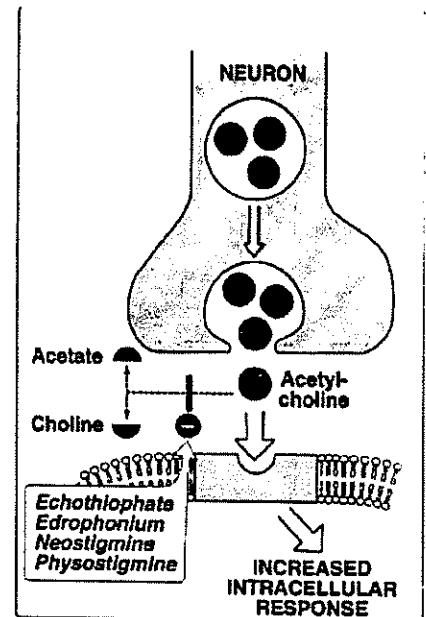
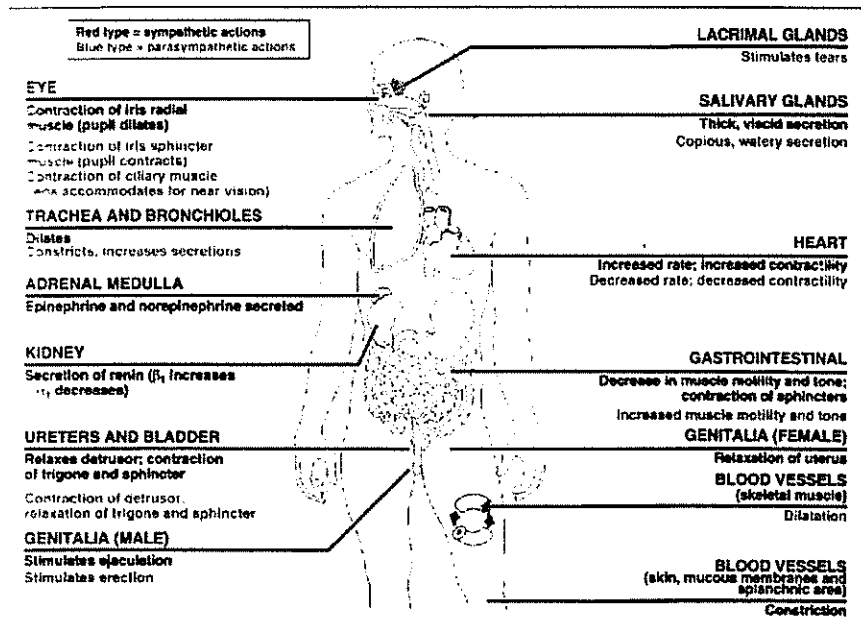




**เอกสารประกอบการสอนวิชา  
113301 เกษัชวิทยาทางการแพทย์ 1  
(MEDICAL PHARMACOLOGY I)**



ภาคการศึกษาที่ 1 ปีการศึกษา 2552  
นักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 3

โดย  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ  
สาขาวิชาเภสัชวิทยา สำนักวิชาวิทยาศาสตร์  
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

## คำนำ

เอกสารฉบับนี้เตรียมขึ้นเพื่อประกอบการบรรยายวิชา 113301 Medical Pharmacology I สำหรับนักศึกษาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี โดยเนื้อหาในเล่มจะสรุปเกี่ยวกับเรื่อง ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic drugs) ยาขับปัสสาวะ (Diuretics) ซึ่งผู้เขียนได้สรุป รวบรวม ความรู้ใหม่ๆ ที่ทันสมัย จากตำรา (Textbooks) หลายเล่ม พร้อมแสดงรูปภาพประกอบ อย่างชัดเจนในทุกหัวข้อ เพื่อใช้ในการเรียนของนักศึกษาแพทยศาสตร์ และวิทยาศาสตร์สุขภาพอื่นๆ ตลอดจนครูอาจารย์ผู้สนใจ ที่จะใช้เป็นตำราอ้างอิงในการเรียนเภสัชวิทยาทางการแพทย์ทุกระดับ.

เนื้อหาในเอกสารฉบับนี้อาจยังไม่ครบสมบูรณ์ทั้งหมด ซึ่งอาจมีส่วนที่จะต้องปรับปรุงเพิ่มเติม หรือ สิ่งที่ขาดตกบกพร่อง ประการใด ผู้เขียน ยินดีน้อมรับข้อเสนอแนะในการปรับปรุงเนื้อหา และขอขอบคุณผู้เขียนตำรา ที่เป็นแหล่งของ เอกสารอ้างอิง ในการเขียนเอกสารประกอบการเรียนเล่มนี้ทุกๆ ท่าน

เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

เมษายน 2552.

## สารบัญ

	หน้า
คำนำ .....	I
สารบัญ.....	II
บทที่ 3 ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic Drugs) .....	1
บทที่ 4 ยาขับปัสสาวะ (Diuretics) .....	53
References .....	80

### บทที่ 3

## ยาออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ

## AUTONOMIC DRUGS

ผศ.ภก.ดร. เกียรติศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

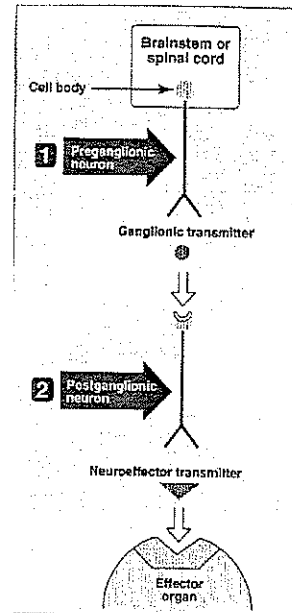
ยาในระบบประสาทอัตโนมัติ จะกล่าวรวมถึง neurohumoral transmitters ที่หลั่งมาจากปลายประสาทอัตโนมัติบริเวณปมประสาทหรือ effector cells และสารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบ กล้ามเนื้อหัวใจ และต่อมต่างๆ คล้ายกับฤทธิ์ของ neurotransmitters เหล่านั้น ระบบประสาทอัตโนมัติแบ่งออกเป็น parasympathetic หรือ 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 นอกจากนั้นยังมีศัพท์ที่ชี้แสดงถึงการออกฤทธิ์ต่อ 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 เมื่อถูกกระตุ้นให้ผลออกมาตามที่เรารวบรวมกันคืออยู่ 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)

รูปที่ 3.1 Efferent neuron of the  
Autonomic nervous system  
(Ref: Harvey et al., 2006)



สารต่างๆ เหล่านี้แบ่งออกเป็นหมวดหมู่ ดังนี้

1. Cholinomimetic Agents

Choline Esters

Acetylcholine

Bethanechol

Natural Alkaloids

Pilocarpine\*

Muscarine

Anticholinesterase Agents

Reversible Anticholinesterases

Edrophonium\*

Physostigmine

Neostigmine\*

Pyridostigmine\*

Irreversible Anticholinesterases

Carbamates

1-naphthyl N-methylcarbamate adrenergic (Carbaryl)

2-isopropoxyphenyl N-Methylcarbamate (Baygon)

Organophosphorus compounds

Nerve gases like soman, sarin, tabun

Parathion

Paraoxon

Malathion

2. Cholinergic Blocking Agents

Muscarinic Blocking Agents

Atropine\*

Scopolamine\*

Derivatives of Belladonna Alkaloids

Homatropine\*

Methantheline

Propantheline\*

Oxyphencyclimine\*

Cyclopentolate

Tropicamide

Ganglionic Blocking Agents

Depolarizing

Nicotine

Nondepolarizing

Hexamethonium

Trimethaphan

Neuromuscular Blocking Agents

Depolarizing

Succinylcholine

Nondepolarizing

d – Tubocurarine\*

Alcuronium\*

Pancuronium\*

Gallamine

Atracurium

### 3. Adrenomimetic Agents

Catecholamines

Epinephrine\*

Norepinephrine

Dopamine

Isoproterenol\*

Dobutamine

Noncatecholamines

Amphetamine

Ephedrine\*

Phenylephrine

Metaraminol\*

Methoxamine

Mephentermine

Salbutamol\*

Terbutaline\*

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 Phentolamine

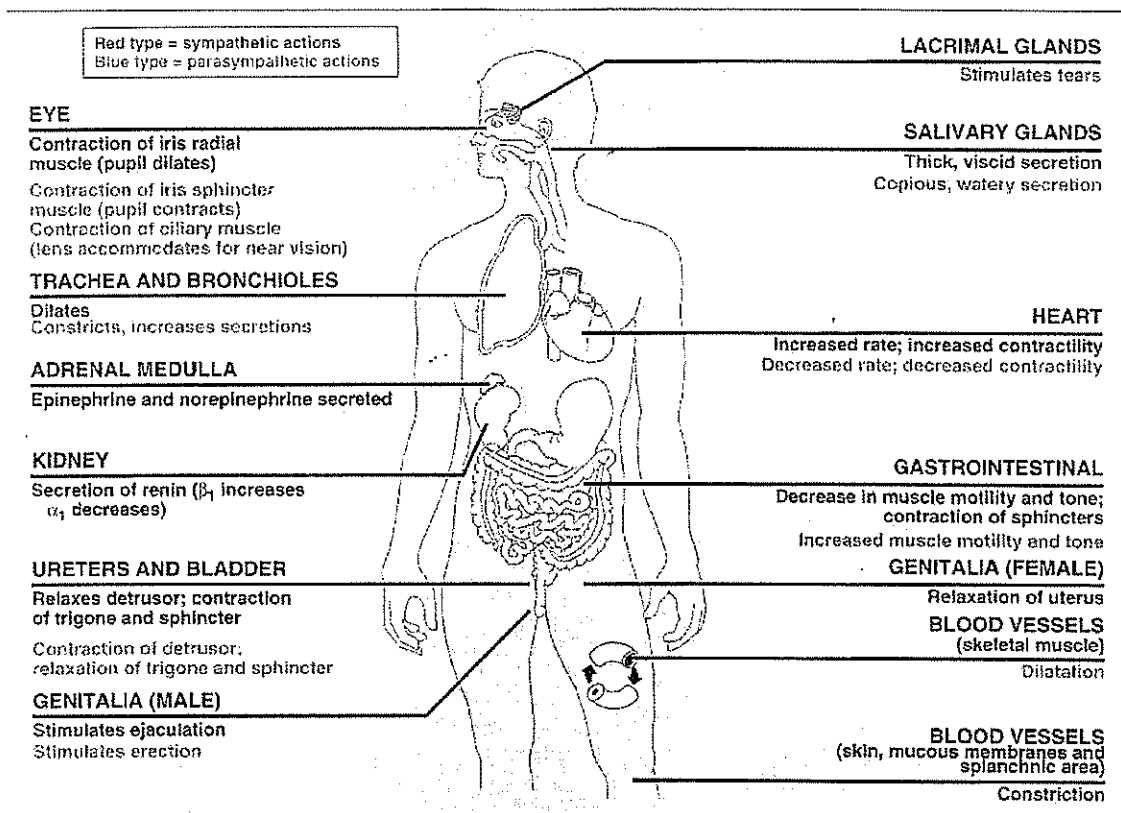
4.1.2.2 Tolazoline

4.1.2.3 Prazosin

#### 4.2 Beta – adrenergic Blocking Agents

##### 4.2.1 Nonselective

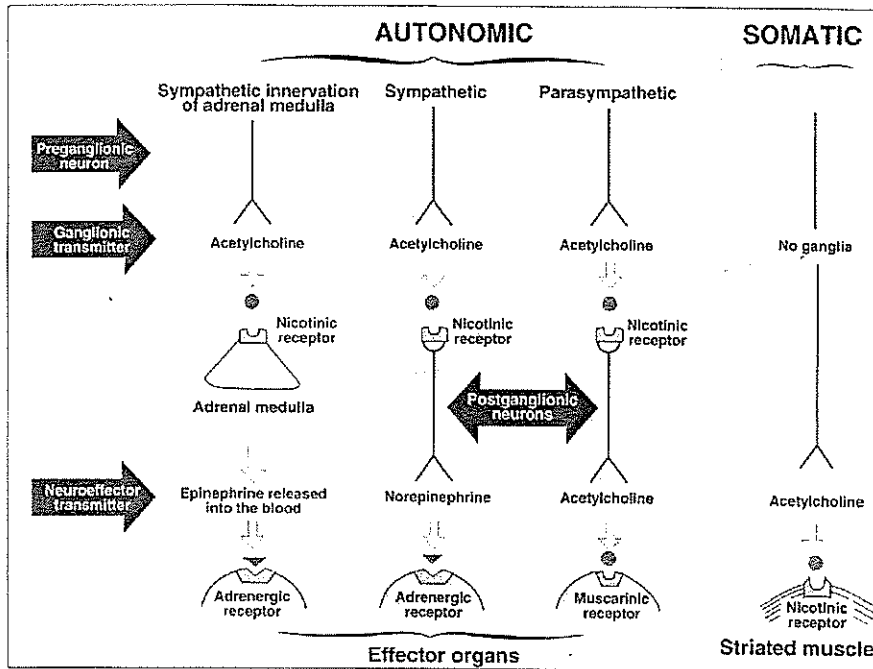
- 4.2.1.1 Propranolol\*
- 4.2.1.2 Pindolol\*
- 4.2.1.3 Nadolol
- 4.2.1.4 Timolol
- 4.2.2 Cardioselective (bata1)
  - 4.2.2.1 Metoprolol
  - 4.2.2.2 Atenolol
- 4.3 Adrenergic Neuron Blocking Agents
  - 4.3.1 Guanethidine\*
  - 4.3.2 Reserpine\*
- 4.4 Centrally Adrenergic Blocking Agents
  - 4.4.1 Clonidine\*
  - 4.4.2 Methylodopa\*



รูปที่ 3.2 Action of sympathetic and parasympathetic nervous systems on effector organs.

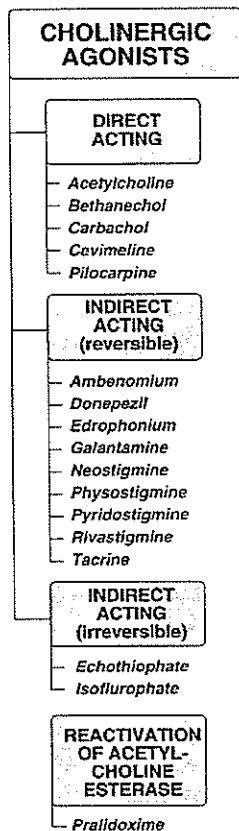
(Ref: Harvey et al., 2006)





รูปที่ 3.3 Summary of the neurotransmitters released and the types of receptors found within the autonomic and somatic nervous systems. (Ref: Harvey et al., 2006)

## 1. CHOLINOMIMETIC AGENTS



### 1.1 CHOLINE ESTERS

#### ACETYLCHOLINE

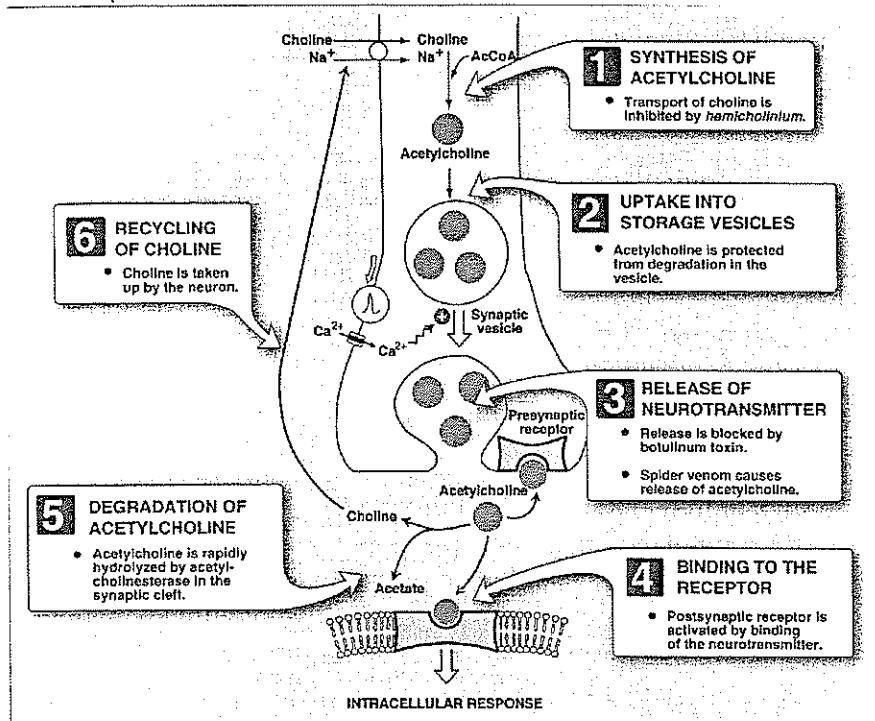
Acetylcholine (ACh) เป็น neurohumoral transmitter จัดเป็น prototype ของยากลุ่มนี้ แต่ไม่ใช้ในการรักษา เนื่องจากฤทธิ์กระจายมาก และฤทธิ์สั้น เนื่องจากถูกทำลายลงอย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ acetylcholinesterase (specific or true ChE, AChE) และ butyrylcholinesterase (cholinesterase, serum, esterase, pseudo- ChE,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

ACh ในร่างกายที่หลั่งออกมาจากปลายประสาทอัตโนมัติมีผลต่อ

1. autonomic effector sites ซึ่ง postganglionic

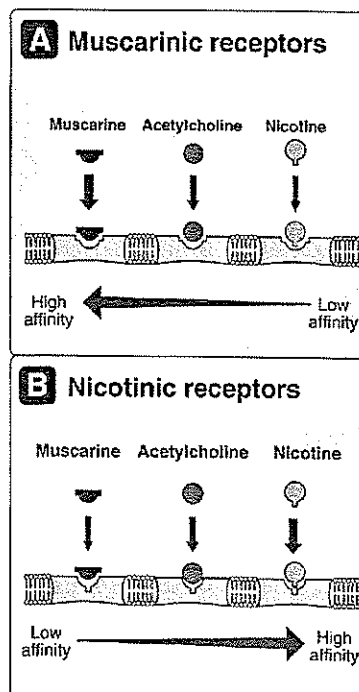
รูปที่ 3.4 Summary of cholinergic agonists      parasympathetic fibers มาสิ้นสุด

2. sympathetic และ parasympathetic ganglion cells และ adrenal medulla ซึ่งมี preganglionic sympathetic fibers มาสิ้นสุด
3. motor end – plates ที่กล้ามเนื้อหลาย ซึ่งเลี้ยงด้วย somatic motor nerves
4. synapses บางแห่งภายในสมอง



รูปที่ 3.5 Synthesis and release of acetylcholine from the cholinergic neuron. AcCoA= acetyl CoA

(Ref: Harvey et al., 2006)



รูปที่ 3.6 Type of cholinergic receptors

(Ref: Harvey et al., 2006)

ตารางที่ 1

Effector Organ	Adrenergic Impulse		Cholinergic Impulses
	Receptor Type	Responses	Responses
<b>Eye</b>			
Radial muscle	$\alpha_1$	Contraction (mydriasis) ++	-----
Iris sphincter muscle		-----	Contraction (miosis) +++
Iris ciliary muscle	$\beta_2$	Relaxation for far vision +	Contraction for near vision +++
<b>Heart</b>			
S-A node	$\beta_1$	Increase in heart rate ++	Decrease in heart rate ; vagal arrest +++
Atria	$\beta_1$	Increase in contractility and conduction velocity ++	Decrease in contractility and shortened action-potential duration ++
A-V node	$\beta_1$	Increase in automaticity and conduction velocity ++	Decrease in conduction velocity; A-V block +++
His-Purkinje system	$\beta_1$	Increase in automaticity and conduction velocity +++	Little effect
Ventricles	$\beta_1$	Increase in contractility, conduction velocity, automaticity and rate of idioventricular pacemakers +++	Slight decrease in contractility claimed by some
<b>Arterioles</b>			
Coronary	$\alpha_1, \alpha_2$ $\beta_2$	Constriction +; Dilatation ++	Constriction +;Dilatation
Skin and mucosa	$\alpha_1, \alpha_2$	Constriction +++	Dilatation
Skeletal muscle	$\alpha$ $\beta_2$	Constriction ++; Dilatation ++	Dilatation +
Cerebral	$\alpha$	Constriction (slight)	Dilatation
Pulmonary	$\alpha$ $\beta_2$	Constriction +; Dilatation	Dilatation
Salivary glands	$\alpha_1, \alpha_2$	Constriction +++	Dilatation ++
Renal	$\alpha_1, \alpha_2$ $\beta_1, \beta_2$	Constriction +++; Dilatation +	-----

Effector Organs	Adrenergic Impulse		Cholinergic Impulses
	Receptor Type	Responses	Responses
Veins (Systemic)	$\alpha_1$	Constriction ++;	-----
	$\beta_2$	Dilatation ++	
Lung			
Tracheal and bronchial muscle	$\beta_2$	Relaxation +	Contraction ++
Bronchial glands	$\alpha_1$	Decreased secretion;	Stimulation +++
	$\beta_2$	Increased secretion;	
Stomach			
Motility and tone	$\alpha_1, \alpha_2, \beta_2$	Decrease (usually) +	Increase +++
Sphincters	$\alpha_1$	Contraction (usually) +	Relaxation (usually) +
Secretion		Inhibition	Stimulation +++
Intestine			
Motility and tone	$\alpha_2, \beta_1, \beta_2$	Decrease +	Increase +++
Sphincters	$\alpha$	Contraction (usually) +	Relaxation (usually) +
Secretion		Inhibition (?)	Stimulation ++
Gallbladder and ducts	$\beta_2$	Relaxation +	Contraction +
Kidney	$\beta_1$	Renin secretion ++	-----
Renin secretion	$\alpha_1, \beta_1$	Decrease +	-
		Increase ++	
Urinary bladder			
Detrusor	$\beta_2$	Relaxation (usually) +	Contraction +++
Trigone and sphincter	$\alpha_1$	Contraction ++	Relaxation ++
Ureter	$\alpha_1, \beta_2$		
Motility and tone	$\alpha$	Increase	Increase (?)
Uterus		Pregnant :	Variable <sup>1</sup>
		Contraction ( $\alpha_1$ );	
		Relaxation ( $\beta_2$ )	
		Nonpregnant :	
		Relaxation ( $\beta_2$ )	
Sex organs, male	$\alpha_1$	Ejaculation +++	Erection +++
Skin			
Pilomotor muscles	$\alpha_1$	Contraction ++	-----
Sweat glands	$\alpha_1$	Localized secretion <sup>2</sup> +	Generalized secretion +++

Effector Organs	Adrenergic Impulse		Cholinergic Impulses
	Receptor Type	Responses	Responses
Spleen capsule	$\alpha_1$	Constriction +++	-----
	$\beta_2$	Relaxation +	
Adrenal medulla	-----		Secretion of epinephrine and norepinephrine (nicotine effect)
Skeletal muscle	$\beta_2$	Increased contractility; glycogenolysis; K <sup>+</sup> uptake	-----
Liver	$\alpha$	Glycogenolysis	
	$\beta_2$	Gluconeogenesis <sup>3</sup> +++	
Pancreas			
Acini	$\alpha$	Decreased secretion +	Secretion ++
Islets (cells)	$\alpha_2$	Decreased secretion +++	-----
	$\beta_2$	Increased secretion +	-----
Fat cells	$\alpha, \beta_1 (\beta_2)$	Lipolysis +++	-----
Salivary glands	$\alpha$	Potassium and water secretion +	Potassium and water secretion
	$\beta_2$	Amylase secretion +	+++
Lacrimal glands	$\alpha$	Secretion +	Secretion +++
Nasopharyngeal glands	-----		Secretion ++
Pineal gland	$\beta$	Melatonin synthesis	-----
Posterior pituitary	$\beta_1$	Antidiuretic hormone secretion	-----

- หมายเหตุ 1. ขึ้นกับระยะใน menstrual cycle, ปริมาณของ estrogen และ progesterone ในกระแสโลหิต และ แพ็คเตอร์อื่นๆ  
 2. ที่ฝ่ามือและบางแห่ง ("adrenergic sweating")  
 3. มีความแตกต่างกันในสัตว์ species ต่างๆ เกี่ยวกับชนิดของ receptor ในคนไม่แยก  $\alpha$  และ  $\beta$  responses

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ฤทธิ์ของ ACh และ cholinomimetic agent แบ่งออกเป็น

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

Cholinergic receptor เรียกเป็น muscarinic และ nicotinic receptors ตามลำดับที่กล่าวมา จากการศึกษาโปรตีนในโมเลกุล และคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา nicotinic receptor แบ่งออกเป็น subtype 2 ชนิด คือ Nm อยู่ที่ neuromuscular junction และ Nn อยู่ที่ autonomic ganglia, adrenal medulla และ CNS ส่วน muscarinic receptors แบ่งออกเป็น  $M_1, M_2, M_3$  และ  $m_1, m_2, m_3, m_4, m_5$  โดยวิธีทางเภสัชวิทยาและ molecular cloning ตามลำดับ ซึ่ง  $M_1, M_2, M_3$  ตรงกับ  $m_1, m_2, m_3$ , ตำแหน่งของ muscarinic subtype ต่างๆ ไม่ชัดเจน แต่พอสรุปได้ว่า  $M_1$  หรือ  $m_1$  พบที่ autonomic ganglia และ CNS  $M_2$  และ  $m_2$  พบที่หัวใจ และ  $M_3$  และ  $m_3$  พบที่ smooth muscle และ secretory glands ส่วน  $m_4, m_5$  ยังไม่ทราบรายละเอียดแน่นอน ทั้ง 5 subtypes นี้พบใน CNS และ tissue หลายชนิดมีหลาย subtypes

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 ในขนาดสูง ทำให้มี A-V block หรือหัวใจหยุดเต้นได้ เส้นโลหิตขยายตัว ทำให้ความดันโลหิตตก

ระบบหายใจ หลอดลมหดตัว secretion มากขึ้น

ระบบทางเดินอาหาร ความตึงตัว แรงในการบีบตัว และกำลังขับเคลื่อนของกระเพาะอาหารและลำไส้ เพิ่มขึ้น 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 แต่ทั้งนี้ต้องให้โดยรับประทานหรือฉีดเข้าได้ผิวหนัง ถ้าฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าเส้นโลหิตดำจะมีฤทธิ์ทั่วทุกระบบ

## ประโยชน์ทางคลินิก

1. แก้อาการท้องอืดจากกระเพาะอาหารและลำไส้ไม่ทำงานหลังการผ่าตัด
2. แก้อาการถ่ายปัสสาวะไม่ออกหลังการผ่าตัด

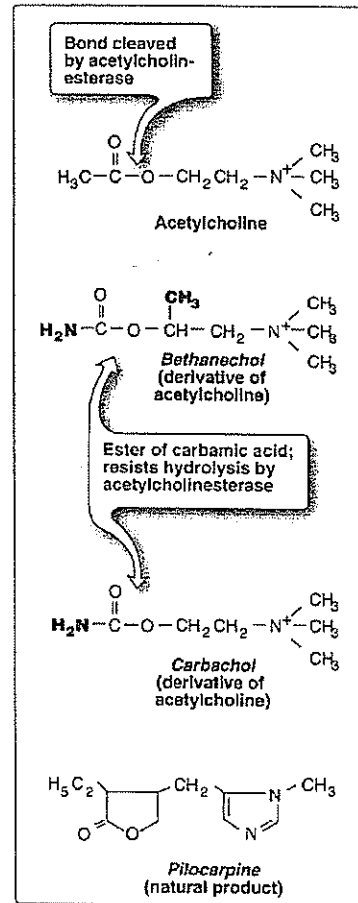
### ข้อห้ามใช้ของ Choline Esters

การใช้ Choline Esters โดยเฉพาะอย่างยิ่งพวกที่มีฤทธิ์ต่อระบบหมุนเวียนโลหิตหรือฤทธิ์ทั่วไปมาก ควรเลี่ยงในรายการต่อไปนี้

1. หอบหืด เนื่องจากทำให้หลอดลมหดตัว
2. Hyperthyroidism เพราะคนไข้พวกนี้อาจเกิด atrial fibrillation ได้เมื่อได้ยากกลุ่มนี้
3. Coronary insufficiency เนื่องจากขาด coronary blood flow
4. Peptic ulcer เนื่องจากกรดในกระเพาะอาหารออกมาขึ้นเมื่อได้รับยากกลุ่มนี้

### 1.2 NATURAL ALKALOIDS

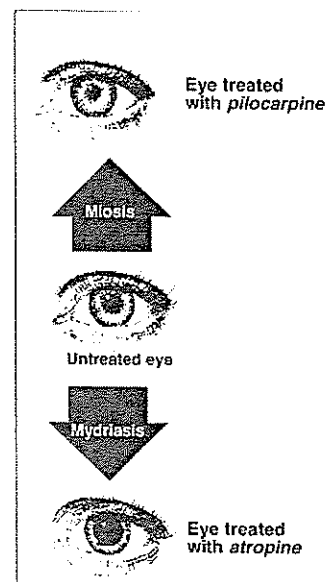
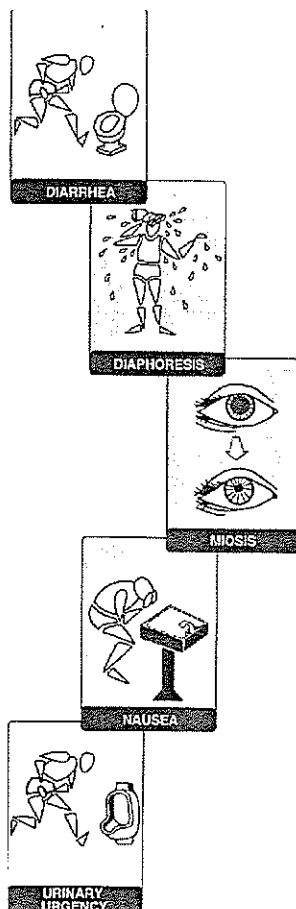
อัลคาลอยด์ที่เกิดตามธรรมชาติในกลุ่ม cholinomimetic ได้แก่ pilocarpine ซึ่งได้จากใบพืชในจำพวกไม้พุ่มของอเมริกาใต้ ชื่อ *Pilocarpus* และ muscarine ซึ่งได้จากเห็ดชื่อ *Amanita muscaria* และ species ใกล้เคียง species *inocybe* และ *clitocybe* พบมีปริมาณสูง



รูปที่ 3.7 Comparison of the structures of some cholinergic agonists (Ref: Harvey et al., 2006)

### รูปที่ 3.8 Some adverse effects observed with Cholinergic drugs

(Ref: Harvey et al., 2006)



รูปที่ 3.9 Actions of pilocarpine and atropine on the iris and ciliary muscle of the eye.

