# บทที่ 1

# บทนำ

ยา propranolol มีฤทธิ์เป็น non-selective β-adrenergic antagonist ที่ไม่มี intrinsic sympathetic activity เป็นยาที่ใช้กันอย่างมากในปัจจุบัน และมีประโยชน์ทางการแพทย์มากมาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคหัวใจ และหลอดเลือด เช่น โรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) โรคปวดหัวใจ (angina pectoris) และโรคความดันโลหิตสูง เป็นต้น รวมทั้งยังมีประโยชน์ในการรักษาโรคอื่นๆ อีก เช่นโรคปวดศีรษะไมเกรน โรคต่อมไทรอยด์เป็นพิษ (hyperthyroidism)(Harvey, 1980) เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่า propranolol สามารถลด portal hypertension ได้ในผู้ป่วย liver cirrhosis (Pagliaro et al., 1989) จึงเป็นยาที่ได้รับความสนใจจากผู้ผลิต ทำให้มีการผลิตออกมาจำหน่ายมากมายหลายบริษัท และมีลักษณะแข่งขันกันทางการค้า โดยเฉพาะทางด้านราคาผลิตภัณฑ์จะมีความแตกต่างกันมาก อีกประการหนึ่ง เนื่องจาก propranolol ถูกผลิตออกมาจำหน่ายในรูปยาเม็ดเคลือบเป็นส่วนใหญ่ จึงต้องอาศัยเทคโนโลยีในการผลิตค่อนข้างสูง ซึ่งกระบวนการผลิตนั้นเป็นปัจจัยหนึ่งที่จะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาด้วย

ปัญหาการเลือกใช้ยาระหว่างชื่อสามัญ และชื่อการค้า เป็นปัญหาที่พบบ่อย โดยทั่วไปยาที่ผลิตในประเทศ เป็นยาที่มีราคาถูก ต่างกับยาที่ผลิตจากต่างประเทศ ซึ่งมีราคาแพงมาก และคุณภาพของยาก็อาจแตกต่างกันได้ ในบางครั้งยาชนิดเดียวกันที่ผลิตจากต่างบริษัท ก็อาจมีผลต่อร่างกายไม่เหมือนกัน ผลจากการใช้ยาที่มีประสิทธิภาพไม่เหมือนกัน อาจทำให้การรักษาล้มเหลว เกิดอาการข้างเคียงของยา และราคาแพงเกินความจำเป็น จึงเป็นที่น่าสนใจว่า ประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นจาก แหล่งผลิตที่แตกต่างกัน จะมีความแตกต่างกันหรือไม่

นอกจากกระบวนการผลิตยาที่มีผลต่อประสิทธิภาพของยา ความแตกต่างในการทำลายยาของแต่ละคน หรือแต่ละเชื้อชาติ ก็เป็นปัจจัยสำคัญอีกอย่างหนึ่งที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา โดยเฉพาะยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ มีรายงานที่แสดงว่าความแตกต่างของระดับยา propranolol

ในแต่ละคนจะแตกต่างกัน เป็นผลมาจากความแตกต่างในด้านอาหาร (Liedholm et al.,1990) พันธุกรรม (Enaba et al., 1986 ; Zhou et al., 1989) โดยยีนที่ควบคุม ring oxidation ของ debrisoquine (ยาลดความดันโลหิต) จะมีผลต่อเอ็นไซม์ ทำให้การทำลายยาในกลุ่ม beta adrenergic blocking ต่างกัน (Evan et al.,1980) ความแตกต่างดังกล่าวทำให้ระดับยา propranolol ในเลือดแตกต่างกัน พบว่าประมาณ 9% ของชาวอังกฤษและ 30% ของชาวจีนฮ่องกงเป็น poor hydroxylator (Lennard et al.,1982) คนในกลุ่มนี้จะทำลาย propranolol ได้ช้า ซึ่งลักษณะ poor hydroxylator จะสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมได้โดยมีลักษณะเป็น autosomal recessive phenotype (Evans et al., 1980) ซึ่งในคนกลุ่มนี้ จะพบว่า ระดับยา propranolol ในเลือดจะสูงกว่ากลุ่ม Extensive hydroxylator และอาจเสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงได้มาก (Milo , 1984) นอกจากนั้นยังพบว่าระดับยา propranolol สามารถบอกถึงประสิทธิภาพในการป้องกัน และรักษาอาการต่างๆ เช่น ระดับยาในเลือด > 30 ng/ml เป็นระดับที่พอเหมาะในการรักษาอาการ angina pectoris และระดับยาในเลือด 50-100 ng/ml เป็นระดับยาที่ใช้ในการกดการเต้นของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติ (Sood et al.,1989) การศึกษาระดับยาในเลือดจึงมีความสำคัญทางคลินิก (Hoger et al.,1981) ในแง่ที่จะบ่งบอกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาด้วย ดังนั้นการศึกษาระดับยา propranolol ในเลือดจะทำให้ทราบข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับระดับยา propranolol ในเลือดคนไทยปกติ และนำไปสู่การศึกษาประสิทธิภาพของยา propranolol ชนิดต่างๆ ได้

## วัตถุประสงค์

1. ศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายคนไทยปกติ ของยาเม็ด propranolol ที่ผลิตขึ้นในประเทศไทย เปรียบเทียบกับยาต้นตำรับ

2. ศึกษาพารามิเตอร์ (parameters) ทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ด propranolol ในคนไทยปกติ

## ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทราบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ด propranolol ที่ผลิตในประเทศไทย นำไปสู่การตัดสินใจเลือกใช้ยาในผู้ป่วยได้อย่างเหมาะสม และลดการสูญเสียทางด้านเศรษฐกิจ

2. ทราบข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ด propranolol ในคนไทย

# Propranolol

## ลักษณะทางเคมีและกายภาพ

propranolol สังเคราะห์ครั้งแรกในปี ค.ศ.1964 ชื่อ ICI 45,520 (Black et al., 1964) พัฒนามาจาก pronethalol ซึ่งมีคุณสมบัติทำให้เกิดมะเร็งในสัตว์ทดลอง propranolol มีฤทธิ์แรงกว่า pronethalol 10 เท่า และไม่ทำให้เกิดมะเร็งในสัตว์ทดลอง ใช้ทางคลินิก มีฤทธิ์เป็น β-adrenergic antagonist และปราศจาก intrinsic sympathomimatic activity

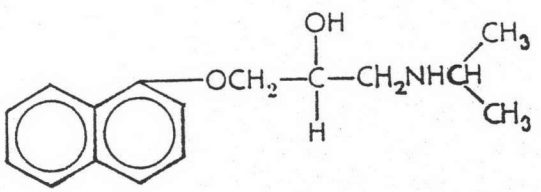
propranolol hydrochloride คือ

1-(isopropylamino)-3-(1-napthyloxy)-2-propranol hydrochloride

น้ำหนักโมเลกุล = 295.8

สูตรทางเคมี $C_{16}H_{21}NO_2HCl$

สูตรโครงสร้าง




Propranolol

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้าง propranolol

เป็นอนุพันธ์ของ isoproterenal (β-adrenergic agonist) คล้ายกับ metopolol (β-adrenergic antagonist) และ pindolol (non-selective antagonist with intrinsic sympathomimatic activity)

