

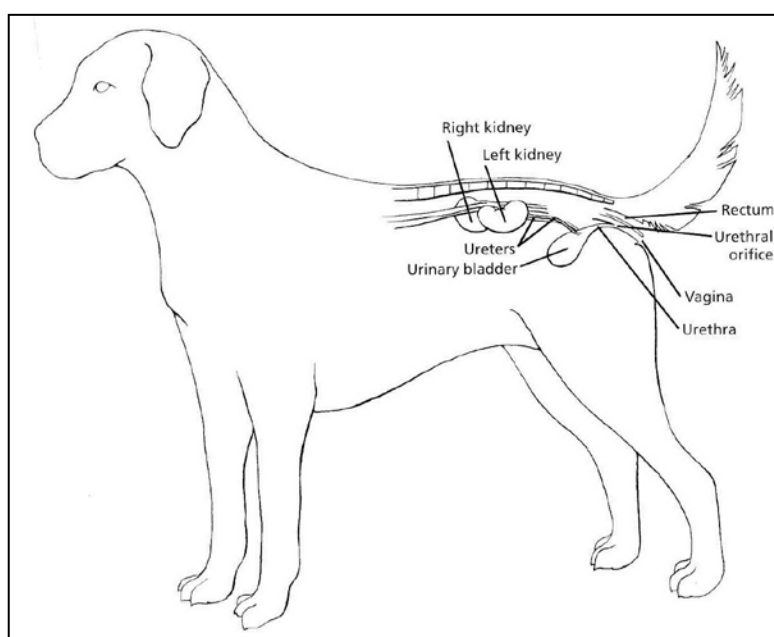
สารบัญ

1. บทนำ: ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับระบบทางเดินปัสสาวะ.....	1
2. ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)	
- ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Carbonic anhydrase inhibitors.....	11
- ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Osmotic diuretics.....	19
- ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Loop diuretics.....	28
- ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Thiazide diuretics.....	40
- ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Potassium-sparing diuretics.....	48
3. ยาที่ใช้แก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง.....	59
4. ยาที่ใช้ปรับค่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะ	
- ยาปรับปัสสาวะให้เป็นกรด (Urine acidifiers)	62
- ยาปรับปัสสาวะให้เป็นด่าง (Urine alkalinisers)	67
5. ยาที่ใช้ป้องกันการเกิดนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ.....	70
6. ยาที่ใช้แก้ไขปัญหาในการขับถ่ายปัสสาวะ.....	74
7. ยาลดการขับปัสสาวะ (Antidiuretics).....	86
8. ยากระตุ้นการบีบตัวของมดลูก.....	90
9. ยากลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor.....	94

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทางเดินปัสสาวะ

บทนำ: ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับระบบทางเดินปัสสาวะ

ระบบทางเดินปัสสาวะประกอบไปด้วยอวัยวะต่าง ๆ ได้แก่ ไต (kidneys) 1 คู่ ท่อไตหรือหลอดปัสสาวะ (ureter) กระเพาะปัสสาวะ (urinary bladder) และท่อปัสสาวะ (urethra) ซึ่งอวัยวะต่าง ๆ ที่ได้กล่าวข้างต้นทำหน้าที่ร่วมกันในการผลิตและขับปัสสาวะ ซึ่งประกอบไปด้วยน้ำและของเสียที่ร่างกายไม่ต้องการออกจากร่างกาย ซึ่งอวัยวะต่าง ๆ ที่ทำหน้าที่ตามที่กล่าวมานี้ ประกอบด้วย ไตหน้าที่ในการกรองสารต่าง ๆ ทั้งน้ำ เกลือแร่ที่อยู่ในพลาสมา จนได้เป็นปัสสาวะ แล้วส่งผ่านไปทางท่อไต เข้าสู่กระเพาะปัสสาวะ ที่กระเพาะปัสสาวะจะเกิดการสะสมของน้ำปัสสาวะจนถึงปริมาตรหนึ่ง ก็จะมีการบีบตัวเพื่อขับให้น้ำปัสสาวะผ่านไปตามท่อปัสสาวะเพื่อออกจากร่างกายซึ่งโครงสร้างของระบบทางเดินปัสสาวะได้แสดงในไว้ในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของระบบทางเดินปัสสาวะในสุนัข

ที่มา: Reece, W.O. 2009.

บทบาทหน้าที่ของไต

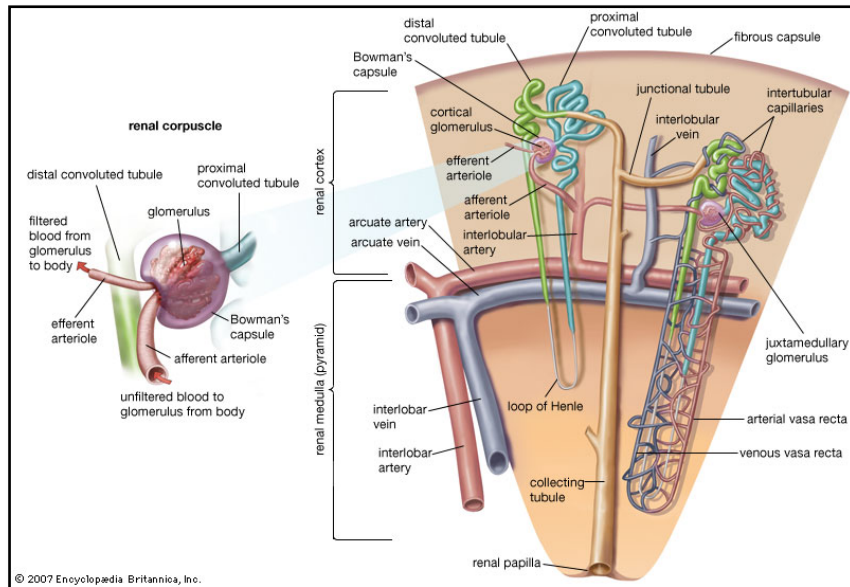
ไตเป็นอวัยวะที่อยู่ภายในช่องท้อง มี 2 ข้างซ้ายและขวาและทำหน้าที่หลักในการรักษาสมดุลของร่างกาย (homeostasis) ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมพบว่าไตทั้ง 2 ข้างจะได้รับเลือดจากหัวใจประมาณ 25% ของปริมาณเลือดทั้งหมด เพื่อให้ไตได้ทำหน้าที่ในการกรองเลือดเหล่านั้น แล้วเกิดการดูดกลับสารที่ร่างกายต้องการ เช่น โปรตีนขนาดเล็ก โมเลกุลเล็ก น้ำและแร่ธาตุต่าง ๆ เข้าสู่ร่างกายขณะที่ส่วนที่เหลือจากการกรองจะได้เป็นของเสียที่ร่างกายต้องขับออก ซึ่งไตจะควบคุมและปรับสมดุลของน้ำและแร่ธาตุต่าง ๆ ในร่างกายไม่ให้มีมากหรือน้อยจนเกินไป ผ่านการปรับเปลี่ยนอัตราการดูดกลับและขับออกสารต่าง ๆ ร่วมกับระดับสมดุลของกรด-ด่าง นอกจากนี้ไตยังทำหน้าที่ในการผลิตฮอร์โมนที่มีบทบาทสำคัญเกี่ยวข้องกับการควบคุมการสร้างเม็ดเลือดแดง และเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนวิตามินดีที่ร่างกายได้รับให้เป็นรูปที่พร้อมออกฤทธิ์ (active form) ซึ่งก็คือ calcitriol อีกด้วย ดังนั้นจึงสามารถสรุปบทบาทหน้าที่ของไตได้เป็น 4 ข้อหลักดังนี้

1. กรองและขับถ่ายของเสียออกจากร่างกาย
2. ควบคุมสมดุลของน้ำ กรด-เบสและอิเล็กโทรไลต์ภายในร่างกาย
3. สร้างฮอร์โมนกระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดแดงซึ่งเรียกว่าอีริโทรโพอิติน (erythropoietin) ซึ่งมีผลกระตุ้นไขกระดูกให้สร้างเม็ดเลือดแดง ป้องกันการเกิดภาวะโลหิตจาง
4. เปลี่ยนวิตามินดีที่ร่างกายได้รับให้กลายเป็นรูปที่พร้อมต่อการทำงาน (active form)

การที่ไตจะทำหน้าที่ได้เช่นนี้จำเป็นต้องประกอบไปด้วย เซลล์ที่เกี่ยวข้องต่าง ๆ ได้แก่ หน่วยไตหรือ nephron โดยที่ไตแต่ละข้างจะประกอบไปด้วย หน่วยไต จำนวนมากมาย ภายในหน่วยไตแต่ละหน่วยจะประกอบไปด้วย renal corpuscle และ renal tubule ซึ่ง renal corpuscle ประกอบด้วยร่างแหของเส้นเลือดฝอย ที่มีโครงสร้างพิเศษทำหน้าที่ในการกรองหุ้มด้วยส่วนที่เรียกว่า Bowman's capsule แล้วรวมเรียกโครงสร้างทั้ง 2 ส่วนนี้ว่าโกลเมอรูลัส จากโกลเมอรูลัสจะต่อด้วยท่อไต (renal tubule) ซึ่งมีลักษณะเป็นท่อยาวและแบ่งเป็นหลายส่วนได้แก่ 1) Proximal convoluted tubule 2) Loop of Henle 3) Distal convolute tubule โดยแต่ละส่วนจะทำหน้าที่ในการดูดกลับและขับออกแร่ธาตุในปริมาณที่แตกต่างกัน รวมถึงของเหลวที่แตกต่างกันไปโดยจะเกิดการกรองของพลาสมาที่ไตโดยเฉลี่ยแล้วประมาณ 120 มิลลิลิตรต่อนาที ได้เป็น

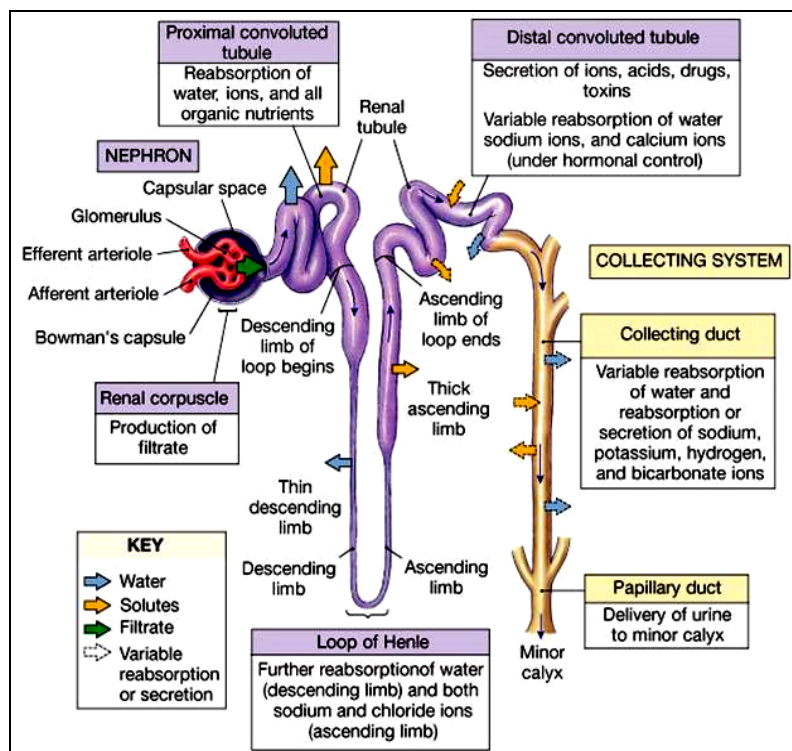
ultrafiltrate ซึ่งต่อมาจะถูกดูดซับตามส่วน tubule ของไต ถึงประมาณ 99% และส่วนที่เหลืออีกประมาณ 1% จะกลายเป็นปัสสาวะ ไตจึงเป็นอวัยวะที่มีคุณสมบัติที่สามารถกรองพลาสมาปริมาณมาก และเลือกดูดกลับสารที่ร่างกายจำเป็นต้องใช้ รวมทั้งกำจัดสารที่ไม่เป็นประโยชน์หรือส่วนเกินออกจากร่างกาย สำหรับส่วนทูปูลของไตจะแบ่งได้เป็นส่วนต่างๆ โดยจะเริ่มต้นจาก Proximal tubule เป็นส่วนที่อยู่ต่อจาก Bowman's capsule และเป็นส่วนที่ทำหน้าที่ในการดูดกลับโซเดียม โดยมีความสามารถในการยอมให้น้ำผ่านได้ดี การดูดกลับจึงเป็นแบบ isotonic ซึ่งของเหลวที่ผ่านส่วนนี้จะเคลื่อนที่ต่อไปยังส่วนที่เรียกว่า loop of Henle ซึ่งสามารถแบ่งได้เป็นส่วนย่อย ๆ อีกหลายส่วน และแต่ละส่วนก็มีคุณสมบัติในการดูดกลับและยอมให้อิเล็กโตรไลต์ผ่านได้แตกต่างกันไปโดยตำแหน่งนี้เป็นตำแหน่งที่มีการดูดกลับ Na^+ ประมาณ 25% ของที่ถูกกรองออกมาและการดูดกลับ Na^+ นี้ เกิดขึ้นที่ตำแหน่ง thick ascending limb เป็นหลัก นอกจากนี้ที่ส่วนของ thick ascending limb จะมีบางส่วนไปต่อเชื่อมกับ afferent arteriole ด้วย columnar epithelial cell เฉพาะ เกิดเป็นโครงสร้างที่เรียกว่า macula densa ซึ่งโครงสร้างส่วนนี้จะทำหน้าที่ในการรับรู้ความเข้มข้นของโซเดียมที่จะออกจาก loop of Henle ในกรณีที่ความเข้มข้นของ NaCl (โซเดียมคลอไรด์) สูงมากเกินไป จะมีการส่งสัญญาณเคมีจาก macula densa ไปยัง afferent arteriole ของหน่วยไตนั้น ๆ แล้วมีผลให้เส้นเลือดเกิดการหดตัว glomerular filtration rate (GFR) จึงลดลง เรียกกลไกรักษาความสมดุลนี้ว่า tubuloglomerular feedback (TGF) ซึ่งจะช่วยป้องกันความเสียหายอันเกิดจากเกลือและปริมาณน้ำ นอกจากนี้ macula densa ยังทำหน้าที่ควบคุมการหลั่ง renin จาก juxtaglomerular cell ที่อยู่ที่ผนังของ afferent arteriole อีกด้วย

จากส่วนที่มี macula densa ถัดไปจะเป็นส่วนที่เรียกว่า Distal convoluted tubule (DCT) ซึ่งจะทำหน้าที่เช่นเดียวกับ thick ascending limb ช่วยในการดูดโซเดียมกลับ แต่จะไม่ยอมให้น้ำผ่าน จึงเป็นส่วนที่ทำให้ปัสสาวะเจือจางลง



รูปที่ 2 โครงสร้างและส่วนประกอบของโกลเมอรูลัส

ที่มา: <https://global.britannica.com/science/Bowmans-capsule>



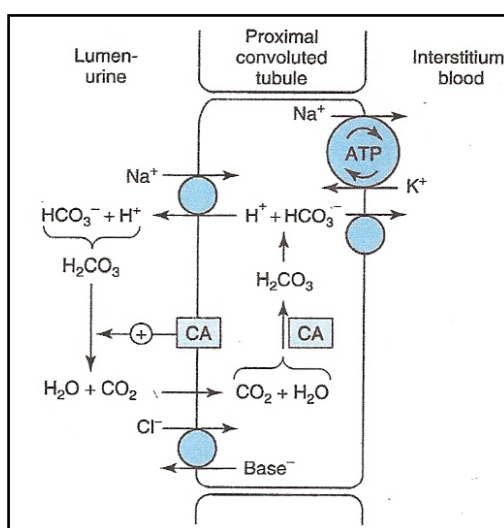
รูปที่ 3 บทบาทของท่อไตส่วนต่างๆในการรักษาสมดุลของของเหลวและสารอิเล็กโทรไลต์ภายในร่างกาย

ที่มา: <https://www.pinterest.com/hokiern69/ems-renal/>

ทั้งนี้สามารถสรุปกระบวนการสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการกรอง การดูดกลับและการขับสารต่างๆในแต่
 ละส่วนของท่อไตได้ดังนี้

1. ส่วน Proximal tubule

ท่อไตส่วนแรกคือ ท่อไตส่วน proximal tubule ซึ่งที่ตำแหน่งนี้ ประมาณ 65 % ของ filtrate ที่ถูก
 กรองผ่าน glomerulus จะถูกดูดซึมกลับที่บริเวณนี้ ซึ่งการดูดซึมจะเป็นแบบ isotonic ณ บริเวณนี้
 จะเกิดการดูดซึมกลับของน้ำและเกลือแร่ต่างๆ เช่น Na^+ , HCO_3^- (bicarbonate), glucose,
 phosphate, lactate, K^+ โดยกระบวนการ passive diffusion หรือ active diffusion ซึ่งการดูดซึม
 HCO_3^- กลับจากท่อไตส่วนนี้ต้องอาศัยเอนไซม์ carbonic anhydrase (CA) เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาดัง
 แสดงไว้ในรูปที่ 4



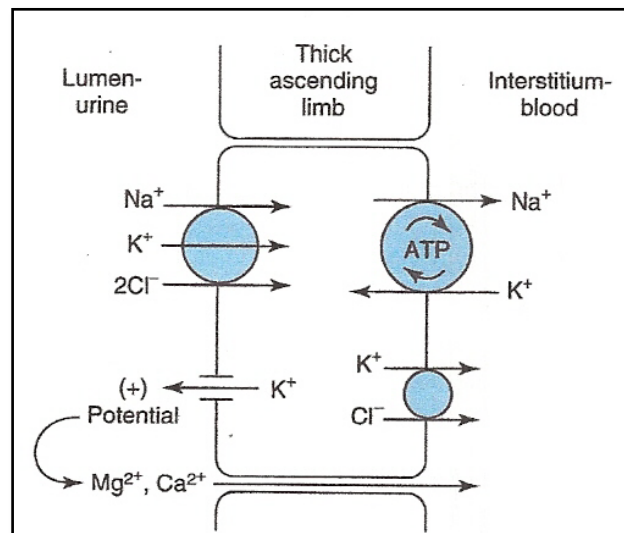
รูปที่ 4 การดูดกลับสารและบทบาทของเอนไซม์ carbonic anhydrase
 ที่ proximal convoluted tubule

ที่มา: http://www.uky.edu/~mtp/Diuretic_Drugs.htm

2. ส่วน Loop of Henle

ท่อไตส่วนนี้แบ่งออกเป็นสองส่วนย่อยซึ่งประกอบไปด้วย Thin descending limb, thin ascending
 limb และ thick ascending limb ในบริเวณ thick ascending limb จะมีการดูดซึมกลับของ Na^+ แบบ
 active transport โดยกลไก $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ cotransport โดยที่น้ำไม่สามารถซึมผ่านท่อนี้ได้ ดังนั้นของเหลวใน

บริเวณนี้จึงมีความเข้มข้นน้อยกว่าใน plasma (hypotonic) นอกจากนั้นในบริเวณนี้จะมีการดูดซึมกลับของ Ca^{2+} , Mg^{2+} ด้วย ซึ่งเกิดเนื่องจากการผ่านของ K^+ บางส่วนกลับออกจากเซลล์เยื่อหุ้มท่อไตเข้าสู่ท่อไต ทำให้ภายในท่อไตมีความเป็นประจุบวกเพิ่มมากขึ้น ส่งผลให้เกิดแรงผลัก Ca^{2+} และ Mg^{2+} ซึ่งเป็นอิเล็กโทรไลต์ที่มีประจุบวก ให้กลับเข้าสู่เซลล์ทาง paracellular pathway (รูปที่ 5)

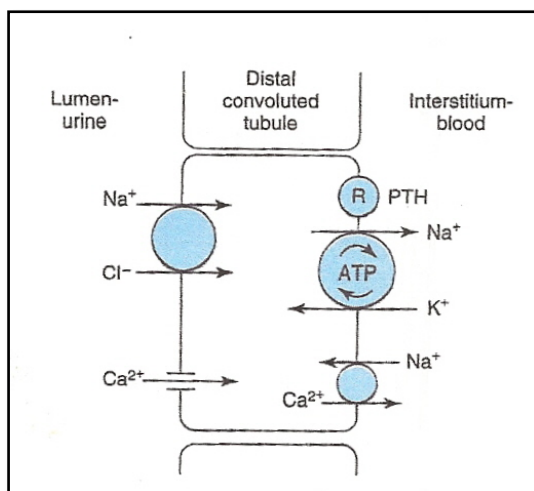


รูปที่ 5 กลไกการแลกเปลี่ยนอิเล็กโทรไลต์ และการทำงานของ $\text{Na}^+-2\text{Cl}^--\text{K}^+$ cotransporter ที่ thick ascending limb ของ loop of Henle

ที่มา: http://www.uky.edu/~mtp/Diuretic_Drugs.htm

3. ส่วน Distal convoluted tubule

ท่อไตส่วน distal convoluted tubule ซึ่งต่อมาจากส่วน loop of Henle เป็นส่วนที่มีการดูดกลับ Na^+ ผ่าน Na^+-Cl^- co-transport ซึ่งบริเวณนี้จะไม่มีการดูดซึมกลับของน้ำ ทำให้ของเหลวในบริเวณนี้เจือจางมากและยังมีการดูดซึมกลับของ Ca^{2+} ซึ่งการดูดซึมกลับของ Ca^{2+} นั้นจะถูกควบคุมโดยพาราไธรอยด์ฮอร์โมน (parathyroid hormone) (รูปที่ 6)

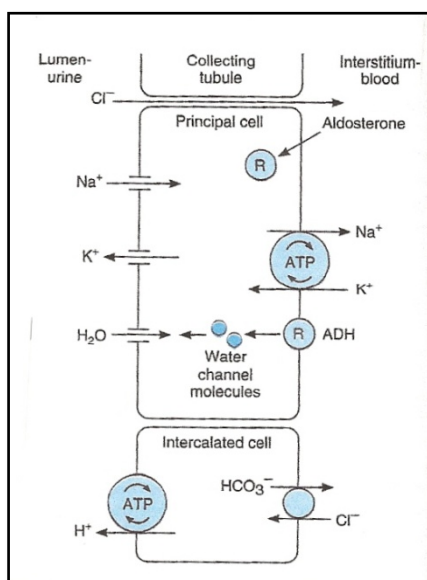


รูปที่ 6 กลไกการแลกเปลี่ยนอิเล็กโทรไลต์และการทำงานของ Na^+-Cl^- cotransporter ที่ distal convoluted tubule

ที่มา: http://www.uky.edu/~mtp/Diuretic_Drugs.htm

4. Collecting duct

ท่อไตส่วน collecting duct เป็นส่วนที่จะเกิดการดูดซึมกลับของ Na^+ โดยการแลกเปลี่ยนกับ H^+ ดังนั้น Na^+ จะถูกดูดกลับแลกกับการขับ H^+ ออก นอกจากนั้นยังมีการแลกเปลี่ยนกับ K^+ ออกสู่ lumen ณ ตำแหน่งนี้ด้วย ซึ่งการแลกเปลี่ยนของ Na^+/K^+ นี้บริเวณนี้จะถูกควบคุมโดย hormone aldosterone (รูปที่ 7)



รูปที่ 7 กลไกการแลกเปลี่ยนอิเล็กโทรไลต์และการดูดกลับน้ำจากบริเวณ collecting tubule

ที่มา: http://www.uky.edu/~mtp/Diuretic_Drugs.htm

ประเภทของยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทางเดินปัสสาวะ สามารถแบ่งออกได้เป็นกลุ่มต่าง ๆ ตามวัตถุประสงค์ของการรักษาและการนำไปใช้ ดังนี้

1. ยาขับปัสสาวะ
2. ยาที่ใช้ปรับค่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะ
3. ยาที่ใช้ป้องกันการเกิดนิ่วในระบบทางเดินปัสสาวะ
4. ยาที่ใช้แก้ไข้ปัญหาในการขับถ่ายปัสสาวะ
5. ยาลดการขับปัสสาวะ
6. ยาที่ใช้แก้ไข้ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบสืบพันธุ์ ในที่นี้จะกล่าวถึงยา 2 กลุ่มด้วยกันคือ

- ยาที่มีผลกระตุ้นการบีบตัวของมดลูก
- ยาที่ใช้ในการรักษาภาวะต่อมลูกหมากโต

ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)

ยาขับปัสสาวะ หมายถึงยาที่มีผลขับน้ำและอิเล็กโทรไลต์โดยเฉพาะอย่างยิ่งโซเดียมออกจากร่างกาย โดยที่ยาจะมีผลต่อการทำงานของไตในการกรอง ดูดกลับและขับสารต่าง ๆ ออก ผลของยาจะยับยั้งการดูดกลับของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ต่าง ๆ จึงมีผลให้น้ำและเกลือแร่ถูกขับออกจากร่างกายมากขึ้น

ประโยชน์และจุดมุ่งหมายหลักของการใช้ยาขับปัสสาวะ

การใช้ยาขับปัสสาวะทางการแพทย์มีข้อบ่งใช้ในภาวะต่างๆ ได้แก่

- เพื่อป้องกันและรักษาการบวมน้ำ (edema) ทั้งแบบเฉพาะที่และทั่วร่างกาย ซึ่งภาวะการบวม น้ำแบบเฉพาะที่อาจเกิดขึ้นที่สมองส่วน cerebrum เนื้อเยื่อปอด ลูกตา หรือเต้านม ที่อาจมีสาเหตุจากการติดเชื้อ การอักเสบ การบาดเจ็บ รวมถึงการได้รับสารพิษ ส่วนการบวมน้ำแบบ

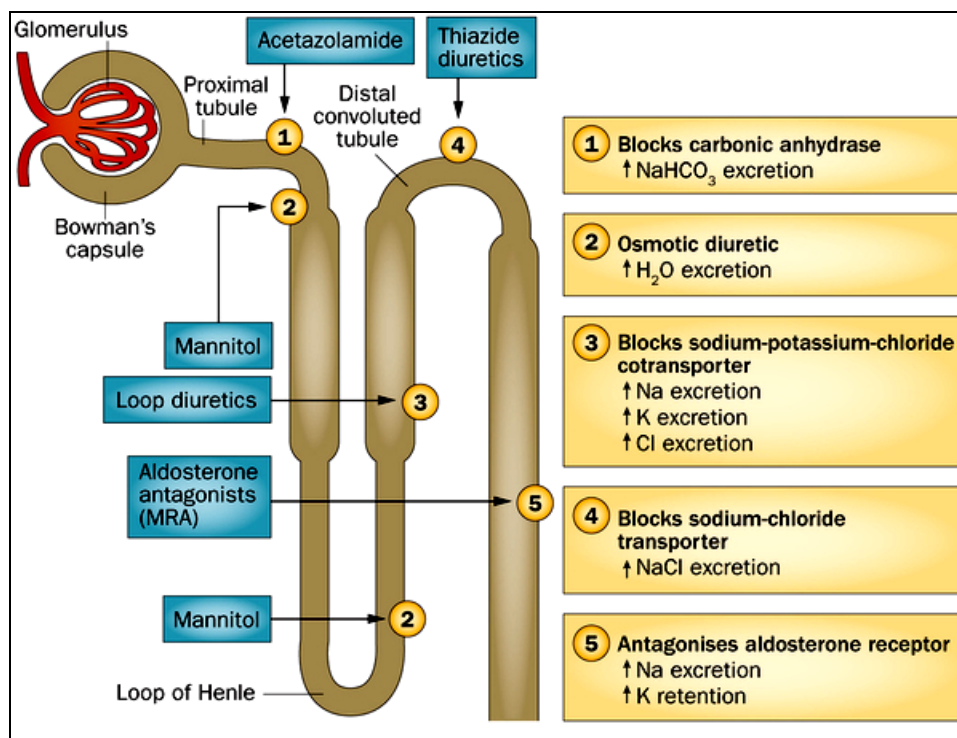
ทั่วทั้งตัวนั้น อาจเป็นผลที่ตามมาจากภาวะหัวใจล้มเหลวที่มีการคั่งของเลือด ร่างกายสูญเสียโปรตีน รวมถึงภาวะบวมน้ำจากโรคตับและโรคไต เป็นต้น

- เพื่อลดแรงดันเลือดในภาวะความดันโลหิตสูง
- เพื่อเพิ่มปริมาณและการขับปัสสาวะและอิเล็กโตไลต์
- เพื่อป้องกันการเกิดภาวะที่ไตไม่ผลิตปัสสาวะ (anuria) จากภาวะไตวายเฉียบพลัน
- เพื่อควบคุมและลดการขับแคลเซียมในกรณีที่เกิดภาวะนิ่วชนิดที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบ

กลุ่มของยาขับปัสสาวะ

ยาขับปัสสาวะสามารถแบ่งได้หลายกลุ่ม ทั้งนี้หากใช้ตำแหน่งและกลไกในการออกฤทธิ์เป็นเกณฑ์ในการจำแนก จะสามารถแบ่งยาขับปัสสาวะออกได้เป็น 5 กลุ่มหลัก ได้แก่

- ยาขับปัสสาวะกลุ่มที่มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ carbonic anhydrase (Carbonic anhydrase inhibitors)
- ยาขับปัสสาวะกลุ่มที่ออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับแรงดันออสโมติก (Osmotic diuretics)
- ยาขับปัสสาวะกลุ่มที่มีผลยับยั้งการขนส่ง $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ symport ที่ membrane transport protein (Inhibitors of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ symport) หรือยาในกลุ่ม loop diuretics
- ยาขับปัสสาวะกลุ่มที่มีผลยับยั้งการขนส่ง $\text{Na}^+ - 2\text{Cl}^-$ symport ที่ membrane transport protein (Inhibitors of $\text{Na}^+ - 2\text{Cl}^-$ symport) หรือยาในกลุ่ม Thiazide diuretics
- ยาขับปัสสาวะที่มีผลให้เกิดการเก็บโปแตสเซียม (Potassium-sparing diuretics)
ซึ่งยาขับปัสสาวะที่มีผลให้เกิดการเก็บโปแตสเซียมจะสามารถแบ่งย่อยลงไปได้อีก 2 กลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ได้แก่
 - ยาขับปัสสาวะที่มีผลยับยั้ง renal epithelial Na^+ channels
 - Aldosterone antagonist



รูปที่ 8 ตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะกลุ่มต่างๆ

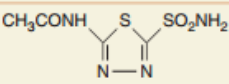
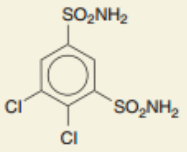
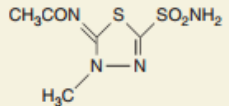
ที่มา: ter Maaten et al., 2015.

ซึ่งรายละเอียดและกลไกในการออกฤทธิ์ของยาแต่ละกลุ่มมีดังต่อไปนี้

ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Carbonic anhydrase inhibitors (CA inhibitors)

ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Carbonic anhydrase inhibitor เป็นยาขับปัสสาวะกลุ่มหนึ่งที่มีการนำมาใช้ในทางสัตวแพทย์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเพื่อลดแรงดันภายในลูกตาดัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น acetazolamide, dichlorphenamide และ methazolamide รวมถึงยาตัวใหม่ที่มีรูปแบบสำหรับใช้เฉพาะที่ได้แก่ dorzolamide

ตารางที่ 1 สูตรโครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม carbonic anhydrase inhibitor

Inhibitors of Carbonic Anhydrase					
DRUG	STRUCTURE	RELATIVE POTENCY	ORAL AVAILABILITY	t _{1/2} (HOURS)	ROUTE OF ELIMINATION
Acetazolamide (DIAMOX)		1	~100%	6-9	R
Dichlorphenamide (DARAMIDE)		30	ID	ID	ID
Methazolamide (GLAUCTABS)		>1; <10	~100%	~14	~25%, ~75% M
Abbreviations: R, renal excretion of intact drug; M, metabolism; ID, insufficient data.					

