

การติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญโลซาแทน (Losartan) ในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มารักษาที่โรงพยาบาลศิริราช

แพทย์หญิงชลลดา เจริญศรี*, ผู้ช่วยศาสตราจารย์แพทย์หญิงวิมล รอดสันติสุข**,
ศาสตราจารย์นายแพทย์ วิษณุ อรรถลีลิตกุล**

*หน่วยระบาดวิทยาคลินิก, สภาส่งเสริมการวิจัย, **ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล, กรุงเทพมหานคร 10120.

บทคัดย่อ

บทนำ: Losartan เป็นหนึ่งในยาในกลุ่ม angiotensin II receptor blocker ที่ใช้ในการควบคุมระดับความดันโลหิต ปัจจุบันมียาสามัญของ Losartan เข้ามาใช้ในโรงพยาบาลศิริราชและโรงพยาบาลในนโยบายติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญที่รับไว้ในโรงพยาบาล

วัตถุประสงค์: เพื่อทราบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญ Losartan เมื่อเปรียบเทียบกับยาดั้งแบบในการลดระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง

รูปแบบการศึกษา: เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วยที่ได้รับยาดั้งแบบ losartan (Cozaar®) หรือยาสามัญ losartan (Tanzaril®) ต่อเนื่องอย่างน้อย 6 สัปดาห์มาวิเคราะห์ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา

ผลการศึกษา: มีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมด ๕๔๗ ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยาดั้งแบบ ๒๙๓ ราย และกลุ่มที่ได้รับยาสามัญ ๒๕๔ ราย ซึ่ง อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ระยะเวลาเฉลี่ยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง และระยะเวลาการได้รับยาและข้อบ่งชี้ยาของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่กลุ่มที่ได้รับยาสามัญ เป็นหญิงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาดั้งแบบสำหรับโรคประจำตัวอื่น ๆ ที่มีร่วมพบว่ากลุ่มที่ได้รับยาดั้งแบบ เป็นโรคหัวใจ มะเร็ง และโรคหลอดเลือดสมองมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสามัญ กลุ่มที่ได้รับยาสามัญพบว่ามีความดันโลหิตเฉลี่ยและจำนวนผู้ที่ใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นร่วมด้วยน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาดั้งแบบ ส่วนจำนวนยาและชนิดของยาที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับร่วมด้วยส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นกลุ่มที่ได้รับยาดั้งแบบ ได้รับยา furosemide และ verapamil รวมมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสามัญ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาสามัญ ได้รับยา doxazosin รวมมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาดั้งแบบ สำหรับค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตก่อนการรักษาและหลังการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันโดยค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตหลังการรักษาของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มลดลงจากก่อนการรักษาและในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงมีการตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกัน สำหรับผลข้างเคียงของการรักษาไม่พบความแตกต่างกันระหว่างยาทั้งสองกลุ่ม

สรุป: ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญ losartan ไม่ต่างจากยาดั้งแบบ losartan

คำสำคัญ: ประสิทธิภาพโรคความดันโลหิตสูง, โลซาแทน

บทนำ

โรคความดันโลหิตสูงเป็นภาวะที่พบได้บ่อย และเป็นสาเหตุที่สำคัญของการเสียชีวิตและทุพพลภาพ การควบคุมระดับความดันโลหิตอย่างเหมาะสมและสม่ำเสมอจะป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น cerebrovascular disease, coronary heart disease ได้

การรักษาโรคความดันโลหิตสูงมีหลายประเภท และมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยต่างกัน ยา angiotensin II receptor blocker (ARB) เป็นยารักษาโรคความดันโลหิตสูงกลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ angiotensin II receptor type 1 (AT₁R) ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ความดันโลหิตจึงลดลง