ลักษณะ : ผงสีขาว ไม่มีกลิ่น รสขม

จุดหลอมเหลว : 163 องศาเซลเซียส

การละลาย : 1 ต่อ 20 ส่วนของน้ำ หรือแอลกอฮอล์ ละลายได้น้อยใน chloroform ไม่ละลายใน ether เมื่อละลายในน้ำ 1 ต่อ 100 ส่วน มี pH 5-6

ความคงตัว : ละลายในน้ำจะสลายตัวได้ง่าย โดยเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชั่นของกลุ่ม isopropylamine คงตัวที่สุดที่ pH 3

การเก็บรักษา : ควรเก็บในขวดที่ปิดสนิท ป้องกันการถูกแสง

Stereoisomer : ประกอบด้วย 2 isomer คือ levo isomer (l-isomer) และ dextro isomer (d-isomer) propranolol ที่ใช้ทั่วไปจะประกอบด้วย l-isomer และ d-isomer อย่างละ 50% (Howe and Shanks, 1966)

Murray และคณะ 1990 ศึกษาถึง propranolol ที่ใช้ทั่วไปอยู่ในรูปของ racemic form พบว่า l-isomer มีฤทธิ์ β-adrenergic receptor blocking activity มากกว่า d-isomer ประมาณ 100 เท่า

กลไกการออกฤทธิ์

propranolol เป็น β-adrenergic blocker ที่ไม่มี intrinsic sympathetic activity กลไกการออกฤทธิ์ เชื่อว่าผ่านทาง receptor โดยแย่งกับ β agonist ในการจับกับ β-adrenoceptor ชนิดต่างๆ ทำให้ β agonist ไม่สามารถแสดงฤทธิ์ได้ ดังจะเห็นได้ว่าผลจากการกระตุ้น β-adrenoceptor ซึ่งกระตุ้นเอ็นไซม์ adenyl cyclase ให้เปลี่ยน ATP เป็น cyclic-AMP ซึ่งเปรียบเสมือน secondary messenger ไปกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ตัวอื่นๆ ทำให้เกิดผลต่อระบบการทำงานต่างๆ ของร่างกายดังนี้

1. ระบบไหลเวียนโลหิต

1.1 หัวใจ

1.1.1 อัตราการเต้นของหัวใจ propranolol ลด sinus rate จากการลด spontaneous rate ของ phase 4 depolarization ซึ่งจะเห็นผลได้ชัดเจนยิ่งขึ้นในการที่มี ectopic pacemaker อันจะทำให้หัวใจเต้นผิดปกติ ผลของ β-blocker ต่อ electrophysiological properties ของกล้ามเนื้อหัวใจ คือ ลด rate of depolarization โดยไม่มีผลต่อ spike และ duration ของ action potential (Hoffman and Lefkowitz,1984) แต่หากเพิ่มปริมาณของ β-blocker ขึ้นอีก 50-100 เท่า จะทำให้ fast sodium channel ถูกกั้น rate of rise of action potential จึงช้าลง ซึ่งอาจเรียกว่า membrane stabilizing activity ทำให้เกิด local anesthetic โดยการลด sodium channel conductance ผู้วิจัยหลายท่านได้ศึกษาฤทธิ์ antiarrhythmia จาก beta-adrenergic receptor blockade เปรียบเทียบกับ quinidine ในการลด ventricular arrhythmias พบว่ามีประสิทธิภาพน้อยกว่า quinidine (Murray et al., 1990)

1.1.2 Cardiac conduction

propranolol ทำให้การส่ง impulse ภายในหัวใจห้องบน และ AV node ช้าลงกว่าปกติ ในทำนองเดียวกันการส่ง impulse ภายใน AV bundle และ purkinje fiber ก็จะช้าลงด้วย

ในปี ค.ศ.1982 Duff และคณะได้ศึกษาการเปลี่ยนแปลง electrophysiological ของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยให้ propranolol infusion ในขนาดสูง พบว่าทำให้

- $QT_c$ interval สั้น
- ลด monobasic action potential duration
- เพิ่ม ratio of ventricular effective refractory peroid (VERP)/monophasic action potential duration (APD)

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1.1.3 ลดความแรงในการบีบตัวของหัวใจ

เชื่อว่า จากการออกฤทธิ์โดยตรงต่อ β-receptor มีผลทำให้ลด cardiac output Harrison และคณะ (1990) พบว่า propranolol สามารถลด aortic blood flow ได้ โดยระดับยา propranolol ในเลือดจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับการลด aortic blood flow

1.2 หลอดเลือด

propranolol จะยับยั้งการทำงานของ β-adrenoceptor และเสริมฤทธิ์กับ noradrenaline ในการทำให้หลอดเลือดตีบตัว ดังนั้นผลรวมของ β-blocker คือจะลด cardiac output แต่เพิ่ม total peripheral resistance จาก reflex ความดันโลหิตจึงไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก (Jeme et al.,1985)

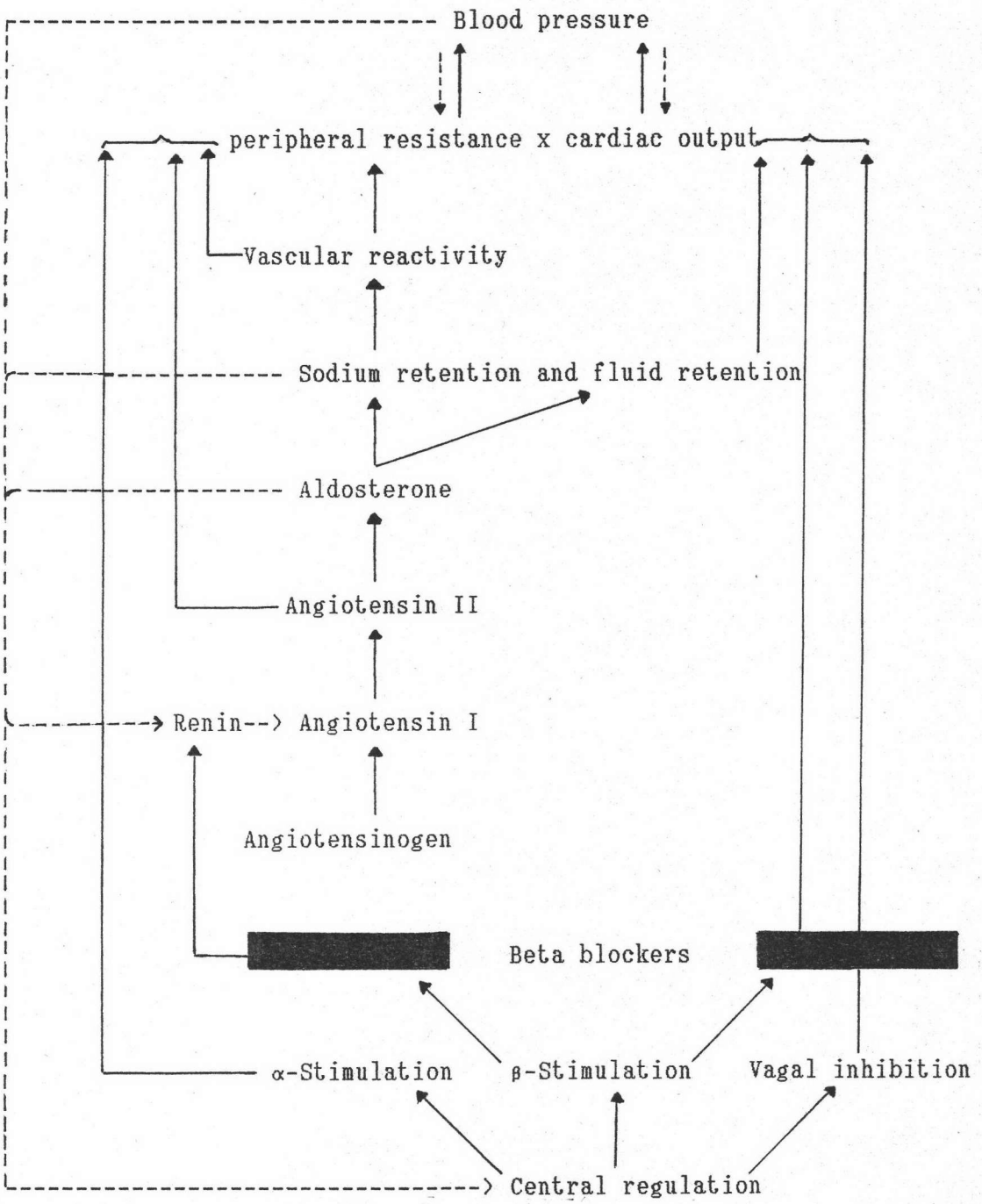
ผลของ propranolol ต่อหลอดเลือด coronary มีประโยชน์มากในการรักษาโรค coronary insufficiency หรือ angina pectoris ถึงแม้ว่าจะมีผลไปลดปริมาณของเลือดที่ไปยังหลอดเลือด coronary ปริมาณที่ลดลงนั้นส่วนใหญ่จะเป็นที่บริเวณ subepicardium ส่วนบริเวณที่ขาดเลือด (ischemic area) ของหัวใจนั้น จะเปลี่ยนแปลงน้อยที่สุด กล่าวคือ มีการกระจัดกระจายเลือดไปเลี้ยงบริเวณต่างๆ ของหัวใจใหม่ (redistribution) (Gross and Winburry,1973) การที่เพิ่ม peripheral resistance จะมีผลทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยง ขา แขน ไต และอวัยวะภายใน (splanchnic areas) และสมองลดลงด้วย

