตุ้นให้สัตว์ทดลองดื่มน้ำเพิ่มขึ้น กระตุ้นการหลั่ง vasopressin ทำให้เกิด natriuresis และเพิ่มความดันโลหิตสูงขึ้น เกิดกลไกนี้ผ่าน adrenergic pathway การทดลองให้ losartan ใส่เข้าทาง ventriche จะลดการเกิด natriuresis การดื่มน้ำและ pressor response ต่อการใส่ hypertonic saline<sup>(46)</sup> เชื่อว่า losartan น่าจะออกฤทธิ์บริเวณ anterior wall ของ third ventricle เพราะบริเวณนี้มีปริมาณ AII receptors อยู่มาก

#### 2. Drinking/Thirst

AII กระตุ้นความกระหายน้ำ ซึ่งเกิดผ่าน AT<sub>1</sub> receptor ผลนี้จะถูกยับยั้งโดย losartan แต่บางการศึกษาพบว่าผลดังกล่าวถูกยับยั้งโดย PD 123177 ซึ่งเป็น AT<sub>2</sub> receptor antagonist ซึ่งความแตกต่างนี้อาจเกิดจากขนาดของยาที่ใช้ในการทดลอง การให้ losartan ทางหลอดเลือดดำธรรมดาไม่ยับยั้งความกระหายน้ำ<sup>(47)</sup>

#### 3. Behavior

ยา ACE-inhibitors มีฤทธิ์ทำลายความเครียด (anxiolytic activity) กล่าวคือ ช่วยเพิ่มความสามารถในการจำ (cognitive performance) และยับยั้งพฤติกรรมเก็บกด (suppressed behavior) ต่อมาจึงได้มีผู้ศึกษาผลของ AT receptor ในหนูโดยนำหนูวางไว้ในกล่องที่มีแสงสว่าง ในกล่องจะมีประตูนำไปสู่ห้องมืด โดยปกติหนูจะวิ่งไปหาที่มืดทันที เมื่อให้ losartan จะทำให้หนูวิ่งไปหาที่มืดเร็วยิ่งขึ้น ซึ่งอธิบายว่าเป็นฤทธิ์ anxiolytic effect ของยาเนื่องจาก AII ออกฤทธิ์ทำให้เกิดความวิตกกังวลโดยผ่านทาง AT<sub>1</sub> receptors และอาจสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ neurotransmitter ที่ amygdala และ cortex นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่าการทดลองยังพบว่า losartan เพิ่มความจำ เพิ่มฤทธิ์ antidepressant ของ imipramine แต่อาจทำให้เกิดการ

เคลื่อนที่ไม่ได้ (immobility) ได้

### ฉ. Glucose Tolerance และ Insulin Sensitivity

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ผ่านมาพบว่า การให้ ACE-inhibitors จะช่วยเพิ่ม glucose tolerance ในสัตว์ทดลองที่มีภาวะ insulin resistant<sup>(48)</sup> สาเหตุเนื่องจากยาช่วยเพิ่มความไวต่ออินซูลินของเนื้อเยื่อต่างๆ ทำให้หนูที่ได้ ACE-inhibitors (benazapret) ต้องการอินซูลินในขนาดน้อยลงด้วย ยังมีการศึกษากันน้อยสำหรับ AT receptor antagonist แต่เท่าที่ผู้ศึกษามาพบว่า AT<sub>1</sub> receptor antagonist ไม่มีผลต่อเมตาบอลิซึมของกลูโคส<sup>(49)</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่าการให้ losartan ช่วยเพิ่มความไวต่ออินซูลิน ยังไม่ทราบเหตุผลที่แน่นอนถึงความแตกต่างระหว่างคนและสัตว์ ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงเหตุผลที่ ACE-inhibitors ช่วยทำให้ glucose metabolism ดีขึ้น แต่อาจเกี่ยวข้องกับ bradykinin โดย ACE-inhibitors เพิ่มระดับ bradykinin ออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณเลือดที่ไปยังกล้ามเนื้อทำให้กลูโคสและอินซูลิน ไปยังเนื้อเยื่อส่วนปลายได้ดีขึ้น

### ข. ปฏิกริยากับ Peptides อื่น ๆ

#### 1. Nitric Oxide-Endothelium-Derived Relaxing Factors (EDRF)

ผลของ AT receptor antagonists ต่อ nitric oxide (NO) ได้รับการศึกษาพอสมควรแต่ผลยังขัดแย้งกันอยู่ แต่สรุปได้ว่า สาร NO และ EDRF มีผลร่วมกับ AII ในการควบคุมหน้าที่พื้นฐานของ glomerulus และ tubule การให้ NAME ซึ่งเป็นสารที่ยับยั้งการสร้าง EDRF ทำให้เกิด glomerular arteriolar constriction ลด glomerular ultrafiltration coefficient และลด single nephron GFR<sup>(50)</sup> เมื่อให้ losartan จะป้องกันความผิดปกติที่เกิดจาก NAME ได้แสดงว่าในภาวะปกติ NO เป็นตัวยับยั้ง AII ทั้งที่ระดับ glomerulus และ tubule

#### 2. Atrial Natriuretic Peptide (ANP)

ในสัตว์ทดลองที่ถูกทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลว จะมีระดับ ANP เพิ่มขึ้น เมื่อให้ losartan ทำให้การทำงานของหัวใจดีขึ้นและระดับ ANP ลดลง แสดงว่า AII อาจมีบทบาทต่อการสร้าง ANP ในห้องหัวใจด้านซ้ายใน

สัตว์ทดลองเกิดหัวใจวาย<sup>(51)</sup>

### ข. ผลต่อระดับกรดยูริก

เนื่องจากมีผู้พบโดยบังเอิญขณะทำการศึกษาลดลงยาทางคลินิกขั้นแรก (phase I clinical trial) ของยา losartan<sup>(52)</sup> ว่าทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดต่ำลง ซึ่งไม่พบคุณสมบัตินี้ในยา AT receptor antagonist ชนิดอื่น เช่น irbesatan จึงมีผู้ศึกษากลไกของ hypouricemia ในสัตว์ทดลอง<sup>(53)</sup> พบว่า losartan ทำให้มีการขับกรดยูริก โดยขบวนการลด tubular reabsorption และไม่ได้มีผลต่อการขับ urate โดยกลไกอื่นที่มีได้อาศัยไต (extrarenal urate excretion) เช่น ทางลำไส้ หรือขบวนการสร้าง uric acid

