



เภสัชวิทยาของ ยารักษาโรคหัวใจ และหลอดเลือด

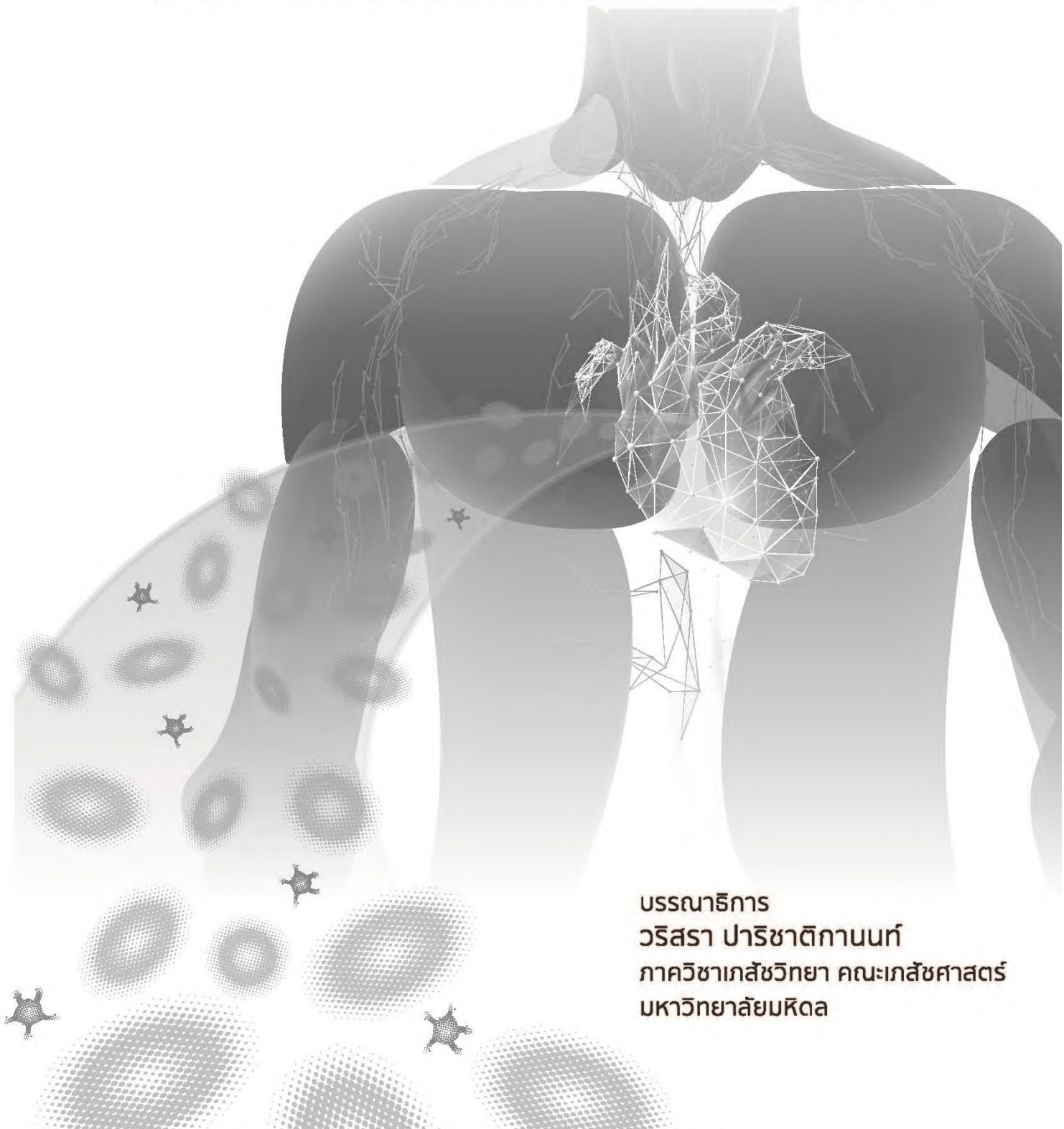
CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY



บรรณาธิการ
วริสรา ปาริชาติกานนท์
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล

เภสัชวิทยาของ ยารักษาโรคหัวใจ และหลอดเลือด

CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY



บรรณาธิการ
วริศรา ปาริชาติกานนท์
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล

เภสัชวิทยาของยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular Pharmacology)

บรรณาธิการ

วริสรา ปาริชาติกานนท์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ISBN 978-616-565-892-8

ราคา 550 บาท

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติลิขสิทธิ์ พ.ศ. 2550

การผลิตและการลอกเลียนหนังสือเล่มนี้ ไม่ว่ารูปแบบใด ต้องได้รับอนุญาตเป็นลายลักษณ์อักษรจาก วริสรา ปาริชาติกานนท์

พิมพ์ครั้งที่ 1

กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2563 จำนวน 500 เล่ม

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของหอสมุดแห่งชาติ

วริสรา ปาริชาติกานนท์ และคณะ

เภสัชวิทยาของยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด. -- กรุงเทพมหานคร : ทริปเปิ้ล เอ ก๊อปปี้, 2563.
241 หน้า.

1. เภสัชวิทยา. 2. ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด. 3. เภสัชพลศาสตร์ 4. เภสัชจลนศาสตร์ I. ชื่อเรื่อง.

ออกแบบปก : Winter Agency Co., Ltd.

ออกแบบรูปเล่ม : วริสรา ปาริชาติกานนท์

จัดพิมพ์และเผยแพร่โดย : วริสรา ปาริชาติกานนท์ (อีเมลติดต่อ : getdreambeat@gmail.com)

พิมพ์ที่ : ห้างหุ้นส่วนจำกัด ทริปเปิ้ล เอ ก๊อปปี้

1/22 ซอยพหลโยธิน 40 แขวงเสนานิคม เขตจตุจักร กรุงเทพมหานคร 10900

คำนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นโรคไม่ติดต่อเรื้อรังสำคัญชนิดที่พบมากที่สุดในปัจจุบัน ตลอดจนจำนวนของผู้ป่วยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง จึงจัดเป็นปัญหาสำคัญทางด้านสาธารณสุขของโลกรวมถึงประเทศไทย โรคหัวใจและหลอดเลือดที่พบบ่อย ได้แก่ โรคความดันโลหิตสูง, โรคหลอดเลือดหัวใจ, ภาวะหัวใจล้มเหลว, ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นภัยร้ายที่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพร่างกายและจิตใจของผู้ป่วยและผู้ดูแล ทำให้เกิดการเจ็บป่วย, การสูญเสียคุณภาพชีวิต และเป็นสาเหตุหลักของการเสียชีวิต กลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือดมักมีสาเหตุจากปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างร่วมกัน ปัจจัยเสี่ยงทางด้านพฤติกรรม เช่น การสูบบุหรี่, การดื่มแอลกอฮอล์, การบริโภคอาหารที่ไม่เหมาะสม, การออกกำลังกายที่ไม่เพียงพอ เป็นต้น และปัจจัยเสี่ยงด้านการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของร่างกาย เช่น ไขมันในเลือดสูง, ความดันโลหิตสูง, ระดับน้ำตาลในเลือดสูง, โรคอ้วน เป็นต้น ดังนั้น การรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดจึงประกอบด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการใช้ยาอย่างถูกต้องและเหมาะสม

ปัจจุบัน ยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ถูกพัฒนาขึ้นเป็นจำนวนมาก และมีใช้กันอย่างแพร่หลาย รวมถึง ยาขับปัสสาวะ (diuretic), ยารักษาอาการปวดเค้นหัวใจ (antianginal drug), ยาลดความดันโลหิต (antihypertensive drug), ยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลว (drug used in heart failure), ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (antiarrhythmic drug) และยาต้านภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด (antithrombotic drug) ดังนั้น จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่บุคลากรทางการแพทย์และเภสัชกร ต้องติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการด้านเภสัชวิทยา ทั้งด้านเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาอย่างต่อเนื่อง เพื่อประโยชน์สูงสุดในการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด

หนังสือเล่มนี้จัดทำขึ้นเพื่อให้บุคลากรทางการแพทย์และเภสัชกร ได้ทบทวนและติดตามความรู้และความก้าวหน้าทางด้านเภสัชวิทยาของยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงองค์ความรู้ทั้งในด้านของความรู้พื้นฐาน, พยาธิสรีรวิทยา ตลอดจนความรู้ด้านแนวทางการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดต่าง ๆ ที่ทันสมัยและเป็นปัจจุบัน โดยทางคณะผู้เขียนได้เรียบเรียงจากประสบการณ์ในการสอนแก่นักศึกษา และงานวิจัยของผู้เขียนที่เกี่ยวข้องกับเภสัชวิทยาของยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด รวมถึงเรียบเรียงทบทวนวรรณกรรมโดยอาศัยตำรา, หนังสือ และวารสารต่าง ๆ ทั้งในประเทศและต่างประเทศ ตลอดจนแนวทางการปฏิบัติในการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับการยอมรับในระดับชาติและนานาชาติ

คณะผู้เขียนหวังว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อผู้อ่านที่สนใจศึกษาทางด้านเภสัชวิทยาของยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด สุดท้ายนี้ ผู้เขียนขอขอบคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ภก. ศุภโชค มั่งมุล สำหรับการตรวจสอบและให้คำแนะนำเพื่อปรับปรุงหนังสือเล่มนี้ให้สมบูรณ์ที่สุด ผู้เขียนขอขอบคุณครอบครัวสำหรับกำลังใจที่มีให้กับผู้เขียน และขอขอบคุณคุณครูอาจารย์สำหรับความรู้ที่มอบให้และเป็นแบบอย่างที่ดีให้กับผู้เขียน ตลอดจนลูกศิษย์นักศึกษาที่เป็นแรงบันดาลใจสำคัญของการจัดทำหนังสือเล่มนี้

วริศรา ปาริชาติกานนท์

บรรณาธิการ

คณะผู้นิพนธ์

วริสรา ปาริชาติกานนท์

รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Dr.Scient.Med., Ph.D. (Medical Sciences), Medical University of Graz, Austria

เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา) คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สุรศักดิ์ วิชัยโย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Ph.D. (Clinical and Experimental Medicine), University of Birmingham, United Kingdom