1.3 ความดันโลหิต

การให้ propranolol ติดต่อกันนานๆ จะสามารถลดความดันโลหิต ในคนที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงได้ แต่กลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยายังไม่สามารถสรุปได้ เชื่อว่าอาจเป็นผลจากหลายๆ อย่างรวมกันคือ

1.3.1 ผลในการลด cardiac output (Trazi and Dustan,1972)

1.3.2 ผลต่อระบบ renin-angiotensin - aldosterone โดยเชื่อว่า β-blocker มีผลลดการหลั่ง renin จากไต (ดังรูปที่ 2)




รูปที่ 2 แสดงถึงตำแหน่งที่ β-blockers ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิต ผ่านทางระบบ renin- angiotension-aldosterone

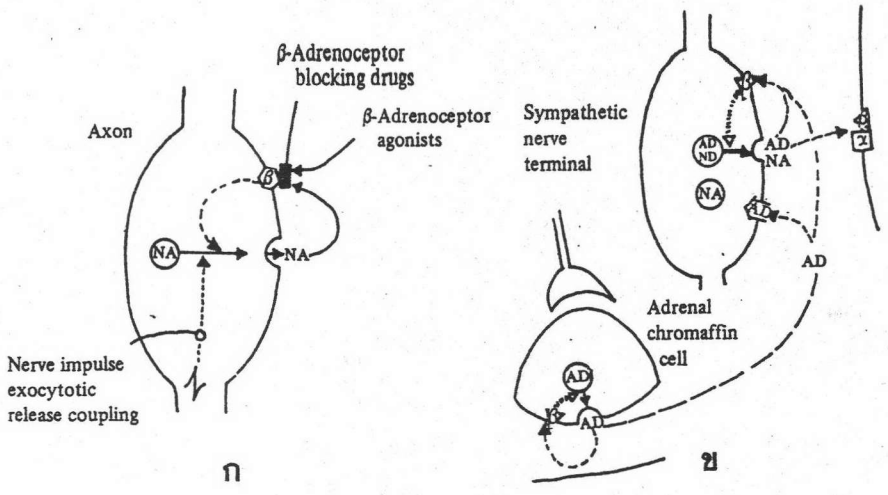
renin ในภาวะปกติจะถูกกระตุ้นให้หลั่งออกมา โดย $\beta_1$-agonist และการขาดเกลือโซเดียม ดังนั้น β-blocker จึงใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีระดับ plasma renin activity (PRA) สูงหรือปกติมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ PRA ต่ำ Buhler และคณะ (1972) เสนอแนะว่าผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงที่มีระดับ PRA ต่ำ นั้น อาจมีสาเหตุจากการที่มีเกลือโซเดียม ในร่างกายมากเกินไป (positive sodium balance) ผลห้ามการหลั่ง renin (antirenin activity) ของ β-blocker จะสัมพันธ์กับผลในการลดความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงเป็นอย่างดี ดังนั้นหากสามารถวัดระดับ PRA ได้ อาจใช้ระดับ PRA เป็นเครื่องบ่งชี้ว่าผู้ป่วยความดันโลหิตสูงรายนั้นจะใช้ β-blocker ได้ผลดีหรือไม่

อย่างไรก็ตามมีผู้วิจัยหลายท่านไม่เห็นด้วยกับข้อเสนอแนะดังกล่าวข้างต้น และมีผู้พบว่าหากเพิ่มขนาดของ β-blocker ให้สูงพอ ก็สามารถลดความดันโลหิตในผู้ที่มีระดับ PRA ต่ำได้ด้วย นอกจากนี้ β-blocker บางชนิดไม่สามารถลดความดันโลหิตได้ผลดี ดังนั้น Weber และคณะ (1974) จึงสรุปว่า β-blocker ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตโดยไม่ผ่านระบบ renin-angiotensin-aldosterone และ Ester และคณะ (1977) ได้เสนอให้แบ่งผู้ป่วยความดันโลหิตสูงเป็น 2 พวก คือ

- กลุ่มที่ใช้ยา propranolol ขนาดต่ำได้ผลดี คือ พวกที่มีระดับ propranolol ในเลือด 3-50 ng/ml ซึ่งกลุ่มนี้มักจะมีระดับ PRA สูง
- กลุ่มที่ใช้ propranolol ขนาดสูง จนมีระดับยาในเลือด 30-100 ng/ml จึงได้ผลในการรักษา

### 1.3.3 ผลในการ block presynaptic β-adrenoceptors

การกระตุ้น presynaptic nerve เชื่อว่าทำให้ประสาทอัตโนมัติ sympathetic ปล่อย noradrenaline ออกมามากขึ้น (ดังรูปที่ 3 ) (Distler et al.,1978) และผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงชนิดไม่ทราบสาเหตุ (essential hypertension) บางรายจะมีระดับ noradrenaline สูงกว่าปกติ หรือบางรายมีความเครียดมาก (stress) ทำให้มีการหลั่ง adrenaline จาก adrenal medulla มากกว่าปกติด้วย ผลก็คือ adrenaline จะไปกระตุ้น $\beta_2$-adreno-receptors ให้หลั่ง noradrenaline มากขึ้นเป็นวงจร (Majewskin and Panol,1981) ดังรูปที่ 3