## ประโยชน์ทางคลินิก

Pilocarpine ใช้หยอดตาทำให้รูม่านตาตีบ ความดันในลูกตาลดลง ไม่ใช่ทางอื่นเนื่องจากผลกระทบต่อระบบอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งระบบหมุนเวียนโลหิต และต่อมเหงื่อมีความไวต่อยานี้มาก เหงื่อจะออกมาก

Muscarine ไม่ใช่ประโยชน์ทางการแพทย์ 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 สะสมอยู่ในบริเวณ 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, paraoxon, malathion และพวก nerve gases เช่น taban, sarin, soma เอนไซม์ AChE ที่ถูกขัดขวางนี้จะมี activity ได้ใหม่ก็ต่อเมื่อมีการสังเคราะห์เอนไซม์ขึ้นมาใหม่

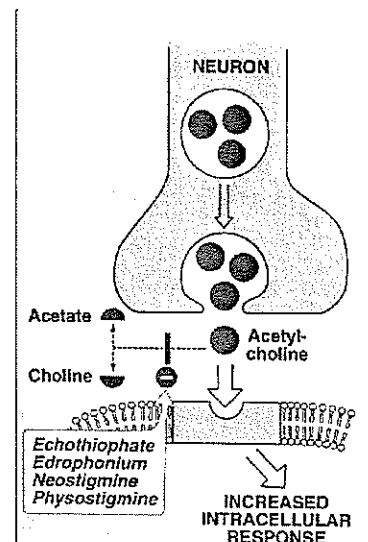
#### 1.3.1 REVERSIBLE ANTICHOLINESTERASE AGENTS

##### EDROPHONIUM (Tensilon®)

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

## ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้วินิจฉัยโรค myasthenia gravis ซึ่งเป็น neuromuscular disease อย่างหนึ่งโดยกล้ามเนื้อลาย มีอาการอ่อนแรงและล้าง่าย ให้ edrophonium เข้าเส้นเลือดดำ ถ้าเป็นโรคนี้กล้ามเนื้อลายจะกลับ มีกำลังขึ้น แต่เป็นชั่วคราวระยะเวลานั้นๆ



รูปที่ 3.10 Mechanism of action of indirect (reversible) cholinergic agonists.

(Ref: Harvey et al., 2006)



## PHYSOSTIGMINE (ESERINE®)

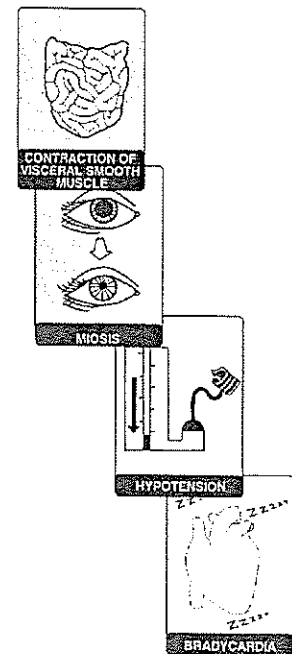
เป็น tertiary amine มี carbamyl group จัดเป็น carbamate anticholinesterase agent เช่นเดียวกับ neostigmine และ pyridostigmine ที่จะกล่าวต่อไป ซึ่งทำให้มี potency สูงกว่าและออกฤทธิ์ยาวกว่าพวกที่ไม่มี เช่น edrophonium

### การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

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

### ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้แก้ฤทธิ์ของ anticholinergic drugs ทั้งที่สมองและที่ peripheral



รูปที่ 3.11 Some actions of physostigmine

(Ref: Harvey et al., 2006)

## NEOSTIGMINE (Prostigmin®)

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

### การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

ยาในกลุ่ม 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 การให้ Anticholinergic ควรระวังเพราะอาจบดบังอาการที่เกิดจากขนาดยา anti-ChE สูงเกินไปได้

### PYRIDOSTIGMINE (Mestinon®)

เป็นอนุพันธ์ของ neostigmine มีคุณสมบัติคล้าย neostigmine

### ประโยชน์การรักษา

ใช้ในการรักษาหรือวินิจฉัยโรค Myasthenia gravis

### Irreversible anticholinesterase agents

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 แทบทุกตัวละลายในไขมันดีมาก หลายตัวกลายเป็นไอที่อุณหภูมิได้ดี พวกยาฆ่าแมลงเป็นพวกที่เลือกเอาที่กลายเป็นไอน้อยและผลให้เกาะติดกับสารเฉื่อย 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 มีแน่นอก หายใจมีเสียงดังหืด เนื่องจากหลอดลมบีบตัว และ secretion ในหลอดลมมาก ถ้ารับประทานเข้าไปจะมีอาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย ถ้าเข้าทางผิวหนัง จะมีเหงื่อออกมากบริเวณนั้น กล้ามเนื้อมี fasciculation เมื่อเข้าสู่ circulation อาการจะรุนแรงมากขึ้น หัวใจเต้นช้า ความดันตก กล้ามเนื้อล้าและอ่อนแรงทั้งตัว อาจมีอัมพาต ซึ่งต้องระวังเมื่อเป็นกับกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ อาการทางสมอง มีสับสน เดินเซ พูดไม่ชัด รีเฟล็กซ์เสียไป หายใจแบบ Cheyne- Stokes ชักโคม่า ตายได้

การรักษาให้ atropine แก่ muscarinic effect และให้ pralidoxime ซึ่งเป็น cholinesterase reactivator pralidoxime จะไปจับกับ phosphorous ที่อยู่ phosphorylated enzyme แล้ว oxime- phosphonate แยกตัวออก ทำให้ AChE ออกมาเป็นอิสระ สำหรับ pralidoxime นั้นไม่ได้ผลในการแก้พิษ จาก carbamates และเนื่องจากมันมีฤทธิ์ anti-ChE อย่างอ่อนด้วย จึงห้ามใช้ในรายที่ได้ยาต่อไปนี้เกินขนาด คือ neostigmine, physostigmine หรือ carbaryl นอกจากนั้นให้ symptomatic treatment และขจัดชะล้างสาร นั้นออกไป

Drug	Therapeutic uses
Acetylcholine	None
Bethanechol	Treatment of urinary retention
Carbachol	Miosis during ocular surgery Topically to reduce intraocular pressure in open-angle or narrow-angle glaucoma, particularly in patients who have become tolerant to pilocarpine
Pilocarpine	Reduce intraocular pressure in open-angle and narrow-angle glaucoma
Physostigmine	Increase intestinal and bladder motility Reduce intraocular pressure in glaucoma Reverse CNS and cardiac effects of tricyclic antidepressants Reverse CNS effects of atropine
Neostigmine	Prevent postoperative abdominal distention and urinary retention Treat myasthenia gravis As antidote for tubocurarine
Edrophonium	For diagnosis of myasthenia gravis As antidote for tubocurarine
Isoflurophate	Treatment of open-angle glaucoma

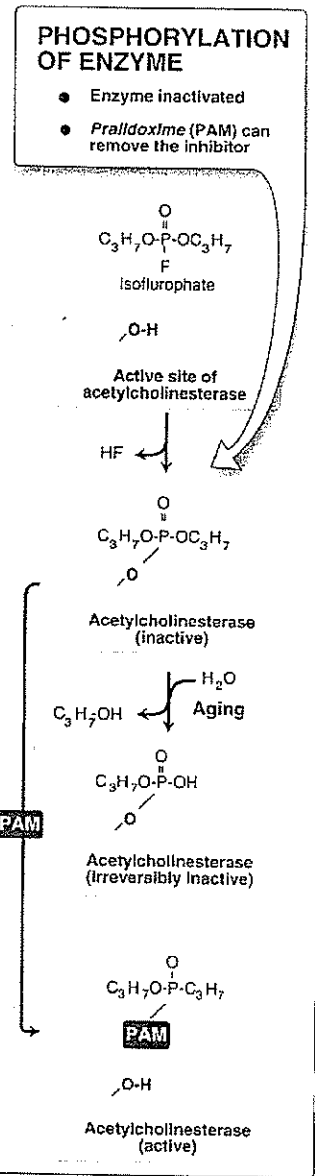
These drugs bind preferentially to muscarinic receptors; other drugs bind directly or indirectly at both muscarinic and nicotinic receptors

These drugs are uncharged, highly amine that penetrate the CNS

Long duration of action (2 to 4 hrs)

Short duration of action (10 to 20 min)

Long duration of action (1 week)



รูปที่ 3.12 Covalent modification of acetylcholinesterase by isoflurophate; also shown is the reactivation of the enzyme with pralidoxime

รูปที่ 3.13 Summary of actions of some cholinergic agonists. (Ref: Harvey et al., 2006)

## 2. CHOLINERGIC BLOCKING AGENTS

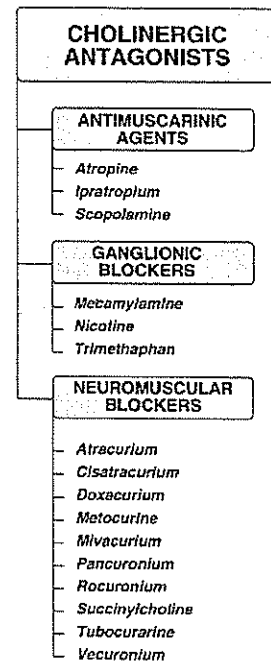
### MUSCARINIC BLOCKING AGENTS

สารในกลุ่ม antimuscarinic นี้มีผลต่อ nicotinic เล็กน้อย  
 อวัยวะต่างๆ มีความไวต่อการต้านของ atropine และสาร  
 ในกลุ่มนี้ไม่เท่ากัน ฤทธิ์ต่างๆ คล้ายกับ atropine ซึ่งเป็นยาหลัก

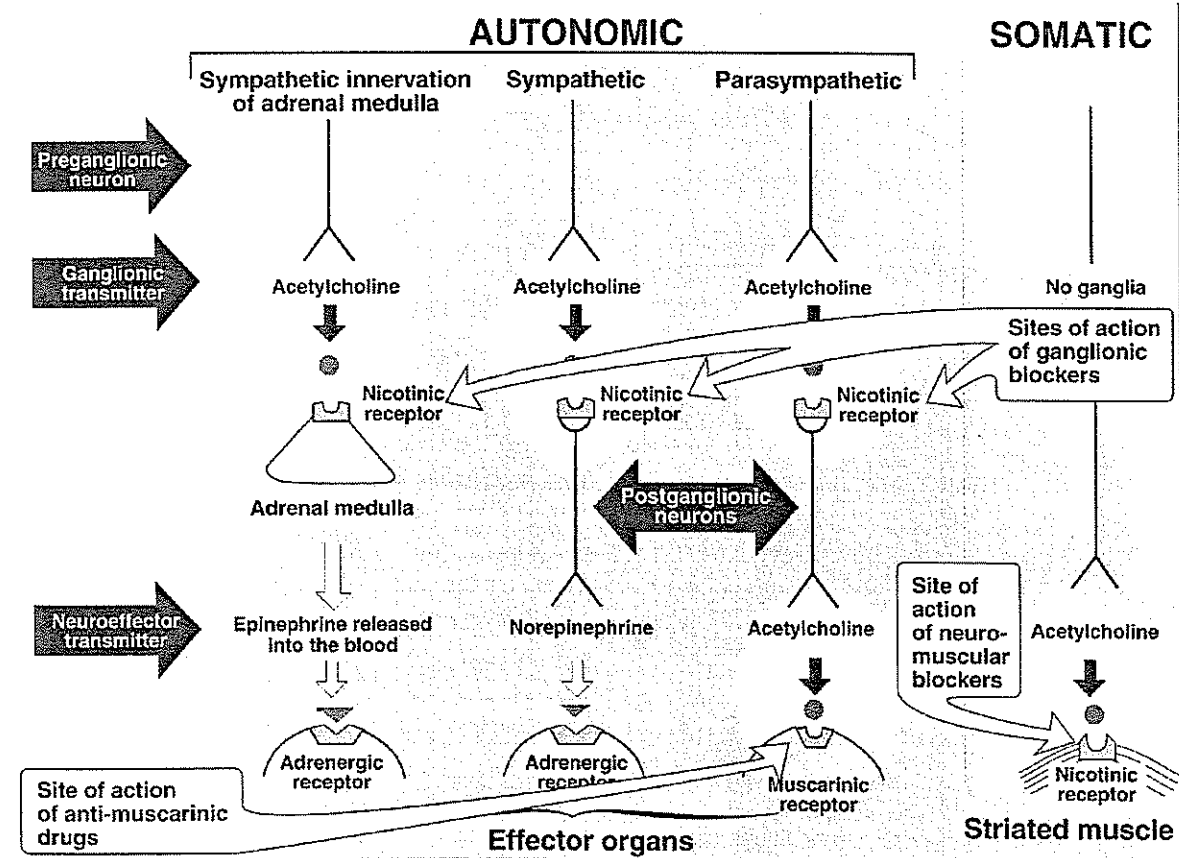
ATROPINE (dl- hyoscyamine)

เป็นอัลคาลอยด์จากพืชพวก belladonna  
 กลไกการออกฤทธิ์

เป็น competitive antagonist ต่อฤทธิ์ของ ACh และ  
 muscarinic agonists



รูปที่ 3.14 Summary of cholinergic antagonist (Ref: Harvey et al., 2006)



รูปที่ 3.15 Sites of actions of cholinergic antagonists (Ref: Harvey et al., 2006)

## 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 และบางครั้งวกลึกลง ขนาดสูงขึ้นจะมีอาการกระสับกระส่าย, disorientation, hallucinations, หรือ delirium ถ้าขนาดสูงมากจะกดประสาทกลางมีโคม่า และ medullary paralysis ตายได้ atropine 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

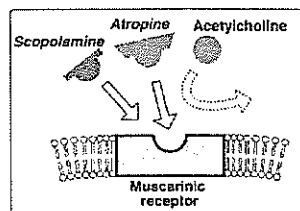
ระบบทางเดินอาหาร ลด secretion และการบีบตัวของกระเพาะอาหาร และลำไส้ได้ดีมาก

ระบบทางเดินหายใจ ยับยั้ง secretion ตลอดทางเดินลมหายใจ และทำให้หลอดลมขยายตัวเล็กน้อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในรายที่หลอดลมตีบจากพวก parasympathomimetic และได้ผลปานกลางในบางรายที่เป็นจาก histamine

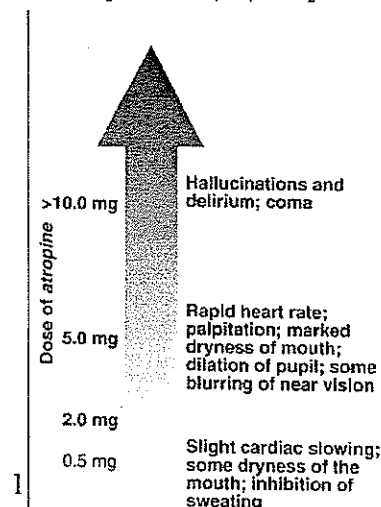
ตา ทำให้รูม่านตาขยาย (mydriasis) และเสีย accommodation (cycloplegia) โดยการทำให้ ciliary muscle คลายตัว ผลต่อตานี้อาจอยู่นานถึง 3 อาทิตย์

กล้ามเนื้อเรียบ ลดการบีบตัวและการตึงตัวของ ureter และกระเพาะปัสสาวะ มีฤทธิ์ antispasmodic เล็กน้อยต่อ biliary tract ส่วนมดลูกไม่ค่อยมีผล

ต่อมเหงื่อและอุณหภูมิในร่างกาย ลดการขับเหงื่อ ผิวหนังจะร้อนเนื่องจากเส้นโลหิตขยายตัวแต่เหงื่อไม่ออกขนาดสูงจะทำให้อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้นชัดเจน เชื่อว่าผลต่อศูนย์ควบคุมอุณหภูมิในสมองอาจมีส่วนทำให้ร่างกายสูงขึ้นด้วย



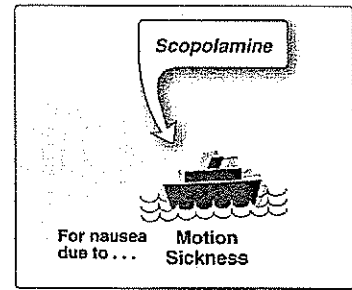
รูปที่ 3.16 Competition of atropine and scopolamine with acetylcholine for the muscarinic receptor



รูปที่ 3.17 Dose-dependent effects of atropine

## SCOPOLAMINE (Hyoscine)

เป็นอัลคาลอยด์ที่ได้จากพืชตระกูล *Hyoscyamus niger* และ *Scopolia carniolica* ฤทธิ์ของ scopolamine ดีกว่า atropine ผลต่อประสาทกลางจะทำให้มีอาการง่วงซึม euphoria, amnesia ล้าและหลับ แต่บางครั้งอาจทำให้มีอาการกระตุ่น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีความเจ็บปวดรุนแรงมาก่อน



รูปที่ 3.18 Scopolamine is an effective Anti-motion sickness agent.

## HOMATROPINE

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

## METHANTHELIN (banthine®), PROPANTHELIN (Probanthine®)

ทั้งคู่นี้เป็น 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 methantheline 2-5 เท่า

## OXYPHENCYCLIMINE (Daricon®)

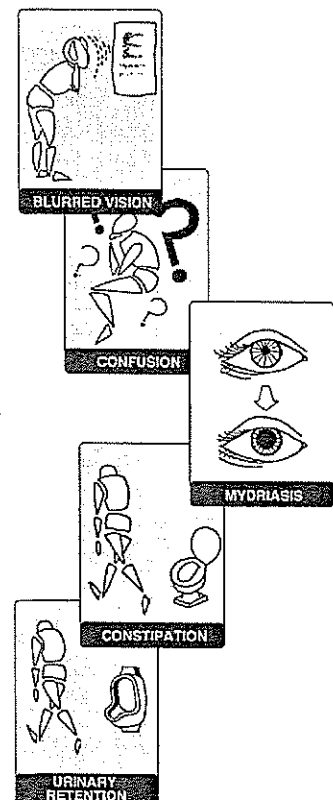
เป็น tertiary amine มีฤทธิ์โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบ ทำให้คลายตัวมากกว่าที่จะเป็น competitive antagonist ของ ACh ทำให้ spasm ของทางเดินอาหาร ท่อน้ำดี ureter และมดลูก ไม่ค่อยมีผลต่อระบบอื่น นอกจากจะให้ขนาดสูง

## CYCLOPENTOLATE (Cyclogyl®), TROPICAMIDE (Mydracyl®)

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

ประโยชน์ทางคลินิก ของ antimuscarinic agents

1. ใช้เป็น antispasmodic



รูปที่ 3.19 Adverse effects commonly observed with cholinergic antagonist

2. ใช้หยอดตาทำให้มีรูม่านตาขยาย 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 ใช้แก้อาการเมาเรือ เมาเรือ ได้ดี
7. atropine ใช้แก้ฤทธิ์ของประสาทเวกัสที่มีต่อหัวใจ เช่น ในรายที่มี vagal tone สูง เกิด sinus หรือ nodal bradycardia ร่วมกับความดันต่ำ และ cardiac output ต่ำ แต่ต้องระวังขนาดให้ดี

### 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, mecamlamine, nicotine ในการลดความดันโลหิต บางราย เช่นเมื่อ มี hypertensive crisis หรือเพื่อควบคุมความดันโลหิตในระยะแรกของ acute dissecting aortic aneurism และใช้ในราย autonomic hyperreflexia ซึ่งพบในกรณีที่ใช้สันหลังส่วนบน ถูกทำลายทำให้มีการทำงาน ของประสาท ซิมพาเทติกมากเกินไป

รูปที่ 3.20 Summary of cholinergic antagonists.

\* Contraindication in narrow-angle glaucoma

(Ref: Harvey et al., 2006)

	Drug	Therapeutic uses
Muscarinic blockers	<i>Atropine*</i>	In ophthalmology, to produce mydriasis and cycloplegia prior to refraction  To treat spastic disorders of the GI and lower urinary tract  To treat organophosphate poisoning  To suppress respiratory secretions prior to surgery
	<i>Scopolamine</i>	In obstetrics, with morphine to produce amnesia and sedation  To prevent motion sickness
	<i>Ipratropium</i>	Treatment of asthma
Ganglionic blockers	<i>Nicotine</i>	None
	<i>Trimethaphan</i>	Short-term treatment of hypertension
	<i>Mecamylamine</i>	Treatment of moderately severe to severe hypertension

## NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS

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

### DEPOLARIZING NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENT

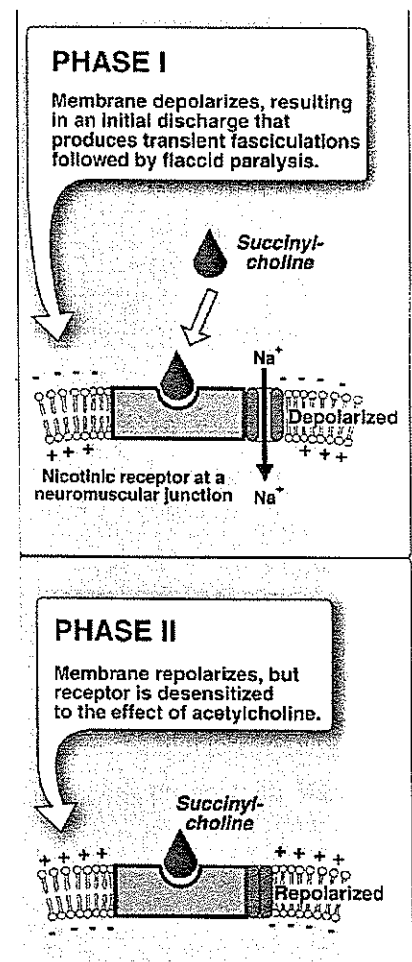
#### SUCCINYLMCHOLINE (Suxamethonium)

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 ในพลาสมา และในตับเร็ว ฤทธิ์จึงสั้น

#### อาการไม่พึงประสงค์

1. อาจมีผลต่อปมประสาทอัตโนมัติ เช่น หัวใจเต้นช้าจากการกระตุ้นที่ vagal ganglia หรือหัวใจเต้นเร็วจากการกระตุ้น sympathetic ganglia ขนาดสูงจะขัดขวางที่ปมประสาท
2. ขนาดสูงอาจทำให้หยุดหายใจเป็นเวลานาน เนื่องจากสารพวก depolarizing ทำให้โปตัสเซียมออกจาก เซลล์ ซึ่งจะเป็นอันตราย ในรายที่มีภาวะขาดสมดุลของ อิเล็กโทรไลต์อยู่ก่อนแล้ว หรือผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว ที่ได้รับ digitalis หรือยาขับปัสสาวะ หรือผู้ป่วยถูกไฟไหม้ หรือมี soft tissue trauma อย่างมาก



รูปที่ 3.21 Mechanism of action of depolarizing neuromuscular blocking drugs.

(Ref: Harvey et al., 2006)



3. malignant hyperthermia พบในคนใช้บางรายเมื่อให้ halothane ร่วมไปกับ succinylcholine ส่วน general anesthetic อื่นพบยาก จะมีกล้ามเนื้อแข็งเกร็ง และอุณหภูมิขึ้นสูงเนื่องมาจากกล้ามเนื้อ อุณหภูมิสูงมากๆ อาจตายได้ ต้องรีบลดอย่างรวดเร็ว กรรมพันธุ์มีส่วนในเรื่องนี้

### ผลระหว่างยา

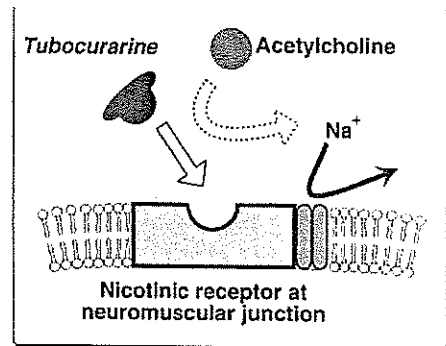
ยาที่มีผลข้างเคียงเกี่ยวกับ succinylcholine ซึ่งต้องระวังในการใช้ร่วมกัน ได้แก่ anti- ChE, ยาปฏิชีวนะ ซึ่งมีผลต่อ แคลเซียม เช่น aminoglycoside, tetracycline, polymyxin A และ B , colistin, clindamycin, lincomycin, และ calcium channel blockers เป็นต้น

### NONDEPOLARIZING NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS

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

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

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



รูปที่ 3.22 Mechanism of action of competitive neuromuscular blocking drugs.

(Ref: Harvey et al., 2006)

### อาการไม่พึงประสงค์

1. ในขณะที่ใช้ทางคลินิก d- tubocurarine, pancuronium, alcuronium และ atracurium ขัดขวางการส่งผ่านกระแสประสาทที่ปมประสาทอัตโนมัติได้บ้าง จึงอาจพบความดันโลหิตตก และหัวใจเต้นเร็ว โดย atracurium มีผลต่อปมประสาทน้อยกว่าเพื่อน gallamine ขัดขวางเฉพาะประสาทเวกัสที่มาที่หัวใจ อาจพบ sinus tachycardia, arrhythmia และความดันโลหิตขึ้น
2. การหลัง histamine พบได้เมื่อฉีด d- tubocurarine ทำให้มี bronchospasm ความดันตก secretion หลอดลมและน้ำลายออกมาก สำหรับ succinylcholine และ atracurium ก็ทำให้มีการหลัง histamine ได้แต่น้อยกว่าส่วน pancuronium, alcuronium และ gallamine มีโอกาสที่จะทำให้ histamine หลังน้อยกว่าสารที่กล่าวในอันดับต้นๆ

## อาการเป็นพิษ

อาจหยุดหายใจเป็นเวลานาน cardiovascular collapse ที่อาการเกิดจาก histamine ที่หลั่งออกมา  
การแก้ไขอาการพิษ

- แก้อาการ respiratory paralysis ที่เกิดจากยากกลุ่ม nondepolarizing neuromuscular blocking ได้โดย
1. ให้ออกซิเจนทางเครื่องช่วยหายใจ และดูดเสมหะในหลอดลมเพื่อไม่ให้มีอะไรอุดตันทางเดินลมหายใจ ทำจนกว่าลมหายใจจะกลับคืนมา
  2. ให้ neostigmine หรือ edrophonium เข้าเส้นเลือดดำ
  3. atropine หรือ glycopyrrolate ซึ่งเป็น muscarinic blocking agent อีกตัวหนึ่งช่วยแก้อาการที่เกิดจากการกระตุ้น muscarinic ที่มากเกินไปของยากกลุ่ม anti- ChE
  4. ถ้ามีความดันตกหรือ bronchospasm ให้ sympathomimetic amines และจัดท่าคนไข้ให้เลือดดำไหลกลับได้สะดวก เพราะกล้ามเนื้ออ่อนแรงไม่สามารถช่วยการไหลกลับของเลือดได้มาก
  5. antihistamine ช่วยในกรณีที่มี histamine หลัง ถ้าให้ก่อนให้ neuromuscular blocking agents ยิ่งดี

## การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

ยากกลุ่มนี้ถูกดูดซึมได้ยากทางทางเดินอาหารและไม่สม่ำเสมอ จึงไม่มีผลเมื่อใช้รับประทาน นอกจากจะใช้ขนาดสูงมากจริงๆ ไม่ผ่าน Blood – brain barrier จึงไม่มีผลต่อประสาทกลางในขนาดปกติ

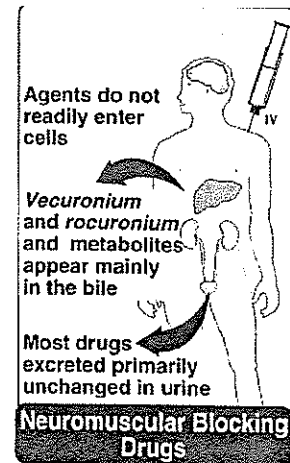
d- tubocurarine มี half life หลังฉีดเข้าเส้นโลหิตดำ 152-231 นาทีฤทธิ์ลดลงนานประมาณ 20 นาที การที่อาการอัมพาตหายไปเร็วนี้เป็นเพราะมี redistribution ถูกเมตาบอลิซึมปริมาณไม่แน่นอน ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะ มี 10-12% ออกทางน้ำดี ถ้าภาวะไตทำงานไม่ดีจะขับออกทางน้ำดีเพิ่มขึ้น และ half life จะยาวขึ้น 40-50% d- tubocurarine ผ่านรกได้น้อยมากในท้องคนแก่

alcuronium มี half life หลังฉีดเข้าเส้นโลหิตดำ 3.3 ชั่วโมง จึงถูกขับออกทางน้ำดี 10-15%

pancuronium ออกฤทธิ์ได้นานพอๆกับ d-tubocurarine ส่วนใหญ่ถูกขับออกในรูปเดิมทางปัสสาวะ มีเพียง 20% ที่ถูกเมตาบอลิซึม ถ้าไตเสีย half life จะยาวกว่าปกติ 2-5 เท่า

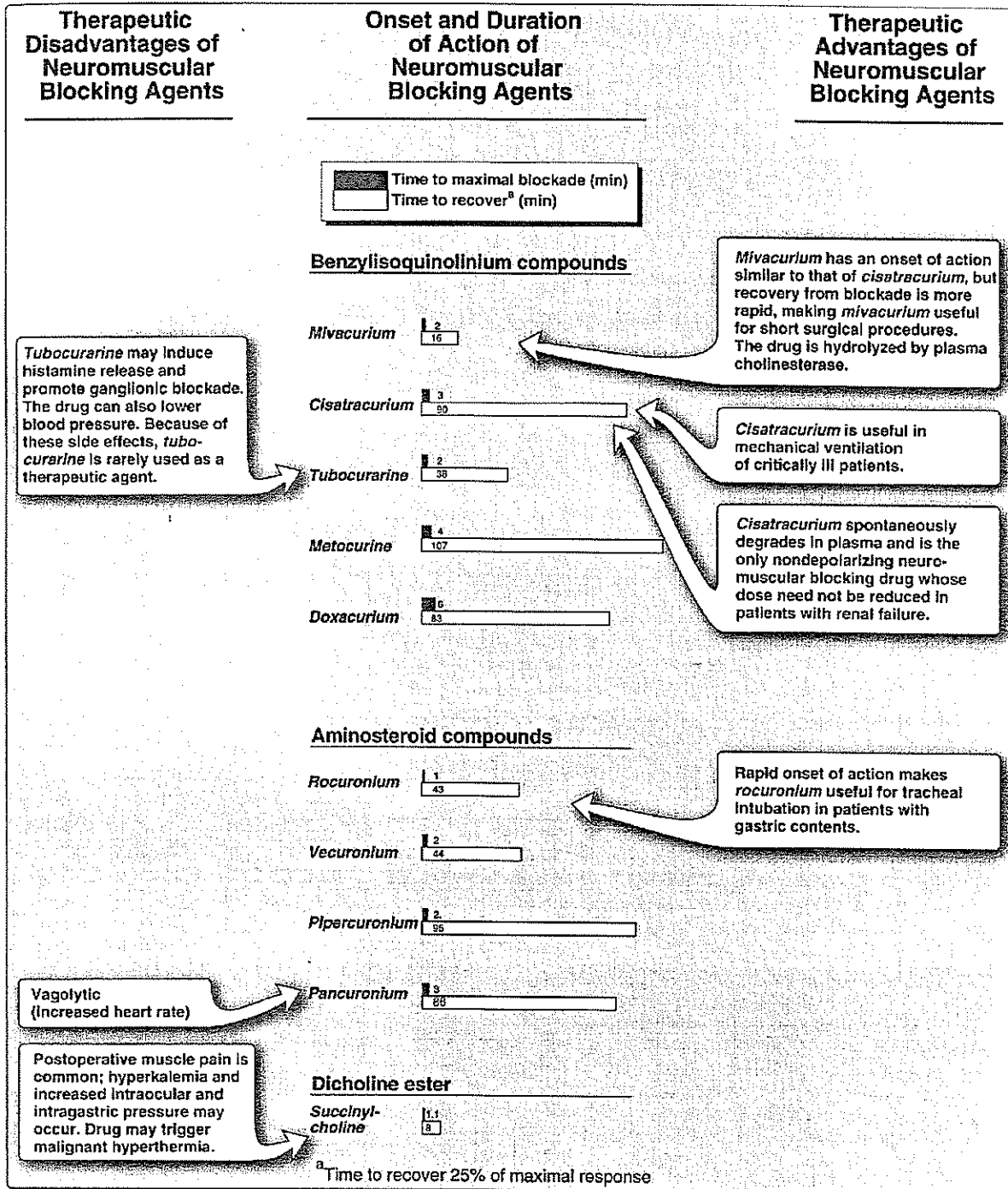
atracurium เปลี่ยนแปลงเป็นสารที่ออกฤทธิ์ได้น้อยลง โดยเอนไซม์ esterase ในพลาสมา และโดยการเปลี่ยนแปลงภายในโมเลกุลเอง โดยไม่ต้องพึ่งเอนไซม์ ทำให้มีฤทธิ์สั้นกว่าตัวอื่น คือประมาณครึ่งหนึ่งของ pancuronium ไม่ค่อยต้องพึ่งไตในการขับถ่าย

gallamine ถูกขับถ่ายในรูปเดิมทางไตเกือบทั้งหมด จึงไม่ใช้ในคนที่ไตเสีย  
ประโยชน์ทางคลินิก ของ Neuromuscular Blocking Agents



รูปที่ 3.23 Pharmacokinetics of the neuromuscular blocking drugs.

