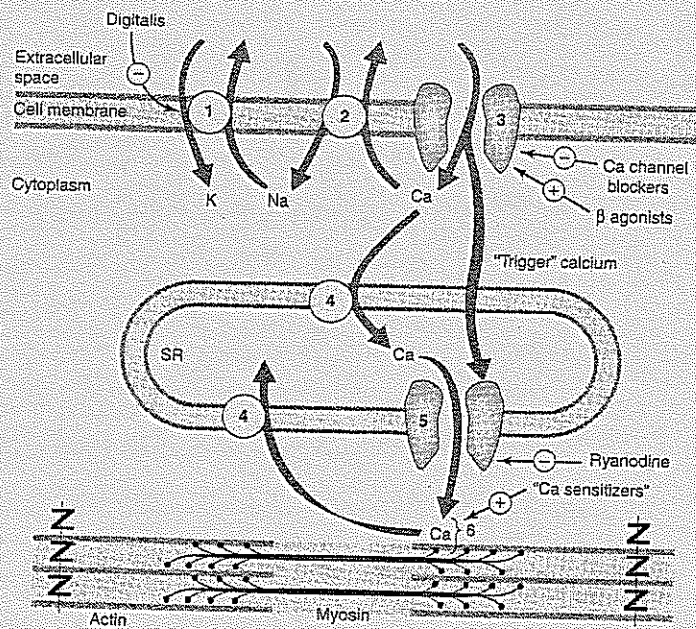


เอกสารคำสอน
 วิชา 113301
 เภสัชวิทยาทางการแพทย์ 1



โดย
 ผศ. ดร. นวลน้อย จุฑะพงษ์
 สาขาวิชาชีววิทยา กลุ่มงานเภสัชวิทยา
 สำนักวิชาวิทยาศาสตร์
 มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



สารบัญ

	หน้า
บทที่ 1 บทนำ	1
บทที่ 2 เกษัชจลนศาสตร์	16
บทที่ 3 เกษัชพลศาสตร์	46
บทที่ 4 ยาลดความดันโลหิต	72
บทที่ 5 ยาที่ใช้รักษาอาการปวดเค้นหัวใจ	99
บทที่ 6 ยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจล้มเหลว	117
บทที่ 7 ยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ	139

บทที่ 1
บทนำ
(Introduction to Pharmacology)

วัตถุประสงค์ เมื่อจบการเรียนรู้การสอนแล้วนักศึกษาสามารถ

1. อธิบายความหมายของวิชาเภสัชวิทยา ความหมายของยา และคำศัพท์เฉพาะที่สำคัญทางเภสัชวิทยาได้
2. ระบุแหล่งที่มาของยาและการเรียกชื่อยาแต่ละแบบได้
3. อธิบายขั้นตอนของการพัฒนายาได้
4. อธิบายนโยบายยาหลักแห่งชาติได้
5. ระบุแหล่งข้อมูลที่ต้องการค้นหาข้อมูลเกี่ยวกับยาได้
6. อธิบายความแตกต่าง ข้อดี ข้อด้อย และยกตัวอย่างแหล่งข้อมูลตติยภูมิ ตติยภูมิและปฐมภูมิได้

หัวข้อ

1. บทนำ
2. คำศัพท์เฉพาะ (Terminology)
3. แหล่งที่มาของยา ((Source of Drugs)
4. การเรียกชื่อยา (Drug nomenclature)
5. การควบคุมและการพัฒนายา
6. นโยบายยาหลักแห่งชาติ
7. แหล่งข้อมูลทางยา

1. บทนำ

ยาเป็นหนึ่งในปัจจัยสี่ในการดำรงชีวิตของมนุษย์ ช่วยบรรเทาอาการเจ็บป่วยทุกข์ทรมาน ใช้ในการรักษาและวินิจฉัยโรค ทำให้คุณภาพชีวิตของมนุษย์ดีขึ้น บุคคลากรที่มีความสำคัญอย่างยิ่งในการสั่งจ่ายยาให้กับผู้ป่วยคือ แพทย์ ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับยาจึงเป็นสิ่งจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องบรรจุไว้ในหลักสูตรแพทยศาสตร์ เนื่องจากจะช่วยทำให้นักศึกษาแพทย์ได้มีความรู้เกี่ยวกับยา อันจะเป็นพื้นฐานที่สำคัญในการเลือกจ่ายยาในผู้ป่วยอย่างมีเหตุผลและมีประสิทธิภาพสูงสุด

2. คำศัพท์เฉพาะ (Terminology)

คำว่า เภสัชวิทยา หรือ **Pharmacology** มีรากศัพท์มาจากคำในภาษากรีกว่า Pharmakon ซึ่งแปลว่า ยา กับคำว่า Logos ซึ่งแปลว่า การศึกษา ดังนั้น คำว่า เภสัชวิทยาจึงหมายถึง การศึกษาเกี่ยวกับยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งการศึกษากฎกิริยาต่อกันระหว่างยากับสิ่งมีชีวิตโดยผ่านกระบวนการทางเคมี ซึ่งหากกล่าวให้เฉพาะเจาะจงลงไปอีก กฎกิริยาดังกล่าวจะหมายถึงการจับกันระหว่างยากับ regulatory molecule ในสิ่งมีชีวิตแล้วทำให้เกิดการยับยั้งหรือกระตุ้นกระบวนการปกติของร่างกาย

ยา (drug) ตามความหมายทางเภสัชวิทยา หมายถึง สารเคมีใด ๆ ก็ตามที่ใช้เปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์หรือสิ่งมีชีวิต ถ้าการเปลี่ยนแปลงนั้นก่อให้เกิดผลในการรักษาหรือป้องกันโรค เราเรียกยาหรือสารนั้นว่า ยารักษาโรค (medicine) หากสารดังกล่าวทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายเพียงอย่างเดียว สารนั้นจะถูกจัดเป็นยาพิษ (poison) อย่างไรก็ตามยารักษาโรค สามารถก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการได้ และหากให้ในขนาดสูงจะทำให้เกิดพิษต่อร่างกายได้

การศึกษาความเป็นพิษของสารต่าง ๆ ต่อสิ่งมีชีวิต เรียกว่า พิษวิทยา (Toxicology) ซึ่งจัดเป็นแขนงหนึ่งของเภสัชวิทยา พิษวิทยาเป็นการศึกษาความเป็นพิษของสาร รวมถึงแต่ยารักษาโรค สารพิษจากโรงงานอุตสาหกรรม หรือสารพิษในสิ่งแวดล้อม ต่อเซลล์เพียงเซลล์เดียวไปจนกระทั่งถึงความเป็นพิษต่อระบบนิเวศน์ที่ซับซ้อน

การศึกษาทางเภสัชวิทยาซึ่งเป็นการศึกษาปฏิกริยาระหว่างยากับร่างกายสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ส่วนใหญ่ ๆ คือ

1. การศึกษากระบวนการทางสรีรวิทยาของร่างกายที่กระทำต่อยา เรียกว่า เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ซึ่งจะได้อธิบายต่อไปในบทที่ 2
2. การศึกษาการกระทำของยาต่อร่างกาย เรียกว่า เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) ซึ่งจะได้อธิบายต่อไปในบทที่ 3

ส่วนคำว่า **Clinical pharmacology** เป็นการศึกษาเภสัชวิทยาในมนุษย์ ในแง่ของผลของยาที่เกิดขึ้นกับคนปกติหรือผู้ป่วย เป็นการเปรียบเทียบผลการรักษาและการประเมินผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการ

ของยาที่ใช้ (adverse effect หรือ side effect) ซึ่งความรู้ที่ได้จะนำไปสู่การสั่งยาอย่างมีเหตุผลและเกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วย

ปฏิกิริยาการเกิดผลข้างเคียง (adverse effect reaction) อาจเกิดได้จากสาเหตุหลายประการ ได้แก่

1. Mechanism-based reaction เกิดจากสมบัติเฉพาะของยาเอง เนื่องจากยาไปทำปฏิกิริยากับร่างกาย ซึ่งมักจะเกิดขึ้นเกือบทุกครั้งของการใช้ยาแม้ในขนาดที่ใช้ในการรักษา
2. Idiosyncratic reaction เกิดจากลักษณะเฉพาะตัวของผู้ป่วยเองที่มีความแตกต่างกับคนทั่วไป ทำให้เกิดปฏิกิริยาที่ต่างไปจากคนส่วนใหญ่ ซึ่งจะทำให้เกิดผลข้างเคียงที่พบได้ไม่บ่อย
3. Iatrogenic disease เป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากบุคลากรที่ให้การรักษาไม่ว่าจะเป็นแพทย์ พยาบาล เภสัชกร สาเหตุหลักที่ทำให้กรณีนี้เกิดขึ้นเนื่องจากความผิดพลาดในการให้การรักษาส่งผลให้เกิดขึ้นได้จากความบกพร่องในการทำงาน ตัวอย่างเช่น แพทย์มีความรู้ในเรื่องโรคนั้นไม่ถ่องแท้ แพทย์ไม่ให้ความใส่ใจในการรักษา แพทย์เขียนใบสั่งยาอ่านยาก การสั่งจ่ายยาตั้งแต่สองตัวขึ้นไปที่มี drug interaction (การเกิดอันตรกิริยา หรือ การทำปฏิกิริยาระหว่างกันของยา) เภสัชกรหรือพยาบาลอ่านใบสั่งหรือจัดยาให้ผู้ป่วยยาผิดพลาด เป็นต้น นอกจากนี้ iatrogenic disease ยังรวมไปถึงการได้รับเชื้อขณะที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลอีกด้วย (nosocomial infection)

3. แหล่งที่มาของยา

ยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันได้มาจาก 3 แหล่งที่สำคัญคือ

1. จากธรรมชาติ (Natural origin) เช่น จากพืช สัตว์ หรือแร่ธาตุ ซึ่งอาจจะใช้ส่วนต่าง ๆ ของพืชโดยตรงหรือนำมาสกัดให้ได้สารที่บริสุทธิ์ก่อน เช่น Quinine จากต้น cinchona เป็นต้น ยาที่ได้จากสัตว์ ได้แก่ น้ำมันตับปลาซึ่งเป็นแหล่งวิตามินเอ เป็นต้น ส่วนประกอบบางชนิดในตำรับยาอาจได้จากแร่ธาตุตามธรรมชาติ เช่น ดินขาว (kaolin) มีฤทธิ์ในการดูดซับสาร ใช้สำหรับโรคทางเดินอาหาร เช่น แก้อท้องเสีย เป็นต้น
2. จากการสังเคราะห์ (Synthetic Origin) ยาที่ใช้กันในปัจจุบันส่วนใหญ่ได้มาจากการสังเคราะห์ทางเคมีซึ่งอาจจะสังเคราะห์ขึ้นมาโดยการเลียนแบบโครงสร้างโมเลกุลที่มีอยู่ตามธรรมชาติ เช่น สารออกฤทธิ์ที่พืชสังเคราะห์ขึ้น ฮอร์โมนที่ร่างกายสร้างขึ้น หรืออาจดัดแปลงโมเลกุลของยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันให้มีสมบัติที่แตกต่างออกไปจากยาเดิมเล็กน้อย
3. จากกระบวนการเทคโนโลยีชีวภาพ (Biotechnology) ในปัจจุบันโลกมีความก้าวหน้าในวิทยาการด้านชีววิทยาระดับโมเลกุลเป็นอย่างมาก ในกระบวนการพัฒนายาได้นำกระบวนการตัดแต่งยีน

(Genetic Engineering) เข้ามาผลิตและคิดค้นยาใหม่ ได้แก่ การผลิต insulin และ interleukins เป็นต้น

4. การเรียกชื่อยา (Drug nomenclature)

ยาแผนปัจจุบันที่จะได้รับอนุญาตให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยได้จะต้องเป็นยาที่เตรียมขึ้นตามที่ระบุไว้ในเภสัชตำรับ (Pharmacopoeia) ที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากล ในเภสัชตำรับจะมีรายละเอียดเกี่ยวกับชื่อยา ส่วนประกอบของยา คุณสมบัติของยาในด้านต่าง ๆ ทั้งทางเคมี ฟิสิกส์ และเภสัชวิทยา ซึ่งแต่ละเล่มอาจจะมีรายละเอียดที่ไม่ตรงกันบ้าง แต่ก็เป็นที่ยอมรับได้ทั้งสิ้น ดังนั้นผู้ผลิตยาจะมีต้องมีหลักฐานชี้แจงว่ายาที่ผลิตขึ้นนั้นถูกต้องตามเภสัชตำรับเล่มใด ก่อนจะได้รับอนุญาตจากภาครัฐให้ผลิตจำหน่ายได้ เภสัชตำรับที่เป็นที่ยอมรับกันเป็นสากล ได้แก่

1. United States Pharmacopoeia (USP)
2. National Formulary (NF)
3. British Pharmacopoeia (BP)
4. British Pharmacopoeia Codex (BPC)
5. Pharmacopoeia Internationalis (PHI)

การเรียกชื่อยาอาจทำได้ 4 แบบคือ

1. ชื่อเคมี (Chemical name) คือชื่อตามสูตรโครงสร้างทางเคมี ซึ่งมักจะยาวและยาก ทำให้เกิดความลำบากในการสื่อสาร เช่น Sodium-[2-(2,6-dichloro-anilino)-phenyl]-acetate
2. ชื่อสามัญทางยา (Generic name, Nonproprietary name, Approved name, Adopted name) มักเป็นชื่อย่อของชื่อทางเคมีเพื่อให้สั้นลงและง่ายขึ้นแต่ยังมีความหมายให้ทราบได้ว่าเป็นยาในกลุ่มใด เช่น ยาในข้อ 1 มีชื่อสามัญทางยาว่า Diclofenac sodium
3. ชื่อการค้า (Proprietary name, Trade name) เป็นชื่อที่ผู้ผลิตตั้งขึ้นเป็นชื่อเฉพาะของบริษัทเอง เพื่อให้เรียกง่าย จำง่าย ใช้ประโยชน์ในทางการค้าเพื่อติดต่อจำหน่ายยา หลังจากจดทะเบียนแล้ว บริษัทอื่นไม่สามารถนำไปใช้จดทะเบียนซ้ำได้ ทำให้อาที่มีชื่อสามัญเหมือนกันอาจจะมีชื่อการค้าหลายชื่อได้ หากยาดังกล่าวหมดเวลาของการจดสิทธิยาแล้ว ตัวอย่างเช่น Diclofenac sodium มีชื่อการค้าที่จำหน่ายอยู่ในประเทศไทยหลายชื่อ ได้แก่ Voltaren[®], Sefnac[®], Inflanac[®], Olfen[®] เป็นต้น
4. Official name หากข้อมูลรายละเอียดของยานั้นได้รับการตีพิมพ์ในเภสัชตำรับ ก็อาจจะเรียกชื่อเพื่อแสดงให้เห็นว่ายานั้นเป็นยาเตรียมในรูปแบบใด เช่น Diclofenac Sodium Delayed Release Tablet USP เป็นต้น

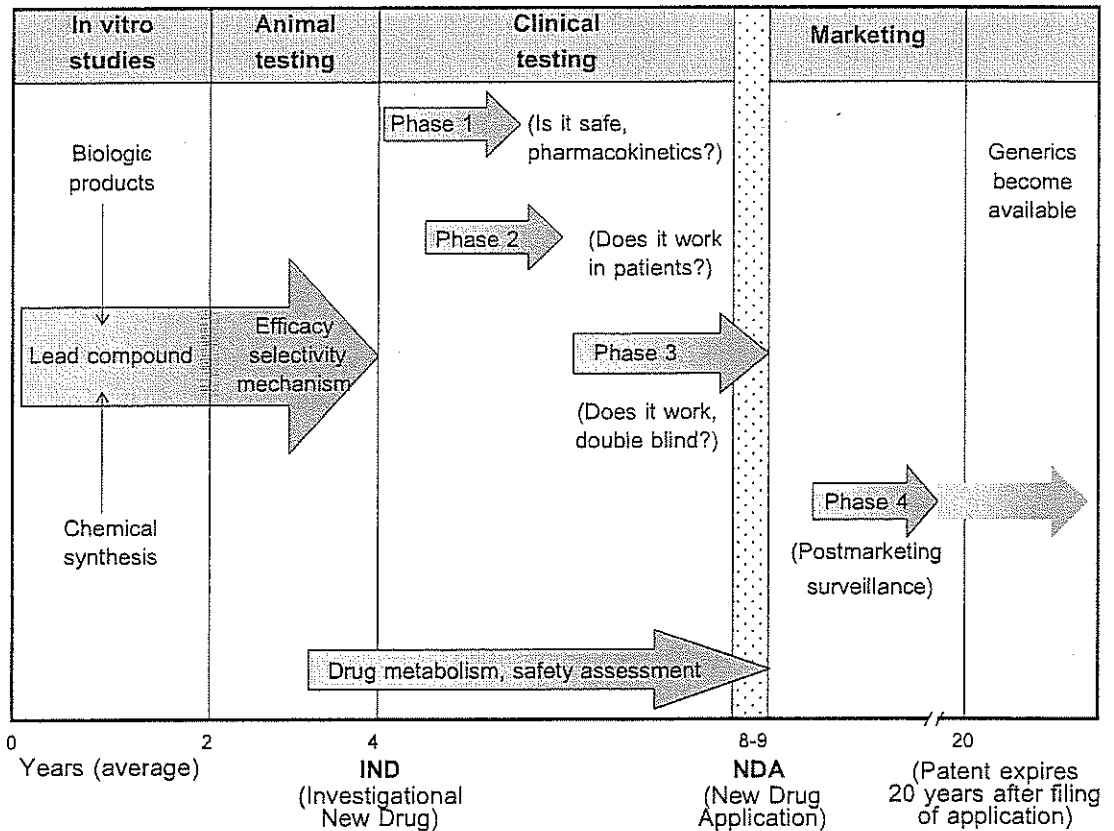
5. การควบคุมและการพัฒนายา

การค้นคว้าเพื่อผลิตยาใหม่ๆ ขึ้นมาของนักวิทยาศาสตร์ มีความสำคัญอย่างยิ่งในแง่ของการพัฒนาการรักษาโรคให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น พบว่าในระยะเวลาประมาณ 60-70 ปีที่ผ่านมา การค้นพบยาใหม่ทำให้โรคหลายชนิดที่เมื่อเป็นแล้วทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสตายสูง กลับกลายเป็นโรคธรรมดาที่สามารถรักษาให้หายได้ แต่อย่างไรก็ตามการอนุญาตให้ยาใหม่ออกสู่ตลาดได้จะต้องมีการพิจารณาอย่างรอบคอบและระมัดระวัง เนื่องจากในอดีตปรากฏอาการข้างเคียงของยาหลายชนิดที่ก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ใช้ กรณีตัวอย่างสำคัญได้แก่ การเกิดทารกวิรูปแบบที่เรียกว่า phocomelia จากการได้รับยา thalidomide ซึ่งเป็นยาแก้คลื่นไส้อาเจียนระหว่าง 3 เดือนแรกของการตั้งครรภ์ ทำให้ทารกที่เกิดมามีแขนขาสั้นหรือขาด ดังนั้นก่อนจะนำยาใหม่ออกสู่ตลาดได้จะต้องมีการศึกษาต่าง ๆ ทั้งทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาในสัตว์ทดลอง ตลอดจนการศึกษาทางคลินิก เพื่อให้ยาที่ได้มีผลในการรักษาและมีความปลอดภัยกับผู้ใช้

การค้นพบยาใหม่อาจทำได้โดยวิธีใดวิธีหนึ่งหรือหลายวิธีจาก 6 วิธีดังต่อไปนี้

1. พยายามคิดค้นหาเป้าหมายใหม่ในการออกฤทธิ์ของยา
2. ออกแบบโมเลกุลของยาใหม่ขึ้นมาจากพื้นฐานความรู้ความเข้าใจ ในกลไกการทำงานของเซลล์ต่าง ๆ ในร่างกายกับโครงสร้างทางเคมีของสารที่สามารถไปออกฤทธิ์ต่อกลไกนั้น
3. เปลี่ยนแปลงปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีของสารหรือยาที่ใช้รู้โครงสร้างอยู่แล้ว
4. ตรวจสอบโดยการสุ่มหาฤทธิ์ทางชีววิทยาของสารต่าง ๆ ที่มีอยู่ในธรรมชาติ (Random screening) ไม่ว่าจะเป็นสารประกอบพวก peptide, nucleic acid หรือ สารอินทรีย์อื่น ๆ
5. การใช้เทคโนโลยีชีวภาพ ดังที่กล่าวไปแล้วในแหล่งที่มาของยา ซึ่งการพัฒนาด้วยวิธีนี้ นับวันจะยิ่งเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ
6. ใช้ยาที่มีอยู่แล้วตั้งแต่สองตัวขึ้นรวมกัน เพื่อให้เกิดการเพิ่มหรือเสริมฤทธิ์หรือเกิดผลในการรักษาโรคอื่น ๆ เพิ่มขึ้น

ขั้นตอนการทดสอบและพัฒนายาใหม่ก่อนออกจำหน่ายประกอบด้วยหลายขั้นตอนต่าง ๆ ดังปรากฏในรูปที่ 1-1 เริ่มต้นหลังจากการทำ drug screening ซึ่งหมายถึงการทดสอบสารเคมีจำนวนมากและพบสูตรโครงสร้างของยาใหม่ทีอาจจะมีประโยชน์ในการรักษา เรียกว่า lead compound หลังจากนั้นจะต้องมีการทดสอบถึงคุณสมบัติและกลไกในการออกฤทธิ์ ตลอดจนพิษต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง หรืออาจเรียกว่า การทดสอบในระยะก่อนคลินิก (preclinical testing) จนแน่ใจแล้วว่ามีความปลอดภัยและไม่เกิดอันตรายร้ายแรงต่อสัตว์ทดลอง จึงสามารถนำมาทดสอบในคน (Clinical testing) ต่อไป และหลังจากที่ยาออกสู่ตลาดแล้ว ก็ยังจะต้องมีการเฝ้าระวังและติดตามผลข้างเคียงของออกต่อไปอีก 5-10 ปีเป็นอย่างน้อย จะเห็นว่าในการพัฒนาคิดค้นยาใหม่ขึ้นมาหนึ่งชนิดนั้นกินเวลานาน และต้องใช้เงินจำนวนมากในการทดสอบ ดังนั้นยาใหม่จึงมีราคาแพง เนื่องจากบริษัทต้องทำกำไรให้คุ้มกับเงินที่ลงทุน นอกจากนั้นอาจมีผลข้างเคียง



รูปที่ 1-1. ขั้นตอนการพัฒนาและทดสอบยาเพื่อจำหน่ายในตลาดตามข้อบังคับของประเทศสหรัฐอเมริกา ข้อบังคับต่าง ๆ อาจแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับความร้ายแรงต่อชีวิตของโรคนั้น ๆ ที่มา : Berkowitz, 2007

บางอย่างที่ยังไม่เคยพบมาก่อนและเป็นอันตรายต่อชีวิตของผู้ป่วยได้ ดังนั้นหากมียาเก่าที่สามารถใช้ได้ผลดีอยู่ ควรพิจารณาเลือกใช้ยาเก่าก่อน

5.1. การทดสอบในระยะก่อนคลินิก (preclinical testing)

ตัวอย่างของการตรวจสอบเบื้องต้น (drug screening) ประกอบด้วยสมบัติทางเภสัชวิทยาต่าง ๆ ตั้งแต่ในระดับโมเลกุล ระดับเซลล์และฤทธิ์ต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น การจับของยากับตัวรับและความเฉพาะเจาะจงของการเลือกจับ (receptor affinity and selectivity) ผลของยาต่อกระบวนการเมตาบอลิซึม (metabolism) ผลต่อความดันโลหิต ผลต่อหัวใจ ผลต่อระบบหายใจ ผลต่อระบบทางเดินอาหาร ผลต่อระบบประสาท ฯลฯ ดังตัวอย่างที่แสดงไว้ในตารางที่ 1-1

ยาที่ผ่านการตรวจสอบเบื้องต้นแล้วพบว่าสามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษาโรคได้นั้นจะต้องผ่านการประเมินความเสี่ยงต่อการเกิดพิษในสัตว์ทดลองอย่างรอบคอบก่อนนำมาทดลองใช้ในมนุษย์ ซึ่งการทดสอบหลักที่สำคัญประกอบด้วย การทดสอบต่อไปนี้ (รายละเอียดในตารางที่ 1-2)

Experimental Method or Target Organ	Species of Tissue	Route of Administration	Measurement
Molecular Receptor binding (example: β -adrenoceptor)	Cell membrane fractions from organs or cultured cells; cloned receptors	In vitro	Receptor affinity and selectivity
Enzyme activity (examples: tyrosine hydroxylase, dopamine-6-hydroxylase, Monoamine oxidase)	Sympathetic nerves, adrenal glands; purified enzymes	In vitro	Enzyme inhibition and selectivity
Cytochrome P450	Liver	In vitro	Enzyme inhibition: effects on drug metabolism
Cellular Cell function	Cultured cells	In vitro	Evidence for receptor activity- agonism or antagonism (example: effects on cyclic nucleotides)
Isolated tissue	Blood vessels, heart, lung, ileum (rat or guinea pig)	In vitro	Effects on vascular contraction and relaxation; selectivity for vascular receptors; effects on other smooth muscles
Systems/disease models Blood pressure	Dog, cat (anesthetized)	Parenteral	Systolic-diastolic changes
	Rat, hypertensive (conscious)	Oral	Antihypertensive effects
Cardiac effects	Dog (conscious)	Oral	Electrocardiography
	Dog (anesthetized)	Parenteral	Inotropic, chronotropic effects, cardiac output, total peripheral resistance
Peripheral autonomic nervous system	Dog (anesthetized)	Parenteral	Effects on response to known drugs and electrical stimulation of central and peripheral autonomic nerves
Respiratory effects	Dog, guinea pig	Parenteral	Effects on respiratory rate and amplitude, bronchial tone
Diuretic activity	Dog	Oral, parenteral	Natriuresis, kaliuresis, water diuresis, renal blood flow, glomerular filtration rate
Gastrointestinal effects	Rat	Oral	Gastrointestinal motility and secretions
Circulating hormones, cholesterol	Rat, Dog	Parenteral, oral	Serum concentration
Blood coagulation	rabbit	Oral	Coagulation time, clot retraction, prothrombin time
Central nervous system	Mouse, rat	Parenteral, oral	Degree of sedation, muscle relaxation, locomotor activity, stimulation

ตารางที่ 1-1 Pharmacological profile tests

Type of Test	Approach	Comment
Acute toxicity	Acute dose that is lethal in approximately 50% of animals. Determine maximum tolerated dose. Usually two species, two routes, single dose	Compare with therapeutic dose
Subacute toxicity	Three doses, two species. Up to 6 months may be necessary prior to clinical trial. The longer the duration of expected clinical use, the longer the subacute test.	Clinical chemistry, physiologic signs, autopsy studies, hematology, histology, electron microscopy studies. Identify target organs of toxicity.
Chronic toxicity	One to 2 years. Required when drug is intended to be used in humans for prolonged periods. Usually run concurrently with clinical trial.	Goals of subacute and chronic tests are to show which organs are susceptible to drug toxicity. Tests as noted above for subacute.
Effect on reproductive performance	Effects on animal mating behavior, reproduction, parturition, progeny, birth defects	Examines fertility, teratology, perinatal and postnatal effects, lactation
Carcinogenic potential	Two years, two species. Required when drug is intended to be used in humans for prolonged periods.	Hematology, histology, autopsy studies
Mutagenic potential	Effects on genetic stability of bacteria (Ames test) or mammalian cells in culture; dominant lethal test in mice	Increasing interest in this problem
Investigative toxicology	Determine sequence and mechanisms of toxic action. Develop new methods for assessing toxicity.	May allow rational and earlier design of safer drugs

ตารางที่ 1-2 Safety test

- 5.1.1. การทดสอบพิษเฉียบพลัน (Acute toxicity) หมายถึง ผลของยาครั้งเดียวในขนาดสูง ๆ จนกระทั่งถึงขนาดที่ทำให้ตาย
- 5.1.2. การทดสอบพิษกึ่งเฉียบพลัน (Subacute toxicity) และพิษเรื้อรัง (Chronic toxicity) หมายถึง ผลของยาในขนาดต่ำแต่ให้ซ้ำ ๆ เป็นระยะเวลานาน ซึ่งมีความสำคัญมากโดยเฉพาะอย่างยิ่ง ยาที่มีวัตถุประสงค์ในการใช้กับผู้ป่วยเป็นระยะเวลานาน ระยะเวลาที่ต้องใช้ในการทดสอบในสัตว์ทดลองมีความสัมพันธ์กับระยะเวลาที่ใช้ในคนดังนี้

ระยะเวลาที่วางแผนจะใช้ในคน	ระยะเวลาที่ต้องศึกษาในสัตว์ทดลอง
ครั้งเดียวหรือหลายครั้งภายใน 1 วัน	14 วัน
1-10 วัน	28 วัน
1-30 วัน	90 วัน
มากกว่า 30 วัน	180 วัน

5.1.3. ผลของยาต่อระบบสืบพันธุ์ รวมทั้งผลต่อเด็กในครรภ์ (Teratogenicity)

5.1.4. ฤทธิ์ที่ก่อให้เกิดโรคมะเร็ง (Carcinogenesis)

5.1.5. ฤทธิ์ที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (Mutagenesis)

การทดสอบพิษวิทยาของยามีข้อจำกัดเนื่องจาก

1. การทดสอบกินเวลานานและต้องใช้งบประมาณจำนวนมาก
2. จำเป็นต้องใช้สัตว์ทดลองจำนวนมาก ซึ่งหมายถึงสัตว์จำนวนมากต้องตายไป ปัจจุบันมีความพยายามที่จะใช้เซลล์หรือเนื้อเยื่อที่เพาะเลี้ยงแทน แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในการแปรผลไปสู่คน
3. เนื่องจากคนและสัตว์จัดเป็นสิ่งมีชีวิตต่าง species กัน ฉะนั้นในการแปรผลไปสู่คนนั้นไม่ใช่ข้อมูลที่จะเชื่อถือได้ 100%
4. จากข้อมูลทางสถิติ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่บ่อย มักไม่ค่อยพบก่อนในช่วง preclinical test แต่มักจะพบเมื่อนำไปใช้ทางคลินิกแล้ว

5.2. การทดสอบทางคลินิก (Clinical testing)

เนื่องจากประเทศไทยยังไม่มี การคิดค้นผลิตยาใหม่ขึ้นเอง ดังนั้นยาแผนปัจจุบันที่ได้รับการอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุขให้ขึ้นทะเบียนและสามารถจำหน่ายในประเทศไทยทั้งหมดเป็นยาที่ผ่านการจดทะเบียนและมีการจำหน่ายในประเทศอื่นมาแล้ว ตามกฎหมายของประเทศสหรัฐอเมริกา ซึ่งเป็นประเทศที่มีการผลิตคิดค้นยาใหม่จำนวนมาก รัฐบาลตั้งข้อบังคับให้มีการศึกษาผลของยาใหม่ในมนุษย์อย่างเข้มงวด โดยยาที่จะได้รับอนุญาตให้ทำการศึกษามนุษย์ได้จะต้องมีข้อมูลเกี่ยวกับฤทธิ์ของยาและความปลอดภัยในสัตว์ทดลองอย่างเพียงพอเสียก่อน ผู้ที่จะต้องเข้ามาเกี่ยวข้องในการทดสอบทางคลินิกประกอบด้วย แพทย์ผู้วิจัย (clinician-scientist) นักเภสัชวิทยาคลินิก (clinical pharmacologist) นักสถิติ และผู้เชี่ยวชาญด้านอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง การออกแบบแผนการทดลองดังกล่าวจะต้องทำอย่างระมัดระวัง โดยมีปัจจัยสำคัญ 3 ประการเข้ามาเกี่ยวข้อง คือ การวัดประเมินประโยชน์ในการรักษา การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในมนุษย์และผลอื่น ๆ ที่ไม่เกี่ยวข้องกับการศึกษาเภสัชวิทยา แต่ที่สำคัญคือ การทดลองดังกล่าวจะต้องไม่ขัดต่อหลักจริยธรรมตามคำประกาศเฮลซิงกิสำหรับการศึกษาวิจัยทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับมนุษย์ (The Declaration of Helsinki)

การทดสอบทางคลินิกแบ่งออกได้เป็น 4 phase ดังภาพที่ 1-1 โดยมีรายละเอียดดังต่อไปนี้

Phase 1 เป็นการศึกษาผลของยาในขนาดที่ระบุให้ใช้ในการรักษา โดยทำให้อาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวนน้อย ๆ เช่น 25-50 คน การทดลองใน phase นี้มีจุดมุ่งหมายคือ เพื่อทดสอบว่าผลของยาต่อสัตว์ทดลองและในมนุษย์มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญหรือไม่ ทั้งอาสาสมัครและผู้วิจัยทราบว่ามีผลข้างเคียงใด ขนาดเท่าไร ผลข้างเคียงที่พบบ่อยจะปรากฏให้เห็นในระยะนี้ นอกจากนี้ข้อมูลเกี่ยวกับ

pharmacokinetics ในร่างกายของคน ได้แก่ การดูดซึม ค่าครึ่งชีวิตของยา (half life) metabolism และอื่น ๆ จะได้จากการศึกษาใน phase นี้

Phase 2 เป็นการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาในผู้ป่วย โดยเป็นการศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มเล็กประมาณ 10-200 คน ในขั้นนี้ผู้ศึกษาวินิจฉัยเท่านั้นจะทราบว่าผู้ป่วยคนไหนได้รับยาชนิดใด (**Single-blind design**) โดยมีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาเก่าที่ใช้ในการรักษาโรคนั้น ๆ อยู่แล้ว เรียกว่า positive control หรือได้รับยาหลอก (placebo) ผลข้างเคียงทั่วไปอาจพบได้ในระยะนี้

Phase 3 เป็นการศึกษาเพื่อดูผลของยาในผู้ป่วยจำนวนมาก บางครั้งอาจมากถึงหลายพันคน เพื่อประเมินทั้งประสิทธิภาพในการรักษาและความปลอดภัยในระดับต่อจาก phase ที่ 2 ในระยะนี้จะต้องมีการออกแบบแผนการทดลองแบบที่ทั้งผู้ป่วยและแพทย์ผู้วิจัยจะไม่ทราบว่าได้รับยาชนิดใด (**Double-blind design**) และการสลับการใช้ยาของผู้ป่วย. (**crossover technique**) เพื่อเป็นการลดความคลาดเคลื่อนที่อาจเกิดจากผลของการใช้ยาหลอก และศึกษาพิษหรืออาการข้างเคียงจากการใช้ยาในระยะยาว โดยเฉพาะผลของยาต่อระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หากผลที่ได้จากการศึกษาใน phase นี้เป็นที่น่าพอใจและไม่เกิดพิษร้ายแรงตามที่คาดหวัง ก็สามารถยื่นขออนุญาตจดทะเบียนเพื่อจำหน่ายในตลาดได้ ซึ่งการพิจารณาอาจกินเวลานานประมาณ 1-2 ปี

Phase 4 หลังจากที่ยาได้รับอนุญาตให้จำหน่ายได้ จะเป็นเริ่มต้น phase 4 เพื่อเฝ้าระวังและติดตามความปลอดภัยของยาในสภาพที่เป็นจริงและในจำนวนมาก ซึ่งในขั้นแรกสถานพยาบาลที่มีความพร้อมในการติดตามผลการใช้ยาเท่านั้นที่จะส่งจ่ายยาให้กับผู้ป่วยได้ โดยสถานพยาบาลเหล่านี้มีหน้าที่ที่จะต้องรายงานผลต่าง ๆ ให้องค์การอาหารและยา และบริษัทผู้ผลิตทราบ หลังจากนั้นจะเข้าสู่ระยะที่เรียกว่า **Postmarketing surveillance program** เพื่อเฝ้าระวังและติดตามผลการใช้ยา เนื่องจากหากเป็นความผิดปกติที่พบได้น้อยมากอยู่แล้ว จำเป็นจะต้องเก็บข้อมูลจากผู้ใช้จำนวนมากพอ ตัวอย่างเช่น ในคนทั่วไปมีอุบัติการณ์เกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infraction) 1 : 100,000 คน ฉะนั้นจำเป็นจะต้องติดตามเฝ้าระวังในผู้ที่ได้รับยานี้จำนวน 1,800,000 คน ข้อมูลที่ได้จึงจะน่าเชื่อถือ ซึ่งหากยาชนิดนั้น ๆ สามารถทำให้เกิดความผิดปกติดังกล่าวมากกว่าคนที่ไม่ได้รับยา 2 เท่า จำนวนผู้ใช้ยาที่ต้องติดตามเฝ้าระวัง (subject) จะน้อยลง

ยาที่ใช้ในการรักษาโรคที่พบบ่อย เรียกว่า **orphan drug** การทำการศึกษาวินิจฉัยเพื่อผลิตยาใหม่ขึ้นมารักษาโรคกลุ่มนี้จะทำให้ตีมีประสิทธิภาพได้ยาก เนื่องจากมีจำนวนประชากรที่ป่วยเป็นโรคน้อย กลุ่มนี้จะได้รับความสนใจน้อยจากบริษัทผู้ผลิตยา เนื่องจากมีจำนวนเป้าหมายที่จะใช้ยานี้น้อยไม่คุ้มทุน ปัจจุบันมีองค์การอาหารและยารับอนุญาตให้ยาจำนวนอย่างน้อย 120 ชนิดเป็น orphan drug ใช้สำหรับรักษาโรคที่พบบ่อยจำนวนไม่น้อยกว่า 82 โรค

6. นโยบายแห่งชาติด้านยา

ในอดีตจนถึงปัจจุบัน ประเทศไทยประสบปัญหาการบริหารจัดการทางด้านยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ สถานบริการทางการแพทย์ที่ห่างไกลขาดแคลนยา ขณะที่โรงพยาบาลในเขตเมืองกลับมีการใช้ยาอย่างฟุ่มเฟือยเกินความจำเป็น เกิดปัญหาหายากสต็อก และการใช้ยาราคาแพง ทำให้เกิดการสูญเสียและสิ้นเปลืองไม่คุ้มประโยชน์ หน่วยงานของภาครัฐได้มีความพยายามเพื่อแก้ปัญหาโดยดำเนินการกำหนดนโยบายเกี่ยวกับการคัดเลือกยาที่มีความจำเป็นต่อสุขภาพอนามัยของประชาชน กระทรวงสาธารณสุขทำการแก้ปัญหาเบื้องต้นโดยจัดทำ “เภสัชตำรับฉบับกรมการแพทย์” ขึ้นเป็นบัญชียาหลัก ในปี พ.ศ. 2506 และได้มีการแก้ไขปรับปรุงจนกระทั่งถึงฉบับปัจจุบัน เรียกว่า “บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551” โดยมีจุดมุ่งหมายเพื่อให้มียาที่มีคุณภาพ ปลอดภัย ในราคาพอสมควร กระจายอย่างทั่วถึง ลดการสูญเสียจากการใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม การมีบัญชียาหลักแห่งชาติจะช่วยให้เกิดการคัดเลือกรายการยาให้มีชนิดและจำนวนเท่าที่จำเป็นในการแก้ปัญหาสาธารณสุขของประเทศ ทำให้เกิดการใช้จ่ายอย่างสมเหตุสมผล สามารถจัดสรรและใช้ประโยชน์จากทรัพยากรที่มีอยู่ได้อย่างคุ้มค่า และนำไปการปฏิบัติงานที่มีประสิทธิภาพ

นโยบายแห่งชาติด้านยา พ.ศ. 2536 ประกอบด้วยเนื้อหาสาระสำคัญ 5 ประการ ดังนี้

1. ส่งเสริมการพัฒนาอุตสาหกรรมการผลิตยาภายในประเทศ เพื่อให้สามารถพึ่งตนเองได้ และส่งเสริมการผลิตเพื่อการส่งออก
2. ส่งเสริมการผลิตวัตถุดิบจากทรัพยากรในประเทศ
3. สนับสนุนการศึกษาและวิจัยเพื่อเพิ่มศักยภาพด้านการป้องกันและส่งเสริมสุขภาพด้วยสมุนไพร
4. ส่งเสริมและสนับสนุนให้มีการใช้ยาตามบัญชียาหลักแห่งชาติทั้งภาครัฐและเอกชน
5. กำหนดกลวิธีการปรับปรุงประสิทธิภาพด้านการบริหารยา รวมทั้งบัญญัติกฎหมายกฎระเบียบ ข้อบังคับต่างๆ ให้เอื้ออำนวยต่อการคุ้มครองผู้บริโภคด้านยา

แนวทางและหลักเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้กำหนดแนวทางและหลักเกณฑ์ในการพิจารณาคัดเลือกยาหลักแห่งชาติเพื่อใช้เป็นแนวทางในการคัดเลือกยาของคณะกรรมการฯ และคณะทำงานคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ สรุปได้ดังนี้

1. ยาต้องมีความจำเป็นในการป้องกันและแก้ไขปัญหาด้านสุขภาพ โดยพิจารณาทั้งระดับความรุนแรงของโรค ความชุกและอุบัติการณ์ของโรค
2. ระบบการคัดเลือกต้องแสดงข้อมูลเชิงประจักษ์ (explicit information) ที่ละเอียดพอ เอื้อให้เกิดการใช้ข้อมูลครบถ้วนในการตัดสินใจ มีข้อมูลและเหตุผลชัดเจนทุกขั้นตอน และอธิบายต่อสาธารณชนได้ การตัดสินใจคัดเลือกยาใช้หลักฐานวิชาการเชิงประจักษ์ (evidence-based

literature) หรือการให้คะแนนที่มีประสิทธิผล เป็นหลักในการคัดเลือก ร่วมกับ ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์/เภสัชศาสตร์/เศรษฐศาสตร์สาธารณสุข และความเห็นเชิงนโยบายของผู้บริหารในหน่วยงานหลายฝ่ายที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งหลักฐานและความเห็นที่ได้รับจากผู้ที่มีส่วนร่วมในสังคมในระหว่างขั้นตอนการคัดเลือกยา

3. การคัดเลือกและแสดงรายการยา ให้ใช้ชื่อสามัญของยา รูปแบบยา ความแรง ขนาดบรรจุ ยกเว้นในกรณีที่ไม่ระบุจึงใช้ความแรงและขนาดบรรจุอื่นได้ ทั้งนี้ ให้ระบุเงื่อนไขการสั่งใช้ยา หรือจัดหายาตามความเหมาะสม รวมทั้ง ข้อมูลอื่นๆ ที่จำเป็น เช่น คำแนะนำ ข้อสังเกต ข้อควรระวัง คำเตือน คำอธิบาย เป็นต้น
4. ต้องคำนึงถึงข้อมูลเกี่ยวกับคุณภาพยา เช่น รูปแบบยา การเก็บรักษา ความคงตัวของยา ขนาดบรรจุวันหมดอายุ เป็นต้น ตลอดจนข้อมูลอื่นเกี่ยวกับยา เช่น ประสิทธิภาพในการบริหารยา และการยอมรับในการใช้ยาของผู้ป่วย (compliance) เป็นต้น
5. ต้องคำนึงถึงข้อมูลเชิงเศรษฐศาสตร์ด้านค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น ราคา ยา ความสามารถในการจ่าย ทั้งของสังคมและประชาชน ตลอดจนฐานะเศรษฐกิจของประเทศ
6. ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ต้องเป็นยาที่ขึ้นทะเบียนตำรับยาในประเทศ เว้นแต่เป็นยาที่ได้รับการยกเว้นตามข้อกำหนดในพระราชบัญญัติยา หรือเป็นเวชภัณฑ์ซึ่งควบคุมกำกับโดยกฎหมายอื่นที่เกี่ยวข้องรวมทั้งต้องคำนึงถึงยาที่มีการผลิต และ/หรือ จำหน่ายในประเทศ เพื่อให้มีปริมาณเพียงพอเป็นหลักด้วย
7. ควรเป็นยาเดี่ยว หากจำเป็นต้องเป็นยาผสม จะต้องมียาที่มีข้อมูลที่เชื่อถือได้ที่แสดงว่ายาผสมมีข้อดีที่หรือเท่าเทียมกับยาเดี่ยวในด้านความปลอดภัย ประโยชน์และค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ ยาผสมจะต้องมีข้อดีที่กว่ายาเดี่ยวในประเด็นของ compliance และ/หรือ การชะลอหรือป้องกันการติดยาของเชื้อก่อโรค
8. หากเป็นยาที่มีหลายข้อบ่งใช้ แต่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งใช้ ให้ระบุข้อบ่งใช้ และเงื่อนไขการสั่งใช้ยาเพื่อให้การใช้ยาดังกล่าวเป็นไปตามขั้นตอนอย่างเหมาะสม เงื่อนไขการสั่งใช้ต้องมีความชัดเจนเอื้อต่อการใช้ยาเป็นขั้นตอน ตามระบบบัญชีย่อย ซึ่งแบ่งเป็นบัญชีย่อย ก. ข. ค. ง. และ จ. ดังนี้
 บัญชี ก หมายถึง รายการยาสำหรับสถานพยาบาลทุกระดับ เป็นรายการยามาตรฐานที่ใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพที่พบบ่อย มีหลักฐานชัดเจนที่สนับสนุนการใช้ มีประสบการณ์การใช้ในประเทศไทยอย่างพอเพียง และเป็นยาที่ควรได้รับการเลือกใช้เป็นอันดับแรกตามข้อบ่งใช้ของยานั้น
 บัญชี ข หมายถึง รายการยาที่ใช้สำหรับข้อบ่งใช้หรือโรคบางชนิดที่ใช้ยาในบัญชี ก. ไม่ได้หรือไม่ได้ผล หรือใช้เป็นยาแทนยาในบัญชี ก. ตามความจำเป็น

บัญชี ค หมายถึง รายการยาที่ต้องใช้ในโรคเฉพาะทาง โดยผู้ชำนาญ หรือผู้ที่ได้รับมอบหมายจากผู้อำนวยการของสถานพยาบาลนั้นๆ โดยมีมาตรการกำกับการใช้ ซึ่งสถานพยาบาลที่ใช้จะต้องมีความพร้อมตั้งแต่การวินิจฉัยจนถึงการติดตามผลการรักษา เนื่องจากยากลุ่มนี้เป็นยาที่ถ้าใช้ไม่ถูกต้อง อาจเกิดพิษหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยหรือเป็นสาเหตุให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ง่าย หรือเป็นยาที่มีแนวโน้มในการใช้ไม่ตรงตามข้อบ่งชี้หรือไม่คุ้มค่าหรือมีการนำไปใช้ในทางที่ผิด หรือมีหลักฐานสนับสนุนการใช้ที่จำกัด หรือมีประสบการณ์การใช้ในประเทศไทยอย่างจำกัด หรือมีราคาแพงกว่ายาอื่นในกลุ่มเดียวกัน

บัญชี ง หมายถึง รายการยาที่มีหลายข้อบ่งชี้ แต่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งชี้ หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือ เป็นรายการยาที่มีราคาแพง จึงเป็นกลุ่มยาที่มีความจำเป็นต้องมีการระบุข้อบ่งชี้และเงื่อนไขการสั่งใช้ยา การใช้บัญชียาหลักแห่งชาติไปอ้างอิงในการเบิกจ่ายควรนำข้อบ่งชี้และเงื่อนไขการสั่งใช้ไปประกอบในการพิจารณาอนุมัติการเบิกจ่ายจึงจะก่อประโยชน์สูงสุด ทั้งนี้ยาในบัญชี ง จำเป็นต้องใช้สำหรับผู้ป่วยบางราย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือก่อปัญหาเชื้อดื้อยาที่ร้ายแรง การสั่งใช้ยาซึ่งต้องให้สมเหตุผล เกิดความคุ้มค่าสมประโยชน์จะต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยและพิจารณาโดยผู้ชำนาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรม หรือได้รับวุฒิบัตรหรือหนังสืออนุมัติจากแพทยสภา หรือทันตแพทยสภาเท่านั้น และโรงพยาบาลจะต้องมีระบบการกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา โดยต้องมีการเก็บข้อมูลการใช้ยาเหล่านั้นเพื่อตรวจสอบในอนาคตได้

บัญชี จ หมายถึง

- 1) รายการยาสำหรับโครงการพิเศษของกระทรวง ทบวง กรม หรือหน่วยงานของรัฐ ที่มีการกำหนดวิธีการใช้และการติดตามประเมินการใช้ยาตามโครงการ โดยมีหน่วยงานนั้นรับผิดชอบ
- 2) รายการยาสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเฉพาะ ซึ่งมีการจัดกลไกกลางเป็นพิเศษในกำกับ การเข้าถึงยา ภายใต้ความรับผิดชอบร่วมกันของ 3 กองทุน ซึ่งดูแลโดย กรมบัญชีกลาง (ระบบสวัสดิการรักษาพยาบาลข้าราชการ) กระทรวงการคลัง สำนักงานประกันสังคม กระทรวงแรงงาน และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ

ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 แบ่งออกได้เป็น 17 กลุ่ม ตามระบบต่าง ๆ ของร่างกาย และข้อบ่งชี้ ได้แก่

1. Gastro-intestinal system
2. Cardiovascular system
3. Respiratory system
4. Central nervous system

5. Infection
6. Endocrine system
7. Obstetrics, gynaecology, and urinary-tract disorders
8. Malignant disease and immunosuppression
9. Nutrition and blood
10. Musculoskeletal and joint diseases
11. Eye
12. Ear, nose, oropharynx and oral cavity
13. Skin
14. Immunological products and vaccines
15. Anaesthesia
16. Antidotes
17. Contrast media & radiopharmaceuticals

นอกจากนั้นบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551 ยังบรรจุยาจากสมุนไพรและเภสัชตำรับโรงพยาบาลไว้ในตอนท้ายด้วย

7. แหล่งข้อมูลทางยา

การศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับยาชนิดใดชนิดหนึ่งสามารถค้นคว้าได้จากแหล่งข้อมูลเอกสารต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

- 7.1. แหล่งข้อมูลปฐมภูมิ (Primary resources) ได้แก่ วารสาร บทความทางวิชาการต่างๆ เป็นแหล่งข้อมูลที่มีความทันสมัย รวดเร็ว แต่มีเฉพาะเจาะจงสูง เข้าใจยากสำหรับผู้ที่ไม่ใช่ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทาง วารสารเภสัชวิทยาที่มีชื่อเสียง ได้แก่ Trends in pharmacological sciences, Pharmacological reviews, Annual reviews of pharmacology and toxicology, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics เป็นต้น
- 7.2. แหล่งข้อมูลทุติยภูมิ (Secondary resources) ใช้เป็นเครื่องมือในการสืบค้นต่อ อาจอยู่ในรูปของหนังสือ เช่น Index medicus, Medline, IPA หรือสื่อ electronic ต่างๆ ได้ เช่น CD-ROM ใช้ในการหาแหล่งข้อมูลปฐมภูมิที่ต้องการได้อย่างรวดเร็ว แต่ข้อมูลอาจไม่ครบถ้วน เนื่องจากได้มีการรวบรวมข้อมูลจากแหล่งข้อมูลปฐมภูมิจำนวนหนึ่งเท่านั้น ไม่ใช่ทั้งหมด
- 7.3. แหล่งข้อมูลตติยภูมิ (Tertiary resources) เป็นเอกสารอ้างอิงที่เกิดจากการรวบรวมองค์ความรู้จากเอกสารอ้างอิงระดับปฐมภูมิ และนำมาผ่านการประเมินความน่าเชื่อถือและความถูกต้องของข้อมูลโดยผู้ทรงคุณวุฒิจนได้ข้อสรุปแล้วเรียบเรียงออกมาเป็นเอกสาร ได้แก่หนังสืออ้างอิง ตำราทางการแพทย์ Textbooks ต่างๆ มีข้อมูลครบถ้วน ส่วนใหญ่เป็นทฤษฎีที่เป็นที่ยอมรับ

กว้างขวาง แต่ข้อมูลอาจจะล้าสมัย หากมีการค้นพบสิ่งใหม่ๆเกิดขึ้น และมีการทบทวนออก
เอกสารฉบับใหม่ไม่บ่อย หนังสือด้านเภสัชวิทยา ได้แก่ Basic & Clinical Pharmacology
โดย Bertram G. Katzung, Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of
Therapeutic, Drug Interaction Facts เป็นต้น

7.4. แหล่งข้อมูลอื่น ๆ เช่น จากผู้ชำนาญเฉพาะทาง และข้อมูลจากบริษัทผู้ผลิตหรือบริษัทผู้แทน
จำหน่าย

ในการคัดเลือกเอกสารเพื่อใช้เป็นแหล่งข้อมูลนั้น การพิจารณาจะต้องมีข้อมูลที่น่าเชื่อถือ โดยดูได้
จาก ผู้แต่งเป็นผู้มีความรู้ ประสบการณ์ ทักษะเพียงพอ เอกสารที่ผู้เขียนใช้อ้างอิง ควรเลือกข้อมูลที่มีความ
เป็นปัจจุบัน และตรวจสอบว่ามีข้อมูลที่สอดคล้องหรือขัดแย้งบ้างหรือไม่ นอกจากนี้การพิจารณาเลือก
website มาเป็นแหล่งข้อมูลควรพิจารณา website ที่น่าเชื่อถือ ได้แก่ website ของภาครัฐ ของสถาบัน
หรือองค์กรที่มีชื่อเสียง องค์กรที่ทำงานเกี่ยวข้องกับเรื่องนั้นโดยเฉพาะ เป็นต้น

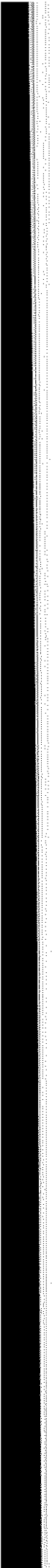
เอกสารอ้างอิง

Berkowitz, BA. Basic & clinical evaluation of new drugs. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical
Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 64-73.

ประภาวดี พัวไพโรจน์, หลักการพื้นฐานทางเภสัชวิทยา. ใน : บุญเกิด คงยิ่งยศ วีรพล คู่คงวิริยพันธ์ และ
ปณิต ตั้งสุจริต, บรรณาธิการ. เภสัชวิทยาสำหรับนักศึกษาวิทยาศาสตร์สุขภาพ เล่ม 1, โรงพิมพ์คลัง
น่านาวิทยา ขอนแก่น, 2548; 1-26.

บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2551

<http://www.pharm.chula.ac.th/social/pubhealthphar.htm>



บทที่ 2
เภสัชจลนศาสตร์
(Pharmacokinetics)

วัตถุประสงค์ เมื่อจบการเรียนรู้การสอนแล้วนักศึกษาสามารถ

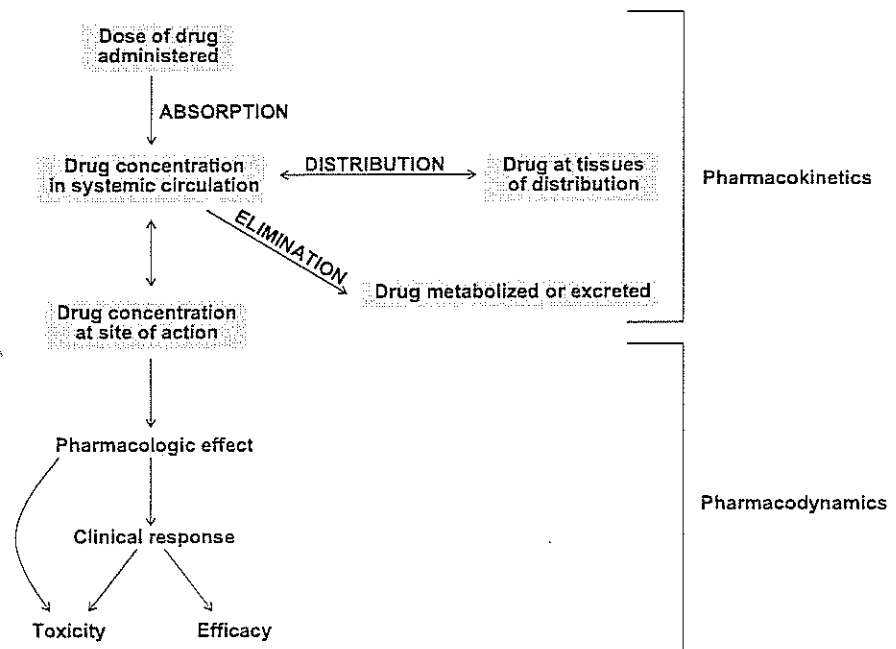
1. อธิบายกระบวนการต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ได้
2. อธิบายปัจจัยที่มีผลกระทบต่อกระบวนการต่าง ๆ ในเภสัชจลนศาสตร์ได้
3. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาและความแตกต่างระหว่าง Zero-order kinetics และ First-order kinetics ได้
4. อธิบายแบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ และอธิบายความแตกต่างระหว่าง one-compartment model และ two-compartment model ได้
5. คำนวณพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ และสามารถนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิกได้

หัวข้อ

1. บทนำ
2. การส่งผ่านยา
3. การดูดซึมยา
4. การกระจายยา
5. การเปลี่ยนแปลงยา
6. การขจัดยา
7. หลักคณิตศาสตร์มูลฐานของเภสัชจลนศาสตร์
 - 7.1. อัตราเร็วของปฏิกิริยา
 - 7.2. แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์
 - 7.3. พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์
8. ความสำคัญและการนำไปใช้ทางคลินิก

1. บทนำ

ในการใช้ยารักษาโรคมียัตถุประสงค์หลัก คือ เพื่อให้ผู้ป่วยได้ผลการรักษาที่ดีที่สุดจากยาชนิดนั้น โดยเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด การที่ยาจะออกฤทธิ์ได้นั้นจะต้องมีปริมาณยาที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ (site of action) ในปริมาณที่สูงเพียงพอ ปัจจัยที่มีผลต่อความเข้มข้นของยาในร่างกาย ได้แก่ ขนาดที่ใช้ (dose) รูปแบบของยา และที่สำคัญคือกระบวนการทางสรีรวิทยาของร่างกายที่กระทำต่อยา ดังนั้นในการสั่งจ่ายยาให้กับผู้ป่วยแพทย์จะต้องตัดสินใจว่าจะต้องให้ยากับผู้ป่วยในขนาดเท่าใด และให้ในระยะห่างเท่าใดจึงจะบรรลุวัตถุประสงค์ดังกล่าว การพิจารณาเลือกชนิดและขนาดที่เหมาะสมของยาแก่ผู้ป่วยแต่ละรายจะต้องใช้ความรู้ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ซึ่งเป็นการศึกษากระบวนการทางสรีรวิทยาของร่างกายที่กระทำต่อยา ได้แก่ การดูดซึมยา (Drug absorption) การกระจายยา (Drug distribution) การเปลี่ยนแปลงยา (Drug metabolism) และการขจัดยา (Drug elimination) ประกอบกับความรู้ทางด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) ควบคู่กันไป โดยพิจารณาถึงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดและผลของยา (Dose-effect relationship: รูปที่ 2-1) การตระหนักในความสำคัญของความสัมพันธ์ดังกล่าวจะทำให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยาพร้อมกันนั้นก็ช่วยลดพิษของยาที่อาจจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วย



รูปที่ 2-1 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดและผลของยา (Dose-effect relationship) สามารถแยกออกได้เป็น 2 ส่วน คือ เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ทำให้เกิดความสัมพันธระหว่างขนาดของยากับความเข้มข้นของยาในร่างกาย และ เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) ทำให้เกิดความสัมพันธระหว่างความเข้มข้นของยากับฤทธิ์ของยา จะเห็นว่าความเข้มข้นของยาเป็นปัจจัยสำคัญของการเชื่อมต่อระหว่าง เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ ซึ่งจะก่อให้เกิดการใช้ยาอย่างมีเหตุผล กระบวนการเภสัชจลนศาสตร์หลักที่เข้ามาเกี่ยวข้องคือ การดูดซึม การกระจาย และการขจัดยา
ที่มา : Holford, 2007

การส่งผ่านยา (Permeation)

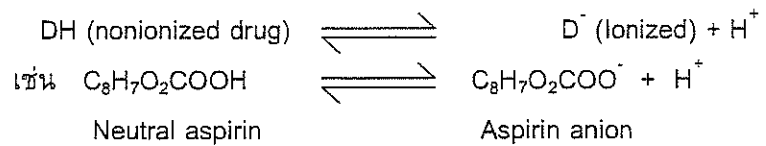
การส่งผ่านยาไปยังตำแหน่งออกฤทธิ์จะต้องผ่านเข้าออกเยื่อที่กั้นระหว่างส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย (compartment) หลายครั้ง ด้วยกลไกขนส่ง 4 แบบ คือ

1. Aqueous diffusion จัดเป็น passive transport (เคลื่อนที่จากความเข้มข้นสูงสู่ความเข้มข้นต่ำ) ที่มักเกิดกับยาที่มีมวลโมเลกุลขนาด 20,000-30,000 โดยเกิดขึ้นในส่วน ของร่างกายที่มีส่วนประกอบหลักเป็นน้ำ เช่น interstitial space, cytosol เป็นต้น โมเลกุลของยาจะเคลื่อนที่ผ่าน tight junction ของ epithelial membrane หรือช่อง ระหว่าง endothelial cell ของหลอดเลือด ยาที่จับกับโปรตีนในพลาสมา เช่น จับกับ albumin จะไม่สามารถผ่านช่องดังกล่าวได้ นอกจากนั้นยาที่มีประจุจะถูกขัดขวางไม่ให้ เคลื่อนที่ด้วยวิธีนี้ เนื่องจากแรงต้านทางไฟฟ้า (electric field)
2. Lipid diffusion เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดในการจำกัดความสามารถในการขนส่งยาผ่านเยื่อ กั้นที่เป็นไขมันระหว่างส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ดังนั้นการเคลื่อนที่ของยาจากส่วนหนึ่ง ไปยังอีกส่วนของร่างกายจะขึ้นกับความสามารถในการละลายในไขมันของยา หรือดูได้จากค่า lipid : water partition coefficient ของยานั้น
3. Special carriers ในร่างกายจะมีโมเลกุลพิเศษเพื่อใช้ในการขนส่งสารบางชนิดที่มีความสำคัญต่อหน้าที่เซลล์ สารเหล่านี้มักมีขนาดใหญ่ และไม่ละลายน้ำทำให้ไม่สามารถ แพร่ผ่านเยื่อหุ้มได้ เช่น peptide, amino acid หรือ glucose เป็นต้น ซึ่งการขนส่งแบบนี้ ได้แก่ การขนส่งแบบ active transport หรือ facilitated diffusion ยาหลายชนิดมี โครงสร้างเป็น peptide amino acid หรือ น้ำตาล จำเป็นต้องใช้ carrier ช่วยในการขนส่ง
4. Endocytosis and exocytosis สารบางชนิดมีขนาดใหญ่มาก จำเป็นต้องใช้กระบวนการ endocytosis เท่านั้นในการขนส่งเข้าสู่เซลล์ โดยสารจะถูกล้อมรอบ (engulf) ด้วยเยื่อหุ้ม เซลล์ แล้วเกิดเป็น vesicle หลุดเข้าไปภายในเซลล์ จากนั้นจะเยื่อหุ้ม vesicle แตกออก เพื่อปล่อยสารสู่ cytosol การขนส่งสารแบบนี้ได้แก่ การดูดซึมธาตุเหล็กและวิตามินบี12 จากทางเดินอาหารสู่กระแสเลือด โดยการจับกับโปรตีนก่อนเกิดกระบวนการ Endocytosis ส่วนกระบวนการ exocytosis เป็นกระบวนการที่เกิดในทางตรงข้ามเพื่อใช้ ในการหลั่งออกจากเซลล์ เช่น การหลั่งสารสื่อประสาท เมื่อมีการกระตุ้นที่ปมประสาท ทำให้ vesicle ที่บรรจุสารสื่อประสาท มาหลอมรวมกับเยื่อหุ้มเซลล์ แล้วปล่อยสารภายใน ออกสู่ extracellular space

การที่ยาจะเข้าสู่เซลล์ต่าง ๆ ที่ยาจะไปออกฤทธิ์ได้จะต้องเคลื่อนที่ข้ามเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งชั้นของ เซลล์อาจจะเป็นชั้นเดียว เช่นชั้นของ intestinal epithellium ในทางเดินอาหาร หรือหลายชั้น เช่น เซลล์ ผิวหนัง ไม่ว่าจะเคลื่อนที่ผ่านชั้นของเซลล์แบบใด เยื่อหุ้มเซลล์คือสิ่งสำคัญที่ยาจะต้องผ่านข้ามในการ

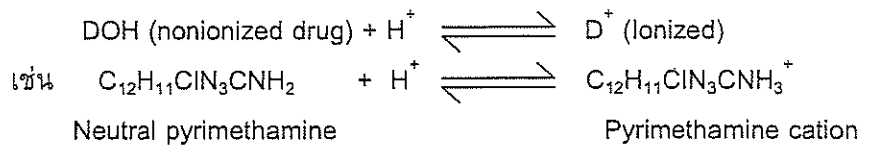
เข้าและออกจากส่วนหนึ่งไปยังอีกส่วนหนึ่งของร่างกาย เยื่อหุ้มเซลล์มีโครงสร้างที่ประกอบด้วย phospholipid ซึ่งเรียงตัวสองชั้น (bilayer) ดังนั้นยาที่จะเคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดี จะต้องละลายในไขมันได้ดีและอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว ยาส่วนใหญ่จะมีฤทธิ์เป็นกรดอ่อนหรือเบสอ่อน ซึ่งจะแตกตัวอยู่ในรูปของประจุเมื่ออยู่ในสารละลาย การแตกตัวจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับค่าคงที่ของการแตกตัว (dissociation constant : K_a) ของยานั้น ๆ และสภาพความเป็นกรดต่างของส่วนต่าง ๆ ที่แวดล้อมยาอยู่ ดังสมการของ Henderson-Hasselbach

กรณีของยาที่เป็นกรดอ่อน



$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log_{10} \frac{[\text{ionized drug}]}{[\text{nonionized drug}]} \quad \text{.....①}$$

กรณีของยาที่เป็นเบสอ่อน



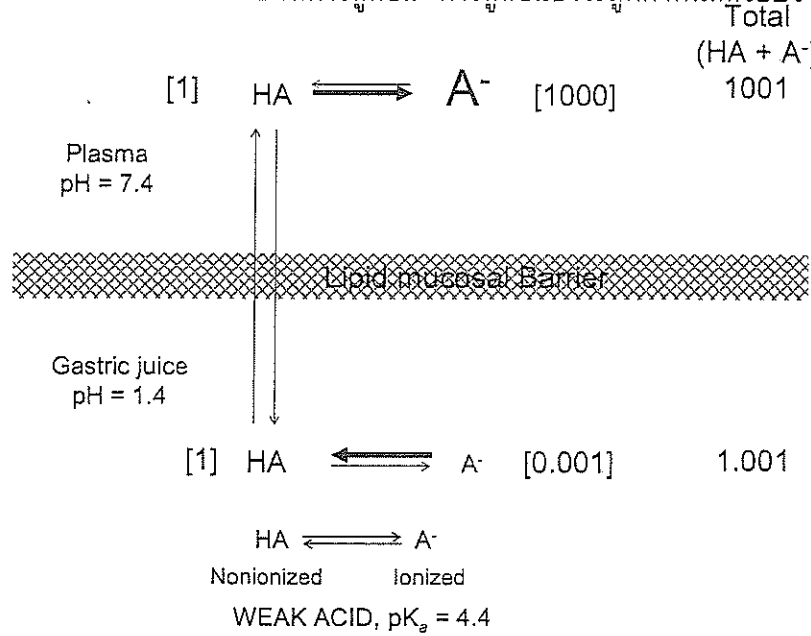
$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log_{10} \frac{[\text{nonionized drug}]}{[\text{ionized drug}]} \quad \text{.....②}$$

ตัวอย่างเช่น ในกรณีของยาที่ให้โดยการรับประทาน ยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อนจะถูกดูดซึมได้ดีจากกระเพาะอาหาร เนื่องจากในกระเพาะอาหารมีสภาพเป็นกรดมาก (ประมาณ 1-3) ยาที่มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อนไม่ค่อยแตกตัวหรือแตกตัวน้อย โดยสามารถพิจารณาจากสมการที่ ① เมื่อค่า pH น้อย ionized drug จึงน้อยด้วย ยาที่ไม่แตกตัวเท่านั้นจะถูกดูดซึมได้ (รูปที่ 2-2) ในทางตรงข้าม ยาที่มีฤทธิ์เป็นด่างอ่อนจะถูกดูดซึมได้ดีจากลำไส้เล็ก เนื่องจากลำไส้เล็กมีสภาพเป็นด่าง พิจารณาจากสมการที่ ② เมื่อค่า pH มาก nonionized drug จึงมากด้วย จึงมียาที่อยู่ในสภาพที่ไม่แตกตัวพร้อมที่จะถูกดูดซึมได้มาก

2. การดูดซึมยา (Drug absorption)

การดูดซึมยาหมายถึงการเคลื่อนที่ของยาจากตำแหน่งที่ให้ยาไปสู่กระแสเลือด ตำแหน่งที่ให้ยามิได้หลายจุด ได้แก่ ทางเดินอาหารไม่ว่าจะเป็น กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ สำหรับยาที่ให้โดยการรับประทาน ยาอาจถูกดูดซึมจากเยื่อบุผนังของช่องปากในกรณีของยาอมใต้ลิ้น หรือยา

อาจถูกดูดซึมผ่านทางผิวหนัง ในกรณีของแผ่นปิดหรือครีมที่เป็นยาทาภายนอก แต่สำหรับยาฉีดเข้า
หลอดเลือดนั้นยาไม่ต้องผ่านกระบวนการดูดซึม การดูดซึมยาจะถูกกำหนดด้วยปัจจัยต่าง ๆ ได้แก่



รูปที่ 2-2 ผลของ pH ต่อการความเข้มข้นของกรดอ่อนใน plasma และในกระเพาะอาหารจากความสามารถ
ในการแตกตัวและการเคลื่อนที่ผ่าน lipid barrier จะเห็นว่าปริมาณยาใน plasma : gastric juice \cong 1000 : 1 ซึ่ง
แสดงให้เห็นว่ายาที่มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อนสามารถดูดซึมได้ดีในกระเพาะอาหารซึ่งมีสภาพเป็นกรด
ที่มา : Buxton, 2006

1. ขนาดหรือความเข้มข้นของยาที่ให้ โดยยาที่มีขนาดหรือความเข้มข้นสูงกว่าจะถูกดูดซึมได้เร็วกว่ายาที่มีขนาดหรือความเข้มข้นต่ำ
2. คุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีของยา
 1. การละลายของยา (Drug solubility) ยาที่ละลายได้ดีในน้ำจะดูดซึมได้ดีกว่ายาในรูปแบบของสารแขวนตะกอน (suspension) หรือในรูปแบบสารละลายของน้ำมัน (emulsion) เนื่องจากจะผสมกับของเหลวที่ตำแหน่งที่ให้ยาได้เร็วกว่า ยาเม็ดซึ่งมักจะอยู่ในรูปของของแข็งจะต้องใช้เวลาระยะหนึ่งในการแตกตัวและละลาย ทำให้มีอัตราการดูดซึมช้ากว่าชนิดเดียวกันที่อยู่ในรูปของสารละลาย
 2. การละลายในไขมัน (Lipid solubility) การที่ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดจะต้องเคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของเนื้อเยื่อต่าง ๆ และเนื่องจากโครงสร้างเยื่อหุ้มเซลล์ประกอบด้วย phospholipid bilayer ดังนั้นยาที่จะถูกดูดซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดี จะต้อง

ละลายในไขมันได้ดีและอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัว อัตราเร็วในการดูดซึมยาจะขึ้นอยู่กับ
lipid : water partition coefficient ของยานั้น ๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว

3. การแตกตัวเป็นประจุ (ionization) : ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่ายาส่วนใหญ่จะมีฤทธิ์เป็นกรดอ่อนหรือเบสอ่อน ดังนั้นยาจะดูดซึมได้มากหรือน้อยขึ้นอยู่กับค่าการแตกตัวของยาและความแตกต่างของ pH ระหว่างตำแหน่งที่ให้ยาและ pH ของ plasma

3. พื้นที่ผิวในการดูดซึม (Absorption area)

โดยทั่วไปยาจะถูกดูดซึมผ่านกระเพาะอาหารได้น้อย เนื่องจากกระเพาะอาหารมีพื้นที่ผิวน้อย และอีกทั้งยังประกอบด้วย mucus ที่หนาปกคลุมอยู่ นอกจากนี้ยังมีปริมาณของกรดอยู่มาก ทำให้เกิดความต้านทานของศักย์ไฟฟ้า ทำให้การดูดซึมไม่ดี ยาที่ให้โดยการรับประทาน จึงถูกดูดซึมจากลำไส้เล็กเป็นส่วนใหญ่ เนื่องจากลำไส้เล็กมีพื้นที่ผิวมากเพราะมีโครงสร้างที่เรียกว่า microvilli นอกจากนี้ยังมีความต้านทานของศักย์ไฟฟ้าน้อยกว่ากระเพาะอาหาร pH ของลำไส้เล็กจะประมาณ 5-8 ขึ้นกับว่ามีระยะทางห่างจากกระเพาะอาหารมากหรือน้อย

4. การไหลเวียนของเลือดในบริเวณที่มีการดูดซึมยา (Blood flow) เลือดทำหน้าที่เป็นตัวพายากระจายไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ดังนั้นหากเลือดไหลผ่านบริเวณที่ให้ยามาก ยาจะถูกดูดซึมได้ดี การνωดหรือประคบด้วยความร้อนจะเพิ่มอัตราเร็วในการดูดซึม การให้ยาทางหลอดเลือดดำ ไม่ต้องผ่านกระบวนการดูดซึมดังได้กล่าวมาแล้ว

การให้ยาโดยการรับประทานเป็นวิธีที่ช้าบ่ยที่สุด เนื่องจากเป็นยาที่มีราคาถูก ใช้สะดวกและปลอดภัยเมื่อเทียบกับยาฉีด แต่การให้ยาโดยการรับประทานจะมีปัจจัยหลายอย่างนอกเหนือจากที่กล่าวมาแล้วคือปัจจัยที่มาจากผู้ใช้ยา ได้แก่

1. **Gastric emptying time** ซึ่งเป็นเวลาที่อาหารหรือยาเคลื่อนออกจากกระเพาะอาหารเข้าสู่ลำไส้เล็ก ยาส่วนใหญ่จะดูดซึมได้ดีในลำไส้เล็กเนื่องจากมีพื้นที่ผิวมากดังที่ได้กล่าวไปแล้ว หากมีปัจจัยใด ๆ มาทำให้ gastric emptying time ยาวนานออกไป ก็จะทำให้ยาเดินทางไปสู่ลำไส้เล็กช้าลง ส่งผลต่อการดูดซึม ในทางตรงข้ามหากปัจจัยนั้น ๆ ทำให้ gastric emptying time สั้นลง ก็จะทำให้เกิดการดูดซึมยาเร็วขึ้น
2. **Intestinal motility** หมายถึงการบีบตัวของลำไส้เล็ก ซึ่งหากมีมากก็จะทำให้ยาดูดซึมน้อยลง เช่นภาวะท้องเสียหรือท้องร่วงรุนแรง หรือในกรณีที่ได้รับประทานยาที่มีผลทำให้ลำไส้บีบตัวน้อยลง ก็จะทำให้ยามีเวลาสัมผัสกับลำไส้เล็กนานขึ้น ทำให้ไปเพิ่มการดูดซึม นอกจากนี้การรับประทานอาหารที่มีไขมันสูงก็สามารถส่งผลให้ intestinal motility ลดลงได้

กับ
รด
และ
นที่
อง
การ
จะมี
ว่า
กะ
พา
จะ
าง

3. ปฏิกริยาภายในทางเดินอาหาร ยาสามารถทำปฏิกริยากับอาหารหรือสารอื่น ๆ ในทางเดินอาหารได้ เช่น calcium ในนม ยาลดกรด หรือยาอาจถูกทำลายโดยกรดในกระเพาะอาหารได้ ซึ่งจะทำให้การดูดซึมยาลดลงทั้งในแง่ปริมาณยาและอัตราเร็วในการดูดซึม
4. **First pass effect** โดยปกติเลือดที่ไปเลี้ยงที่ตับมาจาก 2 แหล่งคือ จากหัวใจ เรียกว่า Hepatic artery และจากทางเดินอาหาร เรียกว่า hepatic portal vein ดังนั้นยาที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารจะถูกลำเลียงไปที่ตับก่อนจะเข้าสู่กระแสเลือดแล้วไหลเวียนไปทั่วร่างกาย ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงได้ดีโดยเอนไซม์ในตับไปเป็นสารที่ไม่ออกฤทธิ์ จะทำให้ความเข้มข้นของยาที่ออกฤทธิ์ในกระแสเลือดต่ำมาก เรียกว่า ยานั้นมี first pass effect สูง หรืออาจเรียกว่า ยามี **Bioavailability** (ชีวปริมาณออกฤทธิ์) ต่ำ จำเป็นต้องให้ยาในขนาดสูง จึงไม่เหมาะที่จะให้ยาโดยการรับประทาน จำเป็นต้องให้โดยวิธีอื่น เช่น การให้โดยการฉีด หรืออมใต้ลิ้น อาจมีปัจจัยอื่น ๆ นอกเหนือจาก first pass effect ที่ทำให้ยามี bioavailability ต่ำ ได้แก่ แปรคทีเรียในลำไส้ หรือ คุณสมบัติของยาเตรียม เช่น ความแข็งของยาเม็ด ส่วนประกอบอื่นของยาเม็ดที่อาจไปขัดขวางการดูดซึม ขนาดของอนุภาคยา รูปเกลือที่แตกต่างกันของตัวยา ดังนั้นยาชนิดเดียวกันที่ผลิตจากโรงงานที่แตกต่างกัน อาจทำให้ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมไปยังตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ไม่เท่ากัน ซึ่งจะเรียกว่ามี **Bioequivalence** ต่างกัน

3. การกระจายยา (Drug distribution)

การกระจายยา หมายถึงการเคลื่อนที่ของยาจากพลาสมาไปสู่เนื้อเยื่อหรือบริเวณอื่น ๆ ของร่างกาย ปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัวของยาไปที่อวัยวะต่าง ๆ นอกเหนือจากคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมี ได้แก่

1. cardiac output และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะนั้น ๆ เส้นเลือดที่สำคัญในการช่วยในการกระจายยา คือ เส้นเลือดฝอย (capillary) ที่ไปเลี้ยงบริเวณนั้น เนื่องจากเป็นเส้นเลือดที่มีผนังบางที่สุด ประกอบด้วย endothelium เพียงชั้นเดียว ซึ่งรอยต่อระหว่าง endothelial cell มีรูหรือช่องให้สารผ่านได้ ทำให้ยาไปถึงบริเวณ interstitial compartment อย่างรวดเร็ว อวัยวะที่ยาสามารถไปถึงได้เร็วและมาก ได้แก่ อวัยวะที่มีเลือดไปเลี้ยงมาก เช่น หัวใจ ตับ ไต สมอง ส่วนอวัยวะอื่น ๆ เช่น กล้ามเนื้อ อวัยวะภายใน ผิวหนัง และ ไขมัน ยาจะกระจายไปถึงช้ากว่า
2. การละลายในไขมัน ยาที่ไม่ละลายในไขมันซึ่งเข้าสู่เซลล์ได้ยากจะมีการกระจายตัวไม่ดี และมีปริมาณยาที่ตำแหน่งออกฤทธิ์น้อย