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา) คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เภสัชศาสตรบัณฑิต คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล



สารบัญ

	หน้า
คำนำ	i
คณะผู้นิพนธ์	ii
สารบัญ	iii
บทที่ 1 ยาขับปัสสาวะ 1	
(Diuretics)	
วริสรา ปาริชาติกานนท์	
บทที่ 2 ยารักษาอาการปวดเค้นหัวใจ 37	
(Antianginal Drugs)	
วริสรา ปาริชาติกานนท์	
บทที่ 3 ยาลดความดันโลหิต 71	
(Antihypertensive Drugs)	
วริสรา ปาริชาติกานนท์	
บทที่ 4 ยารักษาภาวะหัวใจล้มเหลว 111	
(Drugs Used in Heart Failure)	
วริสรา ปาริชาติกานนท์	
บทที่ 5 ยารักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ 145	
(Antiarrhythmic Drugs)	
วริสรา ปาริชาติกานนท์	
บทที่ 6 ยาต้านภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด 185	
(Antithrombotic Drugs)	
สุรศักดิ์ วิชัยโย	
ดัชนี	233
Index	237

ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)

วริสรา ปาริชาติกานนท์

เค้าโครงเนื้อหา

1. บทนำ
2. สรีรวิทยาพื้นฐานของไต
 - 2.1 โครงสร้างของไต
 - 2.2 หน้าที่ของไต
3. พยาธิสรีรวิทยาของภาวะบวมน้ำ
 - 3.1 ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure)
 - 3.2 โรคตับแข็ง (cirrhosis)
 - 3.3 กลุ่มอาการของโรคไต (nephrotic syndrome)
4. ยาขับปัสสาวะ (diuretic)
 - 4.1 Carbonic anhydrase inhibitor (CAI)
 - 4.2 Thiazide diuretic และ Thiazide-like diuretic
 - 4.3 Loop diuretic
 - 4.4 K⁺-sparing diuretic
 - 4.4.1 Na⁺ channel inhibitor
 - 4.4.2 Aldosterone receptor antagonist (ARA)
 - 4.5 Osmotic diuretic
 - 4.6 Vasopressin receptor antagonist (VRA)
5. ความต้านทานต่อยาขับปัสสาวะ (diuretic resistance)



1. บทนำ

ยาขับปัสสาวะ (diuretic) เป็นกลุ่มยาสำคัญที่ใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ อย่างแพร่หลาย กลุ่มของยาขับปัสสาวะที่มีใช้ในปัจจุบันแบ่งออกเป็น 5 กลุ่มหลักตามกลไกและตำแหน่งการออกฤทธิ์ ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ carbonic anhydrase (carbonic anhydrase inhibitor; CAI), ยากลุ่ม thiazide และกลุ่มที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย thiazide (thiazide diuretic และ thiazide-like diuretic), ยาที่ออกฤทธิ์บริเวณหน่วยไตส่วน Henle's loop (loop diuretic), ยาที่มีผลเก็บโพแทสเซียม (K^+ -sparing diuretic) และยาที่ออกฤทธิ์โดยอาศัยแรงดันออสโมซิส (osmotic diuretic) นอกจากนี้ ยังมียาที่ใช้ในข้อบ่งใช้อื่น แต่มีฤทธิ์ขับปัสสาวะ เช่น ยากลุ่ม vasopressin receptor antagonist (VRA) เป็นต้น ทั้งนี้ ถึงแม้ว่ายาขับปัสสาวะเกือบทุกชนิดทำหน้าที่หลักโดยลดการดูดซึมกลับ (reabsorption) ที่ท่อไตของอิเล็กโทรไลต์ (electrolyte) เช่น โซเดียม (sodium) เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ยาขับปัสสาวะแต่ละกลุ่มก็มีความแตกต่างกันทางด้านกลไกและตำแหน่งในการออกฤทธิ์ จึงมีผลทำให้คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและข้อบ่งใช้ทางคลินิกแตกต่างกัน ยกตัวอย่างเช่น ยากลุ่ม loop diuretic ส่วนใหญ่ใช้สำหรับรักษาโรคที่เกิดภาวะบวมน้ำ (edema) ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure), โรคตับแข็ง (cirrhosis) และกลุ่มอาการจากโรคไต (nephrotic syndrome) และใช้ควบคุมปริมาตรของเหลวในโรคความดันโลหิตสูง ส่วนยา กลุ่ม thiazide diuretic และ thiazide-like diuretic นิยมใช้สำหรับรักษาโรคความดันโลหิตสูงมากในปัจจุบัน และยาขับปัสสาวะกลุ่มอื่นซึ่งมีข้อบ่งใช้ทางคลินิกที่เฉพาะเจาะจงขึ้น ดังนั้น ความรู้ด้านกลไกของการออกฤทธิ์, ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และข้อบ่งใช้ทางคลินิกของยาขับปัสสาวะแต่ละกลุ่ม จึงเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่งสำหรับการเลือกใช้ยาขับปัสสาวะในทางคลินิกได้อย่างมีประสิทธิภาพและเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย

2. สรีรวิทยาพื้นฐานของไต

2.1 โครงสร้างของไต

ไต (kidney) เป็นอวัยวะหลักในระบบขับถ่ายปัสสาวะ (urinary system) สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมมีไตหนึ่งคู่โดยอยู่ภายนอกช่องท้องติดกับกระดูกสันหลังส่วนเอว เนื้อไตแบ่งออกเป็นสองชั้น คือ เนื้อไตชั้นนอก (renal cortex) และเนื้อไตชั้นใน (renal medulla) ^{1, 2}

เนื้อไตชั้นนอก : เป็นส่วนของเนื้อไตที่อยู่ติดกับเปลือกหุ้มไต (renal capsule) เป็นบริเวณที่มีเลือดมาหล่อเลี้ยงมาก เส้นเลือดแดงที่มาหล่อเลี้ยงเนื้อไตเป็นกลุ่มของหลอดเลือดแดงฝอย (glomerular capillary) กระจายอยู่ในเนื้อไต และจัดเรียงตัวเป็นกลุ่มเรียกว่า โกลเมอรูลัส (glomerulus) ส่วนของเส้นเลือดที่แผ่เข้ามาในโกลเมอรูลัสเรียกว่า afferent arteriole เส้นเลือดที่นำเลือดออกจากโกลเมอรูลัสเรียกว่า efferent arteriole บริเวณรอบโกลเมอรูลัสแต่ละอันจะมีท่อไตมาหุ้มเป็นถุงเรียกว่า Bowman's capsule เพื่อรองรับน้ำปัสสาวะหรือน้ำที่กรองได้จากเลือด ซึ่งถุงหุ้มนี้จะต่อโดยตรงกับท่อไตส่วนต้น โกลเมอรูลัสทำหน้าที่กรองน้ำและสารต่าง ๆ ¹

เนื้อไตชั้นใน : เป็นส่วนเนื้อไตที่อยู่โดยรอบกรวยไต (renal pelvis) มีผิวเรียบ และมีลักษณะคล้ายแถบที่ยื่นเข้าไปยังเนื้อไตชั้นนอก และมีหลอดเลือดขนาดต่าง ๆ เรียงตัวกันหนาแน่น เนื้อไตส่วนนี้จะพบแนวของท่อไต (renal tubule) ท่อไตแบ่งออกเป็น 4 ส่วนใหญ่ ๆ ได้แก่ ท่อไตส่วนต้น (proximal convoluted tubule), ท่อไตรูปตัวยู (U-shape หรือ Loop of Henle) ซึ่งประกอบด้วย ท่อขา ลง (descending limb) และท่อขาขึ้น (ascending limb), ท่อไตส่วนปลาย (distal convoluted tubule) และ ท่อไตรวม (collecting tubule) หน่วยย่อยของไตที่ทำหน้าที่สร้างปัสสาวะเรียกว่า หน่วยไต (nephron) ซึ่งประกอบด้วยโกลเมอรูลัสกับท่อไต (ตารางที่ 1, รูปที่ 1) ¹

2.2 หน้าที่ของไต

หน้าที่สำคัญของไต คือ ควบคุมสมดุลของน้ำ, สมดุลอิเล็กโทรไลต์ และสมดุลกรดต่างในร่างกาย โดยการขับน้ำและเกลือแร่ส่วนเกินออกจากร่างกาย หรือดูดซึมกลับน้ำและเกลือแร่ที่ร่างกายต้องการ เพื่อควบคุมสมดุลต่าง ๆ ให้อยู่ในสภาวะปกติ นอกจากนี้ ไตยังมีหน้าที่ในการขับถ่ายของเสีย และขับสิ่งแปลกปลอมที่ได้จากยา, สารเคมี และอาหาร ออกจากร่างกาย และยังทำหน้าที่หลั่งสารรวมถึงสร้างฮอร์โมนที่จำเป็นต่อร่างกาย เช่น อีริโทรพอยอิติน (erythropoietin) ซึ่งควบคุมการผลิตเม็ดเลือดแดงในไขกระดูก, เรนิน (renin) ซึ่งควบคุมระบบเรนิน-แองจิโอเทนซิน-อัลโดสเตอโรน (renin-angiotensin-aldosterone system; RAAS), วิตามินดีในรูปแคลซิไตรออล (calcitriol) เป็นต้น ^{1, 3, 4}

ไตควบคุมปริมาตรและองค์ประกอบของเหลวในร่างกาย โดยการกรองของเหลวในพลาสมา (filtration) ได้น้ำกรองที่เรียกว่า glomerular filtrate ซึ่งกระบวนการกรองจะเริ่มต้นที่โกลเมอรูลัส จากนั้นน้ำกรองจะถูกส่งไปยังท่อไต แล้วจึงมีการดูดซึมกลับ (reabsorption) สารที่จำเป็นต่อร่างกาย และมีการขับออก (secretion หรือ excretion) ของสารบางชนิดทางท่อไต ได้แก่ ของเสียที่เกิดจากเมแทบอลิซึม เช่น ยูเรีย (urea) เป็นต้น จนได้เป็นน้ำปัสสาวะส่งผ่านกรวยไตลงมาเก็บไว้ในกระเพาะปัสสาวะ (urinary bladder) ^{3, 4} ในสภาวะปกติ glomerular filtrate ประกอบไปด้วยน้ำ, เกลือแร่, กลูโคส และกรดอะมิโน แต่ไม่ควรมีเซลล์เม็ดเลือดแดงหรือพลาสมาโปรตีนเป็นองค์ประกอบ ^{1, 2}