**รูปที่** 3 ก. แสดงตำแหน่ง β-blockers ออกฤทธิ์ตรงปลายประสาท sympathetic ทำให้หลั่ง noradrenaline ลดลง

ข. แสดงให้เห็นว่า adrenaline ในกระแสโลหิต กระตุ้น β-adrenoceptors ให้หลั่ง adrenaline และ noradrenaline เพิ่มขึ้น ขณะเดียวกัน adrenaline จะถูกเก็บเข้าไปในปลายประสาท sympathetic และเมื่อ β-adrenoceptor ถูกกระตุ้นก็จะมี adrenaline หลั่งออกมาพร้อมกับ noradrenaline ด้วย และถูกเก็บไว้ที่เดียวกัน และ adrenaline ที่จะกระตุ้น β-adrenoceptor อีกเป็นวงจร

2. ระบบหายใจ

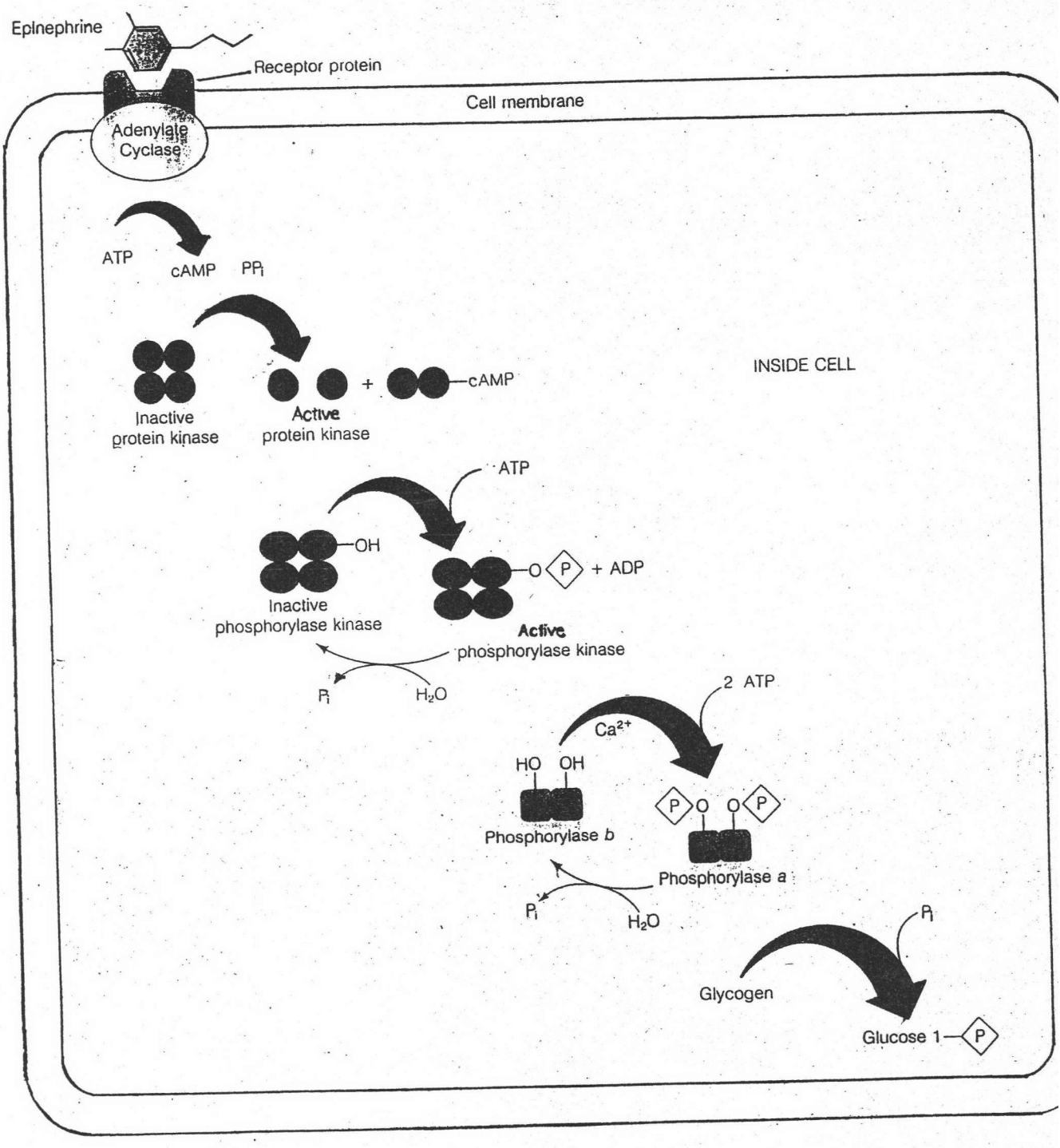
propranolol จะทำให้หลอดลมบีบตัว (bronchospasm) (Clark et al.,1982) ซึ่งเห็นได้ชัดในบางสภาวะเช่น ในผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง, โรคหืด เป็นต้น จึงเป็นข้อห้ามของการใช้ในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับระบบทางเดินหายใจ

3. ระบบทางเดินอาหาร

ปกติ β-adrenoceptors จะทำหน้าที่ลดการบีบตัวของลำไส้และท่อน้ำดี เพิ่มการบีบตัวของหูรูดต่างๆ (sphincter) ยกเว้นที่ pyrolus ดังนั้น propranolol อาจทำให้เกิดอาการท้องผูก หรือปวดท้อง (gastrointestinal spasm)

## 4. การเมตาบอลิสมของแป้ง ไขมัน และโปรตีน

จะเห็นว่าปกติ การกระตุ้น β-adrenoceptors จะทำให้เกิดการสลายตัวของ glycogen และไขมัน (glycogenolysis และ lipolysis) จากรูป




รูปที่ 4 แสดง Glycogenolysis pathway

ดังนั้น เมื่อให้ β-blockers จะทำให้การสลายตัวของแป้งและไขมันลดลง (Hypoglycemia) และกรดไขมันก็ลดลงด้วย ดังนั้นเมื่อใช้ β-blockers ในคนปกติ จะไม่ทำให้ระดับน้ำตาล และระดับ insulin ในเลือดเปลี่ยนแปลง และ insulin ก็ยังสามารถแสดงฤทธิ์ได้ตามปกติ เพียงแต่ว่าระดับน้ำตาลในเลือดจะปรับเข้าสู่ระดับปกติช้าลงกว่าเดิม จะไม่มีการเพิ่มระดับ glyceral ในเลือด ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากการที่ endogenous catecholamine ไม่สามารถแสดงฤทธิ์สลาย glycogen ได้ตามปกติ

ดังนั้น ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่ได้รับ insulin หรือยาลดน้ำตาลในเลือด กลุ่ม sulfonyl urea ร่วมกับ β-blockers อาจมีอาการ hypoglycemia เกิดได้ง่ายขึ้น และอาการต่างๆ ที่แสดงว่าระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ เช่น อาการใจสั่น เหงื่อออก ก็จะถูกบดบังโดยฤทธิ์ของ β-blockers จึงอาจเกิด hypoglycemia coma ได้ง่ายขึ้น แต่ก็มีผู้พบว่า propranolol สามารถป้องกันอาการ hypoglycemia ที่เกิดขึ้นบ่อยๆ ในผู้ป่วยเนื้องอก ซึ่งสามารถหลั่ง insulin ได้ (insulinoma) (Frishmen and Silverman,1979)