## 4.4 การนำ Angiotensin receptor antagonist มาใช้ทางคลินิก

### 1) อาสาสมัครปกติ (Normal Volunteers)

ได้มีการศึกษาการให้ losartan ในคนปกติทั้งแบบขนาดเดียว (single dose) และหลายขนาด (multiple dose) ในขนาดตั้งแต่ 2.5-120 มก. พบว่า losartan ยับยั้งผลต่อความดันโลหิตในการตอบสนองต่อ AI, AII ที่ให้จากภายนอกร่างกาย<sup>(54)</sup> losartan ในขนาด 40 มก. ทำให้ความดันโลหิตที่สูงขึ้นจาก angiotensin ลดลงร้อยละ 70<sup>(55)</sup> และผลนี้อยู่ยาวนานถึง 24 ชม. ซึ่งเป็นผลจาก metabolite คือ EXP 3174 การให้ยาซ้ำๆ กัน ไม่ได้ทำให้มีการสะสมของ EXP 3174 สารดังกล่าวจะมีระดับสูงกว่า parent compound และถูกกำจัดออกไปได้ช้ากว่า ไม่มีรายงานผลข้างเคียงในคนปกติ ขนาดยาที่เหมาะสมที่ได้ผลมีค่าอยู่ระหว่าง 40-80 มก.ต่อวัน

### 2) Hypertension

ได้มีการศึกษาการให้ losartan ทั้งแบบการให้ยาตัวเดียว (monotherapy) หรือ (combination) ร่วมกับยาลดความดันชนิดอื่นๆ เช่น hydrochlorothiazide ใน randomised double blind multicenter trial ในระยะเวลา 8-12 สัปดาห์ โดยใช้ผู้ป่วยประมาณ 3,700 คน<sup>(56)</sup>

Nelson และคณะพบว่า losartan ในขนาด 50 มก./วันขึ้นไป สามารถลดความดันโลหิตได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลไม่แตกต่างจากการให้ยาขนาด 100 มก./วัน<sup>(57)</sup> จึงนิยมใช้ยา 50 มก./วัน เป็นมาตรฐานในผู้

ป่วยความดันโลหิตสูงขนาดน้อยถึงปานกลาง ในกรณีที่มีภาวะความดันโลหิตสูงรุนแรง ควรใช้ยาตัวอื่น เช่น ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย

## การเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ losartan กับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น

### ACE-inhibitors

จากการศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง losartan และ ACE-inhibitors ส่วนใหญ่จะได้ผลในการลดความดันโลหิตพอกัน เช่น เปรียบเทียบ losartan 50, 100 และ 150 มก. เทียบกับ enalapril 10 มก. จะลดความดันโลหิตได้พอกัน<sup>(58)</sup> losartan เริ่มออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตภายใน 1 สัปดาห์ หลังเริ่มให้ยาและออกฤทธิ์สูงสุด เกิดที่ 3-6 สัปดาห์หลังให้ยา

### $\beta$ blocker

Keller และคณะศึกษาเปรียบเทียบการใช้ losartan และ atenolol ในขนาด 100 มก. มาทั้งคู่ พบว่าฤทธิ์ลดความดันโลหิตไม่แตกต่างกัน แต่ค่าชีพจรในกลุ่ม atenolol จะต่ำกว่าในกลุ่ม losartan อย่างมีนัยสำคัญ และผู้ป่วยที่ออกจากการศึกษาในกลุ่ม atenolol จะมากกว่ากลุ่ม losartan อย่างมีนัยสำคัญ<sup>(54)</sup>

### Diuretics

เมื่อให้ losartan ร่วมกับยาขับปัสสาวะจะเสริมฤทธิ์กัน Simpson และคณะศึกษาการให้ losartan ร่วมกับ hydrochlorothiazide (HCTZ)<sup>(56)</sup> ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง 312 คน พบว่าการให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วยจะทำให้ความดันโลหิตลดลงมากกว่าการให้ losartan อย่างเดียว Weber พบว่าการให้ HCTZ ทำให้ความดันโลหิตลดลงอีกประมาณ 6-7 มม.ปรอท จากการให้ losartan ชนิดเดียว<sup>(57)</sup> แต่ต้องใช้ยานี้ในขนาดที่มากกว่า 12.5 มก.

สรุปว่าการศึกษาทางคลินิก (clinical trials) ของ losartan ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงบ่งชี้ว่า losartan ให้ผลพอกันกับ beta blockers และ ACE-inhibitors<sup>(59)</sup> การให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วยจะเพิ่มฤทธิ์ลดความดัน อย่างไรก็ตามก็ตีรายงานเหล่านี้ทำในระยะเวลาอันสั้น ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง

6-12 สัปดาห์บางรายงานเป็นเพียงบทคัดย่อ จึงต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติมในระยะยาวต่อไป

### 3) Left Ventricular Hypertrophy

เป็นผลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองเท่านั้น เช่น ใน spontaneous hypertensive rats พบว่า losartan ลดมวลและน้ำหนักของหัวใจห้องล่างซ้ายได้<sup>(60)</sup>

### 4) Congestive Heart Failure

เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่า ACE-inhibitors สามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เป็นโรค chronic heart failure ได้ มีผู้ทดลองใช้ AT receptor antagonists แทนเพราะเชื่อว่า AT receptor antagonist อาจมีผลดีกว่า ในด้านการยับยั้ง AII ได้ทุกวิถีทางเพราะ ACE-inhibitors ไม่สามารถยับยั้งได้ทุกวิถีทาง