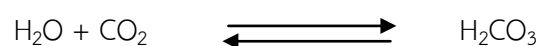
ที่มา: Reilly, R.F. and Jackson, E.K., 2011.

กลไกและตำแหน่งการออกฤทธิ์

ที่เซลล์บุผนัง (epithelial cell) ของท่อไตส่วน proximal จะมีเอนไซม์ carbonic anhydrase (CA) อยู่เป็นจำนวนมาก โดยเอนไซม์ carbonic anhydrase type II จะพบอยู่ในส่วนไซโตพลาสซึม ขณะที่เอนไซม์ carbonic anhydrase type IV จะพบได้ทั้งด้าน luminal และ basolateral membrane ซึ่งเอนไซม์ชนิดนี้มีบทบาทสำคัญควบคุมการดูดกลับโซเดียมคาร์บอเนตและการหลั่งกรด

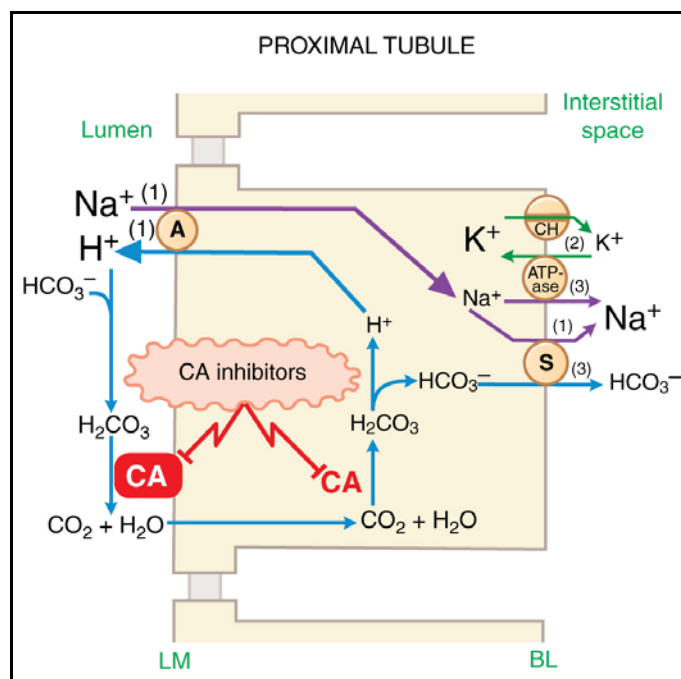
กระบวนการตามปกติที่ท่อไตส่วน proximal จะมีการขนส่งโซเดียมเข้าสู่เซลล์ โดยแลกกับการขับไฮโดรเจนไอออน (H^+) ออกจากเซลล์เข้าสู่ท่อไตไปรวมกับน้ำปัสสาวะ ซึ่งภายในท่อไตนี้เองที่ไฮโดรเจนไอออนจะเกิดการรวมตัวกับไบคาร์บอเนตไอออน (HCO_3^-) ที่ผ่านการกรองมาแล้ว ได้เป็นกรดคาร์บอนิก (H_2CO_3) แล้วสลายตัวอย่างรวดเร็วไปเป็นคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำ โดยมี carbonic anhydrase ใน brush border เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา

การที่คาร์บอนไดออกไซด์มีคุณสมบัติเป็น lipophilic จึงสามารถแพร่ผ่านเข้าไปในเซลล์ผนังท่อไตได้อย่างรวดเร็วและเกิดการรวมตัวกับน้ำโดยมีเอนไซม์ CA type II เป็นตัวเร่งปฏิกิริยาได้เป็น H_2CO_3 อีกครั้ง และสามารถเขียนออกมาเป็นผลสรุปของปฏิกิริยาได้ คือ



แต่เนื่องจากความเข้มข้นของโปรตอนภายในเซลล์อยู่ในระดับที่ต่ำ H_2CO_3 ที่ได้จึงเกิดการแตกตัวเป็นไฮโดรเจนไอออน (H^+) และ HCO_3^- ซึ่ง HCO_3^- ที่เกิดขึ้นจะรวมตัวกับโซเดียมภายในเซลล์ได้เป็นโซเดียมไบคาร์บอเนต ($NaHCO_3$) แล้วถูกส่งผ่าน $Na^+ - H_2CO_3^-$ symporter ใน basolateral membrane ไปยังพื้นที่ระหว่างเซลล์ (Interstitial space) ต่อไป หากกระบวนการที่กล่าวมาข้างต้นนี้เกิดได้ตามปกติ จะมีการเคลื่อนผ่านของน้ำตามมาด้วยดังที่ได้แสดงไว้ในรูปที่ 3

การยับยั้งเอนไซม์ CA มีผลขัดขวางการดูดกลับ $NaHCO_3$ ที่ท่อไตส่วน proximal tubule ได้เกือบสมบูรณ์ ทำให้ $NaHCO_3$ ถูกขับออกทางปัสสาวะ และระดับของ HCO_3^- ในร่างกายลดต่ำลง ตำแหน่งหลักในการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้อยู่ที่ proximal tubule ทั้งยังมีตำแหน่งการออกฤทธิ์รองอยู่ที่ collecting duct เนื่องจากเอนไซม์ CA เกี่ยวข้องกับการหลั่งกรด titratable ในท่อไตส่วนนี้อีกด้วย



รูปที่ 9 ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม carbonic anhydrase inhibitor

ที่มา: Reilly, R.F. and Jackson, E.K., 2011.

ผลต่อระบบทางเดินปัสสาวะ

การใช้ยาขับปัสสาวะในกลุ่มนี้จะมีผลทำให้ระดับของไบคาร์บอเนตในปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น ร่วมกับผลที่เกิดจาก H^+ ซึ่งเป็น titratable acid และแอมโมเนียถูกยับยั้งไม่ให้เกิดการหลั่งเข้าสู่ collecting duct ทำให้ค่าความเป็นกรด ด่าง (pH) ของปัสสาวะเพิ่มสูงขึ้น และอาจเกิดภาวะ metabolic acidosis ขึ้นได้ แม้ว่าการยับยั้งเอนไซม์ CA จะเกิดขึ้นในระดับสูง แต่ประมาณ 65% ของ HCO_3^- ยังถูกดูดซึมกลับด้วยกลไกซึ่งยังไม่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับการดูดกลับ HCO_3^- ที่ตำแหน่งอื่น ๆ ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ชนิดนี้ ทั้งนี้จากผลการออกฤทธิ์ของยาในการยับยั้งอิเล็กโทรไลต์ตามที่กล่าวมา ทำให้มีการส่งทั้งโซเดียมไอออน (Na^+) และคลอไรด์ไอออน (Cl^-) ไปยังส่วน loop of Henle มากขึ้น อาศัยประสิทธิภาพในการดูดกลับของส่วนนี้ ทำให้ Cl^- ส่วนใหญ่และ Na^+ บางส่วนถูกดูดกลับ ผลจากยาต่อระดับคลอไรด์ไอออนจึงมีน้อยมากการขับออกโซเดียมอาจเกิดขึ้นได้ประมาณ 5% ในขณะที่การขับโปแตสเซียมอาจเพิ่มขึ้นจนถึง 70% ซึ่งการขับโปแตสเซียมที่เพิ่มขึ้นนี้มีผลมาจากการเพิ่มขึ้นของปริมาณ Na ที่ผ่านไปยังท่อไตส่วน convoluted tubule และ collecting duct ซึ่งที่ท่อไตทั้ง 2 ส่วนนี้เป็นตำแหน่งที่มีการขนส่ง Na^+ เข้าสู่เซลล์ ทำให้เกิด lumen-

negative electrical potential ซึ่งเป็นแรงผลักให้ Cl^- ถูกดูดซึมกลับผ่านเซลล์ท่อไตไปยังเลือดโดยผ่านช่องว่างระหว่างเซลล์ ขณะเดียวกันก็เป็นแรงผลักให้ K^+ ถูกขับออกจากเซลล์ทาง K^+ channel ร่วมกับการรับ H^+ เข้าสู่ท่อไตทาง proton pump ดังแสดงในรูปที่ 8 ที่ได้อธิบายกลไกการดูดกลับอิเล็กโทรไลต์ที่ท่อไตตำแหน่ง collecting tubule ดังได้กล่าวแล้วข้างต้น

ยาเพิ่มการขับฟอสเฟต แต่มีผลน้อยมากหรือแทบไม่มีผลเลยต่อแคลเซียม (Ca^{2+}) และแมกนีเซียม (Mg^{2+}) ซึ่งผลของยาต่อการขับน้ำและแร่ธาตุต่างๆ ที่ได้นี้เป็นไปในลักษณะที่ขอบเขตการออกฤทธิ์ถูกกำหนดด้วยกลไกการออกฤทธิ์เอง (self-limiting) การที่เกิดภาวะ metabolic acidosis ซึ่งทำให้ HCO_3^- ที่ถูกกรองและขับออกลดลง ซึ่งการกรอง HCO_3^- จะลดลงจนถึงจุดที่ปฏิกิริยาการรวมกันระหว่างคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำ สามารถเกิดขึ้นได้โดยไม่ต้องอาศัยเอนไซม์ CA และเกิดการดูดกลับของ HCO_3^- ในที่สุด

ผลต่อระบบการไหลเวียนเลือดที่ไต

ยาจะเพิ่มการขนส่งสารละลายไปยังส่วน Macula densa ซึ่งจะมีผลกระตุ้น tubuloglomerular feedback (TGF) เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดง afferent ที่ไต ทำให้แรงดันภายในหลอดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ลดปริมาณเลือดที่ไหลเวียนที่ไต และอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส (GFR)

ผลต่อระบบอื่น ๆ

เอนไซม์ CA พบได้ในเนื้อเยื่ออีกหลายตำแหน่งนอกจากที่บริเวณไต ซึ่งก็ได้แก่ ตา, เยื่อบุกระเพาะอาหาร (gastric mucosa) ตับอ่อน ระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) และเซลล์เม็ดเลือดแดง ซึ่งเอนไซม์ที่อยู่ในบริเวณ ciliary processes ของตาจะมีบทบาทในการผลิตไฮโดรเจนไบคาร์บอเนต HCO_3^- จำนวนมากให้กับน้ำเลี้ยงภายในลูกตา (aqueous humour) ด้วยเหตุผลนี้เอง ยาจึงมีผลลดอัตราการผลิตน้ำเลี้ยงภายในลูกตา ทำให้แรงดันภายในลูกตาลดลงตามมาได้

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึมยา การเปลี่ยนรูปและการขับออกจะแตกต่างกันไปในยาแต่ละชนิด รายละเอียดดังที่ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะสามารถรวมตัวกับเอนไซม์ CA ได้เป็นอย่างดี ดังนั้นเนื้อเยื่อที่มีระดับเอนไซม์ CA สูงจะพบความเข้มข้นของยาสูงขึ้นด้วย

ผลข้างเคียงและการเกิดพิษ

อาการข้างเคียงหรือความเป็นพิษรุนแรง พบได้ไม่บ่อยนัก แต่เนื่องจากยากกลุ่มนี้เป็นอนุพันธ์ของ sulfonamide ผลข้างเคียงหลักโดยทั่วไปจึงเป็นเช่นเดียวกัน ได้แก่ การกดไขกระดูก เกิดความเป็นพิษต่อผิวหนัง กระแทกและก่อให้เกิดความผิดปกติที่ไต ตลอดจนทำให้เกิดอาการแพ้ (allergic reaction) เมื่อใช้กับสัตว์ป่วยที่ไวต่อยา sulfonamides

การให้ยาขนาดสูงอาจมีผลให้เกิดการเร่งซึมและเกิดความผิดปกติตามอวัยวะโดยไม่ทราบสาเหตุซึ่งผลข้างเคียง ข้อห้ามใช้และปฏิกิริยาจากการใช้ยาร่วมกันล้วนแต่เกิดตามมาจากยาเปลี่ยนให้ปัสสาวะเป็นด่าง หรือทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis ดังนี้

- เปลี่ยนแอมโมเนียที่ได้จากการกรองของไต กลับเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดภายในร่างกาย เหนียวน้ำให้สารพิษเข้าสู่สมองและทำให้สมองเสื่อม (hepatic encephalopathy) ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงห้ามใช้กับสัตว์ป่วยที่อยู่ในภาวะตับแข็ง (hepatic cirrhosis)
- เกิดการตกตะกอนเกิดเป็นก้อนนิ่ว จากการที่เกลือโซเดียมฟอสเฟต ตกตะกอนในปัสสาวะที่เป็นด่าง
- ห้ามใช้ในสัตว์ป่วยที่อยู่ในภาวะ hyperchloremic acidosis หรือโรคปอดชนิดเรื้อรังที่มีการอุดตันอย่างรุนแรง เนื่องจากยาจะทำให้ภาวะ metabolic หรือ respiratory acidosis มีความรุนแรงเพิ่มขึ้น
- ยามีผลลดการขับสารกลุ่มที่เป็นด่างอ่อน ที่ไต
- ห้ามใช้ยากกลุ่มนี้ในกรณีที่มีระดับของโซเดียมหรือโปแตสเซียมในร่างกายลดลงต่ำกว่าปกติ

การนำไปใช้

ประสิทธิภาพของยาขับน้ำของยากกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CA จะต่ำเมื่อใช้เพียงลำพัง แต่ประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะจะเพิ่มสูงขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาขับน้ำที่มีผลยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่ง

อื่นของท่อไต ดังนั้นการใช้ยาในกลุ่มนี้เพื่อเป็นยาขับน้ำโดยตรงจึงไม่เป็นที่นิยมแพร่หลายนัก สำหรับการนำยาในกลุ่มนี้ไปใช้ทางคลินิกนั้น มีข้อบ่งชี้หลักเพื่อรักษาต้อหิน (glaucoma) จากการที่ยามีผลยับยั้งการผลิตน้ำในลูกตา (aqueous humor) และช่วยลดแรงดันในลูกตาในทางสัตวแพทย์จึงใช้ acetazolamide ขนาด 10-30 mg/kg แบ่งให้วันละ 3 เวลา หรือ methazolamide 2-10 mg/kg ให้วันละ 2-3 ครั้งทุกวัน เพื่อรักษาโรค glaucoma ทั้งยังมีรายงานการใช้ acetazolamide ขนาด 50 mg/kg เพียงครั้งเดียว เข้าเส้นเลือดดำเพื่อลดแรงดันในลูกตาที่เพิ่มสูงขึ้นอย่างเฉียบพลัน พบว่านิยมใช้ methazolamide ในการรักษา glaucoma เป็นเวลานานมากกว่าการใช้ acetazolamide เนื่องจากมีผลข้างเคียงน้อยกว่า

การใช้ CA inhibitor แบบเฉพาะที่ เช่น dorzolamide จะให้ผลดีในการรักษาการเพิ่มของแรงดันในลูกตา และยังลดผลข้างเคียงที่เกิดจากการให้ยาเข้าทางระบบด้วย เนื่องจาก dorzolamide จะไม่มีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและปอด

ในทางการแพทย์นำ CA inhibitor มาใช้ร่วมในการรักษา epilepsy และโรคที่เกิดจากการขึ้นที่สูง แต่ยามีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากการดื้อยาเกิดได้อย่างรวดเร็ว

อะเซตาโซลาไมล์ (Acetazolamide)

ยาขับน้ำในกลุ่มยับยั้งเอนไซม์ carbonic anhydrase (CA) มีลักษณะเป็นผลึกสีขาวเกลี้ยง ไม่มีกลิ่น ละลายได้น้อยมากในน้ำ ส่วนในน้ำร้อนที่อุณหภูมิ 90 -100° C และแอลกอฮอล์จะละลายได้ดีเล็กน้อย

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยามีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CA แบบไม่แข่งขันและสามารถผันกลับได้ มีผลให้การผลิตไฮโดรเจน และไบคาร์บอเนตไอออนจากคาร์บอนไดออกไซด์เกิดลดลง ทั้งยังลดความสามารถของไอออน ทั้ง 2 ที่กล่าวมา ในการผ่านเข้าสู่ร่างกาย

ผลในทางเภสัชวิทยาของยาจึงประกอบด้วย การลดการผลิตน้ำเลี้ยงลูกตา (aqueous humour) ช่วยให้แรงดันภายในลูกตาลดลง เพิ่มการขับโซเดียมโปแตสเซียมรวมถึงไบคาร์บอเนตจากท่อไต ส่งผลให้ปริมาณและความดันของปัสสาวะเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยายังมีผลระงับการชักด้วยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัดซึ่งผลนี้ไม่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ

คุณสมบัติทางเภสัชจลศาสตร์

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชจลศาสตร์ของยานี้ในสัตว์เลี้ยง แต่เท่าที่มีรายงานพบว่า หลังการให้ยาขนาด 22 mg/kg จะทำให้ยาเริ่มออกฤทธิ์ภายใน 30 นาที และให้ผลสูงสุดของยาภายใน 2 – 4 ชั่วโมง ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ 4 – 6 ชั่วโมง

ในคน ยาดูดซึมได้เป็นอย่างดีเมื่อให้โดยการกินและพบระดับยาสูงสุดในพลาสมา ภายใน 1 – 3 ชั่วโมง ยากระจายได้ทั่วร่างกาย และพบมีความเข้มข้นสูงที่ไต พลาสมาและเม็ดเลือดแดง ตรวจพบยาได้ในน้ำนม อีกทั้งยายังสามารถผ่านรกได้ ประมาณ 90% ของยาที่ให้จะถูกขับออกผ่านทางไตโดยไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงรูป ด้วยกระบวนการ tubular secretion และ passive reabsorption

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงที่พบจากการใช้ยาได้แก่ เกิดความระคายเคืองของทางเดินอาหาร ยามีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางทำให้เชื่องซึม หรือตื่นเต้นกระวนกระวาย มีผลต่อระบบเลือดเนื่องจากไขกระดูกถูกกด ผลต่อไตโดยอาจเหนี่ยวนำให้มีการตกตะกอนในปัสสาวะ (crystalluria) ปัสสาวะไม่ออก ปัสสาวะบ่อยผิดปกติ นอกจากนี้ยังอาจเกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ hypokalemia ระดับของกรดยูริกในกระแสเลือดสูงกว่าปกติ (hyperuricemia) ระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าปกติ (hyperglycemia) และระดับโซเดียมในเลือดต่ำกว่าปกติ (hyponatremia) ตลอดจนเกิดภาวะไวต่อยา การทำงานของตับบกพร่อง หรือเกิดผื่นแดงขึ้นที่ผิวหนังได้

พบว่า acetazolamide มักก่อให้เกิดความผิดปกติโดยหาสาเหตุไม่ได้ เช่น ชาตามอวัยวะต่างๆ (paresthesia) และมีอาการง่วงนอน (somnolence) ซึ่งคาดว่าจะเป็ผลจากการออกฤทธิ์ของยาที่ระบบประสาทส่วนกลาง และการที่ยามีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้อมีคุณสมบัติในการระงับการชักได้ ผลของยาที่มีต่อเม็ดเลือดแดง จะทำให้ระดับของคาร์บอนไดออกไซด์ในเนื้อเยื่อส่วนปลาย (peripheral tissue) เพิ่มขึ้น ในขณะที่ปริมาณคาร์บอนไดออกไซด์ในอากาศที่หายใจออกจะลดลง การให้ยาขนาดสูงจะมีผลลดการหลังกรดในกระเพาะอาหาร ซึ่งผลที่เกิดขึ้นนี้ไม่ได้ถูกนำไปประยุกต์เพื่อช่วยในการรักษา

ข้อควรระวัง

ห้ามใช้ยานี้กับสัตว์ป่วยโรคตับ โรคไตหรืออยู่ในภาวะ hyponatremia, hypokalemia hyperchloremic acidosis หรือแร่ธาตุในร่างกายอยู่ในระดับที่ไม่สมดุล

ห้ามใช้ยานี้แบบระยะยาว เมื่อเกิดภาวะ chronic, noncongestive angle-closure glaucoma เพราะอาจเกิดการปิดของบริเวณมุมตา แต่ผลจากยาอาจบดบังอาการที่แท้จริง

การนำไปใช้

ยาถูกนำมาใช้ในทางสัตวแพทย์ จากคุณสมบัติในการลดการผลิตน้ำเลี้ยงลูกตา เพื่อใช้รักษาภาวะต้อหิน อีกทั้งยังใช้เป็นยาขับปัสสาวะ และช่วยในการรักษาภาวะ metabolic alkalosis ในคนมีการนำไปใช้ช่วยเพื่อรักษาโรคลมชัก (epilepsy)

ขนาดยา

สุนัข

เพื่อประกอบการรักษาภาวะ metabolic alkalosis

- 10 mg/kg วันละ 4 เวลา

เพื่อประกอบการรักษาต้อหิน (glaucoma)

- 10 – 25 mg/kg แบ่งให้วันละ 2 – 3 ครั้ง
- 10 – 30 mg/kg แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง
- 50 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำ เพียงครั้งเดียว จากนั้นจึงให้ยาขนาด 7 mg/kg วันละ 3 ครั้ง โดยการให้กิน

แมว

เพื่อประกอบการรักษาต้อหิน

- 50 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียว จากนั้นจึงปรับให้ยาขนาด 7 mg/kg วันละ 3 ครั้ง โดยการให้กิน

สัตว์กระเพาะรวม

- 6 – 8 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อ หรือชั้นใต้ผิวหนัง

สุกร

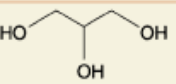
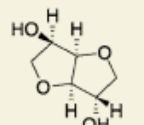
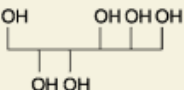
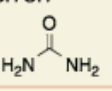
- 6 – 8 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อ หรือชั้นใต้ผิวหนัง

ยาขับปัสสาวะกลุ่มออสโมติก (Osmotic Diuretics)

คุณสมบัติของสารในกลุ่มนี้ได้แก่ สารละลายที่มีตัวถูกละลายเป็นสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ ซึ่งสามารถกรองผ่าน glomerulus ได้โดยอิสระ โดยไม่ถูกดูดซึมและไม่ถูกขับออกโดย tubule ของไต และมักเป็นสารที่เนื่องต่อการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ผลของยาจะลดค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น ความเข้มข้นของเลือด ปริมาณของโซเดียมในพลาสมา รวมถึงความเป็นกรดของพลาสมาด้วย

ยาในกลุ่มนี้ที่มีการนำมาใช้ได้แก่ glycerin, isosorbide, mannitol และ urea

ตารางที่ 2 แสดงสูตรโครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม Osmotic diuretics

Osmotic Diuretics				
DRUG	STRUCTURE	ORAL AVAILABILITY	$t_{1/2}$ (HOURS)	ROUTE OF ELIMINATION
Glycerin (OSMOGLYN)		Orally active	0.5-0.75	~80% M ~20% U
Isosorbide (ISMOTIC)		Orally active	5-9.5	R
Mannitol (OSMITROL)		Negligible	0.25-1.7 ^a	~80% R ~20% M + B
Urea (UREAPHIL)		Negligible	ID	R

^aIn renal failure, 6-36. Abbreviations: R, renal excretion of intact drug; M, metabolism; B, excretion of intact drug into bile; U, unknown pathway of elimination; ID, insufficient data.

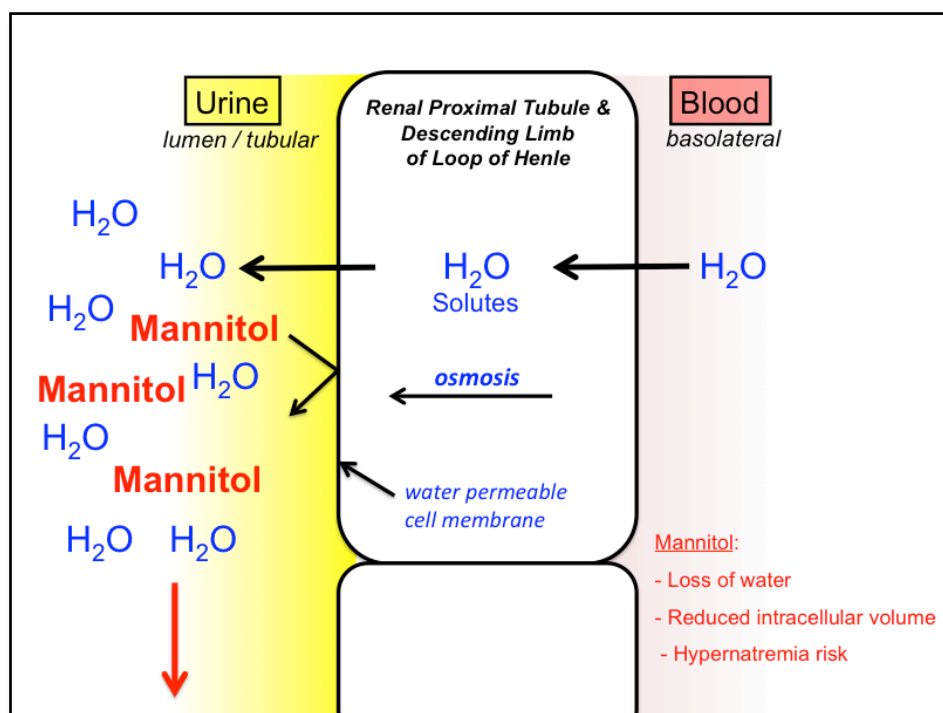
ที่มา: Reilly, R.F. and Jackson, E.K., 2011.

กลไกและตำแหน่งการออกฤทธิ์

ยามีตำแหน่งการออกฤทธิ์ 2 ส่วนคือที่ loop of Henle ซึ่งเป็น primary site และที่ proximal tube เป็น secondary site โดยจะยับยั้งการเคลื่อนของน้ำจากภายในท่อไต(tubular fluid) กลับเข้าไปภายในเซลล์ ซึ่งน้ำที่ยังอยู่ในท่อไตจะเจือจางความเข้มข้นของไอออนต่าง ๆ และเกลือโซเดียม ทำให้การดูดซึมไอออนลดลง และปริมาณของปัสสาวะที่ถูกขับออกมาเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการที่ cortical และ medullary

blood flow เพิ่มขึ้น เป็นผลให้ renal vascular resistance ลดลง ความสามารถในการทำให้ปัสสาวะมีความเข้มข้นจึงลดลงด้วย ส่วนอิเล็กโทรไลต์อื่น ๆ เช่น K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , phosphate และ bicarbonate ก็จะถูกขับออกทางปัสสาวะเพิ่มมากขึ้นด้วย ซึ่งผลจากการได้รับ Osmotic diuretic จะทำให้ extracellular fluid volume เพิ่มมากขึ้น ความเข้มข้นของเลือดลดลง และมีผลยับยั้งการหลั่ง rennin ทำให้เพิ่มการไหลเวียนของเลือดที่ไต (renal blood flow, RBF) และเพิ่ม renal medullary blood flow ซึ่งจะดึงโซเดียมคลอไรด์และยูเรียออกจากส่วน medulla ทำให้ medullary tonicity ลดลง ส่งผลให้การดึงน้ำจากส่วน descending limb ของ loop of Henle กลับเข้าสู่เซลล์ลดลงด้วย

ผลของ Mannitol นอกจากจะเกี่ยวข้องกับการขับปัสสาวะและอิเล็กโทรไลต์แล้ว ยังมีผลโดยตรงแบบชั่วคราวต่อ vascular tone ทำให้ปริมาณเลือดที่สูบฉีดออกจากหัวใจเพิ่มขึ้น เพิ่มการไหลเวียนของเลือดที่ไปเลี้ยงไต (RBF) อีกด้วยขณะที่ผลรวมของการกรองโดยโกลเมอรูลัส (GFR) จะเกิดการเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น



รูปที่ 10 ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม osmotic diuretic

ที่มา: http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/all_diuretics

การดูดซึมและการขับออกของยา

ค่าชีวประสิทธิผลของยาที่ให้โดยการกิน (oral bioavailability) ค่าครึ่งชีวิตของยาในกระแสเลือด (plasma $t_{1/2}$) และทางในการขับออกของยาในกลุ่มนี้ได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 ทั้งนี้พบว่า mannitol และ urea จะไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร จึงต้องให้ยาโดยวิธีการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขณะที่ glycerin และ isosorbide ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ จึงสามารถให้ยาโดยการกิน

ค่าครึ่งชีวิตของยาเมื่อให้เข้าเส้นเลือด ขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ ซึ่งอยู่ในช่วง 0.5-1.5 ชั่วโมง เมื่อให้ในขนาด 0.25-1.5 กรัมต่อกิโลกรัม ทั้งยังถูกขับผ่านไตอย่างรวดเร็วในกรณีที่การทำงานของไตเป็นปกติ

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา

Osmotic diuretics จะกระจายใน extracellular fluid ดังนั้นจะทำให้เกิดการดึงน้ำออกจากเซลล์ และมีปริมาณของ extracellular fluid เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะหัวใจล้มเหลวหรือมี pulmonary congestion ก็อาจเหนี่ยวนำให้เกิด pulmonary edema หัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอ และการทำงานของกล้ามเนื้อกับระบบประสาทไม่สัมพันธ์กัน แรงดันของซีพจร และ mean arterial blood pressure จะเพิ่มขึ้นชั่วขณะหลังได้รับ mannitol ผลข้างเคียงที่อาจตามมาได้แก่ ความดันเลือดลดต่ำลงอย่างเฉียบพลัน และระดับของโซเดียมในกระแสเลือดลดต่ำลง โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะขาดน้ำ ซึ่งจะมีผลให้เกิดการคลื่นไส้อาเจียนและปวดศีรษะตามมาได้

ยาขับน้ำกลุ่มนี้ห้ามใช้ในรายที่เกิดไตวายชนิดที่ไม่สามารถผลิตปัสสาวะได้ หรือในรายที่ไม่ตอบสนองต่อขนาดของยาที่ใช้ในการทดลองให้เพื่อรักษา มีเลือดออกในสมอง อยู่ในภาวะแห้งน้ำอย่างรุนแรง หรือเกิดการบวมน้ำและมีการคั่งของเลือดที่ปอด ทั้งยังไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคตับเนื่องจากมีแนวโน้มที่จะทำให้ระดับของแอมโมเนียในกระแสเลือดสูงขึ้น

การนำไปใช้

ใช้เพื่อการป้องกันการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน acute renal failure (ARF) และรักษาภาวะไตวาย รวมถึงแก้ไขการบวมน้ำที่สมองทั้งก่อนและหลังการผ่าตัด ใช้ลด intraocular pressure จากต้อหินตำแหน่งต่าง ๆ แต่ควรให้ความระมัดระวังเมื่อใช้กับผู้ป่วยที่การทำงานของไตเกิดความผิดปกติ mannitol สามารถ

ยับยั้งไม่ให้อัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate) ลดต่ำลง จากการที่ท่อไตเกิดเนื้อตายเฉียบพลัน (acute tubular necrosis) ได้ ในกรณีที่ให้ก่อนเกิดการขาดเลือดหรือก่อนที่สารพิษจากไตจะผลิตขึ้น สันนิษฐานว่ากลไกการป้องกันนี้เกิดเนื่องมาจากเกิดการเจือจางสารพิษจากไต และลดการบวมของท่อไตลง