ตารางที่ 1 หน้าที่ขององค์ประกอบหลักที่หน่วยไต ^{3, 5, 7}

องค์ประกอบ	หน้าที่	Water permeability	เป้าหมายของยา	กลุ่มยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์
Glomerulus	สร้างน้ำกรอง (glomerular filtrate)	+++	ไม่มี	ไม่มี
Proximal convoluted tubule	ดูดซึมกลับ Na^+ , K^+ , Ca^{2+} และ Mg^{2+} (65 %), NaHCO_3 (65 %), กลูโคสและกรดอะมิโน (100 %), ดูดซึมกลับน้ำ	++	Carbonic anhydrase	Carbonic anhydrase inhibitor
Thin descending limb of Henle's loop	ดูดซึมกลับน้ำ (แบบ passive)	+	Aquaporin	ไม่มี
Thick ascending limb of Henle's loop	ดูดซึมกลับ Na^+ , K^+ และ Cl^- (15-25 %) ดูดซึมกลับ Ca^{2+} และ Mg^{2+}	- -	$\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ cotransporter	Loop diuretic
Distal convoluted tubule	ดูดซึมกลับ Na^+ และ Cl^- (4-8 %) (แบบ active), ดูดซึมกลับ Ca^{2+} ภายใต้การควบคุมของ parathyroid hormone	- -	Na^+-Cl^- symporter	Thiazide diuretic
Cortical collecting tubule	ดูดซึมกลับ Na^+ (2-5 %), ควบคุมการหลั่ง K^+ และ H^+	แปรผัน	Renal epithelial Na^+ channel	K^+ -sparing diuretic
Medullary collecting duct	ดูดซึมกลับน้ำภายใต้การควบคุมของ vasopressin	แปรผัน	Aquaporin	Vasopressin receptor antagonist

สัญลักษณ์ : %, ร้อยละ; Water permeability คือ ระดับของการยอมให้น้ำแพร่ผ่าน: +++, สูงที่สุด; ++, สูงมาก; +, สูง; - -, ต่ำมาก

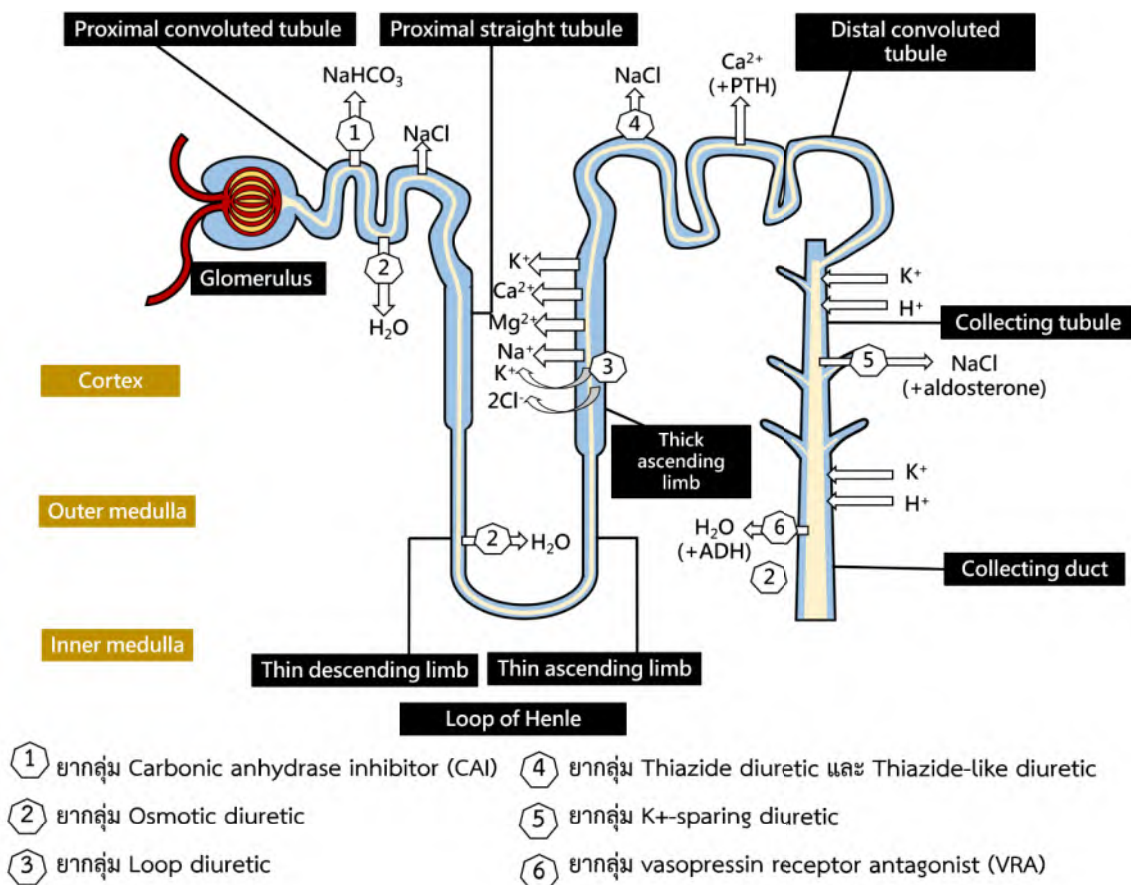
3. พยาธิสรีรวิทยาของภาวะบวมน้ำ

ภาวะบวมน้ำ (edema) เกิดจากความผิดปกติในการควบคุมสมดุลของเหลวในร่างกาย (volume homeostasis) ทำให้เกิดการสะสมของเหลวในช่องว่างระหว่างเซลล์ (interstitial space) ภายนอกของหลอดเลือด การกรองของเหลวที่ไตถูกควบคุมโดยสามปัจจัยหลัก⁶ ดังนี้

แรงดันออสโมซิส (osmotic pressure) : มีบทบาทควบคุมการเคลื่อนที่ของเหลวระหว่างแต่ละส่วนของเซลล์ ยกตัวอย่างเช่น ในสภาวะปกติ ของเหลวเคลื่อนที่ออกไปยังช่องว่างระหว่างเซลล์เพิ่มขึ้น ส่งผลเพิ่มแรงดันที่ดัน

น้ำออกจากเนื้อเยื่อเข้าสู่หลอดเลือด หรือ interstitial hydrostatic pressure และเพิ่มแรงดันออสโมซิสในเลือด คือเพิ่มแรงที่ทำให้เกิดการดึงน้ำไว้ภายในหลอดเลือด หรือ plasma osmotic pressure จึงทำให้ของเหลวเคลื่อนที่กลับเข้ามาภายในหลอดเลือด^{6,8}

การระบายน้ำเหลือง (lymphatic drainage) : ในสภาวะปกติ ของเหลวที่ถูกกรองออกไปจะไหลกลับเข้าสู่ระบบน้ำเหลือง จึงลดปริมาณของเหลวที่ยังคงค้างอยู่ในช่องว่างระหว่างเซลล์⁶



รูปที่ 1 ระบบขับถ่ายปัสสาวะของไต และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะที่บริเวณต่าง ๆ ของท่อไต;

คำย่อ : ADH, Antidiuretic hormone; PTH, Parathyroid hormone สัญลักษณ์ : ลูกศรแสดงถึงทิศทางการเคลื่อนที่ของน้ำและไอออนชนิดต่าง ๆ (ภาพโดย วริสรา ปาริชาติกานนท์)

Renal volume sensor : ทำหน้าที่เสมือนเป็นตัวตรวจจับที่ไต เพื่อช่วยให้ร่างกายปรับตัวตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาตรของเหลวในระยะยาว โดยการเปลี่ยนแปลงการขับโซเดียมออกในปัสสาวะ (natriuresis) หรือการดูดซึมกลับของโซเดียมที่ไต เพื่อรักษาปริมาตรของเหลวภายในหลอดเลือดโดยรวมไว้ให้คงที่⁶

ทั้งสามปัจจัยจะทำงานร่วมกันและตอบสนองกัน เพื่อควบคุมปริมาตรของเหลวภายในหลอดเลือดให้คงที่ ยาขับปัสสาวะจึงใช้ในการลดปริมาตรของเหลวในร่างกาย โดยการเพิ่มการขับออกของปัสสาวะ และใช้ในการรักษาภาวะบวมน้ำ ภาวะบวมน้ำที่มักใช้ยาขับปัสสาวะในการรักษา ได้แก่ ภาวะหัวใจล้มเหลว, โรคตับแข็ง และกลุ่มอาการของโรคไต⁹

3.1 ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure)

ภาวะหัวใจล้มเหลว คือ ภาวะที่หัวใจไม่สามารถบีบตัวส่งเลือดไปเลี้ยงยังเนื้อเยื่อและอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายได้อย่างเพียงพอ ส่งผลให้ปริมาตรเลือดที่ส่งออกจากหัวใจ (cardiac output) ลดลง ตามมาด้วยการไหลเวียนเลือดผ่านระบบหลอดเลือดแดงลดลง นำไปสู่การคั่งของของเหลวในระบบหลอดเลือดดำ ทำให้แรงดันภายในหลอดเลือดดำฝอยที่ดันน้ำออกสู่เนื้อเยื่อ (capillary hydrostatic pressure) เพิ่มขึ้น และส่งผ่านของเหลวออกไปยังช่องว่างระหว่างเซลล์ จึงเกิดภาวะบวมน้ำขึ้น ทั้งนี้ ภาวะหัวใจห้องขวาล้มเหลวนำไปสู่ภาวะบวมน้ำที่ส่วนปลาย (peripheral edema) ในขณะที่ภาวะหัวใจห้องซ้ายล้มเหลวนำไปสู่ภาวะปอดบวมน้ำ (pulmonary edema)⁶

ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวจะเกิดการดูดซึมกลับของโซเดียมที่ไตเพื่อตอบสนองต่อภาวะสูญเสียยา (volume depletion) ผิดปกติ การทำงานชดเชยของหัวใจในภาวะหัวใจล้มเหลว ทำให้ความดันเลือดในหลอดเลือดแดง (arterial blood pressure) ลดลง และกระตุ้นการทำงานของ renal volume sensor ต่าง ๆ ซึ่งไปเพิ่มการดูดซึม

กลับของโซเดียมที่ไต และขยายปริมาตรของเหลวภายนอกเซลล์ (volume expansion) จึงช่วยแก้ไขความดันเลือดในหลอดเลือดแดงที่ลดลงได้ การขยายปริมาตรของเหลวภายนอกเซลล์ในหัวใจที่ล้มเหลว ยังส่งผลเพิ่มความดันในหัวใจห้องบน จึงเพิ่ม hydrostatic pressure ที่หลอดเลือดปอดและระบบไหลเวียนเลือด ทำให้เกิดภาวะบวมน้ำ นอกจากนี้ การขยายตัวอย่างต่อเนื่องของห้องหัวใจทำให้เกิดการกระตุ้นฮอร์โมนจำพวก natriuretic peptide อย่างผิดปกติ จึงทำให้ไตเพิ่มการดูดซึมกลับโซเดียม แม้ว่าปริมาตรของเหลวภายนอกเซลล์เพิ่มก็ตาม⁶

3.2 โรคตับแข็ง (cirrhosis)

โรคตับแข็งเกิดจากการสร้างพังผืดของเนื้อเยื่อตับ โดยอาจเกิดจากกระบวนการอักเสบเรื้อรัง หรือสิ่งกระตุ้นที่เป็นพิษต่อเซลล์ตับ ส่งผลให้ระบบไหลเวียนเลือดที่ตับเปลี่ยนแปลงไป โดยขัดขวางการไหลเวียนเลือดดำออกจากตับ และเพิ่ม hydrostatic pressure ในหลอดเลือดดำตับ (portal vein) ส่งผลให้เลือดดำไหลย้อนกลับเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือดทั่วร่างกายแทน การบาดเจ็บของเซลล์ตับรบกวนการทำงานของตับโดยลดกระบวนการเมแทบอลิซึมและลดการสังเคราะห์อัลบูมินซึ่งควบคุมแรงดันออสโมซิสในเลือด^{6,8} นอกจากนี้ ยังมีผลลดการสังเคราะห์ฮอร์โมนจำพวกเปปไทด์ และปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulation factor) หลายชนิด ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงของการเกิดจ้ำเลือดที่ผิวหนังและเลือดออก (bleeding) ได้ การเกิดโพรงเลือดดำตับอุดตัน (post-sinusoidal obstruction syndrome) ในโรคตับแข็ง ซึ่งเป็นกลุ่มอาการที่เกิดการอุดตันในโพรงเลือดดำขนาดเล็ก (sinusoid) ในตับ ส่งผลให้การไหลเวียนเลือดดำในตับเสียไป ร่วมกับมีเซลล์เนื้อเยื่อตับบาดเจ็บและตาย จนเกิดเป็นพังผืดขึ้นมาทดแทน ซึ่งหากเกิดต่อเนื่องอาจทำให้ตับสูญเสียการทำงานจนเกิดเป็นภาวะตับวาย (liver failure) ในที่สุด⁶

กลไกการเกิดโรคตับแข็งนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ปัจจุบันได้ถูกอธิบายโดยสองแบบจำลอง⁶ ดังนี้

Underfill model : การอุดตันของหลอดเลือดดำที่ออกจากตับ ส่งผลเพิ่ม hydrostatic pressure ในหลอดเลือดดำตับ และเกิดภาวะท้องมาน (ascites) ซึ่งเป็นภาวะที่ช่องท้องมีการสะสมของน้ำมากผิดปกติ ส่งผลลดปริมาตรของเหลวภายในหลอดเลือด (intravascular volume) ทำให้แรงดันเลือดที่ไหลเข้าสู่หัวใจ (venous filling pressure) ลดลง ส่งผลให้ปริมาตรเลือดที่ส่งออกจากหัวใจลดลง และเกิดการกระตุ้นการทำงานของ baroreceptor ที่หลอดเลือดแดง ทำให้ไตเพิ่มการดูดซึมน้ำกลับของโซเดียม⁶

Overflow model : การเกิดโพรงเลือดดำตับอุดตัน (post-sinusoidal obstruction syndrome) ในโรคตับแข็ง ส่งผลกระตุ้น hepato-renal reflex ซึ่งเป็นการตอบสนองอัตโนมัติที่ทำให้ไตเริ่มต้นการดูดซึมน้ำกลับโซเดียม การดูดซึมน้ำกลับของโซเดียมที่ไตจึงนำไปสู่การขยายของปริมาตรเลือด, การเพิ่ม hydrostatic pressure ที่ระบบไหลเวียนเลือดที่ตับ และภาวะท้องมาน⁶

3.3 กลุ่มอาการของโรคไต (nephrotic syndrome)

กลุ่มอาการของโรคไตมีลักษณะเด่น คือ พบภาวะ massive proteinuria (มากกว่า 3.5 กรัม/วัน), ภาวะบวมน้ำ, ภาวะอัลบูมินในเลือดต่ำ (hypoalbuminemia) และภาวะคอเลสเตอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) สาเหตุหลัก คือ ความผิดปกติของโกลเมอรูลัส ซึ่งอาจเกิดจากโรคของระบบภูมิคุ้มกัน, โรคเบาหวาน, โรคเอสแอลอี (systemic lupus erythematosus; SLE), พันธุกรรมบกพร่อง หรือภาวะอื่นที่มีผลต่อการทำงานของโกลเมอรูลัส เป็นต้น⁶ ภาวะบวมน้ำในกลุ่มอาการของโรคไตเกิดขึ้นจากภาวะ massive proteinuria ซึ่งนำไปสู่การลดลงของแรงดันออสโมซิสในเลือด ทำให้ปริมาตรของเหลวในหลอดเลือดฝอยลดลง และของเหลวเคลื่อนที่ออกไปยังช่องว่างระหว่างเซลล์

การลดลงของของเหลวภายในหลอดเลือดกระตุ้น renal volume sensor เพื่อเพิ่มการดูดซึมน้ำกลับของโซเดียมที่ไต จึงทำให้เกิดภาวะบวมน้ำในที่สุด^{6, 8}

4. ยาขับปัสสาวะ (diuretic)

ยาขับปัสสาวะเป็นยาที่เพิ่มอัตราการขับถ่ายปัสสาวะออกฤทธิ์โดยเพิ่มการขับน้ำและเกลือแร่ส่วนเกินออกจากร่างกาย ยาขับปัสสาวะส่วนมากออกฤทธิ์ที่ไต โดยมีผลยับยั้งการดูดซึมน้ำกลับของน้ำและเกลือแร่จากท่อไต

จุดมุ่งหมายสำคัญในการใช้ยาขับปัสสาวะ คือ การรักษาและป้องกันภาวะบวมน้ำ ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ เช่น ภาวะหัวใจล้มเหลว, ภาวะปอดบวมน้ำ, โรคไต เป็นต้น^{4, 10} นอกจากนี้ ยาขับปัสสาวะยังมีประโยชน์ในโรคอื่น ๆ ที่ไม่มีภาวะบวมน้ำ เช่น โรคความดันโลหิตสูง, ภาวะสมองบวม, โรคต่อหิน เป็นต้น^{10, 11} ยาขับปัสสาวะในปัจจุบันแบ่งออกเป็นกลุ่มหลักตามกลไกและตำแหน่งในการออกฤทธิ์ (ตารางที่ 2) ดังนั้น ยาขับปัสสาวะแต่ละกลุ่มจึงมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและข้อบ่งใช้ทางคลินิก รวมถึงผลต่อการเปลี่ยนแปลงของอิเล็กโทรไลต์ชนิดต่าง ๆ ในปัสสาวะ และความเป็นกรดต่างในเลือดที่แตกต่างกัน (ตารางที่ 3) ยาขับปัสสาวะแบ่งออกเป็นกลุ่มดังนี้

4.1 Carbonic anhydrase inhibitor (CAI)

4.2 Thiazide diuretic และ Thiazide-like diuretic

4.3 Loop diuretic

4.4 K⁺-sparing diuretic

4.4.1 Na⁺ channel inhibitor

4.4.2 Aldosterone receptor antagonist (ARA)

4.5 Osmotic diuretic

4.6 Vasopressin receptor antagonist (VRA)

ตารางที่ 2 ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะกลุ่มต่าง ๆ^{3, 5, 7}

ยาขับปัสสาวะ	ตำแหน่งการออกฤทธิ์ที่ท่อไต	กลไกการออกฤทธิ์
Carbonic anhydrase inhibitor	Proximal convoluted tubule	ยับยั้ง carbonic anhydrase
Thiazide diuretic และ Thiazide-like diuretic	Distal convoluted tubule	ยับยั้ง $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ symporter
Loop diuretic	Thick ascending limb of loop of Henle	ยับยั้ง $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ cotransporter
K^+ -sparing diuretic	Late distal tubule, collecting duct	Na^+ channel inhibitor Aldosterone receptor antagonist
Osmotic diuretic	Proximal tubule, loop of Henle, collecting tubule	Osmotic effect

ตารางที่ 3 ผลของยาขับปัสสาวะแต่ละกลุ่มต่อการเปลี่ยนแปลงอิเล็กโทรไลต์ในปัสสาวะ และความเป็นกรดต่างในเลือด^{3, 5}

ยาขับปัสสาวะ	Urinary electrolyte			Body pH
	NaCl	NaHCO_3	K^+	
Carbonic anhydrase inhibitor	+	+++	+	↓
Thiazide diuretic และ Thiazide-like diuretic	++	+	+	↑
Loop diuretic	++++	0	+	↑
K^+ -sparing diuretic	+	+	-	↓
Osmotic diuretic	+	+	+	N/A

สัญลักษณ์ : +, เพิ่มขึ้น; -, ลดลง; 0, ไม่เปลี่ยนแปลง; ↓, ภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis); ↑, ภาวะเลือดเป็นด่าง (alkalosis);
N/A, ข้อมูลไม่เพียงพอ