ELITE Study<sup>(61)</sup> (Evaluation of Losartan in The Elderly Study, ELITE) เป็นการศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปีที่มีภาวะหัวใจวายเลือดคั่ง (NYHA class II-IV) มีผู้ป่วย 722 ราย แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรก 325 รายได้ losartan ในขนาด 12.5 มก. และปรับเป็น 25 และ 50 มก. กลุ่มที่ 2 (370 คน) ได้รับ captopril ในขนาด 6.25 มก. และปรับเป็น 12.5, 25 และ 50 มก. ระยะเวลาการให้ยาวนาน 48 สัปดาห์ พบว่าการเพิ่มระดับซีรั่ม creatinine 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (ทั้งสองกลุ่มมีค่าประมาณร้อยละ 10.5) อุบัติการณ์การเกิดหัวใจวายเลือดคั่งจนต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของทั้ง 2 กลุ่มไม่ต่างกัน แต่ในกลุ่มที่ได้รับ losartan จะมีอัตราการตายโดยรวมน้อยกว่าและอัตราที่ผู้ป่วยหยุดยาเพราะเกิดผลข้างเคียงก็เกิดน้อยกว่า ทั้ง 2 กลุ่มมีการทำงานของหัวใจดีขึ้นหลังจากได้ยา อัตราตายน้อยลง เชื่อว่าผลดีของ losartan เกิดจากการยับยั้ง AT receptor ได้เต็มที่ ทำให้ยับยั้งผลของ norepinephrine ต่อเนื้อเยื่อได้ดีกว่า

### 5) ผลต่อระบบไต

ผลของ AT receptor antagonist ต่อไตอาจไม่เหมือนกับ ACE-inhibitors ที่เดียว AT receptor antagonist ไม่มีผลต่อ bradykinin และ prostaglandins ได้มีผู้ศึกษาถึงผลของ AT receptor antagonist ต่อไตในคนปกติ โดยทดลอง

ให้คนอยู่ในสภาวะที่ขาดโซเดียม และได้รับโซเดียม พบว่า losartan ไม่ได้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต, GFR และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตทั้ง 2 กลุ่ม<sup>(62)</sup> ทั้งที่คาดว่าในกลุ่มที่ขาดโซเดียม น่าจะมีการกระตุ้นระบบ renin-angiotensin และทำให้การให้ losartan มีผลต่อความดันโลหิตบ้าง การวิเคราะห์ข้อมูลต่อมาพบว่าในกลุ่มที่ทำให้ขาดโซเดียม ได้รับ water loading ก่อนการทดลองเพื่อทำให้มีปัสสาวะในปริมาณที่เพียงพอ จึงอาจมีผลทำให้ renin ไม่ถูกกระตุ้นเท่าที่ควร การให้ AT receptor antagonist จึงไม่มีผลต่อความดันโลหิต ต่อมาผู้ทดลองให้ Irbesatan ซึ่งเป็น AT receptor antagonist อีกชนิดหนึ่ง แก่อาสาสมัครที่ทำให้ขาดโซเดียม แต่ได้ water loading ไม่มาก พบว่าปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้นและไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ GFR ทำให้ filtration fraction ลดลง<sup>(63)</sup> ซึ่งผลดังกล่าวสอดคล้องกับการทดลองอันอื่นซึ่งพบว่า losartan ทำให้ GFR ไม่เปลี่ยนแปลง ในขณะที่ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น

ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงผลของ AT receptor antagonist ในผู้ป่วยโรคไตร่วมกับความดันโลหิตสูง ยกเว้นในรายงานของผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมกับ proteinuria ซึ่งพบว่าทั้ง losartan และ enalapril ทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้นและ filtration fraction ลดลง<sup>(64)</sup> แสดงว่า AT receptor antagonist น่าจะมีผลดีต่อไตเช่นเดียวกับ ACE-inhibitors

AT receptor antagonist ทำให้เกิด natriuresis ในสัตว์ทดลอง ในคนการให้ losartan 100 มก. พบว่าทำให้เกิด natriuresis เช่นกัน และผลจะเด่นชัดถ้ามีการขาดโซเดียม เพราะจะทำให้ renin ถูกกระตุ้น การเกิด natriuresis นี้เป็นผลจากการลดลงของการดูดกลับของโซเดียมที่ proximal tubule

### 6) ผลต่อกรดยูริก

ดังที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้นว่า losartan ทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดลดต่ำลงซึ่งไม่ขึ้นกับสภาพโซเดียมของร่างกาย แสดงว่าผลนี้ไม่เกี่ยวกับการยับยั้ง renin angiotensin ปัจจุบันพบว่าผลนี้เกิดจาก losartan เป็นส่วนใหญ่ losartan ลดระดับกรดยูริกจากการเพิ่ม fractional excretion ของกรด

ยूरिकจาก 3 เป็นร้อยละ 30<sup>(65)</sup> losartan ขั้บขั้การคูดขั้ม urate ที่ proximal tubule โดยขั้บกับ urate-anion exchanger ที่บริเวณ proximal tubule การเปลี่นเปลงระดับของกรคูดขั้มนี้หั้ทั้ง ขั้อดีและขั้โอเลี่ย ขั้อดีคือจะขั้วลระดับกรคูดขั้มได้ เพราะ ขั้บขั้ขั้วคดันโลหิดสูงส่วนใหญ่มักพบระดับกรคูดขั้มใน เลือดสูง ขั้โอเลี่ยคือทำให้ระดับกรคูดขั้มในเลือดแก่ว้ง อาจกรคูดขั้มการเกิดภาวะ gouty attack ได้ นอกจากนี้การที่ losartan ออกฤทธิ์ขั้บกับ urate-anion exchanger ที่บริเวณ proximal tubule อาจมีผลต่อการขั้บขั้ยาอื่น ๆ ได้ แต่ในปัจจุบั้น ยังไม่มีรายงานการทำปฏิกริยาระหว้ง losartan และยาอื่น ๆ

losartan ทำให้เพิ่มการขั้บไปคัสเซี่ยมทางไตในช่วงสั้น และไม่มีผลกระทบต่อระดับไปคัสเซี่ยมในเลือด