1. ยากลุ่ม depolarizing ใช้ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวในช่วงสั้นๆ เช่น การแก้ไขกระดูกหักหรือเคลื่อนใส่ endotracheal tube, ทำ laryngoscopy, bronchoscopy หรือ esphagoscopy โดยใช้ร่วมกับ ยาสลบ และอาจใช้เมื่อทำ electroconvulsive therapy ในคนไข้โรคจิต เพื่อป้องกันอันตรายเวลาชัก
2. ยากลุ่ม nondepolarizing ใช้ช่วยในการผ่าตัดใหญ่ ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัวโดยไม่ต้องใช้ยาสลบ มากเกินไป



รูปที่ 3.24 Onset and duration of action of neuromuscular blocking drugs (center column), with a summary of therapeutic considerations. (Ref: Harvey et al., 2006)

### 3. ADRENOMIMETIC AGENTS

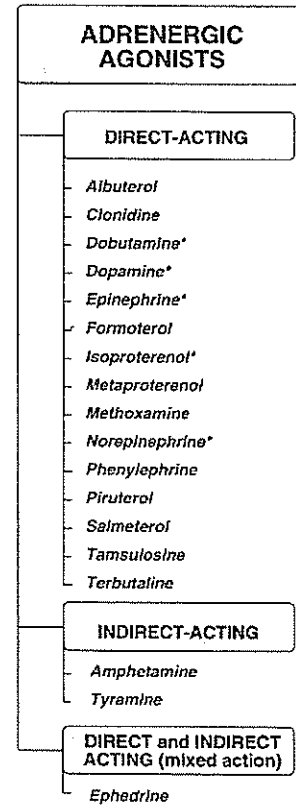
Adrenomimetic agents เป็นสารซึ่งทำให้เกิดการกระตุ้นของประสาทซิมพาเทติกเหมือนที่เกิดจาก epinephrine, norepinephrine ซึ่งเป็น neurotransmitters ในร่างกาย adrenomimetic agents แบ่งออกเป็นกลุ่ม catecholamines และ noncatecholamines ตามโครงสร้างของโมเลกุล

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ

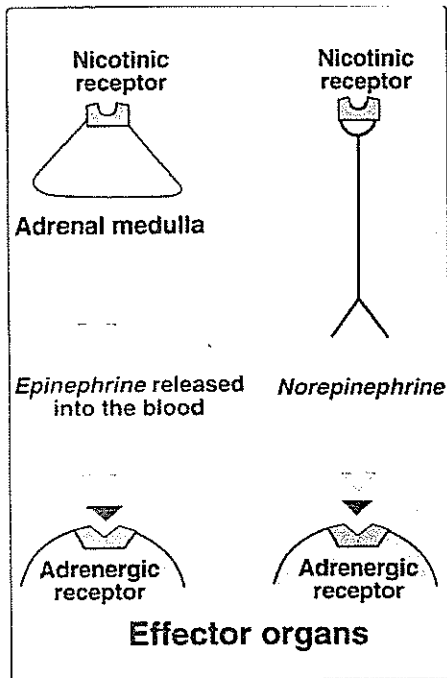
adrenomimetic agents มีได้ 3 แบบ

1. Directly acting drugs ออกฤทธิ์ที่ adrenoceptors 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  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  โดยอวัยวะต่างชนิดกันมี receptors แต่ละอย่างมากมายแตกต่างกัน และสารแต่ละชนิดออกฤทธิ์ต่อ receptors ต่างๆไม่เท่ากัน  $\alpha_1$  receptor อยู่ที่ postsynaptic เป็น excitatory ทำให้เกิดการทํางาน ส่วน  $\alpha_2$  receptor อยู่ที่ presynaptic ทำหน้าที่ feedback inhibit คือการยับยั้งการหลั่ง norepinephrine เมื่อมีมากพอแล้ว แต่นอกจาก receptor นี้ จะพบ presynaptic ยังสามารถพบได้ที่ postjunctional หรือ nonjunctional ได้ใน tissue หลายชนิด เช่น ในสมองเมื่อเกิดการกระตุ้น  $\alpha_2$  receptor ที่ postjunctional ในสมองจะลด sympathetic outflow จาก CNS เป็นผลให้ความดันโลหิตลดน้อยลง เช่นจากยา clonidine ดังนั้นตำแหน่งจึงไม่ค่อยมีความสำคัญ ปัจจุบันยังพบความแตกต่างของ receptors เหล่านี้ ทำให้แยกออกเป็น  $\alpha_{1A}$ ,  $\alpha_{1B}$ ,  $\alpha_{2A}$ ,  $\alpha_{2B}$  เป็นต้นซึ่งต้องศึกษาต่อไป

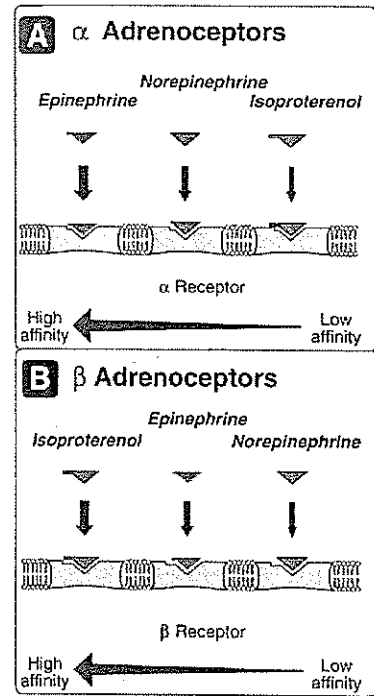
Beta receptors แบ่งออกเป็น  $\beta_1$  พบที่กล้ามเนื้อเรียบอื่นๆ ในระยะหลังพบว่า  $\beta_3$  receptor ซึ่งไวต่อ norepinephrine กว่า epinephrine ถึง 10 เท่า และดีต่อการ block ของ propranolol พบได้บางที่ เช่น adipose tissue



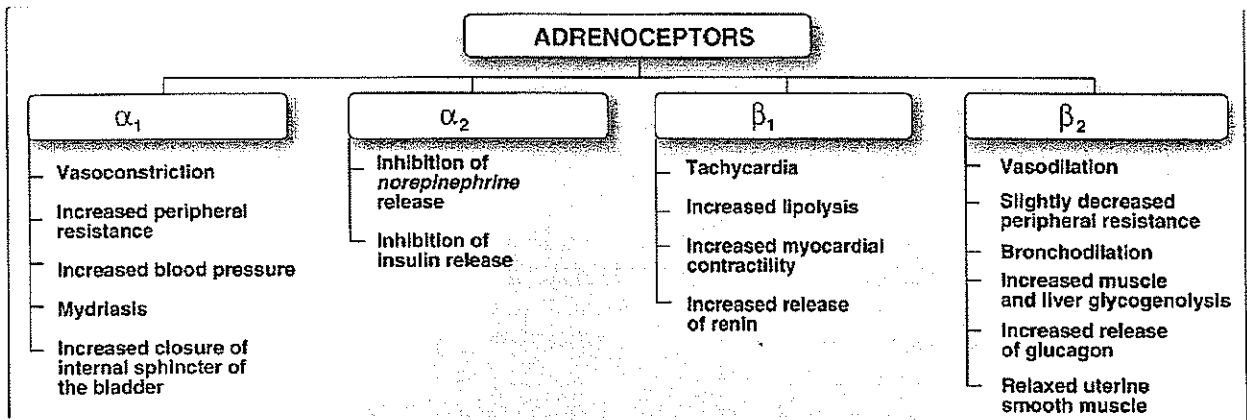
รูปที่ 3.25 Summary of adrenergic agonist. Agents marked with an asterisk(\*) are catecholamine



รูปที่ 3.26 Site of action of adrenergic agonists.

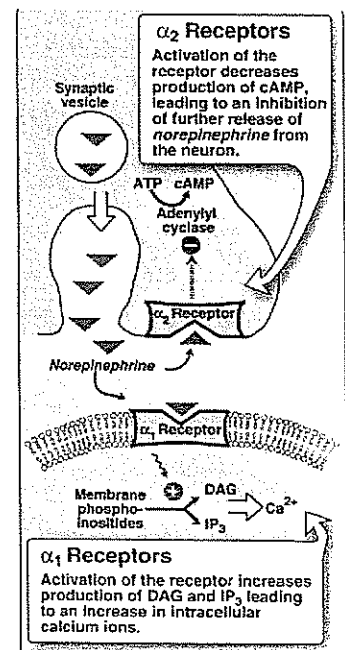


รูปที่ 3.27 Types of adrenergic receptors.



รูปที่ 3.28 Major effects mediated by  $\alpha$  and  $\beta$  adrenoceptors.

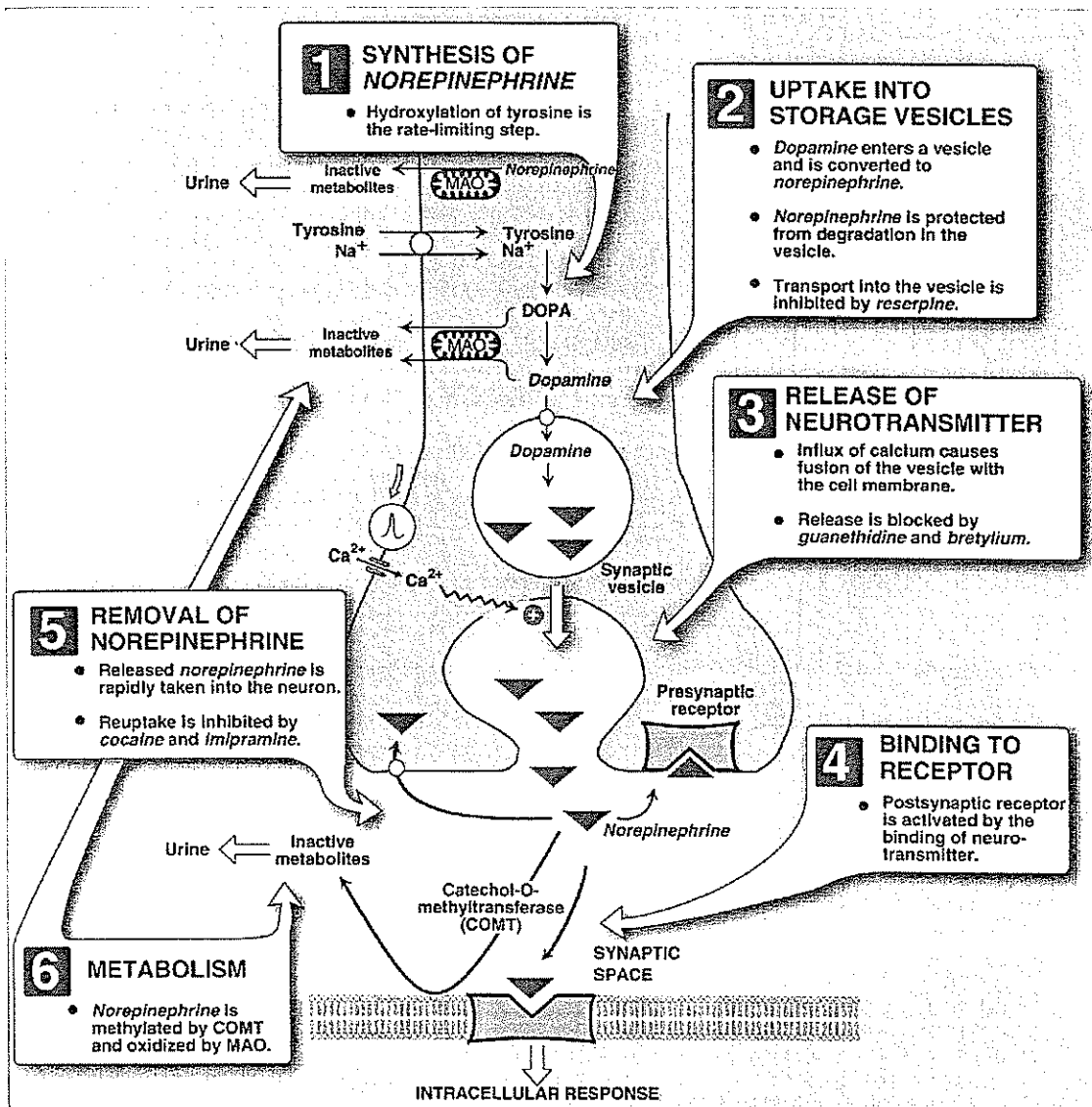
(Ref: Harvey et al., 2006)



รูปที่ 3.29 Second messengers mediate the effects of  $\alpha$  receptors.

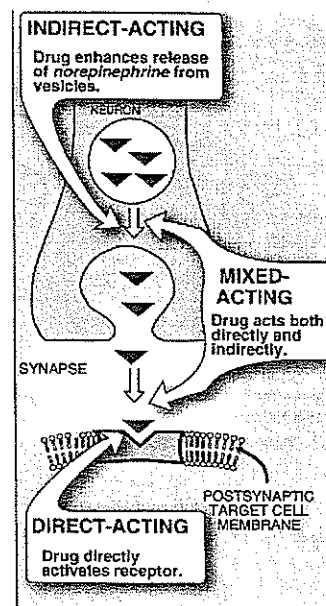
DAG = diacylglycerol;  $IP_3$  = inositol triphosphate

(Ref: Harvey et al., 2006)



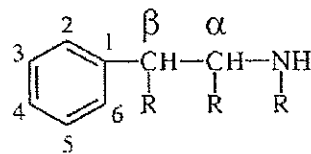
รูปที่ 3.30 Synthesis and release of norepinephrine from the Adrenergic neuron. (MAO = monoamine oxidase) (Ref: Harvey et al., 2006)

รูปที่ 3.31 Site of action of direct-, indirect-, and mixed-acting Adrenergic agonists. (Ref: Harvey et al., 2006)



## CATECHOLAMINES

SYMPATHOMIMETIC AMINES มีโครงสร้างเป็น benzene ring (ดังรูปที่ 3.32) 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 (ดังรูปที่ 3.33)



รูปที่ 3.32 โครงสร้างของ sympathomimetic amines

รูปที่ 3.33 Structures of several important adrenergic agonists. Drugs containing the catechol ring are shown in yellow.

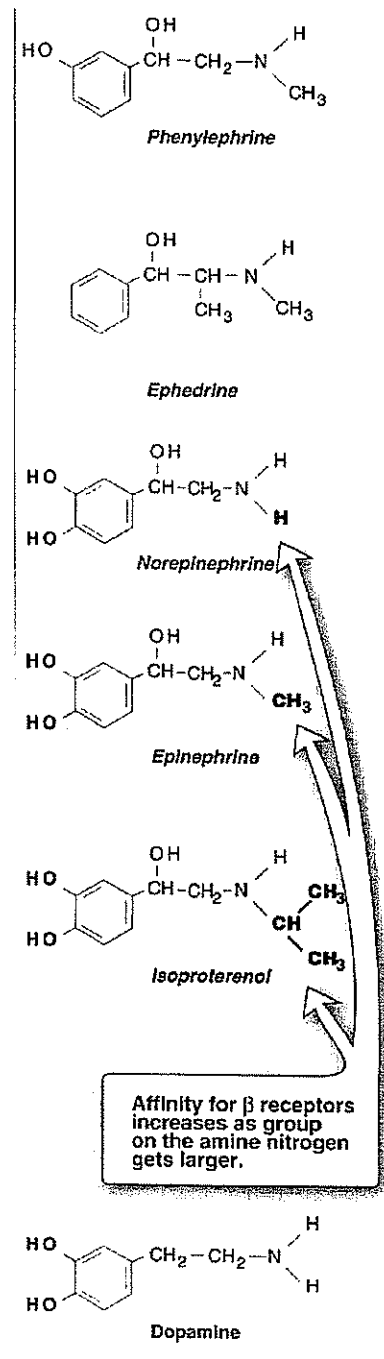
(Ref: Harvey et al., 2006)

### EPINEPHRINE (Adrenaline)

Epinephrine มีฤทธิ์กระตุ้นทั้ง alpha และ beta adrenergic receptors แรงมาก หลังมาจาก adrenal medulla เมื่อมีการกระตุ้นระบบ adrenergic ซึ่งจะหลั่งทั้ง epinephrine และ norepinephrine

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

ถ้ารับประทาน epinephrine จะไม่ได้ฤทธิ์ที่ต้องการ เพราะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในทางเดินอาหาร



และที่ตับ ถ้าฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะถูกดูดซึมช้า เพราะเส้นโลหิตบริเวณนั้นหดตัว การฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ผลเร็วกว่า แต่ไม่นิยม ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเส้นโลหิตดำนอกจากจำเป็นจริงๆ เพราะอาจมี arrhythmia ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ถ้าสูดเข้าทางจมูกจะมีผลเฉพาะแต่ทางเดินหายใจเป็นส่วนใหญ่ แต่บางครั้งเกิด arrhythmias ได้โดยเฉพาะเมื่อใช้ขนาดสูง

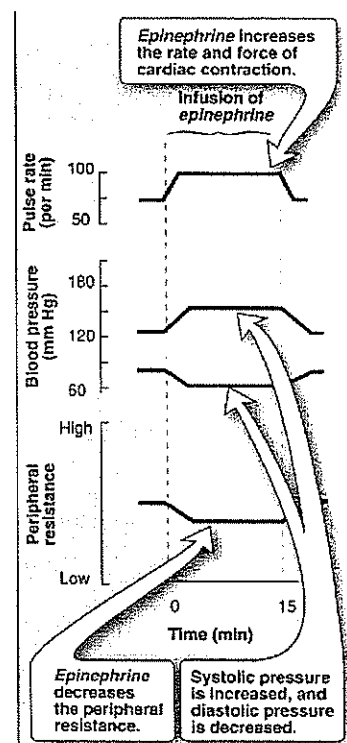
ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในร่างกายด้วยเอนไซม์ catechol - O - methyltransferase (COMT) และ mono amine oxidase (MAO) และขับถ่ายทางปัสสาวะ มีส่วนน้อยที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

#### ระบบหมุนเวียนโลหิต

ความดันโลหิต epinephrine เป็น vasopressor drug ที่ออกฤทธิ์แรงที่สุดตัวหนึ่ง เมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดดำจะทำให้ความดันโลหิตขึ้นทั้ง systolic และ diastolic โดย systolic pressure ขึ้นสูงกว่า diastolic pressure ทำให้ pulse pressure กว้างขึ้น เมื่อฤทธิ์จางลงความดันเฉลี่ยจะต่ำกว่าปกติก่อนจะกลับสู่ปกติ กลไกในการทำให้ความดันขึ้นมี 3 อย่างคือ 1) ทำให้เส้นเลือดหลายแห่งบีบตัว เช่นที่ผิวหนัง เยื่อเมือก และไต 2) กระตุ้นกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง (positive inotropic action) 3) ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น (positive chronotropic action) ส่วนชีพจรระยะแรกจะเร็วขึ้นเมื่อความดันโลหิตขึ้นจะช้าลง เนื่องจากรีเฟล็กซ์กระตุ้นเส้นประสาทเวกัส แต่ epinephrine ขนาดน้อยๆ อาจทำให้ความดันโลหิตตกทั้ง depressor effect เมื่อใช้ขนาดน้อย และ biphasic response เมื่อใช้ขนาดมากขึ้น

เกิดจาก vasodilator beta<sub>2</sub> receptors มีความไวต่อ epinephrine มากกว่า constrictor alpha receptors



รูปที่ 3.34 Cardiovascular effects of intravenous infusion of low dose of epinephrine.

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 beta<sub>2</sub> receptors ที่หลอดเลือดที่กล้ามเนื้อลายเป็นหลัก เลือดจะมาเลี้ยงกล้ามเนื้อลายมากขึ้น ซึ่งเหตุนี้ทำให้ diastolic pressure ลดลง

เส้นโลหิต เลือดไปเลี้ยงกล้ามเนื้อลายมากขึ้น แต่หลังจากนั้นจะน้อยกว่าปกติถึงประมาณ 2 เท่า เนื่องจากระยะแรกกระตุ้น beta<sub>2</sub> receptors ทำให้เส้นโลหิตขยาย แล้วมีผลต่อ alpha<sub>1</sub> receptors ทำให้เส้นโลหิตบีบตัวแก่กัน ผลต่อเส้นโลหิตนี้ไม่ขึ้นกับหัวใจ หรือรีเฟล็กซ์จากสมอง เส้นโลหิตที่ผิวหนังบีบตัว เลือดที่ไปเลี้ยงสมองเพิ่มขึ้น



ไม่มากเมื่อความดันโลหิตขึ้น ส่วนที่ดับเลือดไปเลี้ยงเพิ่มขึ้นอย่างมากและลด vascular resistance ที่อวัยวะภายใน renal vascular resistance เพิ่มขึ้น เลือดไปที่ไตลดลงถึง 40% เมื่อใช้ epinephrine ขนาดที่ทำให้ mean arterial pressure เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย การหลั่ง renin เพิ่มขึ้น โดยเป็นผลโดยตรงที่ beta<sub>1</sub> receptors ใน juxtaglomerular apparatus ความดันในเส้นโลหิตที่ไปเลี้ยงปอดทั้งแดงและดำเพิ่มขึ้น โดยเป็นผลมาจากเลือดไหลกลับจากส่วนต่างๆ ของร่างกายเนื่องจาก กล้ามเนื้อที่เส้นโลหิตดำใหญ่ๆ บีบตัว ร่วมกับผลโดยตรงที่เส้นโลหิตที่ปอดบีบตัว เลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจเพิ่มขึ้น แม้จะให้ epinephrine ขนาดที่ยังไม่ทำให้ aortic blood pressure เพิ่มขึ้นโดยเป็นผลจาก 3 อย่างคือ 1) ช่วงเวลาของ diastole เพิ่มขึ้น 2) แรงในการบีบตัวและการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น และ 3) ผลโดยตรงต่อเส้นโลหิตของหัวใจซึ่งมีทั้ง alpha และ beta receptors โดยฤทธิ์ส่วนใหญ่เป็นฤทธิ์ที่ทำให้บีบตัวโดย alpha receptors แต่ประการที่ 3 มีผลน้อย

หัวใจ Epinephrine มีฤทธิ์กระตุ้นหัวใจที่แรง ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ beta receptors ที่กล้ามเนื้อหัวใจ และที่เซลล์ของ pacemaker และ conducting tissues หัวใจเต้นเร็วขึ้น แรงขึ้น จังหวะมักเปลี่ยนแปลง cardiac output เพิ่มขึ้น การใช้ออกซิเจนมากขึ้นพร้อมๆ กับการทำงานของหัวใจมากขึ้น แต่อัตราส่วนของการทำงานต่อการใช้ออกซิเจน (cardiac efficiency) ลดลง excitability เพิ่มขึ้น

#### กล้ามเนื้อเรียบ

ทางเดินอาหารโดยทั่วไป จะคลายตัวและกล้ามเนื้อหูรูดบีบตัว

มดลูก ขึ้นอยู่กับระยะรอบเดือน ระยะการตั้งครรภ์ และขนาดยา ในเดือนสุดท้ายของการตั้งครรภ์ และระยะหลังคลอด epinephrine จะยับยั้งการบีบตัวและลดความตึงของมดลูก แต่ไม่ค่อยมีความสำคัญทางคลินิก เพราะเป็นช่วงสั้นและมีผลจากระบบหมุนเวียนโลหิตมาเกี่ยวข้องด้วย ถ้าอยู่นอกร่างกาย epinephrine จะทำให้ขึ้นมดลูกทั้งในระยะมีครรภ์บีบตัวไม่ว่าจะใช้ยาขนาดใด โดยมีผลต่อ alpha receptors

กระเพาะปัสสาวะ กล้ามเนื้อ detrusor คลายตัว โดยการกระตุ้น beta receptors ส่วน trigone และกล้ามเนื้อหูรูดบีบตัวจากผลต่อ alpha receptors ทำให้มีปัสสาวะคั่งค้างในกระเพาะปัสสาวะ

หลอดลมคลายตัว เห็นได้ชัดในรายที่หลอดลมบีบตัวจากโรค หรือ ยา หรือ autacioids ต่างๆ เช่นจาก histamine

#### ระบบหายใจ

ผลต่อศูนย์ในสมองไม่มีความสำคัญทางคลินิกเพราะสั้น เป็นการกระตุ้น แต่ก่อนกระตุ้นอาจกดให้หยุดหายใจได้

ผลทาง peripheral มีประโยชน์ นอกจากมีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบทำให้หลอดลมขยายตัวแล้วยังเพิ่ม vital capacity จากการกระตุ้น alpha receptors ทำให้เยื่อเมือกของหลอดลมลด congestion และเส้นโลหิตของปอดหดตัว ในคนไข้ หอบหืด epinephrine ยังยับยั้งการหลั่ง histamine เมื่อได้รับการกระตุ้นจาก antigen ร่วมกับฤทธิ์ที่กระตุ้นเฉพาะ beta<sub>2</sub> receptors

#### ระบบประสาทกลาง

Epinephrine ผ่านเข้าสมองยาก จึงไม่ค่อยกระตุ้นสมองเท่าไร แต่บางคนอาจรู้สึกกระสับกระส่าย ปวดศีรษะ มือสั่น โดยเป็นผลมาจากการกระตุ้นระบบหมุนเวียนโลหิตและผลของ peripheral metabolic

#### Metabolic effects

Epinephrine ทำให้ระดับกลูโคสและแลคเตตในเลือดสูงขึ้น โดยเพิ่มการสลายของกลัยโคเจน ให้เป็นกลูโคส (glycogenolysis) ส่วนใหญ่ได้จากตับ เลคเตตเป็นผลพลอยได้จากการสลายกลัยโคเจนในกล้ามเนื้อ

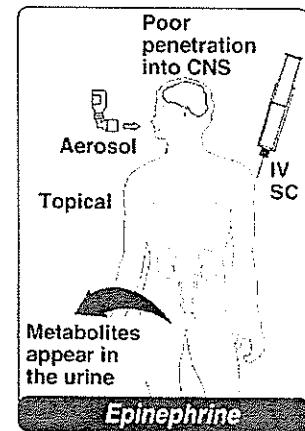
การหลั่งอินซูลิน ถูกยับยั้งโดย alpha receptors และถูกกระตุ้นโดย beta<sub>2</sub> receptors ผลในการยับยั้งเด่นกว่า

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

อาการรุนแรงที่อาจพบเมื่อให้ขนาดสูงหรือเร็ว ได้แก่ เลือดออกในสมอง และ Arrhythmias ถ้ามี ventricular fibrillation ตายได้ ประการหลังนี้อาจพบได้จากกรวางยาสลบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ epinephrine ร่วมกับยาสลบพวก halogenated hydrocarbon หรือพบในคนที่มีความผิดปกติของหัวใจอยู่แล้ว หรือโรคหืดหอบมานานจนมีความผิดปกติที่หัวใจ



รูปที่ 3.35 Pharmacokinetics of epinephrine.