Losartan⁴ เป็นหนึ่งในยาในกลุ่ม angiotensin II receptor blocker ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ยาต้นแบบของ losartan ได้แก่ Cozaar® ซึ่งเป็น losartan potassium มี ๒ ขนาด คือ ๕๐ และ ๑๐๐ มิลลิกรัม โดยยา Cozaar® ขนาด ๕๐ มิลลิกรัม ถูกบรรจุอยู่ในบัญชี ค. ของบัญชียาหลักแห่งชาติ ราคาขายประมาณ ๒๘ บาท และ Cozaar® ขนาด ๑๐๐ มิลลิกรัม เป็นยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ราคาขายประมาณ ๓๔ บาท การรักษาโรคความดันโลหิตสูงจำเป็นต้องได้รับยาเพื่อควบคุมความดันโลหิตอย่างสม่ำเสมอตลอดชีวิต จึงเป็นการรักษาที่เสียค่าใช้จ่ายสูง ปัจจุบันมียา generic ของ Losartan และยา Losartan ที่โรงพยาบาลศิริราชรับเข้ามาใช้ในตำรับยาของโรงพยาบาลคือ Tanzaril® ผลิตโดยบริษัท สิลมการแพทย์ จำกัด ผ่านการผลิตและบรรจุในโรงงานที่ได้มาตรฐาน GMP จากคณะกรรมการอาหารและยา และ ISO 9001 version 2000 ยาได้ผ่านการทดสอบ quality assurance ในห้องปฏิบัติการที่ได้มาตรฐาน ตามเกณฑ์ของ Asia-Pacific Laboratory Accreditation Co-operation (APLAC) ยานี้บริหารโดยการรับประทานวันละหนึ่งครั้ง สามารถให้ขนาดเริ่มต้นที่ ๕๐ วันละครั้ง และเพิ่มได้ถึง ๑๐๐ มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นได้ และสามารถให้ยาก่อนหรือหลังรับประทานอาหารก็ได้ประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตจะสูงสุดเมื่อใช้ยาเป็นเวลา ๓ ถึง ๖ สัปดาห์

ปัจจุบันโรงพยาบาลศิริราชมีนโยบายติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญที่ได้รับไว้ในตำรับยาของโรงพยาบาลศิริราช

วัตถุประสงค์และวิธีการ

วัตถุประสงค์

เพื่อทราบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญ losartan ในการลดระดับความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลศิริราช

วิธีการศึกษา

นำเวชระเบียนของผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลศิริราชและได้รับยาต้นแบบ losartan (Cozaar®) หรือ ยาสามัญ losartan (Tanzaril®) ต่อเนื่องอย่างน้อย ๖ สัปดาห์ วิเคราะห์ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาดังกล่าว โดยการศึกษาเป็น non-inferiority study ที่ผู้วิจัยคาดว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญ losartan มีประสิทธิผลต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบ losartan ไม่เกิน ๑๐ เปอร์เซ็นต์

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญ losartan จำนวน ๒๙๔ ราย และผู้ป่วยที่ได้รับยาต้นแบบ losartan จำนวน ๒๙๓ ราย ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มแสดงไว้ในตารางที่ ๑ ผู้ป่วยอายุประมาณ ๖๕ ปี กลุ่มที่ได้รับยาสามัญ losartan เป็นหญิงมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ losartan กลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ losartan เป็นโรคหัวใจ มะเร็ง และโรคหลอดเลือดสมองมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสามัญ losartan ส่วนลักษณะอื่น ๆ ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผู้ป่วยทุกรายเป็นโรคความดันโลหิตสูงโดยผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีโรคหรือภาวะอื่นร่วมในการใช้ยalosartan ไม่แตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ ๒

กลุ่มที่ได้รับยาสามัญ losartan ได้รับยาใน

ตารางที่ ๑. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

	ยาสามัญ losartan (จำนวน 294 ราย)	ยาดันแบบ losartan (จำนวน 293 ราย)	p-value
เพศชาย	117 (39.8%)	157 (53.6%)	0.001
อายุ (ปี) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	65.23 $\pm$ 15.23	65.15 $\pm$ 15.94	0.948
น้ำหนักตัว (กิโลกรัม) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	64.66 $\pm$ 14.99	65.38 $\pm$ 17.04	0.615
ความสูง (เซนติเมตร) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	157.32 $\pm$ 17.26	158.06 $\pm$ 15.06	0.663
ดัชนีมวลกาย (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD) (กิโลกรัม/ตารางเมตร)	26.63 $\pm$ 47.16	23.19 $\pm$ 23.01	0.355
ระยะเวลาที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง (ปี) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	10.50 $\pm$ 7.75	9.68 $\pm$ 6.14	0.436
โรคประจำตัวที่มีร่วมกับโรคความดันโลหิตสูง			
ไม่มี			
มี	8 (2.7%)	3 (1%)	0.222
Dyslipidemia			
Heart disease	156 (53.1%)	136 (46.4%)	0.117
Diabetes mellitus	26 (42.9%)	161 (54.9%)	0.004
Pulmonary disease	122 (41.5%)	115 (39.2%)	0.614
Malignancy	19 (6.5%)	24 (8.2%)	0.434
Renal disease	25 (8.5%)	54 (18.4%)	0.000
Liver disease	51 (17.3%)	39 (13.3%)	0.208
Benign prostatic hyperplasia	9 (3.1%)	10 (3.4%)	0.821
Cerebrovascular disease	24 (8.2%)	30 (10.2%)	0.396
	27 (9.2%)	46 (15.7%)	0.018

