



แนวเหตุผล ทฤษฎีสำคัญ และสมมุติฐาน

ความดันโลหิตสูงเป็นโรคหนึ่งที่ยับได้บ่อยโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ปริมาณการใช้ยาลดความดันโลหิตจึงมากตามไปด้วย ยาลดความดันโลหิตสูงมีมากมายหลายกลุ่ม เมทิลโดปาเป็นยาตัวหนึ่งในกลุ่มยาลดความดันโลหิตที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง และมีการใช้กันอย่างแพร่หลาย

เมทิลโดปาได้ค้นพบในกลางศตวรรษ 1950 แต่เริ่มนำมาใช้เป็นยาเมื่อพบว่ามีฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้ในปี ค.ศ. 1960 (1,2) นับแต่นั้นมาก็มีการใช้เมทิลโดปากันมากขึ้น โดยนำมาใช้รักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีอาการปานกลางจนถึงรุนแรง ทั้งสามารถใช้ยาได้อย่างปลอดภัยในหญิงมีครรภ์และผู้ป่วยสูงอายุ (3,4) ยาเมทิลโดปาถูกดูดซึมอย่างไม่สมบูรณ์จากทางเดินอาหาร (ประมาณ 50% ของขนาดรับประทาน) เมื่อรับประทานยาเข้าไปแล้วยาส่วนหนึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงด้วยการควบคู่ (conjugate) เป็น methyl dopa-mono-o-sulfate ในทางเดินอาหาร (5) อีกประการหนึ่ง เนื่องจากเมทิลโดปาถูกผลิตออกมาจำหน่ายในรูปของยาเม็ดเคลือบซึ่งต้องอาศัยเทคโนโลยีในการผลิตค่อนข้างสูงตลอดจนการมีสูตรตำรับที่ดี (6) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้บางครั้งเมื่อมีความจำเป็นต้องเปลี่ยนการใช้ยาจากบริษัทหนึ่งไปเป็นยาของอีกบริษัทหนึ่งแล้วพบว่าการรักษาไม่ได้ผล

เมทิลโดปาถูกจัดให้เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ (4) ยาเม็ดเมทิลโดปามีจำหน่ายในประเทศไทยเท่าที่ทราบมีอย่างน้อย 9 บริษัท โดยผลิตออกจำหน่ายในขนาด 250 มิลลิกรัมเป็นส่วนใหญ่ ในประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ของยาเม็ดเมทิลโดปาเลย ฉะนั้นจึงน่าสนใจที่จะทำการศึกษาคูว่า ยาเม็ดเมทิลโดปาที่ผลิตในประเทศไทยจะมีการเอื้อประโยชน์ในร่างกายทัดเทียมกับยาเม็ดที่ผลิตจากต่างประเทศหรือไม่

การศึกษาคูครั้งนี้จึงมุ่งความสำคัญมาที่การทดลองวิจัยในร่างกาย เพื่อหาอัตราเร็วและปริมาณของยาเมทิลโดปาที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร รวมทั้งเปรียบเทียบค่าที่ได้จากยาเม็ดที่ผลิตภายในประเทศไทยกับยาเม็ดที่ผลิตจากต่างประเทศ นอกจากนี้ยังได้ทำการศึกษามาตรฐานต่าง ๆ ในหลอดทดลองด้วย เพื่อจะได้ทราบว่ามีความรามีเตอร์ใดที่ได้

จากการทดลองในหลอดทดลองที่มีความสัมพันธ์กับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดลองในร่างกายหรือไม่ ถ้ามีความสัมพันธ์จะได้เป็นข้อเสนอแนะให้ใช้การทดลองในหลอดทดลองแทนการทดลองในร่างกายซึ่งยุ่งยากกว่าและสิ้นเปลืองมากกว่าต่อไป