จากผลของ AT receptor antagonist ค่อดีคั้งที่ได้กล่าวมาแล้ว จะเห็นว้ว่า AT receptor antagonist น่าจะมีผลขั้ขั้ขั้ลการเลี่มของไตเหมือน ACE-inhibitors หั้ยังไม่มีกรลลดลงของ GFR ในช่วงแรก แต่การศีกษาของยานั้ต่อโรคไตยังมีน้อย และยังมีสิ่งที่น่าคดัคตามอีกเป็นคดั้นว้ว่า ACE gene อาจมีบทบาทต่อการคอดบสนองต่อการรักษาด้วย AT receptor antagonist เช่นเคี่ยวกับการคอดบสนองต่อยา ACE-inhibitors

#### 7) ผลต่อระบบเมตาบอลิซั้ม (Metabolic Effect)

AT<sub>1</sub> receptor antagonist ลดระดับฮอร์โมน aldosterone ในเลือดและไม่มีผลอื่น ๆ ต่อเมตาบอลิซั้มของร่างกาย

#### 8) การรักษา Posttransplant Polycythemia

เป็นที่ทราบกันคดัว่าสามารถใช้ ACE-inhibitors รักษาภาวะเลือดขั้นหลังการเปลี่นไต (posttransplant polycythemia) ได้ จึงมีผู้ทดลองนำ AT receptor antagonist (losartan) มาใช้ในภาวะนี้ พบว้ยานั้สามารถลดระดับ hematocrit ได้เช่นกัน และลดการเกิดผลขั้งเคี่ยวที่อาจพบได้จาก ACE-inhibitors ด้วย<sup>(66)</sup>

### 4.5 AT receptor antagonist ชนิดอื่น ๆ (ตารางที่ 2, 3)

นอกจาก losartan ซึ่งเป็นยาคั่วแรกและยาคั้นแบบในกลุ่มนี้แล้ว ยังมียาคั่วอื่นซึ่งได้รับการผลิตออกมาราย

หลังอีก ได้แก่ TCV-116 และ irbesatan พบ TCV-116 เป็น AT receptor antagonist ที่จำเพาะและมีประสิทธิกริยาซึ่งผลิตโดยบริษัท Takeda มีคุณสมบัติเป็น product ester ซึ่งต้องแตกคั่วในร่างกายเป็นสาร CV-11974 ก่อนจึงจะออกฤทธิ์ได้ จากการศีกษาในหนูพบว่า CV-11974 มีฤทธิ์แรงกว้ EXP 3174 ถึง 12 เท่า การศีกษาในคนพบว่าออกฤทธิ์นาน ระดับยาสูงสุดอยู่ที่ 3-4 ชั่วโมง หลังรับประทานอาหารยทางปาก ยา TCV-116 จะถูกขั้บจากร่างกายก่อนสาร CV-11974 TCV-116 ขั้บขั้ความคดันโลหิดที่สูงขั้นจาก AII มีฤทธิ์ลดความคดันโลหิดที่เกิดจากการ กระคูดขั้มด้วย AII ขนาดยาคั่วที่ใช้อยู่ในช่วง 4-8 มก./วัน

ส่วนยา Irbesatan ไม่ต้องแตกคั่วเป็นสารอื่น ๆ มก./วัน irbesatan ทำให้ไตขั้บโซเดี่ยมเพิ่มขั้น filtration fraction ลดลง ร่างกายมีระดับ renin เพิ่มขั้น การออกฤทธิ์ขั้นกับขนาดยาคั่วและระยะเวลาที่ให้ยาคั่ว

### 4.6 ผลขั้งเคี่ยวของการให้ยา AT Receptor Antagonist

จากการทดลองที่ให้ยามาพบว้ผู้ป่วยสามารถทนยาคั่วคดั พบว้เกิดอุบัติการการไอได้พอ ๆ กับ hydrochlorothiazide<sup>(67)</sup> แต่มีน้อยกว่า ACE-inhibitors<sup>(68)</sup> อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลขั้งเคี่ยวอื่น ๆ ที่พบได้บ่อยได้แก่ ปวดศีรษะ (ร้อยละ 14.1) upper respiratory tract infection (ร้อยละ 6.5), dizziness (ร้อยละ 4.1), fatigue (ร้อยละ 3.8)<sup>(69)</sup> มีรายงานพบ angioedema รายจาก losartan<sup>(70)</sup> ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่เคยมีอาการเช่นเคี่ยวกันนี้จากการใช้ยา ACE-inhibitors คั้งนั้นจึงต้องระวัง ถ้ผู้ป่วยเคยมีประวัติใช้ ACE-inhibitors แล้วเกิด angioedema มาก่อน ความผิดปกติทางห้องทดลองที่พบได้ ได้แก่ การเพิ่มขั้นของ alanine amino transferase (ร้อยละ 1.9) ระดับมักสูงขั้น 2-3 เท่าของค้ค่าปกติ และมีกจะกลับมารูปกติได้เอง ไม่ว่าจะหยุดยาคั่วหรือไม่ พบไปคัสเซี่ยมในเลือดสูงขั้นร้อยละ 1.5 ในกลุ่มที่ได้ losartan เที่ยกับ ACE-inhibitors (ร้อยละ 1.3)

ผลขั้งเคี่ยวอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ ความคดันโลหิดที่ลดลงจากการให้ยาคั่วครั้งแรก (First dose hypotension, ร้อยละ 0.5 ถ้ใช้ขนาด 25 มก., ร้อยละ 0.4 ในขนาด 50 มก. และร้อยละ 2.2 ในขนาด 100 มก.) ไม่พบการมีความคดันโลหิดสูงขั้น

