

RILMENIDINE: THE IMIDAZOLINE-1 RECEPTOR AGONIST

Supeenun Unchern

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University Bangkok, 10700 Thailand

ยาที่ใช้ทางคลินิกเพื่อรักษาความดันโลหิตสูงนั้น ประกอบด้วยยาที่มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาหลากหลาย ได้แก่ ยาขับปัสสาวะเช่น chlorothiazides furosemide ฯลฯ ยาในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor เช่น captopril, enalapril ฯลฯ ยาขยายหลอดเลือดกลุ่ม calcium channel blockers เช่น nifedipine nicardipine ฯลฯ และยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง adrenergic ได้แก่ ยากลุ่ม β -adrenoceptor antagonist เช่น propranolol, atenolol ฯลฯ เพื่อยับยั้งผลของ adrenergic ที่หัวใจ ยากลุ่ม α -adrenoceptor antagonists เช่น prazosin ยับยั้งผลของ adrenergic ที่หลอดเลือด และ ยากลุ่ม centrally acting α_2 -adrenoceptor agonists เช่น clonidine, methyl dopa, guanfacine, guanabenz ฯลฯ ซึ่งมีผลลด sympathetic outflow จากสมองไปยังส่วนต่างๆของร่างกาย

จากการประเมินการทำงานของระบบประสาท sympathetic ที่อวัยวะต่างๆ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง โดยวัด firing rate ของเส้นประสาท sympathetic และวัดปริมาณ norepinephrine ที่เข้าสู่กระแสเลือดในบริเวณอวัยวะต่างๆ พบว่ามีการเพิ่มการทำงานของระบบประสาท sympathetic ที่หัวใจ ไต และหลอดเลือดที่กล้ามเนื้อลาย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย ทั้งนี้ชี้ว่าการกระตุ้นของระบบประสาท sympathetic ใน

ภาวะความดันโลหิตสูงปฐมภูมิ (primary hypertension) สาเหตุที่ทำให้การทำงานของระบบประสาท sympathetic เพิ่มขึ้นนั้นยังไม่ทราบ แต่จากการตรวจวัดการ turn over ของ norepinephrine ในสมอง และจากการวัดปริมาณ norepinephrine และ lipophillic metabolites ของ norepinephrine ใน internal jugular vein แสดงว่าการกระตุ้น pressor noradrenergic nuclei ใน forebrain น่าจะเป็นกลไกที่ทำให้การทำงานของ peripheral sympathetic เพิ่มขึ้น

การเพิ่มการทำงานของระบบประสาท sympathetic นอกจากจะเพิ่มความดันโลหิตแล้วยังมีผลเสียอื่นๆ อีก เช่นมีผลต่อ metabolism มีผลลดการนำ glucose ไปยังกล้ามเนื้อทำให้เกิดภาวะ insulin resistance และ hyperinsulinemia มีผลลดการกำจัดไขมันที่ตับทำให้ระดับไขมันในเลือดสูงและอาจเป็นผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะได้ นอกจากนี้ tropic effect ของ adrenergic neurotransmitter มีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์หัวใจทำให้เกิดภาวะ left ventricular hypertrophy (LVH) ได้ ดังนั้นยาที่มีผลลดการทำงานของระบบประสาท sympathetic จึงนิยมใช้เป็นยาลดความดันโลหิตเพราะ นอกจากจะมีผลลดความดันโลหิตได้ดีแล้วยังมีผลยับยั้งผลข้างเคียงอื่นๆ ที่เกิดเนื่องจากการเพิ่มการทำงานของระบบประสาท sympathetic ได้

อีกด้วย จะเห็นได้ว่ายาในกลุ่ม centrally acting α_2 -adrenoceptor agonists เช่น clonidine นอกจากจะให้ผลดีในการรักษา mild hypertension หรือ moderate hypertension แล้ว ยังมีผลลด severe hypertension และ hypertensive crisis อีกด้วย¹⁻³ แต่อย่างไรก็ดียาในกลุ่มนี้มักใช้เป็น second-line หรือ third-line drugs ในการรักษาความดันโลหิตสูง เพราะมีผลข้างเคียงที่สำคัญคือ มึนงง (drowsiness) และ ปากแห้ง (dry mouth)⁴⁻⁵ ซึ่งเป็นฤทธิ์ของยาต่อสมองเช่นกัน ได้มีการพัฒนายาที่เป็น centrally acting α_2 -adrenoceptor agonists ตัวใหม่ๆ ขึ้นมา เช่น rilmenidine และยาอื่นๆ ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีคล้าย clonidine ซึ่งเรียกรวมๆ ว่า clonidine-like drugs และเมื่อมีการศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของสารกลุ่มนี้ในการลดความดันโลหิต โดยศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีของยาแต่ละตัว และผลลดความดันโลหิตที่เกิดขึ้น ข้อมูลชี้ให้เห็นว่ามี receptor อีกชนิดหนึ่งซึ่งมีความเฉพาะเจาะจงต่อสารที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย imidazoline ซึ่งขนานนาม receptor นั้นว่า imidazoline receptors (IR) ซึ่ง receptors นี้แตกต่างจาก α_2 -adrenoceptor, clonidine สามารถกระตุ้นได้ทั้ง α_2 -adrenoceptor และ imidazoline receptors ดังนั้น clonidine-like drug เหล่านี้ ไม่น่าจะออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตโดยผลที่มีต่อ α_2 -adrenoceptor เพียงประการเดียว⁶⁻⁷

