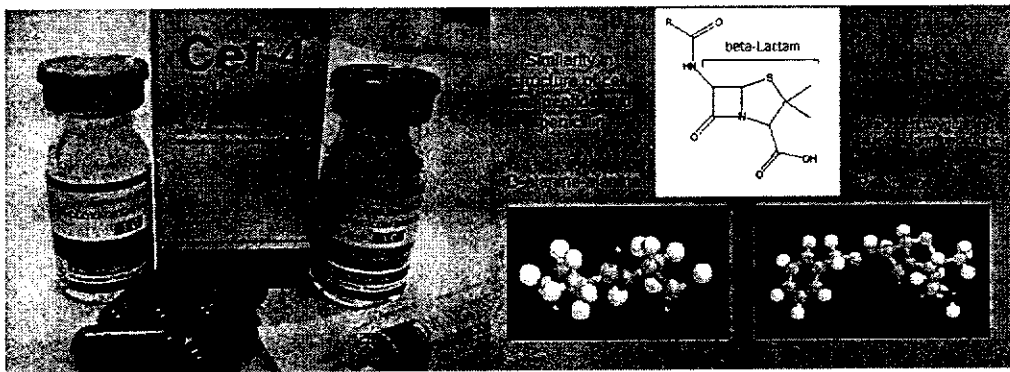


เภสัชวิทยาคลินิก (Clinical Pharmacology)



โดย

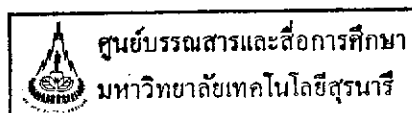
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เภสัชกร ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

สาขาวิชาเภสัชวิทยา สังกัดสาขาวิชาชีววิทยา

สำนักวิชาวิทยาศาสตร์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

2549



คำนำ

เอกสารฉบับนี้เตรียมขึ้นเพื่อประกอบการบรรยายวิชา เภสัชวิทยาคลินิก (Clinical Pharmacology) โดยได้แบ่งเป็นบทต่างๆประมาณ 12 บท ได้แก่ เนื้อหาในเรื่องต่างๆ เช่น บัญชียาหลักแห่งชาติ เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ยาที่ใช้กับโรคหัวใจ ยาชาเฉพาะที่ ยาเกี่ยวกับระบบเลือด ยาลดไขมันในเลือด ยาที่มีผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือด ยาลดความดันเลือด ยาขับปัสสาวะ ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ และยารักษาไมเกรน ซึ่งในแต่ละบทผู้เขียนได้สรุป รวบรวม ความรู้ใหม่ๆ ที่ทันสมัย จากตำรา (Textbook) หลายเล่ม พร้อมแสดงรูปภาพประกอบ อย่างชัดเจนในทุกหัวข้อ เพื่อใช้ในการเรียนของนักศึกษา ระดับปริญญาตรี ของนักศึกษาพยาบาลศาสตร์ เภสัชศาสตร์ และวิทยาศาสตร์สุขภาพที่เกี่ยวข้องทุกสาขา ในมหาวิทยาลัยต่างๆของประเทศไทย ตลอดจนครูอาจารย์ผู้สนใจ ที่จะใช้เป็นตำราอ้างอิงในการเรียนเภสัชวิทยาคลินิกทุกระดับ.

เนื้อหาในเอกสารฉบับนี้อาจยังไม่ครบสมบูรณ์ทั้งหมด ซึ่งอาจมีส่วนที่จะต้องปรับปรุงเพิ่มเติม หรือ สิ่งที่ขาดตกบกพร่อง ประการใด ผู้เขียน ยินดีน้อมรับข้อเสนอแนะในการปรับปรุงเนื้อหา และขอขอบคุณผู้เขียนตำรา ที่เป็นแหล่งของ เอกสารอ้างอิง ในการเขียนเอกสารประกอบการเรียนเล่มนี้ทุกทุกท่าน

เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

มีนาคม 2549

สารบัญ

คำนำ.....	I
สารบัญ	II
บทที่ 1 บัญชียาหลักแห่งชาติ	1
บทที่ 2 เกสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์	12
บทที่ 3 อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา	28
บทที่ 4 ยาที่ใช้กับโรคหัวใจ	36
บทที่ 5 ยาชาเฉพาะที่	48
บทที่ 6 ยาเกี่ยวกับระบบเลือด.....	56
บทที่ 7 ยาลดไขมันในเลือด	64
บทที่ 8 ยาที่มีผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือด	73
บทที่ 9 ยาลดความดันเลือด	90
บทที่ 10 ยาขับปัสสาวะ	126
บทที่ 11 ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ	149
บทที่ 12 ยารักษาไมเกรน	188
เอกสารอ้างอิงและหนังสืออ่านประกอบ	192

บทที่ 1

บัญญัติยาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2542

ผศ.ภก.ดร.เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

อารัมภบท

ในการประชุมสมัชชาใหญ่องค์การอนามัยโลก ครั้งที่ 31 เมื่อปี พ.ศ. 2522 ที่ประชุมเสนอแนะให้ประเทศสมาชิก โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศที่กำลังพัฒนา กำหนดนโยบายด้านยาของตนขึ้น เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาระบบยาของแต่ละประเทศ จนถึงระดับที่จะสามารถจัดหาจำเป็น (essential drugs) ที่มีคุณภาพมาตรฐานให้แก่ประชาชนได้อย่างทั่วถึงและเพียงพอในราคาที่ย่อมเยา แนวคิดเกี่ยวกับยาจำเป็นขององค์การอนามัยโลกนั้นเกิดขึ้นเนื่องจากการที่ทุกประเทศมีทรัพยากรอยู่อย่างจำกัด ในขณะที่มียาสำเร็จรูปจำหน่ายอยู่ในท้องตลาดอยู่เป็นจำนวนมาก ซึ่งเป็นภาระของหน่วยงานที่มีหน้าที่พัฒนาระบบยาในด้านต่างๆ เช่น การวิจัยและพัฒนา ยา การผลิตวัตถุดิบและยาสำเร็จรูป การประกันคุณภาพยา การจัดหาและการกระจายยา การบริหารเวชภัณฑ์ในสถานบริการสาธารณสุขทุกระดับ เป็นต้น การคัดเลือกรายการยาให้มีชนิดและจำนวนเท่าที่มีความจำเป็น รวมทั้งให้มีความเหมาะสมสอดคล้องกับขีดความสามารถและระดับการพัฒนาของประเทศในภาพรวม จะช่วยในการกำหนดนโยบายซึ่งรวมถึงการกำหนดเป้าหมายและทิศทางในการพัฒนาระบบยาให้เป็นไปอย่าง สมเหตุสมผล สามารถจัดสรรและใช้ประโยชน์จากทรัพยากรที่มีอยู่ได้อย่างคุ้มค่า และนำไปสู่การปฏิบัติงานที่มี ประสิทธิภาพ

สำหรับประเทศไทย แนวคิดเกี่ยวกับการคัดเลือกยาที่มีความจำเป็นต่อสุขภาพอนามัยของประชาชนได้เริ่มดำเนินการตั้งแต่ก่อนปี พ.ศ. 2515 โดยกระทรวงสาธารณสุขกำหนดนโยบายและมอบหมายให้กรมการแพทย์จัดทำเภสัชตำรับขึ้น ต่อมาเมื่อมีการปรับปรุงโครงสร้างของกระทรวงในปี พ.ศ. 2515 การจัดทำเภสัชตำรับของกระทรวงสาธารณสุขเปลี่ยนมาอยู่ในความรับผิดชอบของกองโรงพยาบาลภูมิภาค จุดมุ่งหมายของเภสัชตำรับ ดังกล่าว ก็เพื่อให้โรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขได้ใช้เป็นแม่แบบในการคัดเลือกยาไว้ในโรงพยาบาลแต่ละแห่ง โดยเริ่มใช้ในปี พ.ศ. 2519 ต่อจากนั้น ได้มีการปรับปรุงเภสัชตำรับนี้ให้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น โดยคำนึงถึงความประหยัดด้านงบประมาณและความสะดวกในการบริหารคลังเวชภัณฑ์และจัดพิมพ์เป็น "บัญชียากระทรวงสาธารณสุข" ในปี พ.ศ.2522

แนวคิดเกี่ยวกับการคัดเลือกยาจำเป็นที่กล่าวแล้วนั้นสอดคล้องกับข้อเสนอแนะขององค์การอนามัยโลก ประเทศไทยจึงเห็นสมควรให้มีการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยกระทรวงสาธารณสุขได้มีคำสั่งแต่งตั้งคณะกรรมการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติขึ้นในปี พ.ศ. 2524 ให้มีหน้าที่พิจารณาหลักนกรองรายการยาที่จำเป็นต้องใช้ในสถานบริการทางการแพทย์ทุกระดับ รวมทั้งเสนอแนะรูปแบบ และวิธีดำเนินการเพื่อใช้ประโยชน์จากบัญชียาจำเป็นที่จัดทำขึ้น ตลอดจนให้มีการติดตามผลการดำเนินงานอย่างต่อเนื่อง

สาเหตุที่ต้องคัดเลือกและรวบรวมรายการยาจำเป็นไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาตินั้น ก็เพราะประเทศไทยมีการใช้ยาอย่างฟุ่มเฟือยเกินความจำเป็น การใช้ยาในปีหนึ่งๆ คิดเป็นมูลค่าสูงถึงหมื่นล้านบาท ทำให้ในแต่ละปีต้องสูญเสียงบประมาณเป็นเงินตราต่างประเทศในการนำเข้ายาสำเร็จรูปและวัตถุดิบเป็นจำนวนมหาศาล อีกทั้งยาที่มีจำหน่ายอยู่ในท้องตลาดในขณะนั้น บางประเภทมีมากเกินไปจนความจำเป็น บางประเภทก็ขาดแคลน การรวบรวมรายการยาที่เหมาะสมเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ ก็เพื่อให้การใช้ยาด้อยในหลักการเดียวกัน โดยอิงรายการยาในบัญชียาเป็นหลัก ทำให้สามารถลดความฟุ่มเฟือยในการใช้ยาลงได้

หลังจากคณะรัฐมนตรีเห็นชอบให้กำหนดนโยบายแห่งชาติด้านยา และแต่งตั้งคณะกรรมการแห่งชาติด้านยาขึ้นในปี พ.ศ. 2525 การจัดทำและปรับปรุงแก้ไขบัญชียาหลักแห่งชาติได้เปลี่ยนมาอยู่ในความรับผิดชอบของคณะอนุกรรมการพัฒนายาหลักแห่งชาติ ซึ่งเป็นคณะอนุกรรมการภายใต้คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา คณะอนุกรรมการดังกล่าวได้ดำเนินการปรับปรุง แก้ไขบัญชียาหลักแห่งชาติมาเป็นระยะๆ จนถึงบัญชียาหลัก แห่งชาติ พ.ศ. 2539 โดยยึดหลักการขององค์การอนามัยโลกที่กำหนดให้ "ยาหลัก" ตามบัญชียาหลักแห่งชาติ หมายถึง ยาที่มีความสำคัญ เป็นยาพื้นฐานที่ขาดเสียมิได้และมีความจำเป็นต่อสุขภาพของประชากร ตลอดจนการแก้ไขปัญหายาสาธารณสุขของประเทศ

ในปี พ.ศ. 2541 ประเทศไทยประสบปัญหาด้านเศรษฐกิจอย่างรุนแรง คณะรัฐมนตรีมีมติเห็นชอบมาตรการเพื่อลดค่าใช้จ่ายสวัสดิการการรักษาพยาบาลของข้าราชการและลูกจ้างตามที่กระทรวงการคลังเสนอ มาตรการดังกล่าวกำหนดให้ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาพยาบาลในสถานพยาบาลของรัฐมีสิทธิเบิกจ่ายได้เฉพาะยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ หากมีความจำเป็นต้องใช้ยานอกบัญชียาหลักแห่งชาติก็ให้คณะกรรมการแพทย์ที่ผู้ อำนวยการสถานพยาบาลแต่งตั้งเป็นผู้วินิจฉัยและออกหนังสือรับรองเพื่อประกอบการเบิกจ่าย แต่เนื่องจากกรณีที่โรงพยาบาลต่างๆ จัดทำบัญชีรายการยาที่เบิกจ่ายได้ในกรณีนี้ไว้แตกต่างกัน ทำให้เกิดความเหลื่อมล้ำและไม่เป็นธรรมแก่ข้าราชการที่เข้ารับการรักษาพยาบาล คณะกรรมการแห่งชาติด้านยาจึงเห็นสมควรให้มีการปรับปรุงแก้ไขบัญชียาหลักแห่งชาติให้ครอบคลุมตัวยามีความจำเป็นต้องใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหายาสุขภาพของประชาชน รวมทั้งคำนึงถึงความประหยัดคุ้มค่า เพื่อให้เหมาะสมที่จะนำไปใช้เป็นบัญชียาอ้างอิงตามมาตรการที่รัฐกำหนดขึ้น

คณะอนุกรรมการพัฒนายาหลักแห่งชาติได้แต่งตั้งคณะทำงานพัฒนายาหลักแห่งชาติ รวม 23 สาขา ซึ่งประกอบด้วยแพทย์ ทันตแพทย์ นักเภสัชวิทยาและเภสัชกร จำนวน 257 ท่าน ให้มีหน้าที่พิจารณาประเมินรายการยาเพื่อเสนอแนะให้คณะอนุกรรมการฯ คัดเลือกบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เมื่อคณะทำงานฯ ทุกสาขาประเมินรายการยาแล้วเสร็จ คณะอนุกรรมการฯ ได้นำมาพิจารณาความเหมาะสม ความสอดคล้องของรายการยาระหว่างสาขา และตัดสินใจคัดเลือกรายการยา โดยพิจารณาจากความต้องการสุขภาพของคนไทย ความสามารถในการจ่าย และผลกระทบทางด้านเศรษฐกิจและสังคม

บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542 แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่ (1) บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุข และ (2) บัญชียาสำหรับงานสาธารณสุขมูลฐาน บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุขประกอบด้วยรายการยาที่จัดเป็นหมวดหมู่ตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและประโยชน์ทางการรักษา (pharmacologic and therapeutic classification) รวม 23 กลุ่ม จำนวนทั้งสิ้น 932 รายการ ยาที่ผลิตขึ้นได้เองโดยแผนกเภสัชกรรมของโรงพยาบาลซึ่งพิจารณาคัดเลือกโดยคณะอนุกรรมการพัฒนาเภสัชตำรับของโรงพยาบาล ได้นำมาผนวกไว้เป็นส่วนหนึ่งของบัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุขด้วย

* นับตัวยามี generic เดียวกันในแต่ละ dosage form เป็น 1 รายการ

ปรัชญาและหลักการในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้กำหนดปรัชญาและหลักการในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติไว้ เพื่อสร้างความเข้าใจร่วมกันของคณะกรรมการฯ และคณะทำงานพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ตลอดจนเพื่อความเข้าใจที่ถูกต้องของประกอบวิชาชีพด้านต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง และสาธารณชน

1. การพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติครั้งนี้ มีวัตถุประสงค์เพื่อจัดทำบัญชีของยาที่ต้องใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพของประชาชนชาวไทยโดยครอบคลุมโรค สาเหตุของโรคและการรักษาสุขภาพของคนไทยในระดับที่จำเป็นขาดไม่ได้ แต่ประหยัดและคุ้มค่า

2. บัญชียาหลักแห่งชาตินี้ จะมีการปรับปรุงแก้ไขเพิ่มเติมหรือนำออกเป็นระยะๆ อย่างต่อเนื่อง ตามสภาพของปัญหาสุขภาพ วิทยาการและข้อมูลเกี่ยวกับยาที่เปลี่ยนแปลงไป

3. การพิจารณาบรรจุยาใดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือนำออกจากบัญชี ดำเนินการโดยมีหลักฐานและมีเหตุผล สามารถอธิบายและชี้แจงต่อผู้เกี่ยวข้องและสาธารณชนได้ ทั้งนี้ อาศัยข้อมูลต่อไปนี้ประกอบกัน คือ

(1) หลักฐานข้อเท็จจริงทางวิทยาศาสตร์ที่ได้มีการศึกษาวิจัยอย่างถูกต้องเชื่อถือได้และอ้างอิงได้

(2) ข้อมูลความจำเป็นด้านสุขภาพของประชาชนชาวไทยที่ต้องใช้ยานั้น ๆ โดยพิจารณาทั้งระดับความรุนแรงของโรค ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค

(3) ข้อมูลเชิงเศรษฐศาสตร์ด้านค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น รวมทั้งความสามารถในการจ่ายของ ประชาชน และฐานะด้านเศรษฐกิจของประเทศ

(4) ข้อมูลเกี่ยวกับยา เช่น รูปแบบ (dosage form) การเก็บรักษา ความคงตัวของยา การควบคุมวันหมดอายุ ประสิทธิภาพในการบริหารยา การยอมรับของผู้ป่วย และราคา

4. ยาสำหรับภาวะที่มีปัญหาสุขภาพหรือปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญจะไม่บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ตัวอย่างเช่น ยาเพื่อความสวยงาม ยาเพื่อภาวะอ้วน ภาวะศีรษะล้าน ภาวะมีบุตรยาก ภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ยาอดบุหรี่ และวัคซีนที่มีปัญหาสาธารณสุข (เช่น หวัด, อีสุกอีใส เป็นต้น)

5. ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ด้วยยาที่คัดเลือกให้บรรจุในบัญชียาให้ถือว่ายาทุกขนาดความแรงได้รับการบรรจุ ส่วนรูปแบบของยานั้น ให้บรรจุเฉพาะรูปแบบที่ได้พิจารณาแล้วว่าเหมาะสม

6. บัญชียาหลักแห่งชาติที่จัดทำขึ้นนี้ มุ่งให้เป็นมาตรการหนึ่งในระบบยาแห่งชาติที่จะทำให้เกิดความประหยัดเหมาะสมกับภาวะเศรษฐกิจของประเทศ ขจัดหรือลดความฟุ่มเฟือยและความสูญเปล่าที่เกิดจากการใช้ยา โดยมีบรรทัดฐานที่สำคัญ คือ

(1) เป็นกรอบที่จะช่วยและส่งเสริมผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพทุกสาขา ให้ใช้ยาอย่างเหมาะสม

(2) เป็นเครื่องมือในการบริหารจัดการด้านยาของสถานพยาบาล

(3) เป็นเครื่องมือในการบริหารระบบยาให้มีประสิทธิภาพได้แก่ การผลิตยา การจัดหา ยา การเก็บรักษา ยา การควบคุมคุณภาพและมาตรฐานยา และการกระจายยาทั้งในภาครัฐและเอกชน

(4) สามารถใช้เป็นเกณฑ์อ้างอิงในการพัฒนาบัญชียาที่เบิกค่าใช้จ่ายได้จากระบบการจ่ายค่ารักษาพยาบาล และระบบประกันสุขภาพ ประกันสังคมหรือสวัสดิการสุขภาพต่าง ๆ

7. การพัฒนาระบบยาของประเทศให้มีความเหมาะสมและมีประสิทธิภาพนั้น จะต้องอาศัย มาตรการต่าง ๆ หลายอย่าง โดยบัญชียาหลักแห่งชาติจะเป็นเครื่องมือที่สำคัญอันหนึ่ง บัญชียาหลักแห่งชาติจะ ได้ประโยชน์อย่างเต็มที่ก็ต่อเมื่อมีการพัฒนามาตรการด้านอื่น ๆ ควบคู่กันไปด้วย ได้แก่

(1) มาตรการในการจัดหายาให้มีในประเทศ ในระบบบริการ หรือในสถานพยาบาล รวมทั้งการกำหนดราคากลางของยาแต่ละชนิด

(2) มาตรการเชิงนโยบายระดับชาติเกี่ยวกับบริการสุขภาพ การใช้เทคโนโลยีและการใช้ ยา รวมทั้งมาตรการในการกำกับดูแลตามนโยบาย

(3) มาตรการในการบริหารยาของสถานพยาบาลให้มีความเหมาะสม รวมทั้งบัญชียา ของ โรงพยาบาลและกลไกการกำกับดูแล

(4) มาตรการส่งเสริมการใช้ยาอย่างเหมาะสมของผู้ประกอบวิชาชีพด้านสุขภาพรวมทั้ง การให้ข้อมูลข่าวสาร

(5) มาตรการด้านการศึกษาของบุคลากรวิชาชีพต่าง ๆ ทางสุขภาพ เพื่อให้มีความรู้ ความสามารถ ทักษะ และเจตคติที่ดีในการใช้ยาอย่างเหมาะสม

(6) มาตรการในการส่งเสริมคุณภาพของเวชปฏิบัติ เช่น การมีเกณฑ์ปฏิบัติ เกณฑ์ มาตรฐานการปฏิบัติและการประกันคุณภาพ เป็นต้น

(7) มาตรการในการรักษา รวมทั้งกำกับดูแลคุณภาพยาในตลาดยา และในสถาน พยาบาล

(8) มาตรการในการกำหนดสิทธิประโยชน์และการเบิกค่าใช้จ่ายจากระบบการจ่ายค่า รักษาพยาบาล และระบบประกันต่าง ๆ

(9) การให้ข้อมูลเกี่ยวกับยาและการใช้ยาแก่ประชาชนผ่านสื่อต่าง ๆ

แนวทางและหลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกรายการยาเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้กำหนดแนวทางและหลักเกณฑ์ในการ พิจารณาคัดเลือกรายการยาเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อใช้เป็นหลักปฏิบัติของคณะกรรมการฯ และคณะทำงานพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ทั้ง 23 สาขา ดังนี้

1. การคัดเลือกยาจะต้องพิจารณาให้มีข้อบ่งใช้ ซึ่งครอบคลุมการป้องกันและบำบัดรักษาโรค หรือ อาการที่เป็นปัญหาความเจ็บป่วยของประชาชน ทั้งนี้ ยกเว้นกรณีที่ไม่จำเป็นต่อสุขภาพ เช่น การเสริม ความงาม ฯลฯ

2. การพิจารณาอาศัยข้อมูลทางวิชาการที่เชื่อถือได้เกี่ยวกับ

2.1 ประสิทธิภาพ (efficacy) ของยา โดยอาศัยเกณฑ์มาตรฐานทางชีวอนุเคราะห์ (bioavailability) และความคงตัวของยา (stability) เป็นเกณฑ์พิจารณา

2.2 ความปลอดภัย (safety) โดยคำนึงถึง genetic differences ของคนไทยกับข้อมูลการ ศึกษาของผู้ผลิต

2.3 ความไว (sensitivity) และภาวะการดื้อยาด้านจุลชีพของจุลชีพต่าง ๆ

2.4 กรณีที่มียาตั้งแต่สองรายการ หรือสองตัวยาขึ้นไปที่มีข้อบ่งใช้เดียวกันควรใช้ข้อมูลการ ศึกษาเปรียบเทียบด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข (economic analysis) ร่วมในการพิจารณา เช่น ต้นทุน-ผลได้

(cost-benefit analysis) ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis) และต้นทุน-ความเสี่ยง (cost-risk analysis)

(หมายเหตุ : ศึกษาต้นทุนของการรักษาทั้งหมด (cost of treatment) ไม่ใช่ต้นทุนเฉพาะเม็ดยา และนำ patient compliance เข้ามาร่วมพิจารณาด้วย)

3. การพิจารณาคัดเลือกรายการยาให้คำนึงถึงรายการยาที่มีในประเทศ (local availability) และมีศักยภาพในการผลิตภายในประเทศ

4. ยาใหม่ที่ยังอยู่ระหว่างการคุ้มครองสิทธิบัตร (on patent) พิจารณาโดยอาศัยข้อมูลวิชาการดังกล่าวข้างต้นเป็นเกณฑ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งข้อคำนึงเกี่ยวกับความปลอดภัย ราคา ยา การผูกขาดทางตลาด ความสามารถในการจ่ายของผู้ป่วย และสถานะทางเศรษฐกิจของประเทศ

5. การเลือกยาเดี่ยวหรือยาผสมให้ใช้เกณฑ์ scientific evidence on efficacy, safety, ease of drug administration, cost consideration นอกจากนี้ ยาผสมต้องมีสัดส่วนของปริมาณตัวยาสำคัญกำหนดไว้เป็นมาตรฐานที่แน่นอนและเหมาะสมกับกลุ่มประชากรที่ใช้ยา ผลการทดลองทางคลินิก เหตุผลแสดงความจำเป็นที่จะต้องใชยามากกว่าหนึ่งชนิดในเวลาเดียวกัน มีประสิทธิผล และความปลอดภัยดีกว่าเมื่อใช้ตำรับยาเดี่ยวแต่ละชนิดร่วมกัน

6. ในการพิจารณาคัดเลือกรายการยานั้น รายการยาที่คัดเลือกไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หมายรวมถึง ยาทุกความแรง (strength) โดยให้คณะทำงานทั้ง 23 สาขา พิจารณาคัดเลือกรายการยาพร้อมทั้ง รูปแบบของยาตามเกณฑ์ที่กำหนด โดยเฉพาะอย่างยิ่งการใช้ข้อพิจารณาด้านประสิทธิผล ความคงตัวของยา patient compliance และการบริหารยาในผู้ป่วย ทั้งนี้ ให้ใช้วิธีการประเมินผลที่สามารถแสดงเหตุผลได้ชัดเจน หากผลการพิจารณายาแต่ละรายการให้ผลที่ใกล้เคียงกันมากก็ให้นำวิธีประเมินที่สามารถนับวัดได้ (quantifiable assessment) ประกอบการพิจารณา

7. ยาแต่ละรายการ ให้ใช้ชื่อสามัญทางยา พร้อมทั้งระบุรูปแบบ หากเป็นยาที่มีหลายข้อบ่งใช้ แต่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งใช้ หรือมีแนวโน้มว่าจะมีการสั่งใช้ไม่ถูกต้อง ให้ระบุข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการสั่งใช้เพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล

ในส่วนของการคัดเลือกยาเข้าในบัญชีย่อย ก. ข. ค. ง. หรือ จ. นั้น คณะอนุกรรมการฯ ได้กำหนดคำจำกัดความเพื่อเป็นแนวทางสำหรับวินิจฉัยไว้ดังนี้

บัญชี ก. คือ รายการยาที่มีความจำเป็นสำหรับสถานพยาบาลทุกระดับ

บัญชี ข. คือ รายการยาที่อาจจำเป็นต้องใช้ในสถานพยาบาลบางระดับ หรือจำกัดข้อบ่งใช้สำหรับอาการหรือโรคบางชนิดที่ใช้ยาในบัญชี ก. ไม่ได้ หรือไม่ได้ผล หรือเป็นยาที่ใช้แทนยาในบัญชี ก.ชั่วคราวในกรณีที่เกิดเหตุฉุกเฉินในบัญชี ก. ไม่ได้

บัญชี ค. คือ รายการยาที่ต้องใช้โดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับมอบหมายจากผู้อำนวยการของสถานพยาบาลนั้นๆ เนื่องจากเป็นยาที่มีอันตราย ถ้าใช้ไม่ถูกต้องอาจเกิดพิษ หรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย หรือเป็นสาเหตุให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ง่าย

บัญชี ง. คือ รายการยาที่อาจมีความจำเป็นต้องใช้สำหรับช่วยชีวิตผู้ป่วยบางราย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือก่อปัญหาเชื้อดื้อยาที่ร้ายแรง และ/หรือมีราคาแพงมาก การสั่งใช้ยาซึ่งต้องให้สมเหตุผลเกิดความคุ้มค่าสมประโยชน์จะต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยและพิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการฝึกอบรม ฉะนั้น ยาในบัญชีย่อยดังกล่าวจะสั่งใช้ได้โดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรมหรือได้รับวุฒิบัตรหรือหนังสืออนุมัติจากแพทยสภา หรือทันตแพทยสภาเท่านั้น และโรงพยาบาล

จะต้องมีระบบ การกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา (ระบบ Drug Utilization Evaluation) โดยมีการเก็บข้อมูลการใช้เพื่อ ตรวจสอบในภายหลังได้

บัญชี จ. คือ รายการยาสำหรับใช้เฉพาะโครงการพิเศษของกระทรวง ทบวง กรม หรือเทียบเท่า ที่ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

คำชี้แจงเกี่ยวกับบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542

ส่วนประกอบของบัญชียาหลักแห่งชาติ

บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542 แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่ (1) บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุข และ (2) บัญชียาสำหรับงานสาธารณสุขมูลฐาน

ยาที่ผลิตขึ้นได้เองโดยแผนกเภสัชกรรมของโรงพยาบาล นับได้ว่ามีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อการจัดหายาเพื่อตอบสนองต่อความต้องการใช้ยาของโรงพยาบาลนั้น ๆ ให้เป็นไปด้วยความประหยัด สมควรสนับสนุนให้มีการผลิตขึ้นใช้ภายในโรงพยาบาล เนื่องจากจะสามารถช่วยลดค่าใช้จ่ายลงได้มาก รายการยาดังกล่าวจึงได้รับการพิจารณาคัดเลือกเป็นรายการเภสัชตำรับของโรงพยาบาลผนวกไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ในส่วนของบัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุขด้วย

การจัดหมวดหมู่รายการยา

บัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุขประกอบด้วยรายการยาที่จัดเป็นหมวดหมู่ตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและประโยชน์ทางการรักษา (pharmacologic and therapeutic classification) รวม 23 กลุ่ม ในบางกลุ่มอาจแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยลงไปเพื่อความสะดวกในการค้นหา ยาที่มีหลายข้อบ่งใช้หรือมี

การนำไปใช้โดยแพทย์หลายสาขาจะปรากฏอยู่ในบัญชีมากกว่าหนึ่งแห่ง

การจัดประเภทรายการยา

เนื่องจากบัญชียาหลักแห่งชาติได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อให้เป็นมาตรการหนึ่งในระบบยาที่จะทำให้เกิดความประหยัดเหมาะสมกับภาวะเศรษฐกิจของประเทศ ขจัดหรือลดความฟุ่มเฟือยและความสูญเปล่าที่เกิดจากการใช้ยา โดยบัญชียาหลักแห่งชาติจะเป็นกรอบที่จะช่วยและส่งเสริมผู้ประกอบการวิชาชีพด้านสุขภาพทุกสาขาให้ใช้ยาอย่างเหมาะสม รวมทั้งเป็นเครื่องมือในการบริหารจัดการด้านยาของสถานพยาบาล รายการยาในบัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุขจึงถูกจัดแบ่งออกเป็นบัญชีย่อย 5 บัญชี ได้แก่ บัญชี ก. ข. ค. ง. และ จ. ตามคุณลักษณะของยาแต่ละรายการ ความจำเป็นต้องใช้ในสถานพยาบาลระดับต่างๆ ระดับความรู้ความเชี่ยวชาญของแพทย์ที่สมควรเป็นผู้สั่งใช้ยา ตลอดจนระบบการติดตามประเมินการสั่งใช้ยาที่ควรจัดให้มีขึ้นสำหรับยาบาง รายการ ทั้งนี้ ได้กำหนดค่าจำกัดความของบัญชีย่อยทั้งห้าบัญชีเพื่อให้เป็นแนวปฏิบัติในการบริหารเวชภัณฑ์ของสถานพยาบาล ไว้ ดังนี้

บัญชี ก. คือ รายการยาที่มีความจำเป็นสำหรับสถานพยาบาลทุกระดับ

บัญชี ข. คือ รายการยาที่อาจจำเป็นต้องใช้ในสถานพยาบาลบางระดับ หรือจำกัดข้อบ่งใช้

สำหรับอาการหรือโรคบางชนิดที่ใช้ยาในบัญชี ก. ไม่ได้ หรือไม่ได้ผล หรือเป็นยาที่ใช้แทน

ยาในบัญชี ก. ชั่วคราว ในกรณีที่จัดหาในบัญชี ก. นั้นไม่ได้

บัญชี ค. คือ รายการยาที่ต้องใช้โดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับมอบหมายจากผู้อำนวยการของสถานพยาบาลนั้นๆ เนื่องจากเป็นยาที่มีอันตราย ถ้าใช้ไม่ถูกต้องอาจเกิดพิษหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย หรือเป็นสาเหตุให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ง่าย

บัญชี ง. คือ รายการยาที่อาจมีความจำเป็นต้องใช้สำหรับช่วยชีวิตผู้ป่วยบางราย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือก่อปัญหาเชื้อดื้อยาที่ร้ายแรง และ/หรือมีราคาแพงมาก การสั่งใช้ยาซึ่งต้องให้สมเหตุผลเกิดความคุ้มค่าสมประโยชน์จะต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยและพิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการฝึกอบรม ฉะนั้นยาในบัญชีดังกล่าวจะสั่งใช้ได้โดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรม หรือได้รับวุฒิบัตรหรือหนังสืออนุมัติจากแพทยสภาหรือ ทันตแพทยสภาเท่านั้น และโรงพยาบาลจะต้องมีระบบการกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา (ระบบ Drug Utilization Evaluation) โดยมีการเก็บข้อมูลการใช้เพื่อตรวจสอบในภายหลังได้

บัญชี จ. คือ รายการยาสำหรับใช้เฉพาะโครงการพิเศษของกระทรวง ทบวง กรม หรือเทียบเท่าที่ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติ

รายละเอียดของรายการยา

ยาแต่ละรายการ จะแสดงชื่อสามัญทางยา (generic name) และรูปแบบ (dosage form) กรณีที่เป็นยาสูตรผสม (combination preparations) จะแสดงชื่อสามัญทางยาของสารออกฤทธิ์หรือตัวยาสำคัญในสูตรยารายการนั้นทั้งหมดโดยคั่นระหว่างตัวยาดด้วยเครื่องหมายบวก (+) ทั้งนี้ ให้ถือว่ายาตามรายการดังกล่าวทุกความแรง (strengths) เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ยานางรายการได้มีการระบุข้อกำหนดเกี่ยวกับตัวยาที่เป็นสาร ออกฤทธิ์หรือตัวยาสำคัญ และ/หรือ ขนาดความแรงของสารออกฤทธิ์หรือตัวยาสำคัญไว้ อาทิเช่น ยาลดกรด วิตามินรวม สารละลายกรดอะมิโน ยาสูตรผสมที่ใช้รักษาวัณโรค เป็นต้น ให้ถือว่ายาที่เป็นไปตามข้อกำหนด ดังกล่าวเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ส่วนบัญชียาสำหรับงานสาธารณสุขมูลฐานประกอบด้วยรายการยาที่แสดงไว้เป็นเภสัชตำรับ โดยมีชื่อยา สูตรตำรับ และขนาดบรรจุตามที่ระบุไว้เท่านั้น

การแสดงรูปแบบยา (dosage form)

รายการยาที่แสดงรูปแบบเป็นรูปแบบกว้างๆ เช่น "capsule", "tablet", "solution" หรือ "injection" หมายถึง ยาที่ผลิตขึ้นในรูปแบบ capsule, tablet, solution หรือ injection ทุกชนิด ในบางกรณีที่ต้องการความจำเพาะเจาะจงมากขึ้นก็ได้ระบุข้อกำหนดเพิ่มเติมไว้ อาทิเช่น

- capsule (ยกเว้น ชนิด **sustained release capsule**)
- **enteric coated tablet**
- **intravenous solution**
- solution (**mouthwash**)
- injection (ยกเว้น ชนิด **depot**) เป็นต้น

สำหรับรายการยาที่ได้รับคัดเลือกไว้ในรายการเภสัชตำรับของโรงพยาบาลซึ่งมีสูตรตำรับผนวกท้ายบัญชียาสำหรับโรงพยาบาลและสถานบริการสาธารณสุขนั้น ได้ระบุคำว่า "เภสัชตำรับโรงพยาบาล" ไว้ในส่วนของรูปแบบด้วย

เงื่อนไขการสั่งใช้ยา

ด้วยวัตถุประสงค์ของการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อนำบัญชียาดังกล่าวไปใช้เป็นกรอบในการส่งเสริมผู้ประกอบการวิชาชีพด้านสุขภาพทุกสาขาให้ใช้ยาอย่างเหมาะสม เกิดความประหยัด คุ้มค่า ดังนั้น

หากยารายการใดมีหลายข้อบ่งชี้ แต่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งชี้ หรือมีแนวโน้มว่าจะมีการสั่งใช้ ไม่ถูกต้อง ก็ได้ระบุข้อบ่งชี้ไว้ในเงื่อนไขการสั่งใช้ยา เพื่อเป็นแนวทางสั่งใช้ยาสำหรับแพทย์ รวมทั้งเป็นข้อมูล สำหรับ สถานพยาบาลเพื่อประกอบการจัดระบบกำกับติดตามให้เกิดการใช้ยารายการนั้น ๆ อย่างสมเหตุ สมผล

เงื่อนไขการจัดหายา

ในกรณีที่ยามากกว่าหนึ่งรายการมีข้อบ่งชี้เหมือนกัน จัดอยู่ในกลุ่มเดียวกัน และไม่มีความแตกต่างในด้านคุณสมบัติที่มีความสำคัญต่อผลการรักษาอย่างมีนัยสำคัญ แต่มีความแตกต่างกันด้านราคา ใน บัญชีนี้ได้จัดรายการยาที่มีราคาถูกกว่าเป็นยาอันดับแรก และใส่เครื่องหมาย * ไว้ท้ายชื่อสามัญทางยา ส่วนราย การยา ที่มีราคาแพงกว่าจัดว่าเป็นตัวเลือก (alternative) และใส่เครื่องหมาย () ไว้ที่ชื่อสามัญทางยา โรง พยาบาล/ สถานพยาบาลจะจัดซื้อรายการยาที่เป็นตัวเลือกได้ก็ต่อเมื่อสามารถจัดซื้อได้ในราคาที่ถูกลงกว่าราย การยาที่เป็นยาอันดับแรก ในกรณีที่มียาตัวเลือกมากกว่าหนึ่งรายการให้จัดซื้อรายการที่มีราคาต่ำที่สุดเพียงราย การเดียว

นอกจากนี้ ยังมีเงื่อนไขการจัดหายาในลักษณะอื่นๆ ระบุไว้ในหมายเหตุท้ายรายการยาบางราย การ ได้แก่ “เลือกเพียง 1 รายการ ระหว่าง และ” และ “ให้ใช้เฉพาะที่ผลิตใช้เองในโรงพยาบาล”

(สำเนา)
ประกาศคณะกรรมการแห่งชาติด้านยา
ที่ 1 /2542
เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542

โดยที่เป็นการสมควรปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2539 ให้เหมาะสมกับสถานการณ์ทางการแพทย์และสาธารณสุขปัจจุบัน และเพื่อเป็นแนวทางในการบริหารระบบยาสำหรับบริการสาธารณสุขของประเทศอย่างทั่วถึง และมีประสิทธิภาพ

คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา ในคราวประชุมครั้งที่ 1/2541 เมื่อวันที่ 7 พฤษภาคม 2541 ได้พิจารณาเห็นชอบให้ปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2539 และประกาศใช้บัญชียาหลักแห่งชาติที่ปรับปรุงใหม่ตามข้อเสนอของคณะอนุกรรมการพัฒนามัญชียาหลักแห่งชาติ จึงออกประกาศไว้ดังต่อไปนี้

ข้อ 1 ให้ยกเลิกบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2539

ข้อ 2 ให้ใช้บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542 ที่แนบท้ายประกาศนี้

ข้อ 3 ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542

“บัญชี ก.” หมายความว่า รายการยาที่มีความจำเป็นสำหรับสถานพยาบาลทุกระดับ

“บัญชี ข.” หมายความว่า รายการยาที่อาจจำเป็นต้องใช้ในสถานพยาบาลบางระดับ หรือจำกัดข้อบ่งใช้สำหรับอาการหรือโรคบางชนิดที่ช้ยาในบัญชี ก. ไม่ได้หรือไม่ได้ผล หรือเป็นยาที่ใช้แทนยาในบัญชี ก. ชั่วคราว ในกรณีที่เกิดหยาในบัญชี ก. นั้นไม่ได้

“บัญชี ค.” หมายความว่า รายการยาที่ต้องใช้โดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับมอบหมายจากผู้อำนวยการของสถานพยาบาลนั้นๆ เนื่องจากเป็นยาที่มีอันตรายถ้าใช้ไม่ถูกต้องอาจเกิดพิษ หรือเป็นอันตรายต่อ ผู้ป่วย หรือเป็นสาเหตุให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ง่าย

“บัญชี ง.” หมายความว่า รายการยาที่อาจมีความจำเป็นต้องใช้สำหรับช่วยชีวิตผู้ป่วยบางราย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือก่อปัญหาเชื้อดื้อยาที่ร้ายแรง และ/หรือมีราคาแพงมาก การสั่งใช้ยาซึ่งต้องให้สมเหตุผลเกิดความคุ้มค่าสมประโยชน์ จะต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยและพิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการฝึกอบรม ฉะนั้น ยาในบัญชียดังกล่าวจะสั่งใช้ได้โดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรม หรือได้รับวุฒิบัตรหรือหนังสืออนุมัติจากแพทยสภาหรือทันตแพทยสภาเท่านั้น และโรงพยาบาลจะต้องมีระบบการกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา (ระบบ Drug Utilization Evaluation) โดยมีการเก็บข้อมูลการใช้เพื่อตรวจสอบในภายหลังได้

“บัญชี จ.” หมายความว่า รายการยาสำหรับใช้เฉพาะโครงการพิเศษของกระทรวง ทบวง กรม หรือเทียบเท่าที่ได้รับความเห็นชอบจากคณะอนุกรรมการพัฒนามัญชียาหลักแห่งชาติ

ข้อ 4 ประกาศฉบับนี้ได้ผนวกรายการเภสัชตำรับของโรงพยาบาล และบัญชียาสำหรับงาน
สาธารณสุขมูลฐานเข้าไว้ด้วยแล้ว

“รายการเภสัชตำรับของโรงพยาบาล” หมายความว่า รายการยาที่เป็นเภสัชตำรับตามที่
ระบุไว้ ซึ่งโรงพยาบาลสามารถผลิตขึ้นใช้ภายในโรงพยาบาล

“บัญชียาสำหรับงานสาธารณสุขมูลฐาน” หมายความว่า รายการยาที่แสดงไว้เป็นเภสัชตำรับ
โดยมีชื่อยา สูตรตำรับ และขนาดบรรจุตามที่ระบุไว้

ทั้งนี้ ตั้งแต่วันที่ 29 มกราคม 2542 เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 4 มกราคม พ.ศ. 2542

(ลงชื่อ) กร ทัพพะรังสี

(นายกร ทัพพะรังสี)

รัฐมนตรีว่าการกระทรวงสาธารณสุข

สำเนาถูกต้อง

(นางสาววรสุดา ยุงทอง)

เภสัชกร 6 ว.

บทที่ 2

หลักเบื้องต้นเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ และเภสัชพลศาสตร์

(Pharmacokinetic & Pharmacodynamics)

ผศ.ภก.ดร.เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

ความหมายเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic)

หมายถึง การศึกษากระบวนการที่ร่างกายกระทำต่อยา เริ่มตั้งแต่การดูดซึมยาจากบริเวณที่ให้ยาเข้าสู่กระแสโลหิต การกระจายยาไปยังส่วนต่างๆของร่างกาย รวมทั้งตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ หรือเก็บสะสมไว้ในร่างกาย จากนั้นจะถูกเปลี่ยนแปลง และถูกขับถ่ายออกจากร่างกาย เภสัชจลนศาสตร์ เป็นสาขาหนึ่งของวิชาเภสัชวิทยา

ความสำคัญของเภสัชจลนศาสตร์

การใช้ยาให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดนั้น นอกจากความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของยาต่อร่างกายแล้ว ยังต้องมีความรู้ด้าน เภสัชจลนศาสตร์ ซึ่งขบวนการดังกล่าวเป็นตัวกำหนดความเร็วและปริมาณยาที่ไปสู่ตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ มีประโยชน์ในการกำหนดขนาดยา ความถี่ในการให้ยา วิธีการให้ยา และปรับขนาดยาในผู้ป่วยเฉพาะราย

ขบวนการทางเภสัชจลนศาสตร์

อาจแบ่งเป็น 4 ขบวนการ คือ

1. การดูดซึมยา (Drug Absorption)
2. การกระจายตัวของยา (Drug Distribution)
3. การเปลี่ยนแปลงยา (Drug Metabolism หรือ Biotransformation)
4. การขับถ่ายยา (Drug Excretion)

การดูดซึมยา (Drug Absorption)

การให้ยาวิธีต่างๆแก่ร่างกาย เพื่อให้ยาไปยังตำแหน่งออกฤทธิ์ ต้องมีการดูดซึมจากตำแหน่งให้ยา นำเข้าสู่กระแสเลือด การดูดซึมจึงเป็นตัวกำหนดปริมาณของยาในเลือดร่วมกับการขับถ่ายยาและกำหนดความเร็วในการออกฤทธิ์

ส่วนใหญ่ยาจะซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์โดยวิธีการแพร่ธรรมดา (Simple diffusion) และมีบางชนิดที่ซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์โดยวิธีพิเศษ (Active tranport) ซึ่งต้องอาศัยพลังงาน

ตำแหน่งที่มีการดูดซึมยา

1. การดูดซึมจากระบบทางเดินอาหาร (Absorption form Gastrointestinal tract) การดูดซึมเกิดได้ทุกส่วนของทางเดินอาหารคุณสมบัติทางเคมีของยา เช่น pH เป็นตัวกำหนดว่าจะถูกดูดซึมที่กระเพาะอาหารหรือลำไส้เล็ก
 - 1.1 การดูดซึมยาจากช่องปากและใต้ลิ้น
 - 1.2 กระเพาะอาหาร
 - 1.3 ลำไส้เล็ก
 - 1.4 ลำไส้ใหญ่
2. การดูดซึมจากผิวหนัง (Absorption through the skin)
3. การดูดซึมจากทางเดินหายใจ (Absorption from respiratory tract)
4. การดูดซึมจากตำแหน่งการฉีดยา
 - 4.1 การดูดซึมจากบริเวณใต้ผิวหนัง (Absorption from subcutaneous site)
 - 4.2 การดูดซึมจากบริเวณกล้ามเนื้อ (Absorption from intramuscular site)

การดูดซึมจากทางเดินอาหาร

การดูดซึมจากกระเพาะอาหาร ยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน จะถูกดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหาร เนื่องจากของเหลวในกระเพาะอาหารมีความเป็นกรดสูง กรดอ่อนจะแตกตัวน้อยลง ทำให้ซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดีขึ้น (โมเลกุลของยาที่ไม่แตกตัวเท่านั้นที่สามารถซึมผ่านผนังทางเดินอาหารได้) การดูดซึมของกรดอ่อนในกระเพาะสามารถทำให้เพิ่มขึ้นหรือลดลง โดยการเปลี่ยนแปลง pH ถ้าค่า pH ในกระเพาะสูงขึ้นจะลดการดูดซึมของกรดอ่อน เพิ่มการดูดซึมของด่างอ่อน เช่น Atropine เป็นด่างอ่อนที่ถูกดูดซึมได้ดี ถ้าลดค่า pH จะเพิ่มการดูดซึมของกรดอ่อน ลดการดูดซึมของด่างอ่อน เช่น Aspirin เป็นกรดอ่อนที่ถูกดูดซึมได้ดี

การดูดซึมจากลำไส้เล็ก ยาที่มีคุณสมบัติเป็นด่างอ่อน เมื่อเคลื่อนถึงกระเพาะอาหาร ส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปที่แตกตัว จึงถูกดูดซึมได้น้อย แต่เมื่อถึงลำไส้เล็กซึ่งมีความเป็นกรดน้อยกว่า ยาส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปไม่แตกตัว จึงถูกดูดซึมได้ดี ยาที่เป็นด่างอ่อนถูกดูดซึมในลำไส้เล็กได้ดี

การดูดซึมจากลำไส้ใหญ่ หน้าที่ของลำไส้ใหญ่ คือ การหลั่ง mucous มากกว่าการดูดซึมสาร พบว่าสารที่ไม่ถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กอาจถูกดูดซึมที่ลำไส้ใหญ่ บริเวณ Rectum สามารถใช้เป็นที่ให้ยา กรณีที่คนหมดสติ หรือไม่สามารรถกลืนยา ยามักกลืนและรสไม่ดี หรือยาอาจถูกทำลายโดยเอนไซม์ในกระเพาะและลำไส้เล็ก

การดูดซึมจากผิวหนัง

ยาที่ให้โดยวิธีทาที่ผิวหนัง เพื่อต้องการผลเฉพาะที่ ไม่ต้องการให้ยาดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต แต่เนื่องจากผิวหนังไม่ใช่สิ่งกีดขวางการดูดซึมของยาอย่างแท้จริง ดังนั้นกรณีที่ให้ยามาก

เกินไปยาจะถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตได้ มียาบางตัวที่ต้องการผลทาง Systemic effect คือทาแล้วดูดซึมเข้ากระแสโลหิต เช่น Nitrol Ointment

การดูดซึมจากทางเดินหายใจ

Gas ของเหลวที่ระเหยได้ ความดันไอสูง หรือยาพ่น จะถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิตโดยทางเยื่อบุปอด หรือเยื่อบุทางเดินหายใจ การพ่น ใช้เพื่อการออกฤทธิ์เฉพาะต่อระบบทางเดินหายใจ เช่น ยาขยายหลอดลม

ยาพ่นบางชนิดถ้าให้ขนาดสูงๆอาจถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิต ทำให้เกิดอาการที่ไม่ต้องการได้

การดูดซึมจากตำแหน่งที่ฉีดยา

การดูดซึมจากบริเวณใต้ผิวหนัง การดูดซึมจะเกิดขึ้นช้าๆขึ้นกับการไหลเวียนของเลือดบริเวณนั้น พื้นที่ทั้งหมดของผนังเส้นเลือดฝอยที่ใช้ในการดูดซึม และการละลายของยา ยาที่ละลายในไขมันจะซึมผ่านผนังเส้นเลือดฝอยได้ดี ยาบางชนิดทำให้เส้นเลือดฝอยหดตัวบริเวณนั้น เมื่อให้ร่วมกับชนิดอื่น จะทำให้ยานั้นอยู่บริเวณที่ฉีดได้นาน เช่น ให้ Adrenaline กับยาชาเฉพาะที่

การดูดซึมจากบริเวณกล้ามเนื้อ ยาจะถูกดูดซึมได้เร็วพอสมควร ใช้กับยาที่ทำให้เกิดการระคายเคืองหรือมีปริมาณมาก ไม่สามารถให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง การฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ สามารถควบคุมการดูดซึมได้โดยเปลี่ยน Physical state ของยา

การบริหารยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ไม่ถือว่าเป็นการ “ดูดซึม” เป็นการบริหารยาโดยตรง ปริมาณยาเราสามารถควบคุมความเข้มข้นของยาในเลือดได้ ถ้าต้องการให้ยาปริมาณมากๆ ต้องฉีดซ้ำๆ สม่ำเสมอ หรืออาจให้โดยผสมน้ำเกลือ ค่อยๆหยดเข้าเส้น ถ้าฉีดเร็วไปจะเกิดเส้นเลือดอักเสบและแพ้ยาได้ง่าย

องค์ประกอบที่มีผลต่อการดูดซึมของยา

1. องค์ประกอบทางยา

1.1 ขนาดของโมเลกุล โมเลกุลที่มีขนาดใหญ่และมีน้ำหนักโมเลกุลมาก จะถูกดูดซึมได้น้อย

1.2 ความเข้มข้นของยา อัตราเร็วของการดูดซึมยา ขึ้นกับความแตกต่างของความเข้มข้นของยาระหว่างบริเวณที่ดูดซึมของยาเมื่อกินหรือฉีด ยาที่มีความเข้มข้นสูงจะถูกดูดซึมได้เร็วกว่ายาที่มีความเข้มข้นต่ำ

1.3 อัตราเร็วของการแตกตัวสำหรับยาเตรียมของแข็ง เช่น ยาเม็ด และอัตราเร็วของการละลาย การแตกตัวเป็นอนุภาคเล็กๆของยาในกระเพาะอาหาร จะช่วยให้ยาละลายได้เร็ว โดยเพิ่มพื้นที่ผิวของยาที่ถูกละลาย การดูดซึมจึงเป็นไปได้เร็ว

1.4 ความสามารถในการละลาย

1.5 ลักษณะของยาเตรียม เช่น ยาน้ำถูกดูดซึมได้เร็วกว่ายาเม็ด

1.6 ประจุและการละลายในไขมัน ยาที่มีประจุจะถูกดูดซึมได้น้อย ส่วนยาที่ละลายในไขมัน จะถูกดูดซึมได้เร็ว

1.7 วิธีการให้ยา

2. องค์ประกอบทางร่างกาย

2.1 การหมุนเวียนของโลหิต การนวดหรือการให้ความร้อนตรงบริเวณที่ให้ยา จะช่วยให้ การไหล

เวียนของโลหิตดีขึ้น การดูดซึมของยาจะดีขึ้น กรณีมีการช็อก (shock) การไหลเวียนของโลหิต จะลดลง ดังนั้นการดูดซึมของยาจะลดลง

2.2 พื้นที่ผิวที่ใช้ดูดซึม การดูดซึมจะเกิดได้เร็วบริเวณที่มีพื้นที่ผิวมาก เช่น เยื่อปอด เยื่อ ช่องท้อง เยื่อบุลำไส้

2.3 ระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระเพาะอาหารหรือลำไส้

2.4 pH บริเวณนั้น กรดอ่อนถูกดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหาร ค่างอ่อนถูกดูดซึมได้ดีในลำไส้ เล็ก

2.5 สารที่ช่วยให้ไขมันกระจายตัว เช่น น้ำดี จะทำให้สารพวกน้ำมันถูกดูดซึมได้ดี

2.6 การทำงานของเอนไซม์ในกระเพาะอาหาร เอนไซม์ในกระเพาะอาหารอาจทำให้ยาเปลี่ยนแปลงไป

2.7 พยาธิสภาพทางเดินอาหาร

2.8 การได้รับอาหารหรือยาอื่นร่วมด้วย

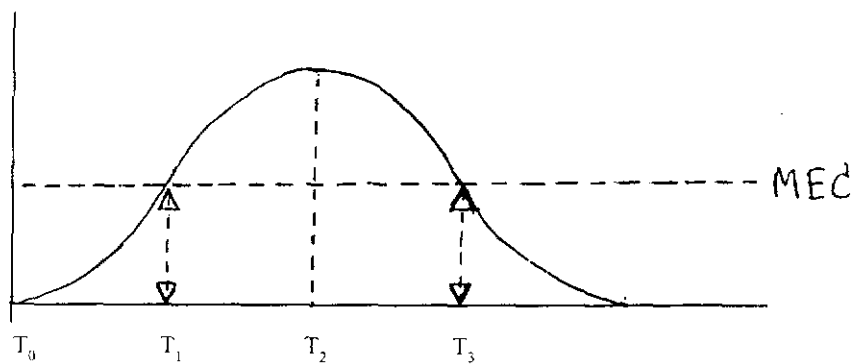
BIOAVAILABILITY

คือ ปริมาณและอัตราการดูดซึมของยาที่จะถูกดูดซึมได้ เมื่อยานั้นอยู่ในรูปของยาเตรียม ต่างๆกัน ผลในการรักษาของยาจะเกิดขึ้นกับปริมาณของตัวยาที่ถูกปล่อยออกมาจริงๆ ไม่ได้ขึ้น กับปริมาณของตัวยาสำคัญที่บ่งไว้

ตัวยาชนิดเดียวกัน ในรูปแบบเดียวกัน และขนาดของยาเท่ากัน แต่มาจากบริษัทยาที่ต่าง กัน จะมี

Bioavailability ต่างกัน เนื่องจากวิธีการผลิตและการควบคุมคุณภาพที่ไม่เหมือนกัน ทำให้อัตราเร็วในการแตกตัว การละลาย และขนาดอนุภาคต่างกัน การกินยาควบคู่กับอาหารหรือยาอื่นก็จะมี ผลต่อ Bioavailability ด้วย

conc. in blood (mcg/ml)



รูปที่ 3.1 รูปแสดงความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในเลือดกับเวลา

เมื่อให้ยาเข้าสู่ร่างกาย ก่อนที่ยาจะออกฤทธิ์ จะต้องใช้เวลาช่วงหนึ่ง เราเรียกว่า Onset ($T_0 \rightarrow T_1$) คือ ระยะเวลาที่ออกฤทธิ์สูงสุด เมื่อยาออกฤทธิ์ จนยาหมดฤทธิ์ เรียกว่า Duration of Action ($T_1 \rightarrow T_3$) การที่ยาจะให้ผลในการรักษา ยานั้นจะต้องมีปริมาณมากพอสมควรในพลาสมา ซึ่งเรียกว่า Minimum Effective Concentration (MEC) ถ้าปริมาณของยาอยู่เหนือระดับ MEC จะมีผลในทางการรักษา การดูดซึมยามีอิทธิพลต่อผลในการรักษา ถ้าหากว่ายานั้นถูกดูดซึมได้เร็ว และสมบูรณ์ ยานั้นจะมีปริมาณถึง MEC ได้เร็ว ทำให้ onset เร็ว และมีผลในการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาสูง (Intensity of Pharmacologic effect)

กรณีที่ยาถูกดูดซึมช้า จะทำให้ปริมาณยาในพลาสมา ไม่ถึง MEC ยานั้นจะไม่มีผลในการรักษา ขนาดของยาที่ให้ในแต่ละครั้ง เรียกว่า dose ขนาดยาน้อยที่สุดที่ให้แล้วมีผลทางการรักษาเรียกว่า Minimum therapeutic dose ขนาดยามากที่สุดที่ให้แล้วมีผลทางการรักษา โดยไม่เกิดพิษ เรียกว่า .. Maximum therapeutic dose ขนาดยาที่ให้ผู้ป่วยแล้วทำให้เกิดพิษ เรียกว่า Toxic dose

การกระจายตัวของยา (Drug Distribution)

เมื่อยาถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือด ยาจะกระจายตัวเข้าสู่ของเหลวภายในร่างกาย ของเหลวภายในร่างกายมี 50-70 % ของน้ำหนักตัว แบ่งเป็น 2 ส่วน

1. ของเหลวภายนอกเซลล์ (Extracellular fluid) มีอยู่ 20 % ของน้ำหนักตัว แบ่งเป็น

1.1 Plasma fluid มี 5 % ของน้ำหนักตัว เป็นของเหลวที่อยู่ในเลือด ของทุกอย่างที่ผ่านการดูดซึมต้องมารวมอยู่ใน Plasma ก่อนที่จะถูกส่งต่อไปให้เซลล์ พลาสมามีส่วนประกอบของไขมัน, กรดอะมิโน, น้ำตาล, แร่ธาตุ, เอนไซม์บางชนิด , โปรตีนหลายชนิด เช่น อัลบูมิน (Albumin)

1.2 Intertitial fluid (ของเหลวระหว่างเซลล์) มี 15 % ของน้ำหนักตัว เป็นตัวเชื่อมระหว่างพลาสมา กับของเหลวในเซลล์ โดยสารจากพลาสมา จะซึมผ่านผนังเส้นเลือดฝอยมาอยู่ในส่วนของเหลวนี้ เพื่อจะซึมผ่านเข้าเซลล์อีกครั้ง

2. ของเหลวภายในเซลล์ (Intracellular fluid) มี 50 % ของน้ำหนักตัว มีส่วนประกอบเป็นน้ำ เกลือแร่และสารอาหารต่างๆ

การกระจายตัวของยา คือการที่ยาไปสู่ส่วนต่างๆในร่างกายโดยอาศัยระบบหมุนเวียนของเลือด การกระจายตัวของยาในร่างกายไม่จำเป็นต้องสมันเสมอทุกแห่ง บางแห่งยาอาจไปสะสมอยู่มาก บางแห่งยาผ่านไม่ได้ การกระจายตัวเป็นปัจจัยหนึ่งแสดงว่า ยาออกฤทธิ์ได้เร็วและนานเพียงใด

เมื่อยาเข้าสู่กระแสเลือด ยาบางส่วนอาจรวมตัวกับโปรตีนในเลือด ซึ่งเรียกว่า อัลบูมิน (Albumin) ได้สารที่มีโมเลกุลใหญ่ ไม่สามารถผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆได้ ยานี้ไม่ถูกกรองออกที่ไต ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง หรือทำลายโดยเอนไซม์ที่อยู่ตามเนื้อเยื่อ เพราะฉะนั้นโปรตีนในเลือดเป็นแหล่งสะสมยาที่สำคัญ และเป็นตำแหน่งที่ยาเกิดปฏิกิริยาต่อกันได้มาก เพราะว่ามีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน อาจแทนที่กันที่โปรตีนในเลือด การรวมกันกับโปรตีนในเลือดเกิดกลับไปได้ ยาส่วนที่ไม่จับกับโปรตีนจะเป็นอิสระ สามารถเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆได้ และออกฤทธิ์ได้

องค์ประกอบที่มีผลต่อการกระจายตัวของยา

1. ขนาดโมเลกุล ยาหรือสารที่ละลายในไขมันและมีน้ำหนักโมเลกุลเล็กกว่า จะสามารถซึมผ่านผนังหลอดเลือดฝอยและเยื่อหุ้มเซลล์ได้
2. สภาพความเป็นกรดด่างของสารละลายที่ละลายอยู่ ยาใดที่มีการแตกตัวเป็นประจุได้น้อย จะสามารถถูกดูดซึมและกระจายตัวไปยังส่วนต่างๆได้มาก
3. การจับตัวกันระหว่างยากับ โปรตีน เมื่อยาสามารถจับกับโปรตีนได้มาก จะทำให้การกระจายตัวของยาลดลง
4. ความสามารถละลายได้ในไขมันของยา ยาที่ละลายได้ดีในไขมันจะผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้เร็ว

การสะสมยา

เมื่อยากระจายไปยังส่วนต่างๆของร่างกาย อาจถูกสะสมไว้บริเวณใดบริเวณหนึ่งของร่างกาย แหล่งสะสมที่สำคัญในร่างกาย ได้แก่

1. ไขมัน ยาที่ละลายในไขมันได้ดี จะสะสมอยู่บริเวณที่มีไขมัน เช่น DDT, ยาหลับ และ Thiopental
2. ปอด ยาบางชนิดสะสมอยู่ที่ปอด เช่น Chloroquine Imipramine
3. ตับ ยาบางชนิดสะสมอยู่ที่ตับ เช่น Quinacrine

4. กระจก โปรท ตะกั่ว แคลเซียม มักสะสมอยู่ที่กระจก ยาบางตัวสะสมตามเนื้อฟัน (Dentine) และสารเคลือบฟัน (Enamel) เช่น Tetracycline ดังนั้น หญิงมีครรภ์ให้ควรรับประทานยานี้ เพราะยาจะไปสะสมอยู่ตามเคลือบฟันของเด็ก ทำให้ฟันดำ
5. ผิวหนัง ยาที่สะสมอยู่ตามผิวงั้น ได้แก่ Griseofulvin พลวง สารหนู

การเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย (Drug Biotransformation)

ยาถูกเปลี่ยนไปอยู่ในรูปที่ละลายน้ำได้มากขึ้น จะถูกขับถ่ายได้ดีขึ้น เช่น Chloramphenicol หรือ Meprobamate ซึ่งละลายได้ดีในไขมัน จะรวมกับ Glucuronic acid (เป็นสารที่มีอยู่ในร่างกาย) ได้สารที่ละลายได้ดีในน้ำ และถูกขับออกทางน้ำดี ตับเป็นอวัยวะสำคัญที่มีหน้าที่เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงยาในร่างกาย ส่วนอวัยวะต่างๆ เช่น ไต พลาสมา ทางเดินอาหาร เป็นส่วนเสริมการเปลี่ยนแปลงของยามีเอนไซม์หลายชนิดเกี่ยวข้อง

ปฏิกิริยาทางเคมีที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงยา

1. Oxidation
2. Reduction
3. Conjugation (Condensation) เป็นการจับของยากับสารบางอย่าง เช่น Glucuronic acid กับ Sulfate ได้สารที่ละลายได้ดีในน้ำ จึงถูกขับออกจากร่างกายได้เร็ว

ผลที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงยา

1. การเปลี่ยนแปลงจากยาที่ไม่มีฤทธิ์เป็นยาที่มีฤทธิ์ เช่น

Prontoil	—————>	Sulfanilamide
(inactive)		(active)
2. การเปลี่ยนแปลงของยาที่มีฤทธิ์ไปเป็นยาที่มีฤทธิ์เท่าเดิม หรือมากกว่า เช่น

Phenacetin	—————>	Acetaminophen
(active)		(active)
Parathion	—————>	Paraoxon
(active)		(more active)
3. การเปลี่ยนแปลงของยาที่มีฤทธิ์ไปเป็นยาที่ไม่มีฤทธิ์ หรือมีฤทธิ์น้อยกว่าเดิม

Heroin	—————>	6 Acetylmorphine
(active)		(Less active)
Histamine	—————>	Methylhistamine
(active)		(inactive)

องค์ประกอบที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยา

1. องค์ประกอบทางกรรมพันธุ์

คนต่างเผ่าพันธุ์กัน มีขบวนการเปลี่ยนแปลงยาชนิดเดียวกัน ไม่เหมือนกัน เช่น การให้ Succinylcholine (ยาทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว) กับผู้ป่วยบางคน อาจทำให้กล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจไม่ทำงาน เนื่องจากบางคนมีเอนไซม์ Pseudocholinesterase ที่จะทำลาย Succinylcholine น้อยมาก ทำให้ยาออกฤทธิ์รุนแรงและนาน แต่จะไม่เกิดขึ้นในคนส่วนใหญ่

2. องค์ประกอบทางสรีรวิทยา

2.1 อายุ เด็กจะตอบสนองต่อยามากกว่าผู้ใหญ่ เด็กที่เพิ่งเกิดใหม่หรือคลอดก่อนกำหนด การทำงานของเอนไซม์ในตับและไตยังไม่สมบูรณ์ การจะให้ยาแก่เด็กเหล่านี้ต้องระวังมาก

2.2 ฮอร์โมน อาจทำให้การทำงานของเอนไซม์เพิ่มขึ้นหรือลดลงได้ แอนโดรเจน (Androgen) ทำให้การทำงานของเอนไซม์เพิ่มขึ้น Thyroxine , Adrenarine และ Insulin. ทำให้การทำงานของเอนไซม์ลดลง เมื่อระดับฮอร์โมนผิดปกติ จะทำให้ระบบการเปลี่ยนแปลงยาผิดปกติด้วย

2.3 เพศ หนูตัวผู้สามารถเปลี่ยนแปลงยาได้เร็วกว่าหนูตัวเมีย เนื่องจากความแตกต่างของฮอร์โมนเพศ เช่น แอนโดรเจน (Androgen)

2.4 การมีครรภ์ ช่วงหลังของการตั้งครรภ์ การทำงานของเอนไซม์บางตัวลดลง เนื่องจากมีฮอร์โมน Progesterone และ Pregnandiol ในร่างกายมากขึ้น ซึ่งจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์

2.5 อาหาร การทำงานของเอนไซม์จะลดลง ถ้าอาหารที่ได้รับเข้าไปขาดโปรตีนหรือแคลเซียม การอดอาหารอาจทำให้ร่างกายขาดเอนไซม์เพิ่มขึ้น

3. องค์ประกอบทางพยาธิวิทยา

โรคเกี่ยวกับตับบางอย่าง เช่น ดีซ่าน (เกิดจากการอุดตันของท่อน้ำดี)และตับอักเสบ (Hepatitis) ทำให้การทำงานของเอนไซม์ลดลง การตอบสนองต่อยาในคนเหล่านี้จะมากกว่าปกติ

4. องค์ประกอบจากสิ่งแวดล้อม

อากาศร้อนจัด หนาวจัด เสียงดังรบกวน โสติดประสาท การสูบบุหรี่ การดื่มกาแฟ อาจเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์ ทำให้ยาหมดฤทธิ์เร็ว ต้องให้ยาบ่อย การกระตุ้นนี้ต้องอาศัยฮอร์โมน ถ้าตัดต่อมใต้สมอง(Pituitary gland) หรือต่อมหมวกไต (Adrenal gland) ออกจากร่างกาย การทำงานของเอนไซม์ในสภาวะดังกล่าวจะไม่เพิ่มขึ้น

ยาและสารเคมี เมื่อให้ยาเข้าไปในร่างกายมากกว่าหนึ่งชนิดในเวลาเดียวกัน ยาตัวหนึ่งจะทำให้การเปลี่ยนแปลงของยาตัวอื่นผิดแปลกไปจากเดิม กระบวนการนี้เรียกว่า “ปฏิกิริยาต่อกันของยา (Drug interaction)” เช่น Phenylbutazone จะยับยั้งเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลง Tolbutamide ทำให้ฤทธิ์ยา Tolbutamide แรงมาก ลดน้ำตาลกระทันหัน

การขับถ่ายยา (Drug Excretion)

เมื่อให้ยาแก่ร่างกาย ยาจะถูกดูดซึมและกระจายตัวไปยังบริเวณที่ออกฤทธิ์ จากนั้นจะถูกขับถ่ายออกจากร่างกาย ยาหรือสารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงที่มีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมันและไม่มีการจับถ่ายออกจากร่างกายได้ช้ากว่ายาที่มีประจุและละลายได้ดีในน้ำ

การขับถ่ายยาออกจากร่างกายทำได้หลายทาง

1. ทางปัสสาวะ
2. ทางน้ำดีและอุจจาระ
3. ทางปอด
4. ทางน้ำนม
5. ทางน้ำลายและเหงื่อ

การขับถ่ายทางปัสสาวะ

เป็นวิธีกำจัดยาออกจากร่างกายที่สำคัญที่สุด ยาหรือสารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงและถูกขับถ่ายออกทางไต ส่วนใหญ่ละลายน้ำได้ดีหรือแตกตัวเป็นประจุยาที่รวมตัวเป็นประจุมาก ละลายในไขมันได้น้อย รวมทั้งพลาสมาโปรตีนน้อย ถูกขับถ่ายทางไตมาก ไตเป็นอวัยวะที่สำคัญที่สุดสำหรับขับถ่ายยา ถ้าการทำงานของไตผิดปกติ ทำงานน้อยลง จะทำให้ยาอยู่ในร่างกายนานขึ้น เพราะฉะนั้นการให้ยาผู้ป่วยโรคไตต้องลดขนาดลง การขับถ่ายทางปัสสาวะหรือทางไตประกอบด้วย กระบวนการดังนี้

1. การกรองที่โกลเมอรูลัส (Glomerular filtration)
2. การดูดซึมกลับโดยเซลล์บุท่อไต (Tubular reabsorption)
3. การหลั่งออกมาโดยเซลล์บุท่อไต (Tubular secretion)

การเปลี่ยนแปลงการขับถ่ายของยาทางไต มีจุดประสงค์ 2 ประการ คือ

1. เพื่อยืดเวลาในการออกฤทธิ์ของยาที่ถูกขับถ่ายออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว
2. เพื่อเร่งอัตราเร็วในการขับถ่ายสารพิษ ซึ่งร่างกายได้รับเข้าไป

วิธีการเปลี่ยนแปลงการขับถ่ายของยาทางไต

รบกวนการดูดซึมกลับโดยเซลล์ท่อไต โดยการเปลี่ยนแปลง pH ของปัสสาวะ เนื่องจากจากยาเกือบทุกชนิดเป็นกรดหรือด่างอ่อน การเปลี่ยนแปลง pH ของปัสสาวะ จะเปลี่ยนแปลงการแตกตัวของยา ทำให้เพิ่มหรือลดการขับถ่ายยาได้ การทำปัสสาวะให้เป็นด่าง จะลดการขับถ่ายของยาที่เป็นด่างอ่อน โดยการลดการแตกตัวเป็นประจุของยานั้น ทำให้ละลายได้ดีในไขมัน เพิ่มการดูดซึมกลับโดยเซลล์ท่อไต แต่จะเพิ่มการขับถ่ายของยาที่เป็นกรดอ่อน การทำปัสสาวะให้เป็นกรด จะเพิ่มการขับถ่ายของยาที่เป็นด่างอ่อน โดยการเพิ่มการแตกตัวเป็นประจุของยานั้น ทำให้ละลายในไขมันได้น้อย ลดการดูดซึมกลับโดยเซลล์ท่อไต ถูกขับถ่ายทางไตมาก ลดการขับถ่ายของยาที่เป็นกรดอ่อน เช่น

1. Phenylbutazone (กรดอ่อน) ถ้าทำให้ปัสสาวะเป็นกรด ยาจะมีฤทธิ์อยู่ในร่างกายได้นาน(ลดการแตกตัวเป็นประจุ ทำให้ละลายได้ดีในไขมัน เพิ่มการดูดซึมกลับโดยเซลล์ท่อไต)