SD คือ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน

ตารางที่ ๒. ลักษณะของการใช้ยา losartan

ข้อบ่งใช้ของยา losartan	ยาสามัญ losartan (จำนวน 294 ราย)	ยาดันแบบ losartan (จำนวน 293 ราย)	p-value
ความดันโลหิตสูง	294 (100%)	293 (100%)	
ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง ร่วมกับ			
Diabetic nephropathy / proteinuria	42 (14.3%)	33 (11.3%)	0.33
Stroke prevention	7 (2.4%)	8 (2.7%)	0.99
Left ventricular hypertrophy	17 (5.8%)	24 (8.2%)	0.33
ACEI* side effect intolerance	39 (13.3%)	29 (9.9%)	0.25

ACEI*= Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

ตารางที่ ๓. ขนาดของยา losartan ที่ผู้ป่วยได้รับต่อวัน

	ยาสามัญ losartan (จำนวน 294 ราย)	ยาต้นแบบ losartan (จำนวน 293 ราย)	p-value
ขนาดยาต่อวัน (มิลลิกรัม) (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	55.52 $\pm$ 24.54	61.13 $\pm$ 28.90	0.010
ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดต่าง ๆ (มิลลิกรัมต่อวัน)			
12.5	2 (0.70%)	1 (0.30%)	1.00
25	53 (18.03%)	62 (21.16%)	0.39
50	177 (60.20%)	131 (44.71%)	<0.001
75	3 (1.02%)	4 (1.37%)	0.72
100	59 (20.07%)	95 (32.08%)	<0.001

ขนาดเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ losartan ส่วนจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับยาในขนาดต่าง ๆ ระหว่างผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้สรุปไว้ในตารางที่ ๓

กลุ่มที่ได้รับยาสามัญ losartan ได้รับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นร่วมด้วยน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ losartan ส่วนจำนวนยาและชนิดของยาที่ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับร่วมด้วยส่วนใหญ่ไม่แตกต่างกัน ยกเว้นกลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ losartan ได้รับยา furosemide และ verapamil รวมมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสามัญ losartan ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาสามัญ losartan ได้รับยา doxazosin รวมมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้นแบบ losartan ที่ดังแสดงในตารางที่ ๔

ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตก่อนการรักษาและหลังการรักษาของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตหลังการรักษาของผู้ป่วยแต่ละกลุ่มลดลงจากก่อนการรักษา กลุ่มผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงกว่า ๑๔๐/๙๐ มม.ปรอทเมื่อเริ่มได้รับยาสามัญ losartan และยาต้นแบบ losartan ตอบสนองต่อการรักษาไม่แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ ๕

ผลข้างเคียงของการรักษาด้วยยาสามัญ losartan และยาต้นแบบ losartan ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ดังแสดงในตารางที่ ๖

วิจารณ์

การใช้ยาสามัญในผู้ป่วยนั้น ผู้ใช้มักมีข้อ

สงสัยอยู่เสมอว่ายาสามัญนั้น ๆ จะมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยาต้นแบบหรือไม่ และในปัจจุบันก็มียาหลายชนิดที่หมดสิทธิบัตร จึงมีผู้ผลิตยาหลายบริษัทผลิตยาสามัญออกสู่ตลาดหลายบริษัทซึ่งก็ถือเป็นประโยชน์ เนื่องจากจะทำให้แพทย์สามารถเลือกจ่ายยาที่มีราคาที่ถูกลงได้ ถ้ายาอื่น ๆ มีการพิสูจน์แล้วว่าประสิทธิภาพดีเทียบเท่ายาต้นแบบจริง ดังนั้นโรงพยาบาลศิริราชจึงมีนโยบายที่จะต้องทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพและผลข้างเคียงยาสามัญที่เข้ามาอยู่ในตำรับยาของโรงพยาบาล