Mannitol มีประสิทธิภาพสูงในการลดแรงดันภายในสมอง (intracranial pressure) ซึ่งจะสามารถลดลงได้ภายใน 1 นาทีหลังการให้ และให้ประสิทธิภาพสูงสุดภายใน 1 ชั่วโมง โดยการให้ mannitol จะทำให้ cerebral blood volume ลดลง เนื่องจากความเข้มข้นของเลือดลด และ cerebral perfusion pressure เพิ่มขึ้น

ส่วนการนำมาใช้อื่น ๆ ได้แก่ ใช้เพื่อควบคุมแรงดันภายในลูกตา และใช้ลดความดันในลูกตาทั้งก่อนและหลังการผ่าตัด

แมนนิทอล (Mannitol)

ยาขับน้ำกลุ่ม osmotic diuretic ซึ่งมีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น มีรสหวาน และมีจุดหลอมเหลวที่ $165^{\circ}\text{C} - 168^{\circ}\text{C}$ การละลายยาหนึ่งกรัมจะใช้น้ำ 5.5 มิลลิลิตรที่อุณหภูมิ 25°C แต่ยาละลายได้น้อยมากในแอลกอฮอล์ ในรูปยาฉีดที่ผลิตขึ้นเพื่อการค้าจะมีค่าความเป็นกรดต่างอยู่ในช่วง 4.5–7 มีรายงานว่ายาสามารถเข้ากันได้ในลักษณะ physically compatible กับยาอื่น ๆ ได้แก่ amikacin sulfate, cefoxitin sodium, cimetidine HCL, dopamine HCL, gentamicin sulfate, metoclopramide HCL และ tobramycin sulfate

ไม่ควรผสม Mannitol ลงในผลิตภัณฑ์จากเลือด เนื่องจากโซเดียมหรือโปแตสเซียมคลอไรด์ จะทำให้ mannitol ที่มีความเข้มข้น 20% หรือมากกว่าเกิดการตกตะกอน ยาอาจไม่เข้ากันและเห็นได้อย่างชัดเจนเมื่อผสมร่วมกันสารละลายที่มีความเป็นกรดหรือด่างสูง จากรายงานพบว่า สามารถผสมยานี้ร่วมกับ cisplatin โดยที่ยาจะมีความคงตัวอยู่ได้ในช่วงสั้น ๆ แต่ควรหลีกเลี่ยงการผสมล่วงหน้าไว้นาน เพราะอาจเกิดการรวมตัวระหว่างยาทั้ง 2 ชนิดได้

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เมื่อให้ยาเข้าหลอดเลือดดำ Mannitol จะถูกกรองอย่างอิสระที่โกลเมอรูลัส อีกทั้งจะถูกดูดกลับน้อยมากจากท่อไต ส่งผลให้แรงดันออสโมติกเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งจะป้องกันไม่ให้น้ำถูกดูดกลับ ดังนั้นเพื่อให้เกิดประสิทธิภาพในการใช้ยา การไหลเวียนของเลือดที่ไตจึงควรมีอย่างเพียงพอเพราะจะช่วยให้ mannitol ถูกส่งไปยังบริเวณท่อไตได้อย่างสมบูรณ์

นอกจากน้ำจะถูกขับออกจากร่างกายเพิ่มขึ้นแล้ว โซเดียม แร่ธาตุอื่น ๆ ยูริกแอซิด (uric acid) และยูเรีย ต่างก็ถูกขับออกจากร่างกายเพิ่มมากขึ้นด้วย

Mannitol อาจมีผลในการปกป้องไต (nephro – protective effect) โดยการป้องกันการสะสมของสารพิษภายในของเหลวที่ท่อไต อีกทั้งยังอาจมีผลเพิ่มปริมาณเลือดไหลเวียนและการกรองที่โกลเมอรูลัสจากการทำให้หลอดเลือดแดงที่ไต (renal arteriole) เกิดการขยายตัว ลดแรงต้านในหลอดเลือด และลดความข้นของเลือดด้วย

Mannitol ไม่สามารถผ่านเข้าไปภายในลูกตา หรือระบบประสาทส่วนกลาง แต่สามารถลดแรงดันภายในลูกตา รวมถึงแรงดันของน้ำสมองไขสันหลังได้โดยอาศัยผลของออสโมติก ซึ่งหลังจากหยุดให้ยาอาจพบการเพิ่มขึ้นของแรงดันของน้ำสมองไขสันหลังอีกได้นอกจากจะมีผลเพิ่มการขับปัสสาวะแล้ว mannitol ยังมีฤทธิ์อื่น ๆ ได้แก่ hemodynamic และ anti-viscosity effects โดยจะมีผลลดความหนืดของเลือดได้เนื่องจาก

- 1) ลดอัตราส่วนของเม็ดเลือดแดงต่อปริมาณเลือดทั้งหมด
 - 2) ลดปริมาณ (volume) ความแข็งแรง และการเกาะกลุ่มกันของผนังเม็ดเลือดแดง
- ส่งผลให้เลือดสามารถไหลเวียนได้ดียิ่งขึ้น

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ถึงแม้ว่าจะมีแนวคิดที่ทำให้เชื่อว่ายาไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร แต่พบรายงานในคนว่ามีถึง 17% ของขนาดยาที่ให้โดยการกิน ถูกขับออกทางปัสสาวะโดยไม่เปลี่ยนรูป ภายหลังจากให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ยาจะกระจายตัวไปยังบริเวณภายนอกเซลล์ และไม่เกิดการแพร่กระจายเข้าสู่ลูกตา อีกทั้งยังไม่สามารถผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางได้ ยกเว้นกรณีที่ได้รับยาในขนาดที่สูงมาก ๆ จนมีผลให้ blood – brain barrier มีความแข็งแรงลดลง ประมาณ 7 – 10% เท่านั้นของยาที่จะเกิดการเปลี่ยนรูป ส่วนที่เหลือจะถูกขับออกจากร่างกายในรูปเดิมผ่านทางปัสสาวะ ค่าครึ่งชีวิตในการขจัดยาออกจากร่างกายคือ ประมาณ 100 นาที ใน ผู้ใหญ่ ส่วนรายงานค่าครึ่งชีวิต ในโคและแกะจะอยู่ประมาณ 40 – 60 นาที

ข้อควรระวัง

ห้ามใช้ mannitol กับสัตว์ป่วยที่อยู่ในภาวะที่ร่างกายไม่สามารถผลิตปัสสาวะได้ (anuria) ซึ่งเกิดตามมาจากโรคไตวาย ภาวะขาดน้ำอย่างรุนแรง มีเลือดออกภายในสมอง รวมถึงสัตว์ป่วยที่อยู่ในภาวะมีการคั่งเลือดภายในปอดอย่างรุนแรง (severe pulmonary congestion) หรือปอดบวมน้ำ (pulmonary edema) และควรหยุดให้ mannitol หากเกิดภาวะ progressive heart failure ที่มีการคั่งของเลือดภายในปอด

ควรเสริมหรือให้สารน้ำแก่สัตว์ที่อยู่ในสภาวะแห้งน้ำก่อนเริ่มการรักษาโดยใช้ mannitol และควรทำการประเมินสภาพการทำงานของไต รวมถึงปริมาณปัสสาวะที่ผลิตได้ก่อนการให้ mannitol ในครั้งต่อ ๆ ไป

อาการไม่พึงประสงค์

ผลข้างเคียงที่รุนแรงและพบได้อยู่เสมอจากการให้ mannitol เพื่อการรักษา คือ การที่ปริมาณน้ำและแร่ธาตุในร่างกายเกิดความไม่สมดุล ในขณะที่ให้จึงควรติดตามดูอาการร่วมด้วย ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ ผลต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ผลต่อการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด เช่น หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ หรืออาจมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางทำให้รู้สึกมึนงง ปวดศีรษะ เป็นต้นทั้งนี้สามารถสรุปผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการได้รับ mannitol ได้ดังนี้

- เกิดความไม่สมดุลของอิเล็กโทรไลต์และน้ำในร่างกาย
- ภาวะกรดในพลาสมาเพิ่มขึ้นจากการเมตาบอลิซึม (Metabolic acidosis)
- หัวใจล้มเหลว
- เลือดคั่งในหลอดเลือดของปอด (pulmonary congestion)
- ภาวะร่างกายขาดน้ำ (hypovolemia)
- ความดันต่ำ (hypotension)
- การอักเสบของผนังหลอดเลือดดำ (thrombophlebitis)
- เกิดเนื้องอกที่เยื่อหุ้มอวัยวะนอกหลอดเลือด
- เกิดปฏิกิริยาการแพ้ รวมถึงเกิด ปฏิกิริยาการแพ้รุนแรงเฉียบพลัน (anaphylaxis)
- การสะท้อนกลับแล้วทำให้แรงดันภายในกระโหลกศีรษะเพิ่มขึ้นหลังจากลดลงไปแล้ว

การนำไปใช้

การนำ mannitol ไปใช้ในทางคลินิกมีด้วยกันหลายวัตถุประสงค์ โดยสามารถสรุปการใช้ mannitol ทางคลินิกได้ดังนี้

- ลดแรงดันในกระโหลกศีรษะ
- ลดแรงดันในลูกตา
- คงสภาวะการทำงานของไตทั้งก่อนและระหว่างการผ่าตัดที่เกี่ยวข้องกับหลอดเลือดและหัวใจ
- ส่งเสริมการขับปัสสาวะ และลดความเสี่ยงในการเกิดไตวายเฉียบพลันที่ทำให้การผลิตปัสสาวะลดลง (acute oliguric renal failure)
- ใช้ในการเตรียมลำไส้ใหญ่ก่อนการผ่าตัด หรือก่อนการส่องกล้อง รวมถึงการสวนทวารด้วย barium
- คงสภาวะการทำงานของไตในภาวะการสลายของกล้ามเนื้อลาย (rhabdomyolysis) ที่เกิดขึ้นตามมาจากการกระทบกระเทือนหรืออุบัติเหตุ
- เพิ่มการขับออกของสารพิษต่างๆที่เข้าสู่ร่างกาย เช่น aspirin ยากลุ่ม barbiturate บางชนิด สารโบรไมด์ (bromide) และ ethylene ออกไปกับปัสสาวะ

- ใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะตัวอื่น ๆ ตามความเหมาะสม เพื่อลดการบวมน้ำหรือปริมาณของเหลวที่สะสมในช่องท้อง กรณีที่เกิดท้องมาน (ascites)

ขนาดยา

สุนัขและแมว

➤ เพื่อรักษาภาวะไตวาย

- ภายหลังจากแก้ไขภาวะแห่งน้ำหรืออิเล็กโทรไลต์ไม่สมดุลแล้ว และตรวจสอบแล้วว่าสัตว์ป่วยไม่ได้อยู่ในภาวะผลิตปัสสาวะไม่ได้เนื่องจากไตบกพร่อง จะให้ mannitol ที่มีความเข้มข้นของสารละลาย 20 – 25% ขนาด 0.25 – 0.5 gm/kg เข้าหลอดเลือดดำโดยใช้เวลาการให้ 15 – 20 นาที หากเกิดการขับปัสสาวะขึ้น สามารถให้ซ้ำได้ทุก ๆ 4 – 6 ชั่วโมง หรือให้ในลักษณะน้ำเกลือเข้าหลอดเลือดดำที่ความเข้มข้นของสารละลาย 8 – 10% ในเวลา 12 – 24 ชั่วโมงแรกของการรักษาซึ่งการรักษาด้วยวิธีการนี้ถือเป็นทางเลือกรอง ส่วนทางเลือกหลักในการรักษาได้แก่ การใช้ยา furosemide ร่วมกับ dopamine
- ภายหลังจากการแก้ไขภาวะแห่งน้ำแล้ว ให้ mannitol ขนาด 0.5 gm/kg เข้าหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ และให้ซ้ำอีก 2 ครั้ง โดยมีช่วงห่างแต่ละครั้ง 15 นาที จนได้รับยาที่มีขนาดรวม 1.5 gm/kg อีกทั้งการปัสสาวะควรเกิดขึ้นภายใน 15 นาที ซึ่งระหว่างการให้ mannitol นี้ ควรระวังการเกิดภาวะแห่งน้ำ และอาจมีการให้สารน้ำเสริมหากมีความจำเป็น

➤ เพื่อรักษาการเกิดต้อหินเฉียบพลัน (acute glaucoma)

- 1 – 2 gm/kg เข้าหลอดเลือดดำ 15 – 20 นาที ร่วมกับการงดน้ำนาน 30 – 60 นาที หลังการใช้ยา
- 1 – 3 gm/kg เข้าหลอดเลือดดำ ให้ความเข้มข้นของยา 20 – 25% อีกทั้งงดน้ำในช่วงชั่วโมงแรก ๆ หลังการให้ อาจมีการให้ยาซ้ำ 2 – 4 ครั้ง ในช่วง 48 ชั่วโมงแรก ร่วมกับการติดตามอาการและระวังการเกิดภาวะแห่งน้ำ

➤ เพื่อร่วมกับยาอื่นในการรักษาแรงดันของน้ำสมองไขสันหลังเพิ่มสูงขึ้น

- 1.5 gm/kg เข้าหลอดเลือดดำเพียงครั้งเดียว

➤ เพื่อตรวจวัดอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัสในสุนัข

- 1.1 – 2.2 gm/kg เข้าหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ นาน 15 – 30 นาที

สุกร, โค, แพะและแกะ

➤ เพื่อร่วมในการรักษาภาวะสมองบวม

- 1 – 3 gm/kg เข้าหลอดเลือดดำ

➤ เพื่อเป็นยาขับปัสสาวะกรณีที่เกิดไตวายชนิดที่ทำให้ผลิตปัสสาวะได้น้อยกว่าปกติ

- 1 – 2 gm/kg หรือ 5 – 10 มิลลิกรัมของสารละลายที่มีความเข้มข้น 20% เข้าหลอดเลือดดำ

ภายหลังแก้ไขภาวะเหล่านี้ จากนั้นดูปริมาณการสร้างปัสสาวะ

ม้า

- 0.25 - 2 gm/kg ของสารละลายยาที่มีความเข้มข้น 20% เข้าหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ

ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Inhibitors of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ symport

ยาในกลุ่มนี้มีชื่อเรียกด้วยกันหลายชื่อ ได้แก่ loop diuretics ตามตำแหน่งการออกฤทธิ์ หรือ high-ceiling diuretics จากการที่ยามีประสิทธิภาพและความแรงในการขับปัสสาวะสูง อีกทั้งการเพิ่มขนาดของยาจะทำให้ประสิทธิผลในการขับปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น และได้ผลสูงสุดที่สูงกว่ายาขับปัสสาวะกลุ่มอื่น ยาในกลุ่มนี้จะมีคุณสมบัติและกลไกในการออกฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกัน โดยจะยับยั้งการขนส่งโซเดียมที่ thick ascending limb (TAL) ของส่วน loop of Henle ซึ่งยาจะสามารถยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมได้ประมาณ 25% ของปริมาณโซเดียมที่ถูกขับออกทั้งหมด ในขณะที่ส่วนที่ต่อจาก TAL ไม่สามารถทำหน้าที่ในการดูดกลับสารต่าง ๆ ไปได้ เป็นผลให้เกิดการขับโซเดียมและน้ำตามมา

ยาในกลุ่มประกอบด้วย ethacrynic acid, bumetanide, furosemide และ torsemide โดยที่ furosemide เป็นยาขับน้ำตัวหลักที่มีการนำมาใช้ในทางสัตวแพทย์

โครงสร้างทางเคมี

ยาในกลุ่มนี้ยกเว้น ethacrynic acid เป็นอนุพันธ์ของ sulfonamide ซึ่งสูตรโครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชศาสตร์ furosemide จะมีความไวต่อแสงและจะคงตัวภายใต้สภาวะที่เป็นด่าง รูปแบบของยาที่ถูกเตรียมขึ้นเพื่อนำมาใช้ในทางสัตวแพทย์มีด้วยกันหลายแบบ ทั้งแบบยาเม็ดเพื่อนำมาใช้ในสัตว์เล็ก และแบบฉีดที่สามารถใช้ได้ในสุนัข แมว ม้า และวัว โดยจะมีระยะดองส่งนมและเนื้อมานาน 48 ชั่วโมง

ตารางที่ 3 แสดงสูตรโครงสร้างตลอดจนคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม loop diuretic

Inhibitors of $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ Symport (Loop Diuretics, High-Ceiling Diuretics)					
DRUG	STRUCTURE	RELATIVE POTENCY	ORAL AVAILABILITY	$t_{1/2}$ (HOURS)	ROUTE OF ELIMINATION
Furosemide (LASIX)		1	~60%	~1.5	~65% R, ~35% M ^b
Bumetanide (BUMEX)		40	~80%	~0.8	~62% R, ~38% M
Ethacrynic acid (EDECRIN)		0.7	~100%	~1	~67% R, ~33% M
Torsemide (DEMADEX)		3	~80%	~3.5	~20% R, ~80% M
Axosemide ^a		1	~12%	~2.5	~27% R, 63% M
Piretanide ^a		3	~80%	0.6-1.5	~50% R, ~50% M
Tripamide ^a		ID	ID	ID	ID

^aNot available in the United States. ^bFor furosemide, metabolism occurs predominantly in the kidney. Abbreviations: R, renal excretion of intact drug; M, metabolism; ID, insufficient data.

ที่มา: Reilly, R.F. and Jackson, E.K., 2011.

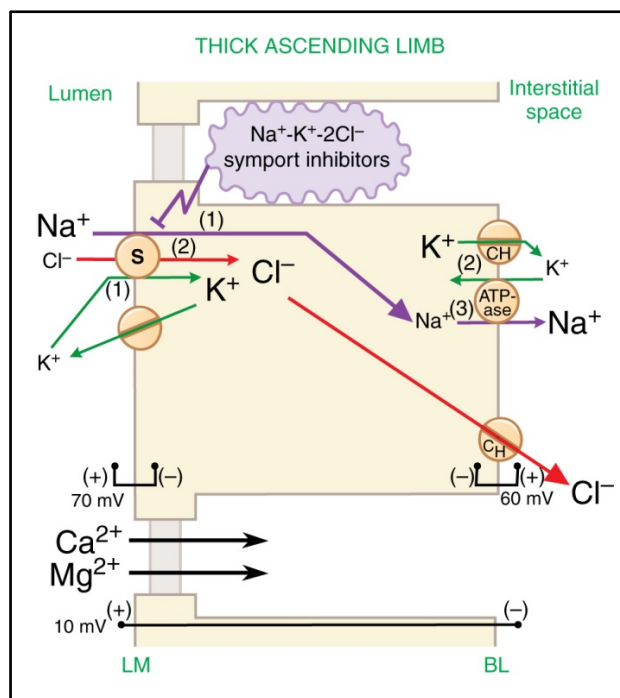
กลไกและตำแหน่งการออกฤทธิ์

ผลต่อไต

ยาในกลุ่มนี้จะยับยั้งการดูดกลับโซเดียม โปแตสเซียม และคลอไรด์ ที่บริเวณ thick ascending limb (TAL) ของ loop of Henle ด้วยคุณสมบัติที่สามารถรวมตัวกับโปรตีนได้ดี ยาจึงจับกับ Cl^- binding site ของ transporter protein ยับยั้งการทำงานของ $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ symporter เป็นผลให้โซเดียมถูกขับออกเพิ่มขึ้น 15-25% จึงเป็นการเพิ่มการขับโซเดียมคลอไรด์ และน้ำออกทางปัสสาวะและมีผลยับยั้งการดูดซึมกลับของ Ca^{2+} และ Mg^{2+} ด้วย เนื่องจากการที่ Cl^- ไม่ถูกดูดซึมกลับเข้าสู่เซลล์ จะทำให้ความต่างศักย์ที่มีระหว่างด้าน lumen กับด้าน interstitium (60 mv) นั้นหายไป จึงไม่มีแรงในการผลักประจุบวก เช่น Ca^{2+} และ Mg^{2+} กลับเข้าสู่เซลล์ ดังแสดงกลไกไว้ในรูปที่ 8 และยาทุกชนิดในกลุ่มนี้จะมีผลเพิ่มการขับถ่าย K^+ และ H^+ ที่ตำแหน่ง distal tubule ด้วยกลไกดังที่ได้อธิบายไว้ในเรื่อง carbonic anhydrase inhibitors

นอกจากนี้ยา furosemide ยังมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CA อย่างอ่อน ๆ จึงให้ผลเพิ่มการขับถ่าย HCO_3^- และฟอสเฟตร่วมด้วย

การให้ยากกลุ่มนี้ในช่วงแรก จะมีผลเพิ่มการขับ uric acid แต่หากให้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน การขับ uric acid จะเกิดได้ลดลง นอกจากนี้ยายังสามารถลดแรงต้านของเส้นเลือดที่ไต (renal vascular resistance) ทำให้สามารถเพิ่ม renal blood flow โดยไม่มีผลในการเปลี่ยน glomerular filtration rate (70 mv)



รูปที่ 11 ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม loop diuretic

ที่มา: Reilly, R.F. and Jackson, E.K., 2011.

ผลต่อระบบอื่น ๆ

ยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะอย่างยิ่ง furosemide จะมีผลเพิ่ม systemic venous capacitance อย่างรวดเร็ว ส่งผลให้แรงดันภายในหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง ทั้งยังลดแรงดันของเลือดที่เข้าสู่หัวใจห้องบนขวา จึงมีประโยชน์อย่างยิ่งในการรักษาภาวะ pulmonary edema

เภสัชจลนศาสตร์

ในสุนัข ยา furosemide ถูกดูดซึมที่บริเวณทางเดินอาหารส่วนต้นเป็นหลัก สามารถจับกับโปรตีนได้ดี และกระจายตัวประมาณ 77% มีบางส่วน (1-4%) ที่จะเกิดการเปลี่ยนรูปไปเป็นอนุพันธ์ของ glucoronide โดยกระบวนการนี้ไม่ได้เกิดขึ้นที่ตับ ค่าครึ่งชีวิตของยาเมื่อให้ขนาด 5 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำ คือ 1 ชั่วโมง ผลของยาจะเกิดสูงสุดใช้เวลา 30 นาที เมื่อให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือด และ 1-2 ชั่วโมง เมื่อให้โดยการกิน ประมาณ 50-60% ของยาจะถูกขับออกโดยไม่เปลี่ยนรูปในปัสสาวะ และยาส่วนที่เหลือจะเกิด conjugation กับ glucolonic acid ในไต ตับ และตำแหน่งอื่น ๆ

ค่าครึ่งชีวิตของยาในกระแสเลือดของสัตว์ป่วยที่การทำงานของไตไม่สมบูรณ์ จะยาวนานกว่าปกติ จึงควรปรับขนาดของยาให้เหมาะสม การจับกันระหว่างยากับ albumin ในปริมาณที่มากเกินไป จะทำให้ยาในรูปที่ออกฤทธิ์ได้มีปริมาณลดลง และผลในการขับน้ำก็ลดลงด้วย

ผลข้างเคียงและความเป็นพิษ

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการได้รับยาในกลุ่มนี้ ได้แก่

- ภาวะขาดน้ำ (dehydration) ทำให้กระหายน้ำและปัสสาวะน้อย
- เกิดความไม่สมดุลย์อิเล็กโตรไลต์ในร่างกาย เนื่องจากยาจะมีผลเหนี่ยวนำให้ปริมาตรของ extracellular fluid ลดลง และเกิดภาวะ hyponatremia ซึ่งจะมีผลลดความดันเลือดและทำให้การไหลเวียนของเลือดไปยังอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายลดลง ซึ่งการลดลงของปริมาตรของเหลวในร่างกายจะก่อให้เกิดความเสี่ยงกับ ผู้ป่วยโรคไต (อาจลด GFR, เพิ่มภาวะ prerenal azotemia และเกิด tubular necrosis ขึ้นได้) โรคหัวใจ และโรคตับ
- การที่ยามีผลยับยั้ง $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ symporter จะทำให้มีเกลือโซเดียมผ่านเข้าสู่ส่วน distal tubule มากขึ้น เป็นผลให้มีการหลั่ง renin-angiotensin-aldosterone เพิ่มการขับโปแตสเซียมไอออนและไฮโดรเจนไอออน จนเกิดภาวะ hypochloremia alkalosis และ hypokalemia ทำให้หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ ซึ่งอาการจะชัดเจนหรือรุนแรงขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยากลุ่ม cardiac glycoside นอกจากนี้การขับ Mg^{2+} และ Ca^{2+} ที่เพิ่มมากขึ้น จะทำให้เกิดภาวะ hypomagnesemia และ hypocalcemia ได้

- ยามีความเป็นพิษต่อหูทำให้ประสิทธิภาพในการรับฟังลดลง และพบภาวะหูหนวกแบบชั่วคราวขึ้นได้ โดยที่อาการมักจะหายเป็นปกติภายหลังจากหยุดใช้ยา ความเสี่ยงจะเกิดในผู้ที่ได้รับยาจากการฉีดเข้าหลอดเลือดมากกว่าจากการให้โดยการกิน
- เกิดภาวะ hyperuricemia ซึ่งมักตามมาจากการสูญเสียน้ำทำให้การดูดกลับ uric acid เพิ่มมากขึ้น
- ระดับน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia) ซึ่งเกี่ยวข้องกับระดับของโพแทสเซียมและการควบคุมการหลั่งอินซูลิน กระตุ้นกระบวนการ glycogenolysis และลดกระบวนการสร้าง glycogen (glycogen synthesis) จึงควรเพิ่มการเฝ้าระวังในสัตว์ป่วยที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย
- เกิดผื่นแดงที่ผิวหนัง ไวต่อแสง (photosensitivity) (โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่แพ้ยา กลุ่ม sulfonamide)
- เกิดการกดไขกระดูก
- ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยากลุ่มนี้กับสัตว์ป่วยที่อยู่ในภาวะ ขาดน้ำและเกลือแร่อย่างรุนแรง มีความไวต่อยากลุ่ม sulfonamide เนื่องจากยามี sulfonamide group อยู่ในสูตรโครงสร้าง และอยู่ในภาวะที่ไม่สามารถสร้างปัสสาวะ (anuria) ที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้ยากลุ่ม loop diuretic ในขนาดทดลอง

ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)

การทำปฏิกิริยากันระหว่างยาอาจเกิดขึ้นได้เมื่อใช้ร่วมกันกับยาดังต่อไปนี้

- Aminoglycosides : เพราะจะส่งเสริมความเป็นพิษต่อหูให้เพิ่มมากขึ้น
- Digitalis glycoside : ทำให้การเต้นของหัวใจไม่เป็นจังหวะมากยิ่งขึ้น
- Propanolol : ทำให้ระดับของยา propranolol ในพลาสมาสูงขึ้น
- Cisplatin : เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดพิษต่อหูและไต
- ยาขับน้ำกลุ่ม thiazide : จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการขับน้ำให้ดียิ่งขึ้น
- NSAID : ยับยั้ง diuretic response

ประโยชน์ในการรักษา

- รักษา acute pulmonary edema รวมทั้งภาวะการบวมน้ำที่เกิดจากสาเหตุอื่นๆ ซึ่งสามารถให้ยาได้ทั้งวิธีการให้กินและการฉีดยา
- รักษา chronic congestive heart failure ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะการทำงานของไตบกพร่องซึ่งยาช่วยลด venous และ pulmonary congestionได้
- รักษา hypertension
- รักษาภาวะ hyperkalemia เช่นจากการใช้ยาในกลุ่ม potassium-sparing diuretics
- รักษาการได้รับ anion overdose เช่น Br^- , F^- , I^-

การนำไปใช้

มักใช้ loop diuretic เพื่อการรักษา acute pulmonary edema เป็นหลัก รวมถึงใช้เพื่อการรักษา CHF และภาวะการบวมน้ำที่เกิดตามมาจากโรคไต และรักษาภาวะ ascites

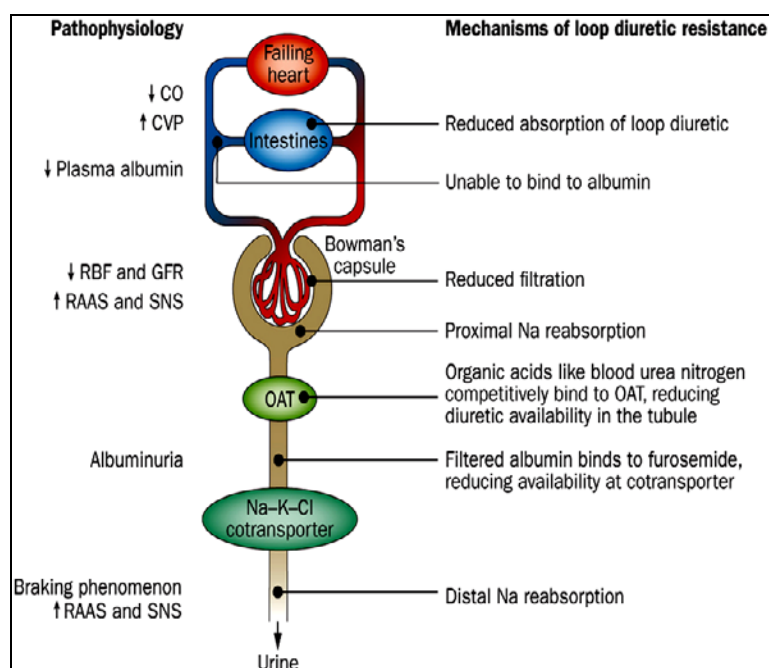
ใช้ในสัตว์เล็กเพื่อรักษาการบวมน้ำที่เกิดเนื่องจากโรคหัวใจ ตับ หรือไต ขนาดของยาที่ใช้กันโดยทั่วไป 1-4 mg/kg ทุก ๆ 8-24 ชั่วโมง ในกรณีที่ให้โดยการกิน หรือ 2-5 mg/kg ทุก ๆ 6 ชั่วโมง เข้าได้ผิวหนัง หลอดเลือดดำ หรือกล้ามเนื้อ ส่วนในแมวมักให้ขนาด 1-2 mg/kg ทุก ๆ 12 ชั่วโมง หรือสูงสุด 4 mg/kg ทุก ๆ 8-12 ชั่วโมง

ข้อบ่งใช้โดยส่วนใหญ่นอกจากเพื่อรักษาการบวมน้ำแล้ว ยังใช้เพื่อการรักษา acute pulmonary edema ใช้ในรายไตวายแบบเฉียบพลันเพื่อส่งเสริมให้เกิดการสร้างปัสสาวะ และใช้ในกรณีที่ต้องการขับอิเล็กโตรไลต์บางชนิดเช่น Ca^{2+} และ K^{2+} ในสัตว์ใหญ่ มักใช้ยา furosemide เพื่อลดภาวะบวมน้ำในวัว และการมีเลือดออกในปอดที่เกิดเนื่องจากการออกกำลังภายในม้าหรือที่เรียกว่าEIPH ซึ่งขนาดแนะนำที่ใช้เพื่อลดการบวมน้ำได้แก่ 0.5-1 mg/kg แต่ข้อมูลในส่วนนี้ยังไม่แน่ชัดนัก

แม้ว่าในสัตว์เล็กจะนิยมใช้ยา furosemide ในการควบคุมโรค CHF แต่จากรายงานทางการแพทย์ในคนพบว่า การใช้ยา ACE inhibitor หรือ digoxin ร่วมด้วยจะมีประสิทธิภาพดีกว่า

Furosemide ถือเป็น drug of choice สำหรับการรักษา acute cardiogenic pulmonary edema

การดื้อของยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics



รูปที่ 12 กลไกที่เกี่ยวข้องกับการดื้อของยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics

