

ยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง : ผลลดความดันเลือดและอื่น ๆ

CENTRALLY ACTING SYMPATHOLYTICS: HYPOTENSIVE EFFECT AND BEYOND

สุรศักดิ์ วิชัยโย

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

ติดต่อผู้นิพนธ์ : surasak.wic@mahidol.ac.th

SURASAK WICHAIO

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok

Corresponding Author: surasak.wic@mahidol.ac.th

รหัส 1-000-SPU-000-1403-01

จำนวนหน่วยกิต 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 12 มีนาคม 2557

วันที่หมดอายุ : 12 มีนาคม 2559

บทคัดย่อ

ยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลางแต่ละชนิดมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาแตกต่างกัน ยา rilmenidine ซึ่งมีความจำเพาะต่อ I₁-imidazoline receptor (I₁-R) นอกจากลดความดันเลือด ยังแสดงผลดีต่อหัวใจและหลอดเลือด โดยลดการหนาตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ลดระดับน้ำตาลในเลือด total cholesterol และ triglyceride รวมทั้งปกป้องไต เป็นต้น ซึ่งผลดังกล่าวอาจเกิดจากทั้งฤทธิ์การยับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลางและการกระตุ้น I₁-R ที่อวัยวะส่วนปลายโดยตรง ขณะที่ยา α -methyl dopa ซึ่งจำเพาะต่อ α_2 -adrenergic receptor (α_2 -AR) แสดงเฉพาะผลลดความดันเลือด อย่างไรก็ตาม α -methyl dopa จัดเป็นยาที่ปลอดภัยในหญิงตั้งครรภ์มากกว่ายาอื่นในกลุ่มเดียวกัน ส่วนยา clonidine ซึ่งจับได้ดีทั้ง I₁-R และ α_2 -AR ปัจจุบันถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคอื่นๆ โดยเฉพาะโรคทางระบบประสาทและจิตเวช เช่น ในผู้ป่วยโรคสมาธิสั้น (attention deficit/ hyperactivity disorder) ซึ่งยาออกฤทธิ์กระตุ้น α_{2A} -adrenergic receptor (α_{2A} -AR) ที่สมองส่วน prefrontal cortex (PFC) ทำให้การควบคุมสมาธิ อารมณ์และพฤติกรรมดีขึ้น เป็นต้น สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากยาทั้งกลุ่ม ได้แก่ ง่วงซึมและปากแห้ง ซึ่งพบอุบัติการณ์สูงกว่าจากยาที่ชอบจับกับ α_2 -AR นอกจากนี้เมื่อต้องการหยุดยา clonidine ควรค่อย ๆ ลดขนาดยาเพื่อป้องกัน rebound hypertension และควรระมัดระวังอาการแพ้ยาจาก α -methyl dopa อีกทั้งธาตุเหล็กสามารถลดการดูดซึมยา α -methyl dopa จากทางเดินอาหารอย่างมีนัยสำคัญ

คำสำคัญ : ยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง, α_2 -adrenergic receptor, I₁-imidazoline receptor, rilmenidine, clonidine, α -methyl dopa

Abstract

Each centrally acting sympatholytic has its own distinct pharmacological properties. In addition to hypotensive effect, rilmenidine, a selective I₁-IMIDAZOLINE RECEPTOR (I₁-R) agonist, exhibits cardiovascular benefits by reducing left ventricular hypertrophy, platelet aggregation, blood sugar, total cholesterol, and triglyceride as well as demonstrating renoprotection. These outcomes may result from both central sympatholytic activity and direct activation of peripheral I₁-R at target organs. In contrast, α -methyldopa, a selective α_2 -adrenergic receptor (α_2 -AR) agonist, only produces a blood pressure lowering effect. It is, however, safer for pregnant women than other drugs in its class. Clonidine, which acts on both I₁-R and α_2 -AR, is currently used to treat various diseases, especially neuropsychiatry. In patients with attention deficit/hyperactivity disorder, for example, clonidine activates the α_{2A} -adrenergic receptor (α_{2A} -AR) at the prefrontal cortex (PFC), resulting in an improvement in concentration, mood and behavior. In terms of adverse drug reactions, drowsiness and a dry mouth are commonly observed as classic effects. However, these events are more frequent in drugs with high α_2 -AR affinity. Furthermore, clonidine should be slowly discontinued to avoid rebound hypertension. Awareness of α -methyldopa hypersensitivity reactions should also be raised. Moreover, α -methyldopa gastrointestinal absorption is significantly reduced by iron.

Keywords: centrally acting sympatholytics, α_2 -adrenergic receptor, I₁-imidazoline receptor, rilmenidine, clonidine, α -methyldopa

บทนำ

การทำงานมากเกินไปของระบบประสาทซิมพาเทติก (Sympathetic overactivity) ถือเป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคความดันเลือดสูง โรคอ้วน และ metabolic syndromes โดยความผิดปกติดังกล่าวอาจเป็นผลจากหลายสาเหตุ ได้แก่ พันธุกรรม โรคบางชนิดหรือพฤติกรรมที่นำมาสู่ความเครียดทั้งทางร่างกายและอารมณ์ เป็นต้น^{1,2} ยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง เป็นยาที่มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคความดันเลือดสูง ซึ่งออกฤทธิ์ลดการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก แล้ว

ส่งผลให้ความดันเลือดลดลง²⁻⁵ แต่ด้วยข้อมูลทางคลินิกเกี่ยวกับประสิทธิผลในการลดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ทางด้านหัวใจและหลอดเลือดยังมีน้อยเมื่อเทียบกับยากลุ่มอื่น จึงทำให้ไม่ถูกจัดเป็นยาอันดับแรก (first line drug) ในการรักษาโรคความดันเลือดสูง⁶⁻⁸ อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันมีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิผลของยากลุ่มนี้ต่อปัจจัยเสี่ยงเหล่านั้นมากขึ้น^{5,9} นอกจากนี้ ยาบางชนิดในกลุ่มถูกนำมาใช้รักษาโรคอื่น ๆ¹⁰ ดังนั้น การทราบข้อมูลทางเภสัชวิทยาและการใช้ในทางคลินิกของยาเหล่านี้ จึงมีความสำคัญเพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์สูงสุดจากการใช้ยา