2. Acetylsalicylic acid หรือ Phenobarbital ยาทั้งสองเป็นกรดอ่อน หากได้รับเข้าไปมากเกินขนาด อาจเกิดอาการพิษ อาจเพิ่มการขับถ่ายของยานี้โดยทำปัสสาวะให้เป็นด่าง โดยให้ Sodium bicarbonate (เพิ่มการแตกตัวเป็นประจุ ทำให้ละลายในไขมันได้น้อย ลดการดูดซึมกลับของยาโดยเซลล์ท่อไต)

3. Amphetamine เป็นด่างอ่อน ถูกขับถ่ายออกจากร่างกายอย่างรวดเร็วในปัสสาวะที่เป็นกรดอ่อนมากๆ การตรวจสอบปัสสาวะของผู้เสพติด Amphetamine จะได้ผลดีเมื่อปัสสาวะเป็นกรด เนื่องจากมียาออกมามาก รบกวนการหลั่งโดยเซลล์ท่อไต การหลั่งโดยเซลล์ท่อไตของยาดังกล่าว อาจถูกยับยั้งหรือทำให้ลดลง โดยการให้สารอีกตัวหนึ่ง ซึ่งถูกหลั่งโดยเซลล์ท่อไตวิธีเดียวกันเข้าไปพร้อมกัน เช่น Penicillin G เป็นกรดอ่อน มีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้นมาก การให้ Probenecid (กรดอ่อน) เข้าไปพร้อมกับ Penicillin G , Probenecid จะลดการหลั่งของ Penicillin G โดยเซลล์ท่อไตทำให้ Penicillin G ออกฤทธิ์ได้นานขึ้น

การขับถ่ายยาทางน้ำดีและอุจจาระ

ยาบางตัวถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารเข้าสู่ตับโดยผ่านทาง Portal Vein และอาจถูกขับถ่ายออกมาทางน้ำดี เช่น Bile acid , Streptomycin , Procainamide , Steroid hormone สารที่มีประจุหรือมีขนาดโมเลกุลใหญ่ เช่น Neomycin เมื่อรับประทานเข้าไปเพื่อฆ่าเชื้อโรคในระบบทางเดินอาหาร จะไม่ผ่านผนังของลำไส้ จึงไม่เข้าตับและจะถูกขับถ่ายออกทางอุจจาระ

การขับถ่ายยาทางปอด

พวทยาละลายที่เป็นแก๊ส หรือของเหลวที่ระเหยได้ เช่น Nitrous oxide หรือ Diethyl ether สารเหล่านี้ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายโดยผ่านถุงลมเล็กๆในปอด ส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายทาง

ลมหายใจ(ปอด) ยาที่ให้โดยการรับประทาน เช่น Alcohol , Chloral hydrate ถูกขับถ่ายทางปอด

การขับถ่ายยาทางน้ำนม

ยบางชนิดถูกขับถ่ายออกทางน้ำนม เช่น Penicillin การขับถ่ายยาทางน้ำนมจะสูงขึ้น ถ้าการทำงานของไตผิดปกติ ส่วน Alcohol จะพบในนมปริมาณเท่ากับพบในกระแสเลือด ยาที่ถูกขับถ่ายทางน้ำนมอาจทำให้เกิดอาการพิษแก่เด็ก เช่น Ampicillin ทำให้ท้องเดิน Chloramphenicol กดไขกระดูก

การขับถ่ายยาลายและเหงื่อ

มีการขับถ่ายน้อยมาก Thiocyanate เป็นสารที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงของ Cyanide จะถูกขับถ่ายออกทางน้ำลายเป็นส่วนใหญ่

ประโยชน์ของเภสัชจลนศาสตร์ทางคลินิก

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์นำมาช่วยในการรักษาผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพขึ้นดังนี้

1. ช่วยในการคำนวณขนาดยา
2. ใช้ในการรักษาผู้ป่วยแต่ละราย ในการปรับขนาดยา
3. ใช้ในการควบคุมระดับยาในเลือดให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม
4. ช่วยพยากรณ์ระยะเวลาในการเกิดพิษและความรุนแรงในการเกิดพิษ

ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ใช้ทางคลินิก

1. ค่าครึ่งชีวิต (Half-life = $t_{1/2}$)

ระยะเวลาที่ต้องการในการลดระดับยาในพลาสมาครึ่งหนึ่ง ช่วยบ่งบอกถึงระยะเวลาที่ยาอยู่ในกระแสเลือด และระยะเวลาที่ต้องการระดับยาคงที่ในกระแสเลือด

$$t_{1/2} = 0.693 \text{ Vd/Cl}$$

$$\text{Vd} = \text{Volume of distribution}$$

$$\text{Cl} = \text{Clearance}$$

2. ปริมาตรการกระจาย (Volume of distribution, Vd)

ค่า Vd. เป็นความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาในร่างกายกับความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่เวลาต่างๆกัน ใช้ในการคำนวณหาขนาดยาแรกเริ่มในการรักษา เพื่อให้ได้ระดับยาในพลาสมาที่ต้องการ

$$\text{ขนาดยาที่ให้} = \text{Vd (ความเข้มข้นยาที่ต้องการ - ความเข้มข้นยาที่วัดได้)}$$

3. ความสามารถในการกำจัดยา (Clearance)

เป็นค่าที่บ่งบอกความสามารถในการกำจัดยาออกจากร่างกาย โดยระบุเป็นหน่วย ปริมาตร

เช่น Plasma Clearance = 100 มล/นาที หมายถึง ใน 1 นาที ยาทั้งหมดอยู่ในพลาสมา 100 มล. จะถูกกำจัดหมด ใช้กำหนดขนาดยาในระหว่างรักษาให้เหมาะสม

ยาที่ให้ระหว่างการรักษา (Maintainan dose) = ยาที่ถูกกำจัดออกในช่วงระยะเวลาหนึ่งหรือ ยาที่ให้ระหว่างการรักษา = $Vd \times Clearance$

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

ความหมายเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

หมายถึง การศึกษาการออกฤทธิ์ของยาต่อร่างกาย ซึ่งเกิดจากการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีและสรีรวิทยา ฤทธิ์ที่ได้อาจเป็นประโยชน์ในการรักษา หรือไม่เป็นประโยชน์ในการรักษาได้ ตลอดจนศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับผลของยา ซึ่งเป็นสาขาหนึ่งของวิชาเภสัชวิทยา

ความสำคัญของเภสัชพลศาสตร์

ยาเป็นปัจจัยสี่ในการดำรงชีวิตของมนุษย์ มีทั้งคุณและโทษ การให้ยาให้เกิดประสิทธิ ภาพสูงสุดนั้น จำเป็นต้องอาศัยความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของยาต่อร่างกาย ความรู้ทางด้านเภสัชพลศาสตร์มีประโยชน์ในการรักษา ช่วยให้เข้าใจว่ายาออกฤทธิ์อย่างไร มีผลข้างเคียงอย่างไร มีพิษอย่างไรทำให้ใช้ยาได้ถูกต้องกับโรค และหลีกเลี่ยงการใช้ในกรณีที่เกิดอันตรายต่อร่างกาย

กลไกการออกฤทธิ์ของยา (Mechanism of Drug Action)

การออกฤทธิ์ของยาแบ่งออกเป็น 2 ชนิด

- การออกฤทธิ์โดยจับกับ Receptor
- การออกฤทธิ์โดยไม่จับกับ Receptor

ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์โดยจับกับ Receptor

เนื่องจากยาหลายชนิดสามารถออกฤทธิ์ได้ในขนาดยาที่ต่ำมากและการเปลี่ยนแปลงสูตร โครงสร้างยาเพียงเล็กน้อย จะทำให้ผลในการเปลี่ยนแปลงฤทธิ์ไปได้ จึงมีการตั้งทฤษฎีขึ้นเพื่อใช้อธิบายกลไกในการออกฤทธิ์นี้ ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องมีดังนี้

1. Occupancy Theory

การออกฤทธิ์ของยาเป็นสัดส่วน โดยตรงกับ จำนวน Receptor ที่ยาไปจับ ดังนั้นฤทธิ์ของยาจะมากที่สุดเมื่อ Receptor ถูกจับหมด แต่ผลในการออกฤทธิ์จะอิ่มตัวที่ความเข้มข้นระดับหนึ่ง เมื่อถึงความเข้มข้นนั้นแล้ว การเพิ่มขนาดของยาจะไม่ทำให้ผลการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นอีก

โดยอาศัยหลักทฤษฎีนี้ ยามีคุณสมบัติสำคัญ 2 อย่าง คือ

1. Affinity ความสามารถของยาที่จะไปจับกับ Receptor
2. Efficacy ความสามารถของยาที่จะทำให้เกิดผลทางเภสัชวิทยา ความแรงในการออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับ Affinity และ Efficacy ยาบางตัวสามารถทำให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คือมี Efficacy เราเรียกยาดังนี้ว่าเป็น Agonist ยาบางตัวสามารถจับกับ Receptor ได้ แต่เมื่อจับแล้วไม่ทำให้เกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เราเรียกยาดังนี้ว่าเป็น Antagonist

ยาที่มีความสามารถเป็น Antagonist ได้ ในขณะที่เดียวกัน เป็น Agonist แบบอ่อนๆ เรียก Partial Agonist

2. Rate Theory

ฤทธิ์ของยานี้ขึ้นกับอัตราเร็วในการจับกับ Receptor ถ้ายาจับกับ Receptor ได้เร็วก็จะออกฤทธิ์ได้มากกว่ายาที่จับกับ Receptor ได้ช้า การออกฤทธิ์โดยไม่จับกับ Receptor การออกฤทธิ์โดยไม่จับกับ Receptor การออกฤทธิ์ของยาบางตัวไม่ผ่านตัวรับใดๆทั้งสิ้น ตัวอย่างเช่น

1. ยาที่ออกฤทธิ์โดยไม่เฉพาะเจาะจง เช่น ยาจุลชีพบนผิวหนัง ได้แก่ ยาแดง
2. ยาที่ออกฤทธิ์โดยจับกับโมเลกุลขนาดเล็ก หรือไอออน เช่น Penicillamine จะจับกับทองแดง ใช้ในการกำจัดทองแดงนอกร่างกาย
3. ยาที่ออกฤทธิ์โดยแทรกเข้าไปในโมเลกุลใหญ่ ยาวงศ์นี้จะมีคุณสมบัติคล้าย Metabolite ที่อยู่ในร่างกาย ยาจะไปแทนที่ Metabolite ทำให้สารใหม่ที่สร้างขึ้นมาแตกต่างจากเดิม และร่างกายไม่สามารถนำไปใช้ได้ เช่น ยารักษามะเร็งบางชนิด

ตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ (Site of drug action)

ยาที่ใช้ในปัจจุบันจะแบ่งตามตำแหน่งที่ยาออกฤทธิ์ เป็น 2 ชนิด คือ

1. ยาที่มีตำแหน่งการออกฤทธิ์ที่ไม่เฉพาะเจาะจง (Non-specifically action drug) ยาเหล่านี้ไม่ได้ออกฤทธิ์บน Receptor หรือเอนไซม์ต่างๆในร่างกาย แบ่งเป็น

1.1 การออกฤทธิ์นอกเซลล์ (Extracellular site)

- 1.1.1 การออกฤทธิ์หักล้างกันโดยทำปฏิกิริยาเคมี เช่น ยาลดกรด Chelating agent
- 1.1.2 ดึงน้ำแบบออสโมซิส เช่น Mannitol

1.2 การออกฤทธิ์ต่อเยื่อหุ้มเซลล์ (Cellular membrane) โดยทำปฏิกิริยาเคมีและฟิสิกส์กับเยื่อหุ้มเซลล์ เช่น แอลกอฮอล์

1.3 การออกฤทธิ์ภายในเซลล์ (Intracellular site) โดยการเปลี่ยนแปลงขบวนการต่างๆ ที่พบในจุลชีพ เช่น Penicillin

2. ยาที่มีตำแหน่งการออกฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจง (Specifically action drug) ยาส่วนใหญ่ มากกว่า 90% ออกฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจง ตำแหน่งออกฤทธิ์อยู่ที่

2.1.1 ออกฤทธิ์โดยจับกับ Receptor บนผนังเซลล์ Receptor เป็นพวก Protein ซึ่งมีโมเลกุลใหญ่อยู่บนผนังเซลล์ เมื่อยาจับกับ Receptor แล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางเคมี ตามด้วยขบวนการต่างๆ ในที่สุดได้ผลที่เราต้องการ เช่น Salbutamol ออกฤทธิ์โดยจับกับ 2 Receptor บนหลอดลมเกิดขบวนการต่างๆ ผลที่สุดทำให้หลอดลมขยาย

2.1.2 ออกฤทธิ์โดยรบกวนการซึมผ่านของอออนต่างๆ เช่น Calcium channel blockers

2.1.3 ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ผลักดันสารเข้าออกเซลล์ เช่น Digoxin ยับยั้งเอนไซม์ ATPase

2.2 ออกฤทธิ์ภายในเซลล์ (Intracellular site)

2.2.1 ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ เช่น Allopurinol ยับยั้ง Xanthine oxidase

2.2.2 ออกฤทธิ์โดยยับยั้งขบวนการขนส่งสารผ่านเซลล์ เช่น Probenecid

2.2.3 ออกฤทธิ์โดยแย่งที่การประกอบเข้าเป็น โมเลกุลใหญ่ เช่น ยารักษามะเร็ง 5-Fluorouracil ทำให้การสร้าง DNA ผิดปกติ

ความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ร่างกายได้รับกับการตอบสนองในสิ่งมีชีวิต

(Dose response relationship)

ในการหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่ร่างกายได้รับกับการตอบสนองต่อการเกิดพิษ สามารถนำมาคำนวณหาค่านีต่างๆ ได้ดังนี้

1. คำนีการเกิดพิษ มี 2 ลักษณะ คือ

คำนีการเกิดพิษถึงตาย ที่นิยมใช้ คือ LD50 (Mean lethal dose) ซึ่งหมายถึงปริมาณยาต่อน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่รับเข้าไปครั้งเดียว ทำให้สัตว์ทดลองตายไปครึ่งหนึ่ง (50 %) ของจำนวนสัตว์ทดลองที่ใช้ทั้งหมด

1.2 คำนีการเกิดพิษถึงเจ็บป่วย ที่นิยมใช้ คือ TD50 (Mean toxic dose) ซึ่งหมายถึงปริมาณยาต่อน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่สามารถทำให้สัตว์ทดลองตายไปครึ่งหนึ่ง (50 %) ของจำนวนสัตว์ทดลองที่ใช้ทั้งหมด แสดงอาการพิษโดยไม่ถึงตาย

2. คำนีการเกิดผลทางเภสัชวิทยา ที่นิยมใช้ คือ ED50 (Mean Effective dose) ซึ่งหมายถึงปริมาณยาต่อน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่รับเข้าไปครั้งเดียวแล้วไม่ทำอันตราย แต่กลับให้ผลดีในการรักษาแก่สัตว์ทดลองจำนวนครึ่งหนึ่ง (50 %) ของจำนวนสัตว์ทดลองที่ใช้ทั้งหมด

3. ดัชนีความปลอดภัยจากยา คำนวณได้ดังนี้

3.1 ดัชนีของการให้ผลการรักษา ได้แก่ TI (Therapeutic index) หมายถึง อัตราส่วนของ LD50 ต่อ ED50 (LD50/ ED50) ถ้าค่า TI สูงจะค่อนข้างปลอดภัยในการใช้

3.2 ดัชนีขอบเขตความปลอดภัย ได้แก่

Margin of safety หมายถึง อัตราส่วนของ LD1 ต่อ ED99 (LD1/ ED99)

LD1 ซึ่งหมายถึง ปริมาณยาต่อน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่ทำให้สัตว์ทดลองตายไป 1 % ของจำนวนสัตว์ทดลองทั้งหมด

ED99 หมายถึง ปริมาณยาต่อน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองที่รับเข้าไปแล้วไม่ทำอันตราย แต่กลับให้ผลดีในการรักษาแก่สัตว์ทดลองจำนวน 99 % ของจำนวนสัตว์ทดลองที่ใช้ทั้งหมด

สิ่งที่ทำให้ฤทธิ์ของยาเปลี่ยนแปลง (Factors that modify action of drug)

1. พยาธิสภาพของผู้ป่วย

โรคบางชนิดจะทำให้ร่างกายของผู้ป่วยไวต่อยามากขึ้น เช่น ผู้ป่วยโรคปอดเรื้อรังจะไวต่อมอร์ฟีน ผู้ป่วยโรคตับ ยาบางชนิดถูกทำลายที่ตับ ถ้าตับหย่อนสมรรถภาพทำลายยาได้น้อยลงจะมียาสะสมอยู่ในร่างกายมากกว่าปกติ เมื่อได้รับยาเข้าไปอีกอาจทำให้เกินขนาด ผู้มีความบกพร่องของไตส่วนที่มีหน้าที่ดูดซึมยากกลับเข้าร่างกาย ทำให้ยากกลับเข้าร่างกายน้อยกว่าปกติ ทำให้ปริมาณยาในร่างกายไม่เพียงพอต่อการรักษา

2. อาหารและเครื่องดื่ม

ยาบางชนิดที่เรารับประทานหรือเครื่องดื่มบางอย่างอาจเกิดปฏิกิริยากัน ทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้นหรือลดลง เช่น เตตราไซคลิน (Tetracyclin) ถ้าเรารับประทานพร้อมนมหรืออาหารที่ทำจากนม หรืออาหารที่มีแร่ธาตุสูง จะจับกับแคลเซียมและธาตุอื่นๆ ในนมและอาหาร ทำให้ถูกดูดซึมได้น้อยลง Co-trimoxazole จะถูกขับถ่ายทางปัสสาวะได้ดี เมื่อปัสสาวะเป็นค่า ถ้าใช้พวกนี้แล้วดื่มเครื่องดื่มพวกน้ำส้ม น้ำมะนาวที่ทำให้ปัสสาวะเป็นกรด จะทำให้ยาถูกขับถ่ายได้น้อยลงทำให้มีการสะสมของยา จนอาจตกตะกอนในไต ก่อให้เกิดโรคนิ่วในไตได้ โดยเฉพาะที่กินยาเป็นเวลานาน ควรแนะนำผู้ป่วยให้ดื่มน้ำมากๆ ผู้ที่ชอบดื่มเหล้าหรือเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์อื่นๆ ต้องระวังในการใช้ยาเป็นพิเศษ เพราะตัวยาบางชนิดทำให้เกิดอันตรายอย่างรุนแรงได้ ขณะใช้ยาไม่ว่าชนิดใดควรงดดื่มสุรา เพราะว่าอาจทำให้ยาไม่ได้ผลเท่าที่ควร

3. ยา

คุณสมบัติและคุณภาพของยาที่นำมาใช้ ตลอดจนเทคนิคการเตรียมยาในรูปแบบต่างๆ เช่น ความเป็นกรดเป็นด่าง หรือเป็นเกลือของยา ตลอดจนความแข็งของเม็ดยา จะมีอิทธิพลต่อการละลายของตัวยาซึ่งมีผลต่อการดูดซึม เช่น ยามีเม็ดดอกแข็งมากจะแตกตัวช้า ทำให้มียาสำหรับดูดซึมน้อย ได้ขนาดของยาดำกว่าที่กำหนด ฤทธิ์ของยาลดลง

4. เทคนิคการให้ยา

4.1 วิธีการให้ยา การให้ยาด้วยวิธีทางต่างๆกัน จะมีผลต่อการดูดซึม และการทำลายยา ฉะนั้นขนาดของยามีความสัมพันธ์กับวิธีให้ยา การให้ยาเข้าหลอดเลือดดำจะใช้นาขนาดน้อยกว่า การฉีดเข้ากล้ามเนื้อและน้อยกว่าการกิน ตามลำดับ แต่ละวิธีมีข้อดีและข้อเสียต่างกัน และขึ้นกับจุดประสงค์ของการให้ยา

4.2 เวลาที่ให้ยา ยารับประทานต้องคำนึงถึงการดูดซึม ยาบางชนิดจะดูดซึมได้ดีเมื่อท้องว่าง ถ้าให้รับประทานก่อนอาหารจะได้ผลดีกว่าหลังอาหาร สำหรับยาที่ระคายเคืองทางเดินอาหาร หรือถูกทำลายด้วยกรดในกระเพาะอาหารต้องให้หลังอาหาร เป็นต้น

4.3 ช่วงระยะห่างในการให้ยา ยาที่เราให้ไปในร่างกายต้องมีระดับของยาคงที่จำนวนหนึ่งในเลือด จึงจะมีผลในการออกฤทธิ์ ขณะเดียวกันยาบางส่วนจะถูกทำลาย เมื่อครบช่วงเวลาที่กำหนด จึงต้องรับประทานยาครั้งต่อไป เพื่อรักษาระดับยาในเลือดให้คงเดิม ทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์ติดต่อไปเรื่อยๆ ไม่ขาดตอนจนกว่าอาการของโรคจะหาย

4.4 ระยะเวลาของการให้ยา โดยเฉพาะยาปฏิชีวนะ ในการให้ยา แม้อาการของโรคจะทุเลาแล้วก็ตาม จะต้องรับประทานยาต่อไปอีก เพราะถ้าไม่รับประทานครบเวลา เชื้อโรคที่ยังคงเหลืออยู่จะดื้อยา ทำให้การให้ยาครั้งต่อไปไม่ได้ผล รักษาโรคยากขึ้น

4.5 การดื้อยา ภูมิคุ้มกันทางสุขภาพร่างกายและจิตใจผู้ป่วย ถ้าคนไข้ดื้อยานั้น ถึงแม้ขนาดถูกต้องก็ทำให้ฤทธิ์ของยาลดลงหรือไม่ได้ผล ถ้าร่างกายแข็งแรง ภูมิคุ้มกันทางสูง หรือจิตใจเข้มแข็ง เข้าใจปัญหาสาเหตุของโรค ปฏิบัติตัวถูกต้องอาจไม่ต้องใช้ยาก็ได้

บทที่ 3

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

(Adverse drug reaction)

ผศ.ภก.ดร.เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

ยานอกจากจะมีประโยชน์ในการบรรเทา รักษา และป้องกัน รวมทั้งปรับเปลี่ยนการทำลายของอวัยวะในร่างกาย ยังอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งสามารถเกิดขึ้นได้กับทุกระบบในร่างกาย เช่น ระบบโลหิต ระบบประสาทส่วนกลาง ระบบทางเดินอาหาร ระบบหายใจ ตับ ไต หัวใจและผิวหนัง

ความหมายของคำ (Definition)

1. Adverse drug event (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เมื่อมีการใช้ยา) หมายถึง อาการทางคลินิกหรือผลทางห้องปฏิบัติการที่เป็นอันตรายต่อร่างกาย อาการดังกล่าวเกิดขึ้นโดยมิได้เจตนา ซึ่งเกิดขึ้นหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา และมีความสัมพันธ์กับเวลาที่ได้รับยา แต่ไม่จำเป็นต้องมีสาเหตุจากยาที่ผู้ป่วยได้รับ

2. Adverse drug reaction (อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา) องค์การอนามัยโลกให้คำจำกัดความว่า “อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ การตอบสนองใดๆของร่างกายต่อยา ซึ่งเป็นการตอบสนองที่เกิดขึ้นโดยมิได้ตั้งใจและเป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์ โดยการตอบสนองนี้เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาในขนาดปกติเพื่อการป้องกันโรค วินิจฉัยโรค บรรเทาหรือบำบัดโรคหรือเพื่อเปลี่ยนแปลงแก้ไขการทำงานของอวัยวะในร่างกายของมนุษย์ แต่ไม่รวมถึงการใช้ยาในขนาดสูง เพราะอุบัติเหตุหรือเจตนาใช้เกินขนาด”

ดังนั้น อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาจึงแบ่งเป็นหัวข้อใหญ่ๆดังนี้

1. อาการไม่พึงประสงค์ที่ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้

1.1 Side effect (ผลข้างเคียงจากการใช้ยา) หมายถึง การตอบสนองของร่างกายในขนาดการใช้ยาปกติที่เป็นผลจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่เราไม่ต้องการให้เกิด โดยผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีความรุนแรงของการตอบสนองต่างกันขึ้นอยู่กับความสามารถในการต้านทานยาของผู้ป่วยและระยะเวลาในการได้รับยา ส่วนมากอาการที่เกิดขึ้นมักไม่เป็นอันตรายรุนแรง เช่น ยาแก้แพ้ที่ใช้แก้หวัด (CPM) จะทำให้เกิดอาการง่วงนอน ปากแห้ง เป็นต้น อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจะหายไปเมื่อหยุดยา

หลักปฏิบัติเพื่อหลีกเลี่ยงหรือป้องกันอาการไม่พึงประสงค์

1. หยุดยาและหลีกเลี่ยงการใช้ยานั้น
2. เปลี่ยนไปใช้ยาตัวอื่นแทน

- ใช้วิธีการอื่นร่วมด้วยเพื่อหลีกเลี่ยงผลอันไม่พึงประสงค์ เช่น การใช้ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs (เช่น แอสไพริน) ถ้ามีอาการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร ก็ให้กินยาหลังอาหารหรืออย่างกินขณะท้องว่าง, ยาเตตราไซคลิน (Tetracycline) จะทำให้คลื่นไส้ อาเจียน สามารถป้องกันได้โดยให้หลังอาหาร เป็นต้น

ตัวอย่างอาการไม่พึงประสงค์ของยา

ยาแก้ปวดแอสไพริน ทำให้เลือดแข็งตัวช้า

ยาปฏิชีวนะ

- เพนนิซิลลิน (Penicillin) เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำอาจเกิดการแพ้เป็นอันตรายถึงชีวิตได้
- เตตราไซคลิน (Tetracyclin) เมื่อใช้กับเด็กอาจทำให้ฟันเหลืองถาวร
- คลอแรมฟินิคอล (Chloramphenicol) อาจทำให้การสร้างเม็ดเลือดขาวเสียไป
- ยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ (เช่น สเตรปโตมัยซิน, การามัยซิน และเจนตามัยซิน) ทำให้ประสาทเกี่ยวกับการได้ยินเสีย (หูตึง หูหนวก)
- ยาแก้แพ้หรือยาด้านฮีสตามีน (Antihistamine) ทำให้ง่วงนอน

1.2 Toxic effect (พิษของยา) หมายถึงอันตรายของยาที่อาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต เนื่องจากผู้ป่วยได้รับยาเกินขนาดการรักษา (overdose) หรือใช้ยาเป็นเวลานาน ร่างกายกำจัดยาไม่ทัน โดยอาจเกิดจากผู้ป่วยฟังหรือเข้าใจผิด หรือจงใจรับประทานยาเกินขนาดเพื่อฆ่าตัวตาย

2. อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่สัมพันธ์กับขนาดของยา ได้แก่

2.1 การแพ้ยา (Drug hypersensitivity หรือ drug allergy) หมายถึงการตอบสนองของร่างกายที่เกิดขึ้นเนื่องจากร่างกายมีการสร้าง antibody เพื่อต่อต้านยาหรือ metabolite ของยา ปฏิกริยาที่เกิดขึ้นบางครั้งอาจรุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ เช่น เกิด anaphylactic shock จากการแพ้ยา penicillin หรือบางครั้งเป็นการแพ้ที่ไม่รุนแรง เช่น เกิดผื่นตามผิวหนัง เป็นต้น โดยอาการแพ้จะเกิดขึ้นเฉพาะผู้ป่วยที่สร้าง antibody มาต่อต้านเท่านั้น

2.2 Idiosyncracies (อาการพิษที่เกิดขึ้นโดยคาดคะเนไม่ได้) เป็นปฏิกริยาที่คาดการณ์ไม่ได้ แต่เกิดจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา เช่น ผู้ป่วยได้รับยาไทรอยด์ แล้วเกิด agranulocytosis

3. Tolerance (การทนต่อยา) หมายถึง การที่ร่างกายเกิดการทนทานต่อยาซึ่งเคยใช้ในขนาดปกติได้ผลการรักษา ต่อมากลับใช้ไม่ได้ผล ต้องเพิ่มขนาดยาขึ้น เช่น ยานอนหลับพวก benzodiazepines

4. **Drug addiction (การติดยา)** แบ่งออกเป็นอาการทางกายและทางจิตใจ อาการจะพบเมื่อใช้ยาพวก opiates เนื่องจากเมื่อใช้แล้วทำให้รู้สึกสบาย เมื่อขาดยาจะรู้สึกหงุดหงิด ไม่สบายใจ กระวนกระวาย น้ามูกน้ำตาไหล ขนลุก คลื่นไส้ บางคนอาจมีอาการท้องเดิน

5. **Drug abuse (การใช้ยาในทางที่ผิด)** เป็นการใช้ผิดวัตถุประสงค์ เช่น การใช้ยาถ่ายเพื่อลดน้ำหนัก การใช้ยากระตุ้นประสาทส่วนกลางเป็นยาแก้ปวด

การจำแนกประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากยา

(Classification of adverse drug reaction)

การจำแนกประเภทของอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา สามารถจำแนกได้หลายวิธี

1. **จำแนกตามความสามารถในการอธิบายกลไกการเกิดฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (Pharmacological classification)** แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

1.1 **Type A ADRs (Augmented ADRs)** เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สามารถทำนายได้ เพราะเป็นผลจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยานั้นๆ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบเกิดค่อนข้างสูง(มากกว่า 80% ของปฏิกิริยาทั้งหมด) แต่อัตราการตายจะต่ำ เช่น หัวใจเต้นช้า (bradycardia) จากการใช้ยากลุ่ม β -adrenergic antagonists เป็นต้น สามารถแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์อันนี้ได้โดยการลดขนาดของยาหรือเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นหรือให้ยาชนิดอื่นที่สามารถล้างอาการไม่พึงประสงค์จากยาชนิดแรก

1.2 **Type B ADRs (Bizarre ADRs)** เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นโดยไม่สามารถทำนายได้ตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเมื่อให้ยาในขนาดปกติ การเกิดอาการไม่พึงประสงค์จะไม่สัมพันธ์กับขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ อุบัติการณ์ของการเกิดค่อนข้างต่ำ (น้อยกว่า 20 %) แต่อัตราการตายจะสูงสามารถแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ได้เพียงวิธีเดียว คือ การให้ผู้ป่วยหยุดยาและรักษาตามอาการ

2. **จำแนกตามความเชื่อมั่นของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ (Causality classification)**

2.1 **แบ่งตามแบบขององค์การอนามัยโลก** แบ่งได้ 4 ระดับ คือ

2.1.1 **Certain** เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นสอดคล้องกับเวลาของการบริหารยา และอาการแสดงนั้นไม่ใช่อาการแสดงของภาวะโรคของผู้ป่วยหรืออาการที่เกิดจากยาอื่น เมื่อหยุดยา อาการจะดีขึ้น แต่จะกลับซ้ำเมื่อมีการใช้ยานั้นอีก

2.1.2 **Probable or likely** เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นสอดคล้องกับเวลาของการบริหารยา และอาการแสดงนั้นเป็นอาการแสดงของภาวะโรคของผู้ป่วยหรืออาการที่เกิดจากยาอื่นก็ได้ เมื่อหยุดยา อาการจะดีขึ้น

2.1.3 Possible เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นสอดคล้องกับเวลาของการบริหารยา อาการที่เกิดขึ้นจะเหมือนหรือคล้ายกับที่เคยมีรายงานมาก่อนแล้ว แต่อาการแสดงนั้นอาจเป็นอาการแสดงของภาวะโรคของผู้ป่วยหรืออาการที่เกิดจากยาอื่นก็ได้

2.1.4 Unlikely เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ไม่สอดคล้องกับเวลาของการบริหารยา และอาการแสดงนั้นเกี่ยวข้องกับภาวะโรคของผู้ป่วย หรืออาการแสดงที่เกิดจากยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ

3. จำแนกตามความรุนแรงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (severity classification)
แบ่งเป็น 3 ระดับ คือ

3.1 Mild/Minor เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรง ไม่ต้องการรักษาใดๆ ไม่ต้องใช้สารต้านพิษ (Antidote) และไม่ทำให้ผู้ป่วยต้องอยู่ในโรงพยาบาลนานขึ้น

3.2 Severe เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงถึงขั้นทำให้เสียชีวิตหรือพิการอย่างถาวรได้หรือเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่ต้องการดูแลรักษาของพยาบาลเป็นพิเศษ (intensive care)

4. จำแนกตามอุบัติการณ์ของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Incidence classification)

แบ่งเป็น 4 ระดับ คือ

1.1 Common เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์การเกิดมากกว่า 10%

1.2 Occasional เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์การเกิดระหว่าง 1 - 10%

1.3 Rare เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์การเกิดน้อยกว่า 0.1 % แต่มากกว่า 1:1000

1.4 Very rare เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่มีอุบัติการณ์การเกิดน้อยหรือเท่ากับ 1:1000 หรือพบน้อยกว่า 10 รายภายใน 3 ปีแรกที่ขายออกวางจำหน่าย

5. จำแนกตามกลไกการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (Mechanism classification)

แบ่งเป็น 4 ประเภท คือ

5.1 Idiosyncrasy เป็นการตอบสนองต่อยาที่ผิดปกติ ไม่สามารถอธิบายกลไกของการเกิดและไม่สามารถคาดการณ์ล่วงหน้าได้ ไม่เกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาภูมิคุ้มกัน แต่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติที่มีมาแต่กำเนิดหรือจากพันธุกรรม เช่น คนที่ขาดเอนไซม์ G-6-PD เมื่อใช้ยาซัลโฟนาไมด์ (Sulfonamides) แล้วเกิด hemolytic anemia

5.2 Hypersensitivity (การแพ้ยา) เป็นการตอบสนองของร่างกายที่เกิดเนื่องจากผู้ป่วยมีการสร้าง antibody เพื่อต่อต้านยาหรือ metabolite ของยา แล้วเกิดปฏิกิริยาระหว่าง antibody กับยาหรือ metabolite ของมัน

5.3 Drug interaction (การเกิดปฏิกิริยาต่อกันของยา) เป็นผลของยาตัวหนึ่งที่มีผลทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาของยาอีกตัวหนึ่งเพิ่มขึ้นหรือลดลงหรือทำให้เกิดพิษ เช่น ยาเตตราซัยคลิน (tetracyclines) จะจับกับเกลือของ aluminium, magnesium และ iron ทำให้ tetracyclines ถูกดูดซึมน้อยลง เป็นต้น

กลไกการเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยา

แบ่งออกเป็น 4 แบบ คือ

1. **Type I reaction : IgE-mediated Hypersensitivity (Anaphylaxis)** ปฏิกิริยาชนิดนี้เกิดขึ้นหลังจากการได้รับยานั้นเป็นครั้งที่ 2 โดยอาจเกิดขึ้นทันทีทันใดหลังจากได้รับยาโดยการฉีด หรือเกิดภายใน 6 ชั่วโมงหลังให้ยาโดยการรับประทาน กลไกการเกิด คือ เมื่อได้รับยาที่ทำให้เกิดการแพ้ครั้งแรก ตัวยาหรือเมตาโบไลต์ของยาจะทำหน้าที่เป็นแอนติเจน และกระตุ้นให้ β - lymphocyte เปลี่ยนเป็น plasma cell และหลั่ง immunoglobulin ชนิด IgE ออกมา นอกจากนี้ β - lymphocyte บางส่วนยังได้เปลี่ยนแปลงเป็น memory β cell เมื่อได้รับแอนติเจนชนิดนี้ครั้งต่อไปจะเกิดปฏิกิริยาตอบสนองทางภูมิคุ้มกันได้เร็วกว่าครั้งแรก โดยจะเกิดขึ้นภายในเวลา 1-30 นาที อาการที่เกิดขึ้น ได้แก่

- ลมพิษ (urticaria) จะมีอาการคัน บวม แดง
- เยื่อจมูกอักเสบหรือไข้ละอองฟาง (Rhinitis or Hay fever)
- แองจิโอเอเดมา (Angio edema) มีผื่นลมพิษเป็นบริเวณกว้าง มีอาการบวมแดงของใบหน้าและกล่องเสียง ทำให้เกิดการอุดตันทางเดินหายใจได้
- หายใจไม่สะดวก (Respiratory distress) มีการรบกวนการหายใจ การเกร็งของหลอด

ลม การเกร็งของกล่องเสียง ความดันโลหิตต่ำบริเวณส่วนปลายของร่างกาย (peripheral hypotension)

- anaphylactic shock เกิดเมื่อ mediator หลั่งจาก mast cells ที่ถูก sensitized จำนวนมากในเนื้อเยื่อต่างๆแห่งคือ ปอด กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมและผนังเส้นเลือด ทำให้เกิดอาการหลายอย่างขึ้นพร้อมๆกัน และอาจถึงตายได้ โดยผู้ป่วยแต่ละคนอาจเกิดอาการไม่ครบทุกอวัยวะ ยาหรือสารที่ทำให้เกิดอาการแพ้แบบนี้ คือ ยาในกลุ่ม penicillins, vaccine และ antiserum ยาชาเฉพาะที่และผลิตภัณฑ์จากเลือด

2. **Type II reaction : Cytotoxic** เกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง antibody ในกระแสเลือด คือ IgG, IgM และ IgA กับ hapten ที่จับอยู่บนเนื้อเยื่อผิวของเซลล์ เป็นปฏิกิริยา antigen- antibody complex และกระตุ้น คอมพลีเมนต์ (Activate complement) ทำให้เซลล์แตก อาการอาจเกิดจากพิษของยาเอง

อาการที่เกิดขึ้นเป็นปฏิกิริยาทางระบบเลือด คือ

- เกิดเลือดในร่างกายน้อย (thrombocytopenia) ทำให้มีเลือดออกตามส่วนต่างๆของร่างกายได้ง่าย มีอาการคือ มีจ้ำตามผิวหนัง เลือดกำเดาไหลง่าย เลือดออกตามเหงือกในปาก ถ่ายอุจจาระปัสสาวะเป็นเลือด พบได้จากยา quinine และ quinidine

- นิวโทรฟิลในร่างกายน้อย (neutropenia) ทำให้เกิดติดเชื้อต่างๆได้ง่ายกว่าปกติ มีอาการคือ มีไข้สูง ท้องเสีย พบในยา chlorpropamine , phenylbutazone

- โลหิตจางเนื่องจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) มีอาการอ่อนเพลีย ซีด เหนื่อยง่ายหัวใจเต้นเร็ว พบในยา diparone, penicillin, quinidine, quinine.

3. Type III reaction : Immune complex – antigen/antibody complement reaction

เกิดจาก IgG ซึ่งเป็น antibody จับกับ antigen (ยาที่จับกับโปรตีน) เกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่ไม่สามารถขจัดออกจากร่างกายได้ ไปเกาะที่เนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ผนังด้านในของหลอดเลือดฝอย เมื่อการกระตุ้นคอมพลีเมนต์ (complement) จะมีการทำลายเนื้อเยื่อ เกิดพยาธิสภาพคือ serum sickness

อาการที่เกิดขึ้นที่พบบ่อย ได้แก่ ไข้ ลมพิษ ต่อมน้ำเหลืองโต, ข้ออักเสบ

ยาที่พบอาการแพ้แบบนี้ คือ ยากลุ่ม penicillins , streptomycin , aminosalicylic acid , sulfonamides

4. Type IV reaction : Cell – mediated Immune Reaction อาจเรียกว่า delay

hypersensitivity reaction เกิดจากยาที่จับกับโปรตีนทำหน้าที่เป็น antigen ไปกระตุ้น T-lymphocytes ให้กลายเป็น sensitized T-lymphocytes และเมื่อร่างกายได้รับยาอีกครั้งจะไปกระตุ้นให้ปลดปล่อยสาร lymphokines ทำให้เกิดการอักเสบทางผิวหนัง

ยาที่พบอาการแพ้แบบนี้ คือ paraben, neomycin

การรักษาอาการที่เกิดจากการแพ้ยา

ส่วนใหญ่อาการแพ้ยาจะสามารถหายได้เองหลังจากหยุดยาโดยไม่ต้องรักษา หรือถ้ารักษาให้รักษาตามอาการ เช่น

1. ลดการดูดซึมของแอนติเจนที่ร่างกายได้รับเข้าไป
 - ถ้าเป็นยาลด ให้ใช้ทourniquet) รัศแขนข้างที่ฉีด
 - ถ้าเป็นยารับประทาน ให้รักษาโดยการทำให้อาเจียน โดยการให้ยาน้ำเชื่อมไอพีแคค (Syrup of Ipecac) หรือ ผงถ่าน (Activated charcoal) หรือยาถ่าย (Cathartics)
2. กรณีที่มีการเกร็งของหลอดลม จะต้องใส่ท่อในหลอดลมคอ (Endotracheal intubation) ใส่สายสวนเพื่อช่วยหายใจให้หลอดลมคอ (Transtracheal catheter ventilation) หรือให้ยา aminophyllin 6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางเส้นเลือดดำช้าๆ ให้หมดภายใน 20-30 นาที ต่อไปใช้ 0.5-1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ในเวลา 1 ชั่วโมง
3. กรณีหายใจลำบาก ควรให้ออกซิเจน

4. กรณีที่ความดันโลหิตต่ำ จะให้น้ำเกลือ (Normal saline) หรือสารละลาย ริงเกอร์ แลคเตต (Ringer's lactate solution) เพื่อเพิ่มปริมาณของเลือด แต่ถ้าไม่ได้ผล ให้สารเพิ่มความดันในเลือด (vasopressor) เช่น Dopamine 2-5 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อนาที

5. กรณีช็อก เช่น Anaphylactic shock ให้ Adrenaline หรือ Epinephrine ให้ทาง ชันใต้ผิวหนังหรือกล้ามเนื้อ ขนาด 0.3-0.5 mg (0.3-0.5 ml of 1:1000) ทำให้กล้ามเนื้อ หลอดลมคลายตัว

6. กรณีที่ผื่นขึ้นเฉียบพลัน ให้ Antihistamine เพื่อป้องกันไม่ให้ histamine (สารที่ทำให้เกิดการแพ้) ที่เหลืออยู่ในร่างกายไปจับกับเนื้อเยื่อเป้าหมาย ทำให้ลดระยะเวลาในการ รักษาให้สั้นลง ตัวอย่างของ Antihistamine ที่ใช้คือ Diphenhydramine hydrochloride 25-50 มิลลิกรัมให้ทางเส้นเลือดดำหรือกล้ามเนื้อทุก 6 ชั่วโมง หรือ Chlorpheniramine 10-20 มิลลิกรัม เข้าเส้นเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง

7. การให้ยากลุ่ม corticosteroids เนื่องจากมีฤทธิ์ยับยั้งการปล่อยสารตัวกลางที่ทำให้ เกิดการอักเสบ รบกวนการสังเคราะห์ prostaglandins และ leukotriene รวมทั้งลดการขยายตัวของ หลอดเลือดและลดการเข้าออกของสารต่างๆผ่านเส้นเลือดฝอย จึงช่วยลดการบวมของเนื้อเยื่อ โดยยานี้จะช่วยในแง่ป้องกันการเกิดอาการที่รุนแรงของการแพ้ในภายหลังมากกว่าเพื่อการใช้เพื่อ รักษา และยานี้จะให้ผลในการรักษาหลังจากให้ยาไปแล้ว 6-12 ชั่วโมง หากต้องการใช้ยากรณี ฉุกเฉินควรเลือกให้ยา Adrenaline แทน

การป้องกันการแพ้ยา

เนื่องจากอาการแพ้ยาที่เกิดขึ้นอาจรุนแรงจนแก้ไขไม่ทัน ดังนั้นวิธีที่ดีที่สุด คือ ป้องกัน โดย

1. งดยา ในกรณีที่คนไข้เคยแสดงอาการแพ้ยาชนิดใดมาแล้ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้า เป็นการแพ้แบบรุนแรงก็ไม่ใช้ยาชนิดนั้นอีก รวมทั้งยาในกลุ่มเดียวกันและยาที่มีสูตรโครงสร้าง ทางโมเลกุลเดียวกันด้วย และควรแนะนำให้คนไข้สังเกตและจำชื่อยาเอาไว้และบอกแพทย์และ เภสัชกรทราบทุกครั้งที่ได้รับการรักษา

2. ก่อนให้ยาที่ทำให้เกิดอาการแพ้ได้บ่อยๆ ควรตรวจสอบหรือซักถามประวัติคนไข้ก่อน ว่าเคยแพ้ยาชนิดนี้หรือไม่ ประวัติโรคภูมิแพ้ของคนไข้และครอบครัว และการแนะนำให้คนไข้ สังเกตดูอาการแพ้ที่อาจเกิดขึ้น ถ้ามีอาการให้รีบหยุดยาและไปพบแพทย์ทันที

Drug Abuse เกิดจากปัจจัย 3 อย่าง คือ ตัวยา ผู้ใช้ และสภาพแวดล้อม

1. ตัวยา : ยาที่ใช้จะทำให้เกิดความรู้สึกดี เมื่อใช้ติดต่อกันจะเกิดความรู้สึกเคลิบเคลิ้ม แลทำให้ผู้ใช้เกิดความต้องการที่จะใช้นั้นอีก ซึ่งจะทำให้เกิดการติดยาในที่สุด และถ้ารูปแบบของยาทำให้ระดับของยาในเลือดสูงขึ้นอย่างรวดเร็วจะทำให้เกิดการติดยาได้ง่ายโดยเฉพาะในรูปแบบไอระเหย

2. ผู้ใช้ : ความแตกต่างทางพันธุกรรมมีผลเกี่ยวข้องกับการดูดซึม (absorption) , การแปรสภาพยา (metabolism) และการขับถ่ายยา (excretion) ทำให้ระดับการติดยาแตกต่างกันในแต่ละบุคคล นอกจากนี้โรคทางจิตเวช เช่น อาการวิตกกังวล อาการซึมเศร้า โรคนอนไม่หลับยังทำให้เกิดการติดยาได้ง่าย

3. สภาพแวดล้อม ได้แก่ สภาพทางสังคม อาชีพ และโอกาสทางการศึกษา

การทนต่อยา (Tolerance) เป็นผลที่เกิดจากการได้รับยาตัวเดิมซ้ำ เมื่อใช้ยาซ้ำจะต้องการยาขนาดสูงขึ้น เพื่อให้ได้ผลการรักษาเท่ากับขนาดต่ำที่เคยได้รับ เช่นยาในกลุ่ม Benzodiazepines ในผู้ที่ใช้ยาครั้งแรกจะใช้ขนาด 5-10 มิลลิกรัมเพื่อให้เกิดอาการง่วง แต่ถ้าใช้ซ้ำๆกัน อาจทำให้เกิดอาการทนต่อยา ทำให้ขนาดของยาเพิ่มขึ้นถึงหลายร้อยมิลลิกรัม ในผู้ที่ติดยาบางคนอาจต้องใช้ยามากกว่า 1000 มิลลิกรัมต่อวัน

การถอนยา (Withdrawal syndrome) เป็นผลหลังจากที่ใช้อย่างต่อเนื่องกันเป็นเวลานานแล้วหยุดทันที อาการถอนยาของยาแต่ละชนิดจะมีอาการไม่เหมือนกัน เช่น ยา Benzodiazepines ถ้าใช้ในขนาดยาปานกลางจะทำให้เกิดอาการวิตกกังวล เพิ่มความไวต่อแสงและเสียง กล้ามเนื้อเป็นตะคริว การนอนหลับถูกรบกวน และเกิดอาการวิงเวียนศีรษะ ถ้าใช้ในขนาดสูงจะเกิดอาการเป็นลมและเพื่อได้ นอกจากนี้ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับยา β -adrenagic receptor blocker (เช่น propanoral) อาจให้การรักษาคือ แต่ถ้าหยุดกระทันหันอาจทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นมากกว่าก่อนได้รับยาได้

บทที่ 4

ยาที่ใช้กับโรคหัวใจ

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

บทนำ

ยาที่ใช้กับโรคหัวใจมีหลายประเภทขึ้นอยู่กับปัญหาและอาการของผู้ป่วย โรคหัวใจนั้นๆ การใช้ยาในโรคหัวใจให้ถูกต้องจะต้องอาศัยเรื่องโรครวมพอสมควร ต้องติดตามเฝ้าดูการใช้ยาอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะในระยะแรก และจะต้องหยุดยาทันทีเมื่อเกิดพิษจากยา หรือสงสัยว่าจะเกิดพิษจากยา เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต ในกรณีที่ผู้ป่วยสามารถไปโรงพยาบาลได้ ควรให้ผู้ป่วยไปโรงพยาบาล เพื่อรับการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้องเสียก่อนเพื่อให้ยาได้ถูกต้องยิ่งขึ้น

ยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจที่จะสอน

- 1. กลุ่มที่มีอาการเหนื่อยหอบ และ/หรือบวม
- 2. กลุ่มที่มีหัวใจเต้นผิดปกติ
- 3. ยาด้านแคลเซียม
- 4. ยารักษาอาการ angina pectoris

• 1. กลุ่มที่มีอาการเหนื่อยหอบ และ/หรือบวม

ผู้ป่วยที่มีอาการเหนื่อยหอบและบวมพร้อมกันหรือต่อเนื่องกัน เกือบทั้งหมดจะมีภาวะหัวใจทำงานไม่ไหว (ภาวะหัวใจล้ม หรือภาวะหัวใจวาย) ทำให้เลือดไปคั่งในปอด จึงหอบเหนื่อย และเลือดคั่งในส่วนอื่นของร่างกายโดยเฉพาะส่วนล่าง เช่น เท้า ขา ทำให้เกิดอาการบวมที่เท้า และขา

ถ้าผู้ป่วยหอบหรือเหนื่อยโดยไม่บวม อาจเกิดจากหัวใจหรือจากอวัยวะอื่น เช่น ปอด (โรคปอดบวม โรคหลอดลมอักเสบ) หรือสมอง (โรคสมองอักเสบ) หรือถ้าผู้ป่วยบวมโดยไม่หอบหรือเหนื่อย อาจเกิดจากหัวใจหรืออวัยวะอื่น เช่น ไต (โรคไตอักเสบ โรคไตเรื้อรัง) ตับ (โรคตับแข็ง โรคตับเรื้อรัง) หลอดเลือด หลอดน้ำเหลือง (อักเสบ หรืออุดตัน) เป็นต้น

ดังนั้นถ้าผู้ป่วยหอบเหนื่อยหรือบวมเพียงอย่างเดียว จะคิดว่าเป็นโรคหัวใจไม่ได้ และแม้ว่าผู้ป่วยจะหอบเหนื่อยและบวมพร้อมๆกัน ผู้ป่วยก็อาจไม่ได้เป็นโรคหัวใจ แต่ผู้ป่วยอาจอยู่ในภาวะหัวใจทำงานไม่ไหว ซึ่งอาจเกิดจากโรคเลือด (เช่นซีดมากๆ) โรคไต (ที่อาการรุนแรงจนซีด หรือความดันเลือดสูง) หรือโรคขาดอาหารรุนแรง

ยาที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการเหนื่อยหอบ และ/หรือบวม

ยาที่ใช้ในภาวะนี้จะคล้ายกัน ไม่ว่าผู้ป่วยจะเป็นโรคใด ยาที่นิยมใช้ได้แก่

1. ยาขับปัสสาวะ (Diuretics) เช่น Hydrochlorothiazide, Furosemide จะเรียนละเอียดในเรื่องยาขับปัสสาวะ
2. ยาประเภทดิจิตาลิส (Digitalis) ยาในกลุ่มนี้มีหลายตัว ที่นิยมใช้มากที่สุดได้แก่ Digitoxin, Lanatoside ยาประเภทนี้ทั้งหมดมีผลโดยตรงต่อหัวใจ ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวแรงขึ้น เป็นผลให้หัวใจผลักเลือดไปเลี้ยงร่างกายได้ดีขึ้น อาการที่เกิดจากภาวะหัวใจทำงานไม่ไหว เช่น อาการเหนื่อยหอบและบวม จึงดีขึ้นยานี้ทำให้หัวใจเต้นช้าลงด้วย แต่ในคนปกติหัวใจทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพเต็มที่แล้ว ยานี้จึงไม่ทำให้หัวใจทำงานดีขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้เกิดพิษได้อีกด้วย ส่วนในคนที่เกิดภาวะหัวใจล้มหรือหัวใจวายนั้น กล้ามเนื้อหัวใจสามารถจะตอบสนองต่อยาและบีบตัวเพิ่มปริมาณเลือดไปเลี้ยงทั่วร่างกายได้มากขึ้น ผู้ป่วยจะมีปัสสาวะเพิ่มขึ้น เนื่องจากเลือดไปเลี้ยงไตมากขึ้น อาการบวมจึงลดลง

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยาประเภทดิจิตาลิส

Digoxin ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร แต่การดูดซึมอาจแตกต่างกันได้ในผู้ป่วยแต่ละราย ยาถูกขับออกทางไตในสภาพที่ยังออกฤทธิ์ได้ เป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตหรือในเด็กหรือในผู้สูงอายุจะต้องลดขนาดยา

Digitoxin ดูดซึมได้ดีมาก ข้อแตกต่างที่สำคัญคือ ดิจิทอกซินจะถูกทำลายโดยตับเป็นส่วนใหญ่ และถูกขับออกทางไตในสภาพที่หมดฤทธิ์แล้ว ดังนั้นผู้ป่วยโรคไตจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเหมือนดิจิอกซิน นอกจากนี้ยังอยู่ในร่างกายได้เป็นเวลานานกว่าดิจิอกซินมาก กล่าวคือ ถ้าให้ยาเพียงครั้งเดียว ระดับยาดิจิทอกซินจะลดลงเหลือครึ่งหนึ่งของระดับเดิมในเวลา 5-7 วัน ส่วนดิจิอกซินจะลดลงภายในเวลาเพียง 36 ชั่วโมง ซึ่งคุณสมบัติอันนี้ทำให้การใช้ยาดิจิอกซินแตกต่างจาก ดิจิทอกซินในแง่ของขนาดและวิธีใช้

Lanatoside ดูดซึมจากกระเพาะลำไส้ไม่ดี ฤทธิ์จะไวและสั้นกว่าดิจิอกซินจึงไม่เหมาะสำหรับใช้กิน ปกติมักใช้ในรูปของยาฉีด เพื่อหวังผลในการออกฤทธิ์เร็ว

ฤทธิ์และอาการอันไม่พึงประสงค์

ยานี้จัดว่าเป็นยาที่มีพิษมากที่สุดตัวหนึ่ง อาการพิษจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาเกินขนาด ซึ่งพิษที่ร้ายแรงที่สุดและทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตคือ พิษต่อหัวใจ เพราะยานี้ในขนาดสูงจะมีผลทำให้หัวใจเต้นผิดปกติและทำงานอ่อนลง ปัญหาสำคัญสำหรับอาการพิษนี้คือ บางครั้งจะ วินิจฉัยแยกไม่ได้แน่นอนว่าอาการของผู้ป่วยที่หนักลงนั้น เป็นเพราะยาที่ให้ไม่เพียงพอ หรือยาที่ให้มากเกินไป ส่วนใหญ่ผู้ป่วยที่เกิดพิษจากยานี้จะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หอบเหนื่อยมากขึ้น ปวดศีรษะ เวียน

ศรีษะ เบื่ออาหาร ตาเห็นสีชาวจ้ำเป็นสีอื่น ชีพจรอาจเต้นช้าลงมาก ดังนั้นในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดอาการเหล่านี้ และชีพจรเต้นช้ากว่า 60 ครั้ง/นาที หรือเต้นผิดจังหวะ ให้หยุดยาทันที อาการพิษมักจะเกิดได้ง่ายขึ้น ในภาวะที่มีโปตัสเซียมในเลือดต่ำ ดังนั้นจึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยกินส้ม หรือกล้วยให้มากๆ และกรณีที่ได้ยาขับปัสสาวะที่ทำให้ร่างกายเสีย โปตัสเซียมควรให้โปตัสเซียมเพิ่มด้วย

รูปของยา

- Digoxin (Lanoxin[®]) Tab 0.25mg, น้ำ 0.05mg/ml, inj 0.5mg/2ml
- Digitoxin (Crystodigin[®]) Tab 0.1mg
- Lanatoside (Cedilanid[®]) inj 0.8mg/2ml

ขนาดและวิธีใช้

ในผู้ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวหรือหัวใจวาย ส่วนใหญ่จะใช้ดิจอกซินประมาณวันละ 1 เม็ดเป็นประจำ โดยจะกินเวลาใดก็ได้ การใช้นี้จะต้อง ระวังเรื่องพิษของยาเสมอ เพราะบางคนอาจกินยาวันละ 1 เม็ดได้ บางคนกินวันละครั้งเม็ดก็เกิดพิษแล้ว หรือบางคนต้องกินถึงวันละ 2 เม็ด จึงจะคุมอาการได้ในกรณีที่ต้องกินวันละ 2 เม็ด ควรให้กินหลังอาหารเช้า และหลังอาหารกลางวัน

ข้อควรระวัง

ถ้าใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะต้องกินส้ม และกล้วยวันละหลายๆผล และอาจต้องให้โปตัสเซียมร่วมด้วย

• 2. ยารักษาผู้ป่วยที่มีอาการหัวใจเต้นผิดปกติ

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีอาการใจเต้น ใจสั่น มักจะไม่ได้เป็นโรคหัวใจ แต่เป็นภาวะใจเต้นใจสั่นตามปกติ นั่นคือคนปกติทุกคนเวลาออกกำลังกาย หนักๆ เวลาโกรธ ตื่นเต้น ตกใจกลัว หรือมีอารมณ์รุนแรง หัวใจจะเต้นเร็วและแรง จนอาจรู้สึกได้ ดังนั้นเวลาารู้สึกใจเต้น ใจสั่น ให้ดูเสียก่อนว่าเกิดสภาวะดังกล่าวมานานมาก่อนหรือไม่ คนที่หัวใจเต้นผิดปกติเพราะโรคหัวใจส่วนใหญ่ จะไม่รู้สึกรู้ว่าหัวใจของตนเต้นผิดปกติ ดังนั้นคนที่รู้สึกรู้ว่าหัวใจของตนเต้นผิดปกติ ส่วนใหญ่มักจะมีหัวใจปกติ เนื่องจากการวินิจฉัยชนิดของหัวใจเต้นผิดปกติให้แน่นอนทำได้ลำบาก และอาจต้องตรวจด้วย E.C.G นอกจากนี้ กลไกที่ทำให้หัวใจเต้นผิด ปกติ ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างชัดเจน จึงจะกล่าวถึงความผิดปกติที่พบได้บ่อยและวิธีรักษาโดยสังเขปเท่านั้น ในแง่ของการรักษา แม้ว่าหัวใจของผู้ป่วยจะเต้นผิดปกติ แต่ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการที่เนื่องมาจากหัวใจเต้นผิดปกติ ก็ไม่จำเป็นต้องให้ยารักษาใดๆ ทั้งสิ้น เพราะยารักษาโรคหัวใจเต้นผิดปกติทุกตัวมีพิษมาก อาจทำให้เกิดภาวะหัวใจวายหรือหัวใจล้ม หรือทำให้หัวใจเต้นผิดปกติมากขึ้นได้

การทดสอบภาวะหัวใจเต้นผิดปกติ

การจะรู้ว่าหัวใจเต้นผิดปกติจริงหรือไม่ ให้ทดลองจับชีพจรดูก่อน เช่น

1. ชีพจรเต้นไม่สม่ำเสมอ แสดงว่าหัวใจเต้นผิดปกติ แต่อาจเป็นโรคหัวใจหรือไม่ก็ได้ เพราะคนปกติบางคนก็มีหัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอได้ เช่น

1.1 หัวใจเต้นช้าบ้างเร็วบ้างตามการหายใจ โดยเฉพาะเวลาหายใจเข้าออกยาวๆ นับว่าเป็นสิ่งปกติ ไม่ต้องรักษา

1.2 หัวใจเต้นเร็วกว่าปกติ เป็นบางจังหวะทำให้รู้สึกว้าชีพจรเร็วกว่าปกติ หรือหายไปบางจังหวะ ถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการหอบเหนื่อย บวมหรือเจ็บหน้าอก ไม่ต้องรักษา หรือถ้าจะรักษาก็ให้ยากล่อมประสาท เช่น Diazepam ถ้าผู้ป่วยมีอาการหอบเหนื่อย บวม หรือเจ็บหน้าอก ก็ให้รักษาสาเหตุ หรือปัญหาที่ทำให้เกิดอาการเช่นนั้น และอาจใช้ยาบางอย่างเช่น Xylocaine, Quinidine, Norpace แต่ก่อนจะใช้ยาเหล่านี้ ควรจะแน่ใจว่าผู้ป่วยมีหัวใจเต้นผิดปกติ จนทำให้เกิดอาการซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิต มิฉะนั้นยาอาจเป็นพิษต่อหัวใจ

1.3 หัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอโดยตลอด นั่นคือ ถ้าจับชีพจร หรือฟังเสียงหัวใจ จะพบว่าชีพจร หรือเสียงหัวใจจะถี่บ้าง ห่างบ้าง แรงบ้าง ค่อยบ้าง ไม่สม่ำเสมอกัน แม้แต่ตัวที่เต้นตามมาติดๆกัน ลักษณะแบบนี้ เกือบทั้งหมดจะพบในคนที่ เป็นโรคหัวใจ ไม่ว่าโรคหัวใจนั้นจะเกิดขึ้นที่ หัวใจโดยตรง หรือสืบเนื่องมาจากโรคอื่น ในกรณีนี้ ถ้าหัวใจเต้นเร็วกว่า 100 ครั้ง/นาที ควรให้ยา Digoxin วันละ 1-2 เม็ด จนหัวใจเต้นช้ากว่า 100 ครั้ง/นาที แล้วจึงลดลงเหลือวันละ 1/2-1 เม็ด หรือเพียงพอที่จะทำให้หัวใจเต้นอยู่ระหว่าง 60-100 ครั้ง/นาที โดยไม่เกิดพิษจากยา ไม่จำเป็นต้องรักษาถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการอะไรเลย และชีพจรที่เต้นไม่สม่ำเสมอ นั้น เป็นการตรวจพบโดยบังเอิญ และหัวใจเต้นช้ากว่า 100 ครั้ง/นาที (ต้องใช้เสียงหัวใจเต้น ไม่ใช่ชีพจร เพราะในกรณีนี้หัวใจอาจเต้นมากกว่า 100 ครั้ง/นาที แต่จับชีพจรได้ต่ำกว่า 100 ครั้ง/นาที)

2. ชีพจรเต้นสม่ำเสมอ ระหว่าง 60-100 ครั้งต่อนาที ก็ถือว่าหัวใจเต้นปกติ

2.1 แต่ถ้าชีพจรเต้นสม่ำเสมอแต่ช้ากว่า 60 ครั้งต่อนาที ก็เรียกกันว่า หัวใจเต้นช้า (คนที่มีรูปร่างใหญ่ เช่น นักกีฬา หัวใจจะเต้นช้า อาจช้าลงถึง 40 ครั้งต่อนาที) การที่หัวใจเต้นช้าจึงไม่ใช่สิ่งผิดปกติ นอกจากจะมีอาการหน้ามืด เป็นลม เวียนศีรษะ อ่อนเพลีย หรือหมดสติด้วย จึงจะถือว่าผิดปกติที่จำเป็นต้องรักษา การใช้ยาในกรณีที่หัวใจเต้นช้า ไม่ว่าจะเต้นสม่ำเสมอหรือไม่สม่ำเสมอ และเกิดมีอาการ ก็คือการใช้ยาที่จะไปกระตุ้นหัวใจให้เต้นเร็วขึ้น เช่น .