จากผลการทดลองจะพบว่าโดยผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองกลุ่มมีอายุใกล้เคียงกันแต่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยากลับยาต้นแบบได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นความดันโลหิตสูงมานานกว่าเล็กน้อยซึ่งไม่มีความสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามการเป็นโรคความดันโลหิตสูงที่นานกว่าอาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหรือมีโรคร่วมได้มากขึ้นด้วย

เมื่อพิจารณาถึงข้อบ่งชี้ในการให้ยา losartan พบว่ามักใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของยากลับ Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor (ACEI) ได้ ซึ่งผลข้างเคียงที่พบมากที่สุด คือ อาการไอ หรือใช้ลดความดันโลหิตในผู้ที่มี proteinuria หรือเป็น diabetic nephropathy ซึ่งจาก RENAAL study1 พบว่าLosartan สามารถลดความเสี่ยงของการเกิด ERSD ลงได้ ๒๔ เปอร์เซ็นต์ (p = 0.002) และลดระดับของ proteinuria ลงได้ ๓๕ เปอร์เซ็นต์ (p< 0.001) และผู้ป่วยส่วนใหญ่ก็สามารถทนต่อยาและใช้นานในขนาดสูงได้เป็นเวลานาน³

ตาราง ๔. Concomitant antihypertensive drugs

	ยาสามัญ losartan (จำนวน 294 ราย)	ยาต้นแบบ losartan (จำนวน 293 ราย)	p-value
จำนวนผู้ที่รับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นร่วมด้วย (คน)	231/294 (78.6%)	254/293 (86.7%)	0.013
จำนวนชนิดยาลดความดันโลหิตอื่นที่ใช้ร่วม	1.52 ± 1.24	1.71 ± 1.12	0.058
ยาลดความดันโลหิตอื่นที่ใช้ร่วมแบ่งตามประเภท			
Diuretics	100 (34.01%)	137 (46.76%)	0.002
Furosemide	44 (14.97%)	72 (24.57%)	0.01
Hydrochlorothiazide	30 (10.20%)	29 (9.90%)	0.99
Spironolactone	14 (4.76%)	28 (9.56%)	0.36
Indapamide	7 (2.38%)	4 (1.37%)	0.55
Amiloride + Hydrochlorothiazide	5 (1.70%)	4 (1.37%)	1
Beta-blockers	126 (42.86%)	147 (50.17%)	0.09
Atenolol	85 (28.91%)	91 (31.06%)	0.63
Bisoprolol	8 (2.72%)	8 (2.73%)	0.81
Metoprolol	10 (3.40%)	11 (3.75%)	0.99
Propranolol	6 (2.04%)	9 (3.07%)	0.6
Carvedilol	17 (5.78%)	28 (9.56%)	0.12
Calcium-channel blockers	107 (36.39%)	120 (40.96%)	0.29
Amlodipine	40 (13.61%)	37 (12.63%)	0.82
Felodipine	9 (3.06%)	20 (6.83%)	0.56
Lercarnidipine	5 (1.70%)	7 (2.39%)	0.77
Manidipine	21 (7.14%)	18 (6.14%)	0.75
Nifedipine	13 (4.42%)	9 (3.07%)	0.52
Nitrendipine	6 (2.04%)	4 (1.36%)	0.75
Diltiazem	13 (4.42%)	20 (6.83%)	0.28
Verapamil	0	5 (1.70%)	0.03
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	18 (6.12%)	12 (4.10%)	0.35
Enalapril	17 (5.78%)	11 (3.75%)	0.34
Ramipril	1 (0.34%)	1 (0.34%)	1
Alpha-blockers	16 (5.44%)	4 (1.37%)	0.01
Doxazosin	14 (4.76%)	3 (1.02%)	0.01
Prazosin	2 (0.68%)	1 (0.34%)	1
Central-acting drugs	4 (1.36%)	2 (0.68%)	0.69
Methyldopa	4 (1.36%)	2 (0.68%)	0.69
Vasodilators	15 (5.10%)	9 (3.07%)	0.3
Hydralazine	15 (5.10%)	9 (3.07%)	0.3

ตารางที่ ๕. ค่าความดันโลหิตเทียบก่อนและหลังได้ยาในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ

	ยาสามัญ losartan (จำนวน 294 ราย)	ยาดัชนีแบบ losartan (จำนวน 293 ราย)	p-value
ผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับยา	294	293	
Systolic blood pressure (mmHg)			
Before treatment	139.12 ± 20.50	139.83 ± 23.82	0.699
After treatment	130.85 ± 17.55	130.51 ± 17.03	0.808
	P < 0.001	P < 0.001	
Diastolic blood pressure (mmHg)			0.836
Before treatment	78.54 ± 12.43	78.31 ± 14.05	0.089
After treatment	72.93 ± 10.59	74.40 ± 10.30	
	P < 0.001	P < 0.001	
ผู้ป่วยที่มี SBP ≥ 140 และ DBP ≥ 90 mmHg ก่อนได้รับยา	55 (18.7%)	63 (21.5%)	0.458
Systolic blood pressure (mmHg)			
Before treatment			0.705
After treatment	159.69 ± 14.48	160.90 ± 19.47	0.664
	137.45 ± 16.00	136.07 ± 18.04	
Diastolic blood pressure (mmHg)	P < 0.001	P < 0.001	
Before treatment			0.417
After treatment	95.53 ± 6.07	96.56 ± 7.44	0.672
	79.61 ± 8.78	78.88 ± 9.91	
	P < 0.001	P < 0.001	
ผู้ป่วยที่เดิมมี SBP ≥ 140 และ DBP ≥ 90 มม.ปรอท และหลังได้ยาแล้วมี SBP < 140 และ DBP < 90 มม.ปรอท	51/55 (92.73%)	58/63 (92.06 %)	1.000

SBP = Systolic blood pressure, DBP = Diastolic blood pressure

ใน LIFE STUDY² พบว่าเมื่อเทียบกับยา atenolol แล้ว losartan สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ลงได้ ๒๕ เปอร์เซ็นต์ (p= 0.001) รวมถึงลดอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและ cardiovascular mortality ลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.021) แต่จากผลจากการศึกษานี้ก็พบว่าในโรงพยาบาลศิริราช การใช้ losartan ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองหรือมีหัวใจห้องล่างซ้ายหนาผิดปกติยังไม่แพร่หลายนัก

จากการศึกษาพบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับยาลดความดันโลหิตหลายชนิดซึ่งเป็นที่พบได้บ่อย เนื่องจากการใช้ยาลดความดันโลหิตเพียงชนิดเดียวมักไม่สามารถลดระดับความดันโลหิตให้ลงมาถึงระดับที่น่าพอใจได้ โดยส่วนใหญ่ยาที่ใช้ร่วมกับ ARB อาจจะเป็นกลุ่ม beta blockers, diuretics หรือ calcium-channel blockers โดยพิจารณาจากโรคร่วมมีการทดลองของ Tinel⁷ ซึ่งทำในหนูที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงที่มีการทำงานของไตลดลงร่วมกับมี aorta และ

ตารางที่ ๖. ผลข้างเคียงของการรักษา

	ยาสามัญ losartan (จำนวน 294 ราย)	ยาต้นแบบ losartan (จำนวน 293 ราย)	p-value
Total side effect	8 (2.72%)	2 (0.68 %)	0.11
Allergic reaction	0	0	
Hypotension	1 (0.34%)	0	
Dizziness	3 (1.02%)	1 (0.34%)	0.62
Other : Facial edema	1 (0.34%)	0	0.25
Headache	0	1 (0.34%)	0.25
Worsening of renal function	3 (1.02%)	0	0.25
Associated with medications	Yes 5/8	Yes 0/2	
	Uncertain 3/8	Uncertain 2/2	