4.1 Carbonic anhydrase inhibitor (CAI)

โครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมี

ยากลุ่ม carbonic anhydrase inhibitor (CAI) มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับยา sulfanilamide ซึ่งเป็นยากลุ่มซัลฟา ฤทธิ์ในการขับปัสสาวะของยากลุ่มนี้ถูกค้นพบเนื่องจากผลข้างเคียงของยา sulfanilamide ซึ่งเป็นยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ ต่อมา มีการพบยาชนิดใหม่ที่มีฤทธิ์แรงกว่า sulfanilamide ในการขับปัสสาวะ คือ acetazolamide ซึ่งจัดเป็นยาตัวแรกของยากลุ่ม CAI ยา

กลุ่ม CAI ชนิดอื่น ได้แก่ brinzolamide, dichlorphenamide, dorzolamide และ methazolamide³ (รูปที่ 2)

กลไกการออกฤทธิ์

เอนไซม์ carbonic anhydrase (CA) พบที่ท่อไตบริเวณ proximal convoluted tubule โดยเอนไซม์ CA type IV พบอยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์เยื่อท่อไต (renal epithelial cell) ส่วนเอนไซม์ CA type II พบอยู่ที่บริเวณไซโทพลาสซึม (cytoplasm) ภายในเซลล์ เอนไซม์ CA ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการรวมตัวของคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2)

และน้ำ (H_2O) ได้กรดคาร์บอนิก (H_2CO_3) ซึ่งจะสลายตัวอย่างรวดเร็วกลายเป็นไบคาร์บอเนต (HCO_3^-) และไฮโดรเจน (H^+) โดยอาศัย Zn^{2+} เป็น co-enzyme ที่จำเป็นในการทำงานของเอนไซม์ CA^{3,4} ดังสมการนี้



จากนั้นไบคาร์บอเนตจะถูกนำส่งข้ามผ่าน basolateral membrane ของเซลล์เยื่อหุ้มท่อไต ในขณะที่ไฮโดรเจนจะถูกหลั่งออกมาใน tubular lumen เพื่อแลกเปลี่ยนกับโซเดียม จากนั้นไฮโดรเจนจะรวมตัวกันกับไบคาร์บอเนตที่กรองออกมาโดยเอนไซม์ CA กลายเป็นกรดคาร์บอนิก ซึ่งสลายตัวอย่างรวดเร็วเป็นคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำ ซึ่งก็จะถูกดูดซึมกลับที่ proximal convoluted tubule ดังนั้น ยากลุ่ม CAI ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CA ที่ proximal convoluted tubule จึงรบกวนการดูดซึมกลับของไบคาร์บอเนต (รูปที่ 3)³⁻⁶

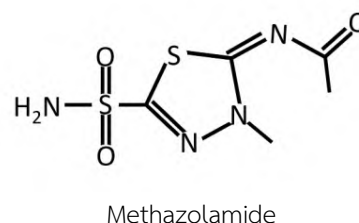
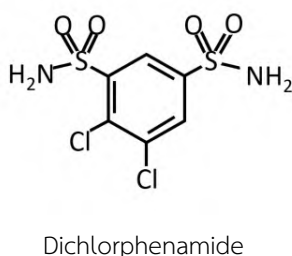
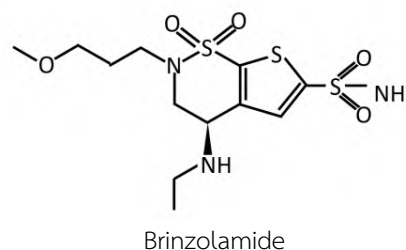
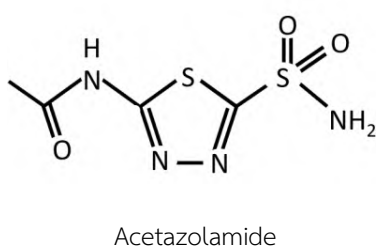
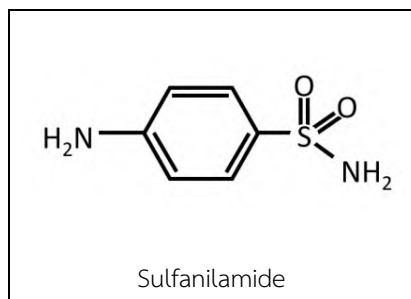
ที่ขนาดยาสูงสุดที่ปลอดภัยพบว่า ยากลุ่ม CAI ยับยั้งการดูดซึมกลับของไบคาร์บอเนตได้ถึงร้อยละ 85 ของปริมาณทั้งหมดที่ proximal convoluted tubule อย่างไรก็ตาม

ตาม ไบคาร์บอเนตบางส่วนยังคงดูดซึมกลับได้ที่บริเวณอื่นของหน่วยไตโดยกลไกอื่นที่ไม่ผ่านเอนไซม์ CA ดังนั้น acetazolamide ที่ขนาดยาสูงสุดจึงให้ผลโดยรวมในการยับยั้งเพียงร้อยละ 45 ของการดูดซึมกลับไบคาร์บอเนตที่ไตทั้งหมด^{3,5}

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

▪ ผลต่ออิเล็กโทรไลต์และ renal hemodynamic

ยากลุ่ม CAI มีผลที่ proximal tubule โดยเพิ่มการขับออกทางปัสสาวะของโซเดียม, โพแทสเซียม, ไบคาร์บอเนต และน้ำ และลดการขับออกของแอมโมเนีย เมื่อมีการขับออกไบคาร์บอเนตเพิ่มขึ้นจึงทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง (alkalosis) และมีค่าความเป็นกรดต่าง (pH) สูงขึ้น พร้อมทั้งเกิดภาวะ hyperchloremic metabolic acidosis ซึ่งเป็นผลจากการสูญเสียไบคาร์บอเนตในร่างกาย⁵⁻⁷ อย่างไรก็ตามการลดระดับของไบคาร์บอเนตใน glomerular filtrate นำไปสู่การเพิ่มการดูดซึมกลับ NaCl ดังนั้น ประสิทธิภาพการขับปัสสาวะของยาจึงลดลงหากใช้ต่อเนื่องติดต่อกัน⁵



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของ sulfanilamide และยากลุ่ม carbonic anhydrase inhibitor (CAI)

(ภาพโดย วริสรา ปาริชาติกานนท์)

▪ ผลต่อตา

ยากลุ่ม CAI มีผลยับยั้งเอนไซม์ CA type II ที่ ciliary epithelium ในตา โดยยับยั้งการสร้างไบคาร์บอเนต ทำให้การสร้าง aqueous humor ลดลง ส่งผลให้ความดันในลูกตา (intraocular pressure) ^{3, 12}

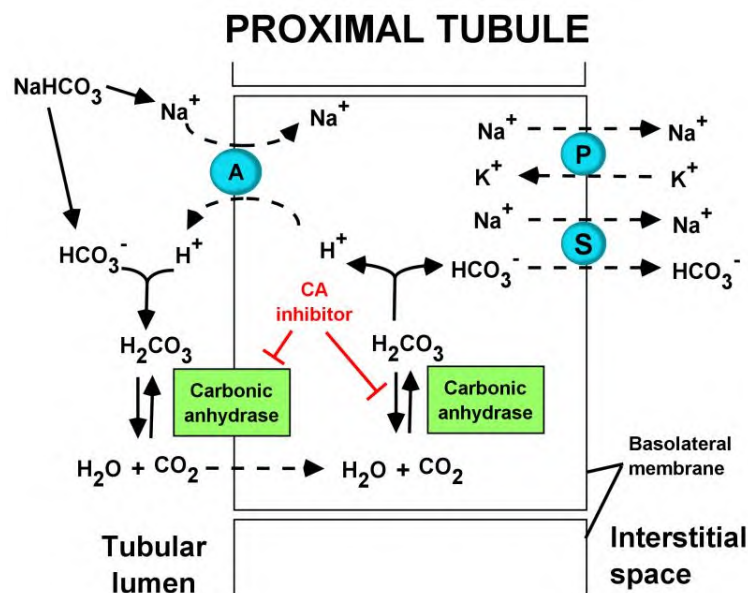
▪ ผลต่อระบบอื่น ๆ

เอนไซม์ CA พบได้ทั่วไปในร่างกายนอกเหนือจากไตและตา ได้แก่ ตับอ่อน, เม็ดเลือดแดง และระบบประสาทส่วนกลาง ดังนั้น การใช้ยากลุ่ม CAI อาจมีผลต่อระบบอื่นด้วย ยกตัวอย่างเช่น acetazolamide อาจทำให้เกิดการรับรู้ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paresthesia) และง่วงนอน เนื่องจากผลยับยั้งเอนไซม์ CA ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ^{3, 5, 7} นอกจากนี้ ยากลุ่ม CAI ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการชัก (anticonvulsant activity) ทั้งนี้ กลไกในการยับยั้งภาวะชักยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากฤทธิ์ของยากลุ่ม CAI ที่ทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis หรือฤทธิ์โดยตรงต่อระบบ

ประสาทส่วนกลาง ^{3, 5} การยับยั้งการทำงานของ CA ที่เม็ดเลือดแดง ทำให้ระดับคาร์บอนไดออกไซด์ในเนื้อเยื่อทั่วไปเพิ่มขึ้นและในลมหายใจออกลดลง ³ นอกจากนี้ การให้ยากลุ่มนี้ในขนาดสูงมีผลลดการหลังกรดในกระเพาะอาหาร ³

เภสัชจลนศาสตร์

Acetazolamide, dichlorphenamide และ methazolamide ซึ่งเป็นยาเม็ดถูกดูดซึมได้ดีภายหลังจากการรับประทาน acetazolamide ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย และถูกขับออกทางไตในรูปเดิม ส่วน methazolamide เกิดเมแทบอลิซึมที่ตับร้อยละ 75 และขับออกทางไตในรูปเดิมร้อยละ 25 ³ ค่าชีวประสิทธิผล, ค่าครึ่งชีวิต และวิธีการจัดยาของยากลุ่มนี้แสดงไว้ใน ตารางที่ 4 นอกจากนี้ การจัดยาเกิดขึ้นที่บริเวณ proximal tubule ดังนั้น จึงต้องปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ⁵