1. อีฟีดรีน (Ephedrine) ที่ใช้แก้อาการหอบหืด จะช่วยกระตุ้นให้หัวใจเต้นเร็วได้ อย่างกินมีขนาดเม็ดละ 30 มิลลิกรัม และ 60 มิลลิกรัม กินครั้งละ 1 เม็ด ทุก 3-6 ชั่วโมง จนหัวใจเต้นเร็วพอที่จะไม่มีอาการหน้ามืด เป็นลม อ่อนเพลีย แต่ไม่มากเกินไปจนเกิดอาการใจสั่น ปวดศีรษะ หรือนอนไม่หลับ

2. **ทิงเจอร์เบลลาดอนนา (Tincture of Belladonna)** ที่ใช้แก้อาการท้องเดิน ปวดท้อง จะช่วยกระตุ้นให้หัวใจเต้นเร็วได้ ใช้กินครั้งละ 10-30 หยด (1-2 มิลลิตร) ทุก 3-6 ชั่วโมง จนหัวใจเต้นเร็วพอที่จะไม่มีอาการหน้ามืด เป็นลม อ่อนเพลีย แต่ไม่มากเกินไปจนเกิดอาการท้องอืด ท้องผูก ปัสสาวะไม่ออก หรือใจสั่น

3. **ไอโซโปรเทอรินอล (Isoproterenol)** จะใช้แก้อาการหอบหืด หรือใช้กระตุ้นหัวใจเต้นเร็วก็ได้ แบบอมใต้ลิ้น มีชื่อทางการค้าว่า ไอสุพเรต กลอสเส็ต (Isupret glosset) หรือไอสุเพรีต สับลิงกวอล (Isupret sublingual) เม็ดละ 10 มิลลิกรัม หรือจะใช้พ่นแก้อาการหอบหืดมาพ่นเพื่อกระตุ้นให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นก็ได้

4. **อะดรีนาลีน (Adrenalin)** จะกระตุ้นให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นเช่นเดียวกัน แต่ต้องใช้ฉีด ประมาณ 0.3 มิลลิตรเข้าใต้ผิวหนัง เช่นเดียวกับการฉีดแก้อาการหอบหืด

5. **อะโทรปีน (Atropine)** จะกระตุ้นให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นได้เช่นเดียวกัน แต่ต้องใช้ฉีด และผลไม่แน่นอนเท่าอะดรีนาลีน หรือ อีพีดรีน อย่างฉีด

2.2 ถ้าชีพจรเต้นสม่ำเสมอแต่เร็วกว่า 100 ครั้งต่อนาที ก็เรียกกันว่า หัวใจเต้นเร็ว (คนที่มีรูปร่างเล็ก เช่น เด็ก ยิ่งเล็ก (เป็นทารก) หัวใจยิ่งเต้นเร็ว อาจเต้นถึงนาทีละ 110-120 ครั้ง ในภาวะปกติ) นอกจากนั้นคนที่ออกกำลังกายหรือ ตื่นเต้น โกรธ กลัว ตกใจ หรือมีอาการรุนแรงอย่างอื่น ก็จะมีหัวใจเต้นเร็วได้ซึ่งถือว่าเป็นปกติ ภาวะหัวใจเต้นเร็วกว่า 100 ครั้งต่อนาที จะถือว่าเป็นผิดปกติ เมื่อมันเป็นอย่างนั้นตลอดเวลาแม้แต่ในขณะที่หลับ หรือเมื่อมันทำให้เกิดอาการหอบเหนื่อย บวม หรือไม่สบาย ซึ่งในกรณีเช่นนี้ จึงต้องทำการรักษา คือ

2.2.1. หัวใจเต้นระหว่าง 100-160 ครั้งต่อนาที อัตราการเต้นของหัวใจจะเปลี่ยนแปลงได้ง่าย เช่น นาทีนี้จับชีพจรได้ 140 ครั้งต่อนาที อีก 2-3 นาทีจับชีพจรใหม่ได้ 120 ครั้งต่อนาที หรือชีพจรในท่านั่ง ท่านอนและท่านยืน จะต่างกัน เป็นต้น เวลาที่คนไข้มีอาการใจเต้นใจสั่น อาการใจเต้นใจสั่นจะค่อยๆ เป็นมากขึ้นหรือค่อยๆ หาย ลักษณะการเต้นของหัวใจแบบนี้เรียกว่า หัวใจเต้นเร็วแบบธรรมดา (sinus tachycardia) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจากความเครียดกังวล การออกกำลังกาย และอาการรุนแรงต่างๆ ส่วนน้อยเกิดจากการมีไข้สูง ภาวะคอบอกเป็นพิษ ภาวะหัวใจทำงานเพิ่มขึ้นและอื่นๆ

การรักษา

1. ให้พักกายและพักใจ เช่น นั่งพัก สงบสติอารมณ์ หายใจเข้าออกลึกๆ และเพิ่งจิตไปกับการหายใจ คือ หายใจเข้าก็ให้รู้ว่าหายใจเข้า หายใจออกก็รู้ว่าหายใจออก หรือเวลาหายใจเข้า ให้นับ 1 ถึง 10 เป็นต้น

2. ให้ยาแก้ลมประสาท เช่น ไดอะซีแพม

3. หาสาเหตุที่ทำให้หัวใจเต้นเร็วและแก้สาเหตุเสีย

4. การใช้ยาหัวใจในกรณีเช่นนี้ จะมีอันตรายได้ง่าย โดยเฉพาะถ้าหัวใจไม่ได้เต้นเร็วจากโรคหัวใจ

การป้องกัน

1. ให้บริหารกายและจิตเป็นประจำ
2. ให้ความรู้สาเหตุถ้ารักษาได้

2.2.2 หัวใจเต้นมากกว่า 160 ครั้งต่อนาที และไม่เปลี่ยนแปลงได้ง่ายๆ เช่น นานที่จับชีพจรได้ 180 ครั้งต่อนาที อีก 2-3 นาที ก็จับชีพจรได้เท่าเดิม จะนอน นั่ง ยืน ก็จับชีพจรได้เท่ากัน เวลาเป็นจะเป็นทันที เวลาหายก็จะหายทันที ไม่ค่อยๆเป็นมากขึ้น และไม่ค่อยหาย ลักษณะการเต้นของหัวใจแบบนี้ เรียกว่า หัวใจห้องบนเต้นเร็วเป็นพักๆ (Paroxysmal atrial tachycardia) ซึ่งส่วนใหญ่เกิดเพราะคนบางคนมีแนวโน้มที่จะเป็นเช่นนั้น แล้วไปประพฤติปฏิบัติไม่ถูกต้อง เช่น ทำงานหนักเกินไป อุดหลับนอน เครื่องเครียด สูบบุหรี่จัด ดื่มสุรา ชา กาแฟ เป็นต้น จึงเกิดอาการ “หัวใจห้องบนเต้นเร็ว” ขึ้น

การรักษา

1. ให้นั่งพัก
2. กลั้นหายใจแล้วเบ่ง โดยสูดหายใจเข้าให้เต็มปอด กลั้นหายใจแล้วเบ่ง เหมือนกับเวลาเบ่งอุจจาระเมื่อท้องผูก จะต้องเบ่งจนหน้าแดงและจนเบ่งต่อไปไม่ไหว แล้วจึงจะหายใจออกและหายใจเข้าใหม่ได้ ถ้าทำครั้งแรกไม่ได้ผล ให้ลองทำซ้ำใหม่อีก 2-3 ครั้ง อาจจะทำให้หัวใจกลับเต้นเป็นปกติได้
3. การใช้ยา ส่วนมากยาที่ใช้จะหยุดภาวะหัวใจห้องบนเต้นเร็วนี้ มักจะต้องเป็นยาฉีด เช่น Isoptin , Digoxin , Vasoxy ซึ่งการใช้จะต้องระวังมากๆ

การป้องกัน

คนที่ชอบเป็นภาวะนี้จะต้องพยายามหลีกเลี่ยงชนวนต่างๆ ที่จะทำให้เกิดภาวะนี้ขึ้น เช่น การออกกำลังกายมากเกินไป การอดหลับอดนอน การดื่มสุรา ชา กาแฟ การสูบบุหรี่ การเคร่งเครียดกังวล หรือการมีอารมณ์รุนแรงเกินไป เป็นต้น

- 3. ยาด้านแคลเซียม (Calcium Antagonists)

ยาด้านแคลเซียม (calcium antagonists หรือ calcium channel blockers) หมายถึง ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของแคลเซียมไอออน (Ca^{2+}) จากภายนอกเซลล์ที่จะเข้าสู่ภายในเซลล์ ทำให้ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดง และป้องกันฤทธิ์แคลเซียมที่ทำให้หลอดเลือดเสียความสามารถในการขยายตัวรองรับเลือด (compliance)

บทบาทของแคลเซียมต่อหลอดเลือด

- Targets for vascular calcium overload
- Structural
 - Elastic fiber (elasticity)
 - Smooth muscle cells (hypertrophy)
- Functional
 - Smooth muscle cells (contraction)
 - Endothelium (dilation)
- Vascular diseases involving calcium
 - Hypertension(peripheral resistance, compliance)
 - Atherosclerosis

ยาด้านแคลเซียมแบ่งได้ 4 กลุ่ม

1. Phenylalkylamines ได้แก่ verapamil, gallopamil
2. Dihydropyridines ได้แก่ amlodipine, felodipine, isradipine, manidipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine
3. Benzothiazepines ได้แก่ diltiazem
4. Diphenylpiperazines ได้แก่ cinnarizine, flunarizine

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. หลอดเลือด ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงทั้งขนาดใหญ่และเล็กเกิดการคลายตัว ทำให้ peripheral vascular resistance ลดลงโดยไม่ทำให้เกิดการคั่งของเหลวในร่างกาย ความดันโลหิตลดลงแปรผันตามการคลายตัวของหลอดเลือดแดง ช่วยป้องกันกล้ามเนื้อหัวใจไม่ให้เกิดอันตรายจากภาวะขาดเลือด (ischemia) มีฤทธิ์ antiatherosclerotic อาจเนื่องจากยาออกฤทธิ์ช่วยปกป้องเซลล์บุหลอดเลือด ยับยั้งปฏิกิริยาระหว่างเกล็ดเลือดกับชั้นบุหลอดเลือด มีผลต่อเมตาบอลิซึมของไขมัน ชัดขวางการทำงานของ growth factors ทำให้ยับยั้ง proliferation

- ของเซลล์ชนิดต่างๆ และเนื้อเยื่อ ฯลฯ.
- หัวใจ ฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงใหญ่ทำให้ลด cardiac hypertrophy โดยเฉพาะ left ventricular hypertrophy (LVH) ช่วยให้การไหลเวียนเลือดผ่านหลอดเลือดโคโรนารีดีขึ้น
 - ไต โดยทั่วไปช่วยลด hypertrophy ของไตได้ นอกจากนั้นยังช่วยเพิ่มการขับถ่ายเกลือและน้ำออกจากร่างกาย (มี natriuretic effect)
 - Blood chemistry ยาต้านแคลเซียมไม่มีผลต่อระดับอิเล็กโทรไลต์และสารต่างๆในเลือด ไม่ว่าจะ เป็นกรดยูริก โซเดียม แคลเซียม หรือ โปรตีน จึงใช้ยาต้านแคลเซียมในการลดความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยเบาหวานได้
 - คุณภาพชีวิต ยากลุ่มนี้ไม่รบกวนต่อคุณภาพชีวิตมากนัก นอกจากนี้ยังอาจช่วยให้การทำงานบางอย่างของร่างกายดีขึ้นด้วย

ประโยชน์ทางการแพทย์

- โรคความดันโลหิตสูง มีประสิทธิภาพดี ใช้ได้กับผู้ป่วยเกือบทุกประเภท เช่น ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีระดับเรตินดำ (พบในคนผิวดำและคนสูงอายุ) ผู้ป่วยที่มีไขมันในเลือดสูง เบาหวาน โรคหืด โรคไตและอื่นๆ
- Angina ยาต้านแคลเซียมทำให้หลอดเลือดขยายตัว เพิ่มการไหลเวียนเลือดผ่านหลอดเลือดโคโรนารีและช่วยลด LVH ซึ่งการลด LVH จะช่วยการไหลเวียนเลือดผ่านหลอดเลือดโคโรนารี จึงช่วยป้องกันกล้ามเนื้อหัวใจไม่ให้เกิดอันตรายขณะเกิด ischemia
- หัวใจเต้นผิดจังหวะ (Arrhythmias) การที่ยาต้านแคลเซียมช่วยลด LVH จึงลดการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดจาก LVH
- ใช้ในโรคหรืออาการผิดปกติอื่น ยาต้านแคลเซียมสามารถขยายหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่างๆ ได้ รวมทั้งที่ปอด สมอง ดับ ไต จึงมีการนำมาใช้ป้องกันและรักษา pulmonary hypertension, เมารถเมาเรือ, ไมเกรน และอาการผิดปกติอื่นที่เกิดจากการมีเลือดไปเลี้ยงสมองหรืออวัยวะอื่นไม่เพียงพอ ยาต้านแคลเซียมที่นำมาใช้รักษาอาการที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดในสมอง ได้แก่ flunarizine, cinnarizine, nifedipine และ nimodipine เป็นต้น โดยเฉพาะ flunarizine มีการศึกษาและนำมาใช้กันมากในการป้องกันและรักษาไมเกรน ยานี้ยังมีฤทธิ์ด้านการชักได้

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์

ยากลุ่มนี้ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ความดันโลหิตลดลง ทำให้เกิดอาการวิงเวียน ปวดศีรษะ หน้าและคอแดง ความดันต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ เห่าขวม

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

1. ยาด้านแคลเซียมเสริมฤทธิ์กับยาลดความดันโลหิตอื่นได้ หากใช้ร่วมกันต้องปรับขนาดให้เหมาะสม
2. การใช้ diltiazem หรือ verapamil ร่วมกับ beta blocker ในการลดความดันโลหิตสูง ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง เพราะอาจเกิด AV block หรือ heart failure
3. ไม่ควรใช้ยาด้านแคลเซียมในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับ SA node หรือ AV node หรือผู้ป่วย congestive heart failure ที่ปรากฏอาการชัดเจนหรือเป็นรุนแรง
4. การใช้ verapamil ร่วมกับ digitalis จะทำให้หัวใจเต้นช้าหรือเกิด AV block เนื่องจากเสริมฤทธิ์กันในการกด SA node และ AV node
5. ห้ามใช้ verapamil และ diltiazem ชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีอาการต่อไปนี้
ความดันโลหิตต่ำ
Heart failure รุนแรง
Sick sinus syndrome
AV block
Atrial fibrillation
Ventricular tachycardia
6. การให้ยาด้านแคลเซียมร่วมกับ quinidine อาจเกิดความดันโลหิตลดต่ำมาก
7. ห้ามใช้ยาด้านแคลเซียมในผู้ป่วย systolic left ventricular failure.
8. ระวังการใช้ verapamil ในผู้ป่วยที่มีอาการท้องผูกเรื้อรังอยู่ก่อนแล้ว

● 4. ยารักษาอาการ anginal pectoris (Antianginal drugs)

อาการ

Angina pectoris เป็นอาการแสดงที่สำคัญเมื่อกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ซึ่งอาจเกิดจากโรคของเส้นเลือดโคโรนารีเอง ได้แก่ coronary atherosclerosis, coronary arteritis, fibromuscular hyperplasia, vasospasm หรือจากสาเหตุอื่น เช่น aortic valve disease และ cardiomyopathy ที่สำคัญคือ coronary atherosclerosis และยังมีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิด coronary heart disease ได้ง่าย ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง เบาหวาน การสูบบุหรี่ การออกกำลังกายไม่สม่ำเสมอ อายุ เพศ และประวัติครอบครัว อาการที่แสดงออกโดยเจ็บแน่นหน้าอกเหมือนมีสิ่งมากดทับแถวบริเวณใต้ลิ้นปี่ อาจมีอาการปวดร้าวและแผ่กระจายไปที่คอ ไหล่ และแขนซ้าย เกิดจากกล้ามเนื้อหัวใจได้รับเลือดไปเลี้ยงไม่เพียงพอ จึงขาดออกซิเจน อาหาร และกำจัดของเสียไม่ดี

หลักในการรักษา

จุดมุ่งหมายในการรักษาคือการปรับสมดุลระหว่าง oxygen demand และ oxygen supply ของหัวใจ โดยการลดการใช้ออกซิเจนหรือการเพิ่มออกซิเจนที่ไปเลี้ยงหัวใจ การรักษากระทำได้หลายวิธีดังนี้

1. รักษาหรือหลีกเลี่ยงสาเหตุและปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดอาการ angina pectoris
2. ลดการทำงานของหัวใจหรือลด oxygen consumption ของหัวใจ โดยการพักผ่อนหรือใช้ยา
3. เพิ่ม oxygen supply ให้หัวใจบริเวณที่ขาดออกซิเจนด้วยยาหรือผ่าตัด

ยาที่ใช้ในปัจจุบัน

ได้แก่

1. Nitrates
2. Beta-blockers
3. Calcium channel blockers

1. Nitrates และ Nitrites

เป็นยาอันดับแรกที่ใช้ในการรักษา angina pectoris ยาในกลุ่มนี้เป็น polyalcohol ester ของ nitrous acid หรือ nitric acid มีทั้งที่เป็นของเหลวระเหยได้ดี เช่น amyl nitrite ระเหยได้บ้าง เช่น

nitroglycerin และเป็นของแข็ง เช่น isosorbide dinitrate

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบของเส้นเลือด

nitroglycerin มีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดทุกส่วนขยายตัว ทั้งเส้นเลือดแดงและดำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเส้นเลือดที่มีขนาดใหญ่

2. Hemodynamic effect และกลไกการออกฤทธิ์ใน angina pectoris การขยายเส้นเลือดดำและแดง ในที่สุดจะลด myocardial oxygen consumption ซึ่งเป็นฤทธิ์สำคัญในการบรรเทาอาการ angina pectoris

3. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบอื่นๆ

nitroglycerin ไม่ได้มีฤทธิ์เฉพาะต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด แต่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบทุกชนิดเกิดการคลายตัว ได้แก่หลอดลม ทางเดินอาหาร ทางเดินน้ำดี เป็นต้น

อาการข้างเคียง

อาการที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นผลเนื่องมาจากการขยายเส้นเลือด ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ หัวใจเต้นเร็ว ปวดศีรษะ วิงเวียน อ่อนเพลีย เป็นลม ส่วน methemoglobinemia พบน้อย มักเกิดเมื่อใช้ยาคัดต่อกันเป็นเวลานาน หรือได้รับยาขนาดสูง

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

1. เก็บยาในที่เย็น ในขวดปิดสนิท ไม่แบ่งบรรจุลงขวดพลาสติกหรือบรรจุสำลีในขวด

2. เพื่อลดอาการข้างเคียงจากการปวดศีรษะ ควรเริ่มต้นด้วยขนาดยาต่ำสุด 0.16 mg และเพิ่มเป็น 0.40, 0.60 mg อาการปวดศีรษะอาจลดลงได้โดยลดขนาดยา ส่วนใหญ่เกิดขึ้นเฉพาะระยะแรก แต่ถ้ามียาอาการตาพร่า คอแห้ง ควรหยุดใช้ยา
3. ให้ผู้ป่วยพักยาคิดตัวตลอดเวลา
4. ถ้าอ้อมยาแล้วอาการปวดไม่ดีขึ้นภายใน 15-20 นาที ต้องแจ้งให้แพทย์ทราบหรือส่งโรงพยาบาล
5. การใช้ยานานๆ อาจเกิด tolerance ขึ้นได้ อาจหลีกเลี่ยงโดยการใช้ยานานน้อยกว่าที่จำเป็น ไม่ใช่ช่วงถี่มากและใช้ยาที่มีฤทธิ์สั้น
6. ผู้ป่วยที่เคยใช้ยาคิดต่อกันเป็นเวลานาน การหยุดยาทันทีอาจทำให้เกิด anginal attack จึงควรลดยาทีละน้อย
7. ยาที่ใช้โดยวิธีรับประทาน ควรรับประทานขณะท้องว่าง ก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง หรือหลังอาหาร 2 ชั่วโมง
8. ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ nitrate เป็น โรคโลหิตจางขั้นรุนแรง เป็นต้อหินชนิด close angle มีความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ ห้ามใช้ amyl nitrite ในหญิงมีครรภ์

ประโยชน์ทางคลินิก

1. Angina pectoris
2. Congestive heart failure (CHF) และ acute myocardial infarction

ปฏิกิริยาระหว่างยา

alcohol, beta-blocker, calcium channel blocker, tricyclic antidepressant จะเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตของ nitroglycerine

2. β -Adrenergic blockers

ฤทธิ์ของ β - blocker ที่ทำให้อาการ angina pectoris บรรเทา เป็นผลมาจาก hemodynamic effect ของยา การปิดกั้น β - receptor ที่ cardiovascular system จะทำให้อัตราการเต้นของหัวใจ แรงบีบตัว cardiac output และความดันโลหิตลดลง ท้ายที่สุดจะลด myocardial oxygen consumption

ตัวอย่างยา β -blocker ที่รักษา angina

- Atenolol (Tenormin[®])
- Carteolol (Cartrol[®])
- Metoprolol (Betaloc[®])
- Nadolol (Corguard[®])
- Propranolol (Inderal[®])

อาการข้างเคียง ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

1. คนสูงอายุ ผู้มีโรคตับ โรคไต มีโอกาสเกิดอันตรายจากยาในกลุ่มนี้สูงกว่าคนอื่น อาการที่พบได้แก่ หัวใจเต้นช้า AV block ความดันโลหิตต่ำ หลอดลมเกร็งในคนที่สูบบุหรี่
2. ห้ามใช้ใน sinus bradycardia, AV block ที่เป็นมากกว่า first degree
3. ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคหอบหืด
4. ไม่ควรหยุดยาทันที ควรค่อยๆลดขนาดยาลงใน 7-14 วัน
5. β -blocker ส่วนใหญ่มีผลทำให้ระดับ triglyceride LDL/HDL cholesterol ใน plasma สูงขึ้น

ประโยชน์ทางคลินิก

ถึงแม้ β -blocker ไม่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด แต่ก็มีประโยชน์ในการรักษา angina pectoris

3. Calcium channel blockers (CCB)

แคลเซียมมีบทบาทสำคัญควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งมีผลทางอ้อมต่อการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ ควบคุม vascular tone ของเส้นเลือดโคโรนารีและเส้นเลือดแดงอื่น ดังนั้นยาพวก CCB ซึ่งยับยั้ง calcium influx จึงทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด ลด peripheral resistance

กลไกการออกฤทธิ์เป็น antianginal agents

ที่หัวใจ CCB มีฤทธิ์ลดแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจใช้ออกซิเจนลดลง ที่เส้นเลือดทำให้เกิดการขยายตัวของเส้นเลือดโคโรนารีและเส้นเลือดแดงอื่น ทำให้ systemic vascular resistance ลดลง ลด arterial pressure, intraventricular pressure และ intraventricular wall tension ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจใช้ออกซิเจนลดลง

CCB ที่ใช้รักษา anginal pectoris

- Diltiazem (Herbesser[®])
- Nicardipine (Cardipine[®])
- Nifedipine (Adalat[®])
- Verapamil (Isoptin[®])

อาการข้างเคียง ข้อควรระวัง และข้อห้ามใช้

อาการที่พบบ่อยได้แก่ ปวดศีรษะ วิงเวียน หน้าและคอแดง อาการของระบบทางเดินอาหาร ระบบหัวใจและหลอดเลือด

ประโยชน์ทางคลินิก

CCB ใช้ได้ทั้งใน exertional angina และ vasospasm และใช้ในผู้ป่วยที่ใช้ β -blocker ไม่ได้ นอกจากนั้นยาในกลุ่มนี้ยังใช้ประโยชน์ใน โรคความดันโลหิตสูง supraventricular tachycardia และอื่นๆ

บทที่ 5

ยาชาเฉพาะที่

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอื้อมณี

บทนำ

ยาชาเฉพาะที่เป็นยาที่ใช้สำหรับทำให้เกิดอาการชาในบริเวณนั้นๆ ซึ่งการชาจะมากน้อยขึ้นอยู่กับวิธีการให้ยา ขนาดและชนิดของยานั้นๆ เช่น ถ้าฉีดยาชาบริเวณใต้ผิวหนังก็จะชาเฉพาะบริเวณที่ฉีด ถ้าฉีดที่เส้นประสาทก็จะชาตามบริเวณเส้นประสาทไปเลี้ยง ส่วนเวลาในการเริ่มชาและระยะเวลาในการชาแตกต่างกันออกไป ดังนั้นผู้ที่ใช้ยาชาเฉพาะที่จะต้องมีความเข้าใจถึงคุณสมบัติของยา ชนิดของยา ขนาดของยาที่ใช้ตามที่แตกต่างกัน อันตรายที่จะเกิดขึ้นหลังจากการใช้ยา ตลอดจนการแก้ไขปัญหาที่จะเกิดขึ้นและช่วยเหลือให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่ปลอดภัยได้

หลักการให้ยาชาโดยทั่วไป

ยาชาเฉพาะที่มีส่วนผสมเป็น 2 ประเภทคือมี Adrenaline ผสมอยู่ และ ไม่มี Adrenaline ผสมอยู่เนื่องจาก Adrenaline มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว ลดอัตราการดูดซึมของยาชาบริเวณนั้น ทำให้ยามีผลอยู่นาน ขนาดที่เหมาะสมของ Adrenaline ที่ผสมอยู่ในยาชาคือ 1: 200,000 ข้อควรระวังคือ ไม่ควรใช้ยาชาที่มี Adrenaline ในบริเวณที่มีเส้นเลือดไปเลี้ยงเพียงเส้นเดียว (End artery) เช่น นิ้วมือ อวัยวะเพศชาย และติ่งหู เพราะอาจทำให้เนื้อเยื่อตายจากการขาดเลือดไปเลี้ยง ก่อนฉีดยาทุกครั้งต้องแน่ใจว่าไม่มีเส้นเลือดเข้ามาในหลอดเลือดฉีด เพื่อป้องกันการฉีดยาเข้าหลอดเลือด ในกรณีที่คุณได้เลือดต้องขยับเข็มจนไม่ได้เลือดจึงจะฉีดยาชาเฉพาะที่ได้

ชนิดของยาชาเฉพาะที่

ยาชาเฉพาะที่มีสูตรพื้นฐานทางเคมี ดังนี้ Aromatic lipophilic group-intermediate chain และ Secondary หรือ Tertiary ester (COO) หรือ Amide (NHCO)

ดังนั้นยาชาเฉพาะที่ ที่ใช้กันอยู่ แบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ

1. พวกลิพิด (Ester type) เช่น Cocaine, Procaine, Benzocaine
2. พวกลิพิด (Amide type) เช่น Lidocaine, Prilocaine, Bupivacaine

กลไกการออกฤทธิ์ของยาชาเฉพาะที่

การออกฤทธิ์อยู่ที่ผิวของ Axon ของเส้นประสาท โดยป้องกันการผ่านประจุ โซเดียมชั่วคราว ทำให้ Depolarization ถูกยับยั้ง นอกจากนั้น Threshold ของ Electric excitation เพิ่มขึ้น Rate

ของการเพิ่ม Action potential ลดลง และ Conduction ช้าลง ทำให้ Impulse ของเส้นประสาทผ่านไม่ได้

การออกฤทธิ์ของยาชาเฉพาะที่ขึ้นกับ

1. ความสามารถละลายตัวในไขมัน การเปลี่ยนแปลงส่วน Aromatic หรือ Amide ของยาชาเฉพาะที่ เช่นการเติม Butyl group ที่ Amide ของ Mepivacaine จะทำให้เป็น Bupivacaine ซึ่งมีความสามารถในการละลายตัวของไขมันเพิ่มขึ้น 35 เท่า และมีฤทธิ์แรงกว่า Mepivacaine 4 เท่า
2. ความสามารถในการจับกับโปรตีน ยาที่มีส่วนของอนุสมทางเคมีที่ Amide ใหญ่กว่าจะจับกับโปรตีนในเลือดได้มากกว่า และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า เช่น Tetracaine จับกับโปรตีนมากกว่า Procaine 10 เท่า จึงมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ นานกว่า 3-4 เท่า
3. **pKa** คือ pH ที่มี Ionized และ Unionized form จำนวนเท่าๆกัน ยาที่มี pKa ต่ำ (7.6-7.8) เช่น Lidocaine, Mepivacaine, Prilocaine และ Etidocaine จะเริ่มออกฤทธิ์เร็วกว่ายาที่มี pKa สูง (8.1-8.6) เช่น Bupivacaine, Tetracaine และ Procaine
4. ฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือด ยาชาเฉพาะที่ทุกตัว (ยกเว้น Cocaine) มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด โดยทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว ยาที่มีฤทธิ์นานจะทำให้หลอดเลือดดำขยายอยู่นาน จึงมีการเติมสารหดหลอดเลือด (Vasoconstrictor) เช่น Adrenaline ในสัดส่วน 1:200,000 เพื่อลดการดูดซึมยา ทำให้มียาเพิ่มบริเวณปลายประสาท (Nerve ending) มาก จึงชาได้มากและนาน

การเปลี่ยนแปลงของยาชาในร่างกาย

เอสเตอร์ (Esters) ส่วนใหญ่จะถูก Hydrolyse โดย Plasma cholinesterase และสารที่ได้จะถูกขับออกทางปัสสาวะ

เอไมด์ (Amide) ถูกทำลายที่ตับ โดย Microsomal enzymes ส่วนน้อยจะถูกขับออกทางปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนแปลง

อันตรายที่อาจเกิดจากการใช้ยาชาเฉพาะที่

การใช้ยาชาเฉพาะที่นั้นมีอันตรายเป็น 2 แบบ คือ

1. อันตรายจากยาชาเฉพาะที่เอง โดยผู้ป่วยอาจเกิดการแพ้ หรือ ได้รับยามากเกินไป จนอาการเป็นพิษ (Toxic reaction) เช่น ชักหมดสติ
2. อันตรายที่เกิดเพราะการให้ยาในแต่ละบริเวณ เช่น ฉีดยาระดับกระดูกไหปลาร้าทำให้แขนขา แต่อาจทำให้เกิดปอดทะลุและความดันเลือดต่ำ จนถึงหัวใจหยุดเต้นได้ ดังนั้นจึงควรมีความรู้ความเข้าใจถึงอันตรายที่เกิดขึ้นและวิธีการแก้ไขปัญหานั้นได้ทันที

อันตรายที่เกิดขึ้นจากยาชาเฉพาะที่จากปฏิกิริยาที่เป็นพิษ (Toxic reactions)

1. การแพ้ยา ผู้ป่วยที่มีอาการแพ้แบ่งออกเป็น 4 ลักษณะ คือ

- . Anaphylaxis เกิดอาการเฉียบพลันและรุนแรง ซึ่งอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้
- . Idiosyncrasy คือการตอบสนองที่ผิดปกติจากคนธรรมดา
- . Susceptibility คือการที่ผู้ป่วยมีโอกาสแพ้ง่าย ซึ่งมักพบว่ามาจากกรรมพันธุ์
- . Hypersensitivity คือการที่มีการตอบสนองมากผิดปกติ

2. ระดับยาในเลือดสูง

- . ขนาดยาสูงเพราะใช้ยามากเกินไป คือการได้ยาชาเฉพาะที่เข้าไปมากจริงๆ
- . ขนาดยาสูงเฉพาะจุด คือ การได้ยาชาเฉพาะที่จำนวนไม่มาก แต่เกิดอาการขึ้นจาก
 - ฉีดยาเข้าหลอดเลือด โดยบังเอิญ
 - ฉีดยابرเวณที่มีเส้นเลือด ไปเลี้ยงมากจึงถูกดูดซึมเข้าไปมาก เช่น ในหลอดลมใหญ่ (Trachea) ท่อปัสสาวะ (Urethra)
 - ผู้ป่วยที่เป็นโรคที่กำจัดยาชาเฉพาะที่ได้้น้อย เช่น โรคตับ

ระยะเวลาของการเกิดปฏิกิริยาที่เป็นพิษของยาชาเฉพาะที่

แบ่งเป็น 3 ประเภท ขึ้นอยู่กับความเร็วในการออกฤทธิ์ ดังนี้

1. ประเภทออกฤทธิ์ฉับพลัน (Immediate type) ปฏิกิริยาที่เป็นพิษเกิดในเวลารวดเร็วเป็นวินาทีหรือนาทีหลังจากฉีดยา เกิดจากบังเอิญฉีดยาเข้าหลอดเลือดหรือบริเวณที่มีการดูดซึม เร็วมากผู้ป่วยจะมีอาการเลวลงอย่างรวดเร็วและอาจตายได้
2. ประเภทออกฤทธิ์ช้า (Delayed type) อาการจะเกิดขึ้นใน 5-30 นาที หลังจากฉีดยา อาการจะค่อยๆ เกิดขึ้น โดยเริ่มจากอาการทางสมอง ตามด้วยการกลืนหายใจ และกดระบบไหลเวียนในที่สุด
3. ประเภทออกฤทธิ์สะสม (Cumulative type) เกิดเมื่อให้ยาชาเฉพาะที่ไปนานๆ อาการจะเริ่มหลังจากได้ยาไป 4-6 ชั่วโมง โดยมีอาการสมองถูกกระตุ้นก่อน ได้แก่ agitation ตื่นเต้น และชัก

อาการที่แสดงการแพ้ยาหรือเมื่อได้รับยาชาเฉพาะที่เกินขนาด

แบ่งออกเป็น 3 ระบบ

1. อาการทางระบบประสาท

กระตุ้นสมองส่วนนอก Cerebral cortex มีอาการกระวนกระวาย ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ระบบไหลเวียนและระบบหายใจล้มเหลว การชักเกิดจากมี

การกระตุ้นสองมาก และในระหว่างที่มีการชักอาจหยุดหายใจ ทำให้ร่างกายขาดออกซิเจนได้

2. อาการทางระบบหายใจ

ระยะต้นผู้ป่วยอาจหายใจเพิ่มขึ้น ทั้งความลึกและความเร็ว เกือบทุกรายจะหายใจไม่สม่ำเสมอ แล้วหยุดหายใจในที่สุด เพราะขาดศูนย์กลางการหายใจใน Medulla ในบางรายมีอาการเหมือนหอบหืด ทำให้แยกได้ยากจากอาการแพ้ยา

3. อาการทางระบบไหลเวียนเลือด

เมื่อผู้ป่วยหยุดหายใจ ความดันเลือดจะเพิ่มขึ้น หัวใจเต้นเร็ว ถ้าผู้ป่วยมีอาการมากขึ้น จะเกิดการขาดออกซิเจนมากขึ้น จากการที่ผู้ป่วยหยุดหายใจเองหรือยาชาเฉพาะที่ไปกดที่ศูนย์ระบบไหลเวียนหัวใจและเส้นเลือดโดยตรง จากนั้นความดันเลือดจะเริ่มตก และหัวใจเต้นช้าลง ถ้าแก้ไขเรื่องความดันเลือดไม่ได้ ผู้ป่วยจะเขียวมากขึ้น อาจจับชีพจรไม่ได้

อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการฉีดยาชาเฉพาะที่ในบางบริเวณ

1. ฉีดยาบริเวณไหล่ล่าง เพื่อให้แขนขาอาจทำให้เกิดมีลมรั่วในช่องปอด ถ้าเป็นมาก อาจเกิดอันตราย ถึงแก่ชีวิตได้
2. ฉีดยาบริเวณรักแร้ เพื่อให้แขนขา อาจมีเส้นเลือดบริเวณนั้นแตก เกิดเป็นก้อนเลือดที่รักแร้
3. ฉีดยาเฉพาะที่ชนิดมี Adrenaline ผสมที่นิ้วมืออวัยวะเพศชาย และติ่งหูอาจทำให้เกิดเนื้อเยื่อบริเวณนั้นตาย เพราะขาดเลือด ทั้งนี้เพราะ Adrenaline ทำให้เส้นเลือดหดตัว จึงเป็นข้อควรระวังในบริเวณดังกล่าว ควรใช้ยาชนิดที่ไม่มี Adrenaline ผสมอยู่
4. ฉีดยาเฉพาะที่เข้ากระดูกสันหลัง ทำให้ความดันเลือดตกได้ ในกรณีผู้ป่วยเสียเลือดมาก่อนอาจทำให้ความดันเลือดตกลงมากกว่าปกติจนอาจเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต

เมื่อการให้ยาชาเฉพาะที่ก็อาจมีอันตรายดังกล่าวข้างต้นแล้ว จึงควรมีการป้องกันไม่ให้อันตรายเกิดขึ้นหรือถ้าเกิดขึ้นก็ให้มีผลน้อยที่สุดและสามารถแก้ไขให้ผู้ป่วยเป็นปกติได้

1. ควรให้ผู้ป่วยทุกคนอดอาหารอย่างน้อย 6 ชม. ในเด็ก เพื่อลดอัตราการเสี่ยงจากการสำลักอาหาร ในกรณีผู้ป่วยแพ้ยาชาเฉพาะที่ ชัก และหมดสติ
2. ก่อนฉีดยาชาเฉพาะที่ไม่ว่าวิธีใด ควรมีเครื่องมือและยาในการช่วยชีวิต เช่น Laryngoscope ท่อช่วยหายใจ (Endotracheal tube) เครื่องดูดเสมหะ และยาชนิดต่างๆ เช่น ยาที่ทำให้หลับ Pentothal ยาคลายกล้ามเนื้อ ยาเพิ่มความดันเลือด อุปกรณ์เหล่านี้ควรมีอยู่ใกล้มือและพร้อมที่จะใช้ได้ทันที

3. ไม่ควรใช้ยาเกินจำนวนที่ผู้ป่วยควรจะใช้

การแก้ไขผู้ป่วยเมื่อมีอาการแพ้ หรือได้รับยาเกินขนาด

1. ทางเดินหายใจ

ถ้าผู้ป่วยหมดสติ ต้องแน่ใจว่าทางเดินหายใจโล่ง ถ้าลิ้นผู้ป่วยตกทำให้หายใจไม่สะดวก อาจต้องใส่ Oropharyngeal airway

ถ้าผู้ป่วยอาเจียน ต้องดูดเอาอาเจียนออกจากปาก และถ้าหยุดหายใจ อาจต้องใส่ท่อช่วยหายใจ

2. ในกรณีที่หายใจไม่พอ ควรให้ออกซิเจน

3. ควรให้น้ำเกลือเพื่อเป็นทางให้ยาทางหลอดเลือดดำ

4. ทำให้หยุดชัก โดย

- . ให้ออกซิเจนก่อน ถ้ายังไม่หยุดชัก
- . ให้คลายกล้ามเนื้อ เช่น Succinyl choline ประมาณ 50 มก. แต่ถ้าผู้ป่วยยังคงชักอยู่หลังจากคลายกล้ามเนื้อหมดฤทธิ์ ต้องให้ Short acting barbiturate เช่น Thiopenta (หรือ Pentothal) หรือ Tranquilizer เช่น Valium® จะเลือกใช้ Barbiturate เมื่อมีอาการชักอย่างต่อเนื่อง
- . เพิ่มความดันเลือด โดยให้น้ำเกลือเร็วขึ้น ถ้าความดันเลือดยังไม่ขึ้น ควรใช้ Vasoconstrictors เช่น Phenylephrine (Neosynephrine®) หรือ Metaraminol (Ara-mine®)

5. กรณีที่ผู้ป่วยหัวใจหยุดต้องทำการนวดหัวใจ

ตัวอย่างยาชาเฉพาะที่

รายละเอียดเกี่ยวกับยาชาเฉพาะที่แต่ละตัวนั้นจะกล่าวถึงแต่ยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในเมืองไทยเท่านั้น เช่น Lidocaine (Xylocaine®) และ Bupivacaine (Marcaine®)

Lidocaine (Xylocaine®)

เป็นยาชาชนิด Amide มีฤทธิ์และระยะเวลาในการชาปานกลาง แต่ยาออกฤทธิ์เร็ว ใช้ได้ผลดีในการทำ Epidural anesthesia มีระยะเวลาออกฤทธิ์ 3/4 - 1 ชม. ถ้าผสม Adrenaline คั่วย ระยะเวลาจะเพิ่มขึ้น เป็น 2 1/2 ชม.

ประโยชน์

ใช้เป็นยาชาในรูปแบบต่างๆ เช่น ฟันคอ 4% ฉีดยาเฉพาะที่ (0.5-1%) Epidural anesthesia (1%-1.5%) Spinal anesthesia (5%) Block (1%-5%) นอกจากนี้เป็นยาชาเฉพาะที่

แก้ Lidocaine ยังรักษา Cardiac dysrhythmia โดยมีผลทำให้ Membrane ของเซลล์ที่ชำรุด ใช้ได้ดีหลังจากที่เป็น โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และหลังจากการผ่าตัด ผลของยาชาที่ส่วน Axon ของเส้นประสาท จะทำให้ไม่มีการนำความรู้สึกผ่านไป ได้ โดยทำให้โซเดียมผ่านไป ได้มาก กลไกการออกฤทธิ์อยู่ที่

1. Receptors ภายใน Sodium channels
2. กระจายไปตามผิวของ Axon

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ส่วนใหญ่อยู่ที่ระบบประสาท มีอาการระตุกก่อน เช่น ระตุกมากจนถึงชัก ถ้า เป็นมากทำให้หมดสติ ในระยะแรกอาจมีการกระตุ้นบริเวณสมอง ส่วน Medulla ทำให้ ความดันเลือดสูง ชีพจรเต้นเร็วขึ้นแต่ระยะต่อมาความดันเลือดต่ำลง

ข้อควรระวัง

การใช้ยาพ่นในหลอดลม หรือใช้กับทางเดินปัสสาวะที่อักเสบ จะมีการดูดซึมได้ เร็วมากเหมือนฉีดเข้าหลอดเลือด จึงควรระวังการให้ยาโดยวิธีเหล่านี้

Bupivacaine (Marcaine®)

เป็นยาชาชนิด Amide ที่มีสูตร โครงสร้างทางเคมีใกล้เคียงกับ Mepivacaine เริ่ม ออกฤทธิ์ช้า แต่มีฤทธิ์เป็น 3-4 เท่าของ Lidocaine และมีผลนานกว่ายานี้ผ่าน ไปสู่ทารกได้ น้อย จึงนิยมใช้ในสูติกรรม

ชื่อสาร	Topic	Infiltration	Intravenous	Nerve block	Epidural	Spinal
Cocaine	1 mg/kg (1%-2%)					
Chloroprocaine	-	Sepinehrine 800 mg. Cepinehrine 1000 mg.(1%)			Caudal 300-750 mg. Lumbar 300-750 mg. (2%-3%)	
Tetracaine	500 mg. (0.5%)	100 mg. (0.5%-0.2%)	- -	100 mg. (0.15%-0.25%)		20 mg. (1%ผสมกับ 10%Dxtrose)
Mepivacaine	-	500-1000 mg. (0.5%-1%)		400 mg. (1%-2%)	400 mg. (1%,1.5,2%)	
Bupivacaine*		Sepinehrine 200 mg. Cepinehrine 250 mg. (0.25%) 400 mg. ใน 24 ชม.		Sepinehrine 200 mg. Cepinehrine 250 mg. (0.25%-0.5%)	150 mg. 320 mg. ในสูติกรรม (0.25%-0.5%)	15 mg. (0.5%ผสมกับ 8%Dxtrose)
Lidocaine*	200 mg. (2%-4%)	500 mg. (0.5%-1%)	357 mg. (0.5%)	Sepinehrine 300 mg. Cepinehrine 500 mg. (2%-2%)	Sepinehrine 300 mg. Cepinehrine 450 mg. (1,1.5,2%)	100 mg. (5%)

หมายเหตุ 1. ในวงเล็บคือ ความเข้มข้นของยาที่ใช้ 2. ยาที่มี * คือยาที่มีในประเทศไทย

ประโยชน์

ฉีดเฉพาะที่ ทำ Brachial plexus block ให้แขนขาที่สำคัญ คือ Continuous epidural anesthesia (0.5 %) โดยใส่สารละลาย Catheter เล็กๆ ไปที่หลัง และเติมน้ำยาระงับความเจ็บปวดระหว่างท้องคลอด หรือหลังการผ่าตัด เช่น ผ่าตัดต่อมลูกหมาก นอกจากนี้ยังใช้สำหรับทำ Spinal anesthesia โดยฉีดเข้าไปในช่องน้ำไขสันหลังจะทำให้ชาตั้งแต่บริเวณลั้นปี่ หรือชายโครงลงไป ซึ่งเพียงพอที่จะทำการผ่าตัดเอาเด็กออกทางหน้าท้อง หรือผ่าตัดอื่นๆ บริเวณต่ำกว่าสะดือ

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

มีผลเป็นอันตรายต่อหัวใจ จึงไม่แนะนำให้ใช้ใน Intravenous regional โดยวิธีใส่เลือดออกจากหลอดเลือดดำและจากแขน และขึ้น Tourniquet ไว้ จากนั้นใช้ยาชาความเข้มข้นต่ำๆ เช่น Lidocaine 0.5 % ไม่มี Adrenaline ผสมด้วยประมาณ 20 มล. เมื่อฉีดยานี้เข้าไปทางหลอดเลือดดำที่แขนแล้ว จะทำให้แขนขาสามารถผ่าตัดได้ประมาณ 1 ชม. สำหรับ Bupivacaine ใช้ 0.2 % แต่เนื่องจาก Bupivacaine มีอันตรายต่อหัวใจมาก จึงไม่แนะนำให้ใช้วิธีนี้

รูปแบบ

Bupivacaine มี 2 แบบ คือ มี Adrenaline และไม่มี Adrenaline บรรจุในขวด 20 มล. ใน ความเข้มข้น 0.25% และ 0.5% กับสัดส่วนที่ใช้กับ Spinal anesthesia บรรจุเป็นหลอดละ 4 มล.

ขนาดและวิธีใช้

การใช้ Bupivacaine ในการแนะนำ Epidural anesthesia ใช้ประมาณ 2 มก/กก. ในผู้ป่วยสูติกรรม ให้ 50 มก. ทุก 2-3 ชม. ให้ยาได้ถึง 320 มก. ถ้ามี Adrenaline ผสมอยู่ด้วยให้ได้ถึง 500 มก.

บทสรุป

ยาชาเฉพาะที่เป็นยาที่มีประโยชน์มาก แต่ผู้ใช้ต้องรู้จักชนิด ขนาด และวิธีใช้ (ดูรายละเอียดตารางที่ 1) ผลที่อาจเกิดจากการใช้ พิษของยาแม้ว่าจะพบได้น้อยแต่อาจเป็นอันตรายร้ายแรงถึงแก่ชีวิตได้ จึงควรให้ผู้ป่วยที่จะมารับการรักษาใช้ยาชาเฉพาะที่ไม่ว่าวิธีใดงดอาหารมาก่อนเหมือนกับการวางยาสลบ เพราะในกรณีที่มีอาการพิษจะได้ไม่เสี่ยงต่ออาการสำคัญอาหารมากนัก และควรเตรียมเครื่องมือช่วยชีวิตผู้ป่วยไว้ใกล้ๆ มือ จะได้ใช้ได้ทันท่วงทีและแก้ไขให้อาการหนักเป็นเบาและไม่เป็นอันตรายถึงแก่ชีวิต

บทที่ 6 ยาเกี่ยวกับระบบเลือด

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

บทนำ

ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางโลหิตวิทยา อาจเป็นผู้ป่วยที่เป็นโรคเลือดโดยตรง เช่น มะเร็งเม็ดเลือดขาวหรือลิวคีเมีย ธาลัสซีเมีย เลือดจางชนิดอะพลาสติก หรือเป็นผู้ป่วยโรคระบบอื่นแต่มีความผิดปกติทางโลหิตวิทยาด้วย เช่น ผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรังอาจมีภาวะโลหิตจาง ผู้ป่วยโรคตับแข็งอาจมีเลือดออกผิดปกติ ปัญหาทางโลหิตวิทยาที่พบบ่อย ได้แก่ เลือดจาง ดีซ่าน ม้ามโต ต่อม้ำเหลืองโต และเลือดออกผิดปกติ เป็นต้น ปัญหาเหล่านี้แพทย์ทั่วไปมักให้การวินิจฉัยโรคและให้การรักษาได้ แต่ปัญหาบางอย่างก็จำเป็นต้องปรึกษาโลหิตแพทย์ เพื่อให้ได้การวินิจฉัยโรคที่แน่นอน และให้การรักษาที่ถูกต้อง

ยาเกี่ยวกับระบบเลือด อาจแบ่งได้เป็น 2 ประเภท คือ

1. ยาที่ใช้รักษาโรกระบบโลหิตวิทยา
2. ยาที่อาจทำให้เกิดโรกระบบโลหิตวิทยา

ยาที่ใช้รักษาโรกระบบโลหิตวิทยา

ในการรักษาโรคเลือดนั้นจำเป็นต้องได้รับการวินิจฉัยโรคที่แน่นอนเสียก่อน เพราะโรคหลายโรคทำให้เกิดอาการคล้ายคลึงหรือเหมือนกัน แต่การรักษาแตกต่างกันไปในแต่ละโรค เช่น ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน และผู้ป่วยโรคเลือดจางชนิดอะพลาสติกต่างมีอาการซีด เหมือนๆกัน มีจุดเลือดออกตามตัว มีเลือดออกจากอวัยวะต่างๆ มีไข้เหมือนกัน การรักษาผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวคือการให้ยาเคมีบำบัด แต่โรคเลือดจางชนิดอะพลาสติก รักษาโดยการให้ฮอร์โมนเพศชาย เป็นต้น การให้การักษาไม่ถูกต้องนอกจากทำให้สิ้นเปลืองและอาการผู้ป่วยไม่ดีขึ้นแล้วยังอาจมีอันตรายจากผลข้างเคียงของยาที่ใช้อีกด้วย

ยาที่ใช้รักษาโรคเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็ก

ผู้ป่วยที่เป็นโรคเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็ก จะมีอาการอ่อนเพลีย ทำงานไม่ไหว ซีด อาการอาจเรื้อรังเป็นเดือนหรือเป็นปี ลึนเลี่ยนและเสีบอ่อน ถ้าซีดมากอาจมีหัวใจวายร่วมด้วย การขาดธาตุเหล็กเป็นสาเหตุของโรคเลือดจางที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย การขาดธาตุเหล็กอาจเกิดจากได้รับธาตุเหล็กไม่เพียงพอ หรือมีการเสียเลือดเรื้อรัง สาเหตุประการหลังพบได้บ่อยกว่า เช่น การเสียเลือดเรื้อรังจากทางเดินอาหาร เนื่องจากโรคแผลในกระเพาะอาหาร ริดสีดวงทวาร โรคพยาธิปากขอ เป็นต้น

ยาที่ใช้รักษาโรคเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็ก คือเหล็กในรูปแบบต่างๆ

ข้อนำรู้ทั่วไป

1. การให้เหล็กเพื่อรักษาโรคโลหิตจางจากการขาดเหล็กนั้น จำเป็นต้องรักษาสาเหตุด้วย เช่น ให้ยาถ่ายพยาธิ ถ้ามีพยาธิปากขอ รักษาแผลในกระเพาะอาหาร และรักษาโรคติดเชื้อด่างขาว เป็นต้น
2. มีผู้เข้าใจผิดว่าเหล็กเป็นยาบำรุงเลือดซึ่งสามารถรักษาโรคโลหิตจางได้ทุกชนิด แท้ที่จริงแล้วได้ผลเฉพาะเลือดจางจากการขาดธาตุเหล็กเท่านั้น เลือดจางจากสาเหตุอื่น เช่น ธาลัสซีเมีย จะมีปริมาณเหล็กสะสมในร่างกายมากอยู่แล้ว โดยเหล็กนี้จะมาจากเม็ดเลือดแดงที่แตก และจากเม็ดเลือดที่ได้รับ ถ้าได้รับเหล็กเข้าไปอีก อาจมีอันตรายจากการสะสมของเหล็กได้ ดังนั้นถ้าผู้ป่วยมีอาการเลือดจางและได้รับรักษาด้วยเหล็กนานเกิน 1 เดือนแล้วอาการไม่ดีขึ้นเลย ควรนึกถึงสาเหตุอื่นที่ทำให้เกิดเลือดจาง และควรปรึกษาโลหิตแพทย์

รูปของยา ขนาดและวิธีใช้

โดยทั่วไปมีได้ทั้งชนิดฉีดและชนิดกิน

ยากิน ได้แก่ เกลือของเหล็กในรูปแบบเฟอร์รัส (Ferrous) ซึ่งถูกดูดซึมได้ดีในลำไส้เล็กส่วนต้น ยามีหลายชนิดได้แก่

เฟอร์รัสซัลเฟต ชนิดเม็ดขนาด 300 มก. มีเหล็ก 36 มก. กินครั้งละ 1-2 เม็ด
วันละ 3 ครั้ง

เฟอร์รัสกลูโคเนต ชนิดเม็ดขนาด 300 มก. มีเหล็ก 36 มก. กินครั้งละ 1-2 เม็ด
วันละ 3 ครั้ง

เฟอร์รัสฟูมาเรท ชนิดเม็ดขนาด 200 มก. มีเหล็ก 60 มก. กินครั้งละ 1-2 เม็ด
วันละ 3 ครั้ง

ชนิดฉีด ได้แก่ เหล็กเดกแทรน (Iron dextran) ประกอบด้วยเหล็ก 50 มก./มล.

การให้เหล็กกรณีผู้ป่วยเป็นโรคเลือดจาง จากการขาดเหล็ก ควรใช้ยาเฉพาะที่มีเหล็กเป็นส่วนประกอบเพียงอย่างเดียว ไม่จำเป็นต้องให้ยาที่มีส่วนประกอบอย่างอื่น ๆ เช่น วิตามินรวมด้วย เพราะไม่มีประโยชน์ และยาที่มีส่วนประกอบหลายอย่างมักมีราคาแพง

การให้เหล็กควรให้ก่อนอาหาร เพราะยาถูกดูดซึมได้ดีขณะท้องว่าง แต่ถ้ามีการระคายเคืองกระเพาะอาหารมาก ก็อาจให้พร้อมกับอาหารหรือหลังอาหาร การให้เหล็กในผู้ป่วยที่มีเลือดจางจากการขาดเหล็ก ผู้ป่วยมักมีอาการดีขึ้นหลังได้รับยา 2 วัน และได้รับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นหลังจากได้รับเหล็กนาน 1 สัปดาห์ เมื่อผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มเป็นปกติแล้ว ควรให้เหล็กต่ออีกอย่างน้อย 2 เดือน

ส่วนเลือดจางจากการขาดเหล็กจะหายได้โดยให้เหล็กชนิดรับประทาน จะให้ชนิดฉีดเฉพาะในรายที่ไม่สามารถดูดซึมเหล็กได้ดี เช่นมี Malabsorption ภายหลังจากการผ่าตัดกระเพาะอาหาร การผ่าตัดกระเพาะอาหารการผ่าตัดต่อกระเพาะอาหารและลำไส้ส่วนกลาง

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

เหล็กชนิดรับประทานทำให้เกิดการระคายเคืองต่อกระเพาะอาหาร เช่น การปวดท้อง คลื่นไส้ ท้องเดิน ซึ่งอาจแก้ไขได้โดยให้รับประทานเหล็กขนาดน้อยๆ ก่อน แล้วจึงเพิ่มมากขึ้น หรือเปลี่ยนเป็นเกลือของเหล็กในรูปอื่น

ยาที่ใช้รักษาโรคธาลัสซีเมีย

โรคธาลัสซีเมีย เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบบ่อยในประเทศไทย โรคนี้มีหลายชนิด บางชนิดอาการน้อย บางชนิดมีอาการรุนแรง ที่พบบ่อยได้แก่ β - thalassemia/hemoglobin E disease, Homozygous α -thalassemia และ Hemoglobin H disease ผู้ป่วยมักมีอาการซีดเรื้อรัง ตัวเหลือง ตับและม้ามโต การเจริญเติบโตช้า ถ้าเป็นมากอาจมีการเปลี่ยนแปลงของหน้าตา ภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย คือหัวใจวาย และภาวะมีเหล็กเกิน โรคนี้ยังไม่มีการรักษาเฉพาะ ส่วนใหญ่เป็นการรักษาภาวะแทรกซ้อนที่พบ

ยาที่ใช้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

1. โฟเลท
2. ยาขับเหล็ก ได้แก่ Desferioxamine

โฟเลท

ใช้ในโรคเลือดจางจากการขาดโฟเลท ซึ่งมักพบในผู้สูงอายุที่ไม่รับประทานผักดิบ นอกจากนี้ยังพบในผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดแดงแตก (Hemolytic anemia) ซึ่งภาวะนี้ไขกระดูกต้องสร้างเม็ดเลือดแดงขึ้นทดแทนจำนวนมาก การให้โฟเลทซึ่งจำเป็นในการสร้างเม็ดเลือดแดง จะช่วยให้การสร้างเม็ดเลือดแดงดีขึ้น

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

พบน้อยมาก อาจมีอาการแพ้ในผู้ป่วยบางราย

รูปของยา ขนาดและวิธีใช้

ชนิดกิน เม็ดละ 5 มก. วันละ 1-2 เม็ด

Desferrioxamine

เป็นยาขับเหล็ก ใช้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกิน ผู้ป่วยโรคนี้มีภาวะเหล็กเกินจากการที่เม็ดเลือดแดงแตกและจากการได้รับเลือดปริมาณมากๆ เหล็กที่เกินจะไปจับตามอวัยวะต่างๆ ที่สำคัญได้แก่ ตับ หัวใจ ผิวหนัง และต่อมไร้ท่อต่างๆ ทำให้เกิดอาการตับแข็ง หัวใจวาย และหัวใจเต้นผิดปกติ เกิดโรคเบาหวาน และความผิดปกติอื่นๆ ของต่อมไร้ท่อ ยาขับเหล็กจึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยเหล่านี้ การให้เลือดแก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย จนมีระดับ ฮีโมโกลินเพิ่มขึ้นเป็นปกติ ร่วมกับการให้ยาขับเหล็กอย่างสม่ำเสมอ สามารถทำให้ผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตของร่างกายเป็นปกติ และไม่มี การเปลี่ยนแปลงของหน้าตาได้ แต่เนื่องจากยานี้มีราคาแพง และต้องใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน จึงยังไม่ใช้กันอย่างแพร่หลาย

รูปของยา ขนาดและวิธีใช้

เริ่มให้ยาแก่ผู้ป่วยตั้งแต่อายุ 2-3 ปี โดยให้ยาวันละ 0.5 กรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous infusion)

บริเวณหน้าท้องในเวลา 12 ชม. ให้สัปดาห์ละ 5-7 ครั้ง เพิ่มขนาดยาจนได้ขนาดสูงสุดที่สามารถขับเหล็กออกมาทางปัสสาวะได้มากที่สุด

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

พบน้อยอาจพบมีผิวหนังบริเวณที่ฉีดยาแดงอักเสบ ผู้ป่วยบางรายอาจมีต่อกระจกเกิดขึ้น

ยาที่ใช้รักษาโรคเลือดจางอะพลาสติก

โรคเลือดจางอะพลาสติก เป็นโรคที่พบบ่อย ในประเทศไทย โรคนี้สัมพันธ์กับการใช้ยา และสารเคมี เช่น คลอแรมเฟนิคอล ยาในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ ยาแก้ปวดลดไข้ และยาฆ่าแมลง ผู้ป่วยมีอาการเลือดจาง เลือดออกผิดปกติจากเกล็ดเลือดต่ำ และมีโรคติดเชื้อ อาการและอาการแสดง คล้ายกับมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลัน หรือลิวคีเมีย ที่ต่างกันคือ โรคเลือดจางอะพลาสติกไม่พบตับ ม้ามและต่อมน้ำเหลืองโต การรักษาผู้ป่วยโรคนี้ นอกจากการให้ยาไปกระตุ้นให้ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแล้วในปัจจุบันสามารถรักษาได้ผลดีด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก และต้องให้การรักษาประคับประคองอื่นๆ ด้วยเช่น ให้เลือดและเกล็ดเลือดในรายที่มีโลหิตจาง และเลือดออก ให้ยาปฏิชีวนะในรายที่มีอาการติดเชื้อ

ยาที่ใช้ในผู้ป่วยโรคเลือดจางอะพลาสติก ได้แก่ ฮอว์โมนเพศชาย หรือ อะนาโบริคฮอว์โมน ยาฉีดออกฤทธิ์กระตุ้น ไขกระดูกให้สร้างเม็ดเลือดแดงมากขึ้น

รูปของยา ขนาดและวิธีใช้

ชนิดกินมีหลายชนิด เช่น *Methyltestosterone* ชนิดเม็ด ขนาด 25 มก. ใช้มได้ลิ้นวันละ 3 ครั้ง นอกจากนี้มี *Methenolone*, *Fluoxymesterone*, *Oxymetholone* และ *Orgabolin*

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ที่พบเสมอ คือ ไข้ มีน้ำหนักขึ้น เสียงห้าว ประจำเดือนหยุดในผู้หญิง มีสิวขึ้น อาจมีจุดหนองเกิดขึ้นที่เม็ดสี มีเต้านมโตขึ้นในชาย และอาจมีอาการตัวเหลือง

ข้อควรระวัง

1. ผู้ป่วยที่อมยา Methyltestosterone เมื่ออมยาแล้วอย่าดื่มน้ำลายทิ้ง ต้องกลืนลงไป
2. การรักษาโรคโลหิตจาง อะพลาสติก ด้วยยา Methyltestosterone กว่าจะได้ผลต้องใช้เวลา อย่างน้อย 3 เดือน บางรายอาจใช้เวลานานเป็น ปี

ยาที่ใช้รักษาโรคอโตอิมมูนและโรคมะเร็งของระบบเลือด

โรคทางโลหิตวิทยาหลายชนิดที่จัดเป็น โรคอโตอิมมูน ได้แก่ Autoimmune hemolytic anemia (AIHA) และ Idiopathic thrombocytopenia purpura (ITP) ผู้ป่วยโรค AIHA มีอาการของเลือดจาง ตัวเหลืองเล็กน้อย อาจมีตับและม้ามโต เกิดมีอโตแอนติบอดี (Autoantibody) ต่อเม็ดเลือดแดง ส่วนผู้ป่วยโรค ITP มีอาการเลือดออกผิดปกติ มีจุดเลือดออกตามตัว เกิดจากมี ออโตแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด จึงมีเกล็ดเลือดต่ำ

โรคมะเร็งของระบบเลือดมีหลายชนิด ได้แก่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว ซึ่งมีทั้งชนิดเฉียบพลันและชนิดเรื้อรัง มะเร็งของต่อมน้ำเหลือง และ Multiple myeloma เป็นต้น

ยาที่ใช้รักษาโรคเหล่านี้ คือยากดอิมมูน (Immunosuppressive drugs) และยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) เช่น คอรัติโคสเตียรอยด์ Cyclophosphamide, Doxorubicin, Cytosine arabinoside, 6-Thioguanine, Vincristine และ L-asparaginase เป็นต้น รายละเอียดของยาประเภทนี้กล่าวไว้ในบทยารักษาโรคมะเร็ง ยาเหล่านี้อันตรายต้องใช้อย่างระมัดระวัง อาจมีผลแทรกซ้อน โดยเฉพาะการกดไขกระดูก ทำให้ผู้ป่วยมีเลือดออกง่าย และมีการติดเชื้อบ่อย บางรายอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้

ยารักษาโรคหลอดเลือดอุดตัน (Thromboembolic disease)

1. ยาด้านการแข็งตัวของเลือด (Anti-coagulant)

ชนิดกิน ได้แก่ Coumadin

ชนิดฉีด ได้แก่ Heparin

ใช้ในโรคที่มีก้อนเลือดอุดตันในหลอดเลือด การให้ยานี้ต้องสั่งโดยแพทย์ จะต้องตรวจเลือดเป็นระยะๆ เพื่อติดตามผลของยา การให้ยามากเกินไปหรือไม่ถูกต้องอาจเป็นอันตรายกับผู้ป่วยถึงชีวิตได้

2. Antiplatelet aggregation มีฤทธิ์ต้านการจับกันของเกล็ดเลือด เช่น Aspirin Dipyridamole และ Sulfinpyrazone

ยาที่ทำให้เกิดโรคในระบบโลหิตวิทยา

ยาต่อไปนี้ เป็นยาที่อาจทำให้เกิดโรคต่อระบบโลหิตวิทยา ทั้งนี้เป็นเครื่องชี้ให้เห็นว่า ยานั้น ไม่สมควรใช้โดยไม่มีเหตุผล เพราะอาจเกิดโทษได้เกือบทุกชนิด ถ้าไม่ระมัดระวัง หรือศึกษาให้รู้ถึงโทษ และพิษของมัน

1. ยาที่ทำให้เกิด โรคเลือดจางอะพลาสติก

ทำให้มีอาการซีด เลือดออกง่าย และมีอาการติดเชื้อบ่อย เม็ดเลือดค้ำทั้งเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด

Acetazolamide	Quinine
Arsenicals	Ristocetin
Barbiturates	Stibophen
Chloramphenicol	Streptomycin
Chlordiazepoxide	Sulfamyl compounds
Meprobamate	Sulfonamides
Methicillin	Sulfonylureas
Oxazolidones	Thiazides
Potassium perchlorate	Thiocyanate
Phenylbutazone	Thiosemicarbazones
Pyrimethamine	Thiouracil
Quinacrine	Tripeleminamine
Quinidine	

2. ยาที่ทำให้เกิด Agranulocytosis ทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำและมีการติดเชื้อได้บ่อย ได้แก่

Aminopyrine	Nitrofurantoin
Ampicillin	Novobiocin
Barbiturates	PAS
Carbamazepine	Penicillamine

Chloramphenicol	Phenacetin
Cephalothin	Phenothiazines
Diazepam	Phenylbutazone
Dapsone	Procainamide
Hydantoin	Quinine
Indomethacin	Sulfonamide
INH	Sulfonylureas
Meprobamate	Thiouracil
Methicillin	Thripeleppamine
Metronidazole	

3. ยาที่ทำให้เกิด Thrombocytopenia ทำให้เกิดเลือดจืดจาง และมีเลือดออกง่ายได้แก่

Acetaminophen	Ergot
Acetazolamide	Erythromycin
Aminopyrine	Estrogenic hormones
Aspirin	Hydantoin
Barbiturates	Heparin
Carbamazepine	Meprobamate
Cephalothin	Phenylbutazone
Chlorothiazide	Sulfonamide
Chlorpheniramine	Sulfonylurea
Diazoxide	Streptomycin
Digitalis	Tetracycline

4. ยาที่ทำให้เกิด Acute hemolysis ในผู้ป่วยภาวะพร่อง เอนไซม์ จี-6-พีดี ได้แก่

Aminopyrine	PAS
Aspirin	Phenacetin
Chloramphenicol	Quinidine

Dapsone

Quinine

INH

Sulfonamide

Nitrofurantoin

5. ยาที่อาจทำให้เกิด Immune hemolytic anemia ได้แก่

Cephalothin

Penicillin

Methyldopa

stibophen

บทที่ 7

ยาลดไขมันในเลือด

(Drugs use in Hyperlipoproteinemia)

ผศ.ภก.ดร.เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

บทนำ

ไขมันเป็นสารจำเป็นต่อร่างกายในการให้พลังงาน และเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ bile acid, steroid hormone, เซลล์เมมเบรน เป็นต้น ปกติร่างกายจะได้รับจากอาหาร และจากการสังเคราะห์ที่ตับ หรือเนื้อเยื่ออื่นๆ บ้าง ไขมันในพลาสมาประกอบด้วย triglyceride (TG), phospholipids, free cholesterol, cholesterol ester และ free fatty acid (FFA) เนื่องจากไขมันเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำจึงต้องอาศัยการจับกับโปรตีนเป็นสารประกอบเชิงซ้อนที่เรียกว่า lipoproteins หรืออยู่ในรูป phospholipids จึงลำเลียงไปตามกระแสเลือดได้

ระดับไขมันในเลือดสูงหรือเรียกว่า hyperlipidemia เกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น ในภาวะที่ร่างกายมีกระบวนการ metabolism ไขมันผิดปกติจากพันธุกรรม จากอาหารที่รับประทาน นอกจากนี้ระดับไขมันในเลือดที่สูงยังมีความสัมพันธ์ในการเกิด coronary heart disease (CHD) ซึ่งเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในปัจจุบัน

คำจำกัดความที่เกี่ยวข้อง

Hyperlipidemia คือการที่มี cholesterol และ triglyceride หรืออย่างใดอย่างหนึ่งในเลือดสูง

Hyperlipoproteinemia คือการที่มี lipoprotein ซึ่งจะเป็นตัวขนส่ง cholesterol หรือ triglyceride ในเลือดสูง

Primary hyperlipoproteinemia คือ การที่ระดับ lipoprotein สูงขึ้นเป็นผลจากกรรมพันธุ์ หรือจากสาเหตุอื่นที่ยังไม่ทราบแน่ชัด

Secondary hyperlipoproteinemia คือ การที่ระดับของ lipoprotein สูงขึ้น เนื่องจากโรคอื่น

ชนิดของ Lipoprotein

แบ่งตามความหนาแน่นและสัดส่วนของไขมัน

1. **chylomicron:** เป็น lipoprotein ที่มีขนาดใหญ่ที่สุด มีความหนาแน่นน้อยที่สุด ประกอบด้วยส่วนสำคัญคือ triglyceride ถูกล้อมรอบด้วยโปรตีน phospholipids และ free cholesterol

2. **VLDL (Very Low Density Lipoprotein):** มีขนาดเล็กกว่า chylomicron มีส่วนประกอบที่สำคัญ คือ Triglyceride สร้างจาก free fatty acid และ glycerol เมื่อเข้าสู่กระแสเลือดจะถูกย่อยได้เป็น Intermedioute density lipoprotein (LDL)

3. **LDL (Low Density Lipoprotein):** มีขนาดเล็กประกอบด้วย cholesterol เป็นส่วนใหญ่ จึงทำหน้าที่เป็นตัวลำเลียง cholesterol ไปยังอวัยวะต่างๆ

4. **HDL (High Density Lipoprotein):** มีขนาดเล็กที่สุด แต่มีความหนาแน่นมากที่สุด ร่างกายสังเคราะห์ HDL ได้จากตับ หรือจากกระบวนการเผาผลาญของ chylomicron, VLDLหน้าที่ที่สำคัญของ HDL คือ คิง cholesterol ออกจากเนื้อเยื่อต่างๆ พบว่าถ้ามี HDL สูง จะเสี่ยงต่อการเกิด coronary heart disease (CHD) น้อยลง ส่วนปัจจัยที่มีผลเพิ่มระดับ HDL เช่น การออกกำลังกาย การใช้ยาบางชนิด (เช่น clofibrate) และปัจจัยที่ทำให้ HDL ลด เช่น การสูบบุหรี่ ความอ้วน ระดับน้ำตาลในเลือดสูง การใช้ยาบางชนิด (เช่น progesterone)

การแบ่งชนิดของ Hyperlipoproteinemia

แบ่งเป็น 5 types ดังนี้

Type I Hyperlipoproteinemia

พบไม่มากนัก เป็นความผิดปกติทางพันธุกรรมที่มีระดับของ Cholesterol สูงมาก รักษาโดยการควบคุมอาหารเท่านั้น เนื่องจากไม่มียาที่ใช้รักษา type นี้

Type II Hyperlipoproteinemia

พบเป็นส่วนมาก เป็นความผิดปกติของพันธุกรรมที่มีระดับของ Cholesterol ในเลือดสูง แบ่งออกเป็น

Type IIa จะมีระดับของ LDL สูง แต่ระดับของ VLDL ปกติ

Type IIb จะมีระดับของ LDL สูง และ VLDL สูงขึ้น และพบว่ามีอัตราการเกิด atherosclerosis ได้สูง

Type III Hyperlipoproteinemia

ผู้ป่วยจะมีระดับ LDL สูง ซึ่งถ้าวัดระดับของ triglycerides และ cholesterol จะสูงทั้งคู่ แต่ Type นี้พบไม่บ่อยและมักเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ตั้งแต่วัยหนุ่มสาว

Type IV Hyperlipoproteinemia

พบได้บ่อย ผู้ป่วยจะมีระดับของ VLDL สูง ซึ่งเกิดจากการสร้าง VLDL มากขึ้นหรือมีการทำลาย VLDL น้อยลง มักพบในคนอ้วน ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ที่ดื่มสุรามาก ผู้ป่วย hypothyroids การได้รับยาบางชนิด เช่น thiazides, beta blockers บางตัว

Type V Hyperlipoproteinemia

พบไม่มาก ผู้ป่วยจะมีระดับของ VLDL และ chylomicron สูงขึ้น โดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่ชัดและพบว่าอาจจะเกิดโรคอื่นๆ ตามมา

การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง

การควบคุมระดับของไขมันในเลือด สามารถทำได้โดยการควบคุมอาหาร (Diet management) และ/หรือการรักษาด้วยยา (Drug therapy) ร่วมด้วย ซึ่งการรักษาด้วยยา อาจใช้ยาตัวเดียวหรือหลายชนิดร่วมกันก็ได้

1. การควบคุมอาหาร (Diet management)

2. การรักษาด้วยยา (Drug therapy)

ยาที่ใช้รักษาระดับไขมันในเลือดสูง แบ่งเป็นกลุ่มต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. ยากลุ่ม Niacin

2. ยากลุ่ม Fibric acid ได้แก่ clofibrate, gemfibrozil, fenofibrate

3. ยากลุ่ม Bile acid binding resin ได้แก่ cholestamine, colestipol

4. ยากลุ่ม Probucol

5. ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors ได้แก่ lovastatin, mevastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin

1. การควบคุมอาหาร

อาหารมีผลต่อระดับของ Lipoprotein ในเลือด Cholesterol และไขมันอิ่มตัว เป็นตัวสำคัญที่มีผลต่อการเพิ่มระดับ LDL คาร์โบไฮเดรต น้ำตาลซูโครส มีผลทำให้ระดับ VLDL สูง อาหารจำพวกเส้นใยมีผลทำให้ระดับ LDL ลดลงได้ นอกจากนี้ยังพบว่าแอลกอฮอล์ อาจทำให้ระดับ triglyceride ในเลือดเพิ่มขึ้น การควบคุมอาหารที่มีแคลอรีมากโดยเฉพาะอาหารที่มีไขมันจะช่วยทำให้ระดับ VLDL, TG, LDL ลดลงได้

วิธีรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง ต้องแนะนำให้ผู้ป่วยทราบเป็นสิ่งแรกคือ การควบคุมอาหารและอาหารที่ควรแนะนำแก่ผู้ป่วย ควรจะเป็น Complex carbohydrate อาหารที่มีเส้นใยสูง ผักสด ผลไม้ ตลอดจนเลือกกินอาหารที่มีไขมันไม่อิ่มตัว เช่น น้ำมันจากพืช อาหารที่ควรลดได้แก่ ไขมัน เนย เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูง การควบคุมอาหารนี้ต้องทำร่วมกับการลดน้ำหนักและมีการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ ภายใน 6 เดือน ถ้ายังไม่สามารถลดน้ำหนักได้จะต้องพิจารณาเลือกใช้ยาลดระดับไขมันในเลือด ร่วมกับการควบคุมอาหาร

2. การรักษาด้วยยา

2.1 ยากลุ่ม Niacin (nicotinic acid)

กลไกการออกฤทธิ์

ยายับยั้งการสลายตัวของไขมันใน Adipose tissue ทำให้มีกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) น้อยลง เมื่อกรดไขมันอิสระ ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์ triglyceride ลดน้อยลง จะทำให้ระดับสังเคราะห์ triglyceride ใต้น้อยลงและส่งผลให้ระดับของ VLDL, LDL และ cholesterol ลดลงด้วย

เภสัชจลนศาสตร์
เมื่อให้ในรูปแบบรับประทาน Niacin จะถูกเปลี่ยนเป็น nicotinic acid ซึ่งเป็น active metabolite

ข้อบ่งชี้
เนื่องจากสามารถลดระดับของ Cholesterol และ triglyceride ในเลือด จึงใช้รักษาภาวะ hyperlipoproteinemia ได้ทุก type ยกเว้น type 1 หรืออาจใช้ร่วมกับยาลดระดับไขมันตัวอื่นได้

รูปของยา

Niacin มีรูปแบบยาเม็ดรับประทานขนาด 100, 500 มิลลิกรัมต่อเม็ด และแคปซูลออกฤทธิ์ขนาด 125, 250, 400 และ 500 มิลลิกรัมต่อแคปซูล

ขนาดการใช้ยา

ขนาดเริ่มต้นรับประทานครั้งละ 100 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารทันที เพื่อลดการระคายเคืองกระเพาะอาหาร แล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยาเป็น 2-8 กรัมต่อวัน

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

1. ต้องระวังการใช้ยานี้ ร่วมกับยาลดความดันโลหิต เพราะยาอาจทำให้หลอดเลือดขยายตัวมากขึ้น และเกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ
2. ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ เบาหวาน และโรคเก๊าท์

2.2 ยากลุ่ม fibric acid

ได้แก่ clofibrate, gemfibrozil, fenofibrate

กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่มนี้จะเพิ่ม Activity ของ lipoprotein lipase ทำให้ VLDL ในกระแสเลือดถูกขับออกมากขึ้น และยังช่วยลดระดับ cholesterol โดยไปยับยั้งการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับ และเพิ่มการขับ cholesterol ออกทางน้ำดีและทางอุจจาระมากขึ้น โดยไม่ทราบกลไกที่แน่นอน

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อรับประทาน ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น clofibric acid ซึ่งจับกับ albumin ได้ดี ยาถูกทำลายที่ตับและถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบ fibric acid และ glucuronic conjugate

ข้อบ่งชี้

ลดระดับ Triglyceride ในเลือดแต่ไม่มีผลต่อระดับ cholesterol

รูปแบบยา

ขนาดรับประทาน 500 มิลลิกรัมต่อเม็ด

ขนาดการใช้ยา

รับประทานวันละ 2 กรัม โดยแบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง

ข้อควรระวังและห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต

อาการไม่พึงประสงค์

รู้สึกไม่สบายท้อง คลื่นไส้ อาเจียน เพิ่มการเกิดนิ่วในถุงน้ำดีได้ (cholelithiasis)

Gemfibrozil

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อรับประทานยาถูกดูดซึมได้ทั้งหมดในทางเดินอาหารและถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง

ข้อบ่งใช้

เช่นเดียวกับกับ clofibrate และได้ผลดีใน type III, IV, V hyperlipoproteinemia ในปัจจุบันนิยมใช้มากกว่า clofibrate ซึ่งนอกจากจะลดระดับของ VLDL และ LDL ได้มากกว่าแล้วยังมีผลเพิ่มระดับ HDL ได้ด้วย

รูปแบบยา

ยารับประทานชนิดแคปซูลขนาด 300, 600 มิลลิกรัม ต่อ แคปซูล

ขนาดการใช้ยา

รับประทานขนาด 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร เข้า ยืน

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

อาการทางระบบทางเดินอาหารและกล้ามเนื้อ เช่นเดียวกับยา Chlofibrate แต่ไม่เกิดการเพิ่มนิ่วในถุงน้ำดี (cholelithiasis)

2.3 ยาในกลุ่ม bile acid – binding resin

ได้แก่ Cholestyramine, colestipol

ยาในกลุ่มนี้สามารถจับกับกรดน้ำดี (bile acid) ในลำไส้ ได้สารประกอบเชิงซ้อน และขับออกทางอุจจาระ เมื่อร่างกายสูญเสีย bile acid มากขึ้น ร่างกายต้องมีการสร้าง bile acid ทดแทน โดยการสังเคราะห์จาก cholesterol ทำให้ cholesterol pool ในร่างกายลดลง โดยเฉพาะที่ตับ ทำให้ตับ uptake LDL มากขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์

เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ ไม่ละลายน้ำ ทำให้ไม่สามารถถูกดูดซึมได้ จึงมีผลต่อร่างกายน้อยและถูกขับออกทางปัสสาวะ

ข้อบ่งใช้

ใช้รักษา Primary cholesterolemia Type IIa และ Type IIb hyperlipoproteinemia ได้ดี นิยมใช้ร่วมกับยาตัวอื่นๆ เช่น niacin, lovastatin

รูปแบบยา

ยาผงสำหรับรับประทาน Cholestyramine powder ขนาด 4 กรัมต่อซอง

ขนาดยาที่ใช้

รับประทานขนาด 15-20 กรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง (เนื่องจากยาอยู่ในรูปผง จึงต้องผสมน้ำหรือน้ำผลไม้ ก่อนรับประทานเสมอ)

อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

1. ผลต่อระบบทางเดินอาหารเช่น ท้องผูก ท้องอืด เนื่องจากยาไปรบกวนการย่อยอาหาร
2. ยามีผลรบกวนยาบางตัวที่ใช้ร่วมกัน เช่น warfarin, phenobarbitol, digitalis จึงต้องให้ยาเหล่านี้ก่อนอาหารอย่างน้อย 1 ชั่วโมง
3. ขาดวิตามินที่ละลายน้ำได้ในไขมัน เช่น วิตามิน A, D, E, K

2.4 ยาในกลุ่ม probucol

กลไกการออกฤทธิ์

เป็น synthetic lipophilic antioxidants มีผลต่อระดับของ LDL ได้ 10-15 % และลดระดับ HDL ได้ถึง 30%

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ในรูปแบบรับประทานยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อย และค่อยๆ สะสมตาม adipose tissue ยาส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางน้ำดีและ อุจจาระ

ข้อบ่งใช้

ใช้รักษา Type IIa Hyperlipoproteinemia ไม่นิยมใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาแต่ใช้ร่วมกับกับยาในกลุ่ม bile acid – binding resin ซึ่งมีข้อดีคือ ช่วยลดอาการท้องผูกจาก resin ได้