ตารางที่ 2. ยา AT<sub>1</sub> receptor antagonist ที่ได้รับการค้นพบ

Pharmaceutical Company	Drug Name/Code Designation	Chemical Formula
<b>Biphenyl Tetrazoles Angiotensin II Antagonists</b>		
DuPont Merck, Wilmington, Del	Losartan Potassium/DuP 753, MK-954* EXP-317 4, L-158, 641†	2-n-butyl-4-chloro-5-hydroxymethyl-1-[(2'-(1 H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl) methyl] imidazole (see text)
	DuP 532†	2-n-butyl-4-chloro-1-[(2'-(1 H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl) methyl] imidazole (see text)
	L-158, 809†	2-propyl-4-pentafluoroethyl-1-[(2'-(1 H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl) methyl] imidazole-5-carboxylic acid <sup>(63)</sup>
		5,7-dimethyl-2-ethyl-3-[(2'-(1 H-tetrazol-5-yl) [1,1'-biphenyl-4-yl) methyl]-3H-imidazo [4,5-b] pyridine <sup>(32,64)</sup>
Takeda Chemical Industries Ltd, Osaka, Japan	Candesartan, TCV-116 (inactive ester prodrug of CV-1 1974†)	(±)-1-(cyclohexylorocarbonyloxy)ethyl-2-ethoxy-1-[(2'-(1 H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl)-methyl]-1 H-benzimidazole-7-carboxylate <sup>(42,43,49,65,66)</sup>
ICI Pharmaceuticals, Inc, Willmington, Del	ICI D8731*	2-ethyl-4-[(2'-(1 H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl) methoxy] quinolone <sup>(67)</sup>
G. D. Searle & Co, Skokie, III	SC-52458*	5-[(3,5-dibutyl-1 H-1,2,4-triazol-1-yl) methyl]-2-[2-(1 H-tetrazol-5-ylphenyl)] pyridine <sup>(36)</sup>
Sanofi Recherche, Montpellier Cedex, France	Irbesartan, SR47436, BMS 186295*	2-n-butyl-3-[(2'-(1 H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl) methyl]-1,3-diazaspiro-[4,4]-non-1-en-4-one <sup>(38,44,51)</sup>
Fujisawa Pharmaceutical Co, Deerfield, III	FK 739*	2-butyl-3-[(2'-(1 H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl) methyl]-3H-imidazo-[4,5-b] pyridine <sup>(69)</sup>
<b>Non-Biphenyl Tetrazoles Angiotensin II Antagonists</b>		
SmithKline Beecham Pharmaceuticals, Philadelphia, Pa	Eprosartan, SK&F 108566*	(E)-3-[2-butyl-1-(4-carboxybenzyl)-1 H-imidazol-5-yl]-2-[(2-thienyl) methyl] propenoic acid <sup>(33,43,68)</sup>
Pharma Research Biberach, Germany	BIBR-277†	4'-[1,4'-dimethyl-2'-propyl[2,6'-bi-1 H-benzimidazol]-1'-yl) methyl]-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid <sup>(37,69)</sup>
<b>Non-Heterocyclic Angiotensin II Antagonists</b>		
CIBA-Geigy Corp, Summit, NJ	Valsartan, CGP 48933†	(S)-N-valeryl-N-[(2'-(1 H-tetrazol-5-yl) biphenyl-4-yl)-methyl]-valine <sup>(55)</sup>

\* Competitive antagonism

† Noncompetitive antagonism



### ตารางที่ 3. ยา AT<sub>1</sub> receptor antagonist ที่กำลังทำการศึกษาอยู่

Compound Number	Compound Name	Pharmaceutical Company
DuP 754, MK 954	Losartan (Cozaar <sup>®</sup> )	DuPont, Merck
SR 47436	Irbesartan	Bristol-Myers Squibb
CPG 48933	Valsartan	Ciba-Geigy
SKF 108566	Not available	SmithKline Beecham
TCV-116	Not available	Takeda Chemical Industries

อย่างรวดเร็ว (rebound hypertension) เมื่อหยุดยา มีรายงาน migraine อย่างรุนแรงในผู้ป่วย 1 รายที่ได้ยา losartan อาการดังกล่าวดีขึ้นเมื่อหยุดยาและให้ ACE-inhibitors แทน และเมื่อลองให้ losartan ใหม่พบว่ามีอาการเช่นเดิมอีก<sup>(71)</sup>

### 5. ความแตกต่างระหว่าง AT receptor antagonist และ ACE-inhibitors

AT receptor antagonist และ ACE-inhibitors มีความแตกต่างกันแน่นอน เพราะการออกฤทธิ์ของ ACE-inhibitors จะไม่สมบูรณ์ เนื่องจากยังมี non-ACE pathway ที่สร้าง AII ได้ นอกจากนั้นการให้ ACE-inhibitors ยังทำให้ระดับ renin สูงขึ้นเพราะ AII ลดลง จึงไม่มีการเกิด negative feedback จาก AII ต่อ renin ดังนั้น renin ที่สูงก็สามารถกลายเป็น AII ได้อีกทาง non-ACE pathway นอกจากนี้ ACE-inhibitors ยังยับยั้งการสลาย bradykinin ทำให้มีระดับ bradykinin สูงขึ้น ซึ่ง bradykinin นี้จะกระตุ้นการสร้าง EDRF เช่น NO bradykinin อาจทำให้เกิดอาการไอ เพราะมักกระตุ้นการสร้าง prostaglandins และ leukotriene ซึ่งเป็นสารที่ทำให้ทางเดินหายใจมีการอักเสบ AT receptor antagonist จะยับยั้ง AII ได้ค่อนข้างจำเพาะกว่า เพราะจับกับ AT<sub>1</sub> receptor ได้โดยตรงและไม่มีผลต่อ bradykinin แต่การจับกับ AT<sub>1</sub> receptor ทำให้ AT<sub>2</sub> receptor ทำงานเด่นขึ้นมา ในปัจจุบันยังไม่มีผู้ใดทราบถึงผลอันนี้ ในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ AT<sub>2</sub> receptor antagonist ทำให้เกิด natriuresis ดังนั้น AT<sub>2</sub> receptor น่าจะมีบทบาทเกี่ยวกับ salt retaining นอกจากนี้ยังพบ AT<sub>2</sub> receptor ใน embryo เท่านั้น จึงเชื่อว่า