ที่มา: ter Maaten et al., 2015

ฟูโรซาไมด์ (Furosemide)

Furosemide หรือ frusemide เป็นยาขับน้ำในกลุ่ม loop diuretic ที่มีโครงสร้างสัมพันธ์กับกลุ่ม sulfonamide มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาวหรือเหลืองอ่อนที่ไม่มีกลิ่นและรส จุดหลอมเหลวของยาอยู่ระหว่าง 203° – 205° องศาฟาเรนไฮต์ ยาไม่ละลายในน้ำ ละลายได้เล็กน้อยในแอลกอฮอล์ และละลายได้อย่างอิสระใน alkaline hydroxide ผลิตภัณฑ์ยานี้สำหรับฉีดจะมีค่าความเป็นกรดต่าง (pH) อยู่ระหว่าง 8 – 9.3 โดยใช้ โซเดียม ไฮดรอกไซด์ เป็นตัวปรับ

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยามีผลลดอัตราการดูดกลับของแร่ธาตุต่าง ๆ ที่ส่วน ascending ของ loop of Henle โดยจะลดการดูดกลับโซเดียมและคลอไรด์ แต่เพิ่มการขับโปแตสเซียมที่ distal tubule นอกจากนี้ยายังมีผลโดยตรงต่อการขนส่งอิเล็กโทรไลต์ต่าง ๆ ที่ proximal tubules ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่ชัดของยานี้ไม่สมบูรณ์นัก แต่จากรายงานทำให้ทราบว่ายาไม่มีผลต่อเอนไซม์ carbonic anhydrase ทั้งยังไม่มีผลหักล้างฤทธิ์ของ aldosterone อีกด้วย

การให้ยานี้จะมีผลเพิ่มการขับน้ำ โซเดียม โปแตสเซียม คลอไรด์ แคลเซียม แมกนีเซียม ไฮโดรเจน แอมโมเนียมและไบคาร์บอเนต สำหรับสุนัข การให้ยาจะมีผลเพิ่มการขับโซเดียมมากกว่าโปแตสเซียม โอกาสในการที่ระดับโซเดียมในกระแสเลือดต่ำ (hyponatremia) จึงมีมากกว่าการเกิดของโปแตสเซียม

นอกจากนี้ยายังมีผลขยายหลอดเลือดดำที่ไต และเพิ่มอัตราการกรองที่โกลเมอรูลัส (GFR) แบบชั่วคราว การให้ยาจะมีผลทำให้เลือดที่ไหลไปที่ไตจะเพิ่มขึ้น และแรงดันโดยรอบลดลง พบว่ายาจะมีผลเพิ่มการหลั่ง renin การผลของยาที่มีต่อหน่วยไต แต่จะไม่พบการเก็บโซเดียมและน้ำไว้ในร่างกาย การเกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) สามารถพบได้หลังการให้ยาแต่น้อยกว่าผลของยา thiazide

การให้ยาในขนาดสูง (10 -12 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) แก่สุนัขจะมีผลเพิ่มการไหลเวียนของน้ำเหลืองที่ thoracic duct ส่วนการให้ยาในม้า, guinea pig และคนจะมีผลบางส่วนในการทำให้หลอดเลือดเกิดการขยายตัว มีรายงานว่าแมวเป็นสัตว์ที่มีความไวต่อยานี้ ในการขับน้ำมากกว่าสัตว์ชนิดอื่น ๆ

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

การศึกษาเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ในสัตว์เลี้ยงยังมีไม่มากนัก ในสุนัข ค่า oral bioavailability จะประมาณ 77% และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1 ชั่วโมง ถึง 1 ชั่วโมงครึ่ง

ในคน ยาจะถูกดูดซึม 60 -75% หลังการให้ยาโดยการกิน ส่วนผลในการขับปัสสาวะจะเกิดขึ้นภายใน 1 ชั่วโมง หรือ 5 นาที ภายหลังการฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ ผลสูงสุดของยาจะเกิดขึ้นนานประมาณ 30 นาที หลังการให้ยาประมาณ 95% ของยาจะจับกับพลาสมาโปรตีนทั้งในผู้ป่วยปกติ และผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 2 ชั่วโมง ซึ่งจะมีค่านานกว่านี้ เมื่อให้ยากับผู้ป่วยโรคไตวายมีของเสียกลุ่มยูเรียในกระแสเลือด (uremia), หัวใจล้มเหลวเรื้อรัง (CHF) และเด็กแรกเกิด

ผลข้างเคียง

ยาอาจจะเหนี่ยวนำให้ปริมาตรของเหลวและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกายเกิดความผิดปกติ จึงควรเฝ้าระวังเรื่องสภาพแห้งน้ำและการเกิดอิเล็กโทรไลต์มีระดับที่ไม่สมดุล ซึ่งแร่ธาตุหลักที่ควรคำนึงถึง ได้แก่ โปแตสเซียม แคลเซียม แมกนีเซียมและโซเดียม โดยภาวะที่พบได้เสมอคือ ระดับของโซเดียมในเลือดต่ำกว่าปกติ (hyponatremia) หากสัตว์ป่วยอยู่ในภาวะแห้งน้ำปานกลางหรือรุนแรงอาจเหนี่ยวนำให้เกิด prerenal azotemia ขึ้นได้ ในกรณีที่การทานอาหารและน้ำเป็นไปตามปกติโอกาสที่จะเกิดภาวะตามที่กล่าวมาข้างต้นย่อมลดลง

ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ ความเป็นต่อหู โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแมว ที่ได้รับยานี้ขนาดสูง ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ส่วนในสุนัข หากได้รับยาในขนาดที่สูงกว่า 22 mg/kg จะมีผลให้การได้ยินเสียไปได้ นอกจากนี้ยายังมีผลข้างเคียงในการรบกวนระบบทางเดินอาหาร

ขนาดยา

สุนัขและแมว

▷ เพื่อเป็นยาขับปัสสาวะ ลดการสะสมของของเหลวในตำแหน่งต่าง ๆ ของร่างกาย

- 2.2 – 4.4 mg/kg วันละ 1 ถึง 2 ครั้ง โดยมีช่วงห่างของการให้ยา 6- 8 ชั่วโมง โดยการกิน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือเข้ากล้ามเนื้อ

▷ เพื่อแก้ไขภาวะ *cardiogenic edema* หรือ *pulmonary edema*

- กรณีใช้ร่วมในการรักษา CHF จะให้ยาขนาด 0.5 – 2 mg/kg โดยการกิน จุดมุ่งหมายคือ เพื่อหาระดับของยาที่ต่ำที่สุดที่จะช่วยป้องกันการสะสมของเหลวหรือการบวมน้ำได้
- กรณีที่เกิดการสะสมของของเหลวภายในเนื้อเยื่อปอดอย่างรุนแรง (severe pulmonary edema)

สุนัข สามารถให้ยาได้จนถึงขนาดสูงสุด คือ 7.7 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำหรือกล้ามเนื้อ ทุก ๆ

1-2 ชั่วโมง จนกระทั่งอัตราการหายใจ รวมถึงสภาพการหายใจเป็นปกติมากขึ้น

แมว สามารถให้ยาได้จนถึงขนาดสูงสุด คือ 4.4 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำหรือกล้ามเนื้อ ทุก ๆ

1-2 ชั่วโมง จนกระทั่งอัตราการหายใจ รวมถึงสภาพการหายใจเป็นปกติมากขึ้น

- กรณีที่ใช้ร่วมในการรักษาหัวใจล้มเหลว มักให้ยาโดยการกินร่วมกับยากลุ่ม ACE inhibitor และ digoxin

สุนัข สามารถให้ยาได้ตั้งแต่ 1.1 mg/kg ในกรณีที่หัวใจล้มเหลวอย่างไม่รุนแรง จนถึง 4.4 mg/kg

ทุก ๆ 8 ชั่วโมง หากเกิดหัวใจล้มเหลวรุนแรง

แมว สามารถให้ยาได้ตั้งแต่ 1.1 mg/kg ทุก ๆ 2-3 วัน หรือให้ 2.2 mg/kg ทุก ๆ 8-12 ชั่วโมง

▷ เพื่อรักษาในกรณีเกิด *hypercalcemia*

- ก่อนการรักษาสัตว์ป่วยควรอยู่ในสภาวะที่สมดุลของน้ำในร่างกายเป็นปกติ ทำการให้ยา ขนาด 5 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำ จากนั้นเริ่มให้ยาในรูปแบบน้ำเกลือด้วยอัตรา 5 mg/kg/hr ระหว่างที่ให้ควรคงสภาพความสมดุลของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ด้วยการให้น้ำเกลือ normal saline ที่มีการเติม KCl ลงในน้ำเกลือร่วมด้วย ซึ่งโดยทั่วไปแล้ว furosemide จะสามารถลดระดับของแคลเซียมในซีรัมได้เพียง 3 mg/dl เท่านั้น
- ในกรณีที่สัตว์ป่วยมีภาวะ hypercalcemia ระดับปานกลาง (14-16 mg/dl) ให้เริ่มจากการให้น้ำเกลือ normal saline แล้วจึงให้ furosemide ขนาด 5 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำ วันละ 1-2 ครั้ง หากพบภาวะแห้งน้ำ ให้เปลี่ยนน้ำเกลือจาก normal saline เป็น LRS และให้ glucocorticoid ร่วมด้วย

▷ เพื่อใช้กรณีเกิดไตวายเฉียบพลัน (*acute renal failure*) หรือ *uremia*

- หลังการให้สารน้ำ เริ่มให้ furosemide ขนาด 2 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำ หากไม่เกิดการปัสสาวะภายใน 1 ชั่วโมง ให้ยาขนาด 4 mg/kg หากภายใน 1 ชั่วโมง ยังไม่เกิดการปัสสาวะ ปรับขนาดยาเป็น 6 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำ และมักแนะนำให้ใช้ dopamine ในขนาดที่ต่ำาร่วมด้วย

▷ เพื่อกระตุ้นให้เกิดการขับปัสสาวะ กรณีที่อยู่ในภาวะ hyperkalemia

- ให้ยา 2 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำ

▷ เพื่อขับปัสสาวะกรณีใช้รักษาภาวะของเหลวสะสมในช่องท้อง (ascites)

- ให้ยา 1-2 mg/kg โดยการให้กิน หรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 1-2 ครั้ง

▷ เพื่อลดหรือยับยั้งการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต

- ให้ยา 1-2 mg/kg โดยการกิน วันละ 2 เวลา

เพอร์เร็ต

▷ เพื่อร่วมในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว

- เริ่มจากการให้ยาขนาด 2-3 mg/kg โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำ จากนั้นปรับขนาดยาเป็น 1-2 mg/kg โดยการกิน ทุก ๆ 12 ชั่วโมง
- 1-4 mg/kg โดยการให้กิน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อหรือชั้นใต้ผิวหนัง วันละ 2-3 เวลา

กระต่าย, สัตว์ฟันแทะ และสัตว์ขนาดเล็ก

กระต่าย

- 2-5mg/kg โดยการให้กิน ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ กล้ามเนื้อหรือชั้นใต้ผิวหนัง ทุก ๆ 12 ชั่วโมง
- กรณีใช้รักษาภาวะ CHF หรือให้ยาขนาด 1-4 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำหรือกล้ามเนื้อ ทุก ๆ 4-6 ชั่วโมง กรณีใช้รักษาภาวะ pulmonary edema

หนู mice, หนู rat, แฮมสเตอร์

- 5-10 mg/kg ทุก ๆ 12 ชั่วโมง

โค

- 500 mg วันละครั้ง หรือให้ 250 mg วันละ 2 ครั้ง การให้การรักษาการบวม น้ำของเต้านมไม่

ควรเกิน 48 ชั่วโมง หลังคลอด

- 2.2 – 4.4 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำ ทุก ๆ 12 ชั่วโมง

ม้า

▷ เพื่อเป็นยาขับปัสสาวะ

- กรณีใช้ร่วมในการรักษา CHF จะเริ่มจากการให้ยาขนาด 1-2 mg/kg เข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำ ทุก ๆ 6-12 ชั่วโมง เพื่อควบคุมการบวม น้ำ ส่วนการรักษาในระยะยาว จะให้ยา 0.5-2 mg/kg โดยการกิน หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ทุก 8-12 ชั่วโมง
- กรณีใช้ร่วมในการรักษา acute renal failure จะให้ยาขนาด 2-4 mg/kg ทุก ๆ 6 ชั่วโมง

▷ เพื่อป้องกันการเกิดเลือดกำเดาไหล

- 0.3 – 0.6 mg/kg ให้ยา 1-1 ชั่วโมงครึ่ง ก่อนการแข่งขัน
- 250 mg เข้าหลอดเลือดดำ 4 ชั่วโมงก่อนการแข่งขัน

นก

- 0.05 mg/300 gm เข้ากล้ามเนื้อ วันละ 2 ครั้ง เพื่อเป็นยาขับปัสสาวะ

สัตว์เลื้อยคลาน

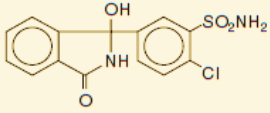
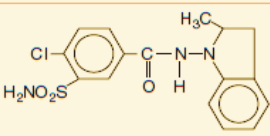
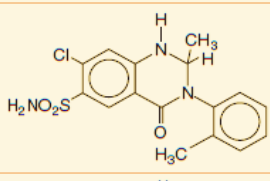
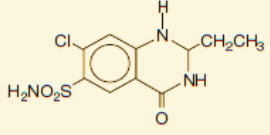
- 5 mg/kg เข้าหลอดเลือดดำหรือกล้ามเนื้อ

Thiazide and Thiazide like diuretic (Inhibitors of $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ symport)

thiazide diuretics คือ benzothiadiazin หรืออนุพันธ์ของ CA-inhibiting sulfonamides ใช้เรียกกลุ่มของยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ symport โดยจะเสริมการขับคลอไรด์ และช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการยับยั้งเอนไซม์ CA แต่จะต่างกับยาในกลุ่ม CA inhibitor ตรงที่ยากลุ่ม CA inhibitor จะขับ NaHCO_3 เป็นหลัก ในขณะที่ยาในกลุ่ม thiazide จะเพิ่มการขับ NaCl ซึ่งยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะมีหมู่ SO_2NH_2 อยู่ในโครงสร้างทางเคมี ขณะที่ยาบางชนิดในกลุ่มไม่มีโครงสร้างดังกล่าว แต่มีกลไกในการออกฤทธิ์ที่เหมือนกัน จึงเรียกละแ่นนี้ว่า thiazide-like diuretics

ยาในกลุ่มที่นิยมนำมาใช้ในทางสัตวแพทย์ได้แก่ chlorothiazide และ hydrochlorothiazide นอกจากนี้ยังมียาในกลุ่มอื่นๆ เช่น bendroflumethiazide, chlortalidone, cyclopenthiazide และ indapamide ซึ่งเป็นยาที่มีการใช้ในการแพทย์อีกด้วย

ตารางที่ 4 ตารางแสดงสูตรโครงสร้างและค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม Thiazide

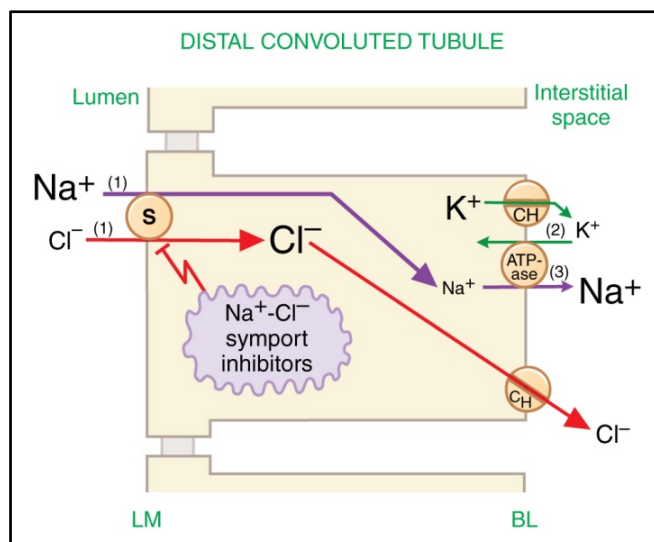
Inhibitors of Na ⁺ -Cl ⁻ Symport (Thiazide and Thiazide-like Diuretics)					
DRUG	STRUCTURE	RELATIVE POTENCY	ORAL AVAILABILITY	t _{1/2} (HOURS)	ROUTE OF ELIMINATION
Bendroflumethiazide (NATURETIN)	$R_2 = H, R_3 = CH_2$  , $R_6 = CF_3$	10	~100%	3-3.9	~30% R, ~70% M
Chlorothiazide (DIURIL)	(Unsaturated between C3 and N4)	0.1	9-56% (dose-dependent)	~1.5	R
Hydrochlorothiazide (HYDRODIURIL)		1	~70%	~2.5	R
Hydroflumethiazide (SALURON)		1	~50%	~17	40-80% R, 20-60% M
Methyclothiazide (ENDURON)		10	ID	ID	M
Polythiazide (RENESE)	$R_2 = CH_3, R_3 = CH_2SCH_2CF_3, R_6 = Cl$	25	~100%	~25	~25% R, ~75% U
Trichlormethiazide (NAQUA)		25	ID	2.3-7.3	R
Chlorthalidone (HYGROTON)		1	~65%	~47	~65% R, ~10% B, ~25% U
Indapamide (LOZOL)		20	~93%	~14	M
Metolazone (MYKROX, ZAROXOLYN)		10	~65%	ID	~80% R, ~10% B, ~10% M
Quinethazone (HYDROMOX)		1	ID	ID	ID
Abbreviations: R, renal excretion of intact drug; M, metabolism; B, excretion of intact drug into bile; U, unknown pathway of elimination; ID, insufficient data.					

ที่มา: Reilly, R.F. and Jackson, E.K., 2011.

กลไกการทำงานและตำแหน่งออกฤทธิ์

จุดหลักการทำงานของยาในกลุ่มนี้คือ distal convoluted tubule (DCT) ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีการดูดกลับ Na^+ ประมาณ 10% ของปริมาณที่ถูกกรองผ่าน Na^+Cl symport หรือ Na^+-Cl^- และก็มีผลต่อ proximal tubule ด้วย ประสิทธิภาพในการขับน้ำของยากลุ่ม thiazide เมื่อเทียบกับ loop diuretic แล้วจะต่ำกว่า โดยจะยับยั้งการดูดกลับของโซเดียมคลอไรด์ จึงเพิ่มการขับ Na^+ และ Cl^- cotransport ดังแสดงในรูปที่ 10 แต่ประสิทธิภาพของยามีระดับปานกลาง ไม่รุนแรง เนื่องจากโซเดียมส่วนใหญ่ที่ผ่านการกรองจะถูกดูดกลับก่อนผ่านเข้าสู่ DCT และเนื่องจากยามีฤทธิ์ยับยั้ง carbonic anhydrase อย่างอ่อน ๆ จึงสามารถออกฤทธิ์ที่ proximal tubule เพิ่มการขับ HCO_3^- และฟอสเฟตร่วมด้วย ส่วนผลของยาต่อ Ca^{2+} นั้นพบว่ามีความแตกต่างจากยาในกลุ่ม loop diuretic เนื่องจากที่ตำแหน่ง DCT นี้จะมีการดูดกลับ Ca^{2+} ในลักษณะ active transport จากนั้นจะส่งผ่าน basolateral membrane โดยกระบวนการ $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange process ที่ควบคุมโดยพาราไทรอยด์ฮอร์โมนส์ ทำให้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ไม่มีผลในการขับ Ca^{2+} ออกจากร่างกายเพิ่มมากขึ้น

เช่นเดียวกับยาขับน้ำในกลุ่ม loop diuretic thiazide diuretic จะเพิ่มการขับ K^+ และ titratable acid เมื่อให้ยาในช่วงแรกจะผลเพิ่มการขับ uric acid แต่เมื่อให้ต่อเนื่องเป็นเวลานานจะมีผลลดการขับ uric acid แทน ส่วนผลต่อการขับแคลเซียมจะแปรผันไป และเมื่อได้รับยาเป็นเวลานานจะมีผลลดการขับแคลเซียม ซึ่งกลไกการเกิดยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีข้อสันนิษฐานว่าเกิดจากการเพิ่มการดูดกลับที่ส่วน proximal



รูปที่ 13 ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ของยา กลุ่ม Thiazide

ที่มา: http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/all_diuretics

การดูดซึมและการขับออก

การดูดซึมของยาจากทางเดินอาหารเกิดอย่างช้า ๆ และไม่สมบูรณ์ ยาทุกตัวในกลุ่มนี้สามารถจับกับโปรตีนได้สูง ค่าครึ่งชีวิตของยาแต่ละตัวจะแตกต่างกันไป การขับออกของยาผ่านทางปัสสาวะเป็นหลัก และทางน้ำดีร่วมด้วย พบว่าหากการหมุนเวียนของเลือดไปที่ไตลดลง ประสิทธิภาพของยาก็จะลดลงด้วย

ผลข้างเคียงและความเป็นพิษ

ผลข้างเคียงหลักที่พบได้บ่อยที่สุด เกิดเนื่องจากความไม่สมดุลระหว่างของเหลวและอิเล็กโทรไลต์ภายในร่างกาย โดยยาจะมีผลให้ปริมาตรของของเหลวนอกเซลล์ลดลง แร่งดันเลือดต่ำ ระดับของโปแตสเซียม โซเดียมและคลอไรด์ในเลือดต่ำ ซึ่งการที่ระดับของโปแตสเซียมต่ำ หากเกิดร่วมกับการใช้ยา กลุ่ม digitalis glycoside และเพิ่มผลข้างเคียงต่อการทำงานของหัวใจและทำให้เสี่ยงต่อการเกิด cardiac arrhythmia เพิ่มขึ้น ยาขับน้ำในกลุ่มนี้ห้ามใช้ในรายที่ไวหรือแพ้ยา sulfonamides ทั้งยังจำกัดการใช้ในสัตว์ป่วยโรคตับหรือการทำงานของตับผิดปกติ โรคไตที่รุนแรง และโรคเบาหวานด้วยทั้งนี้สามารถสรุปความเป็นพิษที่เกิดจากยา กลุ่ม thiazide diuretics และ thiazide like diuretics ได้ดังนี้

- Hypokalemia
- Hyperuricemia เนื่องจากผลของยาขัดขวางการขจัด uric acid
- ระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มสูงขึ้น (Hyperglycemia) ซึ่งคาดว่าสัมพันธ์กับระดับของโปแตสเซียมที่ต่ำ จึงกระทบต่อการเปลี่ยน pro-insulin ไปเป็น insulin
- Hypercalcemia จากการลดการขับแคลเซียม

การเกิดปฏิกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นๆ

การใช้ร่วมกับยาตัวอื่น ๆ อาจเกิดปฏิกิริยากับยาบางตัวเมื่อใช้ร่วมกันดังนี้

- ลดหรือยับยั้งฤทธิ์ของ anticoagulants
- เพิ่มประสิทธิภาพของยาขับบางตัว, digitalis glycoside, loop diuretic และวิตามิน D
- ยากลุ่ม NSAID มีผลลดประสิทธิภาพของยาขับน้ำกลุ่มนี้
- Amphotericin B และ corticosteroid จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ

การนำไปใช้

ใช้เพื่อรักษาภาวะบวมน้ำที่เกิดจากโรคหัวใจ ตับ หรือไตแต่ยาจะไม่มีผลในการขับน้ำหาก GFR น้อยกว่า 30-40 มิลลิลิตรต่อนาที ยาจะลดความดันในกระแสเลือดในรายที่เกิดความดันโลหิตสูง โดยสามารถใช้ยาตัวนี้เพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับยาลดความดันตัวอื่นได้ และเนื่องจากยาในกลุ่มนี้จะเพิ่มการดูดกลับแคลเซียม จึงถูกนำมาใช้เพื่อรักษาและแก้ไขโรคนี้ที่มีแคลเซียมเป็นองค์ประกอบทั้งในคนและสัตว์

ขนาดที่ใช้กันโดยทั่วไปในสุนัขและแมว สำหรับยา chlorothiazide คือ 20-40 mg/kg ทุก ๆ 12 ชั่วโมง และ 2-4 mg/kg ทุก ๆ 12 ชั่วโมง สำหรับยา hydrochlorothiazide ผลจากการใช้ยาสูงสุดจะเกิดที่ 4-12 ชั่วโมง โดยยา hydrochlorothiazide จะมีช่วงเวลาในการออกฤทธิ์ยาวนานกว่า

ไฮโดรคลอโรไทอะไซด์ (Hydrochlorothiazide)

ยามีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น และมีรสขมเล็กน้อย สามารถละลายได้เล็กน้อยในน้ำและละลายได้ในแอลกอฮอล์

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยาขับปัสสาวะในกลุ่ม thiazide ออกฤทธิ์โดยการรบกวน การขนส่งโซเดียมไอออนผ่านผนังเซลล์ท่อไตโดยอาจมีผลเปลี่ยนกระบวนการเมตาบอลิซึมของเซลล์ท่อไต ตำแหน่งหลักในการออกฤทธิ์ของยาคือที่ cortical diluting segment ของหน่วยไต โดยยามีผลเพิ่มการขับออกโซเดียม คลอไรด์ และน้ำนอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มการขับโปแตสเซียม แมกนีเซียม ฟอสเฟต ไโอไอโอดีน และโปรโมด์ ทั้งยังช่วยลดอัตราการกรองของโกลเมอรูลัส (GFR) การเกิดภาวะโปแตสเซียมในกระแสเลือดต่ำ (hypokalemia) จากการได้รับยาจะมีผลให้ระดับความเข้มข้นของ rennin และ aldosterone เพิ่มขึ้น การขับไบคาร์บอเนต จากร่างกายจะเพิ่มขึ้น แต่ส่งผลในการเปลี่ยน ค่าความเป็นกรด ต่างของปัสสาวะเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ในช่วงแรกของการใช้ยาจะส่งผลให้ระดับของแคลเซียมในปัสสาวะเพิ่มสูงกว่าปกติ (hypercalciuric) แต่เมื่อใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน การขับแคลเซียมจากร่างกายจะน้อยลง การขับถ่ายยูริกแอซิด ภายหลังจากการใช้ยากลุ่ม thiazide จะลดลงด้วย ยาสามารถเหนี่ยวนำหรือส่งเสริมการเพิ่มสูงขึ้นของระดับน้ำตาลในเลือด (hyperglycemia) ในสัตว์ป่วยโรคเบาหวาน หรือเหนี่ยวนำให้เกิดโรคเบาหวานขึ้นในสัตว์ป่วยที่เริ่มมีอาการ

เป็นที่ทราบกันดีว่ากลุ่ม thiazide มีผลยับยั้งการเพิ่มขึ้นของความดันในคนจึงมีการใช้ยาน้อย่างกว้างขวางเพื่อรักษาภาวะความดันโลหิตสูง แต่กลไกการออกฤทธิ์ในข้อนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด

ในทางกลับกันยานี้มีผลลดปริมาณปัสสาวะของผู้ป่วยโรคเบาจืด (diabetes insipidus, DI) จึงมีการนำยานี้ไปใช้ร่วมในการรักษาภาวะเบาจืดชนิด neurogenic และเป็นยาเพียงอย่างเดียวที่ใช้เพื่อการรักษาภาวะเบาจืดชนิด nephrogenic

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

สำหรับสัตว์เลี้ยงยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ ส่วนในคนพบว่ายาจะถูกดูดซึมประมาณ 65 ถึง 75% เมื่อให้โดยการกิน และเริ่มให้ผลในการขับปัสสาวะภายใน 2 ชั่วโมง ผลสูงสุดของยาเกิดขึ้นที่ 4 – 6 ชั่วโมง ยาออกฤทธิ์นาน 6 – 12 ชั่วโมง โดยมีค่าครึ่งชีวิตนาน 5.6 – 14.8 ชั่วโมง ยาจะไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงและถูกขับออกในรูปแบบเดิมผ่านทางปัสสาวะ ส่วนผลในการยับยั้งการเกิดความดันโลหิตสูงอาจต้องใช้เวลาหลายวันกว่าจะออกฤทธิ์

อาการไม่พึงประสงค์

ผลข้างเคียงหลักที่พบได้เสมอคือ การลดลงของโปแตสเซียมในกระแสเลือด ซึ่งผลที่เกิดขึ้นนี้มักไม่ทำให้เกิดอาการผิดปกติ หรือรุนแรงมากนัก แต่อย่างไรก็ตามควรเฝ้าติดตามอาการและตรวจระดับโปแตสเซียมเป็นระยะในกรณีที่มีการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

ภาวะ hypochloremic alkalosis อาจเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีสาเหตุอื่น เช่น อาเจียน ท้องเสีย หรือการทำงานของไตผิดปกติ แล้วส่งผลต่อระดับของอิเล็กโทรไลต์ในกระแสเลือดร่วมด้วย สามารถเกิดภาวะระดับโซเดียมในกระแสเลือดต่ำกว่าปกติ (hyponatremia) และระดับแมกนีเซียมในกระแสเลือดต่ำกว่าปกติ (hypomagnesemia) ได้ มีรายงานในคนเกี่ยวกับการเกิดผลคล้ายกับฮอร์โมนส์พาราไทรอยด์ในกระแสเลือดสูงกว่าปกติ (hyperparathyroid-like effect) ทำให้ระดับแคลเซียมในกระแสเลือดเพิ่มสูงขึ้น และฟอสเฟตลดต่ำลง ซึ่งผลที่เกิดขึ้นนี้ไม่เหนี่ยวนำให้เกิดปัญหาการเกิดนิ่วที่ไต การดูดแคลเซียมจากกระดูก รวมถึง ผลในกระเพาะอาหาร

พบเกิดภาวะยูริกแอซิดในกระแสเลือดสูงกว่าปกติ (hyperuricemia) แต่มักไม่ทำให้เกิดอาการผิดปกติ นอกจากนี้ผลข้างเคียงจากการใช้ยาอาจเกิดขึ้นกับระบบทางเดินอาหาร ทำให้มีอาการอาเจียนหรือท้องเสีย ผิวน้ำเกิดปฏิกิริยา รวมถึงระดับน้ำตาลในกระแสเลือดสูงกว่าปกติได้

ข้อควรระวัง

ห้ามใช้ยานี้กับผู้ป่วยที่มีความไวต่อยาตัวใดตัวหนึ่งในกลุ่ม sulfonamide และผู้ป่วยที่อยู่ในสภาวะที่ร่างกายไม่สามารถผลิตปัสสาวะได้ อีกทั้งยังห้ามใช้ในสัตว์ท้อง เนื่องจากมีรายงานในคนว่า ทารกที่เกิดจากมารดาที่ได้รับยานี้ขณะตั้งครรภ์จะมีภาวะเกร็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia)

การใช้ยาในกลุ่ม thiazide ควรเป็นไปอย่างระมัดระวังกับสัตว์ป่วยที่มีภาวะโรคไตวายรุนแรง มีความผิดปกติของสมดุลน้ำและอิเล็กโทรไลต์ในร่างกาย การทำงานของตับบกพร่อง มีระดับของยูริกแอสิดในกระแสเลือดสูงกว่าปกติ หรือป่วยด้วยโรคเบาหวาน

การนำไปใช้

ในทางสัตวแพทย์แล้ว มักนิยมใช้ยา furosemide แทนยาในกลุ่ม thiazide เพื่อเป็นยาขับปัสสาวะในการรักษาภาวะบวมน้ำ (edema) ส่วนยาในกลุ่ม thiazide จะยังคงมีการนำมาใช้เพื่อรักษาภาวะความดันโลหิตสูง โรคเบาหวานที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของไต อีกทั้งยังช่วยป้องกันการเกิดนิ่วชนิด calcium oxalate ในสุนัข