รูปที่ 3 การแลกเปลี่ยนไอออนและการดูดซึมกลับไบคาร์บอเนตที่ท่อไตบริเวณ proximal convoluted tubule และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม CAI; สัญลักษณ์ : A, Antiporter; S, Symporter; P, Na⁺-K⁺ ATPase pump; ลูกศร, แสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของไอออน (ภาพโดย วริสรา ปาริชาติกานนท์)

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

▪ Hyperchloremic metabolic acidosis

อาการไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่ม CAI ที่เกี่ยวข้องกับภาวะ metabolic acidosis พบได้น้อย ส่วนใหญ่เกิดขึ้นในกรณีที่มีการใช้ยากลุ่มนี้ต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน^{5, 6}

▪ นิ่วในไต

ยาในกลุ่ม CAI ทำให้ปัสสาวะเป็นด่าง จึงทำให้เกิดภาวะฟอสเฟตในปัสสาวะสูง (phosphaturia) และภาวะแคลเซียมในปัสสาวะสูง (hypercalciuria) โดยเกลือ calcium phosphate ละลายได้น้อยในปัสสาวะที่เป็นด่าง จึงเพิ่มโอกาสการตกผลึก และเกิดเป็นนิ่วในไต^{3, 5}

▪ การสูญเสียโพแทสเซียมที่ไต

ระดับโซเดียมที่เพิ่มขึ้นที่ collecting tubule ถูกดูดซึมกลับมาบางส่วน ซึ่งเป็นการเพิ่มศักย์ไฟฟ้าของลูเมนให้เป็นลบ และเพิ่มการหลั่งโพแทสเซียม นำไปสู่การสูญเสียโพแทสเซียมที่ไตได้ ผลดังกล่าวสามารถป้องกันโดยให้ผู้ป่วยใช้ยาเสริมโพแทสเซียม (potassium supplement) ได้แก่ potassium chloride หรือ K⁺-sparing diuretic ร่วมด้วย^{3, 5} นอกจากนี้ ยาในกลุ่ม CAI นำไปสู่การสูญเสียฟอสฟอรัส และ

อาจทำให้เกิดภาวะฟอสเฟตในเลือดต่ำ (hypophosphatemia)⁵ ดังนั้น ควรเฝ้าระวังระดับโพแทสเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดระหว่างที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่มนี้เป็นเวลานาน⁵

▪ อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

ยาในกลุ่ม CAI เป็นอนุพันธ์ของ sulfonamide จึงอาจทำให้เกิดการกดไขกระดูก (bone marrow suppression), อาการพิษทางผิวหนัง และมีรอยโรคที่ไต นอกจากนี้ อาจเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาในผู้ที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มซัลฟา³ นอกจากนี้ การใช้ยากลุ่ม CAI ขนาดสูงอาจทำให้เกิดอาการง่วงนอนและการรับรู้ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน^{3, 5} เอนไซม์ CA พบได้ทั่วไปในเซลล์ต่าง ๆ ดังนั้น การให้ยากลุ่ม CAI โดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ จึงอาจทำให้เกิดการยับยั้งเอนไซม์ CA นอกเหนือจากที่ไตและตา และนำไปสู่อาการไม่พึงประสงค์ เช่น ปลายมือปลายเท้าชา, การรับรู้รสเปลี่ยนแปลงไป, ภาวะซีดเศร้า, ล้า, ความต้องการทางเพศลดลง, ระคายเคืองทางเดินอาหาร, นิ่วในไต เป็นต้น ดังนั้น จึงมีการพัฒนายากลุ่มนี้ในการใช้แบบเฉพาะที่ ได้แก่ ยา brinzolamide และ dorzolamide ซึ่งอยู่ในรูปแบบยาหยอดตา³

ตารางที่ 4 ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่ม CAI^{3, 12, 13}

ยา	Onset	Peak	Duration	Half-life	Relative potency	F (%)	Elimination route
CAI Topical							
Brinzolamide	< 2 hr	2 hr	>12 hr	111 d	-	-	-
Dorzolamide	< 2 hr	2-4 hr	6-8 hr	147 d	-	-	-
CAI Oral							
Acetazolamide	1-2 hr	2-4 hr	4-12 hr	6-9 hr	1	100	R
Acetazolamide XR	2-4 hr	8 hr	12-24 hr	10-15 hr	N/A	100	R
Dichlorphenamide	30 min	2-4 hr	6-12 hr	2 hr	30	N/A	N/A
Methazolamide	1-2 hr	4-6 hr	12-24 hr	14-15 hr	>1, <10	100	R (25%), M (75%)

คำย่อ : d, วัน; F, ค่าชีวประสิทธิผลโดยการรับประทาน; hr, ชั่วโมง; M, เมแทบอลิซึม; min, นาที; N/A, ข้อมูลไม่เพียงพอ; R, ขับถ่ายทางไต; XR, รูปแบบออกฤทธิ์นาน; %, ร้อยละ; <, น้อยกว่า; >, มากกว่า

อันตรกิริยาระหว่างยา

ฤทธิ์ขับปัสสาวะของยาในกลุ่ม CAI ลดลงเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านการอักเสบชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drug; NSAID) โดยยาในกลุ่ม NSAID ลดปริมาณเลือดที่ไปยังไต จึงรบกวนฤทธิ์ในการขับปัสสาวะของยาในกลุ่มนี้ได้^{3, 5}

ข้อห้ามใช้หรือข้อควรระวัง

ยาในกลุ่ม CAI ทำให้ปัสสาวะมีความเป็นด่างเพิ่มขึ้น จึงลดการขับออกทางปัสสาวะของแอมโมเนียไอออน (NH_4^+) โดยการเปลี่ยนไปเป็นแอมโมเนียอิสระ (NH_3) ซึ่งดูดซึมกลับได้อย่างรวดเร็ว จึงอาจทำให้เกิดภาวะแอมโมเนียในเลือดสูง (hyperammonemia) และโรคสมองจากโรคตับ (hepatic encephalopathy) ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งได้¹⁴

การใช้ยาทางคลินิก

ยาในกลุ่ม CAI มีฤทธิ์ขับปัสสาวะอ่อน จึงมีการใช้ในกลุ่มนี้ในยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด³ ชื่อการค้า, รูปแบบยา และขนาดยาโดยทั่วไป และ pregnancy category ของยาในกลุ่ม CAI แสดงไว้ใน ตารางที่ 5 ข้อบ่งใช้ที่สำคัญของการใช้ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

▪ ต้อหิน (glaucoma)

ยาในกลุ่ม CAI ลดการสร้าง aqueous humor และช่วยลดความดันในลูกตา^{7, 15} จึงใช้ลดความดันในลูกตาในผู้ป่วย ต้อ หิน ชนิด มุม เป็ด (primary open-angle glaucoma) และใช้ในช่วงเวลาสั้นเพื่อรักษาต้อหินชนิดทุติยภูมิ (secondary glaucoma) ซึ่งเป็นต้อหินที่เป็นผลตามมาจากสาเหตุอื่น ๆ เช่น ม่านตาอักเสบ, อุบัติเหตุทางตา, การใช้ยาหยอดตากลุ่มสเตียรอยด์เป็นเวลานาน, เบาหวานขึ้นจอตา, เส้นเลือดที่จอประสาทตาอุดตัน, หลังการผ่าตัดต้อตางชนิด เป็นต้น^{5, 6, 15} ทั้งนี้ ยาหยอดตาที่ใช้ลดความดันในลูก

ตาโดยปราศจากผลทางไตและระบบไหลเวียนเลือด ได้แก่ dorzolamide และ brinzolamide¹⁵

▪ การทำปัสสาวะให้เป็นด่าง (urinary alkalinization)

กรดยูริกและ cystine ไม่ละลายน้ำ และอาจก่อให้เกิดนิ่วในปัสสาวะที่เป็นกรด ดังนั้น ผู้ที่มีภาวะ cystine ในปัสสาวะสูง (cystinuria) อาจใช้ยาในกลุ่ม CAI ในการปรับเพิ่มค่าความเป็นกรดต่างของปัสสาวะให้เป็นด่าง (7.0-7.5) เพื่อเพิ่มการละลายของผลึก cystine และป้องกันการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ ส่วนการป้องกันนิ่วจากกรดยูริก อาจต้องปรับเพิ่มค่าความเป็นกรดต่างของปัสสาวะให้เป็น 6.0-6.5⁵⁻⁷

▪ Acute mountain sickness (high-altitude sickness)

กลุ่มอาการจากการขึ้นพื้นที่สูงหรือ acute mountain sickness ได้แก่ อ่อนล้า, วิงเวียน, นอนไม่หลับ, ปวดศีรษะ และคลื่นไส้ มักพบในผู้ที่มีการเดินทางขึ้นไปยังพื้นที่สูงกว่า 3,000 เมตรเหนือระดับน้ำทะเลอย่างรวดเร็ว อาการนี้มักไม่รุนแรงและเป็นเพียงไม่กี่วัน ยาในกลุ่ม CAI ลดการสร้างน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid) และลดค่าความเป็นกรดต่างของน้ำไขสันหลังและสมอง จึงช่วยลดกลุ่มอาการจากภาวะ acute mountain sickness ได้¹⁶

▪ Metabolic alkalosis

ยาในกลุ่ม CAI ใช้ในการแก้ไขภาวะ metabolic alkalosis โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวอย่างรุนแรงที่เกิดจากการใช้ยาขับปัสสาวะมากเกินไป ยกตัวอย่างเช่น acetazolamide ใช้ในการแก้ไขภาวะ alkalosis และมีฤทธิ์ขับปัสสาวะ^{5, 6}

▪ โรคลมชัก (epilepsy)

ยาในกลุ่มนี้ใช้ในการรักษาโรคลมชักด้วยกลไกยังไม่แน่ชัด เชื่อว่าเป็นเพราะทำให้เกิด metabolic acidosis และฤทธิ์โดยตรงของยาต่อระบบประสาท อย่างไรก็ตาม การดื้อยาที่รวดเร็วทำให้มีข้อจำกัดในการใช้ยานี้ในการรักษาโรคลมชัก^{5, 6}

ตารางที่ 5 ชื่อการค้า, รูปแบบยา, ขนาดยาโดยทั่วไป และ pregnancy category ของยาในกลุ่ม CAI^{3, 5, 7, 13}