(Ref: Harvey et al., 2006)

#### ประโยชน์ทางคลินิก

Epinephrine ใช้ประโยชน์หลายอย่าง

1. ลดอาการ bronchospasm ในรายหอบหืดหรือแพ้ secretion ในหลอดลมลดลงและไส้ขึ้น ทำให้ขับออกง่ายขึ้น
2. ใช้ทำให้เยื่อออกฤทธิ์นานขึ้น
3. ใช้ในรายที่หัวใจหยุดเต้น เพื่อทำให้หัวใจกลับเต้นอย่างเดิม
4. ทำให้เลือดหยุดโดยใส่ที่บาดแผล

#### ยาเตรียม

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

## Norepinephrine (levarterenol, 1-noradrenaline, Levophed®)

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

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

กระตุ้น Alpha receptors เป็นส่วนใหญ่ และกระตุ้น beta<sub>1</sub> receptors เพียงเล็กน้อย ฤทธิ์ที่กระตุ้น alpha receptors ของอวัยวะต่างๆ ค่อนข้างน้อยกว่า 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 ไม่เปลี่ยนแปลง total peripheral resistance เพิ่มขึ้น เนื่องจากเส้นโลหิตหดตัว หัวใจเต้นช้าจากรีเฟล็กซ์ที่ความดันขึ้น

จำนวนเลือดที่ไปเลี้ยงไต ต่ำ อวัยวะภายใน และมักจะตีกล้ามเนื้อลายลดลง แต่เลือดไปเลี้ยงหัวใจเพิ่มขึ้นอาจเพราะมีผลต่อเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ โดยตรงที่มีการขยายตัว และผลจากการที่ความดันโลหิตสูงขึ้น

glomerular filtration rate จะลดลงก็ต่อเมื่อเลือดไปเลี้ยงไต

ลดลงมากแล้ว

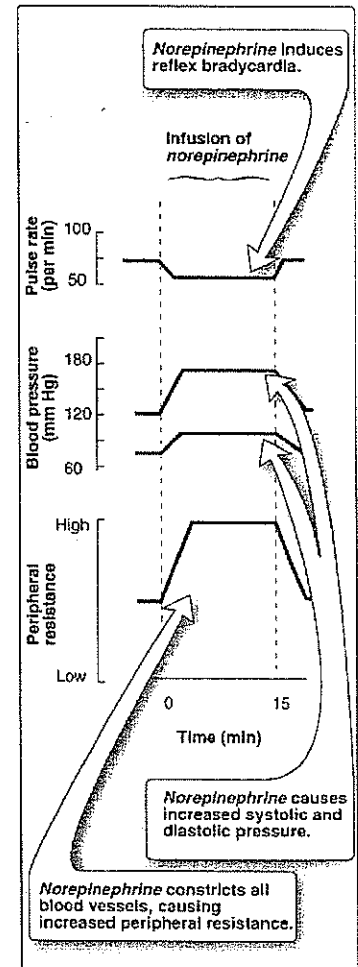
ผลอื่นๆ นอกจากระบบหมุนเวียนโลหิตมีไม่รุนแรง

hyperglycemias และผลทาง metabolic คล้าย epinephrine

แต่พบได้เมื่อใช้ขนาดสูง ผลต่อระบบประสาทกลางน้อยกว่า epinephrine ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบน้อย สำหรับมดลูกในคนท้องอาจพบมีการบีบตัวดีขึ้น เมื่อฉีดเข้าผิวหนังในขนาดเหมาะสมทำให้มีเหงื่อออกได้ โดยที่ atropine ไม่สามารถแก้ได้

อาการไม่พึงประสงค์

คล้าย Epinephrine แต่น้อยกว่า ควรระวังการฉีดฉีกรั่วออกจากเส้นเลือดอาจเกิดการทำลายของเนื้อเยื่อบริเวณนั้น และควรระวังเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะสำคัญ ถ้าลดลงมากอาจอันตราย ในผู้หญิงตั้งครรภ์ต้องระวังอาจมีผลทำให้มดลูกบีบตัว



รูปที่ 3.36 Cardiovascular effects of intravenous infusion of norepinephrine

(Ref: Harvey et al., 2006)

## ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ช่วยในรายที่ความดันตก เช่น ในรายช็อค หรือระหว่างได้ยาสงบ

## Dopamine

เป็น Neurotransmitter ในสมอง เมื่อถูกเมตาโบไลซ์จะได้

norepinephrine และ epinephrine

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

กระตุ้น Beta<sub>1</sub> receptors ของกล้ามเนื้อหัวใจ และมีฤทธิ์ทางอ้อม ทำให้มีการหลั่ง norepinephrine จากปลายประสาท นอกจากนี้ยังกระตุ้น dopaminergic receptors ในไตด้วย

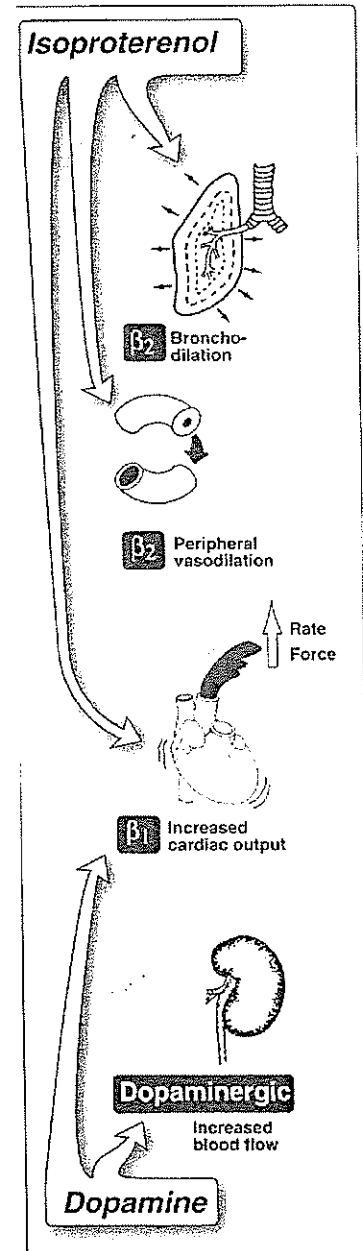
การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่ายระบบหมุนเวียนโลหิต

ไม่ได้รับประทาน เพราะถูกเมตาโบไลซ์ได้เร็ว ทั้งเอ็นไซม์ MAO และ COMT ต้องให้ทางเส้นเลือดดำไม่ผ่าน blood-brain barrier ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Dopamine ทำให้หัวใจเต้นแรงและเร็วขึ้น จากการกระตุ้น beta<sub>1</sub> receptors ความดันเลือดขึ้นเฉพาะ systolic pulse pressure เพิ่มขึ้น จากการที่มี dopamine receptors ที่ไต เมื่อ infusion ขนาดต่ำ จะทำให้ glomerular filtration rate ลดลง ไปเลี้ยงไต และการขับถ่ายโซเดียมเพิ่มขึ้น ซึ่งมีประโยชน์ในรายที่มี shock ซึ่งต้องการให้หน้าที่ของไตคืออยู่เมื่อได้สารพวก sympathomimetic แต่ต้องระวังถ้าให้ขนาดสูงอาจทำให้สมรรถภาพของไตลดลงจากการกระตุ้น alpha receptors

## ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ในรายที่ช็อค เพื่อช่วยให้ความดันเลือดกลับสู่ปกติ โดยไม่ทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลง



รูปที่ 3.37 Clinically important actions of isoproterenol and dopamine.

(Ref: Harvey et al., 2006)

## Isoproterenol (isoprenaline, isopropylnoradrenaline; Isuprel<sup>®</sup>)

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

กระตุ้น beta<sub>1</sub> receptors ได้ดีที่สุดในผลทั้ง beta<sub>2</sub> เกือบไม่มีฤทธิ์ต่อ alpha receptors เลย

## การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

Isoproterenol ถูกดูดซึมได้ดีโดยการฉีด และ aerosol ถูกเมตาโบไลซ์ ส่วนใหญ่ในตับและเนื้อเยื่ออื่นๆ โดยเอ็นไซม์ COMT ไม่ค่อยถูกเมตาโบไลซ์ โดย 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

เลือดไปเลี้ยงไตลดลงในคนความดันเลือดปกติ แต่เพิ่มขึ้นมากในคนที่มี cardiogenic หรือ septicemic shock ถ้ามานื้อเรียบ isoproterenol ทำให้กล้ามเนื้อเรียบทั่วไปคลายตัว โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่หลอดเลือดและทางเดินอาหาร ช่วยในรายหอบหืดได้ดี โดยเป็นผลบางส่วนมาจากยับยั้งการหลั่ง histamine จากการกระตุ้นของ antigen และฤทธิ์กระตุ้นเฉพาะ beta<sub>2</sub> receptors สำหรับทางเดินอาหาร ความตึงตัว และการบีบตัวลดลง และการบีบตัวของมดลูกก็ลดลงแม้ว่าเมื่อให้ epinephrine จะบีบตัว

ระบบประสาทกลาง กระตุ้นแต่ไม่มีผลอะไรทางคลินิก

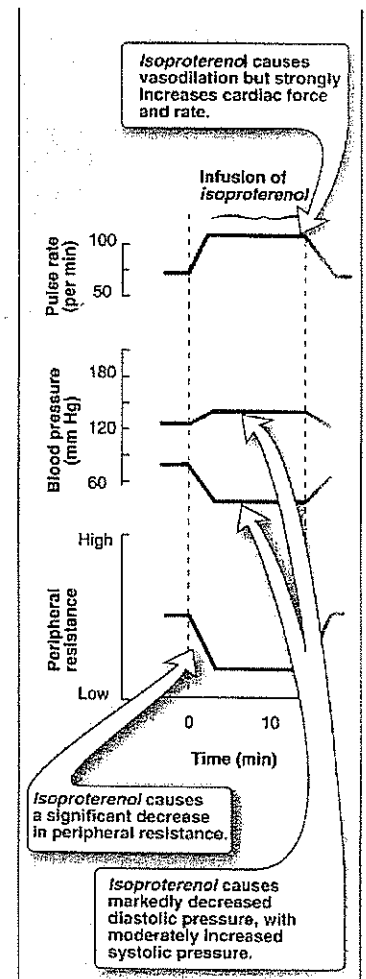
Metabolic effect ทำให้เกิด hyperglycemia แต่น้อย เพราะกระตุ้นการหลั่งอินซูลินโดยการกระตุ้น beta receptors ที่ pancreatic islet cells ส่วน free fatty acid เพิ่มขึ้น เหมือนจาก epinephrine เช่นเดียวกับ calorogenic action

## อาการไม่พึงประสงค์

แบบเดียวกับ epinephrine แต่น้อยกว่ามาก

## ประโยชน์ในการรักษา

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



รูปที่ 3.38 Cardiovascular effects of

intravenous infusion of  
*isoproterenol*

(Ref: Harvey et al., 2006)

## Dobutamine

Dobutamine เป็นสารสังเคราะห์ มีโครงสร้างคล้าย dopamine

### กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ  $\beta_1$  receptors ฤทธิ์ต่อ  $\alpha$  receptors มีน้อย ฤทธิ์ทางอ้อมมีน้อย

### การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

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

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

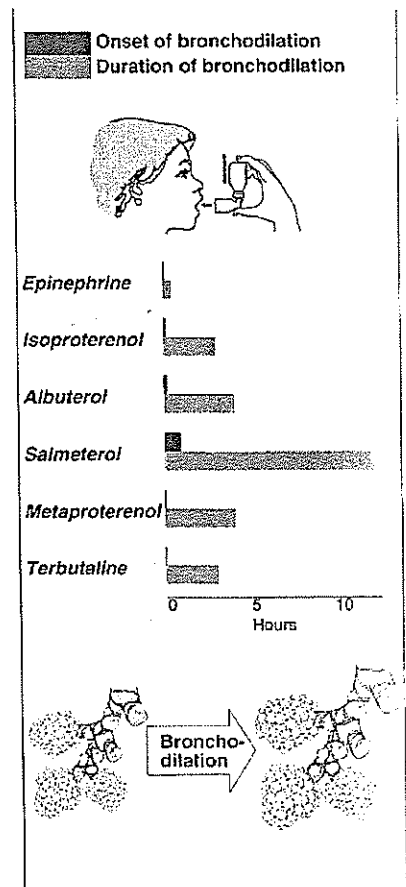
ระบบหมุนเวียนเลือด ออกฤทธิ์ต่อ  $\beta_1$  receptors ทำให้มี positive inotropic effect หัวใจบีบตัวแรงขึ้น มากกว่าผลที่ทำให้หัวใจเต้นเร็ว dobutamine เพิ่ม automaticity ของ sinus node และเพิ่ม A-V conduction ในคน dobutamine ไม่มีผลต่อ Dopaminergic receptors ในไต จึงไม่ทำให้เส้นเลือดในไตขยายตัว

### 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 และบางส่วนถูกขับออกในรูปแบบเดิมทางปัสสาวะ การขับสารพวกนี้ขึ้นกับ pH ในปัสสาวะด้วย เนื่องจาก  $pK_a$  อยู่ระหว่าง 9.0-10.3 ถ้ามีปัสสาวะเป็นกรดจะถูกขับออกมามาก



รูปที่ 3.39 Onset and duration of bronchodilation effects of inhaled adrenergic agonists. (Ref: Harvey et al., 2006)

## Amphetamine

Amphetamine มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกและสมองอย่างแรง กลไกการออกฤทธิ์

ทำให้มีการหลั่งของ norepinephrine ที่ปลายประสาทซิมพาเทติก และมีผลโดยตรงต่อ alpha และ beta receptors ด้วย ในสมองนอกจากจะมีการหลั่ง norepinephrine แล้ว ยังมีการหลั่ง dopamine จากปลายประสาท dopaminergic และ 5-hydroxylamine (5-HT) จาก tryptaminergic neurons นอกจากนี้ยังขัดขวางการดูดซึมกลับของ catecholamine ได้บ้าง และยับยั้งเอ็นไซม์ MAO

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ระบบหมุนเวียนเลือด หลังจากรับประทานจะทำให้ความดันเลือดขึ้นทั้ง Systolic และ diastolic หัวใจมักจะเต้นช้าลงจาตรีเฟล็กซ์ ถ้าขนาดสูงมี arrhythmia 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 ไม่ง่วง มีสมาธิ และทำให้เบื่ออาหารด้วย

### อาการเป็นพิษ

ชนิดเฉียบพลันเกิดจากได้ยาขนาดสูงเกินไป อาการจะรุนแรงกว่าที่กล่าวมา ทางระบบประสาทมีอาการกระต๊อบกระต่าย มือสั่น พูดมาก อ่อนเพลีย ง่วง กังวล, paranoid hallucinations, อาการบ้าคลั่ง อาจคิดอยากฆ่าตัวตายได้ มักมีอาการเหนื่อยล้าและเศร้าซึมตามหลังการกระตุ้น ทางระบบหมุนเวียนเลือดพบบ่อยมีปวดศีรษะ หนาวสั่น ซีด หรือ flushing ใจสั่น arrhythmias, anginal pain, ความดันเลือดขึ้นหรือตก และ circulatory collapse ได้ เหงื่อจะออกมาก อาการทางระบบทางเดินอาหารมี ปากแห้ง, metallic taste, เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ปวดท้อง ขนาดสูงมากๆ อาจตายจากการชักและโคมา

การรักษาเมื่อพบอาการเป็นพิษ ทำให้ปัสสาวะเป็นกรดด้วยการให้ Ammonium chloride จะช่วยเร่งการขับ amphetamine ออกทางปัสสาวะ อาการทางสมองให้ chlorpromazine แก้ ฤทธิ์ alpha receptor block ของมัน จะช่วยลดความดันโลหิตลงได้ด้วย แต่ถ้าความดันโลหิตสูงมากๆ อาจให้ nitrite, sodium nitroprusside, หรือสารที่ขัดขวาง alpha-receptors ที่ออกฤทธิ์เร็ว เช่น phentolamine

อาการเป็นพิษชนิด Chronic คล้ายชนิดเฉียบพลันตามที่กล่าวมาข้างบน แต่ผลทางด้านจิตใจพบมากกว่า อาการทางจิตคล้าย schizophrenia และอาจกระตุ้นคนที่มีความโน้มเอียงจะเป็น 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 แต่ถ้าขาดหัวใจเฟิร์กซ์จากเวกัสจะเต้นเร็วขึ้นได้ เลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ สมอง และ กล้ามเนื้อเพิ่มขึ้น แต่ที่ไปที่ใดและอวัยวะภายในลดลง

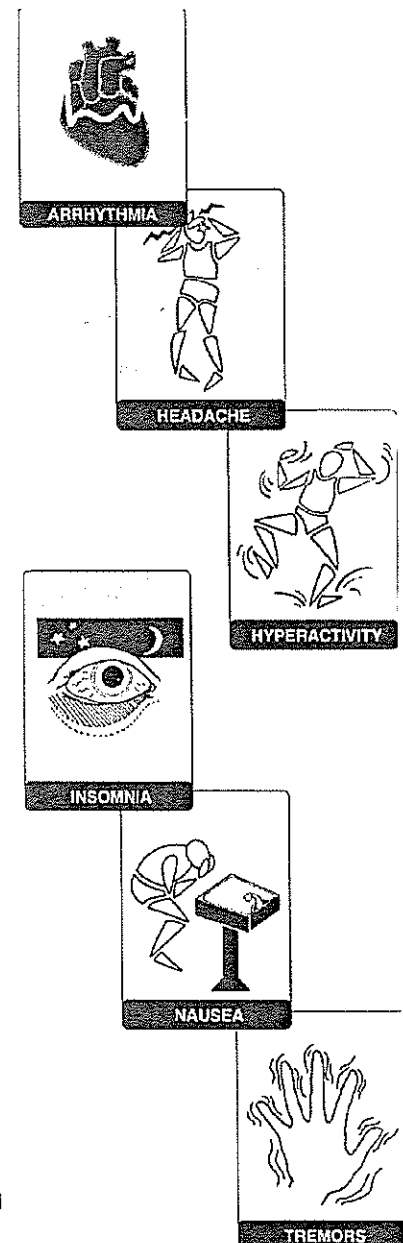
กล้ามเนื้อเรียบ หลดคลมคลายตัวไม่มากเท่า epinephrine แต่นานกว่า มดลูกบีบตัวน้อยลง กล้ามเนื้อเรียบอื่นๆ มีผลแบบเดียวกับ epinephrine

ถ้าหยอดตาจะทำให้รูม่านตาขยาย accommodation ไม่เสียไป และความดันในลูกตาไม่เปลี่ยนแปลง ผลต่อการเพิ่มระดับกลูโคสในเลือดน้อยกว่า epinephrine

### อาการไม่พึงประสงค์

คล้าย epinephrine และกระตุ้นสมองทำให้อ่อนไม่หลับ ซึ่งได้แก่ sedatives

## ประโยชน์ทางคลินิก



รูปที่ 3.40 Some adverse effects observed with adrenergic agonists.



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

### Phenylephrine (Neosynephrine®)

Phenylephrine กระตุ้น alpha<sub>1</sub> receptors ได้แรง และกระตุ้น beta receptor ของหัวใจเล็กน้อย ส่วนใหญ่เป็นฤทธิ์โดยตรงต่อ receptors ฤทธิ์ทางอ้อมที่ทำให้มีการหลั่ง norepinephrine น้อย ฤทธิ์กระตุ้นสมองเล็กน้อย ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ทางระบบหมุนเวียนเลือด มีผลต่อ arterioles มาก หลังจากให้ทางปาก หรือใต้ผิวหนัง จะทำให้ความดันเลือดขึ้นทั้ง systolic และ diastolic และมีรีเฟล็กซ์ทำให้หัวใจเต้นช้าลงมาก แต่กันได้ด้วย atropine cardiac output ลดลงเล็กน้อย peripheral resistance เพิ่ม เส้นเลือดส่วนมากบีบตัวทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงไต อวัยวะภายใน ผิวหนัง แขนขาลดลง แต่ที่หัวใจเพิ่มขึ้น

#### ประโยชน์ทางคลินิก

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

### 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

### **Methoxamine (Vasoxyl<sup>®</sup>)**

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

#### **ประโยชน์ทางคลินิก**

1. ใช้ในรายที่มีความดันเลือดตก
2. ใช้ช่วยในราย paroxysmal atrial tachycardia เนื่องจากรีเฟล็กซ์ทำให้เดินช้าลงได้มาก

### **Mephentermine (Wyamine<sup>®</sup>)**

Mephentermine ออกฤทธิ์ทั้งทางตรงและทางอ้อม มีฤทธิ์ยาว มีผลต่อสมองด้วย

#### **ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา**

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

#### **ประโยชน์ทางคลินิก**

ใช้ช่วยในรายที่ความดันเลือดตก

### **Salbutamol (albuterol; Ventolin<sup>®</sup>)**

Salbutamol, terbutaline, และ metaproterenol มีฤทธิ์กระตุ้นเฉพาะ beta<sub>2</sub> 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  $\beta_{2}$  receptors อาจใช้รับประทานหรือฉีดใต้ผิวหนังหรือสูดดม ถ้าสูดดมจะได้ผลใน 2-3 นาที ฤทธิ์อยู่นาน 3-5 ชั่วโมง ถ้ารับประทานได้ผลในเวลาประมาณ 1 ชั่วโมง และผลอยู่นานประมาณ 7 ชั่วโมง ถ้าฉีดเข้าใต้ผิวหนังได้ผลได้ในเวลาประมาณ 5 นาที และผลอยู่นาน 4 ชั่วโมง แต่ผลจะไม่เฉพาะแค่  $\beta_{2}$  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  $\beta_{2}$  receptor เป็นส่วนใหญ่

อาจใช้รับประทานหรือสูดดม ถ้าสูดดมจะมีผลกระตุ้น  $\beta_{2}$  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

### CATECHOLAMINES

- Rapid onset of action
- Brief duration of action
- Not administered orally
- Do not penetrate the blood-brain barrier

### NONCATECHOL-AMINES

Compared to catecholamines:

- Longer duration of action
- All can be administered orally

Drug	Receptor specificity	Therapeutic uses
<i>Epinephrine</i>	$\alpha_1, \alpha_2$ $\beta_1, \beta_2$	Acute asthma Treatment of open-angle glaucoma Anaphylactic shock In local anesthetics to increase duration of action
<i>Norepinephrine</i>	$\alpha_1, \alpha_2$ $\beta_1$	Treatment of shock
<i>Isoproterenol</i>	$\beta_1, \beta_2$	As a cardiac stimulant
<i>Dopamine</i>	Dopaminergic $\alpha_1, \beta_1$	Treatment of shock Treatment of congestive heart failure Raise blood pressure
<i>Dobutamine</i>	$\beta_1$	Treatment of congestive heart failure
<i>Phenylephrine</i>	$\alpha_1$	As a nasal decongestant Raise blood pressure Treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia
<i>Methoxamine</i>	$\alpha_1$	Treatment of supraventricular tachycardia
<i>Clonidine</i>	$\alpha_2$	Treatment of hypertension
<i>Metaproterenol</i>	$\beta_2 > \beta_1$	Treatment of bronchospasm and asthma
<i>Terbutaline</i> <i>Albuterol</i>	$\beta_2$	Treatment of bronchospasm (short acting)
<i>Salmeterol</i> <i>Formoterol</i>	$\beta_2$	Treatment of bronchospasm (long acting)
<i>Amphetamine</i>	$\alpha, \beta, \text{CNS}$	As a CNS stimulant in treatment of children with attention deficit syndrome, narcolepsy, and appetite control
<i>Ephedrine</i>	$\alpha, \beta, \text{CNS}$	Treatment of asthma As a nasal decongestant Raise blood pressure

รูปที่ 3.41 Summary of the adrenergic agonists. (Ref: Harvey et al., 2006)

## 4. Adrenergic Blocking Agents

Adrenergic blocking agents หมายถึง สารที่ขัดขวางการทำงานของระบบซิมพาเทติก ทำให้การทำงานต่างๆ ทางระบบซิมพาเทติกลดน้อยลง โดยอาจจะออกฤทธิ์ที่ adrenergic receptors หรือขัดขวางการหลั่ง norepinephrine เมื่อระบบซิมพาเทติกถูกกระตุ้น ซึ่งอาจเป็นผลจากการขัดขวางที่การสร้าง การสะสม หรือการหลั่งสารนี้ สารบางตัว อาจจะออกฤทธิ์ขัดขวางการส่งผ่านของ 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

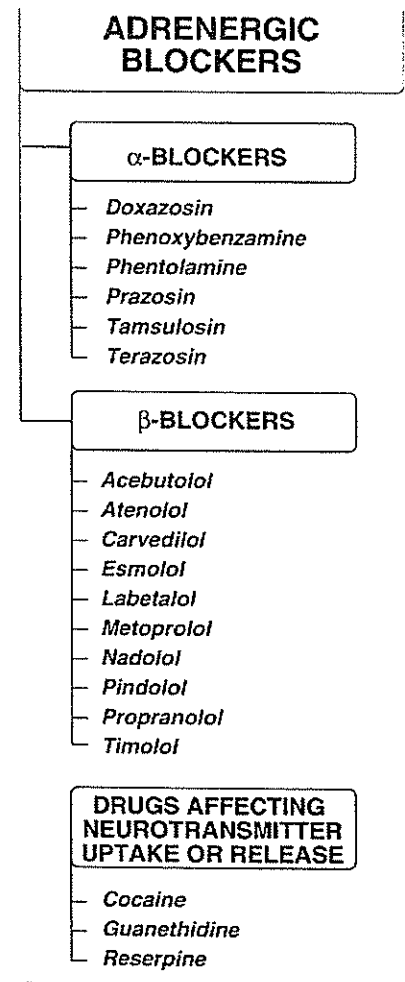
Postural hypotension พบบ่อยเพราะระบบซิมพาเทติกควบคุมความดันเลือดโดยมีผลต่อ vasomotor tone การบีบตัวของหัวใจ และอัตราการเต้นของหัวใจเป็นสำคัญ เมื่อ venous tone เสียไปจะมีเลือดคั่งค้างอยู่ไม่ไหลกลับหัวใจพอเพียงเมื่อยืนขึ้น จึงทำให้ความดันตกเวลาขึ้น พบบ่อยจากสารพวก adrenergic neuron block เช่น guanethidine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

ง่วงหรือเศร้าซึม พบได้จากสารที่ออกฤทธิ์ในสมอง แต่สารที่ออกฤทธิ์ปลายทางถ้าผ่านเข้าสมองได้ก็จะมีผลด้วย

ท้องเสีย เกิดจากทางเดินอาหารบีบตัวมากเกินไป พบบ่อยจาก reserpine และ guanethidine

Ejaculation เสียไป เนื่องจากระบบซิมพาเทติกทำให้มีการบีบตัวของ vas deferens และอวัยวะต่างๆ ทางระบบสืบพันธุ์ เมื่อการทำงานถูกขัดขวางการหลั่งน้ำอสุจิจึงถูกรบกวนด้วย พบบ่อยจากสารพวก adrenergic neuron block agent เช่น guanethidine

ปริมาณเลือดเพิ่มขึ้น และโซเดียมคั่งค้าง เกิดได้เนื่องจากความดันต่ำลง เกิดไปเลี้ยงไตน้อยลง glomerular filtration rate ซ้ำลง ทำให้โซเดียมและน้ำมีเวลาดูดซึมกลับมากขึ้น ผลนี้ทำให้ฤทธิ์ในการลดความดันของยาที่ใช้ น้อยลง พบได้บ่อยจากสารที่มีฤทธิ์แรง เช่น guanethidine และ methyl dopa ด้วยเหตุนี้จึงทำให้มีการใช้ diuretics ร่วมไปด้วยเพื่อลดความดันเลือด



รูปที่ 3.42 Summary of blocking agents and drugs affecting neurotransmitter uptake or release.

#### 4.1 Alpha-adrenergic block agents

สารพวก alpha receptors แล้วยังขาดการออกฤทธิ์ของ sympathomimetic amines ที่ alpha receptors ไม่มีผลต่อ beta receptors หรือมีแต่น้อย การจับกับ receptors ของสารบางชนิดจับอย่างถาวรทำให้ฤทธิ์ขาดขวางอยู่นาน 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

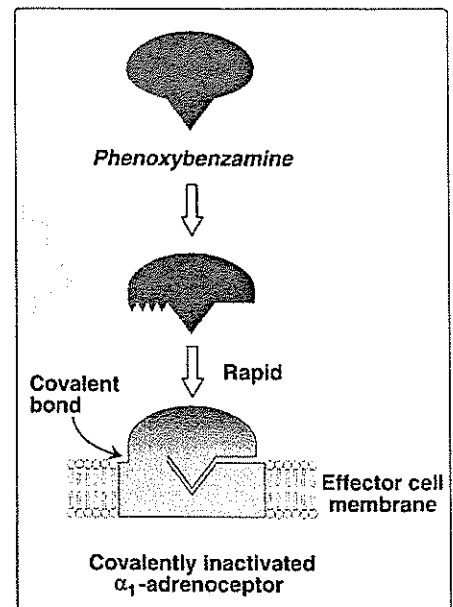
ในบรรดาสารที่เป็น alpha blocking agents มักจะไม่ขาดขวางเฉพาะ postsynaptic ( $\alpha_1$ ) receptors แต่จะขาดขวาง presynaptic ( $\alpha_2$ ) receptors ด้วย การที่ออกฤทธิ์ทั้ง  $\alpha_1$  และ  $\alpha_2$  receptors จะพบอาการข้างเคียงที่เป็นรีเฟล็กซ์จากการที่ความดันลดแล้วทำให้มี norepinephrine หลั่งออกมา โดยออกฤทธิ์ต่อ beta receptors ซึ่งไม่ถูกขาดขวางจากสารพวก alpha block เหล่านี้ ทำให้มีอาการทางการกระตุ้นหัวใจ มีหัวใจเต้นเร็วและแรง ถ้า  $\alpha_2$  receptors ถูก block ด้วย ทำให้ norepinephrine ที่หลั่งออกมามากไม่ถูก feedback inhibit เพื่อลดการหลั่ง prazosin ออกฤทธิ์ขาดขวางเฉพาะ  $\alpha_1$  receptors แต่พบไม่มีผลต่อ  $\alpha_2$  receptors เลย จึงมีผลดีเพราะโอกาสที่จะเกิดรีเฟล็กซ์ ที่ทำให้หัวใจเต้นเร็ว น้อยกว่าสารอื่น phentolamine มีผลต่อ  $\alpha_1$  receptor มากกว่า  $\alpha_2$  receptors 3-5 เท่า ส่วน phenoxybenzamine มีผลเฉพาะอยู่ปานกลางระหว่าง prazosin และ phentolamine คือขาดขวาง  $\alpha_1$  receptors และขาดขวาง  $\alpha_2$  receptors เล็กน้อย

#### Phenoxybenzamine (Dibenzylamine<sup>®</sup>)

Phenoxybenzamine เป็น haloalkylamine เป็น alpha-adrenergic blocking agent ชนิด irreversible ฤทธิ์อยู่นาน มีฤทธิ์ขาดขวางเฉพาะ  $\alpha_1$  receptors ไม่ค่อยมีผลต่อ  $\alpha_2$  receptors

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกายและการขับถ่าย

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



รูปที่ 3.43 covalent inactivation of  $\alpha_1$  adrenoceptor by phenoxybenzamine.

(Ref: Harvey et al., 2006)

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

**Dibenzamine**

เป็น haloalkylamine มีคุณสมบัติเหมือน

Phenoxybenzamine

**Phentolamine (Regitine®)**

เป็น substituted imidazoline ออกฤทธิ์ขัดขวาง

alpha receptors ชั่วคราว

**ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา**

Phentolamine นอกจากจะมีฤทธิ์ขัดขวาง

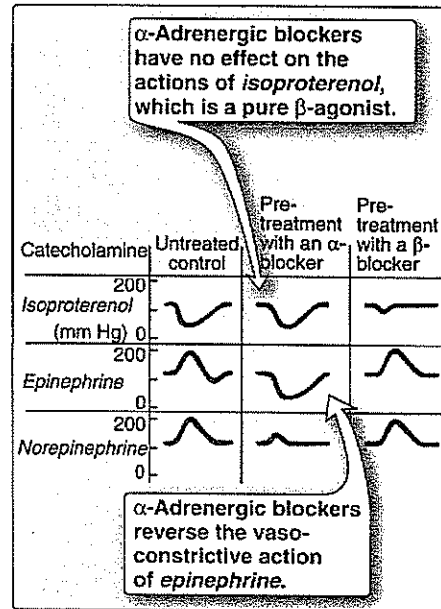
alpha receptors แล้ว ยังมีคุณสมบัติอย่างอื่นอีกหลายอย่าง

โดยสามารถขัดขวางการตอบสนองต่อ 5-HT มีฤทธิ์กระตุ้นหัวใจ กระตุ้นทางเดินอาหาร กระตุ้น gastric secretion และทำให้เส้นเลือดทาง periphery ขยายตัว peripheral resistance ลดลง ความดันโลหิตลด

**อาการไม่พึงประสงค์**

เกิดจากการกระตุ้นหัวใจ และทางเดินอาหาร อาจพบหัวใจเต้นเร็ว อาจถึง arrhythmia หรือ anginal pain โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อฉีดสำหรับอาการทางเดินอาหารอาจพบ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย และทำให้อาการของ peptic ulcer เป็นรุนแรงขึ้นได้ จึงควรระวังการใช้ในคนที่มีโรคหัวใจหรือกระเพาะอาหาร

**Tolazoline (Priscoline®)**



รูปที่ 3.44 Summary of effects of adrenergic

blockers on the changes in blood pressure induced by isoproterenol, epinephrine, and norepinephrine.

เป็น substituted imidazoline เหมือน phentolamine มีคุณสมบัติคล้ายกัน

## Prazosin (Minipress®)

เป็น  $\alpha_1$  receptors blocking agent มีผลต่อ  $\alpha_2$  receptors น้อยมาก ใช้เป็นยาลดความดัน ไม่ค่อยมีรีเฟล็กซ์ที่ทำให้หัวใจเต้นเร็ว การขัดขวาง  $\alpha$  receptors เป็นไปอย่างชั่วคราว

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลง และการขับถ่าย

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

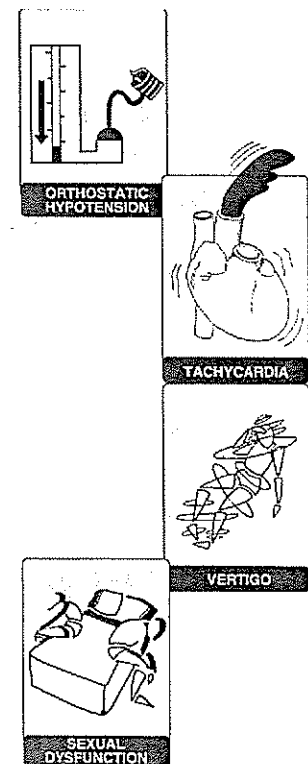
ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

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



รูปที่ 3.45 Some adverse effects commonly observed with nonselective  $\alpha$ -adrenergic blocking agents.