ยา chlorothiazide ซึ่งเป็นยาอีกตัวหนึ่งในกลุ่ม thiazide เป็นยาที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในวัวนมเพื่อรักษาภาวะเต้านมบวมน้ำหลังการให้นม

ขนาดยา

สุนัข

▷ เพื่อรักษาโรคเบาหวานที่มีสาเหตุจากความผิดปกติของไต (nephrogenic diabetes insipidus)

- 0.5 - 1.0 mg/kg โดยการกิน วันละ 2 เวลา

- 2.5 - 5 mg/kg โดยการกิน วันละ 2 เวลา

▷ เพื่อรักษาความดันโลหิตสูง

- 1 mg/kg โดยการกิน ทุก ๆ 12 - 24 ชั่วโมง ซึ่งอาจให้ร่วมกับยา spironolactone ขนาด

1 - 2mg/kg ทุก ๆ 12 ชั่วโมง เพื่อลดการสูญเสียโปแตสเซียม

▷ เพื่อรักษาการเกิดนิ่ว *calcium oxalate* ที่มีภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูงกว่าปกติร่วมด้วย

- 2 mg/kg ทุก ๆ 12 ชั่วโมง โดยการกิน
- 2.2 mg/kg ทุก ๆ 12 ชั่วโมง โดยการให้กิน ซึ่งจะต้อง เก็บตัวอย่างปัสสาวะเพื่อทำ

urinalysis ทุก ๆ 2 – 4 สัปดาห์ ร่วมกับการตรวจซีรัม

▷ เพื่อเป็นยาขับปัสสาวะ กรณีหัวใจล้มเหลว

- ใช้ร่วมกับยา furosemide กับผู้ป่วยที่เริ่มต้องการใช้ยา furosemide เพียงอย่างเดียวในขนาด 2 – 4 mg/kg ทุก ๆ 12 ชั่วโมง โดยการกิน

▷ เพื่อรักษาภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ

- 2 – 4 mg/kg โดยการกินวันละ 2 ครั้ง

แมว

▷ เพื่อรักษาภาวะความดันโลหิตสูง

- 1 mg/kg ทุก ๆ 12 – 24 ชั่วโมง โดยการให้กิน หรืออาจให้ร่วมกับยา spiroholactone ขนาด 1 ถึง 2 mg/kg ทุก ๆ 12 ชั่วโมง เพื่อลดการสูญเสียโปแตสเซียม

▷ เพื่อเป็นยาขับปัสสาวะกรณีหัวใจล้มเหลว

- ใช้ร่วมกับยา furosemide โดยให้ยาขนาด 1 - 2 ชั่วโมง ทุก 12 ชั่วโมง

ยาขับปัสสาวะกลุ่ม Potassium-Sparing Diuretics

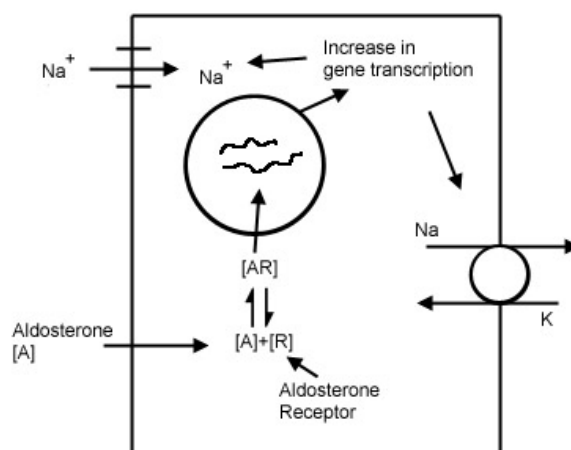
ยาขับปัสสาวะในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติในการเก็บโปแตสเซียมไว้ในร่างกาย ซึ่งสามารถแบ่งยาในกลุ่มนี้ออกได้เป็น 2 กลุ่มย่อยตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้แก่

- ยาที่ออกฤทธิ์ต้านฤทธิ์ของฮอร์โมน aldosterone (aldosterone antagonists)
- ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง renal epithelial Na^+ channels

ยาที่ออกฤทธิ์ด้านฤทธิ์ของฮอร์โมน aldosterone

บทบาทของ aldosterone ในการควบคุมการทำงานของไต

ฮอร์โมน Aldosterone เป็นฮอร์โมนในกลุ่ม mineralocorticoid ที่ผลิตจากต่อมหมวกไตและทำหน้าที่ในการดูดกลับ Na^+ และ Cl^- ภายในท่อไต จึงเป็นฮอร์โมนที่ส่งเสริมให้มีการสะสมของน้ำและโซเดียมในร่างกาย และเพิ่มการขับ K^+ และ H^+ โดย aldosterone จะทำหน้าที่เป็น typical steroid hormone เข้าจับกับ specific mineralocorticoid receptors (MRs) ซึ่งการเข้าจับของ aldosterone กับ MRs ที่อยู่ในไซโตพลาสซึมของเซลล์บุผนังท่อไตที่ late distal tubule และ collecting duct ได้เป็น MR-aldosterone complex แล้วเคลื่อนต่อไปยังส่วนนิวเคลียสของเซลล์ เกิดการรวมเข้ากับ specific sequences ของ DNA ส่งผลให้มีการแสดงออกของยีนที่เป็น multiple gene products เรียกว่า aldosterone-induced protein (AIPs) และเกิดผลที่ตามมาในภาพรวมคือ การเพิ่มการนำ Na^+ กลับเข้าสู่เซลล์ การขนส่ง NaCl เพิ่มขึ้น และเหนี่ยวนำให้ความต่างศักย์ภายในท่อไตมีความเป็นลบเพิ่มขึ้น จึงเพิ่มแรงผลักดันให้มีการขับ K^+ และ H^+ ออกจากเซลล์ตามไปด้วย (รูปที่ 11)



รูปที่ 14 การทำหน้าที่ของฮอร์โมน aldosterone ที่ท่อไต

ที่มา: http://www.uky.edu/~mtp/Diuretic_Drugs.htm

หลักการทำงานของยาในกลุ่มต้านการออกฤทธิ์ของ aldosterone

ยาในกลุ่มนี้มีชื่อเรียกหลายชื่อตามคุณสมบัติหรือการออกฤทธิ์ของยา อาทิ antagonists of mineralocorticoid receptors หรือ aldosterone antagonists หลักการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้ เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน aldosterone โดยการแย่งจับกับ mineralocorticoid receptor (MR) ขัดขวางการเกิด MR-aldosterone complex

ตาราง 5 สูตรโครงสร้างและค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม aldosterone antagonists

Mineralocorticoid Receptor Antagonists (Aldosterone Antagonists, Potassium-Sparing Diuretics)				
DRUG	STRUCTURE	ORAL AVAILABILITY	t _{1/2} (HOURS)	ROUTE OF ELIMINATION
Spironolactone (ALDACTONE)		~65%	~1.6	M
Canrenone ^a		ID	~16.5	M
Potassium canrenoate ^a		ID	ID	M
Eplerenone (INSPIRA)		ID	~5	M

^aNot available in United States. M, metabolism; ID, insufficient data.

ที่มา: Reilly, R.F. and Jackson, E.K., 2011.

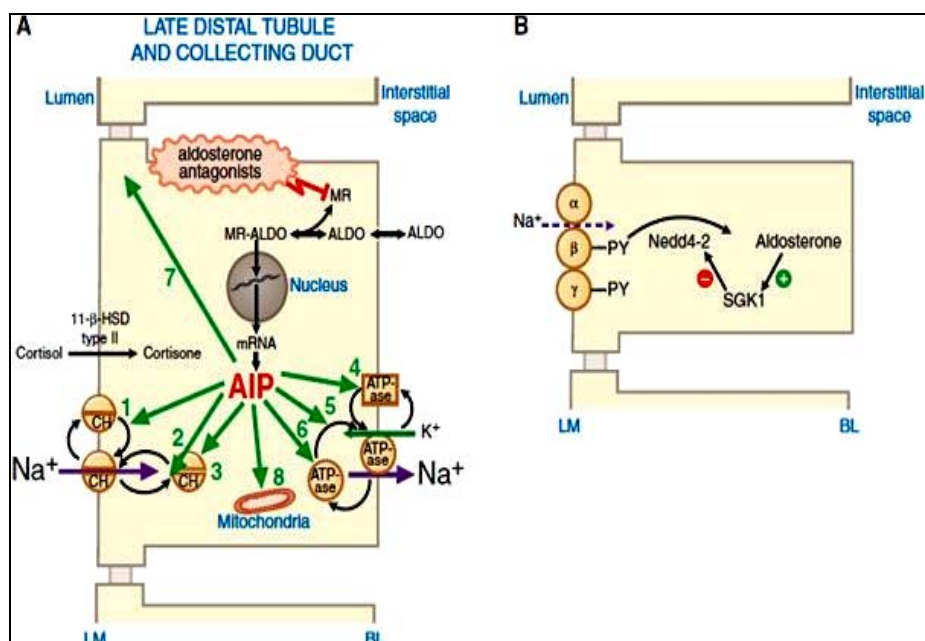
กลไกการทำงานและตำแหน่งการออกฤทธิ์

ยาออกฤทธิ์เป็น specific competitive antagonist ต่อ aldosterone โดยจะไปแย่งจับกับ receptor ของ aldosterone ซึ่งอยู่บริเวณ cytoplasm ของ distal tubule ส่วนปลาย และ collecting duct ได้เป็น MR-spirolactone complex จึงไม่สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง AIPs ได้ ผลของยาจะยับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone ทำให้ลดการดูดซึมกลับของ Na^+ และเพิ่มการเก็บกลับของ K^+ เข้าสู่ร่างกาย

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยาจะมีผลเพิ่มการขับปัสสาวะ โดยการเพิ่มการขับ Na^+ ออกและเพิ่มการดูดซึม K^+ เข้าสู่ร่างกาย นอกจากนั้นยังมีผลเพิ่มการขับ Ca^{2+} ด้วย เนื่องจากปกติ aldosterone จะทำหน้าที่ในการกระตุ้นเซลล์ในการสังเคราะห์โปรตีนที่จำเป็นในการทำงานของ Na^+-K^+ transport ดังนั้นในการให้ยา aldosterone antagonist จะออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนใหม่ แต่ไม่สามารถยับยั้งการทำหน้าที่โดยปกติของโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการขนส่ง Na^+ และ K^+ ได้ ดังนั้นจะเห็นฤทธิ์ของยาเมื่อโปรตีนชุดเก่าหมดสภาพ ยาออกฤทธิ์ได้ช้าโดยจะเริ่มเห็นการออกฤทธิ์ของยาเมื่อให้ยาไปประมาณ 10-20 ชั่วโมง ฤทธิ์จะเกิดสูงสุดเมื่อยาไปประมาณ 3 วัน และยังคงอยู่ต่อไปอีกประมาณ 2-3 วันหลังจากหยุดให้ยา ยาจะยังมีฤทธิ์เพิ่มขึ้นเมื่อมีระดับ aldosterone ในร่างกายมาก ตามปกติแล้ว aldosterone ซึ่งเป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมน จะจับกับ mineralocorticoid receptor (MRs) ที่บริเวณ late distal tubules และ collecting duct แล้วเกิดกระบวนการเป็นลำดับขั้นตอน จนในที่สุดได้เป็น aldosterone-induced protein (AIPs) ที่มีผลให้เกิดการดูดกลับโซเดียม และเพิ่มการขับ K^+ และ H^+ ที่ late distal tubules และ collecting duct

ดังนั้นยาที่มีผลยับยั้งการทำงานของฮอร์โมน aldosterone ก็จะทำออกฤทธิ์โดยจับกับ MRs ทำให้การผลิต aldosterone-induced proteins (AIPs) เกิดขึ้นไม่ได้ ผลในทางสรีรวิทยาที่เกิดจาก aldosterone ก็จะถูกยับยั้งไปด้วย นอกจากนี้ spironolactone ยังทำหน้าที่เป็น calcium channel blocker ที่ก่อให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด (vasodilation) ได้โดยตรงอีกด้วย



รูปที่ 15 กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม aldosterone antagonist ที่ late distal tubule และ collecting duct

ที่มา: Reilly, R.F. and Jackson, E.K., 2011.

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดของยาในกลุ่ม aldosterone antagonists คือการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ hypekalemia dehydration และ hyponatremia และเนื่องจาก spironolactone มีโครงสร้างเป็นสเตียรอยด์ จึงอาจเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะความผิดปกติในลักษณะเต้านมขยายใหญ่ และความสมบูรณ์พันธุ์ลดลง ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบได้เนื่องจากการใช้ยานี้ได้แก่ ท้องเสีย กระเพาะอาหารอักเสบ และมีเลือดออกในกระเพาะอาหาร

ขนาดที่ใช้ในทางสัตวแพทย์ คือ 2-4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม

Spironolactone

สารสังเคราะห์ที่มีคุณสมบัติหักล้างฤทธิ์กับ aldosterone มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาวหรือสีน้ำตาลอ่อน จุดหลอมเหลวอยู่ที่ 198° - 207° C โดยทั่วไปแล้วจะไม่ละลายในน้ำ แต่จะละลายได้ในแอลกอฮอล์

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Spironolactone จะออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone โดยการแย่งจับแบบแข่งขัน (competitive inhibitor) ภายในท่อไตส่วน distal ส่งผลให้เพิ่มการขับโซเดียม คลอไรด์ และน้ำ แต่จะลดการขับโปแตสเซียม แอมโมเนีย ฟอสเฟต และ titratable acid ออกจากร่างกาย โดยที่ยาไม่มีผลต่อเอนไซม์ CA หรือ ต่อกระบวนการขนส่งภายในท่อไต ทั้งยังให้ผลสูงสุด เมื่อใช้กับสัตว์ป่วยที่อยู่ในภาวะ hyperaldosteronism

มักไม่นิยมใช้ยาเพียงอย่างเดียว เพื่อการขับน้ำ เนื่องจากโซเดียมส่วนใหญ่จะถูกดูดกลับที่ท่อไตส่วน proximal แล้ว ดังนั้นการใช้ยานี้จึงมักใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะในกลุ่ม thiazide หรือกลุ่ม loop diuretic จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะให้ได้ผลสูงสุด และลดโอกาสในการเกิด hypokalemia ที่อาจเกิดขึ้น

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในทางสัตวแพทย์ ส่วนในคน พบว่ายามีการกระจายตัวได้มากกว่า 90% และให้ระดับของยาสูงสุดใน 1-2 ชั่วโมง ฤทธิ์ในการขับปัสสาวะเมื่อใช้ยานี้เพียงชนิดเดียว จะค่อย ๆ เพิ่มขึ้นเป็นลำดับจนให้ผลสูงสุดในวันที่ 3 ของการได้รับยา

ทั้ง spironolactone และ canrenone ซึ่งเป็นรูปเมตาบอไลต์ที่สามารถออกฤทธิ์ได้ของยาจะสามารถจับกับพลาสมาโปรตีนได้ถึง 98% อีกทั้งยังสามารถแพร่ผ่านรกได้อีกด้วย canrenone สามารถตรวจพบได้ในน้ำนม การเปลี่ยนรูปของยาเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ได้เป็นเมตาบอไลต์หลายรูป รวมทั้ง canrenone ซึ่งยังให้ผลในการขับปัสสาวะ โดยที่ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1-2 ชั่วโมง สำหรับ canrenone จะถูกขับออกจากร่างกายช้ากว่า และมีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 20 ชั่วโมง

Spirolactone จะถูกดูดซึมได้ประมาณ 65% โดยยาจะจับกับโปรตีนได้ดีและเกิดการเปลี่ยนรูปที่ระดับเป็นหลัก สารเมตาโบไลต์ที่ได้คือ canrenone ซึ่งจะมีค่าครึ่งชีวิตที่นานขึ้น ประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะจะเกิดขึ้นสูงสุดใน 2-3 วันภายหลังจากการให้ยา

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยามักไม่ค่อยรุนแรง และสามารถหายได้หลังจากหยุดการใช้ยา ซึ่งผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ การที่ระดับของอิเล็กโทรไลต์ และน้ำในร่างกายเกิดความไม่สมดุล เช่น เกิด hyperkalemia, hyponatremia หรือร่างกายเกิดการขาดน้ำ (dehydration)

การใช้ยานี้กับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง อาจมีผลทำให้ค่า BUN เพิ่มขึ้น รวมถึงเกิดภาวะ acidosis แบบไม่รุนแรงร่วมด้วย สำหรับผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่อาจพบได้บ้างจากการใช้ยา ได้แก่ ผลต่อระบบทางเดินอาหาร ทำให้อาเจียน เบื่ออาหาร ผลต่อระบบประสาท ก่อให้เกิดอาการเหนื่อยอ่อน การทำงานของขาไม่สัมพันธ์กัน ปวดศีรษะ รวมถึงเกิดการเปลี่ยนแปลงของต่อมไร้ท่อ ทำให้เพศชายมีลักษณะคล้ายเพศหญิง

การใช้ยานี้กับผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลงอาจเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ hyperkalemia มีรายงานว่า spironolactone มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน (testosterone) และอาจเพิ่มโอกาสในการเปลี่ยน testosterone ไปเป็นเอสตราไดออล (estradiol) ด้วย ผลจากการศึกษาความเป็นพิษในระยะยาวของยาในหนูขาว แสดงให้เห็นว่า ยาสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดเนื้องอกได้ (tumorigenic) ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยของการใช้ยานี้ในระหว่างตั้งครรภ์ อีกทั้ง canrenone ที่สามารถกระจายตัวไปยังน้ำนม จึงควรหยุดการให้นมลูกในช่วงที่มีการใช้ยา

ข้อควรระวัง

ห้ามใช้ยา spironolactone กับผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงกว่าปกติ (hyperkalemia) ไตไม่สามารถผลิตปัสสาวะได้ (anuria) ไตวายเรื้อรังหรือการทำงานของไตบกพร่องอย่างชัดเจน และควรให้ความระมัดระวังเมื่อใช้ยานี้กับผู้ป่วยที่ตับและไตทำงานลดลง

ห้ามใช้ยานี้ร่วมกับยาขับปัสสาวะอื่น ๆ ที่มีคุณสมบัติลดการขับโปแตสเซียม เช่น amiloride, triamterene หรือร่วมกับการให้โปแตสเซียมเสริม เพราะจะทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะ hyperkalemia

เพิ่มมากขึ้น ส่วนยาอื่นๆ ที่มีโอกาสเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด hyperkalemia หากใช้ร่วมกับ spironolactone ได้แก่ indomethacin และกลุ่มยับยั้งแองจิโอเทนซิน-คอนเวอร์ติ้ง เอนไซม์(ACE inhibitors) เช่น captopril, enalapril ซึ่งเป็นยาที่ใช้รักษาในภาวะโรคความดันโลหิตสูง และหัวใจล้มเหลวแบบเลือดคั่ง (congestive heart failure, CHF) เป็นต้น

Spironolactone อาจมีผลเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของยา digoxin และอาจให้ผลลดหรือเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของ digitoxin การใช้ aspirin ร่วมกับ spironolactone อาจลดประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะของยาได้

การนำไปใช้

Spironolactone สามารถนำไปใช้กับกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจ ชนิด congestive heart failure (CHF) ที่ผลการรักษาด้วยการใช้ furosemide และ ACE inhibitor ยังไม่เป็นที่น่าพอใจ และมีโอกาสที่จะเกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) ขึ้นได้ นอกจากนี้ยายังให้ผลดีในการรักษาภาวะการมีของเหลวสะสมภายในช่องท้อง (ascites) เนื่องจากยามีผลเพิ่มระดับของแอมโมเนียน้อยกว่ายาขับปัสสาวะอื่น ๆ

ขนาดยา

สุนัข

▷ เพื่อเป็นยาขับปัสสาวะกรณีใช้ร่วมในการรักษา CHF

- 1-2 mg/kg โดยการกิน ทุก ๆ 12 ชั่วโมง (กรณีที่มีการให้ยา furosemide และ ACE inhibitor ไม่สามารถควบคุมการสะสมของของเหลวได้)
- ใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะอื่น ๆ กรณีที่มีแนวโน้มของการเกิด hypokalemia ด้วยให้ยาขนาด 2-4 mg/kg วันละครั้งโดยการกิน

▷ เพื่อรักษาภาวะการมีของเหลวสะสมในช่องท้อง (ascites)

- 1-2 mg/kg โดยการกิน วันละ 2 ครั้ง หากยังไม่เกิดการตอบสนอง ภายใน 4-5 วัน หลังการรักษาให้เพิ่มขนาดยาขึ้นเป็น 2 เท่า หากยังไม่มีการตอบสนองอีกใน 4-5 วัน สามารถเพิ่มขนาดยาขึ้นอีกเป็น 4-8 mg/kg วันละ 2 ครั้ง

แมว

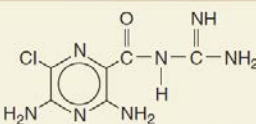
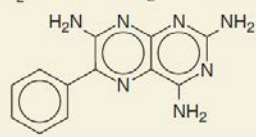
▷ เพื่อเป็นยาขับปัสสาวะกรณีใช้ร่วมในการรักษา CHF

- 1-2 mg/kg โดยการกิน ทุก ๆ 12 ชั่วโมง (กรณีที่การให้ยา furosemide และ ACE inhibitor ไม่สามารถควบคุมการสะสมของของเหลวได้)
- 1 mg/kg โดยการกิน ทุก ๆ 12 ชั่วโมง หากว่าระดับของโปแตสเซียมในซีรัมต่ำกว่าปกติ

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง renal epithelial Na^+ channels

เป็นยาขับปัสสาวะอีกกลุ่มหนึ่งที่มีผลลดการขับโปแตสเซียม โดยยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ยา triamterene (Dyrenium, maxzide[®]) และ Amiloride (Midamor[®]) ซึ่งยาทั้งสองตัวนี้ต่างก็มีผลในการเพิ่มการขับโซเดียมเพียงเล็กน้อย แต่จะมีผลในการลดการขับโปแตสเซียม ซึ่งต่างจากผลของยาขับปัสสาวะตัวอื่น ๆ โดยยาทั้งสองชนิดต่างก็เป็น organic base และถูกขนส่งโดยอาศัย organic base secretory mechanism ใน proximal tubules

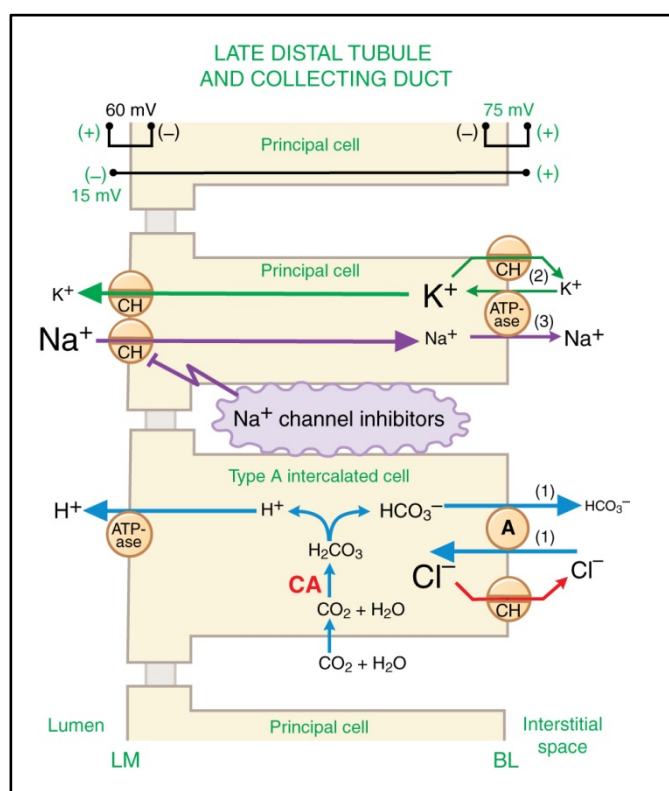
ตารางที่ 6 สูตรโครงสร้างและค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม inhibitors of renal epithelial Na^+ channels

Inhibitors of Renal Epithelial Na^+ Channels (K^+ -Sparing Diuretics)					
DRUG	STRUCTURE	RELATIVE POTENCY	ORAL AVAILABILITY	$t_{1/2}$ (HOURS)	ROUTE OF ELIMINATION
Amiloride (DYRENIUM)		1	15-25%	~21	R
Triamterene (MIDAMOR)		0.1	~50%	~4	M
Abbreviations: R, renal excretion of intact drug; M, metabolism; however, triamterene is transformed into an active metabolite that is excreted in the urine.					

ที่มา: Reilly, R.F. and Jackson, E.K., 2011.

กลไกการออกฤทธิ์

ทั้ง triamterene และ amiloride ต่างก็มีกลไกการออกฤทธิ์แบบเดียวกัน โดยยาจะขัดขวางที่ sodium channel ใน luminal membrane ของ late distal tubule และ collecting duct จึงมีผลเพิ่มอัตราการขับทั้งโซเดียมและคลอไรด์อย่างอ่อน ๆ เนื่องจากท่อไตบริเวณนี้เป็นบริเวณที่มีการดูดซึมกลับ Na^+ เพียง 2.5% เท่านั้น



รูปที่ 16 ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่มยับยั้ง renal epithelial Na^+ channel

ที่มา: Reilly, R.F. and Jackson, E.K., 2011.

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เมื่อเปรียบเทียบกับแล้วพบว่ายา amiloride มีความแรงมากกว่ายา triamterene 10 เท่า ซึ่งการยับยั้ง Na^+ epithelium channel จะเพิ่มการขับถ่าย NaCl แต่จะลด lumen-negative transepithelial voltage จึงลดการขับ K^+ , H^+ , Ca^{2+} และ Mg^{2+} โดยที่ยาไม่มีผลต่อ renal blood flow และ glomerular filtration rate

การดูดซึมและการขับออก

Amiloride จะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้เพียงเล็กน้อย ($\approx 15-25\%$) ยาส่วนใหญ่จึงถูกขับออกผ่านทางปัสสาวะในรูปเดิมเป็นหลัก ส่วน triamterene จะเกิดการเมตาบอไลต์ได้เป็น 4-hydroxytriamterene sulfate แล้ว ซึ่งยังคงมีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์และถูกขับผ่านปัสสาวะออกจากร่างกาย ดังนั้นผลข้างเคียงหรือความเป็นพิษของยา triamterene จะเพิ่มสูงขึ้นในขณะการทำงานของตับหรือไตไม่สมบูรณ์

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่อันตรายที่สุดได้แก่ ภาวะโปแตสเซียมในกระแสเลือดสูงผิดปกติ ซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ ดังนั้นจึงห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีแนวโน้มการเกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูงอันเนื่องมาจากความผิดปกติใด ๆ เช่น ภาวะไตวาย ได้รับยาขับน้ำที่มีผลเพิ่มการเก็บโปแตสเซียมกลุ่มอื่น ได้รับยา angiotensin converting enzyme inhibitor หรือได้รับโปแตสเซียมเสริม นอกจากนี้ triamterene เป็น folic acid antagonist การใช้ triamterene กับผู้ป่วยที่มีภาวะโรคตับ ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ megaloblastosis จากการขาด folic acid จึงเป็นสิ่งที่ควรหลีกเลี่ยง

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดจากการใช้ยา amiloride คือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ซึ่งจะคล้ายคลึงกันกับผลของยา triamterene คือ คลื่นไส้ อาเจียน และเป็นตะคริว

การนำไปใช้

มักใช้ร่วมกันกับยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide หรือ loop diuretic เพื่อรักษาสมดุลของโปแตสเซียมให้เป็นปกติ

ยาที่ใช้แก้ไขภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง

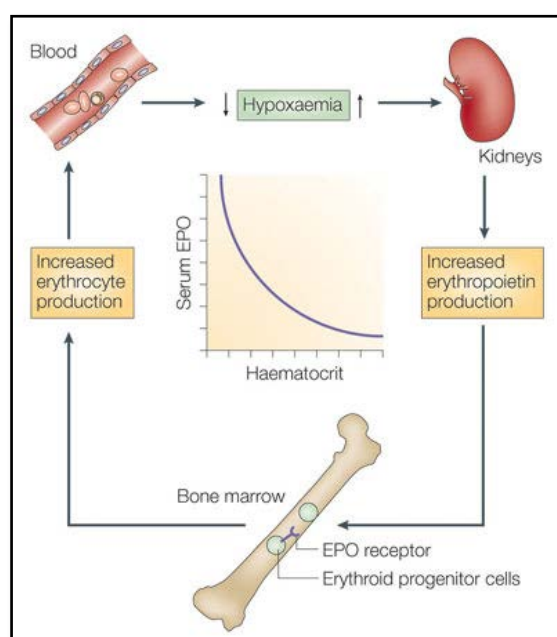
อีริโทรโพอิติน (Erythropoietin; r-HuEPO)

เป็นสารสังเคราะห์เชิงชีวภาพของฮอร์โมน erythropoietin ในคน ที่ทำหน้าที่ในการควบคุมกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ตามธรรมชาติแล้ว erythropoietin ถูกผลิตขึ้นภายในไต ทำหน้าที่เป็นฮอร์โมนที่ควบคุมกระบวนการสร้างเม็ดเลือดแดง (erythropoiesis) โดยมีผลกระตุ้นการผลิตเซลล์เม็ดเลือดแดง จากเซลล์ตั้งต้นที่ไขกระดูก นอกจากนี้ยังมีผลกระตุ้นการปล่อยเรติคูลocyte (reticulocyte) อีกด้วย

Recombinant Human EPO alfa (r-HuEPO-alfa) ทำหน้าที่เป็นสารเสริมของ EPO ตามธรรมชาติ ที่นำมาใช้กับผู้ป่วยโรคไตวายเป็นหลัก โดยเชื่อกันว่าสารพิษกลุ่ม uremic มีผลลดการผลิต EPO จากไต



รูปที่ 17 กลไกการออกฤทธิ์ของ erythropoietin

ที่มา: http://www.nature.com/nrc/journal/v5/n7/fig_tab/nrc1648_F2.html.