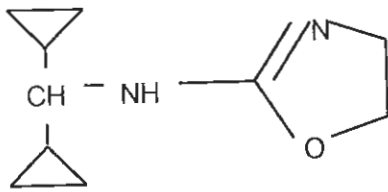
จากการศึกษาโดยใช้ selective antagonist พบว่า ฤทธิ์ลดความดันโลหิตของ clonidine-like drugs ผ่านผลของยาต่อ

imidazoline receptors ในขณะที่ผลข้างเคียง โดยเฉพาะอาการมึนงนนั้นเกี่ยวข้องกับ α_2 -adrenoceptor ในสมองบริเวณ locus caeruleus⁸⁻¹⁰ และจากการศึกษาโดยใช้ binding studies พบว่าสมองบริเวณ ventrolateral medulla สามารถจับกับ radiolabelled imidazoline¹¹⁻¹² แต่ไม่จับกับ catecholamines¹² ซึ่งในส่วนของก้านสมองบริเวณนี้ (NRL/RVLM : nucleus reticularis lateralis / rostroventrolateral medulla) เป็นส่วนของสมองที่เมื่อกระตุ้นแล้วทำให้ความดันโลหิตลดลง¹³

Rilmenidine เป็นยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์เจาะจงต่อ vasomotor center ในสมอง มีผลลดความดันเลือดได้ดีเท่ากับ clonidine แต่มีผลข้างเคียงทางสมองส่วนกลางน้อยกว่า¹⁴⁻¹⁶ จึงจัดได้ว่า rilmenidine เป็น centrally acting drugs ที่มีประสิทธิภาพสูงในการลดความดันโลหิตและมีฤทธิ์ข้างเคียงน้อย สามารถใช้เป็น first-line drug ในการรักษาความดันโลหิตสูงประเภทต่างๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพเท่ากับยาลดความดันเลือดในกลุ่มอื่นที่มีใช้อยู่ในท้องตลาด

ลักษณะทางเคมี

Rilmenidine (HYPERDIX[®]) มีสูตรโครงสร้างทางเคมีเป็น 2-(N-dicyclopropylmethyl)-amino-2-oxazoline ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมี Rilmenidine

กลไกการออกฤทธิ์

Rilmenidine ลดความดันโลหิตโดยการกระตุ้นสมองส่วนกลางซึ่งมีผลให้ sympathetic outflow ลดลง จากการทดลองพบว่าเมื่อฉีด rilmenidine เข้า 4th ventricle โดยตรงมีผลลดความดันโลหิตได้มากกว่าการให้ยาทางหลอดเลือด ถ้าให้ยาในสมองบริเวณ rostroventrolateral medulla (RVLM) จะลดความดันโลหิตได้ดีกว่าให้ในบริเวณ nucleus of the solitary tract (NTS) อย่างไรก็ตามการให้ rilmenidine ทาง 4th ventricle, ทาง RVLM และหลอดเลือดดำจะมีผลต่อ renal sympathetic baroreflex เหมือนกัน แสดงว่า RVLM น่าจะเป็นส่วนของสมองที่ rilmenidine ไปออกฤทธิ์¹⁶

ในการถ่ายที่รู้สึกตัว การฉีด rilmenidine เข้า 4th ventricle หรือ หลอดเลือดดำจะทำให้เกิด renal sympathoinhibition ซึ่งผลดังกล่าวยับยั้งได้โดย idazoxan หรือ efaroxan ซึ่งมีคุณสมบัติยับยั้งทั้ง imidazoline receptors และ α_2 -adrenoceptors, idazoxan ยับยั้งผลของ rilmenidine ได้ดีกว่า 2-methoxyidazoxan ซึ่งมีผลยับยั้งเฉพาะ α_2 -adrenoceptors ส่วนในการถ่ายที่ทำให้สลบด้วยยาสลบ การให้ idazoxan ในบริเวณ RVLM ยับยั้งผล renal sympatho-

inhibition ที่เกิดจากการให้ rilmenidine บริเวณ RVLM ได้ แต่ idazoxan ไม่สามารถยับยั้งหรือแก้ไขผลของ α -methyl norepinephrine ซึ่งเป็น α_2 -adrenoceptors agonist ข้อมูลนี้ชี้ชัดว่า rilmenidine ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตโดยการกระตุ้น imidazoline receptor ที่ RVLM ในสมองส่วนกลาง¹⁶