ละ
าที่
่าสู่
แล้ว
ไปสู่
ng
ลง
ตัว
การ

3. ความชอบจับของยากับอวัยวะต่าง ๆ และความสามารถในการจับกับ plasma protein เช่น เช่น ยาที่เป็นกรดชอบจับกับ albumin หรือยาที่เป็นเบสชอบจับกับ α_1 -acid glycoprotein ยาในกลุ่มนี้将有ความเข้มข้นใน plasma สูง เกิดการกระจายตัวในอวัยวะอื่นต่ำ

การกระจายตัวของยาผ่านระบบประสาทส่วนกลาง

โครงสร้างทางกายภาพของเส้นเลือดฝอยที่ไปเลี้ยงสมองมีลักษณะเฉพาะซึ่งแตกต่างไปจากเส้นเลือดฝอยที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่ออื่น ๆ คือ capillary ของสมองมีลักษณะเป็น tight junction ไม่มีช่องว่างระหว่าง endothelial cell ทำให้ไม่ยอมให้สารแปลกปลอมผ่านเข้าได้ง่าย เรียกว่า **blood brain barrier** ดังนั้นสารที่จะผ่าน blood brain barrier ได้จะมีคุณสมบัติดังนี้

- โมเลกุลเล็กมาก เช่น Nitrous oxide ซึ่งใช้เป็นยาสลบ หรือ ethanol เป็นต้น
- ละลายในไขมันได้ดี เช่น ยาในกลุ่ม benzodiazepines ซึ่งเป็นยาคลายกังวลหรือยานอนหลับ
- มีโครงสร้างที่จะถูกดึงผ่านจาก blood brain barrier โดยใช้ carrier-mediated หรือ active transport system เช่น Levodopa ที่เป็นสารตั้งต้นในการสร้าง dopamine ในขณะที่ dopamine เอง ไม่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้

ยาที่มีโมเลกุลมีประจุ เช่น ยาที่อยู่ในรูปของ quaternary amine หรือยาที่แตกตัวได้ดีมาก ๆ จะไม่สามารถผ่านจากกระแสเลือดเข้าสู่สมองได้เลย

แหล่งสะสมยา (Drug Reservoirs)

ยาที่ถูกดูดซึมและกระจายตัวไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายจะถูกเก็บสะสมไว้ โดยมีความเข้มข้นที่สมดุลงกับ ความเข้มข้นของยาใน plasma จนกระทั่งระดับยาใน plasma ต่ำลงยาที่สะสมไว้ในส่วนต่าง ๆ ของร่างกายก็จะถูกปล่อยออกมาเพื่อให้ความเข้มข้นของยาใน plasma เพิ่มขึ้น ซึ่งหากยาถูกเก็บสะสมในปริมาณมากก็จะทำให้ยาสามารถออกฤทธิ์อยู่ได้นาน อย่างไรก็ตามหากยาถูกเก็บสะสมในอวัยวะใดอวัยวะหนึ่งในปริมาณมาก ๆ อาจจำเป็นต้องใช้ยาในครั้งแรกเป็นขนาดสูงเพื่อให้มียาไปยังตำแหน่งออกฤทธิ์มากพอที่จะเกิดผลการรักษาได้ แหล่งที่ยาไปจับและสะสมในร่างกายได้แก่

1. Plasma protein การจับของยากับ plasma protein มักเป็นการจับแบบย้อนกลับได้ และไม่เฉพาะเจาะจง ยาหลาย ๆ ตัวมีสมบัติทางกายภาพและเคมีคล้ายคลึงกันทำให้สามารถแข่งขันกับยาชนิดอื่นหรือ endogenous substance ที่มีอยู่ในธรรมชาติได้ เช่น การแย่งจับกับ albumin ของ sulfonamide แทน bilirubin ทำให้ bilirubin ในเด็กแรกเกิดมีปริมาณสูงขึ้น เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด bilirubin encephalopathy เป็นต้น นอกจากนี้การแย่งที่จับกันระหว่างยา 2 ตัวขึ้นไป จะทำ

ชั้น
ยา

ให้เกิดพิษของยาขึ้นได้ เนื่องจากทำให้ยาที่อยู่ในรูปอิสระ (free drug) เพิ่มขึ้น ยาที่จะออกฤทธิ์
ได้ต้องอยู่ในรูปอิสระเท่านั้น

2. Cellular reservoirs ยาบางชนิดสามารถผ่านเข้าสู่เซลล์แล้วถูกเก็บสะสมไว้ ทำให้ยาถูกเก็บสะสม
ไว้ในเนื้อเยื่อชนิดนั้น ๆ เช่น ยาquinacrine ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาโรคมมาลาเรีย จะมีความเข้มข้นใน
ตับสูงกว่าใน plasma ประมาณ หลายพันเท่า
3. ไขมันในร่างกาย มักจะเป็นแหล่งสะสมยาที่ละลายได้ดีในไขมัน เช่น 70% ของยา Thiopental ซึ่ง
เป็นยากลุ่ม barbiturate ที่ละลายได้ดีในไขมัน จะเข้าสู่ส่วนที่เป็นไขมันของร่างกายภายใน 3
ชั่วโมงหลังให้ยา
4. กระดูก ยาและสารพิษบางชนิดถูกสะสมได้ในกระดูก เช่น ยาปฏิชีวนะ tetracycline ธาตุตะกั่ว
และ ธาตุเรเดียม ซึ่งจะทำให้เกิดพิษได้อีกนานหลังได้รับสาร
5. Transcellular reservoir เนื่องจากยามีกระบวนการส่งผ่านข้ามเยื่อหุ้มเซลล์ ดังนั้นจึงอาจมียา
สะสมอยู่ในส่วนที่เรียกว่า Transcellular fluid ซึ่งที่มีขนาดใหญ่ที่สุดได้แก่ ทางเดินอาหาร เช่น
การดูดซึม weak base จากกระแสเลือดกลับสู่ทางเดินอาหาร เนื่องจาก pH ที่แตกต่างกันดังที่
เคยกล่าวไปแล้ว หรือยาบางชนิดอาจถูกขับออกทางน้ำดีในรูปของ inactive form และถูก
เปลี่ยนแปลงกลับเป็นรูป active form ในลำไส้เล็ก ในกรณีนี้ลำไส้เล็กจัดเป็นแหล่งสะสมยาได้

เ
่าง
ier

ยา

หรือ
ine

ไม่

Redistribution (การกระจายตัวใหม่)

การหมดฤทธิ์ของยาเกิดได้จากการที่ระดับยาในตำแหน่งออกฤทธิ์ลดต่ำลง ซึ่งปกติเกิดจากการ
เปลี่ยนยาในร่างกายไปอยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์และการขับยาออกจากร่างกาย แต่ในบางครั้งการหมดฤทธิ์
ของยาอาจเกิดจากกระบวนการ Redistribution ของยาก็ได้

นี้
ๆ

ใน
ใด
อก

ไม่

กับ

อง

การ

ทำ

ดังที่กล่าวไปแล้วว่า การกระจายตัวของยาขึ้นกับปัจจัยหลัก 3 ประการ คือ ปริมาณเลือดที่ไป
เลี้ยงอวัยวะนั้น ๆ ความสามารถในการละลายในไขมันและความสามารถในการจับกับเนื้อเยื่อต่าง ๆ
ดังนั้นในช่วงแรกของการให้ยา ยาจะเคลื่อนไปสู่อวัยวะที่มีเลือดไปเลี้ยงมากก่อน จากนั้นเมื่อเวลาผ่านไป
ยาจะเกิดการกระจายตัวใหม่ไปยังเนื้อเยื่ออื่น ๆ จนกระทั่งเข้าสู่ภาวะสมดุลกับระดับยาในเลือด ซึ่งอาจจะ
ต้องใช้เวลาหลายชั่วโมง การกระจายตัวใหม่นี้เป็นปัจจัยสำคัญในการอธิบายระยะเวลาในการออกฤทธิ์
ของยาที่ละลายได้ดีในไขมันและมีฤทธิ์ต่ออวัยวะที่มีเลือดไปเลี้ยงมาก เช่น สมอง หัวใจ ตัวอย่างเช่น
thiopental เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำ ยาจะเข้าสู่สมองได้ภายในเวลาเพียง 1 นาที ความเข้มข้นของยาใน
สมองจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ออกฤทธิ์ทำให้ผู้ป่วยสลบ หลังจากนั้นระดับยาใน plasma จะเริ่มลดลง
เนื่องจากยาเริ่มกระจายตัวไปสู่อวัยวะอื่น เช่น กล้ามเนื้อ ดังนั้นยาที่อยู่ในสมองจะเคลื่อนย้ายไปสู่กระแส
เลือด เพื่อเพิ่มความเข้มข้นของยาใน plasma ทำให้ความเข้มข้นของยาในสมองลดลง ยา thiopental จึง
ออกฤทธิ์เร็วและมีฤทธิ์สั้น เหมาะใช้ในการใช้ในการผ่าตัดเล็กหรือเป็นยาชกนำให้สลบ

Placental transfer of drugs (การกระจายยาผ่านรก)

การกระจายยาผ่านรกมีความสำคัญเป็นอย่างมาก เนื่องจากยาบางชนิดสามารถทำให้เกิดความผิดปกติของทารกในครรภ์ ยาข้ามผ่านรกได้โดยวิธีการแพร่ธรรมดา ยาที่ละลายได้ในไขมันและไม่แตกตัวสามารถข้ามจากแม่ไปสู่ทารก และในตรงกันข้ามยาที่ละลายในไขมันได้น้อยและแตกตัวได้ดีจะไม่ค่อยผ่านรกได้ ความคิดที่ว่ารกจะช่วยกันไม่ให้ยาผ่านจากแม่ไปสู่ทารกได้นั้นเป็นความคิดที่ไม่ถูกต้อง แนวคิดที่เหมาะสมในการป้องกันอันตรายต่อทารกคือ เด็กในครรภ์มีโอกาสจะได้รับยาทุกอย่างที่แม่ได้รับไม่มากนักน้อย

4. การเปลี่ยนแปลงยา (Drug metabolism or Drug biotransformation)

การเปลี่ยนแปลงยา หมายถึงกระบวนการที่ยาถูกเปลี่ยนแปลงด้วยปฏิกิริยาชีวเคมีในร่างกาย การเปลี่ยนแปลงยาเดิม (parent drug) ได้สารผลิตภัณฑ์ที่เรียกว่า metabolite ซึ่งอาจจะมีฤทธิ์เพิ่มขึ้น น้อยลง, หมดฤทธิ์หรือแม้กระทั่งเกิดสารที่เป็นพิษก็ได้ หากได้ metabolite ที่เป็นตัวออกฤทธิ์จะเรียกว่า prodrug อวัยวะที่สำคัญที่สุดในการเปลี่ยนแปลงยา คือ ตับ เอนไซม์ในตับที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยามีมากมายหลายชนิด ซึ่งส่วนมากอยู่ในส่วนที่เป็น lipophilic membrane ของ endoplasmic reticulum ส่วนของ membrane นี้เมื่อถูกแยกออกจากเซลล์ด้วยการทำ homogenization และ fractionation จะ form ตัวใหม่เป็น vesicle เรียกว่า microsome เอนไซม์ดังกล่าวจึงถูกเรียกโดยรวมว่า **microsomal drug metabolizing enzyme** เอนไซม์ที่สำคัญในกลุ่มนี้ คือ **Mixed function oxidases (MFOs)** หรือ **monooxygenase** การทำงานของเอนไซม์กลุ่มนี้จำเป็นต้องมีโมเลกุลสำคัญ 2 ชนิดคือ NADPH และ O_2 โดย 1 โมเลกุลของ substrate ต้องการ O_2 1 โมเลกุล ซึ่งจะแตกออกไปปรากฏใน product 1 อะตอมและในน้ำ 1 อะตอม

อวัยวะอื่น ๆ ที่สามารถเปลี่ยนแปลงยาได้บ้าง คือ ไต ปอด และผนังลำไส้ กระบวนการเปลี่ยนแปลงยาสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ระยะ (phase) คือ

1. **Phase I reaction** เป็นการเปลี่ยนแปลงที่ได้ metabolite ที่มีความเป็นขั้วเพิ่มขึ้น (more polarity) ทำให้โมเลกุลของยาพร้อมที่จะเข้าทำปฏิกิริยาใน phase II ได้แก่ปฏิกิริยา oxidation, reduction หรือ hydrolysis เอนไซม์ 2 ชนิดที่สำคัญในการเร่งปฏิกิริยา oxidation-reduction ได้แก่ 1) **flavoprotein, NADPH-cytochrome P450 reductase** ซึ่งจัดเป็นเอนไซม์ในกลุ่ม monooxygenase ซึ่งแต่ละโมเลกุลของเอนไซม์ประกอบด้วย flavin mononucleotide (FMN) และ flavin adenine dinucleotide (FAD) อย่างละ 1 โมเลกุล บางทีเรียกชื่อว่า **NADPH-cytochrome c reductase** และ 2) **Cytochrome P450** ซึ่ง ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา oxidation ในส่วนปลายของโมเลกุล (terminal oxidase) ทำให้ได้ยาอยู่ในรูป hydroxylated (ROH) เหตุที่เรียกชื่อเอนไซม์ว่า cytochrome เนื่องจากโปรตีนของเอนไซม์ในระบบนี้

ประกอบ ด้วย heme ที่มีเหล็ก 1 อะตอมจับอยู่กับ protoporphyrin และการเรียกต่อด้วย ตัวเลข 450 เนื่องจาก reduced form ของเอนไซม์นี้เมื่อจับกับคาร์บอนมอนอกไซด์ (CO) จะ ดูดกลืนแสงได้สูงสุดที่ความยาวคลื่น 450 nm

- cytochrome ที่มีการจัดเรียงตัวของกรดอะมิโนเหมือนกันเกิน 40% จัดอยู่ในตระกูล (family) เดียวกัน โดยเรียกชื่อเป็นตัวเลขอารบิกหรือโรมัน เช่น 1, 2, 3, 4 หรือ I, II, III, IV เป็นต้น
- cytochrome ที่มีการจัดเรียงตัวของกรดอะมิโนเหมือนกันเกิน 50% จัดอยู่ในตระกูลย่อย (subfamily) เดียวกัน โดยใช้ตัวอักษรภาษาอังกฤษ เช่น A, B, C, D เป็นต้น
- cytochrome ที่มีการจัดเรียงตัวของกรดอะมิโนเหมือนกันเกิน 97% จัดอยู่ในกลุ่มย่อย (isoform) เดียวกัน โดยเรียกชื่อเป็นตัวเลขอารบิก คือ 1, 2, 3, 4

พบว่า cytochrome P450 ตระกูล 1, 2 และ 3 ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนแปลงยาและ สารแปลกปลอม (drug and xenobiotic metabolism) ที่ร่างกายได้รับเป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่ ตระกูลอื่น ๆ ทำหน้าที่ในกระบวนการ metabolism ของสารในร่างกาย cytochrome P450 ที่สำคัญที่สุดได้แก่ CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 ซึ่งมี สัดส่วน 15%, 4%, 20%, 5%, 10% และ 30% ของปริมาณ cytochrome P450 ทั้งหมดในตับ ตามลำดับ

2. **Phase II reaction** เป็นปฏิกิริยา conjugation ที่นำ metabolite ที่ได้จาก phase I มารวม กับสารบางชนิดในร่างกาย (endogenous substance) ทำให้ metabolite ที่ได้สามารถละลาย นำได้ดีขึ้น เพื่อการขับออก ปฏิกิริยา conjugation ในการเปลี่ยนแปลงยา ได้แก่

- **Glucuronidation** มี substrate เป็น UDP-Glucuronic acid ตัวอย่างเช่น acetaminophen
- **Acetylation** มี substrate เป็น acetyl CoA ตัวอย่างเช่น isoniazid
- **Conjugation with glycine** ตัวอย่างเช่น salicylic acid
- **Conjugation with sulfate** ตัวอย่างเช่น steroids
- **O-, S- หรือ N-Methylation** มี substrate เป็น S-adenosylmethionine ตัวอย่างเช่น norepinephrine

กระบวนการเปลี่ยนแปลงยามักเริ่มด้วย phase I ก่อนแล้วตามด้วย phase II แต่ไม่เสมอไป อาจ เกิด phase II ก่อนแล้วตามด้วย phase I ก็ได้ หรืออาจเกิด phase II เลยโดยไม่เกิด phase I ก็ได้ อย่างไรก็ตาม จากแนวคิดเดิมที่ว่า phase II เป็นกระบวนการกำจัดพิษเพียงอย่างเดียวนั้นไม่เป็นความจริงเสมอไป เนื่องจากกระบวนการ conjugation ของยาบางชนิด เช่น acyl glucuronidation ของ nonsteroidal anti-inflammatory drugs, O-sulfation ของ N-hydroxyacetylaminofluorene และ N-acetylation ของ isoniazid ทำให้เกิดผลิตภัณฑ์ที่เป็นพิษต่อดับ (รูปที่ 2-3)

อัตราการเปลี่ยนแปลงยาขึ้นอยู่กับสมบัติของตัวยาหนึ่ง ๆ ซึ่งหากศึกษาในประชากรเดียวกันจะพบว่ายาตัวหนึ่งอาจมีความแตกต่างของอัตราการเปลี่ยนแปลงยาในประชากรเดียวกันไม่เท่ากันเช่น อาจพบว่าคนหนึ่งมีอัตราการเปลี่ยนแปลงยา ทำให้ระดับยา A ใน plasma เป็น 30 เท่าของอีกคนหนึ่ง ขณะที่ระดับยา B มีความแตกต่างในประชากรเดียวกันเพียง 2 เท่าเท่านั้น นอกเหนือจากสมบัติเฉพาะของยาเองแล้ว ยังมีปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยาอื่น ๆ อีก ได้แก่

1. พันธุกรรม ปัจจัยทางพันธุกรรมมีผลต่อความแปรปรวนของอัตราการเปลี่ยนแปลงยาเป็นอย่างมาก โดยปกติความแปรปรวนที่เกิดขึ้นกับอัตราการเปลี่ยนแปลงของยาชนิดหนึ่ง จะมีการกระจายแบบต่อเนื่องที่เรียกว่า Gaussian distribution แต่ในบางกรณีจะพบการกระจายแบบไม่ต่อเนื่อง ที่เรียกว่า Bimodal distribution เนื่องจากมีประชากรจำนวนหนึ่งมีกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาที่แตกต่างออกไป เพราะมียีนในการควบคุมการสร้างเอนไซม์ที่ต่างกัน ความแตกต่างของยีนที่ควบคุมลักษณะบางอย่างของประชากรทำให้สามารถแบ่งประชากรตามลักษณะของยีนได้เป็นกลุ่มย่อยนี้ เรียกว่า **genetic polymorphism** เช่น กระบวนการ hydroxylation ของยา debrisoquin โดยเอนไซม์ CYP2D6 ในประชากรเชื้อสาย cuacasian ที่มี genetic polymorphism แตกต่างกัน (รูปที่ 2-4a) หรือ ในกรณีของกระบวนการ acetylation ของ isoniazid ซึ่งเกิดจากประชากรกลุ่มที่เรียกว่า slow acetylator มีการสร้างเอนไซม์ที่ช่วยเร่งปฏิกิริยา acetylation ของ isoniazid น้อยกว่าปกติ ทำให้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาหลังรับประทานยาไม่เท่ากัน (รูปที่ 2.4b) ความผิดปกตินี้มีการควบคุมด้วยยีนซึ่งเป็นยีนด้อย (autosoma recessive trait) พบมากในชาวตะวันตก นอกจากนั้นยังมีการศึกษาพบความแตกต่างที่เกี่ยวข้องกับ drug metabolism อื่น ๆ อีก เช่น เอนไซม์ในปฏิกิริยา 4-hydroxylation ของ mephenytoin ซึ่งเป็นยากันชัก และเอนไซม์ CYP2C9 ในประชากรบางกลุ่มที่มี affinity ต่ำในการจับกับสาร เช่น warfarin ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด ทำให้อัตราการเปลี่ยนแปลงยาค่ำ เกิดอาการเลือดออกได้ง่าย

อายุ ความสามารถของตับในการเปลี่ยนแปลงสารบางชนิดจะลดลงตามอายุที่เพิ่มขึ้นของผู้ป่วย จากศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและทางคลินิกพบว่า เมื่ออายุเพิ่มขึ้นอัตราการเปลี่ยนแปลงยาจะลดลง ซึ่งมักจะเป็นการเปลี่ยนแปลงที่ phase I มากกว่าใน phase II การลดลงดังกล่าว อาจเป็นผลมาจากการลดลงของ enzyme activity การลดลงของสารต่าง ๆ ที่ทำหน้าที่เป็น cofactor ในปฏิกิริยาจากการขาดสารอาหาร หรือผลมาจากการที่ตับผ่านการถูกทำลายมานานในผู้สูงอายุ เช่น การดื่มเหล้า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ โรคบางอย่างที่มีโอกาสพบบ่อยในผู้สูงอายุ ได้แก่ โรคหัวใจล้มเหลว ซึ่งทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงตับลดลงซึ่งจะทำให้ hepatic clearance ลดลง enzyme activity ของการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับในเด็กแรกเกิด จะสูงเพียง 50-70% ในผู้ใหญ่ และจะค่อย ๆ สูงขึ้น

นจะ
อาจ
นะที่
งยา

เป็น
ง ๆ
การ
วน
ร้าง
าให้

etic

ไซม์

(รูป
การ
ของ
าไม่

mal

างที่

tion

ที่มี

ตรา

ายุที่

ตรา

าใน

ดลง

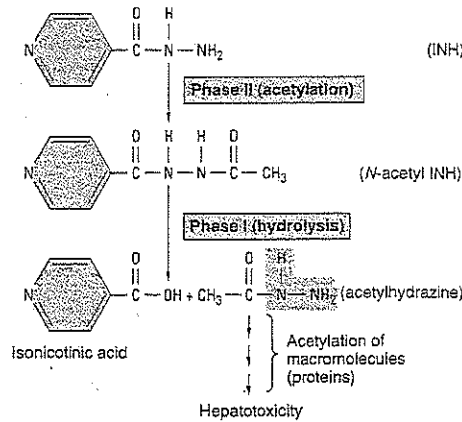
ลมา

ดับ

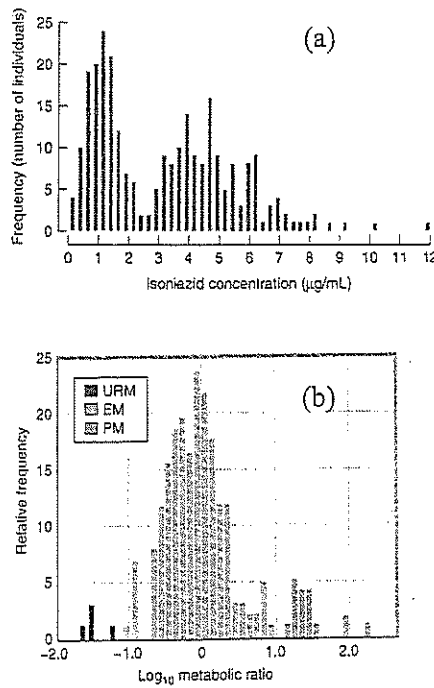
าให้

การ

ใน



รูปที่ 2-3 Phase II activation ของ isoniazid (INH) ซึ่งทำให้เกิด metabolite ที่เป็นพิษต่อตับ
ที่มา : Correia, 2007



รูปที่ 2-4 Genetic polymorphism ในกระบวนการ drug metabolism (a) แสดงการกระจายความเข้มข้นของ
พลาสมาในประชากรจำนวน 267 คนหลังจากรับประทาน isoniazid ขนาด 9.8 mg/kg ประชากรที่พบความเข้มข้น
ในพลาสมาสูงกว่า 2.5 mg/L ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม slow acetylator (b) แสดงการกระจายของ metabolic ratio (MR) ใน
ปฏิกิริยา hydroxylation ของ desbisoquin โดยเอนไซม์ CYP2D6 ในประชากรเชื้อสาย Caucasian หลังรับประทาน
desbisoquin sulfate ขนาด 12.8 mg นาน 8 ชั่วโมงแล้วเก็บปัสสาวะมาตรวจ ประชากรที่มีค่า MR สูงกว่า 12.6 จะถูก
จัดอยู่ในกลุ่ม poor metabolizer ขณะที่ประชากรซึ่งมีค่า ระหว่าง 0.2-12.6 ถูกจัดอยู่ในกลุ่ม intensive metabolizer
หาก MR มีค่าน้อยกว่า 0.2 จะถือว่าประชากรกลุ่มนี้เป็น ultrarapid metabolizer ที่มา : Correia, 2007

เท่ากับในผู้ใหญ่เมื่ออายุประมาณ 3-4 ขวบ ฉะนั้นยาจะถูกขับออกจากร่างกายได้ช้ากว่า หากไม่มีการปรับขนาดและระยะเวลาในการให้ยากับเด็กเล็กอย่างเหมาะสมจะทำให้เกิดผลข้างเคียงหรือพิษของยาได้

2. เพศ จากศึกษาในหนูพบว่ามีความแตกต่างกันของการเปลี่ยนแปลงยาระหว่างเพศหญิงและชาย โดยหนูเพศผู้จะมีอัตราการทำลายยาบางชนิดเร็วกว่าเพศเมีย ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องการศึกษาในระดับคลินิก ซึ่งมีความชัดเจนว่าการเปลี่ยนแปลงสารบางชนิดมีความสัมพันธ์กับฮอร์โมนเพศชาย (androgenic hormone) เช่น ethanol, propranolol, benzodiazepines เป็นต้น
3. ภาวะโภชนาการ อาหารที่รับประทานมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยา อาหารบางชนิดไปมีผลชักนำให้เอนไซม์ทำงานมากขึ้น เช่น อาหารปิ้งย่างและผักตระกูลกะหล่ำ กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ CYP1A ขณะที่อาหารบางชนิดไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ เช่น grapefruit juice ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A นอกจากนี้พบว่าผู้ที่สูบบุหรี่จะมีการเปลี่ยนแปลงยาบางชนิดเร็วกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ภาวะการขาดอาหารไม่ว่าจะเป็นไขมัน โปรตีน วิตามินบางอย่าง จะไปเปลี่ยนแปลง activity ของเอนไซม์บางอย่างในกระบวนการเปลี่ยนแปลงยา
4. พยาธิสภาพ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงยาเกิดขึ้นที่ตับเป็นส่วนใหญ่ ดังนั้นหากผู้ป่วยมีโรคที่เกี่ยวกับตับ หรืออวัยวะอื่นที่ส่งผลมายังตับก็จะส่งผลกระทบต่อกระบวนการเปลี่ยนแปลงยาด้วย เช่น โรคตับอักเสบ มะเร็งตับ นอกจากนี้โรคที่มีผลทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงตับลดลง เช่น โรคหัวใจล้มเหลว จะมีผลทำให้ hepatic clearance ลดลง
5. สิ่งแวดล้อมหรือสารอื่นที่เข้าสู่ร่างกาย สิ่งมีชีวิตมีโอกาสสัมผัสกับสารเคมีที่อยู่ในสิ่งแวดล้อมได้มากมายหลายชนิด ไม่ว่าจะเป็นสารที่ปล่อยออกมาจากโรงงานอุตสาหกรรม เครื่องจักร เครื่องยนต์ ตลอดจนสารฆ่าแมลงและวัชพืชที่ใช้ในการเกษตรที่ปนเปื้อนมากับอาหาร สารเหล่านี้มีผลต่อปริมาณและ activity ของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงยา ซึ่งอาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ
 - สารชักนำเอนไซม์ (enzyme inducer) หมายถึงสารที่ไปกระตุ้นให้เอนไซม์ในร่างกายเพิ่ม activity หรือ เพิ่มปริมาณมากขึ้น ทำให้มีการเพิ่มอัตราการเปลี่ยนแปลงยาและส่งผลให้ยาหรือสารออกฤทธิ์มีปริมาณลดลง ได้แก่ สารเคมีที่ปนเปื้อนในสิ่งแวดล้อม มลพิษจากโรงงานอุตสาหกรรม ยากำจัดศัตรูพืช สารปรุงแต่งอาหาร ควันบูร หรือ เนื้อสัตว์ที่ไหม้เกรียม ยาบางชนิด alcohol เป็นต้น นอกจากนี้ยายาบางตัวสามารถชักนำเอนไซม์ที่มาทำลายตัวเองได้ เรียกว่า autoinduction เช่น ยาต้านชัก carbamazepine กลไกการชักนำในระดับโมเลกุลเกิดขึ้นในไซโทพลาสซึม ดังนั้นสารชักนำมักจะเป็นสารที่ละลายในไขมันได้ดี ทำ

กว่า
เพศ
ที่ได้
ชนิดมี
olol
ไปมี
การ
เช่น
รีจะ
การ
ของ
วยมี
ปลง
งดับ

อยู่ใน
งาน
ตรที่
กับ
มีใน
การ
มีที่
ปรุง
เต็น
กว่า
งกุล
ทำ

ให้สามารถเคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าไปจับกับตัวรับ (receptor) ใน cytosol ได้ จากนั้น inducer-receptor complex จะเคลื่อนที่เข้าสู่นิวเคลียส ไปจับกับ DNA กระตุ้นให้เกิดการ transcription ของยีนจำเพาะ แล้วต่อด้วยกระบวนการ translation เกิดการสังเคราะห์เอนไซม์เพิ่มขึ้น ตำแหน่งดังกล่าวบน DNA เรียกว่า Ah locus ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการควบคุมการสร้าง microsomal enzyme หลายตัวที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการ metabolism ของยา

การชักนำเอนไซม์ที่ทำให้ยาตั้งต้นมีปริมาณลดลงทำให้เกิดความยุ่งยากในด้านการรักษาโรค เช่นการได้รับยากันชัก Phenobarbital ร่วมกับยาด้านการแข็งตัวของเลือด dicumarol ยากันชัก Phenobarbital กระตุ้นให้เกิดการทำลาย dicumarol ได้เร็วขึ้น ทำให้ระดับยา dicumarol ต่ำลง ผู้ป่วยอาจเกิดเส้นเลือดอุดตันได้หากไม่ได้รับการปรับขนาดยาให้เหมาะสม นอกจากนี้ยังต้องระมัดระวังในการหยุดยา Phenobarbital เพราะจะทำให้ระดับยา dicumarol สูงขึ้น เกิดเลือดไหลไม่หยุดได้

- สารยับยั้งเอนไซม์ (enzyme inhibitor) หมายถึงสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์มีผลทำให้สารหรือยาถูกทำลายช้ากว่าปกติ ระดับยาในเลือดสูงมากกว่าปกติและสูงเป็นเวลานาน ตัวอย่างที่พบบ่อย ได้แก่ ยาแก้โรคกระเพาะ cimetidine ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 หลาย isoform เมื่อให้ร่วมกับยาอื่น ๆ จะทำให้เกิดพิษของยานั้นขึ้นได้ เช่น การใช้ร่วมกับ warfarin phenytoin propranolol theophylline diazepam และยาอื่น ๆ อีกหลายตัว

5. การขจัดยา (Drug elimination)

การขจัดยา หมายถึงการขจัดยาออกไปจากร่างกายหรือพลาสมา ซึ่งยาอาจถูกขับออกในรูปแบบเดิมหรือ metabolite ก็ได้ ร่างกายขจัดยาออกได้ 2 วิธีหลักคือ

1. การขับถ่ายทางไต (Renal excretion)

ไตเป็นอวัยวะที่สำคัญที่สุดในการขจัดยาออกจากร่างกาย โดยยาที่ขับออกต้องอยู่ในรูปที่ละลายในน้ำได้ดี ยาที่ละลายได้ดีในไขมันต้องถูกเปลี่ยนแปลงให้อยู่ในรูปของ metabolite ที่มีความเป็นขั้วมากขึ้นก่อนจึงจะมีการขับออกทางไตได้ การขจัดยาหรือ metabolite ของยาทางไตเกี่ยวข้องกับกระบวนการต่อไปนี้

- a. **Glomerular filtration** : ยาที่อยู่ในพลาสมามีอยู่ 2 แบบคือ ยาที่อยู่ในรูปอิสระและที่จับอยู่กับโปรตีน เช่น albumin ยาที่อยู่ในรูปอิสระเท่านั้นจึงจะผ่านจากพลาสมาเข้าสู่ filtrate ของไตได้ เนื่องจากยาที่จับอยู่กับโปรตีนจะมีขนาดโมเลกุลใหญ่เกินกว่าที่จะผ่าน glomerular membrane (ที่มีขนาดโมเลกุลเกินกว่า 30,000) ดังนั้น อัตราการขับออกของยาจะมากหรือน้อยจึงขึ้นอยู่กับ % plasma protein binding

ของยาและ glomerular filtration rate หากผู้ป่วยมีพยาธิสภาพของไต ซึ่งมีผลทำให้ glomerular filtration rate ลดลงก็จะทำให้อัตราการขับยาออกลดลงตามไปด้วย

- b. **Active tubular secretion** : สารที่มีโครงสร้างเป็น anion หรือ cation สามารถถูกขับออกจากร่างกายที่บริเวณ proximal tubule ของหน่วยไตได้โดยการใช้ carrier protein ซึ่งเรียกว่า active carrier-mediated transport การขนส่งแบบนี้มักจะไม่จำเพาะเจาะจง สารที่ขับออกอาจเป็น electrolyte ในร่างกายหรือ endogenous substance เช่น uric acid และสารแปลกปลอมก็ได้ การขนส่งดังกล่าวนั้นเป็นการขนส่งทั้งสองด้าน แต่สำหรับยามักจะเป็นขนส่งยาจากพลาสมามายัง filtrate เพื่อการขับออกมากกว่า

เนื่องจากการขนส่งแบบนี้จำเป็นต้องใช้ carrier protein ซึ่งมีอยู่อย่างจำกัด ทำให้เกิดการแย่งที่กันจับกับ carrier ระหว่างสารที่ประจุเหมือนกันเพื่อแข่งขันกันขับออก หลักการนี้สามารถนำมาใช้ประยุกต์ทางคลินิก ได้เช่น การใช้ probenecid ร่วมกับยาฆ่าเชื้อ penicillin โดย probenecid ซึ่งมีฤทธิ์เป็นกรดอ่อนเช่นเดียวกับ penicillin จะไปแข่งขันแย่งที่เพื่อการขับออกกับ penicillin ทำให้ระดับของ penicillin ในกระแสเลือดสูงขึ้นและนานขึ้น

- c. **Passive tubular reabsorption** : ที่บริเวณ proximal tubule และ distal tubule ของหน่วยไต จะมีเป็นการดูดซึมยาจาก filtrate กลับไปยังพลาสมาโดยวิธี passive transport โดยยาหรือ metabolite ของยาในสภาพที่ไม่แตกตัวเท่านั้น จึงจะถูกดูดซึมกลับได้ ดังนั้นสภาพความเป็นกรดเบสของปัสสาวะจึงมีผลต่อการดูดซึมกลับของยา โดยปกติยาส่วนใหญ่จะมีฤทธิ์เป็นกรดอ่อนหรือเบสอ่อน ซึ่งการแตกตัวของกรดอ่อนหรือเบสอ่อนจะขึ้นอยู่กับ pH ของปัสสาวะ ในกรณีของยาที่เป็นกรดอ่อนจะถูกขับออกได้มากขึ้น หากปรับ pH ของปัสสาวะให้เป็นเบส เนื่องจากยาจะแตกตัวได้มากขึ้นและถูกดูดซึมกลับได้น้อยลง และในทางตรงข้าม ยาที่มีฤทธิ์เป็นเบสอ่อนก็จะถูกขับออกได้ดีขึ้น หากปรับ pH ของปัสสาวะให้เป็นกรดมากขึ้น หลักการนี้สามารถนำมาใช้ประยุกต์ทางคลินิกเพื่อขจัดสารพิษออกจากร่างกายได้ เช่น การแก้พิษที่เกิดจากการได้รับ aspirin เกินขนาด aspirin เป็นยาแก้ปวดลดไข้ที่อยู่ในกลุ่ม NSAIDs มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อน สามารถเร่งการขับออกด้วยการทำให้ปัสสาวะเป็นด่างโดยการให้ NaHCO_3 เป็นต้น

2. การขับออกทางน้ำดีและทางอุจจาระ (Biliary and fecal excretion)

สารที่ถูกขับออกทางอุจจาระ มักจะเป็นยารับประทานที่เหลือจากการดูดซึมผ่านทางลำไส้ หรือเป็น Metabolite ที่ถูกสร้างขึ้นที่ตับและถูกขับออกมาในลำไส้ผ่านทางน้ำดี

ทำ
ว
ถูก
rier
ะไม่
vus
การ
เพื่อ

าให้
ขับ
acid
กับ
ของ

ule
ive

ดูด
ลับ
ตัว
ารด
จะ
|ที่
ขึ้น
ด้
ใช้
าให้

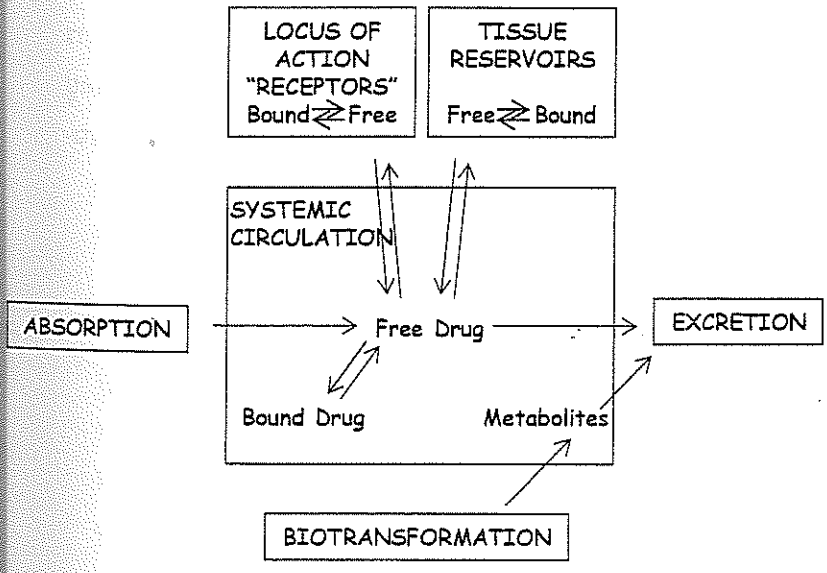
่าน
ดี

ยาหรือ metabolite บางชนิดอาจดูดซึมกลับจากลำไส้กลับสู่กระแสเลือดอีก เรียกว่า enterohepatic circulation ซึ่งอาจเกิดซ้ำ ๆ กันหลายครั้งจนถูกขับออกจากร่างกายทางไตในที่สุด

นอกเหนือจากการขับออกทางไตและทางอุจจาระผ่านทางน้ำดีแล้ว ยายังสามารถถูกขับออกได้น้ำนม ซึ่งมีความสำคัญในแง่ของเด็กจะได้รับยาจากการดื่มนมแม่ ยาที่มีสมบัติเป็นก๊าซสามารถขับออกทางปอด นอกจากนั้นยบบางชนิดอาจขับออกได้ทางเหงื่อ น้ำลาย น้ำตา และสารคัดหลั่งทางช่องคลอดได้

6. หลักคณิตศาสตร์มูลฐานของเภสัชจลนศาสตร์ (Fundamental mathematical principles of pharmacokinetics)

หลักพื้นฐานของเภสัชจลนศาสตร์ที่นำไปใช้ทางคลินิกนั้นเป็นความสัมพันธ์ระหว่างการตอบสนองต่อยาหรือพิษของยากับความเข้มข้นของยาในบริเวณที่สามารถนำยาเข้าไปสู่ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ได้ เช่น ระดับยาในเลือด เป็นต้น แม้ว่าหลักการที่กล่าวนี้ไม่เป็นจริงเสมอไปกับยาทุกชนิด แต่ก็สามารถนำไปใช้ได้กับยาเป็นส่วนใหญ่ โดยความสัมพันธ์ดังกล่าวเป็นไปดังรูป 2-4



รูปที่ 2-4 ความสัมพันธ์ระหว่าง absorption, distribution, binding, biotransformation และ excretion ของยาใน plasma กับระดับยาในบริเวณที่ยาไปออกฤทธิ์
ที่มา : Buxton, 2006

เภสัชจลนศาสตร์ทางคลินิกจึงเป็นการศึกษาหาปริมาณความสัมพันธ์ระหว่างขนาด และฤทธิ์ของยา โดยการวัดความเข้มข้นของยาในของเหลวที่เป็นส่วนประกอบต่างๆ ของร่างกาย โดยมีวัตถุประสงค์หลักคือ การปรับขนาดของยาเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการรักษาสูงสุดกับผู้ป่วยโดยไม่เกิดพิษ ซึ่งจะขึ้นกับปัจจัยทางสรีรวิทยาและพยาธิสภาพของผู้ป่วยแต่ละคน เนื่องจากปัจจัยดังกล่าวมีผลกระทบต่อ pharmacokinetic parameter ต่าง ๆ ของร่างกายซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

เมื่อ \ln หมายถึง natural logarithm มีฐานเป็น 2.718 แทนได้ด้วยตัว e เขียนสมการใหม่ได้เป็น

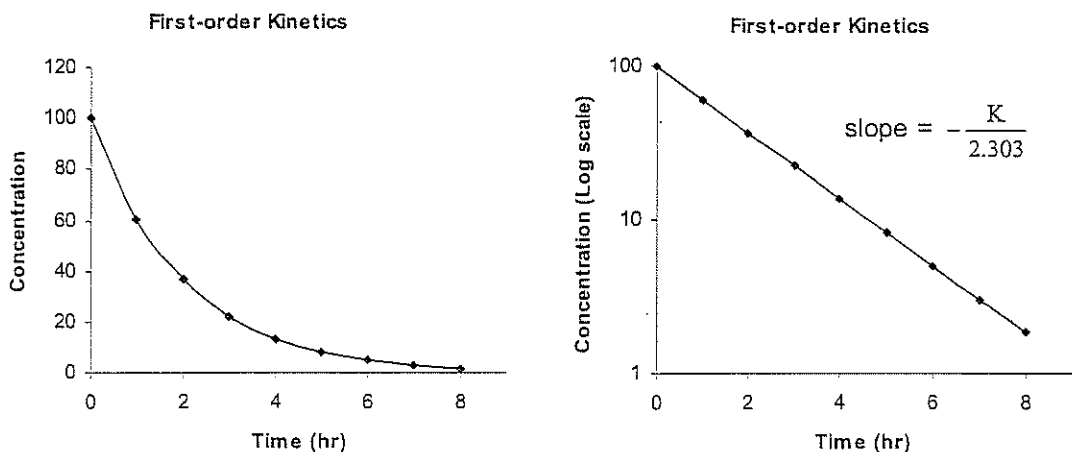
$$C_t = C_0 e^{-Kt} \quad \dots\dots\dots ③$$

จากสมการ ② สามารถเปลี่ยนให้เป็น \log ฐาน 10 ได้โดย $\ln 10$ มีค่า = 2.303

$$\therefore \text{จะได้} \quad \log C_t = \log C_0 - \frac{K}{2.303} t \quad \dots\dots\dots ④$$

ถ้าหาก plot กราฟระหว่างความเข้มข้นของยากับเวลา จะได้กราฟดังรูปที่ 2-5a จะเห็นว่าขณะที่ยาที่มีความเข้มข้นมาก อัตราการลดลงของยาจะสูง (กราฟมีความชันมาก) เมื่อเวลาผ่านไปความเข้มข้นของยาจะลดลง อัตราเร็วในการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาจะลดลงด้วย (กราฟมีความชันลดลงเมื่อเทียบกับช่วงต้น) แต่หาก plot กราฟระหว่าง \log ของความเข้มข้นของยากับเวลา จะได้กราฟเส้นตรงดังรูปที่ 2-5b ซึ่งความสัมพันธ์เป็นไปตามสมการที่ ④ ซึ่ง slope = $-\frac{K}{2.303}$ และจุดตัดบนแกน $y = \log C_0$

ในบางครั้งร่างกายได้รับยาในขนาดสูง กระบวนการที่เกี่ยวข้องอาจเกิดการอิ่มตัว เนื่องจากกระบวนการนั้น ๆ ต้องอาศัย carrier protein หรือ เอนไซม์ซึ่งมีอยู่จำกัด ดังนั้นอัตราเร็วของปฏิกิริยาจะคงที่ไม่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของยา หรืออาจกล่าวได้ว่าไม่เป็นไปตาม first-order kinetics แต่จะเป็นไปตาม zero-order kinetics ดังสมการต่อไปนี้ คือ



รูปที่ 2-5 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ซึ่งเป็นไปตาม First-order kinetics a) ใช้มาตราส่วนปกติ b) ใช้มาตราส่วน logarithm

ของ
สังค์
เิ่งจะ
บต่อ

$$-\frac{dC}{dt} = K \quad \dots\dots\dots ⑤$$

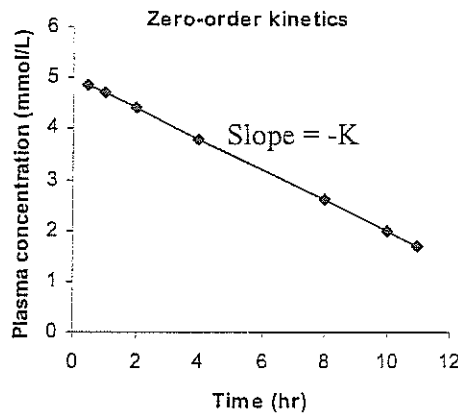
หาก integrate สมการที่ ⑤ จะได้ $C = C_0 - Kt$

เราสามารถ plot กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในร่างกายกับเวลาได้ดังรูปที่ 2-6 ซึ่งอาจเรียกว่าเป็น saturation หรือ rate-limited หรือ dose- dependent kinetics ยาที่มีจลนศาสตร์แบบนี้ ได้แก่ ethanol phenytoin เป็นต้น

③

④

วาม
จะ
กับ
รูปที่



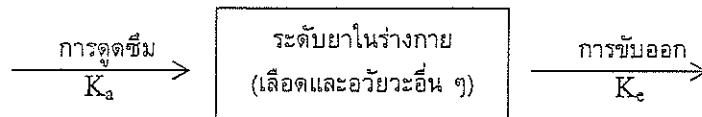
รูปที่ 2-6 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ซึ่งเป็นไปตาม Zero-order kinetics

การ
อยู่
ero-

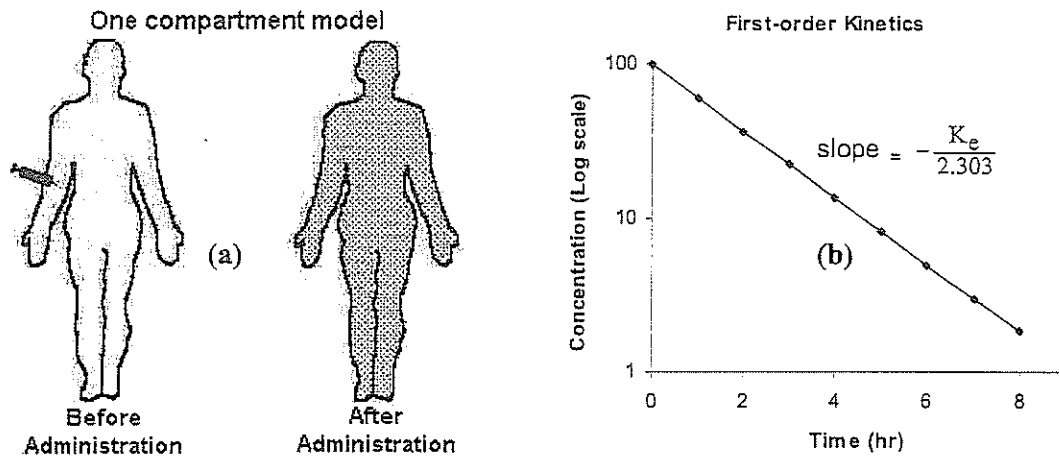
7.2 แบบจำลองทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic models)

One-compartment model

เป็นแบบจำลองที่ง่ายที่สุดโดยสมมุติว่าร่างกายมีเพียง 1 compartment ที่เป็นเนื้อเดียวกัน ยาที่เข้าสู่ร่างกายจะถูกดูดซึมและกระจายไปทุกส่วนของร่างกายทันที ทำให้อวัยวะทุกส่วนอยู่ในภาวะสมดุล (รูปที่ 2-7) หากมีการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาในพลาสมา นั้นหมายถึงเกิดการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของยาที่อวัยวะอื่นทั่วร่างกายในทำนองเดียวกับพลาสมา ความเข้มข้นของยาในพลาสมามักจะเป็นไปตาม first-order kinetics โดยค่า K จะเป็นค่าคงที่ของการขับยาออก (K_e = Elimination rate constant)



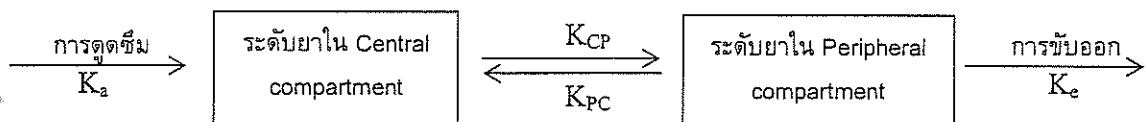
er



รูปที่ 2-7 One-compartment model ก่อนและหลังการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (a) และความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ตาม First-order kinetics (b)

ที่มา: <http://www.rxkinetics.com>

Two-compartment model



เนื่องจากยาบางชนิดมีการกระจายตัวไปยังส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ไม่เท่ากัน แบบจำลองนี้แบ่งส่วนต่าง ๆ ของร่างกายออกเป็น 2 ส่วน คือ central compartment หมายถึงส่วนต่าง ๆ ของร่างกายที่มีการกระจายยาไปทั่วอย่างรวดเร็ว เนื่องจากการหมุนเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงมาก เช่น หลอดเลือด ใต้ หัวใจ สมอง เป็นต้น ส่วนเนื้อเยื่อที่เหลือนั้นจัดเป็น peripheral compartment เนื่องจากการกระจายยาไปสู่ช้ากว่า เนื่องจากมีเลือดไปเลี้ยงน้อย หาก plot กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา สามารถแบ่งกราฟออกเป็น 2 ระยะ (รูปที่ 2-8a) คือ ช่วงแรกเป็นระยะของการกระจายตัว (distribution phase) เป็นระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับยาอย่างรวดเร็ว เรียกว่า α -phase เป็นระยะที่มีการกระจายตัวของยาจากพลาสมาไปสู่เนื้อเยื่ออื่น ๆ จึงทำให้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาลดลงอย่างรวดเร็ว ส่วนช่วงหลังเป็นระยะของการกำจัดยา (elimination phase) เป็นระยะที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับยาอย่างช้า ๆ เรียกว่า β -phase การหาค่าคงที่ของการขับยาออก (K_e) สามารถทำได้จากระยะ β -phase (รูปที่ 2-8b) ซึ่งกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาเขียนเป็น

สมการได้ดังต่อไปนี้ คือ $C = Ae^{\alpha t} + Be^{\beta t}$ โดย มี α = distribution rate constant และ β = elimination rate constant ส่วน A และ B เป็นจุดตัดบนแกน Y ของเส้นตรงที่เป็นตัวแทนของ α -phase และ β -phase ตามลำดับ

ในความเป็นจริงแล้วยังมีแบบจำลองที่มีจำนวน compartment มากกว่านี้ เรียกว่า multicompartment model ซึ่งจะเหมาะสำหรับยาชนิดบางชนิด แต่เนื่องจากยังมีจำนวน compartment มากขึ้นเท่าไร ก็จะทำให้เกิดความยุ่งยากในการคำนวณมากขึ้นเท่านั้น โดยทั่วไปจึงมักจะใช้ one- หรือ two-compartment เท่านั้น

7.3 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic parameters)

7.3.1 ค่าครึ่งชีวิต (Half life; $t_{1/2}$) หมายถึง เวลาที่ร่างกายใช้ในการขับยาออกไปครึ่งหนึ่งของปริมาณยาในร่างกาย ซึ่งสามารถหาได้ 2 วิธี คือ

วิธีที่ 1 จากสมการของ first-order kinetics (สมการที่ ④ หน้า 17) เมื่อ $t = t_{1/2}$ และ $C = \frac{C_0}{2}$

ดังนั้น จะได้ว่า ได้ $\log \frac{C_0}{2} = \log C_0 - \frac{K_e}{2.303} t_{1/2}$

$$\frac{K_e}{2.303} t_{1/2} = \log C_0 - \log \frac{C_0}{2}$$

$$\frac{K_e}{2.303} t_{1/2} = \log C_0 - \log C_0 + \log 2$$

$$\frac{K_e}{2.303} t_{1/2} = \log 2$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K_e} \dots\dots\dots \textcircled{6}$$

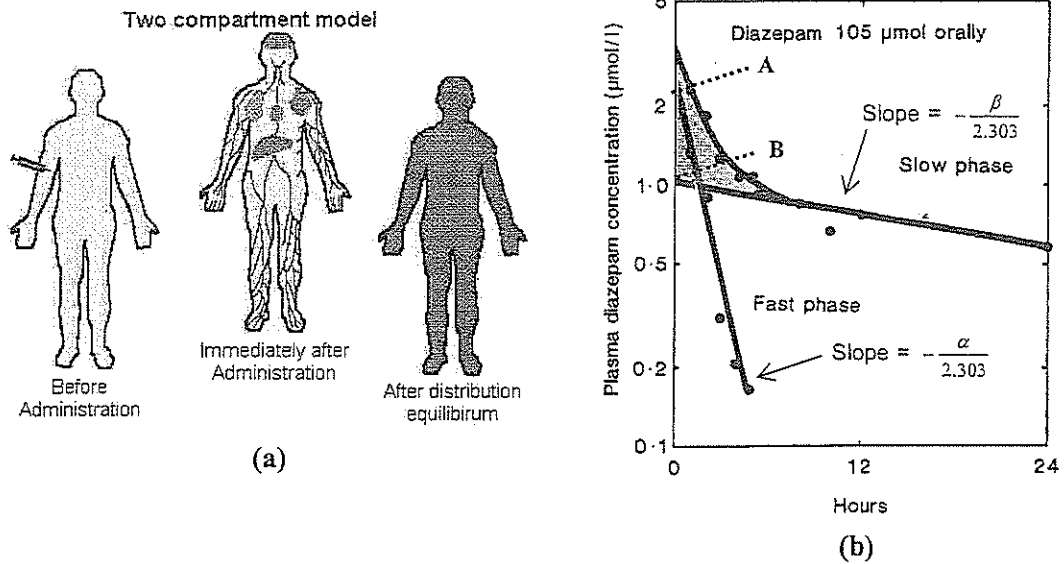
ซึ่งจะพบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาทุกชนิดจะไม่ขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ แต่จะขึ้นกับค่า K_e หาก K_e มีค่าสูง $t_{1/2}$ จะสั้น ยาถูกขับออกจากร่างกายได้เร็ว ในทางตรงข้ามหาก K_e มีค่าต่ำ $t_{1/2}$ ของยาจะยาว ยาถูกขับออกจากร่างกายได้ช้า

วิธีที่ 2 จากกราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ดังรูปที่ 2-9 โดยค่าคงที่ที่คำนวณได้จาก slope นั้นเป็นค่าคงที่ของการขับออก (K_e) โดยปกติยาเกือบทั้งหมดที่เข้าสู่ร่างกาย (99%) จะถูกขับออกจากร่างกายหลังจาก 6-7 $t_{1/2}$ ในทางปฏิบัติจะถือว่ายาถูกขับออกจากร่างกายภายใน 4-5 $t_{1/2}$ (ยาประมาณ 95% ถูกขับออก) ค่าครึ่งชีวิตของยาจะเป็นตัวกำหนดระยะเวลาในการให้ยาแต่ละชนิด เพื่อให้ระดับยาในร่างกายคงที่ในช่วงของระดับที่ให้ผลในการรักษา ยาที่มี $t_{1/2}$ สั้นจำเป็นจะต้องให้ในความถี่มากกว่าการให้ยาที่มี $t_{1/2}$ ยาว

และ

อก

จำนวน การ ว่าง ใจ สู้ซ้ำ สมา ด้ว ะที่ ตลง ปลง β - เป็น



รูปที่ 2-8 Two-compartment model ก่อนและหลังการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (a) และความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา (b) จุด B เป็นเส้นตรงที่ลากต่อออกไปจาก β -phase ไปตัดที่แกน Y ส่วนจุด A เป็นจุดตัดบนแกน Y ที่ได้จากการ plot กราฟระหว่างความเข้มข้นจริงลบกับความเข้มข้นที่อ่านได้จากเส้นตรงที่ลากต่อจาก β -phase ที่เวลา t เดียวกัน สามารถคำนวณค่า distribution rate constant (α) และ elimination rate constant (β) ได้จาก slope ของเส้นตรงทั้งสองเส้นได้ ที่มา: Rang et al., 1995; <http://www.rxkinetics.com>

7.3.2 Volume of distribution (V_d) หมายถึง ปริมาตรการกระจายตัวของยาหรือปริมาตรของของเหลวในร่างกายที่มียากระจายตัวอยู่ ทำให้ความเข้มข้นของยาทั่วร่างกายเท่ากับความเข้มข้นของยาในพลาสมา ยาแต่ละชนิดจะมีลักษณะของการกระจายตัวแตกต่างกันไป ซึ่งคำนวณได้จาก

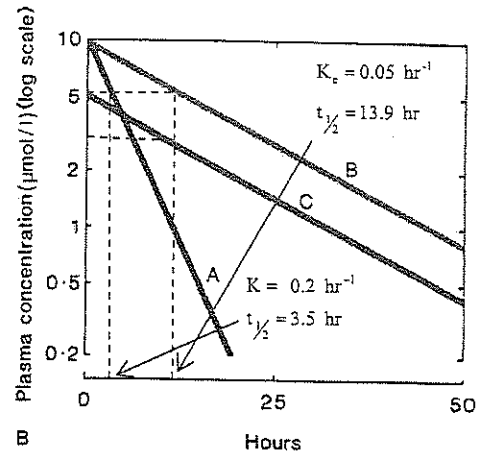
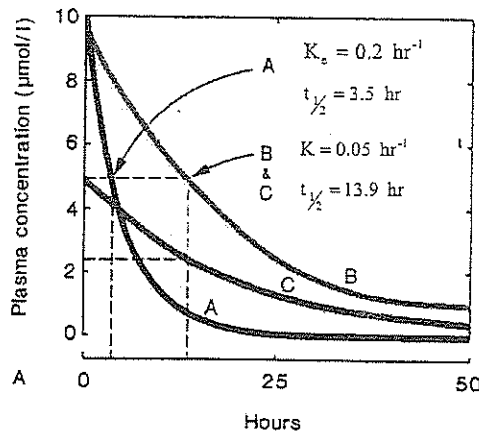
$$V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$

เมื่อ V_d = ปริมาตรการกระจายยา

Dose = ขนาดของยาที่ให้

C_0 = ความเข้มข้นเริ่มต้นของยาในพลาสมา ณ เวลา $t = 0$

ในกรณีที่ให้ยาทางอื่นที่ไม่ใช่ IV จะต้องนำค่า bioavailability (F) ซึ่งจะได้กล่าวต่อไปมาคิดด้วย หน่วยของ V_d นิยมใช้หน่วยเป็น ลิตร ยาส่วนใหญ่มีค่า V_d อยู่ระหว่าง 0.1-6 ลิตรต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ยาที่มีค่า V_d ต่ำแสดงว่ายาส่วนใหญ่กระจายตัวอยู่ในพลาสมาไม่ค่อยกระจายไปยังเนื้อเยื่ออื่น ๆ สาเหตุอาจเนื่องมาจากยาจับกับโปรตีนในเลือดได้ดี หรือมีความสามารถในการละลายในไขมันต่ำ เคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ยาก ในทางตรงข้าม ยาที่มีค่า V_d สูงแสดงว่ายาระบายตัวไปยังเนื้อเยื่ออื่น ๆ ได้ดี



รูปที่ 2-9 กราฟความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลาของยา 3 ชนิด (A, B และ C) ซึ่งเป็นไปตาม first-order kinetics A) Linear concentration scale B) Logarithmic concentration scale จากกราฟทั้งสองรูป สามารถหาค่า K_e หรือ ค่าคงที่ของการขับออก (จาก slope = $-\frac{K_e}{2.303}$) และ ค่าครึ่งชีวิตของยาได้
ที่มา: Rang et al., 1995

ละ
β-
กับ
on

7.3.3 Clearance (Cl) หมายถึงความสามารถในการขับยาออกจากร่างกายหรืออวัยวะหนึ่ง ๆ เมื่อยาเข้าสู่ร่างกาย ยาจะละลายอยู่ในของเหลวซึ่งเป็นส่วนประกอบของร่างกายหรืออวัยวะนั้น ๆ ค่า Cl จะวัดได้โดยการหาปริมาณของของเหลวที่มียาละลายอยู่และถูกขับออกไปต่อหนึ่งหน่วยเวลา ดังนั้นค่า Cl จะมีหน่วยเป็น หน่วยปริมาตร/หน่วยเวลา เช่น มล./นาที อวัยวะต่าง ๆ จะมีอัตราการขจัดยาแตกต่างกันไป ขึ้นอยู่กับชนิดของยาและเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะนั้น ปริมาตรของ plasma ที่ถูกทำให้ปราศจากยาภายในหนึ่งหน่วยเวลา เมื่อเลือดผ่านไต เรียกว่า **renal clearance** ในทำนองเดียวกันในกรณีที่เลือดผ่านตับ จะเรียกว่า **hepatic clearance** การขจัดยาออกจากร่างกายหรือค่า **total clearance** จึงเป็นผลรวมจากค่า clearance ของทุกอวัยวะที่มีการขับยาออก ค่า total clearance ถูกกำหนดโดยค่าการกระจายยา (V_d) และ ค่า K_e ตามสมการต่อไปนี้

$$Cl_{total} = V_d \times K_e \quad \text{..... ⑦}$$

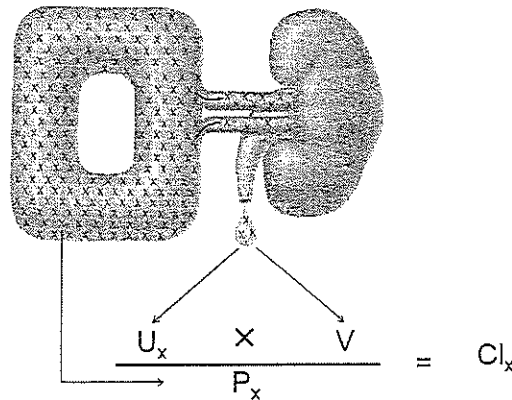
โดยปกติร่างกายขับยาออกทางไตเป็นหลักเนื่องจากประมาณ 1 ใน 4 ของ cardiac output ไหลผ่านไต การคำนวณหาค่า renal clearance ทำได้ดังที่อธิบายไว้ในรูปที่ 2-10

หลว
าใน

เย
ัว 1
ยั้ง
การ
มีค่า

7.3.4 Area under curve (AUC) หมายถึง หมายถึงพื้นที่ใต้กราฟของความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา ซึ่งเป็นตัวแทนของปริมาณยาทั้งหมดที่เข้าสู่กระแสเลือด ในรูปที่ 2-11 เป็นการเปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟของยาชนิดหนึ่งที่ทำให้ทางหลอดเลือดดำและทางการ

รับประทานในขนาดที่เท่ากัน ยาทั้งหมดที่ให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดจะเข้าไปอยู่ในพลาสมาโดยทันที ส่วนยาที่ให้โดยการรับประทานจะต้องใช้เวลาในการดูดซึมผ่านทางเดินอาหารเข้าสู่กระแสเลือด จากรูปจะพบว่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในพลาสมาเมื่อให้ยาโดยการรับประทาน (ประมาณ 3) จะต่ำกว่าการให้ยาโดยการฉีดมาก (ประมาณ 15) ซึ่งอาจเป็นผลมาจากยาถูกดูดซึมได้ไม่ดี หรือยามี first pass inactivation สูง

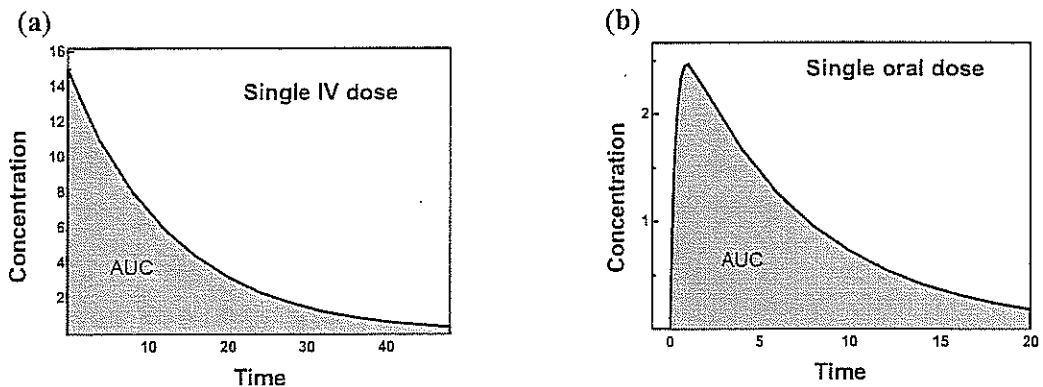


- เมื่อ U_x = ความเข้มข้นของยา x ในปัสสาวะ
- V = ปริมาตรของปัสสาวะของต่อหน่วยเวลา
- P_x = ความเข้มข้นของยา x ในพลาสมา
- Cl_x = Clearance ของยา x

หรืออาจคำนวณได้จาก AUC ดังสมการต่อไปนี้ $Cl = \frac{Dose}{AUC}$

รูปที่ 2-10 Clearance principle

ที่มา: Raffa et al., 2005



รูปที่ 2-11 การเปรียบเทียบ Area under curve (AUC) ของยาสชนิดหนึ่งระหว่างการให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (a) และ การให้โดยการรับประทาน (b)

หมายเหตุ: มาตรฐานส่วนของแกน x และ y ในรูป (a) และ (b) ไม่เท่ากัน

มา
สู่
าน
ซึม

7.3.5 Bioavailability (ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์) หมายถึง สัดส่วนของยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดโดยเปรียบเทียบกับกรให้ยาโดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ซึ่งเป็นวิธีที่ยาทั้งหมดจะเข้าสู่กระแสเลือดโดยทันทีที่ได้กล่าวนมาแล้ว นั้นหมายถึงว่า ค่า bioavailability ของการให้ยาโดยวิธีนี้จะเท่ากับ 1. หรือ 100% แต่การให้ยาโดยวิธีอื่น ๆ ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดเพียงบางส่วน ทำให้ค่า bioavailability ลดลง การคำนวณหาค่า Bioavailability ของยาแต่ละชนิดทำได้โดยเปรียบเทียบ AUC ของยาคงชนิดนั้นเมื่อให้โดยวิธีอื่นกับ AUC ของยาคงชนิดนั้นเมื่อให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ดังสมการต่อไปนี้

$$\text{Bioavailability (F)} = \frac{\text{AUC}_x \times \text{Dose}_{iv}}{\text{AUC}_{iv} \times \text{Dose}_x} \dots\dots\dots \textcircled{8}$$

- เมื่อ AUC_x = พื้นที่ใต้กราฟที่ได้จากการให้ยาโดยวิธีอื่น ๆ
- AUC_{iv} = พื้นที่ใต้กราฟที่ได้จากการให้ยาโดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
- Dose_{iv} = ขนาดยาที่ให้โดยวิธีฉีดเข้าหลอดเลือดดำ
- Dose_x = ขนาดยาที่ให้โดยวิธีอื่น ๆ

ยาบางชนิดมีหลายรูปแบบยาเตรียม เช่น capsule tablet solution หรือยาทั้งหมดลิขสิทธิ์แล้วมักจะมีบริษัทอื่นนำตัวยามาผลิตเลียนแบบเพื่อขายในราคาที่ถูกลง เราสามารถเปรียบเทียบค่า bioavailability ของยาเหล่านี้ได้โดยการใช้ยาในขนาดเท่ากันและวิธีเดียวกันในการให้ยา การศึกษาหาค่า bioavailability เป็นการศึกษามีค่าใช้จ่ายค่อนข้างสูง บริษัทภายในประเทศที่ผลิตยาเลียนแบบ มักไม่ค่อยได้ศึกษาหาค่า bioavailability

7.3.6 Extraction ratio and the first-pass effect ในบางกรณีของการให้ยาทางปาก ยาอาจดูดซึมได้เพียงบางส่วน ซึ่งอาจมีสาเหตุจากการที่ยามีสมบัติเป็น hydrophilic หรือ lipophilic มากเกินไป เป็นต้น หลังจากที่ยาถูกดูดซึมผ่านผนังทางเดินอาหารแล้ว portal vein จะเป็นทางที่นำยาไปสู่ตับก่อนที่จะเข้าสู่ systemic ยาส่วนหนึ่งอาจถูก metabolize ที่ผนังทางเดินอาหาร เช่น โดยเอนไซม์ CYP3A4 หรือขณะที่ถูกลำเลียงไปใน portal vein แต่พบว่าโดยปกติแล้วยาจะถูกทำลายโดยตับเป็นส่วนใหญ่ก่อนจะเข้าสู่ systemic circulation นอกจากนั้นตับยังสามารถขับยาออกไปทางน้ำดี ซึ่งทุกตำแหน่งที่กล่าวมานี้ล้วนมีส่วนทำให้ลดค่า bioavailability ของยาลงได้ทั้งสิ้น ผลของ first-pass hepatic elimination ต่อ bioavailability ของยา ดูได้จากค่า extraction ratio (ER)

$$ER = \frac{Cl_{Liver}}{Q}$$

Q = hepatic blood flow ซึ่งปกติจะเท่ากับ 90 L/hr

เราสามารถประมาณค่า systemic bioavailability (F) ของยาได้จากอัตราส่วนในการดูดซึม (f) และ extraction ratio (ER) ดังสมการ

$$F = f \times (1 - ER)$$

ตัวอย่าง เมื่อให้ยา morphine โดยการรับประทาน ยาดูดซึมได้สมบูรณ์จากทางเดินอาหาร (f=1) ดังนั้นจึงถึงว่ามี การสูญเสียยาจากกระบวนการดูดซึมน้อยมากหรือไม่มีเลย แต่ยาถูกทำลายด้วย เอนไซม์ในตับซึ่งมี hepatic extraction ratio = 0.67 ดังนั้นจึงมีค่า F = 0.33 bioavailability ของ morphine จึงมีค่าประมาณ 33% ซึ่งพบว่าใกล้เคียงกับค่าที่วัดได้จากจริงทางคลินิก (24%)

7.3.7 Maintenance dose การปรับขนาดยาให้ระดับยาในร่างกายคงที่ในช่วงที่ให้ผลการรักษาโดยไม่เกิดพิษเป็นสิ่งจำเป็น หากการดูดซึมยาเป็นไปอย่างสมบูรณ์ เช่นการให้ยาโดยการฉีดเข้า หลอดเลือดดำ จะพบว่าหากให้ยาในอัตราที่เท่ากับอัตราการขับออกแล้ว ระดับยาในร่างกายจะ อยู่ในสภาวะคงที่ (steady state)

Dosing rate (อัตราการให้ยา) = อัตราการขับยาออก

$$\text{Dosing rate} = \text{Cl} \times \text{C}_{\text{ss}} \quad \text{.....} \quad \textcircled{9}$$

เมื่อ

Cl = clearance

C_{ss} = ความเข้มข้นของยาที่สภาวะ steady state

จะเห็นว่าหากต้องการให้ความเข้มข้นของยาในเลือดเป็นค่าคงที่ อัตราการให้ยาแต่ละชนิดจะ ขึ้นอยู่กับอัตราการขับออกหรือ Cl ของยานั้น ๆ หากแทนที่ C_{ss} ในสมการที่ ⑨ ด้วยความ เข้มข้นของยาในร่างกายที่ต้องการ (Total concentration; TC) จะได้

$$\text{Dosing rate} = \text{Cl} \times \text{TC} \quad \text{.....} \quad \textcircled{10}$$

ซึ่งเราสามารถคำนวณหาอัตราการให้ยาโดยการรับประทานได้โดยนำค่า bioavailability (F) ไป หารดังนี้

$$\text{Dosing rate}_{\text{oral}} = \frac{\text{Dosing rate}}{F_{\text{oral}}} \quad \text{.....} \quad \textcircled{11}$$

การคำนวณหา Maintenance dose หรือขนาดของยาที่จะใช้เพื่อให้ทำให้ความเข้มข้นเฉลี่ยของ ยาในร่างกายคงที่ สามารถทำได้จากสมการต่อไปนี้

$$\text{Maintenance dose} = \text{Dosing rate} \times \text{Dosing interval} \quad \text{.....} \quad \textcircled{12}$$

ในกรณีของยาที่ใช้เวลานานในการขึ้นสู่ระดับที่ให้ผลในการรักษา เช่นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตนาน เพื่อให้ยามีผลในการรักษาทันที อาจจำเป็นต้องให้ยาในขนาดสูงในครั้งแรกก่อน เรียกว่า loading dose ซึ่งสามารถคำนวณได้จาก

(f)

Loading dose = ปริมาณยาทั้งหมดในร่างกายหลังให้ Loading dose

$$\text{Loading dose} = V_d \times C_p \quad \text{ในกรณีที่การให้ทาง IV}$$

$$\text{Loading dose} = \frac{V_d \times C_p}{F_{\text{oral}}} \quad \text{ในกรณีที่การให้โดยวิธีอื่น}$$

เมื่อ C_p = ความเข้มข้นสูงสุดที่ต้องการ

f=1)

ด้วย

ility

6)

ยไม่

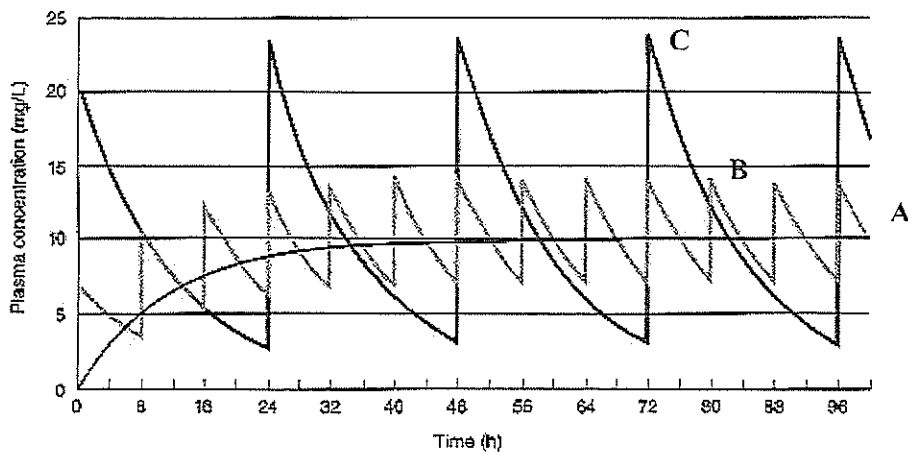
เข้า

จะ

7.3.8 ความสำคัญและการนำไปใช้ทางคลินิก (Clinical correlation)

ตัวอย่างที่ 1 การคำนวณ Maintenance dose

หากต้องการให้ความเข้มข้นของยา theophylline ในพลาสมาของผู้ป่วยโรคหอบหืดคนหนึ่งเท่ากับ 10 mg/L โดยพบว่าค่า clearance ของยา theophylline ในคนส่วนใหญ่ = 2.8 L/hr/70 kg จงคำนวณว่าจะต้องให้ยา theophylline โดยการฉีด IV infusion แก่ผู้ป่วยรายนี้ซึ่งหนัก 50 kg ในขนาดเท่าไร



ate

.จะ

ความ

ไป

ของ

๑)

นาน

ding

รูปที่ 2-12 ความสัมพันธ์ระหว่างความถี่ของการให้ยาและความเข้มข้นสูงสุดและต่ำสุดของยาในพลาสมาเมื่อต้องการให้ความเข้มข้นของยา theophylline ในพลาสมาเท่ากับ 10 mg/L กราฟ A แสดงความเข้มข้นของยาในพลาสมาโดยการให้ทาง IV infusion ด้วยขนาด 28 mg/hr กราฟ B แสดงความเข้มข้นของยาในพลาสมาเมื่อให้ยาด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ด้วยขนาด 224 mg ทุก 8 hr และ กราฟ C เหมือนกราฟ B แต่ให้ยาขนาด 672 mg ทุก 24 hr พบว่าในทุกกรณีจะให้ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นในพลาสมาเท่ากับ 10 mg/L

ที่มา : Holford, 2007

จากสมการที่ 9 ในหน้า 41

$$\text{Dosing rate} = \text{Cl} \times \text{TC}$$

$$\text{Dosing rate} = 2.8 \text{ L / hr / 70 kg} \times 10 \text{ mg / L}$$

$$\text{Dosing rate} = 28 \text{ mg / hr / 70 kg}$$

$$= 20 \text{ mg / hr}$$

หลังจากที่คนไข้มีอาการดีขึ้นแพทย์อนุญาตให้ผู้ป่วยกลับบ้านได้ แต่จำเป็นต้องให้ยา theophylline แก่ผู้ป่วยกลับไปทานที่บ้าน โดยให้รับประทานทุก 12 ชม. การให้ยา theophylline โดยการรับประทานมีค่า bioavailability = 0.96 แพทย์จะต้องสั่งยาให้ผู้ป่วยอย่างไร

จากสมการที่ 10 และ 11 ในหน้า 41

$$\text{Maintenance dose} = \frac{\text{Dosing rate} \times \text{Dosing interval}}{F_{\text{oral}}}$$

$$= \frac{20 \text{ mg / hr}}{0.96} \times 12 \text{ hr}$$

$$= 250 \text{ mg}$$

ตัวอย่างที่ 2 การคำนวณเวลาในการขจัดยา

ผู้ป่วยโรคหัวใจรายหนึ่งได้รับยา digoxin เกินขนาด ทำให้ความเข้มข้นในเลือดสูง 4.5 µg/L ซึ่งเป็นขนาดที่ทำให้เกิดพิษ หากค่าครึ่งชีวิตของยานี้เท่ากับ 60 ชั่วโมง การทำงานของไตในผู้ป่วยรายนี้เป็นปกติ จะต้องหยุดให้ยากับผู้ป่วยเป็นเวลานานเท่าใด เพื่อให้ระดับยาในเลือดลดลงถึงระดับ 1.5 µg/L

ขั้นที่ 1 คำนวณหา elimination rate constant (k_e)

$$k_e = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

$$k_e = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

$$k_e = 0.116 \text{ hr}^{-1}$$

ขั้นที่ 2 คำนวณหาเวลาในการขับออก

$$\log C = \log C_0 - \frac{k_e}{2.303} t$$

$$t = \left[\frac{\log C - \log C_0}{k_e} \right] \times 2.303$$

$$t = \left[\frac{\log 4.5 - \log 1.5}{0.116} \right] \times 2.303$$

$$t = 94.7 \text{ hr}$$

จะต้องหยุดให้ยากับผู้ป่วยเป็นเวลานาน 94.7 ชั่วโมง หรือประมาณ 4 วัน

สรุป ความสำคัญของ พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์

- Total clearance (Cl) ของยาชนิดหนึ่ง ๆ คือ ค่า parameter ที่บอกถึงความสามารถในการขจัดยาออกจากร่างกาย สามารถนำไปคำนวณอัตราการขจัดยาออกจากร่างกาย โดยสมการ

$$\text{อัตราการขจัดยา} = Cl \times \text{ระดับยาใน plasma}$$

- ค่า clearance มีประโยชน์ในการนำไปคำนวณความเข้มข้นของยาที่ระดับ steady state (C_{ss}) ได้ดังนี้

$$C_{ss} = \frac{\text{อัตราการให้ยา}}{Cl}$$

- หากพิจารณาให้ร่างกายเป็น single compartment จะพบว่า การกระจายตัวของยา (V_d) จะมีความสัมพันธ์กับเท่ากับปริมาณยาในร่างกายและความเข้มข้นของยาใน plasma ขณะนั้น หากพิจารณา ณ เวลาที่เริ่มให้ยา จะความสัมพันธ์ดังสมการ

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$

- ในการให้ยาซ้ำ ระดับยาใน plasma จะถึง steady state เมื่อเวลาผ่านไปประมาณ 3-5 half-life
- ในกรณีที่เร่งด่วนที่ต้องการให้ยาถึงระดับที่ให้ผลในการรักษาทันที อาจต้องให้ loading dose ซึ่งคำนวณได้จาก ค่า V_d
- เราสามารถประมาณค่า systemic bioavailability (F) ของยาได้จาก อัตราส่วนในการดูดซึม (f) และ hepatic extraction ratio ดังสมการ

$$F = f \times (1 - ER) \quad \text{และ}$$

$$ER = \frac{Cl_{\text{Liver}}}{Q}$$

แก้
มีค่า

al

μg/L
ภายใน
g/L

เอกสารอ้างอิง

- Buxton ILO. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: the dynamics of drug absorption, distribution, action, and elimination. Brunton LL, Lazo Js, Parker KL eds. In : Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutic. 11th edition, USA : McGraw-Hill, 2006;1-40.
- Correia, MA. Drug biotransformation. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 50-63.
- Holford NHG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: rational dosing and the time course of drug action. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 34-49.
- Raffa RB, Rawls SM and Neyzarov EP. Netter's Illustrated Pharmacology. New Jersey : Icon Learning Systems, 2005; 33.
- วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์, Pharmacokinetics. ใน : บุญเกิด คงยิ่งยศ วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์ และปณต ตั้งสุจริต, บรรณาธิการ. เกษัชวิทยาสำหรับนักศึกษาวิทยาศาสตร์สุขภาพ เล่ม 1, โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา ขอนแก่น, 2548; 27-66.