ยา	ชื่อการค้า	รูปแบบยา (ขนาด)	ขนาดยาโดยทั่วไป	Preg Cat.
CAI Topical				
Brinzolamide	Azopt	ยาหยอดตา (1 %)	-	C
Dorzolamide	Trusopt	ยาหยอดตา (2 %)	-	C
CAI Oral				
Acetazolamide	Diamox	ยาเม็ด (125, 250 มก.)	250 มก., 1-4 ครั้ง/วัน	C
Acetazolamide XR	Diamox Sequel	แคปซูล (500 มก.)	500 มก., 2 ครั้ง/วัน	C
Dichlorophenamide	Daranide	ยาเม็ด (50 มก.)	50 มก., 1-3 ครั้ง/วัน	C
Methazolamide	Naptazane	ยาเม็ด (25, 50 มก.)	50-100 มก., 2-3 ครั้ง/วัน	C

คำย่อ : Preg Cat., Pregnancy category (กลุ่มยาตามความปลอดภัยต่อทารกในครรภ์); XR, รูปแบบออกฤทธิ์นาน; %, ร้อยละ; มก., มิลลิกรัม

4.2 Thiazide diuretic และ

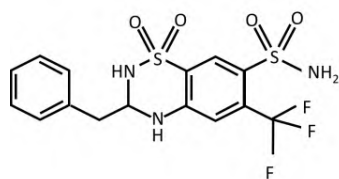
Thiazide-like diuretic

โครงสร้างและคุณสมบัติทางเคมี

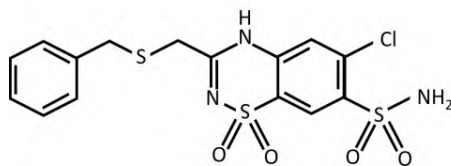
ยาในกลุ่ม thiazide diuretic ส่วนใหญ่เป็นอนุพันธ์ของ 1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxide ได้แก่ bendroflumethiazide, chlorothiazide, methyclothiazide, trichloromethiazide และ hydrochlorothiazide (**รูปที่ 4**) การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของ thiazide ทำให้ได้สารที่มีฤทธิ์ขับปัสสาวะคล้ายกับ thiazide จึงเรียกรวมกันว่า thiazide-like diuretic ได้แก่ chlorthalidone, metolazone และ indapamide (**รูปที่ 5**)³ ยาทั้งสองกลุ่มมีประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะปานกลาง ผลจากการออกฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาค่อนข้างคล้ายกัน แต่ระยะเวลาในการออกฤทธิ์แตกต่างกัน โดยยาในกลุ่ม thiazide-like diuretic ออกฤทธิ์ยาวนานกว่ายาในกลุ่ม thiazide diuretic³ ยาทั้งสองกลุ่มนี้มักเรียกรวมกันว่า “ยาในกลุ่ม thiazide”³

กลไกการออกฤทธิ์

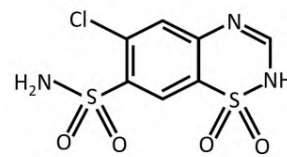
ยาในกลุ่ม thiazide ออกฤทธิ์ที่ท่อไตบริเวณ distal convoluted tubule โดยยับยั้งการทำงานของ $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ symporter ที่อยู่บน luminal membrane โดยการแข่งขันกับคลอไรด์ไอออนในการจับกับ Cl^- binding site บน $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ symporter จึงทำให้การดูดซึมกลับของโซเดียมและคลอไรด์ลดลง ในสภาวะปกติ $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ symporter จะขนส่งทั้งโซเดียมและคลอไรด์เข้าสู่เซลล์ โดยอาศัยพลังงานที่ผลิตได้จาก $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase pump (Na^+ pump) โซเดียมถูกขนส่งออกนอก epithelial cell โดยอาศัยกระบวนการนี้ที่บริเวณ basolateral membrane ส่วนคลอไรด์ถูกขนส่งออกจากเซลล์โดย chloride channel⁴⁻⁶ (**รูปที่ 6**) นอกจากนี้ ยังพบว่ายาในกลุ่ม thiazide ยังมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (vasodilation) และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CA ในระดับอ่อน⁶



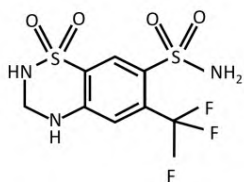
Bendroflumethiazide



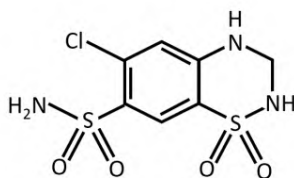
Benzthiazide



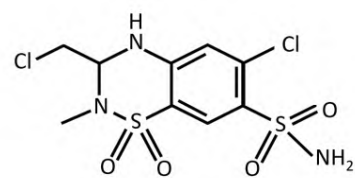
Chlorothiazide



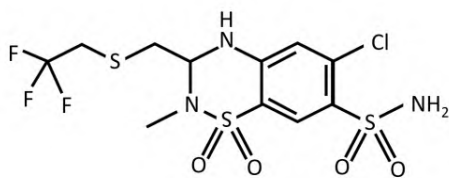
Hydroflumethiazide



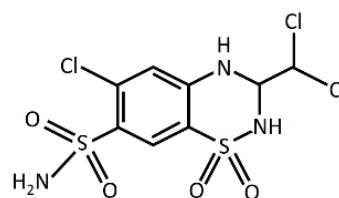
Hydrochlorothiazide



Methyclothiazide

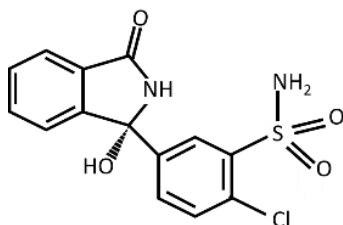


Polythiazide

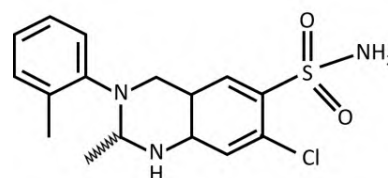


Trichlormethiazide

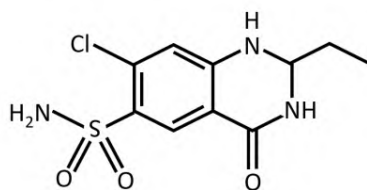
รูปที่ 4 สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่ม thiazide diuretic (ภาพโดย วริสรา ปาวิชาติกานนท์)



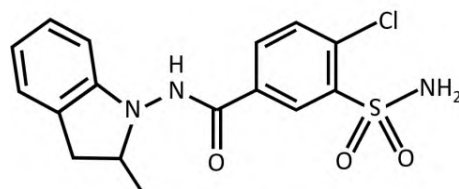
Chlorthalidone



Metolazone

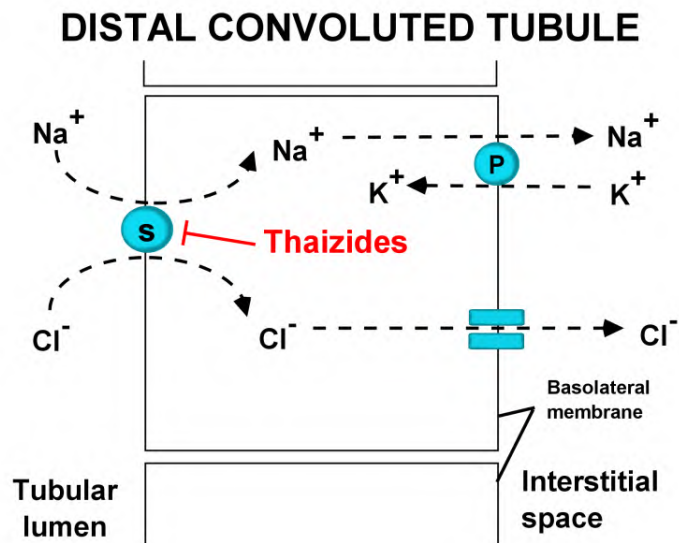


Quinethazone



Indapamide

รูปที่ 5 สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่ม thiazide-like diuretic (ภาพโดย วริสรา ปาวิชาติกานนท์)



รูปที่ 6 การแลกเปลี่ยนไอออนที่ท่อไตบริเวณ distal convoluted tubule และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม thiazide; สัญลักษณ์ : S, Symporter; P, $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase pump; ลูกศร, แสดงทิศทางการเคลื่อนที่ของไอออน (ภาพโดย วรวิสา ปาริชาติกานนท์)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

▪ ผลต่ออิเล็กโทรไลต์และ renal hemodynamic

ยาในกลุ่ม thiazide เพิ่มการขับออกของโซเดียมและคลอไรด์ โดยการยับยั้ง $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ symporter อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มนี้มีผลค่อนข้างน้อยต่อการขับโซเดียม เพราะโซเดียมส่วนมากจะถูกดูดซึมกลับมาแล้วก่อนที่จะถึงบริเวณ distal tubule ซึ่งบริเวณนี้มีการดูดซึมกลับของโซเดียมเพียงร้อยละ 10 ของปริมาณที่ถูกกรองทั้งหมด^{3, 4, 7} นอกจากนี้ ยากลุ่มนี้ยังเพิ่มการขับออกของโพแทสเซียม เนื่องจากเมื่อโซเดียมส่วนที่ไม่ถูกดูดซึมกลับจากการยับยั้งการทำงานของ $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ symporter มาถึงที่บริเวณ distal tubule ส่วนปลาย จะถูกดูดซึมกลับพร้อมกับการขับโพแทสเซียมออก ทำให้เกิดการสูญเสียโพแทสเซียม เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม loop diuretic³

ยากลุ่มนี้ลดการขับออกของกรดยูริก, ลดการขับออกของแคลเซียม และเพิ่มการขับออกของแมกนีเซียม^{3, 4, 7} การลดการขับแคลเซียมออกทางปัสสาวะ จึงทำให้ระดับแคลเซียมในเลือดสูงขึ้นเล็กน้อย แต่จะเพิ่มการขับแมกนีเซียมโดยไม่ทราบกลไกที่แน่ชัด¹⁷ ยากลุ่ม thiazide