จากการศึกษาโดยใช้ (¹⁴C)2-deglucose autoradiography พบว่าถ้าให้ rilmenidine แก่สัตว์ทดลอง การใช้ glucose ของเซลล์สมองในส่วนต่างๆ ได้แก่ thoracic spinal cord ของ intermediolateral cell column, ส่วน area postrema, ventrolateral medulla, nucleus tractus solitarius และ cutaneous nucleus ลดลงการใช้ vehicle ไม่มีผลเหล่านี้ ผลของ rilmenidine นี้ไม่สามารถยับยั้งได้โดย BHT933 ซึ่งเป็น α_2 -adrenoceptors antagonist¹⁷ ข้อมูลนี้สนับสนุนข้อมูลเดิมที่ชี้ว่า rilmenidine ออกฤทธิ์ในสมองส่วนกลางโดยกระตุ้น imidazoline receptors มากกว่า α_2 -adrenoceptors และการที่พบว่า rilmenidine มี affinity ต่อ imidazoline receptors มากกว่า α_2 -adrenoceptors ทำให้มีผู้เสนอว่าการที่ rilmenidine ลดความดันโลหิตโดยมีผลข้างเคียงทางสมองน้อย เพราะฤทธิ์ลดความดันโลหิตของ rilmenidine เป็นผลจากการกระตุ้น imidazoline receptors และ rilmenidine ไม่มีผลต่อ α_2 -adrenoceptors ในสมองซึ่ง α_2 -adrenoceptors นี้เชื่อกันว่าเป็น receptors ที่ถูกกระตุ้นโดย clonidine แล้วทำให้เกิดผลข้างเคียงทางสมอง เช่น มึนงง ปากแห้ง ฯลฯ¹⁸

เภสัชจลนศาสตร์

rilmenidine ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว มีค่า absolute bioavailability ประมาณ 1 ระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุด 2 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา¹⁹ ถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว มีค่า total body plasma clearance ประมาณ 450 มล. ต่อนาที และมีค่า elimination half-life ประมาณ 8 ชั่วโมง จับกับโปรตีนในเลือดน้อย (<10%) มีความชอบพอกับเนื้อเยื่อสูง ยาไม่ถูกเปลี่ยนในร่างกาย (<95%) ถูกขับถ่ายทางปัสสาวะ 65% ทางอุจจาระ 1%

ค่าต่างๆทางเภสัชจลนศาสตร์ของ rilmenidine จะไม่เปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง จากการศึกษาพบว่าภาวะความดันโลหิตสูงไม่มีผลต่อการดูดซึม การกระจายตัว ตลอดจนกระบวนการในการกำจัดยาจากร่างกาย¹⁹ นอกจากนี้จากการศึกษาของ Beau และคณะ²⁰ สนับสนุนข้อมูลที่ว่า การใช้ rilmenidine เป็นเวลานานไม่มีการสะสมของยาในร่างกาย

ในผู้ป่วยสูงอายุ การดูดซึมของ rilmenidine จะช้าลง และค่า elimination half-life จะนานขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นผลจากการที่มีค่า apparent volume of distribution ลดลง (-12%) ในผู้ที่ไตล้มเหลวมีการลดลงอย่างชัดเจนของ apparent total clearance (-50%) และมีความสัมพันธ์โดยตรงระหว่างความเสื่อมของการทำงานของไตและความสามารถในการกำจัดยา ดังนั้นต้องมีการปรับลดขนาดในการรักษาของ rilmenidine ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีไตล้มเหลวอย่างรุนแรง (ค่า creatinine clearance น้อยกว่า 15 มล.ต่อนาที)¹⁹

ผลของ rilmenidine ในผู้ป่วย mild และ moderate hypertension

การศึกษาผลของ rilmenidine ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่จัดเป็น placebo resistance hypertension (ค่า diastolic blood pressure : DBP $\geq$ 95-115 mmHg) จำนวน 269 คน²⁰ ใช้ rilmenidine monotherapy (n=150) เป็นเวลา 1 ปี ขนาดยาที่ใช้เท่ากับ 1 หรือ 2 mg เมื่อได้รับยาครบ 1 ปี ค่า systolic blood pressure (SBP) และ ค่า DBP ลดลง 25 และ 17 mmHg ในกลุ่มที่ rilmenidine monotherapy ไม่ได้ผล มีการใช้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย (n=90) เมื่อครบ 1 ปี SBP และ DBP ลดลง 26 และ 17 mmHg ตามลำดับ ในกลุ่มสุดท้ายต้องเพิ่มยาตัวที่สามร่วมกับ rilmenidine และยาขับปัสสาวะ (n=29) จึงสามารถทำให้ DBP ลดเหลือ 90 mmHg ใน 6 เดือน (80%) ใน 12 เดือน (84%) ผู้ป่วยที่ได้รับ rilmenidine monotherapy และความดันโลหิตลดลงเป็นปกติจะเท่ากับ 66-60% ของผู้ป่วย และ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้รับ rilmenidine ในขนาด 1 mg²⁰