AT<sub>2</sub> receptor มีหน้าที่เกิดเกลือให้กับ embryo

พบว่าทำให้ losartan ไม่ได้เปลี่ยนแปลงระดับพลาสมา renin, GFR แต่ renal plasma flow การขับโซเดียมและกรดยูริกทางไตจะเพิ่มมากขึ้น ระดับฮอร์โมน aldosterone ต่ำลงในขณะที่ enalapril เพิ่มระดับ plasma renin, renal plasma flow และไม่ทำให้เกิด natriuresis หรือมีการขับโซเดียมออก การให้ losartan ร่วมกับ enalapril ทำให้พลาสมา renin เพิ่มขึ้น แต่ atrial natriuretic peptide จะลดลง และระดับฮอร์โมน aldosterone ไม่เปลี่ยนแปลง ยาทั้งสองเสริมฤทธิ์ทำให้เกิด renal vasodilatation และทำให้ glomerular permselectivity ดีขึ้น ในสัตว์ทดลองการให้ยาสองตัวร่วมกันอาจดีในแง่ทฤษฎีแต่ในทางปฏิบัติยังไม่มีผู้ใดศึกษา เคยมีบางรายงานกล่าวว่าถ้าให้ยาทั้งสองร่วมกันแล้วจะทำให้มีผลเสียโดยเพิ่ม glomerular pressure ซึ่งอาจต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

### สรุป

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งที่ตัวรับจะทำให้การออกฤทธิ์ได้สมบูรณ์และทำนายผลค่อนข้างแน่นอนได้ แต่ถ้าตำแหน่งที่มีตัวรับมีอยู่หลายอวัยวะ อาจทำให้มีผลกระทบบ้างถึงอวัยวะอื่นๆ ได้ สำหรับยา angiotensin-receptor antagonist ที่มีใช้อยู่จะยับยั้งเฉพาะ AT<sub>1</sub> receptor ผลตามมาคือระดับ angiotensin และ renin จะเพิ่มสูงขึ้นและ AT<sub>2</sub> receptor จะทำงานเด่นขึ้นมา ซึ่งยังต้องอาศัยการติดตามเพิ่มเติมถึงผลที่ตามมา ยังไม่สามารถสรุป ผลของยา AT receptor antagonist ในการรักษาโรคไต ความดันโลหิตสูงและโรค

หลอดเลือดอื่นๆ ได้ชัดเจน และยังไม่สามารถเทียบกับ ACE-inhibitors ได้ เพราะผลดีของ ACE-inhibitors บางประการแท้จริงแล้วอาจเกิดจากการสะสมของ bradykinin พบว่า AT receptor antagonist จะไม่มีบทบาทต่อ metabolism ของ bradykinin ผลในระยะของยาวของยาต่ออัตราตายในโรคหัวใจก็ยังไม่แน่นอน อย่างไรก็ตามที่ที่มีการศึกษามาจนถึงในปัจจุบันนี้พบว่ายาที่ใช้ก่อนข้างได้ผลดีในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ไม่มีอาการข้างเคียง เช่น ไอหรือ angioedema ดังที่พบใน ACE-inhibitors ในอนาคตจึงยังคงต้องมีการศึกษาตัวนี้ โดยเฉพาะการนำมาใช้ทางคลินิกต่อไป

#### อ้างอิง

1. Urata H, Strobel F, Ganten D. Widespread tissue distribution of human chymase. *J Hypertens Suppl* 1994; 12 (9): S17- S22
2. Lorenz JN, Greenberg SG, Briggs JP. The macula densa mechanism for control of renin secretion. *Semin Nephrol* 1993 Nov; 13(6): 531-42
3. Bumpus FM, Catt KJ, Shiu AT, DeGasparo M, Goodfriend T, Husain A, Peach MJ, Taylor DG Jr, Timmermans PB. Nomenclature for angiotensin II receptors: A report of the Nomenclature Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*, 1991; 17: 720-1
4. Szpirer C, Riviere M, Szpirer J, Levan G, Guo DF, Iwai N, Inakami T. Chromosomal assignment of human and rat hypertension candidate genes: type I angiotensin II receptor genes and the SA gene. *J Hypertens* 1993 Sep; 11(9): 919-25
5. Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* 1996 Jan 20; 334(25): 1649-54
6. Bernstein KE, Alexander RW. Counterpoint: molecular analysis of the angiotensin II receptor. *Endocr Rev* 1992 May; 13(2): 381-6
7. Dzau VJ, Mukoyama M, Pratt RE. Molecular biology of angiotensin receptor: target for drug research? *J Hypertens (Suppl)* 1994 Jul; 12(2): S1-S5
8. Murphy TJ, Alexander RW, Griendling KK, Runge MS, Bernstein KE. Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor. *Nature* 1991 May 16; 351(6323): 233-6
9. Iwai N, Inagami T. Identification of two subtypes in the rat type I angiotensin II receptor. *FEBS Lett* 1992 Feb 24; 298(2-3): 257-60
10. Hunyady L, Bor M, Balla T, Catt KJ. Identification of a cytoplasmic Ser-Thr-Leu motif that determines agonist-induced internalization of the AT<sub>1</sub> angiotensin receptor. *J Biol Chem* 1994 Dec 16; 269(50): 313; 78-82
11. Griendling KK, Alexander RW. The angiotensin (AT<sub>1</sub>) receptor. *Semin Nephrol* 1993 Nov; 13 (6): 558-66
12. Linas SL, Marzec-Calvert R, Ullian ME. K depletion alters angiotensin II receptor expression in vascular smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1990 May; 258(5 pt 1): C849-C54
13. Goodfriend TL, Ball DL, Elliott M, Morrison AR, Evenson MA. Fatty acids are potential endogenous regulators of aldosterone secretion. *Endocrinology* 1991 May; 128(5): 2511-9
14. Brown CE, Gant NF, Cox K, Spitz B, Rosenfield CR, Magness RR. Low-dose aspirin II. Relationship of angiotensin II pressor responses, circulating eicosanoids, and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*