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

EPO จะดูดซึมได้หลังจากให้โดยการฉีดเท่านั้น และยังไม่มีข้อมูลยืนยันแน่ชัดว่ายาสสามารถผ่านรกหรือกระจายไปยังน้ำนมได้หรือไม่ ทั้งยังไม่ทราบข้อมูลเกี่ยวกับการเปลี่ยนรูปของยา สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะไตวายเรื้อรัง จะมีค่าครึ่งชีวิตของยาในร่างกายยาวนานกว่าผู้ที่มีการทำงานของไตปกติประมาณ 20% ขนาดยาที่ให้และค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น ในช่วงเริ่มต้นก่อนการรักษา มีผลต่อระยะเวลาในการเพิ่มค่าเม็ดเลือดแดง ซึ่งโดยทั่วไปแล้วใช้ระยะเวลาประมาณ 2-8 สัปดาห์

อาการไม่พึงประสงค์

ในสุนัขและแมว ภาวะที่อาจพบได้ขณะใช้ยานี้ในการรักษา คือ การเกิด autoantibody เป็นผลให้เกิดการต่อต้านการใช้ในครั้งต่อ ๆ ไป นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าอาจเกิดผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ชักและการลดลงของธาตุเหล็กในร่างกายเกิดแผลหลุมชนิด mucocutaneous ulcer บริเวณที่ฉีดยา รวมถึงมีไข้หลังการให้ยาได้

ข้อควรระวัง

ห้ามใช้ EPO กับผู้ป่วยหรือสัตว์ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมปัญหาเกี่ยวกับความดันโลหิตสูงได้ ทั้งยังไม่แนะนำให้ใช้กับผู้ที่มีความไวต่อยานี้ รวมถึงไม่ควรใช้ยานี้ในม้าอีกด้วย

การให้ยาขนาดสูงในหนู rat ตั้งท้องมีผลเหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติต่อตัวอ่อน ในขณะที่การให้ยานี้แก่กระต่ายในขนาด 500 mg/kg ระหว่างวันที่ 6-18 ของการตั้งท้องกลับไม่ปรากฏความผิดปกติกับตัวอ่อน ดังนั้นการให้ยานี้ในขณะที่ตั้งท้อง ควรพิจารณาถึงผลดีและผลเสียก่อนการตัดสินใจ

ขนาดยา

สุนัข

▷ เพื่อประกอบการรักษาภาวะโลหิตจางที่เกิดร่วมกับภาวะไตวายระยะสุดท้าย

- เริ่มต้นจากการให้ยา 100 units/kg เข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง โดยขนาดการให้ยานี้ไว้เป็นเวลา 12 สัปดาห์แรกของการรักษา หรือจนกระทั่งได้ค่าเม็ดเลือดอัดแน่น (hematocrit, PCV) 37-45% ของค่าที่ตั้งไว้ จนเมื่อได้ค่าตามที่ต้องการแล้ว ให้เปลี่ยนขนาดยาที่ให้เป็น

2 ครั้งต่อสัปดาห์กรณีที่เริ่มเกิดภาวะโลหิตจางขึ้นอีก ให้กลับไปให้มา 3 ครั้ง ต่อสัปดาห์เช่นเดิม และหากว่าขนาดยาที่ใช้ไม่เพียงพอที่จะคงระดับของค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่นได้ สามารถเพิ่มขนาดของยาได้อีก 25-50 Units/kg ขนาดยาโดยทั่วไปที่ใช้เพื่อคงระดับค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่น มักจะอยู่ที่ 75-100 mg/kg ให้สัปดาห์ละ 2 - 3 ครั้ง ซึ่งในการปรับขนาดยาแต่ละครั้งไม่ควรถี่เกินกว่า 1 ครั้งภายใน 3 สัปดาห์ หากการรักษาไม่ประสบความสำเร็จ ควรพิจารณาภาวะอื่น ๆ ซึ่งอาจเป็นปัจจัยร่วมเช่น การขาดธาตุเหล็ก การสูญเสียเลือด การแตกของเม็ดเลือดแดง มีโรคติดเชื้อ หรือเกิดเนื้องอกร่วมด้วยหรือไม่

- เริ่มต้นจากการให้ยา 48.4-145 units/kg เข้าใต้ผิวหนัง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง ซึ่งโดยส่วนใหญ่มักให้ยาขนาด 97 units/kg สัปดาห์ละ 3 ครั้ง สามารถให้ยาขนาดสูงสุด 145 units/kg ได้ กรณีที่เกิดภาวะโลหิตจางอย่างรุนแรง มีค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่นน้อยกว่า 14% และสามารถให้ยาด้วยขนาดต่ำสุด (48.4 units/kg) หากภาวะโลหิตจางเป็นไปอย่างไม่รุนแรงหรือเกิดภาวะความดันโลหิตสูงขึ้น หากการให้ยาทำให้ค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่นเป็นไปตามจุดมุ่งหมาย สามารถปรับขนาดเป็นให้สัปดาห์ละ 2 ครั้ง พร้อมทำการติดตามอาการและประเมิน เพื่อปรับขนาดยาเป็นระยะ หากว่าขนาดยาที่ต้องใช้สูงกว่า 145 units/kg จำเป็นต้องประเมินต่อว่าเกิดภาวะดื้อต่อยา EPO หรือไม่ นอกจากนี้ยังแนะนำให้เสริมธาตุเหล็กในสัตว์ป่วยทุกประเภทที่ได้รับยานี้ด้วย

แมว

▷ เพื่อประกอบการรักษาภาวะโลหิตจางที่เกิดร่วมกับโรคไตระยะสุดท้าย

- ใช้หลักการเช่นเดียวกับที่ใช้ในสุนัข แต่ค่าเม็ดเลือดแดงอัดแน่นที่ต้องการจะอยู่ที่ 30-40%

เฟอร์เรต

- 50-150 IU/kg เข้ากล้ามเนื้อสัปดาห์ละ 3 ครั้ง และอาจลดลงเป็นสัปดาห์ละ 1 ครั้งได้ หากค่าเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน

กระต่าย

- 50-150 IU/kg เข้าใต้ผิวหนัง ทุก ๆ 2-3 วัน จนกระทั่งค่าเลือดกลับเป็นปกติ

ยาที่ใช้ปรับค่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะ

ยาที่ใช้ปรับค่าความเป็นกรด-ด่างของปัสสาวะนำมาใช้ในทางคลินิกด้วยวัตถุประสงค์หลัก เพื่อใช้ในการกรณีกระเพาะปัสสาวะอักเสบ รวมถึงปรับค่า pH ของปัสสาวะเพื่อประกอบในการรักษานิ่วประเภทต่างๆ สำหรับกรณีกระเพาะปัสสาวะอักเสบนั้น มักเกิดจากเชื้อ *Escherichia coli*, Coliform, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, Staphylococci และ Streptococci ซึ่งการรักษาภาวะกระเพาะปัสสาวะอักเสบมักใช้เวลา 10 ถึง 14 วัน โดยการให้ยาต้านจุลชีพที่เหมาะสมอย่างต่อเนื่อง ซึ่งความเป็นกรดและด่างของปัสสาวะมีผลต่อประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ พบว่ายา Erythromycin, Streptomycin, sulfadiazine และ trimethoprim รวมถึง fluoroquinolone, Streptomycin, sulfadiazine และ trimethoprim รวมถึง fluoroquinolone จะมีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์เพิ่มสูงขึ้นที่ pH 8 ในขณะที่ยา penicillin, tetracycline และ nitrofurantoin จะมีประสิทธิภาพการออกฤทธิ์สูงขึ้นที่ pH 5.5

ยาปรับปัสสาวะให้เป็นกรด (Urine Acidifiers)

Acidifiers มีคุณสมบัติในการปรับ pH ของปัสสาวะให้ลดลง และทำให้ปัสสาวะเป็นกรด ถูกนำมาใช้เพื่อช่วยเสริมประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพกลุ่มที่ออกฤทธิ์ได้ดีในปัสสาวะที่เป็นกรดตามที่กล่าวมาแล้วข้างต้น นอกจากนี้การลด pH ของปัสสาวะยังช่วยควบคุมการเกิดนิ่ว struvite ได้อีกด้วย สำหรับสารที่นำมาใช้เป็น acidifiers ได้แก่ วิตามิน C (Ascorbic acid), Ammonium chloride, Ammonium sulphate, Ethylenediamine และ Methionine พบว่า Ascorbic acid มักให้ผลในการลด pH ของปัสสาวะที่ไม่แน่นอน อีกทั้งขนาดที่ใช้มักจะก่อให้เกิดรสชาติที่ไม่เหมาะต่อการรับประทาน ส่วนในม้าพบว่า Ammonium chloride มักไม่มีผลในการลด pH ของปัสสาวะเมื่อให้ขนาด 20 mg/kg ทุก ๆ วัน และเมื่อปรับให้ 100-500 mg/kg ก็จะทำให้รสชาติไม่ชวนกิน ส่วน Ammonium sulphate ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าประสิทธิภาพในการลด pH ของปัสสาวะได้ดี ทั้งยังมีรสชาติที่ง่ายต่อการรับประทานอีกด้วย

เมไธโอนีน (Methionine)

กรดอะมิโนที่มีกำมะถันเป็นส่วนประกอบ มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ที่มีกลิ่นเฉพาะตัว 1 กรัมของยา จะละลายได้ในน้ำ 30 มิลลิลิตร และละลายได้น้อยมากในแอลกอฮอล์ 74.6 มิลลิกรัม ยามีค่าเท่ากับ 1 mEq ของ methionine

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Methionine มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่างด้วยกัน โดยเป็นทั้งสารอาหารในรูป L-form ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่จำเป็นต่อร่างกาย ทำหน้าที่เป็น lipotrope ป้องกันและแก้ไขภาวะ fatty liver ในกรณีที่ขาด choline รวมถึงสามารถปรับให้ปัสสาวะมีค่า pH ลดลงได้อีกด้วย methionine 2 โมเลกุล จะสามารถเปลี่ยนไปเป็น cysteine ได้ 1 โมเลกุล methionine จะให้ทั้งหมู่ sulfhydryl และ methyl แก่ตับ เพื่อเกิดการเมตาบอลิซึม หลังจากเกิดการเปลี่ยนรูปของ methionine ซัลเฟตจะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปของ sulfuric acid ซึ่งจะมีผลทำให้ปัสสาวะเป็นกรด

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ของยานี้ ทั้งในคนและสัตว์

ผลข้างเคียง

การให้ยาในขนาดที่ใช้กันโดยทั่วไป อาจมีผลต่อระบบทางเดินอาหาร การให้ยาพร้อมอาหารจึงช่วยลดผลข้างเคียง ทั้งยังเพิ่มประสิทธิภาพของยาอีกด้วย ลูกแมวอาจแสดงอาการเป็นพิษ หากได้รับอาหารที่มี methionine ผสมอยู่ นอกจากนี้ยังสามารถทำให้เกิดภาวะโลหิตจางชนิดที่ตรวจพบ Heinz-body (Heinz-body hemolytic anemia) ได้ในแมว การให้ methionine ขนาด 2 กรัม ต่อวัน โดยการกินแก่แมวที่โตเต็มที่ จะมีผลให้เกิดอาการเบื่ออาหาร methimoglobinemia ขาทำงานไม่สัมพันธ์กัน เกิด Heinz-body ที่จะเหนี่ยวนำให้เกิดโลหิตจางตามมา และมีภาวะเนื้อเยื่อขาดออกซิเจน (cyanosis)

การทำให้ปัสสาวะเป็นกรดจะมีผลลดประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม aminoglycoside และ erythromycin ซึ่งปกติจะออกฤทธิ์ได้ดีในปัสสาวะที่เป็นด่าง

ข้อควรระวัง

ข้อห้ามใช้ของ methionine ได้แก่ ผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะไตวาย, มีโรคของตับอ่อน และผู้ป่วยที่การทำงานของตับบกพร่อง เนื่องจาก methionine จะมีผลให้เกิดการผลิต mercaptan-like compound เพิ่มมากขึ้น อีกทั้งเพิ่มอาการของโรคทางจิตที่มีผลจากตับ (hepatic dementia) และการหมดความรู้สึก (coma) ให้รุนแรงยิ่งขึ้น นอกจากนี้ยังไม่ควรใช้ยากับสัตว์ป่วยที่เคยเกิดภาวะ acidosis หรือเกิดนิ่ว ชนิด urate และไม่แนะนำให้ใช้ในลูกแมวอีกด้วย

การนำไปใช้

ในสัตว์เล็ก methionine จะถูกนำไปใช้โดยมีจุดประสงค์หลัก เพื่อปรับให้ปัสสาวะเป็นกรด เพื่อป้องกันและรักษานิ่ว ชนิดเฉพาะซึ่งได้แก่ struvite อีกทั้งยังช่วยลดกลิ่นแอมโมเนียในปัสสาวะได้ด้วย

ส่วนในสัตว์เศรษฐกิจ จะมีการใช้เพื่อเป็นแหล่งอาหารเสริมให้กับสุกรและสัตว์ปีก และเพื่อรักษาภาวะที่มีการสะสมของคีโตนในร่างกาย (ketosis) ในวัวนม ทั้งยังสามารถใช้รักษาภาวะ กีบอักเสบ (laminitis) ในม้าและวัวนมอีกด้วย โดยคาดว่าจะมีผลเสริมพันธะ disulfide เพื่อเป็นการคงรูปและประสิทธิภาพการทำงานของผนังกีบ

ในคน ใช้ยานี้เพื่อลดแอมโมเนียในปัสสาวะ ช่วยให้ทั้งค่าความเป็นกรดต่างและกลิ่นลดลง

ขนาดการใช้

สุนัข

▷ เพื่อปรับให้ปัสสาวะมีความเป็นกรด

- ร่วมในการรักษานิ่วชนิด struvite จะให้ยาขนาด 0.2-1 กรัม โดยการกิน ทุก 8 ชั่วโมง

แมว

▷ เพื่อปรับให้ปัสสาวะมีความเป็นกรด

- ให้ยาขนาด 1,000 – 1,500 mg ต่อวัน ผสมในอาหาร
- 0.2 – 1 กรัม โดยการกิน วันละ 1 ครั้ง

โค

- 20 – 30 กรัม โดยการกิน

ม้า

- ให้ยาขนาด 22 mg/kg โดยการกิน วันละครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ แล้วลดขนาดยาลงเป็น 11 mg/kg กินวันละครั้งอีก 1 สัปดาห์ จากนั้นลดลงอีกเป็น 5.5 mg/kg วันละครั้งต่ออีก 1 สัปดาห์
- 12.5 กรัม ผสมในน้ำเกลือหรือสารละลายเดกโทรส 1 ลิตร ให้เข้าหลอดเลือดดำ

Ascorbic acid

Ascorbic acid หรือวิตามิน C เป็นวิตามินที่ละลายน้ำได้ มีคุณสมบัติในทางเภสัชวิทยาหลายด้าน รวมถึงการลด pH ของปัสสาวะ โดยมักให้ในรูปกิน

ขนาดที่ใช้คือ

สุนัข : 100 – 500 mg วันละ 3 เวลา

แมว : 100 mg วันละ 3 เวลา

ม้า : 2 g/kg ทุกวัน

Ammonium chloride

มีคุณสมบัติในการลด pH ของปัสสาวะให้ต่ำลง จึงมีการนำมาใช้ทางคลินิกเพื่อการป้องกันและสลายนิ่วชนิด struvite โดยแอมโมเนียม คลอไรด์เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะแตกตัวเป็นแอมโมเนียมไอออน และคลอไรด์ไอออน และแอมโมเนียมไอออนจะถูกเปลี่ยนต่อที่ตับไปเป็นยูเรีย ซึ่งในขั้นตอนการเปลี่ยนดังกล่าวจะได้ไฮโดรเจนไอออนอิสระออกมา ไฮโดรเจนไอออนที่เกิดขึ้นจะรวมตัวกับไฮโดรเจนคาร์บอเนตไอออนในเลือด แล้วแตกตัวเป็นคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำ ดังนั้นจึงมีผลให้ระดับของไฮโดรเจนคาร์บอเนตไอออนในเลือดลดลง อย่างไรก็ตามยานี้มีข้อห้ามใช้ในสัตว์ป่วยที่เกิดภาวะ acidosis หรือการทำงานของตับและไตบกพร่องอย่างรุนแรง นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดผลึกในปัสสาวะ (crystalluria) เมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม sulphonamides อีกด้วย

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ยานี้ได้แก่

- การเกิด metabolic acidosis
- คลื่นไส้ อาเจียน
- การปรับให้ปัสสาวะเป็นกรดเพิ่มมากขึ้นในแมวจะเพิ่มความเสี่ยงของการนิ่วชนิดแคลเซียมออกซาเลต

ขนาดที่ใช้คือ

ขนาดการใช้

สุนัข

- เพื่อการรักษา นิ่วชนิด struvite: 20 mg/kg วันละ 1-2 ครั้ง โดยการกิน ทุก 8 ชั่วโมง
- เพื่อเพิ่มการขับสารพิษหรือยาบางชนิดออกจากร่างกาย: 200 mg/kg ต่อวันละ 1-2 ครั้ง โดยการแบ่งให้กิน วันละ 4 มื้อ
- เพื่อเพิ่มการขจัดโลหะหนักออกจากร่างกาย: 200 – 500 mg/kg ต่อวันละ 3-4 ครั้ง

แมว

- เพื่อการรักษา นิ่วชนิด struvite: 20 mg/kg วันละ 1-2 ครั้ง โดยการกิน ทุก 12 ชั่วโมง

ยาปรับปัสสาวะให้เบี่ยงต่าง (Urine alkalinisers)

Alkalinisers มีคุณสมบัติในการปรับ pH ของปัสสาวะให้เพิ่มขึ้น และทำให้ปัสสาวะเบี่ยงต่าง ถูกนำมาใช้เพื่อเสริมประสิทธิภาพการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะที่ใช้รักษาการติดเชื้อในกระเพาะปัสสาวะ ทั้งยังเพื่อป้องกันการเกิดนิ่ว urate สำหรับสารที่นำมาใช้เพื่อเป็น alkalinisers ได้แก่ potassium citrate, sodium bicarbonate และ sodium citrate

Potassium citrate

ใช้เพื่อปรับให้ปัสสาวะเบี่ยงต่าง เพื่อประโยชน์ในการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ และเพื่อควบคุมการเกิดนิ่วชนิด calcium oxalate และ urate โดยมีข้อห้ามใช้ในสัตว์ป่วยที่การทำงานของหัวใจหรือไตบกพร่อง

ขนาดที่ใช้

สุนัขและแมว : 75 mg/kg วันละ 2 เวลา โดยการกิน

Sodium Bicarbonate

สารที่ทำหน้าที่ปรับให้มีสภาพเบี่ยงต่างชนิดนี้ มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ละลายได้ในน้ำ แต่ไม่ละลายในแอลกอฮอล์ หนึ่งกรัมของโซเดียมไบคาร์บอเนต จะประกอบด้วย 12mEq ของโซเดียมและไบคาร์บอเนต ส่วน 84 มิลลิกรัมของโซเดียมไบคาร์บอเนต จะประกอบด้วย 1 mEq ของโซเดียมและไบคาร์บอเนต นอกจากนี้ โซเดียมไบคาร์บอเนต ยังมีอีกหลายชื่อที่เป็นที่รู้จัก ได้แก่ baking soda, sodium hydrogen carbonate, sodium acid carbonate หรือ NaHCO_3 ตามสูตรโครงสร้าง

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ไบคาร์บอเนต ไอออน เป็นส่วนประกอบของ bicarbonate : carbonic acid buffer ซึ่งเป็น buffer หลักของภายนอกเซลล์ในร่างกาย

ผลข้างเคียง

การให้ยาขนาดสูงโดยการฉีดสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะ metabolic alkalosis, โปแตสเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติ (hypokalemia), ระดับของแคลเซียมในเลือดต่ำกว่าปกติ (hypocalcemia), โซเดียมสูงกว่าปกติ (hypernatremia), หัวใจวายแบบที่มีการคั่งภายในหลอดเลือด (congestive heart failure) ออกซิเจนของเนื้อเยื่อต่าง ๆ มีระดับลดลง และเกิด CNS acidosis ซึ่งเป็นสาเหตุให้การหายใจหยุดลงได้

การให้โซเดียมไบคาร์บอเนตเพื่อทำการกู้ชีวิต อาจมีผลให้เกิดภาวะมีคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดมากกว่าปกติ (hypercapnia) ขึ้นได้ หากการระบายอากาศในขณะนั้นไม่ดีพอ

การให้ยาขนาดสูง ทั้งโดยการกินหรือการฉีด อาจมีผลเพิ่มการสะสมของโซเดียมจนเกิด hypernatremia และของเหลวในร่างกายมีปริมาณมากเกิดพอดี้ (volume overload) จึงควรให้ความระมัดระวังเมื่อใช้กับสัตว์ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวเรื้อรัง หรือไตวายอย่างเฉียบพลัน

ข้อห้ามใช้

ห้ามให้โซเดียมไบคาร์บอเนต โดยการฉีดกับสัตว์ป่วยที่อยู่ในภาวะ metabolic หรือ respiratory alkalosis มีการเสียคลอไรด์มากผิดปกติจากการอาเจียน มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะ hypochloremic alkalosis จากการให้ยาขับปัสสาวะหรือเกิดร่วมกับภาวะ hypocalcemia ซึ่งอาจเกิดการชักตามมาได้

ควรให้ความระมัดระวังเป็นพิเศษและขณะให้ควรเป็นไปอย่างช้า ๆ เมื่อให้ยากับสัตว์ป่วยที่มีภาวะ hypocalcemiaร่วมด้วย นอกจากนี้ผลของยาที่มีต่อการสะสมโซเดียมเป็นจุดสำคัญที่ควรให้ความระมัดระวังเมื่อให้ยากับสัตว์ป่วยที่อยู่ในภาวะหัวใจล้มเหลว เรื้อรัง โรคไต ความดันโลหิตสูง ปัสสาวะลดลงกว่าปกติ หรือ ปริมาตรของเหลวในร่างกายมากจนเกิดพอดี้

การนำไปใช้

ข้อบ่งใช้ของยา คือ เพื่อรักษาภาวะ metabolic acidosis และเพื่อปรับให้ปัสสาวะมีความเป็นด่าง นอกจากนี้ยังใช้ประกอบการรักษาภาวะ hypercalcemia หรือ hyperkalemia

ขนาดการใช้

เนื่องจากโซเดียมไบคาร์บอเนตมีข้อบ่งใช้หลายประการ ในที่นี้จะขอกล่าวถึงเฉพาะขนาดยาที่ใช้เพื่อปรับให้ปัสสาวะมีสภาพเป็นด่างเท่านั้น

- เริ่มใช้ยาขนาด 650 มิลลิกรัม ถึง 5.85 กรัม ต่อวัน โดยการกิน ขึ้นกับขนาดของตัวสัตว์ และค่าความเป็นกรดต่างของปัสสาวะก่อนการรักษา ความสำเร็จของการรักษา คือเพื่อคงระดับความเป็นกรดต่างของปัสสาวะให้มีค่า pH อยู่ประมาณ 7 และไม่ให้มากกว่า 7.5
- เพื่อใช้ร่วมในการรักษา ทั้งเพื่อป้องกันและสลายนิ่วบางชนิดในสุนัข จะให้ยาขนาด 0.5 – 1 กรัม หรือประมาณ 1/8 – 1/4 ช้อนโต๊ะ ต่อน้ำหนักตัว 5 กิโลกรัม วันละ 3 ครั้ง โดยการกิน จุดมุ่งหมายคือ เพื่อคงระดับความเป็นกรดต่างของปัสสาวะให้อยู่ระหว่าง 7 – 7.5

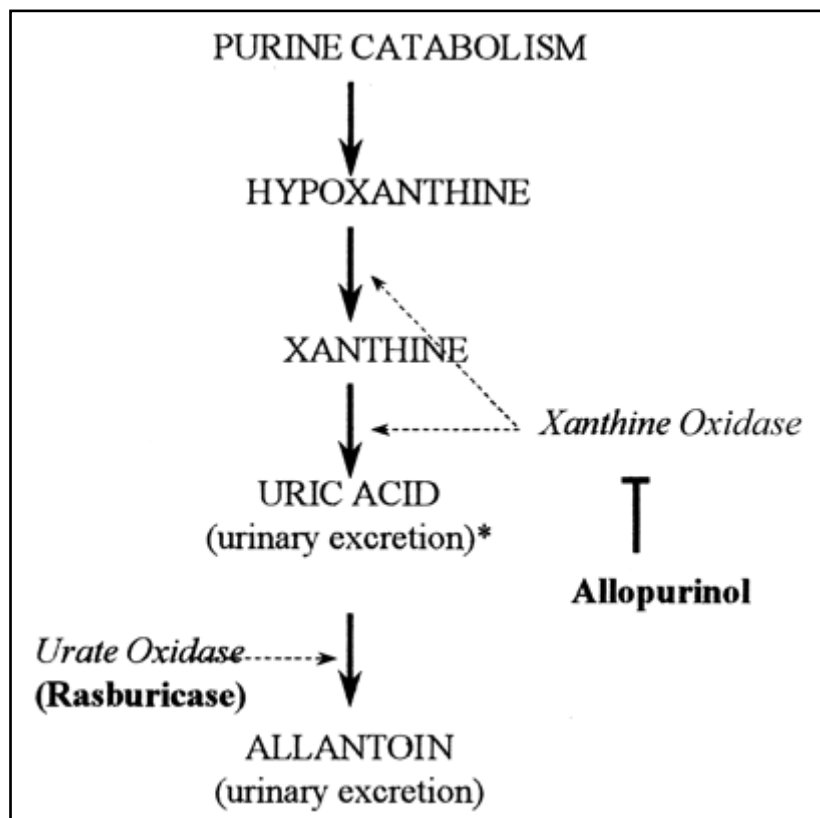
ยาที่ใช้ในกรณีที่เกิดน้ำ

อัลโลพูรินอล (Allopurinol)

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

ยามีคุณสมบัติเป็น xanthine oxidase inhibitor โดย allopurinol และ oxypurinol ซึ่งเป็นรูป metabolite จะทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ xanthine oxidase ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยน oxypurines เช่น hypoxanthine, xanthine ไปเป็น uric acid ทั้งนี้ hepatic microsomal enzyme ก็อาจถูกยับยั้งโดย allopurinol ได้เช่นกัน ยาตัวนี้ไม่มีผลไปเพิ่มการขับออกของ uric acid ที่ไต และไม่ไปมีผลขัดขวางการทำงานของยาระงับการอักเสบหรือยาแก้ปวดต่าง ๆ

นอกจาก allopurinol จะยับยั้งเอนไซม์ xanthine oxidase แล้ว ยังยับยั้งการเกิด superoxide anion radicals ด้วย ดังนั้นจึงมีผลป้องกันการเกิดภาวะ hemorrhagic shock และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial ischemia)



รูปที่ 18 กลไกการออกฤทธิ์ของยา allopurinol

ที่มา: Goldman et al., 2001.

เภสัชจลนศาสตร์

ยังไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาตัวนี้ในสัตว์ ส่วนในคนพบว่าประมาณ 90% ของยาจะเกิดการดูดซึมที่ทางเดินอาหารภายหลังการกิน ระดับสูงสุดของยาในกระแสเลือดภายหลังให้กินจะเกิดประมาณ 1.5 ชั่วโมง

Allopurinol จะกระจายตัวอยู่ตามเนื้อเยื่อของร่างกายที่มีน้ำเป็นองค์ประกอบ แต่ระดับของยาใน CNS จะมีเพียง 50% ของที่พบที่ตำแหน่งอื่น ๆ ทั้ง allopurinol และ oxypurinol จะไม่จับกับพลาสมาโปรตีน แต่ยาทั้งสองตัวสามารถขับออกทางน้ำนมได้

Xanthine oxidase จะเมตาบอไลต์ allopurinol ให้เปลี่ยนไปเป็น oxypurinol ซึ่งค่าครึ่งชีวิตของ allopurinol คือ 1-3 ชั่วโมง ส่วน oxypurinol จะประมาณ 18-30 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตนี้จะเพิ่มสูงขึ้นในผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลง

การใช้และข้อบ่งใช้

การนำมาใช้ในทางสัตวแพทย์หลัก ๆ แล้วก็คือเพื่อป้องกันการกลับมาเป็นนิ่วชนิดที่มี uric acid เป็นส่วนประกอบ ร่วมกับนิ่วชนิด calcium oxalate ซึ่งพบได้บ่อยในสัตว์เล็ก รวมทั้งใช้เพื่อรักษาโรค gout ในนกต่าง ๆ อีกด้วย

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ allopurinol ในผู้ป่วยที่ไวต่อยานี้หรือเคยมีประวัติการได้รับยาก่อนหน้านี้แล้วเกิดปฏิกิริยาการตอบสนองที่รุนแรง ในผู้ป่วยที่การทำงานของตับหรือไตลดลง จำเป็นต้องให้ความระมัดระวังและสังเกตอาการอย่างใกล้ชิดภายหลังการให้ยา มีข้อแนะนำให้ลดขนาดของยาและเฝ้าระวังอย่างต่อเนื่องเมื่อใช้ยานี้กับผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง

ยังไม่มีรายงานตีพิมพ์เกี่ยวกับความปลอดภัยของการใช้ยาในระหว่างตั้งครรภ์ แต่จากการทดลองพบว่าการใช้ยามากกว่า 20 ครั้งในสัตว์ทดลองไม่มีผลลดความสมบูรณ์พันธุ์

ผลข้างเคียงจากการใช้ยา

รายงานเท่าที่มี เป็นรายงานในคน โดยจะเกิดอาการผิดปกติกับระบบทางเดินอาหาร กดไขกระดูก ผิวหนังเป็นผื่นแดง ตับอักเสบ และหลอดเลือดอักเสบ ในผู้ป่วยโรคไต การให้โดยการลดขนาดของยาจะ เป็นการช่วยลดผลข้างเคียงที่จะเกิดตามมา

การใช้ allopurinol ขนาด 30 mg/kg/วัน ติดต่อกันเป็นเวลานาน จะสามารถเหนี่ยวนำให้สุนัขเกิด นิ่ว xanthine ได้ ดังนั้นหากพิจารณาใช้นี้เป็นเวลานานหรือใช้ในรายของโรคที่เป็นเรื้อรัง ควรลดขนาด ของยาที่ใช้ลง ในปัจจุบันยังไม่มีรายงานถึงผลของการใช้ยาเกินขนาดในสุนัขและคน

การทำปฏิกิริยากับยาตัวอื่น ๆ

- ในกรณีที่ใช้ยา allopurinol ร่วมกับยา cyclophosphamide จะมีผลกดไขกระดูก
- ในกรณีที่ใช้ยาดังนี้ร่วมกับยาในกลุ่ม uricosuric agents เช่น probenecid sulfinpyrazone อาจ มีผลไปเพิ่มการขับ oxypurinol ดังนั้นจึงเป็นการลด xanthine oxidase inhibition
- เมื่อใช้ยาดังนี้ร่วมกับยาในกลุ่มที่ทำให้ปัสสาวะเป็นกรด เช่น methionine, ammonium chloride อาจมีผลลดความสามารถในการละลายของ uric acid ในปัสสาวะ ทำให้เกิดนิ่วได้มากขึ้น ในคนเมื่อใช้ยา ตัวนี้ร่วมกับ amoxicillin หรือ ampicillin จะเหนี่ยวนำให้เกิดผื่นแดงที่ผิวหนัง
- เมื่อใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะทุกกลุ่ม จะมีผลเพิ่มระดับของ uric acid

ขนาดยา

สุนัข

กรณีที่ใช้รักษานิ่ว urate

- 7-10 mg/kg โดยการกิน วันละ 3 ครั้ง ทั้งเพื่อการสลายนิ่วและป้องกันการเกิดนิ่ว ซึ่ง จุดมุ่งหมายในการรักษาเพื่อลดอัตราส่วนของ urate : creatinine ในปัสสาวะลง 50%
- ให้ยา 30 mg/kg /วันโดยการกินและแบ่งให้วันละ 2 - 3 เวลา เพื่อสลายนิ่วหรือให้ 10-20 mg/kg วัน เพื่อป้องกัน

- ปรับความเป็นด่างของปัสสาวะให้อยู่ที่ 6.5 - 7 ให้อาหารที่ purine ต่ำ ร่วมกับการให้ยาขนาด 10 mg/kg วันละ 3 ครั้ง ในช่วงหนึ่งเดือนแรก จากนั้นลดขนาดยาเหลือ 10 mg/kg วันละครั้ง

แมว

กรณีใช้รักษานิ่ว urate

- 9 mg/kg/วันโดยการกิน

นก

กรณีรักษาโรคเก๊าท์

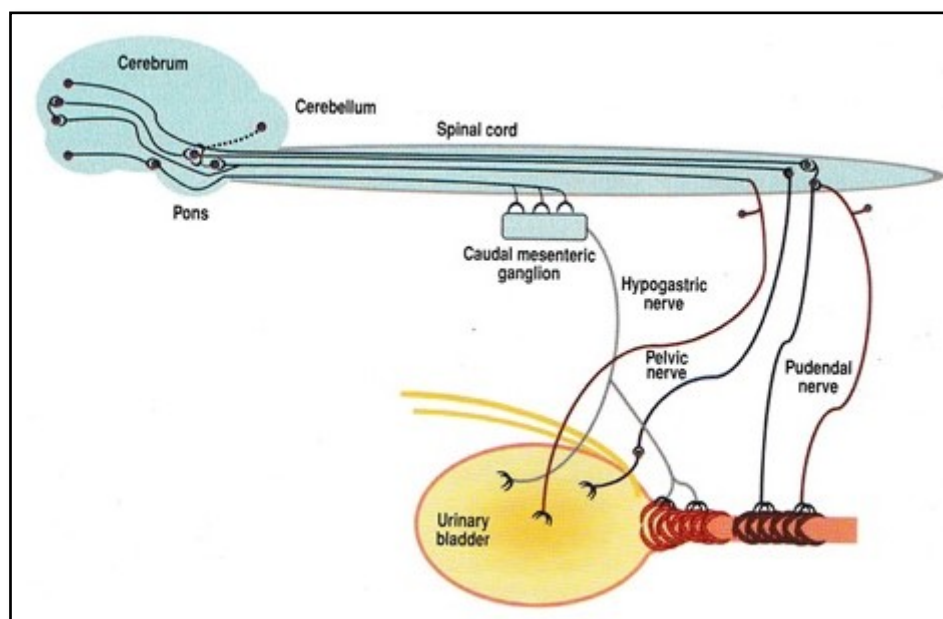
- กลุ่มนกแก้ว : บดยาเม็ดขนาด 100 mg ลงในน้ำ 10 มิลลิลิตร แล้วนำสารละลายที่ได้นี้จำนวน 20 หยดเติมลงในน้ำดื่ม 1 ออนซ์

ยาที่ใช้เพื่อการแก้ไข้ปัญหาในการถ่ายปัสสาวะ

ภายหลังจากที่ไตผลิตปัสสาวะแล้วส่งผ่านท่อไตเพื่อนำมาเก็บไว้ที่กระเพาะปัสสาวะแล้ว เมื่อปริมาณของปัสสาวะที่สะสมในกระเพาะปัสสาวะถึงจุดหนึ่ง ก็จะเกิดกระบวนการขับถ่ายปัสสาวะขึ้น ดังนั้นอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับการขับถ่ายปัสสาวะคือ กระเพาะปัสสาวะ หูรดกระเพาะปัสสาวะ และท่อปัสสาวะ

สรีรวิทยาของการขับถ่ายปัสสาวะ

การขับปัสสาวะจะต้องอาศัยการทำงานประสานกันระหว่างระบบประสาทหลายส่วน ทั้งระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) (รูปที่ 19) ระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) ระบบประสาท motor (motor nervous system) และ ระบบประสาทรับความรู้สึก (sensory nervous system) ทั้งนี้ระบบประสาทแต่ละส่วนจะมีบทบาทหน้าที่ดังแสดงในตารางที่ 7



รูปที่ 19 ระบบประสาทส่วนกลางกับการควบคุมการทำงานของระบบปัสสาวะตอนล่าง
(lower urinary tract)

ที่มา: Fischer, J.R. and Lane, I.F., 2007.