การศึกษาแบบ double blind multicenter trial เปรียบเทียบ rilmenidine กับ placebo ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงเล็กน้อยและสูงปานกลาง จำนวน 126 คน โดยผู้ป่วยทั้งหมดได้รับ placebo ก่อน 4 สัปดาห์ กลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่มีค่า mean blood pressure (supine) 95-104 mmHg ผู้ป่วยได้รับ rilmenidine 1 mg (n=30), และ placebo (n=35) นาน 4 สัปดาห์ กลุ่มที่สองเป็นกลุ่มที่มีค่า mean blood pressure (supine) 105-115 mmHg ผู้ป่วยได้รับ

rilmenidine 1 mg วันละ 2 ครั้ง (n=30), และ placebo (n=30) นาน 4 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ rilmenidine ทั้งหมด (n=61) นั้นความดันโลหิตลดลงมากกว่า placebo คือ ค่า SBP<160 และ DBP เท่ากับหรือน้อยกว่า 90 mmHg พบในผู้ป่วยที่ได้รับ rilmenidine = 61%, และในผู้ป่วยที่ได้รับ placebo = 23%²¹

การศึกษาเปรียบเทียบผลของ rilmenidine กับ clonidine โดยวิธี double-blind-clonidine controlled multicenter trial โดยผู้ป่วยได้รับ placebo สัปดาห์ที่ 4 สัปดาห์ก่อนได้รับยา ค่า DBP ของผู้ป่วยเท่ากับ 95-115 mmHg รักษาด้วย rilmenidine 1 mg หรือ clonidine 0.15 mg ถ้า ค่าของ DBP ยังคงมากกว่า 90 mmHg ให้เพิ่มขนาดของยาที่ใช้เป็น 2 เท่า พบว่าความดันโลหิตของผู้ป่วยลดลงโดยยาทั้ง 2 ตัวเท่าๆ กัน คือ ค่า SBP ลดลง 19 mmHg และค่า DBP ลดลง 12 mmHg เมื่อได้รับยานาน 6 สัปดาห์ แต่ rilmenidine มีผลข้างเคียงน้อยกว่า clonidine²²

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงเปรียบเทียบระหว่าง rilmenidine กับยาอื่น 4 กลุ่มซึ่งทาง U.S. Joint National Committee ยอมรับให้ใช้เป็น first-line drug ในการรักษาความดันโลหิตสูงอันได้แก่ ยาขับปัสสาวะ ยากลุ่ม β -adrenoceptor antagonist ยากลุ่ม calcium channel blockers และยากลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitor พบว่า rilmenidine มีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตสูง มีความปลอดภัยในการใช้ และได้รับการยอมรับเท่าเทียมกับยาทั้ง 4 กลุ่ม

และจากการศึกษานี้พบว่า rilmenidine ลดความดันโลหิต โดยมีผลขยายหลอดเลือด เพราะยับยั้งระบบประสาท sympathetic หรือ adrenergic ที่หลอดเลือด ผลนี้เกิดแม้ในเวลาที่มีการเปลี่ยนความดันโลหิตเมื่อยืนหรือออกกำลังกาย ความดันโลหิตลดลงใน 60% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา rilmenidine (ซึ่งจะเท่ากับผลที่พบในยาอื่นๆ อีก 4 กลุ่ม)²³

การศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ rilmenidine ที่ใช้ต่อผลลดความดันโลหิตสูงของยา โดยศึกษาในผู้ป่วย 60 คนที่เป็น mild หรือ moderate hypertension พบว่าผลลดความดันโลหิตของ rilmenidine เมื่อได้รับยาวันละครึ่ง เทียบกับ placebo (4 สัปดาห์) ขึ้นกับขนาดของ rilmenidine ที่ใช้ แต่ ในขนาด 1 mg ยาลดความดันโลหิตได้ดีโดยมีผลข้างเคียงน้อยกว่าเมื่อใช้ยาในขนาด 2 mg²⁴

ผลของ rilmenidine ต่อ cardiac hypertrophy

Left ventricular hypertrophy (LVH) เป็นผลจากภาวะเปลี่ยนแปลง hemodynamic ที่เป็นผลจากความดันโลหิตสูง จัดเป็นพยาธิสภาพที่พบบ่อยในผู้ป่วย essential hypertension (1.3-4-50% ของผู้ป่วย วัดโดย echocardiography) จากข้อมูลในปัจจุบันจะเห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างภาวะ LVH กับ อัตราเสี่ยงในการเสียชีวิตเฉียบพลัน, อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ, อัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วย, การเกิด stroke, การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ, และการเกิดภาวะหัวใจล้มเหลว ถึงแม้ยังไม่มีข้อมูลว่าการลดขนาดของหัวใจลงสามารถลด

cardiovascular risk ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงได้หรือไม่ แต่ในปัจจุบันผลของยารักษาความดันเลือดสูงต่อ LVH นับเป็น intermediate end point ในการรักษาความดันโลหิตสูงที่สำคัญนอกเหนือจากการที่ยาสามารถลดความดันโลหิตแล้ว