cardiac hypertrophy โดยให้ losartan (๓๐ มก./กก./วัน) ร่วมกับ nifedipine (๗.๘ มก./กก./วัน) เป็นเวลา ๘ สัปดาห์ พบว่าทั้ง losartan และ nifedipine สามารถลดความดันโลหิตรวมถึง aorta และ left ventricular hypertrophy ลงได้ แต่การใช้ยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกันจะสามารถลด transforming growthfactor-[beta]¹ ใน aorta และ brain natriuretic peptide ใน left ventricleลงได้อย่างมีนัยสำคัญ และสามารถลด proteinuria รวมถึง collagen III and IV ในไตได้ซึ่งถือเป็นผลดีของการใช้ยาลดความดันโลหิตหลายชนิดร่วมกันและยังพบว่ามีการใช้ losartan ร่วมกับ ACEI ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบ renin-angiotensin-aldosterone เช่นเดียวกัน โดยมีงานวิจัยของ Savoia⁶ ทำการทดลองในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงร่วมกับโรคเบาหวานที่ได้รับ ACEI หรือ calcium-channel blockers อยู่แล้วโดยทดลองเพิ่ม ARB (valsartan) หรือ beta-blockers (atenolol) เป็นเวลา ๑ ปี พบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ valsartan มีผนังของหลอดเลือดแดงหนาแน่นน้อยกว่าช่วงก่อนได้รับยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ atenolol ไม่พบการเปลี่ยนแปลงความหนาของผนังหลอดเลือดแดง และนอกจากนี้ผนังของหลอดเลือดแดงของผู้ป่วยที่ได้รับatenolol มีการแข็งตัวเพิ่มขึ้นมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ valsartan ด้วย จึงสรุปได้ว่าเราสามารถให้ARB ร่วมกับ ACEI หรือ calcium-channel blockers ได้โดยจะได้ประโยชน์ข้างต้นด้วย

สำหรับผลการรักษาพบว่าความดันโลหิตของผู้ป่วยก่อนได้ยาส่วนใหญ่จะน้อยกว่า ๑๔๐/๙๐ มิลลิเมตรปรอท ซึ่งถือเป็นระดับความดันโลหิตเป้าหมายในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่จะได้รับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นอยู่แล้วแต่มีการให้ยา losartan เสริมเพื่อหวังผลอื่นของยานอกเหนือไปจากการลดความดันโลหิตดังที่กล่าวมาแล้วหรือลดระดับความดันโลหิตลงมาให้ถึงระดับที่เหมาะสม โดยมีเพียง ๕๕ ราย (๑๘.๗%) ในกลุ่มที่ได้ยาสามัญและ ๖๓ ราย (๒๑.๕%) ในกลุ่มที่ได้ยาต้นแบบเท่านั้นที่มีความดันโลหิตก่อนได้ยามากกว่า ๑๔๐/๙๐ มิลลิเมตรปรอท และหลังได้รับยา losartan ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มก็มีความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งความดันโลหิต systolic และ diastolic แต่เมื่อเปรียบเทียบกันแล้วก็พบว่าทั้งยาสามัญและยาต้นแบบมีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตไม่แตกต่างกันและเมื่อดูผลข้างเคียงของยาแม้กลุ่มที่ได้ยาสามัญจะมีการรายงานผลข้างเคียงมากกว่ากลุ่มที่รับยาต้นแบบแต่ความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และส่วนใหญ่เป็นอาการที่ไม่ร้ายแรง เช่น วิงเวียน มึนงง หรือมีการทำงานของไตถดถอยลง นอกจากนั้นยังไม่พบการแพ้ทั้งยาสามัญและยาต้นแบบในการศึกษา

จากการศึกษาที่สรุปว่ายา losartan สามัญมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเทียบเท่ากับยา

ต้นแบบ ซึ่งข้อมูลจากการศึกษาจะช่วยเพิ่มความมั่นใจแก่แพทย์และผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ รวมทั้งสามารถช่วยลดค่าใช้จ่ายทั้งของผู้ป่วย ของโรงพยาบาล และของประเทศชาติลงได้

สรุป

ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญ losartan ไม่ต่างจากยาต้นแบบ losartan

เอกสารอ้างอิง

1. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 20;345(12):861-9.
2. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.
3. Naritomi H, Fujita T, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, et al. Efficacy and safety of long-term losartan therapy demonstrated by a prospective observational study in Japanese patients with hypertension: The Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH) study. *Hypertens Res*. 2008 Feb;31(2):295-304.
4. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. *Am J Hypertens*. 2000 Jan;13(1 Pt 2):18S-24S.
5. Devereux RB, Lyle PA. A Losartan for the treatment of hypertension and left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Expert Opin Pharmacother*. 2004 Nov;5(11):2311-20.
6. Savoia C, Touyz RM, Endemann DH, Pu Q, Ko EA, De Ciuceis C, et al. Angiotensin receptor blocker added to previous antihypertensive agents on arteries of diabetic hypertensive patients. *Hypertension*. 2006 Aug;48(2):271-7.
7. Tinel H. Beneficial effects of the combination of nifedipine and losartan in hypertensive Dahl salt-sensitive rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Jul;50(1):75-82.