- 1990 Dec; 163 (6 pt 1): 1853-61
15. Bhat GJ, Thekkumkara TJ, Thomas WG, Conrad KM, Baker KM. Angiotensin II stimulates sis-inducing factor-like DNA binding activity: evidence that the AT<sub>1a</sub> receptor activates transcription factor-Stat 91 and/or a related protein. *J Biol Chem* 1994 Dec 16; 269(50): 31443-9
  16. Cody R. The clinical potential of renin inhibitors and angiotensin antagonists. *Drugs* 1994 Apr; 47(4): 586-98
  17. Glassmann HN, Kleinert HD, Boger RS, Moyse DM, Griffiths AN, Luther RR. Clinical pharmacology of enalkiren, a novel, dipeptide renin inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 4): S76-S81
  18. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 Nov 11; 329 (20): 1456-62
  19. Bauer JH, Reams GP. The angiotensin II type 1 receptor antagonists. A new class of antihypertensive drugs. *Arch Intern Med* 1995 Jul 10; 155(13): 1361-8
  20. Wong PC, Price WA Jr, Chiu AT, Carini DJ, Duncia V, Johnson AL, Wexler RR, Timmermans PB. Nonpeptide angiotensin I receptor antagonists: studies with EXP 9270 and DuP 753. *Hypertension* 1990 Jun; 15(6 pt 2): 823-34
  21. Munafo A, Christen Y, Nussberger J, Shum L, Borland RM, Lee RJ, Waeber B, Biollaz J, Brunner HR. Drug concentration response relationships in normal volunteers after oral administration of losartan, an angiotensin II receptor antagonist. *Clin Pharmacol Ther* 1992 May; 51(5): 513-21
  22. Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT, Herblin WF, Benfield P, Carini DJ, Lee RJ, Wexler RR, Saye JA, Smith RD. Angiotensin II receptor and angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacol Rev* 1993 Jun; 45(2): 205-51
  23. Schaefer K, Porter J. Angiotensin II receptor antagonists: The prototype Losartan. *Ann Pharmacolther* 1996 Jun; 30(6): 625-36
  24. Brunner HR, Nussberger J, Waeber B. Dose-response relationships of ACE inhibitors and angiotensin III blockers. *Eur Heart J* 1994 Dec; 15(Suppl D): 123-8
  25. Delzeretaz E, Nussberger J, Biollaz J, Waeber B, Brunner HR. Characterization of the angiotensin II receptor antagonist. TCV-116 in healthy volunteers. *Hypertension* 1995 Jan; 25(1): 14-21
  26. Tran Y, Forster C. Effect of angiotensin receptor blockade in the rabbit aorta: influence of the endothelium. *Can J Physiol Pharmacol* 1996 Dec; 74(12): 1277-86
  27. Robertson M, Dougall I, Harper D, Mckechnie K, Leff P. Agonist antagonist interactions at angiotensin receptor : application of a two-state receptor model. *TIPS* 1995; 15: 364-9
  28. Wong PC, Price WA Jr, Chiu AT, Duncia JV, Carini DJ, Wexler RR, Johnson AL, Timmermans PB. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonist XI. Pharmacology of EXP 3174, an active metabolite of DuP 753. an orally active antihypertensive agent. *J Pharmacol Exp Ther* 1990 Oct; 255(1): 211-7
  29. Jover B, Dupont M, Nafrialdi E, Mimran A. Effect

- of the angiotensin antagonist DuP 735 on the renal adaptation to sodium restriction in the rat. *J Hypertens* 1991; 9 (Suppl 6 ): 210S-211S
30. Nunez E, Hosoya K, Susic D, Frohlich ED. Enalapril and losartan reduced cardiac mass and improved coronary hemodynamics in SHR. *Hypertension* 1997 Jan; 29 (1 pt 2): 519-24.
31. Weinberg EO, Lee M A, Weigner M, Lindpaintner K, Bishop SP, Benedict CR, Ho KK, Douglas PS, Chafizadeh E, Lorell BH. Angiotensin AT<sub>1</sub> receptor inhibition. Effects on hypertrophic remodeling and ACE expression in rats with pressure-overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation* 1997 May 18; 95(6): 1592-1600
32. Liu YH, Yang XP, Sharov VG, Nass O, Sabbah HN, Peterson E, Carretero OA. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists in rats with heart failure. Role of kinins and angiotensin II type 2 receptors. *J Clin Invest* 1997 Apr 18; 99(8): 1926-35
33. Milavetz JJ, Raya TE, Johnson CS, Morkin E, Goldman S. Survival after myocardial infarction in rats: captopril versus losartan. *J Am Coll Cardiol* 1996 Mar 1; 27(3): 714-9
34. De Carvalho, Frim C, Sun Y, Weber KT. Angiotensin II receptor blockade and myocardial fibrosis of the infarcted rat heart. *J Lab Clin Med* 1997 Apr; 129(4): 439-46
35. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993 Nov 11; 329(20): 1456-62
36. Harden PN, Geddes C, Rowe PA, Mc Iltroy JH, Boulton-Jones M, Rodger CS, Junor BJR, Briggs JD, Connell JNC, Jardine AG. Polymorphisms in angiotensin-converting enzyme gene and progression of IgA nephropathy. *Lancet* 1995 Jan 17; 345(8964): 1540-2
37. Edwards RW. Response of isolated renal arterioles to acetylcholine, dopamine, and bradykinin. *Am J Physiol* 1985 Feb; 248(2 pt 2): F185-F189
38. Ichikawa I. Will angiotensin II receptor antagonists be renoprotective in humans?. *Kidney Int* 1996 Aug; 50(2): 684-92
39. Lafayette RA, Mayer G, Park SK, Meyer TW. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992 Sep; 90(3): 766-71
40. Ziai F, Ots M, Provoost AP, Troy JL, Rennke HC, Brenner BM, Mackenzie HS. The angiotensin receptor antagonist, irbesartan, reduces renal injury in experimental chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 1996 Dec; 57: S132-6
41. Tanaka R, Ken V, Yoshioka T, Ichikawa I, Fogo A. Angiotensin converting enzyme inhibitor modulates glomerular function and structure by distinct mechanisms. *Kidney Int* 1994 Feb; 45(2): 537-43
42. Nakamura T, Takahashi T, Fukui M, Ebihara I, Osada S, Tomino Y, Koide H. Enalapril attenuates increased gene expression of extracellular matrix components in diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 1995 Jan; 5(1):1492-7