การศึกษาทางคลินิกถึงผลของ rilmenidine ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงซึ่งมีภาวะ LVH ร่วมด้วย 11 คน เป็นเวลา 1 ปี^{25,26} พบว่า rilmenidine ลดความดันโลหิตในผู้ป่วยจาก $148 \pm 3/102 \pm 1$ mmHg ไปเป็น $131 \pm 2/84 \pm 2$ mmHg ($p < 0.01$) และสามารถรักษาระดับความดันโลหิตให้ปกติตลอดเวลา 1 ปีที่ได้รับยา ขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลงจาก 152 ± 5 เหลือ 131 ± 4 g/m² body surface area ($p < 0.05$) ระดับฮอร์โมน atrial natriuretic factor (ANF) ไม่เปลี่ยนแปลงแม้ว่าความดันโลหิตลดลงเท่าค่าปกติ แต่จะลดลงเมื่อขนาดของหัวใจห้องล่างซ้ายลดลง โดยระดับของ ANF ลดจาก 48.4 ± 6.2 pg/mL เป็น 28.6 ± 3.4 pg/ml ($p < 0.05$) และคงอยู่ในระดับนี้แม้จะหยุด rilmenidine นาน 1 เดือนแล้วก็ตาม

ได้มีการศึกษาเปรียบเทียบผลจาก sympathectomy ร่วมกับการใช้ α_2 -adrenoceptor antagonist ในหนูที่มีความดันโลหิตสูงพบว่าสามารถป้องกันการเกิด cardiac และ vascular hypertrophy ได้ ถ้าให้ rilmenidine ในหนูอายุ 9 สัปดาห์สามารถลด cardiac hypertrophy, และขัดขวาง perivascular fibrosis ใน intramyocardial vessels และแก้ความผิดปกติในหลอดเลือดในบริเวณที่มีเส้นประสาท sympathetic ไปเลี้ยงมากๆ ได้เช่น

เดียวกัน²⁷ ดังนั้นผลของ rilmenidine ต่อภาวะหัวใจห้องล่างซ้ายโตน่าจะเป็นผลจากการที่ยาลด sympathetic activity เช่นกัน

ในการทดสอบผลของ rilmenidine ในผู้ป่วย mild และ moderate hypertension ซึ่งมีภาวะ LVH โดยเปรียบเทียบกับผลของ nifedipine ในผู้ป่วย 73 คน เป็นระยะเวลานาน 1 ปี การศึกษาเป็นแบบ double blind, randomized control trial, ผู้ป่วย 35 คน ได้รับ rilmenidine 1 mg และอาจเพิ่มขนาดได้ถึง 2 mg ต่อวัน เปรียบเทียบกับผู้ป่วย 38 คนที่ได้รับ nifedipine 40 mg ต่อวัน ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม ยาแต่ละตัวควบคุมความดันโลหิตของผู้ป่วยได้ โดย rilmenidine group ลดลงจาก 102.7 ± 4.6 เหลือ 88.5 ± 7.1 mmHg สำหรับ nifedipine group ลดลงจาก 102.7 ± 5.1 เหลือ 85.6 ± 7.9 mmHg ถึงแม้ก่อนได้รับยา ผู้ป่วยกลุ่ม rilmenidine มี left ventricular mass index (LVMI) 176.9 ± 41.3 g/m² ซึ่งสูงกว่าค่าในกลุ่ม nifedipine 172.6 ± 35.1 g/m² เมื่อได้รับยานาน 12 เดือน ค่า LVMI เหลือ 154.8 ± 40.2 g/m² ลดลง 22.1 ± 23.3 g/m², ($p < 0.001$) และสำหรับกลุ่ม nifedipine ค่า LVMI เหลือ 145.6 ± 36.4 g/m² ลดลง 26.9 ± 29.5 g/m², ($p < 0.001$) ไม่พบความแตกต่างระหว่างผลจากการใช้ยา 2 กลุ่มนี้²⁸

ผลของ rilmenidine ในผู้ป่วยเบาหวาน

เป็นที่ทราบกันดีว่าผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานเกิดความดันโลหิตสูงมากกว่าผู้ไม่เป็นเบาหวาน ซึ่งทั้งความดันโลหิตสูงและเบาหวานต่างก็เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดการ

แทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด นอกจากนี้ความดันโลหิตสูงเพิ่มโอกาสเกิด diabetic microangiopathy ดังนั้นการใช้ยาลดความดันโลหิตที่เหมาะสมกับผู้ป่วยเบาหวานไม่ควรมีผลรบกวน glucose tolerance และ/ หรือ lipid metabolism ฯลฯ และในระยะยาว ยาควรให้ผลในการรักษาที่ดี

จากการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันโลหิตสูงเล็กน้อยและที่มีความดันโลหิตสูงปานกลาง 29 คน (ชาย 17 คน, หญิง 12 คน) ซึ่งระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยควบคุมด้วย insulin ผู้ป่วยได้รับ rilmenidine 1 mg หรือ 2 mg นาน 16 สัปดาห์ ยาสามารถลดความดันโลหิตจาก $165 \pm 3 / 97 \pm 0.5$ mmHg เหลือ $159 \pm 4 / 88 \pm 1$ mmHg ภายใน 2 สัปดาห์ และเหลือ $149 \pm 3 / 85 \pm 1$ mmHg เมื่อได้รับยานาน 12 สัปดาห์ ($p < 0.01$) และผู้ป่วย 17 คน (59%) มีความดันโลหิตปกติ (SBP < 160 ; DBP < 90 mmHg, supine) ในผู้ที่ความดันโลหิตไม่ลดลงหลังจากใช้ rilmenidine การเพิ่มยาขับปัสสาวะให้แก่ผู้ป่วยทำให้ความดันโลหิตกลับเป็นปกติใน 90% ของผู้ป่วย การใช้ rilmenidine ไม่มีผลรบกวนระดับน้ำตาลในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหาร และระดับ glycosylated hemoglobin นอกจากนี้ยาไม่มีผลต่อระดับ LDL, HDL, TGs ของผู้ป่วย²⁹

ผลของ rilmenidine ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ lipid metabolism

ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีความผิดปกติของ lipid metabolism ยาที่ใช้ควรลดความดันโลหิตโดยไม่มีผลรบกวน lipid

metabolism จากการศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ($65.5 \pm 2.0 / 99.1 \pm 0.6$ mmHg) ที่เป็น hyperlipidemia type 2a/2b จำนวน 51 คน โดยเปรียบเทียบระหว่าง captopril 25-50 mg วันละ 2 ครั้ง (25 คน) และ rilmenidine 1 mg วันละครั้งหรือ 2 ครั้ง (26 คน) ค่าของ DBP ลดลงไม่แตกต่างกัน และผลต่อระดับ LDL cholesterol, HDL cholesterol, total cholesterol, triglycerides (TGs), apo AI, apo B, Lipoprotein A, และ uric acid ไม่แตกต่างกัน สรุปว่า rilmenidine สามารถใช้รักษาความดันโลหิตสูงที่มีความผิดปกติของ lipid metabolism ได้ดีเท่ากับ captopril³⁰ และในการศึกษาในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงจำนวน 2,635 คน (DBP > 90 mmHg) ซึ่งมีอัตราเสี่ยงของ cardiovascular disease หลายชนิดได้แก่ ผู้สูงอายุ (> 60 ปี), dyslipidemia, เบาหวาน, โรคไตเรื้อรัง, ภาวะปวดเค้นอก, ภาวะหัวใจล้มเหลว โดยใช้ rilmenidine 1 mg/วัน ภายใน 3 เดือนความดันโลหิตของผู้ป่วยกลับสู่ค่าปกติ ใน 73-82% ของผู้ป่วยทั้งหมด ในกลุ่มนี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ urea, creatinine, glucose, potassium, uric acid, ปริมาณ total clearance³¹, rilmenidine ไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด แม้ได้รับยานาน 2 ปี³² นอกจากนี้ rilmenidine ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับของ uric acid ในพลาสมา ระดับของ total cholesterol, ระดับของ potassium ไม่เพิ่มระดับของ urea และ creatinine ในเลือด ตลอดจนไม่มีผลทำให้การขับถ่ายของ electrolytes เปลี่ยนแปลง³³

ผลของ rilmenidine ในผู้ป่วยโรคไต

ประมาณ 75-80% ของผู้ป่วยโรคไตชั้นท้ายๆ มักมีความดันโลหิตสูงร่วมด้วยจากการศึกษาผลของ rilmenidine ในผู้ป่วยโรคไตจากศูนย์ทางโรคไต 4 ศูนย์ ในผู้ป่วย 17 คน (DBP=104±3 mmHg) มีค่า creatinine clearance 35±4 ml/min⁻¹ 1.73m² เมื่อได้รับ rilmenidine 1 mg วันละครั้งหรือวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 6 เดือน ผู้ป่วย 12 คน ค่า SBP ลดลง 12 mmHg, และค่า DBP ลดลง 8 mmHg³⁰

มีข้อมูลที่พบว่ามี imidazoline receptor ในบริเวณ proximal tubule ของไต ซึ่งผลของ rilmenidine หรือผลของยาในกลุ่ม imidazoline ซึ่งกระตุ้น imidazoline receptor ในบริเวณนี้ มีผลยับยั้ง Na⁺/H⁺ antiporter ที่ proximal tubule ซึ่งมีผลดีคือลด sodium retention ซึ่งน่าจะเป็นผลดีของ rilmenidine ในการควบคุมความดันโลหิตสูงในระยะยาว³⁴