ในปัจจุบันเราให้ความสนใจยาตัวนี้ใหม่เพราะเชื่อว่าอาจมีผลต่อการเกิด atherosclerosis ได้ โดยอาศัยฤทธิ์ที่เป็น antioxidants

รูปแบบยา

รูปแบบรับประทานชนิดเม็ด ขนาด 250 มิลลิกรัมต่อเม็ด

ขนาดยาที่ใช้

รับประทานครั้งละ 500 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

ข้อควรระวัง

ควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหัวใจ

อาการไม่พึงประสงค์

1. อาการของทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องอืด
2. Cardiac arrhythmia ซึ่งพบในการทดลองในสัตว์จึงควรระวังในผู้ป่วยโรคหัวใจ

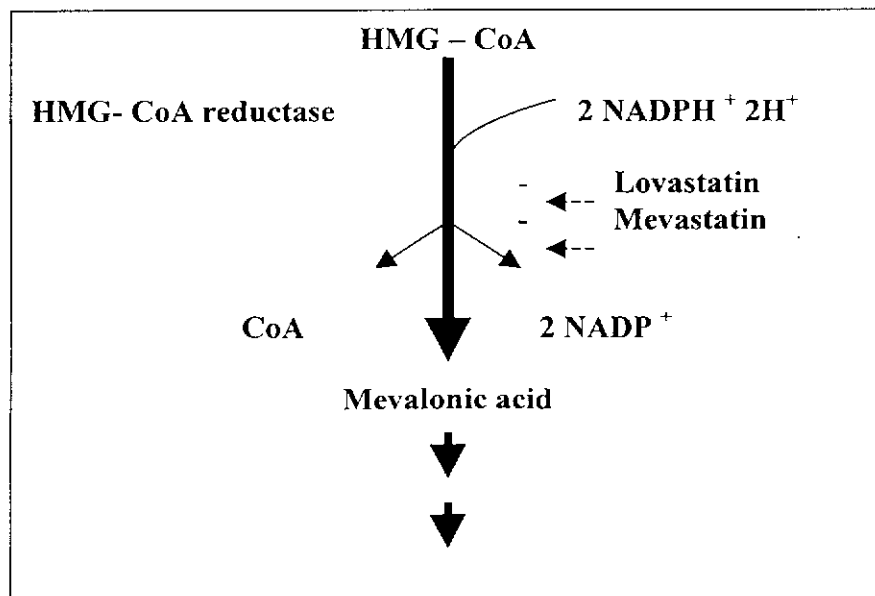
2.5 ยากลุ่ม HMG – CoA reductase inhibitors

(3 – hydroxy – 3 – methylglutaryl CoA reductase inhibitors)

ได้แก่ lovastatin, mevastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atrovastatin

กลไกการออกฤทธิ์

ปกติเป็น inactive metabolite เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูก hydrolyse อย่างรวดเร็วและได้สารที่ออกฤทธิ์ในรูป hydroxy acid ซึ่งมีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ HMG – CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญใน rate limiting step ในการสังเคราะห์ cholesterol ทำให้ระดับของ cholesterol ในเซลล์ลดลง จะมีผลในการกระตุ้นให้มีการเพิ่มตัวรับ LDL มากขึ้นในพลาสมา และทำให้ระดับของ cholesterol ในเลือดลดลง นอกจากนี้ lovastatin ยังมีผลในการลดระดับ triglyceride, VLDL และเพิ่มระดับ HDL ในเลือด



กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม HMG – CoA reductase inhibitors

เภสัชจลนศาสตร์

ยาถูกดูดซึมได้ 30% ถูกทำลายที่ตับอย่างรวดเร็ว และถูกขับออกทางอุจจาระ

ข้อบ่งใช้

ใช้ได้ผลดีใน Type IIa, IIb, III, IV, V hyperlipoproteinemia ซึ่งอาจใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่นได้ สำหรับ lovastatin ใช้ดีกับ Type IIa, IIb ในขนาด 20 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้ร่วมกับอาหารเย็น พบว่าสามารถลดระดับ cholesterol ได้ 30 % และถ้าให้ร่วมกับยากลุ่ม bile acid binding resin จะเสริมฤทธิ์กัน ซึ่งจะส่งผลให้ลดระดับ cholesterol ได้ถึง 50-60%

รูปแบบยา

Simvastatin รูปแบบยารับประทานชนิดเม็ด ขนาด 5, 10, 20, 40 มิลลิกรัมต่อเม็ด

Atrovastatin รูปแบบยารับประทานชนิดเม็ด ขนาด 10, 20 มิลลิกรัมต่อเม็ด

ขนาดการใช้ยา

Simvastatin เริ่มให้ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน

Atrovastatin เริ่มให้ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน

อาการข้างเคียงจากการใช้ยา

ยังไม่เด่นชัดเนื่องจากเป็นยาใหม่ มีรายงานอาการข้างเคียงได้แก่ อาการระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ ท้องผูก แน่นท้อง แต่ไม่รุนแรงถึงต้องหยุดยา และพบว่าประมาณ 8% จะมีระดับเอนไซม์ Transaminase เพิ่มขึ้น จึงต้องมีการแนะนำให้ผู้ป่วยตรวจการทำงานของตับ (liver function test) เป็นระยะๆ ถ้าหากระดับเอนไซม์สูงมาก ต้องแนะนำให้หยุดยาจนกว่าระดับเอนไซม์ Transaminase จะกลับมามากติ

สรุป

ไขมันในเลือดที่สำคัญได้แก่ โคลเลสเตอรอล (Cholesterol) ไตรกลีเซอไรด์ (Triglycerides) และกรดไขมันอิสระ (Free fatty acids) ซึ่งไขมันพวกนี้จะละลายน้ำได้ไม่ดี จำเป็นต้องเกาะกับโปรตีน จึงละลายปนอยู่ในเลือดได้ สารประกอบเชิงซ้อนระหว่างไขมันกับโปรตีนนี้เรียกว่า Lipoproteins ซึ่งอาจแบ่งออกเป็น 2 พวกใหญ่ๆคือ Low Density Lipoprotein (LDL) และ High Density Lipoprotein (HDL) การที่ระดับของ LDL สูง และ HDL ต่ำจะมีผลทำให้เกิดการเกาะของไขมันในหลอดเลือด ทำให้มีโอกาสเกิดเป็นโรคหัวใจขาดเลือด และการอุดตันหรือตีบตันของเส้นเลือดใน

อวัยวะสำคัญๆ ต่างๆ ได้ง่ายขึ้น ส่วนระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการปวดท้องรุนแรง ตับอ่อนอักเสบ และมีก้อนไขมันตามผิวหนังได้

การลดไขมันในเลือดอาจมีส่วนผลแทรกซ้อนจากการที่ไขมันไปอุดตันในเส้นเลือดได้ แต่ในกรณีที่เมื่ออาการเกิดขึ้นแล้วอาจไม่มีประโยชน์มากนัก เพราะการลดไขมันในเลือด จะได้ผลในการป้องกันมากกว่าการรักษา การควบคุมอาหาร ลดน้ำหนัก เว้นจากการกินอาหารไขมันสูง ออกกำลังกายสม่ำเสมอ เป็นการลดไขมันในเลือดได้อย่างดีโดยไม่ต้องใช้ยาลดไขมันในเลือดเลย ในกรณีที่ต้องใช้ไขมันปรุงอาหารควรใช้น้ำมันจากพืชแต่ต้องไม่ใช้น้ำมันจากมะพร้าว ก่อนที่จะใช้ยาลดไขมันในเลือดควรต้องทราบถึงข้อบ่งชี้ และอันตรายจากการใช้ยาเหล่านี้ให้ดีเสียก่อน การวินิจฉัยโรคที่ทำให้เกิดไขมันในเลือดเป็นเรื่องสำคัญ เพราะความผิดปกติของไขมันในเลือดอาจแบ่งออกได้ถึง 5 กลุ่ม และการรักษาในแต่ละกลุ่มก็แตกต่างกันด้วย สิ่งที่ต้องทราบอีกประการหนึ่งคือไขมัน โดยเฉพาะโคเลสเตอรอล จะมีการแปรเปลี่ยนอยู่ตลอดเวลาต่างช่วงต่างๆ ของวัน ตามฤดูกาล ตามความเครียดทางกาย ทางใจและอื่นๆ ดังนั้นถ้าปริมาณที่วัดได้ไม่สูงนักก็ไม่จำเป็นที่จะต้องใช้ยาลดไขมันในเลือด

ยาลดไขมันในเลือดที่นิยมใช้คือ ยาประเภท *คลอไฟเบรต (Cofibrate)* ในชื่อการค้า เช่น อะโทรมิด (Atromid-S®) และ *บีซาไฟเบรต (Bezafibrate)* ในชื่อการค้า Bezaipo® ยากลุ่มนี้ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับ หรือไต และหญิงมีครรภ์หรือกำลังให้นมบุตร เพราะอาจทำให้เกิดอันตรายได้ง่าย อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ท้องเฟ้อ และอาจทำให้เกิดตับและถุงน้ำดีอักเสบ อาจมีพิษต่อไต หัวใจ ประสาทและกล้ามเนื้อ ทำให้ข้ออักเสบ เป็นผื่นคันตามผิวหนัง ในผู้ป่วยชายอาจทำให้เกิดนมแตกพาน และเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ

นอกจากนี้ยากลุ่มนี้ยังมียาอีกหลายชนิดที่อาจมีผลลดไขมันในเลือดได้ เช่น Cholestyramine, Nicotinic acid, Colestipol, Dextrothyroxine, Neomycin และยาประเภทฮอร์โมนเพศบางตัว ซึ่งผลในการลดไขมันในเลือดและข้อบ่งชี้ก็แตกต่างกันบ้าง การจะเลือกใช้ยาตัวใดให้เลือกตามความเหมาะสมแก่ผู้ป่วยแต่ละรายเป็นสำคัญ

ควรใช้ยาลดไขมันในเลือดเฉพาะในกรณีที่การควบคุมอาหารและการออกกำลังกายไม่ได้ผลในระหว่างการให้ยาต้องแนะนำผู้ป่วยให้ปฏิบัติตนในเรื่องการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายอย่างต่อเนื่องด้วย ควรตรวจเลือด ปีศาจะ หน้าที่ของไตและไขมันในเลือดก่อนให้ยาและหลังให้ยาเป็นระยะๆ ถ้าเริ่มตรวจพบความผิดปกติใดๆ ให้หยุดยาหรือถ้าใช้ยา 3 เดือนแล้วไขมันในเลือดไม่ลดลงควรหยุดยา

ยาที่มีผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant, Antiplatelet and Thrombolytic drugs)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

ในภาวะปกติระบบควบคุมการแข็งตัวของเลือดจะทำหน้าที่ ในการป้องกันไม่ให้เกิดเลือดออกมากเกินไป (Bleeding) และไม่เกิดการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เช่นการเกิด thrombus หรือ embolus จุดตันหลอดเลือดซึ่งเป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญในปัจจุบัน เนื่องจาก thrombus หรือ embolus ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดทำให้อวัยวะต่างๆ ขาดเลือดไปเลี้ยงและมีเนื้อเยื่อตาย เช่นหลอดเลือดไปเลี้ยงหัวใจอุดตันจะเกิด myocardial infarction ถ้าเกิดขึ้นในหลอดเลือดแดงของสมองจะทำให้เกิดอาการชัก หมดสติ และเป็นอัมพาตได้

ปกติ endothelial cell จะเป็น nonthrombogenic lining อยู่ในผนังหลอดเลือด ซึ่งเกล็ดเลือด และ clotting factor จะไม่มาเกาะที่ผนัง เมื่อผนังหลอดเลือดฉีกขาดจะเกิด Vasospasm ในวินาทีต่อมาเกล็ดเลือดจะมาเกาะที่ผนังหลอดเลือด (platelet adhesion) และจะจับกลุ่มกัน (platelet aggregation) เกิดเป็น platelet plug (white thrombus) หลังจากนั้นจะมีการสร้าง fibrin มาเกาะ (red thrombus) เป็นการทำให้เลือดหยุด การสร้าง fibrin นั้นเป็นผลมาจากการแข็งตัวของเลือด (blood coagulation)

จะเห็นได้ว่าเกล็ดเลือดมีบทบาทสำคัญในภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดปกติและภาวะที่เกิด thrombus ในหลอดเลือดแดง (white thrombus) ส่วน fibrin (red thrombus) จะมีบทบาทในสำคัญในการทำให้เกิด venous thrombus

ยาที่มีผลต่อระบบการแข็งตัวของเม็ดเลือดจะมี 3 กลุ่ม ใหญ่ๆ คือ

1. ยาที่ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด (blood coagulation) ได้แก่ยากกลุ่ม anticoagulants
2. ยาที่กระตุ้นให้เกิดการละลายของ thrombus ได้แก่ยาในกลุ่ม thrombolytic drugs
3. ยาที่ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ได้แก่ antiplatelet drugs (antithrombotic drugs)

การแข็งตัวของเลือดและการละลายของ clot

การแข็งตัวของเลือด (blood coagulation) เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงของ soluble fibrinogen เป็น insoluble fibrin ซึ่งเกี่ยวข้องกับ clotting factor ต่างๆ โดยจะเกิด activate clotting factor โดยกระบวนการสลายโปรตีน (proteolysis) จะได้ activate clotting factor (protease) ในแต่ละขั้น และในที่สุดจะเกิด clot (insoluble fibrin) ดังแผนภูมิที่ 1 ละคราว 1 ซึ่งพอสรุปเป็น 3 ขั้นดังนี้

ขั้นที่ 1 มีการสร้าง thromboplastin จาก intrinsic และ extrinsic system

ขั้นที่ 2 thromboplastin จาก proteolytic enzyme มาย่อย prothrombin เป็น thrombin (activated clotting factor)

ขั้นที่ 3 thrombin จะทำหน้าที่เป็น proteolytic enzyme มาย่อย fibrinogen เป็น fibrin monomer ซึ่งจะรวมกันกลายเป็น stabilized clot ในที่สุด

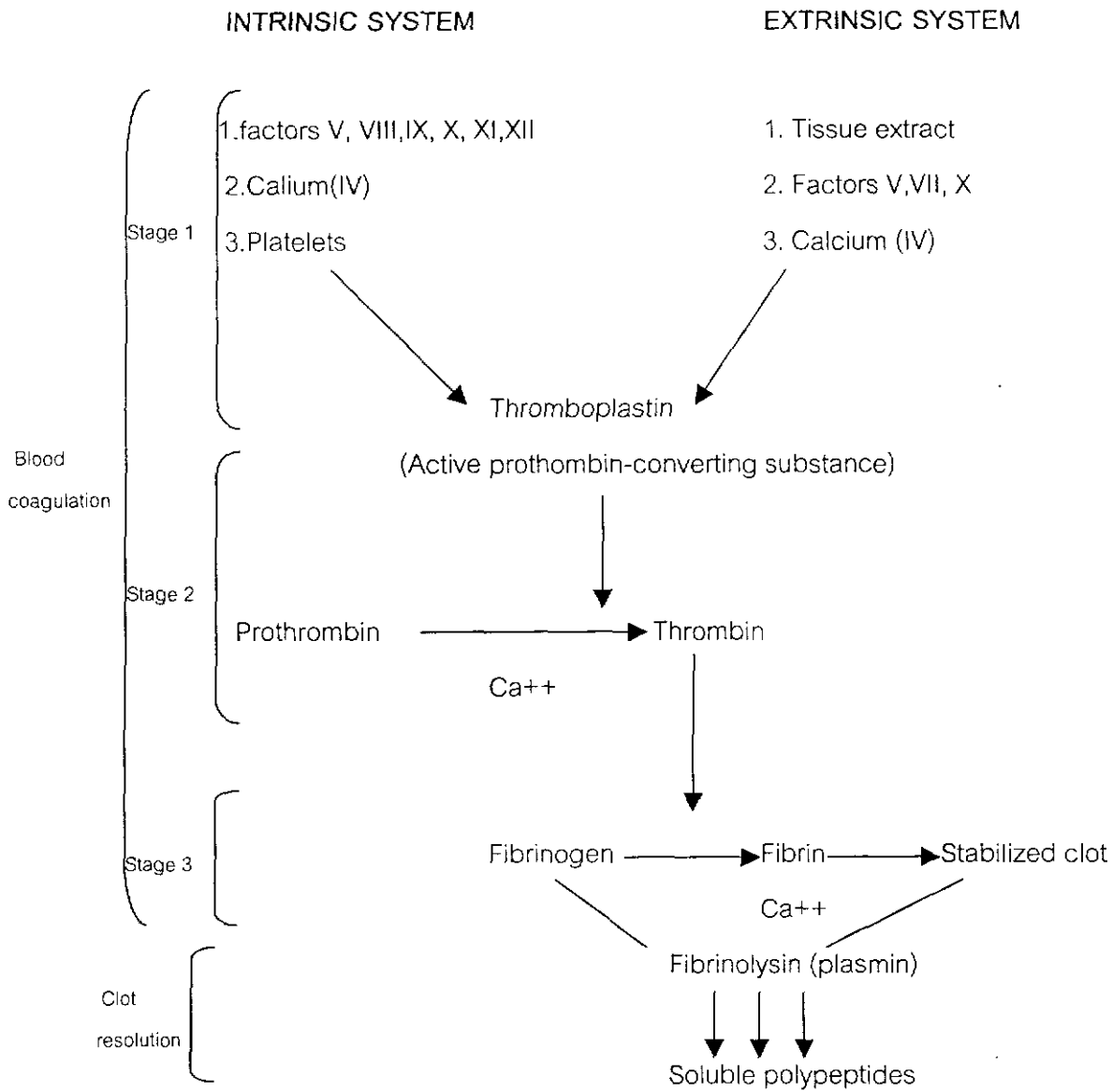
ส่วนการละลายของ clot (fibrinolysis) จะเกิดขึ้นจากการ activate plasminogen ไปเป็น proteolytic enzyme plasmin ซึ่ง enzyme นี้จะทำหน้าที่มาย่อยสลาย fibrin ทำให้เกิดการละลายของ clot

สารยับยั้งการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย

ปกติในเลือดจะมีสารช่วยยับยั้งการแข็งตัวของเลือดอยู่โดยธรรมชาติ สารเหล่านี้ได้แก่

1. prostacyclin (PGI_2) เป็นเมตาโบไลต์ของ arachidonic acid ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยเอนโดทีเลียม ทำหน้าที่โดยยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด
2. antithrombin เป็นโปรตีนในพลาสมาที่ยับยั้งการทำงานของ clotting factor ต่างๆ
3. heparin sulfate proteoglycan สร้างโดยเซลล์เอนโดทีเลียม ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ antithrombin
4. protein C, protein S เป็นโปรตีนที่ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant protein) cofactor Va และ VIIIa
5. tissue factor pathway inhibitor (TFPI) พบใน lipoprotein ยับยั้ง factor Xa และ factor VII- tissue factor complex

แผนภูมิ 1 กลไกการเกิด clot และการละลายของ clot



ตาราง 1 BLOOD-CLOTTING FACTORS

International designation	Common name
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Thromboplastin
IV	Ionic calcium
V	Labile factor
	Plasma activator globulin
	Proaccelerin
VI	(No factor described)
VII	Proconvertin
	Serum prothrombin conversion accelerator (SPCA)
VIII	<i>Antihemophilic factor</i>
IX	Plasma thromboplastin component
	Christmas factor
X	Stuart-Prower factor
XI	Plasma thromboplastin antecedent
XII	Hageman factor
XIII	Fibrin-stabilizing factor

ANTICOAGULANT DRUGS

ยากลุ่มนี้จะยับยั้งการแข็งตัวของหลอดเลือด (clot) และยับยั้งไม่ให้ clot ขยายตัวมากขึ้น โดยออกฤทธิ์ที่กระบวนการเกิด coagulation ยากลุ่มนี้ได้แก่ heparin (ก) และ oral anticoagulants

HEPARIN

Heparin เป็นสารพวก glycoaminoglycan มีน้ำหนักโมเลกุล 750 กรัม ถึง 1000 KDa และมีคุณสมบัติเป็นกรด พบใน granule ของ mast cell เหมือนกับ histamine และ serotonin พบมากในปอดและตับ heparin ในร่างกายเมื่อหลั่งออกมาแล้วจะถูกทำลายอย่างรวดเร็ว โดย macrophage ดังนั้นจึงไม่พบ heparin ในเลือด

ปัจจุบันมีการแยก Low-molecular-weight heparin จาก heparin LMW heparin มีน้ำหนักโมเลกุล 1 ถึง 10 KDa ซึ่งทำให้คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างไปจาก heparin

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant effect)

Heparin จะยับยั้งการแข็งตัวของเลือดทั้งภายในและภายนอกร่างกายทันที การออกฤทธิ์ของ heparin ต้องอาศัย plasma protease inhibitor คือ antithrombin III โดย heparin ไปจับกับ antithrombin III ซึ่งปกติจะยับยั้ง activated clotting factors ต่อไปนี้คือ thrombin, Xa, IXa, XIa, XIIa และ Kallikrein และเพิ่มฤทธิ์ของ antithrombin III ในการยับยั้ง clotting factor protease โดย from stable complex กับ clotting factor เหล่านั้น ทำให้ clot เกิดช้าลง สำหรับ Low-molecular-weight (LMW) heparin จะยับยั้ง activated factor X และมีผลน้อยต่อ thrombin ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด (clot)

ดังนั้นจะเห็นว่า ฤทธิ์ของ heparin ที่ใช้ในการรักษาการแข็งตัวของเลือดที่เกิดขึ้นอย่างผิดปกติ (thrombotic disorder) นั้นอยู่ที่การป้องกันไม่ให้ clot ที่เกิดขึ้นนั้นมีขนาดใหญ่ขึ้น และอาศัยกลไกธรรมชาติทำให้ clot นั้นละลายไป และใช้ในการป้องกันไม่ให้เกิด clot ใหม่

2. ฤทธิ์อื่นๆ

Heparin ทำให้ความขุ่น ของ plasma หลังจากการกินอาหารพวกไขมันหายไปได้ (lipemia clearing effect) เพราะ heparin จะทำให้มีการหลั่ง เอนไซม์จากผนังหลอดเลือดเข้าสู่กระแสเลือด มาย่อยไขมันพวก chylomicron ฤทธิ์นี้จะเกิดขึ้นในร่างกายเท่านั้น

Heparin ในขนาดสูงยังมีผลต่อการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ทำให้เลือดออกง่าย (prolong bleeding time)

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

Heparin ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร เพราะมีขนาดโมเลกุลใหญ่และมี polarity สูง จึงต้องบริหารเข้าสู่ร่างกายโดยการฉีด นิยมฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และฉีดใต้ผิวหนัง หลีกเลี่ยงการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพราะมีการดูดซึมที่ไม่แน่นอน และอาจเกิดเลือดออกเฉพาะที่ (local bleeding) เมื่ออยู่ในร่างกาย heparin จะถูกจับโดย reticuloendothelial system ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และ metabolite ถูกขับออกทางปัสสาวะ สำหรับค่าครึ่งชีวิตของ low molecular weight heparin จะยาวนานกว่า high molecular weight heparin

Heparin ไม่ผ่านรก (placenta) และไม่ออกมาในน้ำนมมารดา ดังนั้นหญิงมีครรภ์ที่จำเป็นต้องใช้ anticoagulant drug อาจให้ heparin ได้

อาการไม่พึงประสงค์

1. ที่สำคัญที่สุดคือ การเกิดเลือดออก (bleeding) ซึ่งอาจเกิดเลือดออกจากรวัยวะต่างๆ เช่นในทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ จึงต้องให้ยาด้วยความระมัดระวังและดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด
2. การเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำชั่วคราว (transient thrombocytopenia) เกิดจาก heparin เหนี่ยวนำให้เกิดเกล็ดเลือดจับกลุ่มกัน (platelet aggregation) และ heparin เหนี่ยวนำให้เกิด antiplatelet antibody
3. การแพ้ยา (hypersensitivity)
4. alopecia
5. กระดูกผุและกระดูกหัก (osteoporosis and spontaneous fracture)

ข้อห้ามใช้

1. คนไข้ที่มีประวัติแพ้ยา
2. คนไข้ที่เลือดออกได้ง่าย เช่นใน hemophilia, thrombocytopenia, intracranial hemorrhage, แผลในกระเพาะอาหารเป็นต้น

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Heparin มีหน่วยเป็น unit

Heparin sodium USP (HMW heparin) จะต้องมี 120 USP unit ต่อ มิลลิกรัม ส่วน LMW heparin เช่น enoxaparin กำหนดขนาดให้เป็นมิลลิกรัม (ไม่ได้ standardize เป็น unit) ส่วน fraxiparine ซึ่งเป็น LMW อีกชนิดหนึ่งจะมีหน่วย ICU Axa (1 ICU Axa มีค่าเท่ากับ 0.41 IU AXa)

การให้ heparin ทางหลอดเลือดดำ ขนาดของ heparin ที่เริ่มแรกคือการฉีด bolus 5,000 - 10,000 unit ตามด้วย continuous infusion ประมาณ 900 unit ต่อชั่วโมง และปรับขนาดของยา ตาม partial thromboplastin time (PTT) สำหรับทางการให้ subcutaneous เพื่อป้องกันการเกิด clot จะใช้ขนาดต่ำคือ 5,000 unit ทุก 8-12 ชั่วโมง

สำหรับ Enoxaparin จะใช้ขนาด 30 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

การควบคุมขนาดของยา (Control of Dosage)

ใช้ clotting time ขนาดของ maintenance dose นั้น clotting time ต้องไม่เกิน 3 เท่า ของปกติ โดย Lee White tube method (ค่าปกติของ clotting time 5-10 นาที) หรืออาจใช้ activated partial thromboplastin time (APTT) เป็นตัวควบคุมการปรับขนาดของ heparin โดยให้ therapeutic range มีค่าไม่เกิน 2-3 เท่าของค่าปกติ (ค่าปกติของ activated PTT = 32-46 วินาที) การรักษาเมื่อได้รับยาเกินขนาด (Treatment of overdosage)

การได้รับยา heparin เกินขนาดต้องหยุดให้ยาทันที และถ้ามีเลือดออก (bleeding) จน อาจเกิดอันตรายถึงชีวิต จะต้องให้ยาแก้พิษ (antidote) ได้แก่ protamine sulfate, protamine เป็น Basic peptide จะรวมกับ heparin ซึ่งมีฤทธิ์เป็นกรดได้ complex ที่มีการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant activity) ขนาดของ protamine sulfate ที่ใช้ทุกๆ 100 unit ของ heparin ที่คง เหลืออยู่ในร่างกาย ผู้ป่วยจะใช้ protamine sulfate 1 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ

ORAL ANTICOAGULANTS

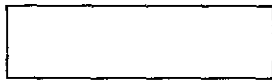
เป็นยารับประทานเพื่อยับยั้งการแข็งตัวของเลือด ยากลุ่มนี้จะมีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึง กับ vitamin K โดย warfarin ซึ่งเป็น coumarin anticoagulant จะเป็น oral anticoagulant เพียง ชนิดเดียวที่ใช้กันมากในปัจจุบัน ยาอื่นๆ ได้แก่ indandione anticoagulants จะพบอาการพิษสูง กว่ากลุ่ม coumarin จึงไม่นิยมใช้ ยาเตรียมที่ใช้กันมากที่สุดคือ racemic warfarin sodium ซึ่ง ประกอบด้วย S- warfarin จะมีความแรงมากกว่า R- warfarin ถึง 4 เท่า

กลไกการออกฤทธิ์

warfarin จะต่างจาก heparin ที่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของหลอดเลือด (anticoagulant effect) ยากายนอกร่างกายปกติ vitamin K จะเร่ง (catalyse) การเปลี่ยน precursors ของ vitamin K-dependent clotting factor (factor II, VII, IX, X) รวมทั้ง protein C และ protein S (anticoagulant protein) ให้เป็น active form ในการนี้จะเกี่ยวข้องกับ Y- carboxylation ของ glutamic acid residue ที่ amino termina และ Y- caboxyglutamic acid residue ที่เกิดขึ้น จำเป็นสำหรับ coltting factor ในการจับ Ca^{++} ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด

Warfarin ซึ่งเป็น vitamin K antagonist จะยับยั้ง Y- carboxylation ของ glutamic acid ผลที่เกิดขึ้นจะได้ clotting factor ที่ไม่สมบูรณ์ ไม่สามารถทำหน้าที่ในกระบวนการแข็งตัวของเลือดได้ตามปกติ การเกิด protein carboxylation จะควบคู่ไปกับการเกิด oxidativation ของ vitamin K, warfarin จะยับยั้งการเปลี่ยน inactive vitamin K epoxide กลับไปเป็น active vitamin K ซึ่งอยู่ในรูปของ hydroquinone ทำให้ vitamin K ทำงานตามปกติไม่ได้

Wafarin จะไม่มีผลต่อ clotting factors ที่มีอยู่เดิม ดังนั้นกว่าจะเกิดฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดจะใช้ประมาณ 8-12 ชั่วโมง และฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดจะเกิดขึ้นสูงสุดภายใน 2-3 วัน การใช้ oral anticoagulant ในการรักษาผู้ป่วย thrombosis จึงต้องใช้ heparin ในระยะเริ่มต้น เนื่องจากการออกฤทธิ์ได้ทันทีและการรักษาระยะยาวใช้ยารับประทาน



การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

Warfarin ถูกดูดซึมได้ดีมากในทางเดินอาหาร มีค่า bioavailability ร้อยละ 100 มากกว่าร้อยละ 99 warfarin จะร่วมกับโปรตีนในเลือด ค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดยาวถึง 36 ชั่วโมง ยาไม่ผ่าน Blood- brain brier เส้นสมอง แต่สามารถผ่านรก ทำให้เกิดความพิการและเลือดออกในทารก ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย microsomal enzyme จากตับ และถูกขับออกทางปัสสาวะ

การควบคุมขนาดของยา (Control of Dosage)

ปรับขนาดของยาตาม prothrombin time ให้ได้เป็น 20% ของ prothrombin activity (ค่าปกติ = 100) ซึ่งถ้าคิดเป็นเวลาจะได้ประมาณ 2 เท่าของค่าปกติ (วิธีของ Quick' s one- stage prothrombin time มีค่าปกติเป็นวินาที)

การรักษาเมื่อได้รับยาเกินขนาด(Treatment of over dosage)

Vitamin K₁ (phytonadione) เป็นยาแก้พิษของ warfarin ถ้ามีเลือดออกไม่รุนแรง ต้องหยุดให้ยาทันทีและให้ Vitamin K₁ 0.5-2 ทางหลอดเลือดดำ ถ้ามีเลือดออกรุนแรงจะต้องหยุดยา และให้ vitamin K dependent clotting factors หรือ fresh frozen plasma เพื่อให้เลือดหยุดได้ทันที พร้อมกับให้ vitamin K₁ 5 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ

อาการไม่พึงประสงค์

1. ที่สำคัญที่สุดคือการมีเลือดออก (hemorrhage) ขณะที่ใช้ยา warfarin ถ้ามีเลือดออกใต้ผิวหนัง ในระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาทส่วนกลาง เป็นต้น
2. ทำให้ทารกในครรภ์พิการเนื่องจากผ่านรกได้ จึงไม่ใช้ warfarin ในสตรีมีครรภ์
3. การที่ไปลด activity ของ protein C อาจทำให้เกิด cutaneous necrosis ได้ในสัปดาห์แรกของการใช้ยา เนื่องจากเกิด venous thrombosis

ข้อห้ามใช้

เช่นเดียวกับ Heparin และยังห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Racemic warfarin sodium อยู่ในรูปของยาเม็ด 2, 2.5, 5, 7.5, และ 10 มิลลิกรัม ขนาดของยาที่ให้เริ่มต้นใช้ 2-5 มิลลิกรัม และหา prothrombin time ในเวลา 1 สัปดาห์หลังจากการได้รับยา ซึ่งมักต้องให้ maintenance dose 5-7 มิลลิกรัมต่อวัน การใช้ยาระยะยาว ค่า prothrombin time ควรเป็นร้อยละ 25 ของ Normal prothrombin activity และถ้า activity น้อยกว่าร้อยละ 20 ควรลดขนาดของ warfarin หรือหยุดให้ยาจนกว่า activity จะเพิ่มมากกว่า ร้อยละ 20

ค่า therapeutic range ในการใช้ oral anticoagulant เพื่อรักษา ขณะนี้ปรับตามค่าของ International Normalized Ratio (INR) ซึ่งคือ อัตราส่วนของ prothrombin time ในผู้ป่วยต่อ prothrombin time ในคนปกติการปรับขนาดของยา oral anticoagulant จะรักษาให้ INR อยู่ระหว่าง 2.5-4.5 พบว่าการใช้ระบบ INR นั้นจะทำให้ ขนาดของ oral anticoagulant ลดลง และโอกาสที่จะเกิดเลือดออกน้อยลงด้วย

$$\text{INR} = \frac{\text{ISI} \times \text{prothrombin time ของผู้ป่วย}}{\text{prothrombin time ของ Control}}$$

ISI (International Sensitivity Index) คือค่าความไวของ tissue thromboplastin

ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา

1. การเปลี่ยนแปลงปริมาณของวิตามิน K และสารไขมันในอาหารตลอดจนโรคทางเดินอาหาร มีผลต่อฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด
2. โรคตับ (hepatic disease) จะเพิ่มฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากมีการสร้าง clotting factor น้อยลง
3. ภาวะ heperthyroidism อาการไข้จะเพิ่มฤทธิ์การยับยั้งการแข็งตัวของเลือด เพราะมีการทำลาย clotting factors เพิ่มมากขึ้น
4. หญิงมีครรภ์, nephrotic syndrome จะทำให้ฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดลดลงเพราะในคนท้องจะเพิ่มฤทธิ์ของ clotting factor VII, VIII, IX และ X ส่วนใน nephrotic syndrome นั้น ยาที่จับอยู่กับโปรตีนในพลาสมาจะถูกขับออกมาในปัสสาวะด้วย

ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยา (Drug interaction)

ฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดจะเพิ่มขึ้น จากสาเหตุต่างๆ ดังนี้

1. การลดการดูดซึมของวิตามิน K จากทางเดินอาหาร
2. การแทนที่ anticoagulants จาก binding site ในพลาสมาโปรตีน
3. การขัดขวางการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับ (hepatic biotransformation) ของยา
4. การขัดขวางการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation)
5. การลดการสร้าง clotting factors

ส่วนสาเหตุที่ทำให้ฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดลดลง ได้แก่

1. การ induce metabolizing microsomal enzyme จากตับ
2. การเพิ่มการสร้าง clotting factors

ตาราง 2 ตัวอย่างปฏิกิริยาสัมพันธ์ของยากลุ่ม oral anticoagulant

Action	Drug
Enhanced anticoagulant activity	
Decreased vitamin K absorption	Antibiotics Mineral oil
Displacement from plasma proteins	Phenylbutazone Salicylates Chloral hydrate Clofibrate
Inhibit of biotransformation	Allopurinol Disulfiram Metronidazole Chloramphenicol
Inhibition of platelet aggregation	Aspirin Indomethacin Sulfinpyrazone Dipyridamole
Reduction in the production of clotting factors	Quinidine
Depressed anticoagulant activity	
Induction of metabolic enzyme	Barbiturates Glutethimide Griseofulvin
Enhanced production of clotting factors	Vitamin K Oral Contraceptives

ปฏิกิริยาสัมพันธ์ของ Oral anticoagulants กับยาต่างๆ นั้นมีความสำคัญและเป็นปัญหาในการใช้ยาเพื่อรักษา เช่น ยาที่สามารถเหนี่ยวนำ (induce) ให้มีการเพิ่ม activity ของ liver microsomal enzyme system จะทำให้ Oral anticoagulants ถูกทำลายมากขึ้น เป็นต้นเหตุให้ฤทธิ์การยับยั้งการแข็งตัวของเลือดลดลง ดังนั้นจำเป็นต้องเพิ่มขนาดของ Oral anticoagulants และเมื่อหยุดยาที่ induce metabolizing enzyme แล้วจะทำให้ ฤทธิ์การยับยั้งการแข็งตัวของเลือดเพิ่มมากขึ้นจนอาจเกิดอันตราย จากการมีเลือดออกได้

II ANTIPLATELET DRUGS (ANTITHROMBOTIC DRUGS)

การจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดและการเกิด Thrombus ในหลอดเลือดแดง จะเป็นสาเหตุของหลอดเลือดแดงอุดตัน และเป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญในปัจจุบัน ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (inhibit platelet aggregation) จะช่วยป้องกันการเกิด arterial thrombosis และใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดแดง เช่น myocardial infarction

กลไกที่ทำให้เกิดการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดเกิดขึ้นเมื่อเกล็ดเลือดมาสัมผัสกับสารที่ทำให้เกล็ดเลือดจับกลุ่มกันได้แก่ adrenaline หรือ thrombin หรือ collagen สารเหล่านี้จะกระตุ้น phospholipids ของผนังเกล็ดเลือดให้กลายเป็น arachidonic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสร้าง prostaglandins ได้สารที่ทำให้เกิดการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด thromboxane A₂ (TXA₂) ขณะเดียวกันการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดจะทำให้มีการหลั่ง adenosine diphosphate (ADP) จากเกล็ดเลือดด้วย ทั้ง thromboxane A₂ และ ADP จะจับกับ specific receptor ทำให้มีการสร้างสารสื่อต่างๆ และทำให้เกล็ดเลือดจับกลุ่มกันมาก

ดังนั้น ถ้ามี TXA₂ มาก จะทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดได้ ร่างกายจำเป็นต้องมีกลไกป้องกัน การเกิด platelet plugs โดยทำให้หลอดเลือดสร้าง prostacyclin (PGI₂) ขึ้น PGI₂ มีฤทธิ์ตรงข้ามกับ TXA₂ โดยยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดและทำให้มี c-AMP มากขึ้น c-AMP จะมาช่วยต่อต้านการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดอีกทางหนึ่ง

การออกฤทธิ์ของยา antiplatelet มีดังนี้

1. ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase ได้แก่ aspirin, dipyridamole
2. ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดอันเนื่องมาจาก ADP (ADP-induced platelet aggregation) ได้แก่ ticlopidine

Acetylsalicylic Acid (Aspirin)

Aspirin นอกจากจะเป็นยาแก้ปวดลดไข้แล้ว ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด นำยามาใช้ประโยชน์ในการป้องกันและรักษา arterial thrombosis กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase ในเกล็ดเลือดอย่างถาวร โดยวิธี acetylation ทำให้ arachidonic acid ไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น thromboxane A₂ (TXA₂) ได้ ทำให้เกล็ดเลือดรวมตัวกันไม่ได้ ฤทธิ์อันนี้จะเกิดขึ้นทันทีหลังให้ยาและจะอยู่ไปตลอดอายุของเกล็ดเลือดนั้น (10 วัน)

อาการไม่พึงประสงค์

1. ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร ตั้งแต่เสบท้อง จนถึงมีเลือดออก
2. ทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายและหยุดยาก

ขนาดของยาที่ใช้

ขนาดของ Aspirin ที่ใช้เป็น antiplatelet drugs เพื่อป้องกันการเกิด arterial thrombosis คือ 160-320 มิลลิกรัม/วัน

Dipyridamole (Persantin)

เป็นยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (Vasodilator) ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากระบบทางเดินอาหาร และถูกขับออกจากกระแสเลือดอย่างรวดเร็ว มีค่าครึ่งชีวิต 2-3 ชั่วโมง

กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ phosphodiesterase ที่จะเปลี่ยน cycle AMP ไปเป็น AMP ทำให้ cAMP มากขึ้นและ PGI₂ ก็เพิ่มตามไปด้วย ซึ่งมีผลไปขัดขวางการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด

อาการไม่พึงประสงค์

เนื่องจาก Dipyridamole มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดจึงทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ เวียนศีรษะ หน้ามือได้ และบางรายอาจระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร

ของยาที่ใช้

ปกติใช้ขนาด 400 มก/วัน คั่ว Dipyridamole นั้น ไม่สามารถป้องกันหรือลดอัตราการตายที่เกิดจาก myocardial infraction จึงต้องใช้ร่วมกับ aspirin จึงจะได้ผลดี หรือใช้ dipyridamole ร่วมกับ warfarin เพื่อป้องกันการเกิด arterial emboli ในผู้ป่วยที่ใช้ลิ้นหัวใจเทียม (artificial heart valve)

Ticlopidine (Ticlid)

Ticlopidine ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดผ่านทาง ADP pathway และไม่มีผลต่อ prostaglandin metabolism กลไกที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด เข้าใจว่า ticlopidine จะมีผลรบกวนกับการที่ glycoprotein IIb/IIIa (GP IIa/IIIa) ที่ผิวเกล็ดเลือดจะตอบสนองต่อ ASP ซึ่ง GP IIa/IIIa เป็น fibrinogen receptor บนผิวเกล็ดเลือด และ fibrinogen จะจับกับเกล็ดเลือดทำให้เกิดการจับกลุ่มกัน การคูดซึ่ม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

ถูกดูดซึ่มได้ดีจากทางเดินอาหาร จับกับโปรตีนในเลือดได้น้อยและถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดจะเกิดขึ้นเต็มที่ภายใน 3-5 วัน หลังจากการรับประทานยา ภายหลังจากหยุดรับระทานยาแล้ว ฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดจะคงปรากฏอยู่อีกราว 10 วัน

อาการไม่พึงประสงค์

1. ระคายเคืองทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน พบได้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่รับประทานยา

2. agranulocytosis พบได้ร้อยละหนึ่ง ดังนั้นจึงต้องติดตามอาการไม่พึงประสงค์นี้ด้วยการตรวจนับเม็ดเลือดขาวในระยะ 3 เดือนแรกของการใช้ยา

ขนาดของยาที่ใช้

รับประทานครั้งละ 250 มก. พร้อมอาหาร วันละ 2 ครั้ง ticlopidine ได้รับการรับรองให้ใช้เพื่อป้องกันการเกิด thromboemboli stroke ในผู้ป่วยที่มีประวัติอยู่แล้ว และผู้ป่วยเหล่านั้นไม่สามารถทนต่อยา aspirin ได้หรือใช้ aspirin แล้วไม่ได้ผล

III Thrombolytic Agents

Thrombolytic Agents เป็นสารที่ช่วยละลาย thrombus ที่เกิดขึ้น โดยไปเร่งให้มีการสร้าง plasmin (fibrinolysin) เพิ่มมากขึ้น plasmin มี proteolytic activity จะ hydrolysed fibrin ที่เกิดขึ้นใน clot ได้ การนำยาในกลุ่มนี้มาใช้มีวัตถุประสงค์ที่แตกต่างจากการใช้ anticoagulants หรือ antiplatelet drugs โดยที่ยาในกลุ่ม anticoagulant และ antiplatelet drugs นั้นจะนำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิด clot หรือป้องกัน clot ที่มีอยู่แล้วไม่ให้ขยายตัวใหญ่ขึ้น ส่วนยาในกลุ่ม thrombolytic drugs จะช่วยละลาย clot ที่เกิดขึ้น เช่นในรายที่เกิด severe pulmonary embolism, deep vein thrombosis, arterial thrombolism เป็นต้น

Thrombolytic Drugs มีการใช้แพร่หลาย เนื่องจากเป็นยาอันตรายที่ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษ และมีราคาแพงมาก ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ streptokinase, urokinase, anistreplase, rt-PA

Streptokinase (Streptase)

เป็นโปรตีนที่ได้จาก Group-C beta-hemolytic streptococci ตัว streptokinase จะทำปฏิกิริยากับ proactivator ของ plasminogen ได้ complex ซึ่งมี protease activity จะเร่งการเปลี่ยนจาก plasminogen ไปเป็น plasmin และ plasmin ที่เกิดขึ้นจะ hydrolyse fibrin ใน clot อาการไม่พึงประสงค์ของ streptokinase ที่พบบ่อยคือ อาการไข้ และพบ allergic reaction, anaphylaxis ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Streptokinase อยู่ในรูปของยาผงสำหรับนำมาละลายน้ำแล้วบริหารเข้าสู่ร่างกายโดยการฉีด มีขนาด 250,000 unit ตามด้วย 600,000, 750,000, 1,500,000 IU ต่อ vial บริหารเข้าสู่หลอดเลือดดำ โดยให้ loading dose 250,000 unit ตามด้วย 1000,000 unit ต่อชั่วโมง เป็นเวลา 24-72 ชั่วโมง

Urokinase (Abbokinase)

เป็น proteolytic enzyme ที่มี plasminogen เป็น substrate และ plasminogen จะถูก activate โดย urokinase ได้ plasmin

Urokinase ถูกสร้างขึ้นที่ไต จึงพบอยู่ในปัสสาวะ ในทางการค้าปัจจุบันเตรียมได้จาก culture ของเซลล์จากไตของมนุษย์

ฤทธิ์ข้างเคียงที่พบจากการใช้ urokinase ได้แก่ อาการไข้ ส่วน serious allergic reaction พบน้อยมาก จึงแนะนำในรายที่แพ้ streptokinase ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Urokinase เป็นยาผง 250,000 IU ต่อ vial สำหรับนำมาละลายน้ำแล้วบริหารโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยให้ loading dose 300,000 unit ในเวลานานมากกว่า 10 นาที ส่วน maintenance 300,000 unit ต่อชั่วโมง เป็นเวลา 12 ชั่วโมง

Anistreplase

(Anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator Complex, APSAC)

เป็นสารประกอบซึ่งประกอบด้วย Streptokinase กับ plasminogen ในอัตราส่วน 1:1 โดย enzyme streptokinase จะถูก acylated เพื่อป้องกัน active site ของเอนไซม์ เมื่อบริหารเข้าสู่ร่างกายแล้ว acyl group จะถูกไฮโดรไลซ์ ทำให้ streptokinase-proactivator complex ทำงาน เชื่อว่าสารประกอบนี้จะมี clot selectivity โดยจะมีผลต่อ plasminogen ที่บริเวณ clot มากกว่า plasminogen อิสระในกระแสเลือด

ขนาดและวิธีใช้

เป็นยาผง 30 unit ต่อ vial ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 30 unit ในเวลา 3-5 นาที เพียงครั้งเดียว

Recombinant Human Tissue-Type Plasminogen Activator (rt-PA)

Tissue-type plasminogen activator (t-PA) เป็นโปรตีนในกระแสเลือดที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ มีหน้าที่กระตุ้นการเปลี่ยน plasminogen เป็น plasmin ทำให้เกิดการละลายของ clot (fibrinolysis) ปัจจุบันผลิตได้จาก recombinant DNA technology จึงเรียกว่า recombinant human tissue-type plasminogen activity (rt-PA) พบว่า t-PA มีคุณสมบัติที่จะจับกับ plasminogen อิสระในกระแสเลือด ได้น้อยกว่า plasminogen ที่รวมอยู่กับ fibrin (fibrin-bound plasminogen) ดังนั้นจึงละลาย clot ได้ดี และทำให้เกิดภาวะเลือดออกในร่างกายได้น้อยกว่า streptokinase และ urokinase

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Rt-PA อยู่ในรูปของยาผง 20, 50 มก. ใช้ผสมน้ำเพื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 60 มก. ในเวลา ที่มากกว่าหนึ่งชั่วโมง ตามด้วยขนาด 40 มก. ในอัตราส่วน 20 มก./ชั่วโมง

Fibrinolytic Inhibitors

ε-Aminocaproic Acid U.S.P (EACA, AMICAR)

ε-Aminocaproic Acid มีสูตรโครงสร้างคล้าย amino acid lysine (ไม่มี α-amino group) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้าง Plasmin และถ้าใช้ในขนาดสูงจะขัดขวางฤทธิ์ของ plasmin ด้วย คุณสมบัติได้ดีจากทางเดินอาหาร ให้ระดับยาสูงสุดในเลือด หลังจากรับประทานยาประมาณ 2 ชั่วโมง ขนาดยาที่ได้รับประทาน คือ 6 กรัม วันละ 4 ครั้ง ถ้าให้โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำใช้ loading dose 5 ในเวลา มากกว่า 20 นาที

อาการไม่พึงประสงค์ของ aminocaproic acid ที่พบบ่อย หัวใจเต้นช้า postural hypotension นอกจากนี้ยังทำให้เกิดท้องร่วง อาการคันที่ผิวหนัง

ยาถูกขับถ่ายออกทางไต ดังนั้นไม่ควรใช้ในรายที่ไตทำงานไม่ปกติ

ข้อบ่งชี้ของ aminocaproic acid คือ ใช้เป็นการรักษาร่วม (adjunct therapy) ในผู้ป่วย hemophilia เช่นในรายที่ต้องผ่าตัด ถอนฟัน นอกจากจะให้ factor concentrate แล้วจะให้ aminocaproic acid และให้ aminocaproic acid ในรายที่มีเลือดออก จากการให้ยาในกลุ่ม fibrinolytic agents เช่น streptokinase, urokinase

Tranexamic acid (Amstat)

Tranexamic acid เป็นอนุพันธ์ของ aminocaproic acid ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้ง (inhibitor) ของ plasminogen activation ข้อดีของ Tranexamic acid คือมีความแรงสูงกว่าและมีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า aminocaproic acid ขนาดของยาที่ใช้ คือ loading dose 15 มก./กก. โดยการรับประทาน Maintenance dose คือ 30 มก./กก. ทุก 6 ชั่วโมง

ข้อบ่งชี้ เช่นเดียวกับ aminocaproic acid

ประโยชน์ทางคลินิก (Therapeutic use of anticoagulants, anti-thrombotic and thrombolytic agent)

1. Anticoagulants และ antiplatelet drug

1.1 การป้องกันการเกิด thrombosis (prevention of thrombosis)

การป้องกันการเกิด Venous thrombosis จะช่วยลดอัตราการตายจากสาเหตุของ pulmonary emboli ซึ่งจะใช้ heparin ขนาดต่ำ ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นระยะ เพื่อป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน ไม่นิยมใช้ warfarin เนื่องจากอาจเกิดเลือดออกได้ และต้องควบคุมขนาดของยาโดยใช้ prothrombin time ปัจจุบัน low molecular weight heparin เช่น enoxaparin ได้รับการยอมรับให้นำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน ในผู้ป่วยที่จะผ่าตัดทำ hip replacement ส่วนยาในกลุ่ม antiplatelet drugs ไม่มีบทบาทสำคัญในการเกิด venous thrombosis แต่จะนำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิด arterial thrombosis

1.2 การรักษา thrombosis (treatment thrombosis)

การรักษาหลอดเลือดดำอุดตัน จะใช้ทั้ง Heparin และ warfarin โดยใช้ heparin ในระยะ 7-10 วันแรก เนื่องจาก heparin สามารถออกฤทธิ์ได้ทันที และเริ่มให้ผู้ป่วยรับประทาน warfarin หลังจากให้ heparin 2-3 วัน และให้ผู้ป่วยรับประทาน warfarin ต่อเนื่องกันอีก 6 สัปดาห์ ภายหลังจากออกจากโรงพยาบาลสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการครั้งแรก ส่วนผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำจะต้องรับประทาน warfarin ถึง 6 เดือน ซึ่งขณะที่ใช้ยา heparin และ warfarin จะต้องปรับขนาดของยาตาม activated partial thromoplastin time และ prothrombin time ตามลำดับ

2. การใช้ Fibrinolytic drugs

จะใช้เพื่อละลาย Clot เช่นในรายของ massive pulmonary emboli, acute myocardial infraction เป็นต้น หลังจากที่ใช้กลุ่มนี้แล้ว จะต้องใช้ heparin และ warfarin ตาม ยกเว้นกรณีไม่นำมาใช้กับผู้ป่วยที่เพิ่งทำการผ่าตัดหรือในผู้ป่วยมะเร็งลุกลาม (metastatic cancer) ผู้ป่วย stroke และผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด

บทที่ 9

ยาลดความดันเลือด

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว.

บทนำ

ภาวะความดันในเลือดสูงเป็นภาวะผิดปกติที่พบได้บ่อย ในผู้ใหญ่ความดันเลือดที่สูงกว่า 160/95 ในขณะที่นอนพักถือว่าเป็น “ความดันเลือดสูง” โดยเฉพาะถ้าให้นอนพักอีก 5-10 นาที แล้ววัดใหม่ ความดันเลือดยังเท่าเดิมหรือใกล้เคียงกับที่วัดครั้งก่อน และอีก 1-2 สัปดาห์ต่อมาวัดแล้วยังสูงกว่า 160/95 ส่วนความดันเลือดที่วัดได้ระหว่าง 140/90 กับ 160/95 ให้ถือว่าเป็นความดันเลือดสูง แต่ถ้าพบว่ามีหัวใจห้องล่างซ้ายโต หรือมีการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดภายในลูกตา ให้ถือว่าเป็นความดันเลือดสูง ในเด็กเล็กความดันเลือดที่สูงกว่า 130/80 อาจถือว่าเป็นความดันเลือดสูง

ภาวะความดันเลือดสูง

อาจแบ่งได้เป็น 2 ชนิด

ก. ภาวะความดันเลือดตัวล่างสูง เมื่อความดันเลือดตัวล่างสูง ความดันเลือดตัวบนมักจะสูงขึ้นด้วย เช่น 180/110, 190/120, 170/120 เป็นต้น แต่บางครั้งความดันเลือดตัวบนอาจไม่สูงมากนัก เช่น 140/110, 150/110 เป็นต้น

ภาวะความดันเลือดตัวล่างสูง เกิดจากหลอดเลือดแดงเล็กๆทั่วร่างกายแข็งและตีบแคบลง ความดันเลือดตัวล่างจึงสูงขึ้น ถ้าความดันเลือดตัวล่างสูงขึ้นมา จะส่งผลทำให้หลอดเลือดแดงเล็กๆเหล่านั้นแข็งและตีบแคบมากขึ้น เกิดเป็นวัฏจักรแห่งความเสื่อม ซึ่งผลนี้ถ้าเกิดในลูกตา อาจทำให้ตาฝ้าฟางหรือบอด ถ้าเกิดขึ้นในหัวใจจะทำให้เกิดอาการเจ็บแน่นหน้าอก ถ้าเกิดที่ไตจะทำให้ไตพิการและถ้าหลอดเลือดในสมองตีบและแตกจะทำให้เป็นอัมพาตได้

ภาวะความดันเลือดสูงมักเป็นภาวะที่มีความดันเลือดตัวล่างสูง หรือเรียกว่า **ภาวะความดันเลือดตัวสูงชนิดปฐมภูมิ (Essential หรือ Primary hypertension)** ซึ่งส่วนใหญ่ (ร้อยละ 85-90) จะไม่ทราบสาเหตุของการเกิดมีเพียงส่วนน้อย (ร้อยละ 10-15) เท่านั้นที่ทราบสาเหตุหรือเรียกว่าหรือเรียกว่า **ภาวะความดันเลือดตัวสูงชนิดทุติยภูมิ (Secondary hypertension)** ซึ่งในกรณีนี้การรักษาสาเหตุจะทำให้ภาวะความดันเลือดสูงหายไป เช่น

1. โรคครรภ์เป็นพิษ เป็นภาวะความดันเลือดสูงที่เกิดร่วมกับการตั้งครรภ์ เมื่อคลอดหรือเอาเด็กออกแล้วความดันเลือดจะลดลง

2. โรคไต เช่นโรคไตอักเสบเฉียบพลัน จะทำให้ความดันเลือดสูง เมื่ออาการหายแล้วความดันเลือดจะกลับสู่สภาวะปกติ โรคไตเรื้อรังบางชนิดและโรคหลอดเลือดไตตีบอาจทำให้ความดันเลือดสูงได้

3. โรคเนื้องอกของต่อมหมวกไตบางชนิด อาจทำให้ความดันเลือดสูงได้ เมื่อผ่าตัดเนื้องอกออกแล้ว ความดันเลือดมักกลับเป็นปกติ

4. โรคหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องอกหรือช่องท้องตีบ ซึ่งอาจเป็นมาแต่กำเนิดหรือเกิดขึ้นภายหลัง บางครั้งการผ่าตัดหลอดเลือดส่วนที่ตีบและต่อกับหลอดเลือดเทียมอาจช่วยให้ความดันเลือดลดลงได้

5. การใช้ยาคูมก่าเนด ในสตรีบางคนจะทำให้ความดันเลือดสูง เมื่อกินยาคูมก่าเนดแล้วความดันเลือดจะกลับเป็นปกติ

ในกรณีที่พบภาวะความดันเลือดสูงในคนที่มีอายุต่ำกว่า 30 ปี มีอาการหัวใจเต้นเร็วร่วมด้วย มีการมองเห็นอย่างรวดเร็ว อาการทรุดลงเร็วหรือรักษาแล้วควบคุมความดันเลือดไม่ได้ดี ต้องหาว่ามีสาเหตุอะไรที่ทำให้ผู้ป่วยมีความดันเลือดสูงและรีบแก้สาเหตุด้วย มิฉะนั้นจะคุมความดันเลือดไม่ได้ผล

ข. ภาวะความดันเลือดตัวบนสูง คือ ความดันเลือดสูงเฉพาะตัวบน ส่วนตัวล่างจะปกติ หรือสูงเพียงเล็กน้อย เช่น 240/100, 190/90, 200/80, 180/90 เป็นต้น

ภาวะความดันเลือดตัวบนสูง เกิดจากหลอดเลือดแดงใหญ่ในช่องอกและช่องท้องมีผนังหนาแข็งยืดหยุ่นได้น้อย เมื่อหัวใจหดตัวผลักดันเลือดออกมาสู่หลอดเลือดแดงใหญ่ หลอดเลือดแดงใหญ่จะขยายตัวออกรับเลือดไม่ได้ดี ความดันเลือดตัวบนจึงสูงขึ้น แต่เนื่องจากหลอดเลือดแดงเล็กๆ ยังไม่ตีบแข็ง ความดันเลือดตัวล่างจึงยังปกติ หรือถ้าสูงขึ้นก็เพียงเล็กน้อย เพราะหลอดเลือดแดงเล็กๆบางส่วนอาจตีบแข็งด้วย

ภาวะความดันเลือดตัวบนสูง ส่วนใหญ่เกิดในผู้ที่มีอายุมากกว่า 50-60 ปี จนอาจถือว่าเป็น ภาวะปกติสำหรับผู้สูงอายุ ซึ่งความดันเลือดตัวบนอาจคิดจาก 100+อายุ เช่น ถ้าอายุ 50 ปี ให้เอา 100+50 = 150 ถ้าอายุ 70 ปี เอา 100+70 = 170 ในคนที่อายุ 40 ปี ความดันเลือดตัวบนอาจต่ำกว่า 100 โดยเฉพาะหญิงไทย หรืออาจสูงถึง 160 ก็ยังจัดว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติได้

ภาวะความดันเลือดตัวบนสูง อาจเกิดขึ้นจากสาเหตุอื่น เช่น โรคคอกพอกเป็นพิษ โรคเส้นหัวใจเอออร์ติครัว โรคกล้ามเนื้อหัวใจบางชนิด หรือแม้แต่ในภาวะปกติ เช่น ในขณะที่ออกกำลังกาย หรือหลังออกกำลังกายใหม่ๆ ในขณะที่โกรธหรือตื่นเต้น เป็นต้น

ภาวะความดันเลือดตัวบนสูง ที่ทราบสาเหตุจะรักษาได้ผลดีโดยการแก้สาเหตุ ส่วนภาวะความดันเลือดตัวบนสูงที่เกิดจากหลอดเลือดแดงใหญ่แข็งตัวในผู้สูงอายุ ยังไม่มีวิธีรักษาหรือมียาใดที่ให้ผลดีและแน่นอน การพยายามรักษาด้วยยาลดความดันเลือดโดยตรง มักทำให้เกิดผลร้ายมากกว่าผลดี จึงไม่

ควรใช้ยาลดความดันเลือดในกรณีนี้ แต่อาจใช้ยากล่อมประสาทและยาขับปัสสาวะประมาณ 2-4 สัปดาห์ ถ้าไม่ได้ผลหรือมีผลแทรกซ้อนควรหยุดยาหรือมีจะนั้นอาจเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยได้

ประเภทของความดันเลือดสูง

ความดันเลือดสูงอาจแบ่งตามความรุนแรงของอาการได้ดังนี้ คือ

1. ชนิดที่ไม่รุนแรง (Mild hypertension) ได้แก่ พวกที่มีความดันเลือดตัวล่างอยู่ระหว่าง 90-105 มิลลิเมตรปรอท
2. ชนิดรุนแรงปานกลาง (Moderate hypertension) ได้แก่ พวกที่มีความดันเลือดตัวล่างอยู่ระหว่าง 105-120 มิลลิเมตรปรอท
3. ชนิดรุนแรงมาก (Server hypertension) ได้แก่ พวกที่มีความดันเลือดตัวล่างอยู่สูงกว่า 120 มิลลิเมตรปรอทขึ้นไป หรือมีอาการแทรกซ้อนทางไต หัวใจ หรือ สมอง

เหตุที่ต้องลดความดันเลือด

ถึงแม้ยาลดความดันเลือดจะไม่ได้ทำให้อาการหายขาด แต่พบว่าผู้ป่วยที่มีความดันเลือดตัวล่างสูงกว่า 105 มม.ปรอท จะมีโอกาสตายเร็วกว่าคนปกติ และมีอาการแทรกซ้อนทางหัวใจ สมองและไตได้มากกว่า การควบคุมความดันเลือดให้อยู่ในเกณฑ์ปกติ มีผลทำให้โอกาสที่จะเกิดอาการแทรกซ้อนดังกล่าวลดน้อยลง อายุของผู้ป่วยยืนขึ้น และป้องกันไม่ให้เกิดภาวะความดันเลือดสูงชนิดอันตรายมาก (Malignant hypertension)

การมีภาวะความดันเลือดสูงติดต่อกันเป็นเวลานาน จะทำให้เกิดผลต่อระบบต่างๆที่สำคัญดังนี้ คือ

1. ผลต่อหัวใจ

ในภาวะที่มีความดันเลือดสูง หัวใจต้องทำงานมากขึ้น อาการเปลี่ยนแปลงเริ่มแรกที่เห็น คือ หัวใจห้องล่างซ้ายโตขึ้น อาจเกิดภาวะหัวใจล้ม เนื่องจากมีความต้องการออกซิเจนมากเกินกว่าที่จะมีเลือดไปเลี้ยงเพียงพอ ทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือด สาเหตุการตายของผู้ป่วยด้วยโรคความดันเลือดสูง ได้แก่ ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย และภาวะหัวใจล้มเหลวเป็นส่วนใหญ่

2. ผลต่อระบบประสาท

อาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ ลักษณะที่เกิดจะเป็นอาการปวดหนักบริเวณท้ายทอย และมักเกิดในตอนเช้า นอกจากนี้อาจมีอาการเวียนศีรษะ คลื่นไส้ มึนงง ถ้าความดันเลือดสูงมากผู้ป่วยอาจเป็นอัมพาตจากหลอดเลือดในสมองอุดตันหรือหลอดเลือดแตกได้

เนื่องจากเส้นเลือดภายในสมองที่มัลติเยอร์กระจกตา (Retina) หรือ Optic fundi สามารถมองเห็นได้ และเป็นสิ่งที่ช่วยบอกได้เป็นอย่างดีว่ามีความผิดปกติเกิดขึ้นที่หลอดเลือดในสมองมากน้อยเพียงใด จึง

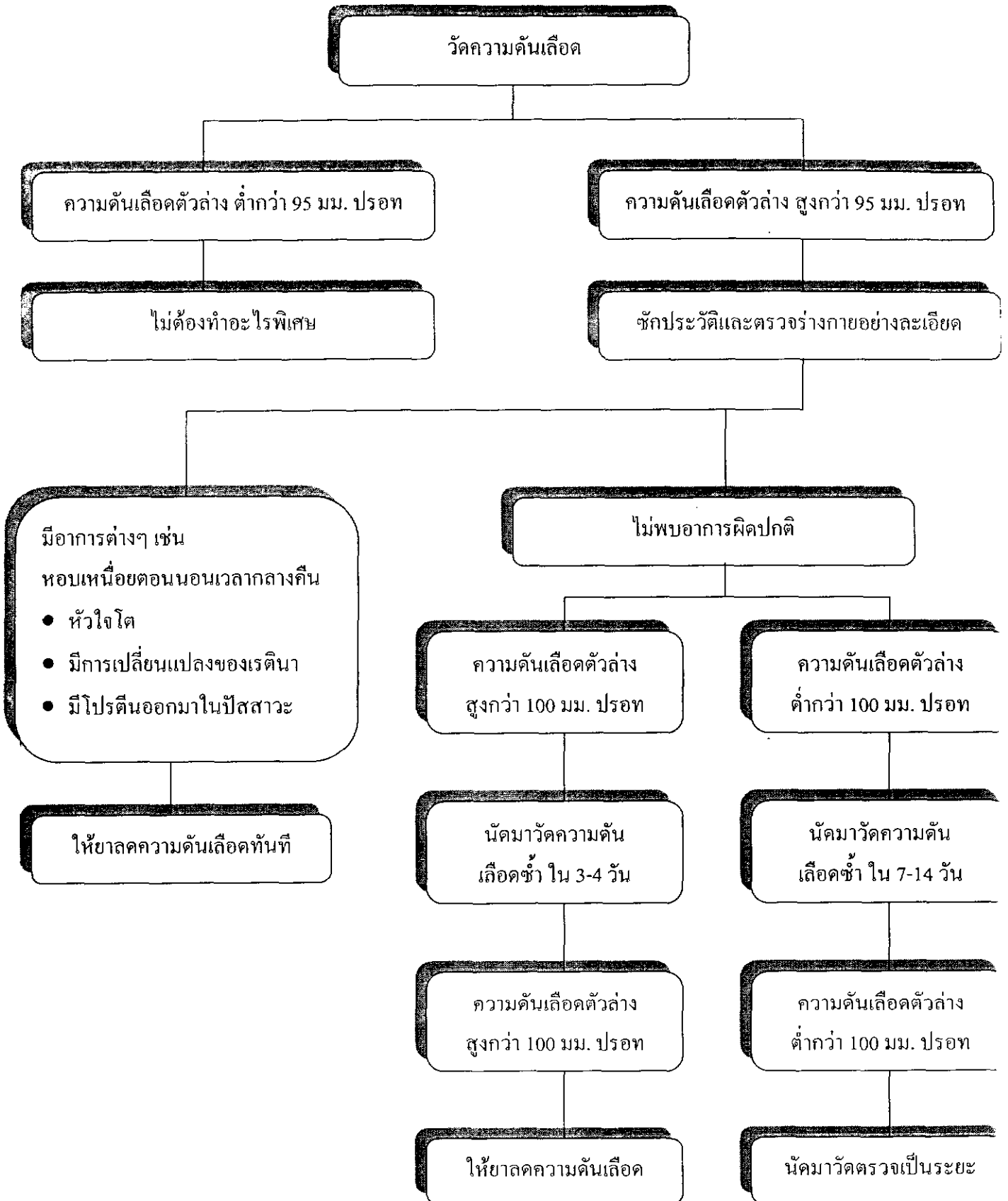
ควรมีการตรวจสอบเส้นเลือดดังกล่าวทุกครั้งที่พบว่า ผู้ป่วยมีภาวะความดันเลือดสูงและควรตรวจซ้ำเป็นระยะๆ หลังได้รับการรักษา

3. ผลต่อไต

การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในไต จะมีผลให้การทำงานของไตลดน้อยลง กล่าวคือ ปริมาณเลือดที่กรองผ่านไตจะลดน้อยลง และไตทำงานไม่ปกติ ซึ่งอาจตรวจพบว่า มีโปรตีนและเม็ดเลือดแดงออกมาในปัสสาวะ

เมื่อไรควรเริ่มให้ยาลดความดันเลือด

กรณีที่วัดความดันเลือดของผู้ป่วยและพบว่ามีความดันเลือดสูง ไม่จำเป็นต้องให้การรักษาทุกรายไป เพราะตามปกติความดันเลือดจะเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา เวลานอนหลับสบาย ความดันเลือดจะลดต่ำสุด เช่น 70/50, 80/50 เป็นต้น แต่ขณะทำงาน ออกกำลังกาย ตื่นเต้น โกรธ กลัว และอื่นๆ ความดันเลือดอาจสูงขึ้นไปได้มาก เช่น 180/90, 190/100 เป็นต้น ดังนั้นการจะลดความดันเลือดของผู้ใดต้องแน่ใจเสียก่อนว่า ความดันเลือดของผู้นั้นสูงจริงๆ นั่นคือให้นอนพักแล้วยังสูง ขณะเดียวกันควรมีการตรวจร่างกายและซักประวัติให้ละเอียด ถ้าพบว่ามีอาการแทรกซ้อน เช่น ตรวจพบหัวใจโต มีการเปลี่ยนแปลงของเรตินา (Hypertensive retinopathy) มีโปรตีนปนอยู่ในปัสสาวะหรือมีประวัติหอบแน่นเป็นพักๆ ติดต่อกันเป็นเวลานาน จำเป็นต้องให้การรักษาโดยทันที แต่โดยทั่วไป มักตรวจพบว่ามีความดันเลือดสูงโดยไม่มีอาการแทรกซ้อนเกิดขึ้น ซึ่งกรณีเหล่านี้ควรนัดผู้ป่วยมาตรวจใหม่หลังจากนั้นอีก 3-4 ถ้าพบว่าความดันเลือดยังสูงอยู่ จึงเริ่มให้ยาลดความดันเลือด ในบทนี้ได้สรุปหลักการที่อาจยึดเป็นแนวปฏิบัติสำหรับการตัดสินใจลดความดันเลือดไว้ในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แนวทางการพิจารณาให้ยาลดความดันเลือด

ยาลดความดันเลือด

ยาลดความดันเลือด อาจเป็นออกเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ

ก. ประเภทที่ถือว่าเป็นยาลดความดันเลือดโดยตรง คือเป็นยาที่ใช้สำหรับลดความดันเลือดเป็นสำคัญ ไม่ค่อยได้ใช้สำหรับกรณีอื่นๆ เช่น รีเซอรัปิน (Reserpine) และ เมธิลโดปา (Methyldoppa) เป็นต้น

ข. ประเภทที่ไม่ได้ถือว่าเป็นยาลดความดันเลือด แต่อาจใช้ลดความดันเลือดได้ เช่น ยากล่อมประสาท ยาขับปัสสาวะ ยานอนหลับ ยาสลบ เป็นต้น

การแบ่งยาที่ใช้สำหรับลดความดันเลือดตามกลไกการออกฤทธิ์ สามารถแบ่งได้เป็น 5 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. ยาขับปัสสาวะ
2. ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยตรง
3. ยาที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทซิมพาเทติก
4. ยาที่มีฤทธิ์ต่อระบบเรนิน – แองจิโอเทนซิน
5. ยาในกลุ่มอื่นๆ

1. ยาขับปัสสาวะ

รายละเอียดของยาในกลุ่มนี้ทั้งหมดได้กล่าวถึงในบทยาขับปัสสาวะ ยากลุ่มไธอะไซด์ (Thiazides) เป็นยาซึ่งใช้เป็นหลักในการรักษาความดันเลือดสูง ผลจากการใช้ยานี้สามารถลดระดับความดันเลือดตัวล่างได้ประมาณ 10 มม.ปรอท จึงอาจใช้เพียงตัวเดียวสำหรับลดความดันเลือดสูงชนิดไม่รุนแรง ยายังมีผลเสริมฤทธิ์กับยาลดความดันตัวอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาซึ่งมีผลทำให้ปริมาณน้ำและเกลือแร่ในร่างกายสูงขึ้น เช่น ยาปิดกั้นเบต้า และยาขยายหลอดเลือดโดยตรง

2. ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยตรง

ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยตรงจะมีผลทำให้แรงต้านทานในหลอดเลือดทั่วร่างกายลดลง เป็นผลให้ความดันเลือดลดต่ำลง และผลจากการลดความดันเลือดนี้ ทำให้การทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และให้ผลในการลดความดันเลือดไม่ดีเท่าที่ควร ซึ่งการใช้ยาปิดกั้นบีตา ร่วมกับยาขยายหลอดเลือดจะสามารถป้องกันการกระตุ้นหัวใจ และการใช้ยาขับปัสสาวะจะช่วยลดการคั่งน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย ซึ่งเป็นผลจากการทำงานของระบบเรนิน – แองจิโอเทนซินที่สูงขึ้น

ยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยตรงที่สำคัญมีอยู่ 5 ชนิด คือ

1. ฮัยดราลาซีน (Hydralazine)
2. ไดอะซอกไซด์ (Diazoxide)
3. ไนโตรพรัสไซด์ (Nitroprusside)
4. มินอกไซด์ิล (Minoxidil)
5. ยาปิดกั้นทางเดินเกลือแคลเซียม (Calcium channel blocker)

2.1 ฮัยดราลาซีน (Hydralazine)

มีผลลดความดันเลือดโดยขยายหลอดเลือดแดง แต่ไม่มีผลต่อหลอดเลือดดำ ยาี้ผลทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นเหมือนกับยาอื่นๆ ในกลุ่มที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยตรง ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้น และถูกกำจัดออกจากร่างกายทางปัสสาวะ

ฮัยดราลาซีน ชนิดกิน นิยมใช้เป็นยาลดความดันเลือดตัวที่สาม ในกรณีที่ใช้ยาขับปัสสาวะและยาปิดกั้นบีต้า แล้วยังคงควบคุมความดันเลือดไม่ได้ดี เนื่องจากยานี้ไม่มีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลาง จึงไม่ทำให้เกิดอาการง่วงซึม

ฮัยดราลาซีน ชนิดฉีด สามารถใช้ลดภาวะความดันเลือดสูงชนิดรุนแรง ซึ่งต้องการลดความดันเลือดอย่างรวดเร็ว ยาออกฤทธิ์ภายในเวลา 15 นาทีหลังฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ประมาณ 3-4 ชั่วโมง แต่ในกรณีดังกล่าว โซเดียมไนโตรพรัสไซด์ (Sodium nitroprusside) และ ไดอะซอกไซด์ (Diazoxide) จะให้ผลดีและแน่นนอนกว่า นอกจากนี้ยังออกฤทธิ์เร็วกว่าด้วย

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ทำให้ปวดศีรษะ หัวใจเต้นเร็ว อาจมีผลระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร หน้าแดงมีผื่นขึ้น และถ้าได้ยาในขนาดที่สูงกว่าวันละ 200 มก. ติดต่อกันเป็นเวลานาน อาจทำให้เกิดอาการเหมือนโรคเอส.แอล.อี. (S.L.E.)