(Ref: Harvey et al., 2006)



เป็น

สารที่ขัดขวาง beta receptors สามารถจัดแบ่งเป็นกลุ่มๆ ได้ตามคุณสมบัติที่จับกับ beta receptors ชนิดใด ได้

#### 4.2.1 Nonselective beta-adrenergic blocking agents

#### 4.2.2 Cardioselective (beta<sub>1</sub>) adrenergic blocking agent

ในพวกแรกสามารถขัดขวางได้ทั้ง beta<sub>1</sub> receptors ที่หัวใจ และ beta<sub>2</sub> receptors ที่อวัยวะอื่น แต่เนื่องจากฤทธิ์ในการขัดขวาง beta<sub>2</sub> receptors ที่หลอดลมทำให้เกิดอาการหลอดลมบีบตัว ซึ่งเราไม่ต้องการเมื่อรักษาโรคของหัวใจ จึงมีผู้พยายามสังเคราะห์สารขึ้นมาใหม่ให้ออกฤทธิ์ขัดขวางเฉพาะ beta<sub>1</sub> receptors ที่หัวใจ จึงอาจเรียก cardioselective adrenergic blocking agents แต่ถึงอย่างไรสารพวกนี้ ก็ยังคงมีผลต่อ beta<sub>2</sub> receptors ได้ด้วยถ้าขนาดสูง สารพวก beta-adrenergic blocking ใช้ประโยชน์กันมากในการรักษาโรคทางระบบหมุนเวียนเลือด เช่น ความดันเลือดสูง angina pectoris, cardiac arrhythmias

#### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

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

#### 4.2.1 Nonselective beta-adrenergic blocking agents

ได้แก่ propranolol, pindolol, nadolol, timolol

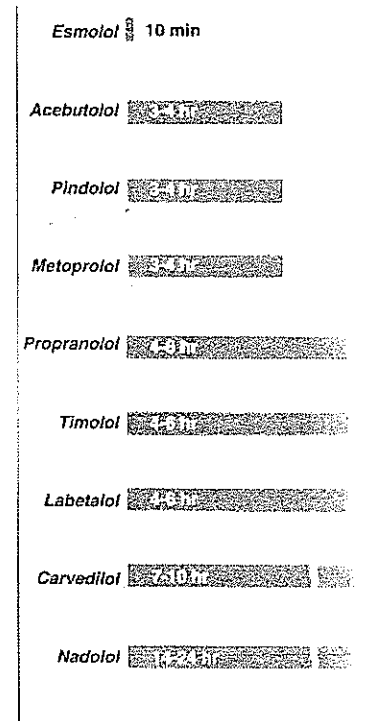
### Propranolol

Propranolol เป็นยาหลักของกลุ่ม nonselective beta-adrenergic blocking agents สามารถแย่งจับกับ beta<sub>1</sub> receptors และ beta<sub>2</sub> 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



รูปที่ 3.46 Elimination half-lives for some  $\beta$ -blockers.

(Ref: Harvey et al., 2006)

concentration จึงไม่สามารถบอก therapeutic efficacy ได้ดีพอ  
ถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะหลังจากถูกเปลี่ยนแปลงแล้ว

**ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา**

ระบบหมุนเวียนเลือด

หัวใจเต้นช้าลง บีบตัวอ่อนลง Ventricular systolic pressure ลดลง  
cardiac output ลดลง การใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง เกิดไป  
เลี้ยงหัวใจลดลง ขนาดสูงมี quinidine-like effect ต่อกล้ามเนื้อหัวใจซึ่ง  
อาจมีส่วนใน antiarrhythmic effect ของยานี้ร่วมกับฤทธิ์ที่เป็น beta block  
ความดันเลือดลดลง

การหลั่ง renin จากผลของ beta agonists หรือจากการขาดโซเดียม  
ลดลง การให้ propranolol ได้ผลดีในการลดความดันในคนที่ความดันสูง  
ร่วมกับมี rennin activity สูงกว่าคนที่ไม่มี rennin activity ต่ำ พวกหลังนี้  
ถ้าใช้ propranolol ขนาดสูง ก็ได้ผลดี

ระบบหายใจ propranolol ออกฤทธิ์ขัดขวาง beta<sub>2</sub> receptors ที่  
หลอดลมทำให้หลอดลมบีบตัว อันตรายในคนเป็นโรคหอบหืด

Metabolic เมื่อออกฤทธิ์ในเลือดต่ำ ระดับกลูโคสในเลือดจะ  
ขึ้นช้า glycogenolysis จากการกระตุ้นของ endogenous catecholamine

**อาการไม่พึงประสงค์**

อาจทำให้มี A-V dissociation และหัวใจหยุดเต้นในคนที่มี partial  
block จาก digitalis หรือสาเหตุอื่นอยู่ก่อนแล้ว

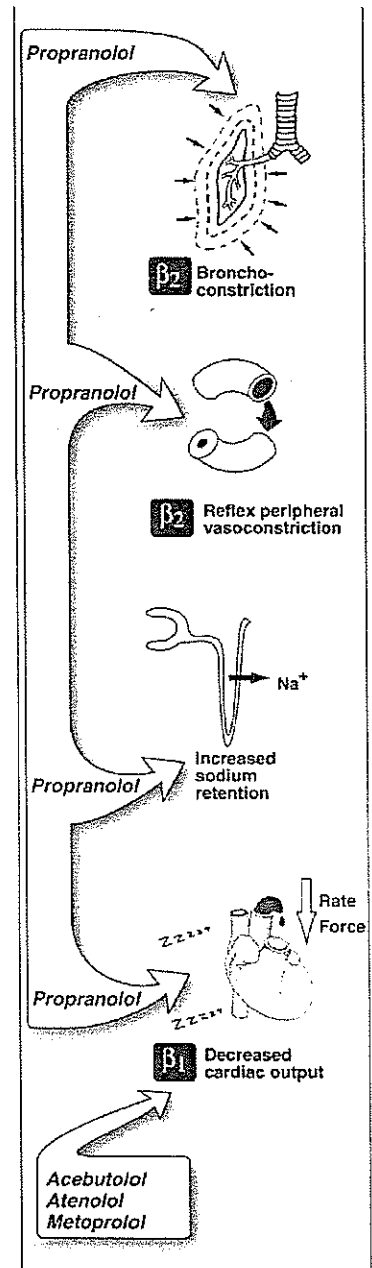
เพราะ propranolol กด A-V conduction เหมือน digitalis

ถ้าหยุดยาบางรายอาจพบความดันเลือดพุ่งสูงกว่าก่อนรักษา

หรือมีอาการ nervousness เหงื่อออก หัวใจเต้นเร็ว จึงควรค่อยๆ หยุดยา withdrawal syndrome นี้พบน้อยในคนที่รักษา  
ด้วย 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 อย่าง  
รุนแรง และมี myocardial infarction ได้

เพิ่ม airway resistance ซึ่งอันตรายในคนเป็นโรคหอบหืด

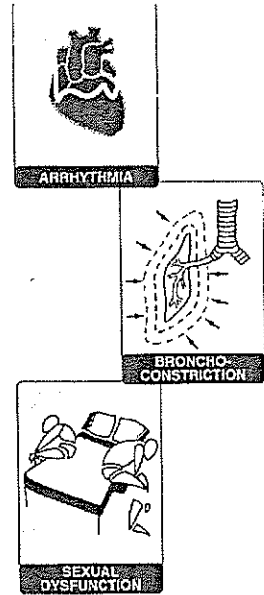
เพิ่ม hypoglycemic action ของ insulin โดยลด compensatory effect ต่อการกระตุ้น sympatho adrenal  
system



รูปที่ 3.47 Actions of propranolol

and other  $\beta$ -blockers.

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 หรือขยายหลอดเลือดเนื่องจากมันขัดขวาง beta receptors จึงลดรีเฟล็กซ์ที่ทำให้หัวใจเต้นเร็ว หรือเพิ่ม cardiac output เมื่อใช้ยาเหล่านั้นได้
2. ได้ผลในการรักษาทั้ง supraventricular และ ventricular arrhythmias
3. angina pectoris
4. ลด reinfarction และการตายหลังจากมี myocardial infarction ได้ โดยผลจากการลดการทำงานของหัวใจและการใช้ออกซิเจน
5. Hyperthyroidism โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมี thyroid crisis ยานี้ใช้ได้ผลดีมาก

รูปที่ 3.48 Adverse effects commonly observed in individuals treated with propranolol.

### Pindolol

เป็น nonselective beta-adrenergic antagonist โดยมี partial agonist activity ด้วย ไม่มี membrane-stabilizing 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 agonistic activity ไม่มี membrane-stabilizing activity ละลายในไขมัน ได้น้อยจึงไม่ผ่านเข้าสมอง 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

ถูกเมตาโบไลซ์อย่างรวดเร็วเมื่อแรกผ่านตับเหมือน propranolol มี half-life ประมาณ 4 ชั่วโมง และถูกขับถ่ายทางปัสสาวะอย่างรวดเร็ว ประโยชน์ทางคลินิก

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

### 4.2.2 Cardioselective ( $\beta_1$ ) adrenergic blocking agents

เป็นสารที่ออกฤทธิ์เฉพาะ  $\beta_1$  receptors ที่หัวใจ ได้แก่ metoprolol, atenolol

## Metoprolol

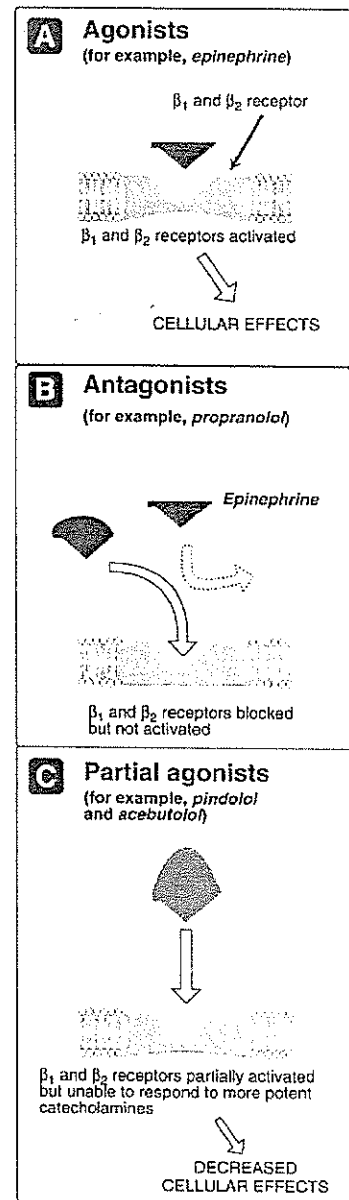
เป็น selective  $\beta_1$ -adrenergic antagonist ไม่มี agonist activity มีผลลด inotropic และ chronotropic effect ของหัวใจ ลด renin activity ในเลือดและการหลั่ง renin เมื่อมี stress

การดูดซึม การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และการขับถ่าย

ถูกดูดซึมได้ดีและเร็วทางทางเดินอาหาร และถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วเมื่อแรกผ่านตับเหมือน propranolol half-life ประมาณ 3 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็นส่วนใหญ่โดย hydroxylation และ O-demethylation มีเพียง 10% หรือต่ำกว่าที่ถูกขับออกในรูปแบบเดิมทางปัสสาวะ คนที่มี hydroxylation ช้าจากกรรมพันธุ์อาจมีระดับยาในเลือดสูง

อาการไม่พึงประสงค์

มีผลกด  $\beta_2$  receptors ที่หลอดเลือดเล็กน้อยเมื่อเทียบกับ propranolol อาจเกิดผลได้เมื่อใช้ขนาดสูง ขัดขวางการหลั่ง insulin ทำให้มี glucose tolerance เสียไปได้



รูปที่ 3.49 Comparison of agonists, antagonists, and partial agonists of  $\beta$ -adrenoceptors.

ที่พบบ่อยๆ มี เหนื่อยล้า ปวดศีรษะ วิงเวียน นอนไม่หลับ  
แต่อาการไม่รุนแรง

ควรระวังในคนที่มี congestive heart failure หรือมี  
ความผิดปกติของ cardiac conduction อยู่ก่อนแล้ว

ประโยชน์ทางคลินิก

เหมือน propranolol

### Atenolol

เป็น selective beta<sub>1</sub>-adrenergic antagonist ส่วน  
agonist activity น้อยมาก มี membrane-stabilizing property น้อย  
มี half-life ประมาณ 6-8 ชั่วโมง แต่ฤทธิ์ลดความดันเลือด  
อยู่นาน จึงให้ได้วันละครั้ง

ไม่มีผล potentiate insulin-induced hypoglycemia

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ลดความดันโลหิต

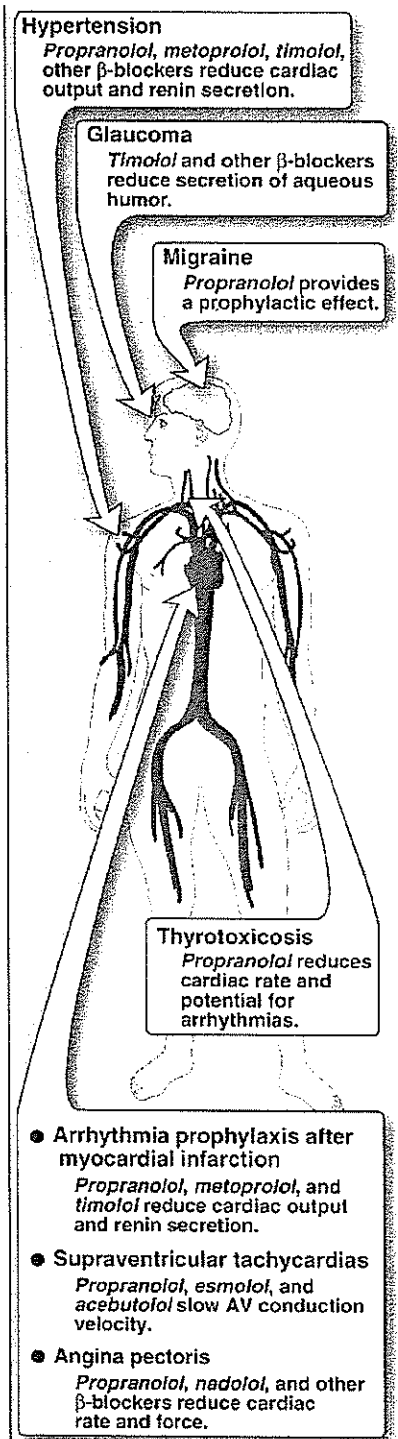
### 4.3 Adrenergic neuron blocking agents

สารในกลุ่มนี้ขัดขวาง neurotransmitter ที่จะหลั่งออกมา  
จากปลายประสาทซิมพาเรติก โดยอาจมีผลต่อการเก็บสะสม  
ทำให้ neurotransmitter ที่เก็บสะสมไว้ลดลง หรือป้องกันการหลั่ง  
neurotransmitter หรืออื่นๆ กลไกอาจมีได้หลายอย่างร่วมกัน  
สารในกลุ่มนี้ได้แก่ guanethidine, reserpine

### Guanethidine

Guanethidine ขัดขวางการตอบสนองการ

กระตุ้นประสาท adrenergic หรือจากสารพวก indirectly acting sympathomimetic amines guanethidine ทำให้ขาด  
norepinephrine ที่จะหลั่งออกมาจากปลายประสาท adrenergic กลไกการเกิด guanethidine เข้าไปแทนที่  
norepinephrine ที่เก็บสะสมไว้ การ uptake ของ guanethidine ใช้กลไกเดียวกับ norepinephrine เมื่อมีการกระตุ้น  
ประสาท adrenergic guanethidine ที่ถูกเก็บอยู่จะออกมาแทน norepinephrine จึงเป็น false transmitter ในระยะแรกๆ



รูปที่ 3.50 Some clinical applications of

$\beta$ -blockers. AV= atrioventricular.

ได้ guanethidine ทางเส้นเลือดดำ จะพบความดันเลือดขึ้นสูงได้จาก norepinephrine ที่ถูกไล่ออกมา แต่ถ้าให้โดยการรับประทานพบได้ยากในระยะต่อมา guanethidine จะให้ผลในการลดความดันเลือด

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

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

### อาการไม่พึงประสงค์

รีเฟล็กซ์ทางระบบหมุนเวียนเลือดจะเสียไป ทำให้พบ postural hypotension ได้ ระบบทางเดินอาหาร เช่นเดียวกับ adrenergic neuron blocking drugs ทั่วไป ทำให้มีการบีบตัวมาก อาจพบท้องเดิน

### ผลระหว่างยา

สารที่ขัดขวาง uptake จะทำให้ guanethidine ได้ผลน้อยลง ได้แก่ 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

รีเฟล็กซ์ทางระบบหมุนเวียนเลือดเสียไปบ้าง อาจพบ

postural hypotension ได้ reserpine ยังมีผลต่อสมองทำให้ง่วง ไม่สนใจถึงกระตุ้น ซึ่งเนื่องมาจากขาด

catecholamines และ 5-HT ในสมอง และอาจพบฝันร้าย หรือมีอาการเศร้าซึมซึ่งอาจมากถึงขนาดอยากฆ่าตัวตายได้

DRUG	RECEPTOR SPECIFICITY	USES
Propranolol	$\beta_1, \beta_2$	Hypertension Glaucoma Migraine Hyperthyroidism Angina pectoris Myocardial infarction
Nadolol Timolol	$\beta_1, \beta_2$	Glaucoma Hypertension
Acebutolol <sup>1</sup> Atenolol Esmolol Metoprolol	$\beta_1$	Hypertension
Pindolol <sup>1</sup>	$\beta_1, \beta_2$	Hypertension
Carvedilol Labetalol	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	Hypertension Congestive heart failure

รูปที่ 3.51 Summary of  $\beta$ -adrenergic antagonists. <sup>1</sup>Acebutolol and pindolol are partial agonists.

ระบบทางเดินอาหารมีการบีบตัวมากขึ้น

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้ในโรคความดันเลือดสูง

#### 4.4 Centrally adrenergic blocking agents

สมองบริเวณ brain stem เช่น hypothalamus และ nucleus tractus solitarius มีส่วนสำคัญในการควบคุมทางสมองต่อระบบหมุนเวียนเลือดและความดันเลือดทางด้าน adrenergic และมีผลทาง periphery ด้วย สารที่มีผลไปยับยั้งการส่งผ่านของกระแสประสาททาง adrenergic จากสมองมีผลในการลดความดันเลือดได้แก่ clonidine, methyldopa

##### Clonidine

Clonidine ยับยั้งการส่งผ่านกระแสประสาททาง adrenergic จากสมองโดยเป็น  $\alpha_2$  agonist ออกฤทธิ์ส่วนใหญ่ในสมอง ทำให้ความดันเลือดลดลง

##### Methyldopa

Methyldopa ลดความดันเลือดโดยผลต่อสมอง เมื่อเข้าสู่สมองจะถูกเปลี่ยนแปลงในที่สุดได้ alpha-methyl norepinephrine ในเซลล์ประสาท สารเหล่านี้เมื่อถูกหลั่งออกมามีฤทธิ์กระตุ้น  $\alpha_2$  receptors ในสมองได้อย่างรุนแรงจึงยับยั้ง central sympathetic outflow แบบเดียวกับ clonidine

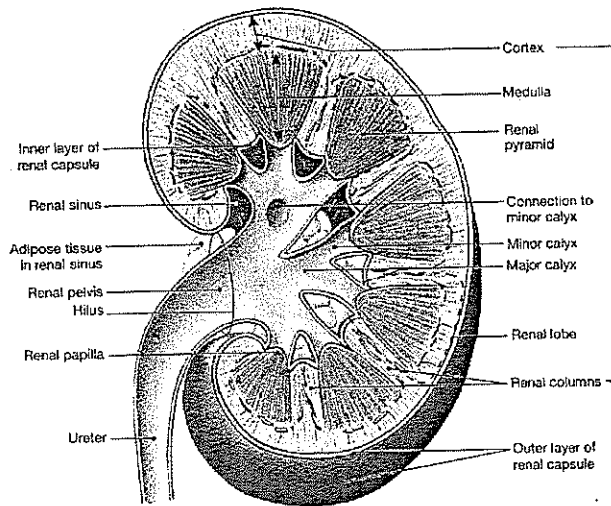
---

# บทที่ 4 ยาขับปัสสาวะ

## (Diuretics)

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภก.ดร. เกียรติศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

การทำงานของไตมีความสำคัญมากในการควบคุมปริมาณน้ำและ electrolytes ในร่างกาย ให้อยู่ในสภาวะสมดุล ถ้าปริมาณน้ำและ electrolytes ในร่างกายผิดปกติไปซึ่งเกิดได้บ่อยๆ จะทำให้เกิดปัญหาทางคลินิกได้มากจนเป็นอันตรายต่อชีวิต ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์ต่อไตมีผลยับยั้งการขนส่งน้ำ และ electrolytes ที่ไต จึงเป็นยาที่มีประโยชน์ช่วยรักษาความผิดปกติจากการมี positive Na<sup>+</sup> balance ซึ่งมีปริมาณร่น้ำมาก มี pulmonary edema



รูปที่ 1 โครงสร้างของไต (Ref: Martini et al., 2006)

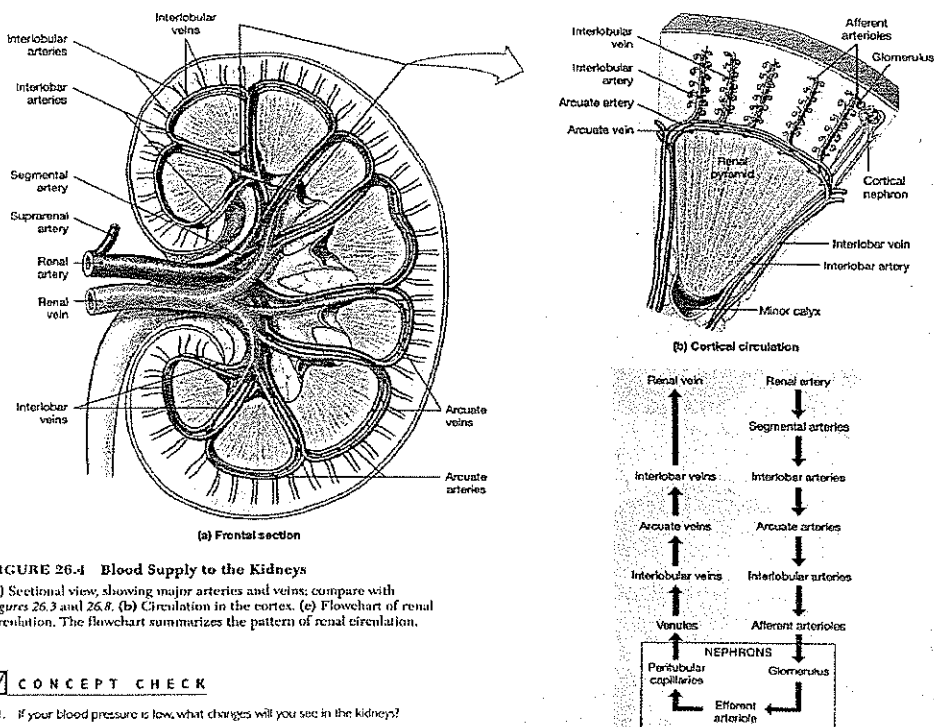


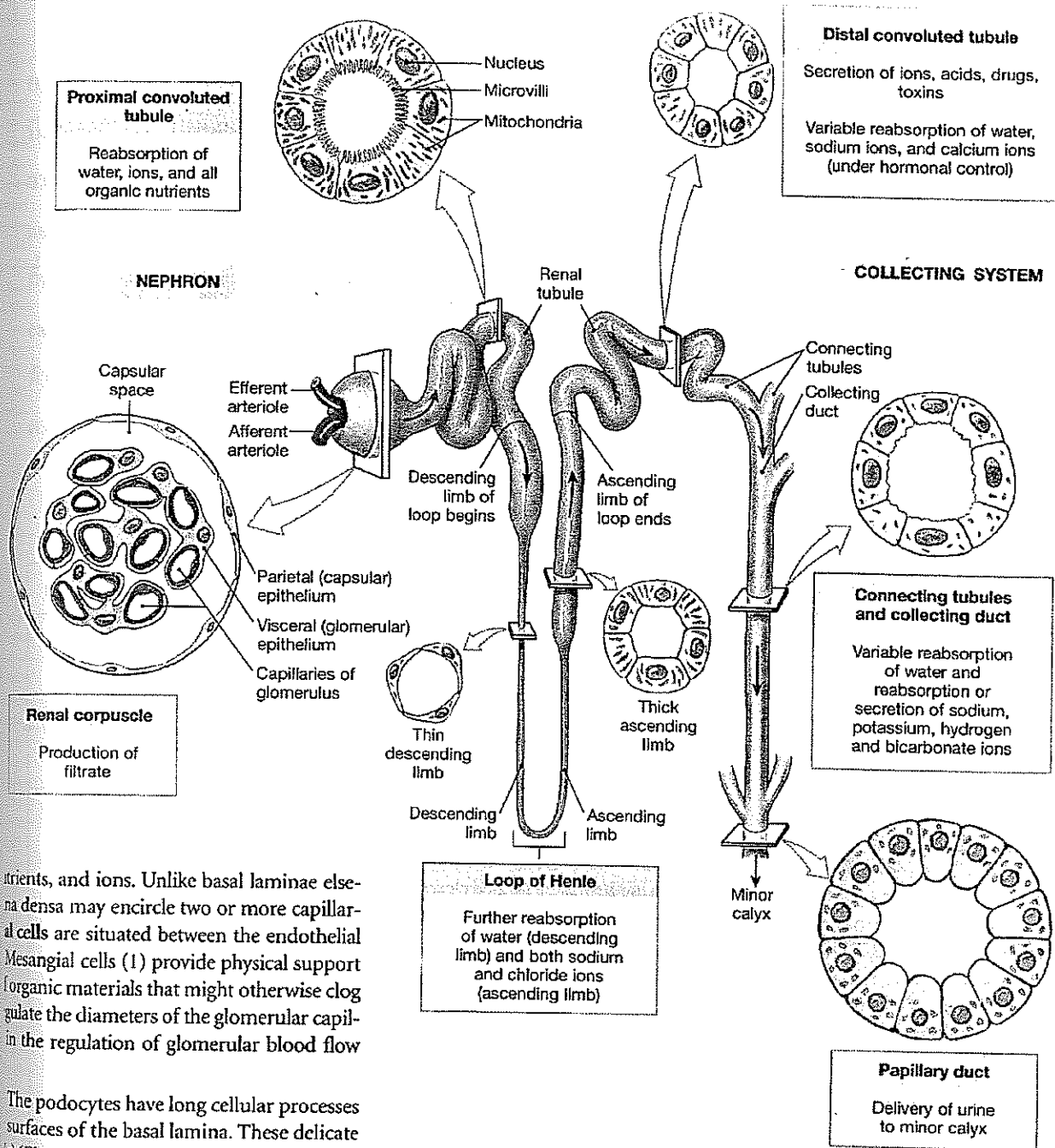
FIGURE 26.4 Blood Supply to the Kidneys (a) Sectional view, showing major arteries and veins; compare with Figures 26.3 and 26.8. (b) Circulation in the cortex. (c) Flowchart of renal circulation. The flowchart summarizes the pattern of renal circulation.

CONCEPT CHECK

1. If your blood pressure is low, what changes will you see in the kidneys?

รูปที่ 2 Blood supply to the kidney (Ref: Martini et al., 2006)





rients, and ions. Unlike basal laminae elsewhere, a dense layer may encircle two or more capillaries. Mesangial cells (1) provide physical support for organic materials that might otherwise clog the capillaries. The podocytes have long cellular processes that regulate the diameters of the glomerular capillaries and in the regulation of glomerular blood flow.

The podocytes have long cellular processes that extend to the surfaces of the basal lamina. These delicate processes are situated between the endothelial cells and the basal lamina.