บทที่ 3

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics)

วัตถุประสงค์ เมื่อจบการเรียนรู้การสอนแล้วนักศึกษาสามารถ

1. อธิบายความหมายของคำว่า เภสัชพลศาสตร์ ได้
2. ระบุและอธิบายโครงสร้างของตัวรับประเภทต่าง ๆ ในร่างกายได้
3. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับการตอบสนองได้
4. อธิบายกลไกการทำงานของ Agonist และ Antagonist และ อันตรกิริยาระหว่างยาได้
5. อธิบายกลไกการส่งสัญญาณและการออกฤทธิ์ของยาได้
6. อธิบายกลไกการทำงานของ Second messenger ที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยาได้
7. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาและการตอบสนองทางคลินิกได้

หัวข้อ

1. บทนำ
2. คุณสมบัติของตัวรับ
3. ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับการตอบสนอง
4. Agonist and Antagonist
5. อันตรกิริยาระหว่างยา
6. กลไกการส่งสัญญาณและการออกฤทธิ์ของยา
7. ประเภทของตัวรับ
8. การควบคุมปริมาณและการทำงานของตัวรับ (Receptor regulation)
9. Second messenger
10. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาและการตอบสนองทางคลินิก

1. บทนำ

เภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamics) คือ การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของยา เป็น การศึกษาการกระทำของยาต่อร่างกาย การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ของยามีความสำคัญ คือ ทำให้ การใช้ยาเป็นไปอย่างมีเหตุผล ยาหรือสารเคมีรวมทั้งสารพิษที่ออกฤทธิ์ต่อร่างกายเป็นผลมาจาก การทำปฏิกิริยากับโมเลกุลขนาดใหญ่ (macromolecule) ของร่างกาย แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลง สมบัติทาง biochemical หรือ biophysical โมเลกุลดังกล่าวของร่างกายนี้เรียกว่า ว่า receptor (ตัวรับ) ซึ่ง receptor นี้จะเป็นส่วนประกอบของเซลล์ในการเริ่มต้นการตอบสนองของร่างกายต่อยา

ยาบางชนิดออกฤทธิ์โดยอาศัยสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ได้แก่ ยาสลบ ออกฤทธิ์จับกับเยื่อหุ้ม เซลล์ทำให้เกิดการยับยั้งการส่งกระแสประสาท ยาลดกรด (antacid) ซึ่งมีฤทธิ์เป็นด่าง เข้าทำ ปฏิกิริยากับกรดในทางเดินอาหาร ทำให้ความเป็นกรดลดลง Antiseptics ซึ่งมีฤทธิ์เป็น surfactant ทำปฏิกิริยาทำลายผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ยาระบาย เช่น osmotic laxative หรือ bulk laxative ดูดน้ำเข้าหาตัว ทำให้ลำไส้มีปริมาณอุจจาระเพิ่มขึ้น ไปกระตุ้นให้ปวดอุจจาระ Chelating agent ซึ่งใช้ในการแก้พิษพวกโลหะหนัก เข้าไปจับกับโลหะในร่างกาย เป็นต้น ยาที่ ออกฤทธิ์ไม่ผ่าน receptor จัดเป็นยาที่มีตำแหน่งออกฤทธิ์ที่ไม่เฉพาะเจาะจง (Non-specifically acting drug) ความแรงไม่มาก จึงมักจะต้องใช้ในขนาดสูง

2. คุณสมบัติของตัวรับ (Nature of drug receptor)

Receptor หรือตัวรับจัดเป็น regulatory protein ซึ่งมีอยู่ตามธรรมชาติ ทำหน้าที่เป็น ตัวกลางในการส่งสัญญาณเพื่อการออกฤทธิ์ของสารเคมีในร่างกาย (endogenous chemical) เช่น สารสื่อประสาท (neurotransmitter) หรือ hormone เป็นต้น receptor ซึ่งโครงสร้างส่วนใหญ่เป็น โปรตีน เมื่อจับกับสารซึ่งมีโครงสร้างจำเพาะแล้วทำให้เกิดผลทางชีวภาพ (biological response) อย่างไรก็ตามยาสามารถจับกับโปรตีนอื่นบางชนิดได้ (เช่น albumin) แต่ไม่ทำให้เกิดผลทางชีวภาพ ไม่จัดโปรตีนนั้นว่าเป็น receptor

ยาเกือบทั้งหมดหรือมากกว่า 90% ออกฤทธิ์ผ่าน receptor ซึ่งเป็นสารโมเลกุลใหญ่ที่มีความเฉพาะเจาะจง หรือ เรียกว่ามี specificity และมักพบ receptor หนึ่งเนื้อเยื่อชนิดเดียวหรือ บางชนิดเท่านั้น (limited location) เป็นผลทำให้ยามี selectivity คือเลือกออกฤทธิ์เฉพาะกับ receptor หรือเนื้อเยื่อที่เป็นเป้าหมายเท่านั้น โปรตีนที่ทำหน้าที่เป็น drug receptor ดังกล่าว อาจ เป็น enzyme เช่น เมื่อยาจับกับเอนไซม์ใด ๆ จะทำให้เอนไซม์นั้นไม่สามารถเร่งปฏิกิริยาได้ ตัวอย่างเช่น aspirin ออกฤทธิ์โดยไปจับกับเอนไซม์ cyclooxygenase ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง prostaglandin หรือ ตำแหน่งที่ยาไปออกฤทธิ์อาจเป็น carrier protein หรือ transport molecule ซึ่งทำหน้าที่ส่งผ่าน ion หรือ organic molecule ขนาดเล็กผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ เช่น การส่งผ่าน glucose โดยใช้ glucose transporter หรือ การส่ง neurotransmitter ต่าง ๆ กลับเข้าไปเก็บในปลาย ประสาท presynaptic ตัวอย่างเช่น ยาด้านซึมเศร้า Fluoxetine ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ serotonin reuptake transporter ทำให้การนำ serotonin กลับเข้าไปเก็บในปลายประสาทลดลง ทำให้

เป็น
ทำให้
จาก
แปลง
ptor
ยา
อหุ้ม
ักทำ
เป็น
หรือ
ภาวะ
ยาที่
cally

เป็น
เช่น
เป็น
ase)
ภาพ

งูที่มี
หรือ
ะกับ
อาจ
าได้
เร้า
:ule
ผ่าน
ลาย
ของ
่าให้

ปริมาณ serotonin ที่บริเวณ synapse เพิ่มขึ้น หรือ Na^+/K^+ ATPase ซึ่งเป็น membrane receptor สำหรับยารักษาโรคหัวใจกลุ่ม digitalis หรือ protein ที่ทำหน้าที่เป็น drug receptor อาจเป็น structural protein เช่น tubulin ซึ่งเป็น receptor ของยาด้านการอักเสบ colchicine ในการรักษาโรคเก๊าท์

Receptor ที่ยาไปจับเป็นโปรตีนที่มีอยู่แล้วในเซลล์ของสิ่งมีชีวิตโดยธรรมชาติ ร่างกายมี receptor สำหรับ endogenous substance เกือบทุกชนิด เช่น neurotransmitter, hormone, autacoid และ cytokine การเรียกชื่อ receptor มักตั้งชื่อตาม endogenous agonist ตัวอย่างเช่น insulin จับกับ insulin receptor, histamine จับกับ histamine receptor, acetylcholine จับกับ cholinergic receptor (cholinoceptor), epinephrine และ norepinephrine จับกับ adrenergic receptor

Receptor แต่ละชนิดแบ่งออกได้เป็นหลายแบบ (type) และยังสามารถถูกแบ่งย่อย (subtype) ได้อีก โดยแต่ละ subtype มีโครงสร้างใกล้เคียงกัน ตัวอย่างเช่น cholinergic receptor แบ่งได้เป็น 2 type คือ nicotinic receptor และ muscarinic receptor และ nicotinic แบ่งได้เป็น 2 subtype คือ N_N และ N_M ส่วน muscarinic receptor แบ่งได้เป็น 3 subtype คือ M_1 , M_2 และ M_3 ในกรณีของ adrenergic receptor แบ่งได้เป็น 2 type คือ alpha (α) และ beta (β) receptor และ α -receptor แบ่งได้เป็นอย่างน้อย 2 subtype คือ α_1 และ α_2 ส่วน β -receptor แบ่งได้เป็นอย่างน้อย 3 subtype คือ β_1 , β_2 และ β_3

การค้นพบตัวรับแบบย่อยในครั้งแรก เนื่องจากการสังเกตพบว่าความแรงของสารที่ออกฤทธิ์กระตุ้น receptor ในเนื้อเยื่อชนิดต่าง ๆ นั้นไม่เท่ากัน เช่น epinephrine ออกฤทธิ์กระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดมากกว่า norepinephrine และมากกว่า isoproterenol (epinephrine \geq norepinephrine \gg isoproterenol) แต่ที่หัวใจ isoproterenol ออกฤทธิ์กระตุ้นกล้ามเนื้อหัวใจมากกว่า norepinephrine และ epinephrine (isoproterenol $>$ epinephrine = norepinephrine) ที่เป็นดังนี้เนื่องจาก กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดมีตัวรับเป็น α -adrenergic receptor ส่วนกล้ามเนื้อหัวใจมีตัวรับเป็น β -adrenergic receptor และสารทั้งสามชนิดออกฤทธิ์จับกับ receptor แต่ละชนิดได้ไม่เท่ากัน

ในกรณีของตัวรับแบบย่อย cholinergic receptor ซึ่งแบ่งออกเป็น muscarinic receptor จะมีความเฉพาะเจาะจงในการถูกกระตุ้นด้วย muscarine ซึ่งเป็น agonist และถูกยับยั้งได้ด้วย atropine ซึ่งเป็น antagonist ส่วน nicotinic receptor จะมีความเฉพาะเจาะจงในการถูกกระตุ้นด้วย nicotine ซึ่งเป็น agonist และถูกยับยั้งได้ด้วย tubercularine ซึ่งเป็น antagonist อย่างเฉพาะเจาะจง

นอกจากการค้นพบหรือสังเคราะห์ agonist และ antagonist ที่มีความจำเพาะสูงต่อตัวรับย่อยแต่ละชนิดแล้ว ยังมีการใช้เทคนิคที่เรียกว่า radioactive assay ซึ่งทำได้โดยการติดฉลากรังสีเข้ากับ agonist หรือ antagonist ที่มีความเฉพาะเจาะจงสูง ๆ ต่อตัวรับ แล้ววัดปริมาณการจับของสารกับตัวรับที่สกัดได้จากเนื้อเยื่อ ปัจจุบันการพิสูจน์ค้นหาตัวรับแบบย่อยมักใช้เทคนิคทาง

ชีววิทยาาระดับโมเลกุล นั่นคือการตรวจหาเอ็นที่ควบคุมการสร้างตัวรับ และชักนำให้เซลล์สร้างโปรตีนที่เป็นตัวรับนั้น ๆ ออกมาแล้วทดสอบการทำงานของตัวรับนั้น ๆ ด้วยเทคนิคล่าสุดนี้ทำให้สามารถแบ่งตัวรับออกเป็นแบบย่อยได้มากมาย แต่อย่างไรก็ตามความสำคัญในการทำงานของตัวรับย่อยหลายชนิดยังไม่ทราบแน่ชัด

ความสำคัญของการจำแนกตัวรับแบบย่อยนี้มีความสำคัญในการพัฒนาอย่างมาก เนื่องจากสามารถทำให้ยาไปออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงและเลือกออกฤทธิ์เฉพาะเนื้อเยื่อที่ต้องการและลดผลข้างเคียงที่จะเกิดขึ้น ตัวอย่าง เช่น propranolol ที่ออกฤทธิ์เป็น non-selective β -adrenergic receptor antagonist จะไปออกฤทธิ์ลดอัตราการเต้นของหัวใจ ขณะเดียวกันก็สามารถไปปิดกั้นการจับของ epinephrine ต่อ β_2 -adrenergic receptor ที่หลอดเลือดด้วย ทำให้หลอดเลือดหัวใจตีบลง เกิดอาการหอบได้ เมื่อเปรียบเทียบกับ atenolol และ metoprolol ซึ่งเป็น selective β_1 -adrenergic receptor antagonist จะออกฤทธิ์จับกับ β_1 -adrenergic receptor ได้ดีกว่าและจับกับ β_2 -adrenergic receptor ได้ไม่ดี เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคหอบที่ร่วมกับโรคหลอดเลือดและหัวใจ

3. ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับการตอบสนอง

ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยนั้นค่อนข้างซับซ้อนเมื่อเทียบกับการศึกษาใน in vitro system ซึ่งง่ายและสามารถจะคาดเดาได้จากการคำนวณโดยใช้หลักทางคณิตศาสตร์ เนื่องจากสามารถควบคุมปัจจัยที่มีผลต่อการตอบสนองได้มากกว่าการศึกษาในสัตว์ทดลองหรือในมนุษย์ แต่ไม่ว่าจะในระบบใดที่กล่าวมา การตอบสนองต่อยานั้นจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับการเพิ่มขึ้นของขนาดยาที่ใช้ เรียกว่า **graded response** อย่างไรก็ตามเนื่องจากโดยธรรมชาติ receptor มีจำนวนจำกัด ดังนั้นเมื่อเพิ่มขนาดของยาไปถึงจุด ๆ หนึ่ง การตอบสนองต่อยาจะไม่เพิ่มขึ้นอีกต่อไป ดังกราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดกับการตอบสนองของยา (dose-response relation) ในรูปที่ 3-1a ซึ่งจะนำไปตามสมการ

$$E = \frac{E_{\max} \times C}{C + EC_{50}}$$

เมื่อ E = ผลการตอบสนองของยาที่ความเข้มข้นใด ๆ

E_{\max} = ผลการตอบสนองสูงสุดของยา

EC_{50} = ความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิดการตอบสนอง 50% ของการตอบสนองสูงสุด

การตอบสนองของยาเป็นผลมาจากการจับระหว่างโมเลกุลของยากับ receptor ซึ่งโมเลกุลใดจับกับ receptor แล้วให้ผลตอบสนองเลียนแบบ endogenous substance จะเรียกโมเลกุลหรือยานั้นว่า agonist หมายถึง ยานั้นจะต้องมีทั้ง affinity และ intrinsic activity สารบางชนิดสามารถจับกับ receptor ได้เช่นกัน แต่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ endogenous substance เรียกโมเลกุลแบบนี้ว่า antagonist หมายถึง ยาหรือสารชนิดนี้มีแต่ affinity แต่ไม่มี intrinsic activity ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับปริมาณยาที่จับกับ receptor เป็นไปตาม mass action law ซึ่งจะได้อธิบายต่อไป

ร่าง
มาให้
ของ

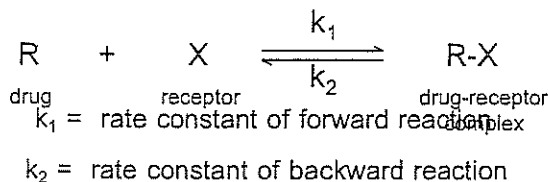
กราฟเป็นรูป hyperbolic (รูป 3-1b) เช่นเดียวกับ dose-response curve และอธิบายได้ด้วยสมการทำนองเดียวกัน

$$B = \frac{B_{max} \times C}{C + K_d}$$

- เมื่อ B = การจับระหว่างยากับ receptor ที่ความเข้มข้นใด ๆ ของยา
- B_{max} = จำนวน receptor ทั้งหมดที่มีอยู่
- K_d = ความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิดการจับกับ 50% ของ receptor ทั้งหมด
- C = ความเข้มข้นของยา

การ
 β -
ารถ
หด
เป็น
กว่า
กับ

ค่า K_d หรือค่า equilibrium dissociation constant เป็นค่าที่บอกถึงความสามารถในการจับกับ receptor (affinity) ปฏิกิริยาการจับของยากับ receptor เป็นแบบย้อนกลับได้ เป็นผลทำให้ยามีระยะเวลาหนึ่ง ๆ ในการออกฤทธิ์ ค่า K_d เป็นค่าที่ได้จากปฏิกิริยาไปและกลับจากการจับระหว่างยาและ receptor ดังต่อไปนี้



At equilibrium, $k_1[R][X] = k_2[R-X]$

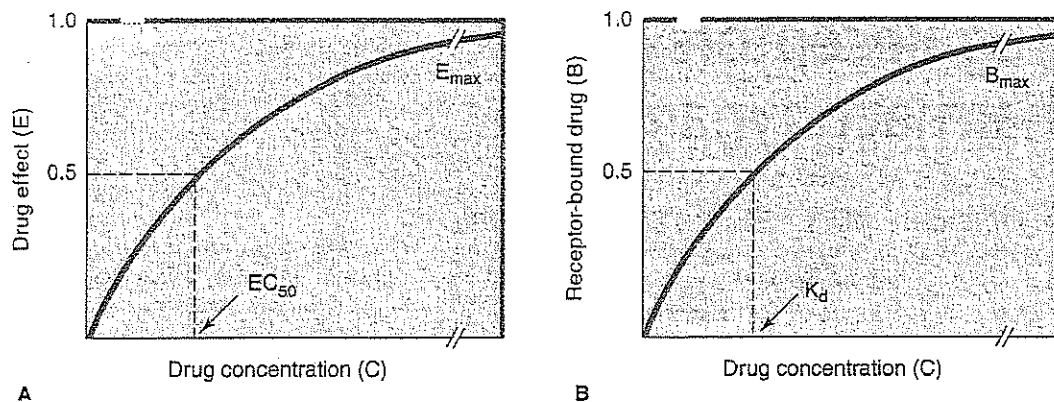
$$\frac{[R][X]}{[R-X]} = \frac{k_2}{k_1} = K_d$$

เวช
กว่า
จะ
ตาม
การ
งยา

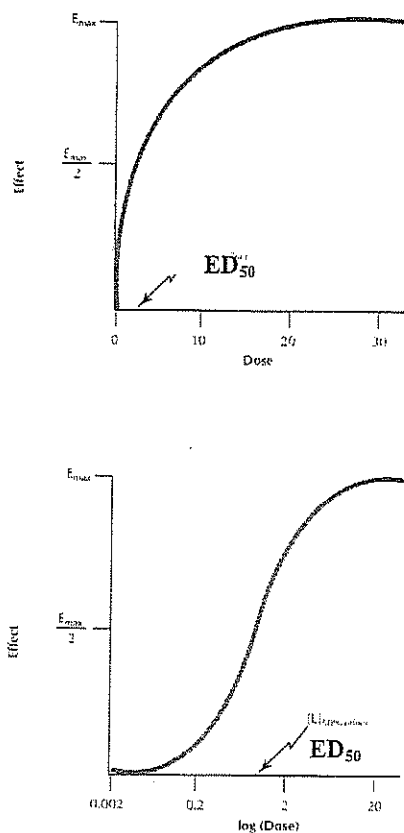
สารที่จับกับ receptor ด้วยค่า K_d ต่ำ แสดงว่ามีความชอบในการจับกับ receptor มาก ในทางตรงกันข้าม สารที่จับกับ receptor ด้วยค่า K_d สูง แสดงว่ามีความชอบในการจับกับ receptor น้อย ค่า K_d มีหน่วยเป็น ความเข้มข้น เช่น mM หรือ μM เป็นต้น

ด
งกุล
งยา
จับ
งกุล
งันท์
ะได้

กราฟความสัมพันธ์ระหว่างขนาดกับการตอบสนองของยา หรือ dose-response curve มักจะเขียนให้ความเข้มข้นของยาอยู่ในสเกลแบบ logarithm เพื่อให้ดูง่ายขึ้น ทำให้รูปแบบของกราฟเปลี่ยนจาก hyperbolic เป็น sigmoid curve หรือ S-shape ที่บริเวณส่วนกลางของกราฟ จะเป็นเส้นตรงดังรูปที่ 3-2 ซึ่งการ plot กราฟแบบนี้จะช่วยให้สามารถเปรียบเทียบความแรง (potency) ของยาต่างชนิดกันได้ง่ายขึ้น เนื่องจากช่วยขยายสเกลในช่วงของความเข้มข้นต่ำ ๆ แต่มีการเปลี่ยนแปลงผลตอบสนองอย่างรวดเร็ว และช่วยหดสเกลในช่วงของความเข้มข้นสูง ๆ แต่มีการเปลี่ยนแปลงผลตอบสนองอย่างช้า ๆ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงการ plot กราฟนี้จะไม่ผลต่อข้อมูลการตอบสนองแต่อย่างใด



รูปที่ 3-1 ความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นกับการตอบสนองของยา (A) หรือ กับการจับกับ receptor (B) ED_{50} คือ ขนาดของยาที่ให้ผลตอบสนองเป็นครึ่งหนึ่งของการตอบสนอง ส่วน K_D คือ ความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิดการจับกับ 50% ของ receptor ทั้งหมด ที่มา : Bourne and Zastrow, 2007



รูปที่ 3-2 ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดกับการตอบสนองของยาในรูปของ dose-response curve (a) และ Log dose-response curve (b) ED_{50} = ขนาดของยาที่ให้ผลตอบสนองเป็นครึ่งหนึ่งของการตอบสนองสูงสุด ที่มา : Raffa et al., 2005

4. Agonist and Antagonists

Agonist หรือสารที่จับกับ receptor แล้วให้ผลตอบสนองเลียนแบบ endogenous substance สามารถแบ่งได้เป็น 3 แบบ คือ

1. Full agonist หมายถึงเมื่อยาจับกับ receptor แล้ว เกิดผลตอบสนอง (Efficacy) 100%
2. Partial agonist หมายถึงเมื่อยาจับกับ receptor ทั้งหมดแล้วเกิดการตอบสนองไม่ถึง 100% เมื่อเทียบกับ full agonist
3. Inverse agonist หมายถึงเมื่อยาจับกับ receptor แล้วเกิดเหนี่ยวนำให้เกิดผลในทางตรงข้ามกับ agonist เช่น β -carboline จับกับ benzodiazepine receptor แล้วเหนี่ยวนำให้สัตว์ทดลองวิตกกังวลมากขึ้นในขณะที่ยากลุ่ม benzodiazepines ได้แก่ diazepam ซึ่งเป็น benzodiazepine receptor agonist มีผลทำให้เกิดอาการสงบและง่วง

ส่วน antagonist หรือยาที่จับกับ receptor ได้แต่ไม่ทำให้เกิด efficacy และยังไม่ป้องกันไม่ให้สารอื่นเข้าไปจับกับ receptor ได้ สามารถแบ่งได้เป็น 2 แบบ ตามลักษณะที่ antagonist เข้าไปจับว่าเป็นการจับแบบที่ย้อนกลับได้หรือไม่ ดังนี้

1. Competitive antagonist ทำงานโดยการแย่งจับกับ receptor แบบแข่งขัน ความเข้มข้นของ competitive antagonist ในขนาดสูงจะสามารถป้องกันการจับกับ receptor ของ agonist ได้อย่างสมบูรณ์ และการเมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ agonist ให้มากขึ้น ก็จะสามารถเอาชนะฤทธิ์ยับยั้งนั้นได้เช่นกัน การยับยั้งฤทธิ์ของ agonist โดย competitive antagonist แสดงอยู่ในรูปที่ 3-3a
2. Irreversible antagonist ทำงานโดยเข้าไปจับกับ receptor แบบไม่สามารถย้อนกลับได้ ทำให้ตำแหน่งจับของ receptor ลดลง ซึ่งหากให้ antagonist ในขนาดสูงมากจะทำให้ไม่มีที่ว่างให้ agonist เข้าจับเพื่อออกฤทธิ์ได้ และการเพิ่มความเข้มข้นของ agonist ให้มากขึ้น ก็ไม่สามารถเอาชนะฤทธิ์ยับยั้งนี้ได้ การยับยั้งฤทธิ์ของ agonist โดย irreversible antagonist แสดงอยู่ในรูปที่ 3-3b

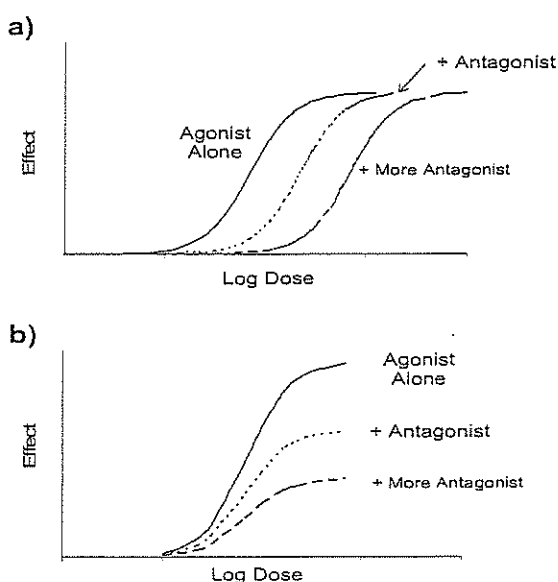
โดยปกติแรงที่ยึดระหว่างโมเลกุลของ agonist และ antagonist กับ receptor จะเป็นแรงที่ไม่แข็งแรงนัก ได้แก่ hydrogen bond, van der Waals force, ionic bond แต่ในบางกรณีสำหรับ Irreversible antagonist จะจับกับ receptor ด้วย affinity ที่สูงมาก เช่น จับด้วยพันธะ covalent ยาที่ออกฤทธิ์เป็น Irreversible antagonist มีทั้งของดีและข้อด้อย เนื่องจากระยะเวลาในการออกฤทธิ์จะขึ้นไม่ขึ้นอยู่กับระยะเวลาในการขับออกแต่จะขึ้นกับอัตราเร็วที่ร่างกายสามารถสร้าง receptor ขึ้นใหม่มาทดแทน ซึ่งมีความสำคัญทางคลินิก ตัวอย่างเช่น การใช้ยา phenoxybenzamine ซึ่งออกฤทธิ์เป็น irreversible α -adrenergic receptor antagonist ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง เนื่องจากมีการปล่อยสารสื่อประสาท catecholamine ออกมามากในผู้ป่วยที่มีเนื้องอกของ adrenal medulla หรือ pheochromocytoma ยาที่มีข้อดีคือสามารถป้องกันการจับของ catecholamine กับ receptor ได้แม้ในช่วงที่มีการปล่อย catecholamine ในระดับสูงมาก เนื่องจาก agonist ไม่สามารถแย่งที่จับกับ receptor ได้ อย่างไรก็ตามในกรณีมีการใช้ยาในขนาดที่สูงเกินไป จำเป็นจะต้องดำน

ฤทธิ์ของยาด้วย Physiological antagonism คือการต้านฤทธิ์ของยาที่ตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่ α -adrenergic receptor ซึ่งจะได้กล่าวถึงการต้านยาด้วยกลไกอื่น ๆ ในหัวข้อต่อไป

กลไกการต้านฤทธิ์ยาแบบอื่น ๆ (Other Mechanism of Drug Antagonism)

การต้านฤทธิ์ของยา (Drug antagonism) อาจเกิดได้จากวิธีอื่นนอกเหนือจากการจับกับ receptor ได้ คือ

1. Chemical antagonism เกิดจากการจับกันระหว่างโมเลกุลแล้วเกิดเป็นสารประกอบเชิงซ้อนขึ้น เช่น การจับกันระหว่าง protamine และ heparin ทำให้ heparin ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้
2. Pharmacokinetic antagonism เกิดจากปฏิกิริยาด้านขบวนการดูดซึม การกระจายยา การเปลี่ยนแปลงยาหรือการขจัดยา เช่น ยาตัวหนึ่งมีฤทธิ์ไปเพิ่มการทำลายยาอีกตัวหนึ่ง เนื่องจากมีสมบัติเป็น enzyme inducer หรือสารที่ทำให้ปัสสาวะเป็นด่างจะไปเร่งการขับออกของยาที่เป็นกรดอ่อนทางไต เป็นต้น
3. Physiological antagonism เกิดจากการที่ agonist 2 ตัวจับกันคนละ receptor แต่ให้ผลทางเภสัชวิทยาที่ตรงข้ามกัน เช่น epinephrine และ histamine มีผลทางเภสัชวิทยาต่อหลอดเลือดในทางตรงข้ามกัน กล่าวคือ epinephrine จับกับ β -adrenergic receptor มีผลทำให้หลอดเลือดขยายตัว ขณะที่ histamine จับกับ H1 receptor มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว



รูปที่ 3-3 Log dose-response curve (LDR) ของ antagonist 2 แบบ a) Competitive antagonist ทำให้ LDR curve ของ agonist เลื่อนไปทางขวามือโดย slope และ maximal response ไม่เปลี่ยนแปลง (parallel shift) และ b) Irreversible non-competitive antagonist ทำให้ LDR curve ของ agonist เปลี่ยนแปลงเช่นกัน แต่จะต่างกับ competitive antagonist คือ ทั้ง slope และ maximal response ลดลง

α-

5. อันตรกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)

ในการรักษาโรคด้วยยา บ่อยครั้งที่จำเป็นต้องใช้ยามากกว่า 1 ชนิดร่วมกัน ซึ่งอาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันได้ นอกจากนั้นอาหารและสารเคมีจากสิ่งแวดล้อมที่เข้าสู่ร่างกายอาจเข้าไปทำปฏิกิริยากับยาได้ ซึ่งผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นอาจเป็นการต้านให้ยาทำงานได้น้อยลงทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง หรือไปเพิ่มฤทธิ์ของยาจนทำให้เกิดพิษขึ้นได้ การทำปฏิกิริยาต่อกันของยา หรือของยากับอาหารหรือสารเคมีในสิ่งแวดล้อม อาจแบ่งได้เป็น 4 ประเภท โดยมีหลักการทำนองเดียวกับการต้านฤทธิ์ของยา ซึ่งได้กล่าวไปแล้ว คือ

1. อันตรกิริยาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic interaction) ไม่ว่าจะเป็นการดูดซึมยา การกระจายตัวของยา การเปลี่ยนแปลงยา หรือ การขับถ่ายยา
2. อันตรกิริยาทางด้านเภสัชพลศาสตร์ (Pharmacodynamic interaction) ได้แก่
 - 2.1 การแย่งที่จับที่ตัวรับเดียวกัน เช่น ยาที่เป็น antagonist ของ receptor ของยาอีกตัวหนึ่ง
 - 2.2 การไปชักนำให้เกิดความเปลี่ยนแปลงความไวของตัวรับหรือชักนำให้เกิดการสร้าง receptor มากขึ้นหรือน้อยลง
 - 2.3 การเปลี่ยนแปลงการปล่อยหรือขนส่งสารสื่อประสาทหรือฮอร์โมน
3. อันตรกิริยาทางด้านสรีรวิทยา (Physiological interaction) เป็นการจับกันของยา 2 ชนิดกับตัวรับที่ต่างกัน แต่ให้ผลตอบสนองที่ตรงข้ามหรือส่งเสริมให้เกิดการตอบสนองที่มากขึ้น
4. อันตรกิริยาระหว่างยาโดยตรง (Pharmaceutical interaction) ซึ่งมักจะเป็นการทำปฏิกิริยาทางเคมีต่อกันของยา

ดังนั้นการใช้ยาตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไป แพทย์จำเป็นต้องคำนึงถึงอันตรกิริยาที่อาจขึ้นเสมอ โดยต้องพยายามหลีกเลี่ยงไม่ใช้ยาที่มีปฏิกิริยาต่อกัน แต่หากจำเป็นก็ต้องปรับขนาดของยาให้เหมาะสมเช่น เพิ่มขนาดยาเพื่อให้เกิดผลที่ต้องการหรือลดขนาดยาลงไม่ให้เกิดพิษต่อผู้ป่วย

6. กลไกการส่งสัญญาณและการออกฤทธิ์ของยา

ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาในระดับโมเลกุลมีความสำคัญอย่างยิ่ง โดยเฉพาะในการออกฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์โดยการเลียนแบบหรือยับยั้งการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของฮอร์โมนและสารสื่อประสาท ความเข้าใจรายละเอียดของโมเลกุลต่าง ๆ ที่ส่งผ่านสัญญาณจากภายนอกเซลล์ไปสู่ภายในเพื่อไปควบคุมหน้าที่ต่าง ๆ ของเซลล์ จะช่วยตอบคำถามต่าง ๆ เกี่ยวกับการใช้ยาทางคลินิก เช่น ทำไมยาบางชนิดจึงยังคงมีฤทธิ์อยู่ต่อไปเป็น นาที ชั่วโมง วัน หรือหลายวัน ทั้ง ๆ ที่ยาถูกขับออกไปจากร่างกายหมดแล้ว ทำให้สามารถอธิบายได้ว่าเซลล์มีกลไกอย่างไรในการขยายสัญญาณจากภายนอกในกรณีของ spare receptor (ยาออกฤทธิ์ให้การตอบสนองได้ 100% โดยที่ receptor ถูกจับเพียงบางส่วนเท่านั้น) และการตอบคำถามที่ว่ายาไปออกฤทธิ์ได้อย่างไรโดยไม่ผ่านการจับกับ receptor เป็นต้น

กลไกการส่งสัญญาณต่าง ๆ จากสารต่าง ๆ นอกเซลล์ข้ามผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์โดยทั่วไปแบ่งได้เป็น 5 แบบ ดังรูปที่ 3-5 คือ (1) โมเลกุลที่จับกับ receptor มีสมบัติละลายใน

กับ

อบ

ารณ

ยยา

าตัว

เริ่ง

แต่

ลัษ

gic

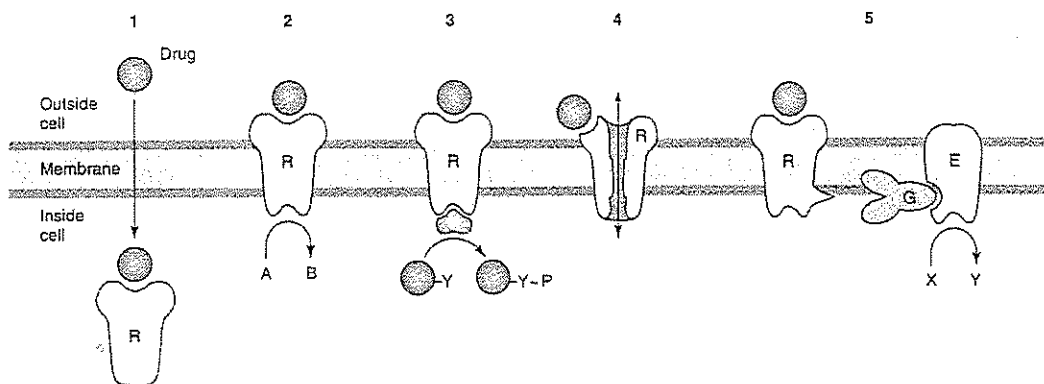
ทำ

DR

และ

กับ

ไขมันได้ดี (lipid-soluble ligand) สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งมีโครงสร้างเป็น lipid bilayer แล้วจับกับ receptor ภายในเซลล์, (2) receptor ที่มีลักษณะเป็น transmembrane receptor protein ส่งสัญญาณโดยการจับกับส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์ของ receptor โดยจะมีส่วนที่อยู่ใน cytosol มีสมบัติเป็นเอนไซม์, (3) มีกลไกการส่งสัญญาณคล้ายคลึงกับโมเลกุลแบบที่สอง ต่างกันตรงที่ว่า transmembrane receptor protein ไม่มีสมบัติเป็นเอนไซม์แต่จะไปจับและกระตุ้นเอนไซม์ tyrosine kinase, (4) มี transmembrane receptor ทำหน้าที่เป็นช่องทางให้ ion ต่าง ๆ ผ่านเข้าออกได้ โดยเมื่อจับกับ ligand แล้วจะไปชักนำให้ช่องทางนั้นเปิดหรือปิด, (5) receptor มีลักษณะเป็น transmembrane receptor protein ที่ทำหน้าที่โดยไปกระตุ้น GTP-binding signal transducer protein (G protein) ซึ่งจะไปก่อให้เกิดการกระตุ้นตัวนำสัญญาณที่สอง (second messenger) ภายในเซลล์ต่อไป



รูปที่ 3-4 Transmembrane signaling mechanism แบบต่าง ๆ 1: signal ที่เกิดจากโมเลกุลมีสมบัติละลายในไขมันได้ดี สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าไปจับกับ receptor ที่อยู่ภายในเซลล์, 2: signal ที่เกิดจากโมเลกุลที่จับกับส่วนภายนอกเซลล์ของ receptor แล้วทำให้เกิดการกระตุ้นส่วนของ receptor ที่อยู่ภายในเซลล์ซึ่งมีสมบัติเป็นเอนไซม์, 3: signal ที่เกิดขึ้นโดย ligand จับกับ transmembrane receptor protein ซึ่งมีส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ต่อกับเอนไซม์ tyrosine kinase, 4: signal ที่เกิดขึ้นโดยการที่ ligand จับกับ receptor แล้วไปควบคุมให้ ion ผ่านเข้าออกจากเซลล์โดยตรง 5: signal ที่เกิดขึ้นโดยการที่ ligand จับกับ receptor ซึ่งเชื่อมต่อกับ effector enzyme โดย G protein เป็นตัวกลาง

ที่มา : Bourne and von Zastrow , 2007

7. ประเภทของตัวรับ (Receptor type)

จากกลไกการส่งสัญญาณดังที่กล่าวมาแล้วจึงทำให้สามารถแบ่ง receptor ออกได้เป็น 2 แบบใหญ่ ๆ ดังนี้ คือ

1. Intracellular receptor
2. Membrane-located receptor

Intracellular receptor เป็น receptor ที่มีโครงสร้างทั้งหมดอยู่ภายในเซลล์ สารที่จะไปออกฤทธิ์จับกับ receptor ภายในเซลล์ได้ ต้องเป็นสารที่ละลายได้ดีในไขมัน เพื่อให้สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ที่มี phospholipids เป็นส่วนประกอบสำคัญได้ receptor แบบนี้มีโครงสร้างประกอบด้วย 3 ส่วน (รูปที่ 3-4) คือ

ส่วนที่ 1 Ligand-binding domain ทำหน้าที่ในการจับกับ ligand

ส่วนที่ 2 DNA-binding domain ทำหน้าที่ในการจับกับ DNA ซึ่งโดยปกติส่วนนี้จะจับอยู่กับโปรตีนที่มีชื่อว่า heat shock protein 90 (hsp90) ในขณะที่มี ligand Hsp90 จะถูกไล่ออกไปให้ส่วนนี้สามารถจับกับ DNA ได้ DNA sequence ที่เป็นโมเลกุลเป้าหมายเรียกว่า response element

ส่วนที่ 3 Transcription-activating domain ทำหน้าที่กระตุ้น gene transcription

ตัวอย่างของ receptor แบบนี้ได้แก่ receptor ของ steroid hormone ต่าง ๆ เช่น corticosteroid, mineralocorticoid; sex hormone, vitamin D หรือ thyroid hormone เป็นต้น Hormone เหล่านี้ออกฤทธิ์โดยกระตุ้น transcription ของ gene ต่าง ๆ ใน nucleus โดยการจับกับ DNA ที่ควบคุมการ express ของ gene นั้น ๆ นอกจากนี้ยังมีโมเลกุลบางชนิดเช่น nitric oxide (NO) ซึ่งมีสมบัติเป็น gas สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ไปออกฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ guanylyl cyclase ซึ่งอยู่ภายในเซลล์ ทำให้ cGMP เพิ่มขึ้น (กลไกการส่งสัญญาณของ cGMP จะได้กล่าวต่อไปในตอนท้ายของบทนี้)

ฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์ทำให้เกิด gene expression นี้ทำให้เกิดความสำคัญในแง่ของการรักษาอย่างน้อย 2 ประการคือ (1) ฮอร์โมนจะทำให้เกิดผลการรักษาหลังจากให้ยาไปแล้วอย่างน้อย 30 นาที ถึงเป็นเวลาหลายชั่วโมง เนื่องจากการสังเคราะห์โปรตีนจำเป็นต้องอาศัยเวลา ซึ่งหมายถึงไม่สามารถใช้ฮอร์โมนในการบรรเทาอาการของโรคแบบเฉียบพลันได้ ตัวอย่างเช่น ไม่สามารถใช้ glucocorticoid ในการบรรเทาอาการหอบหืดโดยทันทีได้ และ (2) ผลของสารเหล่านี้จะยังคงอยู่เป็นเวลานานหลายชั่วโมงหรือบางครั้งหลายวันหลังจากความเข้มข้นของยาลดลงจนเป็นศูนย์แล้วก็ตาม เนื่องจากการอัตราการเปลี่ยนแปลงหรือทำลายเอนไซม์หรือโปรตีนต้องอาศัยเวลาเช่นเดียวกัน เพราะฉะนั้นฤทธิ์ของโปรตีนหรือเอนไซม์จะยังคงอยู่ต่อไปอีกระยะหนึ่ง ถึงแม้ยาจะถูกขับออกจากร่างกายหมดแล้ว ซึ่งจะเห็นได้ว่าความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นในพลาสมา กับผลของฮอร์โมนต่อร่างกายนั้นไม่ได้เป็นไปแบบปกติธรรมดาอย่างที่คิดเคยกล่าวไปแล้ว

Membrane-located receptor ส่วนประกอบของ Receptor ชนิดนี้โดยส่วนใหญ่จะฝังตัวแทรกอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ มีส่วนที่ยื่นออกนอกเยื่อหุ้มเซลล์ทำหน้าที่จับกับ ligand แบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยได้ 4 แบบ คือ

A. Receptor with integral enzyme activity เป็น receptor ที่ประกอบด้วยส่วนด้านนอกเซลล์ที่มีหน้าที่จับกับ ligand และส่วนที่เป็นเอนไซม์ซึ่งอยู่ภายในเซลล์ ทั้งสองส่วนดังกล่าวเชื่อมต่อกันด้วย hydrophobic polypeptide ที่ฝังตัวอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ เอนไซม์ดังกล่าวได้แก่ protein

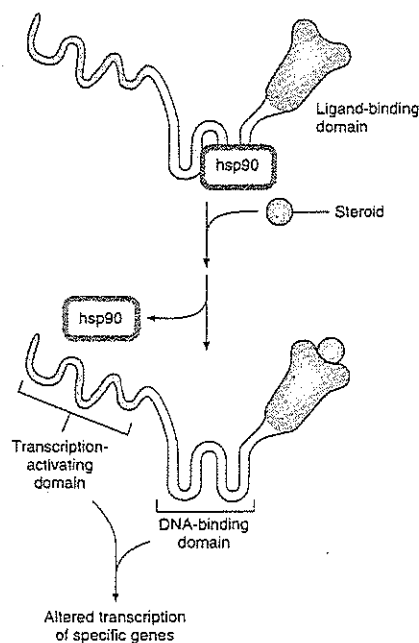
tyrosine kinase, serine or threonine kinase หรือ guanylyl cyclase โมเลกุลที่ออกฤทธิ์โดยจับกับ receptor ชนิดนี้ ได้แก่ insulin, epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor (PDGF), atrial natriuretic factor (ANF), transforming growth factor- β (TGF β) เป็นต้น ในรูปที่ 3-6 แสดง EGF receptor ซึ่งเป็นตัวอย่าง ของ receptor tyrosine kinase ซึ่งการส่งสัญญาณจะเริ่มจากการจับกันระหว่าง hormone กับ ส่วนของ receptor ที่อยู่ภายนอกเซลล์ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเกิดการจับกันระหว่างโมเลกุลของ 2 receptor (dimeric form) ซึ่งเป็นผลให้โมเลกุลของ tyrosine kinase เข้ามาใกล้กันและอยู่ในสภาพที่ active พร้อมทั้งจะทำงานทำให้ tyrosine ที่เป็นส่วนประกอบของ receptor ทั้งสองโมเลกุลถูก phosphorylate พบว่า ขบวนการ phosphorylation ของ tyrosine ดังกล่าวนี้อาจจะคงอยู่ได้เป็นระยะเวลาจนถึงแม้ว่า ligand จะหลุดออกจาก receptor แล้ว โดย receptor ต่างชนิดกันจะกระตุ้น tyrosine ในตำแหน่งที่ต่างกัน ทำให้การส่งสัญญาณต่อไป (downstream) นั้นต่างกัน แต่ที่ต้นพบกลไกที่แน่ชัดแล้วยังมีไม่มากนัก ตัวอย่างเช่น insulin ที่จับกับ insulin receptor จะไปกระตุ้นให้เกิดการ uptake ของ glucose และ amino acid รวมทั้ง ไปกระตุ้นให้เกิดขบวนการ metabolism ของ glycogen และ triglyceride ภายในเซลล์ ปัจจุบัน tyrosine kinase เป็นโมเลกุลที่กำลังได้รับความสนใจสำหรับแนวคิดในการพัฒนายาใหม่โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการรักษาโรคมะเร็ง หาก tyrosine kinase ถูกยับยั้ง การทำงานของ growth factor receptor น่าจะถูกยับยั้งไปด้วย ซึ่งอาจจะนำไปใช้ในการรักษาโรคมะเร็งได้ ส่วน TGF β receptor จัดเป็น receptor serine kinase และ ANF ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุม blood volume และ vascular tone นั้นจับกับ ANF receptor ซึ่งเป็น transmembrane receptor ที่ส่วนที่อยู่ด้านในของเซลล์เป็นเอนไซม์ guanylyl cyclase เมื่อถูกกระตุ้นจะไปออกฤทธิ์สร้าง cGMP ซึ่ง receptor ทั้งสองชนิดหลังนี้มีกลไกการทำงานเช่นเดียวกับ protein tyrosine kinase คือจะ active เมื่ออยู่ในรูปของ dimeric form

B. Cytokine receptor ซึ่งเป็น receptor ที่จับกับ peptide ligand หลายกลุ่ม ได้แก่ growth factor, erythropoietin, interferon และโมเลกุลอีกหลายโมเลกุลที่ออกฤทธิ์เกี่ยวกับขบวนการ growth และ differentiation กลไกการส่งสัญญาณแบบนี้เพิ่งค้นพบเมื่อไม่นานมานี้ โดยออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ receptor tyrosine kinase แต่มีข้อแตกต่างกัน คือ tyrosine kinase enzyme นั้นไม่ได้เป็นส่วนหนึ่งของโมเลกุลของ receptor แต่ว่าเป็นโมเลกุลที่แยกออกมาต่างหาก โดยมีชื่อเรียกเฉพาะว่า Janus-kinase (JAK) ซึ่งจะจับกับ receptor ด้วยพันธะที่ไม่ใช่พันธะ covalent (non-covalent bond) เมื่อมีการจับกันระหว่าง cytokine receptor และ ligand (รูปที่ 3-7) cytokine receptor จะถูกกระตุ้นให้มาชิดกัน ทำให้ JAK เกิด active แล้วไป phosphorylate tyrosine ที่อยู่บน receptor ทำให้ receptor เกิดการจับกับโมเลกุลที่มีชื่อว่า STAT (signal transducers and activators of transcription) แล้ว STAT จะถูก phosphorylate ด้วย JAK แล้วเกิดการ form เป็น dimer จากนั้น phosphorylated STAT dimer จะถูกปล่อยออกจากโมเลกุลของ receptor และเดินทางไปสู่ nucleus เพื่อไปกระตุ้นขบวนการ transcription ของยีนต่าง ๆ ที่เฉพาะเจาะจงกับ hormone นั้น ๆ กลไกการออกฤทธิ์ที่ผ่าน cytokine receptor เป็นอีกกลไกหนึ่งที่มีความสนใจ

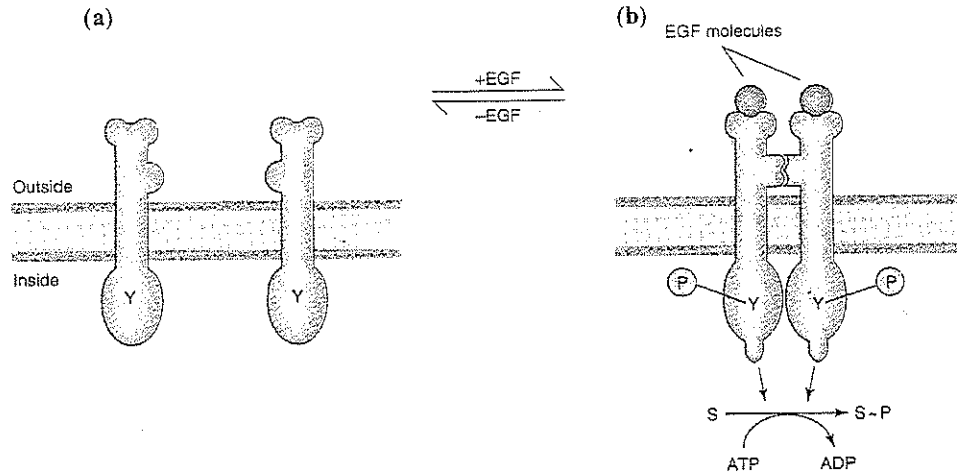
57
 58
 ye
 th
 in
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100

จากนักวิทยาศาสตร์ในการพัฒนายาใหม่เช่นกัน มียาหลายตัวที่ออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ pathway นี้ที่กำลังอยู่ในระหว่างการวิจัย

C. Ligand-gated ion channel มียาจำนวนมากไม่น้อยที่ออกฤทธิ์เลียนแบบหรือยับยั้งฤทธิ์ของ endogenous ligand ที่ทำหน้าที่ในการควบคุมการไหลเข้าออกของ ion ต่าง ๆ ผ่านทาง plasma membrane channel โดยธรรมชาติแล้วมีสารหลายชนิดที่เป็น natural ligand ได้แก่ acetylcholine, γ -aminobutyric acid (GABA) และ excitatory amino acid หลายตัว ได้แก่ glycine, aspartate, glutamate เป็นต้น ทั้งหมดนั้นจัดเป็นสารสื่อประสาททั้งสิ้น (synaptic neurotransmitter) receptor แบบนี้แต่ละชนิดนั้นจะส่งสัญญาณผ่านเยื่อหุ้มเซลล์โดยการไปเพิ่ม transmembrane conductance ของ ion หนึ่ง ๆ แล้วมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้า (electrical potential) ระหว่างสองด้านของเยื่อหุ้มเซลล์ เช่น acetylcholine ไปทำให้เกิดการเปิดของ ion channel ภายในโครงสร้างของ nicotinic acetylcholine receptor (AChR) ซึ่งทำให้ Na^+ เคลื่อนที่จากภายนอกสู่ภายในเซลล์ตาม concentration gradient ทำให้เกิด excitatory potential ขึ้นที่บริเวณ postsynaptic terminal หรือที่เรียกว่า การเกิด depolarization

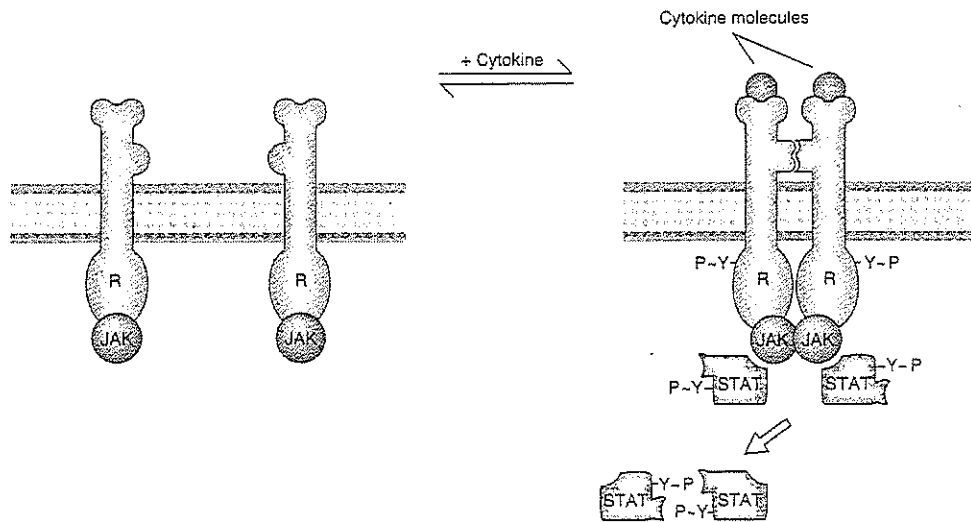


รูปที่ 3-5 กลไกการออกฤทธิ์ของ glucocorticoid glucocorticoid receptor เป็นตัวอย่างของ receptor ที่อยู่ในเซลล์ มีโครงสร้างประกอบด้วย 3 ส่วน คือ ligand binding domain มีหน้าที่สำหรับจับกับ ligand, DNA-binding domain ซึ่งในขณะที่ไม่มี ligand จะมีโปรตีนที่ชื่อว่า heat shock protein (hsp90) มาจับป้องกันไม่ให้ receptor อยู่ในโครงสร้างที่ active แต่ hsp90 จะหลุดออกไปเมื่อมี ligand มาจับกับ ligand binding domain ซึ่งจะเป็นผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ receptor เป็น active conformation เปิดให้ DNA-binding domain เพื่อไปจับกับ DNA เป้าหมาย และ transcription activating domain ไปกระตุ้น gene transcription ได้
ที่มา : Bourne and von Zastrow, 2007



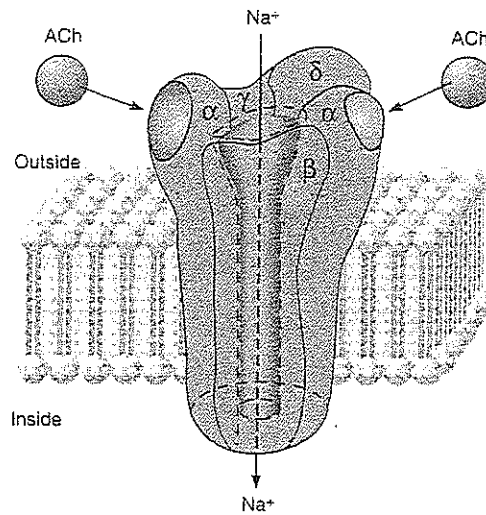
รูปที่ 3-6 Mechanism of activation of EGF receptor EGF receptor เป็นตัวอย่างหนึ่งของ receptor tyrosine kinase ซึ่งโครงสร้างประกอบด้วยส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์และภายในเซลล์ ในขณะที่มีฮอร์โมน EGF มาจับกับ ส่วนของ receptor ที่อยู่นอกเซลล์ จะทำให้ receptor ที่เป็น inactive monomer (a) ที่อยู่ใกล้กันเข้ามาจับกันด้วย พันธะ non-covalence เกิดเป็น active dimeric form (b) โดยเกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตของ tyrosine (phosphorylation) ที่ตำแหน่งเฉพาะ (Y) ทำให้เอนไซม์ tyrosine kinase อยู่ในรูปของ active form ไปเร่ง ปฏิกิริยาให้กับโปรตีนอื่น ๆ ที่เป็น substrate (S) ต่อไป

ที่มา : Bourne and von Zastrow, 2007



รูปที่ 3-7 Cytokine receptor มีการทำงานโดยทั่วไปคล้ายคลึงกับ receptor tyrosine kinase คือ โครงสร้าง ประกอบด้วยส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์และภายในเซลล์ และจะ active เมื่อ receptor มีการ form เป็น dimer เมื่อมี การกระตุ้นด้วย ligand ที่เหมาะสม ทำให้เอนไซม์ JAK ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สามารถแยกตัวและเคลื่อนที่ออกจาก receptor ได้ อยู่ในสภาพ active และไป phosphorylate โมเลกุลที่ชื่อ STAT เกิดการ form เป็น phosphorylated STAT dimer แล้วเคลื่อนตัวเข้าไปยัง nucleus เพื่อไปควบคุมขบวนการ transcription ของเซลล์ต่อไป

ที่มา : Bourne and von Zastrow, 2007



รูปที่ 3-8 Nicotinic acetylcholine receptor จัดอยู่ในประเภท ligand-gated ion channel ประกอบด้วย 5 subunit คือ 2α , 1β , 1γ และ 1δ ช่องตรงกลางจะเปิดกว้างขึ้นเมื่อ 2 โมเลกุลของ acetylcholine จับกับ α subunit ทำให้ Na^+ เคลื่อนจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์มากขึ้น

ที่มา : Bourne and von Zastrow, 2007

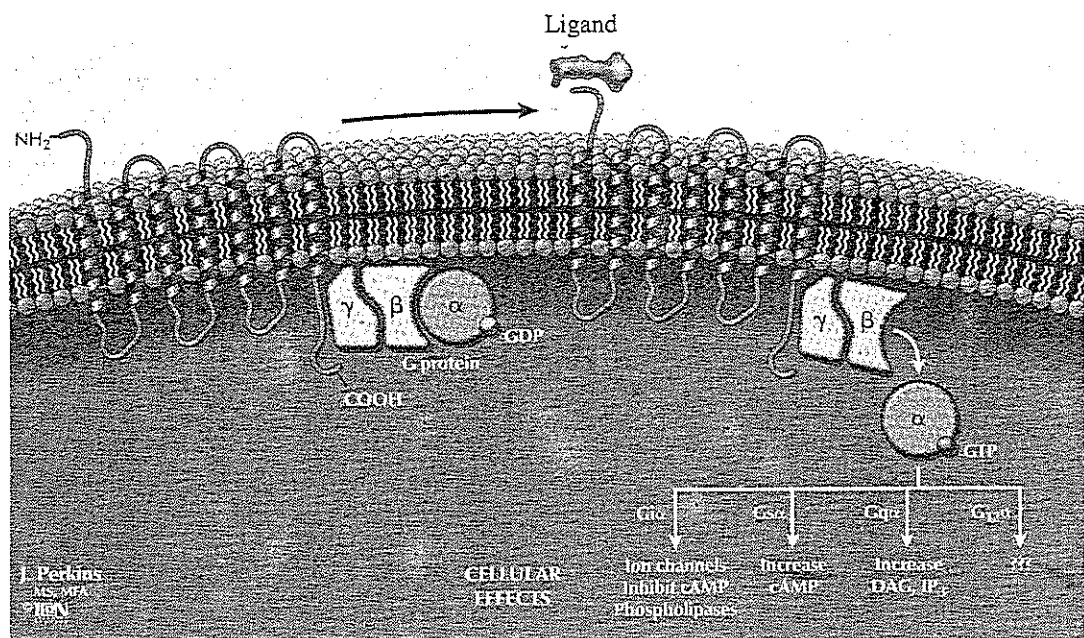
Ligand-gated ion channel มีลักษณะเป็น hetero-oligomeric complex ในรูปที่ 3-8 เป็นรูปแสดง AChR ซึ่งเป็นตัวอย่างหนึ่งของ Ligand-gated ion channel ประกอบไปด้วย polypeptide 5 subunit คือ α 2 สาย, β 1 สาย, γ 1 สาย และ δ อีก 1 สาย ประกอบกันเป็นทรงกระบอกกลวงตรงกลาง กว้างขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 8 nm เมื่อ Acetylcholine จับกับ α subunit ทั้งสอง subunit จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างเป็นผลให้เกิดการเปิดของช่องตรงกลางทำให้ Na^+ ผ่านจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ได้ เวลาในการส่งสัญญาณของ Ligand-gated ion channel นั้นเกิดอย่างรวดเร็ว วัดได้ในหน่วยของ millisecond ซึ่งแตกต่างอย่างมากกับการส่งสัญญาณแบบอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการส่งสัญญาณของ hormone ในการควบคุมการแสดงออกของยีน

นอกจากนั้นตัวอย่างของ receptor ชนิดนี้ยังประกอบด้วย NMDA receptor ซึ่งเป็นช่องให้ $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ ผ่านเข้าเซลล์ ประกอบด้วย 5 subunit ได้แก่ 2α , 1β , 1γ และ 1δ subunit ส่วน GABA_A receptor เป็นช่องที่ให้ Cl^- ผ่านออกไปนอกเซลล์ ประกอบด้วย 5 subunit ได้แก่ 2α , 1β , 1γ และ 1δ subunit

D. G-protein coupled receptor เป็นชนิดที่พบมากที่สุด การทำงานของ receptor ชนิดนี้ต้องอาศัย G protein ชนิดต่าง ๆ เป็นตัวเชื่อมระหว่าง receptor กับ effector element ซึ่งปกติจะเป็นเอนไซม์หรือ ion channel ก็ได้ โครงสร้างของ Receptor ประกอบด้วยสายของ amino acid ที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ 7 ครั้ง หรือเรียกว่าประกอบด้วย transmembrane spanning domain 7 อัน มี N-

terminal อยู่นอกเซลล์ และ C-terminal อยู่ภายในเซลล์ ทำให้เกิดเป็นช่องรูปทรงกระบอกภายในเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งเป็นตำแหน่งให้ agonist หรือ antagonist มาจับ การทำงานของ G-protein coupled receptor เป็นไปตามลำดับต่อไปนี้ คือ (รูปที่ 3-9) เมื่อ agonist จับกับ receptor แล้ว receptor-agonist complex ไปกระตุ้น G protein ทำให้ GDP แยกตัวออกจาก G-protein แล้ว GTP เข้าจับแทนที่ GDP ทำให้ G-protein อยู่ในภาวะที่ active จากนั้น G protein ที่ active ไปกระตุ้น effector element ซึ่งจะไปทำหน้าที่ผลิต second messenger ซึ่งหมายถึงสารที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณอีกทอดต่อจาก ligand การตอบสนองของ G-protein coupled receptor เกิดขึ้นทันที แต่ไม่เร็วเทียบเท่าการตอบสนองของ ion channel คือเป็นระยะเวลาประมาณ 5-10 millisecond และระยะเวลาในการออกฤทธิ์จะยาวประมาณ 10 วินาที ซึ่งขึ้นอยู่กับระยะเวลาในการจับระหว่าง GTP กับ G protein มากกว่าระยะเวลาในการจับระหว่าง ligand กับ receptor

G protein ที่เป็นตัวเชื่อมระหว่าง receptor กับ effector system นั้นถูกค้นพบแล้วมากกว่า 20 ชนิด ที่สำคัญได้แก่



รูปที่ 3-9 G-protein coupled receptor มีโครงสร้างเป็นโปรตีนขนาดใหญ่ที่ฝังตัวอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์แบบที่เรียกว่า seven transmembrane spanning domain มีปลายด้าน amino acid อยู่ด้านนอกเซลล์ และมีด้าน carboxylic อยู่ด้านในของเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งเชื่อมต่อกับ G protein เมื่อ receptor ถูกกระตุ้นโดยการจับกับ ligand จะทำให้เกิดการแลกเปลี่ยนระหว่าง GTP และ GDP เกิดการแยกตัวของ α subunit ออกจาก $\beta\gamma$ subunit ซึ่ง α subunit ที่มี GTP มาจับอยู่จะอยู่ในรูปของ active form สามารถไปกระตุ้น effector protein ในขั้นตอนต่อไปได้ G protein อาจแบ่งออกได้เป็นหลายชนิด ที่ทราบกลไกแน่ชัดได้แก่ G_i , G_s และ G_q เป็นต้น

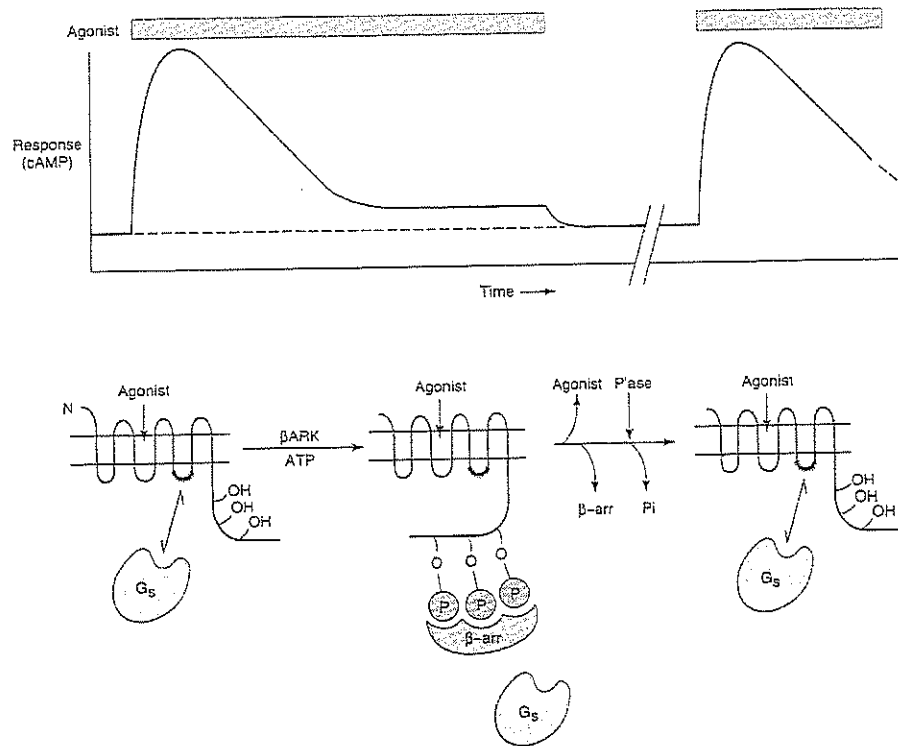
ที่มา : Raffa et al., 2005

1. G_s กระตุ้นเอนไซม์ adenylate cyclase ซึ่งมีผลทำให้ คือ cAMP เพิ่มขึ้น โดยการเปลี่ยน ATP เป็น cAMP ได้แก่ receptor สำหรับ β -adrenergic amine, glucagon, histamine, serotonin เป็นต้น
2. G_i ยับยั้งเอนไซม์ adenylate cyclase ซึ่งมีผลไปลด cAMP หรือไปทำให้ K^+ channel เปิด ทำให้ K^+ จากภายนอกเข้าสู่เซลล์มากขึ้น ผลคือทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง ได้แก่ receptor สำหรับ α_2 -adrenergic amine, acetylcholine (muscarinic), opioid, serotonin เป็นต้น
3. G_q กระตุ้นเอนไซม์ phospholipase C ซึ่งมีผลทำให้ inositol phosphate (IP_3) และ diacylglycerol (DAG) เพิ่มขึ้น ได้แก่ receptor สำหรับ acetylcholine (muscarinic), serotonin ($5-HT_{1C}$) เป็นต้น
4. G_t ($t = transducin$) รับผิดชอบต่อการส่งสัญญาณใน rod cell และ cone cell ของ retina ในตา มีผลไปยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase แล้วทำให้ cGMP เพิ่มขึ้น
5. G_o ($o = other$; เนื่องจากยังไม่ทราบ pathway ที่ชัดเจน) พบมากในสมอง

8. การควบคุมปริมาณและการทำงานของตัวรับ (Receptor regulation)

Desensitization

เมื่อ receptor มีการตอบสนองต่อฮอร์โมนหรือยาไปช่วงระยะเวลาหนึ่ง มักจะเกินเหตุการณ์ที่เรียกว่า desensitization ขึ้น ซึ่งหมายถึงการตอบสนองในระดับที่สูง ๆ ซึ่งเกิดขึ้นในช่วงแรกนั้นจะค่อย ๆ ลดลงเมื่อเวลาผ่านไป ถึงแม้ว่าจะยังมีกระตุ้น receptor นั้นอย่างต่อเนื่อง ขบวนการ desensitization เป็นปฏิกิริยาที่ย้อนกลับได้ เช่น เมื่อขจัดยาออกไปปล่อยให้ receptor วางลงประมาณ 15 นาที ก็สามารถกระตุ้น receptor ให้กลับมาตอบสนองในระดับสูงเท่าการกระตุ้นในครั้งแรกได้ การเกิดการ desensitization พบได้กับ receptor หลายชนิด แต่รายละเอียดของกลไกที่เกิดขึ้นนั้นทราบชัดเจนเพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้น ตัวอย่างเช่น กลไกที่เกิดขึ้นกับ β -adrenergic receptor (รูปที่ 3-10) พบว่า สารที่เป็น agonist ไปทำให้ receptor เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างให้เหมาะกับการเป็น substrate ของเอนไซม์ที่มีชื่อว่า β -adrenergic kinase (BARK) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ไป phosphorylate serine หรือ threonine ในส่วนที่เป็น carboxylic terminal ของ receptor ซึ่ง phosphorylated serine จะมี affinity ที่จะจับกับโปรตีนตัวที่ 3 คือ β -arrestin ซึ่งจะทำให้ส่วนที่เป็น carboxylic terminal ของ receptor สามารถไปจับกับ G_s protein ได้ลดลง นั้นหมายถึงจะทำให้การตอบสนองของ receptor ลดลงตามไปด้วย จนกระทั่งมีการขจัดเอา ligand ออกจาก receptor เอนไซม์ phosphatase ที่มีอยู่ในเซลล์จะทำหน้าที่ในการตัดเอาหมู่ฟอสเฟต ออกจาก serine และเอนไซม์ BARK ก็หยุด phosphorylate ทำให้ receptor กลับสู่สภาวะปกติที่พร้อมจะจับกับ ligand ได้อีกครั้ง



รูปที่ 3-10 Possible mechanism for desensitization of β -adrenergic receptor รูปบนแสดงการตอบสนองของ receptor กับเวลา ช่วงของเส้นกราฟและแกนนอนที่ขาดหายไปเป็นช่วงที่ไม่มี agonist อยู่ แท่งสีเหลี่ยมผืนผ้าแนวอนเป็นช่วงเวลาที่ agonist จับกับ receptor ส่วนรูปล่างแสดงการ phosphorylation ที่ -OH group ของ receptor ด้าน carboxyl terminal โดย β -adrenergic receptor kinase (β ARK) ทำให้ β -arrestin (β -arr) เข้าจับได้และป้องกันไม่ให้ receptor เข้าจับกับ G_s protein ได้ เมื่อขจัด agonist ไประยะหนึ่งสั้น ๆ ก็จะทำให้ β -arr แยกตัวออกจาก receptor พร้อมกับ เอนไซม์ phosphatase ตัดหมู่ฟอสเฟตออกจาก receptor ทำให้ receptor กลับคืนสู่สภาพปกติ G protein สามารถเข้าจับกับ receptor ได้

ที่มา : Bourne and von Zastrow, 2007

Down-regulation และ up-regulation

ขบวนการ desensitization นั้นแตกต่างจากขบวนการ down-regulation ทั้งในแง่ของเวลาและกลไกการเกิด ดังที่กล่าวมาแล้วว่าการเกิด desensitization เป็นขบวนการที่ย้อนกลับได้เกิดขึ้นเร็วและใช้เวลาไม่นานนักในการกลับสู่สภาพปกติ ขณะที่ down regulation จะเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ และจำเป็นต้องใช้เวลานานในการกลับสู่สภาพปกติ คือใช้ระยะเวลาเป็นหลายชั่วโมงถึงหลายวัน เกิดขึ้นเนื่องจากการกระตุ้นโดย agonist เป็นเวลานาน ๆ แล้วทำให้จำนวน receptor ลดลงโดยไปเพิ่มขบวนการ internalization (การที่ receptor หลุดจาก membrane เข้าสู่ cytosol) และการทำลายของ receptor (degradation) ในทางตรงข้าม หาก receptor ถูกจับด้วย antagonist เป็นเวลานาน ๆ จะทำให้เกิดการกระตุ้นให้สร้าง receptor ให้มีจำนวนมากขึ้น เพื่อปรับให้รองรับต่อการกระตุ้นของ endogenous agonist ได้ เรียกว่า up-regulation (รูปที่ 3-11) การหยุดยาที่ใช้ต่อเนื่อง

สิ่งที่เกิดขึ้นกับ receptor ภายหลังการเกิด receptor internalization นั้นอาจเป็นไปได้หลายประการเช่น การถูกย่อยทำลายด้วย lysosome ในกรณีของ EGF receptor หรือ หลุดออกจาก agonist แล้วกลับสู่เยื่อหุ้มเซลล์อีกครั้ง ในกรณีของ β -adrenergic receptor หากถูกกระตุ้นเป็นเวลานาน β -adrenergic receptor อาจถูกทำลายโดย lysosome เช่นเดียวกับ EGF receptor ก็ได้ การ recycle ของ receptor มักจะเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ phosphatase โดยเอนไซม์นี้ทำหน้าที่ในการดีดหมู่ฟอสเฟตออกไปจากโมเลกุลของ phosphorylated receptor ซึ่งจะทำให้เปลี่ยนจากสภาพที่ inactive เป็นสภาพที่พร้อมที่จะจับกับ ligand ได้ นอกจากนั้นอาจจะมีกลไกซึ่งไปเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ภายในเซลล์และ transcription factor ซึ่งควบคุมการ expression ของ gene ซึ่งมีความสำคัญต่อความอยู่รอดและขบวนการ differentiation ของเซลล์

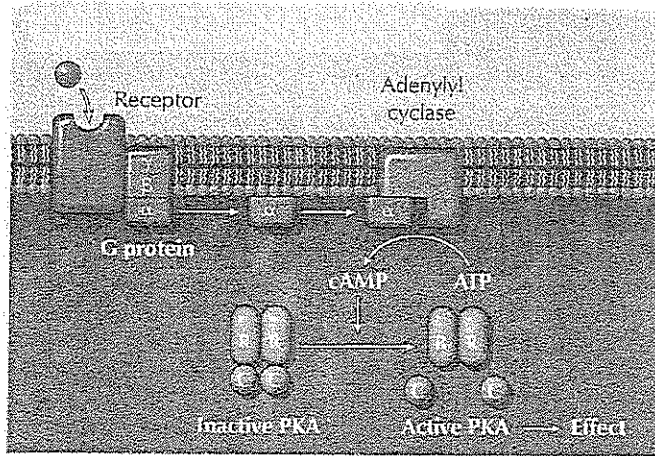
9. Second messenger

Ligand ที่จับกับ receptor จัดเป็นตัวนำสัญญาณตัวแรก (first messenger) ที่นำข้อมูลเข้าสู่เซลล์ สัญญาณดังกล่าวจะถูกถ่ายทอดไปยัง effector element เป็นทอด ๆ (signal transduction cascade) ซึ่งมักจะเกี่ยวข้องกับเอนไซม์ต่าง ๆ หลายชนิด นอกจากเอนไซม์ดังกล่าวนี้แล้ว การส่งสัญญาณผ่านทาง receptor ยังเกี่ยวข้องกับโมเลกุลขนาดเล็ก ซึ่งเรียกว่า second messenger ซึ่งหมายถึงโมเลกุลที่ทำหน้าที่ส่งสัญญาณอีกทอดต่อจาก ligand ตัวอย่าง second messenger ที่ค้นพบแล้วและทราบกลไกที่แน่ชัด ได้แก่

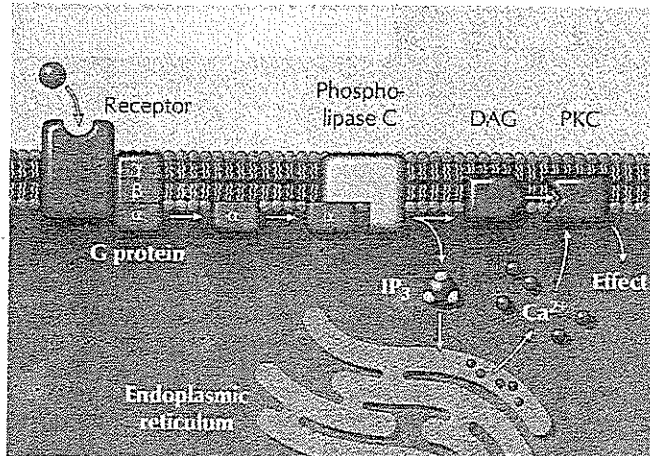
A. cAMP เป็น second messenger ที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของเซลล์ต่อฮอร์โมนที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเก็บและสลายพลังงาน เช่น การสลายโมเลกุลของ carbohydrate ในเซลล์ตับหรือ triglyceride ในเซลล์ไขมันเป็นพลังงานซึ่งถูกกระตุ้นโดย β -adrenergic catecholamine หรือการเก็บสะสมน้ำไขของไตเมื่อถูกกระตุ้นด้วย vasopressin หรือขบวนการ Ca^{2+} homeostasis ที่ถูกควบคุมโดย parathyroid hormone และการเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบของกล้ามเนื้อหัวใจโดย β -adrenergic catecholamine เป็นต้น นอกจากนั้นยังเกี่ยวข้องกับการเพิ่มการผลิต adrenal steroid ของต่อมหมวกไตต่อ corticotrophin หรือ การเพิ่มการผลิต sex hormone ต่อ follicle-stimulating hormone เป็นต้น cAMP ทำงานโดยไปกระตุ้นเอนไซม์ cAMP-dependent protein kinase (PKA) ซึ่งโครงสร้างของเอนไซม์ชนิดนี้ประกอบด้วย cAMP-binding regulatory dimer และ catalytic chain 2 สาย เมื่อ cAMP เข้าจับกับ dimer จะทำให้ catalytic chain อยู่ในสภาพ active ถูกปล่อยให้เป็นอิสระแล้วช่วยส่งหมู่ฟอสเฟตจากโมเลกุลของ ATP ไปยัง protein ซึ่งส่วนใหญ่มักจะเป็นเอนไซม์ซึ่งจะแตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของเซลล์ เช่น phosphorylase kinase และ glycogen synthase ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเก็บและสลาย carbohydrate ในเซลล์ตับ หรืออาจจะเป็น myosin light chain kinase (MLCK) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ เป็นต้น เมื่อฮอร์โมนที่มากกระตุ้น receptor หลุดออกไป หมู่ฟอสเฟตก็จะหลุดออกจาก substrate ได้ โดยการทำงานของเอนไซม์ phosphatase ส่วนโมเลกุลของ cAMP จะถูกเปลี่ยนไปเป็น 5'-AMP โดยเอนไซม์ cyclic nucleotide phosphodiesterase สารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำลาย cAMP โดย

ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase ได้แก่ caffeine, theophylline และ ยาในกลุ่ม methylxanthine