ข้อควรระวัง

ไม่ควรใช้ยานี้โดยลำพังในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดและโรคหัวใจล้ม เพราะยาี้ผลให้หัวใจทำงานมากขึ้น

รูปของยา

ฮัยดราลาซีน (Hydralazine) มีชื่อทางการค้า อะเพรสโซลีน (Apressoline) ชนิดเม็ด ขนาด 10, 25, 50 และ 100 มก. ชนิดฉีด 20 มก./มล.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้กินขนาด 10-25 มก. วันละ 2-3 ครั้ง และค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นครั้งละ 10-25 มก. จนกว่าจะควบคุมความดันเลือดได้ในระดับที่ต้องการ ไม่ควรใช้ยานี้ในขนาดเกินกว่า 300 มก. ต่อวัน

เด็ก ให้กินขนาด 0.75 มก./กก.ต่อวัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง ค่อยๆ เพิ่มขนาดทีละน้อยจนกว่าจะควบคุมความดันเลือดได้ ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 7.5 มก./กก. ต่อวัน

วิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำในผู้ใหญ่ให้ขนาด 10-20 มก. เด็กให้ 1.7 – 3.5 มก./กก. แบ่งให้วันละ 4-6 ครั้ง

2.2 ไดอะซอกไซด์ (Diazoxide)

มีสูตรโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของโรอะไซด์ แต่มีฤทธิ์เป็นยาขับปัสสาวะ สามารถใช้ลดความดันเลือดได้ภายใน 1-5 นาที หลังจากฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ฤทธิ์ในการลดความดันเลือดเหมือนกับฮัยดราลาซีน เนื่องจากไดอะซอกไซด์สามารถจับกับโปรตีนในเลือดได้สูงมาก จึงจำเป็นต้องฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว เพื่อให้มีระดับยาในรูปอิสระเป็นจำนวนมากพอที่จะออกฤทธิ์ ยาถูกขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่

ไดอะซอกไซด์ ที่ใช้สำหรับลดความดันเลือด มีเฉพาะชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยานี้ใช้ได้ผลในกรณีที่ต้องลดความดันเลือดอย่างรวดเร็ว เนื่องจากยาออกฤทธิ์เร็วและลดความดันเลือดได้ผลแน่นอนหลังจากฉีดเพียงครั้งเดียว ยาไม่ค่อยมีผลทำให้เกิดความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ แต่ผลจากที่ความดันเลือดลดลงอย่างรวดเร็ว อาจทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองและหัวใจไม่พอเพียงกับความต้องการ จึงควรดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดภายในระยะเวลา 10-15 นาทีหลังใช้ยา

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ทำให้ปวดศีรษะ ใจเต้น คลื่นไส้และอาจเกิดอาการแพ้ยาได้ นอกจากนี้ยายังมีผลทำให้น้ำตาลและกรดยูริกในเลือดสูงขึ้นเช่นเดียวกับยากุ่มโรอะไซด์อื่นๆ

ข้อควรระวัง

เมื่อใช้ยานี้ควรดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด และต้องเปลี่ยนมาใช้ยาสดความดันเลือดชนิดกินทันทีที่ควบคุมความดันเลือดได้คงที่แล้ว ข้อควรระวังอื่นๆเหมือน ฮัยเปอรัสต์แตท

รูปของยา

ไดอะซอกไซด์ (Diazoxide) มีชื่อการค้าคือ ฮัยเปอรัสต์แตท (Hyperstat) ชนิดฉีดขนาด 15 มก./มล. ในหลอดบรรจุ 20 มล.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้ขนาด 300 มก. หรือ 5 มก./กก ฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็วให้หมดภายในเวลา 30 วินาที และอาจฉีดซ้ำได้ถ้าจำเป็น ในระยะเวลาห่างกันไม่น้อยกว่า 30 นาที วิธีการให้ยาซึ่งจะช่วยให้ความดันเลือดไม่ลดต่ำลงอย่างรวดเร็วเกินไป อาจทำได้โดยแบ่งฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 50 – 150 มก. ในช่วงเวลา 5-15 นาที จนกว่าจะควบคุมความดันเลือดได้

เนื่องจากไดอะซอกไซด์มีผลทำให้หัวใจเต้นแรงและเร็วขึ้น รวมทั้งมีการเพิ่มปริมาณเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจ การให้ยาปิดกั้นบีต้าก่อนหน้าไดอะซอกไซด์ จะป้องกันภาวะนี้และทำให้ผลการลดความดันเลือดดีขึ้นด้วย นอกจากนี้ควรฉีดฟูโรซีไมด์ (Furosemide) 30-60 นาทีก่อนหน้า ไดอะซอกไซด์ เพื่อป้องกันการคั่งของน้ำและเกลือแร่

2.3 ไนโตรพรัสไซด์ (Nitroprusside)

เป็นยาขยายหลอดเลือดที่มีประสิทธิภาพสูงและมีผลต่อทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ จึงมีผลในการออกฤทธิ์ต่างกับไฮดรอลาซีน กล่าวคือมีผลทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น แต่ปริมาณของเลือดที่ถูกบีบตัวออกจากหัวใจใน 1 นาทีไม่เพิ่มขึ้น เพราะผลในการขยายหลอดเลือดดำ ทำให้เลือดหมุนเวียนกลับสู่หัวใจน้อยลง

ไนโตรพรัสไซด์สามารถใช้ได้ผลในกรณีที่จำเป็นต้องลดความดันเลือดสูงอย่างรวดเร็วไม่ว่าจากสาเหตุใด เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นมาก จึงจำเป็นต้องให้ยาโดยละลายในน้ำเกลือและให้โดยวิธีหยดยานี้เป็นยาที่ควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย และมีภาวะหัวใจล้มร่วมด้วย

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ ใจสั่น คลื่นไส้ อาเจียน กระสับกระส่าย และเหงื่อออกมาก อาการเหล่านี้เป็นผลจากความดันเลือดต่ำลงเร็วเกินไป ซึ่งต้องหยุดให้ยาชั่วคราวหรือลดอัตราการให้ยาลง อาการพิษที่เกิดขึ้นได้แก่ กล้ามเนื้อกระตุก บุคลิกเปลี่ยนแปลง และไม่ค่อยรู้สึกตัว อาการพิษนี้

เป็นผลจากการที่ยาถูกเปลี่ยนเป็นไทโอไซยาเนต (Thiocyanate) คงอยู่ในร่างกายหลังจากได้รับยาติดต่อกันเป็นเวลานาน

ข้อควรระวัง

เนื่องจากยามีผลลดความดันเลือดลงได้มากจนอาจเกิดภาวะความดันเลือดต่ำ จึงต้องคอยวัดความดันเลือดอยู่ตลอดเวลาในระหว่างที่ใช้ยานี้ ยาถูกเปลี่ยนสภาพได้ถ้าโดนแสง จึงควรหุ้มขวดและสายน้ำเกลือไว้ไม่ให้ถูกแสง และต้องเตรียมยาใหม่ทุกครั้งที่จะให้ยา เพราะยาที่อยู่ในรูปสารละลายจะมีอายุอยู่ได้นานประมาณ 8 ชั่วโมง

รูปของยา ขนาดและวิธีใช้

โซเดียมไนโตรพรัสไซด์ (Sodium nitroprusside) มีชื่อทางการค้า คือ ไนไพรด์ (Nipride) ชนิดผงสำหรับละลายน้ำขนาด 50 มก. ขนาดที่ใช้ในผู้ใหญ่ให้ละลาย 5 มก. ใน 5% Dextrose-water 250 – 1000 มล. และหยดในอัตรา 0.5-10 ไมโครกรัม/กก ต่อนาที

2.4 มिनอกไซด์ (Minoxidil)

เป็นยาที่มีผลในการออกฤทธิ์เหมือนฮัยดรอลาซิน แต่มีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์สูงกว่า ควรใช้ยานี้ร่วมกับยาขับปัสสาวะและยาปิดกั้นบีต้า ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ระดับยาในเลือดจะสูงสุดภายในเวลา 1 ชั่วโมง และค่อยๆ ลดต่ำลงอย่างรวดเร็ว ระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานกว่า 12 ชั่วโมง จึงไม่จำเป็นต้องให้ยาบ่อยกว่าวันละ 2 ครั้ง ยาถูกทำลายให้หมดฤทธิ์ที่ตับเป็นส่วนใหญ่ ถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ

มินอกไซด์ เป็นยาที่ควรเลือกใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการแทรกซ้อนหลังจากใช้ยาลดความดันเลือดตัวอื่นแล้วไม่ได้ผล ยานี้ให้ผลดีเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเสื่อมระยะสุดท้ายและควบคุมความดันเลือดสูงไม่ได้

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ทำให้หัวใจเต้นเร็ว ปวดศีรษะ คลื่นไส้และมีอาการแพ้บริเวณผิวหนัง ยาทำให้เกิดอาการตั่งน้ำและเกลือแร่รุนแรงกว่ายาอื่นในประเภทเดียวกัน ผู้ป่วยอาจมีอาการบวมทั้งตัว บางรายอาจมีอาการสมองบวม ซึ่งจะใช้ยาขับปัสสาวะลดอาการบวมไม่ค่อยได้ผล ถ้าอาการรุนแรงจำเป็นต้องหยุดใช้ยานี้ อาการพิษที่ยังไม่มีรายงานในคน แต่พบในสุนัข คือทำให้เกิดรอยแผลเลือดออกในบริเวณหัวใจ

รูปของยา

มินอกไซด์ (Minoxidil) มีชื่อการค้าคือ โลนิเตน (Loniten) ชนิดเม็ดขนาด 2.5 และ 10 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้กินครั้งละ 2.5 มก. วันละ 2 ครั้ง ถ้ายังไม่ได้ผลภายในเวลา 1 สัปดาห์ ให้เพิ่มขนาดยาเป็น 5 มก. วันละ 2 ครั้ง ถ้าจำเป็นอาจเพิ่มขนาดยาได้ถึงวันละ 40 มก.

เด็ก ให้ขนาด 0.1-0.2 มก./กก. ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง และอาจเพิ่มขนาดยาได้ถึง 1.4 มก./กก. ต่อวัน

2.5 ยารีดกันทางเดินเกลือแคลเซียม (Calcium Channel Blockers)

เป็นยาที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยเริ่มจากการรักษาโรคหัวใจเต้นผิดปกติ ต่อมาพบว่ายาให้ผลดีในการลดความดันเลือดสูง

เนื่องจากยาในกลุ่มนี้สามารถยับยั้งการซึมผ่านเข้าผนังเซลล์ของเกลือแคลเซียม จึงมีผลทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด นอกจากนี้ยังมีผลทำให้หัวใจบีบตัวได้น้อยลง อัตราการเต้นของ SA node ลดลง และการส่งกระแสไฟผ่าน AV node ลดลง เป็นผลให้หัวใจเต้นช้าลง ผลที่ตามมาคือความดันเลือดลดลง

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ได้แก่ ปวดศีรษะ ภูมิแพ้ รุนแรง หน้าแดง มึนงง นอกจากนี้ยังมีรายงานเฉพาะตัว เช่น Verapamil ทำให้มีอาการท้องผูก อ่อนเพลีย ปวดแสบปวดร้อนที่เหงือก ส่วนอาการที่พบบ่อยของ Nifedipine คือ ใจสั่น ชาที่หน้า บวมที่ขา

รูปของยา ขนาดและวิธีใช้

Verapamil ใช้ชื่อทางการค้า คือ Ispodin ชนิดเม็ดขนาด 40 และ 80 มก. และชนิด Sustained release tablet เม็ดละ 240 มก. โดยทั่วไปให้รับประทานครั้งละ 80 มก. วันละ 3 ครั้ง ถ้าเป็น Sustained release ให้ในขนาด 240 มก. วันละครั้ง ถ้าเป็นผู้สูงอายุให้ลดขนาดยาครั้งหนึ่ง

Nifedipine ใช้ชื่อทางการค้า คือ Adalar ชนิดแคปซูล 5 และ 10 มก. ชนิด Sustained release tablet เม็ดละ 20 มก. ให้รับประทานในขนาด 30-60 มก. หรือ 10-20 มก. วันละ 3 ครั้ง

Diltiazem ใช้ชื่อทางการค้า คือ Herbesser ชนิดเม็ดขนาด 30 มก. โดยทั่วไปขนาด 180-360 มก.ต่อวัน หรือ 30-60 มก. วันละ 3 ครั้ง

Felodipine ใช้ชื่อทางการค้า คือ Munobal ชนิดเม็ดขนาด 5 มก. ให้รับประทานวันละครั้งๆ ละ 1-2 เม็ด

3. ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทซิมพาเทติก

เนื่องจากระบบประสาทซิมพาเทติกมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดความดันเลือดสูง ดังนั้นยาที่ใช้ลดความดันเลือดส่วนใหญ่จึงมีผลยับยั้งการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัตินี้ กลไกการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกมีทั้งส่วนที่อยู่ในสมองส่วนกลางและที่ระบบประสาทส่วนปลาย ยาจึงออกฤทธิ์ยับยั้งกลไกนี้ได้หลายขั้นตอน ยาที่จะกล่าวถึงต่อไปนี้เป็นยาที่สำคัญบางตัว โดยจะแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยตามกลไกการออกฤทธิ์ของยา

3.1 ยาที่ยับยั้งการทำงานของระบบซิมพาเทติกในสมองส่วนกลาง

โคลนิดีน (Clonidine)

เป็นยาซึ่งมีผลกระตุ้นตัวรับยาอัลฟาในศูนย์ควบคุมความดันเลือด (Vasomotor center) ในเมดูลลา ทำให้ความดันเลือดลดลง ซึ่งผลกระตุ้นตัวรับยาอัลฟาในก้านสมองจะให้ผลตรงกันข้ามกับในระบบประสาทส่วนปลาย กล่าวคือ ผลกระตุ้นประสาทส่วนปลายจะทำให้หลอดเลือดหดตัวและความดันเลือดสูงขึ้น เนื่องจากโคลนิดีนสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ Baroreceptor reflex ดังนั้นนอกจากความดันเลือดจะลดลงแล้ว ยังมีผลทำให้หัวใจเต้นช้าลง และปริมาณเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจ 1 นาที ลดน้อยลงด้วย

โคลนิดีนถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วจากทางเดินอาหาร ระดับยาในเลือดสูงสุดภายในเวลา 3-5 ชั่วโมง ประมาณ 60% ของยาขับออกทางปัสสาวะในสภาพที่ถูกเปลี่ยนแปลงแล้ว โคลนิดีนอาจเป็นยาที่เลือกใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะในกรณีที่มีผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทซิมพาเทติกตัวอื่นๆไม่ได้

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ที่พบได้บ่อยคือ ง่วงซึม และปากแห้ง ซึ่งเป็นผลจากการที่ยาออกฤทธิ์ที่สมองส่วนกลางโดยตรง นอกจากนี้ยังอาจพบอาการความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ ซึมเศร้า และเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ในขนาดยาที่สูงมากอาจทำให้เกิดความดันเลือดสูงขึ้นเนื่องจากผลของยาต่อระบบประสาทส่วนปลาย

ข้อควรระวัง

ถ้าหยุดให้ยานี้อย่างกะทันหันอาจทำให้เกิดความดันเลือดสูงขึ้นอย่างมากภายในเวลา 12-48 ชั่วโมง (Withdrawal syndrome) ในระยะแรกผู้ป่วยจะมีอาการกระสับกระส่าย นอนไม่หลับ หงุดหงิด ใจสั่นและหัวใจเต้นเร็ว ต่อจากนั้นจะมีอาการปวดศีรษะ ปวดท้อง คลื่นไส้และมีความดันเลือดสูงกว่าระดับก่อนเริ่ม

ได้รับยา อาการที่เกิดขึ้นจากการขาดยานี้จะพบได้บ่อยขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ยาเกินกว่าวันละ 1.2 มก. เนื่องจากการหยุดยาอย่างรวดเร็วจะทำให้เกิดอันตรายมาก จึงไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยซึ่งอาจไม่ยอมกินยาตามแพทย์สั่งอย่างสม่ำเสมอ ถ้าจะเลิกใช้ยาต้องค่อยๆ ลดขนาดยาลงทีละน้อย โดยควรใช้เวลาไม่น้อยกว่า 1 สัปดาห์ ในกรณีที่เกิดภาวะความดันเลือดสูงมากจากการหยุดใช้ยานี้ อาจให้การรักษาโดยฉีดเฟนโทลามีน (Phentolamine) ขนาด 5-10 มก. เข้าหลอดเลือดดำทุก 5 นาที จนกว่าจะควบคุมความดันเลือดได้ หรือให้ขนาดยาประมาณ 20 -30 มก. อาการหัวใจเต้นเร็วอาจลดลงได้โดยโพรปราโนลอล (Propranolol) ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 1-3 มก. อย่างช้าๆ ให้หมดภายในระยะเวลามากกว่า 5 นาที

รูปของยา

โคลนิดีน (Clonidine) มีชื่อทางการค้าคือ คาตาเพรส (Catapres) ชนิดเม็ดขนาด 0.1 และ 0.2 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้กินครั้งละ 0.1 มก. วันละ 2-3 ครั้ง และเพิ่มขนาดทีละน้อยประมาณครั้งละ 0.1 หรือ 0.2 มก. ไม่ควรใช้ยานี้เกิน 2.4 มก. ต่อวัน

3.2 ยาที่ยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกทั้งในสมองส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย

ยาในกลุ่มนี้ที่สำคัญมีอยู่ 2 ชนิด คือ รีเซอรัปีน (Reserpine) และเมทิลโดปา (Methyldopa)

รีเซอรัปีน (Reserpine)

เป็นยาลดความดันเลือดที่มีประสิทธิภาพสูง โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ จากการศึกษพบว่า การใช้รีเซอรัปีนร่วมกับไธอะไซด์ (Thiazide) จะมีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือดดีกว่า การใช้ไธอะไซด์ร่วมกับโพรปราโนลอล หรือ เมทิลโดปา รีเซอรัปีนมีผลลดความดันเลือดโดยทำให้ปริมาณของสารประเภทแคทีโคลามีน (Catecholamines) ที่เก็บสะสมอยู่ในปลายเซลล์ประสาทของระบบประสาทซิมพาเทติกทั้งในสมองส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลายน้อยลง เป็นผลให้แรงต้านทานของหลอดเลือดแดงลดต่ำลง หัวใจเต้นช้าลง และปริมาณเลือดที่ถูกบีบตัวออกจากหัวใจลดน้อยลง

รีเซอรัปีนเป็นยาที่ใช้กินเพื่อลดความดันเลือดชนิดไม่รุนแรงและรุนแรงปานกลาง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะหรือยาปิดกั้นบีต้า ไม่เหมาะที่จะใช้ในรูปแบบของการฉีดเข้ากล้ามเนื้อเพื่อลดความดันเลือดในภาวะรีบด่วน เพราะยาออกฤทธิ์ ช้า ประมาณ 2-3 ชม. หลังฉีด ถ้าให้ในขนาดซ้ำๆ

กัน อาจทำให้ความดันเลือดต่ำลงมากได้ ยายังมีผลกดประสาทค่อนข้างสูง ทำให้ไม่สามารถประเมินผลการเปลี่ยนแปลงทางสมองของผู้ป่วยซึ่งเกิดขึ้นจากโรคเองได้

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาจทำให้เกิดอาการกดขมุก หัวใจเต้นช้า ท้องเดิน อ่อนเพลีย ฝันร้าย ชิมเสรำ ในขนาดที่สูงอาจทำให้ความดันเลือดต่ำลงและเกิดอาการผิดปกติทางระบบประสาทเอกซ์ตราพัยรามิดัล (Extrapyramidal)

ข้อควรระวัง

1. ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีอาการชิมเสรำหรือกำลังใช้ยาที่มีผลกดประสาทอื่นๆ
2. ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคกระเพาะอาหารอักเสบ เพราะยาจะมีผลเพิ่มการหลั่งกรด

รูปแบบของยา

รีเซอรัปิน (Reserpine) มีชื่อทางการค้า เซอร์ปาซิล (Serpasil) ชนิดเม็ดขนาด 0.1, 0.25 และ 1 มก. ชนิดน้ำ 0.2 มก./4 มล. ชนิดฉีดขนาด 2.5 มก./มล.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้กินวันละ 0.25-0.5 มก. เป็นเวลาสองสัปดาห์ แล้วลดขนาดลงมาให้ต่ำที่สุดเท่าที่จะได้ผลดีในการรักษา ขนาดที่ใช้ได้ผลส่วนใหญ่ คือ 0.25 มก. ต่อวัน ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 0.5 มก. ต่อวัน ในบางครั้งอาจจำเป็นต้องลดขนาดยาลงถ้าผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาไม่ได้

เด็ก ให้กินขนาด 0.1-0.25 มก. ต่อวัน

เมทิลโดปา (Methyldopa)

มีผลยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกในสมองส่วนกลาง โดยเมทิลโดปาจะถูกเปลี่ยนสภาพในสมองเป็นอัลฟาเมทิลนอร์อีปีเนฟริน (Alphamethylnopinephrine) ซึ่งเป็นสารที่สามารถลดความดันเลือดโดยกระตุ้นตัวรับยาอัลฟาที่เมดูลลา ทำให้แรงต้านทานของหลอดเลือดแดงต่ำลง หัวใจเต้นช้าและปริมาณเลือดที่ถูกบีบตัวออกจากหัวใจน้อยลง ยายังอาจมีผลยับยั้งการทำงานของระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน

ยาถูกดูดซึมได้น้อยกว่า 50% ของขนาดยาทั้งหมด ถูกขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะในรูปแบบที่ยังมีฤทธิ์เป็นส่วนใหญ่ จึงอาจต้องลดขนาดยาลงในผู้ป่วยโรคไต

เมธิลโดปาเป็นยาลดความดันเลือดที่ใช้ได้ผลสำหรับภาวะความดันเลือดสูงทั้งชนิดที่รุนแรง และไม่รุนแรง โดยควรใช้ร่วมกับยาในกลุ่มไธอะไซด์เพื่อให้ผลในการรักษาดีขึ้น ยานี้ไม่เหมาะสมที่จะใช้สำหรับลดความดันเลือดในภาวะรีบด่วน เพราะระยะเวลาในการออกฤทธิ์ไม่แน่นอนและยายังมีผลกดระบบประสาทด้วย

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ที่พบได้บ่อย คือ ง่วงซึม ชีพจรช้า ปากแห้ง ถัดจมูก กลืนไส้ อาเจียน ท้องเดินเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ และมีอาการความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ ถ้าใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานานจะทำให้เกิดสภาวะเลือดจาง เนื่องจากมีการแตกทำลายเม็ดเลือดแดงใน 20 % ของผู้ป่วย และในช่วงระยะเวลา 6-12 สัปดาห์หลังจากได้รับยานี้อาจมีอาการตับอักเสบได้

รูปของยา

เมธิลโดปา (Methyldopa) มีชื่อทางการค้า แอลโดเมต (Aldomet) ชนิดเม็ด 125, 250 และ 500 มก. ชนิดน้ำสำหรับฉีด 250 มก./มล. ในหลอดบรรจุ 5 มล.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้กิน 250 มล. ก่อนนอน และค่อยๆ เพิ่มขนาดเป็นครั้งละ 250 มก. วันละ 2 ครั้ง ถ้ายังควบคุมระดับความดันเลือดไม่ได้ดีพอ อาจเพิ่มขนาดทีละน้อย ขนาดสูงสุดไม่เกินวันละ 2 กรัม ถ้าผู้ป่วยมีอาการซึมมากกว่าตอนเช้า

เด็ก ให้กินในขนาด 10 มก./กก. ต่อวัน แบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง และค่อยๆ เพิ่มขนาดยาทีละน้อยในช่วงเวลาห่างมากกว่า 2 วัน ขนาดยาสูงสุดไม่เกิน 65 มก./กก.

วิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ผู้ใหญ่ ใช้ขนาด 250-500 มก. ทุก 6-8 ชม. เด็ก ให้ 20-40 มก./กก. ต่อวัน แบ่งให้ทุก 6 ชม.

3.3 ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเรติกนอกสมอง

กัวเนทีดิน (Guanethidine)

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ลดความดันเลือดโดยป้องกันการหลั่งของสารนอร์อีปีเนฟริน (Norepinephrine) จากบริเวณปลายประสาท ถ้าใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานจะมีผลให้ปริมาณของนอร์อีปีเนฟรินในบริเวณปลายประสาทที่ไปเลี้ยงหลอดเลือดและหัวใจลดลง แต่ไม่มีผลในการออกฤทธิ์ต่อต่อมหมวกไตและสมอง

ซึ่งการไม่มีผลต่อสมองเป็นเพราะยาไม่สามารถซึมผ่านเข้าสมองได้ ผลในการลดความดันเลือดเกิดจากการที่ปริมาณเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจและแรงต้านทางในหลอดเลือดลดลง เนื่องจากกัวเนทีดินมีผลขยายหลอดเลือดดำด้วย จึงอาจเกิดอาการความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ ยาถูกดูดซึมได้น้อยจากทางเดินอาหาร (ประมาณ 30%) และถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่

กัวเนทีดินเป็นยาที่ควรเลือกใช้สำหรับลดความดันเลือดในกรณีที่ใช้อื่นแล้วไม่ได้ผล ยานี้ควรใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะเพื่อให้ผลในการรักษาดีขึ้นเนื่องจากยาไม่ซึมผ่านเข้าสมองจึงไม่มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ทำให้เกิดความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถในผู้ป่วยแทบทุกราย ดังนั้นควรแนะนำให้ผู้ป่วยค่อยๆ ลุกขึ้นช้าๆ เวลาเปลี่ยนอิริยาบถ อาการอื่นๆ ที่อาจพบได้บ่อย คือ หัวใจเต้นช้า ท้องเดิน มีเกลือคั่งในร่างกาย และอาจทำให้เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ

ข้อควรระวัง

ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่มแอมเฟตามีน (Amphetamine), อีเฟดรีน (Ephedrine) และคลอร์โพรมาซีน (Chlorpromazine) เพราะยาเหล่านี้มีผลต้านฤทธิ์ลดความดันเลือดของกัวเนทีดิน ทั้งนี้เนื่องจากกัวเนทีดินจะต้องถูกเก็บสะสมไว้ในปลายประสาทของระบบซิมพาเทติกก่อนจึงจะออกฤทธิ์ได้ และยาเหล่านี้จะยับยั้งไม่ให้กัวเนทีดินผ่านเข้าปลายประสาทได้

รูปของยา

กัวเนทีดิน ซัลเฟต (Guanethidine sulfate) มีชื่อทางการค้า อิสเมลิน (Ismelin) ชนิดเม็ดขนาด 10 และ 25 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้กิน 10-12.5 มก. วันละครั้งและค่อยๆ เพิ่มขนาดยาครั้งละ 10-12.5 มก. ทุกๆ ช่วงเวลา 7 วัน ขนาดที่ใช้ไม่เกิน 100 มก. ต่อวัน

เด็ก ให้กินในขนาด 0.2 มก./กก. วันละครั้งและค่อยๆ เพิ่มขนาดยาในปริมาณนี้ทุกกระยะ 7-10 วัน

กัวเนทีดินมีค่าครึ่งชีวิตยาวดังนั้นจึงอาจใช้เวลา 7-14 วัน จึงจะเห็นผลการรักษาสูงสุด และยาอาจมีฤทธิ์อยู่ได้นาน 7-10 วัน หลังจากหยุดยาไปแล้ว

3.4 ยาที่ออกฤทธิ์ต่อปมประสาท (Ganglionic blocking agents)

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อปมประสาทของระบบประสาทอัตโนมัติจะมีผลยับยั้งการทำงานของระบบประสาททั้งซิมพาเทติกและพาราซิมพาเทติก ซึ่งผลในการออกฤทธิ์ที่เห็นจะขึ้นกับอวัยวะนั้นอยู่ภายใต้การควบคุมของระบบประสาทชนิดใดเป็นสำคัญ เช่น หัวใจอยู่ภายใต้การควบคุมของระบบประสาทซิมพาเทติกมากกว่า ยาประเภทนี้จึงทำให้หัวใจเต้นช้า ในทางตรงกันข้ามการเคลื่อนไหวของลำไส้อยู่ภายใต้การควบคุมของระบบประสาทพาราซิมพาเทติกเป็นสำคัญ ยาประเภทนี้จึงทำให้เกิดอาการท้องผูก

ไตรเมธาเฟน (Trimethaphan)

ยามีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น และมีประสิทธิภาพสูงในการลดความดันเลือด เหมาะสำหรับใช้ลดความดันเลือดในภาวะฉุกเฉิน การใช้ยานี้ต้องให้โดยวิธีหยดอย่างสม่ำเสมอ และต้องวัดความดันเลือดทุก 5 นาที เนื่องจากยามีผลให้ความดันเลือดต่ำลงได้มากเวลาเปลี่ยนอริยาบถ จึงอาจใช้วิธียกหัวเตียงขึ้นสูงเพื่อให้ผลในการลดความดันเลือดเพิ่มขึ้น

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาจทำให้เกิดภาวะความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอริยาบถ ปัสสาวะไม่ออก ไม่ค่อยพบอาการท้องผูกถ้าไม่ใช้ยานานเกินกว่า 48 ชม. อาการอื่นๆ ที่อาจพบได้ คือ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปากแห้ง และตาพร่า นอกจากนี้ยาอาจทำให้เกิดการคั่งน้ำและเกลือแร่ จึงควรใช้ร่วมกับยาปัสสาวะ

รูปของยา

ไตรเมธาเฟน แคมซัยเลท (Trimethaphan Camsylats) มีชื่อทางการค้า อาร์โฟเนด (Arfonad) ชนิดน้ำ สำหรับฉีดขนาด 50 มก./มล. ในหลอดบรรจุ 10 มล.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ละลายยาใน 5 % เด็กซ์โทรสวอเตอร์ (Dextrose-water) ในความเข้มข้น 0.1% กล่าวคือ ยาขนาด 1 มก./มล. ให้ละลายยา 10 มล. ใน 5% เด็กซ์โทรสวอเตอร์ 500 มล. โดยหยดในเตตราเริ่มแรก 0.5-1 มก. ต่อนาที และค่อยๆ เพิ่มอัตราหยดขึ้นทีละน้อยจนกระทั่งความดันเลือดลดลงมากกว่า 20 มม.ปรอท ที่ระยะไว้ประมาณ 5 นาที และค่อยๆ เพิ่มอัตราการหยดขึ้นอีกจนควบคุมความดันเลือดได้ในระดับที่ต้องการ

หลังจากควบคุมความดันเลือดได้คงที่แล้วต้องเปลี่ยนไปใช้ยาลดความดันเลือดชนิดอื่นทันที

3.5 ยาปิดกั้นอัลฟา

ตัวรับยาอัลฟาจะพบเป็นส่วนใหญ่ในหลอดเลือดทั่วร่างกาย การกระตุ้นตัวรับยานี้มีผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด ดังนั้นการใช้ยาปิดกั้นอัลฟาจะทำให้หลอดเลือดขยายตัว เป็นผลให้ความดันเลือดลดลง ยาปิดกั้นอัลฟาที่มีใช้ในปัจจุบันมี 3 ชนิด คือ ฟีนอกซีเบนซามีน (Phenoxybenzamine) เฟ็นโทลามีน (Phentolamine) และปราโซซิน (Prazosin)

ฟีนอกซีเบนซามีน (Phenoxybenzamine)

เป็นยาปิดกั้นอัลฟาซึ่งใช้สำหรับลดความดันเลือดสูงที่มีสาเหตุจากระดับแคทีโกลามีน (Catecholamines) ในร่างกายสูงมากเกินไป แต่ไม่มีประโยชน์ในการรักษาความดันเลือดสูงชนิดปฐมภูมิ ฟีนอกซีเบนซามีนเป็นยาที่ใช้กินเพื่อควบคุมความดันเลือดก่อนผ่าตัดในผู้ป่วยที่ภาวะความดันเลือดสูงเกิดจากเนื้องอกของต่อมหมวกไต (Pheochromocytoma) หรือในรายที่ผ่าตัดไม่ได้ ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับยาอัลฟาจะนานหลายวัน ควรใช้ยานี้ร่วมกับยาปิดกั้นบีต้า เพื่อลดการกระตุ้นหัวใจของสารแคทีโกลามีน เพราะตัวรับยาในหัวใจจะเป็นชนิดบีต้า ซึ่งยาปิดกั้นอัลฟาจะไม่มีฤทธิ์ต่อหัวใจ

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ที่พบบ่อยได้แก่ หัวใจเต้นเร็ว ความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ อาจมีอาการคัดจมูก คลื่นไส้ อาเจียน และท้องเดิน

รูปของยา

ฟีนอกซีเบนซามีน ฮัยโดรคลอไรด์ (Phenoxybenzamine hydrochloride) มีชื่อการค้า ไดเบนซิลีน (Dibenzylin) ชนิดแคปซูลขนาด 10 มก. ขนาดที่ใช้กินสำหรับ Pheochromocytoma แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย จึงต้องปรับขนาดยาตามความเหมาะสม

เฟ็นโทลามีน (Phentolamine)

มีผลในการออกฤทธิ์เหมือนฟีนอกซีเบนซามีน แต่ระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้นกว่า เหมาะที่จะใช้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อทดสอบว่าสาเหตุของความดันเลือดสูงนั้นเนื่องมาจากระดับของสารแคทีโกลามีนสูงผิดปกติหรือไม่ ยายังมีประโยชน์ในการควบคุมความดันเลือดสูงในภาวะรีบด่วนที่เกิดจากการหยุดยาโคลนิดีน (Clonidine) และในผู้ป่วยที่ได้รับยาขับยั้งเอนไซม์ซึ่งมีผลในการทำลายสารประเภทแคทีโกลามีน (Monoamine oxidase inhibitors)

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

เหมือนพินอกซิเบนซามีน

รูปของยา

เฟนโทลามีน ไฮโดรคลอไรด์ (Phentolamine hydrochloride) ชนิดเม็ดขนาด 50 มก.

เฟนโทลามีน มีซัยเลท (Phentolamine mesylate) มีชื่อทางการค้า (Regitine) ชนิดผงละลายน้ำ สำหรับฉีด ขนาด 5 มก.

ขนาดและวิธีใช้

สำหรับรักษา Pheochromocytoma ต้องให้กินในขนาดแตกต่างกันมากในผู้ป่วยแต่ละรายและต้องปรับขนาดยาตามความเหมาะสม

สำหรับวินิจฉัยว่าภาวะความดันเลือดสูงเกิดจากระดับแคทีโคลามีนสูงเกินไป ให้ฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ 1-5 มก. ถ้าระดับความดันเลือดตัวบนลดลงมากกว่า 25 มม.ปรอท แสดงว่าอาจเกิดจาก Pheochromocytoma หรือภาวะอื่นๆ ที่ทำให้ระดับแคทีโคลามีนสูง

สำหรับการรักษาภาวะความดันเลือดสูงที่ต้องรักษาโดยรีบด่วน ซึ่งสาเหตุจากการหยุดยาโคลนิติน และยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ซึ่งทำลายแคทีโคลามีน ให้ใช้ยาขนาด 5-20 มก.

พราโซซิน (Prazosin)

มีผลขยายหลอดเลือดโดยตรง แต่ไม่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วเหมือนยาซึ่งมีผลขยายหลอดเลือดอื่นๆ พราโซซินมีฤทธิ์เป็นยาปิดกั้นอัลฟาชนิดเฉพาะเจาะจงต่อตัวรับอัลฟา-1 ยามีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือดสูงชนิดปฐมภูมิได้ทั้งชนิดที่ไม่รุนแรง พราโซซินมีผลลดความดันเลือดได้ในทุกอิริยาบถ แต่ผลในการลดความดันเลือดจะเห็นเด่นชัดในขณะที่ผู้ป่วยยืน ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ถูกขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่

พราโซซินยังเป็นยาที่มีประโยชน์ในการรักษาภาวะหัวใจล้ม ซึ่งในกรณีนี้เมื่อใช้ไปนานๆ อาจไม่ได้ผล แต่สำหรับการใช้ลดความดันเลือดยังไม่พบว่ามีความเสี่ยงที่จะก่อให้เกิดขึ้น เนื่องจากพราโซซินไม่มีผลทำให้หัวใจเต้นเร็ว จึงอาจเลือกใช้เพื่อยาลดความดันเลือดร่วมกับยาขับปัสสาวะ แต่ผลในการลดความดันเลือดน้อยกว่าฮัยดรอลาซีน เมื่อใช้ยานี้แทนฮัยดรอลาซีน

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาจทำให้เกิดความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่ให้น้ำใหม่ๆ ผู้ป่วยอาจมีอาการเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ หน้ามืด เหงื่อออกมาก อ่อนเพลีย ตาพร่า อาเจียน ท้องเดิน และอาจหมดสติ ดังนั้นใน 2-3 ครั้งแรกที่ให้น้ำนี้ไม่ควรให้เกิน 1 มก. ยาอาจมีผลทำให้เกิดภาวะคั่งน้ำ ปากแห้ง คัดจมูก และเกิดอาการแพ้ยาได้

รูปของยา

พราโซซิน ฮัยโดรคลอไรด์ (Prazosin hydrochloride) มีชื่อทางการค้า มินิเพรส (Minipress) ชนิดแคปซูล ขนาด 1, 2 และ 5 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ควรเริ่มให้ขนาด 1 มก. ในช่วง 2-3 วันแรกก่อนนอน และแนะนำให้ผู้ป่วยนอนอยู่บนเตียงอย่างน้อยเป็นเวลา 3 ชม. หลังให้น้ำใหม่ๆ หลังจากนั้นให้ยาขนาด 1 มก. วันละ 2 ครั้ง และเพิ่มเป็นวันละ 3 ครั้ง นอกจากนี้อาจเพิ่มขนาดยาได้ถ้าจำเป็น แต่ไม่ควรให้ยาเกิน 20 มก. ต่อวัน ถ้าใช้ร่วมกับยาปิดกั้นบีต้าและยาขับปัสสาวะควรลดขนาดยาที่ใช้ลง

3.6 ยาปิดกั้นบีต้า

ตัวรับยาบีต้าจะพบอยู่ที่บริเวณหัวใจ หลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อลาย และหลอดลม การกระตุ้นตัวรับยานี้มีผลให้หัวใจเต้นแรงและเร็ว หลอดเลือดขยายตัว และหลอดลมคลายตัว ยาปิดกั้นบีต้าจะมีผลป้องกันการออกฤทธิ์ของสารแคทีโคลามีนที่หลั่งออกจากปลายประสาทและที่อยู่ในกระแสเลือด

ตัวรับยาบีต้าสามารถแบ่งย่อยออกได้เป็น 2 ชนิด คือ ตัวรับยาบีต้า-1 และตัวรับยาบีต้า-2 ยาที่มีผลปิดกั้นตัวรับยาบีต้า-1 จะมีผลทำให้หัวใจเต้นช้าลงและความแรงในการบีบตัวของหัวใจน้อยลง เป็นผลให้ปริมาณเลือดที่ถูกบีบตัวออกจากหัวใจใน 1 นาที ลดลง และการนำกระแสไฟฟ้าในหัวใจจากเอเตรียมไปเวนทริเคิล (A-V conduction) ช้าลง ส่วนยาที่มีผลปิดกั้นตัวรับยาบีต้า-2 จะมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวและหลอดลมเกร็งตัว

ยาปิดกั้นบีต้ามีคุณสมบัติ 3 ประการ ซึ่งมีความสำคัญในการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และทำให้มีความแตกต่างกันในยาแต่ละตัวของกลุ่มนี้

1. ผลปิดกั้นเฉพาะเจาะจง (Selectivity) ยาปิดกั้นบีต้าบางตัวจะมีผลต่อทั้งบีต้า-1 และ บีต้า-2 จึงมีฤทธิ์ที่ไม่เฉพาะเจาะจง (Non-selective) แต่ยาบางตัวจะมีผลต่อเฉพาะตัวรับยาบีต้า-1 ในหัวใจ

(Cardioselective) โดยไม่มีผลต่อหลอดเลือดและหลอดเลือด ซึ่งยาประเภทหลังนี้มีผลข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยกว่ายาที่มีฤทธิ์ไม่เฉพาะเจาะจง กล่าวคือไม่มีผลทำให้หลอดเลือดเกร็งตัว และไม่มีผลทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ อย่างไรก็ตามผลปิดกันเฉพาะเจาะจงนี้ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ ถ้าใช้ยาซึ่งมีผลต่อหลอดเลือดและหลอดเลือดด้วยเช่นกัน

2. ผลกระตุ้นตัวรับยาบีต้าแอมแปง (Partial agonist activity) ยาปิดกันบีต้าบางตัว เช่น โพรปราโนลอล (Propranolol) เมโตโพรลอล (Metoprolol) และ แอทโนลอล (Atenolol) ไม่ทำให้เกิดผลกระตุ้นตัวรับยาบีต้า แต่ยาตัวอื่นๆ เช่น ออกพรีโนลอล (Oxprenolol) แอลพรีโนลอล (Alprenolol) และพินโดลอล (Pindolol) จะมีผลกระตุ้นตัวรับยาบีต้าแอมแปง ผลในการกระตุ้นตัวรับยานี้จะน้อยกว่ายาที่มีผลกระตุ้นอย่างเดี่ยว เช่น อะครีนาลิน การใช้ยาที่มีผลกระตุ้นตัวรับยาบีต้าแอมแปงอาจทำให้ผลของยาต่อหัวใจน้อยลง และลดอาการซึมเศร้าซึ่งเป็นผลข้างเคียงจากการใช้ยานี้ แต่ผลการรักษาอาจต่ำลง เช่น การรักษาโรค Hyperthyroidism นอกจากนี้ในการรักษาความดันเลือดสูงถ้าเพิ่มขนาดยาขึ้นอาจทำให้ระดับความดันเลือดสูงขึ้นได้

3. ผลในการทำให้ประจุไฟฟ้าบนเยื่อหุ้มเซลล์คงที่ (Membrane-stabilizing effect) ยาปิดกันบีต้าบางตัวในขนาดที่สูงมากจะมีผลทำให้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงประจุไฟฟ้าบนเยื่อหุ้มเซลล์เวลาถูกกระตุ้น และยับยั้งการส่งผ่านกระแสไฟฟ้าตามเส้นประสาทกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งผลอันนี้ไม่มีความสำคัญและไม่พบในขนาดยาที่รักษาตามปกติ

เนื่องจากตัวรับยาบีต้ามีอยู่ตามอวัยวะต่างๆ ของร่างกายหลายแห่ง และยาปิดกันบีต้าจะมีผลยับยั้งการกระตุ้นตัวรับยาชนิดนี้ ซึ่งผลในการออกฤทธิ์จะตรงกันข้ามกับผลของการกระตุ้น ดังนั้นยาปิดกันบีต้าจึงมีประโยชน์ในการรักษามากมายหลายกรณี ดังนี้ คือ

1. ลดความดันเลือด เป็นข้อบ่งชี้ที่สำคัญที่สุดของยาปิดกันบีต้า ยามีผลลดความดันเลือดทั้งในขณะตื่นและนอน โดยไม่ทำให้เกิดความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ กลไกในการออกฤทธิ์ลดความดันเลือดค่อนข้างซับซ้อน และยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน ยาปิดกันบีต้าทั้งที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงและไม่เฉพาะเจาะจงจะมีฤทธิ์ลดความดันเลือดได้เช่นเดียวกัน

2. ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ยามีผลในการรักษาและป้องกันภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดที่เกิดขึ้นเหนือ (Ventricle Supraventricular arrhythmias) ขนาดยาที่ใช้รักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจะต่ำกว่าขนาดที่ใช้ลดความดันเลือดประมาณ 3 เท่า

3. โรคหัวใจขาดเลือด

4. โรคต่อมธัยรอยด์เป็นพิษ (Thyrotoxicosis) ดูเรื่องยาที่ใช้รักษาโรคธัยรอยด์

5. โรคปวดหัวไมเกรน (ดูเรื่องยาที่ใช้รักษาไมเกรน)

6. อาการสั่น (Tremors) โพรปราโนลอล (Propranolol) ในขนาด 80-160 มก. ต่อวัน จะมีผลระงับอาการสั่น โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการสั่นที่เกิดจากสาเหตุทางสมอง แต่ผลการรักษาไม่แน่นอน โดยทั่วไปจะเห็นผลการรักษาในเวลา 2-3 วัน ซึ่งถ้าได้ผลดีในระยะแรกก็อาจใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานานได้

7. ต้อหิน (Glaucoma) ยาปิดกั้นบีตาชนิดกินมีผลลดความดันในลูกตาทั้งในคนปกติและคนที่เป็นต้อหิน แต่เนื่องจากฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จึงไม่ควรใช้กิน สำหรับรักษาโรคต้อหิน ทิมอลอล (Timolol) ในรูปของยาหยอดตาในความเข้มข้น 0.25-0.5% หยอดวันละ 1-2 ครั้ง สามารถใช้ลดความดันในลูกตาได้ โดยมีฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้น้อยมาก

โพรปราโนลอล (Propranolol)

เป็นยาปิดกั้นบีตาที่มีผลไม่เฉพาะเจาะจง มีประโยชน์ในการลดความดันเลือดสูงทุกระดับความรุนแรง ถ้าใช้เป็นยาลดความดันเลือดเพียงตัวเดียวจะได้ผลในผู้ป่วยความดันเลือดสูงชนิดไม่รุนแรงเพียง 52 % ของผู้ป่วยทั้งหมด แต่ถ้าใช้ร่วมกับไฮดรอลไทลด์จะได้ผลถึง 81 % การรักษาความดันเลือดสูงโดยใช้ไฮดรอลไทลด์ร่วมกับโพรปราโนลอล มีประสิทธิภาพดีกว่าไฮดรอลไทลด์กับริเซอรัปีน (Reserpine) เล็กน้อย ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร การเปลี่ยนแปลงของยาที่ตับมีความแตกต่างกันมากในผู้ป่วยแต่ละราย เนื่องจากยาจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นจำนวนมากเมื่อผ่านตับครั้งแรก

โพรปราโนลอลควรเริ่มใช้ในขนาดยาที่ต่ำและค่อยๆ เพิ่มขนาดยาทีละน้อย จนกว่าจะได้ผลที่ต้องการ ซึ่งอาจต้องใช้เวลาหลายสัปดาห์กว่าที่ยาจะออกฤทธิ์สูงสุด ถ้าใช้ยัยคราลาซินร่วมด้วยจะทำให้ขนาดของยาโพรปราโนลอลที่ใช้ลดต่ำลง และเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา โพรปราโนลอลอาจใช้ร่วมกับยาปิดกั้นอัลฟาในการควบคุมความดันเลือดสูงที่เกิดจากเนื้องอกของต่อมหมวกไต (Pheochromocytoma) แต่ห้ามใช้ยานี้โดยไม่ให้ยาปิดกั้นอัลฟาร่วมด้วย เพราะอาจมีผลเพิ่มความดันเลือด

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน อ่อนเพลีย ฝันร้าย นอนไม่หลับ และมีความผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางอื่นๆ นอกเหนือจากผลในการปิดกั้นบีตา

ข้อควรระวัง

1. ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นช้า หรือมีภาวะหัวใจล้ม เพราะถึงแม้ว่าจะไม่ทำให้เดภาวะความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ หรือหลังการออกกำลังกายเหมือนยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกประเภทอื่นๆ แต่ยาจะมีผลลดการทำงานของหัวใจ

2. ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคหอบหืด เพราะยาจะทำให้หลอดเลือดเกร็งตัว
3. ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยารักษาเบาหวาน เพราะผลในการปิดกั้นบีต้าจะทำให้ไม่เห็นปฏิกิริยาบางอย่างที่เกิดจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ เช่น หัวใจเต้นเร็ว เหงื่อออก ซึ่งโดยปกติจะเป็นสัญญาณเตือนให้ผู้ป่วยทราบล่วงหน้าก่อนเกิดภาวะช็อคจากระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ
4. ควรระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีระบบหมุนเวียนของเลือดส่วนปลาย (Peripheral circulation) ผิดปกติ เพราะยาอาจทำให้อาการเลวลง

รูปของยา

โพรปราโนลอล ฮัยโดรคลอไรด์ (Propranolol hydrochloride) มีชื่อการค้า อินเดอร์าล (Inderal) ชนิดเม็ดขนาด 10, 20, 40 และ 80 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ เริ่มให้ขนาด 40 มก. วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับยาไอโธอะไซค์ ถ้ายังไม่ได้ผลอาจเพิ่มขนาดยาเป็น 80 มก. วันละ 2 ครั้ง แต่ไม่ควรให้เกินวันละ 320 มก. ถ้าหากยังไม่ได้ผลอาจต้องพิจารณาให้ยาขยายหลอดเลือด เช่น ฮัยดรอลาซินร่วมด้วย ในผู้ป่วยไทยควรเริ่มจากขนาดยาที่ต่ำกว่าที่แนะนำให้ใช้จากต่างประเทศ และค่อยๆ เพิ่มขนาดจนกว่าจะได้ผลในการรักษาตามที่ต้องการ

เมโทโพรลอล (Metoprolol)

เป็นยาปิดกั้นบีต้าที่มีผลค่อนข้างเฉพาะเจาะจงต่อตัวรับยาบีต้า-1 และมีฤทธิ์ในการปิดกั้นบีต้าเท่ากับโพรปราโนลอล ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยแต่ละรายแตกต่างกันมาก เนื่องจากเปลี่ยนแปลงยาในตับไม่เท่ากัน ยาถูกขับถ่ายออกจากร่างกายเป็นส่วนใหญ่ทางปัสสาวะในรูปแบบที่หมดฤทธิ์

เมโทโพรลอล เป็นยาที่มีประโยชน์ในการลดความดันเลือดสูงชนิดไม่รุนแรงและรุนแรงปานกลาง ผลในการรักษาใกล้เคียงกับโพรปราโนลอล และควรใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะเช่นเดียวกัน

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน อ่อนเพลีย เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ฝันร้าย นอนไม่หลับ ซึ่งเศร้า ถึงแม้ว่าเมโทโพรลอลจะมีผลค่อนข้างเฉพาะเจาะจงต่อตัวรับยาบีต้า-1 แต่ควรระวังการใช้ยานี้เช่นเดียวกับโพรปราโนลอล

รูปของยา

เมโทโพรลอล ทาร์เตรท (Metoprolol tartrate) มีชื่อทางการค้า โลเปรสเซอร์ (Lopressor) ชนิดเม็ด ขนาด 50 และ 100 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้ครั้งละ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับไธอะไซด์และอาจเพิ่มขนาดทีละน้อย ขนาดของยาที่ใช้ต่อวันอยู่ในช่วงประมาณ 100-450 มก. และอาจต้องให้ยาวันละ 3 ครั้ง ถ้าใช้ยาวันละ 2 ครั้งแล้วยังไม่เห็นผล

ออกปรีโนลอล (Oxprenolol)

เป็นยาปิดกั้นบีต้าที่มีฤทธิ์ไม่เฉพาะเจาะจงเช่นเดียวกับโพรปราโนลอล แต่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นตัวรับยาบีต้าแอมแปงอยู่ด้วย ฤทธิ์ในการปิดกั้นบีต้าเป็น 0.5-1 เท่าของโพรปราโนลอล ประโยชน์ในการรักษาความดันเลือดสูงเหมือนโพรปราโนลอล แต่ถ้าใช้ในขนาดที่สูงเกินไปอาจมีผลทำให้ความดันเลือดสูงขึ้นได้

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

เหมือนโพรปราโนลอล

รูปของยา

ออกปรีโนลอล ฮัยโดรคลอไรด์ (Oxprenolol hydrochloride) มีชื่อทางการค้า บีต้าลอก (Betaloc) ทราซิคอร์ (Trasicor) ชนิดเม็ดขนาด 20 และ 40 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้กินครั้งละ 40 มก. วันละ 2 ครั้ง และค่อยๆ เพิ่มขนาดยาทีละน้อย แต่ไม่ควรให้เกิน 320 มก.

นาโดลอล (Nadolol)

เป็นยาปิดกั้นบีต้าที่มีผลออกฤทธิ์ไม่เฉพาะเจาะจงเช่นเดียวกับโพรปราโนลอล มีฤทธิ์ปิดกั้นบีต้าเท่าๆ กับ โพรปราโนลอล แต่ระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานกว่า ค่าครึ่งชีวิตของยายาวกว่า ยาถูกดูดซึม

จากทางเดินอาหารได้ประมาณ 1 ใน 3 ของขนาดยาทั้งหมดที่ให้กิน ยาส่วนใหญ่ถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะ

นาโพลอลมีผลในการรักษาใกล้เคียงกับโพรปราโนลอล แต่อาจให้ยาเพียงวันละครั้ง และถ้าให้เพียงตัวเดียวจะมีผลน้อยกว่าให้ร่วมกับโรอะโซลด์

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

คล้ายกับโพรปราโนลอล แต่ยานี้ยังไม่มีการศึกษาในหญิงมีครรภ์เพียงพอ

รูปของยา

นาโพลอล (Nadolol) มีชื่อทางการค้า คอร์กการ์ด (Corgard) ชนิดเม็ดขนาด 40 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้เริ่มที่ขนาด 40 มก. วันละครั้ง และค่อยๆ เพิ่มขนาดทีละน้อย ขนาดยาต่อวันไม่ควรเกิน 320 มก.

แอทีโนลอล (Atenolol)

เป็นยาปิดกั้นบีต้าซึ่งมีผลออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อตัวรับยาบีต้า-1 ประสิทธิภาพในการปิดกั้นบีต้าเท่ากับโพรปราโนลอล ผลในการออกฤทธิ์คล้ายกับเมโทโพรลอล ยาถูกขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ในรูปที่ยังมีฤทธิ์ จึงต้องลดขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ประมาณ 50-60 % มีการกระจายตัวดี แต่ไม่ซึมผ่านเข้าสู่สมองส่วนกลาง จึงมีฤทธิ์กดประสาทน้อยกว่าโพรปราโนลอล

แอทีโนลอลมีประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกับโพรปราโนลอล และควรใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่มโรอะโซลด์ ขนาดยาที่ใช้ควบคุมความดันเลือดอยู่ระหว่าง 100-200 มก. และอาจให้ยาวันละครั้ง

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

คล้ายกับโพรปราโนลอล แต่ผู้ป่วยทนฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยาดีกว่าโพรปราโนลอล อาการที่พบบ่อยได้แก่ แขนขาเย็น เพลียและท้องเดิน ยามีผลต่อระบบประสาทน้อยกว่า

โปรปราโนลอล ถึงแม้ว่ายาจะมีผลเฉพาะเจาะจงต่อตัวรับยาบีต้า-1 แต่ต้องระวังการใช้ยานี้เหมือนโปรปราโนลอล

รูปของยา ขนาดและวิธีใช้

แอทีโนลอล (Atenolol) มีชื่อทางการค้า Tenormin ชนิดเม็ดขนาด 100 มก. ให้กิน 100 มก. วันละ 1 ครั้ง ร่วมกับยาไฮอะโซลด์ ขนาดที่ใช้ไม่ควรเกิน 200 มก. ต่อวัน

ทิมอลอล (Timolol)

เป็นยาปิดกั้นบีต้าที่ออกฤทธิ์ไม่เฉพาะเจาะจงมีประสิทธิภาพในการปิดกั้นบีต้าสูงกว่าโปรปราโนลอล 8 เท่า ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ออกฤทธิ์สูงสุดในเวลา 30-60 นาที ค่าครึ่งชีวิตยาว 1.5 ชั่วโมง ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง ยานี้มีประโยชน์ในการรักษาคล้ายกับโปรปราโนลอล

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาจมีอาการปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเดิน เวียนศีรษะ ซึมเศร้า และนอนไม่หลับ ข้อควรระวังในการใช้ยานี้เหมือนโปรปราโนลอล

รูปของยา

ทิมอลอล (Timolol) มีชื่อทางการค้า โบลคาเดริน (Blocadren) ชนิดเม็ด ขนาด 5 และ 10 มก.

ขนาดและวิธีใช้

เริ่มให้ขนาด 5 มก. วันละ 2-3 ครั้ง และค่อยๆ เพิ่มขนาดยาครั้งละ 5-10 มก. จนกระทั่งควบคุมความดันเลือดได้ โดยปกติจะใช้ยาขนาด 15-60 มก. ต่อวัน

3.7 ยาที่มีผลปิดกั้นตัวรับอัลฟาและตัวรับยาบีต้า

ลาเบทาลอล (Labetalol)

เป็นยาซึ่งมีผลปิดกั้นตัวรับยาทั้งชนิดอัลฟาและบีต้า ผลการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาจะคล้ายกับการให้ยาปิดกั้นอัลฟา ฟีนอกซิเบนซามีน (Phenoxybenzamine) ร่วมกับยาปิดกั้นบีต้า โปรปราโนลอล (Propranolol) ผลของยาจะแตกต่างกับยาปิดกั้นบีต้าที่ยาตัวนี้ลดความดันเลือดโดยทำให้แรงต้านทานใน

หลอดเลือดลดลง แต่ไม่ทำให้ปริมาณเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจลดน้อยลง ยาถูกดูดซึมได้ดี แต่จะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว ในขณะที่เลือดผ่านตับครั้งแรก ค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 3.5-4.5 ชั่วโมง และไม่จำเป็นต้องลดขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต

ลาเบทาลอลมีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือดได้ทุกระดับความรุนแรง ผลในการรักษาพอกับเมทิลโดปา แต่เมื่อเปรียบเทียบกับโปรปราโนลอลผลลดความดันเลือดในท่านอนจะใกล้เคียงกัน แต่ในท่านั่งหรือยืน ลาเบทาลอลจะมีผลลดความดันเลือดมากกว่า ลาเบทาลอลสามารถให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อรักษาความดันเลือดสูงขั้นวิกฤต

ถึงแม้ว่าทฤษฎียานี้มีผลปิดกั้นตัวรับอัลฟ่าด้วยจึงน่าจะมีประโยชน์ในการรักษามากกว่ายาปิดกั้นบีต้าตัวเดียว แต่ยังไม่มีการทดลองสนับสนุนทฤษฎีนี้

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ที่พบได้บ่อยคือความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ อาจพบอาการอ่อนเพลีย ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ท้องผูก ปวดศีรษะ และมีอาการแพ้ยาได้

รูปของยา

ลาเบทาลอล (Labetalol) มีชื่อทางการค้า ทรานเดท (Trandate) ชนิดเม็ดขนาด 100 และ 200 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้ครั้งละ 100 มก. วันละ 1-3 ครั้ง หลังจาก 1-2 สัปดาห์แล้วความดันยังไม่ลดลงให้เพิ่มขนาดยาเป็น 200 มก. วันละ 3-4 ครั้ง ขนาดที่ใช้ลดความดันเลือดโดยทั่วไปคือ 300-800 มก.

4. ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน

การกระตุ้นระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินมีผลทำให้เกิดการสร้างแองจิโอเทนซิน II (Angiotensin-II) ซึ่งเป็นตัวการสำคัญในการเพิ่มความดันเลือด กล่าวคือ แองจิโอเทนซิน-II จะมีผลต่อตัวรับยาที่เฉพาะเจาะจงในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดสมองส่วนกลาง และเปลือกต่อมหมวกไต ซึ่งจะ ทำให้หลอดเลือดแดงหดตัว ลดระดับการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกและเพิ่มการหลั่งฮอร์โมน แอลโดสเตอโรน (Aldosterone) ตามลำดับผลการออกฤทธิ์เหล่านี้จะทำให้ความดันเลือดสูงขึ้น

ยาลดความดันเลือดที่มีผลต่อระบบเรนินแองจิโอเทนซิน จึงมุ่งที่จะต้านฤทธิ์หรือยับยั้งการสร้างแองจิโอเทนซิน-II เป็นสำคัญ ในปัจจุบันมียาหลายกลุ่มที่ถูกพัฒนาเพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าว

4.1 ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งเรนิน

ยาที่มีผลต่อระบบประสาทซิมพาเทติกจะยับยั้งการหลั่งของเรนิน (Renin) จากจักตาโกลเมอรูลา แอปปราตัส (Juxtaglomerular apparatus) ตัวอย่างของยาที่มีผลดังกล่าว ได้แก่ โคลนินดีน (Clonidine) ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านสมองส่วนกลางในการลดการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติกที่มีผลต่อไตขณะเดียวกันอาจมีผลต่อไตโดยตรง โพรปราโนลอล (Propranolol) และยาปิดกั้นบีต้าตัวอื่นๆ ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับบีต้าที่ควบคุมการหลั่งเรนินทั้งภายในและภายนอกไต

4.2 ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเรนิน

ยาตัวแรกที่ถูกพัฒนาขึ้นมาในกลุ่มนี้ได้แก่เปปสตาติน (Pepstatin) ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเรนิน และเอนไซม์โปรติเอสอื่นๆ (Proteases) เช่น เปปซิน (Pepsin) เนื่องจากเปปสตาตินมีความสามารถในการละลายตัวต่ำ ปัจจุบันจึงมีการพยายามสังเคราะห์ยาที่สามารถจะละลายตัวได้ดียิ่งขึ้น และมีประสิทธิภาพเฉพาะเจาะจงต่อเรนินมากขึ้น แต่ยาในกลุ่มนี้ยังอยู่ระหว่างการพัฒนา

4.3 ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแองจิโอเทนซิน-I เป็นแองจิโอเทนซิน-II

ยาในกลุ่มนี้จะมีผลต่อ Dipeptidylcarboxypeptidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จะแยกเปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนสองตัวออกจากเปปไทด์หลายชนิด เช่น มีผลทำให้แองจิโอเทนซิน-I เปลี่ยนเป็นแองจิโอเทนซิน-II มีผลในการเปลี่ยนเบรดีไคนิน (Bradykinin) ซึ่งเป็นสารที่มีผลทำให้หลอดเลือดขยายตัว ไปเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ดังนั้นยาในกลุ่มนี้ซึ่งมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Dipeptidylcarboxypeptidase จึงจัดเป็นยาในกลุ่มที่เรียกว่า Converting enzyme inhibitors ผลของยาจะทำให้หลอดเลือดขยายตัวเนื่องจากไม่มีการสร้างแองจิโอเทนซิน-II และยับยั้งการทำลายเบรดีไคนิน

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้นอกจากจะยับยั้งการสร้างแองจิโอเทนซิน-II และยับยั้งการทำลายเบรดีไคนินแล้ว ยังสามารถลดการหลั่งฮอร์โมนแอลโดสเตอโรน ทำให้ลดปริมาณเลือดในร่างกายสามารถลดความดันเลือดได้โดยการขยายหลอดเลือด แต่ไม่มีผลต่อปริมาณเลือดที่ถูกบีบออกจากหัวใจ อัตราการเต้นของหัวใจ และอัตราเร็วของการกรองปัสสาวะที่ไต

ยากลุ่มนี้นิยมใช้ในการรักษาภาวะความดันเลือดสูงทุกระดับความรุนแรงที่มีระดับเรนินสูง หรือผู้ป่วยที่มีภาวะเส้นเลือดมาเลี้ยงไตตีบ (Renovascular hypertension) รวมทั้งผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้ม และผู้ป่วยเบาหวานที่ตรวจพบโปรตีนในปัสสาวะ แต่ยาจะไม่มีผลในการรักษาความดันเลือดสูงชนิดปฐมภูมิที่มีระดับเรนินต่ำ หรือผู้ป่วย Primary aldosteronism

ยาในกลุ่มนี้เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวในการควบคุมความดันเลือดจะมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับการใช้ยาขับปัสสาวะ หรือยาปิดกั้นบีต้า และประสิทธิภาพของยาจะเพิ่มมากขึ้น เมื่อให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะหรือยาที่มีผลปิดกั้นทางเดินเกลือแคลเซียม

การใช้ยาที่มีผลยับยั้งการเปลี่ยนแปลงแองจิโอเทนซิน-I เป็นแองจิโอเทนวิน-II อาจมีผลทำให้เกิดภาวะความดันเลือดต่ำมากโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีระดับโซเดียมในร่างกายต่ำ หรือมีระดับเรนินในร่างกายสูงเนื่องจากได้รับยาขับปัสสาวะ การลดความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะความดันเลือดต่ำสามารถทำได้โดยการหยุดหรือลดขนาดยาขับปัสสาวะ 3 วัน ก่อนใช้ยาในกลุ่มนี้ หรือถ้าจำเป็นควรเริ่มใช้ยาในขนาดต่ำกว่าแล้วค่อยปรับระดับยาขึ้นทีละน้อย

ผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่มนี้ค่อนข้างน้อย เมื่อเทียบกับการใช้ยาลดความดันเลือดกลุ่มอื่นๆ ยาในกลุ่มนี้ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับของไขมัน กลูโคส หรือ กรดยูริกในเลือดไม่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือด ผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่มนี้มักมีความรู้สึกคุณภาพชีวิตดีขึ้น เพราะร่างกายค่อนข้างจะตื่นตัว อารมณ์ดี เนื่องจากยาไม่มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง และไม่มีผลต่อสมรรถภาพทางเพศเหมือนยาในกลุ่มที่มีผลต่อระบบประสาทซิมพาเรติก

ข้อควรระวังของการใช้ยาในกลุ่มนี้คือถ้าผู้ป่วยได้รับยาขับปัสสาวะที่มีผลต่อการเก็บโปรตัสเซียม (Potassium-sparing diuretics) หรือ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ อาจทำให้เกิดภาวะโปรตัสเซียมในเลือดสูงขึ้น (Hyperkalemia)

เนื่องจากการศึกษาในกลุ่มนี้ในสัตว์ทดลองพบว่า ยาไม่มีผลต่อตัวอ่อนในครรภ์ จึงไม่ควรใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์

แคปโตพริล (Captopril)

มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแองจิโอเทนซิน-I เป็นแองจิโอเทนซิน-II ยา มีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือดสูงชนิดปฐมภูมิ และผู้ป่วยที่มีภาวะเส้นเลือดมาเลี้ยงที่ไตตีบ ยา สามารถใช้ได้กับผู้ที่มีระดับเรนินปกติหรือสูงกว่าปกติ และยังสามารถใช้ได้ในกรณีที่ไม่สามารถควบคุมความดันเลือดด้วยยาลดความดันเลือดชนิดอื่นๆ ประสิทธิภาพของยาจะเพิ่มมากขึ้นถ้าใช้ให้ร่วมกับไรอะไซค์ แคปโตพริลออกฤทธิ์ลดความดันเลือดภายใน 30 นาที หลังได้รับยา ประสิทธิภาพสูงสุดจะเกิดภายใน 1-2 ชั่วโมง ออกฤทธิ์ได้นานประมาณ 6-10 ชั่วโมง ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ที่พบได้บ่อยคือ คื่นคั่น ไข้ เบื่ออาหาร การรับรสผิดปกติ มีโปรตีนในปัสสาวะ ยาอาจทำให้เกิดการระคายเคืองต่อกระเพาะ ปากอักเสบ เม็ดเลือดขาวต่ำ และอาจเกิดภาวะความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ นอกจากนี้อาจเกิดการบวมทั้งตัวเนื่องจากการแพ้

รูปของยา

แคปโตพริล (Captopril) มีชื่อทางการค้า คาโปเทน (Capoten) ชนิดเม็ดขนาด 12.5 และ 25 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ เริ่มให้ขนาด 5 มก. วันละครั้ง ตอนเช้าและอาจเพิ่มขนาดได้ทุก 1-2 สัปดาห์ จนกว่าจะควบคุมความดันเลือดได้ ขนาดยาที่ใช้ต่อวันไม่ควรเกิน 40 มก.

ลิสินอพริล (Lisinopril)

มีสูตรโครงสร้างคล้ายอินาลาพริลเลท (Enalaprilat) ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ของอินาลาพริล ยาออกฤทธิ์ภายใน 60 นาที ซึ่งอาจใช้เพียงวันละครั้งยาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยตับ ถูกขับถ่ายออกจากร่างกายภายใน 24 ชั่วโมง โดย 30% ออกทางปัสสาวะ ส่วนอีก 70% ออกทางอุจจาระ

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาจทำให้เกิดอาการเวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ท้องเสีย อ่อนเพลีย ไอ และ คลื่นไส้ แต่อาการเหล่านี้จะค่อนข้างพบน้อยและไม่รุนแรง

รูปของยา

ลิสินอพริล ไดฮัยเดรท (Lisinopril dihydrate) มีชื่อทางการค้า เซสทริล (Zestril) พรินิวิล (Prinivil) ชนิดเม็ดขนาด 5, 10 และ 20 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ เริ่มที่ขนาด 10 มก. วันละครั้งและสามารถเพิ่มขนาดยาได้จนถึง 20 มก. วันละครั้ง ผู้ป่วยที่มีภาวะเส้นเลือดมาเลี้ยงไตควรเริ่มที่ขนาด 2.5-5 มก. วันละครั้ง แล้วค่อยๆ ปรับขนาดของยาขึ้นจนสามารถควบคุมความดันเลือดได้

รามิพริล (Ramipril)

ยานี้มีความสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงแองจิโอเทนซิน-I ได้ดี มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์นาน ยาต้องถูกเปลี่ยนแปลงโดยตับไปเป็นรามิพริลเลท (Ramiprilat) ก่อนจึงจะมีผล ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี ออกฤทธิ์ภายใน 30-60 นาที ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ยาวถึง 24-60 ชั่วโมง ถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ

รามิพริลเป็นยาที่ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยความดันเลือดสูงที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

เหมือนยาอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกัน

รูปของยา

รามิพริล (Ramipril) มีชื่อทางการค้า รามอส (Ramace) ไตรเทส (Tritace) ชนิดแคปซูล ขนาด 1.25, 2.5 และ 5 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ เริ่มที่ขนาด 2.5 มก. วันละครั้งและอาจเพิ่มเป็นวันละ 5 มก. แต่ขนาดยาสูงสุดในแต่ละวันไม่ควรเกิน 10 มก. ถ้ายังควบคุมความดันเลือดไม่ได้ควรพิจารณาให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ

ลิลาซาพริล (Cilazapril)

ยาต้องถูกดเปลี่ยนแปลงโดยตับเป็นลิลาซาพริลเลท (Cilazaprilat) ก่อนจึงจะมีผลในการลดความดันเลือดทั้งตัวบนและตัวล่างในทุกอริยาบถ และทุกระดับความรุนแรง ยาออกฤทธิ์ภายใน 1 ชม. และออกฤทธิ์อยู่ได้นาน แต่ประสิทธิภาพสูงสุดจะเกิดภายใน 2-4 สัปดาห์ หลังเริ่มให้ยา

ลิลาซาพริลถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารหลังจากถูกเปลี่ยนแปลงเป็นลิลาซาพริลเลทแล้วยาถูกขับถ่ายออกทางไต เป็น 2 ระยะ โดยมีค่าครึ่งชีวิตของระยะแรก 2 ชั่วโมง แลระยะหลัง 40 ชั่วโมง

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ที่พบบ่อยได้แก่ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ อาจพบอาการเหนื่อยง่าย อ่อนเพลีย ความดันเลือดต่ำ คลื่นไส้ ผื่นคัน อาการเหล่านี้มักไม่รุนแรง และไม่จำเป็นต้องหยุดยา

รูปของยา

ลิลาซาพริล (Cilazapril) มีชื่อทางการค้า อินฮิบเซซ (Inhibace) ชนิดเม็ดขนาด 0.5, 2.5 และ 5 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้ขนาด 1.25 มก. วันละครั้ง ใน 2 วันแรกแล้วค่อยๆ ปรับขนาดขึ้นจนถึงวันละ 5 มก. ถ้าผู้ป่วยได้รับยาขับปัสสาวะอยู่ก่อนควรเริ่มด้วยลิลาซาพริลในขนาด 0.5 มก.