รูปที่ 3 โครงสร้างและหน้าที่ในแต่ละส่วนของ nephron (Ref: Martini *et al.*, 2006)

ยาขับปัสสาวะ (Diuretics) เป็นยาที่เพิ่มอัตราการไหลของปัสสาวะ ทั้งปริมาณและอัตราการขับถ่าย  $\text{Na}^+$  หรือเรียก natriuretic action ร่วมกับการเพิ่มการขับถ่าย anion ซึ่งมักจะเป็น  $\text{Cl}^-$  ยาขับปัสสาวะส่วนมากออกฤทธิ์ต่อ membrane transport protein ที่อยู่ทางด้าน lumen ของเซลล์ที่บุท่อไต ยาขับปัสสาวะบางชนิดออกฤทธิ์โดย osmotic effect ทำให้ไม่ดูดซึมน้ำกลับเข้าเซลล์ท่อไตของ nephron ตรงบริเวณที่มีคุณสมบัติ water-permeable ยาขับปัสสาวะบางชนิดออกฤทธิ์รบกวนหรือปิดกั้นที่ hormone receptor ของ aldosterone ที่เซลล์บุท่อไต และยาขับปัสสาวะบางชนิดออกฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase enzyme และด้วยคุณสมบัติของยาขับปัสสาวะที่มีกลไกออกฤทธิ์ต่างกัน ๓ ตำแหน่งใน single nephron ที่ต่างกัน จึงอาจแบ่งยาขับปัสสาวะออกเป็น 6 กลุ่ม ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 และสูตรโครงสร้างทางเคมีของยาขับปัสสาวะแสดงไว้ในในภาพที่ 6

ตารางที่ 1 การแบ่งยาขับปัสสาวะตามตำแหน่งและการออกฤทธิ์ใน single nephron

กลุ่มที่	ชื่อกลุ่มยา	ชื่อยาในกลุ่ม	ตำแหน่งและการออกฤทธิ์
1	Carbonic anhydrase inhibitor	Acetazolamide* Dichlophenamide Methazolamide	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Proximal convoluted tubule</li> <li>● inhibit the carbonic anhydrase enzyme</li> </ul>
2	Loop diuretic or High ceiling diuretics	Furosemide (ก) Ethacrynic acid Torsemide Bumetamide (Axosemide, Piretanide, Tripamide)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Thick ascending limb</li> <li>● Inhibit the <math>\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Cl}^-</math> symport</li> </ul>
3	Thiazide and thiazide-like diuretics	Hydrochlorothiazide (ก) Chlorothiazide Chlorthalidone Indapamide Metolazone (Hydroflumethazide, Bendroflumethiazide, Methelothiazide, Polythiazide, Trichlormethiazide, Quinethazone)	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Distal convoluted tubule</li> <li>● Inhibit the <math>\text{Na}^+ - \text{Cl}^-</math> Symport</li> </ul>

กลุ่มที่	ชื่อกลุ่มยา	ชื่อยาในกลุ่ม	ตำแหน่งและการออกฤทธิ์
4	K <sup>+</sup> - Sparing diuretics	Triamterene Amiloride (๗) **	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Late distal tubule และ Collecting duct</li> <li>• Inhibit the renal epithelial Na<sup>+</sup> channels</li> </ul>
5	Aldosterone antagonists (K <sup>+</sup> - Sparing diuretics)	Spirolactone(๗) (Canrenone, Eplerenone Potassium canrenoate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Late distal tubule และ Collecting duct</li> <li>• Competitively inhibit the binding of aldosterone to the mineralocorticoid receptor (MR)</li> </ul>
6	Osmotic diuretics	Mannitol*** Isosorbide Glycerin Urea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Loop of Henle เป็น major site of action</li> </ul>

\* บัญชี ก ของยาเสพติด Mitotic and antiglaucoma agents ; \*\* amiloride เป็นยาสูตรผสมกับ Hydrochlorothiazide ; \*\*\* บัญชี ก ของยาเสพติด Solution for osmotic therapy

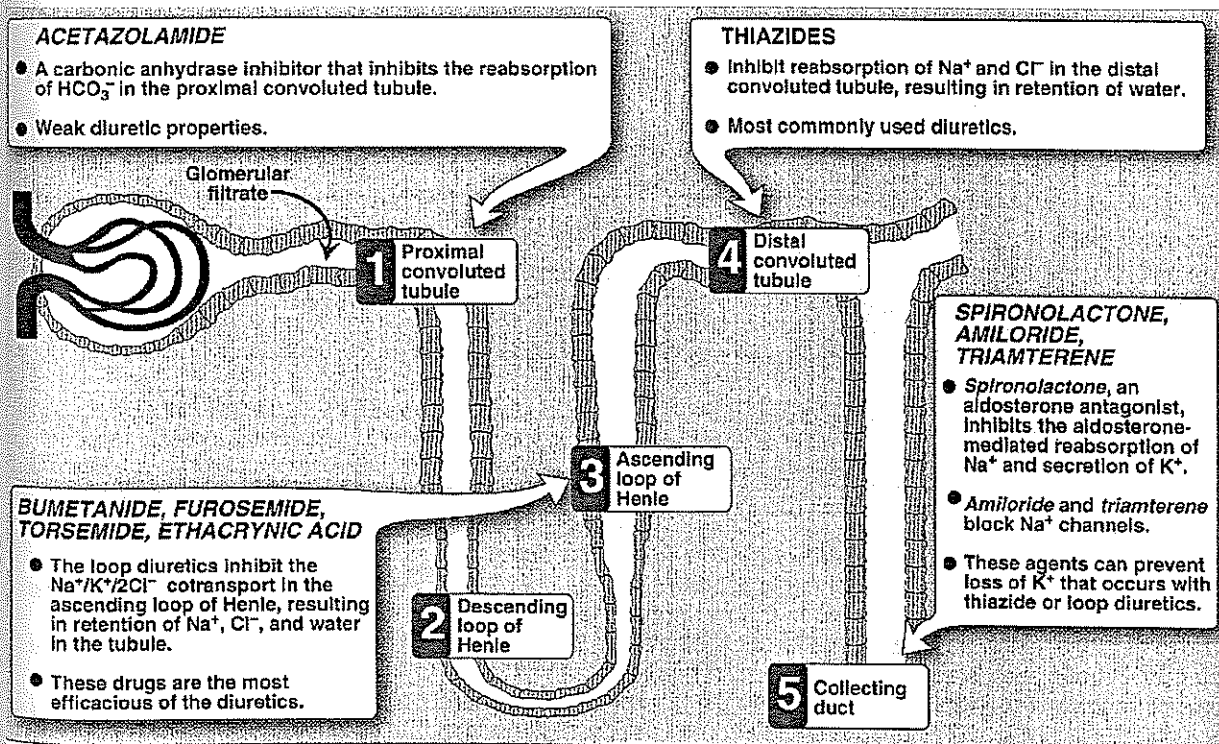


Figure 22.2 Major locations of ion and water exchange in the nephron, showing sites of action of the diuretic drugs.

รูปที่ 4 โครงสร้างของ nephron และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของ diuretic drugs (Ref: Harvey et al., 2006)

## INHIBITORS OF CARBONIC ANHYDRASE

### กลไกการออกฤทธิ์

เอนไซม์ carbonic anhydrase type IV มีอยู่ทั่วไปในตำแหน่งต่างๆ ของ nephron แต่มีมากที่สุดบริเวณ proximal tubule ซึ่งพบทั้งด้าน luminal และ basolateral membrane ส่วนใน cytoplasm จะเป็น type II carbonic anhydrase ทำหน้าที่ hydrate carbon dioxide ได้ carbonic acid และ dehydrate carbonic acid ได้เป็น carbon dioxide และน้ำ ซึ่งเป็นขั้นตอนที่จำเป็นในการดูดซึม  $\text{Na}^+$  และ bicarbonate เข้าสู่เซลล์ของท่อไตแลกกับการขับ proton หรือ  $\text{H}^+$  ออกจากเซลล์เข้าสู่ lumen ของท่อไตตามที่แสดงในรูปที่ 7 โดยใช้  $\text{Na}^+$ - $\text{H}^+$  antiport ใน luminal membrane แล้ว  $\text{H}^+$  ใน lumen จะทำปฏิกิริยากับ  $\text{HCO}_3^-$  ที่ถูกกรองออกมาได้เป็น  $\text{H}_2\text{CO}_3$  ซึ่งจะสลายตัวได้อย่างรวดเร็ว เป็น  $\text{CO}_2$  และน้ำ โดยมี carbonic anhydrase ใน brush border เป็นตัวช่วย  $\text{CO}_2$  ละลายได้ดีในไขมันจึงซึมผ่าน luminal membrane เข้า epithelial cell แล้วทำปฏิกิริยารวมกับน้ำได้เป็น  $\text{H}_2\text{CO}_3$  โดยการทำงานของ carbonic anhydrase ใน cytoplasm หลังจากนั้น  $\text{H}_2\text{CO}_3$  จะแตกตัวได้อย่างทันทีทันใดเป็น  $\text{H}^+$  และ  $\text{HCO}_3^-$   $\text{Na}^+$  และ  $\text{HCO}_3^-$

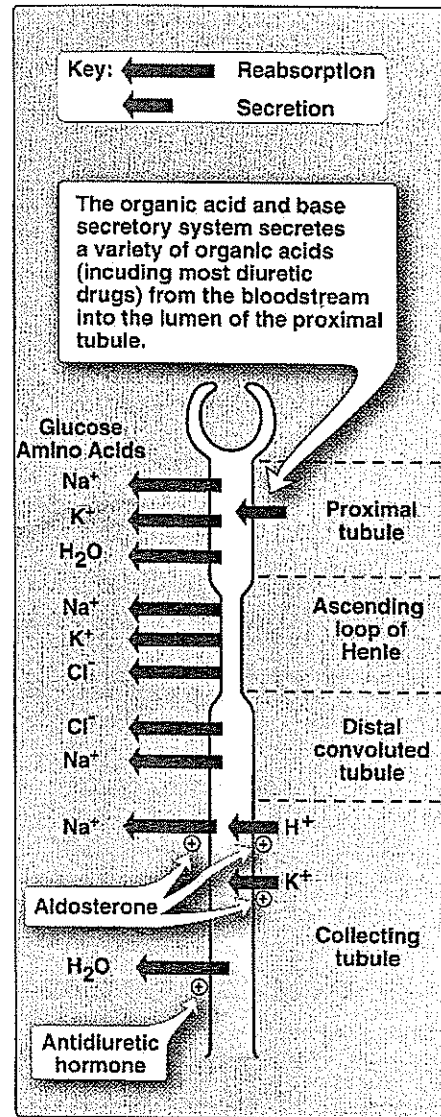
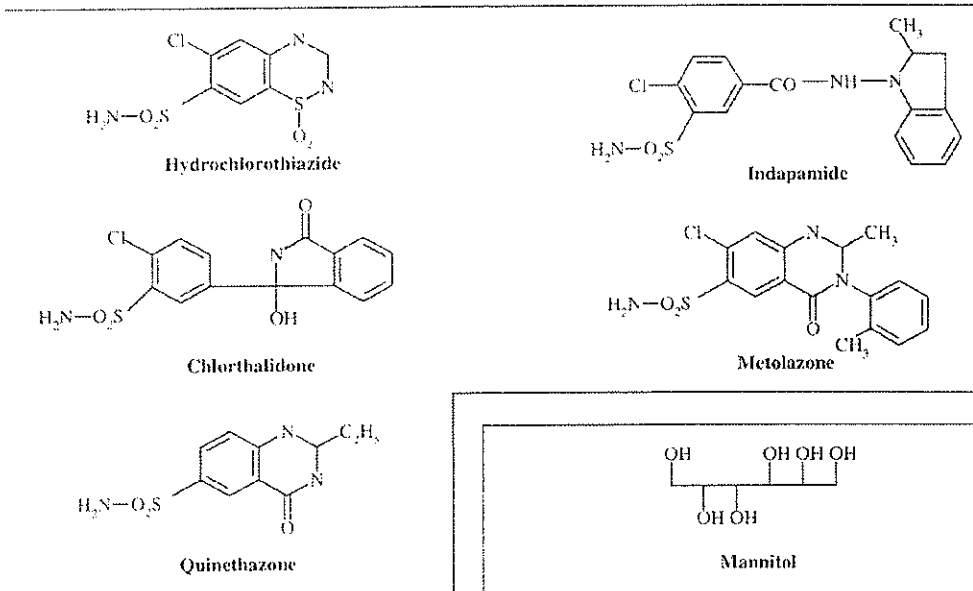
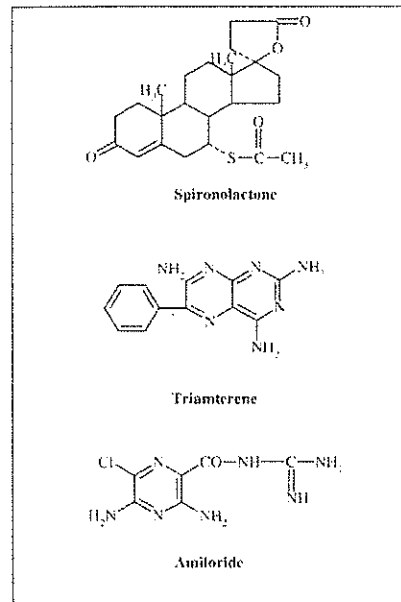
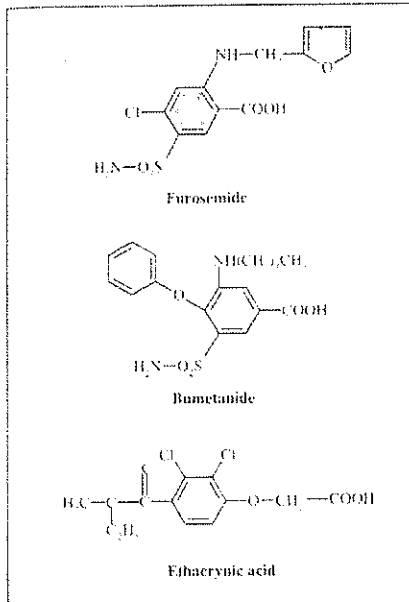
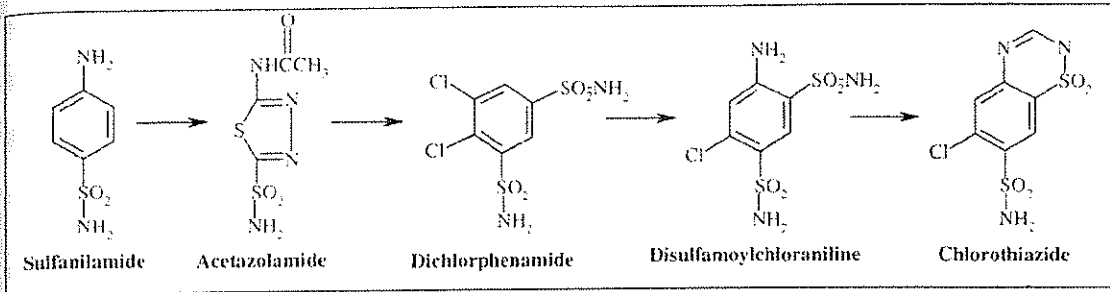


Figure 22.3 Sites of transport of solutes and water along the nephron.

รูปที่ 5 ตำแหน่งที่มีการขนส่งสารต่างๆ และน้ำของ nephron

(Ref: Harvey *et al.*, 2006)

จะถูกขนส่งต่อโดย  $\text{Na}^+$ - $\text{HCO}_3^-$  symporter ใน basolateral membrane ให้กลับเข้า interstitial space ดังนั้นผลที่ได้คือ  $\text{NaHCO}_3$  ถูกขนส่งจาก tubular lumen กลับเข้าสู่ interstitial space พร้อมกับน้ำเป็น isotonic reabsorption ความเข้มข้นของ  $\text{Cl}^-$  ใน tubular lumen สูงขึ้นจึง diffuse ผ่านเซลล์เข้า interstitium การขับยัง carbonic anhydrase จะทำให้การดูดซึมกับ sodium bicarbonate ถูกขับยังและถูกขับถ่ายออกทางปัสสาวะ และลดปริมาณ bicarbonate ที่เก็บไว้ในร่างกาย ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase ได้แก่ acetazolamide ซึ่งมีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายยา sulfonamide คือมี  $-\text{SO}_2 \text{NH}_2$  group อยู่ในโมเลกุล และเป็น group ที่จำเป็นต่อการออกฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase



รูปที่ 6 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยาขับปัสสาวะ 5 กลุ่ม

(Ref: ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์, 2007)

ยาที่นำมาใช้ทางคลินิกจะยับยั้ง carbonic anhydrase ที่จับกับ membrane ที่ brush border ร่วมกับการยับยั้ง carbonic anhydrase ใน cytoplasm ที่ proximal tubule เป็นตำแหน่งหลักและเป็น primary site จะให้ผล diuresis ส่วนที่ collecting duct จะเป็น secondary site

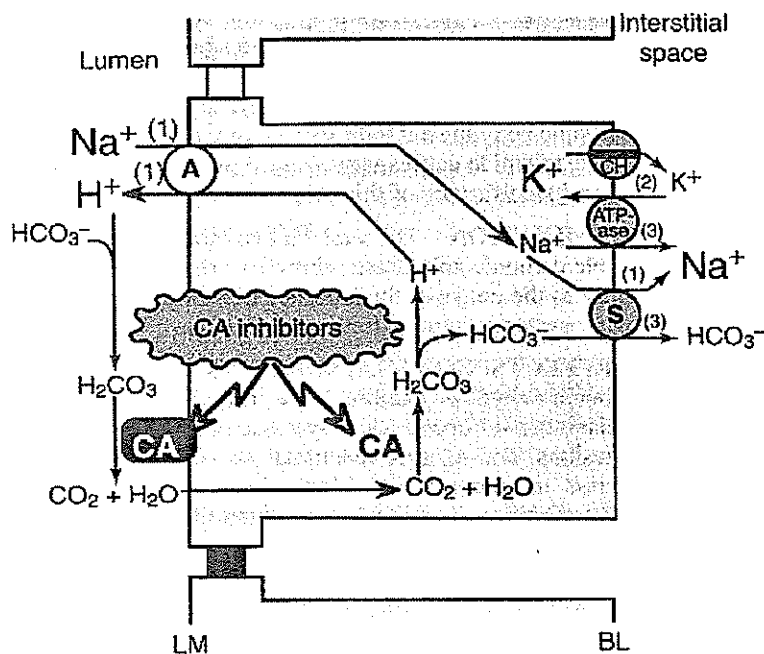


FIGURE 28-2  $\text{NaHCO}_3$  reabsorption in proximal tubule and mechanism of diuretic action of carbonic anhydrase (CA) inhibitors. A, antiporter; S, symporter; CH, ion channel. (The actual reaction catalyzed by carbonic anhydrase is  $\text{OH}^- + \text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^-$ ; however,  $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{OH}^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ , so the net reaction is  $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ .) Numbers in parentheses indicate stoichiometry. BL and LM indicate basolateral and luminal membranes, respectively. The sizes of type for  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , and  $\text{H}^+$  reflect relative concentrations.

รูปที่ 7 กลไกการดูดซึมกลับ  $\text{Na}^+$  และ  $\text{HCO}_3^-$  โดย apical membrane  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchanger ใน proximal convoluted tubule cell และกลไกการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะ carbonic anhydrase (CA) inhibitors ( A = antiporter , S = symporter, CH = ion channel (Ref: Brunton *et al.*, 2008)

### เภสัชจลนศาสตร์

Acetazolamide ถูกดูดซึมได้เกือบสมบูรณ์หลังรับประทาน 1/2 6-9 ชั่วโมง ถูกขับถ่ายทางไต ในรูปเดิม

Methazolamide ถูกดูดซึมได้เกือบสมบูรณ์หลังรับประทาน 1/2 14 ชั่วโมง ถูก metabolized ที่ตับ 75% และขับถ่ายทางไตในรูปเดิม 25%

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เกิดจากผลการยับยั้ง carbonic anhydrase ยับยั้งการดูดซึมกลับ  $\text{NaHCO}_3$  ประมาณ 35% ของที่ถูกรองทำให้  $\text{HCO}_3^-$  ถูกขับถ่ายเพิ่มขึ้น การหลังกรดลดลง ปัสสาวะมี pH 8 เกิด metabolic acidosis การที่  $\text{HCO}_3^-$  อีก 65% ยังถูกดูดซึมกลับได้เข้าใจว่ามีกลไกอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกัน carbonic anhydrase

ในส่วนอื่นของ nephron ทำหน้าที่ดูดซึมกลับ  $\text{HCO}_3^-$  ส่วน  $\text{Na}^+$  และ  $\text{Cl}^-$  ที่ไม่ถูกดูดซึมกลับเมื่อมาถึง loop of Henle  $\text{Cl}^-$  จะถูกดูดซึมกลับจำนวนมาก และ  $\text{Na}^+$  ถูกดูดซึมกลับบางส่วน ดังนั้น  $\text{HCO}_3^-$  เป็น anion หลักที่ถูกขับถ่ายร่วมกับ  $\text{Na}^+$  และ  $\text{K}^+$  การที่  $\text{K}^+$  excretion เพิ่มขึ้น เนื่องจาก  $\text{Na}^+$  ที่ไม่ถูกดูดซึมกลับเดินทางมาถึงบริเวณ distal nephron จะถูกดูดซึมกลับและทำให้การขับถ่าย  $\text{K}^+$  ออกมามากขึ้นนั่นเอง (ดูในเรื่อง  $\text{K}^+$ -sparing diuretic) ยับยั้ง carbonic anhydrase ไม่มีฤทธิ์เพิ่มการขับถ่าย  $\text{Ca}^{2+}$  สำหรับ  $\text{Mg}^{2+}$  เป็น variable effect แต่เพิ่มการขับถ่าย phosphate การออกฤทธิ์ขับปัสสาวะจะเป็นแบบ self-limiting เพราะเมื่อเกิด metabolic acidosis  $\text{HCO}_3^-$  ที่ถูกกรองออกมาจะลดลงจนถึงจุดหนึ่งที่น้ำและ  $\text{CO}_2$  สามารถรวมกันได้โดยไม่ต้องอาศัย carbonic anhydrase ผลที่ได้คือ  $\text{HCO}_3^-$  ถูกดูดซึมกลับ

ผลของการยับยั้ง carbonic anhydrase ทำให้มี solute ที่ไม่ถูกดูดซึมกลับปริมาณมากผ่านมาถึง macula densa และกระตุ้น tubuloglomerular feedback (TGF) ซึ่งจะมีการหดตัวของหลอดเลือดแดง afferent ที่ไต ลด renal blood flow ลดอัตราการกรอง (glomerular filtration rate, GFR)

ผลอื่นๆ ของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ เนื้อเยื่ออื่นๆ ที่มี carbonic anhydrase enzyme เช่น สมอง, ตา, ผนังกระเพาะอาหาร, ตับอ่อน และเม็ดเลือดแดง ทำให้เกิดอาการ paresthesia, somnolence, ลดการสร้าง aqueous humor, ลดความดันในลูกตา (intraocular pressure), ลด gastric secretion, ลด  $\text{CO}_2$  ในลมหายใจออกฤทธิ์ต่างๆ เหล่านี้บางอย่างเอาไปใช้ประโยชน์ทางการรักษาได้ ยา dichlorphenamide มีความแรงสูงสุดถึง 30 เท่าของยา acetazolamide

รูปที่ 8 การเปลี่ยนแปลงในส่วนประกอบของปัสสาวะ เนื่องจากยา acetazolamide (Ref: Harvey *et al.*, 2006)

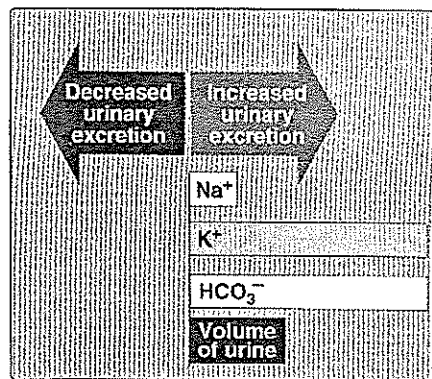


Figure 22.10 Relative changes in the composition of urine induced by acetazolamide.

### อาการไม่พึงประสงค์

ไม่ค่อยพบอาการรุนแรง แต่ยาในกลุ่มนี้เป็นอนุพันธ์ของ sulfonamides จึงอาจทำให้เกิดการกดไขกระดูก อาการพิษทางผิวหนัง มี lesions ที่ไต อาจเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาในผู้ที่มีประวัติแพ้ยา sulfonamides บางคนถ้าใช้ขนาดสูงเกิดอาการ drowsiness และ paresthesia อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับอาการที่มี metabolic acidosis หรือปัสสาวะเป็นด่าง เช่น calcium phosphate ตกผลึกเกิด calculus formation และ ureteral colic  $\text{NH}_3$  ที่สร้างขึ้นที่ไตกับเข้าเลือด ถ้ามี metabolic หรือ respiratory acidosis อยู่แล้ว ห้ามใช้ยาในกลุ่มนี้ นอกจากนี้ยังลดการขับถ่าย weak organic bases (ดูรูปที่ 7 ประกอบ)

## ประโยชน์ในการรักษา

Acetazolamide มีข้อบ่งชี้หลักใช้รักษา **open-angle glaucoma** โดยปกติจะใช้ใน glaucoma ชนิดเรื้อรัง หรือ secondary glaucoma และลดความดันในลูกตาค่อนผ่าตัด glaucoma ส่วนแบบเฉียบพลันจะใช้ pilocarpine นอกจากนี้ใช้รักษา **epilepsy** เข้าใจว่าเป็นเพราะเกิด metabolic acidosis และฤทธิ์โดยตรงของยาใน CNS แต่อาจเกิดการดื้อยาอย่างรวดเร็ว อาจใช้ป้องกันหรือรักษา **acute mountain sickness** (altitude sickness) และ familial periodic paralysis เข้าใจว่าผลการรักษาเกี่ยวข้องกับที่เกิด metabolic acidosis และใช้ประโยชน์ในการแก้ไขสภาวะ metabolic alkalosis โดยเฉพาะที่เกิดจากการใช้ยาขับปัสสาวะที่ทำให้มี  $H^+$  ออกมาในปัสสาวะ

## ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Acetazolamide (Diamox<sup>®</sup>) ในการรักษา **congestive heart failure** ใช้ยา 250-375 mg วันละครั้งและในการรักษา **glaucoma** ใช้ยา 250 mg ทุกๆ 4 ชั่วโมง

Oral : 125, 250 mg tablet

Oral : sustained-release : 500 mg capsules

Parenteral : 500 mg powder for injection

## Dichlorphenamide (Daranide<sup>®</sup>)

Oral : 50 mg tablets

Methazolamide (Neptazane<sup>®</sup>, Glauctabs<sup>®</sup>) ใช้ขนาด 50-100 mg วันละ 2-3 ครั้ง ในการรักษา

## open-angle glaucoma

Oral : 50 mg tablets

## LOOP DIURETICS (HIGH- CEILING DIURETICS)

บริเวณ thin limb of Henle's loop จะมีการดูดซึมน้ำกลับแต่เพียงอย่างเดียวโดยอาศัย osmotic force ที่เกิดจาก hypertonic medullary interstitium แต่ที่ thick ascending limb of Henle's loop จะมี  $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$  cotransporter (symporter) ดังแสดงในรูปที่ 9 บริเวณนี้จะ impermeable ต่อน้ำ ดังนั้น tubular fluid จะเจือจาง จึงอาจเรียก บริเวณนี้ว่า diluting segment และบริเวณ medullary interstitium จะเป็น hypertonic ซึ่งจะมีบทบาทสำคัญในขั้นตอนการทำให้ปัสสาวะเข้มข้นตรง collecting tubule  $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$  cotransporter จะถูกยับยั้งได้โดยยา Furosemide และ loop diuretics ตัวอื่นๆ

## กลไกการออกฤทธิ์

ยาจะจับกับ  $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$  symporter (cotransporter) ใน thick ascending limb และยับยั้งการทำงานของ symporter เชื่อว่ายาจะจับกับ  $Cl^-$ -binding site ของ symporter ยาที่ยับยั้ง  $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$  symporter จะยับยั้งการดูดซึมน้ำกลับ  $Ca^{2+}$  และ  $Mg^{2+}$  ใน thick ascending limb ด้วย เนื่องจาก  $Cl^-$  ไม่



ถูกดูดซึมกลับทำให้ความต่างศักย์ที่เคยมีระหว่างด้าน lumen กับ interstitium (transepithelial potential difference) คือ ด้าน lumen เป็น positive (70 mV เกิดจาก  $K^+$  ในเซลล์สูงขึ้น จึงถูกปั๊มออกมาออกเซลล์) เมื่อเทียบกับ interstitial space (60 mV เกิดจาก  $Cl^-$  ถูกขนส่งออกจากเซลล์) นั้นจะหายไป จึงไม่มีแรงผลัก cations เช่น  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  และ  $Mg^{2+}$  ให้กลับเข้า interstitial space (ดูรูปที่ 9)

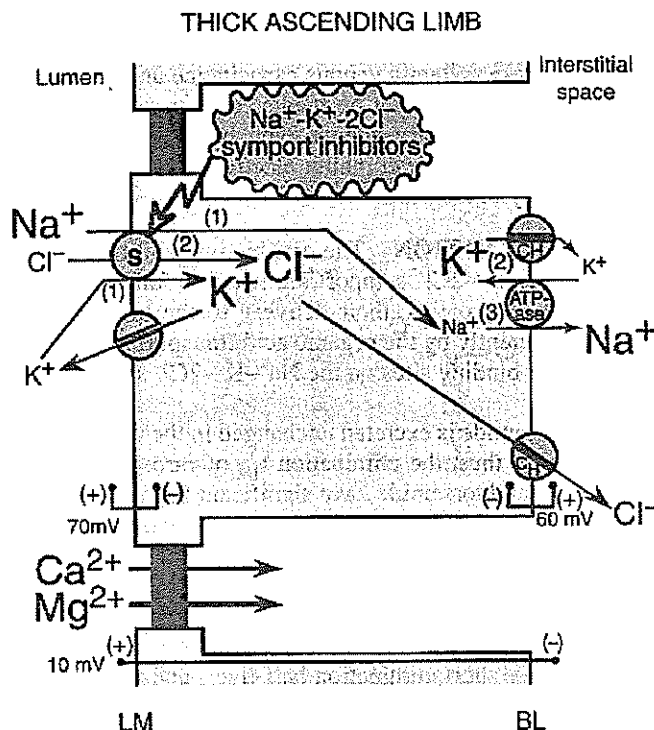


FIGURE 28-3 *NaCl reabsorption in thick ascending limb and mechanism of diuretic action of  $Na^+-K^+-2Cl^-$  symport inhibitors.* S, symporter; CH, ion channel. Numbers in parentheses indicate stoichiometry. Designated voltages are the potential differences across the indicated membrane or cell. The mechanisms illustrated here apply to the medullary, cortical, and postmacular segments of the thick ascending limb. BL and LM indicate basolateral and luminal membranes, respectively.