5. การทำงานของไต

Wikinson (1982) พบว่า propranolol สามารถลดความดันโลหิตได้ ดังนั้นปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal blood flow) ก็ควรลดลงด้วย แต่จากการที่พบว่า β-receptor ที่ไต ซึ่งมีหน้าที่ขยายหลอดเลือดนั้น เป็นชนิด $\beta_2$ ส่วนที่มีหน้าที่หลั่ง renin เป็นชนิด $\beta_1$ แสดงว่าฤทธิ์ของ propranolol ซึ่งเป็น nonselective β-blocker และปราศจาก ISA จะมีผลต่อ RBF และ GFR ทำให้ลดลงได้ แต่ผลต่อการทำงานของไตนี้ไม่ร้ายแรงจนถือเป็นข้อจำกัดในการใช้ยา และ หากมีอาการแสดงว่าไตทำงานเสื่อมลง อาการเหล่านี้มักหายได้เองเมื่อหยุดยา

6. ระบบประสาทส่วนกลาง

propranolol จะผ่านเข้าสมองได้ง่ายเนื่องจากละลายในไขมันได้ดีและอาจ block β-adrenoceptor ในสมอง ทำให้ความดันโลหิตลดลง (Kelliner and Buckley,1972) และช่วยลดอาการใจสั่น หรือหัวใจเต้นเร็วเนื่องจากการวิตกกังวลได้ดี จึงเป็นที่นิยมใช้ลด

ความดันโลหิตสูงซึ่งเป็นผลจากความเครียด (stress) หรือวิตกกังวล หรืออาจช่วยเสริมฤทธิ์ยาคลายกังวลต่างๆ ได้

7. ฤทธิ์อื่นๆ

7.1 สามารถห้ามการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (Weksler et al,1977) เนื่องจาก propranolol ยับยั้งการปล่อย clotting factor VIII (antihemophilic globulin) และยังห้ามการหลั่ง serotonin จากเกล็ดเลือดด้วย ทำให้เกล็ดเลือดจับกลุ่มกันได้น้อยลง นำมาใช้ป้องกันการ clot ในหลอดเลือดแดง โดยเฉพาะ coronary artery ซึ่งมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรค angina pectoris

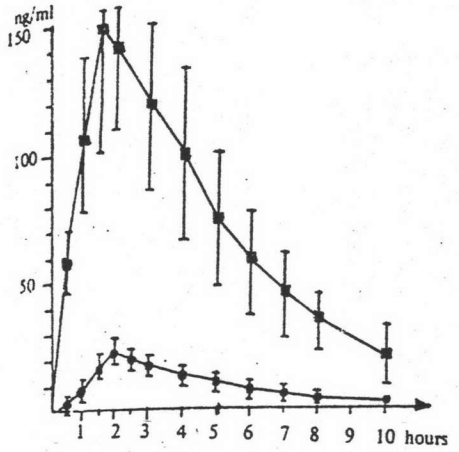
7.2 Mak และคณะ (1989) ศึกษาพบว่า propranolol มีฤทธิ์ antiperoxidation จากคุณสมบัติ lipophilic ทำให้สามารถป้องกันการเกิด free radical chain reaction

7.3 propranolol สามารถลด portal venous pressure, splanchnic blood flow และ superior portosystemic collateral blood flow ลดปัจจัยเสี่ยงการเกิด bleeding esophageal varices ในผู้ป่วย liver cirrhosis (Pagliaro et al.,1989) โดย propranolol ในขนาดที่ลดอัตราการเต้นของชีพจรได้ 25% สามารถลด hepatic blood flow และ portal pressure ได้ ในขนาดสูงๆ เป็นผลให้สามารถ block $\beta$ vasodilator receptor (ซึ่งเป็นชนิด $\beta_2$) เป็นผลให้ portal venous blood flow และ portal venous pressure ลดลง

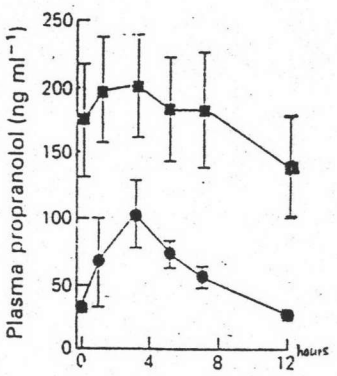
เภสัชจลนศาสตร์ของ propranolol

propranolol hydrochloride มีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน เมื่อแตกตัวแล้ว ionized form จะละลายน้ำได้ดีในกระเพาะซึ่งมีฤทธิ์เป็นกรด และลำไส้ซึ่งมีฤทธิ์เป็นด่างอ่อน จะถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร โดยดูดซึมได้มากกว่า 90% ของปริมาณยาที่ให้ และถูกทำลายที่ตับ

ประมาณ 99% มีค่า half life 2-6 ชั่วโมง และ propranolol จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น 4-hydroxypropranolol ซึ่งยังมีฤทธิ์ปิดกั้นเบต้าได้เท่ากับ propranolol (Benet and William, 1991) การให้ propranolol ติดต่อกันนาน ๆ จะมีผลทำให้ half life ของยายาวขึ้น (Shand, 1975) half life หลังจากรับประทานยาครั้งแรกเท่ากับ 3 ชั่วโมง แต่ถ้าให้ติดต่อกันนานๆ จะมี half life เท่ากับ 4 ชั่วโมง ทั้งนี้เพราะตับจะสกัดยาได้น้อยลง เนื่องจาก saturable mechanism ในผู้ป่วยโรคไตและโรคตับ จะมี half life ยาวขึ้น และระดับยาในเลือดก็จะสูงขึ้น (Meier, 1982 ; Watson et al., 1987)




ก.




ข.

รูปที่ 5 ก. แสดงถึงความแตกต่างของระดับยา propranolol ในเลือดที่วัดได้ในคนปกติและผู้ป่วยโรคไตที่ได้ propranolol 40 มก.
(■ uraemic patients(n=5),● volunteers(n=5))

ข. แสดงถึงความแตกต่างของระดับยา propranolol ในเลือดที่วัดได้ในคนปกติและผู้ป่วยโรค cirrhosis ที่ได้ propranolol 80 มก. x 2 ครั้ง/วัน
(■ cirrhosis patients(n=5),● volunteers(n=5))