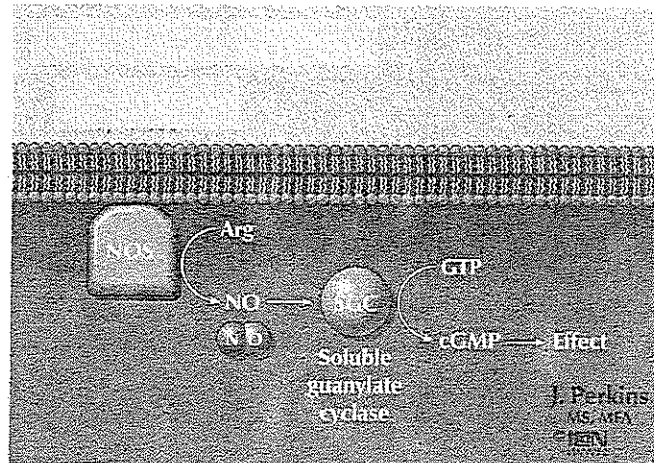
(a)



(b)



(c)



รูปที่ 3-12 Second messenger (a) cAMP, (b) calcium และ phosphoinositide และ (c) cGMP

ที่มา : Raffa et al., 2005

ด
ก
น
ก
ก
ง
ม

ส
ก
ง
ง
ท

ง
อ
ร
ก
3-
d
g
y)
ic
ย
น
ะ
ะ
บ
ด
P
ย

B. Calcium และ phosphoinositide เป็น second messenger ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการกระตุ้นของฮอร์โมนต่อขบวนการ phosphoinositide hydrolysis ซึ่งอาจเกิดจากการกระตุ้นผ่าน G protein coupled receptor หรือ receptor tyrosine kinase ก็ได้ ในทุกกรณีจะเกิดจากการกระตุ้นเอนไซม์ที่ยึดหุ้มซึ่งมีชื่อว่า phospholipase C (PLC) เอนไซม์ PLC ทำหน้าที่ตัดโมเลกุลของ phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP₂) ซึ่งเป็น phospholipid ที่เป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ ได้โมเลกุลที่เป็น second messenger 2 โมเลกุลคือ diacylglycerol (DAG) และ inositol-1,4,5-triphosphate (IP₃) โดย DAG จะยังคงอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่ไปกระตุ้น calcium-sensitive protein kinase หรือเรียกสั้น ๆ ว่า protein kinase C (PKC) ขณะที่ IP₃ เป็นโมเลกุลที่ละลายน้ำได้ดีจะละลายอยู่ใน cytosol ออกฤทธิ์ไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง Ca²⁺ จาก ER ของเซลล์ Ca²⁺ ใน cytosol ที่สูงขึ้นจะไปจับกับโปรตีนที่ชื่อว่า calmodulin แล้วไปกระตุ้นเอนไซม์อื่น ๆ ภายในเซลล์ต่อไป เช่น เอนไซม์ calcium-dependent protein kinase เป็นต้น

การควบคุมการทำงานของระบบนี้เป็นไปในทำนองเดียวกับ cAMP system นั่นคือ IP₃ จะกลับไปอยู่ในสภาพที่ inactive โดยขบวนการ dephosphorylation และ diacylglycerol จะถูก phosphorylate ไปเป็น phosphatidic acid และต่อไปเป็น phospholipid ส่วน Ca²⁺ จะถูกขับออกจาก cytoplasm โดย Ca²⁺ pump

ยาบางชนิดมีกลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ calcium-phosphoinositide signaling pathway โดยไม่เกี่ยวข้องกับ receptor ได้แก่ lithium ion ที่เป็นยาที่ใช้รักษาโรค manic-depression โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ไปยับยั้งเอนไซม์หลายตัวที่เกี่ยวข้องกับ metabolism ของ phosphoinositide ทำให้ PIP₂ ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ pathway นี้ลดลง

C. cGMP (cyclic guanosine-3',5'-monophosphate) เป็น second messenger ที่แตกต่างจาก cAMP ขณะที่ cAMP สามารถพบได้ในเซลล์เกือบทุกเซลล์และมีการส่งสัญญาณไปกระตุ้น effector ได้หลากหลาย แต่สำหรับ cGMP จะพบได้ในเซลล์ไม่กี่ชนิดเท่านั้น เช่น พบใน intestinal mucosa และ vascular smooth muscle อย่างไรก็ตาม signal transduction จะเป็นไปในทำนองเดียวกับ cAMP กล่าวคือ ligand จับกับ membrane receptor ที่จับกับ guanylyl cyclase แล้วทำให้เกิดการสร้าง cGMP จากนั้น cGMP จะไปกระตุ้นเอนไซม์ cGMP-dependent protein kinase การทำงานของ cGMP จะหยุดลงด้วยการที่โมเลกุลถูกย่อยด้วยเอนไซม์ phosphodiesterase

ในขบวนการหดและคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดการเพิ่มขึ้นของ cGMP ส่งผลให้กล้ามเนื้อเรียบเกิดการคลายตัวโดยไปทำให้โปรตีน myosin light chain ถูก dephosphorylate (ดูรูป 5-3 ในบทที่ 5) ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ cGMP เกิดขึ้นได้ด้วยกลไกที่เกี่ยวข้องกับ guanylyl cyclase 2 ชนิดที่แตกต่างกัน คือ กรณีที่ 1 เกิดจากการกระตุ้น receptor ของ ligand ตัวอย่างเช่น Atrial natriuretic factor (ANF) ซึ่งเป็น peptide hormone ไปกระตุ้น transmembrane receptor โดยจับกับส่วนที่อยู่ภายนอกเซลล์ แล้วทำให้ส่วนของ receptor ที่อยู่ในเซลล์ซึ่งมีฤทธิ์เป็นเอนไซม์ guanylyl cyclase ถูกกระตุ้นให้อยู่ในสภาพที่ active ส่วนกรณีที่ 2 เกิดขึ้นโดย ligand สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ เช่น โมเลกุลของ nitric oxide ซึ่งถูกสร้างขึ้นโดย vascular endothelial

cell เป็นการตอบสนองเมื่อเซลล์ถูกกระตุ้นด้วย acetylcholine และ histamine ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้เส้นเลือดขยายตัว (nitric oxide จึงถูกเรียกว่า endothelium-derived relaxing factor หรือ EDRF) หลังจากที่ nitric oxide ผ่านเซลล์เยื่อหุ้มเข้าสู่เซลล์แล้วจะไปจับและกระตุ้น guanylyl cyclase ที่อยู่ใน cytoplasm มียาหลายตัวที่ออกฤทธิ์เลียนแบบ nitric oxide เช่น ยากลุ่ม nitrate และ nitrite ซึ่งใช้ขยายหลอดเลือดหัวใจเพื่อรักษา angina เป็นต้น

10. ความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาและการตอบสนองทางคลินิก

ถึงแม้ว่ายาแต่ละตัวจะมีข้อมูลอธิบายถึงชนิดและจำนวน receptor ที่เกี่ยวข้องทำให้สามารถบอกความสัมพันธ์ระหว่างความเข้มข้นของยากับผลตอบสนองทางเภสัชวิทยาได้ แต่เมื่อนำยามาใช้กับผู้ป่วยซึ่งตามธรรมชาติจะมีความแปรปรวนทั้งภายในกลุ่มและระหว่างกลุ่มของประชากร เนื่องจากปัจจัยด้านพันธุกรรมและสิ่งแวดล้อม ทำให้การตอบสนองของยาในแต่ละบุคคลจะแตกต่างกันไป ซึ่งส่งผลต่อขบวนการเภสัชจลนศาสตร์ของยาและการตอบสนองของร่างกายต่อยา ดังนั้นในการกำหนดขนาดของยาเพื่อใช้ในการรักษาให้ได้ประสิทธิภาพสูงสุด และเกิดพิษหรือผลข้างเคียงที่ไม่ต้องการน้อยที่สุด จำเป็นต้องอาศัยข้อมูลเชิงสถิติของการตอบสนองจากกลุ่มประชากรมาช่วยในการตัดสินใจกำหนดขนาดของยา

Potency and Efficacy

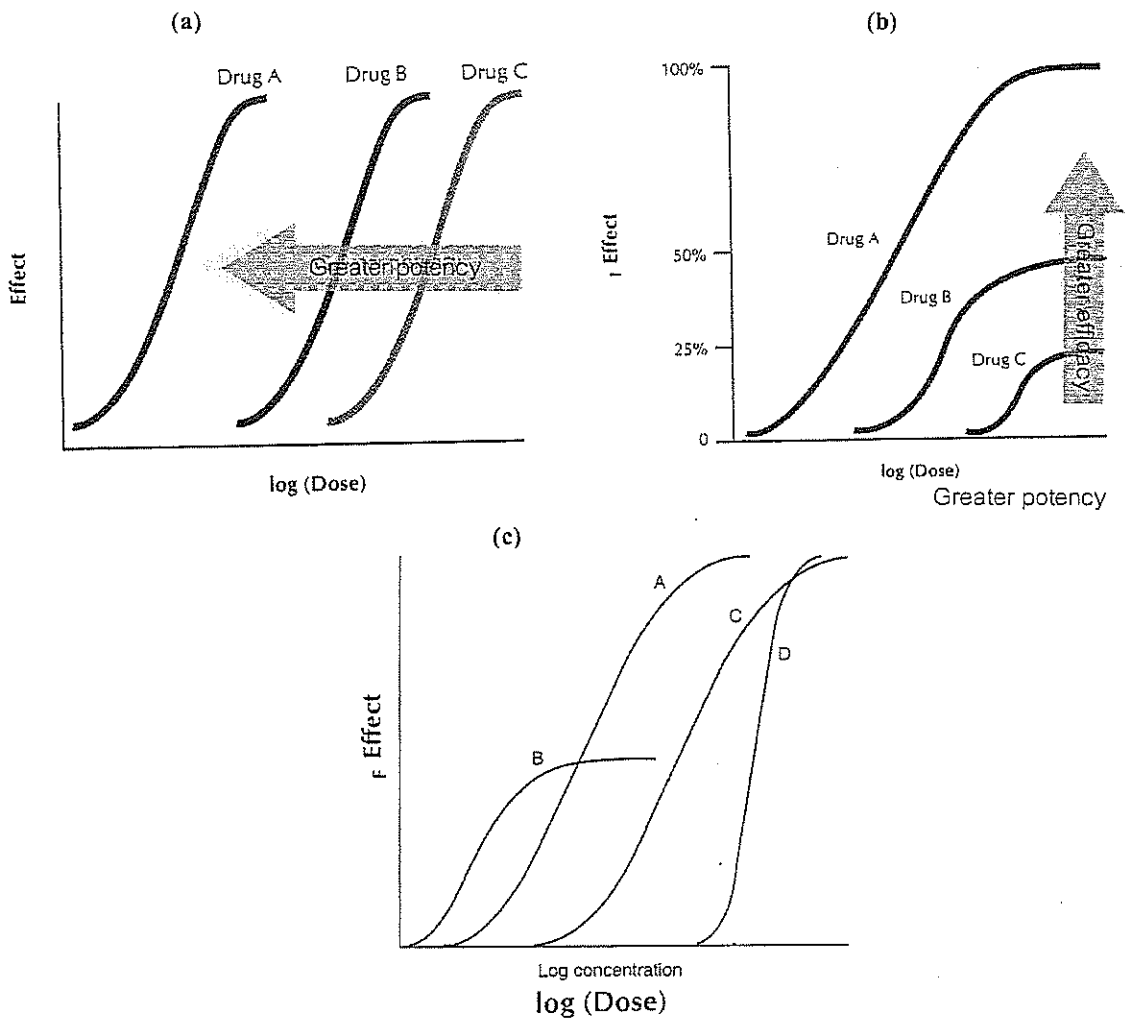
คำว่า potency หมายถึง ความแรงของยา มักใช้เปรียบเทียบระหว่างยาต่างชนิด ยาที่มี potency สูง ในขนาดต่ำ ๆ ก็สามารถทำให้เกิดผลตอบสนองเท่ากับยาที่มี potency ต่ำกว่าในความเข้มข้นสูง สามารถเปรียบเทียบ potency ของยาต่างชนิดกันได้จาก Graded dose-response curve โดยยาที่มี potency สูงจะอยู่ทางด้านซ้ายมือเมื่อเทียบกับยาที่มี potency ต่ำ ดังเช่นยา A, B และ C ในรูปที่ 3-12a

ส่วนคำว่า efficacy หมายถึงความสามารถในการชักนำให้เกิดการตอบสนองของเซลล์หรือร่างกาย ซึ่งยาแต่ละชนิดจะมีความสามารถในการชักนำให้เกิดการตอบสนองสูงสุด (maximal efficacy) ได้ไม่เท่ากัน (รูปที่ 3-12b) จะเห็นว่าคำว่า potency และ efficacy มีความหมายที่แตกต่างกัน ยาบางตัวถึงแม้ว่าจะมี potency สูงกว่ายาตัวหนึ่งแต่อาจจะมี efficacy ต่ำกว่าก็ได้ ดังเช่นยา A, และ B ในรูปที่ 3-12c

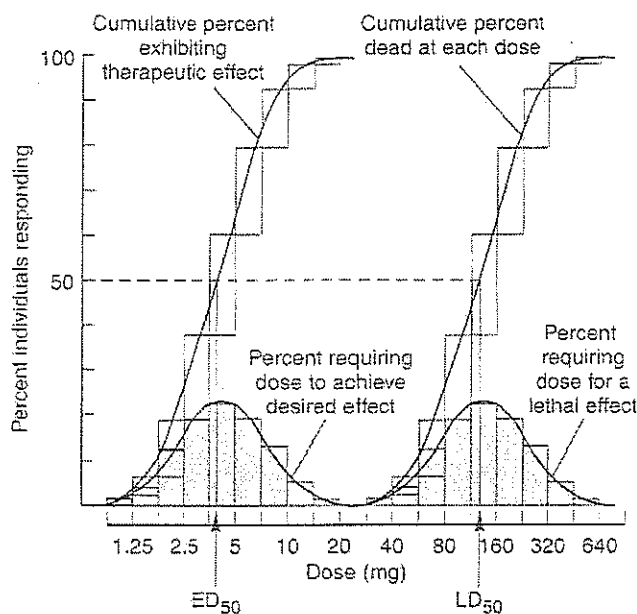
Quantal Dose-Effect Curve

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า การตอบสนองของยาในแต่ละบุคคลมีความแปรปรวน การกำหนดขนาดของยาเพื่อใช้กับผู้ป่วย จำเป็นจะต้องอาศัยข้อมูลการตอบสนองของกลุ่มประชากร โดยอาศัยความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยากับจำนวนบุคคลที่ตอบสนอง ซึ่งจะเป็นไปในแบบที่เรียกว่า Quantal dose-effect relationship ทำให้สามารถหาค่า Median effective concentration (EC_{50}) หรือ Median effective dose (ED_{50}) ซึ่งเป็นความเข้มข้นหรือขนาดของยาที่ทำให้กลุ่มตัวอย่างร้อยละ 50 มีการตอบสนองต่อยาตามที่กำหนดไว้ เช่น ฤทธิ์ในการลดความดันโลหิต ฤทธิ์ในการต้านอักเสบ เป็นต้น นอกจากนี้ยังสามารถหาขนาดที่ทำให้เกิดพิษของยา โดยขนาดหรือความ

เข้มข้นที่ทำให้กลุ่มตัวอย่างเกิดพิษร้อยละ 50 เรียกว่า **Median toxic dose (TD₅₀)** หรือขนาดที่ทำให้กลุ่มตัวอย่างตายร้อยละ 50 เรียกว่า **Median lethal dose (LD₅₀)** ซึ่งมักจะทำการหาขนาดดังกล่าวในสัตว์ทดลองแล้วนำไปประมาณค่าที่น่าจะเป็นในการใช้ยาในมนุษย์ อัตราส่วนระหว่างค่า LD₅₀ และ ED₅₀ ($\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$) เรียกว่า **Therapeutic index** ซึ่งยาที่มี Therapeutic index สูง จะมีความปลอดภัยมากกว่ายาที่มี therapeutic index ต่ำ หรืออาจกล่าวได้อีกอย่างหนึ่งว่า เป็นยาที่มี **Margin of safety** สูงกว่า หมายความว่า ขนาดยาที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายมีขนาดสูงกว่าขนาดที่ให้ผลในการรักษามาก



รูปที่ 3-12 การเปรียบเทียบความแรงของยาชนิดต่าง ๆ โดยใช้ Graded dose-response curve (a) ยา A มีความแรง (potency) มากกว่า B และ C ตามลำดับ สังเกตได้จากยา A มี ED₅₀ < B < C (b) ยา A มีประสิทธิภาพในการรักษา (efficacy) มากกว่า B และ C ตามลำดับ สังเกตได้จากยา A สามารถให้การตอบสนองสูงสุดมากกว่า B และ C (c) ยา A และ B มี potency มากกว่า C และ D ให้สังเกตว่าแม้ยา B จะมี potency มากกว่ายา A แต่พบว่ายา A มี efficacy มากกว่า B ซึ่งจะเห็นว่าในขนาดที่เท่ากัน บางขนาด ยา A ให้ผลการรักษามากกว่า B ที่มา : ดัดแปลงจาก Raffa et al., 2005 และ Bourne and von Zastrow, 2007



รูปที่ 3-13 **Quantal dose-effect curve** กราฟแห่งที่ระบายสีทึบแสดงความถี่ของจำนวนตัวอย่างที่ตอบสนองต่อยาในขนาดที่ต่างกัน ซึ่งโดยปกติจะเป็นการกระจายแบบ normal distribution ส่วนกราฟแห่งที่ไม่ได้ระบายสีทึบแสดงความถี่สะสมโดยสามารถเขียนเป็นกราฟเส้นเพื่อให้ดูง่ายขึ้น กราฟทางด้านซ้ายเป็นการแสดงผลการตอบสนองในแง่ของการรักษา ส่วนกราฟทางด้านขวาเป็นการแสดงขนาดยาที่ทำให้ตาย
ที่มา : Bourne and von Zastrow, 2007

ในบางกรณี ผู้ป่วยบางคนมีการตอบสนองต่อยาบางชนิดแตกต่างไปจากประชากรส่วนใหญ่อย่างเด่นชัด จะมีคำศัพท์เฉพาะที่ใช้เรียกการตอบสนองที่แตกต่างแต่พบค่อนข้างน้อยดังกล่าวว่า **idiosyncratic drug response** ผู้ป่วยบางรายอาจมีการตอบสนองต่อยาอย่างแรงกว่าผู้ป่วยทั่วไป เรียกผู้ป่วยแบบนี้ว่า **hyperreactive** ต่อยา (ต่างจากคำว่า **hypersensitivity** ซึ่งหมายถึงการแพ้ยา) หรือในทางตรงข้ามอาจตอบสนองต่อยาน้อยกว่าปกติซึ่งเรียกว่า **hyporeactive** ต่อยา ส่วนในกรณีที่มีการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยลดลงอย่างรวดเร็วเมื่อได้รับยาซ้ำ จะเรียกการตอบสนองแบบนี้ว่า **tachyphylaxis**

การตอบสนองที่แตกต่างไปจากปกติของผู้ป่วยบางราย มีกลไกที่อาจเป็นไปได้ดังต่อไปนี้คือ (1) มีความแตกต่างของกลไกที่ทำให้ความเข้มข้นของยาไปถึงตำแหน่งของ receptor ไม่เท่ากัน (2) มีความแตกต่างของความเข้มข้นของ endogenous ligand (3) มีความแตกต่างของจำนวน receptor และ (4) มีความแตกต่างของ component ที่จำเป็นต่อการตอบสนองหลังจากการจับของยากับ receptor

เอกสารอ้างอิง

- Bourne HR and von Zastrow M. Drug receptors & pharmacodynamics: In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 11-33.
- Holford NHG. Pharmacokinetics & pharmacodynamics: rational dosing & the time course of drug action. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 34-49.
- Giacomini KM and Sugiyama Y. Membrane transporters and drug response. In: Brunton LL, Lazo Js, Parker KL eds.: Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutic. 11th edition, USA : McGraw-Hill, 2006; 41-70.
- วีรพล คู่คงวิริยพันธ์, เกสัชพลศาสตร์. ใน : บุญเกิด คงยิ่งยศ วีรพล คู่คงวิริยพันธ์ และปณต ตั้งสุจริต, บรรณาธิการ. เกสัชวิทยาสำหรับนักศึกษาวิทยาศาสตร์สุขภาพ เล่ม 1, โรงพิมพ์คลังนานาวิทยา ขอนแก่น, 2548; 67-88.

บทที่ 4

ยาลดความดันโลหิต (Antihypertensive Drugs)

วัตถุประสงค์ เมื่อจบการเรียนรู้การสอนแล้วนักศึกษาสามารถ

1. อธิบายกลไกการเกิดโรคและการวินิจฉัยความดันโลหิตสูงได้
2. จำแนกประเภทของความดันโลหิตได้
3. จำแนกประเภทของยาลดความดันโลหิตรวมทั้งระบุชนิดของยาในแต่ละประเภทได้
4. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละกลุ่มได้
5. อธิบายฤทธิ์ข้างเคียงและพิษที่สำคัญของยาในแต่ละกลุ่มได้
6. อธิบายหลักการรักษาความดันโลหิตสูงได้

หัวข้อ

1. บทนำ
2. การวินิจฉัยโรค
3. การจำแนกประเภทของความดันโลหิตสูง
4. การควบคุมความดันโลหิต
5. เกสัชวิทยาพื้นฐานของยารักษาโรคความดันโลหิต
 - 5.1 ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)
 - 5.2 ยาที่ผลต่อระบบประสาทซิมพาเทติก
 - 5.2.1 Centrally acting sympathoplegic drugs
 - 5.2.2 Ganglion-blocking agents
 - 5.2.3 Adrenergic neuron-blocking agents
 - 5.2.4 Adrenergic antagonists
 - 5.3 ยาขยายหลอดเลือด (Vasodilators)
 - 5.4 ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ angiotensin (Inhibitors of angiotensin)
6. หลักการรักษาความดันโลหิตสูง

1. บทนำ

ภาวะความดันโลหิตสูง (hypertension) เป็นโรคที่พบบ่อยที่สุดในบรรดาโรคที่เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) โรคความดันโลหิตสูงจัดเป็นภัยเงียบ (silent killer) เนื่องจากเมื่อเป็นแล้วอาจจะไม่แสดงอาการเป็นสัญญาณให้ผู้ป่วยทราบ และหากปล่อยไว้ไม่ทำการแก้ไข ความดันโลหิตที่สูงขึ้นจะก่อให้เกิดการทำลายหลอดเลือดแดงในอวัยวะต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นไต หัวใจ หรือสมอง แล้วก่อให้เกิดโรคอื่น ๆ ตามมา เช่น ไตวาย (renal failure) โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary disease) หัวใจวาย (heart failure) หรือหลอดเลือดในสมองแตก (stroke) พบว่าการใช้ยาลดความดันโลหิตจะทำให้สามารถป้องกันการทำลายของหลอดเลือด และลดอัตราการเกิดและอัตราการตายจากโรคต่าง ๆ ดังที่กล่าวมาแล้วอย่างมีนัยสำคัญ

2. การวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงทำได้โดยดูได้จากค่าความดันโลหิตที่สูงขึ้น หากความดันโลหิตที่วัดอย่างถูกต้องมีระดับ $\geq 140/90$ mm Hg ถือว่าเป็นผู้ที่มีความดันโลหิตสูง ถึงแม้ว่าจะยังไม่พบอาการใด ๆ พบว่าอัตราเสี่ยงของการทำลายหลอดเลือดในไต หัวใจ และสมองเป็นอัตราส่วนโดยตรงกับความดันโลหิตที่สูงขึ้น โรคความดันโลหิตสูงจึงถูกเรียกว่าเป็นฆาตกรเงียบ (silent killer) บรรดาโรคที่เกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) โรคความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่พบบ่อยที่สุด และพบว่าจะมีความสัมพันธ์กับเชื้อชาติและเพศ โดยบางเชื้อชาติเช่น ในคนอเมริกันเชื้อชาติแอฟริกันจะพบมากกว่า หรือพบในเพศหญิงวัยก่อนหมดประจำเดือนน้อยกว่าในเพศชาย ปัจจัยเสี่ยงอื่น ๆ ที่มีผลให้เกิดโรคความดันโลหิตสูง ได้แก่ การสูบบุหรี่ ภาวะไขมันในเลือดสูง โรคเบาหวาน และพันธุกรรม เป็นต้น สิ่งที่น่าสังวรไว้ก็คือ การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตทำได้โดยการวัดระดับความดันโลหิตของผู้ป่วย แต่ไม่ได้ขึ้นความรู้สึกหรืออาการที่ผู้ป่วยบอกกับแพทย์ เนื่องจากโดยปกติแล้วภาวะความดันโลหิตสูงจะไม่ก่อให้เกิดอาการ จนกว่าอวัยวะในร่างกายดังที่กล่าวมาแล้วใกล้จะถูกทำลายหรือถูกทำลายไปแล้วเท่านั้น

3. การจำแนกประเภทของความดันโลหิตสูง

ความดันโลหิตสูง แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ ตามสาเหตุที่ทำให้เกิด ดังนี้

3.1 ความดันโลหิตแบบปฐมภูมิ (essential or primary hypertension) เป็นภาวะความดันโลหิตสูงที่ไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจน พบประมาณ 85-90% ของผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงทั้งหมด โดยทั่วไปจะพบว่ามีความต้านทานต่อการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดงสูง ขณะที่ cardiac output ปกติ แต่ระบบประสาทอัตโนมัติ, baroreceptor reflex, renin-angiotensin-aldosterone และ ไต ไม่สามารถรับรู้ความผิดปกติได้ ซึ่งเป็นสาเหตุหลักให้เกิดความต้านทานในหลอดเลือดส่วนปลายเพิ่มขึ้น พบว่าความดันโลหิตสูงมีความสัมพันธ์กับสิ่งต่าง ๆ หลายสิ่งประกอบกันได้แก่ ความเครียด สิ่งแวดล้อม รวมทั้งอาหารที่รับประทาน ปริมาณเกลือที่สูงขึ้น ปริมาณ potassium และ calcium ที่น้อยกว่าปกติเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มอัตราการเกิดโรค นอกจากนี้พันธุกรรมยังเป็น

ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญ การกลายพันธุ์หรือ mutation ของยีนหลายยีนที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดโรค เช่น ความแตกต่างของยีนที่ควบคุมการสร้าง angiotensinogen ระหว่างบุคคลมีส่วนช่วยส่งเสริมให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูงในแต่ละบุคคลแตกต่างกันได้

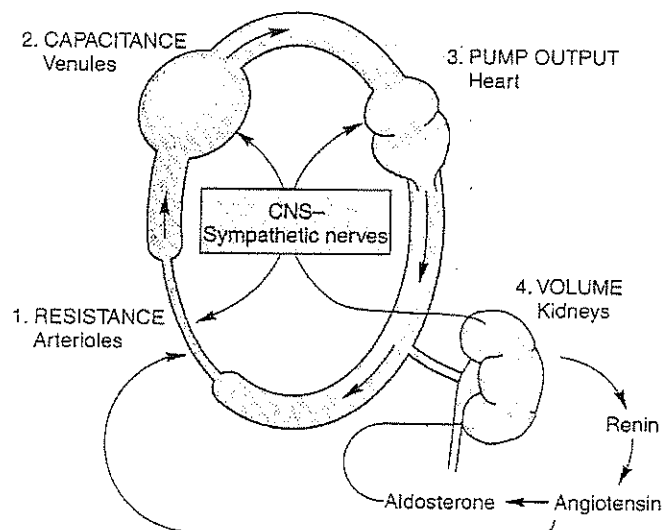
3.2 ความดันโลหิตแบบทุติยภูมิ (secondary hypertension) ภาวะความดันโลหิตสูงในผู้ป่วยประมาณ 10-15% เท่านั้นที่สามารถระบุสาเหตุได้ ได้แก่ ความผิดปกติของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไต เช่น ภาวะ renal artery constriction, โรคมะเร็งของต่อมหมวกไต เช่น pheochromocytoma, ความผิดปกติของฮอร์โมน เช่น Cushing's disease หรือ primary aldosteronism เป็นต้น

4. การควบคุมความดันโลหิต

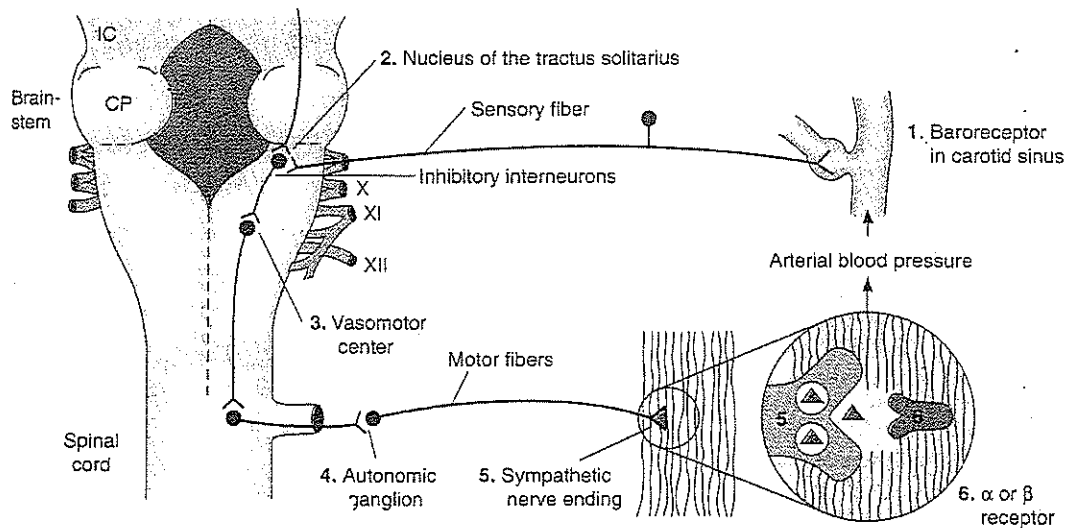
การควบคุมความดันโลหิตทั้งในคนปกติและผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงสามารถพิจารณาได้จาก cardiovascular hemodynamics ดั่งสมการ hydraulic ต่อไปนี้

$$\text{Blood Pressure (BP)} = \text{Cardiac Output (CO)} \times \text{Peripheral Vascular Resistance (PVR)}$$

CO และ PVR จะถูกควบคุมที่อวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย 4 ตำแหน่ง (รูปที่ 4-1) คือ arterioles, postcapillary venules หัวใจและไต ซึ่งส่วนของไตจะช่วยควบคุมความดันโลหิตได้ โดยการควบคุมปริมาณสารน้ำในหลอดเลือด (intravascular fluid) นอกจากนั้นกลไก Baroreflex โดย autonomic nerve ร่วมกับ humoral mechanism อันได้แก่ rennin-angiotensin-aldosterone system ช่วยควบคุมความดันโลหิตของร่างกายที่ตำแหน่งทั้ง 4 ดังกล่าว



รูปที่ 4-1 Anatomic sites of blood pressure control ที่มา : Benowitz, 2007



รูปที่ 4-2 Baroreceptor reflex arc ที่มา : Benowitz, 2007

กลไกที่มีบทบาทสำคัญต่อการควบคุมความดันโลหิต อาจแบ่งออกได้เป็น 3 กลไกใหญ่ ๆ คือ

4.1 การควบคุมโดยระบบประสาท (Neuronal control) ได้แก่

4.1.1 Baroreceptor reflex อยู่ที่ผนังของหลอดเลือดแดงใหญ่ เช่น aortic arch และ internal carotid artery โดยความโลหิตที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นการทำงานของ baroreceptor ให้ส่งสัญญาณไปที่สมอง มีผลลด central sympathetic discharge (รูปที่ 4-2)

4.1.2 Chemoceptor reflex มีความไวต่อการเปลี่ยนระดับของ O_2 และ CO_2 ในเลือด ส่งผลให้เกิดการตอบสนองของสัญญาณประสาทเพื่อปรับความดันโลหิตให้อยู่ในระดับปกติ

4.1.3 Central ischemic response จะตอบสนองต่อการขาดเลือดใน vasomotor center ที่สมองส่วน medulla โดยปกติกลไกนี้จะทำงานต่อเมื่อความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงต่ำกว่า 50 mmHg

4.1.4 α - และ β -Adrenergic receptor ในสมอง คาดว่าน่าจะมีบทบาทสำคัญในการควบคุมความดันโลหิตเพราะพบว่าเมื่อให้ยากระตุ้น α -adrenergic receptor ที่สมองส่วน medulla จะทำให้ความดันโลหิตลดลง

4.2 การควบคุมโดยสารเคมีในเลือด (Humoral control) ได้แก่

4.2.1 Renin-angiotensin-aldosterone system กลไกนี้จะถูกกระตุ้นเมื่อความดันโลหิตลดลง เป็นผลให้มีการสร้าง angiotensin และ aldosterone เพิ่มขึ้น ช่วยทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นสู่ระดับปกติได้

4.2.2 Stress relaxation กลไกการควบคุมความดันโลหิตวิธีนี้จะอาศัยสารเคมีบางอย่างในร่างกาย ช่วยควบคุมขนาดของหลอดเลือด ถ้าความดันโลหิตสูงเกินไป หลอดเลือดจะ

ขยายตัว ส่งผลให้ความดันโลหิตกลับสู่ปกติ ในทางตรงข้าม ถ้าความดันโลหิตลดลง หลอดเลือดจะหดตัว สารเคมีเหล่านี้มีทั้งชนิดที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว เช่น catecholamines, vasopressin, dopamine และชนิดที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัว เช่น histamine, kinins, prostaglandins บางชนิด

4.3 การควบคุมโดยปริมาณเลือด (Volume control) ได้แก่

4.3.1 Renal-blood volume-pressure control system ไตจะมีบทบาทสำคัญที่สุดในการควบคุมปริมาณเลือดในร่างกาย เมื่อความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงสูงขึ้น จะทำให้ปัสสาวะถูกขับออกมามากขึ้น ปริมาณน้ำในร่างกายจะลดลง venous return และ cardiac output จะลดลง เป็นผลให้ความดันโลหิตลดลง ดังนั้นถ้าการทำงานของไตผิดปกติจะเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิด ความดันโลหิตสูงได้

4.3.2 Capillary fluid shift ในกรณีที่ความดันโลหิตลดลงมากเกินไป ของเหลวที่อยู่รอบ ๆ หลอดเลือดฝอยจะถูกดูดซึมเข้าสู่หลอดเลือดฝอย หรือถ้าความดันโลหิตสูงขึ้นของเหลวในหลอดเลือดฝอยจะซึมออกนอกหลอดเลือด ทั้งนี้เพื่อช่วยปรับความดันโลหิตให้อยู่ในระดับปกติ

นอกจากการควบคุมโดยกลไกสำคัญดังกล่าวแล้ว neurotransmitter และ chemical mediator ตัวอื่น เช่น glutamic acid, endogenous opioids, prostaglandins, γ -aminobutyric acid (GABA), dopamine อาจจะมีบทบาทในการควบคุมความดันโลหิตด้วย

กลไกต่าง ๆ ที่มีบทบาทในการควบคุมความดันโลหิตนั้นจะมีความแตกต่างกันในแง่ของความไวในการทำงาน และสมรรถภาพในการปรับความดันโลหิต กลไกการควบคุมความดันโลหิตโดยระบบประสาทนั้นจะมีความฉับไวในการทำงานสูง สามารถตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตภายในเวลาไม่กี่วินาที ส่วนกลไกการควบคุมความดันโลหิตที่ไตโดยการควบคุมปริมาณเลือดนั้นจะต้องใช้เวลาเป็นชั่วโมงหรือวัน จึงจะตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต แต่กลไกนี้จะทำงานตลอดเวลาจนกว่าความดันโลหิตจะกลับสู่ระดับปกติ

5. การรักษาความดันโลหิตโดยการใช้ยา (Therapeutic Implications)

การรักษาความดันโลหิตโดยส่วนใหญ่จะทำได้โดยการใช้ยา แต่อาจทำได้ด้วยวิธีการอื่น เช่น การลดน้ำหนัก การจำกัดปริมาณเกลือโซเดียมในอาหารที่รับประทาน การออกกำลังกายอย่างถูกต้อง เป็นต้น แต่พบว่าจะได้ผลในกรณีของความดันโลหิตสูงชนิดที่ไม่รุนแรงเท่านั้น การรักษาความดันโลหิตวิธีนี้ร่วมกับการใช้ยาจะช่วยลดขนาดของยาที่ใช้ ลดอาการไม่พึงประสงค์ของยา และทำให้ผลการรักษามีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้น

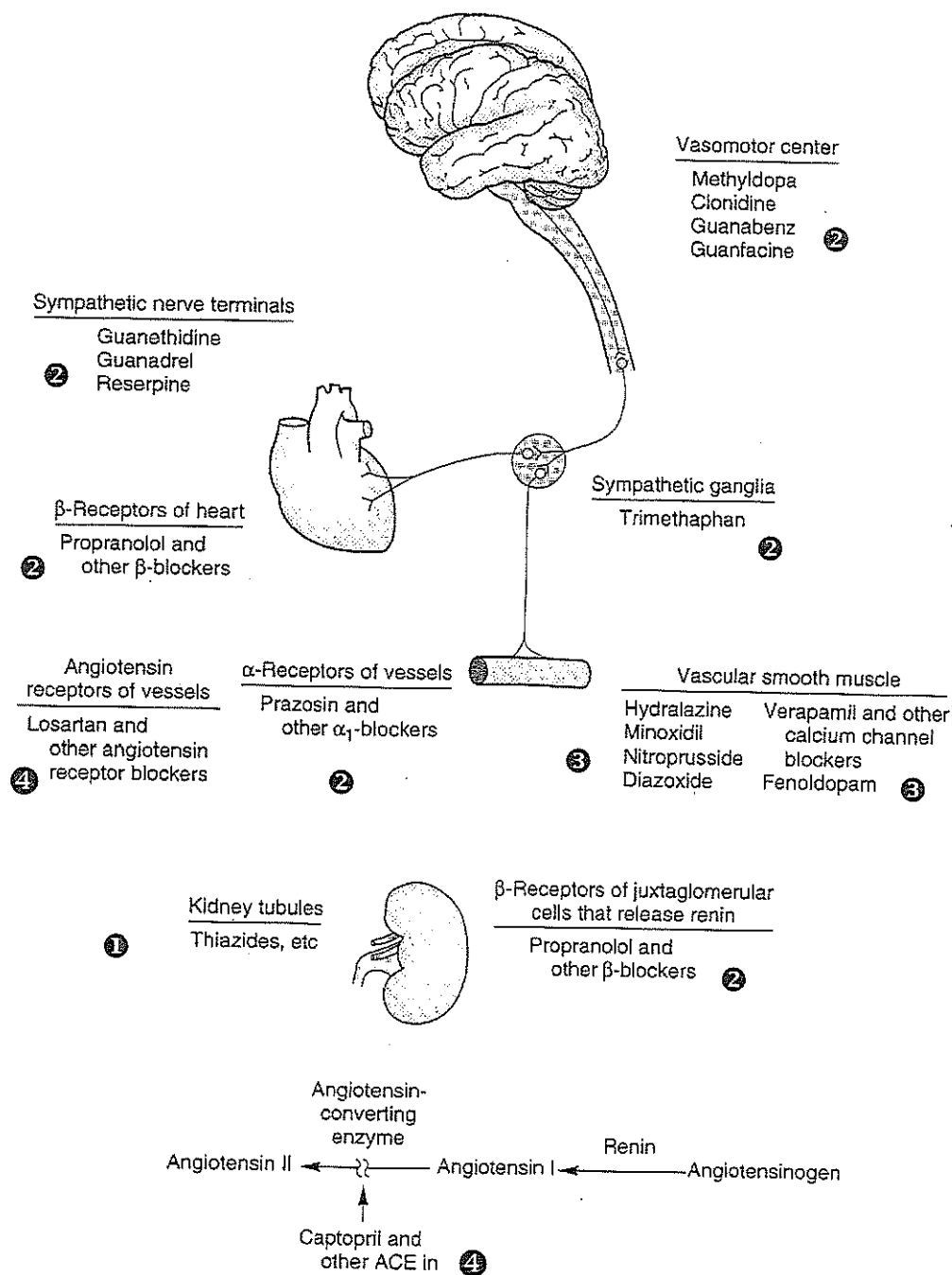
ยารักษาความดันโลหิตสูงทั้งหมดที่ใช้อยู่ในปัจจุบันไม่ได้ไปออกฤทธิ์แก้โดยตรงที่สาเหตุ แต่จะออกฤทธิ์ไปรบกวนการควบคุมความดันโลหิตของร่างกายที่องค์ประกอบใดองค์ประกอบหนึ่ง ในรูปที่ 4-1 การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวด้วยยาจะไปมีผลทำให้เกิด reflex แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบอื่น ๆ แต่ผลลัพธ์สุทธิจะทำให้ความดันโลหิตต่ำลงในระดับที่ยอมรับได้ ยาลดความดันโลหิตอาจแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์เป็น 4 กลุ่ม (รูปที่ 4-3) ได้แก่

1. Diuretics (ยาขับปัสสาวะ) ช่วยลดความดันโลหิตโดยการลดปริมาณ sodium และน้ำออกจากร่างกายเป็นหลัก พบว่าอาจมีกลไกอื่นเสริมบ้างเล็กน้อย
2. Sympathoplegic agents ช่วยลดความดันโลหิตโดยไปลด peripheral vascular resistance, ยับยั้งการทำงานของหัวใจ และเพิ่ม capacitance ของ vein ซึ่งฤทธิ์สองอย่างหลังนั้นจะทำให้ช่วยลด cardiac output ยาในกลุ่มนี้ยังแบ่งออกได้เป็นกลุ่มย่อย ๆ อีกหลายกลุ่มตามตำแหน่งที่ไปออกฤทธิ์ใน sympathetic arc ดังแสดงไว้ในรูปที่ 4-2
3. Direct vasodilators ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตโดยไปทำให้ vascular smooth muscle คลายตัว ทำให้หลอดเลือดขยายตัว และช่วยเพิ่ม capacitance ของ vein ด้วยความแรงที่แตกต่างกันไปแล้วแต่ชนิดของยา
4. ยาที่ไปลดการสร้างหรือไปยับยั้ง action ของ angiotensin ซึ่งจะก่อให้เกิดการลด peripheral vascular resistance และ blood volume

5.1 ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)

หลักการสำคัญของยาขับปัสสาวะในการช่วยลดความดันโลหิตคือ การลดปริมาณโซเดียมที่สะสมอยู่ในร่างกาย เนื่องจากร่างกายจะสูญเสียโซเดียมพร้อมกับปัสสาวะ เชื่อว่าโซเดียมในร่างกายที่สูงขึ้นไปทำให้ peripheral vascular resistance เพิ่มขึ้นสูงกว่าเดิม เนื่องจากไปทำให้หลอดเลือดแข็งขึ้นและไปเพิ่ม neural activity โดยกลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกิดจากการไปเพิ่ม sodium-calcium exchange (sodium เคลื่อนที่ออกจากเซลล์ แลกกับ calcium ซึ่งเคลื่อนที่เข้าสู่เซลล์) ผลคือทำให้ calcium ในเซลล์เพิ่มขึ้น มีการส่งกระแสประสาทมากขึ้น ทำให้กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหดตัวมากขึ้น ยาขับปัสสาวะสามารถลดความดันโลหิตที่สูงขึ้นนี้ได้ โดยไปลดปริมาณของเลือด (blood volume) และ cardiac output ในช่วงแรกและด้วยกลไก reflex ของร่างกาย อาจจะทำให้ peripheral vascular resistance เพิ่มขึ้น หลังจาก 6-8 สัปดาห์ cardiac output จะกลับสู่ปกติ และ peripheral vascular resistance จะลดลงตามไปด้วย

ยาขับปัสสาวะที่นิยมใช้เพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูงในปัจจุบัน แบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มย่อย ได้แก่ 1) กลุ่ม thiazides ได้แก่ hydrochlorothiazide, chlorthalidone เป็นต้น 2) กลุ่ม loop diuretics ได้แก่ furosemide, ethacrynic acid เป็นต้น 3) กลุ่ม potassium-sparing diuretics ได้แก่ spironolactone, amiloride เป็นต้น ยาขับปัสสาวะบางชนิดมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยตรงร่วมด้วย เช่น indapamide ซึ่งจัดเป็น non-thiazide sulfonamide diuretics ผลของฤทธิ์ขยายหลอดเลือดจะทำให้ cardiac output ไม่เปลี่ยนแปลงหรือเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย และพบว่ายา amiloride ออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบต่อการกระตุ้น ซึ่งน่าจะเป็นผลที่เกิดจากการยับยั้งการส่งผ่าน calcium ข้ามผนังเซลล์โดยตรง



รูปที่ 4-3 Sites of action of the major classes of antihypertensive drugs หมายเลขที่ปรากฏ คือ กลุ่มยาที่แบ่งตามตำแหน่งที่ยาไปออกฤทธิ์ ได้แก่ ① ยาขับปัสสาวะ ② Sympathoplegic agents ③ Direct vasodilators และ ④ ยาที่ไปลดการสร้างหรือไปยับยั้ง action ของ angiotensin ที่มา : Benowitz, 2007

กลุ่มยา	Site of action (ตำแหน่งที่ออกฤทธิ์)	Mode of action (กลไกการออกฤทธิ์)	Example of drugs (ตัวอย่างยา)
1	ไต	Sodium excretion Volume depletion	Thiazide
2	Central α_2 -adrenergic receptors	Receptor stimulation (ผลคือไปลด peripheral sympathetic tone)	Methyldopa Clonidine Guanabenz Guanfacine
	Sympathetic nerve terminal	Blockade of norepinephrine release	Guanethidine Guanadrel Reserpine
	Sympathetic ganglion	Ganglionic blockade	Trimethaphan
	β -Adrenergic receptors	ลด cardiac output และลดการหลั่ง renin จาก juxtaglomerular cells Nonselective β -adrenergic blockade β_1 -adrenergic blockade	Propranolol Metoprolol
	α -Adrenergic receptors	Receptor blockade (vasodilation)	Prasozine
3	Arteriolar smooth muscle	Direct vasodilation	Hydralazine Minoxidil Nitroprusside Diazoxide
	Ca^{2+} Channel	Channel blockade (vasodilation)	Verapamil
	D_1 -Dopamine receptor	Receptor blockade (vasodilation)	Fonoldopam
4	Converting enzyme	Decreased angiotensin II formation	Captopril Enalapril
	Angiotensin receptor	Receptor blockade	Lasartan Valsartan

ตารางที่ 1 Site of action of antihypertensive drugs

ที่มา : Clark et al., 1992; Benowitz, 2007

ยาขับปัสสาวะสามารถลดความดันโลหิตลงได้ประมาณ 10-15 mmHg ในผู้ป่วยเป็นส่วนใหญ่ การใช้ยาขับปัสสาวะเพียงอย่างเดียวจะได้ผลในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงประเภทปฐมภูมิระดับอ่อนถึงระดับปานกลางเท่านั้น ในรายที่รุนแรงต้องใช้ยาขับปัสสาวะร่วมกับยาในกลุ่ม sympathoplegic และ vasodilator ยาทั้งสองกลุ่มหลังนี้จะไปทำให้หลอดเลือดไม่ตบสนอง ผลคือ ความดันโลหิตจะขึ้นอยู่กับปริมาณเลือดในร่างกายเท่านั้น ซึ่งในผู้ป่วยที่ความดันโลหิตสูงที่รุนแรง จะสามารถควบคุมให้ความดันปกติได้เมื่อ blood volume มีประมาณ 95% ของระดับปกติ แต่จะไม่สามารถควบคุมได้หาก blood volume มีมากกว่า 105% ของระดับปกติ

การเลือกใช้ยาขับปัสสาวะ (Selections of diuretics)

ยาขับปัสสาวะในกลุ่ม thiazides เหมาะสำหรับผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่ที่มีความดันโลหิตสูงระดับอ่อนถึงปานกลางซึ่งมีการทำงานของไตและหัวใจเป็นปกติ ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์แรง เช่น ยาในกลุ่ม Loop diuretics มักจะใช้ในกรณีของผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีอาการรุนแรงซึ่งจำเป็นต้องใช้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นที่ส่งผลให้เกิดการคั่งของโซเดียมในร่างกาย หรือในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตบกพร่อง (มี glomerular filtration น้อยกว่า 30 หรือ 40 mL/min) หรือในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว รวมทั้งผู้ป่วยโรคตับแข็ง (cirrhosis) ซึ่งในผู้ป่วยเหล่านี้จะมีการสะสมของโซเดียมในร่างกาย

ยาขับปัสสาวะในกลุ่ม Potassium-sparing diuretics มีประโยชน์มากในการป้องกันไม่ให้ระดับ Potassium ในร่างกายต่ำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคหัวใจที่ใช้ยา digitalis (จะเกิดพิษหาก Potassium ในร่างกายต่ำ) และยังมีประโยชน์ในการช่วยเพิ่มฤทธิ์ในการขับโซเดียมของยาขับปัสสาวะกลุ่มอื่นอีกด้วย

ข้อสังเกตเกี่ยวกับขนาดของยาขับปัสสาวะ (Dosing considerations)

ถึงแม้ว่ายาขับปัสสาวะแต่ละชนิดจะมี pharmacokinetics และ pharmacodynamics ที่แตกต่างกัน แต่วัตถุประสงค์ในการใช้รักษาความดันโลหิตจะเหมือนกันคือ จะต้องปรับให้การขับปริมาณโซเดียมออกให้เท่ากับที่ได้รับในแต่ละวัน ถึงแม้ว่ายาในกลุ่ม thiazides จะออกฤทธิ์ขับปริมาณโซเดียมได้มากขึ้นเมื่อให้ขนาดที่สูงขึ้น (เช่น hydrochlorothiazide ขนาด 100-200 mg) แต่พบว่าเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว ยาในขนาดต่ำ (hydrochlorothiazide ขนาด 25-50 mg) สามารถลดความดันโลหิตได้เท่ากับขนาดสูง นั่นหมายถึงว่า ยากลุ่มนี้น่าจะมี threshold หรือระดับที่ต่ำที่สุดในการขับโซเดียมที่จะทำให้เกิดประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตลงได้ ความไม่สัมพันธ์กันระหว่างฤทธิ์ในการขับโซเดียมกับการลดความดันโลหิตดังกล่าวไม่เกิดขึ้นในยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics โดยยากลุ่มหลังนี้จะทำให้ความดันโลหิตลดลงอย่างต่อเนื่องเมื่อมีการใช้ขนาดที่สูงขึ้นกว่าขนาดปกติที่ใช้รักษา

พิษของยาขับปัสสาวะ (Toxicity of diuretics)

ในการใช้ยาขับปัสสาวะในการรักษาความดันโลหิต พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นบ่อยที่สุดคือ การขาด potassium โดยปกติหากระดับของ potassium ไม่ต่ำลงกว่าปกติมากนัก มักจะไม่เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยส่วนมาก แต่พบว่าภาวะ hypokalemia จะก่อให้เกิดพิษของ digitalis ในผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (chronic arrhythmia), ผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) และผู้ป่วยหัวใจห้องล่างซ้ายไม่ทำงาน (left ventricular dysfunction) การป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ hypokalemia อาจทำได้โดยการจำกัดการบริโภคเกลือโซเดียม เพื่อให้เกิดการสูญเสีย potassium ลดลง เนื่องจากกลไกการขับ potassium ออกเป็นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นโดยการแลกเปลี่ยนกับ sodium reabsorption หากปริมาณ sodium ที่จะต้องดูดซึมกลับน้อยลง ร่างกายก็จะสูญเสีย potassium น้อยลงด้วย นอกจากนี้ ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ได้แก่ เพิ่มการสูญเสีย magnesium ไปทำให้กลไก glucose tolerance บกพร่อง เพิ่มความเข้มข้นของไขมันในเลือด เพิ่มปริมาณกรดยูริกในร่างกาย เพิ่มอัตราการเกิดโรคเก๊าท์ การใช้ยาขับปัสสาวะในขนาดต่ำจะช่วยลดฤทธิ์ข้างเคียงที่เกี่ยวกับ metabolic ต่าง ๆ ดังที่กล่าวมาแล้วได้

5.2 ยาที่มีผลต่อระบบประสาทซิมพาเธติก (Drugs that alter sympathetic nervous system function)

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทซิมพาเธติก จัดเป็นยาที่ออกฤทธิ์อย่างมีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยขั้นรุนแรง ยาในกลุ่มนี้สามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้ตามตำแหน่งที่ยาไปออกฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งใน sympathetic reflex arc (รูป 4-3) ตำแหน่งในการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้จะช่วยทำให้แพทย์ผู้รักษาสสามารถคาดการณ์ถึงการเกิด interaction ระหว่างยาในกลุ่มเดียวกันนี้ และ interaction ระหว่างยาในกลุ่มนี้กับยากลุ่มอื่นได้

ยาในแต่ละกลุ่มย่อยสามารถก่อให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียงแตกต่างกันไป เช่นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง จะทำให้เกิดอาการระงับความรู้สึก (sedation) mental depression รบกวนการนอนหลับทำให้ฝันร้าย ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง autonomic ganglia จะเกิดพิษโดยไปยับยั้งการทำงานของระบบประสาท parasympathetic ยากลุ่มที่ออกฤทธิ์ไปลดการหลั่ง norepinephrine จากปมประสาท sympathetic จะทำให้เกิดการยับยั้งในการหลั่งอสุจิขณะร่วมเพศ หรือเกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถจากการนอนเป็นลุกนั่งหรือยืน และหลังออกกำลังกาย ยาที่ออกฤทธิ์ postsynaptic adrenoceptor จะออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงมากที่สุด โดยความเฉพาะเจาะจงนั้นขึ้นกับ receptor ที่ยาไปเลือกจับ

ยาที่ใช้อยู่ในปัจจุบันบางชนิดอาจออกฤทธิ์ได้หลายตำแหน่ง แต่ไม่มียาชนิดใดที่ใช้ทางคลินิกที่ออกฤทธิ์ที่ baroreceptor อย่างไรก็ตามพบว่าอัลคาลอยด์ที่มีชื่อว่า veratrum สามารถลดความดันโลหิตได้โดยไปเพิ่ม sensitivity ของ baroreceptor ที่ไม่สามารถนำมาใช้ได้เนื่องจากสารนี้จะออกฤทธิ์ทั่วร่างกายและทำให้เกิดพิษอย่างรุนแรงต่อผู้ป่วย

จิตขึ้น
ากนัก
gitalis
acute
การ
ให้เกิด
ยการ
ายก็
ญเสีย
เพิ่ม
ยลด
stem
การ
ยาไป
ยาใน
กลุ่ม
ออก
sion
เยไป
หลัง
แพศ
กำลัง
โดย
ทาง
ลด
การนี้

ข้อควรพึงจำในการใช้ยาในกลุ่มนี้คือ ยาที่มีผลไปเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบประสาท sympathetic จะสามารถทำให้เกิด compensation โดยกลไกอื่นในร่างกาย เช่น การเพิ่มขึ้นของ โศเดียม หรือการเพิ่ม blood volume ซึ่งเป็นข้อจำกัดของการใช้ยาในกลุ่มนี้ในรูปแบบยาเดี่ยว การใช้ยาในกลุ่มนี้ให้มีประสิทธิภาพควรจะเป็นการใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ

5.2.1 ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งระบบประสาทซิมพาเธติกในสมอง (Centrally acting sympatho-plegic Drugs)

กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้คือการไปลด sympathetic outflow จาก vasopressor center ใน brain stem เชื่อว่ากลไกที่สำคัญคือ การกระตุ้น central α_2 -adrenergic receptor ที่ presynaptic neuron ซึ่ง receptor นี้มีสมบัติเป็น inhibitory autoreceptor เป็นผลให้เกิดการหลั่ง norepinephrine ที่บริเวณ synaptic neuron ลดลง ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

5.2.1.1 Methyldopa

Methyldopa เป็นอนุพันธ์หรือ analog ของ L-dopa ซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนเป็น α -methyldopamine และ α -methylnorepinephrine โดยมีขบวนการทำนองเดียวกับการสร้าง norepinephrine จาก dopa ซึ่งเป็นสารตั้งต้น α -methylnorepinephrine สามารถถูกนำเข้าไปเก็บใน vesicle แทนที่ norepinephrine ได้ แต่พบว่าการแทนที่ norepinephrine ไม่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของ methyldopa เพราะ α -methylnorepinephrine สามารถจับและกระตุ้น α -adrenergic receptor ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้เช่นเดียวกับ norepinephrine ในความเป็นจริงฤทธิ์ของ methyldopa จึงเกิดจากการกระตุ้น central α -adrenergic receptor โดย α -methyldopamine และ α -methylnorepinephrine โดยมีหลักฐานดังต่อไปนี้สนับสนุน คือ 1) ขนาดที่ทำให้เกิดฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตในสัตว์ทดลองเมื่อให้โดยวิธีฉีดเข้าสู่สมองโดยตรง

(cerebral intraventricular injection) จะต่ำกว่าการให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำมาก 2) สารยับยั้ง α -adrenergic receptor โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารยับยั้ง α_2 -adrenergic receptor เมื่อให้โดยตรงที่สมองจะสามารถยับยั้งฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของ methyldopa ได้ไม่ว่าจะให้โดยตรงที่สมองหรือการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และ 3) การฉีดสารยับยั้งเอนไซม์ dopa decarboxylase ที่สมองโดยตรง สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ methyldopa ได้ ซึ่งหมายถึง parent drug จำเป็นจะต้องถูก metabolize เป็น α -methyldopamine และ α -methylnorepinephrine ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์เสียก่อน

Methyldopa นิยมใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูงระดับอ่อนถึงขั้นรุนแรงปานกลาง ความดันโลหิตที่ลดลงเกิดจากการลด peripheral vascular resistance ร่วมกับการลดอัตราการเต้นของหัวใจและ cardiac output ส่วน cardiovascular reflex ยังคงทำงานปกติ อาจเกิดความดันโลหิตต่ำเมื่อเวลาเปลี่ยนอิริยาบถ (Orthostatic hypotension) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีของผู้ป่วยที่มีปริมาณสารน้ำในร่างกายต่ำ แต่ข้อดีของการใช้ยา methyldopa เหนือยาอื่นคือ สามารถลดต้านทานของหลอดเลือดในไต (renal vascular resistance) ได้ด้วย

เนื่องจาก Methyldopa ถูกทำลายได้โดยเอนไซม์ในเยื่อทางเดินอาหารจึงมี first-pass effect สูง พบว่ามี bioavailability ต่ำประมาณ 25% เท่านั้น ซึ่งจะแตกต่างกันในแต่ละบุคคล และปริมาณยา 2 ใน 3 ส่วนที่เข้าสู่ระบบเลือดจะถูกขจัดออกทางไต โดยมี $t_{1/2} \approx 2$ ชั่วโมง ผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไตบกพร่องจะมีผลต่อการขับออกของ methyldopa

Methyldopa สามารถเข้าสู่สมองได้โดยใช้ขบวนการเดียวกับการส่ง aromatic amino acid เมื่อให้โดยการรับประทานจะออกฤทธิ์สูงสุดในเวลา 4-6 ชั่วโมง และอยู่ได้นาน 24 ชั่วโมง เนื่องจาก metabolite เป็นตัวออกฤทธิ์ ดังนั้นยาจะหมดฤทธิ์ก็ต่อเมื่อ α -methylnorepinephrine ถูกขจัดออกไปจากกระแสเลือด ความสามารถของ methyldopa มีขีดจำกัด คือขนาดสูง 2 g/วัน หรืออาจน้อยกว่านี้จะให้ผลในการลดความดันโลหิตได้สูงสุด หากให้ยาในระดับนี้แล้วยังไม่สามารถลดความดันโลหิตได้เท่าที่ต้องการแล้ว ถึงแม้จะเพิ่มขนาดขึ้นไปอีกก็ไม่สามารถลดความดันโลหิตให้ต่ำกว่านี้ได้ ขนาดทั่วไปที่ใช้คือ 1-2 g/วัน โดยการรับประทาน อาจแบ่งให้หลายครั้งต่อวัน หรือในผู้ป่วยบางคนการให้ยาครั้งเดียวต่อวันก็ให้ผลดีพอ

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์สำคัญของ methyldopa ที่เกิดขึ้นมักจะเกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ sedation โดยมักเกิดขึ้นในช่วงแรกของการรักษา เมื่อใช้ในระยะเวลาอาจพบอาการที่เกี่ยวข้องกับจิตใจและอารมณ์ ต่อไปนี้ คือ จิตใจหดหู่ ไม่มีกำลังใจ อาการมีนงง และอาจพบ extrapyramidal symptom แต่ไม่บ่อย มีน้ำนมไหลพบทั้งในเพศชายและหญิง เนื่องจากการกระตุ้นให้ร่างกายหลั่งฮอร์โมน prolactin ซึ่งกลไกน่าจะเกี่ยวกับ dopaminergic mechanism ที่สมองส่วน hypothalamus และที่สำคัญคือ ในผู้ป่วยที่ใช้ยาเป็นเวลานาน (นานกว่า 12 เดือน) ประมาณ 10-20% จะทำให้ Coombs test เกิดผลบวก โดยที่ผู้ป่วยไม่ได้เป็น hemolytic anemia, hepatitis หรือ drug fever แต่อย่างใด การให้ผลบวกต่อการทดสอบนี้ จะทำให้การตรวจสอบการเข้ากันได้ระหว่างเลือดของผู้ให้และผู้รับทำได้ยากขึ้น อย่างไรก็ตามอาการผิดปกติต่าง ๆ เหล่านี้จะหายไปทันทีเมื่อหยุดยา

5.2.1.2 Clonidine

Clonidine เป็นอนุพันธ์ของ Imidazoline ถูกค้นพบว่ามีฤทธิ์ลดความดันโลหิตโดยบังเอิญ ขณะที่ทดสอบฤทธิ์ในการลดอาการคัดจมูก (decongestant) มีกลไกการออกฤทธิ์จับกับ α -adrenergic receptor ที่สมองส่วน medulla ส่งผลให้ sympathetic tone ลดลง ขณะเดียวกันก็ไปเพิ่ม parasympathetic tone ในช่วงแรกของการให้ยาจะทำให้ความดันเพิ่มขึ้นก่อนในช่วงสั้น ๆ ก่อนที่ความดันจะลดลงในช่วงถัดมา ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจาก clonidine เป็น α -adrenergic agonist ที่จับได้ทั้ง α_1 -receptor และ α_2 -receptor โดยจะจับกับ α_2 -receptor ได้แน่นกว่า ด้วยฤทธิ์ที่เป็น partial α -adrenergic agonist ดังนั้น clonidine จึงสามารถยับยั้งฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของยาที่ออกฤทธิ์เป็น α -adrenergic agonist ตัวอื่น ๆ ได้

กลไกที่ทำให้ clonidine ออกฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตได้เกิดจากผลของการลดลงของ cardiac output เนื่องจาก clonidine ไปลดอัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้หลอดเลือดคลายตัว ลด peripheral vascular resistance

นอกจากความสามารถในการจับกับ α -adrenergic receptor แล้ว เมื่อไม่นานมานี้เองพบว่า clonidine สามารถจับกับ nonadrenergic receptor ชนิด G protein-couple receptor ที่มีชื่อว่า imidazoline receptor ได้ ซึ่งการจับกับ receptor นี้ ไปกระตุ้น IP_3 และ DAG second messenger system แล้วก่อให้เกิดฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตได้เช่นกัน imidazoline receptor แบ่งออกได้เป็น 3 subtype คือ I_1 , I_2 และ I_3 พบว่า I_1 เกี่ยวข้อง cardiovascular effect ของ clonidine และถูกยับยั้งได้ด้วย antagonist ที่ชื่อ idazoxan ขณะที่ I_2 ไม่ตอบสนองต่อ clonidine แต่ยังคง sensitive ต่อ idazoxan พบว่า I_2 เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของเอนไซม์ monoamine oxidase ส่วน I_3 นั้นยังไม่ทราบหน้าที่แน่ชัด แต่เข้าใจว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับการหลั่ง insulin จากตับอ่อน

อาการข้างเคียงที่มักเกิดขึ้นคือ อาการง่วงนอน สงบประสาท (sedation) และ ปากแห้ง คอแห้ง ไม่ควรให้ยานี้กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะเกิดโรคซึมเศร้า และควรต้องหยุดยาหากผู้ป่วยเกิดอาการซึมเศร้าระหว่างการรักษา ยามี interaction กับ tricyclic antidepressant เนื่องจากฤทธิ์ยับยั้ง α -adrenergic receptor ของ tricyclic antidepressant ในการหยุดยา clonidine โดยทันที อาจทำให้เกิด hypertensive crisis ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ยาในขนาดสูง เนื่องจากจะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ sympathetic nervous activity อย่างมากและรวดเร็ว ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดังต่อไปนี้ คือ มีอาการตื่นเต้น กระสับกระส่าย หัวใจเต้นเร็ว ปวดหัว เหงื่อออก ฉะนั้นในการหยุดยาควรจะต้องค่อย ๆ ลดขนาดยาลง หรือให้ยาลดความดันโลหิตชนิดอื่นทดแทน เช่น α_1 - หรือ β_1 -adrenergic receptor blocker อีกทั้งควรจะต้องให้ข้อมูลนี้เพื่อให้ผู้ป่วยระมัดระวังการลืมนับรับประทานยาด้วย

5.2.2 Ganglion-blocking agents

ยาในกลุ่มนี้เป็นยาในกลุ่มแรกที่น่ามาใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูง ออกฤทธิ์เป็น competitive inhibitor ยับยั้งการทำงานของ nicotinic acetylcholine receptor ที่ postganglionic neuron ทั้ง sympathetic และ parasympathetic ganglion ปัจจุบันไม่นิยมใช้แล้วเนื่องจากมีผลข้างเคียงที่เป็นพิษสูง ยกเว้น trimethaphan ซึ่งเป็นยาต้นแบบ (prototype) ที่ยังใช้บ้างบางครั้งในกรณี hypertensive crisis หรือ หลอดเลือด aorta ขาดอย่างเฉียบพลัน (acute aorta dissection) และในการควบคุมความดันระหว่างการผ่าตัดเกี่ยวกับระบบประสาท (neurosurgery)

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นเป็นผลมาจาก sympathoplegia ได้แก่ orthostatic hypotension, sexual dysfunction และ parasympathoplegia ได้แก่ ท้องผูก ปัสสาวะคั่ง ต้อหิน ตา มัว ปากแห้ง อาการดังกล่าวเกิดจากกลไกเดียวกันกับกลไกที่ทำให้เกิดฤทธิ์ในการลดความดันโลหิต ฤทธิ์ข้างเคียงที่รุนแรงเหล่านี้เป็นเหตุผลหลักที่ทำให้มีการเลิกใช้ยาในกลุ่มนี้

5.2.3 Adrenergic neuron-blocking agents

ยากลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตโดย ไปลดปริมาณ norepinephrine ที่หลั่งออกมาจาก postganglionic sympathetic neuron โดยยาแต่ละชนิดในกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ในรายละเอียดแตกต่างกันไป

5.2.3.1 Guanethidine

guanethidine ออกฤทธิ์เป็น sympathoplegia ที่ค่อนข้างแรง แต่เนื่องจากมีผลข้างเคียงที่ค่อนข้างมากเช่นกัน เช่น ทำให้เกิด postural hypotension ท้องเสีย และทำให้เกิดความบกพร่องในการหลั่งอสุจิ จึงไม่ค่อยนิยมใช้ จะใช้ก็ต่อเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาอื่น หรือในกรณีที่มีความดันโลหิตสูงในระดับที่รุนแรง

guanethidine ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง norepinephrine จาก sympathetic nerve ending โดยขั้นแรกจะถูกส่งผ่านข้าม membrane โดยขบวนการ uptake 1 ซึ่งเป็นขบวนการปกติในการขนส่ง norepinephrine เมื่อ guanethidine เข้าสู่ nerve แล้วถูกนำเข้าไปเก็บใน vesicle แทนที่ norepinephrine เป็นผลให้เกิดการเพิ่มหลั่ง norepinephrine ในช่วงแรกและจำนวน norepinephrine ภายใน vesicle ใน nerve ending ค่อย ๆ ลดลงในช่วงต่อมา

จะเห็นว่าขบวนการ uptake มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา ดังนั้นยาอื่นที่มีผลต่อขบวนการ catecholamine uptake หรือการแทนที่ amine จาก nerve terminal เช่น cocaine amphetamine tricyclic antidepressant, phenothiazine และ phenoxybenzamine จะมีผลต่อฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตของ guanethidine

guanethidine มีโครงสร้างโมเลกุลเป็น quaternary amine ซึ่งมีความเป็นขั้วสูง ไม่สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้ จึงไม่เป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง แต่ผลข้างเคียงที่มักเกิดขึ้นได้แก่ postural hypotension ควรแนะนำให้ผู้ป่วยลุกขึ้นอย่างช้า ๆ เมื่อเวลาเปลี่ยนท่านอนเป็นทำยืน ฤทธิ์ข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ ท้องเสีย ทำให้เกิดความบกพร่องในการหลั่งอสุจิ อ่อนเพลีย บวม น้ำหนักนอกจากนี้อาจเกิด hypertensive crisis ได้ในผู้ป่วย pheochromocytoma เนื่องจาก Guanethidine ทำให้มีการหลั่ง norepinephrine เพิ่มขึ้นในช่วงแรก

interaction ของ Guanethidine ทำให้เกิดความยุ่งยากในการใช้ยาร่วมกับยาชนิดอื่น เช่น ยาแก้คัดจมูก phenylpropanolamine ซึ่งเป็นส่วนผสมโดยทั่วไปในยาแก้หวัดลดน้ำมูก อาจทำให้ผู้ป่วยเกิด hypertensive crisis หรือในกรณีของ tricyclic antidepressant ทำให้เกิดการต้านฤทธิ์ของ guanethidine หากแพทย์ผู้รักษาไม่ตระหนักในข้อนี้ แล้วเพิ่มขนาดของ guanethidine ให้กับผู้ป่วย จะทำให้เกิดความดันโลหิตสูงอย่างมากจนทำให้เกิด cardiovascular collapse ได้เมื่อมีการหยุดยา tricyclic antidepressant

5.2.3.2 Reserpine

reserpine เป็นสาร alkaloid ที่สกัดได้จากรากของต้น *Rauwolfia serpentina* เป็นยารักษาความดันโลหิตสูงตัวแรก ๆ ปัจจุบันยังจัดเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาความดันโลหิตสูงระดับอ่อนถึงระดับปานกลาง

reserpine มีกลไกการออกฤทธิ์คือไปยับยั้งการ uptake สาร biogenic amine เข้าไปเก็บใน vesicle ซึ่งเป็นขบวนการที่ต้องใช้ Mg^{2+} และ ATP ซึ่งจะมีผลทำให้เกิดการขาด norepinephrine, dopamine และ serotonin ทั้งที่ central neuron และ peripheral neuron ฤทธิ์ของ reserpine ต่อ adrenergic vesicle เป็นแบบ irreversible ดังจะพบว่ายาสามารถจับกับ vesicle membrane ได้นานหลายวัน ฤทธิ์ของ reserpine ที่ตำแหน่งระบบประสาทส่วนปลายทำให้เกิดผลในการลดความดันโลหิต โดยอาจทำให้เกิด postural hypotension ได้แต่ไม่รุนแรง ขณะที่ผลต่อระบบประสาทส่วนกลางทำให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียง ได้แก่ sedation, mental depression และ parkinsonism symptom จึงไม่ควรใช้ยานี้กับผู้ป่วยที่มีประวัติซึมเศร้า และควรจะต้องหยุดยาเมื่อผู้ป่วยเกิดอาการซึมเศร้า อาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ ปวดท้อง ท้องเสีย และการเพิ่มการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร

5.2.4 Adrenergic antagonists

adrenergic receptor แบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท คือ α - และ β -adrenergic receptor การกระตุ้น receptor ทั้งสองประเภทจะทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นด้วยกลไกที่แตกต่างกัน โดยการกระตุ้น α_1 -receptor subtype ซึ่งพบมากที่สุดจะทำให้หลอดเลือดหดตัว เพิ่ม peripheral vascular resistance ขณะที่การกระตุ้น β_1 -receptor subtype ซึ่งพบมากที่สุดจะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น แรงขึ้น ทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้น ความดันโลหิตจึงเพิ่มขึ้น ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงมีกลไกในการยับยั้งการกระตุ้นของทั้งสอง receptor นี้

5.2.4.1 Propranolol

propranolol เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง β -adrenergic receptor แบบไม่เฉพาะเจาะจง (nonselective β -adrenergic blocking agent) คือยับยั้งทั้ง β_1 และ β_2 adrenoceptor ทำให้ endogenous catecholamine ไปจับกับ receptor ไม่ได้ เหมาะสำหรับการรักษาโรคความดันโลหิตสูงแบบไม่รุนแรงและปานกลาง สำหรับการใช้นายที่รุนแรง มีประโยชน์เมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อป้องกันไม่ให้เกิด reflex tachycardia เนื่องจากผลของการใช้ยาขยายหลอดเลือดที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อหลอดเลือด (direct vasodilator) ยากลุ่ม β -blocker ช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว (cardiac failure) อย่างมีนัยสำคัญ

propranolol ออกฤทธิ์ไปยับยั้ง β -adrenoceptor ได้ทั้งที่ในสมอง ใต้ และ peripheral adrenergic neuron แต่ฤทธิ์ที่ทำให้ความดันโลหิตลดลงน่าจะมาจากการยับยั้ง receptor ที่ peripheral adrenergic neuron และที่ไต โดยทำให้ cardiac output และการหลั่ง renin ลดลง (mediate โดย β_1 -adrenoceptor) นักวิทยาศาสตร์เชื่อว่าการลดความดันโลหิตของ propranolol ไม่น่าจะเกี่ยวกับการยับยั้ง receptor ที่สมองเนื่องจากยาดังกล่าวชนิดในกลุ่มนี้ไม่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ เช่น nadolol ก็ยังสามารถออกฤทธิ์ในการลดความดันได้

ขนาดที่ใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง คือ 80-40 mg/วัน โดยการรับประทาน ซึ่งจะสูงกว่าขนาดที่ให้ทาง IV เนื่องจากมี first pass hepatic inactivation ด้วยการถูกทำลายที่ตับนี้จะทำให้

ให้ขนาดที่ได้ผลในผู้ป่วยแต่ละคนค่อนข้างแตกต่างกัน อาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ หลอดลมหดตัวโดยเฉพาะกับผู้ที่เป็ asthma (เกิดจากการยับยั้ง β_2 receptor) ซึ่งควรจะใช้ selective β_1 - blocker แทน propranolol สามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมองได้ ดังนั้นจึงสามารถทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่เกี่ยวกับระบบประสาท เช่น นอนไม่หลับ ผื่นร้าย เป็นต้น อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ไม่สบายท้อง อ่อนเพลีย ยามีผลต่อ metabolism คือไปทำให้ triglyceride สูงขึ้น และ HDL ต่ำลงซึ่งเป็นปัจจัยส่งเสริมให้เกิด atherogenesis นอกจากนี้ยังทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้า หัวใจล้มเหลว ความดันโลหิตต่ำ ข้อควรระวังอีกประการหนึ่งคือ การใช้ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน เนื่องจาก endogenous catecholamine ไปกระตุ้นให้เกิดขบวนการ glycogenolysis หาก β_2 -adrenoreceptor ในตับถูกยับยั้ง จะทำให้ผู้ป่วยเบาหวาน type I (insulin-dependent diabetics) เกิด hypoglycemia ได้ นอกจากนี้การยับยั้ง β_1 -adrenoreceptor ยังไปทำให้เกิดการบดบังสัญญาณของการเกิด hypoglycemia เช่น หัวใจเต้นเร็ว อีกด้วย ในกรณีนี้ควรใช้ยาในกลุ่ม selective β_1 -adrenergic blocker เช่น metoprolol แทน nonselective blocker หลังจากใช้ยาเป็นเวลานาน เมื่อต้องการหยุดยาควรค่อย ๆ ลดขนาดลง เพราะการหยุดยาทันที อาจทำให้เกิด withdrawal symptom เช่น ความดันโลหิตสูง หัวใจเต้นเร็ว เกิดโรคหัวใจ angina ตื่นเต้น เนื่องจากหลังใช้ยา antagonist เป็นเวลานานจะทำให้เกิดขบวนการ up-regulation หรือ supersensitivity ของ receptor ได้

5.2.4.2 ยาที่ออกฤทธิ์เป็น β -adrenergic antagonists อื่น ๆ

metoprolol เป็นยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับ β_1 -adrenergic receptor โดยเมื่อเทียบกับ propranolol มีความแรงในการจับกับ β_2 -receptor ได้น้อยกว่าประมาณ 50-100 เท่า เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคหอบหืด โรคเบาหวาน และ peripheral vascular disease ขนาดปกติที่ใช้คือ 100-450 mg/วัน นอกจากนี้ยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ β_1 -adrenergic receptor ยังได้แก่ **atenolol**, **betaxolol**, **bisoprolol** ซึ่ง จะมี pharmacokinetic profile ที่แตกต่างกันออกไป เช่น atenolol ไม่ถูก metabolize ในร่างกายและถูกขับออกทางปัสสาวะ ละลายในไขมันได้น้อย จึงมีผลข้างเคียงต่อสมองน้อยกว่า ส่วน betaxolol และ Bisoprolol ถูก metabolize ที่ตับ แต่มีครึ่งชีวิตยาว สามารถให้วันละครั้ง ขนาดที่ใช้ปกติ เท่ากับ 50 mg/วัน

nadolol และ **carteolol** เป็น Nonselective β -receptor antagonist เช่นเดียวกับ propranolol แต่ ไม่ถูก metabolize ในร่างกาย ทำให้ไม่มี first pass effect แต่เนื่องจากถูกขับออกทางปัสสาวะ ฉะนั้นต้องลดขนาดลงในผู้ป่วยโรคไต ขนาดปกติที่ใช้ ได้แก่ 40 mg/วัน และ 2.5 mg/วัน ตามลำดับ

pindolol, **acebutolol** และ **penbutolol** มีฤทธิ์เป็น partial agonist เมื่อจับกับ β -receptor แล้วจึงเท่ากับออกฤทธิ์ยับยั้ง intrinsic sympathomimetic activity ทำให้ vascular resistance, cardiac output และ อัตราการเต้นของหัวใจลดลง ออกฤทธิ์แรงน้อยกว่า antagonist

ออกฤทธิ์ต้าน β_2 -receptor น้อยกว่า β_1 -receptor ยามีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นช้ากว่าปกติ (bradyarrhythmia) และ peripheral vascular disease ขนาดปกติที่ใช้ ได้แก่ 10 mg/วัน, 400 mg/วัน และ 20 mg/วัน ตามลำดับ

labetalol และ **carvedilol** ยาทั้งสองชนิดนี้เป็นส่วนผสมของสารประกอบชนิดเดียวกัน แต่มีหลาย isomer โดย labetalol ประกอบด้วย 4 isomer ซึ่ง isomer 2 ชนิดแรก คือ [(S,S)-isomer] และ [(R,S)-isomer] เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ แต่ isomer ที่ 3 คือ [(S,R)-isomer] [(R,R)-isomer] มีฤทธิ์เป็น potent α -blocker ส่วน isomer ที่ 4 คือ [(R,R)-isomer] มีฤทธิ์เป็น potent β -blocker เข้าใจว่า isomer ที่ออกฤทธิ์เป็น β -blocker นี้จะมีฤทธิ์เป็น β_2 -agonist ขณะเดียวกันก็เป็น non-selective β -blocker ด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า labetalol ออกฤทธิ์ยับยั้ง adrenergic receptor ที่ β และ α ในอัตราส่วน 3 ต่อ 1 ความดันโลหิตที่ลดลงเกิดขึ้นได้เนื่องจาก peripheral vascular resistance ลดลงโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ หรือ cardiac output (เนื่องจากยามีฤทธิ์ β_1 -receptor antagonist คอยต้าน compensation response ไว้) เนื่องจากยามีฤทธิ์ต้านทั้ง α และ β activity ดังนั้นจึงมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรค pheochromocytoma (เนื้องอกของต่อมหมวกไต adrenal glands ทำให้หลั่ง epinephrine และ norepinephrine ออกจำนวนมาก) และในกรณีของความดันโลหิตสูงเฉียบพลัน (hypertensive emergency) เช่น ในกรณีครรภ์เป็นพิษ