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง

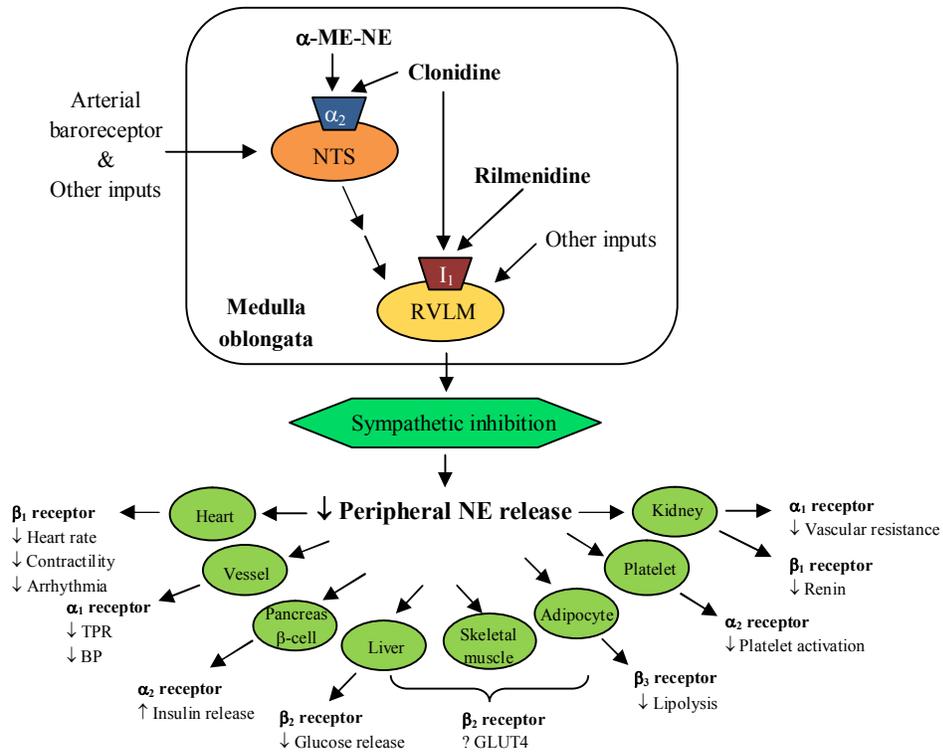
ปัจจุบันยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลางที่มีทะเบียนตำรับในประเทศไทย ได้แก่ clonidine, α -methyl dopa และ rilmenidine ซึ่งมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่ศูนย์ควบคุมการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดบริเวณสมองส่วน medulla oblongata โดยยา rilmenidine มีความจำเพาะต่อการกระตุ้น I_1 -R ที่ rostral ventrolateral medulla (RVLM) แล้วส่งผลยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก จึงทำให้การปลดปล่อย norepinephrine (NE) จากปลายประสาทลดลง (ภาพที่ 1) ขณะที่ α -methyl dopa จะถูกแปรสภาพในเซลล์ประสาทที่ nucleus tractus solitarius (NTS) ด้วยเอนไซม์ dopa decarboxylase เป็น α -methyl dopamine ตามด้วยเอนไซม์ dopamine β -hydroxylase ได้เป็น α -methyl norepinephrine (α -ME-NE) แล้วถูกเก็บใน secretory vesicle เมื่อถูกปลดปล่อยจากปลายประสาท α -ME-NE สามารถกระตุ้น presynaptic α_2 -AR ที่เซลล์ประสาทบริเวณ NTS แล้วส่งเสริม RVLM เพื่อยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก สำหรับ clonidine พบว่า สามารถกระตุ้นทั้ง I_1 -R และ α_2 -AR แต่ชอบจับกับ I_1 -R มากกว่า¹¹⁻¹⁴ นอกจากนี้ยาแต่ละชนิดยังมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

รวมทั้งอาจมีการเลือกใช้ในภาวะที่แตกต่างกัน ดังแสดงใน ตารางที่ 1

เนื่องจาก adrenergic receptor (AR) มีการกระจายตัวตามอวัยวะต่าง ๆ ดังนั้น ระดับ NE ที่ลดลงจากยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง จึงส่งผลต่ออวัยวะเหล่านั้น (ภาพที่ 1) ได้แก่

1. หลอดเลือดและหัวใจ

การกระตุ้น α_1 -adrenergic receptor (α_1 -AR) ที่ลดลง ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัว จึงลดแรงต้านทานของหลอดเลือด (total peripheral resistance; TPR)¹⁰ อีกทั้ง การกระตุ้น β_1 -adrenergic receptor (β_1 -AR) ที่ลดลง ทำให้อัตราการเต้นและการบีบตัวของหัวใจลดลง จึงลดปริมาตรเลือดที่ถูกสูบฉีดออกจากหัวใจในหนึ่งนาที (cardiac output; CO)⁸ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงทั้งที่หลอดเลือดและหัวใจข้างต้น ส่งผลลดความดันเลือด (ความดันเลือด = CO x TPR) สำหรับยา rilmenidine นอกจากมีประสิทธิผลในการลดความดันเลือดโดยรบกวนการทำงานของหัวใจเพียงเล็กน้อยแล้ว ยังสามารถลดการหนาตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย (left ventricular hypertrophy) ทั้งในสัตว์ทดลองและผู้ป่วยความดันเลือดสูง^{11,14,18} ซึ่งอาจเป็นผลจากการกระตุ้น I_1 -R ที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจและเซลล์สร้างเส้นใย (fibroblast) แล้วลดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ร่วมกับยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์สร้างเส้นใย ซึ่งเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพดังกล่าว¹⁹



ภาพที่ 1 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่ยับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง การกระตุ้น I₁-R (ยา rilmenidine และ clonidine) ที่ RVLM และ α₂-AR (ยา α-ME-NE และ clonidine) ที่ NTS บริเวณสมองส่วน medulla oblongata ส่งผลยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้มีการปลดปล่อย NE น้อยลง จึงลดการกระตุ้น AR ที่อวัยวะส่วนปลาย โดยสัญลักษณ์ ↑ และ ↓ แสดงถึงผลของยาที่อาจเพิ่มและลดการเกิดเหตุการณ์เหล่านั้น ตามลำดับ สัญลักษณ์ ? หมายถึงข้อมูลยังไม่ชัดเจน^{1,5,11,14,15-17}

ผลต่อการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดซึ่งเป็นสาเหตุให้หลอดเลือดหัวใจและสมองอุดตันพบว่ายา clonidine เมื่อให้เดี่ยวๆ จะกระตุ้น α₂-AR ที่เกล็ดเลือด แล้วส่งเสริมการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในหลอดทดลอง แต่เมื่อให้ร่วมกับ epinephrine หรือ NE ซึ่งจับกับ α₂-AR ได้ดี พบว่ายา clonidine สามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดจากผลของสารทั้งสองชนิด โดยเชื่อว่าในสภาวะที่มีการแย่งจับกับ

α₂-AR ทำให้ clonidine ไปจับและกระตุ้น I₁-R ที่เกล็ดเลือดแล้วส่งผลต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด^{20,21} อย่างไรก็ตามยังไม่พบผลการศึกษาในผู้ป่วยความดันเลือดสูง ขณะที่ยา rilmenidine สามารถลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดทั้งในหลอดทดลองและผู้ป่วยความดันเลือดสูง ซึ่งอาจเป็นผลจากทั้งการยับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกและการจับกับ I₁-R ที่เกล็ดเลือด^{21,22}

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของยาที่ยับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง