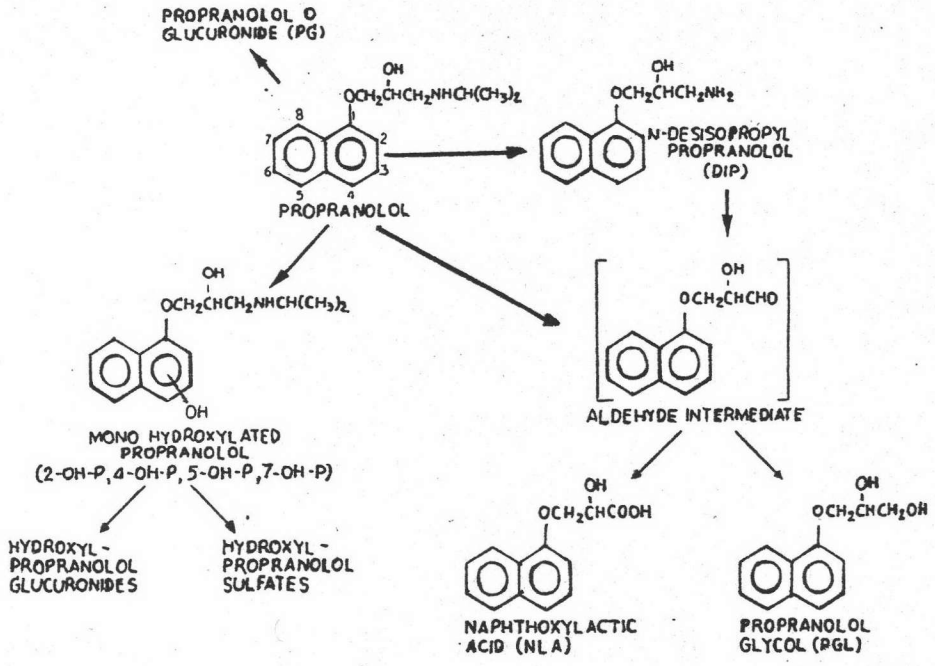
propranolol ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และมี first pass metabolism ประมาณ 50-80% ภายหลังจากรับประทานยาครั้งหนึ่ง จึงเหลือ free compound เข้าสู่กระแสโลหิตน้อย ซึ่ง hepatic extraction ก็จะแตกต่างกันในแต่ละคน เนื่องจาก hepatic blood flow ไม่เท่ากัน ดังนั้นในผู้ป่วยโรคตับ หรือผู้ป่วยที่มี cardiac output ลดลง จะมี propranolol clearance ลดลง จึงต้องลดขนาดลง (Bataille et al., 1984)

ผลจากการเปลี่ยนแปลง propranolol ในตับ ทำให้ได้ metabolite ที่สำคัญ 3 ชนิด (Bahr et al., 1985) คือ

1. จากขบวนการ hydroxylation ได้ 4-hydroxypropranolol

2. จากขบวนการ oxydative deamination ทำให้ได้ N-desisopropyl propranolol รวมทั้ง minor metabolite alpha-napthoxy acetic acid

3. จากขบวนการ glucuronidation ทำให้ได้ propranolol-O-glucuronide ดังรูปที่ 6




**รูปที่** 6 แสดง Metabolite propranolol (Kwong and Shen,1986)

4-hydroxypropranolol เป็น metabolite ที่สำคัญ มีฤทธิ์เหมือน propranolol อาจตรวจพบได้ใน plasma ในระดับเกือบจะเท่ากับ propranolol ขนาดที่ให้โดยการรับประทาน (Drug information, 1986) แต่ถูกกำจัดได้เร็วไม่สามารถตรวจพบได้ใน plasma หลังรับประทานยา 6 ชั่วโมง และตรวจพบเฉพาะหลังได้ยา propranolol ครั้งแรก แต่ไม่สามารถตรวจพบระหว่างให้ยาเข้าเส้นเลือด (Paterson et al.,1970 ; Drug information, 1986)

propranolol จับกับ plasma ได้ดี ประมาณ 60-93% (Frishman, 1981) โดยรวมกับ plasma albumin 45% และที่เหลือรวมกับ alpha-acid glycoprotein ซึ่งเป็น binding protein ที่สำคัญ propranolol สามารถผ่าน blood brain barrier และรกได้

Castleden and George (1979); Rechard et al., (1990) พบว่าระดับ propranolol ในเลือดจะสูงขึ้นในคนสูงอายุ และเมื่อให้ยา propranolol ร่วมกับอาหารโปรตีน (Leidholm, Wahlin and Melander, 1990)

**ตารางที่ 1** แสดงถึงสภาวะต่างๆ ของผู้ป่วยต่อระดับยา propranolol ในเลือด (Walle et al., 1985)

| สภาวะ | ระดับยาในเลือด |
|---|---|
| คนสูงอายุ | ↑ |
| อาหาร | ↑ |
| การสูบบุหรี่ | ↓ |
| เพศ หญิง | ↑ |
| ชาย | ↓ |
| ชนชาติ ผิวขาว | ↑ |
| ผิวดำ | ↓ |
| การได้ยา antiarrhythmic drug | ↑ |

ระดับยาในเลือดสามารถบอกถึง ประสิทธิภาพในการป้องกัน และรักษาอาการต่างๆ เช่น ถ้าระดับยาในเลือดสูงถึง 100-200 ng/ml มีผลลด plasma renin activity ได้ ระดับยา propranolol จะแตกต่างกันมากระหว่างคนปกติและผู้ป่วยซึ่งมีความผันแปรในการรวมกับโปรตีนของยาในคนคนเดียวกัน หรือต่างกัน ซึ่งเกิดเนื่องจากปริมาณของ $\alpha_1$ acid glycoprotein ที่แตกต่างกัน และความเข้มข้นของระดับยาในพลาสมาสามารถบอกถึงฤทธิ์ของ

018670

β-adrenergic blocker ได้ดี (Hager et al., 1981) ดังนั้นการหาระดับยา propranolol ในเลือด จึงมีประโยชน์ทางการแพทย์

ประโยชน์ทางการแพทย์

1. โรคหัวใจ

1.1 angina pectoris ที่เกิดจาก coronary artherosclerosis เนื่องจาก propranolol จะมีฤทธิ์ลดทั้งอัตราและแรงบีบตัวของหัวใจ จึงมีประโยชน์ในการป้องกันภาวะการขาดออกซิเจนของกล้ามเนื้อ (Thadani, W. and Parker, J.O., 1980) รวมทั้งห้ามการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด ทำให้การอุดตันของหลอดเลือดลดน้อยลง (Weksler et al., 1977) จึงมีประโยชน์มากในผู้ป่วย angina pectoris

1.2 cardiac arrhythmia propranolol เป็น class II antiarrhythmic drugs ใช้ได้ผลดีใน supraventicular arrhythmias, ventricular tachycardias และ tachyarrhythmias ที่เกิดจากพิษของยา digitalis และยาพวก catecholamine (Ahnve and Vallin, 1982) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ทำให้ effective refractory peroid ยาวขึ้น กด automaticity และทำให้การส่ง impulse ผ่าน AV node และ bundle of his ช้าลงด้วย จึงห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มี heart block ร่วมด้วย

1.3 myocardial infarction

Hjalmarson(1988) พบว่า propranolol ลดอัตราการตายของผู้ป่วย myocardial infarction และลดการเกิด reinfarction อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$)

2. hypertension

propranolol ใช้ในโรคความดันโลหิตสูง ได้ผลดี เมื่อให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ หรือยาขยายหลอดเลือด (Sever, 1986) ซึ่งอาจเป็นผลร่วมของ การลด cardiac output,

ห้ามการหลั่ง renin จากไต, ลดการทำงานของประสาทอัตโนมัติ sympathetic ของ vaso-motor center ในสมอง ดังกล่าวข้างต้น

3. thyrotoxicosis

ช่วยบรรเทาอาการต่าง ๆ ของผู้ป่วยโรคต่อมไทรอยด์เป็นพิษ เช่น อาการใจสั่น เหงื่อออก โดยไม่มีผลต่อการสร้างไทรอยด์ฮอร์โมน (Hadden et al., 1968 ; Malcolm, 1972)