ในทำนองเดียวกัน carvedilol ประกอบด้วย S(-) และ R(+) isomer ซึ่ง S(-) isomer ออกฤทธิ์เป็น nonselective β -receptor antagonist ส่วนฤทธิ์การยับยั้ง α -receptor พบว่า ทั้ง S(-) และ R(+) isomer สามารถยับยั้ง α -receptor ได้แรงเท่ากัน ทั้งสอง isoform ถูก metabolize ด้วยเอนไซม์ในตับที่เฉพาะเจาะจงกับ isomer ที่ต่างกัน จึงทำให้มีการขจัดยาออกจากร่างกายได้ไม่เท่ากัน โดยเฉลี่ยแล้วจะมีครึ่งชีวิตรวมเท่ากับ 7-10 ชั่วโมง ขนาดปกติที่ใช้คือ 6.25 mg วันละ 2 ครั้ง

Esmolol เป็นยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงกับ β_1 -adrenergic receptor ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วด้วยกระบวนการ hydrolysis โดยเอนไซม์ esterase ของเซลล์เม็ดเลือดแดง ยาจึงมี $T_{1/2}$ สั้นเพียง 9-10 นาที ให้เข้าสู่ร่างกายโดย IV infusion ด้วย loading dose 0.5-1 mg/kg ตามด้วยการให้ IV infusion เริ่มต้น 50-150 μ g/kg/min จากนั้นเพิ่มขนาดทุก 5 นาที ไปจนกระทั่งถึง 300 μ g/kg/min จึงจะให้ผลการรักษา esmolol ใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูงระหว่างหรือหลังการผ่าตัด หรือ hypertension emergency โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมี tachycardia ร่วมด้วย

5.2.4.3 Prazosin และ α_1 -adrenergic antagonist อื่น ๆ

Prazosin, terazosin และ doxazosin ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตโดยการยับยั้ง α_1 -adrenergic receptor อย่างเฉพาะเจาะจงทั้งที่ arteriole และ vein ยากลุ่มนี้ทำให้เกิด reflex ในการกระตุ้นหัวใจน้อยกว่ายาที่ออกฤทธิ์แบบไม่เฉพาะเจาะจง เช่น phentolamine เนื่องจาก phentolamine ออกฤทธิ์ยับยั้ง α_2 -receptor ที่ presynaptic neuron ด้วย ทำให้กลไก negative

feedback ของ norepinephrine ถูกยับยั้งไปด้วย ทำให้มีการกระตุ้น sympathetic neuron เพิ่มขึ้น ขณะที่ β -receptor ที่หัวใจไม่ได้ถูกยับยั้ง จึงทำให้เกิด tachycardia

เนื่องจากยาไปทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด ทำให้ความต้านทานลดลงและ capacitance เพิ่มขึ้น ดังนั้นยาจึงออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตขณะยืนมากกว่าในขณะที่อยู่ในท่านอน ยาจะทำให้เกิดการสะสมเกลือและน้ำในร่างกายมากขึ้น การรักษาโดยใช้ยาในกลุ่มนี้ร่วมกับยาในกลุ่มอื่น เช่น ยาขับปัสสาวะหรือ β -blocker จะให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพกว่าการให้ยาในกลุ่มนี้เพียงอย่างเดียว

สิ่งที่ต้องระมัดระวังในการใช้ยาในกลุ่มนี้คือ ควรเริ่มใช้ยาในขนาดที่ต่ำกว่าก่อน (เช่น prazosin 1 mg วันละ 3 ครั้ง) เพื่อป้องกันภาวะ postural hypotension และควรให้ยาก่อนนอนเพื่อช่วยลดโอกาสในการเกิดอาการดังกล่าว กลไกการเกิดอาการ first-dose phenomenon ดังกล่าวยังไม่ทราบแน่ชัด พบว่ามักเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่มีปริมาณเกลือและน้ำในร่างกายต่ำ

นอกจาก first-dose phenomenon ยามีฤทธิ์ข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ มึนงง (dizziness), ใจสั่น (palpitation), ปวดหัว, อ่อนเพลีย นอกจากนั้นในผู้ป่วยบางราย จะทำให้เกิดผลบวกในการตรวจวัด antinuclear factor (ร่างกายสร้าง antibody ที่สามารถจับและทำลายสารพันธุกรรมในนิวเคลียส) โดยไม่ได้เป็น rheumatic ยามีข้อดีเหนือยาขับปัสสาวะและ β -adrenergic antagonist คือ ไม่มีผลต่อปริมาณไขมันในเลือด จึงมีประโยชน์ในการใช้รักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง

5.2.4.4 ยาที่ออกฤทธิ์เป็น α -adrenoceptor blocker อื่น ๆ

Phentolamine และ phenoxybenzamine ออกฤทธิ์เป็น nonselective α -adrenergic antagonist มีประโยชน์ในการใช้วินิจฉัยและรักษา pheochromocytoma และอาจใช้ในภาวะอื่น ๆ ที่มีการหลั่ง catecholamine มากผิดปกติ นอกจากนั้นอาจใช้ phentolamine ร่วมกับ propranolol ในการรักษาป้องกัน hypertensive crisis หลังการหยุดยา clonidine เนื่องจากการใช้ยาในขนาดสูงเป็นเวลานานดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

5.3 ยาขยายหลอดเลือด (Vasodilators)

ยาในกลุ่มนี้ประกอบไปด้วยยาที่ให้โดยการรับประทาน เช่น hydralazine และ minoxidil ยาที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดที่ให้ทางหลอดเลือด ได้แก่ sodium nitroprusside, diazoxide และ fenoldopam มีไว้สำหรับกรณีฉุกเฉินเฉียบพลัน (hypertensive emergency) ส่วนยาในกลุ่ม calcium antagonist มีทั้งรูปแบบยาฉีดและยารับประทาน ทั้งหมดออกฤทธิ์โดยไปทำให้กล้ามเนื้อเรียบของ arteriole คลายตัว ยกเว้น sodium nitroprusside ซึ่งออกฤทธิ์ที่ vein ด้วย ฤทธิ์ที่ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือด ทำให้ peripheral resistance และ mean arterial blood pressure ลดลง ซึ่งจะทำให้เกิด compensatory response ที่เกิดผ่าน baroreceptor, sympathetic reflex และ renin-angiotensin-aldosterone system (รูปที่ 4-4) ยาในกลุ่มนี้ไม่ทำให้เกิด orthostatic hypotension เหมือนยาในกลุ่มที่กล่าวผ่านมาแล้ว เนื่องจากยังมี sympathetic reflex ซึ่งทำงานได้ปกติอยู่

การใช้ยาในกลุ่มนี้ควรใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิตในกลุ่มอื่นเพื่อต้าน compensatory cardiovascular response เช่น adrenergic blocking agent หรือ ยาขับปัสสาวะ จึงจะให้ประสิทธิภาพการรักษาที่ดี

5.3.1 Hydralazine

Hydralazine ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด arteriole เพียงอย่างเดียวไม่ได้ออกฤทธิ์ที่ vein มีประโยชน์ในการใช้รักษาความดันโลหิตสูงที่รุนแรงร่วมกับยากลุ่มอื่น แต่ไม่เหมาะสำหรับการใช้รักษาความดันโลหิตสูงแบบอ่อนหรือปานกลาง เนื่องจากมีผลข้างเคียงทำให้เกิด tachycardia อย่างรวดเร็ว

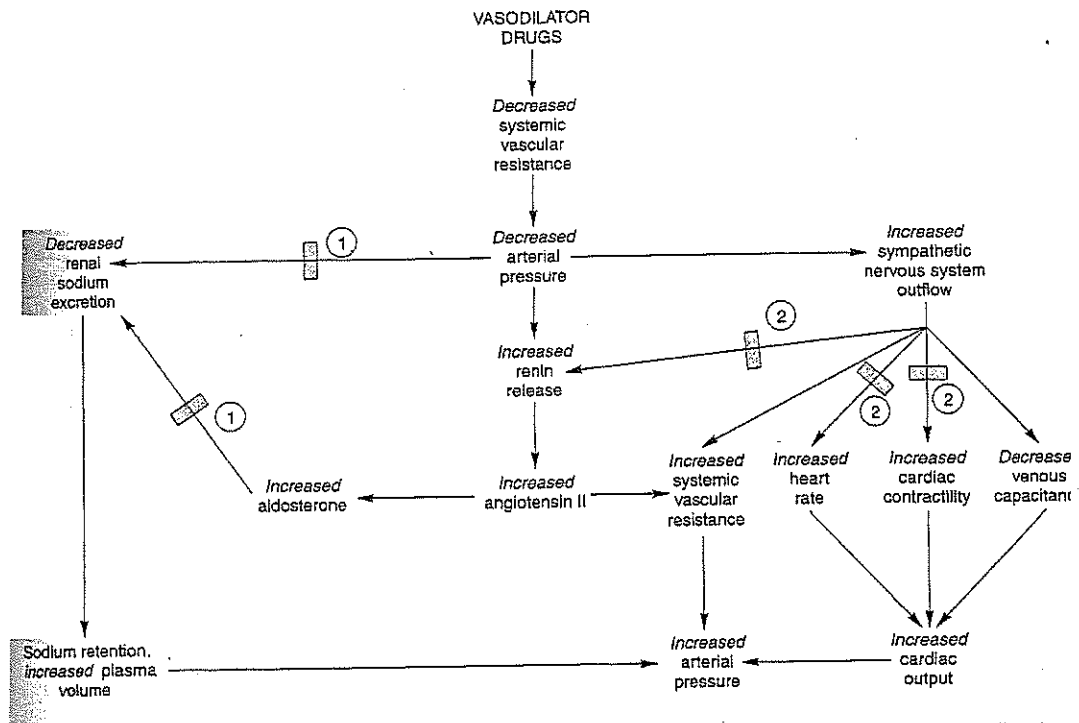
Hydralazine ถูกดูดซึมและถูกทำลายอย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ที่ตับ ทำให้มี bioavailability ต่ำประมาณ 25% เนื่องจากมี first pass effect สูง ทำให้ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยแต่ละคน แตกต่างกันอย่างกว้างขวาง พบว่าขบวนการ metabolism ของยาทำให้ประชากรถูกแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เป็น rapid acetylator และ slow acetylator ซึ่งผู้ที่จัดอยู่ในกลุ่มแรกจะมีการทำลายยาอย่างรวดเร็วทำให้ยาไม่ค่อยได้ผล ค่าครึ่งชีวิตโดยทั่วไปอยู่ระหว่าง 2-4 ชั่วโมง จึงต้องให้ยาละ 2-3 ครั้งต่อวัน ขนาดปกติเท่ากับ 40-200 mg/วัน ขนาดที่สูง ๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่มี slow acetylation อาจทำให้เกิด lupus erythematosus-like syndrome (อาการที่ปรากฏ ได้แก่ มีไข้ อ่อนเพลีย ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ และผื่นแดงที่โหนกแก้มที่เรียกว่า butterfly rash แต่ไม่มีการทำลายไตเหมือนกับผู้ป่วยโรค systemic lupus erythematosus) ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่เกิดขึ้นได้บ่อย ๆ คือ ปวดหัว คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ใจสั่น เหงื่อออก หน้าร้อนแดง ต้องระมัดระวังในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจตีบ เนื่องจาก sympathetic reflex จะทำให้เกิด tachycardia และ ischemic arrhythmia ได้

5.3.2 Minoxidil

Minoxidil ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด arteriole เพียงอย่างเดียวโดยไม่มีผลต่อ vein เช่นเดียวกับ hydralazine แต่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างออกไป คือ minoxidil sulfate ที่เป็น active metabolite ไปกระตุ้นให้ potassium channel เปิดออก K^+ ออกจากเซลล์มากขึ้น ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์มี membrane potential คงอยู่ที่ resting state ได้นานขึ้น เป็นผลให้การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดหดตัวได้มากขึ้น เนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์ได้แรง จึงเหมาะในการใช้แทนการใช้ hydralazine ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงขั้นรุนแรงและมีภาวะไตวายแต่ไม่ตอบสนองต่อ hydralazine

Minoxidil ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยขบวนการ conjugation เป็นหลัก มีครึ่งชีวิตประมาณ 4 ชั่วโมง แต่สามารถให้วันละ 1 ครั้งได้เนื่องจาก metabolite เป็นสารที่ออกฤทธิ์ ควรใช้ร่วมกับยากลุ่ม β -adrenergic antagonist และ loop diuretics ถ้าไม่ใช้ยากลุ่มดังกล่าวร่วมด้วยหรือขนาดของยาที่ใช้ร่วมดังกล่าวไม่เพียงพอ อาจจะทำ

ให้เกิดผลข้างเคียงดังต่อไปนี้ คือ หัวใจเต้นเร็ว ใจสั้น angina บวม น้ำ นอกจากนี้ อาการข้างเคียงที่พบโดยทั่วไป ได้แก่ ปวดศีรษะ เหงื่อออก และมีขนดก (hypertrichosis) ปัจจุบันมีการนำ minoxidil มาใช้เป็นยาทาเพื่อใช้ปลูกผม



รูปที่ 4-4 Compensatory response ต่อขยายหลอดเลือด เมื่อใช้ร่วมกับ β -blocker และ diuretics

① การต้าน compensatory response โดย diuretics และ ② การต้าน compensatory response โดย β -blocker

ที่มา : Benowitz, 2007

5.3.3 Sodium nitroprusside

Sodium nitroprusside เป็นยาฉีดที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดที่แรงมาก ใช้ลดความดันโลหิตในกรณีที่มีรุนแรงเฉียบพลัน รวมทั้งใช้ในกรณีหัวใจล้มเหลวรุนแรง โดยออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดทั้ง arteriole และ vein ส่งผลให้ทั้ง peripheral vascular resistance และ venous return ลดลง มีกลไกการออกฤทธิ์คือ ไปกระตุ้นเอนไซม์ guanylyl cyclase โดยตรงและผ่านทาง nitric oxide ส่งผลให้ปริมาณ cGMP ภายในเซลล์สูงขึ้น และเกิดการคลายตัวของ vascular smooth muscle ในที่สุด

หากหัวใจไม่ได้อยู่ในสภาพล้มเหลว ยาจะไปทำให้ความดันลดลง โดยทำให้ vascular resistance ลดลง แต่ cardiac output ไม่เปลี่ยนแปลงหรือเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อย แต่ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวและมี cardiac output ต่ำ ยาจะไปเพิ่ม cardiac output เนื่องจาก afterload ที่ลดลง

Nitroprusside มีโครงสร้างเป็นสารประกอบเชิงซ้อนของ เหล็ก cyanide และ nitroso moiety ถูก metabolize อย่างรวดเร็วโดยเม็ดเลือดแดง ปลดปล่อย cyanide ออกมา จากนั้น cyanide จะถูกเปลี่ยนไปเป็น thiocyanate โดยเอนไซม์ rhodanase ใน mitochondria ในสภาพที่มี sulfur donor จากนั้น thiocyanate จะถูกขับออกจากร่างกายโดยไต ยาออกฤทธิ์เร็วและหมดฤทธิ์เร็ว ภายในเวลา 1-10 นาที ดังนั้นจึงต้องให้โดย IV infusion ยามีความไวต่อแสง ดังนั้นจึงควรใช้ foil ทึบแสงห่อหุ้มขวดสารละลายและเตรียมยาในสารละลายแล้วใช้ทันที อัตราในการให้ยาเริ่มจาก 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ถึง 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ การให้ยาในอัตราที่เร็วเกินไปอาจทำให้เกิดพิษได้ ซึ่งได้แก่ พิษของ cyanide, metabolic acidosis, arrhythmia และ ความดันโลหิตต่ำมากเกินไป ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยตายได้ การแก้พิษของ cyanide ทำได้โดยการให้สารประกอบ sodium thiosulphate ซึ่งเป็น sulfur donor ช่วยให้เกิด metabolism ของ cyanide ได้เร็วขึ้น สำหรับผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จะทำให้เกิดการสะสมของ thiocyanate ในร่างกาย หากความเข้มข้นในเลือดเกิน 10 mg/dL ทำให้เกิดอาการพิษได้ ซึ่งได้แก่ อาการอ่อนเพลีย สับสน โรคจิต กล้ามเนื้อเกร็ง ชัก นอกจากนี้ อาจพบภาวะ hypothyroidism เนื่องจาก thiocyanate ไปยับยั้ง iodine uptake เข้าสู่ thyroid นอกจากนี้ อาจพบภาวะ methemoglobin ระหว่างการให้ยาได้ แต่อาการพิษทั้งสองอย่างหลังพบไม่บ่อยนัก

5.3.4 Diazoxide

Diazoxide เป็นยาที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด arteriole โดยไปเปิด potassium channel แล้วทำให้เยื่อหุ้มเซลล์อยู่ในสภาวะ resting state ได้นานขึ้น เป็นยาที่ให้ทางหลอดเลือดที่ออกฤทธิ์ได้นาน ใช้ลดความดันโลหิตสูงในกรณีที่รุนแรงเฉียบพลัน โดยจะไปทำให้ vascular resistance และ mean arterial blood pressure ลดลง พร้อมกันนี้จะทำให้เกิด tachycardia และ cardiac output เพิ่มขึ้น จาก sympathetic reflex

Diazoxide ออกฤทธิ์ภายใน 5 นาทีหลังได้รับยา และออกฤทธิ์ได้นาน 24 ชั่วโมง ยาจับกับ plasma protein ได้ดี ถูก metabolize โดยตับ แล้วขับออกในรูปของ metabolite และยาเดิม แนวความคิดเก่าที่ว่า ยาที่ไปออกฤทธิ์จับกับผนังหลอดเลือดได้นั้นเป็นยาที่หลีกเลี่ยงการจับอย่าง อึดตัวกับ plasma protein แล้วเท่านั้น จึงแนะนำให้ให้ยาในครั้งแรกในขนาดสูง 300 mg โดยการ ฉีดอย่างรวดเร็ว พบว่าทำให้เกิด stroke และกล้ามเนื้อหัวใจตายเนื่องจากขาดเลือด (myocardia infarction) เนื่องจาก sympathetic reflex ปัจจุบันจึงแนะนำให้เริ่มใช้ขนาดต่ำ ๆ ก่อน (50-150 mg) และให้ซ้ำในขนาด 150 mg ทุก 5 นาที จนกระทั่งควบคุมความดันได้ ซึ่งโดยปกติแล้วผู้ป่วย เกือบทุกคนจะตอบสนองต่อยานี้หลังจากให้ยาไปแล้วไม่เกิน 3-4 ครั้ง หากใช้ยาร่วมกับ β -blocker จะได้ผลดีขึ้นและช่วยป้องกัน reflex tachycardia และการเพิ่มขึ้นของ cardiac output

Diazoxide ทำให้เกิดการยับยั้งการหลั่ง insulin จากตับอ่อน ซึ่งกลไกน่าจะเกิดจากการ กระตุ้นการเปิด Potassium channel ของเยื่อหุ้ม β -cell ของตับอ่อน จึงนำ diazoxide ไปใช้รักษา ภาวะ hypoglycemia ซึ่งเป็นภาวะที่เกิดจากการหลั่ง insulin ที่มากผิดปกติ ด้วยฤทธิ์ดังกล่าวนี้ อาจทำให้เกิดความยุ่งยากในการรักษาเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีหน้าที่ของไต

บกดร่ง ถึงแม้ว่า diazoxide จะมีโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับ thiazide แต่พบว่าไม่มีฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ ดังนั้นจึงทำให้เกิดการคั่งของเกลือและน้ำในร่างกาย อย่างไรก็ตามการใช้ diazoxide เป็นการใช้ในระยะสั้น ผลข้างเคียงนี้จึงไม่เป็นปัญหาหลักในการใช้ยา

5.3.5 Fenoldopam

Fenoldopam จัดเป็นยาที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดตัวใหม่ที่เพิ่งคิดค้นขึ้นได้ไม่นานมานี้ ใช้ในกรณี hypertension emergency และ postoperative hypertension ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง D₁-dopamine receptor ทำให้ peripheral artery ขยายตัว ยาที่ใช้ยู่ปัจจุบันเป็น racemic mixture โดย (R)-isomer เป็นสารที่แสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Fenoldopam ถูก metabolize อย่างรวดเร็ว ส่วนใหญ่โดยขบวนการ conjugation มีค่าครึ่งชีวิต 5 นาที จึงต้องให้ยาโดยการให้ทาง IV infusion โดยเริ่มที่ขนาด 0.025-0.05 µg/kg/min จากนั้นต้องคำนวณขนาดของยาที่ให้ผลในการลดความดันจากขนาดที่ให้ครั้งแรก และให้ยาทุก 15-20 นาที จนกระทั่งสามารถควบคุมความดันได้เท่าที่ต้องการ ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น ได้แก่ reflex tachycardia ปวดหัว ร้อนวูบวาบ (flushing) hypokalemia

5.3.5 ยาปิดกั้น calcium channel (calcium channel blockers)

ยาในกลุ่มนี้นอกจากจะใช้รักษาโรคหัวใจ angina และหัวใจเต้นผิดจังหวะดังจะได้กล่าวในบทต่อไปแล้วยังออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดและลดความดันโลหิตได้อีกด้วย ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์คือ ไปยับยั้งการเคลื่อนที่ของ Ca²⁺ (calcium influx) เข้าสู่ arterial smooth muscle cells

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ verapamil, diltiazem และ ยาที่มีโครงสร้างจัดอยู่ในพวก dihydropyridine family ได้แก่ amlodipine, delodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine และ nisoldipine เป็นต้น ยาทุกตัวที่กล่าวมาแล้วนั้นมีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตเท่าเทียมกัน แต่จะมีความแตกต่างกันในด้าน hemodynamics เช่น nifedipine และยาในกลุ่ม dihydropyridine family จะออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้ดี แต่จะมีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจน้อยกว่า verapamil และ diltiazem เพราะฉะนั้นจะทำให้ผู้ป่วยที่ใช้ยาในกลุ่ม dihydropyridine มีอาการข้างเคียง คือ tachycardia ซึ่งเกิดจาก sympathetic reflex มากกว่า ทำให้มี cardiac output เพิ่มขึ้นเล็กน้อย โดยพบว่า verapamil มีผลต่อหัวใจมากที่สุด ส่วน diltiazem ออกฤทธิ์ต่อหัวใจในระดับปานกลาง การเลือกใช้อายากลุ่มนี้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงควรจะเลือกใช้อายาชนิดที่มีการออกฤทธิ์ยาวกว่า เพราะจะทำให้ความดันโลหิตค่อย ๆ ลดลงอย่างราบเรียบดีกว่ายาที่ออกฤทธิ์สั้นซึ่งนิยมใช้ในกรณี emergency severe hypertension

5.4 ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ angiotensin (Inhibitors of angiotensin)

ถึงแม้บทบาทของ renin, angiotensin และ aldosterone ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงชนิด essential hypertension ยังขัดแย้งกันอยู่ เนื่องจาก activity ของระบบดังกล่าวในแต่ละบุคคลยังสูง

ต่ำไม่เท่ากัน เช่น เมื่อควบคุมการบริโภคเกลือโซเดียมและระดับโปแตสเซียมในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ พบว่าประมาณ 20% ของผู้ป่วย essential hypertension จะมี renin activity ต่ำ ขณะที่อีก 20% ของผู้ป่วยดังกล่าว มี renin activity สูง ซึ่งในกลุ่มที่มี renin activity สูงจะตอบสนองต่อ β_1 -adrenoceptor blocker (ออกฤทธิ์ลด plasma renin activity) และยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ angiotensin หลักฐานนี้เป็นการสนับสนุนว่า renin ในระดับที่สูงขึ้นรวมทั้ง angiotensin มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดความดันโลหิตสูงในประชากรกลุ่มนี้

กลไกการทำงานของ renin-angiotensin-aldosterone system เกิดขึ้นในเวลาที่ความดันในหลอดเลือดที่มาเลี้ยงไตลดลง หรือมีการกระตุ้นของ sympathetic system หรือ ขณะที่ ความเข้มข้นของ sodium ในร่างกายลดลง renin จะถูกกระตุ้นให้หลั่งออกมาจากชั้น cortex ของไต (รูปที่ 4-5) ซึ่งจะไปเปลี่ยน angiotensinogen ให้เป็น decapeptide ที่ไม่มีฤทธิ์คือ angiotensin I จากนั้นจะถูกเปลี่ยนต่อไปโดยเอนไซม์ในชั้น endothelium ที่ชื่อว่า angiotensin-converting enzyme (ACE) ไปเป็น octapeptide ชื่อ angiotensin II ซึ่งมีฤทธิ์ คือ (1 ทำให้หลอดเลือดหดตัว (2 เกิดการสะสมของ sodium โดยไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง aldosterone

ยาในกลุ่มนี้อาจแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่มคือ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ angiotensin-converting enzyme มีผลลดการสร้าง angiotensin II และยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin II receptor

5.4.1 Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors

Angiotensin-converting enzyme เป็น peptidyl dipeptidase enzyme ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน angiotensin I ไปเป็น angiotensin II ขณะเดียวกันก็ hydrolyze bradykinin ซึ่งมีฤทธิ์เป็น vasodilator ไปเป็น inactive form (bradykinin ไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง nitric oxide และ prostacyclin) ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยไปยับยั้ง angiotensin-converting enzyme มีผลทำให้ความดันโลหิตลดลง โดยไปออกฤทธิ์ยับยั้ง renin-angiotensin system (pathway ทางด้านซ้ายในรูป 4-4) และกระตุ้น kallikrein-kinin (pathway ทางด้านขวาในรูป 4-4 ซึ่งเมื่อทดลองใช้ bradykinin receptor antagonist พบว่าทำให้ฤทธิ์ลดความดันโลหิตของยากลุ่มนี้ลดลง)

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ captopril ซึ่งเป็น prototype ของยากลุ่มนี้ ส่วน enalapril เป็น prodrug ที่จะต้องถูก metabolize ในตับเป็นสารออกฤทธิ์ที่ชื่อว่า enalaprilat เสียก่อน ยาอื่นๆ ซึ่งออกสู่ตลาดภายหลังล้วนเป็น prodrug และออกฤทธิ์ยาวกว่ายาสองตัวแรกทั้งสิ้น ได้แก่ lisinopril, benazepril, fesinopril, moexipril, peridopril, quinapril, ramipril และtrandolapril

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตโดยมีผลทำให้ peripheral vascular resistant ลดลง โดย cardiac output และ heart rate ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง เพราะไม่มี sympathetic reflex เหมือนยาที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยตรง ดังนั้นจึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่เป็น ischemic heart disease นอกจากนี้ยังเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่เป็นโรค diabetic nephropathy เพราะทำให้ลดการสูญเสียโปรตีนทางปัสสาวะ (preteinuria) และช่วยให้ไตทำงานดีขึ้น ช่วยลด efferent arteriolar

resistance ส่งผลให้ intraglomerular capillary pressure ลดลง นอกจากโรคความดันโลหิตสูงแล้ว ACE inhibitor ยังสามารถนำไปใช้ในการรักษาโรคหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure) และโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย (Myocardial infarction) ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดในบทต่อ ๆ ไป

Captopril ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ถูก metabolize โดยปฏิกิริยา disulfide conjugation ขับออกทั้งในรูปแบบเดิมและ metabolite ทางปัสสาวะ มีครึ่งชีวิตประมาณ 3 ชั่วโมง ต้องให้วันละ 2-3 ครั้ง ก่อนอาหาร 1-2 ชั่วโมง เพราะการให้ยาพร้อมอาหารจะไปรบกวนการดูดซึม ยาที่มีฤทธิ์ยาวกว่า เช่น enalapril หรือ lisinopril สามารถให้วันละ 1 หรือ 2 ครั้ง เนื่องจากยาถูกขับออกทางไต จึงควรลดขนาดของยาลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (ยกเว้น fesinopril และ moexipril)

อาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ในระยะเริ่มแรก ได้แก่ ความดันโลหิตลดลงอย่างรุนแรง โดยเฉพาะเมื่อมีการใช้ร่วมกับ ยาขับปัสสาวะ การจำกัดการบริโภคเกลือ และการสูญเสียน้ำจากทางเดินอาหาร (เช่น ในรายที่มีอาการท้องร่วงร่วมด้วย) นอกจากนั้น อาจพบอาการต่อไปนี้ ไตวายเฉียบพลัน hyperkalemia (พบมากในผู้ป่วยโรคไตบกพร่องและเบาหวาน) เกิดอาการไอ และพบ angioedema ทั้งสองอาการหลังเป็นผลมาจาก bradykinin และ substance P ที่เพิ่มมากขึ้น

ห้ามใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่ตั้งครรภ์ระหว่าง trimester ที่ 2 และ 3 เพราะจะทำให้ทารกเกิดภาวะ hypotension anuria และ renal failure และอาจทำให้เกิดทารกวิรูป และเสียชีวิตได้ หากให้ในขนาดสูงโดยเฉพาะกับผู้ป่วยโรคไต จะทำให้เกิดภาวะ neutropenia หรือ proteinuria พิษที่ไม่รุนแรง ได้แก่ การรับรสเปลี่ยนไป ผื่นแพ้ที่ผิวหนัง เป็นไข้ พบว่าพิษและผลข้างเคียงจะพบน้อยลงในยาที่ออกฤทธิ์ยาวกว่า

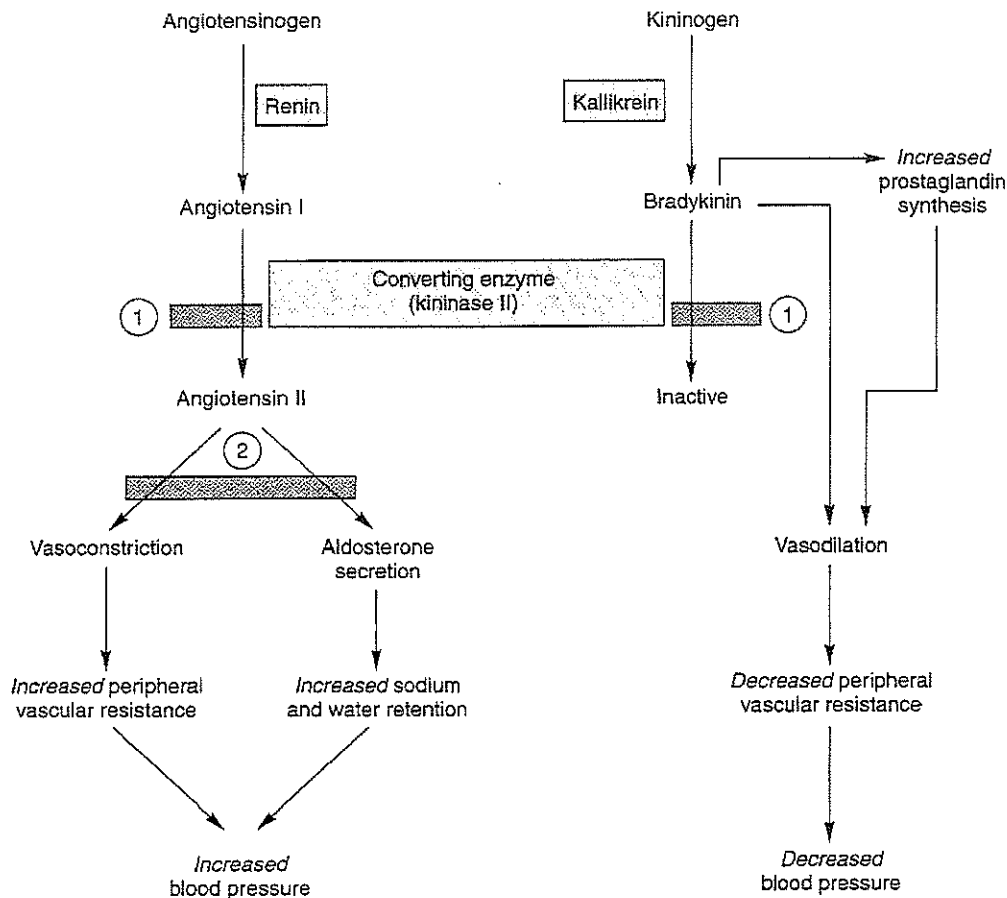
5.4.2 Angiotensin II inhibitors

Losartan และ valsartan เป็นยาที่ใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูงสองตัวแรกที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin receptor type I ปัจจุบันมียาที่ออกฤทธิ์ที่ receptor นี้่อีกหลายตัว ได้แก่ candesartan, eprosartan, irbesartan และ telmisartan ยามีความเฉพาะเจาะจงกว่า และ ออกฤทธิ์ได้แรงกว่า ยากลุ่ม ACE inhibitor เนื่องจาก ยาไม่มีผลต่อ bradykinin และ angiotensin II สามารถถูกสร้างจากเอนไซม์อื่นนอกเหนือจาก ACE ก็ได้

Losartan สามารถให้โดยการรับประทานได้ 5-carboxylic acid metabolite เป็นสารออกฤทธิ์ losartan มีครึ่งชีวิตยาว 2 ชั่วโมง ส่วน metabolite มีครึ่งชีวิตยาว 6-9 ชั่วโมง ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นคล้ายคลึงกับยากลุ่ม ACE inhibitor รวมทั้ง contraindication ที่ห้ามใช้ในหญิงมีครรภ์ ส่วนที่แตกต่างคือ จะไม่พบอาการ ไอ และ cardioedema

ยาในกลุ่มนี้มี drug interaction กับยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium sparing เพราะจะชักนำให้เกิดภาวะ hyperkalemia ได้ง่ายขึ้น และทำปฏิกิริยากับยาด้านการอักเสบกลุ่ม nonsteroidal

anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ซึ่งจะทำให้ฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตลดลง เนื่องจาก NSAIDs ไปยับยั้งการสร้าง prostaglandin ซึ่งเกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของ bradykinin



รูปที่ 4-5 Sites of action of ACE inhibitors and receptor blockers ① Site of ACE blockade และ ② Site of receptor blockade ส่วน pathway ทางด้านขวามือเป็น kallikrein-kinin system ซึ่งมีการทดลองพบว่า bradykinin receptor antagonist จะไปลดประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตของ ยากลุ่ม ACE inhibitors ที่มา : Benowitz, 2007

6. หลักการรักษาความดันโลหิตสูง

ความดันโลหิตสูงเป็นโรคที่จะต้องใช้เวลาในการรักษาตลอดชีวิต และที่สำคัญมักไม่ค่อยแสดงอาการในระยะแรกจนกว่าโรคจะดำเนินไปถึงระยะท้าย ๆ แล้ว ดังนั้นจึงเป็นหน้าที่ของแพทย์ที่จะต้องให้ความรู้และความเข้าใจแก่ผู้ป่วยต่อภาวะแทรกซ้อนจากภาวะความดันโลหิตสูง รวมทั้งอันตรายที่จะตามมาหากมีการควบคุมความดันโลหิตไม่สม่ำเสมอ แนวทางการรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค ความรุนแรงของอวัยวะที่ถูกทำลาย อายุ เพศ ในรายที่ไม่รุนแรงอาจเริ่มด้วย

การจำกัดปริมาณการบริโภคเกลือ การลดน้ำหนักและการออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ หากพบว่าวิธีดังกล่าวไม่ได้ผล หรือในกรณีที่มีความดันโลหิตสูงอยู่ในขั้นปานกลางหรือรุนแรง จึงให้การรักษาด้วยยา

ในการเลือกชนิดของยาให้แก่ผู้ป่วยนั้นขึ้นอยู่กับระดับความดันโลหิต และความรุนแรงของการทำลายอวัยวะ รวมทั้งโรคอื่น ๆ ที่ผู้ป่วยอาจมีร่วมด้วย การใช้ยาควรจะเริ่มด้วยยาน้อยชนิดในขนาดต่ำก่อน แล้วค่อย ๆ เพิ่มขึ้นจนกระทั่งควบคุมความดันได้ ยกเว้นในกรณี hypertension emergency การให้ยาเพื่อช่วยชีวิตจำเป็นต้องใช้การรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์เร็ว ประสิทธิภาพและความแรงมากกว่าโดยทันทีเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วยก่อน

นอกเหนือจากการจำกัดปริมาณการบริโภคเกลือ การลดน้ำหนัก และการออกกำลังกายอย่างพอเหมาะแล้ว ในรายที่มีความดันโลหิตสูงอย่างอ่อน ควรเริ่มด้วยยาเพียงชนิดเดียวก่อน แล้วค่อย ๆ เพิ่มชนิดยาขึ้นเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษา ขณะเดียวกันก็ให้เกิดความเป็นพิษน้อยที่สุดในลักษณะที่เรียกว่า stepped care เช่น การเพิ่มยาขับปัสสาวะ เป็นชนิดที่ 2 หากยังไม่เพียงพอในการควบคุมความดัน ก็เพิ่มยากลุ่มอื่น ๆ ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างเป็นชนิดที่สาม เช่น β -blocker, ACE inhibitor, angiotensin receptor antagonist หรือ ยาขยายหลอดเลือด (เช่น hydralazine หรือ calcium channel blocker) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่จำเป็นต้องให้ยาสองหรือสามชนิดร่วมกัน

ในการใช้ยาขับปัสสาวะมีข้อควรระวังคือ ยาจะทำให้เกิดภาวะไขมันในหลอดเลือดสูง และ glucose tolerance เสียไป จึงทำให้เพิ่มความเสี่ยงในการเกิด coronary disease อย่างไรก็ตามในการศึกษาทางคลินิกเมื่อไม่นานมานี้ กลับพบว่า chlorthalidone ซึ่งเป็นยาขับปัสสาวะในกลุ่ม thiazide มีผลทำให้ลดอัตราการตายของผู้ป่วยโรค coronary heart disease และ ลดอัตราการเกิด myocardial infarction นอกจากนี้ยังพบว่ามีประสิทธิภาพดีกว่า amlodipine ในการป้องกันหัวใจล้มเหลว รวมทั้งพบว่ามี ประสิทธิภาพดีกว่า lisinopril ในการป้องกัน stroke

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีโรคอื่นร่วมด้วย การใช้ยาเพียงชนิดเดียวอาจมีประโยชน์ในการรักษาทั้งสองโรค เช่น ACE inhibitor จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีโรคไตร่วมด้วย β -blocker และ calcium channel blocker จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็นโรคหัวใจ angina หรือ diuretics และ ACE inhibitor สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย และ α_1 -blocker จะมีประโยชน์ในผู้ป่วยเพศชายที่เป็นต่อมลูกหมากโต

ในกรณีของ hypertension emergency การรักษาจะต้องทำอย่างรีบด่วน จำเป็นจะต้องติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดในหอบริบาลผู้ป่วยหนัก ที่มีเครื่องมือในการบันทึกความดันโลหิตแบบต่อเนื่อง รวมทั้งการติดตามปริมาณน้ำเข้าและออกจากร่างกายในแต่ละวัน เพื่อเป็น indicator ในการบอก body fluid volume ของผู้ป่วยระหว่างการรักษา และเพื่อเป็นการลดความดันโลหิตลงในเวลาอันสั้น ยาที่ให้มักเป็นยาที่อยู่ในรูปยาฉีด จนกระทั่งสามารถควบคุมความดันได้แล้ว จึงเปลี่ยนมาเป็นยาในรูปรับประทาน อย่างไรก็ตามการลดความดันลงไม่ควรจะอย่างรวดเร็วเกินไป เพราะจะทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอจนทำให้เกิดอันตรายต่อสมองได้ การลด

ความดันโลหิตจึงควรลดลงประมาณ 25% ของ diastolic pressure ในขณะนั้น และไม่ควรให้ต่ำกว่า 100-110 mmHg จากนั้นจึงเปลี่ยนเป็นยารับประทานแทน ปกติแล้วยาที่นิยมใช้ในกรณี hypertension emergency คือ sodium nitroprusside ในรูปของยาฉีด นอกนั้นได้แก่ fenoldopam, nitroglycerine, labetalol, calcium channel blocker, diazoxide และ hydralazine ส่วน esmolol นิยมใช้ลดความดันโลหิตที่เกิดขึ้นระหว่างการผ่าตัดหรือหลังการผ่าตัด ส่วน furosemide ใช้ป้องกันการคั่งของปริมาณของเหลวในร่างกายในกรณีที่ผู้ป่วยขยายหลอดเลือดที่ออกฤทธิ์แรง

เอกสารอ้างอิง

- Benowitz NL. Antihypertensive. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 159-181.
- Bousquet P. I₁-Imidazoline receptors: from the pharmacological basis to the therapeutic application. Journal of Hypertension 2002; 6: 6-9
- Clark WG, Brater DC, Johnson AR. Goth's Medical Pharmacology. 13th edition, Missouri Mosby Year Book, Inc., 1992; 172-191.
- Hoffman BB. Therapy of hypertension. In: Brunton LL, Lazo Js, Parker KL eds.: Goodman and Gilman's: The Pharmacology Basis of Therapeutic. 11th edition, New York: McGraw-Hill, 2006; 845-868.
- พิศมัย เหล่าภัทรเกษม, ยาลดความดันเลือดสูง. ใน : บุญเกิด คงยิ่งยศ วีรพล คู่คงวิริยพันธ์ และ ปณต ตั้งสุจริต, บรรณาธิการ. เกสัชวิทยาสำหรับนักศึกษาวิทยาศาสตร์สุขภาพ เล่ม 1, โรงพิมพ์คลังน่านาวิทยา ขอนแก่น, 2548; 157-170.

บทที่ 5
ยาที่ใช้รักษาอาการปวดเค้นหัวใจ
(Drugs used in angina pectoris)

วัตถุประสงค์ เมื่อจบการเรียนรู้การสอนแล้วนักศึกษาสามารถ

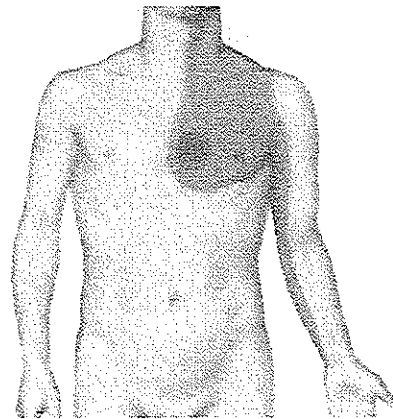
1. อธิบายกลไกการเกิดโรคและการวินิจฉัยโรคหัวใจ angina หรืออาการปวดเค้นหัวใจได้
2. จำแนกประเภทของโรคหัวใจ angina ได้
3. จำแนกประเภทของยารักษาโรคหัวใจ angina ได้
4. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละกลุ่มได้
5. อธิบายฤทธิ์ข้างเคียงและพิษที่สำคัญของยาในแต่ละกลุ่มได้
6. อธิบายหลักการรักษาโรคหัวใจ angina ได้

หัวข้อ

1. บทนำ
2. ชนิดของโรค
3. Pathophysiology of Angina
4. เกสัชวิทยาของยารักษา angina
 - 4.1 Nitrates และ nitrites
 - 4.2 Nitro-vasodilator อื่น ๆ
 - 4.3 ยาด้าน calcium (calcium channel-blocking agents)
 - 4.4 ยาด้าน β -adrenoceptor (β -adrenoceptor blockers)
 - 4.5 ยากลุ่มใหม่ที่ใช้รักษา angina
5. เกสัชวิทยาคลินิกของยารักษาโรคหัวใจ angina

1. บทนำ

Angina หรือ Angina pectoris เป็นอาการปวดเค้นหัวใจหรืออาการเจ็บแน่นตั้งแต่บริเวณตรงกลางหน้าอก ซึ่งอาจมีอาการปวดร้าวไปยังบริเวณคอ ขากรรไกร ไหล่และแขนข้างซ้ายด้านใน (รูปที่ 5-1) มักจะเกิดขึ้นในขณะที่มีการออกกำลังกาย เกิดการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ เช่น เครียด เสียใจ ตีใจ ตื่นเต้น หรือเวลารับประทานอาหาร รวมทั้งการกระทบต่ออากาศหนาว สาเหตุหลักเนื่องจากหัวใจได้รับออกซิเจนไม่เพียงพอกับความต้องการ เพราะหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ (coronary vessel) แคบลง ทำให้หัวใจขาดเลือด (ischemia) แล้วเกิดอาการปวดเค้นดังกล่าว ซึ่งอาจเป็นผลมาจากอายุที่เพิ่มขึ้น การสูบบุหรี่ ภาวะ cholesterol ในเลือดสูง ความอ้วน และโรคเบาหวาน



รูปที่ 5-1 ตำแหน่งแสดงอาการปวดของโรค angina pectoris

ที่มา: Raffa et al., 2005

2. ชนิดของโรค

โรคหัวใจ angina แบ่งออกได้เป็น 3 ชนิด คือ

2.1 Stable angina (Atherosclerotic or classical angina) เป็นชนิดที่เกิดจากการอุดตันของหลอดเลือด coronary vessel ขนาดใหญ่โดย atherosclerotic plaque โรคหัวใจชนิดนี้จึงมักจะเกิดขึ้นเมื่อร่างกายมีความต้องการออกซิเจนที่เพิ่มขึ้น เช่น เมื่อมีการออกกำลังกาย มีอาการเครียด ตื่นเต้นหรือเมื่อถูกอากาศเย็นจัด เป็นต้น มักจะพบอาการปวดเป็นแบบเรื้อรัง และไม่เปลี่ยนแปลงความรุนแรงในแต่ละครั้ง ในบางรายอาจไม่แสดงอาการปวดก็ได้

2.2 Vasospastic angina (Variant or Prinzmetal's angina) เป็นชนิดที่เกิดจากการหดเกร็งของหลอดเลือด coronary vessel ในบางส่วน ทำให้ช่วงเวลานั้นหัวใจบริเวณนั้นเกิดการขาดเลือดและออกซิเจน จนทำให้เกิดอาการปวดขึ้น

2.3 Unstable angina เป็นอาการของโรคหัวใจที่เกิดขึ้นแบบเฉียบพลัน ซึ่งอาการที่เกิดขึ้นจะแตกต่างกันไปในแต่ละครั้งที่เกิดอาการทั้งในแง่ของ รูปแบบของอาการ ความถี่ ระยะเวลาในการเกิดอาการ ความรุนแรง รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดอาการ สาเหตุเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ epicardial coronary artery tone และ เกิดการเกาะตัวกันเป็นก้อนของ platelet ในบริเวณที่มี

atherosclerotic plaque ในผู้ป่วยส่วนมากจะพบ thrombus ในหลอดเลือด coronary artery แต่ยังไม่อุดตัน แต่ก็ทำให้การไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจลดลง อาการปวดเค้นหัวใจประเภทนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเพิ่มอัตราการเกิด myocardial infarction และ อัตราการตาย

3. Pathophysiology of Angina

ปัจจัยหลักที่เป็นตัวกำหนดความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ ได้แก่ (1) ความตึงของผนังหัวใจ ซึ่งเป็นผลมาจากแรงดันภายในหัวใจห้องล่างซ้าย ขนาดหรือปริมาตรของหัวใจ และความหนาของผนังหัวใจ, (2) อัตราการเต้นของหัวใจ และ (3) แรงหดตัวของหัวใจ เนื่องจากหัวใจต้องทำงานสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงร่างกายอยู่ตลอดเวลา ดังนั้นหัวใจจึงมีความต้องการใช้ออกซิเจนเป็นจำนวนมาก และความต้องการดังกล่าวจะเพิ่มขึ้นหากปัจจัยดังกล่าวทั้ง 3 ข้อข้างต้นเพิ่มขึ้น การเปลี่ยนแปลงด้าน hemodynamic จะเกิดขึ้นขณะมีการออกกำลังกายหรือขณะที่มี sympathetic discharge เพิ่มขึ้น ซึ่งจะส่งผลให้ผู้ป่วยโรคหัวใจ angina เกิดอาการปวดเค้นหัวใจขึ้น

เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจชอบที่จะใช้พลังงานที่สลายมาจาก fatty acid แต่ว่าขบวนการ oxidation ของ fatty acid จำเป็นต้องใช้พลังงานจาก ATP มากกว่าขบวนการ oxidation ของ คาร์โบไฮเดรต ดังนั้นยาที่ไปผลัดกันให้หัวใจหันไปใช้ glucose แทน fatty acid จะสามารถไปลดความต้องการออกซิเจนของหัวใจโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลง hemodynamics ของร่างกาย

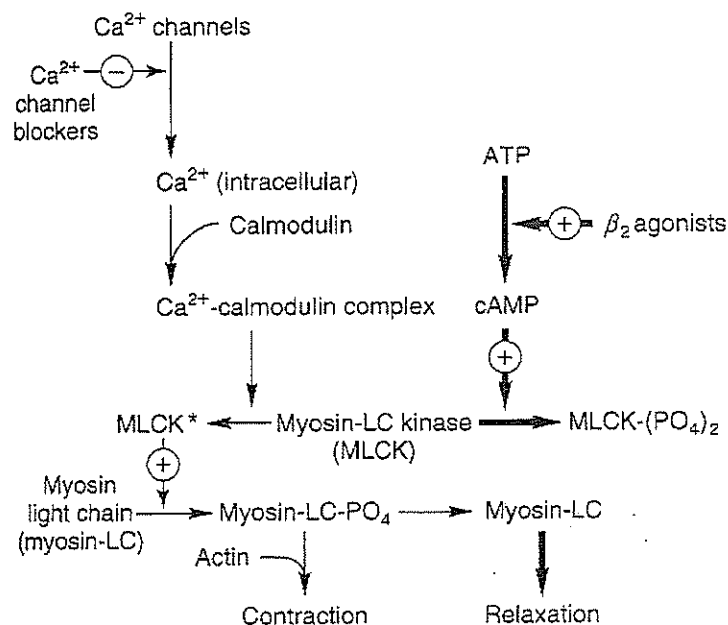
ในสภาพที่หัวใจมีการทำงานอย่างปกติ ความต้องการออกซิเจนที่เพิ่มขึ้นจะได้รับการตอบสนองได้ด้วยการเพิ่ม coronary blood flow ซึ่งจะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับ perfusion pressure ที่เพิ่มขึ้น (aortic diastolic pressure) และระยะเวลาในช่วงที่หัวใจคลายตัว ขณะที่หัวใจบีบตัว ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจจะน้อยมากจนเกือบเป็นศูนย์ ดังนั้นระยะเวลาที่หัวใจคลายตัวจะเป็นปัจจัยที่จะบอกว่ามีเลือดเลี้ยงหัวใจมากหรือน้อย ในทางตรงข้ามปริมาณเลือดที่เลี้ยงหัวใจจะเป็นสัดส่วนผกผันกับความต้านทานของหลอดเลือด ซึ่งความต้านทานของหลอดเลือดขึ้นอยู่กับ intrinsic factor อันได้แก่ metabolic product หรือ autonomic activity เป็นต้น การที่หลอดเลือดมีความผิดปกติหรือถูกทำลาย จะทำให้ความสามารถในการขยายตัวของหลอดเลือดลดลงและความต้านทานของหลอดเลือด coronary จะเพิ่มขึ้น

กลไกการควบคุมการหดตัวและคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบซึ่งเป็นส่วนประกอบของหลอดเลือดเป็นไปดังรูปที่ 5-2 และ 5-3 กลไกดังกล่าวจะช่วยให้สามารถเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้ชัดเจนขึ้น ซึ่งกลไกของยาต่าง ๆ มีดังต่อไปนี้

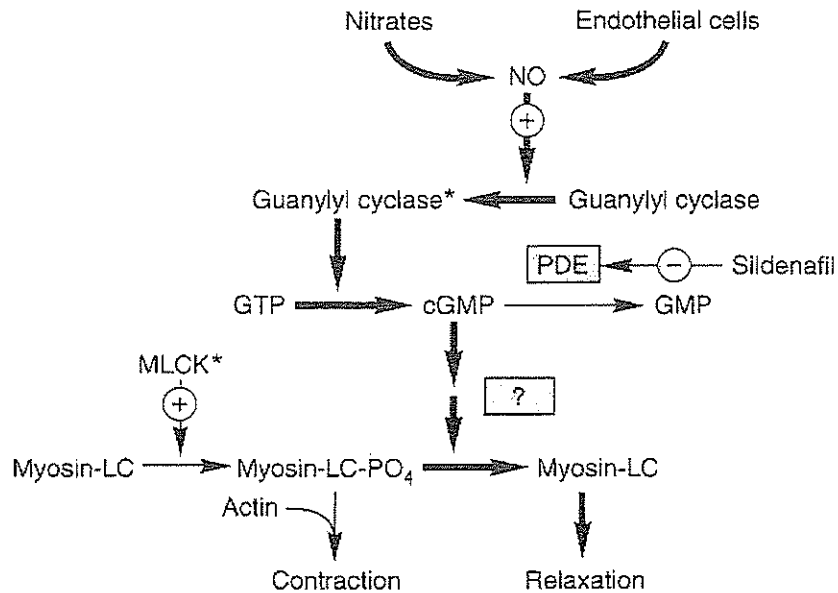
1. **เพิ่ม cGMP** : จากรูปที่ 5-3 จะเห็นว่า cGMP ไปทำให้เกิดขบวนการ dephosphorylation ของ myosin light chain ผลคือไปป้องกันไม่ให้เกิด interaction ระหว่าง actin กับ myosin nitric oxide (NO) ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้น soluble guanylyl cyclase ก็มีกลไกเช่นเดียวกันนี้ โมเลกุลสำคัญที่สามารถให้ nitric oxide ออกมาได้แก่ sodium nitroprusside และ organic nitrates ทำให้มีฤทธิ์ในการใช้รักษา angina
2. **ลด intracellular Ca^{2+}** : calcium channel blocker ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบโดยไปทำให้ intracellular Ca^{2+} ลดลง Ca^{2+} ทำหน้าที่ในการกระตุ้นเอนไซม์ myosin

light chain kinase (MLCK) เมื่อ intracellular Ca^{2+} ลดลงจึงทำให้ MLCK อยู่ในสภาพ inactive และไม่สามารถไป phosphorylate myosin light chain ได้ ผลคือ interaction ระหว่าง actin กับ myosin ไม่สามารถเกิดขึ้นได้ กล้ามเนื้อจึงคลายตัว

3. ป้องกันการเกิด **depolarization** ของ **vascular smooth muscle cell membrane** : membrane potential ของเซลล์สามารถถูกทำให้คงอยู่ที่ระดับ resting potential ได้ด้วยการเพิ่ม permeability ของ potassium ดังนั้นยาที่มีฤทธิ์ไปทำให้ potassium channel เปิด เช่น minoxidil จึงทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดไม่สามารถเกิดขบวนการ depolarization ได้ หลอดเลือดจึงขยายตัว เชื่อว่า nicorandil ซึ่งเป็นยาตัวใหม่ที่กำลังอยู่ระหว่างการทดสอบเพื่อใช้เป็นยารักษา angina น่าจะมีกลไกดังกล่าวนี้
4. เพิ่ม **cAMP** ใน **vascular smooth muscle cell** : การเพิ่มขึ้นของ cAMP ทำให้ myosin light chain kinase อยู่ในสภาพ inactive (รูปที่ 5-2) ทำให้ actin เข้าจับกับ myosin ไม่ได้ ยาที่ออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบด้วยกลไกนี้ได้แก่ β_2 -agonist ซึ่งใช้เป็นยาขยายหลอดลม แต่ไม่ได้ใช้สำหรับการรักษา angina



รูปที่ 5-2 กลไกการควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบและตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น calcium channel การหดตัวของกล้ามเนื้อถูกกระตุ้นโดยการไหลเข้าสู่เซลล์ของ calcium ผ่านทาง calcium channel จากนั้น calcium เข้าจับกับ calmodulin เกิดเป็น complex ขึ้น แล้วไปเปลี่ยนให้ myosin light chain kinase ให้เป็น active form (MLCK*) ซึ่งจะไป phosphorylate (เติมหมู่ฟอสเฟต) ให้กับ myosin light chain ทำให้ myosin เกิด interaction กับ actin ได้ กลไกนี้ถูกยับยั้งได้ด้วยยาที่ออกฤทธิ์เป็น calcium channel blocker ส่วน β_2 -agonist ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ไปทำให้เกิดการสร้าง cAMP มากขึ้น ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวได้โดยไปเร่งให้มีการ inactivate MLCK (ลูกลศรหนา) และทำให้เกิดการผลัก calcium ออกไปนอกเซลล์มากขึ้น ที่มา : Katzung, 2007



รูปที่ 5-3 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม nitrate, nitrites และ สารที่ออกฤทธิ์เพิ่มความเข้มข้นของ nitric oxide ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (MLCK* คือ myosin light chain kinase ที่ active form; guanylyl cyclase* คือ guanylyl cyclase ที่ active form ส่วน ? คือ pathway ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด) pathway ที่ใช้ลูกศรหนา คือเส้นทางที่นำไปสู่การคลายตัวของกล้ามเนื้อ sildenafil เป็นชื่อ generic name ของยา Viagra[®] ซึ่งใช้เป็นยาเพิ่มสมรรถภาพทางเพศ ทำให้หลอดเลือดทั่วร่างกายรวมทั้งหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงอวัยวะเพศชายขยายตัว มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase isoform 5 ทำให้ cGMP มากขึ้น และ myosin light chain อยู่ในสภาพ dephosphorylated ไม่สามารถจับกับ actin ได้ ที่มา : Katzung, 2007

4. เกสัชวิทยาของยารักษา angina

ยาที่ใช้ในการรักษา angina ในปัจจุบันแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม โดย 3 กลุ่มแรกเป็นยาที่ใช้กันจนเป็นที่ยอมรับกันดี คือ กลุ่ม organic nitrates, calcium channel blockers และ β -blockers โดยจุดมุ่งหมายของการใช้ยาทั้ง 3 กลุ่มนี้ คือ เพื่อลดปริมาณการใช้ออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial oxygen requirement) โดยการลดอัตราการเต้นของหัวใจและความแรงในการหดตัว ลดปริมาณเลือดที่อยู่ในหัวใจห้องซ้าย และลดความดันโลหิต ในผู้ป่วยบางรายการเพิ่มปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงส่วนของหัวใจที่มีเลือดไปเลี้ยงน้อย (redistribution of coronary flow) จะสามารถเพิ่มปริมาณออกซิเจนในบริเวณที่เกิด ischemia ได้ ในผู้ป่วยที่เป็น variant angina ยากลุ่ม nitrates และ calcium channel blockers อาจจะช่วยให้การส่งออกซิเจนไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial oxygen delivery) เพิ่มขึ้นได้ ส่วนยากลุ่มสุดท้ายเป็นยาใหม่ ออกฤทธิ์ไปเปลี่ยนแปลง metabolism ของหัวใจ โดยยับยั้งเอนไซม์ pFox ได้แก่ ranolazine ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

4.1 Nitrates และ Nitrites

ยาในกลุ่มนี้มีโครงสร้างเป็น polyalcohol ester ของ nitrous acid (-C-O-NO) หรือ nitric acid (-C-O-NO₂) ซึ่งมี nitroglycerin เป็น prototype ของยากลุ่มนี้ นอกจาก nitroglycerin ซึ่ง

นิยมใช้ในรูปแบบยาอมใต้ลิ้น ยังมียาที่เป็นของเหลวระเหยได้ดี เช่น amyl nitrite (บรรจุอยู่ใน glass ampule ปัจจุบันเลิกใช้แล้ว เนื่องจากมีกลิ่นเหม็นและออกฤทธิ์สั้นมาก) และที่เป็นของแข็ง เช่น isosorbide dinitrate

เภสัชจลนศาสตร์

Nitrate ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร เกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในตับโดยเอนไซม์ organic nitrate reductase ทำหน้าที่ตัด nitrate ออกไปจาก parent molecule ที่ละลายจนกระทั่งเป็นโมเลกุลที่ไม่ออกฤทธิ์ ดังนั้น bioavailability ของ organic nitrate รุ่นแรก เช่น nitroglycerin และ isosorbide dinitrate ต่ำมาก คือประมาณ 10-20% ดังนั้นจึงมักจะให้โดยการอมใต้ลิ้นเพื่อหลีกเลี่ยง first-pass effect และทำให้ระดับยาในเลือดถึงระดับที่ให้ผลการรักษาเร็ว ได้ระดับยาให้ผลในการรักษาภายใน 2-3 นาที และออกฤทธิ์นาน 15-30 นาที ลักษณะเช่นนี้ทำให้เกิดข้อจำกัดในการให้ยา โดยหากต้องการให้ยาออกฤทธิ์นานขึ้นจำเป็นต้องให้ยาในรูปแบบอื่น ๆ เช่น ยารับประทาน ยาออกฤทธิ์นาน (sustained release) และชนิดแปะผิวหนัง

ทันทีที่ถูกดูดซึม ยากลุ่ม nitrate ในรูปเดิมจะมีค่าครึ่งชีวิตสั้น ๆ เพียง 2-8 นาที แต่ denitrated metabolite มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า คือประมาณ 3 ชั่วโมง metabolite ของ nitroglycerin ที่อยู่ในรูปของ dinitroglycerin จะเป็นสารออกฤทธิ์โดยส่วนใหญ่ ขณะที่ mononitrate metabolite ของ isosorbide dinitrate จะเป็นสารออกฤทธิ์โดยส่วนใหญ่ ปัจจุบันมียาในรูปของ isosorbide mononitrate วางจำหน่าย ซึ่ง bioavailability ของยานี้มีสูงถึง 100% ยากลุ่ม nitrate ในรูปแบบต่าง ๆ แบ่งตามระยะเวลาในการออกฤทธิ์ แสดงไว้ในตารางที่ 5-1

Drug	Dose	Duration of Action
"Short-acting"		
Nitroglycerin, sublingual	0.15-1.2 mg	10-30 minutes
Isosorbide dinitrate, sublingual	2.5-5 mg	10-60 minutes
Amyl nitrite, inhalant	0.18-0.3 mL	3-5 minutes
"Long-acting"		
Nitroglycerin, oral sustained-action	6.5-13 mg per 6-8 hours	6-8 hours
Nitroglycerin, 2% ointment, transdermal	1-1.5 inches per 4 hours	3-6 hours
Nitroglycerin, slow-release, buccal	1-2 mg per 4 hours	3-6 hours
Nitroglycerin, slow-release patch, transdermal	10-25 mg per 24 hours (one patch per day)	8-10 hours
Isosorbide dinitrate, sublingual	2.5-10 mg per 2 hours	1.5-2 hours
Isosorbide dinitrate, oral	10-60 mg per 4-6 hours	4-6 hours
Isosorbide dinitrate, chewable oral	5-10 mg per 2-4 hours	2-3 hours
Isosorbide mononitrate, oral	20 mg per 12 hours	6-10 hours

ตารางที่ 5-1 ยากลุ่ม nitrate และ nitrite ที่ใช้รักษา angina

ที่มา : Katzung, 2007

เภสัชพลศาสตร์

A. กลไกการออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบ

ด้วยการทำงานของเอนไซม์ glutathione S-transferase เมื่อ nitroglycerin เข้าสู่ร่างกายจะสามารถปล่อย nitrite ion (NO_2^-) ออกมา แล้วถูกเปลี่ยนสภาพต่อไปเป็น nitric oxide (NO) โดยเอนไซม์หลายตัวซึ่งยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด NO ซึ่งเป็นตัวออกฤทธิ์จับกับเอนไซม์ guanylyl cyclase การกระตุ้น guanylyl cyclase จะทำให้ GTP เปลี่ยนเป็น cGMP ซึ่งเป็นกลไกเริ่มต้นในการทำให้กล้ามเนื้อเกิดการคลายตัว นอกจากนี้ยังมีข้อสันนิษฐานว่าฤทธิ์ของ nitrate อาจมีกลไกการผลิต prostaglandin E หรือ prostacyclin (PGI_2) และ membrane hyperpolarization เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย

หลังจากใช้ nitrate ไปนาน ๆ ผู้ป่วยมักจะเกิด tolerance ต่อ nitrate เชื่อว่าส่วนหนึ่งเกิดจากการที่เนื้อเยื่อมี -SH ลดลง ดังนั้นการให้สารที่มี -SH เช่น acetylcysteine จึงสามารถป้องกันการเกิด tolerance หรือทำให้ฤทธิ์ของ nitrate กลับคืนมาได้ นอกจากนี้นักวิทยาศาสตร์ยังเชื่อว่าการเพิ่มขึ้นของ oxygen free radical ที่เกิดขึ้นขณะรักษาด้วย nitrate ยังเป็นอีกกลไกหนึ่งที่สำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิด tolerance

Nicorandil และยาใหม่ตัวอื่น ๆ ที่กำลังอยู่ระหว่างการศึกษานำมาใช้เป็นยารักษา angina มีฤทธิ์ปล่อย NO ร่วมกับฤทธิ์ที่เป็น potassium channel opener ทำให้เกิดการเพิ่มฤทธิ์ในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว

B. ผลต่ออวัยวะต่าง ๆ

B1. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด

Nitroglycerin มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดทุกส่วนขยายตัวทั้งหลอดเลือดแดงและดำ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลอดเลือดที่มีขนาดใหญ่ หลอดเลือดดำตอบสนองต่อยาในความเข้มข้นที่ต่ำกว่าหลอดเลือดแดง arteriole และ precapillary sphincter ขยายตัวน้อยกว่าหลอดเลือดขนาดใหญ่อื่น ๆ ซึ่งส่วนหนึ่งเกิดจาก reflex เกิดขึ้น และส่วนหนึ่งเกิดจากความแตกต่างของหลอดเลือดขนาดต่าง ๆ ในการปล่อย NO

nitroglycerin ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดดำเป็นส่วนใหญ่ ผลคือ

- 1) ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ venous capacitance ทำให้ venous return ลดลง
- 2) Pulmonary vascular pressure และขนาดของหัวใจลดลง
- 3) left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) ลดลง
- 4) wall tension ลดลง
- 5) ventricular preload ลดลง จึงลด oxygen consumption ของหัวใจ

ด้วยเหตุที่ยาไปทำให้ venous capacitance เพิ่มขึ้น จึงทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำและเป็นลมขณะเปลี่ยนอิริยาบถได้ง่าย ผู้ป่วยที่ได้รับยาอาจเกิดอาการปวดศีรษะตื้อ ๆ เนื่องจากยาไปทำให้

หลอดเลือด meningeal artery บีบตัวและคลายตัวแรงขึ้น ยาทำให้เกิดผลดีต่อผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวที่ปกติจะมี preload สูง ยาจะไปช่วยลด preload ทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้น

ฤทธิ์ของยาที่ไปขยายหลอดเลือดแดง จะทำให้ left ventricular systolic pressure (LVSP) ลดลง และยังสามารถลด systemic arterial blood pressure ซึ่งทำให้ afterload ลดลง เป็นผลส่งเสริมให้หัวใจทำงานน้อยลง ลด oxygen consumption การลดลงของ arterial pressure จะส่งผลให้เกิด compensatory response โดยทำให้เกิด reflex tachycardia และเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ จากการกระตุ้น baroreceptor และ hormonal mechanism นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการคั่งของเกลือในร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยาว เชื่อว่ากลไกของ compensatory response นี้เองมีส่วนช่วยในการทำให้เกิดการตีอียา

ถึงแม้ nitroglycerin จะทำให้ coronary blood flow เพิ่มขึ้นในคนปกติ แต่พบว่าไม่ได้ทำให้ total coronary blood flow ในผู้ป่วยที่มีการอุดตันของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจเพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามพบว่า ทำให้เกิด redistribution ของเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ โดยเลือดจากหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจที่มีสภาพปกติ จะไหลไปยังบริเวณที่ขาดเลือดหรือส่วนที่แคบลงมากขึ้น

B.2 ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบอื่น ๆ

ยาในกลุ่ม Nitrate นี้ไม่ได้ออกฤทธิ์เฉพาะต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดเท่านั้น แต่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบทุกชนิดเกิดการคลายตัว ไม่ว่าจะเป็นหลอดเลือด ทางเดินอาหาร ทางเดินน้ำดี รวมทั้งระบบสืบพันธุ์และทางเดินปัสสาวะ แต่เนื่องจากมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้นจึงไม่ค่อยมีที่ใช้ทางทางคลินิกมากนัก เมื่อไม่นานมานี้ ในประชากรบางกลุ่มในสหรัฐอเมริกา มีการนำ amyl nitrite และ isobutyl nitrite ซึ่งใช้โดยการสูดดม เพื่อช่วยให้ผู้ป่วยเพศชายแข็งตัว ในผู้ที่หย่อนสมรรถภาพทางเพศ

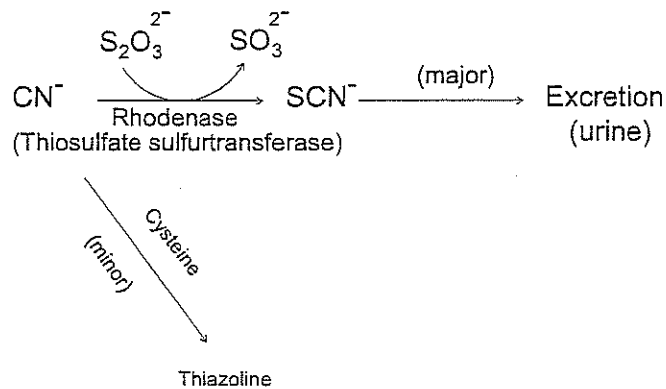
B.3 ผลต่อเกล็ดเลือด

Nitric oxide ซึ่งถูกปล่อยออกจากตัวยา nitroglycerin ออกฤทธิ์กระตุ้น guanylyl cyclase ใน platelet ได้เช่นเดียวกับในกล้ามเนื้อเรียบ cGMP ที่เพิ่มขึ้นทำให้ความสามารถในการเกาะตัวกันของ platelet ลดลง แต่ว่าจากการศึกษาทางคลินิก พบว่าไม่ได้ทำให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่เป็น acute myocardial infarction แต่อย่างใด

B.4 ผลอื่น ๆ

Nitrate ion สามารถทำปฏิกิริยากับ hemoglobin (ประกอบด้วย ferrous iron) แล้วเกิด methemoglobin (ประกอบด้วย ferric iron) ดังนั้นการใช้ยาในขนาดสูงอาจทำให้เกิด pseudocyanosis ได้เนื่องจาก methemoglobin มีความสามารถในการจับกับ oxygen ได้ต่ำ ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการขาดออกซิเจน (hypoxia) และตายได้ แต่เป็นที่โชคดีว่าระดับ nitrite ในพลาสมาที่เกิดจากการใช้ nitrite หรือ nitrate นั้นต่ำมากจนไม่สามารถทำให้เกิดภาวะ methemoglobinemia ใน

ผู้ใหญ่แม้จะใช้ในขนาดสูงก็ตาม แต่ที่ควรระวังก็คือ sodium nitrite ถูกนำมาใช้ใส่เนื้อสัตว์เพื่อให้เน่าช้า และทำให้เนื้อมีสีแดงและดูสด หากได้รับในปริมาณมากอาจจะทำให้เกิดภาวะดังกล่าวได้ และในเด็กเล็กพบว่าแบคทีเรียในทางเดินอาหารสามารถเปลี่ยน inorganic nitrate เป็น nitrite ion ได้ หากเด็กเล็กได้รับ nitrite ion เป็นจำนวนมาก (เช่น การปนเปื้อนในน้ำบ่อ) อาจทำให้เกิดพิษที่รุนแรงได้



รูปที่ 5-4 กลไกการทำลายพิษของ cyanide

กลไกการเกิดพิษจาก nitrite นี้ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในทางคลินิกเพื่อรักษาอาการพิษของ cyanide พิษของ cyanide เกิดขึ้นเนื่องจากการจับระหว่าง CN^- กับ iron ในโมเลกุลของ cytochrome แต่ที่ methemoglobin iron สามารถจับกับ CN^- ด้วย affinity ที่สูงกว่า ดังนั้นการให้ sodium nitrite (NaNO_2) ทันทีหลังการได้รับ cyanide จะทำให้ nitrate ion ไปจับกับโมเลกุลของ iron ใน hemoglobin เกิด methemoglobin iron แย่งจับกับ CN^- เกิดการ regenerate cytochrome ขึ้นได้ใหม่ การรักษาพิษจาก cyanide อาจทำได้อีกวิธีหนึ่งคือการใช้ sodium thiosulfate (NaS_2O_3) ไปจับกับ CN^- เกิดเป็นโมเลกุลของ thiocyanate (SCN^-) ซึ่งมีความเป็นพิษน้อยกว่าและสามารถขับออกทางปัสสาวะได้อย่างรวดเร็ว ในกรณีที่ร่างกายสร้าง methemoglobin มากเกินไป (methemoglobinemia) สามารถรักษาได้ด้วยการฉีด methylene blue เข้าหลอดเลือดดำ

อาการข้างเคียง

อาการที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่เป็นผลต่อเนื่องจากการขยายหลอดเลือด ได้แก่ ความดันโลหิตต่ำ ขณะเปลี่ยนอิริยาบถ หัวใจเต้นเร็ว ปวดศีรษะตื้อ ๆ วิงเวียน อ่อนเพลีย เป็นลม นอกจากนี้ อาจเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง nitroglycerin ชนิดแปะผิวหนัง อาจเกิด contact

dermatitis nitroglycerin ชนิดขี้ผึ้งอาจเกิดแพ้เป็นผื่นแดงคัน ยาในกลุ่ม nitrate มีข้อห้ามใช้หากผู้ป่วยมี intracranial pressure เพิ่มขึ้น

อาการปวดศีรษะอาจลดลงได้โดยลดขนาดของยาเริ่มต้น และการหยุดยาทันทีอาจจะทำให้เกิด angina attack จึงควรลดยาลงทีละน้อย เนื่องจาก nitroglycerin สามารถระเหยได้ ดังนั้นควรเก็บยาในที่เย็น ในขวดปิดสนิท ยาไม่ไวต่อแสง อาจไม่จำเป็นต้องใช้ขวดที่ป้องกันแสงก็ได้

การใช้ยานาน ๆ อาจเกิด tolerance ขึ้นได้ และมี cross tolerance ระหว่าง nitrate ตัวอื่น อาจหลีกเลี่ยงได้โดยการใช้ขนาดน้อยเท่าที่จำเป็น ไม่ใช่ช่วงถี่มากและใช้ยาที่มีฤทธิ์สั้น ผู้ที่ทำงานในโรงงานอุตสาหกรรมอาจได้รับ nitrate โดยไม่ตั้งใจและเกิดอาการพิษของ nitrate ได้ เช่นพบอาการปวดศีรษะ วิงเวียน ในวันจันทร์ จากนั้นอาการจะค่อย ๆ หายไปเนื่องจากร่างกายเกิดการปรับตัว หลังจากหยุดทำงานในวันเสาร์-อาทิตย์แล้วเกิดอาการขึ้นอีก เมื่อกลับมาทำงานในวันจันทร์

การนำไปใช้รักษา angina ทางคลินิก

ยาในกลุ่ม nitrate ใช้ได้ดีกับ angina ทุกประเภท ไม่ว่าจะเป็น angina of effort (อาการเจ็บแน่นหน้าอกเวลาเริ่มออกกำลังกาย), variant angina และ unstable angina มียาให้ใช้หลายรูปแบบ ซึ่งยามีระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์และระยะเวลาที่แสดงฤทธิ์แตกต่างกันไป (ตารางที่ 5-1) การเลือกใช้ยาชนิดใดในรูปแบบใดขึ้นอยู่กับวัตถุประสงค์ในการรักษา กรณีการรักษาอาการเฉียบพลัน ใช้ nitroglycerin ชนิดอมใต้ลิ้น ซึ่งเริ่มออกฤทธิ์ใน 1-3 นาที และมีฤทธิ์อยู่ได้นาน 20-30 นาที ซึ่งไม่เหมาะในการรักษาแบบระยะยาว การฉีดเข้าหลอดเลือดก็ให้ผลเร็วเช่นกัน และ hemodynamic effect ก็จะกลับคืนอย่างรวดเร็วเมื่อหยุดให้ยา ซึ่งมักใช้ในกรณีที่มีอาการรุนแรงและเฉียบพลัน ยาในรูปแบบอื่นเช่น ยาอมในกระพุ้งแก้ม ยารับประทาน แผ่นแปะผิวหนัง จะออกฤทธิ์ได้ช้ากว่า และออกฤทธิ์ได้นานกว่า ขณะเดียวกันก็จะทำให้เกิดการต้อยาได้มากกว่า การเว้นระยะเพื่อให้ร่างกายปราศจากยาเป็นเวลาอย่างน้อย 8 ชั่วโมงจะช่วยลดและป้องกันการต้อยาได้

4. 2 Nitro-vasodilator อื่น ๆ

Nicorandil เป็นสารประกอบ nicotinamide nitrate ester ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด coronary artery ที่มีสภาพปกติ แต่มีกลไกที่ซับซ้อนขึ้นในผู้ป่วย angina พบว่าสามารถลดได้ทั้ง preload และ afterload นอกจากนี้ยังช่วยปกป้องกล้ามเนื้อหัวใจโดยไปกระตุ้น K_{ATP} channel ปัจจุบันยาได้รับการรับรองให้ใช้ในผู้ป่วย angina ในประเทศแถบยุโรปและญี่ปุ่น

4. 3 ยาปิดกั้น calcium channel (calcium channel-blocking agent)

เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า calcium influx มีความสำคัญในการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบและกล้ามเนื้อหัวใจ การค้นพบ calcium channel ที่กล้ามเนื้อหัวใจได้นำไปสู่การค้นพบชนิดต่าง ๆ ของ calcium channel ดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 5-2 การค้นพบดังกล่าวยังนำไปสู่การค้นพบยาต้าน

calcium channel ชนิด L-type ซึ่งมีประโยชน์อย่างมากในการรักษาโรคต่าง ๆ ขณะที่ยาด้าน calcium channel type อื่น ๆ กำลังอยู่ระหว่างการศึกษา

Type	Channel Name	Where Found	Properties of the Calcium Current	Blocked By
L	CaV1.1–CaV1.3	Muscle, neurons (CaV1.4 is found in retina)	Long, large, high threshold	Verapamil, DHPs, Cd ²⁺
T	CaV3.1–CaV3.3	Heart, neurons	Short, small, low threshold	sFTX, flunarizine, Ni ²⁺
N	CaV2.2	Neurons	Short, high threshold	ω-CTX-GVIA, Cd ²⁺
P/Q	CaV2.1	Cerebellar Purkinje neurons	Long, high threshold	ω-CTX-MVIIIC, ω-Aga-IVA
R	CaV2.3	Neurons	Pacemaking	SNX-482

DHPs, dihydropyridines (eg, nifedipine); sFTX, synthetic funnel web spider toxin; ω-CTX, conotoxins extracted from several marine snails of the genus *Conus*; ω-Aga-IVA, a toxin of the funnel web spider, *Agelenopsis aperta*; SNX-482, a toxin of the African tarantula, *Hystero-crates gigas*.