คุณสมบัติ	ชื่อยา		
	α -Methyldopa	Clonidine	Rilmenidine
$\alpha_2I_1K_i$ o1eap ^{41,9,3 63} (ค่าสูงแสดงถึง ความจำเพาะต่อ I ₁) เภสัชจลนศาสตร์ ^{10, 37-39}	0.00082 (ผลจาก a-ME-NE)	3.8	29.5
Bioavailability (%)	25 (range 8-62) มี first-pass metabolism	75-100	100
Metabolism	Sulfation เป็นส่วนใหญ่	ไม่พบข้อมูลที่ชัดเจน	ไม่พบข้อมูลที่ชัดเจน
Half-life (t _{1/2} , h)	1.7	6-15	8.5
Excretion	ถูกขับออกทางไต (รูปเดิม 50%)	ถูกขับออกทางไต (รูปเดิม 50%)	ถูกขับออกทางไต (รูปเดิม 52-93%)
การเลือกใช้ในโรคความดัน เลือดสูง	จัดเป็นหนึ่งในยาอันดับแรกสำหรับรักษา chronic hypertension ในหญิงตั้งครรภ์ เนื่องจากมีข้อมูลความปลอดภัยระยะยาว ทั้ง ต่อทารกในครรภ์และพัฒนาการของเด็กหลัง คลอด (ติดตามผล 7.5 ปี) ^{6,7}	เนื่องจากเป็นยาจับประจําที่ออกฤทธิ์ เร็ว (15-30 นาที) และเป็น short-acting จึงมีการใช้ในผู้ป่วย hypertensive urgencies คือ ความดันเลือด >180/120 mmHg แต่ไม่พบความ ผิดปกติของอวัยวะ ^{6,40,41} ปัจจุบันความ นิยมในการใช้ลดลงเนื่องจากผล ข้างเคียงจากการใช้ยา รวมถึงต้องระวัง การเกิด rebound hypertension ⁸	ใช้ในโรคความดันเลือดสูง (mild to moderate hypertension) ^{18,42}
ขนาดยา	ขนาดรับประทาน: 250-1,000 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ⁶ กรณี chronic hypertension ในหญิงตั้งครรภ์: 500-3,000 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ⁴³	ขนาดรับประทาน: 0.1-0.8 มิลลิกรัมต่อ วัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ⁶ กรณี hypertensive urgencies: ครั้ง แรก 0.1-0.2 มิลลิกรัม ตามด้วย 0.05- 0.1 มิลลิกรัม ทุกๆ ชั่วโมง จนความดัน เลือดลดลงตามเป้าหมาย (ขนาดยา สูงสุด 0.7 มิลลิกรัม) ^{40,44}	ขนาดรับประทาน: 1-2 มิลลิกรัมต่อวัน ^{18,42}
ข้อห้ามใช้	- ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา methyldopa ⁷² - ผู้ป่วยโรคตับที่แสดงอาการ (active liver diseases) เช่น ตับอักเสบเฉียบพลัน (acute hepatitis) และโรคตับแข็ง (active cirrhosis) ⁷² - การใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ monoamine oxidase ⁷²	- ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา clonidine ⁶⁴	- ผู้ที่มีประวัติแพ้ยา rilmenidine ⁶⁶ - ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า ชนิดรุนแรง ⁶⁶ - มีการทำงานของไต บกพร่องรุนแรง (creatinine clearance < 15 ml/min) ⁶⁶

หมายเหตุ : ค่า K_i = dissociation constant ซึ่งบ่งชี้ถึงความเข้มข้น (Molar) ของยา ที่สามารถจับได้ร้อยละ 50 ของจำนวน receptor ทั้งหมด จึงนำค่านี้มาเปรียบเทียบกับความสามารถจับกับ receptor (binding affinity) ของยา โดยค่าน้อยแสดงถึงความชอบจับสูง

2. ไต

การกระตุ้น β_1 -AR ที่ไตลดลง ทำให้
การหลั่ง renin จาก juxtaglomerular
apparatus ลดลง จึงลดการทำงานของระบบ

renin-angiotensin-aldosterone ซึ่งผลดังกล่าว
ร่วมกับการกระตุ้น α_1 -AR ที่หลอดเลือดลดลง
ทำให้หลอดเลือดแดงที่ไตคลายตัวแล้วลดแรง
ต้านทานของหลอดเลือด อีกทั้งพบการลดลง

ของระดับ aldosterone^{1,3,8,23,24} สำหรับผลในสัตว์ทดลองของยา rilmenidine พบว่านอกจากเพิ่มการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงที่ไต ยายังสามารถกระตุ้น I₁-R ที่ท่อไตส่วนต้นแล้วลดการดูดกลับโซเดียม^{11,25,26} อย่างไรก็ตามการศึกษาในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดสูงเล็กน้อย พบเพียงแรงต้านทานของหลอดเลือดแดงที่ไตลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบผลการขับโซเดียม¹⁴ นอกจากนี้ยา rilmenidine สามารถลดระดับ microalbuminuria ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีความดันเลือดสูงร่วมด้วย ซึ่งแสดงถึงการปกป้องไต¹⁸

3. อวัยวะอื่นที่เกี่ยวข้องกับภาวะต่ออินซูลิน

เนื่องจากการกระตุ้น β_2 -adrenergic receptor (β_2 -AR) และ α_2 -AR ที่ islet β -cell ส่งผลเพิ่มและยับยั้งการหลั่งอินซูลิน ตามลำดับ^{1,5,27} ดังนั้นยาที่จับกับ α_2 -AR ได้ดี จึงจับกับ receptor ชนิดนี้ที่ islet β -cell แล้วยับยั้งการหลั่งอินซูลิน เช่น การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ยา clonidine ลดการหลั่งอินซูลิน อีกทั้งยังกระตุ้น α_2 -AR ที่ α -cell ของตับอ่อน แล้วเพิ่มการหลั่งกลูคากอน²⁷⁻²⁹ นอกจากนี้ยา α -methyl dopa แสดงฤทธิ์ในการยับยั้งการหลั่งอินซูลินในระยะแรก (early or first-phase insulin secretion) ที่ถูกเหนี่ยวนำโดยการให้กลูโคส³⁰ ขณะที่ moxonidine ซึ่งชอบจับกับ I₁-R เพิ่มการหลั่งอินซูลินในระยะแรก โดยอาจเป็นผลจากทั้งการยับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกและการกระตุ้น I₁-R ที่ islet β -cell³⁰⁻³²

ในการตอบสนองต่ออินซูลินของอวัยวะต่าง ๆ พบว่าการกระตุ้น β_2 -AR มีความ

เกี่ยวข้องกับภาวะต่ออินซูลิน เนื่องจากการปลดปล่อยกลูโคสจากตับ ทั้งที่มาจาก การสร้างขึ้นมาใหม่ (gluconeogenesis) และจากการสลายไกลโคเจน (glycogenolysis) อีกทั้ง การศึกษาในหลอดทดลอง พบว่าการกระตุ้น β_2 -AR ที่เซลล์ไขมัน ยังต้านฤทธิ์ของอินซูลิน ในการขับเคลื่อน glucose transporter 4 (GLUT4) จากภายในเซลล์มายังผิวเซลล์ จึงลดการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ ซึ่งเหตุการณ์ข้างต้น อาจส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น นอกจากนี้การกระตุ้น β_3 -adrenergic receptor ที่เซลล์ไขมันยังเพิ่มการสลายไขมัน (lipolysis) ทำให้มีกรดไขมันอิสระเพิ่มขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดการสร้างและสะสม triglyceride ที่อวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับ กล้ามเนื้อลายและตับอ่อน เป็นต้น^{1,5,22,33} อย่างไรก็ตาม ยา clonidine มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น^{28,34} แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในสัตว์ทดลอง³⁵ จึงอาจแสดงให้เห็นว่ายาไม่ส่งเสริมการตอบสนองต่ออินซูลินของอวัยวะส่วนปลาย ขณะที่ moxonidine สามารถลดทั้งระดับน้ำตาลในเลือดและกรดไขมันอิสระในสัตว์ทดลอง โดยยาไม่เพิ่มปริมาณ GLUT4 ที่ตับและกล้ามเนื้อ แต่มีผลเพิ่มปริมาณ insulin receptor และ insulin receptor substrate-1 รวมทั้งการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้กับโปรตีนทั้งสอง จึงอาจส่งผลเพิ่มการขับเคลื่อน GLUT4 มายังผิวเซลล์ ซึ่งเชื่อว่าผลดังกล่าวเกิดจากการกระตุ้น I₁-R ที่อวัยวะส่วนปลาย^{4,32} และอาจมีความเกี่ยวข้องกับการยับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกร่วมด้วย โดยเฉพาะผลลดระดับกรดไขมันอิสระ³²