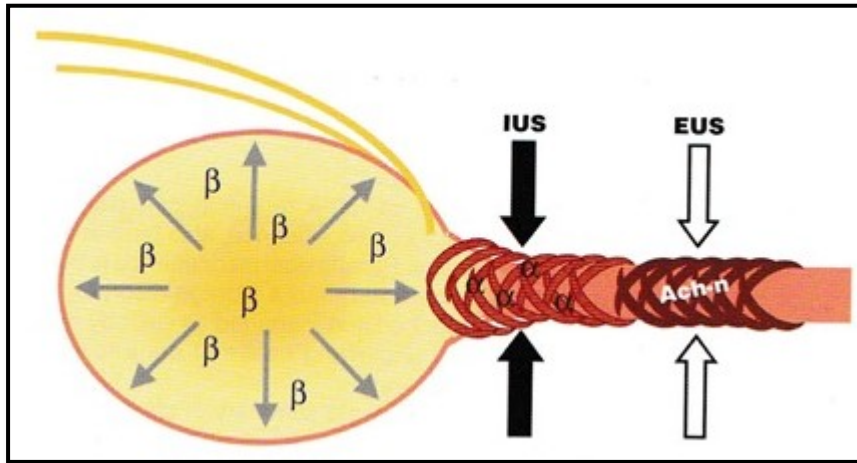
ตารางที่ 7 บทบาทการทำงานของระบบประสาทส่วนต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการขับถ่ายปัสสาวะ

ระบบประสาท	บทบาทหน้าที่
ระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system) - Cerebral micturition center (CMC) - Pons micturition center (PMC) - Sacral micturition center (SMC)	สั่งการให้หูรูดปัสสาวะส่วนนอกคลายตัวเมื่อเริ่มการปัสสาวะ ควบคุมให้กระเพาะปัสสาวะและหูรูดท่อปัสสาวะทำงานประสานงานกัน ควบคุมการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะให้เป็นปกติ
ระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) - ระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic) - ประสาทพาราซิมพาเทติก (parasympathetic)	ควบคุมให้กระเพาะปัสสาวะคลายตัว ขณะเดียวกันก็ทำให้จุดต่อระหว่างกระเพาะปัสสาวะและท่อปัสสาวะส่วนต้นบีบตัว จึงมีความสำคัญในการเก็บปัสสาวะ (storage phase) ควบคุมให้เกิดการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะ และคลายจุดต่อระหว่างกระเพาะปัสสาวะและท่อปัสสาวะส่วนต้นในเวลาเดียวกัน จึงมีความสำคัญในช่วงของการขับถ่ายปัสสาวะ (voiding phase)
ระบบประสาท motor (motor nervous system)	
ระบบประสาทรับความรู้สึก (sensory nervous system)	ทำหน้าที่รับความรู้สึกของกระเพาะปัสสาวะและท่อปัสสาวะในเวลาปกติก่อให้เกิดการปวดปัสสาวะตามความจุที่เหมาะสม

ในส่วนของกระบวนการขับถ่ายปัสสาวะจะประกอบด้วย 2 ระยะคือ

- ระยะกักเก็บ (Storage phase) ซึ่งระยะนี้อยู่ภายใต้การควบคุมของระบบประสาท sympathetic ซึ่งระบบประสาทนี้จะทำงานผ่าน hypogastric nerve ที่ควบคุมกระเพาะปัสสาวะและท่อปัสสาวะ การกระตุ้น β -adrenergic receptor ที่กระเพาะปัสสาวะจะทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อ

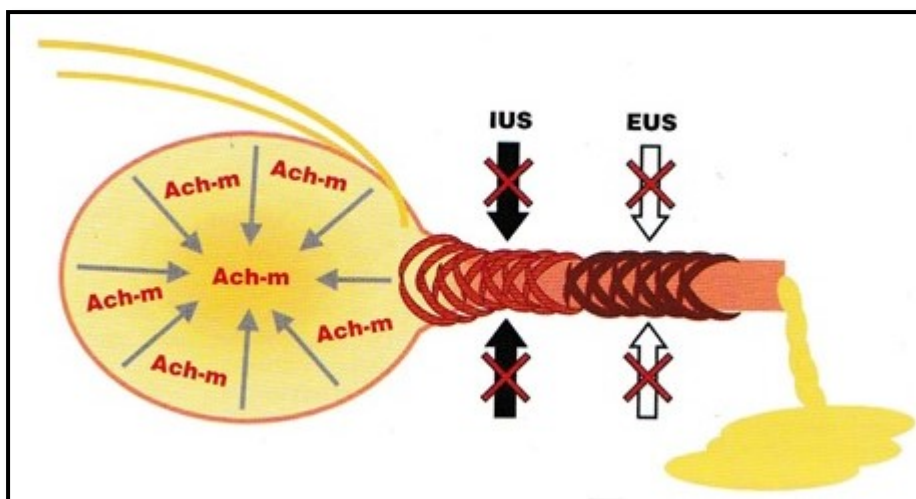
detrusor ขณะที่มีการกระตุ้น α -adrenergic receptor ที่ส่วนคอของกระเพาะปัสสาวะและท่อปัสสาวะจะช่วยให้เกิดการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบ และการปิดของทางออกของปัสสาวะ นอกจากนี้แรงต้านที่เกิดขึ้นในท่อปัสสาวะยังเกิดจากการหดของกล้ามเนื้อของ external urethral sphincter จนเมื่อปริมาณของปัสสาวะและแรงดันภายในกระเพาะปัสสาวะเพิ่มขึ้น จะเกิดการส่งสัญญาณไปยังระบบประสาทส่วนกลางผ่าน pelvic nerve และ spinal afferent pathway



รูปที่ 20 กระบวนการขับถ่ายปัสสาวะในระยะ storage phase

ที่มา: Fischer, J.R. and Lane, I.F., 2007.

- ระยะขับถ่าย (Voiding phase) ระยะนี้เริ่มจาก voluntary control center ซึ่งอยู่ที่ cerebral cortex และ midbrain ซึ่งกระแสประสาทจะถูกขนส่งผ่าน spinal pathway และ pelvic nerve ของระบบประสาทพาราซิมพาเทติก ก่อให้เกิดการกระตุ้น cholinergic receptors ที่ detrusor muscle ของกระเพาะปัสสาวะให้เกิดการหดตัว ขณะเดียวกันก็ยับยั้งสัญญาณจากระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้แรงต้านที่มีอยู่แต่เดิมในระยะกักเก็บลดลง และสามารถบีบขับปัสสาวะออกจากกระเพาะปัสสาวะผ่านท่อปัสสาวะได้



รูปที่ 21 กระบวนการขับถ่ายปัสสาวะในระยะ voiding phase

ที่มา: Fischer, J.R. and Lane, I.F., 2007.

ทั้งนี้ปัญหาหลักที่พบเกี่ยวกับการปัสสาวะสามารถแยกได้เป็น 2 ส่วน คือ

- ภาวะความผิดปกติในระยะการเก็บปัสสาวะ เช่น กลั้นปัสสาวะไม่ได้ (urinary incontinence) ปัสสาวะบ่อยกว่าปกติ
- สำหรับภาวะการกลั้นปัสสาวะไม่ได้นั้น แบ่งตามสาเหตุได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ ภาวะการกลั้นปัสสาวะไม่ได้จากความผิดปกติของระบบประสาท และการภาวะการกลั้นปัสสาวะไม่ได้จากความผิดปกติที่ไม่เกี่ยวข้องกับระบบประสาท
- ภาวะความผิดปกติในระยะการขับถ่ายปัสสาวะ เช่น ปัสสาวะไม่แรง เวลาถ่ายปัสสาวะต้องเบ่งถ่ายร่วมด้วย รวมถึงการคงค้างของปัสสาวะหรือปัสสาวะไม่หมด (urine retention)

ทั้งนี้มียาด้วยกันหลายกลุ่มที่เข้ามามีบทบาทในการใช้เพื่อแก้ไขภาวะความผิดปกติในการปัสสาวะ ซึ่งในที่นี้จะกล่าวถึงยา 3 ชนิดที่มีการนำมาใช้ทางคลินิกเพื่อการแก้ไขความผิดปกติในการขับถ่ายปัสสาวะ ได้แก่ 1) bethanechol chloride 2) Diethylstilbestrol (DES) และ 3) oxybutynin ดังมีรายละเอียดดังนี้

เบธานีคอล คลอไรด์ (Bethanechol chloride)

สูตรโครงสร้างทางเคมี

เป็น cholinergic ester ที่เกิดจากการสังเคราะห์ มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาวหรือไม่มีสี มีกลิ่นคล้าย amine มีหลายโครงสร้าง (polymorphism) ซึ่งต่างก็มีจุดหลอมเหลวที่แตกต่างกัน

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

ยาอยู่ในกลุ่ม parasympathomimetic drug มีผลกระตุ้น cholinergic receptor โดยตรง และส่งผลหลักต่อการทำงานของ muscarinic และ nicotinic โดยที่ยามีความทนต่อการเกิดปฏิกิริยา hydrolysis จาก cholinesterase มากกว่า acetylcholine ดังนั้นระยะเวลาในการออกฤทธิ์จึงเพิ่มขึ้นด้วย

ผลที่เกิดจากการใช้ยาประกอบด้วย การเพิ่มการเคลื่อนไหวแบบ peristalsis ของหลอดอาหาร และความแข็งแรงของหูรูดกล้ามเนื้อหลอดอาหารส่วนล่าง เพิ่มทั้งระดับและการเคลื่อนไหวแบบ peristalsis ของทั้งกระเพาะและลำไส้ เสริมให้มีการหลั่งกรดจากกระเพาะอาหารและตับอ่อน เพิ่ม tone ของ detrusor muscle ของ bladder และลดความจุของ bladder ลง เมื่อให้ด้วยการฉีดในขนาดสูงจะทำให้การหลั่งของเหลวในหลอดลม น้ำตา และน้ำลายเพิ่มมากขึ้น หากให้เข้าได้ผิวหนังหรือโดยการกิน จะก่อให้เกิดผลหลักกับทางเดินอาหารและทางเดินปัสสาวะ

การนำไปใช้

ยานำมาใช้ในทางสัตวแพทย์เพื่อกระตุ้นให้เกิดการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะ ซึ่งผลของยายังสามารถกระตุ้นหลอดอาหารและทางเดินอาหารได้ ทว่าการกระตุ้นทางเดินอาหารนี้จะนิยมใช้ metoclopramide หรือ neostigmine มากกว่า

เภสัชจลนศาสตร์

ไม่มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในทางสัตวแพทย์ แต่จากข้อมูลในคนแสดงให้เห็นว่า ยาจะถูกดูดซึมได้น้อยจากทางเดินอาหาร การออกฤทธิ์จะเกิดภายหลังจากให้ยาโดยการกินประมาณ 30-90 นาที

และ 5-15 นาที เมื่อให้เข้าชั้นใต้ผิวหนัง ระดับของยาสูงสุดจะเกิดภายใน 30 นาที ส่วนระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานประมาณ 6 ชั่วโมง เมื่อให้โดยการกิน และ 2 ชั่วโมง เมื่อให้เข้าใต้ผิวหนัง ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกันแล้ว การให้ใต้ผิวหนังจะมีผลในการกระตุ้นทางเดินปัสสาวะมากกว่า

การกระจายตัวของยาไม่ทราบแน่ชัด แต่ขนาดยาที่ใช้ตามปกติจะไม่สามารถเข้าสู่ CNS ได้ รวมถึงไม่มีรายละเอียดเกี่ยวกับการเปลี่ยนรูปและการขับออกของยาด้วย

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ในกรณี

- มีการอุดตันที่ส่วนใดส่วนหนึ่งของทางเดินปัสสาวะ
- ความแข็งแรงของผนังกระเพาะปัสสาวะลดลง เช่น ภาวะหลังการผ่าตัดกระเพาะปัสสาวะ
- Hyperthyroidism
- มีการอักเสบภายในทางเดินอาหาร หรือเกิดแผลหลุมขึ้นในกระเพาะอาหาร
- มีการผ่าตัดทางเดินอาหาร
- การอุดตันภายในทางเดินอาหาร หรือช่องท้องอักเสบ

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงจากการให้ยาโดยการกินมักไม่รุนแรง ที่พบได้บ่อยได้แก่ อาเจียน, ท้องเสีย, น้ำลายไหลมากผิดปกติ หรือเบื่ออาหาร และหากให้ยาเกินขนาดหรือให้ขนาดสูงเข้าใต้ผิวหนังจะมีผลต่อระบบการทำงานของหัวใจ หัวใจเต้นไม่สม่ำเสมอ หรือมีผลต่อระบบทางเดินหายใจ ทำให้เกิดหอบหืดได้

ไม่แนะนำให้ใช้โดยการให้เข้าเส้นเลือดหรือเข้ากล้ามเนื้อ นอกจากในภาวะฉุกเฉิน เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด cholinergic reactions หากจำเป็นต้องให้ยาดังนี้โดยการฉีดแล้ว แนะนำให้ atropine ร่วมด้วย

อาการที่เกิดเนื่องจากการได้รับยามากเกินขนาด จะเกี่ยวข้องกับ muscarinic effect ได้แก่ การมีน้ำลายไหล, ปัสสาวะ และอุจจาระ

Drug interaction

ไม่ควรใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่ม cholinergic เช่น Carbacol หรือ anticholinesterase เช่น neostigmine เพราะจะเพิ่มความเป็นพิษให้สูงขึ้น

ขนาดการใช้

สุนัข

เพื่อผลทางระบบทางเดินปัสสาวะ

- 2.5 – 10 mg ทุก ๆ 8 ชั่วโมง โดยให้เข้าชั้นใต้ผิวหนัง หรือ 5 – 25 mg ทุก ๆ 8 ชั่วโมง โดยการกิน

แมว

เพื่อกระตุ้นการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะ

- 1.25 – 5 mg โดยการกิน ทุก ๆ 8 ชั่วโมง
- 1.25 – 7.5 mg ต่อตัว โดยการกินทุก ๆ 8 ชั่วโมง

ม้า

เพื่อกระตุ้นการทำงานของ *detrusor muscle*

- 0.025 – 0.075 mg/kg เข้าชั้นใต้ผิวหนัง ทุก ๆ 8 ชั่วโมง

ไดเอธิลสตีลเบสโตรอล (Diethylstilbestrol; DES)

Diethylstilbestrol (DES) หรือที่เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Stilbestrol เป็นสารสังเคราะห์กลุ่มเอสโตรเจนที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาวที่ไม่มีกลิ่น และมีจุดหลอมเหลวอยู่ที่ 169°-175°C ละลายได้ในแอลกอฮอล์และน้ำมัน แต่ไม่ละลายในน้ำ

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เอสโตรเจนเป็นฮอร์โมนที่มีความสำคัญและจำเป็นต่อการเจริญและพัฒนาของอวัยวะในระบบสืบพันธุ์เพศเมีย อีกทั้งยังมีส่วนร่วมในการพัฒนาและคงสภาพลักษณะต่าง ๆ ที่แสดงถึงความเป็นเพศหญิง ฮอร์โมนนี้มีผลเพิ่มความสูงและการหลั่งสารคัดหลั่งของเซลล์เพื่อบุปากช่องคลอด ความหนาของ vaginal mucosa และการขยายตัวของเยื่อบุมดลูก อีกทั้งมีผลในการเพิ่ม uterine tone

เอสโตรเจนมีผลต่อระบบกล้ามเนื้อและกระดูก โดยจะเพิ่มการสะสมของแคลเซียม กระตุ้นการปิดของ epiphyseal และเพิ่มความสมบูรณ์ของโครงสร้างกระดูก อีกทั้งฮอร์โมนส์เอสโตรเจนยังมีผลในด้าน anabolic เล็กน้อย และมีผลเพิ่มการเก็บสะสมโซเดียมและน้ำในร่างกาย

ฮอร์โมนส์เอสโตรเจนมีผลต่อการหลั่ง gonadotropin จากต่อมพิทูอิทารี ซึ่งสามารถยับยั้งการหลั่งน้ำนม ยับยั้งการตกไข่ (ovulation) และยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนส์แอนโดรเจนอีกด้วย

การที่ระดับของฮอร์โมนส์เอสโตรเจนสูงจนเกินไป จะมีผลให้การส่งผ่าน ovum ไปยังมดลูกเกิดช้าลง ทำให้การฝังตัวเกิดในช่วงเวลาที่ไม่เหมาะสม DES ยังมีผลยับยั้งการเกิดเนื้องอก (antineoplastic) บางชนิด เช่น perianal gland adenoma และ prostatic hyperplasia

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ฮอร์โมนส์ DES จะถูกดูดซึมจากระบบทางเดินอาหารของสัตว์กระเพาะเดียวได้เป็นอย่างดี การเปลี่ยนรูปอย่างช้า ๆ เกิดขึ้นที่ตับได้รูปหลัก คือ glucoronide ซึ่งจะถูกขับออกทางอุจจาระและปัสสาวะ

ผลข้างเคียง

ในสุนัขและแมว พบว่าเอสโตรเจนมีความเป็นพิษต่อไขกระดูกและอาจก่อให้เกิดภาวะ ซึ่งภาวะที่เกิดขึ้นจะพบได้มากขึ้นกับสัตว์ป่วยที่มีอายุมาก หรือจากการให้ฮอร์โมนส์ในขนาดสูง ในช่วงแรกของการใช้ยา อาจพบการเพิ่มขึ้นของเกร็ดเลือด (thrombocytosis) และเม็ดเลือดขาว (leukocytosis) หรืออย่างในอย่างหนึ่ง ต่อมาจึงค่อย ๆ เกิดการลดลงของเกร็ดเลือด (thrombocytopenia) หรือเม็ดเลือดขาว (leukocytopenia) ตามมา ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้เริ่มตรวจพบได้ภายใน 2 สัปดาห์หลังการให้ฮอร์โมนส์

ความเป็นพิษแบบเรื้อรังจะทำให้เกิดโลหิตจางแบบ normochromic normocytic anemia thrombocytopenia และ neutropenia ผลการกดไขกระดูกที่เกิดขึ้นนี้อาจเกิดแบบชั่วคราวและหายได้เองภายใน 30 – 40 วัน หรืออาจคงอยู่ตลอดจนความรุนแรงเพิ่มมากขึ้น เกิดโลหิตจางชนิดที่ไม่มีการตอบสนองของไขกระดูก (aplastic anemia) รุนแรงถึงแก่ชีวิตได้ การให้ฮอร์โมนส์ขนาด 2.2 mg/kg ต่อวัน ในแมวสามารถทำให้เกิดความเป็นพิษต่อไขกระดูกจนถึงตายได้

ในแมว หากให้ DES ต่อเนื่องกันทุกวัน มีรายงานว่าทำให้เกิดอาการขึ้นที่ตับอ่อน ตับและหัวใจ เอสโตรเจนอาจเป็นสาเหตุให้เกิด cystic endometrial hyperplasia และมดลูกอักเสบ (pyometra) ภายหลังจากการเริ่มให้ฮอร์โมนส์ภายใน 1-6 สัปดาห์ อาจพบว่ามดลูกอักเสบชนิดที่มีการเปิดของปากมดลูกได้ (open-cervix pyometra) การใช้กับสัตว์เพศผู้เป็นเวลานาน จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงปรากฏลักษณะ

ของเพศหญิง (feminization) ส่วนการใช้กับสัตว์เพศเมีย อาจทำให้ ปรากฏอาการของการเป็นสัตว์อยู่
ประมาณ 7-10 วัน

มีการทดลองโดยการทำการให้ DES แก่สุนัขเพศเมีย อายุ 8 เดือน พบว่ายามีผลเหนี่ยวนำให้เกิด
malignant ovarian adenocarcinoma โดยขนาดของยาและระยะเวลาที่คาดว่ามีส่วนเกี่ยวข้อง คือ 60 ถึง
495 มิลลิกรัม ให้นาน 1 เดือน ถึง 4 ปี

ข้อควรระวัง

FDA ประกาศห้ามใช้ DES กับสัตว์เศรษฐกิจ ทั้งยังห้ามใช้ในสัตว์ตั้งท้อง เนื่องจากมีผลให้การพัฒนา
ระบบสืบสาวและสืบพันธุ์ของตัวอ่อนเกิดความผิดปกติ

มีรายงานว่าเอสโตรเจนมีผลเป็นสารก่อมะเร็งในระดับที่ต่ำกว่าการศึกษาเกี่ยวกับสัตว์ในห้องทดลอง

การนำไปใช้

DES ถูกนำไปใช้เพื่อรักษาภาวะปัสสาวะลำบากและไม่ต่อเนื่องที่ตอบสนองต่อการใช้เอสโตรเจน ซึ่ง
มักพบในสุนัขเพศเมียที่ทำหมันแล้ว รวมถึงใช้เพื่อการรักษาการขยายโตของต่อมลูกหมากชนิดที่ไม่ใช่เนื้อร้าย
(benign prostatic hypertrophy) นอกจากนี้ยังนำมาใช้ป้องกันการตั้งท้องจากการผสมพันธุ์ที่ไม่พึงประสงค์
ทั้งในสุนัขและแมว ซึ่งยังไม่มีข้อมูลรองรับผลการป้องกันการตั้งท้อง หากใช้ยานี้เพียงอย่างเดียว

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นว่า DES สามารถนำมาใช้รักษาเนื้องอกบางชนิดได้ แต่ประโยชน์ในข้อนี้
ยังคงเป็นข้อโต้แย้ง เนื่องจากผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น

ขนาดยา

สุนัข

▷ เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการเป็นสัตว์

- ใช้ DES ขนาด 5 mg/วัน เป็นระยะเวลา 7 วัน โดยเริ่มนับวันแรกที่ vulvar บวม เป็นวันที่ 1 ให้
DES ในวันที่ 1 และ 2 หากไม่เห็นผลภายใน 7 วัน เพิ่มขนาดยาเป็น 10 mg/วัน โดยให้ต่อเนื่อง
ในวันที่ 1 และ 2 หากยังไม่เห็นผลหลังจากเวลาผ่านไป 14 วัน ให้หยุดการใช้ยา แล้วเริ่มต้นใหม่
อีกครั้งในอีก 1 เดือนข้างหน้า

▷ เพื่อป้องกันการตั้งท้อง

- ภายหลังจากการผสมพันธุ์ไม่พึงประสงค์ ให้ DES 0.1 – 0.5 mg โดยการกิน เป็นเวลา 5 วัน หลังการผสมภายใน 24-48 ชั่วโมง หากสัตว์ผสมไปแล้วมากกว่า 5 วัน ให้ยาขนาด 1-2 mg โดยการกิน เป็นเวลา 5 วัน ภายหลังจากการใช้ estradiol cypionate (ECP[®]) ร่วมด้วย

▷ เพื่อรักษาภาวะ *perianal gland adenoma* และ *prostatic hyperplasia*

- 0.1-1 mg โดนกการกิน ทุก ๆ 24-45 ชั่วโมง
- เพื่อรักษาภาวะ benign prostatic hypertrophy จะให้ยาขนาด 0.2-1 mg ซึ่งเป็นขนาดของยาทั้งหมดที่ใช้ในการรักษา ให้โดยการกินเป็นเวลา 5 วัน

▷ เพื่อรักษาการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะที่ไม่ต่อเนื่องและตอบสนองต่อการได้รับเอสโตรเจน

- เริ่มจากให้ยา 0.1-1 mg โดยการกิน วันละครั้งเป็นเวลา 3-5 วัน จากนั้นจึงให้ยาเพื่อคงสภาพด้วยขนาด 1 mg โดยการกิน ต่อสัปดาห์ ซึ่งอาจต้องใช้ยาขนาดสูงกว่าที่กล่าวมาในช่วงเริ่มต้นของการให้ยาในสัตว์บางตัว เพื่อกระตุ้นให้เห็นผล ขนาดยาสูงสุดที่ให้ได้ในช่วงเริ่มต้น ได้แก่ 0.1-0.3 mg/kg วันละครั้ง เป็นเวลา 7 วัน จากนั้นลดขนาดลงเป็นสัปดาห์ละครั้ง ส่วนขนาดยาที่ใช้เพื่อคงสภาพควรค่อย ๆ ลดลงตามลำดับโดยให้ในขนาดที่ต่ำสุดให้ผลในการรักษา
- 0.1-1 mg โดยการกิน เป็นเวลา 3-5 วัน ตามด้วยการให้ยาขนาด 1 mg ทุก ๆ สัปดาห์หรือห่างกว่านั้น ซึ่งในสุนัขบางตัวอาจต้องการยามากกว่า 1 mg เพื่อคงสภาพการทำงาน

ออกซิบูทีนิน (Oxybutynin)

Oxybutynin จัดอยู่ในกลุ่ม urinary antispasmodic agent ที่มีประสิทธิภาพดี จึงมีการนำมาใช้ในทางคลินิกเพื่อลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะ ซึ่งเกิดขึ้นจากการบีบตัวอย่างควบคุมไม่ได้ เพื่อแก้ไขปัญหของการขับถ่ายปัสสาวะ เช่น ปัสสาวะบ่อยอันเนื่องมาจากกระเพาะปัสสาวะไวต่อการถูกกระตุ้นมากเกินไป

กลไกการออกฤทธิ์

ยา oxybutynin มีผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบทั้งแบบ antimuscarinic (atropine-like) และ spasmolytic (papaverine-like) สำหรับผล spasmolytic นั้นจะออกฤทธิ์หลักต่อกล้ามเนื้อ detrusor ของกระเพาะปัสสาวะและกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินอาหารส่วนลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ แต่ไม่มีผลกับกล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด ทั้งนี้จากข้อมูลการศึกษาวิจัยผลของยาในผู้ป่วยที่มีปัญหาการขับถ่ายปัสสาวะอันเนื่องมาจากความผิดปกติของระบบประสาทพบว่า ยา oxybutynin ช่วยเพิ่มจุของกระเพาะปัสสาวะ และลดความถี่ในการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะอย่างควบคุมไม่ได้

เภสัชจลนศาสตร์ของยา

Oxybutynin ถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและดีจากระบบทางเดินอาหาร รายงานในหนูทดลองระบุว่า ยาสามารถกระจายตัวไปยังสมอง ปอด ไต และตับ การเปลี่ยนรูปของยาเกิดขึ้นที่ตับและขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยา Oxybutynin ในภาวะต่างๆดังนี้

- มีการอุดตันภายในระบบทางเดินอาหาร
- การบีบตัวของลำไส้ลดลงหรือเกิดอัมพาตของลำไส้
- ต้อหินชนิดมุมปิด (angle closure glaucoma)
- ไส้เลื่อน
- มีภาวะที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติในการทำงานของหัวใจ เช่น mitral stenosis, tachycardia, chronic heart failure
- กล้ามเนื้ออ่อนแรง (myasthenia gravis)
- Hyperthyroidism

- ต่อมลูกหมากโต (prostatic hypertrophy)
- ลำไส้อักเสบรุนแรงร่วมกับมีแผลหลุม
- มีการอุดตันในระบบทางเดินปัสสาวะ

ผลข้างเคียงและความเป็นพิษ

ผลข้างเคียงที่มีโอกาสเกิดภายหลังได้รับยา ประกอบด้วย ปากแห้ง ตาแห้ง ผิวหนังแห้ง คลื่นไส้ ท้องเสีย อ่อนเพลีย กระวนกระวาย หายใจลำบาก มีไข้

ขนาดยา

สุนัข

- ☐ เพื่อลดการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะ

สำหรับขนาดยาที่แนะนำให้ใช้เพื่อลดการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะในสุนัขนั้น มีด้วยกันหลายขนาดแนะนำดังนี้

- ให้ยา ขนาด 0.2 mg/kg ด้วยการให้กิน 3-4 ครั้งต่อวัน ทั้งนี้ขนาดยารวมของสุนัขที่แนะนำไว้คือ 1.25-3.75 มิลลิกรัมต่อตัว