43. Vaughan DE, Lazos SA, Tong K. Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells. A potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995 Mar; 95(3): 995-1001
44. Gansevoort RT, de Zeeuw D, De Jong PE. Long -term benefits of the antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in nondiabetic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993 Jul; 22(1): 202-6
45. Ishidoya S, Morrissey J, McCracken R, Reyes A, Klahr S. Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 1995 May; 47(5): 1285-94
46. McKinley MJ, Evered M, Mathai M, Coghlan JP. Effects of central losartan on plasma renin and centrally mediated natriuresis. *Kidney Int* 1994 Dec; 43 (6): 1479-82
47. Mathai M, Evered MD, McKinley MJ. Intracerebroventricular losartan inhibits postprandial drinking in sheep. *Am J Physiol* 1997 Apr; 272(4 pt 2): R1055-9
48. Zhang B, Saku K, Hirata K, Liu R, Tateishi K, Shiomi M, Arakawa K. Quantitative characterization of insulin-glucose response in Watanabe heritable hyperlipidemic and cholesterol-fed rabbits and the effect of cilazapril. *Metabolism* 1994 Mar; 43(3): 360-6
49. Chow L, De Gasparo M, Levens N. Blockade of angiotensin converting enzyme but not of angiotensin AT<sub>1</sub> receptors improves glucose tolerance. *Eur J Pharmacol* 1997 Jan 14; 319(1): 77-83
50. De Nicola L, Blantz RC, Gabbai FB. Nitric oxide and angiotensin II. *J Clin Invest* 1992 Apr; 89(4): 1248-56
51. Qing G, Garcia R. Chronic captopril and losartan (DuP 753) administration in rats with high output heart failure. *Am J Physiol* 1992 Sep; 263 (3 pt 2): 833H-840H
52. Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Kanamani M. Pilot study of the uricosuric effect of Du p-753, a new angiotensin II receptor antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42(3): 333-5
53. Hatch M, Freel R, Shahinfar S, Vaziri ND. Effects of the specific angiotensin I receptor antagonist losartan on urate homeostasis and intestinal urate transport. *J Pharmacol Exp Therapeut* 1996 Jan; 276(1): 187-93
54. Schaefer KL, Porter JA. Angiotensin II receptor antagonist: the prototype Losartan. *Annals Pharmacol* 1996 Jun; 30a96a0: 625-36
55. Burnier M, Buclin T, Biollaz J, Nussberger J, Waeber B, Brunner H. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of three angiotensin II receptor antagonists in normal volunteers. *Kidney Int Suppl* 1996 Jun; 55: S24-S29
56. Simpson RL, Morlin C, Toh C, Snavely DB, Nelson EB, Goldberg AI. Efficacy and safety of losartan combined with hydrochlorothiazide in patients with mild to severe hypertension (Abstract). *Am J Hypertens* 1994; 7 (4): 37A.
57. Weber MA, Byyny RL, Pratt JH, Faison EP, Snavely DB, Goldberg AI, Nelson EB. Blood pressure effects of the angiotensin II receptor blocker, Losartan. *Arch Intern Med*

- 1995 Feb 27;155(4): 405-11
58. Gradman AH, Arcuri KE, Goldberg AI, Ikeda LS, Nelson EB, Snavely DB, Sweet CS. A randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel study of various doses of losartan potassium compared with enalapril maleate in patients with essential hypertension. *Hypertension* 1995 Jun; 25(6): 1345-50
59. Weber MA. Clinical experience with the angiotensin II receptor antagonist losartan. A preliminary report. *Am J Hypertens* 1992 Dec; 5 (12 pt 2): 247S-251S
60. Messerli FH, Weber MA, Brunner HR. Angiotensin II receptor inhibition. A new therapeutic principle. *Arch Intern Med* 1996 Sep 23; 156(17):1957-65
61. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, Deedwania PC, Ney DE, Snavely DB, Chang PI. Randomized trial of Losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet* 1997 Mar 15; 349(9054):747-52
62. Hollenberg NK, Meggs LG, Williams GH, Katz J, Garnik JD, Harrington DP. Sodium intake and renal responses to captopril in normal man and in essential hypertension. *Kidney Int* 1981 Aug; 20(2): 242-5
63. Burnier M, Hagman M, Nussberger J, Biollaz J, Armagnac C, Brouard R. Short-term and sustained renal effects of angiotensin II receptor blockade in healthy subjects. *Hypertension* 1995 Apr 25(9 pt 1): 602-9
64. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Is the antiproteinuric effect of ACEI inhibition mediated by interference in the renin-angiotensin system? *Kidney Int* 1994 Mar; 45(3): 861-7
65. Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996 Jun; 46(6): 1787-90
66. Kupin W, Venkat KK, Goggins M, Aboutjoud M, Escobar F, Mozes M. Benefit of angiotensin II receptor blockade in the treatment of posttransplant polycythemia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1997 Feb-May; 29(1-2): 207-8
67. Lacourciere Y, Brunner H, Irwin R, Karlberg BE, Ramsay LE, Snavely DB, Dobbins TW, Faison EP, Nelson EB. The Losartan Cough Study Group. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994 Dec; 12(12): 1387-93
68. Goa KL, Wagstaff AJ. Losartan Potassium. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of hypertension. *Drugs* 1996 May; 51(5): 820-45
69. Ellis ML, Patterson J. A new class of antihypertensive therapy: Angiotensin II receptor antagonists. *Pharmacotherapy* 1996 Sep-Oct; 16(5): 849-60
70. Acker C, Greenberg A. Angioedema induced by the angiotensin II blocker losartan (letter). *New Engl J Med* 1995 Dec 7; 333(23):1572
71. Ahmad S. Losartan and severe migraine. *JAMA* 1995 Oct; 274(16):1266-7
72. Schmitt F, Natov S, Martinez F, Lacour B, Hannedouche TP. Renal effects of angiotensin I receptor blockade and angiotensin convertase inhibition in man. *Clin Sci* 1996 Mar; 90(3): 205-13