ไม่มีผลต่อการไหลเวียนเลือดที่ไต (renal blood flow) และมีผลเล็กน้อยต่ออัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) โดยมีผลลด GFR เพียงเล็กน้อย³

เภสัชจลนศาสตร์

ยาในกลุ่ม thiazide ส่วนใหญ่ถูกดูดซึมดีจากทางเดินอาหาร ยาส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ภายใน 1-2 ชั่วโมงภายหลังรับประทาน ยาที่ละลายในน้ำได้ดีถูกกำจัดทางไตเป็นส่วนใหญ่ ส่วนยาที่ละลายในไขมันได้ดี ยกตัวอย่างเช่น bendroflumethiazide จะถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายได้มาก จึงมีฤทธิ์แรงกว่าและยาวนานกว่า ส่วน indapamide ละลายได้ดีในไขมัน และเกิดเมแทบอลิซึมและขับออกทางตับ จึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติ³

Chlorothiazide ไม่ละลายในไขมันและต้องให้ในขนาดยาสูง โดยเป็นยาในกลุ่ม thiazide เพียงชนิดเดียวที่บริหารโดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ในขณะที่ hydrochlorothiazide มีประสิทธิภาพสูงกว่าและมีขนาดยาที่ต่ำกว่ามาก ทั้งนี้ chlorthalidone จะถูกดูดซึมอย่างช้า ๆ

เภสัชวิทยาของยารักษาโรคหัวใจและหลอดเลือด

และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า⁵ ข้อสังเกตของยาในกลุ่ม thiazide คือ ค่าครึ่งชีวิตและระยะเวลาในการออกฤทธิ์แตกต่างกันมากระหว่างยาแต่ละชนิด เนื่องจากการหลั่งเข้าสู่

ท่อไต, การกำจัดยา (clearance) และการเปลี่ยนแปลงสภาพของยาแต่ละตัวแตกต่างกัน³ ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม thiazide แสดงไว้ใน ตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่ม thiazide^{3, 12, 13}

ยา	Onset	Peak	Duration	Half-life	Relative potency	F (%)	Elimination route
Thiazide diuretic							
Bendroflumethiazide	PO 2 hr	4 hr	6-12 hr	3-4 hr	10	100	R (30%), M (70%)
Chlorothiazide	PO 2 hr	4 hr	6-12 hr	0.5-2 hr	0.1	9-56	R
	IV 15 min	0.5 hr	2 hr	N/A	N/A	-	-
Hydrochlorothiazide	PO 2 hr	4-6 hr	6-12 hr	6-15 hr	1	70	R
Methyclothiazide	PO 2 hr	6 hr	24 hr	N/A	10	N/A	M
Trichlormethiazide	PO 2 hr	6 hr	24 hr	N/A	25	15	R
Thiazide-like diuretic							
Chlorthalidone	PO 2-3 hr	2 hr	24-72 hr	40 hr	1	65	R (65%), B (10%), U (25%)
Indapamide	PO 1-2 hr	2 hr	up to 36 hr	14 hr	20	93	M
Metolazone	PO 1 hr	2-8 hr	12-24 hr	14 hr	10	65	R (80%), B (10%), M (10%)

คำย่อ : B, ขับถ่ายทางน้ำดี; F, ค่าชีวประสิทธิผลโดยการรับประทาน; hr, ชั่วโมง; M, เมแทบอลิซึม; min; นาที; N/A, ข้อมูลไม่เพียงพอ; IV, ชนิดให้ทางหลอดเลือดดำ; PO, ชนิดรับประทาน; R, ขับถ่ายทางไต; U, ไม่ทราบแน่ชัด; %, ร้อยละ

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

▪ Hypokalemic metabolic alkalosis

ยาในกลุ่ม thiazide ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ symporter ที่ distal convoluted tubule จึงเพิ่มการขับออกของโพแทสเซียมและไฮโดรเจน จึงอาจทำให้เกิดภาวะ hypokalemic metabolic alkalosis ได้^{3, 6} อาการไม่พึงประสงค์นี้พบได้บ่อย แต่สามารถแก้ไขได้โดยการให้ยาเสริมโพแทสเซียม และการแก้ไขภาวะ hypovolemia⁵

▪ ภาวะอิเล็กโทรไลต์เสียสมดุล

ยาในกลุ่ม thiazide ทำให้เกิดการเสียสมดุลของของเหลวและอิเล็กโทรไลต์ ได้แก่ hypokalemia,

hyponatremia, hypochloremia, hypercalcemia, hyperuricemia และ hypomagnesemia³

ภาวะ hyponatremia เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของยาขับปัสสาวะกลุ่มนี้ซึ่งเกิดได้จากหลายสาเหตุจากยา ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระดับ antidiuretic hormone (ADH) จากภาวะ hypovolemia, การลดความสามารถในการเจือจางของไต และการเพิ่มการกระหายน้ำ อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวสามารถป้องกันได้โดยการลดขนาดยาในกลุ่ม thiazide หรือการจำกัดปริมาณน้ำ⁵

การใช้ยาในกลุ่ม thiazide เป็นเวลานานทำให้มีการกำจัดโพแทสเซียมออกไปจากร่างกายได้เช่นเดียวกับโซเดียม

จึงอาจทำให้เกิดภาวะ hypokalemia ขึ้นได้ บางครั้งจึงต้องให้ยาเสริมโพแทสเซียมควบคู่ไปกับการใช้ยาในกลุ่มนี้ ยกตัวอย่างเช่น potassium chloride หรืออาจใช้ยาในกลุ่มนี้ ร่วมกับยาในกลุ่ม K⁺-sparing diuretic³

▪ Hyperuricemia

ยาในกลุ่ม thiazide ทำให้ระดับของกรดยูริกในเลือดสูงขึ้น¹⁸ จึงควรระวังการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคเกาต์ (gout) ซึ่งมีภาวะกรดยูริกสูง เนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการปวดข้อ และข้ออักเสบกำเริบขึ้นได้³ อย่างไรก็ตาม การศึกษาทางคลินิกขนาดใหญ่พบว่า ยาในกลุ่ม thiazide เพิ่มความเสี่ยงของโรคเกาต์ในผู้ชายอายุน้อยกว่า 60 ปีเพียงร้อยละ 1 และไม่เพิ่มความเสี่ยงในผู้ที่มีอายุมากกว่า 60 ปี¹⁸

▪ ภาวะทนต่อน้ำตาลกลูโคสลดลง

(impaired glucose tolerance)

ยาในกลุ่ม thiazide อาจทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น (hyperglycemia) ซึ่งเกิดจากการที่ยาไปยับยั้งการหลั่งอินซูลิน, ลดการใช้น้ำตาลในเซลล์ และเพิ่มการสลายไกลโคเจน (glycogenolysis) ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงอาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยเบาหวาน โดยพบจากการใช้ hydrochlorothiazide ที่ขนาดยาสูงคือ มากกว่า 50 มิลลิกรัม/วัน และไม่พบจากขนาดยาต่ำ 12.5 มิลลิกรัม/วันหรือต่ำกว่า¹⁹ ผลกระทบนี้เกิดจากการปล่อยอินซูลินของตับอ่อนที่บกพร่อง และการใช้กลูโคสของเนื้อเยื่อที่ลดลง⁵ นอกจากนี้ ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์กระตุ้น ATP-sensitive K⁺ channel จึงทำให้เกิดการ hyperpolarization ของเซลล์เบต้าที่ตับอ่อน จึงยับยั้งการหลั่งอินซูลิน และมักรุนแรงขึ้นหากมีภาวะ hypokalemia ร่วมด้วย ดังนั้น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงจากยาในกลุ่ม thiazide จึงรักษาด้วยการแก้ไขภาวะ hypokalemia⁵

▪ โรคไขมันในเลือดสูง (dyslipidemia)

ยาในกลุ่ม thiazide อาจเพิ่มระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol และ ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) โดยไม่ทราบกลไกที่

ชัดเจน เชื่อว่าเป็นผลจากการสูญเสียแมกนีเซียมซึ่งเป็น cofactor ของเอนไซม์ lipoprotein lipase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาสลายพันธะเอสเทอร์ในโมเลกุลของไตรกลีเซอไรด์ที่อยู่ในเลือด ให้เป็นกรดไขมันและกลีเซอรอล เพื่อดูดซึมเข้าสู่เซลล์ไขมัน และนำไปเก็บสะสมไว้ในรูปไตรกลีเซอไรด์ที่เนื้อเยื่อไขมัน¹⁹

▪ หัวใจเต้นผิดจังหวะ

ระดับโพแทสเซียมในเลือดต่ำเนื่องจากการใช้ยาในกลุ่ม thiazide อาจรบกวนอัตราการเต้นของหัวใจห้องล่าง และนำไปสู่ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด ventricular arrhythmia จึงควรระวังการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ที่มีภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ⁶

▪ อาการไม่พึงประสงค์อื่น ๆ

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบไม่บ่อยนัก ได้แก่ คลื่นไส้, อาเจียน, ไข้, ผื่นแพ้, อ่อนล้า และประสาทสัมผัสเพี้ยน อาการไม่พึงประสงค์รุนแรงที่พบน้อยมาก ได้แก่ hemolytic anemia, eosinophilia, thrombocytopenia และตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน^{3, 5}

อันตรกิริยาระหว่างยา

ยาในกลุ่ม thiazide ลดฤทธิ์ของยาต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) และยาเร่งการขับกรดยูริกออกจากไต (uricosuric agent) ฤทธิ์ขับปัสสาวะของยาในกลุ่ม thiazide จะลดลงเมื่อใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม NSAID เนื่องจากยาในกลุ่ม NSAID ลดปริมาณเลือดที่ไปยังไต จึงรบกวนฤทธิ์ในการขับปัสสาวะของยาในกลุ่ม thiazide ได้³ นอกจากนี้ การใช้ยา thiazide ร่วมกับ cardiac glycoside, quinidine และยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะ (antiarrhythmic drug) อาจเกิดอันตรกิริยาที่รุนแรง และอาจทำให้เสียชีวิตได้จากภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด ventricular arrhythmia เพราะยาในกลุ่ม thiazide ชักนำให้เกิดภาวะ hypokalemia ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะ QT prolongation และเพิ่มพิษจากยา⁶