การศึกษาทางคลินิกของยา rilmenidine พบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในผู้ป่วยความดันเลือดสูงอย่างเดียว และผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย อย่างไรก็ตามยา rilmenidine ไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง คือมีโรคอื่นร่วมและพบปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายชนิด สำหรับผลต่อระดับไขมันในเลือด ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจนจากการใช้ยาในระยะสั้น (8-12 สัปดาห์) ขณะที่การศึกษาติดตามผลการใช้ยาเป็นเวลา 1 ปี พบว่ายามีผลทำให้ระดับ total cholesterol และ triglyceride ลดลงเล็กน้อย แต่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในผู้ป่วยความดันเลือดสูงอย่างเดียวและผู้ป่วยที่มีโรคร่วม โดยเฉพาะโรคไขมันในเลือดสูง¹⁴

การใช้ยา clonidine ในโรคอื่น ๆ

นอกจากข้อบ่งใช้ในการลดความดันเลือด สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาสหรัฐอเมริกาได้รับรองการใช้ยาเม็ด clonidine ชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (extended-release tablet) ในการรักษาโรคสมาธิสั้น และยาฉีดเข้าช่องไขสันหลัง (epidural injection) เพื่อบรรเทาอาการปวดในผู้ป่วยมะเร็ง เป็นต้น อีกทั้งยังมีการใช้ยา clonidine ในโรคหรืออาการอื่น ๆ ที่ไม่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (off-label uses) ดังแสดงตัวอย่างในตารางที่ 2

กลไกการออกฤทธิ์ของยา clonidine ในโรคสมาธิสั้น

เนื่องจากสมองส่วน PFC ซึ่งทำงานควบคุมสมาธิ พฤติกรรม และอารมณ์ มีความไวต่อสารสื่อประสาทประเภท catecholamines

ได้แก่ NE และ dopamine (DA) ดังนั้น การเปลี่ยนแปลงแม้เพียงเล็กน้อยของระดับ NE และ DA อาจทำให้ PFC ทำงานผิดปกติ โดยสมมติฐานที่สนับสนุนบทบาทของ catecholamines (ภาพที่ 2) เชื่อว่าหากมีสัญญาณประสาทที่พึงประสงค์ (preferred signals) ผ่านเข้ามาถึง dendrites บริเวณ PFC การมี NE มากกระตุ้น α_{2A} -AR อย่างพอเหมาะจะทำให้ระดับ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ภายในเซลล์ลดลง แล้วส่งผลลดการเปิดของ potassium (K^+) channel ทำให้ K^+ เคลื่อนออกจากเซลล์น้อยลง ผลดังกล่าวทำให้ศักย์ไฟฟ้าของเยื่อหุ้มเซลล์ด้านในมีแนวโน้มเป็นบวกมากขึ้น เมื่อเทียบกับด้านนอก จึงเกิด action potential ง่ายขึ้น เพื่อส่งสัญญาณประสาทเข้าไปยัง cell body แล้วส่งเสริมให้ PFC ทำงานอย่างเหมาะสม ขณะที่หากมีสัญญาณประสาทไม่พึงประสงค์ (non-preferred signals) ผ่านเข้ามาถึง dendrites เชื่อว่าการมี DA มากกระตุ้น D_1 -dopaminergic receptor (D_1 -R) อย่างพอเหมาะ จะทำให้ระดับ cAMP ภายในเซลล์เพิ่มขึ้น แล้วส่งผลตรงข้ามกับ NE จึงยับยั้งการส่งสัญญาณประสาทไม่พึงประสงค์⁴⁵⁻⁴⁷

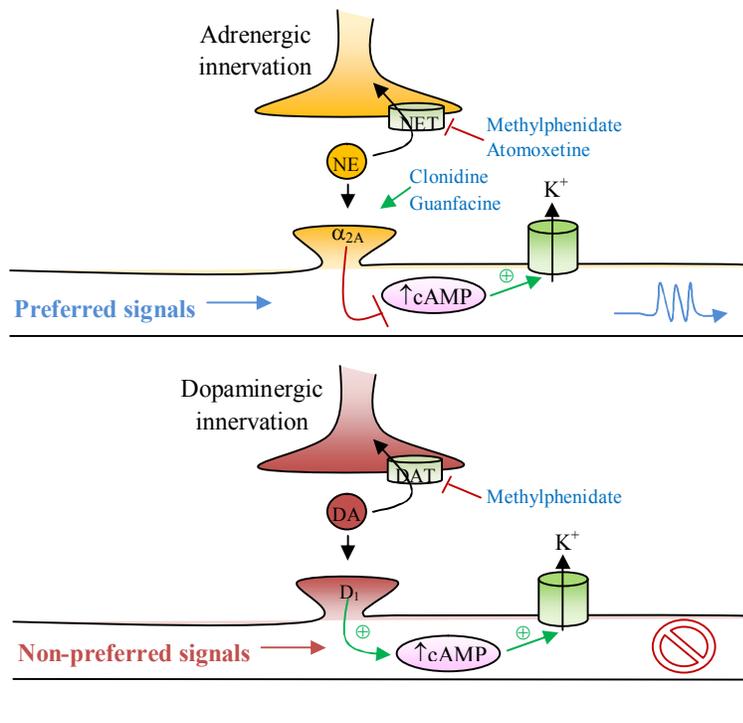
ในโรคสมาธิสั้น ระดับ catecholamines ที่ลดลง เป็นสาเหตุให้ PFC ทำงานบกพร่อง ดังนั้น การรักษาผู้ป่วยในปัจจุบันจึงใช้ยาที่เพิ่มระดับ catecholamines หรือเพิ่มการกระตุ้น α_{2A} -AR และ D_1 -R ได้แก่ methylphenidate ซึ่งยับยั้งการเก็บกลับ NE และ DA เข้าสู่ปลายประสาท และ atomoxetine ซึ่งจำเพาะในการยับยั้งการเก็บกลับ NE เป็นต้น ทำให้มี NE และ DA เพิ่มขึ้นที่ synaptic cleft หลังจากนั้น NE จับกับ postsynaptic α_{2A} -AR และ DA จับกับ postsynaptic D_1 -R แล้วส่งผลให้การส่ง

สัญญาณประสาทที่ PFC ในการควบคุมสมาธิ พฤติกรรม และอารมณ์ ทำงานได้ดีขึ้น (ภาพที่ 2) อย่างไรก็ตาม ระดับ NE ที่มากเกินไป จะกระตุ้นที่ α_1 -AR และ β_1 -AR หรือ การที่ D₁-R ถูกกระตุ้นมากเกินไป สามารถทำให้ PFC ทำงานผิดปกติเช่นกัน ดังนั้น การรักษาผู้ป่วยโรคสมาธิสั้นจึงต้องใช้ขนาดยาที่เพิ่มระดับ catecholamines หรือกระตุ้น receptor ในปริมาณที่เหมาะสม^{45,47} สำหรับผลของยา clonidine ในโรคสมาธิสั้นเกิดจากการกระตุ้นที่ α_{2A} -AR⁴⁹ ซึ่งการศึกษาทางคลินิก พบว่ายาเม็ด clonidine ทั้งชนิดออกฤทธิ์เนิ่นและออกฤทธิ์เร็ว

มีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการของโรคสมาธิสั้น ทั้งที่ใช้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาอื่น⁵³ นอกจากนี้ในผู้ป่วยจิตเวชชนิด tic disorders คือ มีการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อ (motor tics) หรือการเปล่งเสียง (vocal tics) อย่างรวดเร็วและซ้ำ ๆ ไม่เป็นจังหวะ ไม่มีจุดมุ่งหมายและเกิดขึ้นโดยไม่ตั้งใจ ซึ่งมักมีโรคสมาธิสั้นร่วมด้วย พบว่ายา clonidine ถือเป็นทางเลือกที่สำคัญในการควบคุมอาการของโรคสมาธิสั้นในผู้ป่วยเหล่านี้ โดยเฉพาะผู้ที่อาการแย่ลงเมื่อได้รับยาชนิดกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง เช่น methylphenidate^{54,55}

ตารางที่ 2 ตัวอย่างการใช้ยาเม็ด clonidine ในทางคลินิกอื่นๆ

กลุ่มโรคหรืออาการ	วัตถุประสงค์การใช้ยา	ขนาดยา
โรกระบบประสาทและจิตเวช	รักษาโรคสมาธิสั้น ⁴⁸⁻⁵¹	ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (ไม่มีในไทย) ระยะเวลาออกฤทธิ์ 12-24 ชั่วโมง -ขนาดยาเริ่มต้น: 0.1 มิลลิกรัมต่อวัน ก่อนนอน -การปรับขนาดยา: เพิ่มขนาดยาทุกสัปดาห์ ครั้งละ 0.1 มิลลิกรัม (โดยแบ่งให้วันละสองครั้ง เช้าและก่อนนอน) และเมื่อต้องการหยุดยา ค่อย ๆ ลดขนาดยาครั้งละไม่เกิน 0.1 มิลลิกรัม ทุก ๆ 3-7 วัน -ขนาดยาสูงสุด: 0.4 มิลลิกรัมต่อวัน ยาเม็ดชนิดออกฤทธิ์เร็ว (ระยะเวลาออกฤทธิ์ 3-6 ชั่วโมง) -ขนาดยาเริ่มต้น: 0.05 มิลลิกรัมต่อวัน ก่อนนอน -การปรับขนาดยา: ค่อย ๆ เพิ่มยา ทุก 3 วัน และเมื่อต้องการหยุดยา ค่อย ๆ ลดขนาดยา
อาการปวด	บรรเทาอาการปวดปลายประสาท (peripheral neuropathy) ⁵¹ ป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรน ^{10,51}	0.075-0.15 มิลลิกรัมต่อวัน เริ่มต้น 0.05 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แล้วปรับเพิ่มขนาดเป็น 0.075 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง
โรคทางเดินอาหาร ⁵¹	รักษาอาการกระเพาะอาหารเคลื่อนไหวน้อยกว่าปกติจากโรคเบาหวาน (diabetic gastroparesis) ลดความรุนแรงของอาการท้องเสียจากโรคลำไส้ใหญ่อักเสบชนิด ulcerative colitis ป้องกันอาการอาเจียนหลังผ่าตัดในเด็ก	0.2-0.6 มิลลิกรัมต่อวัน 0.15-0.4 มิลลิกรัมต่อวัน 2-4 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม
อื่น ๆ	รักษาการเจริญเติบโตช้าในเด็ก ⁵¹ รักษาอาการเหงื่อออกมากเกินไป ⁵¹ รักษาอาการร้อนวูบวาบในหญิงวัยทอง ^{10,51} วินิจฉัยโรค pheochromocytoma ^{10,51}	0.075 มิลลิกรัมต่อพื้นที่ผิวร่างกาย 1 ตารางเมตร (mg/m ²) เป็นเวลาอย่างน้อย 1 ปี 0.1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง 0.1-0.4 มิลลิกรัมต่อวัน 0.1 มิลลิกรัม ทุกชั่วโมง เป็นจำนวน 3 ครั้ง (ขนาดยาทั้งหมด 0.3 มิลลิกรัม)



ภาพที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Clonidine ในโรคสมาธิสั้น

การกระตุ้น α_{2A} -AR และ D_1 -R ในสมองส่วน PFC อย่างพอเหมาะ จะส่งเสริมการส่งสัญญาณประสาทที่พึงประสงค์และยับยั้งการส่งสัญญาณประสาทที่ไม่พึงประสงค์เข้าสู่เซลล์ ตามลำดับ ทำให้ PFC ทำงานในการควบคุมสมาธิ พฤติกรรม และอารมณ์ได้อย่างเหมาะสม เป้าหมายของยาในโรคสมาธิสั้นจึงเป็นการเพิ่มการกระตุ้น receptor ทั้งสองชนิดโดย guanfacine เป็น selective α_{2A} -AR agonist ส่วน clonidine จับทั้ง α_{2A} -, α_{2B} - และ α_{2C} -AR ขณะที่ atomoxetine ปิดกั้น norepinephrine transporter (NET) และ methylphenidate ปิดกั้นทั้ง NET และ dopamine transporter (DAT)⁴⁵⁻⁴⁷

อาการไม่พึงประสงค์ของยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากยาทั้งกลุ่ม (ตารางที่ 3) ได้แก่ ง่วงซึม ซึ่งเกิดจากการกระตุ้น α_2 -AR ที่ locus coeruleus ในสมอง แล้วส่งผลการหลั่งสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นให้ตื่นตัว เช่น NE เป็นต้น^{56,57} ปากแห้งจากผลการกระตุ้น α_2 -AR ทั้งในสมองและที่ต่อมน้ำลาย ทำให้ลดการหลั่งน้ำลาย^{10,58} ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ และอ่อนเพลีย เป็นต้น นอกจากนี้อาจทำให้อาการซึมเศร้าแย่ลงจาก

การที่ยารบกวนระดับ biogenic amines ในสมอง¹⁰ อย่างไรก็ดีตามพบอาการเหล่านี้จากยารilmenidine น้อยกว่า เนื่องจากมีความจำเพาะต่อ I_1 -R^{8,10,59,60}

สำหรับยา clonidine มักพบ rebound hypertension จากการหยุดยาอย่างกะทันหัน โดยเฉพาะหากใช้ยาในขนาดสูงและเป็นเวลานาน เนื่องจากเมื่อหยุดยาจะทำให้เกิดการหลั่ง NE เพิ่มขึ้นอย่างมาก เป็นผลให้ความดันเลือดเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นจึงควรค่อย ๆ ลดขนาดยา^{11,14,56,64,71} นอกจากนี้ยา clonidine อาจทำให้หัวใจเต้นช้าลง¹⁰ อีกทั้งอาจพบอาการ

หงุดหงิด (irritability)⁶⁰ เป็นต้น ขณะที่ยา α -methyl dopa อาจทำให้เกิดอาการแพ้ยา พบได้ร้อยละ 10-20 โดยเฉพาะเมื่อใช้ขนาดสูงกว่า 1 กรัมต่อวัน เป็นเวลาหลายเดือน (3 วัน ถึง 3 เดือน) อาการที่พบ ได้แก่ ตับอักเสบ^{10,61,62} และ Coombs-positive hemolytic anemia คือ ตรวจ

พบแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเม็ดเลือดแดงอันเป็นสาเหตุให้เม็ดเลือดแตก ซึ่งหากมีภาวะโลหิตจางควรหยุดใช้ยา¹⁰ โดยอาการทั้งสองสามารถกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดยา แต่อาจใช้เวลาหลายวันถึงหลายสัปดาห์⁶¹⁻⁶³

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง

อาการไม่พึงประสงค์	α -Methyl dopa ^{14,73}	Clonidine ⁶⁴ (%)	Rilmenidine ¹⁴ (%)
ปากแห้ง	24	40	6.7
ง่วงซึม	22	33	6.4
เวียนศีรษะ	15	16	3.6
ปวดศีรษะ	15	?	?
อ่อนเพลีย	9	?	4.8

? หมายถึง ไม่มีการระบุ % ที่ชัดเจน

อันตรกิริยาของยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง

อันตรกิริยาที่อาจเกิดกับยาทั้งกลุ่ม ได้แก่ ยาที่หาให้ง่วงซึม รวมทั้ง alcohol ซึ่งอาจเสริมฤทธิ์ในการกดระบบประสาทส่วนกลาง^{10,64} ยาด้านอาการซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic antidepressants ซึ่งมีผลเพิ่มระดับ catecholamines จึงอาจต้านฤทธิ์ลดความดันเลือดของยา¹⁰ นอกจากนี้มีรายงานการเกิดแผลที่กระจกตาของหนู (rat) เมื่อได้รับ clonidine ร่วมกับ amitriptyline⁶⁴ ยากลุ่ม neuroleptics อาจส่งเสริมให้เกิดความดันเลือดต่ำขณะเปลี่ยนอิริยาบถ^{10,64} ขณะที่ยาซึ่งมีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ เช่น digitalis verapamil diltiazem β -blockers และ antiarrhythmics อาจส่งเสริมให้หัวใจเต้นช้าลง จึงควรติดตามอัตรา

การเต้นของหัวใจ โดยเฉพาะหากใช้ร่วมกับ clonidine⁶⁴⁻⁶⁶

พบว่าธาตุเหล็ก เช่น ferrous sulfate 325 มิลลิกรัม และ ferrous gluconate 600 มิลลิกรัม ลดการดูดซึมยา methyl dopa ลงร้อยละ 73 และ 61 ตามลำดับ เนื่องจาก methyl dopa ทำให้ธาตุเหล็กเปลี่ยนรูปจาก ferrous เป็น ferric แล้วเกิดเป็นสารประกอบ ferric-methyl dopa ซึ่งไม่ถูกดูดซึม^{67,68} นอกจากนี้ α -methyl dopa ลดการขับออกของลิเทียมทางไต จึงอาจทำให้ระดับยาในกระเพาะเลือดเพิ่มขึ้นจนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น สับสน (confusion) หลงลืมทั้งในเรื่องเวลา สถานที่ บุคคล หรือทิศทาง (disorientation) ตัวสั่น (tremor) เดินเซ (ataxia) พูดลำบาก (slurred speech) ดังนั้นหากใช้ร่วมกันควรติดตามระดับยาในเลือด^{69,70}

สรุป

เนื่องจาก α_2 -AR และ I₁-R มีการกระจายตัวทั้งในสมองและที่อวัยวะส่วนปลาย ซึ่งแสดงผลทางสรีรวิทยาแตกต่างกัน ดังนั้นการใช้ยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกที่ทำงานมากเกินไปในโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้ง metabolic syndromes ควรเป็นยาที่ออกฤทธิ์ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและที่อวัยวะส่วนปลายอย่างสอดคล้องกัน ดังจะเห็นได้จากบทบาทของยาที่จำเพาะต่อ I₁-R ซึ่งแสดงผลลดปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ อีกทั้งทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อผู้ป่วยน้อยกว่า อย่างไรก็ตามยาที่จำเพาะต่อ α_2 -AR ยังคงมีบทบาทเชิงการรักษาที่สำคัญ เช่น α -methyldopa ที่มีข้อมูลความปลอดภัยเมื่อใช้ลดความดันเลือดในหญิงตั้งครรภ์ และยา clonidine ที่ถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคหรืออาการอื่น ๆ หลายชนิด เป็นต้น ซึ่งข้อมูลทางเภสัชพลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์ของยาเหล่านี้ มีความสำคัญช่วยให้เข้าใจถึงแนวทางการใช้ยาและสามารถวางแผนติดตามเฝ้าระวังการใช้ยาได้อย่างเหมาะสม

เอกสารอ้างอิง

- Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome-causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2010;126(2):159-72.
- Fisher JP, Young CN, Fadel PJ. Central sympathetic overactivity: maladies and mechanisms. *Auton Neurosci.* 2009;148(1-2):5-15.
- Schafer SG, Kaan EC, Christen MO, Low-Kroger A, Mest HJ, Molderings GJ. Why imidazoline receptor modulator in the treatment of hypertension? *Ann N Y Acad Sci.* 1995;763:659-72.
- Edwards LP, Brown-Bryan TA, McLean L, Ernsberger P. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent, moxonidine. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(4):199-208.
- Rupp H, Jacob R. Excess catecholamines and the metabolic syndrome: should central imidazoline receptors be a therapeutic target? *Med Hypotheses.* 1995;44(3):217-25.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-52.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013.

8. Vongpatanasin W, Kario K, Atlas SA, Victor RG. Central sympatholytic drugs. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011;13(9):658-61.
9. Ernsberger P, Friedman JE, Koletsky RJ. The I1-imidazoline receptor: from binding site to therapeutic target in cardiovascular disease. *J Hypertens Suppl*. 1997;15(1):S9-23.
10. Sica DA. Centrally acting antihypertensive agents: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9(5):399-405.
11. van Zwieten PA. Central imidazoline (I1) receptors as targets of centrally acting antihypertensives: moxonidine and rilmenidine. *J Hypertens*. 1997;15(2):117-25.
12. Bakris GL, Frohlich ED. The evolution of antihypertensive therapy: an overview of four decades of experience. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(7):1595-608.
13. Hung JH, Yen MY, Pan YP, Hsu LP. The effect of methyldopa on retinal artery circulation in pre-eclamptic gravidae. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000;15(6):513-9.
14. Prichard BN, Graham BR. I1 imidazoline agonists. General clinical pharmacology of imidazoline receptors: implications for the treatment of the elderly. *Drugs Aging*. 2000;17(2):133-59.
15. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens*. 1996;9(11):113S-20S.
16. Xiang YZ. Adrenoreceptors, platelet reactivity and clopidogrel resistance. *Thromb Haemost*. 2008;100(5):729-30.
17. Mulder AH, Tack CJ, Olthaar AJ, Smits P, Sweep FC, Bosch RR. Adrenergic receptor stimulation attenuates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by inhibiting GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;289(4):627E-33E.
18. Reid JL. Rilmenidine: a clinical overview. *Am J Hypertens*. 2000;13(6 Pt 2):106S-11S.
19. Mukaddam-Daher S. An "I" on cardiac hypertrophic remodelling: imidazoline receptors and heart disease. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):590-8.
20. Yokota S, Hikasa Y, Mizushima H. Effects of imidazoline and non-imidazoline alpha-adrenergic agents on rabbit platelet aggregation. *Pharmacology*. 2013;91(3-4):135-44.
21. Pinthong D, Songsermsakul P, Rattanachamng P, Kendall DA. The effects of imidazoline agents on the aggregation of human platelets. *J*