รูปที่ 9 กลไกการดูดซึมกลับ  $Na^+$ ,  $K^+$  และ  $Cl^-$  โดย  $Na^+-K^+-2Cl^-$  cotransporter (symport) ใน thick ascending limb of Henle's loop และกลไกการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะ loop diuretics (Ref: Brunton *et al.*, 2008)

### เภสัชจลนศาสตร์

**Furosemide** ถูกดูดซึมได้แตกต่างกันในแต่ละคนตั้งแต่ 11 ถึง 90% หลังรับประทาน  $t_{1/2}$  (0.3-3.4 ชั่วโมง) ถูกกำจัดโดยขับถ่ายทางไตในรูปเดิม 60% และถูก metabolized 40%

**Bumetanide** ถูกดูดซึม 59-89% หลังจากรับประทาน  $t_{1/2}$  0.3-1.5 ชั่วโมง ถูกขับถ่ายทางไตในรูปเดิม 65% และถูก metabolized 35%

**Ethacrynic acid** ถูกดูดซึมเกือบสมบูรณ์หลังจากรับประทาน  $t_{1/2}$  0.5-1 ชั่วโมง ถูกขับถ่ายทางไตในรูปเดิม 65% และถูก metabolized 35%

ยากลุ่มนี้ส่วนมากจับกับ plasma proteins สูงมากการนำยาไปยัง renal tubule ต้องใช้กลไก secrete กรดอ่อนใน proximal tubule ยาจึงไปถึงตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ใน luminal membrane ของ thick

ascending limb ได้ ยา probenecid ยับยั้งการ secrete furosemide ทำให้ฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะลดลง

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เกิดจากผลการยับยั้ง  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  symporter ทำให้เพิ่มการขับถ่าย  $\text{Na}^+$  และ  $\text{Cl}^-$  ถึง 25% ของที่ถูกกรองออกมา และการที่ไม่มี transmembrane potential difference ทำให้เพิ่มการขับถ่าย  $\text{Ca}^{2+}$  และ  $\text{Mg}^{2+}$  furosemide มี  $-\text{SO}_2 \text{NH}_2$  ในสูตร โครงสร้างจึงมีฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase อย่างอ่อนๆ ให้ผลเพื่อการขับถ่าย  $\text{HCO}_3^-$  และ phosphate loop diuretics ทุกชนิดจะเพิ่มการ ขับถ่าย  $\text{K}^+$  และ  $\text{H}^+$  หรือ titratable acid เนื่องจาก  $\text{Na}^+$  ที่ไม่ถูกดูดซึมกลับจะผ่านมาถึง distal tubule ซึ่งมีกลไกการขับ  $\text{K}^+$  และ  $\text{H}^+$  ในบริเวณนี้ (ดูคำอธิบายในเรื่อง  $\text{K}^+$ -sparing diuretic) loop diuretic มี acute effect ทำให้เพิ่มการขับถ่าย uric acid แต่ถ้าใช้ระยะยาวกลับลดการขับถ่าย uric acid เพราะ uric acid ถูกดูดซึมกลับมากขึ้น หรือยา diuretic มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน จึงแข่งกับ uric acid ในการใช้กลไกสำหรับ secrete กรดที่อยู่ใน proximal tubule จึงลดการ secrete กรด uric

ผลของการยับยั้ง  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  symport ทำให้เกิด volume depletion ซึ่งป้องกันได้โดยให้ fluidทดแทน หากกลุ่มนี้มักเพิ่ม renal blood flow และช่วยกระจายเลือดไปบริเวณ midcortex เข้าใจว่าเกี่ยวข้องกับ prostaglandins ยา NSAIDs จะทำให้ฤทธิ์ขับปัสสาวะลดลง loop diuretics ยับยั้ง tubuloglomerular feedback (TGF) โดยยับยั้งการขนส่ง salt เข้าใน macula densa จึงไม่ sense ว่ามี  $\text{NaCl}$  ความเข้มข้นสูงใน tubular fluid ซึ่งต่างจาก carbonic anhydrase inhibitor ดังนั้น loop diuretics ไม่เพิ่ม GFR โดยวิธีกระตุ้น TGF แต่ยา loop diuretics เป็นตัวกระตุ้นให้หลัง renin ซึ่งไม่ใช่ฤทธิ์โดยตรง และเกี่ยวข้องกับ prostacyclin

ฤทธิ์อื่นๆของ loop diuretics ได้แก่ การเพิ่ม systemic venous capacitance ทำให้ลด left ventricular filling pressure ฤทธิ์นี้เกี่ยวข้องกับ prostaglandins ซึ่งเป็นประโยชน์กับผู้ป่วยที่มี pulmonary edema จากการทดลองพบว่า ยาในขนาดสูงจะยับยั้ง  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  symporter ในเนื้อเยื่ออื่นๆ ในหูส่วนใน (inner ear) ส่วนประกอบ electrolytes ใน endolymph อาจเกี่ยวข้องกับการเกิดพิษต่อหูจากยานี้ ส่วนฤทธิ์อื่นๆ ของ loop diuretics เช่น การยับยั้ง  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase, microsomal  $\text{Ca}^{2+}$  - pump, adenylylase อื่นๆ ไม่มีประโยชน์ใช้ในการรักษา

Bumethanide มีความแรงสูงถึง 40 เท่าของยา furosemide

### อาการไม่พึงประสงค์

ส่วนมากเป็นผลมาจากการเกิด fluid และ electrolytes ไม่สมดุล ได้แก่ hyponatremia และ/หรือเกิด extracellular volume depletion ร่วมกับ hypotension ลด GFR เกิด circulatory collapse มี thromboembolism และ ในผู้ป่วยโรคตับจะเกิด hepatic encephalopathy

การที่  $\text{Na}^+$  ไม่ถูกดูดซึมกลับ และมาถึง distal tubule จะถูกดูดซึมกลับร่วมกับการขับ  $\text{K}^+$  และ  $\text{H}^+$  จึงเกิด hypochloremic alkalosis ถ้าผู้ป่วยได้รับ  $\text{K}^+$  ไม่เพียงพอจะเกิด hypokalemia ซึ่งอาจชักนำให้เกิด

arrhythmia โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าผู้ป่วยใช้ยา cardiac glycosides อยู่ด้วย การขับ  $Ca^{2+}$  และ  $Mg^{2+}$  เพิ่มขึ้น อาจเกิด hypomagnesemia ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรค arrhythmia และเกิด hypocalcemia

Loop diuretics ทำให้เกิดพิษต่อหู (ototoxicity) จะมีอาการ tinnitus, hearing impairment, deafness, vertigo ซึ่งส่วนมากจะหายได้และมักเป็นบ่อยเมื่อให้โดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำเร็วเกินไป ยา ethacrynic acid ทำให้เกิดพิษต่อหูมากกว่าตัวอื่น Loop diuretics ทำให้เกิด hyperuricemia, hyperglycemia, เพิ่มระดับไขมัน LDL และ triglycerides แต่ลดระดับ HDL cholesterol อาการพิษอื่นๆ ได้แก่ skin rashes, photosensitivity, paresthesia, bone marrow depression และอาการเกี่ยวกับกระเพาะอาหาร และลำไส้ ห้ามใช้ loop diuretics ในผู้ป่วยที่มี  $Na^+$  และ volume depletion อย่างรุนแรง ผู้ที่แพ้ยา sulfonamides ห้ามใช้ยาที่มีสูตร โครงสร้างคล้ายยา sulfonamides และห้ามใช้ในผู้ป่วย anuria ที่ไม่ตอบสนองต่อยา loop diuretic มีปฏิกิริยาระหว่างยา loop diuretics กับยาที่ใช้ร่วมกัน ได้แก่ การเสริมพิษต่อหู เมื่อใช้ร่วมกับยา aminoglycosides เพิ่มฤทธิ์ของ anticoagulant โดยแย่งที่จับกับ plasma protein เพิ่มการเกิด arrhythmia จากยา digitalis glycosides เพิ่มระดับยา lithium ในเลือดโดยลดการขับถ่าย lithium ทางไต เพิ่มระดับยา propranolol ในเลือด ใช้ร่วมกับ sulfonylurea ทำให้เกิด hyperglycemia ใช้ร่วมกับ cisplatin จะเพิ่มพิษต่อหู ใช้ร่วมกับ NSAIDs จะลดฤทธิ์ขับปัสสาวะ ใช้ร่วมกับ thiazide จะเสริมฤทธิ์ขับปัสสาวะของยาทั้ง 2 จนเกิด diuresis อย่างมาก

### ประโยชน์ในการรักษา

ใช้รักษา acute pulmonary edema เป็นหลักโดยการเพิ่ม venous capacitance อย่างรวดเร็วก่อนจะได้ฤทธิ์ขับปัสสาวะ การขับ

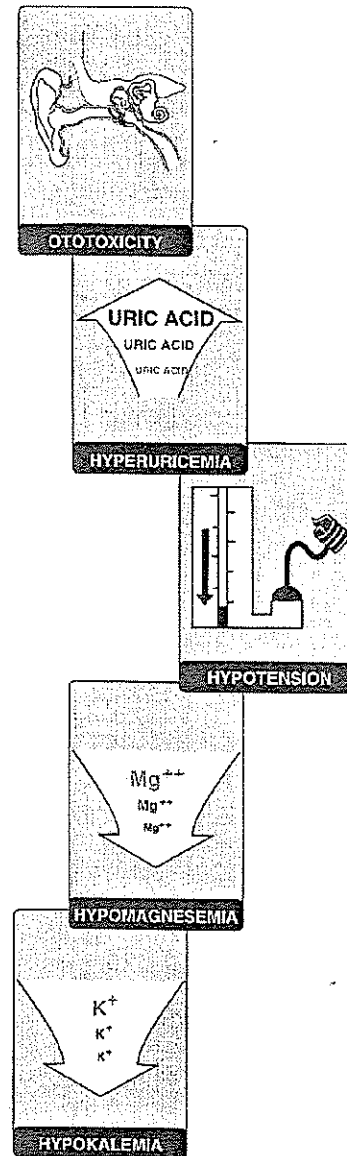


Figure 22.7 Summary of some adverse effects commonly observed with loop diuretics.

รูปที่ 10 อาการอันไม่พึงประสงค์ของ loop diuretics

(Ref: Harvey et al., 2006)

$Na^+$  ออกทางปัสสาวะพร้อมน้ำจะลดปริมาณเลือดกลับหัวใจ

ลด left ventricular filling pressure จึงบรรเทาอาการอย่างรวดเร็ว loop diuretics ใช้รักษา chronic congestive heart failure เมื่อต้องการลด venous และ pulmonary congestion จากการวิจัยพบว่าสามารถลดอัตราการตายและลดความเสี่ยงที่จะมีอาการมากขึ้น ส่วนการรักษาโรคความดันโลหิตสูง จะ

ไม่ใช่เป็น first choice เนื่องจากมีครึ่งชีวิตสั้น และมักนิยมใช้กลุ่ม thiazides มากกว่า จะใช้เมื่อยาขับปัสสาวะหรือยาลดความดันโลหิตสูงชนิดอื่นใช้ไม่ได้ผล ผู้ป่วยโรคไต (nephritic syndrome) ที่มีอาการบวมอย่างมาก หรือผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องและมีอาการบวมมักใช้ loop diuretics และมักใช้ในผู้ป่วยที่มี ascites จากโรคตับแข็ง (liver cirrhosis) ใช้ loop diuretics เพื่อทำให้เกิด diuresis และเร่งการขับถ่ายยาที่มีอันตราย และใช้ loop diuretics ร่วมกับการให้ isotonic saline เพื่อขับ calcium รักษาภาวะ hypercalcemia รักษาภาวะ hyperkalemia และยังให้ร่วมกับ hypertonic saline เพื่อรักษาภาวะ hyponatremia ซึ่งเป็นอันตรายต่อชีวิต มีการใช้ loop diuretics ในผู้ป่วย acute renal failure (ARF) เพื่อเปลี่ยนสถานะ oliguric ARF เป็น nonoliguric ARF

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

**Furosemide (Lasix®)** ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงให้ยา 20-40 mg วันละครั้ง ในการรักษาอาการบวม จากโรคหัวใจ ดับ ไต ให้ยา 1 mg/kg body weight สูงสุด 20 mg/day โดยวิธี IV. หรือ IM.

Oral : 20, 40, 80 mg tablets

Parenteral : 10 mg/ml

**Bumetanide (Burinex®, Bumex®)** ใช้ขนาด 1-4 mg ต่อวัน หรือให้ยา 5 mg ในการรักษา edema ที่มีไตทำงานบกพร่อง

Oral: 0.5, 1, 2 mg tablets

Parenteral: 0.5 mg/ml

**Ethacrynic acid (Edecrin®)** (ไม่มีจำหน่าย)

## THIAZIDE AND THIAZIDE-LIKE DIURETICS

ที่บริเวณ distal convoluted tubule มีการดูดซึมกลับ  $\text{Na}^+$  ประมาณ 10% ของปริมาณที่ถูกกรอง บริเวณนี้มีคุณสมบัติ impermeable ต่อ น้ำ ดังนั้นการดูดซึมกลับ  $\text{Na}^+$  จึงทำให้ tubular fluid เจือจาง กลไกที่ใช้ในการขนส่ง  $\text{NaCl}$  คือ  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  symport หรือ cotransport และบริเวณนี้ไม่มีการขนส่ง  $\text{K}^+$  ออกจากเซลล์เข้ามาใน lumen จึงไม่เกิด lumen-positive potential ที่จะผลักดัน  $\text{Ca}^{2+}$  และ  $\text{Mg}^{2+}$  ดังแสดงในรูปที่ 11 การขนส่ง  $\text{NaCl}$  บริเวณนี้ถูกยับยั้งได้โดยยาขับปัสสาวะพวก thiazide จึงอาจเรียกยาในกลุ่มนี้ว่า INHIBITORS OF  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  SYMPORT และตรงบริเวณนี้มีการดูดซึม  $\text{Ca}^{2+}$  กลับโดย active transport แล้วขนส่งผ่าน basolateral membrane โดย  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger process นี้ถูกควบคุมโดยฮอร์โมน parathyroid ยาขับปัสสาวะพวก thiazide ไม่รบกวนขบวนการนี้จึงทำให้ผลของยาต่อ  $\text{Ca}^{2+}$  แตกต่างจากพวก loop diuretics พวก thiazide diuretics จะมีโครงสร้างทางเคมีเป็น sulfonamides คือ มี  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  group แต่ยาหลายชนิดไม่มีโครงสร้างแบบ thiazide แต่ออกฤทธิ์เหมือนกัน(รูปที่ 6) จึงเรียก thiazide-like diuretics และมักเรียกยาทั้งกลุ่มนี้ว่า thiazide diuretics

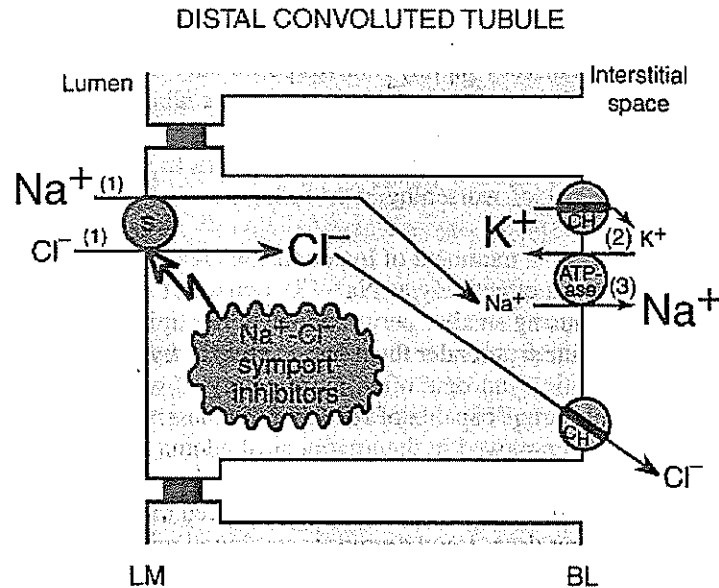


FIGURE 28-4 *NaCl reabsorption in distal convoluted tubule and mechanism of diuretic action of Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> symport inhibitors.* S, symporter; CH, ion channel. Numbers in parentheses indicate stoichiometry. BL and LM indicate basolateral and luminal membranes, respectively.

รูปที่ 11 กลไกการดูดซึมกลับ Na<sup>+</sup> และ Cl<sup>-</sup> โดย Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> symport ใน distal convoluted tubule และ กลไกการออกฤทธิ์ของ thiazide diuretics (Ref: Brunton *et al.*, 2008)

### กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่มนี้จะ localize อยู่ใน distal convoluted tubule (DCT) ซึ่งพบว่าใน renal cortex มี receptor ที่มี affinity สูงต่อ thiazide diuretics ยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการขนส่ง NaCl ใน DCT ซึ่งเป็น primary site of action ส่วนที่ proximal tubule อาจเป็น secondary site of action กลไกการออกฤทธิ์เข้าใจว่ายาจะจับกับ Cl<sup>-</sup> binding site

### เภสัชจลนศาสตร์

**Hydrochlorothiazide** ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร 65-75% t<sub>1/2</sub> 2.5 ชั่วโมง ถูกขับถ่ายทางไตในรูปเดิม

**Chlorthalidone** ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร 60%-70% t<sub>1/2</sub> 44 ชั่วโมง ถูกขับถ่ายทางไตในรูปเดิม 65% ขับถ่ายทาง bile ในรูปเดิม 10% และกำจัดโดยวิธีอื่นๆ ที่ยังไม่ทราบวิถี 25%

**Indapamide** เป็น thiazide-like diuretic ถูกดูดซึมเกือบสมบูรณ์จากทางเดินอาหาร t<sub>1/2</sub> 10-22 ชั่วโมง ถูก metabolized ที่ตับ

ข้อสังเกตของยาในกลุ่มนี้คือ t<sub>1/2</sub> จะแตกต่างกัน ทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ต่างกัน ยา thiazides ต้องถูก secreted ออกไปใน tubular lumen จึงจะยับยั้ง Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> symporter ยา probenecid จะแข่งขันกับ thiazides ในการใช้กลไก secretion ที่ proximal tubule ปริมาณการจับกับ plasma protein ของยาแต่ละชนิดแตกต่างกันจึงถูกกรองได้ต่างกัน

## ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

การยับยั้ง  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  symport ทำให้เพิ่มการขับถ่าย  $\text{Na}^+$  และ  $\text{Cl}^-$  thiazides บางชนิดมีฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase อย่างอ่อนๆ อาจมีฤทธิ์ที่ proximal tubule ทำให้เพิ่มการขับถ่าย  $\text{HCO}_3^-$  และ phosphate  $\text{Na}^+$  ที่ไม่ถูกดูดซึมกลับ เมื่อมาถึง distal tubule ส่วนปลายจะถูกดูดซึมกลับพร้อมกับการ secrete  $\text{K}^+$  และ  $\text{H}^+$  ทำให้สูญเสีย  $\text{K}^+$  เช่นเดียวกับยาขับปัสสาวะ 2 กลุ่มที่กล่าวมาแล้ว thiazides เพิ่มการขับถ่าย uric acid ในระยะแรกโดยการลดการดูดซึมกลับ uric acid แต่การใช้ระยะยาวจะลดการขับถ่าย uric acid thiazides เพิ่มการดูดซึมกลับ  $\text{Ca}^{2+}$  ใน DCT ซึ่งตรงข้ามกับยา loop diuretics thiazides เพิ่มการขับ  $\text{Mg}^{2+}$  เล็กน้อยโดยไม่ทราบกลไก ดังนั้นการใช้ thiazides นานๆ อาจเกิดสภาวะขาด  $\text{Mg}^{2+}$  โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุ

การยับยั้ง  $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$  symport ไม่มีผลต่อ RBF และ อาจมีผลลด GFR ได้ไม่แน่นอน จากการเพิ่ม intratubular pressure thiazides ออกฤทธิ์บริเวณที่โดย macula densa ไปแล้วจึงไม่มีผลต่อ TGF (ดูในเรื่อง loop diuretics)

รูปที่ 12 สารต่างๆ ที่หลังออกมากับปัสสาวะ  
เมื่อใช้ยาในกลุ่ม thiazides  
(Ref: Harvey *et al.*, 2006)

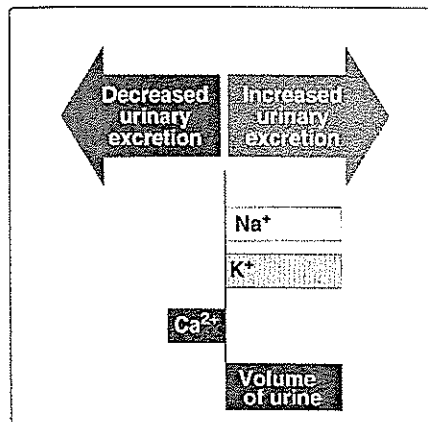


Figure 22.4  
Relative changes in the composition of urine induced by thiazide diuretics.

## อาการไม่พึงประสงค์

อันตรายจากยา Thiazide diuretics ที่รุนแรงจะเกี่ยวข้องกับการเสียสมดุลของ fluid และ electrolytes ได้แก่ extracellular volume depletion, hypotension, hypokalemia, hyponatremia, hypochloremia, metabolic alkalosis, hypomagnesemia, hypercalcemia และ hyperuricemia อาจทำให้เกิด fatal หรือ near fatal hyponatremia อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการทาง CNS เช่น vertigo, headache, paresthesia, xanthopsia, weakness อาการทางกระเพาะอาหารและลำไส้ ได้แก่ anorexia, nausea, vomiting, cramping, diarrhea, constipation, cholecystitis, pancreatitis อาการ impotence และลด libido อาการเกี่ยวกับเลือด เช่น photosensitivity, skin rashes

Thiazide diuretics ทำให้น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น ผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่ปรากฏอาการก็จะมีอาการเมื่อใช้ยานี้ การที่น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น อาจเกิดจาก insulin หลังน้อยลงทำให้ glucose metabolism

เกิดไม่ได้ และอาจเกี่ยวข้องกับการที่มี  $K^+$  ต่ำ เพราะเมื่อให้  $K^+$  ร่วมกับยาขับปัสสาวะจะลดการเกิด hyperglycemia ได้ thiazide diuretics อาจเพิ่มระดับ LDL cholesterol, total cholesterol และ total triglycerides และห้ามใช้ในผู้ป่วยที่แพ้ยา sulfonamides

การเกิดปฏิกิริยากับยาที่ใช้ร่วมกัน (drug interaction) พบว่า thiazide diuretics ลดฤทธิ์ของ anticoagulants, uric acid (uricosuric agents) ที่ใช้รักษาโรค gout, sulfonylureas และ insulin แต่เพิ่มฤทธิ์ของ anesthetics, diazoxide, digitalis, lithium, loop diuretics และ vitamin D ฤทธิ์ขับปัสสาวะของยา thiazides อาจลดลงเมื่อใช้ร่วมกับ NSAIDs สารที่จับกับ bile acid (sequestrants) จะลดการดูดซึมยา thiazide ยาที่ทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง เช่น methenamines จะลดประสิทธิภาพของยา thiazides, ยา amphotericin B และ corticosteroid จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดสูญเสีย  $K^+$  เกิด hypokalemia ที่เกิดจากยา thiazides การใช้ thiazides ร่วมกับ quinidine จะเกิด drug interaction ถึงตายได้จาก ventricular tachycardia (torsades de pointes) เพราะ thiazide ชักนำให้เกิด hypokalemia ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อเกิดพิษจากยา quinidine

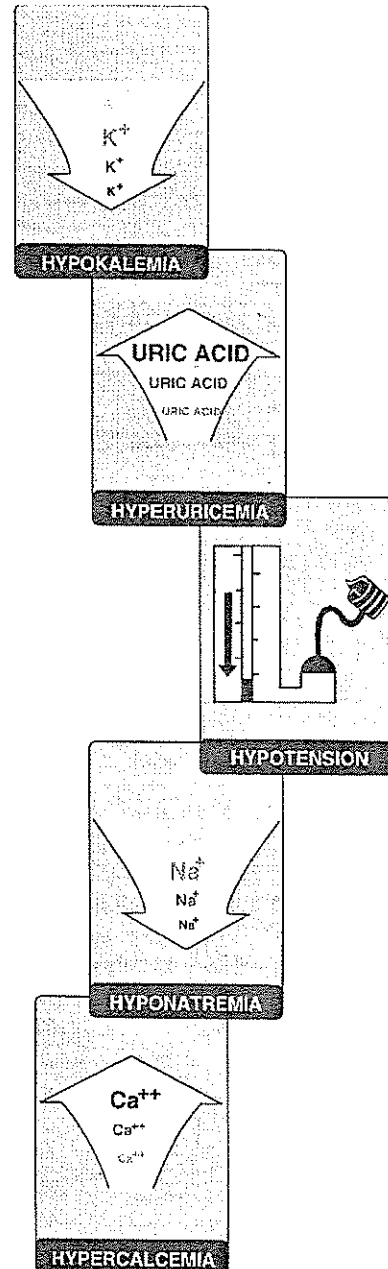
### รูปที่ 13 อาการอันไม่พึงประสงค์ของ

Thiazide diuretics

(Ref: Harvey *et al.*, 2006)

### ประโยชน์ในการรักษา

ใช้รักษา edema จากโรคของระบบหัวใจ(CHF) ตับ(hepatic cirrhosis) และไต (nephritic syndrome, chronic renal failure, and acute glomerulonephritis) ตลอดจน edema จากการให้ยา corticosteroid thiazide diuretics ส่วนมากจะให้ประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะ เมื่อผู้ป่วยมี GFR ไม่ต่ำกว่า 30-40 ml/min ยกเว้นยา indapamide และ metolazone นิยมใช้ thiazide diuretics มากที่สุดในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง โดยใช้เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตชนิดอื่น สามารถลดได้ทั้ง systolic และ diastolic pressure ยานี้มีข้อดีหลายอย่างเช่นราคาถูก ทานวันละครั้ง มีข้อควรระวังน้อย เสริมฤทธิ์ในการลดความดันกับยาชนิดอื่น มีบางรายงานบอกว่า thiazides เพิ่มความเสี่ยงต่อ sudden death และ renal cell carcinoma แต่ยานี้ก็ลดอัตราการตายของคนไข้โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด



**Figure 22.5**  
Summary of some adverse effects commonly observed with thiazide diuretics.

เลือดและโรคความดันโลหิตสูง การรักษาความดันโลหิตสูงควรระวังอย่าให้ขนาดยาสูงเกินไปอาจมีผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายได้ ขนาดปกติสำหรับรักษาความดัน = 25mg/day รายงานวิจัย ปี 2003 บ่งชี้ว่า thiazides เป็นยาที่ดีที่สุดสำหรับการเริ่มต้นรักษา uncomplicated hypertension เนื่องจาก thiazide มีผลต่อ angiotensin-converting enzyme and  $\alpha$ -adduction genes; thiazide ยังเป็น diuretic of choice ในการลด extracellular volume เพื่อรักษาโรค heart failure ขั้นอ่อนๆถึงปานกลาง ถ้าใช้ thiazide ไม่ได้ผลควรพิจารณาใช้ loop diuretics; thiazide diuretics มีฤทธิ์ลดการขับถ่าย  $Ca^{2+}$  จึงนำมาใช้รักษา hypercalciurea และ calcium nephrolithiasis และอาจมีประโยชน์ใช้รักษา osteoporosis นอกจากนี้ thiazide diuretics ยังถูกนำมาใช้รักษา nephrogenic diabetes insipidus จะสามารถลดปัสสาวะได้ 50% เนื่องจากเกิด volume contraction ทำให้เพิ่มการดูดซึมกลับน้ำที่ proximal tubule และเนื่องจาก halides ต่างๆ ถูกขับที่ไตโดยกระบวนการคล้ายคลึงกับ  $Cl^-$  ดังนั้นอาจใช้ thiazide diuretics เพื่อแก้พิษ bromide intoxication

#### ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

**Hydrochlorothiazide (Dichlortide<sup>®</sup>)** ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงให้ยา 12.5-25 mg ต่อวัน ในการรักษา edema ให้ยา 25-100 mg ต่อวัน ในเด็กให้ขนาด 2.5 mg/kg body weight ต่อวัน

Oral : 50 mg tablet และ tablet ที่ผสม Amiloride 5 mg หรือ Triamterene 50 mg

**Chlorthalidone (Hygroton<sup>®</sup>)** ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ให้ยา 25-200 mg ต่อวัน

Oral : 50 mg tablet

**Bendroflumethiazide (Naturetin<sup>®</sup>)**

Oral : 2.5 mg tablet ที่ผสม KCl 573 mg

**Indapamide (NatriliX<sup>®</sup>)** ใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูงโดยให้ยา 2.5 mg ต่อวัน

Oral : 2.5 mg tablet

#### INHIBITION OF RENAL EPITHELIAL $Na^+$ CHANNELS ( $K^+$ -SPARING DIURETICS)

ที่บริเวณ collecting tubule จะมีการดูดซึมกลับ  $NaCl$  เพียง 2-5 % แต่ collecting tubule ก็มีบทบาทสำคัญในหน้าที่การทำงานของไต และการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะ เพราะเป็นตำแหน่งสุดท้ายใน nephron ที่สามารถดูดซึมกลับ  $NaCl$  และทำให้ปัสสาวะมี  $Na^+$  มากน้อยเพียงใด ตรงตำแหน่งนี้รวมทั้ง late distal tubule เป็นตำแหน่งที่ mineralocorticoids มาออกฤทธิ์ และมีผลต่อการขับถ่าย  $Na^+$  บริเวณนี้จึงมีความสำคัญเกี่ยวกับ volume regulation และที่ collecting tubule เป็นตำแหน่งหลักของการขับ  $K^+$  โดยไต การขับ  $K^+$  จะมากหรือน้อยเกิดขึ้น ณ ตำแหน่งนี้นั่นเอง ที่ collecting tubule มี principal cells เป็นตำแหน่งที่มีการขนส่ง  $Na^+$ ,  $K^+$  และน้ำแยกจากกัน และมี intercalated cells เป็นตำแหน่งที่มี  $H^+$ -ATPase (proton pump) ขับกรด (proton secretion) จะไม่มี cotransport system ของ  $Na^+$  กับ ions อื่น ซึ่งเป็นข้อแตกต่างจากบริเวณอื่นๆ ของ nephron ดังแสดงในรูปที่ 14 การขนส่ง  $Na^+$  เข้า



คู่เซลล์จะมีแรงผลักดันมากกว่าการขนส่ง  $K^+$  ออกจากเซลล์ เพราะ  $Na^+$  ในเซลล์ถูกขนส่งเข้าสู่เลือดต่อไป โดยผ่าน  $Na^+/K^+$ -ATPase การดูดซึมกลับ  $Na^+$  จึง predominate และทำให้เกิด lumen-negative electrical potential ซึ่งเป็นแรงผลักดันให้  $Cl^-$  ถูกดูดซึมกลับเข้าเลือดโดยผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ และเป็นแรงผลักดันให้  $K^+$  ถูกขับออกจากเซลล์ผ่านทาง  $K^+$  channel ตลอดจน  $H^+$  ถูกขับออกทาง proton pump ดังแสดงในรูปที่ 11 ผลรวมที่ได้คือ  $Na^+$  ถูกดูดซึมกลับ และ  $K^+$  ถูกขับออก ยาขับปัสสาวะ 3 กลุ่มแรกที่ออกฤทธิ์บริเวณต้นๆ ก่อนถึง late distal tubule จะทำให้  $Na^+$  ที่ไม่ถูกดูดซึมกลับ เมื่อมาถึงบริเวณนี้ จะถูกดูดซึมกลับโดยขับ  $K^+$  ออก จึงสูญเสีย  $K^+$  และถ้า  $Na^+$  มาพร้อมกับ  $HCO_3^-$   $Na^+$  ถูกดูดซึมกลับได้ แต่  $HCO_3^-$  ถูกดูดซึมกลับได้ไม่ดีเท่าพวก  $Cl^-$  ก็จะทำให้ lumen มีความต่างศักย์เป็นลบมากขึ้น ซึ่งจะเพิ่มแรงผลักดันให้  $K^+$  ถูก secreted ออกมากขึ้น และถ้าใช้ยา ขับปัสสาวะแล้วมี volume depletion จะกระตุ้นการหลั่ง aldosterone ช่วยดูดซึม  $Na^+$  กลับ ก็จะทำให้สูญเสีย  $K^+$  ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง  $Na^+$  channel บริเวณนี้จะไม่ทำให้สูญเสีย  $K^+$  จึงเรียก  $K^+$ -sparing diuretics ได้แก่ ยา Triamterene และ Amiloride ซึ่งเป็นยาเพียง 2 ชนิดที่นำมา ใช้ประโยชน์

### กลไกการออกฤทธิ์

ยา Triamterene และ Amiloride จะยับยั้ง  $Na^+$  channel ที่ luminal membrane ของ principal cells เพิ่มการขับถ่าย  $Na^+$  และ  $Cl^-$  เพียงเล็กน้อย เนื่องจากเป็นบริเวณที่มีการดูดซึมกลับ  $Na^+$  เพียง 2-5% เท่านั้น ข้อมูลที่ได้ส่วนมากเป็นการศึกษา amiloride  $Na^+$  channel ที่ไต บริเวณนี้จะห่างจาก voltage-gated  $Na^+$  channel ในเซลล์อื่นๆ เช่นที่ neurons และ myocytes amiloride-sensitive  $Na^+$  channel ประกอบด้วย 3 subunits คือ alpha, beta และ gamma ยาจะออกฤทธิ์สูงสุดเมื่อทั้ง 3 subunits ทำงานร่วมกันในเซลล์เดียวกัน

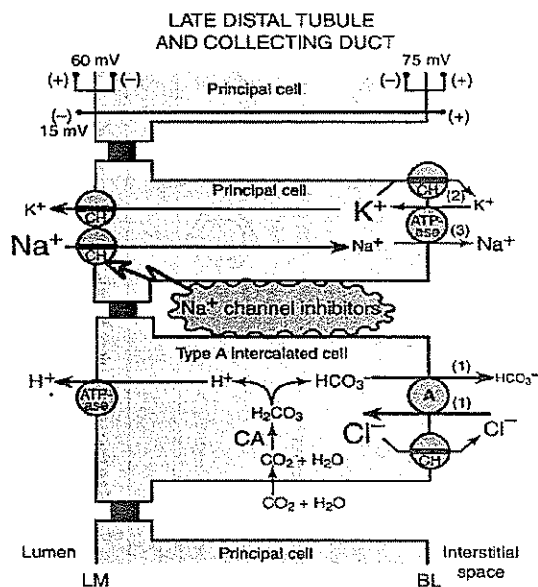


FIGURE 28-5  $NaCl$  reabsorption in distal convoluted tubule and mechanism of diuretic action of  $Na^+-Cl^-$  symport inhibitors. CA, carbonic anhydrase; S, symporter; CH, ion channel. Numbers in parentheses indicate stoichiometry. BL and LM indicate basolateral and luminal membranes, respectively.