เพอรินโดพริล (Perindopril)

เป็นยาที่มีผลขยายหลอดเลือดและลดภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโต สามารถใช้รักษาภาวะความดันเลือดสูงชนิดปฐมภูมิได้อย่างมีประสิทธิภาพ ยาออกฤทธิ์เร็ว และมีระยะเวลานานโดยประสิทธิภาพไม่ลดลง เพอรินโดพริลสามารถใช้ได้ในผู้สูงอายุ ผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยที่ภาวะไตวาย

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

มักพบเมื่อเริ่มใช้ยาโดยอาการที่จะพบเหมือนยาอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกัน

รูปแบบยา

เพอรินโดพริล เทอติบิวไทลามีน (Perindopril tertbutylamine) มีชื่อทางการค้า โคเวอริล (Coversyl) ชนิดเม็ด ขนาด 2 และ 4 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้ขนาด 4 มก. วันละครั้ง และสามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง 8 มก. ต่อวัน ขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วยสูงอายุควรเริ่มด้วย 2 มก. วันละครั้ง ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายร่วมด้วย ขนาดของยาที่ใช้จะขึ้นกับประสิทธิภาพในการทำงานของไตซึ่งดูจากค่า Creatinine clearance

ควินาพริล (Quinapril)

ออกฤทธิ์เหมือนแคปโตพริล ผลในการลดความดันเลือดจะเกิดขึ้นได้ทั้งในผู้ป่วยที่มีระดับเรตินในเลือดต่ำหรือปกติ ยาออกฤทธิ์นานกว่า 24 ชั่วโมง จึงสามารถใช้ยาวันละครั้ง

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

เหมือนยาอื่นๆ ในกลุ่มนี้

รูปของยา

ควินาพริล ฮัยโดรคลอไรด์ (Quinapril hydrochloride) มีชื่อทางการค้า แอคคิวพริล (Accupril) ชนิดเม็ดขนาด 5 และ 20 มก.

ขนาดและวิธีใช้

เมื่อใช้เป็นยาเดี่ยวเริ่มที่ขนาด 10 มก. วันละครั้ง และค่อยๆ ปรับขนาดจนถึง 20-40 มก. ต่อวัน โดยอาจใช้ครั้งเดียว หรือแบ่งให้ 2 ครั้ง ถ้าใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ ขนาดยาตั้งต้นควรเป็น 5 มก. วันละครั้ง

4.4 ยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของแองจิโอเทนซิน-II

เป็นยาที่มีผลยับยั้งการกระตุ้นของแองจิโอเทนซิน-II ต่อตัวรับยาในหลอดเลือด และเปลือกต่อมหมวกไต ยาในกลุ่มนี้ คือ ซาราลาซิน (Saralasin) ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับแองจิโอเทนซิน-II ยาจะยับยั้งผลในการทำให้หลอดเลือดหดตัวและการหลั่งแอลโดสเทอโรนอันเนื่องจากแองจิโอเทนซิน-II จึงมีผลลดความดันเลือดแต่เนื่องจากยามีคุณสมบัติในการกระตุ้นตัวรับแองจิโอเทนซิน-II ได้ (Partial agonist) การฉีดยานี้เข้าทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่ไม่ได้มีระดับแองจิโอเทนซิน-II ในเลือดสูง อาจทำให้เกิดผลในการเพิ่มมากกว่าที่จะลดความดันเลือด

ซาราลาซินมีประโยชน์สำหรับช่วยในการวินิจฉัยว่าสาเหตุของความดันเลือดสูงมีความเกี่ยวข้องกับระบบเรนิน-แองจิโอเทนซินหรือไม่ อย่างไรก็ตามผลที่ได้อาจคลาดเคลื่อนถ้าใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะเส้นเลือดที่มาเลี้ยงไตตีบ และได้รับเกลือเป็นจำนวนมาก หรือผู้ป่วยปกติที่อยู่ในภาวะขาดเกลือ

เนื่องจากซาราลาซินต้องใช้ในรูปแบบฉีดจึงไม่เป็นที่นิยมในการใช้ลดความดันเลือด ปัจจุบันได้มีการพยายามพัฒนายาที่จะมีผลยับยั้งการทำงานของแองจิโอเทนซิน-II ที่ตัวรับยาโดยไม่มีผลในการกระตุ้นตัวรับนั้น (ไม่มี Partial agonist effect) และได้มีการสังเคราะห์สารที่ไม่ใช่เปปไทด์ที่มีคุณสมบัติดังกล่าว และสามารถให้โดยวิธีการรับประทาน เช่น โลซาร์แทน (Losartan) ขึ้นมาสำเร็จ ขณะนี้กำลังอยู่ในระยะพัฒนาเพื่อนำมาใช้เป็นยา

5. ยาในกลุ่มอื่นๆ

ปัจจุบันมียาในกลุ่มปิดกั้นตัวรับเซโรโทนิน (Serotonin) ที่สามารถใช้ลดความดันเลือดได้ เพราะเซโรโทนินมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวทั้งหลอดเลือดแดงหลอดเลือดดำ การใช้ยาที่สามารถปิดกั้นตัวรับเซโรโทนิน (Serotonin antagonist) จะมีผลให้หลอดเลือดขยายตัว จึงสามารถลดความดันเลือดได้

คีแทนเซอร์ริน (Ketanserin)

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเซโรโทนินที่เฉพาะเจาะจงต่อตัวรับ S_2 (S_2 -serotonergic receptors) ยาจะยับยั้งผลของเซโรโทนินในการทำให้หลอดเลือดหดตัว หลอดลมหดตัว และเกิดการเกาะตัวของเกร็ดเลือด นอกจากนี้ยายังมีผลอย่างอ่อนๆ ต่อตัวรับอัลฟา-I และตัวรับฮิสตามีน-I แต่ไม่มีผลต่อตัวรับอื่นๆ เมื่อให้คีแทนเซอร์รินโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำระดับยาในเลือดจะลดลงเป็น 3 ช่วง ซึ่งค่าครึ่งชีวิตของแต่ละช่วงจะเป็น 0.13, 2.0 และ 14.3 ชั่วโมง ตามลำดับ ยานี้เมื่อให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะออกฤทธิ์ภายใน 10 นาที ระดับยาในเลือดจะคล้ายกับการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ คีแทนเซอร์รินสามารถถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร ได้ดีแม้จะให้พร้อมอาหาร ยาออกฤทธิ์สูงสุดภายใน 0.5-2 ชั่วโมง และค่าครึ่งชีวิตประมาณ 13-18 ชั่วโมง ยามีความสามารถในการจับกับโปรตีนในเลือดได้ดีมาก ถูกเปลี่ยนแปลงโดยตับให้อยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์และขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ (68%) และอุจจาระ (24%)

คีแทนเซอร์รินสามารถใช้ลดความดันเลือดได้ทั้งระดับความรุนแรง และสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวในการลดความดันเลือดหรือร่วมกับยาอื่นได้

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาจเกิดอาการง่วงนอน ไม่มีสมาธิและเวียนศีรษะ ภายในเวลา 1-2 ชั่วโมง หลังได้รับยา อาการเหล่านี้จะหายไปภายใน 2-3 วัน

รูปของยา

คีแทนเซอร์ริน ทาร์เตรท (Ketanserin tartrate) มีชื่อทางการค้า ซูเฟรซอล (Sufrexal) ชนิดเม็ด ขนาด 20 และ 40 มก. ชนิดฉีด ขนาด 5 มก./มล. ขนาดบรรจุ 2 มล.

รักษา การรักษาภาวะความดันเลือดสูงชนิดที่ไม่รุนแรงหรือรุนแรงปานกลาง ควรเริ่มด้วยยาไอโซะโซลด์ ถ้าความดันเลือดยังไม่ลดลงหลังจากให้ยามา 2 สัปดาห์ อาจพิจารณาให้ยาลดความดันเลือดตัวอื่นๆ เพิ่มขึ้น เช่น ยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก ยาพวงกรีเซอรัป็น ยาปิดกั้นบีต้า เมธิล โดปา หรือ พรานโซซิน ในประเทศไทยรีเซอรัป็นอาจเป็นยาที่ควรเลือกใช้เพราะใช้สะดวกเพียงวันละครั้ง ราคาค่อนข้างถูกและมีประสิทธิภาพสูง ถ้าให้ยา 2 ตัวแล้วยังควบคุมความดันเลือดไม่ได้ก็อาจเพิ่มยาที่มีผลขยายหลอดเลือด เช่น ฮัยคราลาซิน

โดยทั่วไปภาวะความดันเลือดสูงชนิดที่ไม่รุนแรงหรือรุนแรงปานกลาง มักจะควบคุมได้ด้วยยา 3 ชนิดร่วมกัน คือ ไอโซโซลด์ รีเซอรัป็น และฮัยคราลาซิน

สำหรับภาวะความดันเลือดสูงชนิดรุนแรงอาจควบคุมได้โดยใช้ยาขับปัสสาวะ ยาปิดกั้นบีต้าและฮัยคราลาซิน สำหรับมินอกโซลิด ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้ดีมาก อาจเลือกใช้แทนฮัยคราลาซินได้ถ้ายังควบคุมความดันเลือดได้ไม่ดีพอ ในกรณีที่มีข้อห้ามใช้ของยาปิดกั้นบีต้าอาจเลือกใช้เมธิล โดปา หรือ โคลนิตินแทน ถ้าภาวะความดันเลือดสูงยังควบคุมไม่ได้อาจจำเป็นต้องใช้กัวเนธินร่วมด้วย ซึ่งผู้ป่วยจะต้องได้รับคำแนะนำถึงอาการต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นเนื่องจากความดันเลือดต่ำเวลาเปลี่ยนอิริยาบถหลังจากได้ยากัวเนธิน

สำหรับยาผสมเป็นยาที่ประกอบด้วยตัวยาดังแต่ 2 ชนิดขึ้นไปผสมอยู่ในเม็ดเดียวกัน ทำให้สะดวกต่อการใช้ แต่ในทางปฏิบัติไม่ควรใช้ยาผสมเพราะการเปลี่ยนขนาดของตัวยาแต่ละตัวให้พอเหมาะกับความแตกต่างของผู้ป่วยแต่ละคนทำได้ยาก และราคาของยาผสมมักจะแพงกว่าราคารวมของตัวยาแต่ละตัวในยาผสมนั้น ในกรณีผู้ป่วยมีฐานะดีกินยายาก และสามารถใช้จ่ายผสมนั้นได้ดีพอสำหรับคุมความดันเลือดจึงควรที่จะเลือกใช้ยาผสม

บทที่ 10

ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

บทนำ

ยาขับปัสสาวะโดยคำจำกัดความต่างๆจะหมายถึง ยาที่มีผลเพิ่มการขับถ่ายของน้ำปัสสาวะ การที่ยามีผลเพิ่มการขับถ่ายของน้ำและเกลือแร่ ออกจากร่างกายทางปัสสาวะเกิดจากการรบกวนระบบการทำงานปกติของไต และมีผลทำให้การดูดซึมของน้ำและเกลือแร่จากท่อไตกลับเข้าสู่ ร่างกายน้อยลง ผลคือเพิ่มปริมาณน้ำและเกลือแร่ที่ออกไปทางปัสสาวะ จึงมีประโยชน์ในการรักษาภาวะคั่งน้ำ และลดอาการบวม ภาวะคั่งน้ำอาจเกิดขึ้นจากสาเหตุหลายประการ เช่น ภาวะหัวใจวาย โรคไต โรคตับ ฯลฯ นอกจากผลดังกล่าวแล้ว ยาในกลุ่มนี้ยังอาจมีผลต่อร่างกายอีกหลายประการ เช่น มีฤทธิ์ลดความดันเลือด ทำให้ปริมาณกรดยูริกสูงขึ้น และยังสามารถทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้ ยาในกลุ่มนี้จึงมีที่ใช้ในภาวะต่างๆ อย่างกว้างขวางและอาจมีผลข้างเคียงได้สูง ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

ระบบการทำงานของไต

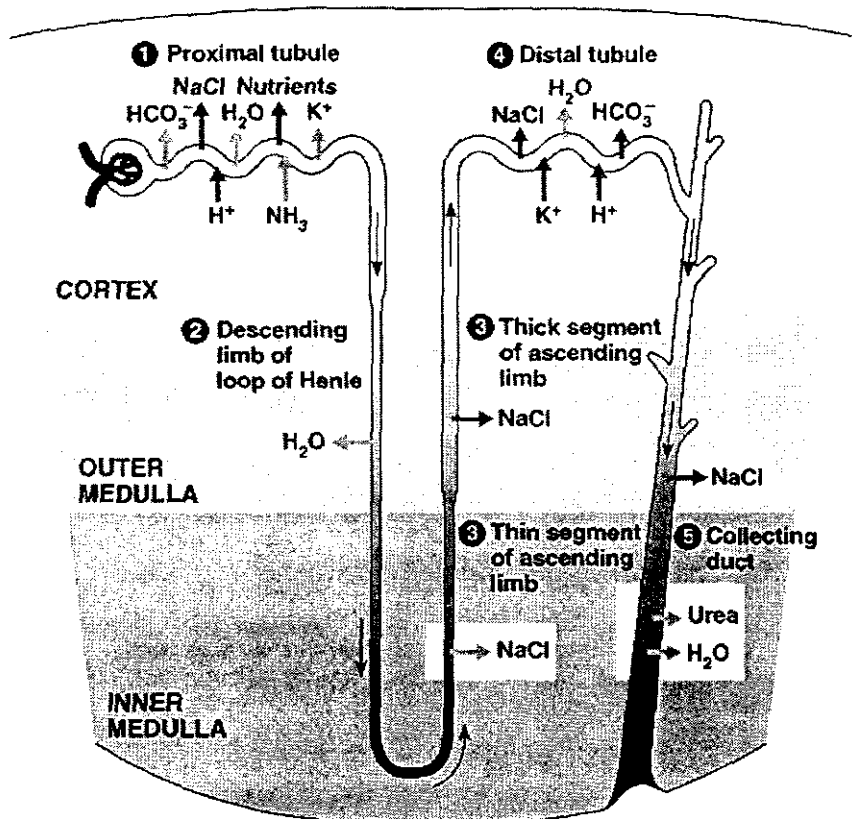
ส่วนที่เล็กที่สุดของไตที่ทำหน้าที่ในการสร้างปัสสาวะเรียกว่า nephron ซึ่งประกอบด้วยส่วนต่างๆ ดังนี้ คือ Proximal tubule, Loop of Henle, Distal convoluted tubule และ Collecting duct แต่ละส่วนจะมีหน้าที่ในการควบคุมการผ่านของน้ำและอิเลคโตรไลต์ แตกต่างกันไป

Proximal tubule สารอาหาร (เช่น น้ำตาลกลูโคส กรดอะมิโน) และอิเลคโตรไลต์ต่างๆที่ถูกกรองออกมา จะถูกดูดกลับเกือบทั้งหมดที่บริเวณนี้ โดยที่น้ำจะถูกดูดกลับตามเข้าไปด้วยในปริมาณที่พอๆ กัน ทำให้ความเข้มข้นของสารที่อยู่ในท่อไตไม่เปลี่ยนแปลง เรียกการดูดกลับในลักษณะนี้ว่า isotonic reabsorption

Loop of Henle บริเวณนี้แบ่งออกได้เป็น 2 ช่วงคือ Thin descending limb และ Thick descending limb จะยอมให้อิเลคโตรไลต์ผ่านได้เท่านั้น แต่จะไม่ยอมให้น้ำผ่าน ที่บริเวณนี้จะเกิดขบวนการดูดกลับของโซเดียมคลอไรด์แบบต้องอาศัย พลังงาน ปริมาณการดูดกลับในส่วนของ Loop of Henle จะน้อยกว่าที่บริเวณ Proximal tubule

Distal convoluted tubule บริเวณนี้โดยปกติแล้วจะไม่ยอมให้น้ำผ่านได้เลย ยกเว้นแต่เมื่อมี aldosterone หรือ antidiuretic hormone (ADH) จึงจะยอมให้น้ำผ่านได้ บริเวณนี้ยังคงมีการดูดกลับของโซเดียมคลอไรด์อยู่ แต่มีปริมาณน้อยกว่าบริเวณ Thick ascending limb

Collecting duct โซเดียมคลอไรด์ถูกดูดซึมกลับที่บริเวณ Collecting duct โดยการควบคุม Mineralocorticoid นอกจากนี้ยังมีการขับโปแตสเซียม และไฮโดรเจนเข้าไปในท่อไตด้วย ในภาวะที่มี ADH อยู่ Collecting duct จะยอมให้น้ำผ่านได้มากขึ้น



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

รูปที่ 1. แสดงส่วนประกอบของ nephron

ยาขับปัสสาวะที่ใช้บ่อย

สามารถแบ่งยาขับปัสสาวะที่ใช้บ่อยออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. กลุ่มที่เพิ่มการขับตัวถูกละลาย (increase renal solute excretion)

1.1 ยาขับปัสสาวะที่ยับยั้งการดูดกลับโซเดียม และคลอไรด์ ได้แก่ chlorothiazide, chlorthalidone, indapamine, metolazone

1.2 ยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์แรง (Loop diuretics) ได้แก่ furosemide, bumetanide, ethacrynic acid

1.3 ยาขับปัสสาวะที่มีผลเก็บโปแตสเซียม (Potassium sparing diuretics) ได้แก่ spironolactone, amiloride, triamterene

1.4 ยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรส (carbonic anhydrase inhibitor) ได้แก่ acetazolamide

2. ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์โดยอาศัยแรงดันน้ำ (Osmotic Diuretics) ได้แก่ Mannitol

Thiazide Diuretics

เป็นกลุ่มของยาขับปัสสาวะที่มีสูตรโครงสร้างตัดแปดมาจากสารพวกซัลโฟนาไมด์ ซึ่งพบว่า

1. มีผลเพิ่มการขับออกของโซเดียมและคลอไรด์จากไต
2. มีประสิทธิภาพในภาวะที่เลือดเป็นกรดหรือด่าง
3. มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรส
4. สามารถใช้ลดความดันเลือดในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดสูง

กลไกการออกฤทธิ์

โรอะไซด์ออกฤทธิ์ที่บริเวณ Distal tubule ส่วนต้นเป็นหลัก โดยมีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของโซเดียมและคลอไรด์ ทำให้ปริมาณโซเดียมในท่อปัสสาวะที่มายัง Distal tubule ส่วนปลายเพิ่มขึ้น ยังผลให้การดูดซึมกลับของโซเดียมในบริเวณนี้ที่ต้องแลกเปลี่ยนกับโปแตสเซียมสูงขึ้นด้วยการใช้โรอะไซด์ จึงทำให้ร่างกายสูญเสียโปแตสเซียมไปกับปัสสาวะมากขึ้นจนอาจทำให้เกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ และทำให้ร่างกายสูญเสียแมกนีเซียมด้วย ขณะเดียวกันโรอะไซด์ยังออกฤทธิ์เพิ่มการดูดกลับของแคลเซียมบริเวณ Distal tubule ด้วย

ยาในกลุ่มนี้ทุกตัวเป็นยาที่ใช้กินได้ ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ออกฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมง ระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานตั้งแต่ 3-6 ชั่วโมง ยกเว้น Chlorothiazide ซึ่งเป็นยาตัวแรกที่ค้นพบในกลุ่มนี้ สามารถละลายในไขมันได้น้อย จึงมีการดูดซึมไม่ดีและต้องให้ยาในขนาดสูง

โรอะไซด์เป็นยาก่อนแรกทีควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่ไตทำงานปกติ สำหรับอาการบวมที่สืบเนื่องมาจากโรคหัวใจ และยังสามารถใช้ร่วมกับยาที่มีผลเก็บโปแตสเซียมในการรักษาอาการบวมที่มีสาเหตุจากโรคไต และโรคตับแข็งซึ่งมีน้ำอยู่ในช่องท้อง ยาในกลุ่มนี้มักใช้ไม่ได้ผลในการรักษาอาการบวมในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดน้อยลงมาก (อัตรากรองของเลือดผ่านไตน้อยกว่า 30 มล.ต่อนาที)

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

โรอะไซด์ อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องผูก หรือท้องเดิน ปวดศีรษะ มึนงง ความดันเลือดต่ำในขณะเปลี่ยนอิริยาบถ (Postural hypotension) เป็นตะคริวที่ขา อาจมีผลทำให้ระดับของโปแตสเซียมในเมื่อเลือดต่ำลงและเกิดอาการเลือดเป็นด่างได้ นอกจากนี้ผลข้างเคียงที่เกิดจากฤทธิ์ในการขับปัสสาวะแล้วยังมีฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ อีก คือ

1. ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น เชื่อว่าเกิดจากการที่โรอะไซด์ทำให้เกิดผล 3 ประการ คือ ลดการหลั่งของอินซูลิน เพิ่มการสลายไกลโคเจน (Increase glycogenolysis) ไปเป็นน้ำตาล และลดการสร้างไกลโคเจน (Diminish glycogenesis) ภาวะดังกล่าวนี้ ส่วนใหญ่จะพบในรายที่เป็นโรคเบาหวานแอบแฝง (Latent diabetes mellitus) หรือผู้ป่วยที่ได้รับการควบคุมด้วยยารักษาโรคเบา

หวานคืออยู่แล้ว การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดไม่ค่อยมีความสำคัญ และไม่จำเป็นต้องให้การรักษา

2. ทำให้ระดับกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น เนื่องจากไธอะไซด์และกรดยูริกเป็นกรดอินทรีย์เหมือนกัน จึงใช้กระบวนการหลังกรดอินทรีย์เดียวกัน (Tubular secretion) และมีผลแย่งที่กันได้ การที่ไธอะไซด์จะออกฤทธิ์ได้นั้นจะต้องถูกขับถ่ายเข้าไปอยู่ในท่อไต และทำให้การหลังของกรดยูริกในปัสสาวะลดน้อยลง การเปลี่ยนแปลงระดับของกรดยูริกในเลือดไม่ค่อยมีปัญหาในทางปฏิบัติ ยกเว้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกาต์ จึงไม่เหมาะที่จะใช้ในผู้ป่วยซึ่งไตทำงานได้น้อย

3. ทำให้เกิดอาการแพ้ เช่น มีผื่นขึ้น อาการแพ้รุนแรงแต่เกิดขึ้นน้อย ได้แก่ ภาวะเลือดจางเนื่องจากการแตกของเม็ดเลือดแดง (Hemolytic anemia) ตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน (Acute pancreatitis) ดีซ่านที่เกิดจากการหลังของน้ำดีผิดปกติ (Colestatic jaundice)

ข้อควรระวัง

1. ควรระวังในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับไม่ปกติ เพราะอาจทำให้เพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิด Hepatic encephalopathy
2. ควรระวังในผู้ป่วยโรคไต เนื่องจากยาจะทำให้การทำงานของไตลดลง
3. ควรระวังในผู้ป่วยโรคเกาต์
4. ยาอาจเสริมความเป็นพิษของ Digitalis เนื่องมาจากการลดลงของระดับโปแตสเซียม
5. ยาอาจเสริมฤทธิ์กับยาลดความดันเลือด แต่แอลกอฮอล์จะช่วยเสริมฤทธิ์ในการเกิดภาวะความดันเลือดต่ำจากการเปลี่ยนอิริยาบถ (Postural hypotension) ในผู้ป่วยที่ได้รับไธอะไซด์
6. ควรระวังในหญิงมีครรภ์ เนื่องจาก Chlorothiazide ผ่านรกได้ และมีรายงานว่าเด็กทารกที่เกิดมามีลักษณะดีซ่านตั้งแต่เกิด (Neonatal Jaundice) ปริมาณเกล็ดเลือดลดลง (Thrombocytopenia) และมีการเสียสมดุลของอิเล็กโตรไลต์ ไธอะไซด์สามารถไล่ที่การจับตัวของบิลิรูบินกับ โปรตีน จึงไม่ควรใช้ยานี้ในเด็กทารกที่มีอาการดีซ่าน เพราะจะทำให้เกิดการสะสมของบิลิรูบินในเยื่อสมอง เป็นผลให้สมองพิการได้
7. ถ้าใช้ยาไธอะไซด์ร่วมกับลิเทียม (Lithium) จะทำให้ระดับของลิเทียมคั่งในร่างกายมากขึ้น ทั้งนี้ เพราะลิเทียมขับถ่ายออกจากร่างกายทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งการใช้ไธอะไซด์ จะมีผลทำให้ปริมาณเลือดที่กรองผ่านไตลดลง เป็นผลให้เกิดไอโซเลียมและลิเทียม ซึ่งมีคุณสมบัติในการซึมผ่านเหมือนกันถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ร่างกาย

รูปของยา ขนาดและวิธีใช้

ได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 1 ความแตกต่างที่สำคัญของยาในกลุ่มนี้จะอยู่ที่ระยะเวลาในการออกฤทธิ์เป็นสำคัญ แต่ผลในการออกฤทธิ์และผลข้างเคียงจากการใช้ยาจะเหมือนกัน

เมโตนลาโซน (Metolazone)

เมโตนลาโซน เป็นยาที่มีสูตรโครงสร้างเหมือนยาในกลุ่มไธอะไซด์ แต่มีฤทธิ์ในการขับปัสสาวะสูงกว่าและอาจใช้ได้ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ทั้งๆที่ยาในกลุ่มไธอะไซด์ใช้ไม่ได้ผล เมโตนลาโซน มีกลไกการออกฤทธิ์และการใช้ยาเหมือนกับ Chlorothiazide แต่เมโตนลาโซนไม่มีผลต่อเอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรส และต่างจากไธอะไซด์ตรงที่เมโตนลาโซนไม่มีผลลดอัตราการกรองหรือการไหลเวียนของเลือดในไต ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ถูกขับออกจากร่างกายส่วนใหญ่ทางปัสสาวะ ยาเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมง หลังได้รับยา และระยะเวลาในการออกฤทธิ์นาน 12-24 ชั่วโมง ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้

เมโตนลาโซน มีประสิทธิภาพ

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

คล้ายกับยาในกลุ่มไธอะไซด์ตัวอื่น

ข้อควรระวัง

1. ห้ามใช้ในผู้ป่วย Hepatic coma หรือ Procoma
2. อาจเกิด Severe electrolyte disturbance เมื่อใช้ร่วมกับฟูโรซีไมด์

รูปของยา

เมโตนลาโซน (Metolazone) มีชื่อทางการค้า ซารอกโซลีน (Zaroxolyne) ชนิดเม็ดขนาด 2.5 และ 5 มิลลิกรัม

ขนาดและวิธีใช้

ในการรักษาความดันเลือดสูง ให้กินครั้งละ 2.5 - 5 มิลลิกรัม วันละครั้ง ขนาดที่ใช้ในการลดอาการบวม ให้ปรับขนาดยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายโดยเริ่มให้ยาในขนาดต่ำก่อน

ข้อบ่งใช้ทางคลินิกของยากกลุ่มไธอะไซด์

1. Hypertension and Congestive Heart Failure

ไธอะไซด์ในขนาดต่ำใช้ในการรักษา Essential Hypertension มากกว่าที่จะใช้ลดอาการบวม เนื่องจากฤทธิ์ของยาในการทำให้หลอดเลือดขยายตัวโดยเฉพาะ Indapamine จะเห็นฤทธิ์นี้เด่นชัดมาก ในกรณีที่มีการตอบสนองต่อไธอะไซด์ไม่เพียงพอ อาจพิจารณาให้ร่วมกับยาตัวอื่น

2. Idiopathic Hypercalciurea

โธอะไซค์ จะลดการขับแคลเซียมออกจากปัสสาวะ เนื่องจากยาจะเพิ่มการดูดกลับของแคลเซียมที่บริเวณ Distal Tubule ซึ่งผลนี้จะหายไปในการที่ที่ได้รับเกลือมากเกินไปทำให้ยับยั้งการดูดกลับที่บริเวณ Proximal tubule และเพิ่มการขับทั้งโซเดียมและคลอไรด์ นอกจากนี้ยังช่วยลดความเข้มข้นของแคลเซียมในปัสสาวะ ซึ่งจะเป็นผลดีต่อคนที่ปัสสาวะเป็นนิ่วเนื่องจากแคลเซียม

3. Nephrogenic Diabetes Insipidus

โธอะไซค์สามารถช่วยลดอาการ Polyurea และ Polydipsia ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ ADH ได้ ซึ่งเป็นผลจากการลดลงของพลาสมาและอัตราการกรอง และเพิ่มการดูดกลับของโซเดียมคลอไรด์ที่บริเวณ Proximal tubule การจำกัดอาหารที่มีโซเดียมจะช่วยเสริมฤทธิ์ของยาในการควบคุมปริมาตรของปัสสาวะ โธอะไซค์ยังมีประโยชน์ในการรักษาอาการ Polyuria ในผู้ป่วย Nephrogenic diabetes insipidus ที่เกิดจากการใช้ลิเทียมได้ แต่ต้องวัดระดับของลิเทียมด้วย เนื่องจากยาขับปัสสาวะอาจมีผลลดการขจัดลิเทียมออกจากร่างกาย

ยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์แรง (Loop diuretics ;high-ceiling diuretics)

ยาในกลุ่มนี้เป็นยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์แรงที่สุด โดยมีผลยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมคลอไรด์ที่บริเวณ Thick ascending limb ของ Loop of Henle ทำให้สูญเสียน้ำออกจากปัสสาวะพร้อมกับโซเดียมคลอไรด์ ผลในการออกฤทธิ์ดีกว่ายาในกลุ่มโธอะไซค์ และสามารถออกฤทธิ์ได้ในภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงสมดุลกรด-ด่างในร่างกาย เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาสูง จึงควรพิจารณาเลือกใช้เฉพาะในรายซึ่งใช้ยากลุ่มโธอะไซค์แล้วไม่ได้ผล ยกเว้นว่าจำเป็นจะต้องขับน้ำและเกลือแร่ที่ค้างอยู่ในร่างกายออกอย่างรวดเร็ว หรือมีภาวะไตเสียค่อนข้างมาก(อัตราการกรองของเลือดผ่านไตน้อยกว่า 30 มิลลิลิตรต่อนาที)

ฟูโรซีไมด์ (Furosemide)

เป็นยาขับปัสสาวะที่นิยมใช้กันมาก เพราะยามีฤทธิ์แรง ออกฤทธิ์เร็ว มีทั้งยาในรูปแบบและยาฉีด มีผลข้างเคียงที่เกิดจากตัวยาเองน้อย แต่เนื่องจากผลการออกฤทธิ์แรงทำให้เกิดผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาได้สูงมาก เช่น ปริมาณน้ำในเลือดต่ำ ภาวะโปแตสเซียมต่ำ จึงควรใช้ในกรณีที่จำเป็นเท่านั้น

กลไกการออกฤทธิ์

ฟูโรซีไมด์ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมคลอไรด์ที่บริเวณ Thick ascending limb เพิ่มอัตราการไหลเวียนเลือดในไต (Renal blood flow) โดยไม่มีผลต่ออัตราการกรอง โดยเฉพาะหลังได้รับยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ การเปลี่ยนแปลงนี้มีผลทำให้ลดการดูดกลับที่บริเวณ Proximal tubule การเพิ่มอัตราการไหลเวียนเลือดในไตจะเกิดขึ้นในระยะเวลาสั้นๆ เนื่อง

จากการลดลงของปริมาณของเหลวที่อยู่ภายนอกเซลล์ (Extracellular fluid) ที่เกิดจากฤทธิ์ของยาจะ ทำให้อัตราการไหลเวียนเลือดเข้าสู่ไตลดลง ส่งผลให้มีการเพิ่มการดูดกลับที่บริเวณ Proximal tubule ปรากฏการณ์นี้เชื่อว่าเกิดจากกลไกในการปรับตัว มีการจำกัดการขับสารออกที่บริเวณ Thick ascending limb ดังนั้นจึงทำให้การขับปัสสาวะลดลง ยานี้สามารถยับยั้งเอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรสได้ แต่น้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาที่ฤทธิ์ที่ Proximal tubule โดยตรง

ฟูโรซีไมด์ทำให้เพิ่มการขับทิ้งของ โปแตสเซียมและเพิ่มระดับกรดยูริกในเลือดเช่นเดียวกับ ยาในกลุ่มโธอะไซด์ เชื่อว่ามีกลไกในการเกิดลักษณะเดียวกัน

ยากลุ่มนี้เพิ่มการขับทิ้งแคลเซียม แมกนีเซียมและอาจรวมถึงโซเดียมด้วย ต่างจากยาใน กลุ่มโธอะไซด์ คือ ยาในกลุ่มที่มีฤทธิ์แรงจะไม่เพิ่มการดูดกลับของแคลเซียมที่บริเวณ Distal tubule ซึ่งจะมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมในเลือดสูง

ฟูโรซีไมด์ ถ้าให้โดยการรับประทานจะออกฤทธิ์ภายใน 1 ชั่วโมง และมีฤทธิ์อยู่นาน 6 ชั่วโมง ถ้าให้โดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะออกฤทธิ์ทันทีและมีฤทธิ์อยู่ได้นาน 2 ชั่วโมง ฟูโรซีไมด์ มีช่วงขนาดของยาที่สามารถเลือกใช้ได้กว้างตามความเหมาะสม การเพิ่มขนาดของยาที่เล็กน้อยจะมีผลให้ฤทธิ์ในการขับปัสสาวะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ จนกระทั่งถึงระดับที่ออกฤทธิ์ได้สูงสุด

ยานี้ได้ผลดีในการลดอาการบวมที่มีสาเหตุมาจากโรคหัวใจซึ่งใช้ยาในกลุ่มโธอะไซด์แล้ว ไม่ได้ผล ข้อเด่นของฟูโรซีไมด์คือ ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดน้อยลงมาก แต่ขนาดยาที่ใช้จะสูงกว่าปกติ นอกจากนี้ฟูโรซีไมด์ยังมีผลในการลดน้ำในช่องท้อง ซึ่งมีสาเหตุมาจากโรคตับแข็ง แต่การใช้ยาในกรณีนี้ต้องระมัดระวังมาก ไม่ควรให้ยาในขนาดสูงและหวังผลในการขับน้ำและเกลือแร่ออกจากร่างกายเร็วเกินไป เพราะผู้ป่วยเหล่านี้มีปริมาณของน้ำในเลือดค่อนข้างมาอยู่แล้ว

ฟูโรซีไมด์เป็นยาที่ควรเลือกใช้โดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำในภาวะที่มีน้ำคั่งในปอด (Pulmonary edema) อาการอาจบรรเทาลงก่อนที่จะมีการเพิ่มปริมาณของปัสสาวะเสียอีก เพราะยามีผลในการขยายหลอดเลือดโดยตรง ในภาวะที่มีปัสสาวะน้อยอาจใช้ ฟูโรซีไมด์ฉีดเข้าหลอดเลือดดำเพื่อช่วยในการวิเคราะห์แยกโรคว่าสืบเนื่องมาจากไต

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ที่พบบ่อยคือ ความดันเลือดต่ำ ระดับโซเดียมและโปแตสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะเลือดเป็นต่าง อันเนื่องมาจากการมีระดับคลอไรด์ในเลือดต่ำโดยเฉพาะเมื่อใช้ยานี้ในขนาดสูงหรือใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน ยาอาจทำให้หูหนวกได้ถ้าฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำในขนาดสูงมาก

ข้อควรระวัง

1. ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อหู เช่น ยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์

2. ยานี้อาจเสริมฤทธิ์ในการเกิดพิษต่อไตของยากลุ่มเซฟาโรสปอรินและอะมิโนกลัยโคไซด์
3. ไม่ควรใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์
4. ไม่ควรใช้ยานี้รักษาโรคความดันเลือดสูงในผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการสมองขาดเลือด (Cerebral ischemia)
5. ข้อควรระวังอื่นๆ คล้ายกับยาในกลุ่มโธอะไซด์

รูปของยา

ฟูโรซีไมด์ (Furosemide) มีชื่อทางการค้า คือ ไครีน (Dirine[®]) ฟูเรติก (Furetic[®]) ฟูคิรีน (Fudirin[®]) อิมพูแกน (Impugan[®]) ลาซิกซ์ (Lasix[®]) นิลดีมา (Nildema[®])

ชนิดเม็ด ขนาด 40, 80 และ 500 มก

ชนิดน้ำ สำหรับฉีดขนาด 20-80 มก./มล.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้ขนาด 20-80 กรัม ครั้งเดียวตอนเช้า ถ้ายังไม่ได้ผลขับปัสสาวะเพียงพอ ให้เพิ่มขนาดยา โดยแบ่งให้ 6-8 ชั่วโมง ขนาดของยาและความถี่ในการให้ยาจะต้องปรับให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย การใช้ยานี้อาจให้วันเว้นวัน หรือ 2-3 วันครั้งก็ได้ ซึ่งถ้าผลในการรักษาดี การให้ยาเป็นระยะ จะทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าการให้ยาทุกวัน

เด็กให้กินขนาด 1-2 มก./กก วันละ 1-2 ครั้ง ถ้ายังไม่ได้ผลดีพออาจเพิ่มขนาดขึ้นอีกครั้งละ 1 มก./กก.

ถึงแม้ว่าอาจให้ยานี้โดยวิธีการฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้แต่ควรให้ยาทางหลอดเลือดดำ เพราะให้ผลการรักษาที่แน่นอนกว่า

ขนาดที่ใช้ในผู้ใหญ่ สำหรับรักษาภาวะน้ำท่วมปอด ให้ในขนาด 40 มก. อาจซ้ำได้ทุกๆ 60-90 นาที

สำหรับภาวะไตเสียเฉียบพลัน (Acute renal failure) ให้ในขนาด 40-80 มก. และค่อยๆเพิ่มขนาดขึ้น แต่ไม่ควรให้ยาเกิน 500 มก./วัน ถ้าให้ยาในขนาดสูงพอแล้วยังไม่มียาขับปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นภายใน 24 ชั่วโมง ควรเลิกใช้ยานี้ ในกรณีที่ไม่มีภาวะคั่งน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย ต้องพยายามรักษาระดับน้ำในเลือดให้คงที่ โดยการให้น้ำเกลือทดแทน ทั้งนี้เพื่อป้องกันไม่ให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง

ขนาดที่ใช้ในเด็ก ให้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 1 มก./กก. อาจใช้ซ้ำได้ทุก 6 ชั่วโมง

ข้อบ่งใช้ในคลินิก

1. Acute Pulmonary Edema

ใช้ยานี้เมื่อต้องการความรวดเร็วในการลดปริมาณของเหลวภายนอกเซลล์ (Extracellular fluid) และลดปริมาณเลือดดำที่ไหลกลับเข้าสู่หัวใจ

2. Refractory Edema

กรณีนี้จะใช้ยาในกลุ่มของ Loop diuretic เมื่อใช้วิธีการจำกัดปริมาณเกลือที่ได้รับ หรือใช้ยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์ต่ำกว่าแล้ว ยังไม่ไดผล ยาในกลุ่มนี้ยังใช้ได้ผลในรายที่มีการทำงานของไตลดลง หรือมีของเหลวในร่างกายมากเกินไป (Fluid overload)

3. Hypercalcemia

ยา มีผลเพิ่มการขับถ่ายแคลเซียมออกทางปัสสาวะ ทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดลดลง

4. Anion and Cation overload

สารในกลุ่มเฮไลด์มีการดูดกลับที่บริเวณ Thick ascending limb ดังยาในกลุ่ม Loop diuretics จึงมีประโยชน์ในการรักษาอาการพิษอันเนื่องมาจากโบรไมด์ ฟลูออไรด์ และ ไอโอดีน ภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงก็สามารถใช้ยากกลุ่มนี้ได้ แต่ยานี้ไม่สามารถรักษาอาการพิษที่เกิดจากลิเทียมได้

5. Acute Renal Failure

ยาสามารถเพิ่มอัตราการไหลของปัสสาวะในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันได้

6. Hyperuricemia

กรดเอซาครีนิค (Ethacrynic acid)

มีสูตรโครงสร้างต่างจากฟูโรซีไมด์ แต่มีผลการออกฤทธิ์และข้อบ่งคับใช้คล้ายคลึงกัน

ยาเริ่มออกฤทธิ์หลังจากรับประทาน 30 นาที และมีฤทธิ์อยู่ได้นาน 6-8 ชั่วโมง ถ้าให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยาจะออกฤทธิ์ภายในเวลาไม่กี่นาที และฤทธิ์ของยาจะคงอยู่นานประมาณ 2 ชั่วโมง

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

คล้ายฟูโรซีไมด์ แต่มีรายงานการหูหนวกในผู้ป่วยที่ฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำสูงกว่า ยาอาจรบกวนระบบทางเดินอาหาร เกิดอาการท้องเดินซึ่งเป็นสัญญาณเตือนว่าควรลดขนาดยาลงได้แล้ว อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่พบ คือ สับสน เมื่อยล้า ตื่นเต้นมากเกินไป หวาดกลัว

ข้อควรระวัง

1. คล้ายกับยาในกลุ่มไธอาไซด์

2. ยานี้อาจเสริมฤทธิ์ในการเกิดพิษต่อไตของเซฟาโลสปอรินและอะมิโนกลัยโคไซด์
3. ยานี้อาจเสริมฤทธิ์ในการเกิดพิษต่อหูของอะมิโนกลัยโคไซด์
4. หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่อัตราการกรองเลือดผ่านไตน้อยกว่า 10 มล.ต่อนาที

รูปของยา

กรดเอธาครินิก ชนิดเม็ดขนาด 25 และ 50 มก.

เอธาครินตโซเดียม (Ethacrynate sodium) ชนิดผงละลายน้ำสำหรับฉีดขนาด 50 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้กินขนาด 50–100 มก. วันละครั้ง ถ้ายังไม่ได้ผลให้เพิ่มขนาดครั้งละ 25–50 มก.

ในรายที่ดื้อต่อยาอาจต้องให้ขนาดสูงถึง 400 มก. ต่อวัน

เด็ก ให้กินขนาด 25 มก. วันละครั้ง และค่อยๆเพิ่มขนาดครั้งละ 25 มก.

ถ้าฉีดเข้าหลอดเลือดดำในผู้ใหญ่ ให้ขนาด 50 มก. ในเด็กให้ขนาด 1 มก./กก. ควรฉีดซ้ำๆ และให้ซ้ำได้ทุก 6 ชั่วโมง ถ้าจำเป็น

บูเมตาไนด์ (Bumetanide)

มีสูตรโครงสร้างคล้ายไซอะไซด์ แต่มีผลในการออกฤทธิ์ขับปัสสาวะเหมือนฟูโรซีไมด์ โดยสามารถเพิ่มการขับน้ำและเกลือแร่ออกจากร่างกายได้ดีพอๆกับฟูโรซีไมด์ แต่ใช้ขนาดที่ต่ำกว่า ยาถูกดูดซึมได้ดีและรวดเร็วจากทางเดินอาหาร ได้ระดับยาสูงสุดภายใน 1 ชั่วโมงยาถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ และถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับน้อยมาก

บูเมตาไนด์ได้ผลดีพอๆกับ ฟูโรซีไมด์ ในการลดอาการบวมที่เกิดจากโรคหัวใจ โรคไตและโรคตับ ยาจะเริ่มออกฤทธิ์ภายในเวลา 1-2 ชั่วโมง หลังจากรับประทาน และฤทธิ์ของยาคงอยู่นาน 4-6 ชั่วโมง ถ้าให้ยาโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยาจะเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 10 นาที และฤทธิ์อยู่นาน 4-6 ชั่วโมง บูเมตาไนด์มีคุณสมบัติคล้ายฟูโรซีไมด์ ในแง่ที่สามารถออกฤทธิ์ได้ในภาวะที่มีการเปลี่ยนแปลงของสมมูลกรด-ด่างในร่างกาย และภาวะที่ไตทำงานน้อยลง เนื่องจากผลการออกฤทธิ์ดีพอๆกับฟูโรซีไมด์ ราคาถูกกว่าเล็กน้อย และมีผลข้างเคียงน้อยกว่า จึงอาจลองให้แทนฟูโรซีไมด์ได้ในกรณีที่ใช้ฟูโรซีไมด์แล้วไม่ได้ผล

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนจากผลในการขับปัสสาวะเหมือนฟูโรซีไมด์ อาจทำให้ระดับของกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น อาจทำให้น้ำตาลในเลือดสูงขึ้นได้ อาการที่แตกต่างจากยาขับปัสสาวะตัวอื่น คือ อาจทำให้มีอาการปวดกล้ามเนื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าใช้ในผู้ป่วยโรคไตเสียเรื้อรัง

ข้อควรระวัง

คล้ายกับยาในกลุ่มไธอะไซด์ นอกจากนี้ บูเมตาไนด์อาจเสริมฤทธิ์ในการเกิดพิษต่อไตเนื่องจากการใช้เซฟาโลสปอรินและอะมิโนกลัยโคไซด์ เสริมฤทธิ์ในการเกิดพิษต่อหูในรายที่ใช้อะมิโนกลัยโคไซด์ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ไตไม่ปกติ

รูปของยา

บูเมตาไนด์ (Bumetanide) มีชื่อทางการค้า คือ บูรินเน็กซ์ (Burinex®)

ชนิดเม็ด ขนาด 1 และ 5 มก.

ชนิดน้ำ ขนาด 1 มก./5มล.

ชนิดน้ำสำหรับฉีด ขนาด 0.5 มก./มล.

ขนาดและวิธีใช้

โดยทั่วไป บูเมตาไนด์ 1 มก. จะให้ฤทธิ์ในการขับปัสสาวะเทียบเท่าฟูโรซีไมด์ขนาด 40 มก. ในผู้ใหญ่สำหรับลดอาการบวม ในขนาด 1-2 มก. วันละครั้ง แล้วค่อยๆเพิ่มขนาดครั้งละ 1 มก. ถ้าฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ใช้ขนาด 0.5-2 มก. อาจให้ซ้ำได้ทุกๆ 6 ชั่วโมง ถ้าจำเป็นในผู้ป่วยโรคปอด ในขนาด 1-2 มก. โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และถ้าจำเป็นสามารถให้ซ้ำได้อีกหลังจากนั้น 20 นาที

ยาขับปัสสาวะที่มีผลเก็บโปแตสเซียม (Potassium sparing diuretics)

ยาขับปัสสาวะที่มีผลเก็บโปแตสเซียมจัดเป็นยาที่มีฤทธิ์อ่อนที่สุด เมื่อเทียบกับยาในกลุ่มอื่นๆ ทั้งนี้เพราะยาออกฤทธิ์ต่อ Distal tubule ทำให้ลดการดูดกลับของโซเดียม ซึ่งตามปกติจะมีการดูดกลับประมาณ 2-4 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณโซเดียมทั้งหมดที่กรองผ่านไตเท่านั้น การดูดกลับของโซเดียมในบริเวณนี้จะแลกกับโปแตสเซียมและไฮโดรเจน ดังนั้นผลของยากลุ่มนี้จะทำให้ระดับของโปแตสเซียมสูง เกิดภาวะเลือดเป็นกรด (Acidosis) เล็กน้อย ซึ่งในทั้งสองกรณีไม่จำเป็นต้องให้การรักษา ยกเว้นระดับของโปแตสเซียมจะสูงมาก

เนื่องจากยาในกลุ่มนี้เป็นยาที่มีฤทธิ์อ่อนจึงไม่ใช่เป็นยาเดี่ยว แต่มักใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะกลุ่มอื่น เช่น กลุ่มไธอะไซด์ หรือกลุ่ม Loop diuretics การใช้ยาร่วมกันนี้นอกจากจะได้ฤทธิ์ในการขับปัสสาวะเพิ่มขึ้นแล้ว ยังช่วยลดการสูญเสียโปแตสเซียมและลดการเกิดภาวะเลือดเป็นด่าง (Alkalosis) เนื่องจากภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ มีโอกาสทำให้เกิดพิษจากการใช้ยาดิจิตาลิส (Digitalis) ได้สูง ดังนั้นการใช้ยาร่วมกันดังกล่าวข้างต้นจึงเป็นผลดีต่อผู้ป่วยโรคหัวใจที่กำลังได้รับยา

ดิจิทัลิสอยู่ เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีผลยับยั้งกลไกที่ควบคุมการขับโปแตสเซียม ดังนั้นยาในกลุ่มนี้ จึงมีผลดีต่อผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการให้โปแตสเซียมเสริม (Potassium supplement)

ยาขับปัสสาวะที่มีผลกับโปแตสเซียม อาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน (Aldosterone antagonist)

ยาจะออกฤทธิ์ได้ต่อเมื่อมีฮอร์โมนนี้อยู่ในร่างกายเท่านั้น ที่มีใช้ในปัจจุบัน คือ สไปโรโนแลคโตน (Spironolactone) นอกจากนี้ในประเทศทางแถบยุโรป ยังมียาซึ่งเป็นสารที่ถูกเปลี่ยนแปลง (Metabolites) ของ สไปโรโนแลคโตนด้วย ได้แก่ แคนรีโนน (Canrenone) และ โปแตสเซียม แคนรีโนเอต (Potassium canrenoate) ยาตัวนี้อาจใช้ในรูปของยาฉีดได้เพราะละลายน้ำได้ดี

2. กลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ Distal tubule และยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมในบริเวณนี้ ยาในกลุ่มนี้ที่ใช้กันอยู่ คือ ไตรแอมเทอริน (Triamterene) และ อะมิโลไรด์ (Amiloride) ซึ่งยากกลุ่มนี้ สามารถออกฤทธิ์ได้โดยไม่ต้องอาศัยอัลโดสเตอโรน (Aldosterone)

เนื่องจากยาทั้ง 2 กลุ่มมีตำแหน่งในการออกฤทธิ์เหมือนกัน แต่กลไกในการออกฤทธิ์ต่างกัน จึงอาจมีการเสริมฤทธิ์กันได้

สไปโรโนแลคโตน (Spironolactone)

เป็นยาที่มีสูตรโครงสร้างเป็นสเตียรอยด์ ซึ่งคล้ายกับฮอร์โมนอัลโดสเตอโรน ยาออกฤทธิ์ที่บริเวณ Distal tubule โดยแย่งกับตัวรับของ อัลโดสเตอโรน

สไปโรโนแลคโตน มีประโยชน์ในการรักษาอาการบวมที่เกิดจากโรคหัวใจ โรคตับและโรคไต ในกรณีที่ต้องการลดน้ำในช่องท้องของผู้ป่วยโรคตับแข็ง อาจใช้ยาตัวนี้เดี่ยวๆ ก็ได้ผลดี แต่สำหรับกรณีอื่น ควรใช้เสริมฤทธิ์กับยาขับปัสสาวะตัวอื่น และเพื่อป้องกันภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ

สไปโรโนแลคโตน มีประสิทธิภาพเหนือกว่าไตรแอมเทอริน (Triamterene) ยามีผลในการออกฤทธิ์ช้า และผลในการขับปัสสาวะจะสูงสุดในระยะเวลามากกว่า 3 วันหลังรับประทานยา ไม่ควรให้โปแตสเซียมในผู้ป่วยซึ่งได้รับยาประเภทนี้โดยเด็ดขาด ในผู้ป่วยโรคเบาหวานควรหลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ เพราะไตของผู้ป่วยจะทำงานได้ไม่เต็มที่ และการขาดอินซูลินจะทำให้การซึมผ่านของโปแตสเซียมเข้าสู่เซลล์ลดลงด้วย

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ภาวะแทรกซ้อนสืบเนื่องจากฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ คืออาจทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงและเกิดภาวะเลือดเป็นกรดเล็กน้อย อาการข้างเคียงของยาอาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนและปวดท้อง อาจทำให้เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ ถ้าใช้ในขนาดสูงเกินกว่าวันละ 50 มก. ใน

ผู้ชายอาจทำให้หน้าอกโตขึ้น (Gynecomastia) เนื่องจากยามีสูตรโครงสร้างคล้ายกับฮอร์โมนเพศ
เคยมีรายงานว่ายาอาจทำให้เกิดมะเร็งเต้านม แต่ยังไม่เป็นที่ยืนยันแน่นอน

สไปโรโนแลคโตน อาจทำให้ปริมาณไนโตรเจนในเลือดและปัสสาวะเพิ่มขึ้น และอาจเพิ่ม
ระดับของกรดยูริกในเลือด ในผู้ป่วยที่ดื่มน้ำมากๆ อาจทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ ในผู้ป่วยโรค
ตับเรื้อรังควรมีการวัดระดับไบคาร์บอเนตในเลือดเป็นระยะ เพราะในระหว่างการรักษาอาจเกิดภาวะ
เกลือคลอไรด์ในเลือดต่ำลง เกิดภาวะเลือดเป็นกรด

ข้อควรระวัง

1. ไม่ควรใช้สไปโรโนแลคโตนร่วมกับแอสไพริน เพราะแอสไพรินมีผลต้านฤทธิ์ของสไปโร
แลคโตนด้วยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่นอน
2. ไม่ควรใช้สไปโรโนแลคโตน ร่วมกับยาขับปัสสาวะที่มีผลเก็บโปแตสเซียมตัวอื่น
3. ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง หรือผู้ป่วยไตวาย
4. ควรระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเกิดภาวะเลือดเป็นกรด

รูปของยา

สไปโรโนแลคโตน มีชื่อทางการค้า คือ อัลแดคโตน (Aldactone[®]) แอลโตน (Altone[®])
สไปโรเนกซ์ (Spironex[®]) และ ทีวาสไพโรน (Tevaspirone[®]) ชนิดเม็ดขนาด 25 และ 100 มก.

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่ ให้กินวันละ 50-100 มก. วันละ 2-3 ครั้ง

เด็ก ให้กินวันละ 3.3 มก/กก. แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง

ไตรแอมเทอร์นิน (Triamterene)

ไตรแอมเทอร์นิน ออกฤทธิ์โดยตรงที่ Distal tubule มีผลรบกวนการดูดกลับของโซเดียมและ
ไฮโดรเจนไอออน มักใช้ ไตรแอมเทอร์นิน ร่วมกับยาขับปัสสาวะไซคลอไดเอติกหรือกลุ่มที่มีฤทธิ์แรง (Loop
diuretics) ในการรักษาอาการบวมที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว โรคตับแข็ง และโรคไต ยานี้
ออกฤทธิ์เร็วกว่า แต่มีประสิทธิผลต่ำกว่าสไปโรโนแลคโตน

ไตรแอมเทอร์นิน ถูกดูดซึมและถูกขับถ่ายได้อย่างรวดเร็ว ระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ประมาณ 1
ชั่วโมง และระดับยาในเลือดสูงสุดภายใน 2-3 ชั่วโมง ฤทธิ์ในการขับปัสสาวะจะลดลงภายในเวลา
7-9 ชั่วโมง

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ไตรแอมเทอรินอาจมีผลทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูง และเกิดภาวะเลือดเป็นกรด ผลข้างเคียงอื่น คือ อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน กรดยูริกในเลือดสูงขึ้น เกิดปฏิกิริยาไวต่อแสง (Photosensitivity reaction) การทำงานของไตลดลง และอาจทำให้เกิดโรคเกี่ยวกับระบบเลือด

ข้อควรระวัง

1. ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยาขับปัสสาวะที่มีผลเก็บ โปแตสเซียมตัวอื่น
2. ไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีโปแตสเซียมในเลือดสูงหรือผู้ป่วยไตวาย
3. ควรใช้ยานี้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยโรคเบาหวาน
4. ควรระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคเกาต์

รูปของยา

ไตรแอมเทอริน (Triamterene) มีชื่อทางการค้า คือ ไคเรเนียม (Dyrenium[®]) ชนิดแคปซูล ขนาด 50 และ 100 มก.

ปัจจุบันมีการเตรียมยาโดยการผสมไตรแอมเทอรินกับไฮโดรคลอไรด์ไรอะไซด์ ให้อยู่ในเม็ดเดียวกัน โดยใช้ชื่อทางการค้าว่า ไดนาไซด์ (Dinazide[®]) และ ไดอะไซด์ (Diazide[®])

ขนาดและวิธีใช้

ผู้ใหญ่รับประทาน 1-2 เม็ด วันละครั้ง

อะมิโลไรด์ (Amiloride)

มีผลในการออกฤทธิ์เหมือนไตรแอมเทอรินแต่ออกฤทธิ์เร็วกว่า และมีประสิทธิภาพดีกว่าสไปโรโนแลคโตน ในผู้ป่วยโรคเบาหวานระดับปานกลางจนถึงระดับรุนแรง อาจเกิดภาวะไม่ทนทานต่อกลูโคส (Glucose intolerance) และเกิดภาวะระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงในระหว่างการรักษาได้

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์ ข้อควรระวังในการใช้อะมิโลไรด์เหมือนกับไตรแอมเทอริน

อะมิโลไรด์ มีจำหน่ายในรูปของยาเดี่ยว ใช้ชื่อการค้า ไมดามอร์ (Midamer[®]) เฉพาะในยุโรปเท่านั้น ในประเทศไทยมีอยู่ในรูปของยาผสม ในชื่อการค้า เช่น Frumil[®] ซึ่งประกอบด้วย อะมิโลไรด์ไฮโดรคลอไรด์ 5 มก. และ ฟูซิไมด์ 40 มก. และ Moduretic[®] ซึ่งประกอบด้วย อะมิโลไรด์ 5 มก. และ ไฮโดรคลอไรด์ไรอะไซด์ 50 มก.

ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์โดยออสโมติกแรงดันน้ำ (Osmotic diuretics)

ยาในกลุ่มนี้ยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมและน้ำที่บริเวณ Proximal tubule , Loop of Henle และ Collecting duct ยาออกฤทธิ์โดยการที่ตัวยาเองมีคุณสมบัติที่สามารถดูดน้ำจากเนื้อเยื่อต่างๆในร่างกายเข้ามาในกระแสเลือด ทำให้ปริมาณน้ำและเกลือแร่เพิ่มขึ้นโดยมีสาเหตุมาจาก

1. ความเข้มข้นของโซเดียมในท่อไตลดน้อยลงกว่าปกติ ทำให้แรงที่จะผลักดันโซเดียมเข้าไปในเซลล์ท่อไต (Tubular cell) น้อยลง
2. โซเดียมที่อยู่รอบๆท่อไตไหลย้อนกลับเข้าในท่อไต อันเนื่องมาจากเกิดความแตกต่างของความเข้มข้นระหว่างสองบริเวณผิดไปจากภาวะปกติ
3. เพิ่มอัตราการไหลเวียนของเลือดบริเวณส่วนในของเนื้อไต (Renal medulla) โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านพรอสตาแกลนดิน (Prostaglandin)

ข้อบ่งใช้ที่สำคัญที่สุดของยากลุ่มนี้ คือ เพื่อป้องกันภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute renal failure) เพื่อลดความดันในลูกตา และลดความดันในสมอง ยากลุ่มนี้ไม่เหมาะสำหรับใช้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจแบบคั่งน้ำ (Congestive heart failure) เพราะจะทำให้หัวใจต้องทำงานมากขึ้น ยากลุ่มนี้ที่มีใช้อยู่คือ แมนนิทอล (Mannitol)

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้แมนนิทอลที่พบบ่อย คือ เกิดความไม่สมดุลของของเหลวและอิเล็กโทรไลต์ ทำให้เกิดมีอาการทางสมอง ถ้าให้แมนนิทอลโดยการรับประทานจะทำให้ท้องเสีย แต่ถ้าให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ จะทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน กระหายน้ำ ปวดศีรษะ มึนงง ตัน มีไข้ หัวใจเต้นแรง เจ็บหน้าอก ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ขาดน้ำ อาจเกิดความดันเลือดต่ำหรือสูงได้

ข้อควรระวัง

ควรระวังในผู้ป่วยโรคหัวใจที่ค่อนข้างรุนแรง ในผู้ป่วยที่ปัสสาวะไม่ออก (Anuria) และในผู้ป่วยที่มีภาวะขาดน้ำ (Dehydration) ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีเลือดคั่งในปอดหรือมีน้ำคั่งในปอด เลือดออกในสมองและโรคหัวใจล้มเหลว

รูปของยา

แมนนิทอล มีชื่อทางการค้า คือ แมนนิทอล (Mannitol[®]) , ออสไมทรอล (Osmitol[®]) และมีชนิดฉีด (Mannitol and Sodium chloride injection) ความเข้มข้น 5, 10, 15, 20 หรือ 25 % ในปริมาตรตั้งแต่ 50 ถึง 100 มล.

ขนาดและวิธีใช้

ในผู้ป่วยปกติเพื่อขับปัสสาวะใช้ขนาด 50-200 กรัม ใน 24 ชั่วโมง และกำหนดอัตราการหยดเพื่อควบคุมปริมาตรปัสสาวะให้อยู่ในช่วง 30-50 มก./มล

ขนาดที่ใช้เพื่อลดความดันในลูกตาและในสมอง คือ 1.5-2 กรัม/กก. ให้ความเข้มข้น 20% หมดในเวลา 30-60 นาที

ยาขับปัสสาวะที่ยับยั้งเอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรส (Carbonic anhydrase inhibitor)

เอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรสมีอยู่หลายแห่งของหน่วยไต แต่บริเวณที่เอนไซม์นี้ทำงานมากที่สุดคือ บริเวณ Proximal tubule โดยทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการรวมตัวของคาร์บอนไดออกไซด์กับน้ำ ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการดูดกลับของคาร์บอนเนตที่อยู่ในร่างกาย

อะเซตาโซลาไมด์ (Acetazolamide)

มีผลยับยั้งเอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรส ทำให้เกิดการขับปัสสาวะ การใช้ยานี้ติดต่อกันเป็นเวลานานจะทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด เนื่องจากมีการสูญเสียไบคาร์บอเนตไปกับปัสสาวะ และทำให้ฤทธิ์ในการขับปัสสาวะลดลง การยับยั้งเอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรสในตา จะช่วยลดการสร้างน้ำหล่อเลี้ยงลูกตา (Aqueous humor) ทำให้สามารถลดความดันในลูกตาของผู้ป่วยโรคต้อหิน (Glaucoma) ได้

อะเซตาโซลาไมด์ ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ระดับยาในเลือดจะสูงสุดภายในเวลา 2 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก

1. โรคต้อหิน (Glaucoma)

น้ำเลี้ยงลูกตา (Aqueous humor) ประกอบด้วยไบคาร์บอเนตไอออนที่มีความเข้มข้นสูงมาก การยับยั้งเอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรสจะช่วยลดอัตราการสร้างน้ำหล่อเลี้ยงลูกตา จึงสามารถลดความดันในลูกตาได้ ผลอันนี้มีประโยชน์มากในการรักษาโรคต้อหิน ซึ่งปัจจุบันเป็นข้อบ่งใช้สำหรับยาตัวนี้ค่อนข้างมาก

2. ทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง (Urinary alkalinization)

กรดยูริกและซิสทีน (Cystine) ละลายได้น้อยในปัสสาวะที่เป็นกรด การเพิ่มการขับถ่ายออกทางปัสสาวะทำได้โดยเพิ่มการขับถ่ายไบคาร์บอเนตออกมากับปัสสาวะ โดยใช้ตัวยับยั้งเอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรส ยาที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน เช่น แอสไพริน สามารถเพิ่มการขับถ่ายได้โดยการทำให้ปัสสาวะเป็นด่างเช่นเดียวกัน

3. ลดปริมาณไบคาร์บอเนตที่สะสมอยู่ในร่างกาย (Reduction of total body bicarbonate stores)

ยานี้มีผลทำให้เกิดการสูญเสียไบคาร์บอเนตไปกับปัสสาวะ จึงมีประโยชน์ในการรักษาภาวะเลือดเป็นด่างเรื้อรัง (Chronic metabolic alkalosis) ที่คือต่อยาขับปัสสาวะตัวอื่นๆ

4. Acute Mountain Sickness

นักไต่เขาที่ขึ้นสูงกว่า 3,000 เมตร มักจะมีอาการอ่อนเพลีย หายใจลำบาก เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาการเหล่านี้มักเกิดขึ้นและเป็นอยู่หลายวัน ซึ่งอะเซตาโซลาไมด์สามารถลดอาการต่างๆ เหล่านี้ได้

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ทำให้รู้สึกไม่สบายตัว อ่อนล้า ซึมเศร้า ตื่นเต้น ปวดศีรษะ น้ำหนักลด และเกิดความผิดปกติเกี่ยวกับระบบทางเดินอาหาร การใช้ยานี้เป็นเวลานาน อาจมีการทำให้สูญเสียโปแตสเซียมและโซเดียม เกิดภาวะเลือดเป็นกรด และมีระดับโปแตสเซียมต่ำได้

ข้อควรระวัง

1. ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีการสูญเสียโซเดียมและโปแตสเซียม
2. ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคตับหรือไตวาย
3. ไม่ควรใช้กับสตรีมีครรภ์ ในช่วง 3 เดือนแรก
4. ควรใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ป่วยโรคเบาหวานและผู้ป่วยที่มีแนวโน้มจะเกิดภาวะเลือดเป็นกรด

รูปของยา

อะเซตาโซลาไมด์ มีชื่อการค้า คือ ไดอามอกซ์ (Diamox®) กลอแพกซ์ (Glau-pax®) ชนิดเม็ด ขนาด 250 มก.