ตารางที่ 5-2 คุณสมบัติต่าง ๆ ของ voltage-activated calcium channel ที่ค้นพบแล้ว

ที่มา : Katzung, 2007

เภสัชจลนศาสตร์

Verapamil เป็นยาตัวแรกที่น่ามาใช้ทางคลินิก ซึ่งค้นพบในขณะพยายามที่จะสังเคราะห์อนุพันธ์ของ papavarine (alkaloid ในฝิ่น) จากนั้นมีการค้นพบสารประกอบที่มีโครงสร้างเป็น dihydropyridines อีกหลายตัว โดยมี nifedipine เป็น prototype ยาทุกตัวในกลุ่มนี้สามารถออกฤทธิ์ได้โดยการรับประทาน ถึงแม้ว่าจะถูกเปลี่ยนแปลงได้เร็วทำให้มี first-pass effect ค่อนข้างสูง ยาจับกับ plasma protein ได้ดี ยาบางชนิดมีรูปแบบยาฉีดได้แก่ verapamil และ diltiazem

เภสัชพลศาสตร์

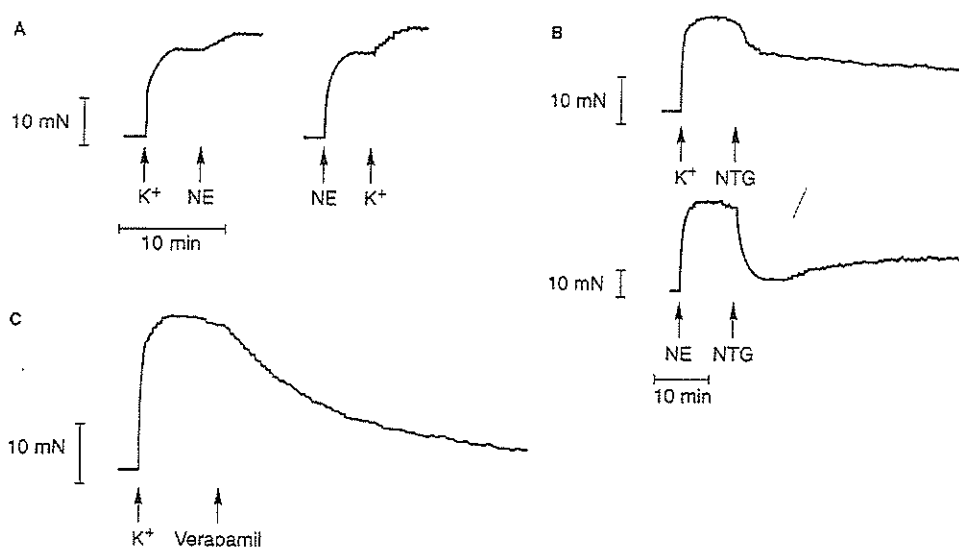
A. กลไกการออกฤทธิ์

Calcium channel ชนิดที่พบอยู่มากที่กล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบ คือ ชนิด L-type โดยตำแหน่งจับกับ receptor ของยาในกลุ่ม dihydropyridines และ verapamil กับ diltiazem จะแตกต่างกัน การจับของยา verapamil หรือ diltiazem จะมีผลต่อการจับของยา กลุ่ม dihydropyridines นอกจากนั้นตำแหน่งจับยังมีความเฉพาะเจาะจงกับ stereoisomer ของยาอีกด้วย stereoisomer แต่ละแบบของยาชนิดหนึ่งๆ จะมี affinity ไม่เท่ากัน ทำให้ enantiomer ของยาในกลุ่มนี้มีความแรงไม่เท่ากัน การยับยั้ง calcium channel ของยาในกลุ่มนี้มีลักษณะคล้ายคลึงกับการยับยั้ง sodium channel ของยาชาเฉพาะที่ คือยาจะจับกับด้านในของ membrane และการจับกับยาจะดีขึ้นเมื่อ membrane อยู่ในสภาพ depolarization ซึ่งจะให้ความถี่ของการเปิด channel ลดลง ผลคือ ลด calcium current ทำให้ smooth muscle อยู่ในสภาพคลายตัวนานขึ้น (รูปที่ 5-2) ส่วนในกล้ามเนื้อหัวใจจะทำให้แรงบีบของหัวใจลดลง ร่วมกับลดอัตราการเต้นของหัวใจ

โดยไปลด sinus node (SA-node) rate และ atrioventricular node (AV-node) conduction velocity

นอกจาก L-type calcium channel แล้ว calcium ยังสามารถผ่านเข้าสู่เซลล์จากการกระตุ้น receptor-operated calcium channel ได้ และ calcium channel ชนิดหลังนี้ ก็สามารถถูกยับยั้งได้ด้วยยากลุ่มนี้ แต่ด้วยฤทธิ์ที่ไม่แรงนัก และการยับยั้ง calcium channel ของยากลุ่มนี้จะคืนกลับได้บางส่วนด้วยการเพิ่มความเข้มข้นของ calcium หรือการให้ยาที่ไปเพิ่ม calcium influx เช่น ยากลุ่ม sympathomimetics

Calcium channel type อื่น ๆ ซึ่งพบมากที่ neuron และ secretory gland จะตอบสนองต่อยากลุ่มนี้น้อยมากเมื่อเทียบกับ L-type ที่หัวใจและกล้ามเนื้อเรียบ



รูปที่ 5-5 ผลของยาขยายหลอดเลือดต่อการหดตัวของเส้นเลือดดำจากการศึกษาใน *in vitro* รูป A แสดงผลการหดตัวของ norepinephrine (NE) และ potassium (K^+) รูป B แสดงผลการคลายตัวของ nitroglycerin (NTG) ขนาด $4 \mu\text{mol/L}$ ซึ่งการออกฤทธิ์เกิดขึ้นทันที รูป C แสดงผลการคลายตัวของ verapamil ขนาด $2.2 \mu\text{mol/L}$ ซึ่งการออกฤทธิ์เกิดขึ้นอย่างช้า ๆ แต่นานกว่า ที่มา : Katzung, 2007

B. ผลต่ออวัยวะต่าง ๆ

B1. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบ

โดยปกติแล้วการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบส่วนใหญ่จะขึ้นกับ transmembrane calcium influx ซึ่งจะถูกยับยั้งด้วย calcium channel blocker พบว่า กล้ามเนื้อเรียบที่เป็นส่วนประกอบของหลอดเลือดจะตอบสนองต่อยากลุ่มนี้ไวที่สุด โดย arteriole จะตอบสนองได้ดีกว่า vein ไม่ค่อยพบว่าผู้ที่เข้ายานี้มีเกิดอาการ orthostatic hypotension นอกจากกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแล้ว กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ และระบบสืบพันธุ์ เช่น มดลูก ก็ตอบสนองต่อยากลุ่มนี้เช่นกัน เพศหญิงจะตอบสนองต่อยา diltiazem ได้ดีกว่าเพศชาย กลไกที่ยา

ไปทำให้หลอดเลือดขยายตัว ลด peripheral vascular resistance ทำให้เกิดประโยชน์ในการรักษา angina of effort ส่วนความสามารถในการลด coronary arterial tone มีประโยชน์ในผู้ป่วย variant angina

ยาปิดกั้น calcium channel แต่ละตัวจะมีความเฉพาะเจาะจงต่อเนื้อเยื่อต่าง ๆ ไม่เหมือนกัน โดยปกติแล้ว ยาในกลุ่ม dihydropyridine จะออกฤทธิ์ที่หลอดเลือดต่อหัวใจในอัตราส่วนที่สูงกว่า verapamil และ diltiazem นอกจากนี้ ยาในกลุ่ม dihydropyridine จะให้ผลขยายหลอดเลือดในแต่ละอวัยวะได้ไม่เท่ากัน เช่น nimodipine สามารถออกฤทธิ์ที่หลอดเลือดที่สมองได้ดีกว่า

B.2 ผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจ

การบีบตัวของหัวใจขึ้นอยู่กับ calcium influx ซึ่งอัตราการเต้นของหัวใจถูกควบคุมโดย impulse ที่มาจาก SA-node และ AV-node conduction ซึ่ง action potential นั้นเป็น calcium-dependent ดังนั้น excitation-contraction coupling จึงขึ้นกับ calcium influx เมื่อมีการใช้ calcium channel blocker ก็จะทำให้หัวใจบีบตัวด้วยความแรงที่ลดลง cardiac output ลดลง อันจะมีประโยชน์ในผู้ป่วย angina เนื่องจากทำให้ความต้องการออกซิเจนของหัวใจลดลง

ความแตกต่างที่สำคัญอย่างหนึ่งระหว่าง calcium blocker แต่ละชนิดคือ ผลต่อ ion channels ต่าง ๆ ที่หัวใจ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าผลของยาปิดกั้น calcium channel ต่อกล้ามเนื้อเรียบและกล้ามเนื้อหัวใจนั้นแตกต่างกัน เนื่องจาก verapamil นั้นสามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel ได้ด้วยในระดับปานกลาง ส่วน diltiazem ยับยั้งได้เล็กน้อย ขณะที่ nifedipine และยาในกลุ่ม dihydropyridines ตัวอื่น ๆ ไม่มีฤทธิ์ต่อ sodium channel เลย verapamil และ diltiazem มีฤทธิ์ในการลด tachycardia ในเซลล์หัวใจที่ต้องพึ่ง calcium เช่น AV-node ได้เฉพาะเจาะจงกว่า ยาในกลุ่ม dihydropyridines ในทางตรงกันข้าม ขนาดของยากกลุ่ม dihydropyridines ในการขยายหลอดเลือดจะต่ำกว่าขนาดที่ไปมีผลต่อหัวใจ ดังนั้นฤทธิ์กดการทำงานของหัวใจของยากกลุ่ม dihydropyridines จึงน้อยกว่า verapamil และ diltiazem

B.3 ผลต่อกล้ามเนื้อลาย

ยากกลุ่ม calcium channel blocker ไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อลาย เนื่องจากเซลล์กล้ามเนื้อลายใช้ calcium จากแหล่งเก็บภายในเซลล์ เพื่อใช้ support ขบวนการ excitation-contraction coupling มากกว่า transmembrane calcium influx

B.4 ผลต่อหลอดเลือดที่สมองเมื่อสมองได้รับบาดเจ็บ

Nimodipine เป็นยากกลุ่ม Calcium channel blocker กลุ่ม dihydropyridine ที่มี high affinity ต่อหลอดเลือดในสมอง สามารถลดอัตราการตายเมื่อเกิดเลือดออกในสมองส่วน subarachnoid ดังนั้นจึงมีการแนะนำให้ใช้กับผู้ป่วย hemorrhage stroke เพื่อลดการทำลายสมอง

B.5 ผลอื่น ๆ

ในขนาดที่สูงกว่าที่ใช้ในการรักษา angina ยาในกลุ่ม Calcium channel blocker นี้มีผลทำให้ลดการหลั่ง insulin ยาไปลดการเกาะตัวกันของ platelet และลดการเกิด atheromatous lesion ในสัตว์ทดลอง แต่ยังไม่มีความสัมพันธ์ในคน

อาการพิษ

อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นโดยส่วนใหญ่เป็นผลจากกลไกที่ยาไปออกฤทธิ์เพื่อให้ผลการรักษาการยับยั้ง calcium channel ที่มากเกินไปจะทำให้ไปกีดการทำงานของหัวใจ เกิด cardiac arrest, bradycardia, AV-block และ heart failure อย่างไรก็ตามพิษดังกล่าวพบได้น้อยทางคลินิก จากการศึกษาแบบย้อนหลัง พบว่า nifedipine ในรูปแบบที่ออกฤทธิ์เร็วทันทีทำให้ไปการเพิ่มอัตราการเกิด myocardial infarction ในผู้ป่วยที่เป็น hypertension ร่วมด้วย ผู้ป่วยมักจะทนต่อยาได้ดีขึ้นเมื่อใช้ slow release หรือยาที่ออกฤทธิ์เป็น long-acting มีรายงานว่ายาในกลุ่ม dihydropyridines ทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อหัวใจในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมากกว่ายาในกลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitor เพื่อหลีกเลี่ยงฤทธิ์ข้างเคียงนี้ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ออกฤทธิ์สั้น นอกจากนั้นยังพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มนี้ร่วมกับ β -blockers จะไวต่อผลในการกดหัวใจเพิ่มขึ้น พิษที่ไม่รุนแรงอื่น ๆ ได้แก่ หน้าคอร้อนแดง มีนงง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก บวมที่ปลายมือปลายเท้า

การนำไปใช้ทางคลินิก

Calcium channel blocker ใช้ได้ผลดีกับโรคหัวใจ angina ชนิด angina of effort และ variant angina นอกจากนั้นยังใช้รักษาโรคความดันโลหิตสูง ซึ่งกล่าวไปแล้วในบทที่ 4 และสามารถใช้ในการรักษาโรค supraventricular tachyarrhythmia ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดในบทต่อไป นอกจากนั้นยังนำไปใช้ในโรคอื่น ๆ ต่อไปนี้ คือ hypertrophic cardiomyopathy, migraine และ Raynaud's phenomenon

4. 4 ยาต้าน β -adrenoceptor (β -adrenoceptor blocker)

ถึงแม้ว่า β -adrenoceptor blocker จะไม่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด แต่ก็สามารถใช้ในการรักษา angina pectoris ชนิด stable angina ได้ โดยไปมีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจ ลดความดันโลหิต และ แรงบีบของหัวใจ ทำให้ลดความต้องการใช้ออกซิเจนของหัวใจ อัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลงทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ diastolic perfusion time ทำให้ coronary perfusion เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามเชื่อว่า กลไกที่ทำให้หัวใจลดความต้องการใช้ออกซิเจนลงเป็นกลไกหลักที่สำคัญในการรักษาโรคหัวใจ angina ของยากลุ่ม β -adrenoceptor blocker ยากลุ่มนี้ยังช่วยทำให้ผู้ป่วยสามารถออกกำลังกายได้เพิ่มมากขึ้น (improve exercise tolerance) รวมทั้งมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรค angina ที่มีบริเวณที่ขาดเลือด แต่ไม่แสดงอาการเจ็บเค้นหน้าอก การใช้ β -blocker ช่วยลด

ระยะเวลาทั้งหมดของ ischemic time จากการศึกษาทางคลินิก พบว่า β -blocker ยังช่วยลดอัตราการเกิด myocardial infarction, ป้องกันการเกิด stroke และลดอัตราการตายในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ในผู้ป่วย stable angina พบว่า β -blocker ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า calcium channel blocker

ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นกับผู้ป่วย angina ได้แก่ ทำให้ end-diastolic volume เพิ่มขึ้น และ ejection time นานขึ้น ซึ่งจะทำให้หัวใจต้องการใช้ออกซิเจนเพิ่มขึ้น ลักษณะเช่นนี้เป็นข้อจำกัดของการใช้ยาในกลุ่ม β -blockers แต่อาจทำให้ผลที่ไม่ต้องการนี้ลดน้อยลงได้โดยการใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม nitrate

ยากลุ่มนี้มีข้อห้ามใช้ ดังนี้คือ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เป็น asthma, severe bradycardia, AV-block, bradycardia-tachycardia syndrome และ severe unstable left ventricular failure นอกจากนี้ยังทำให้ นอกจากนั้นยาอาจทำให้เกิด complications อื่น ๆ อีก ได้แก่ เกิดอาการอ่อนเพลีย ออกกำลังกายได้น้อยลง (impaired exercise tolerance), นอนไม่หลับ, ผื่นร้าย ชาอ่อนแรง และอวัยวะเพศไม่แข็งตัว เป็นต้น

Metabolic modulators, eg, ranolazine
 Direct bradycardic agents, eg, ivabradine
 Potassium channel activators, eg, nicorandil
 Rho-kinase inhibitors, eg, fasudil
 Sulfonylureas, eg, glibenclamide
 Thiazolidinediones
 Vasopeptidase inhibitors
 Nitric oxide donors, eg, L-arginine
 Capsaicin
 Amiloride

ตารางที่ 5-3 ยาและกลุ่มยาที่อยู่ระหว่างการศึกษานำมาใช้ในการรักษา angina

ที่มา : Katzung, 2007

4.5 ยากลุ่มใหม่ที่ใช้รักษา angina

เนื่องจากอุบัติการณ์ในการเกิดโรคหัวใจ angina มีค่อนข้างสูง จึงทำให้มีความพยายามในการคิดค้นยาใหม่เพื่อนำมาใช้ในการรักษา ยากลุ่มต่าง ๆ ดังกล่าวที่อยู่ระหว่างการศึกษานำใช้ได้ในตาราง 5-3

ยากลุ่มแรกในตารางที่ 5.3 ซึ่งได้แก่ ranolazine และ trimetazidine เป็นยาที่ออกฤทธิ์ไปเปลี่ยนแปลง metabolism โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง fatty acid oxidation pathway ของหัวใจ จึงถูกเรียกโดยรวมว่า pFOX inhibitor กล้ามเนื้อหัวใจส่วนที่ขาดเลือดมักจะหันไปใช้ขบวนการ fatty acid oxidation มากขึ้นทำให้ความต้องการออกซิเจนต่อหน่วยของ ATP มากขึ้น กลไกของยาที่ไปยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในขบวนการ fatty acid oxidation ซึ่งมีชื่อว่า LC-3KAT (long chain 3-ketacyl

thiolase) ช่วยปรับปรุงขบวนการ metabolism ของเนื้อเยื่อหัวใจที่ขาดเลือดดีขึ้น อย่างไรก็ตาม กลไกที่สำคัญของยาในกลุ่มนี้ คือการปิดกั้นไม่ให้เกิด sodium current มีผลทำให้ calcium เข้าสู่เซลล์ได้น้อยลง

ยาในกลุ่มที่เรียกว่า bradycardic agent ซึ่งได้แก่ ivabradine ออกฤทธิ์ยับยั้งแบบเฉพาะเจาะจงต่อ sodium channel ชนิด I_f ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง เนื่องจากไปยับยั้ง hyperpolarization-activated sodium channel ที่ sinoatrial node ไม่มีผลทำให้เกิด hemodynamic effect แต่พบว่า ivabradine มีผลไปลดอัตราการเกิด anginal attack ได้ดีเท่าเทียมกับ calcium channel blocker และ β -blocker

5. เกสัชวิทยาคลินิกของยารักษาโรคหัวใจ angina

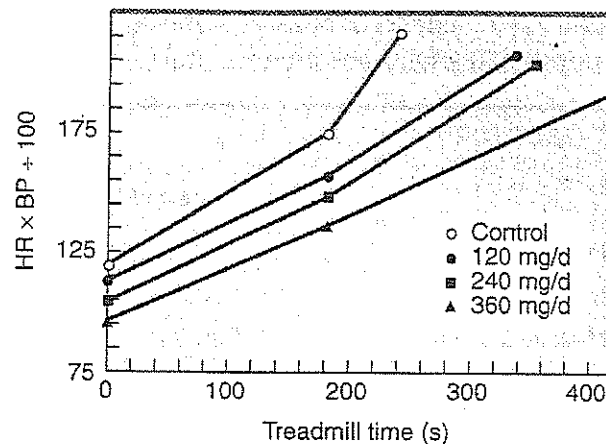
ปัจจัยหลักที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดโรคหัวใจ angina คือ การเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดหัวใจ (atherosclerotic disease of the coronaries; CAD) ดังนั้นจึงต้องทำการรักษาที่สาเหตุควบคู่ไปกับการรักษาอาการ ซึ่งพบว่าจะทำให้อัตราการเกิดโรคเกี่ยวกับหัวใจอื่น ๆ ลดลง เช่น myocardial infarction เป็นต้น

ขั้นแรกของการรักษาคือการหยุดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ อันได้แก่ การงดสูบบุหรี่ รักษาความดันโลหิตสูง ลดไขมันในเลือด ลดน้ำหนัก และรักษาอาการเครียดหรือซึมเศร้า และที่สำคัญคือการให้ยาต้านเกล็ดเลือด เช่น aspirin หรือ clopidogrel

5.1 หลักในการรักษา angina of effort

การใช้ยาในกลุ่ม nitrate, calcium channel blocker และ β -blocker จัดเป็น drug of choice ในการรักษา chronic stable angina (รูปที่ 5-6 เป็นตัวอย่างผลของ calcium channel blocker ชนิดหนึ่ง (diltiazem) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตของผู้ป่วยขณะวิ่งสายพาน (treadmill test) พบว่าการใช้ยาทำให้ผู้ป่วยสามารถออกกำลังกายได้นานขึ้น การใช้ยาในกลุ่ม nitrate ร่วมกับ calcium channel blocker และ β -blocker ในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงร่วมด้วย อาจใช้ nitrate ร่วมกับ calcium channel blocker ที่ออกฤทธิ์เนิ่น หรือร่วมกับ β -blocker อย่างใดอย่างหนึ่งก็อาจจะเพียงพอ ส่วนผู้ป่วยที่มีความดันปกติอาจจะใช้เพียง nitrate ที่ออกฤทธิ์ยาวเพียงชนิดเดียวก็อาจจะเพียงพอ ทั้งนี้ผลการรักษาขึ้นอยู่กับแต่ละบุคคล พบว่าการใช้ calcium channel blocker ร่วมกับ β -blocker (เช่น propranolol และ nifedipine) หรือ calcium channel blocker 2 ชนิดที่ต่างกลุ่มกัน (เช่น nifedipine ร่วมกับ verapamil) จะให้ผลดีกว่าการให้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงชนิดเดียว

การเพิ่มปริมาณออกซิเจนที่ไปเลี้ยงหัวใจให้กลับคืนมาทันที อาจทำได้ด้วยการผ่าตัดและต่อหลอดเลือดใหม่ เพื่อให้เลือดไม่ต้องไหลผ่านหลอดเลือดที่ตีบ เช่น การทำ coronary artery bypass grafting (CABG) หรือการใช้ลวดเพื่อถ่างหลอดเลือดหัวใจ (catheter-based revascularization) เช่น percutaneous coronary intervention (PCI)



รูปที่ 5-6 ผลของยา diltiazem ต่อ double product (ผลคูณของอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิต) ในผู้ป่วยโรคหัวใจ ชนิด angina of effort การศึกษาที่ใช้เป็นแบบ double blind โดยกลุ่มควบคุมได้รับยาหลอก (placebo) ขณะที่กลุ่มทดลองได้รับ diltiazem ในขนาดที่ต่าง ๆ กัน 3 ขนาด กราฟแต่ละเส้นประกอบด้วย 3 จุด คือ จุดที่อยู่ซ้ายมือสุดเป็นเวลาก่อนจะเริ่มออกกำลังกายโดยการวิ่งบนสายพาน (treadmill) จุดกลางคือเวลาในการวิ่ง 180 วินาที ส่วนจุดที่อยู่ขวามือสุดคือเวลาที่ผู้ป่วยเกิดอาการหลังออกกำลังกาย พบว่ายาทำให้ผลคูณของอัตราการเต้นของหัวใจกับความดันโลหิตลดลง และทำให้เวลาที่ใช้ในการเริ่มเกิดอาการนานออกไป ที่มา : Katzung, 2007

5.2 หลักในการรักษา vasospastic angina

ยาที่ใช้รักษาผู้ป่วย vasospastic angina มักจะใช้ยาในกลุ่ม nitrate ร่วมกับ calcium channel blocker ซึ่งพบว่าผู้ป่วยประมาณ 70% จะไม่มีอาการปรากฏ และอีก 20% ความถี่ของการเกิดอาการจะลดลง ผู้ป่วยแต่ละคนจะตอบสนองต่อ calcium channel blocker แต่ละชนิดแตกต่างกันไป การผ่าตัดเพื่อต่อหลอดเลือดหัวใจใหม่ไม่แนะนำให้ใช้กับผู้ป่วย angina ชนิดนี้

	Nitrates Alone	Beta Blockers or Calcium Channel Blockers	Combined Nitrates with Beta Blockers or Calcium Channel Blockers
Heart rate	Reflex ¹ increase	Decrease	Decrease
Arterial pressure	Decrease	Decrease	Decrease
End-diastolic volume	Decrease	Increase	None or decrease
Contractility	Reflex ¹ increase	Decrease	None
Ejection time	Decrease ¹	Increase	None

¹Baroreceptor reflex.

ตารางที่ 5-4 ผลของการใช้ยาในกลุ่ม nitrate เพียงชนิดเดียว และผลของการใช้ยาร่วมกับ β -blocker หรือร่วมกับ calcium channel blocker เพื่อใช้ในการรักษา angina

ที่มา : Katzung, 2007

5.3 หลักในการรักษา unstable angina และ acute coronary syndrome

เนื่องจากผู้ป่วย angina ชนิดนี้จะมีอาการปวดเค้นหน้าอก เป็นครั้งคราวในขณะพัก และมี thrombus ที่เกิดจากการเกาะตัวของเกล็ดเลือดโดยไม่อุดตันหลอดเลือดอยู่ ดังนั้นจึงแนะนำให้ใช้ยาด้านเกล็ดเลือด เช่น aspirin หรือ clopidigrel ในการรักษา นอกจากนั้นควรใช้ heparin เพื่อต่อต้านการแข็งตัวของเลือดร่วมด้วย ผู้ป่วยที่มีการใช้ลวดเพื่อถ่างหลอดเลือดหัวใจ ควรเพิ่มการใช้ glycoprotein IIb/IIIa inhibitor เช่น abciximab ในรายที่จำเป็นอาจพิจารณาเพิ่มการใช้ nitroglycerin, calcium channel blocker หรือ β -blocker แล้วแต่กรณี นอกจากนั้นอาจใช้ ยาลดไขมันในเลือดและ ACE inhibitor ร่วมด้วยก็ได้

เอกสารอ้างอิง

- Katzung BG. Vasodilators & the treatment of angina pectoris. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 159-181.
- Michel T. Treatment of myocardial ischemia. In: Brunton LL, Lazo Js, Parker KL eds.: Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutic. 11th edition, USA : McGraw-Hill, 2006; 823-844.
- จงกล เทียงดาห์, ยารักษาอาการ angina pectoris. ใน : จุฬามณี สุทธิสีสังข์ และรัชณี เมฆมณี, บรรณาธิการ. เกสัชวิทยา เล่ม 1, บริษัท นิวไทยมิตรการพิมพ์ (1996) จำกัด กรุงเทพฯ, 2546; 335-345.

บทที่ 6
ยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจล้มเหลว
(Drugs used in heart failure)

วัตถุประสงค์ เมื่อจบการเรียนรู้การสอนแล้วนักศึกษาสามารถ

1. อธิบายกลไกการเกิดโรคและการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวได้
2. จำแนกประเภทของภาวะหัวใจล้มเหลวได้
3. จำแนกประเภทของยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวรวมทั้งระบุชนิดของยาในแต่ละประเภทได้
4. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละกลุ่มได้
5. อธิบายฤทธิ์ข้างเคียงและพิษที่สำคัญของยาในแต่ละกลุ่มได้
6. อธิบายหลักการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวได้

หัวข้อ

1. บทนำ
2. กลไกการควบคุมการบีบตัวของหัวใจในภาวะปกติ
3. พยาธิสรีรวิทยาของภาวะหัวใจล้มเหลว
4. พยาธิสรีรวิทยาของหัวใจ
5. ยาที่ใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลว
 - 5.1 ยาเพิ่มความแรงของการบีบตัวของหัวใจ (Inotropic drugs)
 - 5.1.1 Cardiac glycosides: Digitalis
 - 5.1.2 ยาอื่น ๆ ที่มีผลเพิ่มแรงบีบของหัวใจ
 - Bipyridine
 - Beta-adrenoceptor stimulant
 - 5.2 ยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวที่ไม่มีผลต่อแรงบีบของหัวใจ
 - ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)
 - ACE inhibitor, Angiotensin receptor blocker
 - ยาขยายหลอดเลือด (Vasodilator)
 - Beta-adrenoceptor blocker
6. เกสัชวิทยาคลินิกของยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

1. บทนำ

ภาวะหัวใจล้มเหลว (Heart failure) หมายถึงภาวะที่หัวใจไม่สามารถบีบตัวเพื่อส่งเลือดไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั่วร่างกายให้เพียงพอต่อความต้องการได้ ภาวะหัวใจล้มเหลวอาจแบ่งออกได้เป็น 2 แบบ คือ systolic failure หมายถึงการที่หัวใจมี cardiac output หรือปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงร่างกายได้น้อยลง และทำให้ ejection fraction (สัดส่วนของเลือดที่ถูกบีบออกไปจากหัวใจต่อปริมาณเลือดในหัวใจ) ลดลง และประเภทที่ 2 คือ diastolic failure ซึ่งหมายถึง การที่กล้ามเนื้อหัวใจมีความยืดหยุ่นน้อยลง ทำให้ไม่สามารถยืดขยายตัวเพื่อรับเลือดได้ตามปกติ ทำให้ cardiac output ลดลง แต่ ejection fraction ไม่เปลี่ยนแปลง เนื่องจากในปัจจุบันมียาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) อัตราการตายของผู้ป่วยโรคนี้จึงลดลงอย่างมาก ทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตอยู่ยาวนานขึ้นจนกระทั่งมีโอกาสเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ดังนั้นจะเห็นว่าอัตราการเกิดโรคหัวใจล้มเหลวของประชากรในปัจจุบันมีมากขึ้น

2. กลไกการควบคุมการบีบตัวของหัวใจในภาวะปกติ

ความแรงที่หัวใจบีบตัวเกิดจากกระบวนการหลายขั้นตอนที่นำไปสู่ขั้นตอนสุดท้ายคือ การเคลื่อนที่ของ actin และ myosin ที่เป็นส่วนประกอบของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac sarcomere) ดังแสดงในรูปที่ 6-1 ปฏิกริยาการเกิด actin-troponin-myosin complex ทำให้เกิดการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งจำเป็นต้องมี calcium ion เป็นตัวกระตุ้น (activator) calcium ที่เป็นตัวกระตุ้นได้มาจาก sarcoplasmic reticulum (SR) ซึ่งการหลั่ง calcium ion จาก SR จำเป็นต้องมี calcium จากภายนอกเข้าสู่เซลล์ในปริมาณที่เพียงพอจึงจะเกิดการกระตุ้น (trigger) ให้หลั่ง calcium ion จาก SR ได้ intracellular free calcium ที่สูงขึ้นนี้ (เกิดขึ้นระหว่าง phase 2 ของกระบวนการ depolarization) จะจับกับ troponin-C ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของ regulatory complex ที่ติดกับ thin filament การจับกันระหว่าง calcium กับ troponin-C จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ regulatory complex คือ troponin-I ทำให้สามารถไปจับกับ actin แล้วทำให้โมเลกุลของ actin สามารถจับกับ myosin ATPase ซึ่งอยู่ที่ส่วนหัวของ myosin ได้ การจับดังกล่าวจะกระตุ้นให้เกิดขบวนการ hydrolysis ของ ATP ได้ ADP ทำให้ actin กับ myosin form เป็น complex แล้วเกิดการเคลื่อนตัว slide เข้าหากัน ความยาวของ sarcomere จะสั้นลง การหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะคงอยู่จนกระทั่ง cytosolic calcium concentration ลดลง ซึ่งจะเกิดขึ้นได้จากกลไก 2 ประการคือ การนำกลับเข้าไปเก็บใน SR และการเคลื่อนที่ออกไปนอกเซลล์ด้วยกระบวนการ sodium-calcium exchange การลดลงของระดับ intracellular calcium นี้จะนำไปสู่การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ troponin complex ทำให้เกิดการยับยั้งการจับระหว่าง troponin-I กับ actin ผลคือทำให้ ATP เข้าจับกับ myosin head แทน ADP เป็นผลให้ความยาวของ sarcomere กลับคืน กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการคลายตัว

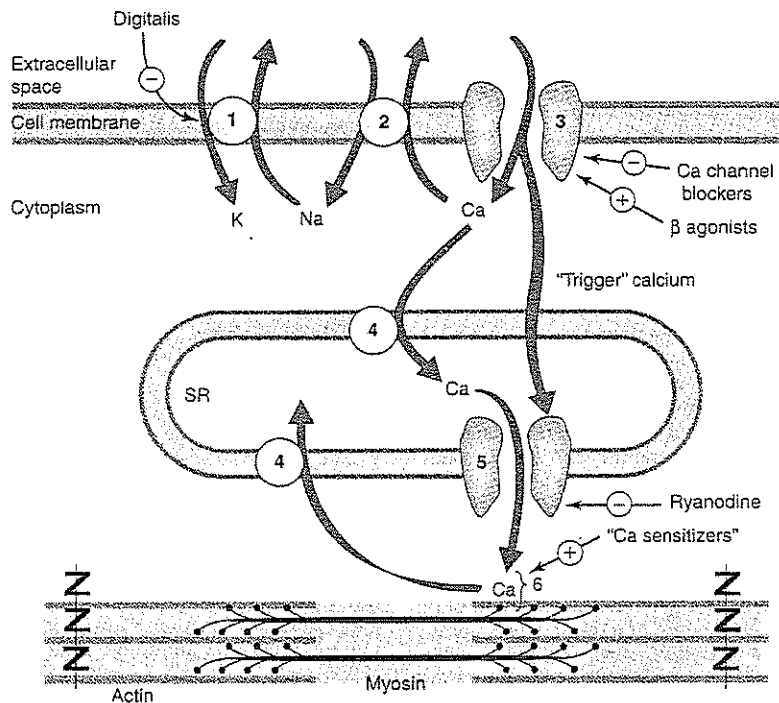
ปัจจัยที่มีผลต่อการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจประกอบด้วยสิ่งต่อไปนี้

A. Sensitivity ของ contractile protein ต่อ calcium

ถึงแม้ว่าปฏิกริยาระหว่าง contractile protein ซึ่งได้แก่ actin และ myosin จำเป็นต้องอาศัย calcium ion แต่ความไวหรือ sensitivity ในการจับกันยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาใน in vitro พบว่า ยาบางชนิดเช่น levosimendan สามารถเพิ่ม sensitivity ต่อ calcium แล้วมีผลทำให้ลดภาวะหัวใจล้มเหลวในแบบจำลอง (models of heart failure) ได้

B. ปริมาณของ calcium ที่หลั่งออกมาจาก SR

เมื่อมีการเคลื่อนที่ของ calcium จากภายนอกเข้าสู่เซลล์ ปริมาณ calcium ภายในเซลล์ที่เพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย จะไปกระตุ้นให้มีการเปิดของ ryanodine-sensitive calcium channel (RyR2) ซึ่งอยู่ที่เยื่อหุ้ม SR ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ การหลั่ง calcium ion จาก SR จำเป็นต้องมี calcium ในปริมาณที่เพียงพอในการกระตุ้น (trigger) ปริมาณที่หลั่งออกมาจาก SR จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับปริมาณ calcium ที่เก็บอยู่ใน store และปริมาณ calcium ที่เคลื่อนที่จากภายนอกเข้าสู่เซลล์ (หมายเหตุ ryanodine เป็น alkaloid ที่สกัดได้จากพืช มีฤทธิ์ทำให้แรงหัวใจบีบตัวลดลง โดยยับยั้งไม่ให้ calcium หลั่งจาก SR)



รูปที่ 6-1 แผนภาพของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจกับตำแหน่งของยาที่มีผลต่อการหดตัว ตำแหน่งที่ 1: Na^+/K^+ ATPase (sodium pump); ตำแหน่งที่ 2: sodium-calcium exchanger; ตำแหน่งที่ 3: voltage-gated calcium channel; ตำแหน่งที่ 4: calcium transporter ทำหน้าที่ผลัก calcium ให้เข้าไปเก็บใน sarcoplasmic reticulum (SR); ตำแหน่งที่ 5: ryanodine-sensitive calcium channel ที่เยื่อหุ้ม SR ซึ่งจะถูกระตุ้นให้หลั่ง calcium ออกมาเมื่อ calcium ในเซลล์สูงขึ้น (trigger calcium); ตำแหน่งที่ 6: actin-troponin-tropomyosin complex ซึ่ง calcium จะเป็นตัวชักนำให้เกิดการหดตัวด้วยการทำปฏิกริยาระหว่าง actin และ myosin
ที่มา : Katzung, 2007

C. ปริมาณของ calcium ที่อยู่ใน SR

ที่เยื่อหุ้ม SR ประกอบด้วย protein ที่ทำหน้าที่ขนส่ง calcium ที่มีประสิทธิภาพ รู้จักกันในชื่อ sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA) โดย transporter นี้ทำหน้าที่ในการ pump calcium ใน cytosol เข้าไปเก็บใน SR เพื่อควบคุมความเข้มข้นของ calcium ภายใน cytosol ให้ต่ำมาก ๆ ในขณะที่เซลล์กล้ามเนื้อคลายตัว ด้วยเหตุนี้จึงทำให้ปริมาณของ calcium ที่อยู่ใน SR จะมีมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับ calcium influx ซึ่งผ่านเข้ามาทาง voltage-gated membrane calcium channel และ calcium efflux โดย sodium-calcium exchange เป็นหลัก เนื่องจากสองปัจจัยนี้เป็นปัจจัยหลักที่ส่งผลให้ intracellular calcium สูงหรือต่ำ

D. ปริมาณของ trigger calcium

ปริมาณของ trigger calcium ซึ่งเกิดจาก calcium influx จะขึ้นอยู่กับ membrane calcium channel type L และระยะเวลาในการเปิดของ calcium channel เป็นหลัก ดังนั้นสารที่มีฤทธิ์เป็น sympathomimetics ซึ่งส่งผลให้เกิดการเพิ่ม calcium influx ทำให้แรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้น ในทางตรงข้ามสารที่มีฤทธิ์เป็น calcium channel blocker จะทำให้ calcium influx ลดลง ส่งผลทำให้การบีบตัวของหัวใจลดลง

E. การทำงานของ sodium-calcium exchanger

การเคลื่อนที่ในทิศทางตรงข้ามกันระหว่าง sodium และ calcium ซึ่งเรียกว่า sodium-calcium exchange นั้นเป็นการเคลื่อนที่ของ calcium ในทิศทางต้านความเข้มข้น หมายถึงจะทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของ calcium จากภายในเซลล์ซึ่งมีความเข้มข้นที่ต่ำกว่าไปสู่ภายนอกเซลล์ซึ่งมีความเข้มข้นสูงกว่า กลไกการทำงานของ transporter ชนิดนี้จะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นภายในเซลล์ของ ion ทั้งสองชนิดนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง sodium ion

F. ความเข้มข้นของ sodium ภายในเซลล์ และการทำงานของ Na^+/K^+ ATPase

การทำงานของ Na^+/K^+ ATPase เป็นกลไกสำคัญในการขับ Na^+ ออกไปสู่ภายนอกเซลล์ ซึ่ง Na^+ ภายในเซลล์ที่สูงขึ้นเกิดจากการไหลเข้าของ Na^+ จากภายนอกเซลล์ผ่านทาง voltage-gated sodium channel การเคลื่อนที่ของ Na^+ จากภายนอกเซลล์นี้เกิดในขณะที่มี action potential ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ การทำงานของ Na^+/K^+ ATPase เป้าหมายหลักของการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม cardiac glycoside

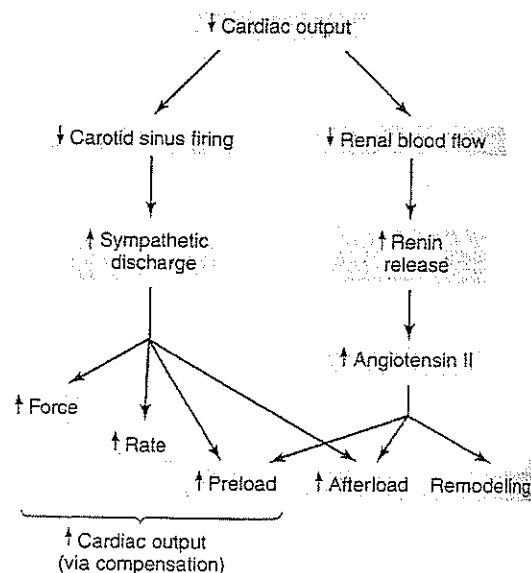
3. พยาธิสรีรวิทยาของภาวะหัวใจล้มเหลว

ภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นอาการที่เกิดขึ้นเนื่องจากหลายสาเหตุซึ่งอาจจะเกี่ยวกับหัวใจห้องซ้าย หรือห้องขวา หรือทั้งสองข้างก็ได้ ทำให้ cardiac output ลดลง ในกรณีที่เกิดความบกพร่องในการบีบตัว (systolic dysfunction) ทำให้ cardiac output ลดลง และ ejection fraction จะลดลงเหลือน้อยกว่า $< 45\%$ จัดว่าเป็น acute heart failure ซึ่งมักจะเกิดจากภาวะ myocardial infarction ส่วนในกรณีที่เกิดความบกพร่องในการคลายตัว (diastolic dysfunction) ซึ่งมักจะเป็นผลมาจาก hypertrophy (หัวใจมีขนาดใหญ่ขึ้นกว่าปกติ) และการแข็งตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ใน

สภาวะนี้ จะพบว่า cardiac output ลดลง แต่ ejection fraction มักจะไม่เปลี่ยนแปลง ในภาวะหัวใจล้มเหลวแบบหลังนี้จะไม่ตอบสนองต่อ positive inotropic drug (ยาที่ออกฤทธิ์ทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้น)

ภาวะหัวใจล้มเหลวในบางกรณี หัวใจอาจมีการส่งเลือดไปเลี้ยงร่างกายในปริมาณที่มากกว่าปกติ (high output) แต่หัวใจร่างกายมีความต้องการออกซิเจนมากผิดปกติ ทำให้เนื้อเยื่อได้รับออกซิเจนไม่พอเพียง เช่นในผู้ป่วยที่เป็น hyperthyroidism โรคเหน็บชา (beriberi) โรคโลหิตจาง (anemia) หรือ arteriovenous shunt ซึ่งในกรณีเช่นนี้ไม่สามารถรักษาได้ด้วยยาที่จะกล่าวต่อไปในบทนี้ แต่จำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องรักษาที่ต้นเหตุที่ทำให้เกิดภาวะที่เลือดไปเลี้ยงร่างกายไม่เพียงพอ

สัญญาณและอาการโดยรวมของภาวะหัวใจล้มเหลวทุกกรณี ได้แก่ อาการหัวใจเต้นเร็วเหนื่อยง่ายเมื่อมีการออกกำลังกาย หอบ อาการบวม น้ำหนักที่ปอดและแขนขา หัวใจโต อาการเหนื่อยง่ายเมื่อออกกำลังกายและกล้ามเนื้ออ่อนแรง เป็นผลมาจาก cardiac output ที่ลดลง ส่วนอาการอื่น ๆ ที่กล่าวมาเป็นผลมาจากการที่ร่างกายพยายามชดเชย (compensation) สิ่งหัวใจทำหน้าที่บกพร่องไป การชดเชยของหัวใจนี้เป็นแบบ neurohumoral compensation ซึ่งเกี่ยวข้องกับ 2 กลไก คือ sympathetic nervous system และ renin-angiotensin-aldosterone ดังรูป 6-2 พบว่าในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว baroreceptor reflex จะมีการตั้งค่าใหม่ให้มีความไวต่อ arterial pressure ลดลง หมายถึง จะมีการส่งกระแสประสาทไปยัง vasomotor center ลดลง ผลคือทำให้ sympathetic outflow เพิ่มขึ้น เพราะสัญญาณที่ส่งมายังยังลดลง ขณะเดียวกัน parasympathetic outflow จะลดลง ผลคือทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น บีบตัวมากขึ้น และความต้านทานของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น



รูปที่ 6-2 การตอบสนองเพื่อชดเชยหน้าที่ที่สูญเสียไปของหัวใจขณะเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว นอกเหนือจากผลที่แสดงไว้ในรูปแล้ว angiotensin II ยังไปเพิ่มฤทธิ์ของระบบ sympathetic โดยทำให้เกิดการหลั่ง norepineprine มากขึ้น

ที่มา : Katzung, 2007

ขณะที่ในช่วงแรกการเพิ่ม preload การเพิ่มแรงบีบ การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ จะทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้น แต่ความต้านทานของหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ afterload เพิ่มขึ้น และ cardiac output, ejection fraction รวมทั้งเลือดที่ไปที่ไตลดลง หลังจากนั้นไม่นานจะทำให้เกิด down regulation ของ β_1 -adrenergic-G protein-effector system ผลคือทำให้ลดการตอบสนองต่อการกระตุ้น β_1 -adrenergic receptor (ไม่พบ down regulation ของ β_2 -receptor และ β_3 -receptor) การกระตุ้นของ β -receptor ที่มากเกินไปจะทำให้เกิดการรั่วของ calcium จาก SR ผ่านทาง RyR2 channel ส่งผลให้เกิดการแข็งตัวของกล้ามเนื้อหัวใจและเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) การผลิต angiotensin ที่เพิ่มขึ้นจะทำให้ aldosterone เพิ่มขึ้น ผลคือทำให้ร่างกายมีเกลือ sodium และ น้ำคั่งในร่างกายเพิ่มมากขึ้น ทำให้ afterload เพิ่มขึ้น เกิดการ remodeling (ดูคำอธิบายในย่อหน้าถัดไป) ของหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ อาจมีการหลั่ง hormone อื่น ๆ เพิ่มขึ้น เช่น natriuretic peptide และ endothelin

Intrinsic compensation ที่สำคัญที่สุดได้แก่ myocardial hypertrophy หมายถึงการเพิ่มขึ้นของขนาดของหัวใจ ซึ่งอาจจะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อร่างกายในระยะแรก แต่พบว่าเวลาผ่านไปไม่นานจะทำให้หัวใจรับปริมาณเลือดได้น้อยลง เนื่องจากความสามารถในการรับเลือดในช่วงของการคลายตัวลดลง และเกิดการเปลี่ยนแปลงตำแหน่งของหัวใจห้องซ้าย ซึ่งสาเหตุมาจากการที่หัวใจเกิดการ remodeling ซึ่งหมายถึง ความสามารถในการคลายตัวลดลงและมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและโครงสร้างอย่างช้า ๆ เนื่องจากกล้ามเนื้อหัวใจอยู่ในสภาวะถูกทำให้ยึดออกอยู่ตลอดเวลา และยังอาจรวมถึงการสร้างและเจริญของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีมากขึ้น นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีเนื่องจากการตายของเซลล์ ทั้งให้เซลล์ที่ยังมีชีวิตอยู่ต้องทำงานหนัก และเกิดผลต่อเนื่องในการเปลี่ยนแปลงสภาพของหัวใจรุนแรงขึ้นอีก

ความรุนแรงของโรคอาจแบ่งโดยเกณฑ์ของ New York Heart Association ได้เป็น 4 ระดับ คือ class I เป็นระดับที่อ่อนที่สุด คือ อาการจะเกิดขึ้นเล็กน้อยเมื่อออกกำลังกายมากขึ้นกว่าระดับปกติเล็กน้อย class II คือ ผู้ป่วยจะมีอาการ เหนื่อย อ่อนล้า หัวใจเต้นเร็ว เมื่อมีการออกกำลังกายเท่ากับระดับปกติ class III คือ ผู้ป่วยจะไม่มีอาการเกิดขึ้นขณะพัก แต่จะมีอาการเหนื่อย อ่อนล้า และอาการอื่น ๆ เมื่อมีการออกกำลังกายน้อยกว่าระดับปกติ และ class IV ซึ่งเป็นระดับที่รุนแรงที่สุด คือ จะมีอาการแม้ขณะพัก

4. พยาธิสรีรวิทยาของหัวใจ

การทำงานของหัวใจขึ้นกับปัจจัยหลัก 4 อย่างต่อไปนี้

A. Preload

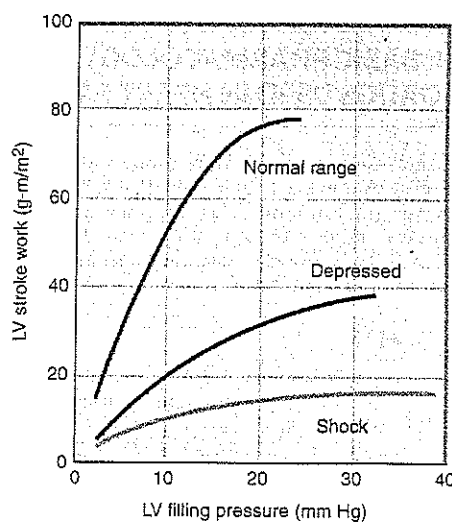
Preload หมายถึง ความตึงของกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่างเมื่อคลายตัวเต็มที่ ซึ่งจะสัมพันธ์กับปริมาณเลือดในหัวใจห้องล่างซ้าย สามารถใช้ความดันของหัวใจห้องล่างซ้ายขณะที่มีปริมาตรการบรรจุมากที่สุด (left ventricular filling pressure) เป็นตัวแทนได้ เมื่อนำเอามาเขียนเป็นกราฟความสัมพันธ์ที่เรียกว่า left ventricular function curve ซึ่งหมายถึงความสัมพันธ์ระหว่าง stroke

volume กับ left ventricular filling pressure จะพบกราฟความสัมพันธ์ดังรูปที่ 6-3 ในช่วงแรก ๆ ที่ left ventricular filling pressure มีค่าต่ำกว่า 15 mmHg ความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นจะเป็นไปตามกฎของ Frank-Starling (Frank-Starling relation) หมายถึง stroke volume จะเพิ่มขึ้นเมื่อ left ventricular filling pressure เพิ่มมากขึ้น แต่เมื่อความดันเพิ่มขึ้นมากกว่า 15 mmHg แล้ว stroke volume จะไม่เพิ่มขึ้นอีก (plateau of performance)

ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจล้มเหลว จะมี preload เพิ่มขึ้นเนื่องจากการคั่งของน้ำในร่างกาย blood volume จึงมากขึ้น รวมทั้งมีการเพิ่มขึ้นของ venous tone ดังนั้น left ventricular function curve ของผู้ป่วยจึงต่ำกว่าคนปกติ กราฟจะถึงช่วง plateau ในช่วงของ stroke volume ที่ต่ำกว่าปกติค่อนข้างมาก การเพิ่ม filling pressure จะยิ่งทำให้ความต้องการออกซิเจนของหัวใจเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการใช้ยาขับปัสสาวะและการจำกัดการบริโภคเกลือจะช่วยลด preload ของหัวใจได้ ส่วนการใช้ยาขยายหลอดเลือด เช่น nitroglycerin จะช่วยทำให้เกิดการกระจายตัวของเลือดให้ออกจากหัวใจไปสู่หลอดเลือดส่วนปลายได้มากขึ้น

B. Afterload

Afterload หมายถึงความต้านทานต่อการบีบตัวของหัวใจในการที่จะบีบเลือดไปเลี้ยงร่างกาย ซึ่งอาจประเมินได้จากความต้านทานของหลอดเลือด aortic และ systemic vascular resistance เนื่องจาก cardiac output ที่ลดลงในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง ทำให้ร่างกายเกิด reflex ขึ้นโดยการเพิ่ม sympathetic outflow และการทำงานที่เพิ่มขึ้นของ renin-angiotensin system ร่วมกับ endothelin ทำให้ systemic vascular resistance เพิ่มขึ้น การแก้ไขทำได้ด้วยการใช้ยาที่มีฤทธิ์ไปยับยั้งการหดตัวของเส้นเลือดแดง



รูปที่ 6-3 กราฟความสัมพันธ์ระหว่าง stroke volume กับ left ventricular filling pressure ในผู้ป่วยโรค myocardial infarction ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญในการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว กราฟเส้นบนสุดเป็นความสัมพันธ์ที่เกิดขึ้นในสภาวะปกติ ความสามารถในการทำงานของหัวใจจะเลื่อนมาทางด้านล่างและทางขวา หากเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งเฉียบพลันและเรื้อรัง

ที่มา : Katzung, 2007

C. Contractility

ข้อมูลจากการทำ biopsy พบว่าหัวใจของผู้ป่วยหัวใจล้มเหลวเรื้อรังจะมีความสามารถในการบีบตัวลดลง ไม่ว่าจะเป็นในด้านความเร็วและความแรง ทำให้ stroke volume ลดลงดังรูป 6-3 ซึ่งพบว่าความสามารถในการบีบตัวนี้จะเพิ่มขึ้น โดยการตอบสนองต่อยาในกลุ่ม inotropic drug

D. Heart rate

อัตราการเต้นของหัวใจเป็นปัจจัยสำคัญหลักอีกอย่างหนึ่งในการบอกถึง cardiac output เนื่องจากผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวนั้นความสามารถในการทำงาน (intrinsic function) ของหัวใจจะลดลง ทำให้ stroke volume ลดลง ส่งผลให้เกิดการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจด้วยการเพิ่ม sympathetic activation ของ β -adrenoceptor เพื่อเป็นการชดเชย cardiac output ที่ลดลง

5. ยาที่ใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

ถึงแม้ว่าภาวะหัวใจล้มเหลวจะมีสาเหตุหลักจากการที่หัวใจไม่สามารถหดตัวเพื่อสูบฉีดเลือดได้เพียงพอเมื่อถูกกระตุ้น แต่พบว่ามีปัจจัยอื่นเข้ามาเกี่ยวข้องไม่ว่าจะเป็น baroreceptor reflex, sympathetic nervous system, ไต, angiotenin II, peptide, aldosterone และ การแก่และตายของกล้ามเนื้อหัวใจ ดังนั้นจึงมีการคิดค้นยาที่มีกลไกเกี่ยวข้องกับปัจจัยต่าง ๆ ที่กล่าวมาเพื่อใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ดังที่สรุปไว้ในตารางที่ 6-1 พบว่าการใช้ยาในกลุ่มที่ไม่ได้ออกฤทธิ์ที่หัวใจโดยตรงจะมีประโยชน์ในระยะยาวมากกว่า ได้แก่ angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, angiotensin receptor blocker, aldosterone receptor antagonist และ ยาผสมระหว่าง hydralazine และ nitrate ส่วนยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มแรงบีบหัวใจโดยตรง (positive inotropic agent) ซึ่งได้แก่ ยาในกลุ่ม cardiac glycoside มักจะใช้ในกรณีของหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute failure) อย่างไรก็ตามยาในกลุ่มหลังนี้ก็อาจลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่มีอาการเรื้อรังได้เช่นเดียวกัน

Diuretics
 Aldosterone receptor antagonists
 Angiotensin-converting enzyme inhibitors
 Angiotensin receptor blockers
 Beta Blockers
 Cardiac glycosides
 Vasodilators
 Beta agonists, dopamine
 Bipyridines
 Natriuretic peptide

ตารางที่ 6-1 กลุ่มยาที่ใช้ในการรักษาโรคหัวใจล้มเหลว

ที่มา : Katzung, 2007

ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว แบ่งเป็นกลุ่มต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

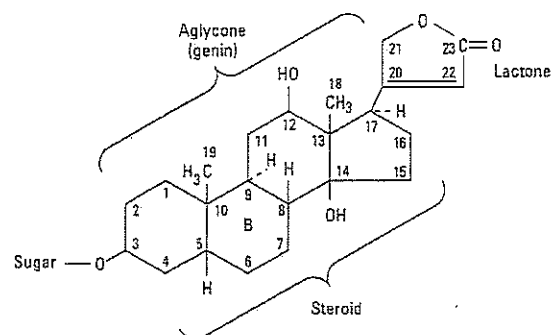
1. ยาเพิ่มแรงของการบีบตัวของหัวใจ (inotropic drugs)
 - 1.1 Cardiac glycosides
 - 1.2 Phosphodiesterase inhibitor (Bipyridines)
 - 1.3 Beta agonists and dopamine
2. ยาที่มีผลต่อระบบ renin-angiotensin-aldosterone
 - 2.1 Angiotensin-converting enzyme inhibitors
 - 2.2 Angiotensin receptor blockers
 - 2.3 Aldosterone receptor antagonists
3. ยาขับปัสสาวะ
4. ยาขยายหลอดเลือด
5. ยาปิดกั้น adrenergic receptors
6. Natriuretic peptide

5.1 ยาเพิ่มแรงของการบีบตัวของหัวใจ (Inotropic drugs)

5.1.1 Cardiac glycosides: digitalis

Digitalis เป็นชื่อ genus ของพืชสมุนไพรชนิดหนึ่ง ซึ่งประกอบด้วยสารออกฤทธิ์ต่อหัวใจ กลุ่มที่มีชื่อว่า cardiac glycosides ได้แก่ digoxin, digitoxin เรียกชื่อโดยรวมว่า digitalis พืชสมุนไพรนี้เป็นที่รู้จักกันมาตั้งแต่หลายพันปีก่อนว่ามีฤทธิ์ต่อหัวใจ ในปี 1785 William Withering แพทย์และนักพฤกษศาสตร์ชาวอังกฤษ ได้ตีพิมพ์เผยแพร่ผลทางคลินิกจากการใช้สารสกัดจากต้น foxglove สีม่วงที่มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Digitalis purpurea*

นอกจากต้น *Digitalis purpurea* แล้วยังสามารถสกัด digoxin และ digitoxin ได้จากต้น *Digitalis lanata* (foxglove สีขาว) และยังพบ cardiac glycosides ชนิดอื่น ๆ ได้จากสมุนไพรอื่น ๆ อีกหลายชนิด เช่น พืชที่มียางสีขาว เช่น ต้นรัก ต้นรำเพย ต้นยี่โถ และพบสาร ouabain จากต้น *Strophanthus gratus* นอกจากนี้ยังพบว่า ผิวหนังของคางคก *Bufo alvarius* สามารถสร้างสารที่มีโครงสร้างแบบเดียวกับ digitalis ได้เช่นกัน



รูปที่ 6-4 โครงสร้างของ digoxin ซึ่งเป็น prototype ของยากลุ่ม cardiac glycosides

ที่มา : Katzung, 2007

Cardiac glycosides มีโครงสร้างทางเคมีอยู่ในกลุ่มที่เรียกว่า cardenolides และมี digoxin เป็น prototype ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 เป็น steroid nucleus ต่อกับ ส่วนที่ 2 ซึ่งเป็น lactone ring ที่ carbon ตำแหน่งที่ 17 และส่วนที่ 3 เป็น น้ำตาลซึ่งต่อกับ steroid nucleus ที่ carbon ตำแหน่งที่ 3 ดังรูป 6-4 อาจเรียกส่วนที่นอกเหนือจากโมเลกุลของน้ำตาลว่า aglycone ก็ได้ ส่วนของ steroid nucleus และ lactone ring เป็นส่วนที่ทำให้ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และส่วนของน้ำตาลจะมีผลต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ เช่น การดูดซึม และการเปลี่ยนแปลงยา เช่น การเติมกลุ่ม acetyl ที่โมเลกุลของน้ำตาลจะช่วยให้การดูดซึมดีขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์

A. การดูดซึมและการกระจายตัว

Cardiac glycoside มีทั้งส่วนที่ละลายได้ดีในไขมัน (steroid nucleus) และในน้ำ (lactone ring, น้ำตาล) ความสมดุลของสองส่วนนี้จะมีผลต่อการดูดซึม การกระจายตัว การเปลี่ยนแปลง และการขับถ่ายยา ทำให้ยาชนิดต่าง ๆ มี parameter ทางเภสัชจลนศาสตร์แตกต่างกันไป

Digoxin ถูกดูดซึมได้ดี โดยดูดซึมได้ประมาณ 65-80% จากทางเดินอาหารที่ลำไส้เล็ก ส่วนบน digoxin บางส่วน (ประมาณ 10%) ถูกย่อยโดยแบคทีเรียในลำไส้กลายเป็น dihydrodigoxin ซึ่งเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ ซึ่งการทำลายโดยแบคทีเรียในลำไส้นี้จะแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน ทำให้อาจต้องเพิ่มขนาดของยาให้สูงกว่าขนาดปกติ ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะร่วมกับแบคทีเรียจะถูกทำลายโดยยาปฏิชีวนะ ทำให้มีระดับ digoxin ในเลือดสูงขึ้นได้ทันที จึงจำเป็นต้องลดขนาดของ digoxin ลง เพื่อป้องกันการเกิดพิษจาก digoxin ความแปรปรวนที่เกิดขึ้นจากการดูดซึมนี้มีความสำคัญมาก เนื่องจาก digitalis มี margin of safety ต่ำ ซึ่งความผันแปรเพียงเล็กน้อยเกี่ยวกับ bioavailability จะทำให้เกิดพิษที่รุนแรงได้ การควบคุมคุณภาพของยาก่อนออกจำหน่ายจึงมีความสำคัญมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งค่า dissolution ของยา สำหรับ digitoxin ซึ่งละลายได้ดีในไขมันนั้นถูกดูดซึมดี ดังนั้น digitoxin จึงไม่ค่อยมีปัญหาด้านความแปรปรวนของ bioavailability ส่วนยา beta-methyl digoxin ซึ่งเป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของ digoxin ก็ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารเช่นกัน สารนี้จะถูกเปลี่ยนเป็น digoxin ภายในร่างกาย

หลังจากดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด cardiac glycoside ทุกชนิดจะกระจายไปสู่เนื้อเยื่อทุกชนิดรวมทั้งระบบประสาทส่วนกลางด้วย volume of distribution นั้นขึ้นอยู่กับคุณสมบัติยาแต่ละชนิดว่ามีอัตราส่วนในการจับกับ plasma protein และโปรตีนในเนื้อเยื่อเป็นเท่าไร

B. การเปลี่ยนแปลงยาและการขับออก

Digoxin ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายเพียงเล็กน้อย โดย 2 ใน 3 ส่วนถูกขับออกจากร่างกายทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง renal clearance ของ digoxin เป็นสัดส่วนโดยตรงกับ creatinine clearance และจะลดลงอย่างมากในผู้ป่วยที่เป็นโรคไต ดังนั้นจะต้องปรับขนาดของยาให้เหมาะสม

ส่วน digitoxin ถูกเปลี่ยนแปลงโดยตับและขับออกทางน้ำดี ทั้ง metabolite ซึ่งรวมถึง digoxin และ ตัว digitoxin เอง สามารถถูกดูดซึมกลับจากลำไส้ ซึ่งจะทำให้ digitoxin มีครึ่งชีวิตที่ยาวมาก ความบกพร่องของไตไม่มีผลต่อครึ่งชีวิตของยา ดังนั้นจึงเหมาะสำหรับผู้ป่วยโรคไตวาย ในทางตรงข้าม ยาที่มีฤทธิ์เป็น hepatic enzyme inducer จะมีผลลดความเข้มข้นของยาในเลือดได้

การใช้ ouabain มักใช้ในกรณีของการรักษาแบบเฉียบพลัน โดยต้องให้ทางหลอดเลือดดำ ยาไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และถูกขับออกทางไต

เภสัชพลศาสตร์

Digitalis มีผลหลายอย่างต่อหัวใจทั้งทางตรงและทางอ้อม ทำให้เกิดผลทั้งในด้านการรักษา และพิษที่อาจเกิดขึ้นเมื่อมีการใช้ยาเกินขนาด มีฤทธิ์ข้างเคียงต่อระบบประสาทกลางและระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังมีผลต่อไตโดยตรงโดยออกฤทธิ์เป็นยาขับปัสสาวะ กลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุล พบว่าในขนาดที่ใช้ในการรักษา digitalis ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ Na^+/K^+ ATPase ซึ่งทำหน้าที่เป็น transporter พา Na^+ ออกจากเซลล์เรียกสั้น ๆ ว่า sodium pump โครงสร้างของ transporter นี้ประกอบด้วย α และ β subunit โดยตำแหน่งจับของ Na^+ , K^+ และ ATP รวมทั้ง digitalis อยู่ที่ α subunit ปัจจุบันพบว่า α และ β subunit มีหลาย isoform (α 3 isoform และ β 2 isoform) Na^+/K^+ ATPase ในแต่ละเนื้อเยื่อจะประกอบด้วย isoform ที่แตกต่างกันไป ทำให้ affinity ในการจับกับ cardiac glycoside แตกต่างกันไป แต่อย่างไรก็ตามพบว่าขนาดในช่วงที่ใช้ทั่วไปสามารถออกฤทธิ์ต่อหัวใจได้เป็นส่วนใหญ่

A. ผลต่อหัวใจ

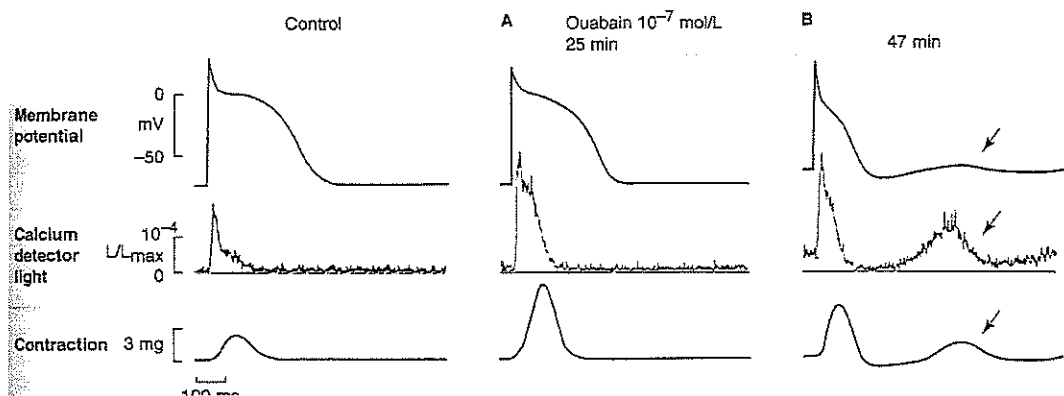
ผลของ digitalis ต่อการบีบตัวของหัวใจเกิดขึ้นพร้อม ๆ กับผลต่อสรีรวิทยาไฟฟ้าของหัวใจ ดังต่อไปนี้

A.1 ผลต่อการบีบตัว

Cardiac glycoside ในขนาดที่ใช้เพื่อการรักษานั้นมีผลต่อกลศาสตร์ของหัวใจ โดยไปเพิ่มความแรงของปฏิกริยาต่อกันระหว่าง contractile protein ของกล้ามเนื้อหัวใจ (actin และ myosin) ดังรูป 6-1 ความแรงที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวเกิดขึ้นได้เนื่องจากความเข้มข้น free Ca^{2+} ที่เพิ่มขึ้นในขณะที่กล้ามเนื้อหัวใจหดตัว free Ca^{2+} ที่เพิ่มขึ้นเป็นผลที่เกิดจากกระบวนการ 2 ขั้นตอน คือ ขั้นที่ 1 ความเข้มข้นของ Na^+ ภายในเซลล์สูงขึ้นจากการที่ digitalis ไปยับยั้งการทำงานของ Na^+/K^+ ATPase (ตำแหน่งที่ 1 ในรูปที่ 6-1) และขั้นที่ 2 การผลัก Ca^{2+} ออกไปนอกเซลล์โดย sodium-calcium exchange ลดลง (ตำแหน่งที่ 2 ในรูปที่ 6-1) เนื่องจากไม่สามารถแลกเปลี่ยนกับ Na^+ จากภายนอกเซลล์ได้ (เพราะ Na^+ ภายในเซลล์สูง) จากนั้น Ca^{2+} ภายใน cytoplasm ที่สูงขึ้นนี้จะไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง Ca^{2+} จาก SR ในเวลาถัดมา นอกจากกลไกที่ได้กล่าวมาแล้ว ยังมีการตั้งสมมติฐานอื่น ๆ มาอธิบายอีก แต่ไม่มีหลักฐานสนับสนุนเป็นที่แน่ชัด จึงไม่เป็นที่ยอมรับมากนัก เช่น digitalis มีฤทธิ์เสริมการพา Ca^{2+} เข้าเซลล์ผ่าน voltage-gated sodium channel และกระตุ้น

ให้มีการหลั่ง Ca^{2+} ออกจาก sarcoplasmic reticulum (ตำแหน่งที่ 5 ในรูปที่ 6-1) ด้วยกลไกอื่นที่ไม่เกี่ยวกับการเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} ใน cytoplasm ดังที่กล่าวมาแล้ว

ในรูปที่ 6-5 เป็นการศึกษาในกล้ามเนื้อหัวใจที่แยกออกมา แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ของ digitalis ในการเพิ่มการบีบตัวของหัวใจ (ภาพในแถวล่างสุด) พบว่า digitalis ทำให้อัตราเร็วของการหดตัวและคลายตัวเพิ่มขึ้น แต่ไม่เปลี่ยนแปลงเวลาที่ใช้ในการหดตัวสูงสุด (peak tension) ผลที่เกิดขึ้นใน isolate heart นี้พบได้ทั้งในหัวใจปกติและหัวใจที่อยู่ในภาวะล้มเหลว แต่ในหัวใจที่อยู่ในสภาพ intact (ยังอยู่ในร่างกาย) ไม่ว่าจะป็นในสัตว์ทดลองหรือในคน พบว่าการตอบสนองนี้จะเปลี่ยนแปลงไปเนื่องจาก cardiovascular reflex และพยาธิสรีรวิทยาของหัวใจ



รูปที่ 6-5 ผลของ ouabain (cardiac glycoside) ต่อเนื้อเยื่อหัวใจที่ตัดแยกออกมา กราฟแถวบนสุดแสดง action potential ของกลุ่มควบคุม ระยะแรกของการให้ยา และขณะเกิดพิษ กราฟแถวกลางเป็นอัตราส่วน L/L_{max} (แสงที่ปล่อยออกมาขณะนั้นต่อแสงที่ถูกปล่อยออกมาได้สูงสุดโดยการใช้ aequorin เป็น detector) L/L_{max} เป็นสัดส่วนโดยตรงกับความเข้มข้นของ calcium ในเซลล์ ส่วนกราฟแถวล่างสุดแสดง tension ของกล้ามเนื้อหัวใจขณะเกิด action potential ในระยะแรก (A) จะเห็นว่า ouabain ทำให้ action potential สั้นลงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ free intracellular calcium concentration และ tension ของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ในระยะที่ทำให้เกิดพิษ (B) จะพบว่ากระบวนการ depolarization เกิดการเปลี่ยนแปลงโดยทำให้ระยะเวลาของ action potential สั้นลงอย่างเห็นได้ชัด นอกจากนี้ยังทำให้เกิด oscillatory depolarization, calcium สูงขึ้น และเกิดการหดตัวของเนื้อเยื่อหัวใจ
ที่มา : Katzung, 2007

A.2 ผลต่อสรีรวิทยาไฟฟ้าของหัวใจ

ผลของ digitalis ต่อสรีรวิทยาไฟฟ้าของหัวใจนั้นเป็นผลรวมมาจากทั้งฤทธิ์โดยตรงและฤทธิ์ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ ฤทธิ์โดยตรงต่อเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ จะทำให้ระยะเวลาในการเกิด action potential ยืดยาวขึ้นในช่วงแรกเป็นระยะเวลาสั้น ๆ แต่หลังจากนั้นจะสั้นลง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ในช่วง plateau phase การลดลงของระยะเวลาการเกิด action potential อาจเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของ potassium conductance ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องมาจากการที่ภายในเซลล์มี

Ca²⁺ สูงขึ้น ฤทธิ์ที่พบนี้จะเห็นได้ในขนาดที่ใช้ในการรักษาทั่วไป โดยไม่ปรากฏอาการพิษดังที่แสดงไว้ในตารางที่ 6-2

Tissue or Variable	Effects at Therapeutic Dosage	Effects at Toxic Dosage
Sinus node	↓ Rate	↓ Rate
Atrial muscle	↓ Refractory period	↓ Refractory period, arrhythmias
Atrioventricular node	↓ Conduction velocity, ↑ refractory period	↑ Refractory period, arrhythmias
Purkinje system, ventricular muscle	Slight ↓ refractory period	Extrasystoles, tachycardia, fibrillation
Electrocardiogram	↑ PR interval, ↓ QT interval	Tachycardia, fibrillation, arrest at extremely high dosage

ตารางที่ 6-2 ผลของ digoxin ต่อสมบัติทางไฟฟ้าของเนื้อเยื่อหัวใจ
ที่มา : Katzung, 2007

ในขนาดที่สูงขึ้น digitalis จะทำให้ resting membrane potential ลดลง (มีค่าเป็นลบ น้อยลง) เนื่องจากมีการยับยั้ง sodium pump และทำให้ potassium ภายในเซลล์ลดลง และหากเพิ่มขนาดสูงขึ้นอีกจะทำให้เกิดการ depolarize ของเยื่อหุ้มเซลล์ขึ้นเองหลังจากที่มี depolarization ปกติ หรือที่เรียกว่ามี delayed afterdepolarizations (DADs) ซึ่งเกิดขึ้นเนื่องจากมี Ca²⁺ ใน แหล่งเก็บภายในเซลล์มากขึ้น และถูกปล่อยออกมาในปริมาณสูง ซึ่งหากปริมาณ afterpotential ยังไม่ มากถึง threshold ก็จะไม่ส่งผลเพียงรบกวนการนำสัญญาณไฟฟ้า แต่หากถึง threshold จะชักนำให้ เกิด action potential ขึ้นเป็น premature depolarization หรือ ectopic beat เกิดคู่ไปกับ normal action potential ที่จะตามมา ซึ่งหาก afterpotential เกิดขึ้นในส่วนของ Purkinje conducting system จะทำให้ electrocardiogram มีลักษณะที่เป็น bigeminy (รูป 6-5) และหากได้รับในขนาดที่ มากขึ้นไปอีกจะทำให้เกิด action potential ในลักษณะที่เรียกว่า suprathreshold afterpotential เกิดหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) หากปล่อยทิ้งไว้จะทำให้เกิดอาการบีบตัวแบบสั่นพลิ้วไม่เป็นจังหวะ (fibrillation) ในกรณีของ ventricular fibrillation จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตอย่างรวดเร็วหากไม่ได้รับการช่วยเหลือ

ทั้งขนาดที่ใช้ในการรักษาและขนาดที่ทำให้เกิดพิษ ฤทธิ์ต่อการทำงานของหัวใจของ cardiac glycoside จะเกี่ยวข้องกับทั้งระบบประสาทพาราซิมพาเทติกและซิมพาเทติก ในช่วงต่ำ ๆ ของขนาดที่ใช้ในการรักษา ผลต่อประสาทพาราซิมพาเทติกที่ไปเลี้ยงหัวใจจะเด่นกว่า ซึ่งจะถูก ยับยั้งได้ด้วย atropine ฤทธิ์ดังกล่าวนี้เกี่ยวข้องกับทำให้ baroreceptor มี sensitivity มากขึ้น เกิดการกระตุ้น vagal center ในสมอง และเพิ่มการทำงานของ muscarinic transmission ที่เซลล์ กล้ามเนื้อหัวใจ เนื่องจากที่หัวใจห้องบนมีเส้นประสาท cholinergic มาเลี้ยงเป็นจำนวนมาก ดังนั้น

ฤทธิ์ดังกล่าวนี้จะมีผลต่อการทำงานของหัวใจห้องบนและ AV node มากกว่าการทำงานของ Purkinje หรือหัวใจห้องล่าง พบว่าฤทธิ์ที่เป็น cholinomimetic ของ cardiac glycoside นี้ทำให้สามารถใช้รักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะบางชนิดได้

Digitalis ในขนาดที่เป็นพิษจะกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกได้ ซึ่งไม่ได้เกี่ยวข้องกับอาการพิษทั่วไปของยา แต่เมื่อใช้ในขนาดสูงแล้วจะทำให้เพิ่มความไวของกล้ามเนื้อหัวใจทำให้เกิดพิษได้เร็วขึ้นและมีอาการรุนแรงมากขึ้น

อาการพิษต่อหัวใจที่พบบ่อยคือ atrioventricular junctional rhythm, premature ventricular depolarization, bigeminal rhythm และ second-degree atrioventricular blockade อย่างไรก็ตามนักวิทยาศาสตร์เชื่อกันว่า digitalis ทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะได้ทุกชนิด

B. ผลต่ออวัยวะอื่น ๆ

Digitalis มีฤทธิ์ต่อเนื้อเยื่อต่าง ๆ ที่มีการตอบสนองเมื่อถูกกระตุ้นได้ (excitable tissue) เช่น กล้ามเนื้อเรียบและระบบประสาทกลาง แต่ระบบทางเดินอาหารเป็นตำแหน่งหลักนอกหัวใจที่ digitalis ไปออกฤทธิ์ มีผลทำให้เกิดอาการ เบื่ออาหาร คลื่นไส้อาเจียน และท้องร่วง ซึ่งส่วนหนึ่งเป็นฤทธิ์โดยตรงของ digitalis ต่อทางเดินอาหารและอีกส่วนหนึ่งเนื่องจากผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ผลต่อระบบประสาทกลาง ได้แก่ การกระตุ้น vagal center และ chemoreceptor trigger zone นอกจากนี้อาจพบอาการอื่น ๆ ได้บ้าง แต่ไม่บ่อยนัก เช่น งุนงงสับสน ประสาทหลอน โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ อาจมีอาการที่เกี่ยวข้องกับการมองเห็น เช่น มองเห็นสีมืดไป และในผู้ป่วยเพศชายอาจพบมีหน้าอกโตขึ้นคล้ายผู้หญิง (gynecomastia) แต่พบน้อยมาก ซึ่งไม่เป็นที่แน่ชัดว่าเนื่องจากโครงสร้างทางเคมีทำให้ digitalis มีฤทธิ์ของฮอร์โมน estrogen (peripheral estrogenic action) หรือเป็นผลสืบเนื่องมาจากการกระตุ้นที่ hypothalamus

C. การทำปฏิกิริยากับ potassium, calcium และ magnesium

Digitalis ทำปฏิกิริยากับ potassium ใน 2 ลักษณะ คือ 1) ยับยั้งการจับกับ Na^+/K^+ ATPase ของกันและกัน ดังนั้นหาก potassium ในเลือดสูงจะไปลดการออกฤทธิ์ยับยั้ง Na^+/K^+ ATPase ของยา และในทางตรงข้าม หาก potassium ในเลือดต่ำ ก็จะทำให้ไปเพิ่มฤทธิ์ของยา และ 2) การส่งสัญญาณที่ผิดปกติของหัวใจสามารถถูกยับยั้ง หากมีปริมาณ potassium ในเลือดสูง ดังนั้นการเพิ่ม extracellular potassium สามารถลดพิษของ digitalis ได้

Calcium ion ทำให้เกิดพิษจาก digitalis ได้ดีขึ้น โดยไปเพิ่มปริมาณ intracellular calcium store เป็นผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ดังนั้นภาวะ calcium ในเลือดสูงจะเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดจากการใช้ยา digitalis (digitalis-induced arrhythmia) ส่วน magnesium ทำให้เกิดผลตรงข้ามกับ calcium ดังนั้นการตรวจวิเคราะห์ติดตามปริมาณ ion ต่าง ๆ ในร่างกายจึงต้องอย่างระมัดระวัง ในผู้ป่วยที่เกิดภาวะ digitalis-induced arrhythmia

5.1.2 ยาที่มีผลเพิ่มแรงบีบของหัวใจอื่น ๆ

ยาซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ phosphodiesterase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ไปทำให้ cAMP และ cGMP หดฤทธิ์ ถูกนำมาใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ถึงแม้ว่าจะทำให้หัวใจบีบตัวได้แรงขึ้น แต่พบว่าประโยชน์ที่ได้รับจากฤทธิ์ของยาจะเกิดจากฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดมากกว่า ยาที่ใช้ นิยมใช้ในปัจจุบัน คือ inamrinone และ milrinone ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีเป็นกลุ่ม bipyridine แต่ว่า ก็ไม่นิยมใช้มากนัก ส่วนยาอีกชนิดคือ levosimendan ซึ่งอยู่ระหว่างการศึกษามีฤทธิ์ไปเพิ่มความไวของระบบ troponin ต่อการกระตุ้นของ calcium และพบว่าสามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง phosphodiesterase มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดร่วมกับเพิ่มแรงบีบของหัวใจ นอกจากนี้ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้น β -adrenergic receptor สามารถนำมาใช้แทน digitalis ได้ แต่อย่างไรก็ตามพบว่าทำให้อัตราการตายเพิ่มขึ้น

Bipyridine

Inamrinone (หรือในชื่อเก่าว่า amrinone) และ milrinone เป็นสารประกอบพวก bipyridine ออกฤทธิ์ได้ทั้งในรูปแบบการกินและฉีด มีครึ่งชีวิตประมาณ 3-6 ชั่วโมง 10-40% ถูกขับออกทางปัสสาวะ ยาออกฤทธิ์เพิ่มแรงบีบของหัวใจโดยไม่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งเอนไซม์ Na^+/K^+ ATPase หรือกระตุ้น β -adrenergic receptor แต่อย่างไรก็ตามไปออกฤทธิ์ทำให้ calcium เคลื่อนจากภายนอกเข้าสู่เซลล์ได้มากขึ้นระหว่างการเกิด action potential และไปเปลี่ยนแปลงการปล่อย calcium จาก SR นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัว พบว่ายามีกลไกการออกฤทธิ์โดยไปยับยั้ง phosphodiesterase isozyme 3 (PDE-3) ซึ่งเป็น isoform ที่พบมากที่สุดที่กล้ามเนื้อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบ การยับยั้ง PDE-3 ส่งผลให้ cAMP เพิ่มขึ้น หัวใจมี contractility เพิ่มขึ้น และเกิด vasodilation