รูปที่ 14 กลไกการดูดซึมกลับ  $Na^+$  ใน late distal tubule และ collecting duct และกลไกการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะที่ยับยั้ง  $Na^+$  channel (Ref: Brunton *et al.*, 2008)

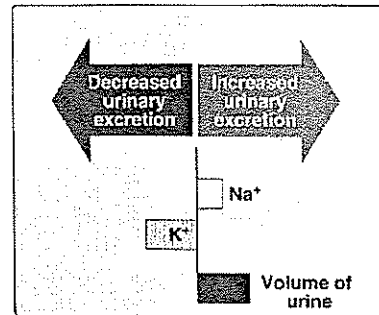
## เภสัชจลนศาสตร์

**Amiloride** ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ 15-25%  $t_{1/2}$  21 ชั่วโมง ถูกขับถ่ายทางไตในรูปเดิม

**Triamterene** ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ 30 - 70%  $t_{1/2}$  4.2 ชั่วโมงและถูก metabolised ที่ตับได้ 4-hydroxytriamterene sulfate ที่ยัง active เท่าตัวเดิม ถูกขับถ่ายทางไต ดังนั้นผู้ป่วยที่มีโรคตับและโรคไตจะลด metabolism ของ triamterene และลดการขับถ่าย active metabolite ทางไตจนอาจเกิดพิษของยาได้

## ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยา Amiloride มีความแรง 10 เท่าของ Triamterene การยับยั้ง  $Na^+$  channel จะเพิ่มการขับถ่าย  $NaCl$  เพียงเล็กน้อย ประมาณ 2% ของที่ถูกกรอง การลด lumen negative transepithelial voltage ทำให้การขับ  $K^+$ ,  $H^+$ ,  $Ca^{2+}$  และ  $Mg^{2+}$  ลดลง การใช้ยาระยะยาวอาจลดการขับถ่าย uric acid ยาทั้ง 2 ไม่มีผลต่อ RBF, GFR และ TGF amiloride ในขนาดสูงกว่าที่ใช้ทั่วไป จะสามารถยับยั้ง  $Na^+ - H^+$  และ  $Na^+ - Ca^{2+}$  antiporters และ  $Na^+$  pump ได้



**Figure 22.8**  
Relative changes in the composition of urine induced by potassium-sparing diuretics.

รูปที่ 15 การเปลี่ยนแปลงส่วนประกอบของปัสสาวะ เมื่อใช้ยา potassium sparing (Ref: Harvey *et al.*, 2006)

## อาการไม่พึงประสงค์

อาการที่เป็นอันตรายที่สุดคือ การเกิด hyperkalemia ห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีสภาวะ hyperkalemia หรือ ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิด hyperkalemia เช่นผู้ป่วยไตวาย ผู้ป่วยที่ได้รับยา  $K^+$ -sparing diuretics อื่นๆ อยู่แล้ว ผู้ป่วยที่ใช้ยา ACE inhibitor หรือ ได้รับ  $K^+$  supplement หรือ NSAIDs triamterene เป็น folic acid antagonist และผู้ป่วยโรคตับ cirrhosis มีความเสี่ยงที่จะเกิด megaloblastosis จากการขาด folic acid ดังนั้นต้องระวังการใช้ triamterene ในผู้ป่วย cirrhosis นอกจากนี้ triamterene ทำให้น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น และพบว่าเกี่ยวข้องกับการเกิด renal stone ในผู้ป่วย 1 : 200-250 รายที่เป็นนี้ในไต อาการไม่พึงประสงค์ของ amiloride ที่พบบ่อยมากคือ nausea, vomiting, diarrhea, headache ส่วน triamterene จะพบ nausea, vomiting, leg cramps และ dizziness

## ประโยชน์ในการรักษา

มีฤทธิ์ natriuresis อย่างอ่อน จึงไม่ใช่เป็นยาเดี่ยวในการรักษา edema แต่มีฤทธิ์ที่เป็น antikaluretic ซึ่งถูกนำมาใช้ประโยชน์เพื่อลดการสูญเสีย  $K^+$  จากยาขับปัสสาวะชนิดอื่น เช่น thiazide หรือ loop diuretics และเพิ่มฤทธิ์ขับปัสสาวะ และฤทธิ์ลดความดันของยาแต่ละตัวที่ใช้ร่วมกันด้วย ในโรค Liddle's syndrome ที่มี aldosterone ต่ำมาก แต่การทำงานของ late distal tubules และ collecting

ducts แสดงเสมือนว่ามี aldosterone สูง คือมี hypokalemic alkalosis และความดันโลหิตสูงอาจรักษาได้ โดย  $\text{Na}^+$  channel inhibitors; amiloride เป็นยาเฉพาะที่ใช้ลดความดันในผู้ป่วยที่มี T594M polymorphism in the subunit of ENaC ซึ่งพบประมาณ 5% ของชาวแอฟริกัน; ในโรค cystic fibrosis การใช้ amiloride รูปแบบ aerosol จะลดการดูดซึมกลับ  $\text{Na}^+$  ของเซลล์บริเวณทางเดินหายใจ และเพิ่ม hydration ใน respiratory secretion จึงทำให้ mucociliary clearance ดีขึ้น; amiloride ยับยั้งการขนส่ง Lithium เข้าสู่ collecting tubule จึงอาจใช้รักษาอาการ nephrogenic diabetes insipidus ที่เกิดจากยา Li ได้

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

**Amiloride (Dyrenium<sup>®</sup>)** ใช้ในขนาด 5 mg ร่วมกับยา hydrochlorothiazide ในการรักษาโรค ความดันโลหิตสูง และ congestive heart failure

Oral : tablet 5 mg ผสมกับยา hydrochlorothiazide 50 mg

**Triamterene (Midamor<sup>®</sup>)** ใช้ในขนาด 50 mg ร่วมกับยา hydrochlorothiazide รักษาโรคความดันโลหิตสูงและ edema ที่เกิดจากโรคหัวใจ ตับ ไต และจากการใช้ยา NSAIDs

Oral: tablet 50 mg ผสมกับ hydrochlorothiazide 25 mg

## ALDOSTERONE ANTAGONISTS ( $\text{K}^+$ -SPARING DIURETICS)

บริเวณ late distal tubule และ collecting duct มี mineralocorticoid receptors ที่จะให้ mineralocorticoid หรือ aldosterone ที่หลั่งจากต่อมหมวกไตมาจับอย่างเฉพาะเจาะจงทำให้เกิด gene transcription เพิ่ม activity ของ  $\text{Na}^+$  channel ที่ apical หรือ luminal membrane และเพิ่ม activity ของ  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase ที่ basolateral membrane เพิ่มการดูดซึมกลับ  $\text{Na}^+$  ทำให้เพิ่ม transepithelial electrical potential เป็นแรงผลักดันให้ secrete  $\text{K}^+$  ออก และยังเพิ่มการดูดซึมกลับ  $\text{Na}^+$  ดังแสดงในรูปที่ 16 ได้มีการสังเคราะห์ยาที่มีฤทธิ์เป็น specific antagonist ของ mineralocorticoid receptor นั่นคือยา spironolactone เพื่อยับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone

### กลไกการออกฤทธิ์

Mineralocorticoid receptors (MRs) อยู่ใน cytoplasm ของ epithelial cells ใน late distal tubule และ collecting duct จะมี affinity สูงต่อ aldosterone ที่ผ่านเข้า epithelial cell ทางด้าน basolateral membrane (spironolactone เป็นยาขับปัสสาวะชนิดเดียวที่ไม่ต้องถูก secrete เข้าสู่ tubular lumen เพื่อออกฤทธิ์ขับปัสสาวะ) MR-aldosterone complex จะเคลื่อนย้ายไปที่ nucleus ของเซลล์แล้วจับกับ specific sequences ของ DNA แล้วควบคุมให้มี expression ของ multiple gene products ที่เรียกว่า aldosterone-induced proteins (AIPs) ดังแสดงใน รูปที่ 16 AIPs จะมีฤทธิ์ต่างๆ ได้แก่

1. กระตุ้น silent  $\text{Na}^+$  channels ที่ cell membrane

2. เคลื่อนย้าย  $\text{Na}^+$  channels จาก cytoplasm ไปที่ membrane
3. สังเคราะห์  $\text{Na}^+$  channels
4. กระตุ้น  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  ที่ cell membrane
5. เคลื่อนย้าย  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$  จาก cytoplasm ไปที่ membrane
6. สังเคราะห์  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$
7. เพิ่ม permeability ของ tight junction
8. เพิ่มการสร้าง ATP ที่ mitochondria

ผลโดยรวมของ AIPs จึงเป็นการเพิ่มการนำ  $\text{Na}^+$  จาก lumen ผ่านเซลล์ แล้ว pump ออกทาง basolateral membrane การขนส่ง  $\text{NaCl}$  เพิ่มขึ้น ด้าน lumen มี transepithelial voltage เป็นลบเพิ่มขึ้น เพิ่มแรงผลักดันให้ secrete  $\text{K}^+$  และ  $\text{H}^+$  ออกจากเซลล์เข้าสู่ tubular lumen ยา spironolactone จะปิดกั้นการจับของ aldosterone กับ MR ได้เป็น MR-spironolactone complex ซึ่งไม่สามารถ ชักนำให้เกิดการสร้าง AIPs จึงยับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone

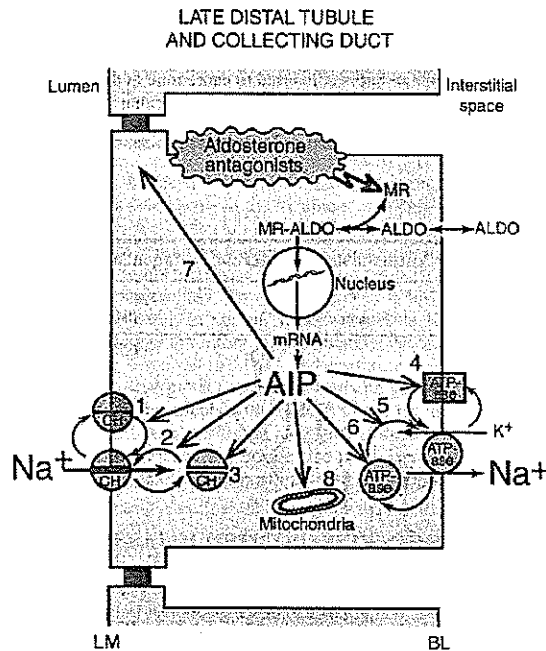


FIGURE 28-6 Effects of aldosterone on late distal tubule and collecting duct and diuretic mechanism of aldosterone antagonists. AIP, aldosterone-induced proteins; ALDO, aldosterone; MR, mineralocorticoid receptor; CH, ion channel; 1, activation of membrane-bound  $\text{Na}^+$  channels; 2, redistribution of  $\text{Na}^+$  channels from cytosol to membrane; 3, *de novo* synthesis of  $\text{Na}^+$  channels; 4, activation of membrane-bound  $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ; 5, redistribution of  $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATPase}$  from cytosol to membrane; 6, *de novo* synthesis of  $\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATPase}$ ; 7, changes in permeability of tight junctions; 8, increased mitochondrial production of ATP. BL and LM indicate basolateral and luminal membranes, respectively.

รูปที่ 16 ฤทธิ์ของ aldosterone ที่ late distal tubule และ collecting duct และกลไกการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะ ที่ต้าน aldosterone คำอธิบาย 1-8 ดูในหัวข้อกลไกการออกฤทธิ์  
(Ref: Brunton *et al.*, 2008)

### เภสัชจลนศาสตร์

spironolactone ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร 60- 70% ถูก metabolized อย่างมากในการผ่านตับ

ครั้งแรกก่อนเข้าสู่กระแสโลหิต มี enterohepatic recirculation จับกับ plasma protein มาก มี  $t_{1/2}$  สั้น 1.4 ชั่วโมง แต่ active metabolite ชื่อ canrenone มี  $t_{1/2}$  16.5 ชั่วโมง ทำให้ยามีฤทธิ์อยู่นาน บางแห่งนำ canrenone และ  $K^+$  salt ของ canrenoate มาใช้ในทางคลินิก

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เหมือนยากด  $Na^+$  channel inhibitors หรือ  $K^+$  sparing diuretics ผลการรักษาขึ้นกับระดับ aldosterone ถ้ายังมีระดับสูงก็จะยังได้ฤทธิ์ของยา spironolactone ในการขับปัสสาวะมากขึ้น ไม่มีฤทธิ์ต่อ RBF GFR ยาในขนาดสูงอาจรบกวนการสังเคราะห์ steroid ของร่างกาย

### อาการไม่พึงประสงค์

เช่นเดียวกับยา  $K^+$ -sparing diuretics อื่นๆ คือเกิดสภาวะ hyperkalemia ที่เป็นอันตรายถึงชีวิต จึงห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีสภาวะ hyperkalemia หรือมีความเสี่ยงที่จะเกิด hyperkalemia ที่เกิดจากโรคหรือยาอื่นๆ spironolactone ทำให้เกิด metabolic acidosis ในผู้ป่วย cirrhosis spironolactone อาจจรรบกวน clearance ของ digitalis glycosides และยานี้มีโครงสร้าง steroid จึงอาจทำให้เกิด gynecomastia, impotence, ลด libido, hirsutism, เสียงแหวม, ประจำเดือนมาไม่สม่ำเสมอ และเกิดเลือดออกในกระเพาะอาหารและลำไส้ ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ อาการทางระบบประสาทส่วนกลางที่พบ ได้แก่ drowsiness, lethargy, ataxia, confusion และ headache อาจเกิด skin rashes ส่วนอาการ blood dyscrasia พบไม่บ่อย พบมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยที่ใช้ยาระยะยาว

### ประโยชน์ในการรักษา

Spironolactone มักใช้ร่วมกับยา thiazide หรือ loop diuretics ในการรักษา edema และโรคความดันโลหิตสูง จะช่วยลดอาการบวมโดยไม่รบกวน  $K^+$  ในร่างกาย spironolactone ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีเนื้องอกของต่อมหมวกไตที่เป็น primary hyperaldosteronism และใช้รักษาอาการบวมที่ดื้อยา เนื่องจากมี secondary aldosteronism เช่น ในผู้ป่วยหัวใจวาย, hepatic cirrhosis, nephrotic syndrome, severe ascites จึงเป็น diuretic of choice ในผู้ป่วย hepatic cirrhosis ; spironolactone ยังใช้เป็นยามาตรฐานในการลดการตายจาก ventricular arrhythmias ในผู้ป่วย heart failure

Eplerenone เป็นยาลดความดันที่ค่อนข้างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ ในผู้ป่วย acute myocardial infarction ที่มีโรคแทรกซ้อนโดย left ventricular systolic dysfunction การเสริมการรักษาโดยยา eplerenone สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญ

### ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Spironolactone (Aldactone<sup>®</sup>) ใช้ในขนาด 50-100 mg ค่อยๆ เพิ่มขนาดยาจนถึง 200 mg ต่อวัน

Oral: 25 mg tablet และ 50 mg tablet ผสมกับ furosemide 20 mg

## OSMOTIC DIURETICS

เป็นสารที่มีคุณสมบัติถูกกรองที่ glomerulus ได้หมด ไม่ถูกดูดซึมกลับโดยส่วนต่างๆ ของ renal tubule และมักเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ถ้าให้ในขนาดสูงเพียงพอจะสามารถเพิ่ม osmolality ของ plasma และ tubular fluid ได้ สารเหล่านี้ ได้แก่ glycerin, isosorbide, mannitol และ urea

### กลไกการออกฤทธิ์

Osmotic diuretics จะออกฤทธิ์ที่ loop of Henle เป็น primary site หรือตำแหน่งหลักทำให้มี  $\text{Na}^+$  และน้ำ ผ่านออกจาก loop of Henle เป็นจำนวนมาก และมี secondary site คือ proximal tubule ทำให้การดูดซึมน้ำจาก tubular fluid กลับเข้าเซลล์ลดลงทำให้ความเข้มข้นของ  $\text{Na}^+$  ใน tubular fluid ลดลง จนถึงจุดที่หยุดการดูดซึมกลับ  $\text{Na}^+$

การใช้ osmotic diuretic จะทำให้ extracellular fluid volume เพิ่มขึ้น ลดความหนืดของเลือด ยับยั้งการหลั่ง renin ทำให้ RBF เพิ่มขึ้น และเพิ่ม blood flow ใน renal medulla ซึ่งดึงเอา  $\text{NaCl}$  และ urea ออกจาก medulla ลด medullary tonicity และอาจจะมี prostaglandins ช่วยทำให้เกิด renal vasodilation ไปช่วยดึงเอา  $\text{NaCl}$  และ urea ออกจาก medulla เมื่อ medullary tonicity ลดลงจะทำให้การดึงน้ำจาก descending limb ของ loop of Henle กลับเข้าเซลล์น้อยลงด้วย ทำให้ความเข้มข้นของ  $\text{NaCl}$  ใน tubular fluid ที่ผ่าน ascending limb ลดลง จึงลด passive reabsorption ของ  $\text{NaCl}$  ใน ascending limb

### เภสัชจลนศาสตร์

**Mannitol** ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารต้องให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ  $t_{1/2}$  0.25-1.7 ชั่วโมง ยาไม่ถูกเมตาบอลิซึม ถูกกรองออกมาหมดโดย glomerular filtration ภายใน 30-60 นาที และไม่ถูก reabsorbed หรือ secreted

**Glycerin** ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร จึงสามารถให้ยาโดยวิธีรับประทานได้  $t_{1/2}$  0.5-0.75 ชั่วโมง ถูกกำจัดโดย metabolism

**Isosorbide** ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร จึงสามารถให้ยาโดยวิธีรับประทานได้  $t_{1/2}$  5 - 9.5 ชั่วโมง ถูกขับถ่ายทางไตในรูปแบบเดิม

**Urea** ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร ต้องให้ยาโดยวิธีเข้าหลอดเลือดดำ และถูกขับถ่ายทางไต

### ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เพิ่มการขับถ่ายอิเล็กโทรไลต์ เกือบทุกชนิดออกทางปัสสาวะ ได้แก่  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCO}_3^-$  และ phosphate osmotic diuretics จะเพิ่ม RBF, GFR ของ superficial single nephron แต่

GFR โดยรวมเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย

### อาการไม่พึงประสงค์

เนื่องจาก osmotic diuretics ทำให้ extracellular fluid มี osmolality สูงขึ้น จึงดึงน้ำออกจาก intracellular compartment ทำให้ปริมาตรใน extracellular compartment เพิ่มขึ้น การดึงน้ำออกมาจะเกิดอาการ headache, nausea และ vomiting ผู้ป่วยที่มีสภาวะหัวใจวาย หรือ pulmonary congestion จะยิ่งทำให้เกิด pulmonary edema osmotic diuretics ทำให้มี water diuresis มากกว่า natriuresis ทำให้เกิดสภาวะ hypernatremia และ dehydration การฉีด urea ถ้ายาออกนอกหลอดเลือดจะปวด หรือเกิด thrombosis ห้ามใช้ mannitol และ urea ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในกระโหลกศีรษะ ปกติแล้วห้ามใช้ osmotic diuretics ในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตขั้นรุนแรงไม่มีปัสสาวะออก หรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาซึ่งได้ลองทดสอบ

### ประโยชน์ในการรักษา

Mannitol ใช้ป้องกันการเกิด acute renal failure (ARF) ที่เกิดจากสาเหตุต่างๆ ทั้งจากต้นเหตุภายนอกและภายในร่างกาย เช่น acute toxic ingestion หรือการเกิด trauma ของไต โดยเฉพาะอย่างยิ่งสภาวะที่เกิด acute tubular necrosis (ATN) จะเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิด ARF ยา mannitol จะช่วยป้องกันโดยทำให้ tubular casts ที่อุดตันหลุดออกไปหรือโดยทำให้พวก nephrotoxin ซึ่งได้แก่ ยาต่างๆ ที่มีพิษต่อไต มีความเข้มข้นใน tubular fluid ลดลง ตลอดจนไปดึงน้ำออกและลดการบวมของ tubular elements

mannitol ใช้เพื่อเพิ่ม urea flow ในผู้ป่วยที่จะรับการผ่าตัดหลอดเลือดและหัวใจ แต่ GFR ไม่เพิ่ม อย่างไรก็ตามประโยชน์ของ mannitol ในผู้ป่วยที่มี ATN ยังไม่มีหลักฐานยืนยันเด่นชัด ปัจจุบันมักใช้ loop diuretics เพื่อทำให้มีปัสสาวะออกใน ATN

Osmotic diuretics ทำให้ osmotic pressure ใน plasma เพิ่มขึ้นจึงดึงน้ำออกจากตา และสมอง ใช้ลด intraocular pressure ระหว่างที่มีอาการของ glaucoma หรือ ก่อนหรือหลังผ่าตัดตา และให้ลดการบวมของสมองก่อนและหลังการผ่าตัดสมอง นอกจากนี้ใช้รักษาอาการเสียสมดุจากการทำ dialysis รวดเร็วเกินไป เพราะเมื่อน้ำจาก extracellular compartment เคลื่อนย้ายเข้าไปใน intracellular compartment จะเกิด hypotension และ CNS symptoms เช่น headache, nausea, muscle cramps, restlessness, CNS depression และ convulsion ยา osmotic diuretics จะไปดึงน้ำจากในเซลล์กลับออกมาอยู่ใน extracellular compartment

### ยาเตรียมและขนาดทช

Mannitol (Osmitrol®) ใช้ 100 - 500 ml ของ 20% injection โดย infuse เข้าหลอดเลือดดำ injection 20% ขนาด 500 ml

**Table 28-1**  
**Excretory and Renal Hemodynamic Effects of Diuretics\***

	CATIONS				ANIONS		URIC ACID		RENAL HEMODYNAMICS					
	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	H <sup>+</sup>	Ca <sup>2+</sup>	Mg <sup>2+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	Acute	Chronic	RBF	GFR	FF	TGF
Inhibitors of carbonic anhydrase (primary site of action is proximal tubule)	+	++	-	NC	V	(+)	++	++	I	-	-	-	NC	+
Osmotic diuretics (primary site of action is loop of Henle)	++	+	I	+	++	+	+	+	+	I	+	NC	-	I
Inhibitors of Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -2Cl <sup>-</sup> symport (primary site of action is thick ascending limb)	++	++	+	++	++	++	+	+	+	-	V(+)	NC	V(-)	-
Inhibitors of Na <sup>+</sup> -Cl <sup>-</sup> symport (primary site of action is distal convoluted tubule)	+	++	+	V(-)	V(+)	+	+	+	+	-	NC	V(-)	V(-)	NC
Inhibitors of renal epithelial sodium channels (primary site of action is late distal tubule and collecting duct)	+	-	-	-	-	+	(+)	NC	I	-	NC	NC	NC	NC
Antagonists of mineralocorticoid receptors (primary site of action is late distal tubule and collecting duct)	+	-	-	I	-	+	(+)	I	I	-	NC	NC	NC	NC

\*Except for uric acid, changes are for acute effects of diuretics in the absence of significant volume depletion, which would trigger complex physiological adjustments; ++, +, (+), -, NC, V, V(+), V(-) and I indicate marked increase, mild to moderate increase, slight increase, decrease, no change, variable effect, variable increase, variable decrease, and insufficient data, respectively. For cations and anions, the indicated effects refer to absolute changes in fractional excretion. RBF, renal blood flow; GFR, glomerular filtration rate; FF, filtration fraction; TGF, tubuloglomerular feedback. <sup>†</sup>H<sup>+</sup>, titratable acid and NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. <sup>‡</sup>In general, these effects are restricted to those individual agents that inhibit carbonic anhydrase. However, there are notable exceptions in which symport inhibitors increase bicarbonate and phosphate (e.g., metolazone, bumetanide) (see Puscheit and Winaver, 1992).



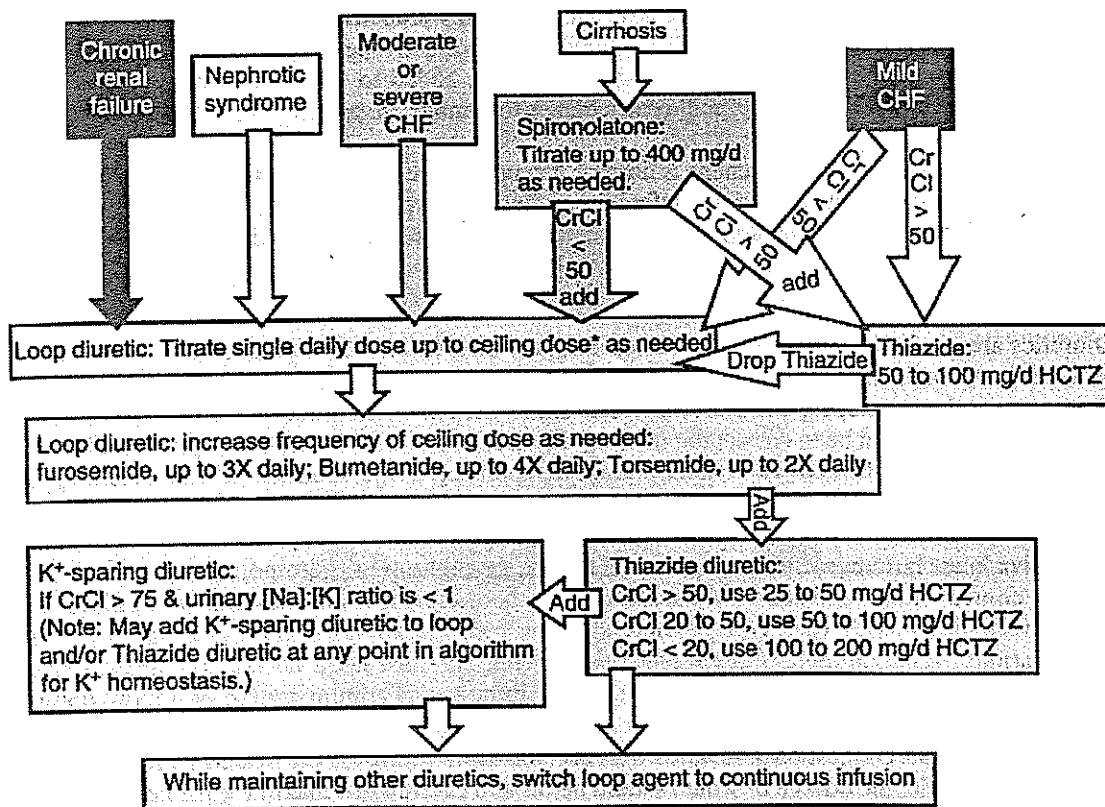


FIGURE 28-7 "Brater's algorithm" for diuretic therapy of chronic renal failure, nephrotic syndrome, congestive heart failure, and cirrhosis. Follow algorithm until adequate response is achieved. If adequate response is not obtained, advance to the next step. For illustrative purposes, the thiazide diuretic used in Brater's algorithm is hydrochlorothiazide (HCTZ). An alternative thiazide-type diuretic may be substituted with appropriate dosage adjustment so as to be pharmacologically equivalent to the recommended dose of HCTZ. Do not combine two K<sup>+</sup>-sparing diuretics because of the risk of hyperkalemia. CrCl indicates creatinine clearance in mL/min, and ceiling dose refers to the smallest dose of diuretic that produces a near-maximal effect. Ceiling doses of loop diuretics and dosing regimens for continuous intravenous infusions of loop diuretics are disease-state-specific; see Brater (1998) for recommended dosages. Doses are for adults only.

รูปที่ 17 การให้ยาขับปัสสาวะในการรักษา chronic renal failure, nephrotic syndrome, congestive heart failure and cirrhosis. (Ref: Brunton *et al.*, 2008)

## ADH ANTAGONISTS

บริเวณ collecting tubule จะไม่ยอมให้น้ำผ่านนอกจากจะมี antidiuretic hormone (ADH) หลังมาจากต่อมใต้สมองมาออกฤทธิ์เพิ่ม permeability ของ collecting tubule ต่อหน้า และเป็นเพียงตำแหน่งเดียวใน nephron ที่สามารถควบคุม permeability ของ membrane ต่อหน้าได้ ADH ออกฤทธิ์โดยทำให้เกิด vesicle ของน้ำภายในเซลล์แล้วเชื่อม vesicle กับผนังของ principal cells ทางด้าน lumen เกิดเป็น water channel เพิ่ม membrane permeability ต่อหน้า นำน้ำเข้าเซลล์ การหลัง ADH ถูกควบคุมโดย serum osmolarity และ volume status ถ้ามียาใดออกฤทธิ์เป็น ADH antagonist น่าจะนำมาใช้ประโยชน์เป็นยาขับปัสสาวะได้ แต่ ADH antagonist ที่มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงยังอยู่ในระหว่างการศึกษาและพัฒนา ในปัจจุบันมีแค่ nonselective agents ซึ่งมีเพียง 2 ชนิดได้แก่ Li<sup>+</sup> และ demeclocycline ได้ถูกนำมาใช้เป็น

ADH antagonist เพียงบางโอกาสเท่านั้นเช่นใช้รักษาภาวะที่มี ADH มากเกินไป หรือ syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH) โดยให้ Lithium carbonate และ monitor ระดับยาอย่างใกล้ชิด ให้ได้ระดับยาน้อยกว่า 1 mmol/L ถ้าเกินกว่านี้ก็จะเกิดพิษของยาหรือใช้ demeclocycline ขนาด 600-1200 mg ต่อวัน ให้ได้ระดับยาใน plasma 2 µg/mg จะให้ผลดีกว่าและมีพิษน้อยกว่ายา Li<sup>+</sup> การใช้ยาทั้ง 2 อาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์เช่นเกิดภาวะเบาจืด (nephrogenic diabetes insipidus) และ hypernatremia อย่างรุนแรงสามารถรักษาได้ด้วยยา thiazide diuretic ยาทั้ง 2 ทำให้เกิด ARF ได้ และการใช้ Li<sup>+</sup> ระยะยาวจะทำให้เกิด chronic interstitial nephritis ได้เช่นกัน อาการอื่นๆ ที่เกิดจาก Li<sup>+</sup> ได้แก่ ตัวสั่น (tremulousness) อารมณ์เฉื่อยชา (mental obtundation) พิษต่อหัวใจ ต่อมธัยรอยด์และ leukocytosis ห้ามใช้ demeclocycline ในผู้ป่วยโรคตับ

#### References :

- Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10<sup>th</sup> Edition**(International edition), USA : McGraw-Hill.
- Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> Edition**, USA : McGraw-Hill.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6<sup>th</sup> Edition**, London : Churchill Livingstone.
- Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) **Pharmacology 3<sup>rd</sup> Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
- Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders.
- Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB, Ober WC, Garison CW, Welch K and Hutchings RT. (2006) **Human Anatomy fifth edition**, USA : Pearson & Benjamin Cummings.
- จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา** กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เจอร์นัล

\*\*\*\*\*

## เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10<sup>th</sup> Edition (International edition)**, USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> Edition**, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6<sup>th</sup> Edition**, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2008) **Pharmacology 4<sup>rd</sup> Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (2008). **Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2<sup>nd</sup> Edition**, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Armstrong EJ. Safo PK, Sacks FM. Pharmacology of cholesterol and lipoprotein metabolism. in Golan DE. Tashjian AH.Jr. Armstrong EJ. Galanter JM. Armstrong AW. Arnaout RA. Rose HS. **Principle of Pharmacology**. Lippincott Williams & Wilkins 2005 :357 - 72
8. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เจอร์นัล**