ขนาดและวิธีใช้

รักษาต้อหิน (Glaucoma) ให้ขนาด 250 - 1000 มก.ต่อวัน

โรคหัวใจล้มเหลว เมื่อต้องการฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ ให้เริ่มต้นด้วยขนาด 250-375 มก. วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า

ใน Acute Mountain Sickness ให้ใช้ยาในขนาด 500-1000 มก.ต่อวัน แบ่งให้หลายๆครั้ง

ประโยชน์ของยาขับปัสสาวะที่ใช้ในการรักษา

ประโยชน์ของยาขับปัสสาวะที่ใช้ในการรักษา อาจแบ่งออกเป็น 2 พวกใหญ่ๆ คือ

1. ใช้ในภาวะที่มีอาการบวม
2. ใช้ในภาวะที่ไม่มีอาการบวม

1. ภาวะที่มีอาการบวม

การใช้ยาขับปัสสาวะในภาวะที่มีอาการบวม เป็นเพียงการช่วยบรรเทาอาการให้เบาลง การรักษาควรพยายามมุ่งแก้ที่สาเหตุของโรคก่อน

1.1 โรคหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure)

วิธีการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวที่เป็นที่ยอมรับมานานได้แก่ การลดอาหารเค็ม ให้ผู้ป่วยพักผ่อนและให้ยาประเภทดิจิตาลิส ถ้ายังไม่ได้ผลในการรักษาดีพอ จึงให้ยาขับปัสสาวะ แต่ในปัจจุบันมีผู้เสนอว่าไม่จำเป็นต้องให้ดิจิตาลิสรักษาผู้ป่วยมีภาวะหัวใจล้มเหลวทุกราย เพราะยามิพิซก่อนข้างสูง และยาขับปัสสาวะเพียงอย่างเดียวก็อาจแก้ไขภาวะหัวใจล้มเหลวได้ ในกรณีที่อาการไม่รุนแรงและผู้ป่วยมีอาการเด่นของหัวใจเป็นปกติ การใช้ยาขับปัสสาวะควรเริ่มด้วยยาในกลุ่ม ไธอะไซด์ เนื่องจากผลข้างเคียงจากการใช้น้ำน้อย และค่อยๆเพิ่มขนาดยาจนเต็มที่แล้วจึงเปลี่ยนไปใช้ยาที่มีฤทธิ์สูง เช่น ฟุโรซีไมด์ ในขนาดน้อยๆก่อน การใช้ยาขับปัสสาวะเกินความจำเป็นในระยะแรก อาจมีผลทำให้ปริมาณเลือดในระบบหมุนเวียนเปลี่ยนแปลงมากจนเป็นเหตุให้เกิดภาวะช็อคได้

1.2 ภาวะน้ำท่วมปอดเฉียบพลัน (Acute pulmonary edema)

ในกรณีนี้ควรเลือกยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์สูง เช่น ฟุโรซีไมด์ เพื่อให้มีการขับน้ำออกจากร่างกายและดึงน้ำออกจากปอดได้อย่างรวดเร็ว การใช้ยาประเภทนี้ทำให้ไม่มีความจำเป็นต้องดูดเลือดออกจากร่างกาย (Venesection) เพื่อทำให้น้ำออกจากร่างกายเร็ว นอกจากผลในการขับปัสสาวะแล้ว ยามีผลทำให้หลอดเลือดดำขยายตัว ทำให้ปริมาณของเลือดที่กลับเข้าสู่หัวใจน้อยลง และหัวใจทำงานดีขึ้น แต่ควรระวังไว้เสมอว่าการใช้ยาขับปัสสาวะอย่างเดียวจะได้ผลไม่ค่อยดีนัก จำเป็นต้องใช้วิธีการรักษาอื่นร่วมด้วย เช่น ให้ออกซิเจน มอร์ฟีน ดิจิตาลิส และยาขยายหลอดเลือดพวก Aminophyllin เป็นต้น

1.3 โรคไต

ก่อนที่จะมียาฟุโรซีไมด์ การลดอาการบวมในโรคไตระยะสุดท้ายไม่ค่อยได้ผล และการใช้ยา เช่น Mercurial diuretics ในขนาดสูงอาจเป็นพิษต่อไตและทำให้เยื่อท่อไตวาย (Acute tubular necrosis) แต่หลังจากการค้นพบยาชนิดนี้ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ขับปัสสาวะได้ แม้ว่าปริมาณของเลือดที่กรองผ่านไตจะมีอัตราเร็วน้อยกว่า 10 มล./นาที โดยยาในขนาดสูง (0.5 กรัมต่อวัน) สามารถลดอาการบวม ในผู้ป่วยที่มีไตทำงานไม่สมบูรณ์ได้ และเป็นผลให้ความดันเลือดลดลงด้วย แต่จะต้องระวังไม่ให้ปริมาณของพลาสมาในกระแสหมุนเวียนเลือดต่ำลง เพราะจะทำให้ไตซึ่งทำหน้าที่น้อยอยู่แล้ว ทำงานน้อยลงไปอีก

สำหรับในกรณีที่ผู้ป่วยเป็นโรคไตชนิด Nephrotic Syndrome สาเหตุของการบวมที่สำคัญอย่างหนึ่งคือ การเสียโปรตีนไปกับปัสสาวะ ทำให้แรงดันออสโมติกในเลือดลดลง ซึ่งการลดอาการบวมด้วยยาขับปัสสาวะทำได้ค่อนข้างยาก วิธีการหนึ่งที่จะได้ผลบ้างในระยะเวลานั้น คือ ให้โปรตีนในรูปของพลาสมาเข้าไปในเลือด ยาขับปัสสาวะที่ควรเลือกใช้ในโรคไตชนิดนี้คือ ไธอะไซด์ร่วมกับสไปโร โนแลคโตน ซึ่งมีผลต้านฤทธิ์แอลโดสเทอโรนสูง แต่ไม่ควรใช้ยาขับปัสสาวะเกินความจำเป็นเพราะผู้ป่วย มีปริมาณน้ำในเลือดน้อยกว่าปกติอยู่แล้ว

1.4 โรคตับ

การให้ยาขับปัสสาวะเพื่อลดอาการบวมและลดน้ำในช่องท้อง จะจำเป็นต่อเมื่อการรักษาด้วยวิธีให้ผู้ป่วยนอนพักผ่อน และงดอาหารเค็มแล้วยังไม่ได้ผล ตามปกติผู้ป่วยโรคตับจะมีการหลั่งฮอร์โมนแอลโดสเตอโรนสูง การเลือกให้ยาขับปัสสาวะ จึงควรเป็น สไปโรโนแลคโตน ขนาดของยาอาจสูงถึง 100–300 มก./วัน เนื่องจากสไปโรโนแลคโตนมีผลในการออกฤทธิ์ช้า กว่าที่จะเห็นผลเต็มที่ ต้องใช้เวลาอย่างน้อย 3-4 วัน จึงควรรอผลการรักษาก่อน ถ้ายังไม่ได้ผลอาจเพิ่มยาในกลุ่มไธอาไซด์ ซึ่งการให้ยาร่วมกันจะให้ผลการรักษาดีกว่าการใช้สไปโรโนแลคโตนตัวเดียว ในรายที่ไม่ได้ผลอาจเปลี่ยนมาใช้ฟูโรซิไมด์ แต่ต้องระวังปัญหาเรื่องผลข้างเคียงจากการใช้ยานี้ การลดภาวะบวมในโรคตับ จะให้ยาขับปัสสาวะได้ผลดีและปลอดภัยต่อเมื่อมีอาการบวมทั่วร่างกาย แต่ถ้ามีน้ำเฉพาะในช่องท้อง (Ascites) การให้ยาขับปัสสาวะมากเกินไป จะมีผลทำให้ปริมาณน้ำในระบบหมุนเวียนเลือดต่ำลงจนเป็นอันตรายได้ การรักษาควรต้องติดตามผลอย่างใกล้ชิด โดยวิธีชั่งน้ำหนัก อย่าให้น้ำหนักลดเร็วเกินไปนัก โดยทั่วไปไม่ควรลดเร็วเกินกว่า 0.5 กก ต่อสัปดาห์ ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการอื่นๆ นก ลง ถ้าพยายามเอาน้ำออกจากช่องท้องให้หมด ดังนั้นจุดมุ่งหมายในการรักษาที่สำคัญไม่ใช่ทำให้น้ำในช่องท้องหมดไป แต่ควรทำเพื่อให้ปริมาณของน้ำในช่องท้องลดลงจนไม่ทำให้เกิดความทรมานและไม่มีผลข้างเคียงจากการใช้ยามากเกินไป

1.5 อาการบวมในระยะตั้งครรภ์

การใช้ยาในกลุ่มไธอาไซด์ และการจำกัดเกลือเป็นวิธีลดอาการบวมในระยะตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการตั้งครรภ์เป็นพิษ (Toxemia of Pregnancy) พบว่าอาการบวมบางส่วนหรือทั้งตัวอาจเกิดขึ้นได้ในผู้ป่วย 80% ของจำนวนทั้งหมดที่มีความดันเลือดปกติ และไม่มีภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ การเกิดอาการบวมจึงเป็นผลให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงทารกน้อยลง แม้ว่ายาขับปัสสาวะจะลดอาการบวมได้ แต่ไม่สามารถป้องกันให้เกิดภาวะการตั้งครรภ์เป็นพิษได้ การให้ยาขับปัสสาวะเพื่อรักษาอาการตั้งครรภ์เป็นพิษชนิด Preeclampsia ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ แพทย์บางกลุ่มมีความเห็นว่า ยาขับปัสสาวะมีส่วนช่วยให้หลอดเลือดทนต่อการถูกกระตุ้นด้วยสารต่างๆ ที่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดคดตัวมากขึ้น ส่วนแพทย์อีกกลุ่มก็มีความเห็นว่ายาขับปัสสาวะไม่ทำให้เกิดการดำเนินโรคเปลี่ยนแปลงและอาจทำให้ปริมาณน้ำในกระแสหมุนเวียนของเลือดลดลง เป็นผลให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงทารกน้อยลงด้วย สิ่งที่ยังต้องคำนึงถึงอีกประการหนึ่งในการให้ยาขับปัสสาวะสำหรับกรณีนี้ คือ ผลต่อทารกในครรภ์ เพราะเคยมีรายงานการเปลี่ยนแปลงระดับของเกลือแร่ในร่างกาย และเกิดภาวะเกลือแร่ต่ำในเด็กแรกเกิดที่มารดาได้รับยาขับปัสสาวะ

2. ภาวะที่ไม่มีอาการบวม

2.1 ความดันเลือดสูง

ยาขับปัสสาวะในกลุ่มฟูโรซิไมด์ และสไปโรโนแลคโตน มีผลทำให้ความดันเลือดลดลง กลไกการออกฤทธิ์ลดความดันเลือดของยาขับปัสสาวะค่อนข้างซับซ้อน ในระยะแรกยาจะมีผลทำให้ปริมาณน้ำและเกลือแร่ในร่างกายลดลง ซึ่งจะให้อธิบายฤทธิ์ในการลดความดันเลือดได้ แต่ถ้าใช้ยา

ติดต่อกันประมาณ 14 วัน ร่างกายจะสามารถปรับระดับของน้ำและเกลือแร่ในร่างกายให้เป็นปกติ โดยยังมีแรงต้านทานในหลอดเลือด (Peripheral resistance) ต่ำ จึงสามารถควบคุมความดันเลือดได้ ดังนั้นการที่ยาขับปัสสาวะลดความดันเลือดได้ แสดงว่ายาจะมีผลต่อหลอดเลือดโดยตรงด้วย ซึ่งข้อมูลที่สนับสนุนความเชื่อนี้ คือ ไคอะซอกไซด์ (Diazoxide) ซึ่งเป็นยาที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย ไธอะไซด์ แต่ไม่มีฤทธิ์ขับปัสสาวะ สามารถช่วยลดความดันเลือดได้ดีมาก โดยเฉพาะในการรักษาความดันเลือดสูงขั้นวิกฤต ผลของยาขับปัสสาวะที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัวนั้น อาจเกิดจากการกระจายเกลือโซเดียมออกจากผนังหลอดเลือด ทำให้ผนังหลอดเลือดบางตัวลง และรูหลอดเลือดขยายกว้างขึ้น จากการศึกษาในผู้ป่วยความดันเลือดสูงชนิดปฐมภูมิพบว่า ผู้ป่วยเหล่านี้มีปริมาณของเกลือโซเดียมในผนังหลอดเลือดสูงกว่าคนปกติ

ยาในกลุ่ม ไธอะไซด์ เป็นยาที่ควรเลือกใช้สำหรับรักษาความดันเลือดสูง ถ้าความดันเลือดไม่สูงมากนัก การให้ยาขับปัสสาวะอย่างเดียวก็เพียงพอ เพราะ ไธอะไซด์สามารถลดความดันเลือดตัวล่าง (Diastolic) ได้ประมาณ 10 มม.ปรอท ควรใช้ยาในกลุ่มฟูโรซีไมด์เฉพาะในกรณีที่ผู้ป่วยมีการทำงานของไตเสื่อมประสิทธิภาพอย่างมาก และต้องการให้ยามีผลออกฤทธิ์เร็ว ผลของฟูโรซีไมด์ในการลดความดันเลือดโดยทั่วไปจะสู้ ไธอะไซด์ไม่ได้ ยาในกลุ่มสไปโรโนแลคโตนในขนาดที่สูงถึง 400 มก. ต่อวัน อาจช่วยลดความดันเลือดในผู้ป่วยที่มีระดับของเรนินในเลือดต่ำ (Low renin activity) แต่ก็ควรใช้เฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับ ไธอะไซด์แล้วระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำเท่านั้น

2.2 ภาวะไตวายเฉียบพลัน (Acute renal failure)

ในผู้ป่วยซึ่งมีปัสสาวะน้อยได้มีการใช้ Mannitol และ ฟูโรซีไมด์ ในการวินิจฉัย ป้องกันและรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน การตรวจทางคลินิกและห้องปฏิบัติการ บางครั้งไม่สามารถวิเคราะห์แยกโรกระหว่างไตวายที่เกิดจากโรคไตเอง (Ischemic renal failure) และสาเหตุอื่นที่ไม่ได้เกิดจากไต (Prerenal azotemia) ได้ การทดลองให้น้ำปริมาณมากและฉีดแมนนิทอลเข้าหลอดเลือดดำอาจช่วยวินิจฉัยโรคได้ แต่จะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว การให้ยาฟูโรซีไมด์ฉีดเข้าหลอดเลือดดำจะให้ผลดีพอๆ ถ้ามีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น น่าจะเป็นจากสาเหตุอื่นที่ไม่ได้มาจากไต ยาขับปัสสาวะยังอาจใช้ป้องกันการตายของเนื้อเยื่อท่อไต (Acute tubular necrosis) ถ้าให้ทันเวลาที่ เช่น ในระหว่างผ่าตัดหลอดเลือดแดงใหญ่ (Aorta) แต่ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะช็อก การให้ ฟูโรซีไมด์ อาจมีผลกระตุ้นให้เกิดภาวะไตวายอย่างเฉียบพลันมากกว่าที่จะป้องกัน โดยทำให้ปริมาณเลือดในกระแสหมุนเวียนเลือดลดลงไปอีก สำหรับในรายที่เกิดภาวะไตวายอย่างเฉียบพลันเนื่องจากโรคของไตเอง ได้มีผู้พยายามใช้ ฟูโรซีไมด์ในขนาดที่สูงถึง 2 กรัมต่อวัน และอ้างว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยปัสสาวะมากขึ้น ระดับ BUN และ Creatinine ในเลือดลดลงเร็วกว่าพวกที่ไม่ได้รับยา การให้ยาขับปัสสาวะ ในกรณีนี้ยังไม่ได้ผลในผู้ป่วยทุกราย และยังเป็นที่ยกเถียงกันอยู่ว่าจะมีประโยชน์จริงหรือไม่

2.3 ภาวะสมองบวม

การฉีดสารเพิ่มความดันออสโมติก เช่น Mannitol และ Urea เข้าหลอดเลือดดำ จะมีผลลดความดันในสมองชั่วคราว ในผู้ป่วยที่รับการผ่าตัดเกี่ยวกับสมอง Mannitol ให้ผลดีกว่า Urea ในภาวะนี้ แต่สำหรับการใช้ยาเพื่อลดอาการสมองบวมเป็นระยะเวลานาน ยาประเภทสเตียรอยด์ยังเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุด

2.4 โรคเบาจืด (Diabetes insipidus)

ยาในกลุ่มโธอะไซด์ ถูกนำมาใช้รักษาเบาจืดได้ผลดีพอใช้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายซึ่งมีสาเหตุจากไตเอง (Nephrogenic diabetes insipidus) ซึ่งในปัจจุบันไม่มียาอะไรรักษาได้เลย

2.5 ภาวะความผิดปกติของระดับเกลือแคลเซียม

ฟูโรซีไมด์จะมีฤทธิ์เพิ่มการขับถ่ายของเกลือแคลเซียมออกจากร่างกายทางปัสสาวะ จึงอาจใช้รักษาภาวะเกลือแคลเซียมในเลือดสูงได้ ส่วนโธอะไซด์ จะมีผลลดการขับถ่ายของเกลือแคลเซียมออกทางปัสสาวะ จึงไม่ควรใช้ในกรณีที่มีภาวะเกลือแคลเซียมในเลือดสูง แต่อาจใช้ป้องกันการเกิดนิ่วในไต ซึ่งเป็นชนิดเกลือแคลเซียมได้

2.6 โรคต้อหิน

ยาขับปัสสาวะกลุ่มอะเซตาโซลาไมด์ ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์คาร์บอนิกแอนไฮเดรส และมีผลให้การสร้างน้ำในลูกตาลดน้อยลง มีประโยชน์ในการรักษาโรคต้อหิน ชนิด Primary open-angle glaucoma และโรคต้อหินชนิดอื่นๆ ซึ่งใช้ยาลดความดันในลูกตาในรูปของยาหยอดตาแล้วไม่ได้ผล

ยาขับปัสสาวะที่เพิ่มแร่ธาตุออสโมติกในเลือด เช่น Mannitol ก็สามารถใช้ลดความดันและปริมาณน้ำในลูกตาได้อย่างรวดเร็ว จึงมีประโยชน์ในการใช้ก่อนการผ่าตัดที่เกี่ยวกับตาบางชนิด

2.7 อาการบวมที่ไม่ทราบสาเหตุ (Idiopathic edema)

ภาวะที่มีอาการบวมที่บริเวณขาโดยไม่ทราบสาเหตุ มักพบส่วนใหญ่ในผู้หญิง และมีสาเหตุจากการที่มีโปรตีนอัลบูมินซึมออกนอกหลอดเลือด ซึ่งการรักษาควรทำโดยการป้องกันสิ่งซึ่งเป็นสาเหตุชักนำต่างๆ เช่น การยืนนานๆ จำกัดอาหารเค็ม ให้ยาขับปัสสาวะ ให้นอนพักผ่อนบ่อยๆ และใช้ผ้ายืดรัดบริเวณเท้า รวมทั้งการใช้สารลดหลอดเลือด การเกิดอาการบวมในกรณีนี้ ยังไม่ทราบสาเหตุแน่นอน แต่มีรายงานว่าผู้ป่วยบางรายที่ใช้ยาขับปัสสาวะเพื่อหวังผลในการลดน้ำหนักต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน จะมีการคั่งของเกลือ โซเดียมเมื่อหยุดใช้ยา

ภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาขับปัสสาวะ

ยาขับปัสสาวะ นอกจากจะมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาแล้ว ยังมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ในร่างกาย ยิ่งยามีฤทธิ์ในการขับปัสสาวะสูงเท่าใดก็จะมีภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยาขับปัสสาวะมากขึ้นเท่านั้น

1. ปริมาณน้ำในหลอดเลือดลดลง

น้ำที่ถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะจะออกมาจากส่วนที่อยู่ในหลอดเลือดเป็นส่วนใหญ่ ซึ่งน้ำที่อยู่ในส่วนอื่นของร่างกายจะซึมผ่านเข้ามาทดแทน ในกรณีที่อัตราการขับถ่ายออกทางปัสสาวะ สูงกว่าปริมาณของน้ำจากส่วนอื่นที่ซึมผ่านเข้าในหลอดเลือด จะมีผลทำให้ปริมาณน้ำในหลอดเลือดลดลง แม้ว่าขณะนั้นผู้ป่วยยังมีอาการบวมชัดเจน และปริมาณน้ำทั้งหมดในร่างกายสูงกว่าปกติ ถ้าใช้ยาขับปัสสาวะที่มีฤทธิ์สูง เช่น ฟุโรซีไมด์ หรือการใช้ยาขับปัสสาวะในขนาดสูง จะมีผลให้ปริมาณน้ำในหลอดเลือดลดลงได้ เช่น กรณีที่ผู้ป่วยมีน้ำในช่องท้อง ปริมาณของน้ำในช่องท้องที่อาจถูกขับออกจากร่างกายสูงสุดได้ไม่เกิน 800 มล. ถ้ายาขับปัสสาวะทำให้มีน้ำออกจากร่างกายทางปัสสาวะมากกว่าจำนวนนี้ จะมีผลให้ปริมาณน้ำในหลอดเลือดลดลง อาการที่แสดงว่าปริมาณน้ำในหลอดเลือดลดลง ได้แก่ อ่อนเพลีย ไม่มีแรง จนถึงภาวะช็อก แล้วแต่ความรุนแรง ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ยาขับปัสสาวะเพื่อหวังผลในการขับน้ำออกจากร่างกายมากเกินไปจนเกิดความจำเป็น และควรให้ผู้ป่วยชั่งน้ำหนักทุกวันเพื่อติดตามผลการรักษาอย่างใกล้ชิด

2. ระดับของโซเดียมในเลือดต่ำลง

ถ้าปริมาณน้ำถูกขับถ่ายน้อยกว่าที่ควร จะทำให้ปริมาณน้ำในร่างกายมากเกินไป เป็นผลให้ระดับโซเดียมในเลือดต่ำลง ทั้งที่ปริมาณโซเดียมทั้งหมดในร่างกายยังสูงอยู่ (Chronic dilutional hyponatremia) ภาวะนี้จะพบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้ม หรือเป็นโรคตับแข็ง (Liver cirrhosis) ซึ่งได้รับยาขับปัสสาวะ วิธีการแก้ไขภาวะนี้ที่ดีที่สุดคือจำกัดน้ำ ไม่ควรให้เกลือโซเดียมเพิ่ม ทั้งนี้เพราะปริมาณโซเดียมทั้งหมดในร่างกายสูงอยู่แล้ว

3. การเปลี่ยนแปลงสมดุลของกรดด่างในร่างกาย

ยาที่ออกฤทธิ์เหนือบริเวณท่อไตส่วนปลาย เช่น ไธอะไซด์และฟุโรซีไมด์จะมีผลทำให้เสียกรดเกลือออกจากร่างกายเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นด่าง ในทางตรงกันข้ามภาวะเลือดเป็นกรด อาจเกิดจากการใช้ยาพวกอะเซตาซอลาไมด์ และยาที่ออกฤทธิ์ต่อท่อไตส่วนปลาย เช่น สไปโรโนแลคโตน ภาวะเลือดเป็นด่างมักเกิดร่วมกับภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ จึงควรแก้ไขด้วยการให้โปแตสเซียมคลอไรด์ ส่วนภาวะเลือดเป็นกรดมักจะไม่รุนแรงและไม่จำเป็นต้องให้การรักษาใดๆ

4. การเปลี่ยนแปลงของระดับโปแตสเซียม

ภาวะโปแตสเซียมสูงอาจเกิดได้จากยาซึ่งมีผลเก็บโปแตสเซียม เช่น สไปโรโนแลคโตน แต่มักจะไม่รุนแรง ถ้าหยุดยา ก็จะกลับเป็นปกติได้เอง ส่วนภาวะโปแตสเซียมต่ำจะเกิดได้จากยาที่ออกฤทธิ์เหนือบริเวณท่อไตส่วนปลาย เช่น ไธอะไซด์ และฟุโรซีไมด์ ซึ่งภาวะนี้จะเป็นอันตรายมากโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับยาดิจิทัลิสร่วมด้วย เพราะจะทำให้พิษของดิจิทัลิสมากขึ้น เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะจึงควรได้รับคำแนะนำให้กินอาหารที่มีปริมาณโปแตสเซียมสูง เช่น ส้มและกล้วย และในกรณีที่ภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำก็อาจให้สารโปแตสเซียมเสริมในขนาดประมาณ 40 mEq ต่อวัน ในรูปของสารละลายโปแตสเซียมคลอไรด์ (1 ซ้อนโต๊ะ มีโปแตสเซียมประมาณ 15 mEq) ทั้งนี้เพราะถ้าให้ยาในรูปของยาเม็ด อาจทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ และ

เนื่องจากภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำมักเกิดคู่กับภาวะเลือดเป็นกรด จึงจำเป็นต้องให้โปแตสเซียมคลอไรด์เพื่อแก้ไขภาวะทั้งสองนี้ไปพร้อมกัน

การใช้ยาขับปัสสาวะสำหรับรักษาโรคความดันเลือดสูง ถึงแม้จะเกิดระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำแต่ก็ไม่เกิดอาการ และระดับของโปแตสเซียมทั้งหมดในร่างกายยังไม่เปลี่ยนแปลง ดังนั้นการให้โปแตสเซียมในผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาขับปัสสาวะ สำหรับการรักษาความดันเลือดสูง จึงควรพิจารณาเป็นรายๆไป โดยตรวจวัดระดับโปแตสเซียมในเลือดก่อน ถ้าพบว่าต่ำกว่า 3 mEq ต่อลิตร จึงจะเริ่มให้ การให้ยาขับปัสสาวะวันเว้นวัน หรือให้ยาขับปัสสาวะที่มีผลเก็บ โปแตสเซียมยังสามารถแก้ไขภาวะโปแตสเซียมต่ำได้ ข้อควรระวังอีกอย่างหนึ่งของการให้โปแตสเซียมคือ ต้องระมัดระวังอย่างมากในผู้ป่วยซึ่งไตทำงานน้อยกว่าปกติ เพราะการใช้ยาขับปัสสาวะมักไม่ได้ผล จำเป็นต้องให้ยาขนาดสูงและมีฤทธิ์แรง ซึ่งถ้ามีความเข้าใจเรื่องการให้โปแตสเซียมไม่ดีพอ โดยคิดว่าต้องให้โปแตสเซียมทุกครั้งในกรณีที่ยาออกฤทธิ์แรงและขนาดสูง อาจมีผลทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงมากจนเกิดเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ ถ้าผู้ป่วยมีปัสสาวะน้อยการให้ยาบางอย่างจะต้องทราบว่ามีโปแตสเซียมปนอยู่ด้วย เช่น มิสต์ บุษู (Mist Buchu) เป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายในหมู่แพทย์ศัลยกรรมระบบทางเดินปัสสาวะ จึงอาจทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงได้เช่นกัน

บทสรุปและวิจารณ์

ในการใช้ยาขับปัสสาวะ ควรต้องทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ ข้อบ่งใช้ ตลอดจนผลข้างเคียงจากการใช้ยาโดยละเอียด และพิจารณาเลือกใช้ยาตามความเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย การรักษาอาการบวมควรมุ่งถึงอาการของผู้ป่วยโดยทั่วไปเป็นหลัก และหากผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น โดยที่ยังมีอาการบวมอยู่บ้าง ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเพื่อทำให้อาการบวมของผู้ป่วยหายไป ในปัจจุบันยาที่มีฤทธิ์สูงสุดในการขับปัสสาวะ คือ ฟุโรซีไมด์ ซึ่งการใช้ยาที่มีฤทธิ์แรงควรเริ่มต้นจากขนาดต่ำก่อน เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์

บทที่ 11
ยาระบบประสาทอัตโนมัติ
AUTONOMIC DRUGS

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

ยาในระบบประสาทอัตโนมัติ จะกล่าวรวมถึง neurohumoral transmitters ที่หลั่งมาจากปลายประสาทอัตโนมัติบริเวณปมประสาทหรือ effector cells และสารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบ กล้ามเนื้อหัวใจ และต่อมต่างๆ คล้ายกับฤทธิ์ของ neurotransmitters เหล่านั้น ระบบประสาทอัตโนมัติแบ่งออกเป็น parasympathetic หรือ cholinergic system และ sympathetic หรือ adrenergic system สารที่มีผลต่อระบบ parasympathetic ทางเภสัชวิทยานิยมเรียกว่า cholinergic agents และสารที่มีผลต่อระบบ sympathetic เรียกว่า adrenergic agents ถ้ามีคำ mimetic ต่อท้าย หมายถึงการขัดขวางฤทธิ์เป็นการกระตุ้น เช่น cholinomimetic หรือ adrenomimetic และถ้ามีคำ lytic ต่อท้ายหรือ blocking หมายถึงเป็นการขัดขวางฤทธิ์ทางในระบบนั้น เช่น cholinergic blocking หรือ parasympatholytic agents และ adrenergic blocking หรือ sympatholytic agents นอกจากนั้นยังมีศัพท์ที่ใช้แสดงถึงการออกฤทธิ์ต่อ effector organs โดยให้มีการทำงานมากขึ้น เรียกเป็น agonists และออกฤทธิ์ต่อ effector organs ให้ทำงานน้อยลง เป็น antagonists

Receptor ทาง cholinergic อาจเรียก cholinergic receptor หรือ cholinceptor และ receptor ทาง adrenergic อาจเรียก adrenergic receptor หรือ adrenoceptor receptor ที่อยู่ postsynaptic membrane เมื่อถูกกระตุ้นให้ผลออกมาตามที่เราทราบกันดีอยู่ แต่มี receptor อีกชนิดหนึ่งอยู่ที่ postsynaptic nerve ending เรียก presynaptic receptor มีหน้าที่คอยควบคุมปริมาณของ neurotransmitter ที่หลั่งออกมาเมื่อมี nerve impulse และบางโอกาสมีผลต่ออัตราการสังเคราะห์ neurotransmitters จัดเป็น negative feedback mechanism เมื่อมี neurotransmitter หลั่งออกมาสูงพอแล้ว สารเหล่านี้จะกระตุ้น presynaptic adrenergic receptor ทำให้ลดการหลั่งได้ ป้องกันการหลั่ง neurotransmitter มากเกินไปหรือนานเกินไป

Neurotransmitter ที่หลั่งออกมาจาก cholinergic fiber เป็น acetylcholine (ACh) และที่หลั่งออกมาจาก adrenergic fiber เป็น norepinephrine ซึ่งที่ adrenal medulla จะเป็น epinephrine เป็นส่วนใหญ่ การเรียก cholinergic หรือ adrenergic ทำให้ทราบถึง neurotransmitter ที่หลั่ง เพราะบาง fiber ใน sympathetic system ไม่หลั่ง norepinephrine แต่หลั่ง acetylcholine เช่นที่ปลาย preganglionic fiber ทุกเส้น และที่ postganglionic fiber ที่ไปที่ต่อมเหงื่อ และที่หลอดเลือดที่เป็นชนิด vasodilator fiber นอกจาก neurotransmitter ที่กล่าวมานี้ยังมีสารอื่นที่พบว่าหลั่งออกมาจากปลายประสาทสมองของ central และ peripheral nervous system ในระบบประสาทอัตโนมัติ และ structure บางแห่งที่ได้รับเส้นประสาทเหล่านี้มาเลี้ยง สารเหล่านี้ทำหน้าที่เป็น cotransmitter, neuromodulator, หรือ primary transmitter มีผลต่อการตอบสนองต่อการกระตุ้นทางระบบประสาทอัตโนมัติ สารเหล่านี้ได้แก่ ATP, enkephalins, substance P, somatostatin, gonadotropin-releasing

hormone, cholecystokinin, calcitonin, gene-related peptide, galanin, dopamine, GABA, nitric oxide, serotonin, vasoactive intestinal peptide (VIP) , และ neuropeptide Y (NPY)

สารต่างๆ เหล่านี้แบ่งออกเป็นหมวดหมู่ ดังนี้

1. Cholinomimetic Agents

1.1 Choline Esters

1.1.1 Acetylcholine

1.1.2 Bethanechlo

1.2 Natural Alkaloids

1.2.1 Pilocarpine*

1.2.2 Muscarine

1.3 Anticholinesterase Agents

1.3.1 Reversible Anticholinesterases

1.3.1.1 Edrophonium*

1.3.1.2 Physostigmine

1.3.1.3 Neostigmine*

1.3.1.4 Pyridostigmine*

1.3.2 Irreversible Anticholinesterases

1.3.2.1 Carbamates

1.3.2.1.1 1-naphthyl N-methylcarbamate
adrenergic (Carbaryl)

1.3.2.1.2 2-isopropoxyphenyl N-Methylcarbamate
(Baygon)

1.3.2.2 Organophosphorus compounds

1.3.2.2.1 Nerve gases เช่น soman, sarin, tabun

1.3.2.2.2 Parathion

1.3.2.2.3 Paraoxon

1.3.2.2.4 Malathion

2. Cholinergic Blocking Agents

2.1 Muscarinic Blocking Agents

2.1.1 Atropine*

- 2.1.2 Scopolamine*
- 2.1.3 Derivatives of Belladonna Alkaloids
 - 2.1.3.1 Homatropine*
 - 2.1.3.2 Methantheline
 - 2.1.3.3 Propantheline*
 - 2.1.3.4 Oxyphencyclimine*
 - 2.1.3.5 Cyclopentolate
 - 2.1.3.6 Tropicamide
- 2.2 Ganglionic Blocking Agents
 - 2.2.1 Depolarizing
 - 2.2.1.1 Nicotine
 - 2.2.2 Nondepolarizing
 - 2.2.2.1 Hexamethonium
 - 2.2.2.2 Trimethaphan
- 2.3 Neuromuscular Blocking Agents
 - 2.3.1 Depolarizing
 - 2.3.1.1 Succinylcholine
 - 2.3.2 Nondepolarizing
 - 2.3.2.1 d – Tubocurarine*
 - 2.3.2.2 Alcuronium*
 - 2.3.2.3 Pancuronium*
 - 2.3.2.4 Gallamine
- 3. Adenomimetic Agents
 - 3.1 Catecholamines
 - 3.1.1 Epinephrine*
 - 3.1.2 Norepinephrine
 - 3.1.3 Isoproterenol*
 - 3.1.4 Dobutamine
 - 3.2 Noncatecholamines
 - 3.2.1 Amphetamine
 - 3.2.2 Ephedrine*

- 3.2.3 Phenylephrine
- 3.2.4 Metaraminol*
- 3.2.5 Methoxamine
- 3.2.6 Mephentermine
- 3.2.7 Salbutamol*
- 3.2.8 Terbutaline*
- 3.2.9 Metaproterenol

4. Adrenergic Blocking Agents

4.1 Alpha – adrenergic Blocking Agents

4.1.1 Irreversible

4.1.1.1 Phenoxybenzamine

4.1.1.2 Dibenamine

4.1.2 Reversible

4.1.2.1 Phentalamine

4.1.2.2 Tolazoline

4.1.2.3 Prazosin

4.2 Beta – adrenergic Blocking Agents

4.2.1 Nonselective

4.2.1.1 Propranolol*

4.2.1.2 Pindolol*

4.2.1.3 Nadolol

4.2.1.4 Timolol

4.2.2 Cardioselective (beta 1)

4.3 Adrenergic Neuron Blocking Agents

4.3.1 Guanethidine*

4.3.2 Reserpine*

4.4 Centrally Adrenergic Blocking Agents

4.4.1 Clonidine*

4.4.2 Methylodopa*

1. CHOLINOLMIMETIC AGENTS

1.1 CHOLINE ESTERS

ACETYLCHOLINE

Acetylcholine (ACh) เป็น neurohumoral transmitter จัดเป็น prototype ของยากลุ่มนี้ แต่ไม่ใช้ในการรักษา เนื่องจากฤทธิ์กระจายมาก และฤทธิ์สั้น เนื่องจากถูกทำลายลงอย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ acetylcholinesterase (specific or true ChE, AChE) และ butyrylcholinesterase (cholinesterase, serum, esterase, pseudo- ChE, ChE) ฤทธิ์ของ ACh อยู่เพียงแค่ 1 วินาที หรือน้อยกว่า 1 millisecond เพราะถูกทำลายลงอย่างรวดเร็ว และดูตติมีกลับการตอบสนองของ effector organ ต่างๆต่อการกระตุ้นทาง adrenergic กลไกการออกฤทธิ์

ACh ในร่างกายที่หลั่งออกมาจากปลายประสาทอัตโนมัติมีผลต่อ

1. autonomic effector sites ซึ่ง postganglionic parasympathetic fibers. มาสิ้นสุด
2. sympathetic และ parasympathetic ganglion cells และ adrenal medulla ซึ่งมี preganglionic sympathetic fibers มาสิ้นสุด
3. motor end – plates ที่กล้ามเนื้อลาย ซึ่งเลี้ยงด้วย somatic motor nerves
4. synapses บางแห่งภายในสมอง

ตารางที่ 1

Effector Organ	Adrenergic Impulse		Cholinergic Impulses
	Receptor Type	Responses	Responses
Eye			
Radial muscle	α_1	contraction (mydriasis)++	-----
Iris sphincter muscle		-----	Contraction (miosis)+++
Iris ciliary muscle	β_2	Relaxation for far vision+	Contraction for near vision+++
Heart			
S – A node	β_1	Increase in heart rate++	Decrease in heart rate ; vagal arrest+++
Atria	β_1	Increase in contractility and conduction velocity++	Decrease in contractility and shortened action-potential duration++
A –V node	β_1	Increase in automaticity and Conduction velocity +++	Decrease in conduction velocity; A-Vblock+++

Effector Organ	Adrenergic Impulse		Cholinergic Impulses
	Receptor Type	Responses	Responses
His- Purkinje system	β_1	Increase in automaticity and Conduction velocity++	Decrease in conduction Velocity; A-V block+++
Ventricles	β_1	Increase in contractility, Conduction velocity, Automaticity and rate of Idioventricular pacemakers +++	Slight decrease in contractility claimed by some
Arterioles			
Coronary	α_1, α_2 β_2	Constriction+; Dilatation++	Constriction+;Dilatation
Skin and mucosa	α_1, α_2	Constriction+++	Dilatation
Skeletal muscle	α β_2	Constriction Dilatation++	Dilatation
Cerebral	α	Constriction (slight)	Dilatation
Pulmonary	α β_2	Constriction+; Dilatation	Dilatation
Salivary gland	α_1, α_2	Constriction+++	Dilatation++
Renal	α_1, α_2 β_1, β_2	Constriction+++; Dilatation+	-----
Veins (Systemic)	α_1 β_2	Constriction++; Dilatation++	-----
Lung			
Tracheal and bronchial	β_2	Relaxation+	Contraction++
Bronchial glands	α_1 β_2	Decreased secretion; Increased secretion;	Stimulation+++

Effector Organ	Adrenergic Impulse		Cholinergic Impulses Responses
	Receptor Type	Responses	
Stomach			
Motility and tone	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Decrease +	Increase +++
Sphincters	α_1	contraction (usually)+	Relaxation (usually)+
Secretion		Inhibition (?)	Stimulation++
Gallbladder and ducts	β_2	Relaxation+	Contraction+++
Kidney	β_1	Renin secretion++	-----
Renin secretion	α_1, β_1	Decrease+ Increase++	-
Urinary bladder			
Detrusor	β_2	Relaxation (usually)+	Contraction +++
Trigone and sphincter	α_1	Contraction++	Relaxation++
Ureter	α_1, β_2		
Motility and tone	α	Increase	Increase (?)
Uterus		Pregnant: Contraction (α_1); Relaxation (β_2) Nonpregnant: Relaxation (β_2)	Variable ¹
Sex organs, male	α_1	Ejaculation +++	Erection +++
Skin			
Pilomotor muscles	α_1	Contraction ++	-----
Sweat glands	α_1	Localized secretion ² +	Generalized secretion +++
Spleen capsule	α_1	constriction +++	-----
	β_2	Relaxation +	
Adrenal medulla		-----	Secretion of epinephrine And norepinephrine (nicotine effect)

Effector Organ	Adrenergic Impulse		Cholinergic Impulses
	Receptor Type	Responses	Responses
Skeletal muscle	β_2	Increased contractility; glycogenolysis;	-----
Liver	α	Glycogenolysis	
	β_2	Glyconeogenesis ³ +++	
Pancreas			
Acine	α	Decreased secretion +	Secretion ++
Islets (cells)	α_2	Decreased secretion +++	-----
	β_2	Increased secretion +	-----
Fat cells	$\alpha, \beta_1, (\beta_2)$	Lipolysis +++	-----
Salivary glands	α	Potassium and water secretion+	Potassium and water Secretion +++
	β_2	Amylase secretion +	+++
Lacrimal glands	α	Secretion +	Secretion +++
Nasopharyngeal glands		-----	Secretion ++
Pineal gland	β	Melatonin synthesis	-----
Posterior pituitary	β_1	Antidiuretic hormone secretion	-----

-
- หมายเหตุ 1. ขึ้นกับระยะใน menstrual cycle, ปริมาณของ estrogen และ progesterone ในกระแสโลหิต และ แพคเตอร์อื่นๆ
2. ที่ฝ่ามือและบางแห่ง ("adrenergic sweating")
3. มีความแตกต่างกันในสปีชีส์ต่างๆ เกี่ยวกับชนิดของ receptor ในคนไม่แยก α และ β responses

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ฤทธิ์ของ ACh และ cholinomimetic agent แบ่งออกเป็น

1. Muscarinic effects เป็นฤทธิ์ที่มีผลต่อ autonomic effector cells เหมือนกับฤทธิ์ของอัลคาลอยด์ muscarine
2. Nicotinic effects เป็นฤทธิ์ที่เหมือนฤทธิ์ของอัลคาลอยด์ nicotin คือในขนาดต่ำกระตุ้น autonomic ganglia และ neuromuscular junction หรือที่เรียก motor end – plates ของกล้ามเนื้อลาย แต่ขนาดสูงกลับ block และฤทธิ์ต่อสมองเป็นการกระตุ้น

สารที่ออกฤทธิ์แบบ muscarine อาจเรียก muscarinic agents และสารออกฤทธิ์เหมือน nicotine อาจเรียก nicotinic agents ผลต่อระบบต่างๆ มีดังนี้

ระบบหมุนเวียนโลหิต หัวใจบีบตัวช้าลงซึ่งเรียก negative chronotropic effect และอ่อนแรงลงซึ่งเรียก negative inotropic effect โดย negative inotropic effect เป็นกับ atrial muscle มากกว่ากับ ventricle ในขนาดสูงทำให้มี A- V block หรือหัวใจหยุดเต้นได้ เส้นโลหิตขยายตัว ทำให้ความดันโลหิตตก

ระบบหายใจ หลอดลมหดตัว secretion มากขึ้น

ระบบทางเดินอาหาร ความตึงตัว แรงในการบีบตัว และกำลังขับเคลื่นของกระเพาะอาหารและลำไส้เพิ่มขึ้น การหลั่งน้ำย่อยเพิ่มขึ้น

ระบบทางเดินปัสสาวะ ureter มีการบีบตัวเพิ่มขึ้น ถ่ายปัสสาวะง่ายขึ้นจากการที่กล้ามเนื้อ detrusor ของกระเพาะปัสสาวะบีบตัว ส่วน trigone และ external sphincter คลายตัว

ตา ถ้าหยอดตาจะทำให้รูม่านตาเล็กลง (miosis) จาก sphincter muscle ของม่านตาบีบตัว ciliary muscle บีบตัว intraocular pressure ลดลง ต่อมต่างๆ ต่อมน้ำตา ต่อมน้ำลาย ต่อมเหงื่อ ต่อมในทางเดินอาหาร และใน tracheobronchial tree มี secretion มากขึ้น

BETHANECHOL

เป็น carbamyl ester ของ choline ไม่ถูก hydrolyze โดย acetylcholinesterase หรือ nonspecific cholinesterase จึงมี half life ยาว สารนี้มี muscarinic actions ส่วนใหญ่ ออกฤทธิ์ค่อนข้างเฉพาะกับระบบทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ ส่วนระบบหมุนเวียนโลหิตน้อย แต่ทั้งนี้ต้องให้โดยรับประทานหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ถ้าฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าเส้นโลหิตดำจะมีฤทธิ์ทั่วทุกระบบ

ประโยชน์ทางคลินิก

1. แก้อาการท้องอืดจากกระเพาะอาหารและลำไส้ไม่ทำงานหลังการผ่าตัด

2. แก้อาการถ่ายปัสสาวะไม่ออกหลังการผ่าตัด

ข้อห้ามใช้ของ Choline Esters

การใช้ Choline Esters โดยเฉพาะอย่างยิ่งพวกที่มีฤทธิ์ต่อระบบหมุนเวียนโลหิตหรือฤทธิ์ทั่วไปมาก ควรเลี่ยงในรายการต่อไปนี้

1. หอบหืด เนื่องจากทำให้หลอดลมหดตัว
2. Hyperthyroidism เพราะคนไข้พวกนี้อาจเกิด atrial fibrillation ได้เมื่อได้ยากกลุ่มนี้
3. Coronary insufficiency เนื่องจากยาลด coronary blood flow
4. Peptic ulcer เนื่องจากกรดในกระเพาะอาหารออกมาขึ้น เมื่อได้รับยากกลุ่มนี้

1.2 NATURAL ALKALOIDS

อัลคาลอยด์ที่เกิดตามธรรมชาติในกลุ่ม cholinomimetic ได้แก่ pilocarpine ซึ่งได้จากใบพืชในจำพวกไม้พุ่มของอเมริกาใต้ ชื่อ Pilocarpus และ muscarine ซึ่งได้จากเห็ดชื่อ Amanita muscaria และ species ใกล้เคียง species inocybe และ clitocybe พบมีปริมาณสูง

ประโยชน์ทางคลินิก

Pilocarpine ใช้หยอดตาทำให้อุณหภูมิตาตیب ความดันในลูกตาลดลง ไม่ใช้ทางอื่นเนื่องจากผลกระทบต่อระบบอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งระบบหมุนเวียนโลหิต และต่อมเหงื่อมีความไวต่อยานี้มาก เหงื่อจะออกมาก

Muscarine ไม่ใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ แต่จะเกิดพิษเมื่อรับประทานเข้าไป ทำให้มีน้ำลาย น้ำตาไหล คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ มองไม่ชัด ปวดท้อง ท้องเสีย หลอดลมบีบตัว หัวใจเต้นช้า ความดันโลหิตตก และ ช็อค

1.3 ANTICHOLINESTERASE AGENTS

Anticholinesterase agents หรือ cholinesterase inhibitors เป็นสารซึ่งยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase (AChE) ที่จะไป hydrolyze ACh ทำให้ ACh สะสมอยู่บริเวณ cholinergic receptors มาก ซึ่งเป็นผลของการกระตุ้น ของ ACh อย่างมากทั่ว central และ peripheral nervous system การจับเอนไซม์ถ้าเป็นชั่วคราว จัดอยู่ในกลุ่ม reversible ได้แก่ edrophonium , physostigmine, neostigmine, pyridostigmine มีฤทธิ์สั้น ใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ ส่วนสารที่จับกับเอนไซม์อย่างถาวร เรียกกกลุ่ม irreversible ได้แก่ organo – phosphorus compounds ซึ่งใช้เป็นยาฆ่าแมลง เช่น parathion, paroxon, malathion และพวก nerve gases เช่น taban, sarin, soma เอนไซม์ AChE ที่ถูกขัดขวางนี้จะมี activity ได้ใหม่ก็ต่อเมื่อมีการสังเคราะห์เอนไซม์ขึ้นมาใหม่

1.3.1 REVERSIBLE ANTICHOLINESTERASE AGENTS

EDROPHONIUM (Tensilon®)

เป็น mono – quaternary amine ออกฤทธิ์สั้นเพียง 2-3 นาที เนื่องจากปล่อยให้เอ็นไซม์ AChE ออกเป็น อิสระได้ง่าย และถูกขับถ่ายทางไตเร็ว

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้วินิจฉัยโรค myasthenia gravis ซึ่งเป็น neuromuscular disease อย่างหนึ่งโดยกล้ามเนื้อคลาย มีอาการอ่อนแรงและล้าง่าย ให้ edrophonium เข้าเส้นเลือดดำ ถ้าเป็นโรคนี้กล้ามเนื้อคลายจะกลับมีกำลังขึ้น แต่เป็นชั่วคราวระยะเวลาสั้นๆ

PHYSOSTIGMINE (ESRINE)

เป็น tertiary amine มี carbamyl group จัดเป็น carbamate anticholinesterase agent เช่นเดียวกับ neostigmine และ pyridostigmine ที่จะกล่าวต่อไป ซึ่งทำให้มี potency สูงกว่าและออกฤทธิ์ยาวกว่าพวกที่ไม่มี เช่น edrophonium

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

การดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร subcutaneous tissue และเยื่อเมือก ผ่าน blood – barrier ได้ และถูกเปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่โดยเอ็นไซม์ esterases ในพลาสมา มีเพียงส่วนน้อยที่อาศัยไตในการขจัดออก เนื่องจากเข้าได้ทั่วร่างกาย จึงเกิดอาการข้างเคียงได้มาก

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้แก้ฤทธิ์ของ anticholinergic drugs ทั้งที่สมองและที่ peripheral

NEOSTIGMINE (Prostigmin®)

เป็น quaternary ammonium compound มี carbamyl group อยู่ด้วย จึงจัดเป็นกลุ่ม carbamate inhibitors neostigmine stable กว่า physostigmine potency พอกันหรือมากกว่า มีฤทธิ์กระตุ้นโดยตรงที่ cholinergic receptors ด้วย ยากลุ่ม quaternary ammonium anti – CHE ออกฤทธิ์ค่อนข้างเฉพาะกับ neuromuscular junction ของกล้ามเนื้อคลาย ฤทธิ์ต่อ autonomic effector sites ไม่ค่อยมี ฤทธิ์ที่ปมประสาทมีปานกลาง

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

ยากกลุ่ม quaternary ammonium ผ่าน cell membrane ไม่ได้ดี จึงถูกดูดซึมได้ยากในทางเดินอาหาร ไม่ผ่าน blood – brain barrier เมื่อให้ในขนาดปานกลาง neostigmine ถูกทำลายเป็นส่วนใหญ่โดย esterase ในพลาสมา ได้เป็น quaternary alcohol ซึ่งจะถูกขับออกพร้อมกับสารเดิมที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางไต

ประโยชน์ทางคลินิก

1. ใช้ในรายที่ลำไส้หรือกระเพาะปัสสาวะไม่ทำงาน แต่ไม่ได้ผลถ้า vagus nerve ถูกตัดออกไปแล้ว
2. รักษาอาการหรือวินิจฉัยแยกโรค myasthenia gravis

อาการไม่พึงประสงค์

อาจไม่พบ muscarinic effects ที่มีต่อระบบหมุนเวียนโลหิตหรือระบบทางเดินอาหาร แก้ไขด้วย Anticholinergic แต่ผู้ป่วยส่วนมากจะมี tolerance หลังใช้ยาไประยะหนึ่ง ทำให้ไม่ต้องใช้ anticholinergic การใช้ Anticholinergic ควรระวังเพราะอาจบดบังอาการที่เกิดจากขนาดยา anti-ChE สูงเกินไปได้

PYRICOSTIGMINE (Mestinon®)

สารกลุ่มนี้ได้แก่ carbamates และ organophosphates กลุ่ม carbamates มีสารพวก carbaryl (carbaril) ซึ่งเป็นยาฆ่าแมลงกลุ่มใหญ่ ส่วน organophosphates ได้แก่ soman, sarin, tabun ซึ่งเป็น nerve gas และยาฆ่าแมลง parathion, paraoxon, malathion สารในกลุ่ม irreversible anti – ChE แทบทุกตัวสลายในไขมันดีมาก หลายตัวกลายเป็นไอที่อุณหภูมิได้ดี พวกยาฆ่าแมลงเป็นพวกที่เลือกเอาที่กลายเป็นไอได้น้อยและผลิตให้เกาะติดกับสารเจือย แต่ถึงอย่างไรก็อันตรายเพราะเข้าร่างกายได้ทุกทาง เมื่อเข้าร่างกายแล้วจะถูก hydrolyze เกือบทั้งหมดและขับออกทางไต มีบางชนิดถูก oxidize ด้วย carbaril ถูกดูดซึมทางผิวหนังได้น้อย จึงค่อนข้างปลอดภัยกว่าทุกกลุ่ม organophosphate กลุ่ม carbamate เป็นพิษต่อแมลงมากกว่าคน และมี potency สูง parathion ใช้กันมาก มีความคงทนเมื่อละลายอยู่ในน้ำ paraoxon เป็น metabolite ของมัน malathion ถูกทำลายฤทธิ์ได้รวดเร็วในคนจากการ hydrolyze ด้วยเอ็นไซม์ carboxylesterases ในพลาสมา อัตราการทำลายฤทธิ์เร็วกว่าในแมลงมาก

อาการเป็นพิษเฉียบพลัน

เมื่อได้รับสารนี้จะเกิดอาการเร็วมาก มีทั้ง muscarinic และ nicotinic effects มีอาการเฉพาะที่ทั้งผิวหนัง ตา ทางระบบหายใจ ระบบทางเดินอาหาร แล้วแต่จะได้รับสารเข้าทางไหนบ้าง ต่อมามีอาการทั่วร่างกาย เมื่อสารนั้นเข้าสู่ circulation ทางตา จะมีรูม่านตาตีบ ปวดตา ตาแดง มองไม่เห็น ทางระบบหายใจ มีแน่นหน้าอก หายใจมีเสียงดังหวีด เนื่องจากหลอดลมบีบตัว และ secretion ในหลอดลมมาก ถ้ารับประทานเข้าไปจะมีอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย ถ้าเข้าทางผิวหนัง จะมีเหงื่อออกมากบริเวณนั้น กล้ามเนื้อจะมี fasciculation เมื่อเข้าสู่ circulation อาการจะรุนแรงมากขึ้น หัวใจเต้นช้า ความดันตก กล้ามเนื้อล้าและอ่อนแรงทั้งตัว อาจมีอัมพาต

ซึ่งต้องระวังเมื่อเป็นกับกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ อาการทางสมอง มีสับสน เดินเซ พูดไม่ชัด รีเฟล็กซ์เสียไป
หายใจแบบ Cheyne- Stokes ชักโคม่า ตายได้

การรักษา ให้ atropine แก้ muscarinic effect และให้ pralidoxime ซึ่งเป็น cholinesterase reactivator pralidoxime จะไปจับกับ phosphorous ที่อยู่ phosphorylated enzyme แล้ว oxime- phosphonate แยกตัวออก ทำให้ AChE ออกมาเป็นอิสระ สำหรับ pralidoxime นั้นไม่ได้ผลในการแก้พิษจาก carbamates และเนื่องจากมัน มีฤทธิ์ anti-ChE อย่างอ่อนด้วย จึงห้ามใช้ในรายที่ได้ยาต่อไปนี้เกินขนาด คือ neostigmine, physostigmine หรือ carbaryl นอกจากนั้นให้ symptomatic treatment และจัดชะล้างสารนั้นออกไป

2. CHOLINERGIC BLOCKING AGENTS

2.1 MUSCARINIC BLOCKING AGENTS

สารในกลุ่ม antimuscarinic นี้มีผลต่อ nicotinic เล็กน้อย อวัยวะต่างๆ มีความไวต่อการต้านของ atropine และสารในกลุ่มนี้ไม่เท่ากัน ฤทธิ์ต่างๆ คล้ายกับ atropine ซึ่งเป็นยาหลัก

ATROPINE (dl- hyoscyamine)

เป็นอัลคาลอยด์จากพืชพวก belladonna

กลไกการออกฤทธิ์

เป็น competitive antagonist ต่อฤทธิ์ของ ACh และ muscarinic agonists

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

Belladonna alkaloids ถูกดูดซึมได้เร็วจากทางเดินอาหาร ผ่านเยื่อเมือกได้ แต่ผ่านทางผิวหนังได้ยาก half life ของ atropine ประมาณ 2.5 ชั่วโมงถูกขับถ่ายทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ใน 12 ชั่วโมง โดยบางส่วนออกมาในรูปเดิม atropine เข้าสู่ secretion ต่างๆ ได้ในปริมาณน้อยมาก ซึ่งรวมทั้งน้ำนม

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ระบบประสาทส่วนกลาง ขนาดที่ใช้ในคลินิก atropine กระตุ้นประสาทกลาง แต่ถ้าใช้ขนาดสูงมากจะมีการกระตุ้น แล้วตามด้วยการกด ขนาดที่ใช้แก้ฤทธิ์ของ choline esters หรือ anti- ChE ไม่มีผลต่อประสาทกลาง เพราะ atropine ผ่านเข้าประสาทกลางได้ยาก ผลจากการกระตุ้นประสาทกลางทำให้มีหายใจเร็ว และบางครั้งวกลึกขึ้น ขนาดสูงขึ้นจะมีอาการกระสับกระส่าย, disorientation, hallucinations, หรือ delirium ถ้าขนาดสูงมากจะกดประสาทกลางมีโคม่า และ medullary paralysis ตายได้ areopine ในขนาดปานกลาง ลดอาการมือสั่นและกล้ามเนื้อแข็งเกร็งในโรคพาร์กินสัน จากการกดศูนย์ควบคุมการเคลื่อนไหวและความตึงตัวของกล้ามเนื้อ

ระบบหมุนเวียนโลหิต หัวใจเต้นช้าลงเล็กน้อยในระยะแรก ต่อมาเมื่อใช้ในขนาดสูงหัวใจจะเต้นเร็วขึ้นบางรายอาจเกิด atrial arrhythmia โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเด็ก หรือ atrioventricular dissociation ในผู้ใหญ่ เส้นโลหิตอาจขยายตัวบางราย โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณ blush area ซึ่งเรียก atropine flush ซึ่งกลไกยังไม่ทราบแน่แต่ atropine ใช้แก้ฤทธิ์ที่ทำให้เส้นโลหิตขยายตัว และความดันตกจาก choline esters ได้ดี โดยใช้ขนาดปกติ

ระบบทางเดินอาหาร ลด secretion และการบีบตัวของกระเพาะอาหาร และลำไส้ได้ดีมาก

ระบบทางเดินหายใจ ยับยั้ง secretion ตลอดทางเดินลมหายใจ และทำให้หลอดลมขยายตัวเล็กน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่หลอดลมตีบจากพวก parasympathomimetic และได้ผลปานกลางในบางรายที่เป็นจาก histamine

ตา ทำให้รูม่านตาขยาย (mydriasis) และเสีย accommodation (cycloplegia) โดยการทำให้ ciliary muscle คลายตัว ผลต่อตานี้อาจอยู่นานถึง 3 อาทิตย์

กล้ามเนื้อเรียบ ลดการบีบตัวและการตึงตัวของ ureter และกระเพาะปัสสาวะ มีฤทธิ์ antispasmodic เล็กน้อยต่อ biliary tract ส่วนมดลูกไม่ค่อยมีผล

ต่อมเหงื่อและอุณหภูมิในร่างกาย ลดการขับเหงื่อ ผิวหนังจะร้อนเนื่องจากเส้นโลหิตขยายตัวแต่เหงื่อไม่ออกขนาดสูงจะทำให้อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้นชัดเจน เชื่อว่าผลต่อศูนย์ควบคุมอุณหภูมิในสมองอาจมีส่วนทำให้ร่างกายสูงขึ้นด้วย

SCOPOLAMINE (hyoscine)

เป็นอัลคาลอยด์ที่ได้จากพืชตระกูล Hyoscyamus niger และ Scopolia carniolica ฤทธิ์ของ scopolamine ลึกลงกว่า atropine ผลต่อประสาทกลางจะทำให้มีอาการง่วงซึม euphoria, amnesia ล้าและหลับ แต่บางครั้งก็ทำให้มีการกระตุ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีความเจ็บปวดรุนแรงมาก่อน

HOMATROPINE

เป็น semisynthetic compound มี potency ประมาณ 1 ใน 10 ของ atropine ออกฤทธิ์เร็ว ใช้เป็นยาหยอดตาทำให้ม่านตาขยาย และมี cycloplegia ฤทธิ์อยู่นาน 3 วัน

METHANTHELIN (banthine®), PROPANTHELIN (Probanthine®)

ทั้งคู่เป็น quaternary ammonium compound มี nicotinic blocking effect มากกว่า atropine ขนาดสูงจึงอาจมี impotence จากฤทธิ์ ganglionic block และขนาดเป็นพิษอาจ paralyze respiration จากฤทธิ์ neuromuscular block ผลต่อทางเดินอาหารมากกว่า atropine propantheline potent กว่า ethantheline 2-5 เท่า

OXYPHENCYCLIMINE (Daricon®)

เป็น tertiary amine มีฤทธิ์โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบ ทำให้คลายตัวมากกว่าที่จะเป็น competitive antagonist ของ ACh ทำให้ spasm ของทางเดินอาหาร ท่อน้ำดี ureter และมดลูก ไม่ค่อยมีผลต่อระบบอื่น นอกจากจะให้ขนาดสูง

CYCLOPENTOLATE (Cyclogyl®), TROPICAMIDE (Mydriacyl®)

ทั้งคู่เป็นสารสังเคราะห์พวก tertiary amine ใช้หยอดตาทำให้รูม่านตาขยาย และมี cycloplegia cyclopentolate มีฤทธิ์อยู่ประมาณ 24 ชั่วโมง ส่วน tropicamide ประมาณ 6 ชั่วโมง

ประโยชน์ทางคลินิก

1. ใช้เป็น antispasmodic
2. ใช้หยอดตาทำให้รูม่านตาขยาย และมี cycloplegia เพื่อช่วยในการตรวจและรักษาโรคตาบางชนิด
3. ช่วยในการวางยาสลบ โดยใช้เป็น preanesthetic medication เพื่อลด secretion ในทางเดินลมหายใจป้องกันการเกิด laryngospasm scopolamine ยังมีฤทธิ์กล่อมอารมณ์และ amnesia ด้วย และใช้ atropine ร่วมกับ neostigmine ในการแก้ฤทธิ์ curarization หลังผ่าตัด โดย atropine ไปช่วยลด parasympathomimetic action ของ neostigmine
4. อาการเป็นพิษจากสารพวก anticholinesterase หรือพิษจากเห็ดบางชนิด
5. แก้อาการของโรคพาร์กินสัน
6. scopolamine ใช้แก้อาการเมารถ เมาเรือได้ดี
7. atropine ใช้แก้ฤทธิ์ของประสาทเวกัสที่มีต่อหัวใจ เช่น ในรายที่มี vagal tone สูง เกิด sinus หรือ nodal bradycardia ร่วมกับความดันต่ำ และ cardiac output ต่ำ แต่ต้องระวังขนาดให้ดี

2.2 GANGLIONIC BLOCKING AGENTS

สารกลุ่มนี้ทำให้เกิดการขัดขวางการส่งผ่านกระแสประสาทที่ปมประสาท โดยแบ่งออกเป็น depolarizing ganglionic blocking agents และ non depolarizing (competitive) ganglionic blocking agents ที่เป็น depolarizing ได้แก่ nicotine แต่ขนาดน้อยทำให้เกิดการกระตุ้นปมประสาท ถ้าขนาดมาก จะมีการกระตุ้นในขณะที่มี depolarizing แล้วตามด้วยการขัดขวาง ซึ่งเกิดขึ้นในช่วงที่มี repolarization ผลต่อระบบต่างๆ ไม่แน่นอน เนื่องจากมีผลกระทบต่อทั้งระบบซิมพาเทติกและพาราซิมพาเทติก และยังมีรีเฟล็กซ์ตอบสนองอีก จึงไม่นำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ ส่วนพวก non depolarizing ganglionic blocking agents ขัดขวางการส่งผ่านของกระแสประสาทที่ปมประสาทอัตโนมัติ ทำให้ไม่มี depolarizing ยาหลักคือ hexamethonium และมี trimethaphan ในการลดความดันโลหิตบางราย เช่นเมื่อ มี hypertensive crisis หรือเพื่อควบคุมความดันโลหิตในระยะแรกของ acute dissecting aortic aneurism และใช้ในราย autonomic hyperreflexia ซึ่งพบในกรณีที่ไขสันหลังส่วนบนถูกทำลายทำให้มีการทำงานของประสาท ซิมพาเทติกมากเกินไป

2.3 NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS

เป็นสารที่ขัดขวางการส่งผ่านกระแสประสาทที่ neuromuscular junction ของกล้ามเนื้อลายแบ่งออกเป็น depolarizing และ nondepolarizing เช่นเดียวกับ ganglionic blocking agents กลุ่ม depolarizing ได้แก่ curare (ยางนอง), d-tubocurarine, alcuronium, pancuronium, atracurium, gallamine เป็นต้น สารทั้งสองกลุ่มนี้ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว จึงอาจเรียก muscle relaxants ใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ กันมาก สารกลุ่มนี้ดูดซึมยากทางทางเดินอาหาร จึงต้องให้โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดโลหิตดำ

2.3.1 DEPOLARIZING NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENT

SUCCINYLCHOLINE (Suxamethonium)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

กล้ามเนื้อคลาย หลังฉีด succinylcholine 10-30 มิลลิกรัม เข้าเส้นเลือดโลหิตดำจะมี muscular fasciculation ช่วงสั้นๆ แล้วมีการคลายตัวตามมาภายใน 1 นาที ฤทธิ์สูงสุดใน 2 นาที และหายไปภายใน 5 นาที ขณะที่ออกฤทธิ์สูงสุดการหายใจหยุด ถ้าจะให้กล้ามเนื้อคลายตัวอยู่นานต้องให้ยาเพิ่มเป็นช่วงๆ หรือให้ infusion ติดต่อกันเมื่อหยุดยาจะกลับคืนสู่ปกติอย่างรวดเร็ว เนื่องจากถูก hydrolyze ด้วย butyrylcholinesterase ในพลาสมาและในตับเร็ว ฤทธิ์จึงสั้น

อาการไม่พึงประสงค์

1. อาจมีผลต่อปมประสาทอัตโนมัติ เช่น หัวใจเต้นช้าจากการกระตุ้นที่ vagal ganglia หรือหัวใจเต้นเร็วจากการกระตุ้น sympathetic ganglia ขนาดสูงจะขัดขวางที่ปมประสาท
2. ขนาดสูงอาจทำให้หยุดหายใจเป็นเวลานาน เนื่องจากสารพวก depolarizing ทำให้ไปขัดขวางออก จาก เซลล์ ซึ่งจะเป็อันตราย ในรายที่มีภาวะขาดสมดุลของอิเล็กโตรไลต์อยู่ก่อนแล้ว หรือผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ได้รับ digitalis หรือยาขับปัสสาวะ หรือผู้ป่วยถูกไฟไหม้ หรือมี soft tissue trauma อย่าง มาก
3. malignant hyperthermia พบในคนไข้บางรายเมื่อให้ halothane ร่วมไปกับ succinylcholine ส่วน general anesthetic อื่นพบยาก จะมีกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง และอุณหภูมิขึ้นสูงเนื่องมาจากกล้ามเนื้อ อุณหภูมิสูงมากๆ อาจตายได้ ต้องรีบลดอย่างรวดเร็ว กรรมพันธุ์มีส่วนในเรื่องนี้

ผลระหว่างยา

ยาที่มีผลข้างเคียงเกี่ยวกับ succinylcholine ซึ่งต้องระวังในการใช้ร่วมกัน ได้แก่ anti- ChE, ยาปฏิชีวนะ ซึ่งมีผลต่อ แคลเซียม เช่น aminoglycoside, tetracycline, polymyxin A และ B , colistin, clindamycin, lincomycin, และ calcium channel blockers เป็นต้น

2.3.2 NONDEPOLARIZING NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS

เป็นสารพวก curare alkaloids ซึ่งเป็น quaternary ammonium นำมาใช้ในการผ่าตัด เพื่อช่วยให้กล้ามเนื้อคลายตัว มากพอที่จะทำผ่าตัดได้ โดยไม่ต้องให้ยาขนาดสูงเกินไป ได้แก่ d-tubocurarine, alcuronium, pancuronium, atracurium, gallamine เป็นต้น

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

กล้ามเนื้อคลาย เมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดดำ กล้ามเนื้อคลายจะมี flaccid paralysis โดยกล้ามเนื้อเล็กๆ ซึ่งเคลื่อนไหวเร็ว เช่น นิ้วมือ ตา จะเห็นผลก่อนกล้ามเนื้อที่ แขน ขา คอ หรือลำตัว หลังจากนั้นกล้ามเนื้อ intercostal และสุดท้าย diaphragm จะเป็นอัมพาต หายใจ

อาการไม่พึงประสงค์

1. ในขณะที่ใช้ทางคลินิก d- tubocurarine, pancuronium, alcuronium และ atracurium ชัดขวางการส่งผ่านกระแสประสาทที่ปมประสาทอัตโนมัติได้บ้าง จึงอาจพบความดันโลหิตตก และหัวใจเต้นเร็ว โดย atracurium มีผลต่อปมประสาทน้อยกว่าเพื่อน gallamine ชัดขวางเฉพาะประสาทเวกัสที่มาที่หัวใจ อาจพบ sinus tachycardia, arrhythmia และความดันโลหิตขึ้น
2. การหลั่ง histamine พบได้เมื่อฉีด d- tubocurarine ทำให้มี bronchospasm ความดันตก secretion หลอดลมและน้ำลายออกมาก สำหรับ succinylcholine และ atracurium ก็ทำให้มีการหลั่ง histamine ได้แต่น้อยกว่าส่วน pancuronium, alcuronium และ gallamine มีโอกาสที่จะทำให้ histamine หลั่งน้อยกว่าสารที่กล่าวในอันดับต้นๆ

อาการเป็นพิษ

อาจหยุดหายใจเป็นเวลานาน cardiovascular collapse ที่อาการเกิดจาก histamine ที่หลั่งออกมา

การแก้ไขอาการพิษ

แก้อาการ respiratory paralysis ที่เกิดจากยากลุ่ม nondepolarizing neuromuscular blocking ได้โดย

1. ให้ออกซิเจนทางเครื่องช่วยหายใจ และดูดเสมหะในหลอดลมเพื่อไม่ให้มีอะไรอุดตันทางเดินลมหายใจ ทำจนกว่าลมหายใจจะกลับคืนมา

2. ให้ neostigmine หรือ edrophonium เข้าเส้นเลือดดำ
3. atropine หรือ glycopyrrolate ซึ่งเป็น muscarinic blocking agent อีกตัวหนึ่งช่วยแก้อาการที่เกิดจากการกระตุ้น muscarinic ที่มากเกินไปของยาในกลุ่ม anti- ChE
4. ถ้ามีความดันตกหรือ bronchospasm ให้ sympathomimetic amines และจัดทำคนไข้ให้เลือดดำไหลกลับได้สะดวก เพราะกล้ามเนื้ออ่อนแรงไม่สามารถช่วยการไหลกลับของเลือดได้มาก
5. antihistamine ช่วยในกรณีที่มี histamine หลัง ถ้าให้ก่อนให้ neuromuscular blocking agents ยิ่งดี

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

ยาในกลุ่มนี้ถูกดูดซึมได้ยากทางทางเดินอาหารและไม่สม้ำเสมอ จึงไม่มีผลเมื่อได้รับประทาน นอกจากจะใช้ขนาดสูงมากจริงๆ ไม่ผ่าน Blood – brain barrier จึงไม่มีผลต่อประสาทกลางในขนาดปกติ

d- tubocurarine มี half life หลังฉีดเข้าเส้นโลหิตดำ 152-231 นาที ฤทธิ์ลดลงนานประมาณ 20 นาที การที่อาการล้มพาดหายไปเร็วนี้เป็นเพราะมี redistribution ถกเมตาบอลิซึมปริมาณไม่แน่นอน ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะ มี 10-12% ออกทางน้ำดี ถ้าภาวะไตทำงานไม่ดีจะขับออกทางน้ำดีเพิ่มขึ้น และ half life จะยาวขึ้น 40-50% d- tubocurarine ผ่านรกได้น้อยมากในท้องคนแก่

gallamine ถูกขับถ่ายในรูปเดิมทางไตเกือบทั้งหมด จึงไม่ใช้ในคนที่ไตเสีย

ประโยชน์ทางคลินิก ของ Neuromuscular Blocking Agents

1. ยาในกลุ่ม depolarizing ใช้ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวในช่วงสั้นๆ เช่น การแก้ไขกระดูกหักหรือเคลื่อนใส่ endotracheal tube, ทำ laryngoscopy, bronchoscopy หรือ esphagoscopy โดยใช้ร่วมกับยาสลบ และอาจใช้เมื่อทำ electroconvulsive therapy ในคนไข้โรคจิต เพื่อป้องกันอันตรายเวลาชัก
2. ยาในกลุ่ม nondepolarizing ใช้ช่วยในการผ่าตัดใหญ่ ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวโดยไม่ต้องใช้ยาสลบมากเกินไป

3. ADRENOMIMETIC AGENTS

Adrenomimetic agents เป็นสารซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นของประสาทซิมพาเทติกเหมือนที่เกิดจาก epinephrine, norepinephrine ซึ่งเป็น neurotransmitters ในร่างกาย adrenomimetic agents แบ่งออกเป็นกลุ่ม catecholamines และ noncatecholamines ตามโครงสร้างของโมเลกุล

กลไกการออกฤทธิ์ของ adrenomimetic agents มีได้ 3 แบบ

1. Directly acting drugs ออกฤทธิ์ที่ adreceptors ซึ่งอยู่ที่ plasma membrane ของ sympathetic effector cells โดยตรง
2. Indirectly acting drugs ออกฤทธิ์โดยการไปกระตุ้น adrenergic nerve ให้หลั่ง norepinephrine จากที่เก็บปลายประสาท จึงทำให้ออกฤทธิ์ช้าและฤทธิ์อยู่นาน และมี tachyphylaxis คือเมื่อให้ทำซ้ำๆ จะได้ผลน้อยลง เนื่องจาก norepinephrine ที่พร้อมจะหลั่งหมดไป
3. Mixed- acting drugs ออกฤทธิ์ทั้ง direct และ indirect

Adrenergic receptors ยังมีหลายชนิด ได้แก่ α_1 , α_2 , β_1 , β_2 โดยอวัยวะต่างชนิดกันมี receptors แต่ละอย่างมากร้อยแตกต่างกัน และสารแต่ละชนิดออกฤทธิ์ต่อ receptors ต่างๆไม่เท่ากัน α_1 receptor อยู่ที่ postsynaptic เป็น excitatory ทำให้เกิดการ ทำงาน ส่วน α_2 receptor อยู่ที่ presynaptic ทำหน้าที่ feedback inhibit คือการยับยั้งการหลั่ง norepinephrine เมื่อมีมากพอแล้ว แต่นอกจาก receptor นี้ จะพบ presynaptic ยังสามารถพบได้ที่ postjunctional หรือ nonjunctional ได้ใน tissue หลายชนิด เช่น ในสมองเมื่อเกิดการกระตุ้น α_2 receptor ที่ postjunctional ในสมองจะลด sympathetic outflow จาก CNS เป็นผลให้ความดันโลหิตลดน้อยลง เช่นจากยา chonidine ดังนั้นตำแหน่งจึงไม่ค่อยมีความสำคัญ ปัจจุบันยังพบความแตกต่างของ receptors เหล่านี้ ทำให้แยกออกเป็น α_{1A} , α_{1B} , α_{2A} , α_{2B} เป็นต้นซึ่งต้องศึกษาต่อไป

Beta receptors แบ่งออกเป็น β_1 , พบที่ β_2 พบที่กล้ามเนื้อเรียบอื่นๆ ในระยะหลังพบว่า β_3 receptor ซึ่งไวต่อ norepinephrine กว่า epinephrine ถึง 10 เท่า และดีต่อการ block ของ propranolol พบได้บางที่ เช่น adipose tissue

3.1 CATECHOLAMINES

SYMPATHOMIMETIC AMINES มีโครงสร้างเป็น benzene ring ต่อด้วย ethylamine side chain มีการแทนที่ได้ที่ aromatic ring, alpha และ beta – carbon atoms และที่ปลายที่เป็น amino group สารที่อยู่ในกลุ่ม catecholamines มี OH แทนที่ที่ตำแหน่ง 3 และ 4 ใน benzene ring ได้แก่ norepinephrine, epinephrine, dopamine, isoproterenol, และ dobutamine 3 ตัวแรกเป็น neurotransmitter ในร่างกาย ส่วน 2 ตัวหลังเป็นการสังเคราะห์

EPINEPHRINE

Epinephrine มีฤทธิ์กระตุ้นทั้ง alpha และ beta adrenergic receptors แรงมาก หลั่งมาจาก adrenal medulla เมื่อมีการกระตุ้นระบบซิมพาเทติก ซึ่งจะหลั่งทั้ง epinephrine และ norepinephrine

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

ถ้ารับประทาน epinephrine จะไม่ได้ฤทธิ์ที่ต้องการ เพราะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในทางเดินอาหาร และที่ตับ ถ้าฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะถูกดูดซึมช้า เพราะเส้นโลหิตบริเวณนั้นหดตัว การฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ผลเร็วกว่า แต่ไม่นิยม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเส้นโลหิตด้านนอกจากจำเป็นจริงๆ เพราะอาจมี arrhythmia ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ถ้าสูดเข้าทางจมูกจะมีผลเฉพาะแต่ทางเดินหายใจเป็นส่วนใหญ่ แต่บางครั้งเกิด arrhythmias ได้โดยเฉพาะเมื่อใช้ขนาดสูง

ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในร่างกายด้วยเอ็นไซม์ catechol - O - methyltransferase (COMT) และ mono amine oxidase (MAO) และขับถ่ายทางปัสสาวะ มีส่วนน้อยที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ระบบหมุนเวียนโลหิต

ความดันโลหิต epinephrine เป็น vasopressor drug ที่ออกฤทธิ์แรงที่สุดตัวหนึ่ง เมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดดำจะทำให้ความดันโลหิตขึ้นทั้ง systolic และ diastolic โดย systolic pressure ขึ้นสูงกว่า diastolic pressure ทำให้ pulse pressure กว้างขึ้น เมื่อฤทธิ์จางลงความดันเฉลี่ยจะลงต่ำกว่าปกติก่อนจะกลับสู่ปกติ กลไกในการทำให้ความดันขึ้นมี 3 อย่างคือ 1) ทำให้เส้นเลือดหลายแห่งบีบตัว เช่นที่ผิวหนัง เยื่อเมือก และไต 2) กระตุ้นกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง (positive inotropic action) 3) ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น (positive chronotropic action) ส่วนชีพจรระยะแรกจะเร็วขึ้น เมื่อความดันโลหิตขึ้นจะช้าลง เนื่องจากรีเฟล็กซ์กระตุ้นเส้นประสาทเวกัส แต่ epinephrine ขนาดน้อยๆ อาจทำให้ความดันโลหิตตก ทั้ง depressor effect เมื่อใช้ขนาดน้อย และ biphasic response เมื่อใช้ขนาดมากขึ้น เกิดจาก vasodilator β_2 receptors มีความไวต่อ epinephrine มากกว่า constrictor α receptors

ผลจะต่างไปถ้าให้ทาง intravenous infusion ช้าๆ หรือเข้าใต้ผิวหนัง การดูดซึมทางใต้ผิวหนังช้าเนื่องจากเส้นโลหิตหดตัวบริเวณที่ฉีด systolic blood pressure สูงขึ้นปานกลาง แต่ diastolic pressure มักจะต่ำลง men blood pressure ไม่สูงขึ้นมาก systolic pressure สูงขึ้นเนื่องจากหัวใจบีบตัวแรง cardiac output สูงขึ้น สำหรับชีพจรจะเต้นเร็วขึ้น peripheral resistance ลดลง เนื่องจากกระตุ้น β_2 receptors ที่หลอดเลือดที่กล้ามเนื้อลายเป็นหลัก เลือดจะไหลเวียนกล้ามเนื้อลายมากขึ้น ซึ่งเหตุนี้ทำให้ diastolic pressure ลดลง