อาการข้างเคียง

Rilmenidine ในขนาด 1 mg ทำให้มีอาการปากแห้ง 4.3-6.7%, มึนงง 3.0-3.7%³⁰⁻³¹ ในการเปรียบเทียบ rilmenidine กับ atenolol การใช้ rilmenidine ไม่พบอาการข้างเคียงที่พบเมื่อใช้ยา atenolol ซึ่งได้แก่ asthenia, fatigue on effort, acrosyndrom³⁵ เมื่อเปรียบเทียบกับ clonidine นาน 6 สัปดาห์ ยาทั้งสองให้ผล

ลดความดันโลหิตเท่ากัน แต่ rilmenidine มีผลข้างเคียงน้อยกว่า clonidine³⁶

สรุป

Rilmenidine เป็นยาลดความดันโลหิตสูงตัวใหม่ ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น imidazoline-1 receptor agonist ที่ออกฤทธิ์โดยกระตุ้น imidazoline-1 receptor ในสมองส่วนกลาง มีผลทำให้ความดันโลหิตลดลงเนื่องจากยาลด sympathetic outflow จากสมอง rilmenidine ลดความดันโลหิตได้ดีในผู้ป่วย mild และ moderate hypertension เทียบเท่ายาลดความดันโลหิตสูงในกลุ่มต่างๆ ที่ใช้เป็น first-line drugs เช่น captopril, hydrochlorothiazide, nifedipine และ propranolol และลดความดันโลหิตได้เท่ากับ clonidine ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อสมองเช่นเดียวกัน แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า clonidine มาก นอกจากนี้ rilmenidine ไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด ระดับไขมันในเลือด ระดับของ electrolytes ต่างๆ และจากข้อมูลทางคลินิก rilmenidine ใช้ลดความดันโลหิตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีภาวะแทรกซ้อนต่างๆ เช่น เบาหวาน ระดับไขมันในเลือดสูง โรคไต หรือในผู้ป่วยที่สูงอายุได้ดีและไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรง ดังนั้น rilmenidine น่าจะเป็น first-line drug ในการรักษาความดันโลหิตสูงอีกตัวหนึ่ง ทำให้มีตัวเลือกในการใช้ยารักษาความดันโลหิตสูงให้เหมาะกับพยาธิสภาพของผู้ป่วยได้หลากหลายขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Thananopavarn C, Golub MS, Eggena B, et al. Clonidine a centrally acting sympathetic inhibitor as monotherapy for mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol* 1982; 42: 153-158.
2. Hansen J. Alphamethyl-dopa in the treatment of hypertension. *Acta Med Scand* 1968; 183: 323-327.
3. Jerie P. Long-term evaluations of therapeutic efficacy and safety of guanfacine. *Am J Cardiol* 1986; 57: 55E-59E.
4. Reid JL. Clonidine and Imidazolines as antihypertensive agents. In Amery A, Fagard R, Lijnen P, Stoessen J-eds.: *Hypertensive Cardiovascular Disease. Pathophysiology and Treatment : The Hogue. Martinus Nijhoff* 1982; 814-827.
5. Williams CH. Quality of life and its impact on hypertensive patients. *Am J Med* 1987; 82: 98-105.
6. Bousquet P, Feldman J, Schwatz J. Central cardiovascular effects of alpha adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 232-236.
7. Emsberger P, Guiliano R, Willette RN, et al. Role of imidazole receptors in the vasodepressor response to clonidine analogs in the rostral ventrolateral medulla *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 408-418.
8. Feldman J, Tibirica E, Bricca G, et al. Evidence for the involvement of imidazoline receptors in the central hypotensive effect of rilmenidine in the rabbit. *Br J Pharmacol* 1990; 100: 600-604.
9. Tibirica E, Mermet C, Feldman J, et al. Correlation between the inhibitory effect on catecholaminergic ventrolateral medullary neurons and the hypotension evoked by clonidine : a voltametric approach. *J Pharm Exp Ther* 1982; 50: 642-647.
10. Tibirica E, Feldman J, Mermet C, et al. Selectivity of rilmenidine for the nucleus reticularis lateralis, a ventrolateral medullary structure containing imidazoline preferring receptors. *Exp J Pharmacol* 1991; 209: 213-221.
11. Meeley MP, Emsberger PR, Granata AR, et al. An endogenous clonidine displacing substance from bovine brain : receptor binding and hypotensive actions in the ventrolateral medulla. *Life Sci* 1986; 38: 1119-1126.
12. Emsberger PR, Meeley MP, Mann JJ, et al. Clonidine binds to imidazole binding site as well as α 2-adrenoceptor in the ventrolateral medulla. *Eur J Pharmacol* 1987; 134: 1-13.
13. Bousquet P, Feldman J, Bloch R, et al. The nucleus reticularis a region highly sensitive to clonidine. *Eur J Pharmacol* 1981; 69: 389-392.
14. Laubie M, Poignant JC, Scuvée-Moreau J, et al. Pharmacological properties of (N-dicyclo propylmethyl) amino-2-oxazoline (S-3341) on alpha-2 adrenoceptor agonist. *J Pharmacol* 1985; 16: 259-278.
15. Van Zwieten PA, Thozolen MJMC, Janleman FAM, et al. Central and peripheral effects of S3341(N-dicyclopropylmethyl) amino-2-oxominozoline in animal models. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986; 279: 130-148.
16. Head GA, Bruke SL, Chan CKS. Sites and receptors involved in the sympathoinhibitory actions of rilmenidine. *J Hypertens* 1998; 15(suppl 3): S7-S12.
17. Macial M, Susna E, Browne SE. Brain structures involved in the hypotensive effects of rilmenidine: evaluation by 14 C 2- deoxyglucose autoradiography. *J Cardio Pharmacol* 1995; 26(Suppl): S55-S58.
18. Bousquet P, Dontenwill M, Grency H, et al. II-Imidazoline receptors: an update. *J Hypertens* 1998; 16(Suppl 2): S1-S4.
19. Genissel P, Bronet N. Pharmacokinetics of Rilmenidine. *Am J Med* 1989; 87(suppl 3C): 18S-23S.
20. Beau B, Mahieux F, Pqraire M, et al. Efficacy and safety of Rilmenidine for arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 95D-102D.
21. Ostemann B, Brisgarid J, Schmitt I. Fillastre: Efficacy and acceptability of Rilmenidine for mild to moderate Systemic Hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 76D-80D.
22. Fellestre J, Letac B, Galinier F, et al. A multicenter double-blind comparative Study of Rilmenidine and Clonidine in 333 Hypertensive Patients. *Am J Cardio* 1988; 61: 81D-85D.
23. Laurent S, Salfa M. Rilmenidine: A novel approach to first-line treatment of

- hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 5 (Part 2): 99S-105S.
24. Luccioni R, Lambert M, Ambrosi P, et al. Dose-effect relationship of rilmenidine after chronic administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 157-160.
 25. Trimarco B, Rosiello G, Sarno D, et al. Effects of One -Year Treatment with Rilmenidine on Systemic Hypertension-Induced Left Ventricular Hypertrophy in Hypertensive Patients. *Am J Cardiol* 1994; 74: 36A-42A.
 26. Trimarco B, Morisco C, Sarno D, et al. Rilmenidine in patients with left ventricular mass. *J Cardio Pharmacol* 1995; 26(Suppl 2): S29- S33.
 27. Bobile A, Dilley K, Kanellakis P. Sympatho-adrenal mechanisms regulating cardiovascular hypertrophy in primary hypertension: a role of rilmenidine. *J Hypertens* 1998; 16(Suppl 3): S51- S55.
 28. Sadowski Z, Szwed H, Kuch-Wocial A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients after 1 year of treatment with rilmenidine: a double blind, randomized, controlled (versus nifedipine) study. *J Hypertens* 1998; 16(Suppl 3): S55- S62.
 29. Mpoy M, Vandeleene B, Ketelsiegers J, et al. Treatment of systemic hypertension in muscle-Treated diabetes mellitus with Rilmenidine. *Am J Cardiol* 1998; 61: 91D- 94D.
 30. Scemama M, Fervier B, Beucler I, et al. Lipid profile and antihypertensive efficacy in Hyperlipidemic -Hypertensive Patients Comparisons of Rilmenidine & Captopril. *J Cardio Pharmacol* 1995; 26(Suppl 2): S34 – S39.
 31. Pillion G, Fevriers B, Codis P, et al. Long-Term Control of Blood Pressure by Rilmenidine in High-Risk Population. *Am J Cardiol* 1994; 74: 58A- 65A.
 32. Scau B, Mahieux F, Paraire M. Efficacy and safety of rilmenidine for arterial hypertension. *Am J Cardiol* 1988; 61: 95D-102D.
 33. Fiorentini C, Gruillet C, Guzzai M. Etude multicentrique en double aveugle comparant la rilminidine 1 mg et hydrochlorothiazide 25 mg chez 224 patients. *Arch Mal Cœur* 1989; 82: 39-46.
 34. La chaud V, Limon I, Tesson F, et al. Characterization of imidazoline-guanidinium receptive site in renal medulla From Human Kidney. *Am J Hypertens* 1992; 5: S69-S71.
 35. Dollochio M, Gosse P, Fillastre JP. La rilmenidine un novel antihypertenseur dans Le traitement de prenier intention de hypertension arterielle essentielle. Etude muticentrique en double aveugle contre ate nolol. *Presse Med* 1991; 30: 1265-1271.