- Pharm Pharmacol. 2004;56(2):213-20.
22. Remkova A, Kratochvil'ova H. Effect of the new centrally acting antihypertensive agent rilmenidine on endothelial and platelet function in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2002;16(8):549-55.
23. Eichhorn EJ, Young JB. Optimizing the use of beta-blockers in the effective treatment and management of heart failure: a case study approach. *Am J Med.* 2001;110 Suppl 5A:11S-20S.
24. Mohammed S, Fasola AF, Privitera PJ, Lipicky RJ, Martz BL, Gaffney TE. Effect of methyl dopa on plasma renin activity in man. *Circ Res.* 1969;25(5):543-48.
25. Gargalidis-Moudanos C, Parini A. Selectivity of rilmenidine for I1-imidazoline-binding sites in rabbit proximal tubule cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1995;26 Suppl 2:S59-62.
26. Bousquet P. I1 receptors, cardiovascular function, and metabolism. *Am J Hypertens.* 2001;14(11 Pt 2):317S-21S.
27. Borelli MI, Gagliardino JJ. Possible modulatory effect of endogenous islet catecholamines on insulin secretion. *BMC Endocr Disord.* 2001;1(1):1.
28. Gotoh M, Iguchi A, Sakamoto N. Central versus peripheral effect of clonidine on hepatic venous plasma glucose concentrations in fasted rats. *Diabetes.* 1988;37(1):44-9.
29. Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion--implications for health and disease. *Diabetologia.* 2000;43(4):393-410.
30. Velliquette RA, Ernsberger P. Contrasting metabolic effects of antihypertensive agents. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;307(3):1104-11.
31. Ernsberger P, Graves ME, Graff LM, Zakieh N, Nguyen P, Collins LA, et al. I1-imidazoline receptors. Definition, characterization, distribution, and transmembrane signaling. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;763:22-42.
32. Ernsberger P, Ishizuka T, Liu S, Farrell CJ, Bedol D, Koletsky RJ, et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB). *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;288(1):139-47.
33. Raz I, Eldor R, Cernea S, Shafrir E. Diabetes: insulin resistance and derangements in lipid metabolism. Cure through intervention in fat transport and storage. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005;21(1):3-14.
34. DiTullio NW, Cieslinski L, Matthews WD, Storer B. Mechanisms involved in the hyperglycemic response induced by clonidine and other

- alpha-2 adrenoceptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984;228(1):168-73.
35. Tamboli SB, Sontakke SP. Effect of Clonidine on Lipid Profile in Diabetic Rabbit Model and Its Interaction with Metformin. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences* 2013;3(17):25-8.
36. Szabo B. Imidazoline antihypertensive drugs: a critical review on their mechanism of action. *Pharmacol Ther.* 2002;93(1):1-35.
37. Anderson GD, Carr DB. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of antihypertensive drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(3):159-68.
38. Skerjanec A, Campbell NR, Robertson S, Tam YK. Pharmacokinetics and presystemic gut metabolism of methyldopa in healthy human subjects. *J Clin Pharmacol.* 1995;35(3):275-280.
39. Myhre E, Rugstad HE, Hansen T. Clinical pharmacokinetics of methyldopa. *Clin Pharmacokinet.* 1982;7(3):221-33.
40. Kumar S, Bhatia T, Kapoor A. Hypertension emergencies and urgencies. *Clinical Queries: Nephrology.* 2013;2(1):1-14.
41. Fenves AZ, Ram CV. Drug treatment of hypertensive urgencies and emergencies. *Semin Nephrol.* 2005;25(4):272-80.
42. Buranakitjaroen P, Kittipawong P, Koanantakul B, Piamsomboon C, Prasassarakich N, Silaraks S, et al. Efficacy and safety of rilmenidine, a selective imidazoline I1 receptor binding ligand, in mild-to-moderate Thai hypertensive patients. *J Med Assoc Thai.* 2003;86(10):903-10.
43. Umans JG, Lindheimer MD. Antihypertensive therapy in pregnancy. *Curr Hypertens Rep.* 2001;3(5):392-9.
44. Vaidya CK, Ouellette JR. Hypertensive Urgency and Emergency. *Hosp Physician* 2007;43(3):43-50.
45. Arnsten AF. Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. *Biol Psychiatry.* 2011;69(12):89e -99e.
46. Arnsten AF, Paspalas CD, Gamo NJ, Yang Y, Wang M. Dynamic Network Connectivity: A new form of neuroplasticity. *Trends Cogn Sci.* 2010;14(8):365-75.
47. Arnsten AF, Pliszka SR. Catecholamine influences on prefrontal cortical function: relevance to treatment of attention deficit/hyperactivity disorder and related disorders. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;99(2):211-6.
48. Antshel KM, Hargrave TM, Simonescu M, Kaul P, Hendricks K, Faraone SV. Advances in

- understanding and treating ADHD. *BMC Med.* 2011;9:72.
49. Wilens TE. Mechanism of action of agents used in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67 Suppl 8:32-8.
50. Torres AR, Whitney J, Gonzalez-Heydrich J. Attention-deficit/hyperactivity disorder in pediatric patients with epilepsy: review of pharmacological treatment. *Epilepsy Behav.* 2008;12(2): 217-33.
51. Fagan NL, Wargo KA, Malone PM, Malesker MA. The Clinical Utility of Clonidine. *US Pharm.* 2006;5:HS-2-HS-16.
52. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD000058.
53. Ming X, Mulvey M, Mohanty S, Patel V. Safety and efficacy of clonidine and clonidine extended-release in the treatment of children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorders. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics.* 2011:105.
54. Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, Bender S, Ehrlich S, Munchau A. Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette Syndrome. *Neuropharmacology.* 2013;68:143-9.
55. Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(4): CD007990.
56. Head GA, Burke SL. I1 imidazoline receptors in cardiovascular regulation: the place of rilmenidine. *Am J Hypertens.* 2000;13(6 Pt 2):89S-98S.
57. Broese M, Riemann D, Hein L, Nissen C. alpha-Adrenergic receptor function, arousal and sleep: mechanisms and therapeutic implications. *Pharmacopsychiatry.* 2012;45(6):209-16.
58. Scully C, Bagan JV. Adverse drug reactions in the orofacial region. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004;15(4):221-39.
59. Meredith PA, Reid JL. Efficacy and tolerability of long-term rilmenidine treatment in hypertensive diabetic patients. A retrospective analysis of a general practice study. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4(3):195-200.
60. Dowben JS, Grant JS, Keltner NL. Clonidine: diverse use in pharmacologic management. *Perspect Psychiatr Care.* 2011;47(2):105-8.
61. Slim R, Ben Salem C, Hmouda H, Bouraoui K. Hepatotoxicity of alpha-