การเกิดพิษของยาเป็นข้อจำกัดในการใช้ยากกลุ่มนี้ ซึ่งได้แก่ Inamrinone ทำให้เกิดคลื่นไส้ อาเจียน arrhythmia, thrombocytopenia และ เปลี่ยนแปลงเอนไซม์ตับ ในบางประเทศยาถูกถอนออกจากตลาดแล้ว ส่วน milrinone มีพิษต่อไขกระดูกและเอนไซม์ของตับน้อยกว่า Inamrinone ปัจจุบันยาทั้งสองตัวนี้จะใช้ในกรณี acute heart failure ในรูปของยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น หรืออาจใช้ในกรณีของ chronic heart failure ที่อยู่ในขั้นรุนแรงเท่านั้น

Beta-adrenoceptor stimulant

ยาที่ออกฤทธิ์เป็น selective β_1 -agonist ถูกนำมาใช้รักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ยาที่นิยมใช้มากที่สุดคือ dobutamine ยาอยู่ในรูปของยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ยาไม่ให้ผลการรักษาหากให้โดยการรับประทาน) ทำให้ cardiac output เพิ่มขึ้น ขณะที่ ventricular filling pressure ลดลง บางครั้งอาจทำให้เกิด tachycardia และ oxygen consumption เพิ่มขึ้นได้ จึงต้องระวังเพราะอาจทำให้เกิดโรคหัวใจ angina หรือ arrhythmia ในผู้ป่วยที่เป็น coronary artery disease ได้ นอกจาก dobutamine แล้ว dopamine ก็ถูกนำมาใช้เพื่อรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเช่นกัน รวมทั้งในกรณีที่ต้องการเพิ่มความดันโลหิตแก่ผู้ป่วยได้ด้วย

5.2 ยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลวที่ไม่มีผลต่อแรงบีบของหัวใจ

ยาในกลุ่มนี้จัดเป็น first-line therapy ในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งได้แก่ ยาขับปัสสาวะ, ACE inhibitor, angiotensin receptor antagonist และ β -blocker ดังตารางที่ 6-1 ในภาวะ acute heart failure การใช้กลุ่มยาขับปัสสาวะและยาขยายหลอดเลือดจะมีบทบาทสำคัญต่อการรักษา

ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)

กลไกหลักของยาขับปัสสาวะในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว คือ การลดการคั่งของเกลือและน้ำในร่างกาย ทำให้ ventricular preload ลดลง การลดลงของ venous pressure มีประโยชน์ใน 2 แง่คือ ส่งผลให้ลดอาการบวมรวมทั้งอาการที่เกี่ยวข้อง และช่วยลดขนาดของหัวใจ ทั้งสองเหตุผลนี้ทำให้ประสิทธิภาพการสูบฉีดโลหิตดีขึ้น ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ furosemide, ยากลุ่ม thiazides และ spironolactone และ eplerenone ซึ่งเป็น aldosterone antagonist นอกเหนือจากฤทธิ์ในการขับปัสสาวะแล้ว เชื่อว่ามีกลไกอื่นเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย เนื่องจากพบว่า aldosterone มีผลไปทำให้เกิด myocardial fibrosis และ vascular fibrosis รวมทั้งทำให้การทำงานของ baroreceptor เสียไปอีกด้วย

ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker

กลไกการออกฤทธิ์และรายละเอียดเกี่ยวกับ ACE inhibitor และ angiotensin receptor blocker ได้กล่าวไว้แล้วในบทที่ 4 ยาในกลุ่ม ACE inhibitor มีข้อบ่งใช้ค่อนข้างกว้าง นอกจากจะใช้เป็นยาลดความดันโลหิตแล้วยังสามารถใช้ในภาวะหัวใจล้มเหลวได้โดยมีผลไปลด peripheral resistance จึงช่วยลด afterload นอกจากนั้นยังช่วยลด preload เนื่องจากช่วยลดการคั่งของเกลือและน้ำในร่างกาย โดยฤทธิ์ที่ทำให้การหลั่ง aldosterone ลดลง และช่วยลด sympathetic activity (เชื่อว่าเกิดจากผลของการที่ angiotensin ที่บริเวณ presynaptic terminal ลดลง ส่งผลให้การหลั่ง norepinephrine ลดลง ผลระยะยาวของการใช้ยาในกลุ่มนี้จะทำให้กระบวนการ remodeling ของหัวใจและหลอดเลือดลดลง ทำให้อัตราการตายของผู้ป่วยลดลง

Angiotensin AT₁ receptor-blocker ออกฤทธิ์คล้ายกับ ACE inhibitor แต่พบว่าให้ผลการรักษาที่เกิดประโยชน์น้อยกว่า มักใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยทนต่อฤทธิ์ข้างเคียงของ ACE inhibitor ไม่ได้ นอกจากนี้ยังพบว่ายาบางตัวในกลุ่มนี้ เช่น candesartan จะให้ผลดีในการรักษาเมื่อให้ร่วมกับ ACE inhibitor

ยาขยายหลอดเลือด (Vasodilator)

ดังที่กล่าวมาแล้วว่ายาขยายหลอดเลือดเป็นยาที่มีบทบาทสำคัญในการรักษา acute heart failure ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจากช่วยลด preload ด้วยกลไกการขยายหลอดเลือดดำ หรือ

ลด afterload ด้วยกลไกการขยายหลอดเลือดแดง หรือทั้งสองอย่าง พบว่าการใช้ hydralazine และ isosorbide dinitrate ช่วยลดกระบวนการ remodeling ของหัวใจ

ปัจจุบันมียาใหม่ที่เป็น recombinant ของ brain natriuretic peptide (BNP) ที่มีชื่อว่า nesiritide มีกลไกการออกฤทธิ์ไปเพิ่ม cGMP ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ช่วยลด venous และ arteriole tone ใน in vitro experiment และมีฤทธิ์ขับปัสสาวะ ยามีครึ่งชีวิตสั้น คือประมาณ 18 นาที การให้ยาทำโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำครั้งแรกแล้วให้ต่อด้วย infusion ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ ความดันโลหิตต่ำ ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังอย่างมาก เนื่องจากพบว่าอาจทำให้ผู้ป่วยไตวายและตายได้

มีผู้เสนอให้ใช้การวัดปริมาณ endogenous BNP มาใช้ในการทดสอบเพื่อวินิจฉัยภาวะ heart failure เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มี endogenous BNP สูงขึ้น

Beta-adrenoceptor blocker

ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวส่วนใหญ่มีการตอบสนองที่ดีต่อ β -blocker ทั้ง ๆ ที่ยาอาจไปรบกวนการหดตัวของหัวใจได้ พบว่ายาในกลุ่มนี้ แต่ไม่ทุกตัว (ยกเว้น bucindolol) ได้แก่ bisoprolol, carvedilol และ metoprolol ช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยที่อยู่ในขั้นรุนแรง แต่อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีผู้เสนอแนะว่า อาจเกิดจากการไปต้านฤทธิ์ข้างเคียงที่เกิดจากการมี catecholamine ในร่างกายสูง (เช่น กระบวนการ apoptosis) หรืออาจเกิดจาก β -blocker ไปทำให้เกิดกระบวนการ up-regulation ของ β receptor หรือจากอัตราการเต้นของหัวใจที่ลดลง หรืออาจเกิดจากช่วยลดกระบวนการ remodeling ของหัวใจ จาก mitogenic activity ของ catecholamine

6. เกณฑ์วิทยาคลินิกของยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

ในอดีตการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว แพทย์มักสั่งจ่ายยาขับปัสสาวะร่วมกับ digitalis เป็นอันดับแรกให้กับผู้ป่วย chronic heart failure ทุกคน โดยไม่มีการพิจารณาในกลุ่มอื่น ๆ เท่าไรนัก แต่ในปัจจุบันหลังจากที่มีการศึกษาทดลองในทางคลินิกมากขึ้น หลักการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเปลี่ยนไป โดยปัจจุบัน การใช้ยาขับปัสสาวะจัดเป็น first-line โดย digitalis จะสงวนไว้ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองหรือตอบสนองไม่เพียงพอต่อยาขับปัสสาวะ ACE inhibitor และ β -blocker แล้วเท่านั้น

6.1 หลักการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ขั้นตอนของการรักษาผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรังแสดงไว้ในตารางที่ 6-3 การลดการทำงานของหัวใจลงนั้นจะก่อให้เกิดประโยชน์ต่อผู้ป่วยในทุกกรณี ซึ่งผลการรักษาจะดีมากขึ้นหากผู้ป่วยสามารถลดกิจกรรมที่ทำในชีวิต และลดน้ำหนักลงได้ และที่สำคัญที่สุดคือ ต้องควบคุมความดันโลหิตไม่ให้สูงกว่าปกติ

-
1. Reduce workload of the heart
 - a. Limit activity, put on bed rest
 - b. Reduce weight
 - c. Control hypertension
 2. Restrict sodium intake
 3. Restrict eater (rarely require)
 4. Give diuretics
 5. Give ACE inhibitor or angiotensin receptor blockers
 6. Give digitalis if systolic dysfunction with 3rd heart sound or atrial fibrillation is present
 7. Give β Blockers to patients with stable class II-IV heart failure
 8. Give vasodilators
 9. Cardiac resynchronization if wide QRS interval is present in normal sinus rhythm
-

ตารางที่ 6-3 ขั้นตอนในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง

ที่มา : Katzung, 2007

6.1.1 การขับปริมาณโซเดียมออกจากร่างกาย

การขับโซเดียมออกจากร่างกายเป็นขั้นตอนที่สำคัญ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อผู้ป่วยมีอาการบวมร่วมด้วย ทำได้โดยการจำกัดปริมาณการบริโภคเกลือหรือการใช้ยาขับปัสสาวะ ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง ควรเริ่มด้วยการให้ thiazide ซึ่งหากจำเป็นอาจเปลี่ยนเป็นยาขับปัสสาวะที่แรงขึ้นได้ เช่น furosemide โดยต้องระวังในผู้ที่ใช้ digitalis เพราะเมื่อมีการสูญเสียโซเดียมก็จะทำให้เกิดการสูญเสีย potassium ตามมา และทำให้เกิดพิษจาก digitalis ได้ อาจป้องกันได้ด้วยการให้ potassium ทดแทน หรือการให้ ACE inhibitor เพิ่มอีกชนิดหนึ่ง หรืออาจเปลี่ยนไปใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม potassium-sparing diuretics เช่น spironolactone หรือ eplerenone ควรทำการติดตามระดับ potassium ในร่างกายเมื่อผู้ป่วยได้รับยากลุ่มเหล่านี้

6.1.2 ACE inhibitor และ angiotensin receptor blockers

ในผู้ป่วยที่หน้าที่ของหัวใจห้องล่างเสียไป แต่ไม่มีอาการบวม ควรเริ่มด้วยการใช้ ACE inhibitor จากการทดลองทางคลินิกเปรียบเทียบการใช้ยากลุ่มต่าง ๆ ร่วมกันพบว่า การใช้ ACE inhibitor ร่วมกับ diuretics ให้ผลดีที่สุด จึงถูกพิจารณาให้เป็น first-line ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง มีข้อพึงระวัง คือ ACE inhibitor ไม่สามารถใช้แทนที่ digoxin ได้หากผู้ป่วยเคยใช้ยานี้มาแล้ว พบว่าเมื่อผู้ป่วยหยุดยา cardiac glycoside แล้วมาใช้ ACE inhibitor จะทำให้อาการแย่ลง

การใช้ ACE inhibitor ในผู้ป่วยที่ยังไม่มีอาการปรากฏ ฤทธิ์ที่ทำให้ preload และ afterload ลดลงจะช่วยลดการเกิด ventricular dilation ได้ ทำให้เวลาในการเกิดอาการทางคลินิกช้าลง ยาในกลุ่มนี้จึงใช้ได้กับผู้ป่วยทุกประเภท ตั้งแต่ยังไม่มีอาการจนถึงที่มีอาการรุนแรง

angiotensin receptor blockers มีฤทธิ์เช่นเดียวกับ ACE inhibitor แต่จากศึกษาทางคลินิกสรุปได้ว่าควรระวังไม่ให้ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยทนต่อฤทธิ์ข้างเคียงของ ACE inhibitor ไม่ได้ ซึ่งส่วนใหญ่เกิดจาก ฤทธิ์ที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการไอ

ยาขยายหลอดเลือด (vasodilator)

ดังที่ได้กล่าวไปแล้วในบทที่ 5 เรื่องยาที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดว่าแบ่งออกได้เป็นยาที่มีฤทธิ์ขยายเฉพาะหลอดเลือดแดง เฉพาะหลอดเลือดดำ และที่ออกฤทธิ์แบบไม่เฉพาะเจาะจงทั้ง คือออกฤทธิ์ทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ การเลือกใช้ยาเพื่อออกฤทธิ์ไปขยายหลอดเลือดขึ้นอยู่กับอาการและ hemodynamics ของผู้ป่วยแต่ละคน หากผู้ป่วยมี filling pressure สูง ทำให้เกิดอาการหายใจลำบาก ควรจะใช้ยาขยายหลอดเลือดดำ เช่น ยากลุ่ม nitrate ที่ออกฤทธิ์ยาว เพื่อช่วยลด filling pressure และลดอาการที่เกิดจาก pulmonary congestion ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการอ่อนล้าเนื่องจากหัวใจห้องล่างซ้ายบีบเลือดออกไปเลี้ยงร่างกายได้น้อย (ventricular output ต่ำ) ควรจะใช้ยาที่ออกฤทธิ์ขยายเส้นเลือดแดง เช่น hydralazine ส่วนในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการหัวใจล้มเหลวรุนแรง มักจะมีทั้งการเพิ่มขึ้นของ filling pressure และการลดลงของ cardiac output ดังนั้นในกรณีควรเลือกใช้ยาที่ออกฤทธิ์ทั้งหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าในบางเชื้อชาติ เช่น ผู้ป่วยชาวอเมริกันเชื้อสายแอฟริกา มีอัตราการตายที่ลดลงเมื่อได้รับยากลุ่ม ACE inhibitor ร่วมกับ hydralazine และ isosorbide dinitrate

Beta blockers และ calcium channel blockers

การนำ β -blocker มาทดลองใช้ทางคลินิกในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว มาจากสมมุติฐานที่ว่า ภาวะหัวใจเต้นเร็วและผลข้างเคียงที่เกิดจากการที่ระดับ catecholamine ในร่างกายสูงจะส่งเสริมให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้มากขึ้น จากการศึกษาทางคลินิกดังกล่าวพบว่า ยาจะได้ผลเมื่อเริ่มต้นด้วยขนาดต่ำ เพราะการให้ขนาดสูงเพื่อยับยั้ง receptor อย่างรวดเร็วทันทีจะทำให้อาการแย่ลง ผลการรักษาอาจต้องใช้เวลาหลายเดือนจึงจะเห็นว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ซึ่งสามารถสังเกตได้จาก ejection fraction ที่เพิ่มขึ้น อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง และอาการต่างๆ ของภาวะหัวใจล้มเหลวลดลง และดังที่ได้กล่าวไปแล้วว่า ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ bisoprolol, carvedilol และ metoprolol ช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วย

ในทางตรงข้าม calcium channel blockers ไม่สามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวได้ ยิ่งไปกว่านั้น ฤทธิ์ในการลดการทำงานของหัวใจของยากลุ่มนี้จะทำให้สถานะของโรคแย่ลงไปอีก

Digitalis

Digoxin มีข้อบ่งใช้ คือ ใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลวและผู้ป่วยหัวใจห้องบนเต้นผิดจังหวะ มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่กล้ามเนื้อหัวใจยึดตัว และผู้ป่วยที่มี third heart sound ดังที่ได้กล่าวไปแล้วว่า

digitalis จะสงวนไว้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะและ ACE inhibitor แล้วเท่านั้น ขนาดที่ใช้ในการรักษา คือ ในกรณีที่อาการไม่รุนแรง เริ่มด้วยการให้ในขนาดต่ำ ๆ (เรียกว่า digitalization) 0.125 -0.25 mg ต่อวัน ซึ่งพบว่าปลอดภัยกว่าแต่ให้ผลการรักษาเท่าเทียมกับการให้ในขนาดสูง

การปรับขนาดของ digitalis ให้เหมาะสมนับเป็นเรื่องยาก ในผู้ป่วยที่มี atrial fibrillation อัตราการเต้นของหัวใจเป็นตัวชี้วัดผลของ digitalis ที่ดีที่สุด ในผู้ป่วยที่มีอัตราการเต้นของหัวใจเป็นปกติตัวชี้วัด ได้แก่ อาการของผู้ป่วยดีขึ้น และการลดลงของ 1) ขนาดของหัวใจ 2) อัตราการเต้นของหัวใจขณะออกกำลังกาย 3) venous pressure รวมทั้ง 4) อาการบวม ซึ่งสิ่งต่าง ๆ เหล่านี้เป็นสัญญาณบ่งบอกถึงความเข้มข้นที่เหมาะสมของระดับของยาในกล้ามเนื้อหัวใจ แต่โชดไม่ดีที่ในบางครั้งผู้ป่วยเกิดอาการพิษก่อนที่จะให้ผลในการรักษา เนื่องจาก digitalis เป็นยาที่มี therapeutic index แคบ ในการให้ยาแบบซ้ำ ๆ หากมีการหยุดให้ยาเพียงแค่ 1 dose จะทำให้ระดับของยาดตกลงมาอยู่ระหว่าง suboptimal level และระดับ toxic level ได้ การวัดระดับ digitalis ในเลือดจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ digitalis แบบไม่ปกติ เช่นมีการดื้อยาหรือไวต่อยามากกว่าคนปกติ ระดับยาในเลือดปกติคือ ≤ 1 ng/mL พบอัตราการตายที่ลดลงในผู้ป่วยที่มีระดับ digitalis < 0.9 ng/mL ขณะที่อัตราการตายที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีระดับ digitalis > 1.5 ng/mL

ถึงแม้ว่า digitalis จะมีข้อจำกัดทั้งในแง่ของประโยชน์ในการรักษาและพิษที่เกิดขึ้นได้บ่อย แต่ก็ยังเป็นที่ยอมรับใช้ การจัดการพิษที่เกิดขึ้นประการแรก คือ การลดขนาดของยาลง ร่วมกับ การรักษาตามอาการ ซึ่งได้แก่ อาการที่เกิดขึ้นกับทางเดินอาหาร หากพบอาการ cardiac arrhythmia จะต้องรีบทำการรักษา ควบคุมไปกับการเฝ้าติดตามระดับ digitalis และ potassium ในเลือด และปรับระดับ electrolyte ให้อยู่ในระดับปกติ

ในกรณีที่เกิดพิษอย่างรุนแรง จะพบว่าเวลานั้นระดับ potassium ในเลือดจะเพิ่มขึ้น เนื่องจากมีการดึง potassium ออกจากกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่ออื่น ๆ นอกจากนั้นการควบคุมการอัตราการเต้นของหัวใจจะถูกกด ยาที่ออกฤทธิ์เป็น antiarrhythmic agent จะไปทำให้เกิดหัวใจหยุดเต้น (cardiac arrest) ต้องทำการใส่เครื่องกระตุ้นหัวใจชั่วคราวให้กับผู้ป่วยทันที ร่วมกับการใช้ digitalis antibody (digoxin immune fab) antibody ชนิดนี้สามารถจับกับ digitoxin รวมทั้ง cardiac glycosides ที่สกัดได้จากพืชอื่น ๆ

การใช้ cardioversion กับผู้ป่วยที่เกิด arrhythmia จากพิษของ digitalis ในบางครั้งอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการแสบลง ควรใช้ก็ต่อเมื่อผู้ป่วยมีอาการ ventricular fibrillation ร่วมด้วยเท่านั้น

6.2 หลักการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลัน

ภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันเกิดขึ้นได้เสมอในผู้ป่วยที่มีอาการเรื้อรัง ซึ่งมักจะเกิดขึ้นหลังจากที่มีสิ่งต่าง ๆ ดังต่อไปนี้มากระตุ้น คือ เกิดการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ การรับประทานเกลือมาก การใช้ยาอย่างไม่เหมาะสม การเพิ่มขึ้นของ metabolism ของร่างกาย เช่น เป็นไข้ มี

ภาวะโลหิตจาง และปัจจัยที่สนับสนุนให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวเฉียบพลันไม่ว่าจะมีอาการเรื้อรังมาก่อนหรือไม่ คือ ภาวะ acute myocardial infarction

อาการของโรคที่แสดงออกมาหลาย ๆ อย่างในภาวะเฉียบพลันเหมือนกันกับในภาวะเรื้อรัง แต่การรักษาจะแตกต่างกันเนื่องจากจำเป็นต้องให้การตอบสนองเป็นไปอย่างรวดเร็ว จากสาเหตุที่เกิดจากความถี่และความรุนแรงในการเกิดการคั่งของน้ำในปอด (pulmonary vascular congestion) การดูแลผู้ป่วยจะต้องเฝ้าติดตาม arterial pressure, ventricular filling pressure และ cardiac index ซึ่งค่าเหล่านี้จะสามารถบอกได้ว่าผู้ป่วยจัดอยู่ในประเภทใด ดังแสดงไว้ในตารางที่ 6-3 หาก filling pressure สูงเกิน 15 mmHg และ stroke work index น้อยกว่า 20 gm/m² จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาเสียชีวิตสูง

Subset	Systolic Arterial Pressure (mm Hg)	Left Ventricular Filling Pressure (mm Hg)	Cardiac Index (L/min/m ²)	Therapy
1. Hypovolemia	< 100	< 10	< 2.5	Volume replacement
2. Pulmonary congestion	100-150	> 20	> 2.5	Diuretics
3. Peripheral vasodilation	< 100	10-20	> 2.5	None or vasoactive drugs
4. Power failure	< 100	> 20	< 2.5	Vasodilators, inotropic drugs
5. Severe shock	< 90	> 20	< 2.0	Vasoactive drugs, inotropic drugs, circulatory assist devices
6. Right ventricular infarct	< 100	RVFP > 10 LVFP < 15	< 2.5	Volume replacement for LVFP, inotropic drugs. Avoid diuretics.
7. Mitral regurgitation, ventricular septal defect	< 100	> 20	< 2.5	Vasodilators, inotropic drugs, circulatory assist, surgery

The numeric values are intended to serve as general guidelines and not as absolute cutoff points. Arterial pressures apply to patients who were previously normotensive and should be adjusted upward for patients who were previously hypertensive. (RVFP and LVFP = right and left ventricular filling pressures.)

ตารางที่ 6-3 การจัดกลุ่มผู้ป่วยโรค acute myocardial infarction ออกเป็นกลุ่มย่อย เพื่อประโยชน์ในการรักษา ที่มา : Katzung, 2007

ในผู้ป่วยที่ร่างกายไม่สามารถทำ acute decompensation ได้ นั่น ทำให้ไม่มีปริมาณเกลือคั่งในร่างกาย สามารถจัดแยกออกเป็นประเภทย่อยอื่นอีกได้ เรียกว่า hyponatremia ซึ่งน่าจะเกิดจากการเพิ่มขึ้นของ vasopressin activity ซึ่งเมื่อไม่นานมานี้มียาใหม่ที่ออกฤทธิ์เป็น V_{1a} และ V₂ vasopressin receptor antagonist ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา euvoolemia hyponatremia

เอกสารอ้างอิง

- Katzung BG and Parmley WW. Drugs used in heart failure. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 198-210.
- Katzung BG and Parmley WW. Cardiac glycosides & other drugs used in congestive heart failure. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 8th edition, New York : McGraw-Hill, 2007; 200-218.
- Rocco TP. And Fang JC. Pharmacotherapy of congestive heart failure. In: Brunton LL, Lazo Js, Parker KL eds.: Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutic. 11th edition, USA : McGraw-Hill, 2006; 869-898.

บทที่ 7

ยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Drugs Used in Cardiac Arrhythmias)

วัตถุประสงค์ เมื่อจบการเรียนรู้การสอนแล้วนักศึกษาสามารถ

1. อธิบายคุณสมบัติทางไฟฟ้าของหัวใจที่เต้นเป็นปกติและผิดปกติได้
2. อธิบายเภสัชวิทยาพื้นฐานของยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้
3. จำแนกชนิดของยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้
4. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยาแต่ละกลุ่มได้
5. อธิบายฤทธิ์ข้างเคียงและพิษที่สำคัญของยาในแต่ละกลุ่มได้
6. อธิบายหลักการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้

หัวข้อ

1. บทนำ
2. คุณสมบัติทางไฟฟ้าของหัวใจที่เต้นเป็นปกติ
3. การเต้นผิดปกติของหัวใจ (Cardiac arrhythmias)
4. เภสัชวิทยาพื้นฐานของยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
5. ชนิดของยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
 - 5.1 Sodium channel-blocking drugs (Class 1)
 - 5.1.1 Class 1A
 - 5.1.2 Class 1B
 - 5.1.3 Class 1C
 - 5.2 β -adrenergic blocking drugs (Class 2)
 - 5.3 Drugs that prolong effective refractory period by prolonging action potential (Class 3)
 - 5.4 Calcium channel blocker (Class 4)
 - 5.5 ยาที่ใช้รักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะกลุ่มอื่น ๆ
6. เภสัชวิทยาคลินิกของยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

1. บทนำ

หัวใจมีหน้าที่บีบตัวเพื่อส่งเลือดไปเลี้ยงเซลล์ต่าง ๆ ทั่วร่างกายให้เพียงพอ หัวใจจะมีช่วงคลายตัวให้เลือดบางส่วนในร่างกายนี้ออกกลับสู่หัวใจ ปริมาณเลือดที่หัวใจส่งไปเลี้ยงร่างกายจะเปลี่ยนแปลงได้ตามสภาวะของร่างกายซึ่งต้องการเลือดไปเลี้ยงแตกต่างกัน ปกติหัวใจจะมีอัตราการบีบและคลายตัวเป็นจังหวะสม่ำเสมอ คือ ประมาณ 60-100 ครั้งต่อนาที เมื่อร่างกายมีความต้องการเลือดมาก เช่น ขณะออกกำลังกายอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นเพื่อสูบฉีดเลือดไปเลี้ยงร่างกายให้เพียงพอ อย่างไรก็ตามหากหัวใจเต้นด้วยอัตราเร็วที่ต่ำเกินไป สูงเกินไป หรือ เกิดการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจไม่พร้อมกัน (asynchronous) ก็จะทำให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจขณะบีบตัวลดลง เมื่อมีสาเหตุใดก็ตามที่ทำให้จังหวะและ/หรืออัตราเร็วของหัวใจผิดปกติ จะเรียกว่าเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หรือ cardiac arrhythmia จำเป็นจะต้องได้รับการรักษาเพื่อแก้ไข มิฉะนั้นอาจทำให้ตายได้ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอาจพบได้ประมาณ 25% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม digitalis หรือเกิดขึ้นประมาณ 50% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาสลบ และมากกว่า 80% ของผู้ป่วยที่เป็น acute myocardial infarction (ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน) การใช้ยาเพื่อรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่ามีประโยชน์มาก อาจช่วยชีวิตผู้ป่วยได้ แต่อย่างไรก็ตาม โชคไม่ดีที่ยาเหล่านี้สามารถชักนำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอันจะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากยาได้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีอาการน้อยหรือไม่มีอาการ

นอกจากยาแล้วภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะยังสามารถรักษาได้ด้วยวิธีอื่น เช่น การใช้เครื่องกระตุ้นหัวใจ (pacemaker), cardioversion และ catheter ablation รวมทั้งการผ่าตัด ซึ่งจะไม่กล่าวถึงในที่นี้

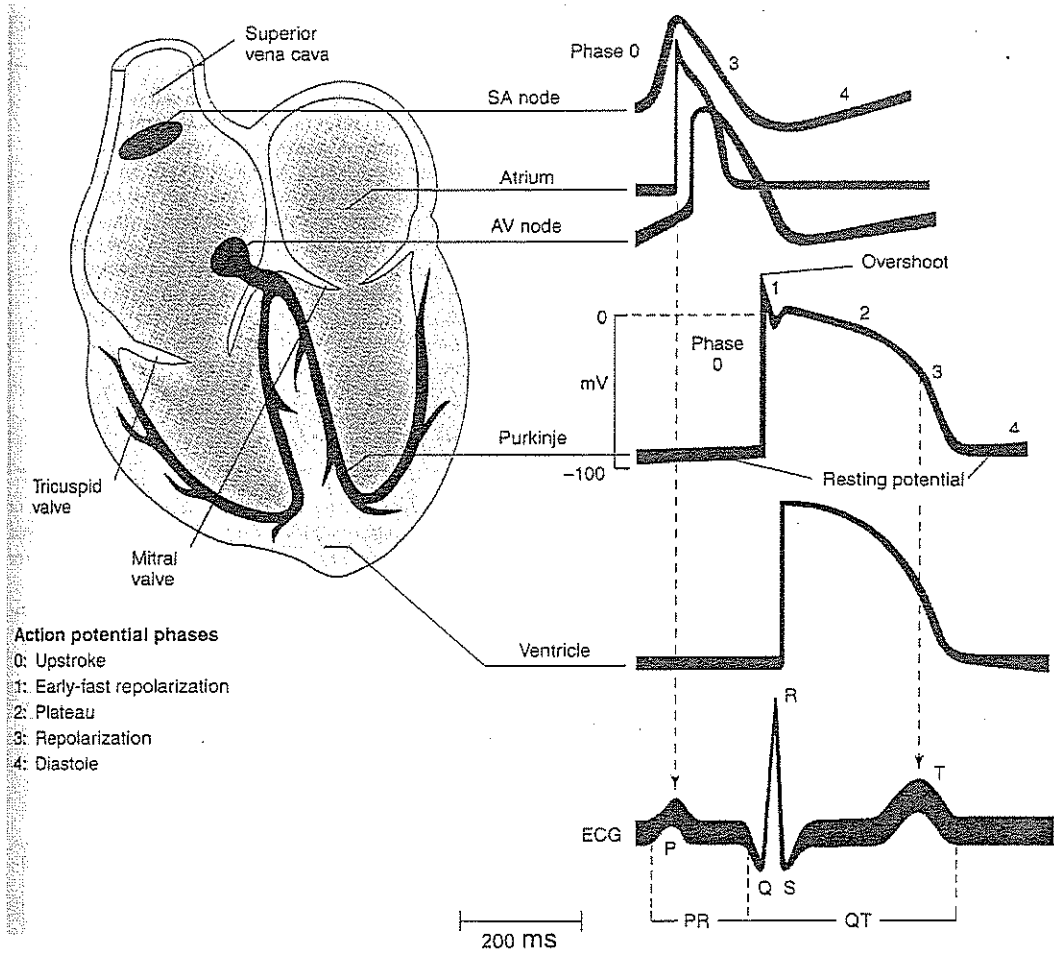
2. คุณสมบัติทางไฟฟ้าของหัวใจที่เด่นเป็นปกติ

ความแรงที่หัวใจบีบตัวเกิดจากกระบวนการหลายขั้นตอนที่นำไปสู่ขั้นตอนสุดท้ายคือ การหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะมี action potential เกิดนำก่อน คุณสมบัติทางไฟฟ้าของหัวใจมีลักษณะที่สำคัญมี 3 ประการ คือ 1) หัวใจสามารถสร้างคลื่นไฟฟ้ากระตุ้นหัวใจได้เอง 2) action potential ที่เกิดขึ้นที่เซลล์หนึ่งสามารถกระตุ้นเซลล์อื่นต่อไปได้โดยตรง และ 3) action potential ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีระยะเวลา (duration) ยาวนานกว่าของเซลล์กล้ามเนื้อลาย คุณสมบัติทางไฟฟ้าต่าง ๆ เหล่านี้ทำให้การบีบตัว (systole) และการคลายตัว (diastole) ของหัวใจเกิดขึ้นเป็นจังหวะสลับกันไปอย่างต่อเนื่องโดยอัตโนมัติ และการบีบตัวและคลายตัวของ atrium จะเกิดก่อน ventricle และการที่หัวใจมีคุณสมบัติดังกล่าวได้ เนื่องจากหัวใจประกอบด้วยเนื้อเยื่อสำคัญ 3 ชนิด ได้แก่

- ก) cardiac muscle fibers ที่ประกอบขึ้นเป็นผนังของ atrium และ ventricle จะหดตัวเมื่อถูกกระตุ้นเนื่องจากความต้านทานไฟฟ้าระหว่างเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีค่าต่ำ การนำไฟฟ้าจึงแพร่ไปได้อย่างรวดเร็วระหว่างเซลล์หนึ่งไปสู่เซลล์ที่อยู่ติด ๆ กันต่อเนื่องไป มีผลให้การ

หดตัวของเซลล์เหล่านี้เกิดขึ้นพร้อมกันจนเป็นเซลล์ ๆ เดียว เรียกคุณสมบัตินี้ว่า syncytium

ข) Nodal cell เป็นกลุ่มเซลล์พิเศษที่สามารถสร้างคลื่นไฟฟ้าเองได้โดยอัตโนมัติ มี 2 ชนิด ได้แก่ sinoatrial node (SA node) อยู่ที่บริเวณ atrium ขวาใกล้กับ superior vena cava และ atrioventricular node (AV node) อยู่บริเวณใกล้ผนังกันระหว่าง atrium ทั้งสองและอยู่ตรงบริเวณรอยต่อระหว่าง atrium และ ventricle (รูปที่ 7-1) ปกติ SA node เป็นตัวสร้างคลื่นไฟฟ้าซึ่งจะส่งต่อไปยังเซลล์อื่น ๆ รวมทั้ง AV node



รูปที่ 7-1 แผนภาพแสดงโครงสร้างและการเกิดกระแสไฟฟ้าของหัวใจปกติ SA node, AV node และ Purkinje fiber มี pacemaker activity (มี phase 4 depolarization) ภาพล่างสุดแสดง ECG ของหัวใจ โดย P wave เป็นตัวแทน atrial depolarization, QRS เป็นตัวแทน ventricular muscle depolarization และ T wave เป็นตัวแทน ventricular repolarization ดังนั้น PR interval จึงหมายถึง conduction time จาก atrium มาถึง ventricle ส่วนระยะ QRS หมายถึงระยะเวลาที่ ventricle cells ถูกกระตุ้น (หรือ intraventricular conduction time) ส่วนระยะ QT หมายถึงระยะเวลาที่ ventricle เกิด action potential ที่มา : Hume and Grant, 2007

ค) Conducting cells ทำหน้าที่นำคลื่นไฟฟ้าในหัวใจ คลื่นไฟฟ้าที่เกิดใน atrium เมื่อผ่านมายัง AV node จะถูกส่งต่อไปยัง ventricles โดยผ่านทาง conducting cells ที่ประกอบเป็น bundle of His ซึ่งแยกเป็นแขนงซ้ายและขวา ไปต่อกับ Purkinje system อันประกอบด้วยแขนง fibers ที่นำคลื่นไฟฟ้าแยกไปตามกล้ามเนื้อส่วนต่าง ๆ ของ ventricles

Nodal cell มีคุณสมบัติสร้างคลื่นไฟฟ้าโดยตัวเองได้ เซลล์อื่น ๆ ของหัวใจโดยเฉพาะ conduction cell ก็สามารถสร้างคลื่นไฟฟ้าได้เช่นกันรวมทั้งเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจด้วย แต่ความถี่คลื่นไฟฟ้าที่เกิดขึ้นแตกต่างกัน SA node เป็นตัวกำหนดอัตราการเต้นของหัวใจเนื่องจากมีอัตราเร็วที่สุด คือ ประมาณ 60-100 ครั้งต่อนาที จึงเรียก SA node ว่า cardiac pacemaker หรือ primary pacemaker จังหวะการเต้นที่เกิดจาก SA-node จะเรียกว่า sinus rhythm เนื้อเยื่ออื่น ๆ ของหัวใจจะเป็นตัวรับ คือ ถูกกระตุ้นโดยคลื่นไฟฟ้าที่เริ่มจาก SA node เป็นลำดับดังนี้ คือ sinus node → atrium → atrioventricular node → His-Purkinje system → ventricles โดยตำแหน่งต่าง ๆ ของหัวใจที่ถูกกระตุ้น เมื่อเทียบกับเวลา เริ่มจาก SA node และลักษณะของ action potential ของเซลล์เนื้อเยื่อแต่ละชนิดที่เกิดขึ้นรวมทั้งภาพคลื่นไฟฟ้าของหัวใจโดยรวม (ECG, Electrocardiogram) แสดงไว้ในรูป 7-1 จะเห็นว่า กระแสไฟฟ้าที่ออกจาก SA-node จะแพร่กระจายออกไปรอบ ๆ กระตุ้นกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนทั้งสองห้องให้หดตัวก่อน แล้วกระแสไฟฟ้านี้จะผ่านเข้า AV-node แล้วแพร่กระจายลงตามระบบการนำกระแสไฟฟ้า ไปกระตุ้นหัวใจห้องล่างให้หดตัวได้ เนื่องจาก AV-node มีความสามารถในการนำกระแสไฟฟ้าได้ช้ากว่าบริเวณอื่นของหัวใจ ดังนั้น AV-node จึงเป็นตัวกรองกระแสไฟฟ้าที่เคลื่อนที่จากหัวใจห้องบนไปยังหัวใจห้องล่าง ในกรณีที่มีการลดการทำงานของ SA-node หรือ nodal cells ในส่วนอื่นถูกกระตุ้นให้ มีอัตราเร็วกว่า SA-node จะทำให้เซลล์อัตโนมัติอื่น ๆ ส่งกระแสไฟฟ้าออกมาได้ เรียกว่าเป็น latent pacemaker

2.1 ลักษณะทางไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ต่าง ๆ ของหัวใจ

เซลล์ต่าง ๆ ของหัวใจขณะพักมีศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์ต่ำกว่าภายนอกเซลล์ หมายถึง ด้านในเป็นลบเมื่อกำหนดให้ด้านนอกมีศักย์ไฟฟ้าเป็นศูนย์ เมื่อเซลล์ถูกกระตุ้นความต่างศักย์ทางไฟฟ้าจะเปลี่ยนไป ก่อให้เกิด action potential ซึ่งประกอบด้วย depolarization เกิดขึ้นในช่วงแรก หากเป็นเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ depolarization จะเกิดขึ้นค่อนข้างรวดเร็ว ศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์อาจสูงขึ้นไปถึง +20 ถึง +40 mV คือมี overshoot การเปลี่ยนแปลงนี้จะเกิดขึ้นเป็นช่วงระยะเวลาสั้น ๆ แล้วกลับคืนสู่สภาวะเดิม (repolarization) คล้ายกับที่พบในเซลล์กล้ามเนื้อลายและเซลล์ประสาท แต่ลักษณะของ action potential อาจต่างกันไปบ้าง เช่น action potential ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยเฉพาะ ventricle และ Purkinje cell จะมี plateau (ส่วนของ action potential ที่มีลักษณะแบนราบ) ก่อนที่ศักย์ไฟฟ้ากลับสู่ระดับปกติ การเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจแบ่งได้เป็น phase ต่าง ๆ (รูปที่ 7-1) คือ

- phase 0 หมายถึง ส่วนของ depolarization ซึ่งรวม overshoot
- phase 1 หมายถึง ส่วนของ repolarization ส่วนต้นซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าอย่างรวดเร็ว
- phase 2 หมายถึง ส่วนที่เป็น plateau
- phase 3 หมายถึง ส่วนของ repolarization ที่มีการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าอย่างรวดเร็วอีกครั้ง
- phase 4 หมายถึง ส่วนของความต่างศักย์ไฟฟ้าของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจขณะพัก หรือช่วง diastole ของหัวใจ

ระยะเวลาจาก phase 0 ถึงช่วงเวลาใน phase 3 เป็นระยะที่เซลล์จะไม่สามารถตอบสนองต่อการกระตุ้นครั้งต่อไปได้ เรียกว่า **refractory period** หมายถึงว่า หากการกระตุ้นครั้งต่อไปมาตกที่ระยะ refractory period เซลล์จะไม่สามารถตอบสนองให้มี action potential ได้

ลักษณะและช่วงเวลา (duration) ของ action potential หรือของ phase ย่อยบางอันอาจแตกต่างกันแล้วแต่ชนิดของเซลล์ เช่น เซลล์กล้ามเนื้อใน atrium ไม่เห็น phase 2 ที่เด่นชัด เมื่อเทียบกับเซลล์กล้ามเนื้อใน ventricle และ Purkinje fibers ขณะที่ไม่เห็น phase 1 และ 2 สำหรับ SA และ AV node

ลักษณะของ action potential ของเซลล์ในส่วนต่าง ๆ หัวใจอาจแตกต่างกันไป ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือ ชนิดที่ตอบสนองไว (fast response) คือมี depolarization (phase 0) เกิดขึ้นรวดเร็ว ได้แก่ เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจส่วนที่เป็น atrium และ ventricle รวมทั้งเซลล์นำไฟฟ้าใน bundle of His และ Purkinje fibers และ ชนิดที่ตอบสนองช้า (slow response) มี depolarization (phase 0) เกิดขึ้นแบบช้า ๆ ได้แก่ เซลล์ของ SA node (หรือ pacemaker) และ AV node

ความแตกต่างทางไฟฟ้าระหว่างกลุ่มเซลล์ทั้ง 2 พวก มีรายละเอียดดังนี้ เซลล์พวกที่มีการตอบสนองของ action potential ไว มีศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์ขณะพัก (phase 4) ค่อนข้างคงที่ เมื่อถูกกระตุ้นจะเกิด action potential โดยมี depolarization เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว (phase 0) และมี overshoot ค่อนข้างสูง แล้วกลับลดลงอย่างรวดเร็ว (phase 1) จนปรากฏมีลักษณะเป็นยอดแหลม มี plateau ค่อนข้างยาว (phase 2) แล้วมี repolarization (phase 3) กระทั่งศักย์ไฟฟ้ากลับสู่ระดับปกติของสภาวะพัก ส่วนเซลล์พวกที่มีการตอบสนองทางไฟฟ้าช้า ค่าศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์ในขณะพัก (phase 4) จะเป็นลบน้อยกว่าพวกแรกและไม่คงที่ คือจะเป็นลบน้อยลง (เกิด depolarization) ซึ่งเกิดขึ้นเองอย่างช้า ๆ เมื่อถึง threshold จะเกิด action potential ซึ่งมีความชันของ phase 0 และความสูง (amplitude) รวมทั้งขนาดของ overshoot น้อยกว่าเซลล์ชนิดแรก นอกจากนี้ action potential ชนิดตอบสนองช้านี้ไม่มี phase 1 ขณะที่ phase 2 สั้นและไม่แบนราบ และแยกไม่ออกระหว่าง phase 2 และ phase 3 ศักย์ไฟฟ้าที่เปลี่ยนแปลงอย่างช้า ๆ ในช่วงขณะพัก (phase 4) ของเซลล์ชนิดนี้ (พวก nodal หรือ pacemaker cells) มีชื่อเรียกต่าง ๆ กัน เช่น phase 4 depolarization หรือ diastolic depolarization หรือ pacemaker potential

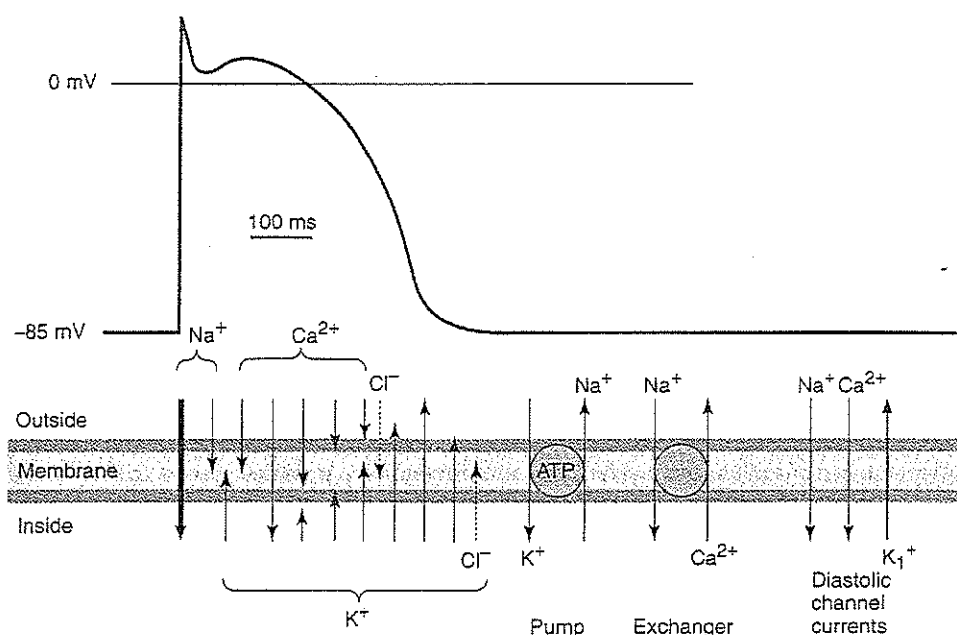
ลักษณะรูปร่างของ action potential จะเป็นแบบใดขึ้นกับการเปลี่ยนแปลง permeability ของเยื่อหุ้มเซลล์ที่มีต่อไอออนต่าง ๆ เมื่อถูกกระตุ้น

2.2 Permeability ของเยื่อหุ้มเซลล์ต่อไอออนและลักษณะของ action potential

ศักย์ไฟฟ้าของเซลล์เนื้อเยื่อหัวใจ ณ เวลาใดเวลาหนึ่งขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของไอออนหลายชนิดในแต่ละด้านของเยื่อหุ้มเซลล์ และ permeability ของเยื่อหุ้มเซลล์ต่อไอออนต่าง ๆ โดยเฉพาะ Na^+ , K^+ permeability ของเยื่อหุ้มเซลล์ต่อไอออนใด บ่งบอกถึงปริมาณไอออนนั้นที่แพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ต่อหนึ่งหน่วยพื้นที่ต่อผลต่างความเข้มข้นของไอออนหนึ่งหน่วย เนื่องจากไอออนดังกล่าวไม่สามารถแพร่ข้ามเยื่อหุ้มเซลล์ได้อย่างอิสระ เพราะความแตกต่างของความเข้มข้นและประจุไฟฟ้าระหว่างสองด้านของเยื่อหุ้มเซลล์ ไอออนเหล่านี้จำเป็นต้องอาศัยช่องทางพิเศษสำหรับไอออนแต่ละชนิดเพื่อเป็นช่องทางให้ไอออนชนิดนั้น ๆ เคลื่อนที่เข้าหรือออกจากเซลล์ได้ ช่องทางดังกล่าว ได้แก่ sodium channel, calcium channel และ potassium channel การเปิดและปิดของ channel หรือ gate เหล่านี้จะขึ้นกับสภาพ voltage, ปริมาณไอออน และ metabolic ของเยื่อหุ้มเซลล์ การเปลี่ยนแปลง permeability ต่อไอออนซึ่งเกิดจากการเปิดและปิดของช่องทางผ่านสำหรับไอออนนั้น จึงมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราเคลื่อนที่ของไอออนผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ นอกจาก channel ต่าง ๆ ที่จะช่วยนำไอออนเข้าและออกจากเซลล์ในช่วงที่มี action potential แล้ว เซลล์ยังมีกลไกที่ช่วยให้ความเข้มข้นของไอออนต่าง ๆ มีความแตกต่างกันระหว่างสองด้านของเยื่อหุ้มเซลล์ ดังสภาวะปกติได้อีก คือ sodium pump หรือ Na^+/K^+ ATPase ที่ทำหน้าที่ผลัก Na^+ ออกจากเซลล์ และผลัก K^+ เข้าสู่เซลล์ รูปที่ 7-2 แสดงการเปลี่ยนแปลง permeability ของเยื่อหุ้มเซลล์หัวใจในช่วง phase ต่าง ๆ

Action potential ของหัวใจเกิดขึ้นได้เมื่อเยื่อหุ้มเซลล์ถูกเร้า ทำให้ E_R เป็นลบน้อยลงอย่างรวดเร็วกระทั่งถึงระดับ threshold (ประมาณ -60 mV) แล้วจะเกิด action potential ในทันที ซึ่งเป็นผลจากการที่ P_{Na} เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว (P_{Na} หมายถึง permeability ของเยื่อหุ้มเซลล์ต่อ Na^+) ทำให้ Na^+ เคลื่อนที่เข้าเซลล์อย่างรวดเร็วผ่านทาง fast Na^+ channel เกิดเป็นกระแสการไหลของ Na^+ เข้าสู่เซลล์อย่างรวดเร็ว ศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์เป็นลบน้อยลงจนเป็น 0 และกลายเป็นบวก (phase 0) โดยค่าความต่างศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อหุ้มเซลล์ขณะนี้ขึ้นกับผลต่างความเข้มข้นของ Na^+ ระหว่างเยื่อหุ้มเซลล์ ขนาดความสูง (amplitude) ของ phase 0 แปรผันตามความเข้มข้นของ Na^+ จากภายนอกเซลล์ ช่วง depolarization นี้เกิดขึ้นภายในเวลาเพียง 1-2 มิลลิวินาทีเท่านั้น จากนั้นเยื่อหุ้มเซลล์จะเริ่มกลับสู่สภาวะเดิม โดยยอมให้ Na^+ ผ่านได้น้อยลง (P_{Na} ลดลง) เรียกว่า Na^+ inactivation ในเวลาใกล้เคียงกันนั้น P_K เริ่มสูงขึ้น ทำให้ K^+ ภายในเซลล์เคลื่อนออกสู่ภายนอก เกิดกระแสการไหลของไอออนในทิศทางที่วิ่งจากในเซลล์สู่ภายนอกเซลล์ การเปลี่ยนแปลงนี้มีผลทำให้ความต่างศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อหุ้มเซลล์กลับลดลง (repolarization) เล็กน้อยแต่ค่อนข้างรวดเร็ว (phase 1)

สำหรับเยื่อหุ้มเซลล์ของ ventricles, bundle of His และ Purkinje system หลังจาก phase 1 การเกิด repolarization จะดำเนินต่อไปค่อนข้างช้ามาก ทำให้มีช่วง repolarization ยาวนานจนเป็นลักษณะแบนราบ (plateau หรือ phase 2) ทั้งนี้เกิดจากเยื่อหุ้มเซลล์มี permeability ต่อ Ca^{2+} (P_{Ca}) เพิ่มขึ้น Ca^{2+} ไหลผ่านเข้าเซลล์อย่างช้า ๆ ผ่านทาง slow Ca^{2+} channel ขณะที่ P_K ลดลง ช่วงนี้ P_{Na} ไม่เปลี่ยนแปลงหรืออาจเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ผลลัพธ์ก็คือเกิดกระแสไอออนบวก ไหลเข้าเซลล์อย่างช้า ๆ (slow inward current) เชื่อว่าการเคลื่อนที่ของ Na^+ ผ่านทาง Na^+ channel ใน phase 2 นี้ต่างไปจากการเคลื่อนที่ของ Na^+ ในช่วง phase 0 ที่เคลื่อนที่ได้รวดเร็ว และพบว่า Ca^{2+} มีส่วนสำคัญทำให้เกิด plateau เมื่อการเคลื่อนที่ของ Ca^{2+} หยุด (Ca^{2+} inactivation) phase 2 หรือ plateau ก็สิ้นสุด



รูปที่ 7-2 แผนภาพแสดงการเปลี่ยนแปลง permeability และการขนส่งไอออนข้ามเยื่อหุ้มเซลล์หัวใจขณะเกิด action potential และตามด้วยช่วง diastolic ขนาดและความเข้มข้นของลูกศรแทน magnitude ของกระแสไหลของไอออนผ่านทาง channel ยาหรือสารใดที่มีผลต่อ permeability ของเยื่อหุ้มเซลล์จะมีผลต่อการเกิด depolarization หรือ action potential ของเซลล์ด้วยเช่นกัน สำหรับ Cl นั้นมีทั้งการไหลเข้าและออกจากเซลล์ ระหว่างที่หัวใจเกิด action potential ที่มา : Hume and Grant, 2007

ถัดจาก phase 2, repolarization จะเกิดเร็วอีกครั้ง เป็นช่วงของ phase 3 ช่วงนี้มีกระแสไอออนวิ่งจากภายในเซลล์ออกสู่ภายนอกเซลล์ (outward current) ส่วนใหญ่เกิดจากการเคลื่อนที่ของ K^+ ออกสู่ภายนอกเซลล์ ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์จะกลับสู่สภาวะพัก ในขณะที่พักเยื่อหุ้มเซลล์จะยอมให้ K^+ ผ่านได้ดีกว่า Na^+ ($P_K > P_{Na}$) ดังนั้นความต่างศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อหุ้มเซลล์ขณะพัก (resting membrane potential, E_R) ซึ่งมีค่าประมาณ -85 mV จึงมีค่าใกล้เคียงกับศักย์ไฟฟ้าที่จุดสมดุล (equilibrium potential) ของ K^+ ซึ่งขึ้นกับผลของความต่างความเข้มข้นของ K^+ ระหว่าง

ภายในและภายนอกเซลล์ (K^+ gradient) ศักย์ไฟฟ้าจะคงที่ระดับนี้ต่อไป (phase 4) จนกว่าเยื่อหุ้มเซลล์จะถูกกระตุ้นใหม่

พวก nodal cells หรือเซลล์บางชนิดในหัวใจที่สามารถทำหน้าที่เป็น pacemaker (สร้างคลื่นไฟฟ้าโดยตัวเอง) มี action potential ชนิดตอบสนองช้า เซลล์พวกนี้ในช่วงพักมี E_R ประมาณ -65 หรือ -70 mV แต่ค่า E_R ไม่คงที่ในช่วง phase 4 เนื่องจากมี P_K ลดลงช้า ๆ ขณะที่ P_{Na} และ P_{Ca} ค่อย ๆ เพิ่มขึ้น มีผลให้ K^+ ออกนอกเซลล์น้อยลง ขณะที่ Na^+ และ Ca^{2+} ไหลเข้าเซลล์ ทำให้ศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์เป็นลบน้อยลงอย่างช้า ๆ (เกิด diastolic depolarization; รูปที่ 7-1) เมื่อถึง threshold (ประมาณ -45 ถึง -45 mV) จะเกิด action potential เนื่องจากเซลล์พวกนี้ไม่มี fast inward current ของ Na^+ (หรืออาจมีเพียงเล็กน้อย) depolarization ใน phase 0 จึงมีความชันน้อยกว่าเซลล์อื่น ๆ ของหัวใจ depolarization นี้เกิดจาก slow inward current ของ Ca^{2+} เป็นส่วนใหญ่ การเปลี่ยนแปลง permeability และการเคลื่อนที่ของไอออนในช่วงเหตุการณ์นี้คล้ายกับที่เกิดขึ้นในช่วง plateau ของ action potential ชนิดตอบสนองไว (รูปที่ 7-2) ส่วนในช่วง repolarization มีการเปลี่ยนแปลง permeability ของเยื่อหุ้มเซลล์ต่อไอออนต่าง ๆ คล้ายกับของเซลล์อื่น ๆ ในหัวใจ คือ มี P_K เพิ่มขึ้น และมี P_{Ca} ลดลง จนนำศักย์ไฟฟ้ากลับไปสู่ระดับเดิมขณะพัก

2.3 ผลของไอออนต่อเซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์นำไฟฟ้าในหัวใจ

ก. Resting potential

ขณะที่เยื่อหุ้มเซลล์เนื้อเยื่อหัวใจยอมให้ไอออนบางชนิดผ่านได้ การเคลื่อนที่ของไอออนนั้น ๆ ข้ามเยื่อหุ้มเซลล์จะเป็นไปตามกฎของโอห์ม คือ กระแสไฟฟ้า = ความต่างศักย์ ÷ ความต้านทาน หรือ กระแสไฟฟ้า = ความต่างศักย์ × ความเหนี่ยวนำ ซึ่งความเหนี่ยวนำนั้นขึ้นกับคุณสมบัติของโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของ channel แต่ละชนิด ความต่างศักย์ในที่นี้จึงหมายถึง ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ขณะที่ไม่มีการไหลของไอออน ตัวอย่างเช่น ในขณะพัก เซลล์หัวใจมีความเข้มข้นของ Na^+ ด้านนอก = 140 mmol/L และความเข้มข้นของ Na^+ ด้านใน = 10-15 mmol/L ทำให้มีความต่างศักย์ = -90 mV ซึ่งน่าจะมีการผลัก Na^+ จากด้านนอกเข้าสู่เซลล์ แต่เนื่องจากในขณะพัก Na^+ channel ปิด จึงไม่มีการเคลื่อนที่ของ Na^+ ดังกล่าว ซึ่งแตกต่างกับระยะ phase 0 depolarization ซึ่งมีการเคลื่อนที่ของ Na^+ เข้าสู่เซลล์เป็นจำนวนมาก ลักษณะการเคลื่อนที่ของ K^+ จะแตกต่างออกไป นั่นคือ ความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของ K^+ จะพยายามผลัก K^+ ให้ออกจากเซลล์ ขณะที่ความแตกต่างของศักย์ไฟฟ้า (ข้างในเป็นลบเมื่อเทียบกับข้างนอก) จะพยายามดึง K^+ ให้เข้าสู่เซลล์ ซึ่งผลลัพธ์สุทธิคือ มีการนำ K^+ เข้าสู่เซลล์ ผ่านทาง inward rectifier channel ซึ่งจะเปิดออกในสภาวะพักของเซลล์ ที่สภาวะสมดุลสามารถคำนวณศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ที่เกิดจาก Na^+ และ K^+ ได้จากสมการของ Nernst (Nernst equation) ดังต่อไปนี้

$$E_{ion} = 61 \times \text{Log} \frac{[C]_{in}}{[C]_{out}}$$

เมื่อ C_{in} และ C_{out} เป็นความเข้มข้นของไอออนด้านในและด้านนอกตามลำดับ

ขณะพักเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์ (E_R) ประมาณ -90 mV เมื่อเทียบกับภายนอกเซลล์ ในสภาวะนี้เยื่อหุ้มเซลล์ยอมให้ K^+ แพร่ผ่านได้ดีกว่าไอออนอื่น ๆ (P_K มากกว่า P_{Na} และ P_{Ca}) ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ขณะพักจึงใกล้เคียงกับศักย์ไฟฟ้าที่จุดสมดุลของ K^+ การเพิ่มความเข้มข้นของ K^+ ในสารละลายภายนอกเซลล์ยอมทำให้ค่า E_R เป็นลบน้อยลง ในทางตรงข้ามการลดความเข้มข้นของ K^+ ภายนอก เซลล์จะทำให้ E_R เป็นลบมากขึ้น

การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ Na^+ และ Ca^{2+} ในสารละลายภายนอกเซลล์ไม่ค่อยมีผลต่อ E_R ของเซลล์กล้ามเนื้อและเซลล์นำไฟฟ้าในหัวใจขณะพัก เนื่องจากปกติในสภาวะพักเยื่อหุ้มเซลล์เหล่านี้มีค่า P_{Na} และ P_{Ca} ต่ำ แต่ในระยะอื่นพบว่า permeability ของทั้ง Na^+ และ K^+ มีความสำคัญต่อ membrane potential การใช้ Nernst equation จะไม่สามารถช่วยคำนวณ membrane potential ได้ อาจใช้ Goldman-Hodgkin Katz equation แทนได้ดังต่อไปนี้

$$E_{mem} = 61 \times \log \left(\frac{P_K \times K_{out} + P_{Na} \times Na_{out}}{P_K \times K_{in} + P_{Na} \times Na_{in}} \right)$$

ข. Action potential

การเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ K^+ นอกจากมีผลต่อ E_R แล้วยังมีผลต่อลักษณะ ความสูง (amplitude) และระยะเวลา (duration) ของ action potential ด้วย เช่น กรณีเพิ่ม K^+ ภายนอก ทำให้ E_R ลดลง (ด้านในเป็นลบน้อยลง) ศักย์ไฟฟ้าเข้าใกล้ threshold ซึ่งน่าจะทำให้ถูกเร้าได้ง่าย อย่างไรก็ตามการเพิ่ม K^+ หรือการทำให้ E_R ของเยื่อหุ้มเซลล์ลดลง (ขนาดปานกลาง) เป็นเวลานาน ๆ จะทำให้ fast Na^+ channel ไม่ทำงาน แต่ไม่มีผลต่อ slow Ca^{2+} channels ผลลัพธ์คือ potential ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์ Purkinje ซึ่งเป็นชนิด fast response จะกลายเป็นชนิด slow response การเกิด depolarization ช้าลง (ความชันของ phase 0 ลดลง) อีกทั้ง amplitude และ duration ของ action potential ก็ลดลง เปลี่ยนลักษณะ action potential จากชนิด fast response เป็น slow response

หากทำให้ความเข้มข้นของ K^+ ภายนอกเซลล์สูงมากเกินไป จะทำให้ทั้ง fast Na^+ และ slow Ca^{2+} channels ไม่ทำงาน ทำให้เซลล์เหล่านี้ไม่สามารถถูกเร้าได้ ในทางตรงข้ามการลดความเข้มข้นของ K^+ มีผลต่อรูปร่างของ action potential คือ ทำให้ action potential ของเซลล์กล้ามเนื้อทั้งใน atrium และ ventricle มี amplitude สูงขึ้นและมี duration ยาวนานออกไป หากทำให้ K^+ ต่ำอยู่เป็นเวลานานจะทำให้เกิด ventricular ectopic beat (ventricle ถูกเร้าให้บีบตัวโดยคลื่นไฟฟ้าที่สร้างจากส่วนอื่นของหัวใจที่ไม่ใช่จาก SA node) เกิด ectopic tachycardia และในที่สุดเกิด ventricular fibrillation ได้

การเปลี่ยนความเข้มข้นของ Na^+ ก็มีผลต่อ action potential เช่นกัน เนื่องจากการเกิด depolarization (phase 0) ของ action potential ขึ้นกับการเคลื่อนที่ของ Na^+ การลดความเข้มข้นของ Na^+ ภายนอกเซลล์จะมีผลให้เกิด depolarization ช้าลง (ความชันของ phase 0 ลดลง) และ amplitude ของ action potential ลดลงด้วย หากลดความเข้มข้น Na^+ เหลือประมาณ 10% ของ

ระดับปกติ excitability ของหัวใจจะหมดไป ส่วนการเพิ่มความเข้มข้นของ Na^+ มีผลโดยตรงต่อรูปร่างของ action potential เพียงเล็กน้อย

สำหรับการเปลี่ยนระดับความเข้มข้น Ca^{2+} มีผลเปลี่ยน duration ของ action potential อย่างชัดเจน แต่มีผลต่อ membrane potential และความสูงของ action potential เพียงเล็กน้อยเท่านั้น เช่น การเพิ่ม Ca^{2+} ทำให้ duration ของ action potential ยาวนานออกไป รวมทั้ง Ca^{2+} เคลื่อนเข้าเซลล์มากขึ้นด้วย หากลดการเคลื่อนที่ของ Ca^{2+} ที่เข้าเซลล์ เช่น Ca^{2+} channel blockers จะทำให้รูปร่างของ action potential ของ ventricle เหมือนกับของ atrium คือ phase 2 หายไป

2.4 ผลของไอออนต่อ nodal cell

ใน nodal cell ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น pacemaker cell ไม่ว่าจะ เป็น normal หรือ ectopic ต่างมีความต่างศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อหุ้มเซลล์ในช่วงพัก (E_R) ไม่คงที่ คือ ศักย์ไฟฟ้าเป็นลบน้อยลงอย่างช้าๆ เกิด depolarization ขึ้นเอง (pacemaker potential) และเมื่อถึง threshold จะเกิด action potential ขึ้น

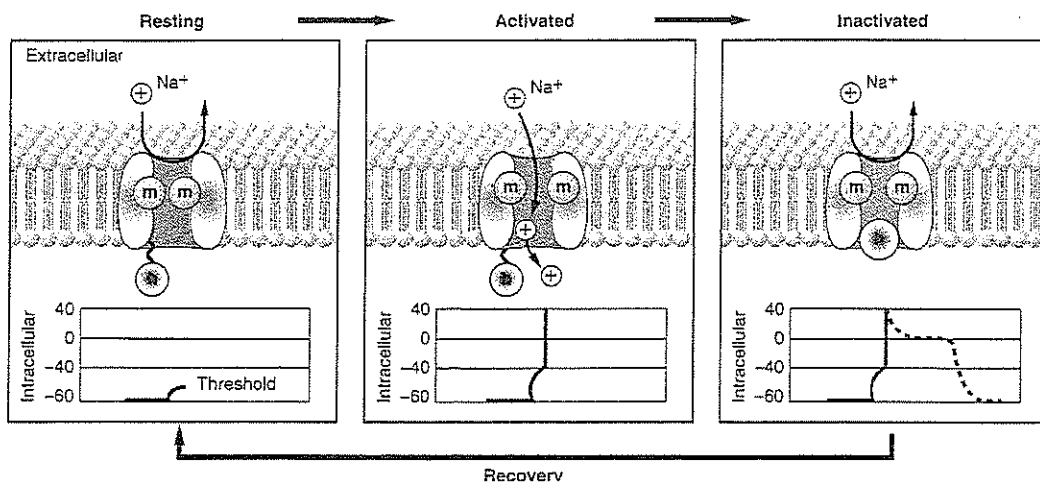
ผลของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นภายนอกของเซลล์ของ K^+ ต่อ pacemaker cell จะซับซ้อนกว่าใน nonpacemaker cell เนื่องจากใน pacemaker cell นั้น permeability ต่อ K^+ (P_K) มีความสำคัญมากกว่าความเข้มข้นภายนอกเซลล์ของ K^+ โดยสรุป หากสารละลายภายนอกเซลล์มีความเข้มข้นของ K^+ ต่ำ จะทำให้ E_R มีค่าเป็นลบน้อยลง ระดับ threshold เป็นลบมากขึ้น และความชันของ pacemaker potential (phase 4) สูงขึ้น อาจเป็นผลจากเยื่อหุ้มเซลล์ยอมให้ K^+ ผ่านออกนอกเซลล์ได้น้อยลง (มี P_K ลดลง) การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ส่งเสริมให้เกิด action potential ที่ SA node ได้เร็วขึ้น หรือเกิด ectopic pacemaker ได้ หากสารละลายภายนอกเซลล์มี K^+ สูง จะให้ผลตรงข้าม คือความชันของ pacemaker potential ลดลง (อาจเนื่องจาก P_K สูงขึ้น) การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ส่งเสริมให้ pacemaker ช้าหรือหยุดลง

กรณีของ Ca^{2+} การลดความเข้มข้นของ Ca^{2+} ภายนอกเซลล์ หรือการให้สารที่ขัดขวาง Ca^{2+} ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ได้แก่ Ca^{2+} channel antagonists จะมีผลลดความชันของ pacemaker potential รวมทั้งลดความสูง (amplitude) และความยาว (duration) ของ action potential ของ nodal cells

ผลของการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้น Na^+ ภายนอกเซลล์ต่อ nodal cell เป็นไปในทำนองเดียวกันกับเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์นำไฟฟ้าในหัวใจดังที่กล่าวไปแล้ว การเคลื่อนที่ของ Na^+ เข้าสู่เซลล์จำเป็นต้องอาศัย Na^+ channel ซึ่งมีโครงสร้างแบ่งออกได้เป็น 2 แบบ ได้แก่ activation (m) gate และ inactivation (h) gate โดยมีการทำงานดังรูปที่ 7-3 การขัดขวางการทำงานของ Na^+ channel เช่น การให้ยาในกลุ่ม sodium channel-blocking agent จึงช่วยรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้

3. การเต้นผิดปกติของหัวใจ (Cardiac arrhythmias)

การเต้นของหัวใจเกิดการผิดปกติได้ เนื่องจากเกิดการนำคลื่นไฟฟ้าในหัวใจผิดปกติ อาจเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ ได้แก่ ภาวะหัวใจขาดเลือด (ischemia), ขาดออกซิเจน (hypoxia), ภาวะ acidosis หรือ alkalosis ความผิดปกติของ electrolyte ในร่างกาย การมี catecholamine มากเกินไป และการเกิดพิษจากยา เป็นต้น อย่างไรก็ตามการเต้นของหัวใจผิดปกติเป็นผลมาจากความผิดปกติของการสร้างคลื่นไฟฟ้า (impulse) หรือความผิดปกติในการนำคลื่นไฟฟ้า หรือทั้งสองอย่าง ความผิดปกตินี้อาจเกิดขึ้นได้ทั้งที่ atrium (เรียก atrial arrhythmia) และที่ ventricle (เรียก ventricular arrhythmia)



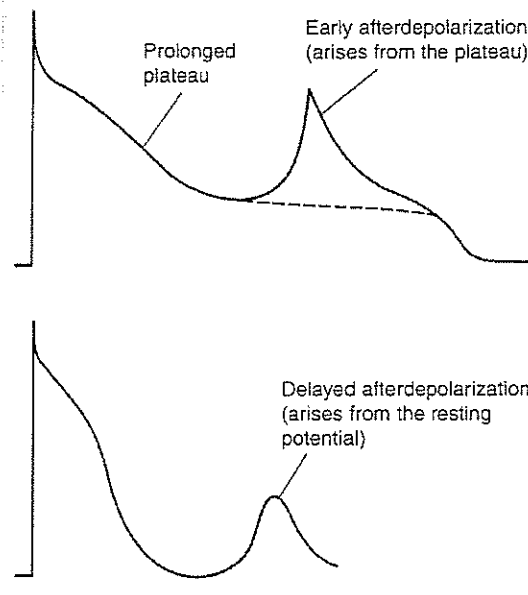
รูปที่ 7-3 แผนภาพแสดงการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ Na⁺ channel แบบเป็นวัฏจักรขณะที่มี action potential การเปลี่ยนโครงสร้างไปมาระหว่าง resting, activated และ inactivated ขึ้นกับ membrane potential และเวลา m gate แทน activated gate และ h gate แทน inactivated gate กราฟที่แสดงไว้ในแถวสุดท้าย คือ membrane potential ที่เวลาใด ๆ ในแต่ละช่วงของการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ Na⁺ channel ว่าเป็นช่วงที่มีสภาพเป็น inactivated ทั้งหมด หรือบางส่วน หรือไม่พร้อมที่จะถูกกระตุ้นเลย ที่มา : Hume and Grant, 2007

3.1 ความผิดปกติในการสร้างคลื่นไฟฟ้า

ระยะเวลาในการเกิด depolarization ของ pacemaker cell คือ ระยะเวลาของการเกิด action potential รวมกับระยะเวลาในการคลายตัวของหัวใจ (diastolic interval) หากระยะเวลาใดก็ตามสั้นลง จะทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น แต่ระยะเวลาในการคลายตัวของหัวใจนั้นจะมีความสำคัญมากกว่า ซึ่งจะมีปัจจัย 3 อย่างเข้ามาเกี่ยวข้องคือ 1) maximum diastolic potential 2) slope ของ phase 4 และ 3) threshold potential ดังนั้น การกระตุ้นเส้นประสาท vagus หรือให้ acetylcholine มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจ โดยไปทำให้ maximum diastolic potential เป็นลบมากขึ้น และ ลด slope ของ phase 4 เช่นเดียวกับ β -adrenoceptor antagonist ที่ลด slope ของ phase 4 เช่นกัน ในทางตรงข้าม การเพิ่มอัตราการเกิดคลื่นไฟฟ้า ไม่ว่าจะด้วยสาเหตุจากภาวะ

hypokalemia หรือ การกระตุ้น β -adrenoceptor, fiber stretch หรือ acidosis ปัจจัยเหล่านี้ทำให้ slope ของ phase 4 เพิ่มขึ้น

การเกิดความผิดปกติที่เรียกว่า afterdepolarization หมายถึงการเกิดมี depolarization ที่เร็วกว่าปกติ (รูปที่ 7-4) แบ่งย่อยออกได้เป็น 2 แบบ คือ depolarization ที่เข้ามาในช่วง phase 3 เรียกว่า early afterdepolarizations (EADs) และ depolarization ที่เข้ามาในช่วง phase 4 เรียกว่า delayed afterdepolarizations (DADs) EADs จะเกิดได้ง่ายขึ้นในสภาวะที่หัวใจเต้นช้า และเชื่อว่าช่วยทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบที่มีระยะ QT ยาวกว่าปกติ (long QT-related arrhythmia) ขณะที่ DADs มักจะเกิดขึ้นในสภาวะที่มี intracellular Ca^{2+} เพิ่มขึ้น และเกิดได้ง่ายขึ้นเมื่อหัวใจมีอัตราการเต้นที่เร็วกว่าปกติ เชื่อว่ามีความสัมพันธ์กับ arrhythmia ที่เกิดจากพิษของ digitalis, arrhythmia ที่เกิดจากการมี catecholamine มากเกินไปหรือ arrhythmia ที่เกิดจาก ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

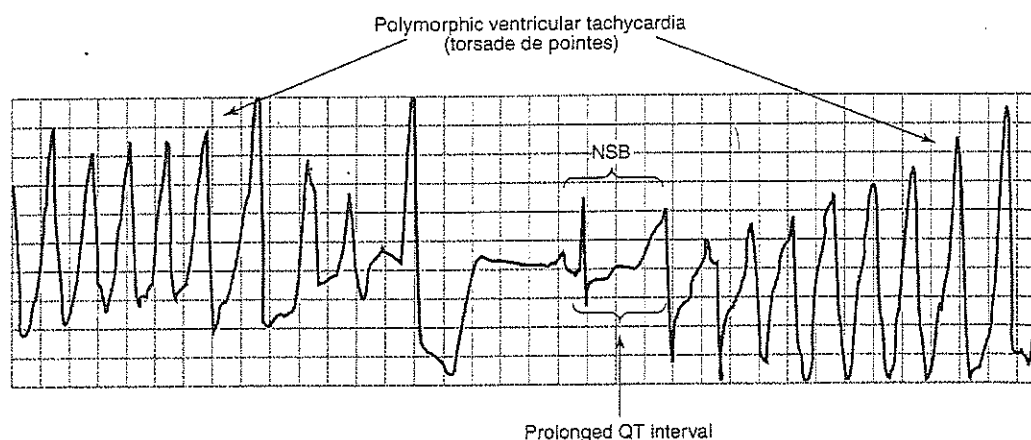


รูปที่ 7-4 การเกิด abnormal activity 2 แบบ รูปบนเป็นการเกิดแบบที่เรียกว่า early afterdepolarization และรูปล่างเป็นการเกิดแบบที่เรียกว่า delayed afterdepolarization ทั้งสองกรณีเกิดขึ้นระหว่างหรือหลังจากการเกิด depolarization ปกติ ที่มา : Hume and Grant, 2007

การเกิดคลื่นไฟฟ้าผิดปกติ อาจเกิดได้จากเซลล์บางแห่งของหัวใจนอกเหนือจาก SA node ซึ่งเรียกว่า ectopic pacemaker โดยจะสร้างคลื่นไฟฟ้าขึ้นมาแล้วกระตุ้นเซลล์ข้างเคียงให้เกิด depolarization ทำให้หัวใจบีบตัวก่อนเวลาอันควร เรียกว่าเกิด extrasystole หรือ premature beat ซึ่งอาจเกิดขึ้นเฉพาะที่ atrium หรือที่ ventricle ตรวจได้ด้วยภาพ ECG เมื่อการบีบตัวเกิดขึ้นก่อนกำหนด ทำให้คลื่นไฟฟ้าอันต่อมาซึ่งมาจาก SA node ไม่สามารถเร้ากล้ามเนื้อหัวใจได้ เพราะอยู่ในช่วงของระยะเวลาพักสมบูรณ์ (absolute refractory period) แต่จะตอบสนองคลื่นไฟฟ้าจาก SA

node อันถัดไปอีกคลื่นหนึ่งได้ ทำให้ช่วงของ diastole นานกว่าปกติ ช่วงเวลานี้เรียกว่า compensatory pause

พวก ectopic pacemaker สามารถส่งคลื่นไฟฟ้าออกมาช้า ๆ กันด้วยความถี่สูงกว่าของ SA node ทำให้เกิด extrasystole ติดต่อกันด้วยความถี่สูง ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นเรียกว่าเกิด tachycardia หากถี่มากยิ่งขึ้นจะเรียกว่า flutter ความผิดปกติทั้งสองชนิดนี้แม้หัวใจจะมีอัตราการเต้นสูงแต่จังหวะเต้นของหัวใจยังสม่ำเสมอ ความผิดปกติเช่นนี้โดยเฉพาะในกรณีของ flutter ไม่เกิดขึ้นบ่อยนัก โดยมาก ectopic pacemaker เมื่อให้ความถี่สูงมาก จะทำให้กล้ามเนื้อบริเวณต่าง ๆ ของหัวใจบีบตัวไม่พร้อมกันหรือไม่สัมพันธ์กัน เรียกว่าเกิด fibrillation ทำให้หัวใจไม่สามารถบีบเลือดออกสู่ระบบไหลเวียนได้อย่างปกติ โดยมากแล้ว fibrillation มักเกิดจากคลื่นไฟฟ้าที่สร้างขึ้นอย่างรวดเร็วจากตำแหน่งต่าง ๆ ใน atrium หรือ ventricle กล่าวคือ มี ectopic pacemakers เกิดขึ้นในบริเวณต่าง ๆ ของหัวใจ ซึ่งมีไม่ใช่ SA node



รูปที่ 7-5 Electrocardiogram ของผู้ป่วยที่มี QT ยาวกว่าปกติหรือที่เรียกว่า torsade de pointes จะเห็นอัตราการเต้นของหัวใจที่สูงขึ้น (polymorphic ventricular tachycardia) ในช่วงต้นของกราฟแล้วหยุดลงในช่วงกลาง ตามด้วย normal sinus beat (NSB) และ QT ที่ยาวมาก ต่อด้วยอีกช่วงหนึ่งของ ventricular tachycardia ผู้ป่วยมักจะเกิดอาการมึนงงหรือเป็นลมหมดสติ ที่มา : Hume and Grant, 2007

ในทางการแพทย์สามารถแก้ไข ventricular fibrillation ให้หายไปและทำให้ SA node สร้างคลื่นไฟฟ้าได้เป็นปกติคืนมาโดยวิธี defibrillation ซึ่งอาศัยเครื่องมือทางไฟฟ้าที่ทำให้เกิด electric shock ที่หัวใจ นอกจากนี้เราอาจช่วยทำให้อัตราไหลของเลือดที่ออกจากหัวใจหรือ cardiac output และอัตราไหลของเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจของ ผู้ป่วยที่เกิด ventricular fibrillation ให้กลับมาอยู่ในระดับใกล้เคียงปกติได้โดยการปั๊มหรือนวดหัวใจ (cardiac massage) ซึ่งทำได้โดยใช้มือกดนวดจากภายนอก โดยวางสันมือข้างหนึ่งบนส่วนล่างของกระดูกอก (sternum) แล้ววางสันมืออีกข้างหนึ่งทับบนหลังมือแรก แล้วกดลงในแนวตั้งโดยใช้น้ำหนักตัวช่วย ทำซ้ำ ๆ กันด้วยความถี่ประมาณ 80-100 ครั้งต่อนาที วิธีนี้มีส่วนสำคัญที่จะช่วยให้ผู้ป่วยมีชีวิตรอดได้ขณะหัวใจเกิด fibrillation