เส้นโลหิต เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อลายมากขึ้น แต่หลังจากนั้นจะน้อยกว่าปกติถึงประมาณ 2 เท่า เนื่องจากระยะแรกกระตุ้น β_2 receptors ทำให้เส้นโลหิตขยาย แล้วมีผลต่อ α receptors ทำให้เส้นโลหิตบีบตัวแก่กัน ผลต่อเส้นโลหิตนี้ไม่ขึ้นกับหัวใจ หรือรีเฟล็กซ์จากสมอง เส้นโลหิตที่ผิวหนังบีบตัว เลือดที่ไปเลี้ยงสมองเพิ่มขึ้นไม่มากเมื่อความดันโลหิตขึ้น ส่วนที่ตับเลือดไปเลี้ยงเพิ่มขึ้นอย่างมากและลด vascular resistance ที่อวัยวะภายใน renal vascular resistance เพิ่มขึ้น เลือดไปที่ไตลดลงถึง 40% เมื่อใช้ epinephrine ขนาดที่ทำให้ men arterial pressure เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย การหลั่ง renin เพิ่มขึ้น โดยเป็นผลโดยตรงที่ β_1 receptors ใน juxtaglomerular apparatus ความดันในเส้นโลหิตที่ไปเลี้ยงปอดทั้งแดงและดำเพิ่มขึ้น โดยเป็นผลมาจากเลือดไหลกลับจากส่วน

ต่างๆ ของร่างกายเนื่องจาก กล้ามเนื้อที่เส้นโลหิตดำใหญ่ๆ บีบตัว ร่วมกับผลโดยตรงที่เส้นโลหิตที่ปอดบีบตัว เลือด
ที่ไปเลี้ยงหัวใจเพิ่มขึ้น แม้จะให้ epinephrine ขนาดที่ยังไม่ทำให้ aortic blood pressure เพิ่มขึ้น โดยเป็นผลจาก 3
อย่างคือ 1) ช่วงเวลาของ diastole เพิ่มขึ้น 2) แรงในการบีบตัวและการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น
และ 3) ผลโดยตรงต่อเส้นโลหิตของหัวใจซึ่งมีทั้ง alpha และ beta receptors โดยฤทธิ์ส่วนใหญ่เป็นฤทธิ์ที่ทำให้บีบ
ตัวโดย alpha receptors แต่ประการที่ 3 มีผลน้อย

หัวใจ Epinephrine มีฤทธิ์กระตุ้นหัวใจที่แรง ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ beta receptors ที่กล้ามเนื้อหัวใจ และที่
เซลล์ของ pacemaker และ conducting tissues หัวใจเต้นเร็วขึ้น แรงขึ้น จึงหวั่นมักเปลี่ยนแปลง cardiac output
เพิ่มขึ้น การใช้ออกซิเจนมากขึ้นพร้อมๆ กับการทำงานของหัวใจมากขึ้น แต่อัตราส่วนของการทำงานต่อการใช้
ออกซิเจน (cardiac efficiency) ลดลง excitability เพิ่มขึ้น

กล้ามเนื้อเรียบ

ทางเดินอาหารโดยทั่วๆ ไป จะคลายตัวและกล้ามเนื้อหูรูดบีบตัว

มดลูก ขึ้นอยู่กับระยะรอบเดือน ระยะการตั้งครรภ์ และขนาดยา ในเดือนสุดท้ายของการตั้งครรภ์ และ
ระยะหลังคลอด epinephrine จะยับยั้งการบีบตัวและลดความตึงของมดลูก แต่ไม่ค่อยมีความสำคัญทางคลินิก
เพราะเป็นช่วงสั้นและมีผลจากระบบหมุนเวียนโลหิตมาเกี่ยวข้องด้วย ถ้าอยู่นอกร่างกาย epinephrine จะทำให้ขึ้น
มดลูกทั้งในระยะมีครรภ์บีบตัวไม่ว่าจะใช้ยาขนาดใด โดยมีผลต่อ alpha receptors

กระเพาะปัสสาวะ กล้ามเนื้อ detrusor คลายตัว โดยการกระตุ้น beta receptors ส่วน trigone และกล้ามเนื้อ
หูรูดบีบตัวจากผลต่อ alpha receptors ทำให้มีปัสสาวะคั่งค้างในกระเพาะปัสสาวะ

หลอดลมคลายตัว เห็นได้ชัดในรายที่หลอดลมบีบตัวจากโรค หรือ ยา หรือ autacioids ต่างๆ เช่นจาก
histamine

ระบบหายใจ

ผลต่อศูนย์ในสมองไม่มีความสำคัญทางคลินิกเพราะสั้น เป็นการกระตุ้น แต่ก่อนกระตุ้นอาจกดให้หยุด
หายใจได้

ผลทาง peripheral มีประโยชน์ นอกจากมีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบทำให้หลอดลมขยายตัวแล้วยังเพิ่ม vital
capacity จากการกระตุ้น alpha receptors ทำให้เยื่อเมือกของหลอดลมลด congestion และเส้นโลหิตของปอด
หดตัว ในคนไข้ หอบหืด epinephrine ยังยับยั้งการหลั่ง histamine เมื่อได้รับการกระตุ้นจาก antigen ร่วมกับฤทธิ์
ที่กระตุ้นเฉพาะ beta₁ receptors

ระบบประสาทกลาง

Epinephrine ผ่านเข้าสมองยาก จึงไม่ค่อยกระตุ้นสมองเท่าไร แต่บางคนอาจรู้สึกกระสับกระส่าย ปวด
ศีรษะ มือสั่น โดยเป็นผลมาจากการกระตุ้นระบบหมุนเวียนโลหิตและผลของ peripheral metabolic

Metabolic effects

Epinephrine ทำให้ระดับกลูโคสและแลคเตตในเลือดสูงขึ้น โดยเพิ่มการสลายของไกลิโคเจน ให้เป็นกลูโคส (glycogenolysis) ส่วนใหญ่ได้จากตับ เลคเตตเป็นผลพลอยได้จากการสลายไกลิโคเจนในกล้ามเนื้อ

การหลั่งอินซูลิน ถูกยับยั้งโดย alpha receptors และถูกกระตุ้นโดย beta₂ receptors ผลในการยับยั้งเด่นกว่า

Glucagon ถูกหลั่งมากขึ้น โดยเป็นผลต่อ beta receptors ที่ alpha cells ของ pancreatic islets ระดับ free fatty acids ในเลือดสูงขึ้น โดยเป็นผลจากการกระตุ้น triglyceride lipase ซึ่งช่วยให้ triglycerides แตกตัวให้ free fatty acids จะมีไขมันสะสมอยู่ในกล้ามเนื้อและตับ

อาการไม่พึงประสงค์

Epinephrine อาจมีอาการไม่พึงประสงค์ เช่น รู้สึกกลัว กังวล กระสับกระส่าย มือสั่น ปวดศีรษะตบๆ วิงเวียน ใจสั่น แก้ได้โดยการพัก

อาการรุนแรงที่อาจพบเมื่อให้ยาขนาดสูงหรือเร็ว ได้แก่ เลือดออกในสมอง และ Arrhythmias ถ้ามี ventricular fibrillation ตายได้ ประการหลังนี้อาจพบได้จากการวางยาสลบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ epinephrine ร่วมกับยาสลบพวก halogenated hydrocarbon หรือพบในคนที่มโรคของหัวใจอยู่แล้ว หรือโรคหืดหอบมานาน จนมีความผิดปกติที่หัวใจ

ประโยชน์ทางคลินิก

Epinephrine ใช้ประโยชน์หลายอย่าง

1. ลดอาการ bronchospasm ในรายหอบหืดหรือแพ้ secretion ในหลอดลมลดลงและใส่ขึ้น ทำให้ขับออกง่ายขึ้น
2. ใช้ทำให้ยาช้อออกฤทธิ์นานขึ้น
3. ใช้ในรายที่หัวใจหยุดเต้น เพื่อให้หัวใจกลับเต้นอย่างเดิม
4. ทำให้เลือดหยุดโดยใส่ที่บาดแผล

ยาเตรียม

Epinephrine เมื่อถูกแสงหรืออากาศจะถูก oxidize ได้ง่าย ได้ adrenochrome มีสีชมพู และเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลจากการกลายเป็น polymers จึงต้องใส่ ampure สีชา

Norepinephrin (levarterenol, 1-noradrenaline, Levophed)

เป็น Neurotransmitter ที่หลั่งออกจาก postganglionic adrenergic nerves และจาก adrenal medulla ซึ่งมี norepinephrine อยู่ 10-20% ของปริมาณ catecholamine

กลไกการออกฤทธิ์

กระตุ้น Alpha receptors เป็นส่วนใหญ่ และกระตุ้น beta₁ receptors เพียงเล็กน้อย ฤทธิ์ที่กระตุ้น alpha receptors ของอวัยวะต่างๆ ก่อนข้างน้อยกว่า epinephrine

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่ายระบบหมุนเวียนโลหิต

คล้าย Epinephrine ให้ทางปากไม่ได้ผล และถูกดูดซึมได้น้อยถ้าฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายอย่างรวดเร็วด้วยเอนไซม์แบบเดียวกัน ถูกขับถ่ายทางปัสสาวะ มีออกมาในรูปเดิมน้อยมาก

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ระบบหมุนเวียนเลือด

ความดันโลหิตสูงขึ้นทั้ง Systolic และ diastolic เมื่อฉีด norepinephrine เข้าเส้นโลหิตดำในขนาด 10 ไมโครกรัม/นาที pulse pressure มักเพิ่มขึ้น cardiac output ไม่เปลี่ยน total peripheral resistance เพิ่มขึ้น เนื่องจากเส้นโลหิตหดตัว หัวใจเต้นช้าจากรีเฟล็กซ์ที่ความดันขึ้น

จำนวนเลือดที่ไปเลี้ยงไต ตับ อวัยวะภายใน และมักจะหึกล้ามเนื้อลายลดลง แต่เลือดไปเลี้ยงหัวใจเพิ่มขึ้น อาจเพราะมีผลต่อเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจโดยตรงที่มีการขยายตัว และผลจากการที่ความดันโลหิตสูงขึ้น glomerular filtration rate จะลดลงก็ต่อเมื่อเลือดไปเลี้ยงไตลดลงมากแล้ว ผลอื่นๆ นอกจากระบบหมุนเวียนโลหิตมีไม่รุนแรง hyperglycemias และผลทาง metabolic คล้าย epinephrine แต่พบได้เมื่อใช้ขนาดสูง ผลต่อระบบประสาทกลางน้อยกว่า epinephrine ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบน้อย สำหรับมดลูกในคนท้องอาจพบมีการบีบตัวถี่ขึ้น เมื่อฉีดเข้าผิวหนังในขนาดเหมาะสมทำให้มีเหงื่อออกได้ โดยที่ atropine ไม่สามารถแก้ได้

อาการไม่พึงประสงค์

คล้าย Epinephrine แต่น้อยกว่า ควรระวังการฉีดฉ่ำรั่วออกจากเส้นเลือดอาจเกิดการทำลายของเนื้อเยื่อบริเวณนั้น และควรระวังเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะสำคัญ ถ้าลดลงมากอาจอันตราย ในผู้หญิงตั้งครรภ์ต้องระวังอาจมีผลทำให้มดลูกบีบตัว

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ช่วยในรายที่ความดันตก เช่น ในรายช็อค หรือระหว่างได้ยาสลบ

Dopamine

เป็น Neurotransmitter ในสมอง เมื่อถูกเมตาโบไลซ์จะได้ norepinephrine และ epinephrine

กลไกการออกฤทธิ์

กระตุ้น Beta₁ receptors ของกล้ามเนื้อหัวใจ และมีฤทธิ์ทางอ้อมทำให้มีการหลั่ง norepinephrine จากปลายประสาท นอกจากนี้ยังกระตุ้น dopaminergic receptors ในไตด้วย

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่ายระบบหมุนเวียนโลหิต

ไม่ได้รับประทาน เพราะถูกเมตาโบไลซ์ได้เร็ว ทั้งเอ็นไซม์ MAO และ COMT ต้องให้ทางเส้นเลือดดำไม่ผ่าน blood-brain barrier

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Dopamine ทำให้หัวใจเต้นแรงและเร็วขึ้น จากการกระตุ้น beta₁ receptors ความดันเลือดขึ้นเฉพาะ systolic pulse pressure เพิ่มขึ้นจากการที่มี dopamine receptors ที่ไต เมื่อ infusion ขนาดต่ำ จะทำให้ glomerular filtration rate เลือดไปเลี้ยงไต และการขับถ่ายโซเดียมเพิ่มขึ้น ซึ่งมีประโยชน์ในรายที่มี shock ซึ่งต้องการให้หน้าที่ของไตคืออยู่เมื่อได้สารพวก sympathomimetic แต่ต้องระวังถ้าให้ขนาดสูงอาจทำให้สมรรถภาพของไตลดลงจากการกระตุ้น alpha receptors

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ในรายที่ช็อก เพื่อช่วยให้ความดันเลือดกลับสู่ปกติ โดยไม่ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง

Isoproterenol (isoprenaline, isopropylnoradrenaline; Isuprel)

กลไกการออกฤทธิ์

กระตุ้น beta₁ receptors ได้ดีที่สุดในผลทั้ง beta₂ เกือบไม่มีฤทธิ์ต่อ alpha receptors เลย

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

Isoproterenol ถูกดูดซึมได้ดีโดยการฉีด และ aerosol ถูกเมตาโบไลซ์ส่วนใหญ่ในตับและเนื้อเยื่ออื่นๆ โดยเอ็นไซม์ COMT ไม่ค่อยถูกเมตาโบไลซ์โดย MAO และไม่ถูกดูดซึมกลับเข้าปลายประสาทแบบ epinephrine หรือ norepinephrine จึงออกฤทธิ์นานกว่าแต่ไม่มากนัก

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ระบบหมุนเวียนเลือด ถ้าให้ทางเส้นเลือดดำ ทำให้ Peripheral vascular resistance ลดลง inotropic และ chronotropic และ cardiac output ที่เพิ่มขึ้นนี้เพียงพอที่จะทำให้ systolic blood pressure ยังคงเดิมอยู่หรือสูงขึ้น แม้ว่า mean pressure จะลดลง ขนาดสูง mean blood pressure ลดลงมาก

เลือดไปเลี้ยง ไตลดลงในคนความดันเลือดปกติ แต่เพิ่มขึ้นมากในคนที่มี cardiogenic หรือ septicemic shock กล้ามเนื้อเรียบ isoproterenol ทำให้กล้ามเนื้อเรียบทั่วไปคลายตัว โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่หลอดเลือดและทางเดินอาหาร ช่วยในรายหอบหืดได้ดี โดยเป็นผลบางส่วนมาจากยับยั้งการหลั่ง histamine จากการกระตุ้นของ antigen และฤทธิ์กระตุ้นเฉพาะ β_1 receptors สำหรับทางเดินอาหาร ความตึงตัว และการบีบตัวลดลง และการบีบตัวของมดลูกก็ลดลงแม้ว่าเมื่อให้ epinephrine จะบีบตัว

ระบบประสาทกลาง กระตุ้นแต่ไม่มีผลอะไรทางคลินิก

Metabolic effect ทำให้เกิด hyperglycemia แต่เล็กน้อย เพราะกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน โดยการกระตุ้น β receptors ที่ pancreatic islet cells ส่วน free fatty acid เพิ่มขึ้น เหมือนจาก epinephrine เช่นเดียวกับ calorogenic action

อาการไม่พึงประสงค์

1. ใช้ขยายหลอดเลือด เมื่อมีหลอดเลือดบีบตัวตีบ เช่นในรายหอบหืด
2. ใช้กระตุ้นหัวใจในรายที่มี heart block และช็อคจาก cardiogenic เช่น myocardial infarction และจาก septicemia

Dobutamine

Dobutamine เป็นสารสังเคราะห์ มีโครงสร้างคล้าย dopamine

กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ β_1 receptors ฤทธิ์ต่อ α receptors มีน้อย ฤทธิ์ทางอ้อมมีน้อย

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

Dobutamine ไม่ได้ผลเมื่อให้รับประทาน ต้องให้ continuous intravenous infusion เพราะ half life สั้นเพียง 2 นาที ถูกเมตาโบไลซ์อย่างรวดเร็วในตับ

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ระบบหมุนเวียนเลือด ออกฤทธิ์ต่อ β_1 receptors ทำให้มี positive inotropic effect หัวใจบีบตัวแรงขึ้นมากกว่าผลที่ทำให้หัวใจเต้นเร็ว dobutamine เพิ่ม automaticity ของ sinus node และเพิ่ม A-V conduction ในคน dobutamine ไม่มีผลต่อ Dobutaminergic receptors ในไต จึงไม่ทำให้เส้นเลือดในไตขยายตัว

ประโยชน์ทางคลินิก

มีประโยชน์ในการรักษา Myocardial infarction เมื่อมี heart failure เนื่องจากช่วยให้หัวใจบีบตัวแรงโดยการเต้นของหัวใจไม่ค่อยเพิ่มขึ้น และ systolic blood pressure เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย จึงทำให้ oxygen demand น้อย

3.2 Noncatecholamines

sympathomimetic amines พวก noncatecholamines มักออกฤทธิ์ทั้งทางตรงและทางอ้อม ส่วนมากให้โดยการกินได้ผลฤทธิ์อยู่นาน ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดย p-hydroxylation, N-demethylation, deamination และ conjugation ในตับ และบางส่วนถูกขับออกในรูปเดิมทางปัสสาวะ การขับสารพวกนี้ขึ้นกับ pH ในปัสสาวะด้วย เนื่องจาก pK_a อยู่ระหว่าง 9.0-10.3 ถ้ามีปัสสาวะเป็นกรดจะถูกขับออกมามาก

Amphetamine

Amphetamine มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกและสมองอย่างแรง

กลไกการออกฤทธิ์

ทำให้มีการหลั่งของ norepinephrine ที่ปลายประสาทซิมพาเทติก และมีผลโดยตรงต่อ α และ β receptors ด้วย ในสมองนอกจากจะมีการหลั่ง norepinephrine แล้ว ยังมีการหลั่ง dopamine จากปลายประสาท dopaminergic และ 5-hydroxyamine (5-HT) จาก tryptaminergic neurons นอกจากนั้นยังขัดขวางการดูดซึมกลับของ catecholamine ได้บ้าง และยับยั้งเอ็นไซม์ MAO

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ระบบหมุนเวียนเลือด หลังจากรับประทานจะทำให้ความดันเลือดขึ้นทั้ง Systolic และ diastolic หัวใจมักจะเต้นช้าลงจาตรีเฟล็กซ์ ถ้าขนาดสูงมี atepinepherine ได้ ในขนาดปกติ cardiac output ไม่เพิ่มขึ้น และเลือดที่ไปเลี้ยงสมองไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง ฤทธิ์ต่อระบบนี้ l-isomer แรงกว่า d-isomer เล็กน้อย

กล้ามเนื้อเรียบ มีการเปลี่ยนแปลงเหมือนจาก sympathomimetics อื่น กล้ามเนื้อหูรูดของกระเพาะปัสสาวะบีบตัวมาก จึงอาจใช้ในการรักษา enuresis และ incontinence ซึ่งกลั้นปัสสาวะไม่ได้

ระบบประสาทส่วนกลาง กระตุ้นประสาทส่วนกลางได้แรงมาก d-isomer มีฤทธิ์แรงกว่า l-isomer 3-4 เท่า มีผลทั้งทางด้านการทำงานและจิตใจ ลดการเหนื่อยล้า ไม้่ง่วง มีสมาธิดี และทำให้เบื่ออาหารด้วย

อาการเป็นพิษ

ชนิดเฉียบพลันเกิดจากได้ยาขนาดสูงเกินไป อาการจะรุนแรงกว่าที่กล่าวมา ทางระบบประสาทมีอาการ กระสับกระส่าย มือสั่น พุดมาก อ่อนเพลีย ง่วง กังวล, paranoid hallucinations, อาการป่าดั่ง อาจคิดอยากฆ่าตัวตาย ได้ มักมีอาการเหนื่อยล้าและเส้ำซึมตามหลังการกระตุ้น ทางระบบหมุนเวียนเลือดพบปฏิกิริยา หนาวสั่น ซีด หรือ flushing ใจสั่น arrhythmias, anginal pain, ความดันเลือดขึ้นหรือตก และ circulatory collapse ได้ เหงื่อจะ ออกมาก อาการทางระบบทางเดินอาหารมี ปากแห้ง, metallic taste, เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ปวดท้อง ขนาดสูงมากๆ อาจตายจากการชักและโคม่า

การรักษาเมื่อพบอาการเป็นพิษ ทำให้ปีศาจจะเป็นกรดด้วยการให้ Ammonium chloride จะช่วยเร่งการขับ amphetamine ออกทางปัสสาวะ อาการทางสมองให้ chlorpromazine แก้ฤทธิ์ alpha receptor block ของมัน จะช่วยลดความดันโลหิตลงได้ช่วย แต่ถ้าความดันโลหิตสูงมากๆ อาจให้ nitrite, sodium nitroprusside, หรือสารที่ขัดขวาง alpha-receptors ที่ออกฤทธิ์เร็ว เช่น phentolamine

อาการเป็นพิษชนิด Chronic คล้ายชนิดเฉียบพลันตามที่กล่าวมาข้างบน แต่ผลทางด้านจิตใจพบมากกว่า อาการทางจิตคล้าย schizophrenia และอาจกระตุ้นคนที่มีแนวโน้มจะเป็น schizophrenia อยู่แล้วให้มีอาการขึ้น น้ำหนักจะลด

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ประโยชน์จากฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง

1. ลดความอ้วน
2. narcolepsy
3. hyperkinetic syndrome ในเด็ก

Ephedrine

ได้จากพืชหลายอย่าง มีฤทธิ์กระตุ้นทั้ง Alpha และ beta receptors ออกฤทธิ์ทั้งทางตรงและทางอ้อม โดยการทำให้มีการหลั่ง norepinephrine ฤทธิ์ต่อสมองน้อยกว่า amphetamine

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

หลังจากรับประทานจะออกฤทธิ์นานกว่า epinephrine แต่ potency น้อย ฤทธิ์ทางสมองมากกว่า Epinephrine มาก ระบบหมุนเวียนเลือดคล้าย epinephrine ความดันเลือดขึ้นทั้ง systolic และมักจะ diastolic ด้วย pulse pressure กว้างขึ้น ทั้งนี้ผลเนื่องมาจากกระตุ้นกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง และร่วมกับการที่มีเส้นเลือดบีบตัว cardiac pressure เพิ่มขึ้นอัตราการเต้นของหัวใจมักไม่เปลี่ยนแปลง แต่ถ้าขาดวางรีเฟร็ทซ์จากเวกัสจะเต้นเร็วขึ้นได้เลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ สมอง และ กล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น แต่ที่ไปที่ไตและอวัยวะภายในลดลง

กล้ามเนื้อเรียบ หลอดลมคลายตัวไม่มากเท่า epinephrine แต่นานกว่า มดลูกบีบตัวน้อยลง กล้ามเนื้อเรียบอื่นๆ มีผลแบบเดียวกับ epinephrine

ถ้าหยอดตาจะทำให้รูม่านตาขยาย accommodation ไม่เสียไป และความดันในลูกตาไม่เปลี่ยนแปลง ผลต่อการเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดน้อยกว่า epinephrine

อาการไม่พึงประสงค์

คล้าย epinephrine และกระตุ้นสมองทำให้ออนไม่หลับ ซึ่งได้แก่ sedatives

ประโยชน์ทางคลินิก

1. ใช้เป็น nasal decongestant
2. ใช้ขยายหลอดลมในคนไข้หอบหืดที่เป็นน้อยๆ
3. ใช้ในรายที่ความดันตก เช่นที่เกิดจาก spinal anesthesia โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ หรือใต้ผิวหนัง

Phenylephrine (Neosynephrine)

Phenylephrine กระตุ้น α_1 receptors ได้แรง และกระตุ้น beta receptor ของหัวใจเล็กน้อย ส่วนใหญ่เป็นฤทธิ์โดยตรงต่อ receptors ฤทธิ์ทางอ้อมที่ทำให้มีการหลั่ง norepinephrine น้อย ฤทธิ์กระตุ้นสมองเล็กน้อย

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ทางระบบหมุนเวียนเลือด มีผลต่อ arterioles มาก หลังจากให้ทางปาก หรือได้ผิวหนัง จะทำให้ความดันเลือดขึ้นทั้ง systolic และ diastolic และมีรีเฟล็กซ์ทำให้หัวใจเต้นช้าลงมาก แต่กันได้ด้วย atropine cardiac output ลดเล็กน้อย peripheral resistance เพิ่ม เส้นเลือดส่วนมากบีบตัวทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงไต อวัยวะภายใน ผิวหนัง แขน ขาลดลง แต่ที่หัวใจเพิ่มขึ้น

ประโยชน์ทางคลินิก

1. ส่วนใหญ่ใช้เพื่อเป็น Nasal decongestant
2. ใช้หยอดตาเพื่อทำให้ม่านตาขยาย (mydriatic)
3. ใช้ผสมในยาชาเพื่อทำให้เส้นเลือดในบริเวณที่ฉีดหดตัว แต่นิยม adrenaline มากกว่า
4. ใช้ใน paroxysmal atria tachycardia เพราะมีรีเฟล็กซ์ทำให้หัวใจเต้นช้าลง และแม้จะใช้ขนาดสูงก็ยากมากที่จะทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ

Metaraminol (Aramine)

Metaraminol ออกฤทธิ์ทั้งโดยตรงและโดยอ้อม มีผลคล้าย norepinephrine แต่ potency น้อยกว่ามาก ฤทธิ์ยาวกว่า ไม่มีผลต่อสมอง อาจให้ทางปากหรือโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเส้นเลือดดำก็ได้ แต่ขนาดที่ให้ทางปากต้องสูงกว่าการฉีด 5-6 เท่า

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ต่อระบบหมุนเวียนเลือด ทำให้ความดันเลือดขึ้นสูงทั้ง systolic และ diastolic โดยเป็นผลส่วนใหญ่มาจากการที่เส้นเลือดบีบตัว หัวใจมักจะเต้นช้าลงจากรีเฟล็กซ์ ในคนที่ความดันเลือดต่ำหรือช็อคจะทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้น metaraminol ทำให้ venous tone เพิ่มขึ้น และเลือดไปเลี้ยงที่ไตและสมองลดลงแม้ว่าความดันจะเพิ่มขึ้น

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ในรายที่ความดันเลือดตก

Mrthoxamine (Vasoxyl)

Methoxamine กระตุ้นแต่เฉพาะ alpha receptors โดยออกฤทธิ์โดยตรง ฤทธิ์คล้าย phenylephrine ไม่กระตุ้นหัวใจหรือกล้ามเนื้อเรียบ ซึ่งมี beta receptors แทนไม่มีผลต่อสมอง

ประโยชน์ทางคลินิก

1. ใช้ในรายที่มีความดันเลือดตก
2. ใช้ช่วยในราย paroxysmal atrial tachycardia เนื่องจากรีเฟล็กซ์ทำให้เต้นช้าลงได้มาก

Mephentermine (Wyamine)

Mephentermine ออกฤทธิ์ทั้งทางตรงและทางอ้อม มีฤทธิ์ยาว มีผลต่อสมองด้วย

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ทำให้หัวใจบีบตัวแรง Cardiac output และความดันเลือดมักเพิ่มขึ้นทั้ง systolic และ diastolic อัตราการเต้นของหัวใจไม่แน่นอน ขึ้นกับ vagal tone ขนาดสูงอาจกดหัวใจ เลือดไปเลี้ยงหัวใจไม่เพิ่มขึ้น

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ช่วยในรายที่ความดันเลือดตก

Salbutamol (albuterol; Ventolin)

Salbutamol, terbutaline, และ metaproterenol มีฤทธิ์กระตุ้นเฉพาะ β_{2} receptors กระตุ้นหัวใจน้อยกว่า isoproterenol มาก จึงมีประโยชน์ในการรักษาหอบหืด ทำให้หลอดลมขยายโดยไม่กระตุ้นหัวใจ

Salbutamol ให้โดยการสูดดมหรือรับประทาน ถ้าสูดดมจะได้ผลในการขยายหลอดเลือดในเวลา 2-3 นาที และผลอยู่นาน 3-5 ชั่วโมง

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้แก้ bronchospasm ในคนไข้หอบหืดทั้งเฉียบพลันและเรื้อรังหรือใน bronchitis หรือ obstructive pulmonary disease อื่น

Terbutaline (Bricanyl)

กระตุ้นเฉพาะ β_{2} receptors อาจใช้รับประทานหรือฉีดใต้ผิวหนังหรือสูดดม ถ้าสูดดมจะได้ผลใน 2-3 นาที ฤทธิ์อยู่นาน 3-5 ชั่วโมง ถ้ารับประทานได้ผลในเวลาประมาณ 1 ชั่วโมง และผลอยู่นานประมาณ 7 ชั่วโมง ถ้าฉีดเข้าใต้ผิวหนังได้ผลได้ในเวลาประมาณ 5 นาที และผลอยู่นาน 4 ชั่วโมง แต่ผลจะไม่เฉพาะแค่ β_{2} receptors ถ้าใช้วิธีนี้จะมีผลต่อระบบหมุนเวียนเลือดด้วย โดยจะคล้าย isoproterenol terbutaline ไม่ถูก methylate โดย COMT

อาการไม่พึงประสงค์

อาจพบ Nervousness และมือสั่นได้บ่อย นอกจากนี้จะปวดศีรษะ หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น ง่วงซึม เหงื่อออก คลื่นไส้ อาเจียน อาการต่างๆ เหล่านี้ไม่รุนแรง และหายไปได้เมื่อใช้ยาซ้ำๆ

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ขยายหลอดลมเมื่อมี bronchospasm

Metaproterenol

กระตุ้น β_{2} receptor เป็นส่วนใหญ่

อาจใช้รับประทานหรือสูดดม ถ้าสูดดมจะมีผลกระตุ้น β_{2} receptors ของหัวใจเล็กน้อย ผลในการทำให้หลอดลมขยายตัวและช่วยให้การทำงานของปอดดีขึ้นนั้นอยู่ได้นาน 3-4 ชั่วโมง ถ้าใช้ซ้ำๆ กันเกิดการดื้อยาได้ ทำให้ระยะเวลาของการออกฤทธิ์สั้นลง ถ้าให้โดยการรับประทาน ถูกดูดซึมได้ประมาณ 40% ภายในร่างกายจะรวมกับ glucuronic acid เป็นส่วนใหญ่ และขับถ่ายออกทางปัสสาวะ

อาการไม่พึงประสงค์

คล้าย terbutaline ควรระวังในรายที่มีความดันเลือดสูง โรคของเส้นเลือดที่เลี้ยงหัวใจ congestive heart failure, hyperthyroidism, หรือเบาหวาน

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ขยายหลอดลม

4. Adrenergic Blocking Agents

Adrenergic blocking agents หมายถึง สารที่ขัดขวางการทำงานของระบบซิมพาเทติก ทำให้การทำงานต่างๆ ทางระบบซิมพาเทติกลดน้อยลง โดยอาจจะออกฤทธิ์ที่ adrenergic receptors หรือขัดขวางการหลั่ง norepinephrine เมื่อระบบซิมพาเทติกถูกกระตุ้น ซึ่งอาจเป็นผลจากการขัดขวางที่การสร้าง การสะสม หรือการหลั่งสารนี้ สารบางตัวอาจจะออกฤทธิ์ขัดขวางการส่งผ่านของ norepinephrine ไปยังปลายทางที่มีการหลั่งในสมอง สารพวก adrenergic blocking agents นี้ใช้ประโยชน์ในการลดความดันเลือด และในโรคหัวใจ เป็นส่วนใหญ่ แบ่งออกเป็นกลุ่มต่างๆ ดังนี้

4.1 Alpha-adrenergic block agents

4.2 Beta-adrenergic blocking agents

4.3 Adrenergic neuron blocking agents

4.4 Centrally adrenergic blocking agents

อาการไม่พึงประสงค์ของ Adrenergic blocking agents

Postural hypotension พบบ่อยเพราะระบบซิมพาเทติกควบคุมความดันเลือดโดยมีผลต่อ vasomotor tone การบีบตัวของหัวใจ และอัตราการเต้นของหัวใจเป็นสำคัญ เมื่อ venous tone เสียไปจะมีเลือดคั่งค้างอยู่ไม่ไหลกลับ หัวใจพอเพียงเมื่อยืนขึ้น จึงทำให้ความดันตกเวลาขึ้น พบบ่อยจากสารพวก adrenergic neuron block เช่น guanethidine และพวก alpha-block

ง่วงหรือเซ้าซึม พบได้จากสารที่ออกฤทธิ์ในสมอง แต่สารที่ออกฤทธิ์ปลายทางถ้าผ่านเข้าสมองได้ก็จะมีผลด้วย

ท้องเสีย เกิดจากทางเดินอาหารบีบตัวมากเกินไป พบบ่อยจาก reserprine และ guanethidine

Ejaculation เสียไป เนื่องจากระบบซิมพาเทติกทำให้มีการบีบตัวของ vasdeferens และอวัยวะต่างๆ ทางระบบสืบพันธุ์ เมื่อการทำงานถูกขัดขวางการหลั่งน้ำอสุจิจึงถูกรบกวนด้วย พบบ่อยจากสารพวก adrenergic neuron block เช่น guanethidine

ปริมาณเลือดเพิ่มขึ้น และโซเดียมคั่งค้าง เกิดได้เนื่องจากความดันต่ำลง เลือดไปเลี้ยงไตน้อยลง glomerular filtration rate ซ้ำลง ทำให้โซเดียมและน้ำมีเวลาดูดซึมกลับมากขึ้น ผลนี้ทำให้ฤทธิ์ในการลดความดันของยาที่ใช้มีน้อยลง พบได้บ่อยจากสารที่มีฤทธิ์แรง เช่น guanethidine และ methyl dopa ด้วยเหตุนี้จึงทำให้มีการใช้ diuretics ร่วมไปด้วยเพื่อลดความดันเลือด

4.1 Alpha-adrenergic block agents

สารพวก alpha receptors แล้วขัดขวางการออกฤทธิ์ของ sympathomimetic amones ที่ alpha receptors ไม่มีผลต่อ bata receptors หรือมีแต่น้อย การจับกับ receptors ของสารบางชนิดจับอย่างถาวรทำให้ฤทธิ์ขัดขวางอยู่นาน บางชนิดจับไม่ถาวร แบ่งออกเป็น

1. Irreversible agents สารพวกนี้จับกับ receptors ด้วย covalent bond ทำให้ฤทธิ์อยู่นาน ถ้าให้ครั้งเดียวเห็นผลนาน 3-4 วัน และถ้าให้ทุกวันจะมียาสะสมอยู่ได้ถึงเกือบ 1 สัปดาห์ ได้แก่ phenoxybenzamine และ dibenamine ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของมัน

2. Reversible agents สารพวกนี้แย่ง sympathomimetic amines ในการจับกับ alpha receptor ผลอยู่ชั่วคราว ได้แก่ phentolamine, tolazoline, prazosin

ในบรรดาสารที่เป็น alpha blocking agents มักจะไม่ขัดขวางเฉพาะ postsynaptic (α_1) receptors แต่จะขัดขวาง presynaptic (α_2) receptors ด้วย การที่ออกฤทธิ์ทั้ง α_1 และ α_2 receptors จะพบอาการข้างเคียงที่เป็นรีเฟล็กซ์ที่ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นน้อยกว่าสารอื่น phentolamine มีผลต่อ α_1 receptor มากกว่า α_2 receptors 3-5 เท่า ส่วน phenoxybenzamine มีผลเฉพาะอยู่ปานกลางระหว่าง prazosin และ phentolamine คือขัดขวาง α_1 receptors ก็และขัดขวาง α_2 receptors เล็กน้อย

Phenoxybenzamine (Dibenzylamine)

Phenoxybenzamine เป็น haloalkylamine เป็น alpha-adrenergic blocking agent ชนิด irreversible ฤทธิ์อยู่นาน มีฤทธิ์ขัดขวางเฉพาะ alpha₁ receptors ไม่ค่อยมีผลต่อ alpha₂ receptors

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกายและการขับถ่าย

Phenoxybenzamine สามารถให้ได้ทุกทาง แต่ถ้าฉีดควรฉีดเข้าเส้นเลือดดำ เพราะทำความระคายเคืองให้เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ ถ้าให้รับประทานถูกดูดซึมได้ 20-30% ออกฤทธิ์ช้า ถ้าฉีดเข้าเส้นเลือดดำจะได้ฤทธิ์สูงสุดในเวลาไม่ต่ำกว่า 1 ชั่วโมง ใน 24 ชั่วโมงถูกขับออกได้มากกว่า 80% เนื่องจากละลายในไขมันได้ดี จึงมีสะสมอยู่ในไขมันและเข้าสู่สมองได้ ทำให้เกิดการกระตุ้นสมอง

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ทำให้ความดันเลือดลดลง Cardiac output เพิ่มขึ้น total peripheral resistance ลดลง แต่ resistance ของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงสมองและหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง เมื่อมีการเพิ่ม adrenergic vasoconstrictor tone เช่นเมื่อมี hypovolemia หรือเมื่อ infuse norepinephrine จะเพิ่มเลือดที่ไปเลี้ยงไต และ splanchnic area

อาการไม่พึงประสงค์

มักพบ orthostatic hypotension, reflex tachycardia, และความดันเลือดลดลงมากในรายที่มี

Hypovolemia

Dibenamine

เป็น haloalkylamine มีคุณสมบัติเหมือน phenoxybenzamine

Phentolamine (Regitine)

เป็น substituted imidazoline ออกฤทธิ์ขัดขวาง alpha receptors ชั่วคราว

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Phentolamine นอกจากจะมีฤทธิ์ขัดขวาง alpha receptors แล้ว ยังมีคุณสมบัติอย่างอื่นอีกหลายอย่าง เช่น anginal pain โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อฉีดสำหรับอาการทางเดินอาหารอาจพบ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และทำให้อาการของ peptic ulcer เป็นรุนแรงขึ้นได้ จึงควรระวังการใช้ในคนที่มีโรคหัวใจหรือกระเพาะอาหาร

Tolazoline (Priscoline)

เป็น substituted imidazoline เหมือน phentolamine มีคุณสมบัติคล้ายกัน

Prazosin (Minipress)

เป็น α_1 receptors blocking agent มีผลต่อ α_2 receptors น้อยมาก

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลง และการขับถ่าย

Prazosin ถูกดูดซึมได้ดีหลังรับประทาน ใต้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาใน 1-3 ชั่วโมง ร่วมกับโปรตีนได้มีเพียง 5% ที่อยู่เป็นอิสระ มี first-pass metabolism ในตับ เกือบทั้งถูกเมตาโบไลซ์ที่ตับ มีเพียงส่วนน้อยไม่ถูกเปลี่ยนแปลง และขับออกทางปัสสาวะ plasma half-life 3 ชั่วโมง แต่ฤทธิ์ในการลดความดันอยู่ 4-6 ชั่วโมง คนที่หัวใจล้มเหลวจะมีระดับยาในเลือดสูง เนื่องจากลด first-pass metabolism

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ทำให้ความดันเลือดลดลง Arterial และ venous tone ลดลง cardiac output ลดลงเล็กน้อย peripheral resistance ลดลง

ประโยชน์ทางคลินิกของ Alpha-adrenergic blocking agents

1. ใช้ลดความดันเลือด prazosin ดีกว่ายาอื่นในกลุ่มเพราะไม่ทำให้มีรีเฟล็กซ์หัวใจเต้นเร็ว phenoxybenzamine และ phentolamine ใช้ฉีดเข้าเส้นเลือดเพื่อลดความดันเลือดในรายที่ขึ้นสูงมากๆ เช่น ในคนที่ใช้ยา MAO inhibitor และได้รับ tyramine จากอาหารเข้าไป ยาทั้งสองนี้ยังใช้ทดสอบหรือให้ก่อนผ่าตัด หรือรักษาผู้ป่วยความดันเลือดสูงจาก pheochromocytoma
2. ใช้ช่วยในรายที่ช็อคหลังจากที่เพิ่มปริมาณน้ำเลือดเพียงพอแล้ว เพื่อช่วยให้เนื้อเยื่อที่สำคัญได้รับเลือดไปเลี้ยงเพียงพอ
3. ใช้ใน Peripheral vascular disease เพื่อช่วยให้เลือดไปเลี้ยงปลายทางได้ เช่น ที่ปลายแขนขา ใน Raynaud's phenomenon

4.2 Beta-adrenergic blocking agents

สารที่จับขวาง beta receptors สามารถจัดแบ่งเป็นกลุ่มๆ ได้ตามคุณสมบัติที่จับกับ beta receptors ชนิดใด ใด เป็น

4.2.1 Nonselective beta-adrenergic blocking agents

4.2.2 Cardioselective (β_1) adrenergic blocking agent

ในพวกแรกสามารถขัดขวางได้ทั้ง beta₁ receptors ที่หัวใจ และ beta₂ receptors ที่อวัยวะอื่น แต่เนื่องจากฤทธิ์ในการขัดขวาง beta₂ receptors ที่หลอดลมทำให้เกิดอาการหลอดลมบีบตัว ซึ่งเราไม่ต้องการเมื่อรักษาโรคของหัวใจ จึงมีผู้พยายามสังเคราะห์สารขึ้นมาใหม่ให้ออกฤทธิ์ขัดขวางเฉพาะ beta₁ receptors ที่หัวใจ จึงอาจเรียก cardioselective adrenergic blocking agents แต่ถึงอย่างไรสารพวกนี้ ก็ยังคงมีผลต่อ beta₂ receptors ได้ด้วยถ้าขนาดสูง สารพวก beta-adrenergic blocking ใช้ประโยชน์กันมากในการรักษาโรคทางระบบหมุนเวียนเลือด เช่น ความดันเลือดสูง angina pectoris, cardiac arrhythmias

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ผลที่มีต่ออวัยวะต่างๆ ขึ้นกับ Receptors ที่อวัยวะนั้นๆ มีอยู่และสภาวะทางสรีรวิทยาและพยาธิวิทยา เช่น หัวใจที่อยู่ในสภาพปกติจะมีผลน้อยเมื่อใช้ยา beta block แต่ถ้าหัวใจที่กำลังทำงานหนักหรือมีพยาธิสภาพอยู่จะมีผลเด่นชัด สารพวก beta block บางตัวยังมีฤทธิ์เป็น partial agonist อีกด้วย เช่น pindolol บางตัวมีฤทธิ์โดยตรงต่อ cell membrane โดยอาจเป็น membrane stabilizing, local anesthetic และ ๆ quindine-like

4.2.1 Nonselective beta-adrenergic blocking agents

ได้แก่ propranolol, pindolol, nasolol, timolol

Propranolol

Propranolol เป็นยาหลักของกลุ่ม nonselective beta-adrenergic blocking agents สามารถแย่งจับกับ beta₁ receptors และ beta₂ receptors ทำให้ activity ทาง beta ลดลง การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

Propranolol ถูกดูดซึมได้ดีทางทางเดินอาหาร แต่ถูกเมตาโบไลซ์อย่างรวดเร็วมากเมื่อผ่านตับ เมื่อให้ซ้ำๆ ไป half life จะยาวขึ้น (4 ชั่วโมง) อาหารช่วยลดการเมตาโบลิซึมเมื่อผ่านตับครั้งแรก ทำให้ได้ผลดีขึ้น

รวมกับโปรตีนในเลือดได้ถึง 90-95 % การวัด total plasma concentration จึงไม่สามารถบอก therapeutic efficacy ได้ดีพอ

ถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะหลังจากถูกเปลี่ยนแปลงแล้ว

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ระบบหมุนเวียนเลือด

หัวใจเต้นช้าลง บีบตัวอ่อนลง Ventricular systolic pressure ลดลง cardiac output ลดลง การใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง เลือดไปเลี้ยงหัวใจลดลง ขนาดสูงมี quindine-like effect ต่อกล้ามเนื้อหัวใจซึ่งอาจมีส่วนใน antiarrhythmic effect ของยานี้ร่วมกับฤทธิ์ที่เป็น beta block

ความดันเลือดลดลง

การหลั่ง renin จากผลของ beta agonists หรือจากการขาดโซเดียมลดลง การให้ propranolol ได้ผลดีในการลดความดันในคนที่ความดันสูงร่วมกับมี rennin activity สูงกว่าคนที่ไม่มี rennin activity ต่ำ พวกหลังนี้ถ้าใช้ propranolol ขนาดสูง ก็ได้ผลดี

ระบบหายใจ propranolol ออกฤทธิ์ขัดขวาง beta₂ receptors ที่หลอดลมทำให้หลอดลมบีบตัว อันตรายในคนเป็นโรคหอบหืด

Metabolic เมื่อกลูโคสในเลือดต่ำ ระดับกลูโคสในเลือดจะขึ้นช้า glycogenolysis จากการกระตุ้นของ endogenous catecholamine

อาการไม่พึงประสงค์

อาจทำให้มี A-V dissociation และหัวใจหยุดเต้นในคนที่ partial block จาก digitalis หรือสาเหตุอื่นอยู่ก่อนแล้ว เพราะ propranolol กด A-V dissociation เหมือน digitalis

ถ้าหยุดยาบางรายอาจพบความดันเลือดพุ่งสูงกว่าก่อนรักษา หรือมีอาการ Nervousness เหงื่อออก หัวใจเต้นเร็ว จึงควรค่อยๆ หยุดยา withdrawal syndrome นี้พบน้อยในคนที่รักษาด้วย beta block ที่มี partial agonist activity เช่น pindolol แต่การใช้ยาในกลุ่มนี้อาจมีผลเสียในเรื่องกระตุ้นหัวใจเต้นเร็ว จึงมีที่ใช้น้อย อาจใช้ในรายความดันเลือดสูงที่อัตราการเต้นของหัวใจช้ามาก การใช้ propranolol ซึ่งไม่มี partial agonist activity นานๆ อาจทำให้มีการตอบสนองของ beta receptors ไวเกินปกติ บางคนอาจมี anginal attacks อย่างรุนแรง และมี myocardial infarction ได้

เพิ่ม Airway resistance ซึ่งอันตรายในคนเป็นโรคหอบหืด

เพิ่ม Hypoglycemic action ของ insulin โดยลด compensatory effect ต่อการกระตุ้น sympathoadrenal system

Propranolol เช่นเดียวกับ beta antagonists อื่นทั้ง selective และ nonselective อาจเพิ่ม plasma triglycerides และลด HDL-cholesterol ซึ่งอาจมีส่วนทำให้เกิด atherogenesis ทำให้เสี่ยงต่อการเกิด coronary artery disease แต่การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่พบใน beta-blockers ที่มี intrinsic sympathomimetic activity และที่น่าสนใจคือการใช้ beta-blocker ร่วมกับ alpha-blocker เช่น prazosin ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ lipid ในเลือด

ประโยชน์ทางคลินิก

1. ใช้รักษาความดันเลือดสูง โดยใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ หรือยาขยายหลอดเลือดเนื่องจากมันขัดขวาง beta receptors จึงลดรีเฟล็กซ์ที่ทำให้หัวใจเต้นเร็วหรือเพิ่ม cardiac output เมื่อใช้ยาเหล่านั้นได้
2. ได้ผลในการรักษาทั้ง supraventricular และ ventricular arrhythmias
3. angina pectoris

4. ลด reinfarction และการตายหลังจากมี myocardial infarction ได้ โดยผลจากการลดการทำงานของหัวใจ และการใช้ออกซิเจน

5. Hyperthyroidism โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมี thyroid crisis ยานี้ใช้ได้ผลดีมาก

Pindolol

เป็น Nonselective beta-adrenergic antagonist โดยมี partial agonist activity ด้วย ไม่มี membranestabilizing activity ในขนาดปกติ

จากการที่มี Partial agonist activity ด้วย ทำให้นิยมใช้ในคนที่มี cardiac reserve น้อย หรือคนที่มีโอกาสจะเกิดอาการหัวใจเต้นช้าอย่างมาก

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและประโยชน์ทางคลินิกคล้ายคลึง propranolol half-life 3-4 ชั่วโมง

Nadolol

เป็น Nonselective beta-adrenergic antagonist ไม่มี partial agonist activity ไม่มี membrane-stabilizing activity ละลายในไขมันได้น้อยจึงไม่ผ่านเข้าสมอง ฤทธิ์ในการลดความดันเป็นฤทธิ์ที่ปลายทางไม่ใช่จากสมอง half-life ประมาณ 16-20 ชั่วโมง จึงให้ได้วันละครั้ง

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ลดความดันเลือด

Timolol

เป็น Nonselective beta-adrenergic antagonist มี intrinsic sympathomimetic activity เล็กน้อย ไม่มี local anesthetic activity potent กว่า propranolol ในการเป็น beta-block 5-10 เท่า

ถูกเมตาโบไลซ์อย่างรวดเร็วเมื่อแรกป้อนดับเหมือน propranolol มี half-life ประมาณ 4 ชั่วโมง และถูกขับถ่ายทางปัสสาวะอย่างรวดเร็ว

ประโยชน์ทางคลินิก

คล้าย propranolol และยังใช้ทางตาในการรักษาต้อหินด้วย โดยลดความดันในลูกตาอาจจากลดการสร้าง aqueous humor ความดันในลูกตาลดได้พอๆ กับ เมื่อใช้ pilocarpine และไม่มีผลต่อรูม่านตา และ ciliary muscle คนไข้จึงนิยมใช้เพราะไม่มี miosis หรือเสีย accommodation

4.2.2 Cardioselective (beta₁) adrenergic blocking agents

เป็นสารที่ออกฤทธิ์เฉพาะ beta₁ receptors ที่หัวใจ ได้แก่ metoprolol, atenolol

Metoprolol

เป็น Selective β_1 -adrenergic antagonist ไม่มี agonist activity มีผลลด inotropic และ chronotropic effect ของหัวใจ ลด rennin activity ในเลือดและการหลั่ง rennin เมื่อมี stress

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

ถูกดูดซึมได้ดีและเร็วทางทางเดินอาหาร และถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วเมื่อแรกผ่านตับเหมือน propranolol half-life ประมาณ 3 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็นส่วนใหญ่โดย hydroxylation และ O-demethylation มีเพียง 10% หรือต่ำกว่าที่ถูกขับออกในรูปเดิมทางปัสสาวะ คนที่มี hydroxylation ช้าจากกรรมพันธุ์ อาจมีระดับยาในเลือดสูง

อาการไม่พึงประสงค์

มีผลกด β_2 receptors ที่หลอดลมเล็กน้อยเมื่อเทียบกับ propranolol อาจเกิดผลได้เมื่อใช้ขนาดสูง ชัดขวางการหลั่ง insulin ทำให้มี glucose tolerance เสียไปได้ ที่พบบ่อยๆ มี เหนื่อยล้า ปวดศีรษะ วิงเวียน นอนไม่หลับ แต่อาการไม่รุนแรง ควรระวังในคนที่มี congestive heart failure หรือมีความผิดปกติของ cardiac conduction อยู่ก่อนแล้ว

ประโยชน์ทางคลินิก

เหมือน propranolol

Atenolol

เป็น Selective β_1 -adrenergic antagonist ส่วน agonist activity น้อยมาก มี membrane-stabilizing property น้อย

มี Half-life ประมาณ 6-8 ชั่วโมง แต่ฤทธิ์ลดความดันเลือดอยู่นาน จึงให้ได้วันละครั้ง

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ลดความดันเลือด

4.3 Adrenergic neuron blocking agents

สารในกลุ่มนี้ขัดขวาง Neurotransmitter ที่จะหลั่งออกมาจากปลายประสาทซิมพาเทติก โดยอาจมีผลต่อการเก็บสะสม ทำให้ neurotransmitter ที่เก็บสะสมไว้ลดลง หรือป้องกันการหลั่ง neurotransmitter หรืออื่นๆ กลไกอาจมีได้หลายอย่างร่วมกัน สารในกลุ่มนี้ได้แก่ guanethidine, reserpine

Guanethidin

Guanethidin ขัดขวางการตอบสนองการกระตุ้นประสาทซิมพาเทติก หรือจากสารพวก indirectly acting sympathomimetic amines guanethidin ทำให้ขาด norepinephrine ที่จะหลั่งออกมาจากปลายประสาทซิมพาเทติก กลไกการเกิด guanethidin เข้าไปแทนที่ norepinephrine ที่เก็บสะสมไว้ การ uptake ของ guanethidin ใช้กลไกเดียวกับ norepinephrine เมื่อมีการกระตุ้นประสาทซิมพาเทติก guanethidin ที่ถูกเก็บอยู่จะออกมาแทน norepinephrine จึงเป็น false transmitter ในระยะแรกที่ได้ guanethidine ทางเส้นเลือดดำ จะพบความดันเลือดขึ้นสูงได้จาก norepinephrine ที่ถูกปล่อยออกมา แต่ถ้าให้โดยการรับประทานพบได้ยากในระยะต่อมา guanethidin จะให้ผลในการลดความดันเลือด

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

กดทั้ง alpha และ beta receptors ทำให้ความดันเลือดลดลง ถ้าให้เร็วๆ ทางเส้นเลือดดำ จะพบ triphasic response ได้ คือระยะแรกความดันเลือดลด ต่อมาสูงสูงขึ้น แล้วจึงลดลงในระยะหลัง ซึ่งต้องคอยระวังในขณะให้ยา ความดันเลือดที่ลดลง ในระยะแรกเกิดจากฤทธิ์ชั่วคราวที่มีต่อเส้นเลือดทำให้ peripheral resistance ลดลง ต่อมาความดันเลือดขึ้นได้เพราะมี norepinephrine ถูกไล่ที่ออกมา

อาการไม่พึงประสงค์

รีเฟล็กซ์ทางระบบหมุนเวียนเลือดจะเสียไป ทำให้พบ Postural hypotension ได้ ระบบทางเดินอาหารเช่นเดียวกับ adrenergic neuron blocking drugs ใหม่ๆ ไป ทำให้มีการบีบตัวมาก อาจพบท้องเดิน

ผลระหว่างยา

สารที่ขัดขวาง uptake จะทำให้ Guanethidin ได้ผลน้อยลงได้แก่ tricyclic antidepressants, phenothiazines, amphetamine, cocaine

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ในโรคความดันเลือดสูง

Reserpine

Reserpine ลดการเก็บสะสมของ catecholamines และ 5-HT ทั้งในสมอง adrenal medulla และอวัยวะหลายแห่ง การสังเคราะห์ การ uptake ของ norepinephrine ถูกขัดขวาง และ norepinephrine ถูกทำลายโดย MAO ที่อยู่ในเส้นประสาท จึงทำให้ปริมาณที่เก็บสะสมลดน้อยลง

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ความดันเลือดลดลง Cardiac output มักลดลง หัวใจมักเต้นช้า

อาการไม่พึงประสงค์

บทที่ 12

ยารักษาไมเกรน

ผศ.ภก. ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

บทนำ

ไมเกรนเป็นอาการปวดศีรษะข้างเดียวที่พบบ่อยชนิดหนึ่ง ซึ่งมีลักษณะเฉพาะตัว โดยทั่วไปแพทย์ผู้รักษารวมทั้งผู้ป่วยเองก็อาจวินิจฉัยโรคได้จากประวัติการตรวจร่างกายที่ถูกต้อง

ลักษณะอาการของไมเกรน

ผู้ป่วยที่เป็นไมเกรนจะมีลักษณะอาการปวด ดังนี้

1. อาการปวดศีรษะมักจะเริ่มในวัยเด็กหรือวัยรุ่นสาว มีน้อยรายซึ่งมีอาการปวดเมื่ออายุมากกว่า 45 ปี

2. ลักษณะอาการปวดมักปวดศีรษะซีกเดียวบริเวณขมับหรือเบ้าตา และบางรายอาจปวดบริเวณท้ายทอยได้ ประมาณ 1/3 ของผู้ป่วยจะปวดศีรษะทั้ง 2 ข้าง ลักษณะอาการปวดศีรษะมีได้ตั้งแต่อาการปวดเล็กน้อย โดยไม่ต้องรับประทานยาจนถึงอาการปวดที่รุนแรงมาก บางรายปวดนานเพียง 2-3 ชั่วโมง แต่บางรายอาจปวดเป็นเวลาหนึ่งถึงสองวันได้ ขณะที่ปวดผู้ป่วยส่วนใหญ่จะรู้สึกแสงไม่ได้และอยากนอนในที่มืด

3. อาการร่วมที่สำคัญของไมเกรน ได้แก่ อาการคลื่นไส้ ซึ่งพบประมาณ 90 % ของผู้ป่วย และประมาณ 20% ของผู้ป่วยจะอาเจียนและมีอาการท้องเสียร่วมด้วย ประมาณ 1/3 ของผู้ป่วยจะมีอาการทางตา ซึ่งมักเกิดก่อนอาการปวดศีรษะ ที่พบบ่อยคือ อาการตามัว มองเห็นแสงระยิบระยับทั้งสองข้างหรือข้างเดียว ในบางรายจะมองไม่เห็นทางซีกใดซีกหนึ่ง (Hemianopia) อาการอย่างอื่นซึ่งพบได้น้อยแต่มีความสำคัญได้แก่ แขนขาซีกใดซีกหนึ่งไม่มีแรง พูดไม่ได้เป็นพักๆ หรือขาไปซิดใดซีกหนึ่ง

4. ผู้หญิงเป็นไมเกรนมากกว่าผู้ชายประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย บิดาหรือมารดาหรือญาติมีอาการปวดศีรษะเหมือนผู้ป่วย นอกจากอาการต่างๆ ที่ได้กล่าวมาแล้วลักษณะที่สำคัญอย่างหนึ่งของไมเกรน คือ อาการปวดศีรษะนี้จะเกิดขึ้นเป็นพักๆ นาน 2-3 ชั่วโมง หรือวันสองวัน เมื่อหายปวดแล้วจะหายปวดเป็นปกติ ในบางรายจะปวดไม่บ่อย เช่น ในปีหนึ่งจะเป็นเพียง 1-2 ครั้ง แต่ในผู้ป่วยบางรายอาจปวดได้บ่อยแทบทุกสัปดาห์หรือบ่อยกว่านั้น

กลไกการเกิดอาการ

ปัจจุบันยังไม่ทราบสาเหตุของไมเกรน ในระยะที่ผู้ป่วยมีอาการนำก่อนเริ่มปวดศีรษะ จะมีการหดตัวของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหนังศีรษะ และเส้นเลือดในสมอง ต่อมาเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหนัง

ศีรษะจะขยายตัวทำให้มีอาการปวดศีรษะมาก เชื่อกันว่ากรรมพันธุ์คงมีส่วนสำคัญ คือ ในผู้ป่วยที่เป็นไมเกรนเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหนังศีรษะและเส้นเลือดในสมองจะไวต่อการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ทำให้เกิดการหดตัวและขยายตัวได้ง่ายกว่าคนปกติ การเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในเลือดของผู้ป่วยก่อนเริ่มปวดศีรษะและระหว่างเริ่มปวดศีรษะคือ ระดับของ Serotonin ในเลือด ระหว่างที่มีอาการปวดศีรษะของสารนี้จะลดต่ำลงอย่างชัดเจน เชื่อกันว่าในผู้ป่วยไมเกรนขณะก่อนจะเริ่มมีอาการปวดศีรษะจะมีสารบางอย่างในร่างกายที่ทำให้ปริมาณของ Serotonin ในเกล็ดเลือดต่ำลงอย่างมาก ทำให้เส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหนังศีรษะและสมองหดตัวลง และเกิดการคลายตัวตามมานอกจากนี้ยังพบว่า ก่อนที่จะเริ่มมีอาการปวดศีรษะและในระหว่างที่มีอาการปวดศีรษะจะมีการเกาะตัวของเกล็ดเลือด (Platelet Aggregation) เพิ่มขึ้นกว่าปกติ

หลักการรักษาไมเกรน

1. พยายามหลีกเลี่ยงสิ่งกระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะ ที่สำคัญได้แก่ความเครียด และการอดนอน ในผู้ป่วยบางรายพบว่าอาหารบางชนิด เช่น อาหารมัน ช็อกโกแลตหรือเนยแข็งจะทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ เพราะอาหารเหล่านี้มี tyramine (Tyramine) สูง ผู้ป่วยบางรายซึ่งเป็นหญิงจะมีอาการปวดศีรษะร่วมระหว่างมีประจำเดือน ยาคุมกำเนิดบางครั้งก็ทำให้เกิดอาการปวดศีรษะบ่อยกว่าปกติ และในรายเหล่านี้มีความจำเป็นต้องหยุดยา

2. การรักษาขณะที่มีอาการปวดศีรษะ ถ้าผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะไม่มาก การใช้ยาเช่น แอสไพริน หรือพาราเซตามอล และการพักผ่อนก็ได้ผลดี ในผู้ป่วยบางรายซึ่งมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนร่วมด้วย การให้ยาแก้ปวดเหล่านี้อาจไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร จึงควรให้ยาลดการคลื่นไส้ อาเจียน เช่น เมโทโคลปรามิด (Metoclopramide) ในชื่อทางการค้า เช่น พลาซิล (Plasil) 10 มก. รับประทานหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อร่วมด้วย

ผู้ป่วยที่เคยใช้ยาแอสไพรินหรือพาราเซตามอลแล้วไม่ได้ผล ควรใช้ยาพวกเออร์กอท (Ergotamine) ซึ่งที่ใช้ในไมเกรนมีอยู่หลายแบบ ได้แก่ ชนิดเม็ดสำหรับรับประทาน ชนิดอมใต้ลิ้น ชนิดสูดดม ชนิดสวนทวารและชนิดฉีด ในบ้านเรามี 2 แบบ คือ ชนิดเม็ดรับประทานและชนิดฉีด Ergotamine เป็นยาซึ่งดูดซึมจากกระเพาะและลำไส้ไม่หมด แต่ถ้าใช้ร่วมกับคาเฟอีน การดูดซึมจะดีขึ้น ควรใช้ยา Ergotamine ด้วยความระมัดระวัง เพราะเป็นยาซึ่งให้โทษได้ และกระตุ้นให้มดลูกหดตัวด้วย ในขณะที่ผู้ป่วยมีอาการไมเกรนแต่ครั้ง ไม่ควรใช้ Ergotamine เกิน 6 มก. ภายใน 24 ชั่วโมง หรือเกิน 10 มก./1 สัปดาห์ ขนาดของ Ergotamine ซึ่งแนะนำนี้ค่อนข้างสูงเกินไป และอาจทำให้เกิดโทษได้ โดยทั่วไปนิยมให้ Ergotamine tartrate 1 มก. ซึ่งอาจให้ร่วมกับคาเฟอีน 100 มก. 1 เม็ด ในระยะเวลาเริ่มปวด และซ้ำได้ภายใน 1 ชั่วโมง ถ้าอาการยังไม่ดีขึ้น แต่ผู้เขียนมีความเห็นว่าไม่ควรใช้ขนาด Ergotamine มากกว่านี้ เพราะจะไม่ได้ประโยชน์อะไรเพิ่ม และอาจมีผลข้างเคียงอันตรายที่เกิดจากการใช้ Ergotamine เกินขนาดที่สำคัญ ได้แก่ อาการซึ่งเกิดจากเส้นเลือดปลายนิ้ว

มือนิ้วเท้าหดตัวอย่างรุนแรง แต่ไม่มีอาการปวดและชาตามมือและเท้า ในรายที่เป็นมากจะคลำชีพจรไม่ได้ และปลายมือปลายเท้าจะเขียวเพราะขาดเลือด ในรายซึ่งใช้ Ergotamine ติดต่อกันเป็นเวลานานอาจทำให้มีอาการปวดศีรษะเรื้อรังได้ ไม่ควรใช้ Ergotamine ในผู้ป่วยซึ่งมีโรคของเส้นเลือด เช่น โรคหัวใจ โรคเส้นเลือดของแขน ขาตีบ ห้ามใช้ Ergotamine ในหญิงมีครรภ์ เวลาใช้ Ergotamine กับโพรปราโนลอล (Propranolol) จะมีฤทธิ์เสริมกัน ทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดรุนแรงขึ้นและอาจมีอันตรายได้ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ ไต โรคหัวใจขาดเลือด และโรคเส้นเลือดตีบ

การรักษาโดยการให้ยาป้องกัน

1. ผู้ป่วยซึ่งมีอาการปวดบ่อยๆ เดือนละหลายๆ ครั้ง ทานยาแก้ปวดธรรมดาหรือ Ergotamine แล้วยังไม่ทุเลา ควรให้ยาป้องกัน ยาที่ใช้บ่อยและได้ผล ได้แก่ ไพโซติเฟน (Pizotifen) ในชื่อทางการค้า เช่น Sandomigan เป็นสารในกลุ่ม Tricyclic antidepressant มีค่าครึ่งชีวิตนาน 23 ชั่วโมง โดยทั่วไปเริ่มให้ขนาด 0.5 มก. เช้า-เย็น และค่อยๆ เพิ่มขึ้นเป็น 0.5 มก. วันละ 3 เวลา ถ้าไม่มีผลข้างเคียง ในกรณีที่อาการไม่ทุเลาอาจให้เพิ่มได้ถึง 1 มก. วันละ 3 เวลา ยานี้มีผลข้างเคียงค่อนข้างน้อยที่สำคัญได้แก่ อาการง่วงซึมและน้ำหนักเพิ่ม เพราะยาทำให้ทานอาหารได้มากขึ้น ถ้าอาการไม่ดีขึ้นภายใน 1 เดือน ควรเปลี่ยนยาใหม่

2. โคลนิดีน (Clonidine) ในชื่อทางการค้า คาตาเพรส (Catapres) เป็นยาในกลุ่ม Imidazoline ออกฤทธิ์เป็น α_2 -adrenoceptor agonist ยานี้ตอนแรกนำไปใช้เพื่อยับยั้งอาการคัดจมูก ต่อมาพบว่ามียุทธผลลดความดันเลือดได้ ยังไม่ทราบแน่นอนว่าโคลนิดีนสามารถป้องกันไมเกรนได้อย่างไร ขนาดของยาที่ใช้ป้องกันไมเกรนน้อยกว่าขนาดที่ใช้ลดความดันเลือดมาก โดยทั่วไปใช้ 25 ไมโครกรัม วันละ 3 เวลา ผลข้างเคียงซึ่งพบได้บ่อย คือ ง่วงนอน และคอแห้ง

3. อะมิทริปไทลีน (Amitriptyline) เป็น Tricyclic antidepressant ซึ่งใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยซึ่งมีอาการปวดศีรษะจากความเครียด (Tension headache) ยานี้ได้ผลค่อนข้างดีในการป้องกันไมเกรน ถึงแม้ผู้ป่วยจะไม่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย ขนาดที่ใช้เริ่มด้วย 10 มก. หลังอาหารเย็นวันละครั้ง ถ้าไม่มีผลข้างเคียงอาจเพิ่มเป็น 25-75 มก. หลังอาหารเย็น อาการข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ คอแห้ง ตาพร่า ท้องผูกและในผู้ป่วยสูงอายุทำให้ปัสสาวะลำบาก

4. โพรปราโนลอล (Propranolol) ยานี้สามารถป้องกันไมเกรนได้ โดยไม่ทราบกลไกที่แน่นอน การใช้ควรเริ่มที่ขนาด 20 มก. วันละ 3 เวลา ถ้าไม่ได้ผลค่อยๆ เพิ่มเป็น 40 มก. วันละ 3 เวลา ยานี้ห้ามใช้ในผู้ป่วยซึ่งเป็นโรคหืดหรือโรคหัวใจทำงานล้มเหลว

5. เมธิลเซอ์จีด์ (Methylsergide) เป็นยาซึ่งได้ผลในการป้องกันไมเกรน ยานี้จัดอยู่ในประเภท Ergot ซึ่งออกฤทธิ์โดยการต้านฤทธิ์ของ Serotonine มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3 ชั่วโมง ยามีผลทำให้เส้นเลือดหดตัวด้วย การใช้ควรเริ่มด้วย 1 มก. วันละครั้ง ค่อยๆ เพิ่มทุก 4 วัน จนถึง 1 มก.

วันละ 3 เวลา ถ้าจำเป็นอาจใช้ได้ถึงวันละ 6 มก. ผลข้างเคียงซึ่งพบได้บ่อย คือ อาการอึดอัดในท้อง และอาการปวดตึงตามกล้ามเนื้อ บางรายนอนไม่หลับประมาณ 10 % มีอาการซึ่งเกิดจากเส้นเลือดที่แขนหรือขาหดตัว ผลข้างเคียงที่สำคัญของยานี้ถึงแม้พบได้น้อยก็คือ Retroperitoneal Fibrosis ซึ่งพบในผู้ป่วยซึ่งใช้ยานานสูงเป็นเวลานานหลายเดือน ดังนั้นถ้าจำเป็นที่จะต้องใช้นี้ ในการใช้แต่ละครั้งไม่ควรใช้นานเกิน 3 เดือน และควรหยุดยาแต่ละครั้งเป็นเวลาอย่างน้อย 1 เดือน ระยะเวลาที่ใช้นี้ทั้งหมดไม่ควรนานเกิน 18 เดือน

6. ยาในกลุ่มปิดกั้นเกล็ดแคลเซียม (Calcium blockers) เป็นยาอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งมีประสิทธิภาพในการป้องกันการปวดหัวไมเกรนได้ มีประสิทธิภาพสูง ตัวอย่างยาที่นิยมใช้ ได้แก่ Flunarizine ในชื่อทางการค้า เช่น Sibelium ซึ่งใช้ในขนาดวันละ 2 แคปซูล ก่อนนอน และ Cinnarizine ในชื่อทางการค้า เช่น Stugeron ซึ่งใช้ในขนาดเม็ดละ 25 มก. 1-2 เม็ด 3 เวลา หลังอาหาร ยาในกลุ่มนี้ถือว่ามีผลข้างเคียงน้อยมาก

บทสรุปและวิจารณ์

ไมเกรนเป็นอาการซึ่งพบได้บ่อยแล้วผู้ป่วยบางรายมีอาการมากจนทำให้เสียการทำงาน การดูแลผู้ป่วยและให้คำแนะนำอย่างถูกต้องใกล้ชิดสามารถช่วยผู้ป่วยเหล่านี้ได้มาก

เนื่องจากผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการเรื้อรังและสามารถถูกกระตุ้นให้เกิดอาการได้เมื่อมีสิ่งเร้า ดังนั้นนอกจากการใช้นี้แล้ว ควรหลีกเลี่ยงสิ่งซึ่งกระตุ้นให้ปวดศีรษะด้วย ยาป้องกันไมเกรนส่วนใหญ่ ยกเว้น Methysergide ควรใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน 3-6 เดือน และค่อยๆ ลดขนาดยาลง ถ้ามีอาการปวดศีรษะบ่อยขึ้นอีกก็อาจจำเป็นต้องใช้นี้ อีก ในการใช้นี้ต้องคำนึงถึงสภาวะของผู้ป่วยด้วย

หนังสืออ่านประกอบวิชาเภสัชวิทยาคลินิก

Harvey R.A. and Champe P.C. (2000) Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology

2nd edition : Lippincott Williams & Wilkins. Wolters Kluwer Company, USA.

Jacob L.S. (1996). NMS National Medical Series for independent study, Pharmacology 4th edition.

Williams & Wilkins, Maryland, USA. ISBN: 0-683-06251-4.

Rang H.P., Dale M.M. and Ritter J.M. (1995). Pharmacology 3rd edition. Churchill Livingstone,

USA.

Rosenfeld G.C., Loose-Mitchell D.S., and Jones B.J. (1998). Board Review Series Pharmacology 3rd

edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA. ISBN: 0-683-18050-9.

Wikipedia, The free encyclopedia (2006). Pharmacology. Available on line at :

<http://en.wikipedia.org/wiki/Pharmacology#column-one>.

Yang K.Y., Graff L.R., and Caughey A.B. (2004). Blueprints Pharmacology. Blackwell Publishing,

Massachusetts, USA. ISBN: 1-405-10348-5.

เภสัชวิทยา (2539) โดย ยุพิน สัจจรินทะ และคณะ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เภสัชวิทยา 1 (2542) ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เภสัชวิทยา เล่ม 1-2 (2544) โดย พยงค์ เทพอักษร และคณะ โครงการสวัสดิการ สถาบันพระบรมราชชนก

เภสัชวิทยา เล่ม 1-3 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เภสัชวิทยา เล่ม 3 (2546) โดย เพ็ญภา ภูวฤทธิ์ และคณะ โครงการสวัสดิการ สถาบันพระบรมราชชนก