- methyl dopa in pregnancy. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(3):361-3.
62. Ali T, Srinivasan N, Le V, Rizvi S. Alpha-methyl dopa hepatotoxicity in pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2009;19(2):125-6.
63. McGuinness BW. Autoimmune haemolytic anaemia and alpha methyl dopa. A case report and comment. *J R Coll Gen Pract.* 1969;17(78):63-5.
64. Catapres [U.S. Food and Drug Administration]. c2013 [updated 2012 May 31; cited 2013 Aug 23]. Available from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/017407s034lbl.pdf
65. Handler J. Adverse effects using combined rate - slowing antihypertensive agents. *J Clin Hypertens(Greenwich).* 2011;13(7):529-32.
66. Hyperium [Servier]. c2012 [updated 2009 Apr 30; cited 2013 Aug 23]. Available from http://www.servier.com/sites/default/files/SPC_Hyperium.pdf
67. Campbell NR, Hasinoff BB. Iron supplements: a common cause of drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 1991;31(3):251-5.
68. Greene RJ, Hall AD, Hider RC. The interaction of orally administered iron with levodopa and methyl dopa therapy. *J Pharm Pharmacol.* 1990;42(7):502-4.
69. O'Regan JB. Letter: Adverse interaction of lithium carbonate and methyl dopa. *Can Med Assoc J.* 1976;115(5):385-6.
70. Yassa R. Lithium-methyl dopa interaction. *CMAJ.* 1986;134(2):141-2.
71. Geyskes GG, Boer P, Dorhout Mees EJ. Clonidine withdrawal. Mechanism and frequency of rebound hypertension. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;7(1):55-62.
72. Aldomet [Aspen]. c2013 [updated 2009 Mar 9; cited 2013 Aug 23]. Available from http://www.aspenpharma.com.au/product_info/pi/PI_Aldomet.pdf
73. El-Qarmalawi AM, Morsy AH, Al-Fadly A, Obeid A, Hashem M. Labetalol vs. methyl dopa in the treatment of pregnancy-induced hypertension. *Int J Gynaecol Obstet.* 1995;49(2):125-30.

คำถาม

1. ยา rilmenidine มีกลไกการออกฤทธิ์ลดความดันเลือดอย่างไร
 - 1) จำเพาะต่อการกระตุ้น I₁-imidazoline receptor ที่ rostral ventrolateral medulla แล้วยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก
 - 2) จำเพาะต่อการกระตุ้น I₁-imidazoline receptor ที่ nucleus tractus solitarius แล้วยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก
 - 3) จำเพาะต่อการกระตุ้น α_2 -adrenergic receptor ที่ rostral ventrolateral medulla แล้วยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก
 - 4) จำเพาะต่อการกระตุ้น α_2 -adrenergic receptor ที่ nucleus tractus solitarius แล้วยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก
 - 5) จำเพาะต่อการกระตุ้น I₁-imidazoline receptor ที่ prefrontal cortex แล้วยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาเทติก
2. Active metabolite ของยา α -methyldopa ที่สามารถจับกับ α_2 -adrenergic receptor แล้วออกฤทธิ์ลดความดันเลือด คือ
 - 1) α -methyldopamine
 - 2) α -methylepinephrine
 - 3) α -methylnorepinephrine
 - 4) Epinephrine
 - 5) Norepinephrine
3. ข้อใดถูกเกี่ยวกับผลต่อหัวใจและหลอดเลือดของยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง
 - 1) ยา clonidine เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ
 - 2) ยา rilmenidine สามารถลดการหนาตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายในผู้ป่วยความดันเลือดสูง
 - 3) ยา α -methyldopa กระตุ้น I₁-imidazoline receptor ที่หัวใจแล้วส่งผลการหนาตัวของหัวใจห้องล่างซ้าย
 - 4) การกระตุ้น I₁-imidazoline receptor ที่เกล็ดเลือดทำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด
 - 5) การกระตุ้น α_2 -adrenergic receptor ที่เกล็ดเลือดส่งผลการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด
4. ข้อใดผิดเกี่ยวกับผลต่อไตของยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง
 - 1) ทำให้การหลั่ง renin ลดลง
 - 2) ระดับ aldosterone ลดลง
 - 3) แรงต้านทานของหลอดเลือดที่ไตลดลง
 - 4) กระตุ้นการทำงานของระบบ renin-angiotensin-aldosterone
 - 5) ยา rilmenidine สามารถลดระดับ microalbuminuria

5. ข้อใดถูกเกี่ยวกับผลของของยาระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลางต่อการหลั่งอินซูลินและระดับน้ำตาลในเลือด
 - 1) ยา clonidine กระตุ้น α_2 -adrenergic receptor แล้วเพิ่มการหลั่งอินซูลิน
 - 2) ยา α -methyldopa กระตุ้น I_1 -imidazoline receptor แล้วเพิ่มการหลั่งอินซูลิน
 - 3) การกระตุ้น I_1 -imidazoline receptor ที่ islet β -cell ส่งผลลดการหลั่งอินซูลิน
 - 4) การกระตุ้น I_1 -imidazoline receptor ที่เซลล์ไขมัน ลดการขับเคลื่อน GLUT4 มายังผิวเซลล์
 - 5) ยา rilmenidine ลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้งในผู้ป่วยความดันเลือดสูงอย่างเดียวและผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย
6. ยาระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลางชนิดใดใช้ลดความดันเลือดในหญิงตั้งครรภ์
 - 1) Clonidine
 - 2) Rilmenidine
 - 3) α -methyldopa
 - 4) Clonidine และ rilmenidine
 - 5) ใช้ได้ทุกชนิด
7. ยา clonidine อาจถูกนำมาใช้รักษาโรคหรืออาการชนิดใด
 - 1) ช่วยเลิกบุหรี่
 - 2) บรรเทาอาการปวดในผู้ป่วยมะเร็งและปวดปลายประสาท
 - 3) ลดความรุนแรงของอาการท้องเสียจากลำไส้ใหญ่อักเสบชนิด ulcerative colitis
 - 4) รักษาการเจริญเติบโตช้าในเด็ก
 - 5) ถูกทุกข้อ
8. ยา clonidine มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไรในโรคสมาธิสั้น
 - 1) กระตุ้น α_{2A} -adrenergic receptor ที่ prefrontal cortex
 - 2) กระตุ้น D_1 -dopaminergic receptor ที่ prefrontal cortex
 - 3) ยับยั้ง α_{2A} -adrenergic receptor ที่ prefrontal cortex
 - 4) ยับยั้ง D_1 -dopaminergic receptor ที่ prefrontal cortex
 - 5) กระตุ้น I_1 -imidazoline receptor ที่ prefrontal cortex

9. ข้อใดผิดเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง
- 1) อาการง่วงซึมและปากแห้ง สามารถพบได้จากยาทั้งกลุ่ม แต่พบมากกว่าในยาที่จับกับ α_2 -adrenergic receptor
 - 2) ยา α -methyldopa อาจทำให้เกิดตับอักเสบ
 - 3) ยา rilmenidine อาจทำให้เกิด Coombs-positive hemolytic anemia
 - 4) ยา clonidine ทำให้เกิด rebound hypertension หากหยุดยาอย่างกะทันหัน
 - 5) ยา clonidine อาจทำให้หัวใจเต้นช้าลง
10. ข้อใดถูกเกี่ยวกับอันตรกิริยาของยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง
- 1) Tricyclic antidepressants ส่งเสริมผลลดความดันเลือดของยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง
 - 2) Neuroleptics อาจต้านฤทธิ์ลดความดันเลือดของยายับยั้งระบบประสาทซิมพาเทติกในระบบประสาทส่วนกลาง
 - 3) ยา α -methyldopa เพิ่มการขับออกของลิเทียมทางไต
 - 4) ธาตุเหล็กลดการดูดซึมยา α -methyldopa จากทางเดินอาหารอย่างมีนัยสำคัญ
 - 5) ยา clonidine ต้านฤทธิ์ลดอัตราการเต้นของหัวใจจากยา diltiazem