3.2 ความผิดปกติในการนำไฟฟ้า

การนำคลื่นไฟฟ้าภายในหัวใจอาจผิดปกติซึ่งเกิดได้ในบริเวณต่าง ๆ ของหัวใจ แล้วทำให้คลื่นไฟฟ้าผ่านบริเวณนั้นๆ ได้ช้าหรือไม่ได้เลย เรียกหัวใจขัด (Heart block) ส่วนใหญ่มักเกิดที่บริเวณติดต่อระหว่าง atrium กับ ventricle หัวใจขัดอาจเกิดจากความผิดปกติใน AV node หรือในเนื้อเยื่อนำไฟฟ้าที่ตกลงมาจาก AV node (เช่น bundle of His) ทำให้เกิดภาวะหัวใจขัด ซึ่งแบ่งได้เป็น 3 พวก ตามความรุนแรง ได้แก่

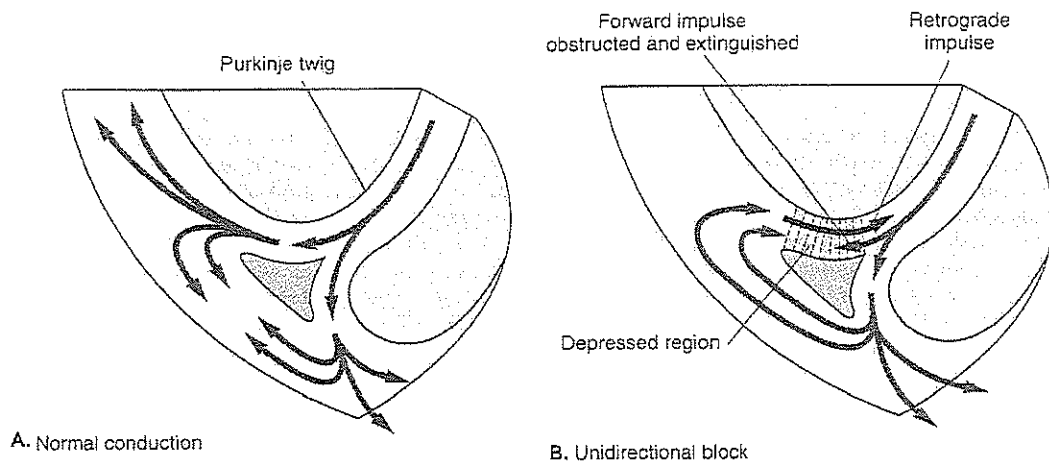
ก. **First-degree block** ชนิดนี้จะพบว่าช่วงเวลาระหว่าง P wave และ QRS complex (เรียกว่า PR interval) ของ ECG ยาวนานกว่าปกติ แต่การบีบตัวระหว่าง atrium กับ ventricle ยังคงตาม atrium ทุกครั้ง

ข. **Second-degree block** ชนิดนี้การนำไฟฟ้าช้ามากขึ้น ทำให้นำไฟฟ้าจาก atrium มายัง ventricle ไม่ได้หมดทุกคลื่น สัดส่วนระหว่างอัตราการบีบตัวของ atrium กับ ventricle อาจเป็น 2 ต่อ 1 หรือ 3 ต่อ 1 กรณีเกิด atrial flutter (อัตราเต้นอยู่ในช่วง 200-350 ครั้งต่อนาที) มักจะมี atrioventricular block แบบนี้เกิดขึ้นเสมอ ทั้งนี้เพราะ AV node มี refractory period ยาวและมีความสามารถนำคลื่นไฟฟ้าผ่านไปได้ไม่เกิน 230 คลื่นต่อนาที

ค. **Thrid-degree block** (หรือ complete block) กรณีนี้คลื่นไฟฟ้าจาก atrium ไม่สามารถผ่านมายัง ventricle ได้เลย อัตราการบีบตัวระหว่าง atrium กับ ventricle ไม่สัมพันธ์กัน สาเหตุมีหลายประการ เช่น เนื่องจากมี myocardial infarction ที่บริเวณ septum หรือเนื่องจาก bundle of His ถูกทำลายให้เสียไป

เนื่องจากระบบประสาทอัตโนมัติ parasympathetic มีส่วนสำคัญในการควบคุมการนำไฟฟ้าระหว่าง AV conduction ดังนั้นการใช้ atropine ซึ่งเป็น anticholinergic drug สามารถรักษาอาการที่เกิดจาก AV block ได้ แต่พบว่ารักษาได้เพียงบางส่วน สาเหตุที่ทำให้เกิดความผิดปกติในการนำไฟฟ้าของหัวใจที่พบได้บ่อยเกิดจากปรากฏการณ์ที่เรียกว่า reentry หรือ circus movement ซึ่งเกิดจากการที่มีความผิดปกติของเนื้อเยื่อหัวใจบางส่วน จนทำให้กระแสไฟฟ้าเดินทางไม่ได้ตามปกติเพียงหนึ่งเส้นทาง จึงเกิดการเปลี่ยนทิศทางเป็นกระแสไหลย้อนวนกลับ ซึ่งอาจจะเกิดขึ้นแค่ 1 วงจรจำกัดอยู่เพียงแคในบริเวณแคบ ๆ หรืออาจจะแผ่ไปเป็นบริเวณกว้างในผนังของหัวใจห้องบนและห้องล่าง

โดยทั่วไป การเกิด reentry จะเกิดขึ้นได้เมื่อหัวใจมีสภาพ 3 ประการ (รูปที่ 7-6) ดังต่อไปนี้ คือ 1) ต้องมีความผิดปกติทางกายวิภาคหรือสรีรวิทยาทำให้เกิดการขัดขวางไม่ให้เกิดการส่งกระแสไฟฟ้าเป็นไปแบบพร้อม ๆ กัน ทำให้กระแสไฟฟ้าบางส่วนเดินทางช้ากว่ากระแสไฟฟ้ารวม ทำให้เกิด reentry ได้ 2) มีการขัดขวางทางเดียวเกิดขึ้น (unidirectional block) คือข้างหนึ่งหยุดลงขณะที่อีกข้างหนึ่งยังเดินทางต่อไปได้ในทิศทางตรงข้าม ซึ่งการหยุดลงจะเป็นแบบค่อยเป็นค่อยไปที่ละน้อย และ 3) ระยะเวลาในการส่งกระแสไฟฟ้าจะต้องนานพอเพื่อกระแสไฟฟ้าที่วนกลับมาเลยช่วง refractory period ไปแล้ว



รูปที่ 7-6 แผนภาพแสดงกลไกการเกิด reentry รูป A: แสดงถึงการนำไฟฟ้าในภาวะปกติของ Purkinje fiber ใน ventricle ซึ่งจะแยกตามแขนงทั้งสองแล้วอ้อมมาพบกันแล้วหายไป เนื่องจากการชนกัน รูป B: แสดงความผิดปกติที่มีการปิดกั้นไฟฟ้าแบบทิศทางเดียว (unidirectional block) ที่แขนงบน ทำให้ไฟฟ้าไม่สามารถผ่านลงมาตามแขนงบนได้ และไฟฟ้าที่ผ่านแขนงล่างวิ่งสวนทางกลับเข้าสู่แขนงบน ทำให้ไฟฟ้าที่ไหลสวนทางขึ้นมานี้มีโอกาสหมุนวนและกระตุ้นเนื้อเยื่อบริเวณนั้นได้อีก ถ้า refractory period ของเนื้อเยื่อสั้นกว่าเวลาที่ใช้ในการนำไฟฟ้า (conduction time) ก็จะทำให้เกิด reentry arrhythmia ในวงจรที่แสดงด้วยลูกศรสีเข้ม

ที่มา : Hume and Grant, 2007

การจะเกิด reentry ได้นั้นจะขึ้นกับความสามารถในการนำกระแสไฟฟ้าเป็นสำคัญ หากความเร็วของการส่งกระแสไฟฟ้าช้ามากเกินไป ก็จะทำให้เกิดการขัดขวางทั้งสองทาง ทำให้ไม่เกิด reentry หรือหาก reentry นั้นมีความแรงน้อย จะจางหายไปเอง หรืออาจจะไปชนกับคลื่นไฟฟ้าปกติก็จะถูกลบล้างไป หรือหากความเร็วของการส่งกระแสไฟฟ้าเร็วมากเกินไป ก็อาจจะเกิดการส่งกระแสไฟฟ้าผ่านบริเวณที่ผิดปกติได้ ไม่เกิดการขัดขวางทางเดียว หรือกระแสอาจเร็วมากจนกระทั่งไปตกอยู่ในช่วง refractory period เหล่านี้ก็จะไม่ทำให้เกิดการ reentry

การทำให้การนำกระแสไฟฟ้าช้าลง ทำได้โดยการยับยั้ง Na^+ current หรือ Ca^{2+} current หรือทั้งสองอย่างก็ได้ ดังนั้นยาใช้เพื่อจุดมุ่งหมายในการทำลายชบวนการเกิด reentry จึงมีฤทธิ์ยับยั้ง Na^+ current หรือ Ca^{2+} current นอกจากนั้นการทำให้ช่วง refractory period ยาวขึ้นเป็นอีกทางหนึ่งที่จะทำให้ชบวนการ reentry เกิดขึ้นไม่ได้ โดยถ้า refractory period ในบริเวณเนื้อเยื่อใกล้เคียง บริเวณที่ถูกขัดขวาง มีความยาวมากขึ้นเท่าไร ก็จะทำให้ reentry ที่เข้ามามีโอกาสตกอยู่ใน refractory period มากขึ้นเท่านั้น

4. เกสัชวิทยาพื้นฐานของยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ดังที่กล่าวมาแล้วว่าภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเกิดจาก 2 สาเหตุหลัก คือ ความผิดปกติของการสร้างคลื่นไฟฟ้า และความผิดปกติในการนำคลื่นไฟฟ้า ดังนั้นการรักษาจึงมีจุดมุ่งหมายเพื่อ ลด

ectopic pacemaker activity และ ปรับการนำกระแสไฟฟ้า หรือการเปลี่ยนแปลงระยะ refractory period เพื่อไม่ให้เกิด reentry ขึ้นได้ ซึ่งยาที่ใช้ในปัจจุบันสามารถทำให้บรรลุปเป้าหมายดังกล่าวได้ ประกอบด้วยกลไกการออกฤทธิ์ 4 อย่าง คือ 1) การยับยั้ง sodium channel 2) การยับยั้ง sympathetic effect ที่หัวใจ 3) การทำให้ระยะ absolute refractory period ยาวออกไป และ 4) การยับยั้ง calcium channel

ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะออกฤทธิ์ลดความสามารถในการผลิตคลื่นไฟฟ้าของ ectopic pacemaker ได้มากกว่าของ SA node และลดความสามารถในการนำไฟฟ้า การถูกกระตุ้นรวมทั้งทำให้ refractory period ยาวขึ้นในเนื้อเยื่อที่กำลังอยู่ในขณะ depolarization มากกว่าเนื้อเยื่อที่อยู่ในสภาพปกติ ดังนั้นยาจึงไปออกฤทธิ์ยับยั้งแบบเฉพาะเจาะจงกับ sodium channel หรือ calcium channel ของเซลล์กำลังเกิด depolarization เท่านั้น นั่นหมายถึงยาไปจับกับ activated channel (ระยะ phase 0) และ inactivated channel (ระยะ phase 2) เท่านั้น แต่จะจับน้อยมากหรือไม่จับเลยกับ rested channel ดังนั้นยาจะออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิดกระแสไฟฟ้าของหัวใจในภาวะที่มี tachycardia ซึ่งมีจำนวน channel ที่อยู่ในสถานะ activation รวมกับที่อยู่ในสถานะ inactivation เป็นจำนวนมากต่อหน่วยเวลา หรือในกรณีที่ไม่มี resting potential เนื่องจากมีจำนวน inactivation ในระยะพักเป็นจำนวนมากกว่าปกติ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์แบบนี้เรียกว่า เป็น use-dependent หรือ state-dependent

ในเซลล์ที่มีความผิดปกติในการสร้างคลื่นไฟฟ้า ยาจะไปลด slope ของ phase 4 โดยการยับยั้ง Na^+ หรือ Ca^{2+} channel ทำให้อัตราส่วนของ permeability ของ Na^+ (หรือ Ca^{2+}) ต่อ K^+ ลดลง ผลคือ membrane potential จะเข้าใกล้กับ equilibrium potassium potential นอกจากนั้นยาบางตัวออกฤทธิ์โดยไปเพิ่ม threshold ให้สูงขึ้น (เป็นลบน้อยลง) ส่วนยาที่ยับยั้ง β -adrenoceptor ทำให้ slope ของ phase 4 ลดลงทางอ้อม โดยการไปลดอัตราการเต้นของหัวใจผ่านทางออกฤทธิ์ของ norepinephrine ที่หัวใจ

ในการออกฤทธิ์ทำลายขบวนการ reentry ของยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ พบว่ายาส่วนใหญ่ไปออกฤทธิ์กีดการนำไฟฟ้าด้วยกลไกใดกลไกหนึ่งหรือทั้งสองอย่างต่อไปนี้ คือ 1) ลดจำนวน unblocked channel ลง ทำให้การไหลของไอออนลดลงจนต่ำกว่าที่จะเกิดการ propagation ได้ และ 2) ทำให้เวลาที่ channel ต่าง ๆ จะคืนกลับสู่สภาพ resting ที่พร้อมจะถูกกระตุ้นใหม่ให้ยาวนานออกไป หรืออีกนัยหนึ่งคือ เพิ่ม effective refractory period นั้นเอง ด้วยกลไกดังกล่าวเป็นผลทำให้ early extrasystole ไม่สามารถเกิดขึ้นได้ ซึ่งต่อมาจะทำให้การส่งคลื่นไฟฟ้าช้าลงจนเกิด bidirectional conduction block ได้

โดยสรุป ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในขนาดที่เหมาะสมจะไปกีดการสร้างคลื่นไฟฟ้าใน ectopic pacemaker และกีดการนำไฟฟ้าที่ผิดปกติ โดยมีผลต่อเซลล์ปกติเล็กน้อย แต่หากเพิ่มขนาดขึ้น ยาจะสามารถไปกีดการทำงานของเซลล์ปกติและชักนำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้เช่นกัน นอกจากนี้ขนาดที่ให้ผลการรักษาตอนเริ่มต้นอาจเป็นตัวส่งเสริมทำให้เกิดภาวะ

หัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยที่มีการ block มากขึ้นและเกิด tachycardia หรือในผู้ป่วยที่มีภาวะ acidosis, hyperkalemia หรือ ischemia ได้

5. ชนิดของยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ แบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม ตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังต่อไปนี้

Class 1 มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ ยับยั้ง sodium channel โดยแบ่งออกเป็น 3 กลุ่มย่อย ตามผลต่อ action potential duration (APD) และ kinetics ของการยับยั้ง sodium channel ดังต่อไปนี้ คือ

1A ทำให้ APD ยาวขึ้นและมี kinetics ของการยับยั้ง sodium channel แบบเร็วปานกลาง

1B ทำให้ APD สั้นลงและมี kinetics ของการยับยั้ง sodium channel แบบเร็ว

1C มีผลต่อ APD น้อยและมี kinetics ของการยับยั้ง sodium channel แบบช้า

Class 2 มีกลไกการออกฤทธิ์เป็น sympatholytic drug คือ ยับยั้ง β -adrenoceptor activity ที่หัวใจ

Class 3 มีกลไกการออกฤทธิ์โดยไปทำให้ APD ยาวขึ้น โดยออกฤทธิ์ไปยับยั้งการเคลื่อนที่ออกของ potassium ที่ผ่านทาง rectifier potassium channel (ยับยั้ง rapid delayed rectifier potassium current; I_{Kr})

Class 4 มีกลไกการออกฤทธิ์ คือ ยับยั้งการไหลของ calcium ที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจที่มีช่วงของการ depolarization ขึ้นกับ calcium อันได้แก่ SA node และ AV node

ยาชนิดหนึ่ง ๆ อาจมีกลไกการออกฤทธิ์ได้หลายอย่างรวมกัน เช่น ยา amiodarone จะกลไกการออกฤทธิ์รวมกันทั้ง 4 กลุ่ม การจับกลุ่มจึงใช้ฤทธิ์ที่เด่นที่สุดของยานั้น นอกจากนั้นยังมียารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะอื่น ๆ อีก ที่มีกลไกที่ไม่สามารถจัดเข้ากลุ่มใดกลุ่มหนึ่งใน 4 กลุ่มที่กล่าวไปแล้ว ได้แก่ adenosine และ magnesium เป็นต้น

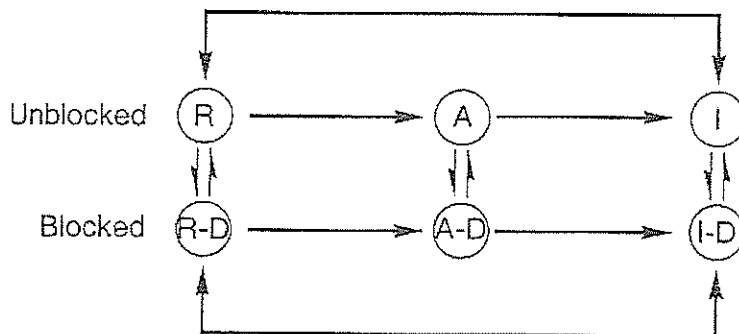
5.1 Sodium channel-blocking drugs (Class 1)

5.1.1 Procainamide (Subgroup 1A)

ผลต่อหัวใจ

ยาออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel แล้วทำให้ความสูงของ action potential ลดลง การนำไฟฟ้าช้าลง ระยะ QRS ใน ECG ยาวขึ้น นอกจากนั้นยังทำให้ระยะเวลาในการเกิด action potential นานขึ้น โดยการไปยับยั้ง potassium channel แบบไม่เฉพาะเจาะจง ยามีประสิทธิภาพน้อยกว่า quinidine ในการยับยั้ง ectopic pacemaker ที่ผิดปกติ แต่ว่ามีประสิทธิภาพดีกว่าในการยับยั้ง sodium channel ในเซลล์ที่อยู่ในขณะ depolarization

Procainamide มีฤทธิ์ต้าน vagal activity น้อยมาก ดังนั้นจึงทำให้เห็นผลต่อการกด SA node และ AV node ได้มากกว่า quinidine



รูปที่ 7-6 แผนภาพแสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยาด้านหัวใจเด่นผิดจังหวะซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง Na^+ channel แกวบนของรูปแสดงสถานะต่าง ๆ ของ Na^+ channel ที่เปลี่ยนแปลงไปมาระหว่างการเกิด action potential ขณะที่ไม่มียา ได้แก่ R (ขณะพัก; rested) \rightarrow A (ขณะถูกกระตุ้น; activated) \rightarrow I (ขณะไม่สามารถถูกกระตุ้น; inactivated) channel จะ recovery ได้เมื่อเปลี่ยนสถานะจาก I \rightarrow R ยาด้านหัวใจเด่นผิดจังหวะซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง Na^+ channel (D) ออกฤทธิ์โดยไปจับกับ Na^+ channel แบบ state-dependence คือจะจับกับ Na^+ channel ในสภาพที่เป็น A และ I ได้ดีกว่า R มาก นอกจากนั้นการ recovery I-D ไปสู่ R-D ยังช้ากว่า I \rightarrow R มาก ผลคือ tissue ที่มี Na^+ channel อยู่ในสภาพ A และ I มาก และ Na^+ channel ที่อยู่ระหว่าง depolarization (มี I มาก) จะถูกยับยั้งด้วยยามากกว่าในช่วงที่เกิด repolarization เพราะ Na^+ channel คินสภาพเป็น resting state ทำให้ยามีความเฉพาะเจาะจงต่อ arrhythmic cells มากกว่าเซลล์ปกติ

ที่มา : Hume and Grant, 2007

ผลต่ออวัยวะอื่น

ยามีฤทธิ์ยับยั้งการส่งกระแสประสาทที่ ganglion มีผลทำให้ peripheral vascular resistance ลดลงเกิดความดันโลหิตต่ำ โดยเฉพาะเมื่อให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ และให้อาจรวดเร็ว หรือในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ อย่างไรก็ตามในขนาดที่ใช้ในการรักษาจะมีผลข้างเคียงนี้น้อยกว่า quinidine

พิษต่อหัวใจ

ในขนาดที่สูงเกินไปจะทำให้ระยะเวลาในการเกิด action potential นานเกินไป QT interval ยาว และทำให้เกิด torsade de pointes arrhythmia และ syncope การนำไฟฟ้าช้าเกินไป และทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเนื่องจากยาได้

พิษต่ออวัยวะอื่น

ผลต่ออวัยวะอื่นที่สำคัญ คือ 1 ใน 3 ของผู้ที่ได้รับยาจะมีกลุ่มอาการคล้าย lupus erythematosus (Lupus-like syndrome) ซึ่งที่พบบ่อย ได้แก่ อาการปวดข้อ ข้ออักเสบ ในบางรายพบอาการ เยื่อหุ้มปอดอักเสบ (pleuritis) เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ (pericarditis) และ ปอดอักเสบ (parenchymal pulmonary disease) ในการใช้ยาในระยะยาวจะทำให้ antinuclear antibody titer เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยเกือบทุกราย

ผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ผื่น เป็นไข้ ตับอักเสบ และ agranulocytosis

เภสัชจลนศาสตร์

Procainamide ให้ได้ทั้งในรูปแบบยาฉีด (IM และ IV) และดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการรับประทาน มีค่า bioavailability ประมาณ 75% ให้ระดับยาสูงสุดภายใน 1 ชม. และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3-4 ชม. ยาถูกเปลี่ยนแปลงโดยตับเป็น n-acetylprocainamide (NAPA) ซึ่งเป็น active metabolite ที่มีฤทธิ์แบบยาใน class 3 การสะสมของ NAPA ในร่างกายจะเป็นผลให้หัวใจเต้นผิดปกติ แบบ torsade de pointes ได้

ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วยกระบวนการ acetylation ไปเป็น NAPA แล้วถูกกำจัดออกทางไต ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตจึงพบอุบัติการณ์เกิด torsade de pointes ได้มากขึ้น พบว่าการเกิด lupus-like syndrome จะลดลงในผู้ป่วยกลุ่ม fast acetylator แต่การเต้นผิดปกติของหัวใจแบบ torsade de pointes จะเพิ่มขึ้น

เนื่องจากค่าครึ่งชีวิตของ NAPA จะยาวกว่าของ procainamide ดังนั้นจึงมีโอกาสเพิ่มสะสมในร่างกายได้ และจะมีการสะสมมากขึ้นในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวและผู้ป่วยโรคไต ดังนั้นการให้ยา procainamide ในผู้ป่วยเหล่านี้จะต้องลดขนาดของยาลง และควรมีการวัดระดับของทั้ง procainamide และ NAPA ในเลือด เพื่อประเมินความเสี่ยงที่จะเกิดพิษ พบว่า toxic level ที่เป็นพิษต่อทางเดินอาหารและหัวใจจะมากกว่า 8 และ 20 µg/ml ตามลำดับ ขนาดที่ใช้ในการรักษา ventricular arrhythmia เท่ากับ 2-5 g/วัน อาจลดความถี่ในการให้ลงในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของไต

ประโยชน์ทางคลินิก

Procainamide มีประสิทธิภาพดีในการรักษาทั้ง atrial และ ventricular arrhythmia เหมือน quinidine แต่เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตสั้น ต้องให้บ่อยครั้งรวมทั้งสามารถชักนำให้เกิด lupus-like syndrome จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาเป็นเวลานาน procainamide เป็นยาที่ถูกเลือกใช้เป็นอันดับสอง (ต่อจาก lidocaine) ในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจ ventricular arrhythmia ที่เกิดขึ้นเนื่องจากมีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน (acute myocardial infarction)

5.1.2 Quinidine (Subgroup 1A)

ผลต่อหัวใจ

Quinidine มีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ procainamide โดยทำให้ความสูงของ action potential ลดลง การนำไฟฟ้าช้าลง ระยะ QRS ใน ECG ยาวขึ้น จากการยับยั้ง sodium channel และออกฤทธิ์ไปยับยั้ง potassium channel แบบไม่เฉพาะเจาะจงได้เช่นเดียวกัน แต่ quinidine มีฤทธิ์ antimuscarinic activity เต็มกว่า procainamide มาก พิษต่อหัวใจได้แก่ ทำให้ QT interval ยาวมาก และชักนำให้เกิดการเต้นผิดปกติของหัวใจแบบ torsade de pointes ขนาดสูงจะทำให้เกิดพิษโดยจะไปยับยั้ง sodium channel มากเกินไป ทำให้เกิดการยับยั้งการนำกระแสไฟฟ้าในเนื้อเยื่อทั่วทั้งหัวใจ ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการเป็นลม เรียกอาการแบบนี้ว่า quinidine syncope

นอกจากนี้ยังทำให้ระดับยา digitalis สูงขึ้นจนทำให้เกิดพิษได้เมื่อใช้ร่วมกัน เนื่องจากเชื่อกันว่ายาไปยับยั้งการขับออกของ digitalis

ผลต่ออวัยวะอื่น

หนึ่งในสามถึงประมาณครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยจะเกิดผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร อันได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย เมื่อใช้ในขนาดสูงจะทำให้เกิดอาการพิษซึ่งเป็นเอกลักษณ์ ที่เรียกว่า cinchonism ได้แก่ อาการปวดหัว มึนงง (dizziness) และมีเสียงดังในหู (tinnitus) และที่พบได้แต่ไม่บ่อยขึ้นกับพันธุกรรมของผู้ป่วยแต่ละคน (idiosyncratic reaction) ได้แก่ thrombocytopenia ตับอักเสบ angioneurotic edema และ อาการไข้

เภสัชจลนศาสตร์

Quinidine สามารถดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร จับกับ albumin และ α_1 -acid glycoprotein ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6-8 ชม. มักจะให้ยาในรูปแบบของ slow release เช่น ในรูปของเกลือ gluconate

ประโยชน์ทางคลินิก

ปัจจุบัน quinidine ถูกนำมาใช้ไม่บ่อยนักในการรักษา atrial flutter หรือ atrial fibrillation ไม่นิยมนำมาใช้กับผู้ป่วย ventricular tachycardia ด้วยสาเหตุที่ quinidine มีผลข้างเคียงมากทั้งต่อหัวใจและอวัยวะอื่น จึงทำให้ถูกนำมาใช้กับผู้ป่วยที่มีสภาพอื่น ๆ ของหัวใจปกติแต่อัตราการเต้นของหัวใจเท่านั้นที่ผิดปกติ จากผลการทดลองทางคลินิกพบว่า quinidine ช่วยให้ผู้ป่วยกลับมามีอัตราการผลิต sinus rhythm เป็นปกติได้มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยาถึง 2 เท่า แต่ขณะเดียวกันก็พบว่าอัตราการตายในผู้ป่วยเพิ่มขึ้นเป็น 2-3 เท่า ยา quinidine เป็นอนุพันธ์ของ quinine ดังนั้นบางครั้งยาในรูปแบบของยาฉีดถูกนำไปใช้รักษาโรคมาลาเรีย

5.1.3 Disopyramide (Subgroup 1A)

ผลต่อหัวใจ

Disopyramide มีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ procainamide และ quinidine แต่ว่ามีฤทธิ์ antimuscarinic activity แรงกว่ามาก ดังนั้นในการใช้ disopyramide เพื่อรักษา atrial flutter หรือ atrial fibrillation จึงจำเป็นต้องให้ยาที่มีผลไปกด atrioventricular conduction ร่วมด้วย

พิษต่อหัวใจ

ในขนาดที่ทำให้เกิดพิษ จะทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการเช่นเดียวกับผลจากการใช้ quinidine เกินขนาด และเนื่องจาก disopyramide มีผลทำให้แรงบีบของหัวใจลดลง ดังนั้นจึงอาจชักนำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้ จึงไม่นิยมใช้เป็น first line ในผู้ป่วยภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ และไม่ควรมานำมาใช้ในผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว

พิษต่ออวัยวะอื่น

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า disopyramide มีฤทธิ์ antimuscarinic คล้าย atropine (atropine-like activity) ซึ่งทำให้เกิดผลข้างเคียงจาก sympathetic system เช่น บัสสาวะคั่ง (ซึ่งพบบ่อยใน

ผู้ป่วยเพศชายที่มีต่อมลูกหมากโต) ปากแห้ง ตาพร่า ท้องผูก ทำให้อาการ glaucoma เพิ่มขึ้น ซึ่งซึ่งอาการเหล่านี้อาจรุนแรงจนต้องหยุดยา

เภสัชจลนศาสตร์

Disopyramide ในรูปยารับประทานจะมีค่า bioavailability ประมาณ 50% ยาในกระแสเลือดจับกับโปรตีนในพลาสมาสูง แต่ binding site จะเกิดการอิ่มตัวได้เมื่อให้ยาในขนาดสูง ทำให้ยาในรูปอิสระเพิ่มขึ้นมากโดยไม่เป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดยาที่เพิ่มขึ้น (non-linear relationship) ทำให้ระดับของยาในพลาสมาไม่สามารถเป็นตัวบอกระดับยาในรูปอิสระได้ ยาจะถูกขับออกทางไตโดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6-8 ชม. ขนาดปกติที่ใช้โดยการรับประทานเท่ากับ 150 mg 3 ครั้งต่อวัน ถึง 1 กรัมต่อวัน ต้องลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่เป็นโรคไต ไม่แนะนำให้ใช้ loading dose เนื่องจากจะทำให้เกิดภาวะหัวใจล้มเหลวได้

ประโยชน์ทางคลินิก

ถึงแม้ว่า disopyramide จะให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพกับผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด supraventricular arrhythmia ได้หลากหลายประเภท แต่ในประเทศสหรัฐอเมริกา ยอมรับให้ใช้ได้เฉพาะกับผู้ป่วยที่มี ventricular arrhythmia เท่านั้น

5.1.4 Lidocaine (Subgroup 1B)

Lidocaine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษา arrhythmia ที่เกิดจาก acute myocardial infarction โดยก่อให้เกิดความเป็นพิษน้อย ใช้แต่เฉพาะในรูปของยานี้

ผลต่อหัวใจ

Lidocaine ออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel โดยมี kinetics แบบเร็ว การยับยั้ง inactivated state ของ sodium channel ทำให้ APD ที่ยาวของ Purkinje และ ventricular cell สั้นลงมากกว่าการออกฤทธิ์ที่ atrium เนื่องจากการที่ยามี kinetics แบบเร็วจึงทำให้เซลล์หัวใจที่ปกติ recovery จากการจับได้เร็ว และไม่มีผลต่อการนำไฟฟ้าของเซลล์ปกติ ทำให้เกิดการออกฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจงกับเซลล์ที่อยู่ในสภาพ depolarized

พิษต่อหัวใจ

ในบรรดายาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง sodium channel ทั้งหมด lidocaine เป็นยาที่มีพิษต่อหัวใจน้อยที่สุด พิษที่ชักนำให้เกิด arrhythmia ไม่ว่าจะเป็น SA arrest การกวดการนำกระแสไฟฟ้า และ ventricular arrhythmia พบได้น้อย การให้ขนาดที่สูงโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว จะทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำได้ ซึ่งส่วนหนึ่งมาจากฤทธิ์ในการกวดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ

พิษต่ออวัยวะอื่น

พิษของ lidocaine เป็นอาการพิษที่พบได้เสมอ ๆ เช่นเดียวกับเมื่อเวลาใช้เป็นยาชาเฉพาะที่ ซึ่งได้แก่ ผลที่เป็นจากระบบประสาท คือ อาการประสาทสัมผัสไม่ปกติ (paresthesia, เช่น อาการชา) สั่น คลื่นไส้ มึนงง ควบคุมการได้ยิน พูดไม่ชัด ชัก อาการต่าง ๆ เหล่านี้จะพบได้บ่อยในคนแก่ หรือผู้ที่ตอบสนองไวต่อยานี้ หรือถ้าให้ขนาดสูงครั้งเดียวอย่างรวดเร็ว และอาการข้างเคียง

ที่เกิดขึ้นมีความสัมพันธ์กับขนาดที่ใช้ ปกติแล้วจะเกิดขึ้นไม่นาน อาการชักแก้ไขได้ด้วยการให้ diazepam

เภสัชจลนศาสตร์

Lidocaine เป็นยาที่มี first-pass hepatic metabolism สูง หากให้โดยการรับประทานแล้ว จะมียาเพียง 3% เท่านั้นที่เข้าสู่พลาสมา ดังนั้นจึงต้องให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด มีครึ่งชีวิตประมาณ 1-2 ชม. ขนาดที่ให้ในผู้ใหญ่คือ ให้ loading dose 150-200 mg ก่อน 15 นาที แล้วตามด้วย IV infusion 2-4 mg/min พบว่าขนาดดังกล่าวจะทำให้มีระดับยาในพลาสมาในช่วง 2-6 $\mu\text{g/mL}$ ซึ่งการวัดระดับยาในพลาสมามีประโยชน์ในการช่วยปรับอัตราการให้ยา ในผู้ป่วยที่เป็น myocardial infarction อาจต้องเพิ่มขนาดของยา เนื่องจากผู้ป่วยจะมี plasma α_1 -acid glycoprotein ที่จะจับกับยาเพิ่มมากขึ้น ทำให้ยาในรูปอิสระที่จะออกฤทธิ์ลดลง

เนื่องจากในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวนั้นจะมีการกระจายยาลดลง ขณะเดียวกันการขจัดยาออกจากร่างกายก็ลดลงด้วย ดังนั้นจึงต้องลดทั้ง loading dose และ maintenance dose ลง อย่างไรก็ตามการลดขนาดของยานั้นต้องคำนึงถึงปัจจัยทั้งสองอย่าง เนื่องจากผลจากปัจจัยทั้งสองนั้นทำให้เกิดผลตรงกันข้ามต่อระดับยาในเลือด ครึ่งชีวิตของยาอาจจะไม่ยาวเท่ากับเมื่อคำนวณจากการขับยาออกเพียงอย่างเดียว

ในผู้ป่วยโรคตับ plasma clearance จะลดลงอย่างมาก ขณะที่การกระจายยาเพิ่มขึ้น ดังนั้นจะทำให้ครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้นถึง 3 เท่าหรือมากกว่า ดังนั้นควรลด maintenance dose ลง ขณะที่ loading dose เท่าเดิม เนื่องจากครึ่งชีวิตของยาจะเป็นตัวตัดสินเวลาที่ยาจะถึงภาวะ steady state ดังนั้นในผู้ป่วยทั่วไปและผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วยจะใช้เวลาประมาณ 8-10 ชม. ขณะที่ผู้ป่วยที่มีโรคตับร่วมด้วยจะใช้เวลา 24-36 ชม. การใช้ lidocaine ร่วมกับยาที่ไปลด hepatic blood flow เช่น propranolol หรือ cimetidine ก็จะมีผลต่อการขับออกของ lidocaine ซึ่งจะไปเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดพิษ ป้องกันได้ด้วยการลดอัตราเร็วของการให้ iv infusion ลง ภาวะไตบกพร่องไม่เป็นสาเหตุใหญ่ในการเกิดการสะสมของ lidocaine จนทำให้เกิดพิษ

ประโยชน์ทางคลินิก

Lidocaine เป็น drug of choice ในการรักษา ventricular tachycardia และอาจใช้ป้องกันการเกิด ventricular fibrillation หลังการทำ cardioversion ในผู้ป่วยที่มี acute ischemia อย่างไรก็ตามการป้องกันด้วยการใช้ lidocaine นี้้อาจทำให้เกิดหัวใจหยุดเต้นได้ จึงแนะนำให้ใช้เฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแล้วเท่านั้น

5.1.5 Mexiletine (Subgroup 1B)

Mexiletine เป็นอนุพันธ์ของยา lidocaine มีฤทธิ์ต่อ electrophysiology และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเหมือน lidocaine ยกเว้นสามารถจะให้โดยการรับประทานได้ ใช้เพื่อรักษา ventricular arrhythmia มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 8-20 ชม. ขนาดปกติคือ 600-1200 mg ต่อวัน แบ่งให้ 2-3 ครั้ง อาการข้างเคียงพบได้ในขนาดที่ใช้รักษา ได้แก่ ผลต่อระบบประสาทกลาง เช่น อาการสั่น เห็นภาพ

ไม่ชัด lethargy (อาการเชื่องช้า ไม่ตอบสนอง) และที่พบบ่อย คือ ผลต่อระบบทางเดินอาหาร คือ คลื่นไส้ อาเจียน

Mexiletine ยังสามารถนำไปใช้เป็นการรักษาอาการปวดเรื้อรัง เช่น ในผู้ป่วยโรคเบาหวาน (diabetic neuropathy) และการปวดสาเหตุจากการบาดเจ็บของเส้นประสาท (nerve injury) ขนาดที่ใช้จะต่ำกว่าที่ใช้รักษา arrhythmia คือ ประมาณ 450-750 mg ต่อวัน

ยาอีกชนิดหนึ่งที่มีโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของ lidocaine อีกตัวหนึ่งคือ Tocainide แต่ปัจจุบันเลิกใช้แล้วเนื่องจากไปกีดการทำงานของไขกระดูก ทำให้เกิด agranulocytosis ได้

5.1.6 Phenytoin (Subgroup 1B)

Phenytoin ปกติใช้เป็นการรักษาโรคลมชัก แต่จากผลของยาต่อหัวใจจึงทำให้มีผู้สนใจนำมาใช้รักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ พบว่าสามารถแก้อาการ ventricular tachycardia ในสุนัขที่เกิดจากการผูกหลอดเลือด coronary ได้ ในผู้ป่วยพบว่าได้ผลใน ventricular arrhythmia และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดจากพิษของ digitalis ได้ดี

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (กรณีการใช้ในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ)

- 1) ผลต่อหัวใจ ผลของ phenytoin ต่อหัวใจจะคล้ายกับ lidocaine คือในขนาดรักษาจะไม่มีผลต่อ SA node ออกฤทธิ์ได้ดีใน depressed tissue โดยจะลด automaticity แต่เพิ่ม conductivity และ responsiveness ทำให้ใช้ยานี้ในการรักษา ventricular arrhythmia ที่เกิดจาก digitalis ได้ผลดี
- 2) ผลต่อระบบอื่น ๆ พบว่า phenytoin ไม่มีฤทธิ์ anticholinergic หรือ β -adrenergic blocking แต่จะมีผลมากต่อระบบประสาทกลางโดยความแรงจะมีความสัมพันธ์กับขนาดยา

เภสัชจลนศาสตร์

Phenytoin เมื่อได้ยาโดยการรับประทานจะดูดซึมได้ช้าและไม่แน่นอน มีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคลได้มาก การให้ยาโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อก็ดูดซึมได้ช้าและไม่ดี พบว่าถ้าให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ระดับยาจะสูงขึ้นอย่างรวดเร็วและลดลงเร็วเพราะยาจะกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ และจับกับ albumin ได้สูงถึง 90% การกำจัดยาส่วนใหญ่จะผ่านตับ (hydroxylation) ที่เหลือประมาณ 5% จะถูกขับออกทางไตในรูปเดิม

ประโยชน์ทางคลินิก

Phenytoin ใช้ไม่ได้ผลกับ atrial flutter หรือ atrial fibrillation แต่จะได้ผลดีกับภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดจากพิษของ digitalis, ได้ผลกับ ventricular arrhythmia ที่เกิดระหว่างการผ่าตัดหัวใจหรือเกิดจากภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน แต่ในกรณีหลังนี้จะนิยมใช้ lidocaine มากกว่าเพราะใช้ได้ผลดีกว่า

อาการข้างเคียงและอาการพิษ

อาการข้างเคียงสำคัญส่วนใหญ่จะเกี่ยวกับระบบประสาทกลาง และอาการที่เกิดขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับขนาดของยา พบว่าถ้าระดับยาในเลือดมากกว่า 20 $\mu\text{g/ml}$ จะเริ่มมีอาการตา

กระตุก (nystagmus) ง่วงซึม รั้วลี้กวิงเวียน (vertigo) เดินโซเซ (ataxia) คลื่นไส้ ถ้าระดับยามากกว่า 40 µg/ml จะเกิดภาวะซึมเศร้า และเกิดโคม่าได้ เชื่อว่าถ้าให้ยาในขนาดที่ระดับยาในเลือดประมาณ 20 µg/ml แล้วไม่ได้ผล ก็ไม่ควรให้ยาต่อไปเพราะแสดงยานี้ใช้ไม่ได้ผลกับผู้ป่วยรายนี้

ในกรณีที่ให้เข้าทางหลอดเลือดดำ ถ้าให้เร็วเกินไปจะทำให้ความดันเลือดลดลงได้อย่างมาก และเคยมีรายงานว่าเกิด cardiac arrest ดังนั้นการให้ควรจะให้เข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ

5.1.7 Flecainide (Class 1C)

Flecainide จัดเป็น potent sodium channel blocker ที่มีฤทธิ์ต่อ potassium channel ด้วย (แต่ไม่ทำให้ duration ของ action potential หรือช่วง QT ยาวขึ้น) โดยจะมี slow kinetics ไม่มี antimuscarinic activity ใช้รักษาผู้ป่วย supraventricular arrhythmia ที่มีหน้าที่อื่น ๆ ของหัวใจปกติ

Flecainide ออกฤทธิ์กด premature ventricular contraction แต่อาจจะทำให้อาการมากขึ้นในผู้ป่วยที่มี ventricular tachycardia หรือผู้ป่วยภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด หรือผู้ป่วยที่มี ventricular ectopy มีรายงานว่าพบอัตราการตายของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นประมาณ 2 เท่า ในผู้ป่วยที่ใช้ Flecainide และยาอื่นในกลุ่ม 1C

ยาถูกดูดซึมได้ดีและมีครึ่งชีวิตประมาณ 20 ชม. ถูกกำจัดโดย metabolism ที่ตับ และขับออกจากร่างกายทางไต ขนาดที่ใช้รักษาเท่ากับ 100-200 mg วันละ 2 ครั้ง

5.1.8 Propafenone (Class 1C)

Propafenone จะมีสูตรโครงสร้างคล้าย propranolol จึงมีฤทธิ์ปิดกั้นที่ β-receptor อย่างอ่อน ๆ การออกฤทธิ์ในการปิดกั้น sodium channel ของ propafenone จะคล้ายกับ flecainide แต่ออกฤทธิ์กว้างทำนองเดียวกับ quinidine

Propafenone ถูกกำจัดโดย metabolism ที่ตับ มีครึ่งชีวิตประมาณ 5-7 ชม. ขนาดที่ใช้รักษาเท่ากับ 450-900 mg วันละ 3 ครั้ง ใช้รักษา supraventricular arrhythmia

อาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ มีรสกลืนเหมือนโลหะ (metallic taste) ท้องผูก และอาจจะทำให้ผู้ป่วย ventricular tachycardia มีอาการแย่ลงเช่นเดียวกับ Flecainide

5.1.9 Moricizine (Class 1C)

Moricizine เป็นอนุพันธ์ของ phenothiazine มีฤทธิ์เป็น potent sodium channel blocker ถูกนำมาใช้ใน ventricular arrhythmia ยาเมื่อถูก metabolize จะได้สารหลายตัว บางตัวจะยังมีฤทธิ์และมีครึ่งชีวิตยาว อาการข้างเคียงที่อาจจะพบได้แก่ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ และอาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการแย่ลงเช่นเดียวกับยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง Na channel อื่น ๆ

5.2 β -adrenergic blocking drugs (Class 2)

ยาในกลุ่ม β -adrenergic blocker ออกฤทธิ์ในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยยาบางตัวมีฤทธิ์การต้าน β_1 -adrenergic receptor ที่หัวใจอย่างเฉพาะเจาะจง บางตัวออกฤทธิ์เป็น intrinsic sympathomimetic activity บางตัวออกฤทธิ์โดยตรงต่อเยื่อหุ้มเซลล์ และบางตัวออกฤทธิ์ทำให้ duration ของ action potential ที่หัวใจยาวขึ้น อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างชัดเจน และถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะทนต่อยาได้ดี แต่ประสิทธิภาพในการกด ventricular ectopic depolarization ก็ยังต่ำกว่ายาในกลุ่ม sodium channel blocker พบว่ายานี้สามารถป้องกันการกลับมาเป็นอีกของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด รวมทั้งการตายจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันได้อย่างมีประสิทธิภาพ

5.2.1 Propranolol

Propranolol เป็นยาในกลุ่ม β -adrenergic blocker ตัวหนึ่งที่น่าสนใจใช้รักษากันอย่างแพร่หลาย ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะผลทางเภสัชวิทยาที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะเท่านั้น

- a. Membrane stabilizing property: propranolol จะสามารถลด automaticity ได้ทั้งที่ SA node และ ectopic pacemaker ผลที่ AV node จะลดความเร็วของการควบคุมอัตราการเต้นของ ventricle ใน supraventricular arrhythmia ได้ดี ส่วนผลที่ Purkinje fiber ก็ลด automaticity และ membrane responsiveness เพิ่ม refractory period ทำให้ propranolol มีฤทธิ์ในการรักษา ventricular arrhythmia ได้คล้ายกับยาในกลุ่ม quinidine-like ตัวอื่น ๆ มักใช้ร่วมกับ lidocaine หรือ procainamide ไม่นิยมใช้เป็นยาเดี่ยว
 - b. β -adrenergic blocking effect: propranolol สามารถที่จะป้องกันหรือยับยั้งผลต่อหัวใจของ catecholamine หรือผลการกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติก ผลที่ได้คือ ทำให้ลดอัตราการเต้นและความแรงในการบีบของหัวใจ ทำให้ความต้องการออกซิเจนลดลง จึงนิยมใช้ propranolol ร่วมกับยาในกลุ่ม quinidine-like ในรักษา ventricular arrhythmia ที่เกิดภายหลังการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน เนื่องจาก propranolol นอกจากจะช่วยลดการขาดเลือด (ischemia) ของเนื้อเยื่อแล้วยังลดความต้องการออกซิเจนของหัวใจอีกด้วย เชื่อว่าฤทธิ์ที่ใช้ในการรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะขึ้นกับฤทธิ์ที่เป็น β -adrenergic blocker เป็นสำคัญเพราะขนาดที่ทำให้เห็นผลที่เป็น membrane stabilizing effect จะสูงกว่าขนาดปกติที่ใช้ในการรักษา
- 2) ผลต่อ ECG: propranolol จะมีผลเพิ่ม PR interval แต่ไม่มีผลต่อ QRS complex นอกจากจะให้ในขนาดสูงเกินไปก็จะทำให้ QRS ยาวขึ้นได้
 - 3) ผลอื่น ๆ : propranolol ทำให้หัวใจเต้นได้ช้าลงและลดแรงบีบตัวของหัวใจ จึงมีผลให้ cardiac output ลดลงและมีผลให้ความดันโลหิตลดลง

เภสัชจลนศาสตร์

Propranolol เมื่อให้โดยการรับประทานจะดูดซึมได้ดี แต่มี first pass effect สูง ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 4 ชั่วโมง การกำจัดยาจะคล้ายกับ lidocaine คือจะขึ้นกับระดับการทำงานของตับ และ hepatic blood flow เป็นสำคัญ

ประโยชน์ทางคลินิก

- 1) ใช้รักษาและป้องกัน supraventricular arrhythmia
- 2) ภาวะหัวใจเสียจังหวะจาก digitalis ที่ไม่มี AV block จะใช้ propranolol รักษาได้ แต่มักจะนิยมใช้ lidocaine หรือ phenytoin มากกว่า เพราะทั้ง digitalis และ propranolol จะมีผลร่วมกันที่ AV node ทำให้ AV block เพิ่มขึ้น
- 3) ใช้ได้ผลดีมากในการรักษาภาวะหัวใจผิดจังหวะที่เกิดจากมีการหลั่ง catecholamine เพิ่มขึ้น เช่น pheochromocytoma ภาวะวิตกกังวล การออกกำลังกาย หรือภาวะที่หัวใจไวต่อการกระตุ้นของ catecholamine เพิ่มขึ้น เช่น thyrotoxicosis
- 4) ใช้รักษา premature ventricular contraction ที่เกิดตามหลังกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือดเฉียบพลัน ได้ผลดี
- 5) Sinus tachycardia ปกติแล้วไม่ต้องรักษา ถ้าจำเป็นต้องรักษาให้เลือกใช้ propranolol

5.2.2 Esmolol

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น β -adrenergic receptor ที่ออกฤทธิ์สั้น ใช้รักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในขณะผ่าตัดและอาการแบบเฉียบพลันเป็นส่วนใหญ่

5.2.3 Sotalol

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น β -adrenergic receptor แบบไม่เฉพาะเจาะจงและมีคุณสมบัติของ class 3 (ยับยั้ง K channel) ด้วย คือออกฤทธิ์ทำให้ duration ของ action potential ยาวขึ้น

5.3 Drugs that prolong effective refractory period by prolonging action potential

(Class 3)

ยาใน Class 3 นี้ออกฤทธิ์ทำให้ effective refractory period ยาวขึ้น และ duration ของ action potential ยาวขึ้น โดยส่วนใหญ่จะมีกลไกโดยการปิดกั้น potassium channel ของกล้ามเนื้อหัวใจ หรือด้วยการเพิ่มการไหลเข้าของ ion ต่าง ๆ เช่น การไหลเข้าของ sodium ผ่าน sodium channel การทำให้ duration ของ action potential ยาวขึ้นของยาในกลุ่มนี้ทำให้เกิดฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์ที่เรียกว่า reverse use-dependence ซึ่งหมายถึงยาไม่ค่อยมีผลในภาวะหัวใจเต้นเร็ว แต่มีผลชัดเจนเมื่อหัวใจเต้นช้า จึงสามารถกระตุ้นให้เกิด torsade de pointes ได้

5.3.1 Amiodarone (Cordarone)

Amiodarone เป็นยารับประทานที่ได้รับการรับรองให้ใช้ใน ventricular arrhythmia ที่รุนแรง มีประสิทธิภาพสูงกว่าเมื่อใช้ในการรักษา supraventricular arrhythmia เช่น atrial fibrillation amiodarone เป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์กว้าง แต่เภสัชจลนศาสตร์ไม่แน่นอน และทำให้เกิดผลข้างเคียงต่ออวัยวะอื่นนอกเหนือจากผลต่อหัวใจค่อนข้างมาก ปัจจุบันอนุพันธ์ของยานี้ซึ่งไม่มี iodine ในโครงสร้างกำลังอยู่ระหว่างการศึกษาค

ผลต่อหัวใจ

Amiodarone ออกฤทธิ์ทำให้ action potential duration ยาวออกไปอย่างเด่นชัด ทำให้ QT ใน ECG ยาวขึ้น โดยการยับยั้ง rapid delayed rectifier potassium current (I_{Kr}) เมื่อใช้ติดต่อกันเป็นเวลานานจะไปยับยั้ง slow delayed rectifier potassium current (I_{Ks}) ยาไม่ทำให้เกิด reverse use-dependence เนื่องจากออกฤทธิ์ได้อัตราการเต้นของหัวใจในช่วงกว้าง นอกจากฤทธิ์ในการยับยั้งการไหลของ potassium แล้ว amiodarone ยังสามารถปิดกั้น inactivated sodium channel รวมทั้งสามารถยับยั้ง adrenergic receptor และ calcium channel แบบอ่อน ๆ อีกได้ด้วย ฤทธิ์ดังกล่าวทั้งหมดนี้มีผลทำให้ลดอัตราการเต้นของหัวใจและลด AV node conduction อย่างมีประสิทธิภาพและไม่ทำให้เกิด torsade de pointes จาก QT ที่ยาวขึ้น

ผลต่ออวัยวะอื่น

Amiodarone ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ซึ่งจะเกิดขึ้นบ่อยเมื่อให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด เชื่อว่ามีความสัมพันธ์กับตัวทำละลาย (vehicle) ที่ใช้

พิษต่อหัวใจ

Amiodarone ทำให้หัวใจเต้นช้าและเกิด heart block ได้ในผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับ sinus หรือ AV node

พิษต่ออวัยวะอื่น

อาจเกิดการสะสมของ amiodarone ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ ไม่ว่าจะเป็น หัวใจ (จะมีระดับยาสูงกว่าในพลาสมาประมาณ 10-50 เท่า) ปอด ตับและผิวหนัง รวมทั้งในน้ำตา พิษที่สำคัญคือพิษต่อปอด พบ pulmonary fibrosis ทำให้ผู้ป่วยตายประมาณ 1% ของผู้ใช้ยา แม้จะใช้ขนาดในต่ำ (≤ 200 mg ต่อวัน) พบทำให้เกิดความผิดปกติของ liver function test และเกิด hepatitis เกิดการสะสมในผิวหนังแล้วทำให้เกิดการอักเสบเมื่อถูกแสง (photodermatitis) ทำให้ผิวหนังบริเวณนั้นเปลี่ยนเป็นสีฟ้าเทา โดยเฉพาะอย่างยิ่งบริเวณโหนกแก้ม เมื่อใช้ยาไประยะหนึ่งจะพบว่ายาไปสะสมที่กระจกตา ทำให้เกิดการมองเห็นแสงเป็นวง (halo) แต่ไม่จำเป็นต้องหยุดยาเพราะสาเหตุนี้ เนื่องจากยังไม่มีรายงานว่าจะพัฒนาไปจนทำให้ตาบอด

Amiodarone ไปยับยั้งการเปลี่ยน thyroxine (T_4) ไปเป็น triiodothyronine (T_3) เนื่องจากในโครงสร้างประกอบด้วย iodine จึงเป็นแหล่งให้ iodine แก่ร่างกาย ดังนั้น amiodarone จึงทำให้เกิดได้ทั้ง hypothyroidism และ hyperthyroidism ดังนั้นก่อนการใช้ยาจึงควรตรวจวัดหน้าที่ของต่อม

thyroid ก่อนรวมทั้งติดตามตรวจวัดเป็นระยะ ๆ จะเห็นว่า amiodarone มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก จึงควรทบทวนการใช้ยาทุกครั้งผู้ป่วยแสดงอาการข้างเคียงใหม่ขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์

Amiodarone ถูกดูดซึมได้ไม่แน่นอน มี bioavailability ประมาณ 35-65% ถูก metabolite ที่ตับได้ desethylamiodarone ซึ่งเป็น metabolite สำคัญที่มีฤทธิ์ ระยะเวลาในการขับออกค่อนข้าง ชับซ้อนกว่ายาปกติ ส่วนประกอบประมาณ 50% ขับออกอย่างรวดเร็วมีครึ่งชีวิต 3-5 วัน ส่วนที่เหลือมีครึ่งชีวิต นานหลายสัปดาห์ ดังนั้นยาจะยังมีฤทธิ์ต่อไปอีก 1-3 เดือน และยังสามารถตรวจพบยาที่สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อได้แม้จะหยุดยามาแล้ว 1 ปี ขนาดที่ใช้คือ total loading dose = 10 g โดยแบ่งให้ 0.8-1.2 g ต่อวัน จากนั้นให้ maintenance dose = 200-400 mg ต่อวัน

Amiodarone มี drug interaction กับยาหลายตัว ดังนั้นจะต้องทำการปรับขนาดของยา เมื่อให้ร่วมกับยาอื่น เช่น ระดับของ amiodarone จะสูงขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ cimetidine ซึ่งเป็น histamine H₂ blocker เนื่องจาก amiodarone ถูก metabolize ด้วยเอนไซม์ CYP3A4 และ เอนไซม์ CYP3A4 ถูกยับยั้งด้วย cimetidine ดังนั้นต้องลดขนาดของ amiodarone ในทางตรงข้าม จะต้องเพิ่มขนาดของ amiodarone หากให้ร่วมกับ rifampin ซึ่งมีฤทธิ์เป็น enzyme inducer ต่อ CYP3A4 ในทำนองเดียวกัน amiodarone เองก็มีผลทำให้ยาบางชนิด เช่น digoxin และ warfarin มีระดับยาในเลือดสูงขึ้น

ประโยชน์ทางคลินิก

Amiodarone ในขนาดต่ำ (100-200 mg ต่อวัน) ใช้รักษา atrial fibrillation และป้องกันการเกิด recurrent ventricular arrhythmia ได้อย่างมีประสิทธิภาพ พบว่าไม่เพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยที่มี coronary artery disease หรือ heart failure ยาไปทำให้ threshold ของการทำ cardiac defibrillation เพิ่มขึ้น ดังนั้นจึงมักใช้ร่วมกับการทำ implanted cardioverter-defibrillation (ICD) เพื่อลด frequency ของ discharge ลง

5.3.2 Bretylium

Bretylium ถูกนำมาใช้ครั้งแรกเพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูง ออกฤทธิ์รบกวนทำให้การหลั่ง catecholamine ลดลง และมีฤทธิ์โดยตรงต่ออัตราการเต้นของหัวใจ

ผลต่อหัวใจและอวัยวะอื่นๆ

Bretylium ทำให้ action potential duration และ effective refractory period ของ ventricle ยาวขึ้น โดยไม่มีผลต่อ atrium ซึ่งผลจะชัดเจนในผู้ป่วย ischemia ซึ่งจะมี action potential duration สั้น

Bretylium จะกระตุ้นให้มีการหลั่ง catecholamine เพิ่มขึ้นในช่วงแรก จึงทำให้หัวใจเต้นเร็ว ซึ่งอาจทำให้เกิด ventricular arrhythmia ได้ ดังนั้นในช่วงแรกของการให้ยาจึงควรดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด

ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่เป็น sympathoplegic นี้ อาจจะทำให้เกิด postural hypotension ได้ ฤทธิ์ที่ไม่พึงประสงค์นี้สามารถป้องกันได้โดยการให้ร่วมกับ tricyclic antidepressant เช่น protriptyline อาการข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งอาจเกิดขึ้นหากให้โดยการฉีดแบบ bolus

เภสัชจลนศาสตร์

Bretylium ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อย จึงต้องให้ด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือด ขนาดที่ใช้ในการรักษา คือ การฉีด bolus 5 mg/kg อย่างช้า ๆ ภายเวลา 10 นาที ซ้ำอีกครั้งหลังจากนั้น 30 นาที แล้วอาจฉีดซ้ำเพื่อรักษาอาการให้คงที่ได้ด้วยขนาดที่ฉีด bolus ทุก 4-6 ชม. หรือให้ iv infusion ในขนาด 0.5-2 mg/min

ประโยชน์ทางคลินิก

มีการใช้น้อยมาก มักใช้ในกรณี emergency เพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วยจาก ventricular fibrillation หลังจากใช้ lidocaine และ cardioversion แล้วไม่ได้ผลเท่านั้น ซึ่งโดยปกติแล้วจะเลือกใช้ใช้ amiodarone ก่อน

5.3.3 Satolol

ได้กล่าวถึง satolol ไปครั้งหนึ่งแล้วในฐานะที่เป็นยาที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น β -adrenergic receptor แต่เนื่องจากมีคุณสมบัติของ class 3 ด้วย จึงนำมากล่าวถึงในรายละเอียดอีกครั้ง

Satolol มีทั้งฤทธิ์ปิดกั้น β -adrenergic receptor แบบไม่เฉพาะเจาะจง และทำให้ duration ของ action potential ยาวขึ้น เป็นส่วนผสมของ racemic isomer คือ *d*-satolol และ *l*-satolol โดย *l*-isomer เป็นสารออกฤทธิ์ ขนาดที่ทำให้เกิดฤทธิ์เป็น β -blocker จะต่ำกว่าขนาดที่ทำให้ duration ของ action potential ยาวขึ้น

Satolol ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มี bioavailability 100% ไม่ถูก metabolize ด้วยตับ และไม่จับกับ plasma protein ถูกขับออกจากร่างกายทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง มีครึ่งชีวิตประมาณ 12 ชม. เนื่องจากมีเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่ซับซ้อน จึงไม่ค่อยเกิด drug interaction อุบัติการณ์เกิด torsade de pointes มีประมาณ 6% ของผู้ป่วยที่ได้รับขนาดสูงสุดที่แนะนำอาจเกิดการกดการทำงานของ left ventricle ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย

Satolol ได้รับการรับรองให้ใช้ใน ventricular arrhythmia ชั้นรุนแรงที่อาจทำให้ผู้ป่วยตายได้และใช้ในการควบคุมให้หัวใจเต้นด้วยอัตราปกติในผู้ป่วยที่เป็น atrial fibrillation รวมทั้งใช้รักษา supraventricular และ ventricular arrhythmia ในเด็ก satolol ทำให้ threshold ของการทำ cardiac defibrillation ลดลง

5.3.4 Dofetilide

Dofetilide คุณสมบัติเป็นยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะแบบ class 3 คือทำให้ duration ของ action potential ยาวขึ้น โดยการยับยั้ง rapid delayed rectifier potassium current (I_{Kr})

การยับยั้งจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีภาวะ hypokalemia ยาไม่มีฤทธิ์ต่อ sodium channel และ potassium channel ชนิดอื่น เนื่องจากอัตราการ recovery ของ channel จากการยับยั้งของยาเป็นไปแบบช้า ๆ ดังนั้นการออกฤทธิ์ปิดกั้นของยาจึงไม่ขึ้นกับอัตราการเต้นของหัวใจ อย่างไรก็ตามพบว่ายาออกฤทธิ์ทำให้ action potential ยาวออกได้เล็กน้อยในขณะที่หัวใจเต้นเร็ว เพราะว่าเป็นขณะที่หัวใจเต้นเร็วขึ้น channel สำคัญที่เป็นตัวควบคุมความยาวของ action potential คือ potassium channel ชนิดอื่น เช่น slow delayed rectifier potassium current (I_{Ks}) เป็นต้น

Dofetilide ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มี bioavailability 100% ยามี drug interaction กับ verapamil ซึ่งจะทำให้ระดับ dofenilide ในเลือดสูงขึ้นเนื่องจากไปเพิ่ม intestinal blood flow ประมาณ 80% ของยาที่รับประทานจะถูกขับออกทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง ที่เหลือขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบของ inactive metabolite ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการ secretion ของ cation ที่ไตจะทำให้ครึ่งชีวิตของ dofenilide ยาวขึ้น การขับออกของยาประเมินได้จากค่า creatinine clearance ยาอาจทำให้ QT duration ยาวขึ้น เมื่อมีการใช้ในขนาดสูงขึ้น การใช้ยาควรเริ่มเมื่อเป็นผู้ป่วยที่โรงพยาบาล เพื่อจะได้สามารถปรับขนาดของยาให้เหมาะสม โดยอาศัย QT duration และ ค่า electrolyte ต่าง ๆ เป็นพื้นฐานในการปรับขนาดของยา หากผู้ป่วยมีภาวะ hypokalemia ต้องทำการปรับสมดุลใหม่ เนื่องจาก hypokalemia เป็น contraindication ของยา

Dofetilide ได้รับการรับรองให้ใช้ได้กับผู้ป่วย atrial fibrillation ทั้งในแง่การป้องกันและรักษา

5.3.5 Ibutilide

Ibutilide ออกฤทธิ์ยับยั้ง rapid delayed rectifier potassium current (I_{Kr}) เช่นเดียวกับ dofenilide แต่เชื่อว่าสามารถทำให้เกิดการ activation ของ slow inward sodium current ได้ด้วย เป็นกลไกเสริม หลังการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยาจะถูกขจัดออกจากพลาสมาอย่างรวดเร็วโดย metabolism ของตับ แล้วขับออกจากร่างกายทางไต มีครึ่งชีวิตประมาณ 6 ชม.

Ibutilide ใช้ได้ผลดีกับผู้ป่วย atrial flutter และ atrial fibrillation ทำให้ผู้ป่วยกลับมี sinus rhythm ปกติ ยาให้ผลการรักษา atrial flutter ดีกว่าใน atrial fibrillation ปกติแล้วใช้เวลา 20 นาทีจึงเห็นผลการรักษา ผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ ทำให้ QT duration ยาวขึ้น และกระตุ้นให้เกิด torsade de pointes ได้ มีความจำเป็นที่จะต้องติดตามตรวจวัด ECG เป็นเวลา 4 ชม. หลังการให้ยา หรือจนกระทั่ง QT duration กลับสู่ baseline

5.4 Calcium channel blocker (Class 4)

ยาที่เป็น prototype ในกลุ่มนี้คือ verpamil ที่ได้กล่าวถึงไปในรายละเอียดแล้วในบทที่ 5 verpamil ถูกนำมาใช้ครั้งแรกเพื่อรักษาโรคหัวใจ angina ยาในกลุ่มนี้อีกตัวที่นิยมนำมาใช้รักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้คือ diltiazem

5.4.1 Verapamil

ผลต่อหัวใจ

Verapamil ออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง activated และ inactivated L-type calcium channel ดังนั้นจึงออกฤทธิ์อย่างเด่นชัดที่เนื้อเยื่อที่มีการ firing บ่อย และอยู่ในช่วง resting น้อย รวมทั้งเนื้อเยื่อที่มีการ depolarization ขึ้นกับ calcium current เช่น SA node และ AV node ยาในขนาดที่ใช้รักษาจะทำให้ AV conduction และ effective refractory period ยาวขึ้น ยาทำให้การส่งกระแสไฟฟ้าจาก SA node เร็วขึ้น แต่อย่างไรก็ตามเนื่องจากยาทำให้เกิด hypotension ดังนั้นจะมี reflex ที่ทำให้ SA node มีอัตราเร็วเพิ่มขึ้นได้

Verapamil สามารถยับยั้งได้ทั้ง early และ delayed afterdepolarization รวมทั้งช่วยลด response ในเนื้อเยื่อที่มีการ depolarization ที่มากผิดปกติอย่างรุนแรงด้วย

ผลต่ออวัยวะอื่น

Verapamil ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ซึ่งมีประโยชน์ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงและความผิดปกติของหลอดเลือดส่วนปลาย ผลดังกล่าวต่อกล้ามเนื้อเรียบทำให้เกิดผลต่ออวัยวะอื่น ๆ หลายอย่าง ดังที่กล่าวไว้แล้วในบทที่ 5

พิษต่อหัวใจ

พิษต่อหัวใจที่เกิดจาก verapamil นั้นจะแปรผันโดยตรงกับขนาดที่ใช้ แต่สามารถหลีกเลี่ยงได้ด้วยการไม่ให้ขนาดที่สูงเกินไป ความผิดพลาดที่มักพบบ่อย ๆ คือการใช้ verapamil ในผู้ป่วยที่เป็น ventricular tachycardia ซึ่งได้รับการวินิจฉัยผิดว่าเป็น supraventricular tachycardia ซึ่งเป็นผลให้เกิด hypotension หรือ ventricular fibrillation ขึ้นได้ ฤทธิ์ในการกวดการเดินของหัวใจของ verapamil เป็นข้อจำกัดของการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคหัวใจ ยาสามารถกระตุ้นให้เกิด AV block เมื่อใช้ในขนาดสูง หรือในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ AV node อยู่ก่อนแล้ว (แก้ไขการ block นี้ได้ด้วยการให้ atropine หรือ β -receptor stimulant) verapamil สามารถทำให้เกิด sinus arrest ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ SA node

พิษต่ออวัยวะอื่น

Verpamil เป็นยาที่มีฤทธิ์ข้างเคียงน้อย อาจพบอาการต่อไปนี้ คือ ท้องผูก อ่อนเพลีย วิดกกังวล บวมที่ปลายมือปลายเท้า

เภสัชจลนศาสตร์

Verpamil มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 7 ชม. มี first-pass effect สูง โดยถูก metabolize ที่ตับ ยามี bioavailability ต่ำเพียง 20% หากให้โดยการรับประทาน จึงต้องระมัดระวังในผู้ป่วยโรคตับ

สามารถนำไปใช้กับผู้ป่วยที่มี supraventricular tachycardia ที่ไม่มีภาวะหัวใจล้มเหลวและความผิดปกติที่เกี่ยวกับ SA node หรือ AV node (first choice คือ adenosine) ขนาดที่ใช้คือ ฉีด bolus 5 mg อย่างช้า ๆ (2-5 นาที) หากจำเป็นอาจฉีดซ้ำในขนาดเดิมได้อีกครั้งหลังการฉีดครั้งแรก 5-10 นาที จากนั้นตามด้วย 5-10 mg ทุก 4-6 ชม. หรือให้ iv infusion 0.4 μ g/kg/min

ขนาดที่ใช้รับประทานจะสูงกว่าขนาดที่ให้โดยการฉีดมากเนื่องจากยามี first-pass effect สูง คือประมาณ 120-640 mg ต่อวัน แบ่งให้ 3-4 ครั้ง

ประโยชน์ทางคลินิก

ส่วนใหญ่ใช้เพื่อรักษา supraventricular tachycardia โดยให้ร่วมกับ adenosine ช่วยลดอัตราการเต้นของ ventricle ใน atrial fibrillation และ atrial flutter ได้ อาจใช้ใน ventricular arrhythmia ในบางกรณี แต่ต้องระมัดระวังโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด เนื่องจากอาจทำให้เกิด hemodynamic collapse ได้

5.4.2 Diltiazem

Diltiazem มีประสิทธิภาพในการรักษา supraventricular arrhythmia ได้ดีเช่นเดียวกับ verpamil ช่วยลดอัตราการเต้นของหัวใจใน atrial fibrillation ทำให้เกิด hypotension และ bradycardia ได้แต่ไม่บ่อยนัก

5.5 ยาที่ใช้รักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะกลุ่มอื่น ๆ

ยาอื่น ๆ ที่จะกล่าวถึงต่อไป รวมทั้ง digitalis (ที่ได้กล่าวถึงไปแล้วในบทที่ 6 ในแง่ของการเป็นยารักษาโรคหัวใจล้มเหลว) มีกลไกที่แตกต่างออกไปจากยา 4 กลุ่มที่กล่าวไปแล้ว ดังต่อไปนี้

5.5.1 Adenosine

กลไกการออกฤทธิ์และประโยชน์ทางคลินิก

Adenosine เป็น nucleoside ที่มีอยู่ทั่วไปในร่างกายตามธรรมชาติ มีครึ่งชีวิตเมื่ออยู่ในกระแสเลือดสั้นมากคือน้อยกว่า 10 วินาที มีกลไกการออกฤทธิ์คือ ไปกระตุ้น inward rectifier K^+ current และยับยั้ง calcium current ผลคือทำให้เกิด hyperpolarization และไปลดการเกิด action potential เมื่อให้แบบ bolus จะไปกด AV node conduction โดยตรง ร่วมกับการเพิ่ม AV nodal refractory period แต่มีผลต่อ SA node น้อยกว่า adenosine เป็น drug of choice ในการรักษา paroxysmal supraventricular tachycardia เพราะมีประสิทธิภาพสูงมาก (90-95%) และมี duration of action สั้น ขนาดที่ใช้รักษา คือ 6 mg ตามด้วย 12 mg หากจำเป็น ยาจะได้ผลลดลงหากให้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง adenosine receptor เช่น theophylline (ยาขยายหลอดลม) หรือ caffeine และยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการ uptake ของ adenosine เช่น dipyridamole (ยาด้านการเกาะตัวของเกล็ดเลือด) จะเสริมฤทธิ์กับ adenosine

ความเป็นพิษ

ประมาณ 20% ของผู้ใช้ adenosine จะมีอาการหน้าร้อนแดง ประมาณ 20% จะมีอาการหายใจหอบหรือจุกหน้าอก (chest burn) adenosine สามารถกระตุ้นให้เกิด AV block ได้แต่เป็นช่วงสั้น ๆ ผู้ป่วยอาจเกิด atrial fibrillation ได้ พิษอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้แต่ไม่บ่อย คือ ปวดศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ คลื่นไส้ และประสาทสัมผัสผิดปกติ (paresthesia)

5.5.2 Magnesium

Magnesium ถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดจากพิษของ digitalis และมีระดับ magnesium ต่ำก่อน ต่อมาพบว่า magnesium มีฤทธิ์ต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยที่มีระดับ magnesium ปกติ กลไกการออกฤทธิ์ของ magnesium ในการต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่า magnesium มีความสำคัญในการทำงานของ Na^+/K^+ ATPase, sodium channel, calcium channel และ potassium channel บางชนิด

magnesium มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดจากพิษของ digitalis และมีระดับ magnesium ต่ำ และในผู้ป่วย torsade de pointes และมีระดับ magnesium ปกติ โดยขนาดที่ใช้ คือ ฉีด 1 g เข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ (20 นาที) ให้ซ้ำอีกครั้งได้ถ้าจำเป็น

5.5.3 Potassium

ได้กล่าวถึงความสำคัญของความเข้มข้นของ potassium ทั้งภายนอกและภายในเซลล์ไปแล้วในช่วงแรกของบทนี้ ผลของ serum K^+ ที่เพิ่มขึ้นสรุปได้ดังต่อไปนี้ คือ 1) resting potential depolarization action และ 2) membrane potential stabilizing action ซึ่งอันหลังนี้เป็นผลมาจากการเพิ่ม potassium permeability ของ cell membrane

ในภาวะ hypokalemia จะไปเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด early และ delayed afterdepolarization และเพิ่ม ectopic pacemaker activity โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขณะที่ได้รับ digitalis ส่วนภาวะ hyperkalemia จะไปกด ectopic pacemaker และทำให้ conduction ลดลง จะเห็นว่าทั้งภาวะที่ขาด potassium และ ภาวะที่มี potassium มากเกินไปจะทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ ดังนั้นจุดมุ่งหมายในการใช้ potassium ในการรักษาจะต้องทำให้ระดับ potassium อยู่ระดับปกติตามเดิม

6. เกณฑ์วิทยาคลินิกของยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ

ดังที่กล่าวไปแล้วว่า margin of safety ของยารักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะนั้นแคบ ดังนั้นการพิจารณาใช้ยากลุ่มนี้จะต้องประเมินความเสี่ยงต่อพิษที่จะเกิดขึ้นและประโยชน์ที่จะได้รับอย่างละเอียดรอบคอบ ดังต่อไปนี้

6.1 ข้อควรพิจารณาก่อนการให้ยา

6.1.1 พยายามรักษาสาเหตุที่กระตุ้นให้เกิด เช่น hypoxia, hypokalemia, hypomagnesium, hyperthyroidism หรือ โรคที่เกี่ยวข้องกับหัวใจ ต้องพยายามแยกให้ออกให้ออกว่าเกิดจากสาเหตุเหล่านี้หรือเกิดจาก myocardial ischemia หรือ acute cardiac dilation เพราะสาเหตุที่กล่าวมานั้นสามารถแก้ไขได้

6.1.2 ต้องวินิจฉัยให้ถูกต้องแน่ชัดว่าเป็นการเต้นผิดจังหวะชนิดใด เช่น การใช้ verapamil ในผู้ป่วย ventricular tachycardia ซึ่งวินิจฉัยผิดว่าเป็น supraventricular tachycardia จะมีผลทำให้เกิด hypotension และ cardiac arrest จนเป็นอันตรายแก่ชีวิตผู้ป่วยได้

6.1.3 พิจารณาหา baseline ของผู้ป่วยแต่ละคน เพื่อประโยชน์ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาชนิดนั้น ๆ ซึ่งมีวิธีหลายวิธีที่ทำได้ เช่น การใช้ ambulatory monitoring, electrophysiological studies, การใช้ treadmill exercise, การใช้ transtelephonic monitoring เป็นต้น

6.1.4 พิจารณาตัดสินใจว่าผู้ป่วยแต่ละรายจำเป็นต้องใช้การรักษาใด ๆ หรือไม่ เนื่องจากไม่จำเป็นว่าผู้ที่มี cardiac rhythm ที่ผิดปกติทุกคนจะต้องได้รับการรักษา แต่ขึ้นอยู่กับว่าผู้นั้นมีอาการหรือไม่ และมีความรุนแรงของโรคมากเท่าใด

6.2 การพิจารณาความเสี่ยงและประโยชน์จากการรักษา

ประโยชน์ที่จะได้จากรักษา ได้แก่ ช่วยลดอาการที่เป็นผลจากการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ เช่น ใจสั่น เป็นลม หัวใจหยุดเต้น หรือช่วยยืดอายุของผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการให้ยาวนาน ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มหลังนี้ พบว่า β -blocker สามารถช่วยยืดชีวิตผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพด้วยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด

อย่างไรก็ตามความเสี่ยงหรืออันตรายที่เกิดจากการรักษาก็มีค่อนข้างมาก ได้แก่ อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นขณะที่ใช้ขนาดสูงหรือในภาวะที่มีความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูง เช่น lidocaine กระตุ้นให้เกิดอาการสั่น quinidine กระตุ้นให้เกิดกลุ่มอาการ cinchonism และในบางกรณีอาการข้างเคียงจะเกิดขึ้นแม้ในภาวะที่มีความเข้มข้นของยาในพลาสมาต่ำ เช่น การกระตุ้นให้เกิด agranulocytosis ของ procainamide ดังนั้นเพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดอาการข้างเคียง ควรใช้ยาจากหลายกลุ่มร่วมกัน

ยาหลาย ๆ ตัวสามารถกระตุ้นให้ QT ยาวขึ้นเกิด torsade de pointes ซึ่งแก้ไขได้ด้วยการหาสาเหตุแล้วขจัดออกไป เช่น การแก้ไข hypokalemia การกระตุ้นหัวใจด้วยเครื่องมือหรือยา isoproterenol หรือ การให้ magnesium เข้าหลอดเลือดช่วยได้ทั้งผู้ป่วยที่มีระดับ magnesium ต่ำ และปกติ

ยาที่มีผลต่อ conduction มาก เช่น flecainide หรือ quinidine ขนาดสูงสามารถทำให้เกิด reentry arrhythmia หรือทำให้เกิด ventricular tachycardia ในผู้ป่วยที่เป็น myocardial infarction อยู่ก่อนแล้ว การแก้ไขทำได้โดย การขจัดสาเหตุออกไป และการให้ sodium เข้าหลอดเลือดต่ำ

6.3 การให้การรักษา

ขนาดและอัตราการให้ยาขึ้นกับความเร่งด่วนหรือความรุนแรงของโรค หากผู้ป่วยจำเป็นต้องให้ยาอย่างทันที ควรให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดแบบ bolus และให้ซ้ำได้จนกระทั่งให้ผลการรักษา การพิจารณาว่ายาให้ประสิทธิภาพในการรักษาดีนั้น จะต้องพบว่ายาสามารถไป

ยับยั้งการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ควบคู่ไปกับการไม่เกิดพิษของยา อย่างไรก็ตามการจะกล่าวว่ายามีประสิทธิภาพในการรักษาได้ก็ต่อเมื่อเกิดพิษขึ้นในขณะที่ยาไม่สามารถยับยั้งการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้

การตรวจวัดติดตามความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยมาก ในแง่ของการปรับขนาดของยา การเกิด drug interaction ซึ่งอาจทำให้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงขณะที่ใช้ขนาดต่ำ หรือความเข้มข้นของยาในพลาสมาต่ำขณะที่ใช้ขนาดสูง

เอกสารอ้างอิง

- Hume JR and Grant AO. Drugs used in cardiac arrhythmias. In : Katzung BG, ed. Basic & Clinical Pharmacology. 10th edition, New York : McGraw-Hill, 2007: 211-235.
- Roden DM. Antiarrhythmic drugs. In: Brunton LL, Lazo Js, Parker KL eds.: Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutic. 11th edition, USA : McGraw-Hill, 2006: 899-932.
- Hume JR. Cardiac electrophysiology and antiarrhythmic agents. In: Brody TM, Larner J, Minneman KP, editors. Human pharmacology: molecular to clinical. 3rd ed. New York: Mosby-Year Book, Inc; 1998: 173-87.
- Mycek MJ, Gertner SB, Perper MM. Antiarrhythmic drugs. In: Harvey RA, Champe PC, editors. Lippincott's illustrated reviews: pharmacology. 1st ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Company; 1992: 161-70.
- สรวิวิทยา ฉบับปรับปรุงครั้งที่ 3. คณะจารย์ภาควิชาสรวิวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล; 2547: 153-163.