- ให้ยา ขนาด 1.25-5 mg/ตัว ด้วยการแบ่งให้กิน 2-3 ครั้งต่อวัน

- ให้ยา ขนาด 2-5 mg/ตัว ด้วยการแบ่งให้กิน 2-3 ครั้งต่อวัน

แมว

- ☐ เพื่อลดการบีบตัวของกระเพาะปัสสาวะ

- ให้ยา ขนาด 0.5-1.0 mg/ตัว ด้วยการแบ่งให้กิน 4 ครั้งต่อวัน ซึ่งหากเป็นลูกสัตว์อาจลดความถี่ในการให้ยาลงได้

- ให้ยา ขนาด 0.5-1.25 mg/ตัว ด้วยการแบ่งให้กิน 3-4 ครั้งต่อวัน

ยาลดการขับปัสสาวะ (Antidiuretic Hormones)

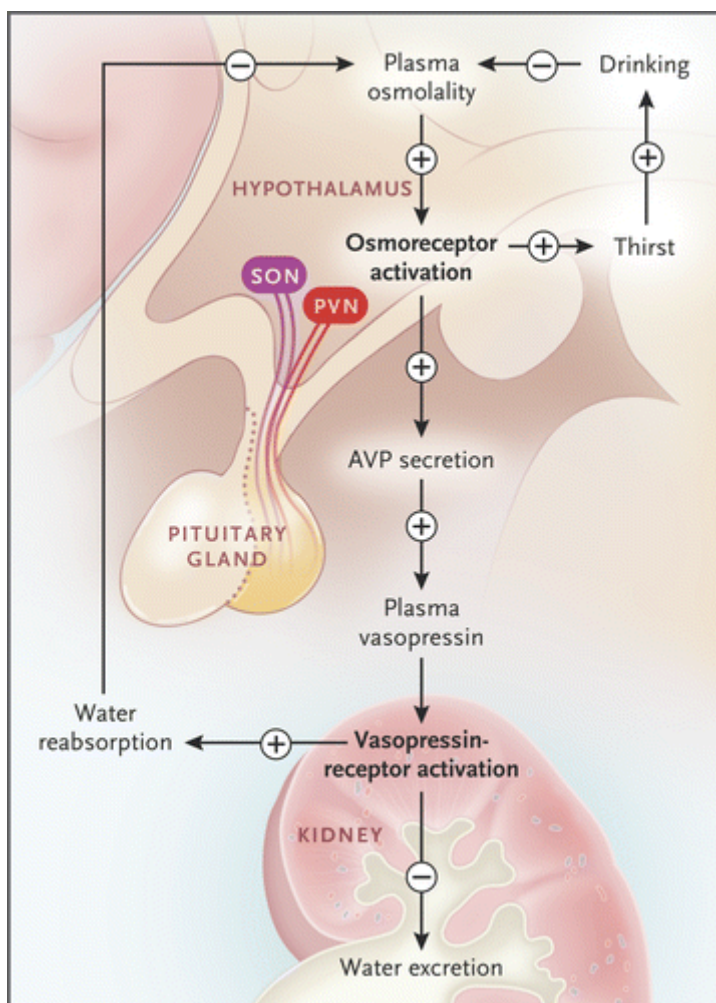
Antidiuretic hormones (ADH) เป็นฮอร์โมนที่ถูกสังเคราะห์โดยเซลล์ supraoptic nuclei และ paraventricular nuclei ที่อยู่ภายใน Hypothalamus แล้วส่งไปเก็บไว้ที่ต่อมใต้สมองส่วนหลัง (posterior pituitary gland) มีฤทธิ์สำคัญในการดึงน้ำจากบริเวณ collecting duct กลับเข้าสู่ร่างกายได้ เป็นผลให้ปริมาณของปัสสาวะที่ขับออกจากร่างกายลดลง และมีความเข้มข้นมากขึ้น นอกจากนี้ vasopressin ยังสามารถสังเคราะห์ขึ้นได้จากหัวใจและต่อมหมวกไต ที่หัวใจ การสังเคราะห์จะเกิดขึ้นที่หลอดเลือดและบริเวณโดยรอบ เป็นผลให้การคลายตัวของส่วน ventricle และการหดตัวของเส้นเลือด coronary เกิดลดลง ส่วน vasopressin ที่สังเคราะห์จากต่อมหมวกไต จะมีผลกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง catecholamine จาก chromaffin cell ทั้งยังกระตุ้นการสังเคราะห์ aldosterone อีกด้วย

โครงสร้าง

Amino acid peptide hormone ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 9 ตัว ซึ่งสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิดยกเว้นสุกร จะมีโครงสร้างที่เหมือนกันคือ 8-arginine vasopressin ในขณะที่สุกรจะมีโครงสร้างเป็น 8-lysine vasopressin ซึ่งมีผลทำให้การออกฤทธิ์อ่อนลงด้วย โดยมีฤทธิ์ในการยับยั้งการขับปัสสาวะได้เพียงครึ่งหนึ่งของ arginine vasopressin เท่านั้น

สิ่งที่มีผลต่อการกระตุ้นให้เกิดการหลั่งของ ADH ที่สำคัญมีด้วยกัน 2 ทาง ได้แก่

1. ค่า plasma osmolality เพิ่มขึ้น (hyperosmolality) โดยค่า osmolality threshold ที่มีผลให้เกิดการหลั่ง ADH จะประมาณ 280 mOsm/kg และการเพิ่มขึ้นแม้เพียงเล็กน้อยของ plasma osmolality ก็สามารถกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง vasopressin ได้ โดยเซลล์ที่รับรู้เกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นนี้มีอยู่ด้วยกันหลายจุดในสมอง เรียกว่าเป็น osmoreceptive complex



รูปที่ 22 ความสัมพันธ์ระหว่าง plasma osmolality ต่อระดับของฮอร์โมน vasopressin

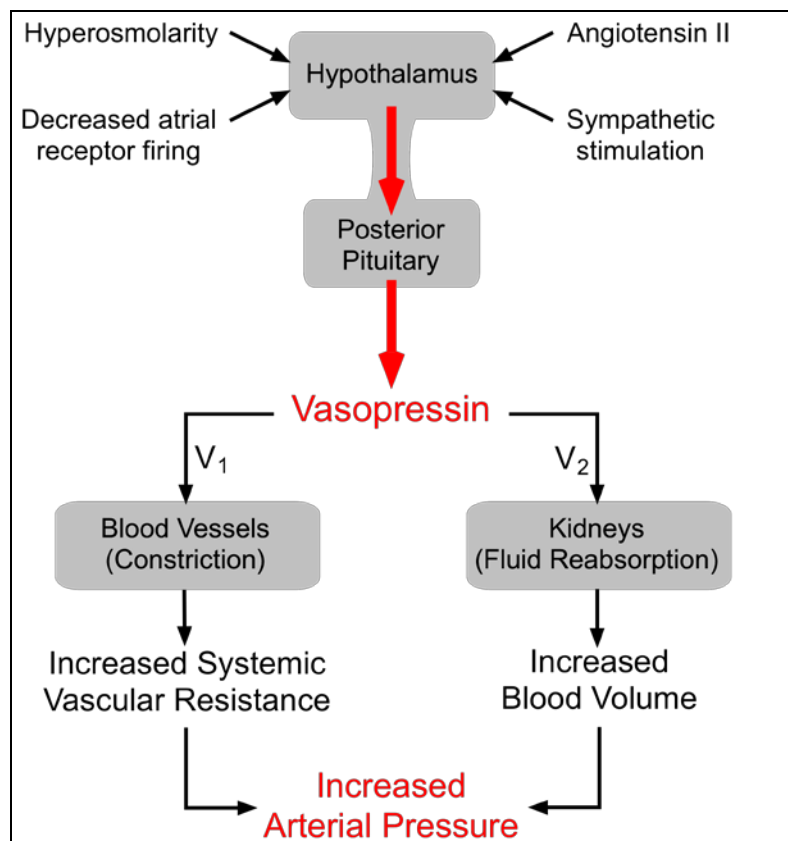
ที่มา: Knepper et al., 2015.

2. ภาวะ hypovolemia และ hypotension ในกรณีที่เกิดการเปลี่ยนแปลงของปริมาตรหรือความดันเลือด ก็จะมีการกระตุ้นการหลั่ง ADH เช่นเดียวกัน แต่จะต่างกับการเปลี่ยนแปลงของค่า osmolality ตรงที่การเปลี่ยนแปลงของปริมาตรหรือความดันเลือดเพียงเล็กน้อย (5% - 10%) มีผลกระตุ้นการหลั่ง ADH เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ต้องเกิดการเปลี่ยนแปลงถึง 20% - 30% จึงจะมีผลกระตุ้นให้การหลั่ง ADH เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว

นอกจากนี้ฮอร์โมนและสารสื่อประสาทบางชนิด ก็มีผลกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง ADH ซึ่งก็ได้แก่ acetylcholine, histamine, dopamine, angiotensin II และ prostaglandin การออกกำลังกายและความเจ็บปวดก็มีผลกระตุ้นการหลั่ง ADH ด้วยเช่นกัน

กลไกการออกฤทธิ์

ADH จะจับกับตัวรับหลัก 2 ชนิดด้วยกัน ชนิดแรกคือ V_1 receptor ซึ่งจะพบได้ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และเป็นเหตุให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือด ส่วน V_2 receptor พบได้ที่เซลล์ท่อไต และทำหน้าที่ยับยั้งการขับปัสสาวะ โดยเพิ่ม cAMP ภายในท่อไต เป็นผลให้บริเวณ collecting duct ยอมให้น้ำผ่านเข้าสู่ร่างกายได้มากขึ้น ทำให้ปัสสาวะมีความเข้มข้นและปริมาณของปัสสาวะลดลง นอกจากนี้ V_2 receptor ที่อยู่ที่ตำแหน่งอื่น ๆ นอกไต ยังเกี่ยวข้องกับการปล่อย coagulation factor VII และ von Willebrand factors



รูปที่ 23 กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน vasopressin

ที่มา: <http://cvphysiology.com/Blood%20Pressure/BP016>

เภสัชจลนศาสตร์

ADH จะถูกทำลายในทางเดินอาหารก่อนที่จะเกิดการดูดซึม ดังนั้นจึงควรให้โดยการฉีดหรือพ่นเข้าจมูก (intranasal route) พบว่าการให้ ADH แก่สุนัขโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือใต้ผิวหนัง จะมีผลยับยั้งการขับปัสสาวะนาน 2 – 8 ชั่วโมง หลังการดูดซึมฮอร์โมนจะกระจายตัวอยู่ใน extracellular fluid โดยไม่จับรวมกับพลาสมาโปรตีน นอกจากนี้ออร์โมนยังถูกทำลายอย่างรวดเร็วโดยตับและไต ค่าครึ่งชีวิตของยาในคนจะประมาณ 10 – 20 นาที

ภาวะเบาจืด (Diabetes insipidus; DI) เกิดจากสาเหตุหลัก 2 ประการคือ การขาดฮอร์โมน ADH มาควบคุมการสร้างความเข้มข้นให้กับปัสสาวะ หรือที่เรียกกันว่า central DI กับแบบที่เกิดเนื่องจากการไม่ตอบสนองของไตต่อฮอร์โมนที่หลั่งออกมา เรียกภาวะนี้ว่า Nephrogenic DI ซึ่งอาการหลักที่เกิดขึ้นได้แก่ การดื่มน้ำมากและปัสสาวะบ่อย สำหรับสาเหตุของ central DI มักมาจากการที่ supraoptic และ paraventricular nuclei ถูกทำลาย โดยความเสียหายเกิดได้จากการบาดเจ็บของสมอง การผ่าตัดที่เกี่ยวข้องกับ pituitary stalk หรือการเกิดเนื้องอก ซึ่งในทางสัตวแพทย์แล้วส่วนใหญ่มักไม่ทราบสาเหตุการเกิด DI ที่แน่ชัด ส่วน nephrogenic DI เป็นผลมาจากการที่ท่อไตไม่ตอบสนองต่อ ADH ที่ถูกหลั่งออกมา ซึ่งภาวะความผิดปกติที่เกิดขึ้นนี้อาจเกิดแบบบางส่วนหรือทั้งหมดก็ได้ พบว่าภาวะ nephrogenic DI มักเกิดตามมาจากการเกิดมดลูกอักเสบ โรคตับ hyperadenocorticism hyperthyroidism hypercalcemic disorders renal failure และ pyelonephritis

โรคเบาจืด (DI) สามารถวินิจฉัยได้โดยการตรวจค่าความถ่วงจำเพาะของปัสสาวะ โดยปัสสาวะจะมีค่าความถ่วงจำเพาะน้อยกว่า 1.008 แม้ว่าจะอยู่ในสภาวะขาดน้ำ (dehydration) และหรือค่า osmolality ของพลาสมาได้เพิ่มขึ้นก็ตาม ซึ่งในทางปฏิบัติแล้วพบว่าสัตว์มักไม่ได้อยู่ในสภาวะที่ขาดน้ำหรือค่า osmolality ของพลาสมาที่เพิ่มขึ้นมีเพียงเล็กน้อยเท่านั้น จึงจำเป็นต้องใช้การอดน้ำ (water deprivation test) ทดสอบเพื่อช่วยในการวินิจฉัย

การนำไปใช้

ทั้ง ADH จากธรรมชาติ และ ADH ที่เกิดจากการสังเคราะห์ ถูกนำมาใช้เพื่อการรักษาโรคเบาจืด (Diabetes insipidus) ชนิด central DI โดยรูปที่นิยมนำมาใช้มากที่สุดได้แก่ Desmopressin acetate

(DDVAP; 1-desamino-8-L-arginine vasopressin) ซึ่งเป็นอนุพันธ์สังเคราะห์แบบออกฤทธิ์ยาว (long acting) ที่มีผลหลักต่อ V_2 receptor ทำให้มีคุณสมบัติในการยับยั้งการขับน้ำออกจากร่างกาย ส่วนฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับ V_1 receptor มีน้อยมาก

ความเป็นพิษ

เมื่อมีการให้ ADH ก็ควรที่จะจำกัดปริมาณน้ำที่ให้แก่ผู้ป่วยด้วย เพื่อป้องกันการเกิดภาวะ water intoxication ที่อาจเกิดตามมา การที่น้ำกลับเข้าสู่ร่างกายมากขึ้นจนเกิดภาวะ overhydration จะมีผลกระทบต่อระบบประสาทซึ่งเกิดตามมาจากเกิดสมองบวม (cerebral edema) อาการที่พบได้แก่ เชื่องซึม อาเจียน มีน้ำลายไหลมาก การทำงานของกล้ามเนื้อไม่สัมพันธ์ก่อนกล้ามเนื้อสั่นและชัก หากปล่อยไว้อาจรุนแรงถึงตายได้

ข้อห้ามใช้

ในคน จะห้ามใช้ ADH ในผู้ป่วยที่มีภาวะ chronic nephritis ร่วมด้วย นอกจากนี้ยังควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการไหลเวียนเลือด การชัก หัวใจล้มเหลว และหอบหืด

ยากระตุ้นการบีบตัวของมดลูก (Uterine stimulants)

กระบวนการคลอดเกิดขึ้นโดยอาศัยกลไกการทำงานร่วมกันระหว่าง ผลของฮอร์โมน การกระตุ้นระบบประสาท และการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่มดลูก ซึ่งในขณะคลอดจะเกิดการขยายตัวของช่องคลอด ร่วมกับการหดตัวของมดลูกเพื่อขับตัวอ่อนให้ผ่านออกมา ปากช่องคลอดจะคลายตัวลงตามผลของ เปปไทด์ฮอร์โมนที่มีชื่อว่า relaxin ที่ผลิตจาก corpus luteum และ placenta (มดลูก) เมื่อรวมกับการบีบตัวของมดลูก จะยิ่งเสริมให้ตัวอ่อนคลอดได้

มียาหลายชนิดด้วยกันที่มีผลในการกระตุ้นการบีบตัวของมดลูก แต่มีเพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้นที่มีประสิทธิภาพเพียงพอและถูกนำมาใช้จริงในทางสูติศาสตร์ ยาเหล่านั้นได้แก่ oxytocin ซึ่งเป็นฮอร์โมน และ ergot alkaloids ได้แก่ ergonovine และ methylergonovine

Oxytocin

มีสูตรโครงสร้างคือ cyclic 8-amino acid peptide ที่สังเคราะห์ขึ้นที่ hypothalamus แล้วถูกขนส่งไปเก็บสะสมไว้ที่ posterior pituitary และเมื่อออกฤทธิ์จะมีผลกระตุ้น oxytocin receptors ที่ myometrial cells oxytocin จะไหลเวียนในพลาสมาโดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 15 นาที และถูกยับยั้งฤทธิ์ที่ไตและตับ

oxytocin ถูกจัดเป็น drug of choice ที่ใช้เพื่อกระตุ้นให้เกิดการคลอดเมื่อครบกำหนด ทั้งยังใช้หลังการคลอดเพื่อป้องกันและควบคุมเลือดออกในมดลูก การให้ oxytocin ขนาดสูงจะเหนี่ยวนำให้เกิดการแท้ง

การใช้ oxytocin อย่างไม่เหมาะสม อาจทำให้เกิด uterine rupture anaphylactoid และปฏิกิริยาการแพ้อื่น ๆ ซึ่งอาจรุนแรงทำให้ถึงตายได้ นอกจากนี้การบีบตัวของมดลูกที่เกิดต่อเนื่องเป็นเวลานาน จะมีผลต่อตัวอ่อน ทำให้หัวใจเต้นผิดปกติและตายได้ การใช้ oxytocin เป็นเวลานานอาจเกิดผลข้างเคียงตามมาจากการที่ oxytocin มีคุณสมบัติ antidiuretic hormone-like effects

การให้ยาสามารถให้ได้หลายรูปแบบ ทั้งที่ให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดเพื่อกระตุ้นการคลอด หรือให้เข้ากล้ามเนื้อเพื่อควบคุมภาวะเลือดออกหลังคลอด

บทบาททางสรีรวิทยาของ oxytocin

Oxytocin มีผลกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบที่มดลูกและต่อมน้ำนม โดยช่วงเริ่มต้นของกระบวนการคลอด จะมี sensory stimuli ส่งจาก cervix และ vagina ทำให้มีการหลั่ง oxytocin จากต่อมใต้สมองส่วนท้าย (posterior pituitary) และระดับของ oxytocin ในกระแสเลือดจะค่อย ๆ เพิ่มขึ้น

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

ผลที่มดลูก : oxytocin จะกระตุ้นทั้งความถี่และความแรงในการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่มดลูก ซึ่งผลจาก oxytocin จะขึ้นกับฮอร์โมน estrogen ในภาวะที่ความเข้มข้นของ estrogen ต่ำ ฤทธิ์ของ oxytocin จะลดลง

ผลต่อต่อมน้ำนม : รอบ ๆ ต่อมน้ำนมคือกล้ามเนื้อเรียบ เมื่อเกิดการบีบตัวของกล้ามเนื้อเหล่านี้ จะช่วยขับน้ำนมเข้าสู่แหล่งเก็บภายในเต้านม ดังนั้น oxytocin จึงมีผลให้เกิดปฏิกิริยาที่เรียกว่า milk letdown และยังมีผลเป็น intrinsic ADH-like activity อีกด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

เนื่องจาก oxytocin จะถูกทำลายในระบบทางเดินอาหาร การให้ยาจึงควรทำโดยการฉีด การให้ยาเข้าเส้นเลือดจะทำให้มีการตอบสนองของมดลูกเกือบจะทันที และการตอบสนองจะเกิดภายใน 3-5 นาที เมื่อให้ยาเข้ากล้ามเนื้อ ยาออกฤทธิ์นาน 13 นาที เมื่อให้เข้าเส้นเลือด และ 20 นาทีเมื่อให้เข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าได้ผิวหนัง หลังการดูดซึม ยาจะกระจายตัวอยู่ใน ECF และกล่าวกันว่า จะมียาจำนวนเล็กน้อย ผ่านรกไปยังตัวอ่อน การเปลี่ยนรูปของยาจะเกิดอย่างรวดเร็วที่ตับและไต นอกจากนี้เอนไซม์ที่อยู่ในระบบไหลเวียนเลือดที่เรียกว่า oxytocinase ก็สามารถทำลายฮอร์โมนได้ ยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปที่ยังไม่เปลี่ยนแปลงมีเพียงส่วนน้อยเท่านั้น

การนำไปใช้

- กระตุ้นให้เกิดการบีบตัวของมดลูก เพื่อกระตุ้นให้เกิดการคลอด ในกรณีที่เกิดการล่าของมดลูก (uterine inertia) โดยที่ท่าของลูกอยู่ในลักษณะและตำแหน่งที่ปกติ
- ใช้หลังคลอดเพื่อขับสารคัดหลั่งต่างๆที่ยังคงเหลืออยู่ และช่วยให้มดลูกเข้าอู่เร็วขึ้น
- ใช้รักษาการไม่มีน้ำนม (agalactia) ในแม่สุกร
- ใช้ห้ามเลือดที่ออกภายในมดลูกหลังคลอด

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ oxytocin กับสัตว์ที่อยู่ในสภาวะคลอดยาก (dystocia) ที่มีสาเหตุมาจากตำแหน่งหรือท่าของตัวอ่อนผิดปกติ รวมทั้งในรายที่เคยมีการผ่าตัดเกี่ยวกับมดลูกมาก่อน เพราะผนังของมดลูกอาจมีความแข็งแรงลดลงและทำให้มดลูกแตกได้

การใช้ oxytocin ในขณะที่ cervix ยังขยายตัวไม่เต็มที่ จะมีผลทำให้เกิดการซ้ำขึ้นกับตัวอ่อนและเนื้อเยื่อของแม่ จึงไม่ควรใช้เช่นกัน

ผลข้างเคียง

เมื่อให้ oxytocin ในขนาดที่เหมาะสมและมีการตรวจประเมินสภาพสตรีเป็นอย่างดีแล้ว จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้น้อยมาก ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้น มักเกิดตามมาจากการใช้ที่ไม่เหมาะสมหรือให้ยาเกินขนาด การบีบตัวของมดลูกที่มากเกินไปจนเกิด tetany จะทำให้มดลูกแตก ตัวอ่อนได้รับอันตรายและอาจถึงตายได้

ขนาดการใช้

ในสุนัข : เพื่อกระตุ้นการบีบตัวของมดลูกในขณะคลอด

1-5 ยูนิต เข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าใต้ผิวหนัง และสามารถให้ซ้ำได้อีก 30 นาทีหลังจากให้ครั้งแรก นอกจากนี้ยังสามารถให้ calcium gluconate 10% 3-5 ml ฉีดเข้าหลอดเลือดดำอย่างช้าๆร่วมอีกทางด้วย การให้ oxytocin เพื่อกระตุ้นให้เกิดการคลอดนี้ ไม่ควรให้เกิน 3 ครั้ง หลังจากนั้นจะแนะนำให้ทำการผ่าคลอดแทน

: เพื่อรักษาภาวะ primary uterine inertia

5-20 ยูนิต ขึ้นกับขนาดของแม่สุนัข ให้เข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือด และสามารถให้ซ้ำได้ 30 นาทีหลังจากนั้น

ในแมว : เพื่อรักษาภาวะ primary uterine inertia

ขนาด 2.5-5 ยูนิต เข้ากล้ามเนื้อ หรือหลอดเลือดและให้ซ้ำได้ที่ 30-45 นาทีหลังจากนั้น

ในโค : เพื่อแก้ไขภาวะรกค้าง

40-60 ยูนิต ทุกๆ 2 ชั่วโมง หลังจาก 48 ชั่วโมงหลังคลอดแล้ว มดลูกจะถูกกระตุ้นได้น้อยลง

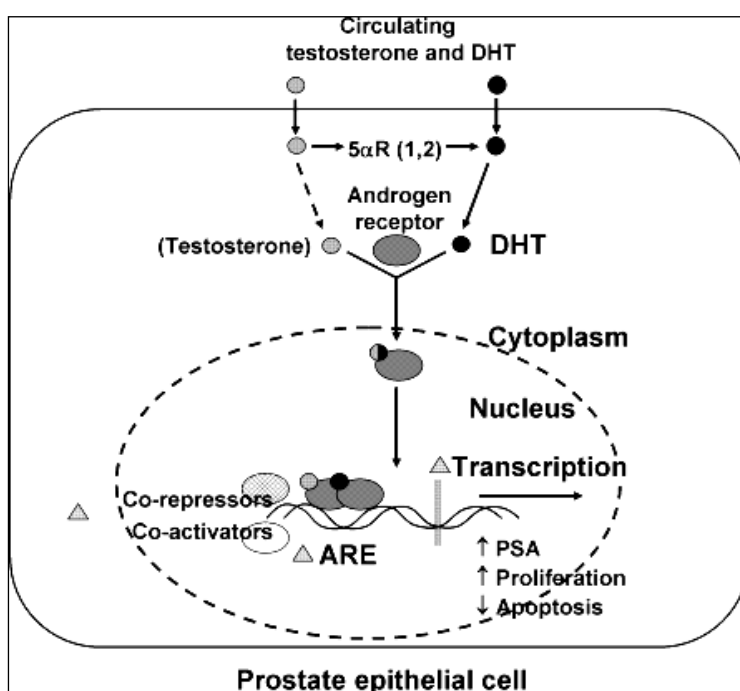
ยากลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor

ฟินาสเทอไรด์ (Finasteride)

ฟินาสเทอไรด์เป็นยากลุ่ม 5-alpha reductase inhibitor ที่นำมาใช้เพื่อลดขนาดของต่อมลูกหมากในสุนัขที่เป็น benign prostatic hypertrophy โดยเฉพาะอย่างยิ่งสุนัขที่นำมาใช้เป็นพ่อพันธุ์ ทั้งนี้เนื่องจากค่าใช้จ่ายในการใช้ finasteride สำหรับการรักษามีราคาสูงและต้องใช้เวลาในการรักษาเป็นเวลานานอย่างน้อย 8 สัปดาห์จึงจะพบการตอบสนองทางคลินิก

กลไกการออกฤทธิ์

ฟินาสเทอไรด์ ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ 5-alpha-reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยนฮอร์โมน testosterone ไปเป็น dihydrotestosterone (DHT) ที่ต่อมลูกหมาก ตับและผิวหนัง ทั้งนี้ DHT เป็นฮอร์โมนแอนโดรเจนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญและพัฒนาของต่อมลูกหมาก



รูปที่ 24 กลไกการออกฤทธิ์ของยา finasteride

ที่มา: Emberton et al., 2008.

เภสัชจลนศาสตร์

ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร โดยมีค่า bioavailability ประมาณ 65% ซึ่งอาหารในกระเพาะอาหารไม่มีผลรบกวนการดูดซึมยา ในส่วนของการกระจายตัวของยา พบว่ายาสสามารถผ่าน blood brain barrier และไปยัง seminal fluid ได้ ยาถูกเมตาบอไลซ์ที่ตับและมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 ชั่วโมง ทั้งนี้เมตาบอไลต์ของยาจะถูกขับออกผ่านทางอุจจาระและปัสสาวะ

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยานี้ในรายที่เกิดปัญหาการแพ้ยา นอกจากนี้ยังควรเพิ่มความระมัดระวังเมื่อใช้ยานี้ในกรณี queการทำงานของตับบกพร่อง และควรใช้ยานี้ในเพศชายหรือสัตว์เพศผู้เท่านั้น อีกทั้งไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในสัตว์ที่ยังไม่สมบูรณ์พันธุ์

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงของยาที่มีรายงาน คือ ลดปริมาณของน้ำเชื้อ ทว่าไม่มีผลต่อคุณภาพของน้ำเชื้อ ทั้งนี้มีรายงานหนึ่งรายงานที่ทำการศึกษาถึงผลข้างเคียงของยานี้ในสุนัข ระบุว่า การให้ยาขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ต่อเนื่องกันนาน 21 สัปดาห์ ไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงใดๆ

ขนาดของยา

สำหรับแก้ไขภาวะ Benign prostatic hypertrophy ในสุนัข ซึ่งวิธีการแก้ไขภาวะดังกล่าวที่เป็นทางเลือกหลักคือการผ่าตัดทำหมัน หากแต่การใช้ ฟินเนสเทอไรด์ เป็นหนึ่งในทางเลือกเพื่อการแก้ไขปัญหาดังกล่าวในสุนัขพ่อพันธุ์ โดยขนาดยาที่ใช้คือ 0.1-0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ให้กินวันละครั้ง

เอกสารอ้างอิง

1. Boothe, D.M., 2012. Drugs affecting urine formation. In: Small Animal Clinical Pharmacology & Therapeutics. Boothe, D.M., editor. 2nd Edition. Elsevier, St. Louis, Missouri. p. 624-639.
2. Emberton M, Cornel EB, Bassi PF, Fourcade RO, Gómez JM, Castro R, 2008. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int. J. Clin. Pract.* 62, 1076-1086.
3. Fischer, J.R. and Lane, I.F., 2007. Incontinence and urine retention. In: BSAVA manual of canine and feline nephrology and urology. Grauer, G.F. and Elliott, J., editors. 2nd Edition. British Small Animal Veterinary Association. Quedgeley, Gloucester, p. 26-40.
4. Goldman, S.C., Holcenberg, J.S., Finklestein, J.Z., Hutchinson, R., Kreissman, S., Johnson, F.L., Tou, C., Harvey, E., Morris, E. and Cairo, M.S., 2001. A randomized comparison between rasburicase and allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood J.*, 97, 2998-3003.
5. Knepper, M.A., Kwon, T., and Nielsen, S., 2015. Molecular Physiology of Water Balance. *N. Engl. J. Med.* 372, 1349-1358.
6. Nelson, R.W. and Couto C.G. 2007. Small Animal Internal Medicine 3rd edition, Mosby Elsevier
7. Plumb, D.C., 2015. Plumb's veterinary drug handbook. 8th Edition. Willey-Blackwell, Ames, IA. 1279 p.
8. Reece, W.O, 2009. The urinary system. In: Functional anatomy and physiology of domestic animals. 4th Edition. Wiley-Blackwell. Ames, IA. p. 312-358.

9. Reilly, R.F. and Jackson, E.K., 2011. Regulation of renal function and vascular volume. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw-Hill Companies, Inc., New York. p.
10. Riviere J.E. and Papich M.G. 2009. Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 9th edition. Iowa State Press, Ames, IA, USA.
11. Shawkat, H., Westwood, M., Mortimer, A., 2012. Mannitol: a review of its clinical uses. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain Advance Access published January 12. <http://ceaccp.oxfordjournals.org/content/early/2012/01/12/bja-ceaccp.mkr063.full.pdf+html>
12. Smith, A.B. and Carson, C.C., 2009. Finasteride in the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review. Ther.Clin. Risk Manag., 5, 535-545.
13. Stroke, J.E. and Lane, I.F., 2012. Treatment of urinary disorders. In: Small Animal Clinical Pharmacology & Therapeutics. Boothe, D.M., editor. 2nd Edition. Elsevier, St. Louis, Missouri. p. 640-671.
14. Subramanya, A. and Ellison, D.H., 2014. Distal convoluted tubule. Clin.J. Am. Soc.Nephrol. 9, 2147-2163.
15. Ter Maaten, J.M., Valente, M.A.E., Damman, K., Hillege, H.L., Navis, J and Voors, A.A., 2015. Diuretic response in acute heart failure —pathophysiology, evaluation, and therapy. Nat. Rev. Cardiol. 12, 184-192.
16. <https://global.britannica.com/science/Bowmans-capsule>
17. <https://www.pinterest.com/hokiern69/ems-renal/>
18. http://www.uky.edu/~mtp/Diuretic_Drugs.htm
19. <http://doctorlib.info/pharmacology/manual/26.html>