4. pheochromocytoma

มีประโยชน์ช่วยบรรเทาอาการต่าง ๆ ที่เกิดจาก β-adrenoceptor ถูกกระตุ้น แต่การให้ propranolol เพียงอย่างเดียวจะมีผลเสียมากกว่าผลดี เพราะอาการที่ร้ายแรงของโรคของ chromaffin tissue นี้ คือความดันโลหิตสูง และถ้าให้ propranolol ก็จะทำให้ α-adrenoceptor แสดงฤทธิ์ได้มากกว่าปกติ ดังนั้นจึงควรให้ α-blocker ร่วมไปด้วย

5. โรคปวดศีรษะไมเกรน

propranolol จะช่วยป้องกัน และลดความรุนแรงของการปวดศีรษะไมเกรนได้ แต่ต้องให้ยาก่อนมีอาการ ซึ่งเชื่อว่า propranolol อาจไปห้ามการขยายตัวของหลอดเลือด ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้น β-adrenoceptors และการขยายตัวของแขนงของหลอดเลือดแดง external coratid ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ปวดศีรษะ และพบว่าจะช่วยลดความถี่ของการปวดศีรษะได้ดีเท่ากับ methylsergide

6. อาการวิตกกังวล

เนื่องจาก propranolol ผ่านเข้าสู่สมองได้ จึงมีประโยชน์ช่วยบรรเทาอาการใจสั่นที่เกิดจากวิตกกังวล และเชื่อว่าอาจมีฤทธิ์กดประสาทส่วนกลางได้เล็กน้อย เพราะผู้ได้รับยานี้อาจมีอาการซึมเศร้า (depression) ซึ่งเป็นข้อเสียของยานี้ (Fishman et al., 1979)

7. อาการมือสั่น

สามารถต้านฤทธิ์ในการทำให้เกิด tremor ของ adrenaline ในคน เชื่อว่าฤทธิ์ antitremor อยู่ที่ neuromuscular junction แต่ Dupont (1979) เชื่อว่าการที่ propranolol ผ่านเข้าสมองได้ดี ใช้รักษา tremor ได้ผล อาจเป็นเพราะไปแก้ความผิดปกติของ central adrenergic pathway หรือความผิดปกติอาจอยู่ที่ $\beta_1$-adrenoceptor ก็ได้

ข้อเสีย

1. ผลต่อหัวใจและหลอดเลือด

กดการทำงานของหัวใจทำให้หัวใจเต้นช้าลง (bradycardia) อาจลดลงเหลือ 40 ครั้ง/นาที ลดการส่ง impulse ผ่าน AV node และ bundle จนอาจเกิดอาการของ heart block และยังลดความแรงในการบีบตัวของหัวใจ จึงเป็นอันตรายต่อโรคหัวใจล้มเหลว (heart failure) และห้ามใช้ใน severe bradycardia, low cardiac output, left ventricular failure

อาจทำให้หลอดเลือดตีบตัวขึ้นได้ total peripheral จะเพิ่มขึ้นด้วย หากเป็นมากจะทำให้ปลายมือปลายเท้าชืด เรียก "Raynaud's disease"

2. ผลต่อระบบหายใจ

ทำให้หลอดลมตีบตัว ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคอุดกั้นของทางเดินหายใจ (COPD) เช่น โรคหืด

3. ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

ทำให้มีอาการมึนงง อ่อนเพลีย ซึมเศร้า ง่วง และมีอาการทางประสาทอื่นๆ ได้

4. ผลต่อทางเดินอาหาร

เกิดอาการปวดท้อง (gastrointestinal spasm) ท้องผูก จุกเสียด ท้องขึ้น เบื่ออาหาร อาหารไม่ย่อย

5. ผลต่อฮอร์โมนต่างๆ

ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น หรือต่ำลงได้ แล้วแต่กรณี (hyper หรือ hypoglycemia)

6. ผลต่อระบบเลือด

อาจทำให้เม็ดเลือดผิดปกติ เช่นทำให้เลือดออกง่าย หรือขาดเม็ดเลือดขาว (agranulocytosis) ได้

7. ผลต่อผิวหนัง

มีผื่นขึ้น คัน ผิวสีคล้ำลง หรือมีลักษณะคล้ายเรื้อนกวาง(psoriasis form eruption)ได้

8. แพ้ยา

มีผื่นขึ้น แดง บวม มีไข้ เจ็บคอ หลอดเสียงตีบ (laryngospasm) และหายใจขัด

9. ไม่ควรหยุดยาทันที

เพราะจะเกิดอาการถอนยา (withdrawal symptoms) เช่น มีอาการ angina อย่างเฉียบพลัน ใจสั่น ความดันโลหิตสูงมาก เป็นต้น ต้องค่อยๆ ลดขนาดลง 1-2 สัปดาห์ ก่อนหยุดยา (Krukemyer et al,1990) และการใช้ยาติดต่อกันนานๆ เพื่อบรรเทาอาการต่อมไทรอยด์เป็นพิษ อาจทำให้เกิดหัวใจล้มเหลวได้ และถ้าหยุดยาทันทีในผู้ป่วยเหล่านี้ ก็อาจเกิดอาการ thyroid storm ได้

คำเตือนและข้อควรระวัง

1. ห้ามใช้ยา propranolol ในผู้ป่วย
   - Severe bradycardia, low CO, left ventricular failure และ high degree heart block
   - Severe bronchospasm
   - Gangrene, skin necrosis
   - Severe depression เนื่องจากผ่านเข้าสมองได้ดี
2. ควรใช้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วย
   - โรคตับ และโรคไต ควรเลือกใช้ยาให้เหมาะสม
   - สตรีมีครรภ์ และระยะให้นมบุตร
   - คนสูงอายุ จะมียาสะสมในเลือดมากกว่าปกติ และอาจเป็นอันตรายได้

ปฏิกิริยาต่อกันของยา

1. Clonidine จะช่วยเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้ แต่เวลาหยุดยา ควรหยุดให้ propranolol ก่อน แล้วจึงค่อย ๆ ลดขนาดของ clonidine ลง เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด hypertensive crisis

2. Cardiac glycosides จะทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงมากกว่าให้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงอย่างเดียว และอาจเกิด heart block ได้ด้วย

3. ยาคลายกล้ามเนื้อ (muscle relaxant) พวก gallamine, tubocurarine เพราะยา propranolol จะไปเสริมฤทธิ์ของยาพวก nondepolarizing neuromuscular blocking agents และทำให้ยามีฤทธิ์ได้นานกว่าปกติด้วย

4. ยาลดน้ำตาลในเลือด เช่น insulin หรือ oral hypoglycemic drugs ต่างๆ propranolol จะไปเสริมฤทธิ์กับ insulin โดยไปยับยั้งฤทธิ์ metabolism ของ

catecholamine อาจต้องปรับขนาดของยาลดน้ำตาลใหม่ และ propranolol จะไปบดบังอาการเตือนของการที่มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ เช่น ใจสั่น เหงื่อออกมาก จึงทำให้ผู้ป่วยไม่รู้ตัวระดับน้ำตาลในเลือดอาจตกลงมาจน coma ได้ (hypoglycemic coma)

5. ยากระตุ้น β-adrenoceptor เช่น isoprenaline และ salbutamol ยา dopamine และยาขยายหลอดลมพวก xanthine (เช่น theophylline และ aminophylline) เพราะ propranolol จะมีฤทธิ์ต้านกับยากลุ่มนี้ ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาโรคเสียไป

6. ยาแก้อาการซึมเศร้า (antidepressant) พวก mono-amine oxidase inhibitor จะทำให้เกิดความดันโลหิตสูงผิดปกติได้

7. ยาที่ลดการทำงานของประสาทอัตโนมัติ sympathetic เช่น reserpine จะเสริมฤทธิ์ลดความดันโลหิตและลดการทำงานของหัวใจกับยาพวก propranolol จึงควรระวังการเกิด bradycardia และ hypotension มากขึ้น

8. ยาพวก phenothiazines เช่น chlorpromazine, $H_2$-antagonist (เช่น cimetidine) ยาขับปัสสาวะ furosemide และยาขยายหลอดเลือด hydralazines จะเพิ่มระดับยา propranolol จึงอาจเกิดอันตรายคล้ายกับให้ propranolol เกินขนาด

9. Indomethacin เพราะอาจต้านฤทธิ์ลดความดันโลหิตของ propranolol

10. Phenytoin แบบฉีดเข้าหลอดเลือดดำ เพราะอาจจะเสริมฤทธิ์กดการทำงานของหัวใจ แต่การให้ยาป้องกันโรคลมชัก phenytoin หรือ phenobarbital ติดต่อกันนานๆ จะกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ในตับทำให้ทำลายยา propranolol เร็วขึ้นได้

<u>การรบกวนผลของห้องปฏิบัติการ</u>

หากตรวจวัดระดับ alkaline phosphatase, blood urea nitrogen (BUN), serum lipoprotenis, creatinine, potassium, transaminases, triglycerides

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

และ uric acid ขณะรับประทานยา propranolol อาจพบว่า ค่าต่างๆ ที่วัดได้สูงกว่าปกติ ส่วนผลการวัดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานนั้น อาจสูง หรือต่ำกว่าที่ควรเป็นไปได้ จึงต้องคอยวัด ตรวจวัดเป็นระยะๆ

ขนาดที่ใช้และวิธีการให้ยา

ขึ้นกับวัตถุประสงค์ของการใช้ยา ควรเริ่มให้ขนาดต่ำๆ ก่อน แล้วจึงค่อยเพิ่มขนาดที่ใช้ทีละน้อย โดยเว้นอย่างน้อย 3-7 วัน

ขนาดที่ให้ เพื่อรักษาโรคหัวใจขาดเลือด (coronary insufficiency) หรือ angina pectoris ใช้ครั้งละ 10-20 mg วันละ 3-4 ครั้ง (40-320 mg/day) (Weiner, 1985)

หลักการให้ยา propranolol ควรเพิ่มให้ในขนาดต่ำๆ ก่อน แล้วจึงค่อยๆ เพิ่มขนาดที่ใช้ทีละน้อย โดยเว้นช่วงอย่างน้อย 3-7 วัน

ชนิดฉีด ใช้กรณีฉุกเฉิน สำหรับภาวะหัวใจเต้นผิดปกติเท่านั้น ให้ 0.5-1 มก. เข้าหลอดเลือดช้าๆ (ใช้เวลา 1-2 นาที) ให้ซ้ำได้อีก 1-2 ครั้ง ทุก 5-10 นาที (หลังจากนั้นถ้าจะฉีดอีก ควรจะดูผลอย่างน้อย 4 ชั่วโมง) ขณะฉีดยาต้องเฝ้าดูชีพจร, ความดันโลหิต และการหายใจอย่างใกล้ชิด

ชนิดกิน สำหรับภาวะหัวเต้นผิดปกติ 10-20 มก. วันละ 2-4 ครั้ง (ก่อนอาหาร) สำหรับภาวะ angina pectoris หรือใช้เพื่อรักษาโรคหัวใจขาดเลือด (coronary insufficiency) ใช้ครั้งละ 10-20 มก. วันละ 3-4 ครั้ง (40-320 มก./วัน) ก่อนอาหาร (Weiner, 1985) สำหรับภาวะความดันโลหิตสูง 20-80 มก. วันละ 2-4 ครั้ง (ก่อนอาหาร) สำหรับภาวะธัยรอยด์เป็นพิษ 10-20 มก.วันละ 2-4 ครั้ง(ก่อนอาหาร) แต่ความดันโลหิตสูงจาก pheochromocytoma ใช้ขนาดน้อย 10-20 มก. วันละ 3 ครั้ง และต้องให้ร่วมกับยากั้นอัลฟา ($\alpha$-blocker) ด้วย

สำหรับวิธีการให้ยานั้น ได้มีการพยายามปรับปรุงเพื่อให้ผู้ป่วยร่วมมือในการรับประทานยามากขึ้น เช่นทำยาในรูปสำเร็จชนิดออกฤทธิ์เนิ่น (sustained release) เพื่อลดความถี่ในการให้ยา แต่ Taka hashi และคณะ (1989) พบว่า bioavailability ของ propranolol ในรูป sustained release จะต่ำ เนื่องจากการดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ช้า Mullan และคณะ (1982) พบว่า ฤทธิ์กั้นเบต้าของ propranolol ขึ้นกับขนาดของยา และพบว่าการให้ยาในขนาดเดียวกัน คือให้ 180 มก./วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง จะได้ผลเท่ากับ แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง นอกจากนี้ยังมีผู้รายงานพบว่า หากควบคุมความดันโลหิตได้แล้ว จะให้ propranolol เพียงวันละ 1 ครั้งตอนเช้า ก็จะได้ผลดีเช่นกัน จึงมีแนวโน้มว่าจะลดความถี่ในการให้ยาลงได้ โดยไม่ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาเสียไป

วิธีวิเคราะห์ propranolol ในพลาสมา

วิธีวิเคราะห์หา propranolol ในพลาสมา ทำได้หลายวิธี ได้แก่ Gas chromatography (Salle et al.,1973) แต่จากการศึกษาพบปัญหาคือ วิธีการสกัดที่ซับซ้อน ใช้เวลานาน จาก derivertizing step วิธี radioimmunoassay ก็พบว่ามีความไวสูง และสามารถวิเคราะห์หา stereoisomers ของ propranolol ได้ ปัญหาที่พบจากวิธีนี้คือ การเลือกใช้ antiserum (Kawashima et al.,1976) ในปัจจุบันพบว่าวิธีที่นิยมใช้วิเคราะห์หา propranolol ในพลาสมามากที่สุดคือ วิธี High performance liquid chromatography โดยใช้ spectrofluorometer เป็นเครื่องตรวจวัด ซึ่งพบว่าเป็นวิธีที่มีความไวสูง โดยใช้ organic solvent เป็นสารสกัดตัวยาใน plasma เช่น ether (Drummer et al.,1981; Takei, Ogata and Ejima,1982), ethyl acetate (Rosseal and Bogart,1980 ; Koshakji and Wood, 1987; Sood, Green and Mason, 1988) และ chloroform (Yazigi and Martin, 1985) แต่วิธีนี้พบว่า ต้องตกผลึก (recrystallization) หลายครั้ง ส่วนอีกวิธีหนึ่งคือ การตกตะกอนโปรตีนด้วย acetonitrile (Lo and Riegelman, 1980; Albani, Riva and Baruzzi,1981) ซึ่งมีความไวน้อยกว่าการสกัดด้วย organic solvent นอกจากนี้ยังสามารถวิเคราะห์หา metabolites ของ propranolol ในพลาสมาด้วยวิธี high performance liquid chromatography