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพของยาเม็ดเมทิลโดปาในหลอดทดลอง (*in vitro*) โดยการศึกษาหาค่าต่าง ๆ คือ ปริมาณตัวยาสำคัญ (content of active ingredient) เวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัว (disintegration time) อัตราเร็วของการละลาย (dissolution rate)
2. เพื่อเปรียบเทียบ การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดเมทิลโดปามีจำหน่ายในประเทศไทย
3. เพื่อประเมินว่ายาเม็ดเมทิลโดปาที่ผลิตในประเทศไทย มีคุณภาพในหลอดทดลอง และการเอื้อประโยชน์ในร่างกายทัดเทียมกับยาเม็ดเมทิลโดปาที่ผลิตจากต่างประเทศหรือไม่
4. เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดลองในหลอดทดลอง (*in vitro* parameter) กับค่าพารามิเตอร์ที่ได้จากการทดลองในร่างกาย (*in vivo* parameter)
5. เพื่อหาค่าพารามิเตอร์ต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic parameter) ของเมทิลโดปาในคนไทย เช่น ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ค่าคงที่อัตราเร็วการดูดซึม (absorption rate constant) ค่าคงที่อัตราเร็วในการขจัดยา (elimination rate constant) เป็นต้น

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ถ้าการวิจัย พบว่า ยาเม็ดเมทิลโดปาที่ผลิตได้เองภายในประเทศมีการเอื้อประโยชน์ในร่างกายเท่าเทียมกับยาเม็ดชนิดเดียวกันจากต่างประเทศ ก็จะเป็นประโยชน์ต่อส่วนรวมในการเสนอข้อเท็จจริง จะช่วยให้แพทย์หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องเลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพสูงและประหยัดที่สุด ช่วยลดค่าใช้จ่ายในการนำส่งยาจากต่างประเทศมาใช้
2. ถ้าผลการวิจัยปรากฏว่า ยาเม็ดที่นำส่งจากประเทศมีการเอื้อประโยชน์ในร่างกายดีกว่ายาเม็ดที่ผลิตในประเทศไทย ก็น่าจะมีปัจจัยหรืออิทธิพลบางอย่างที่เกี่ยวข้องกับขบวนการผลิต เช่น การใช้วัตถุดิบที่มีคุณภาพต่างกัน การตั้งสูตรตำรับยาหรือขั้นตอนในการผลิตที่ต่างกัน จากข้อมูลที่ได้รับจะเป็นแนวทางในการควบคุมมาตรฐานของยา เช่น อาจจะต้องมีการปรับปรุงกรรมวิธีการผลิตให้ดีขึ้นต่อไป
3. จะทราบเภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดเมทิลโดปาในคนไทย จากข้อมูลที่ได้จะสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิก เช่น กำหนดขนาดยาที่จะใช้ และระยะห่างของการใช้

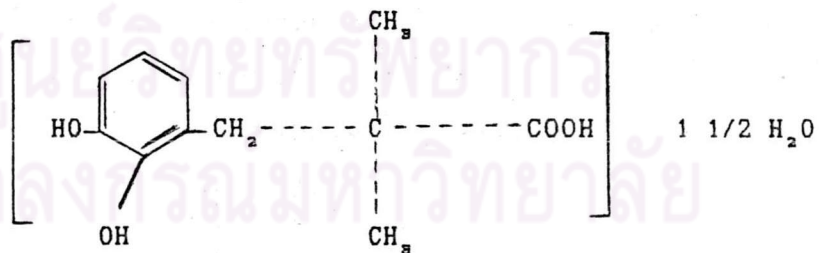
ยาแต่ละครั้งได้อย่างเหมาะสม ทำให้การบริหารยามีประสิทธิภาพมากที่สุด

ประวัติของเมทิลโดปา

เมทิลโดปาเป็นยาลดความดันโลหิตที่มีการใช้อย่างแพร่หลายมานานแล้ว เป็นอนุพันธ์ของ phenylalanine ถูกสังเคราะห์ขึ้นเมื่อปี ค.ศ. 1955 โดย Stein และคณะ (7)

ความสนใจที่จะสังเคราะห์ยานี้เริ่มมาจากการที่ทราบว่า norepinephrine เป็นสารสำคัญที่ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นโดยขบวนการสังเคราะห์ norepinephrine ในร่างกาย นั้นสารตั้งต้นคือ tyrosine ซึ่งจะถูกเปลี่ยนไปเป็น 3,4-dihydroxyphenylalanine (dopa) จากนั้นจะถูก decarboxylated เป็น dopamine โดยเอ็นไซม์ dopa-decarboxylase แล้ว dopamine เปลี่ยนเป็น norepinephrine และ epinephrine ต่อไป จึงได้พยายามค้นหาตัวยาที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ dopa-decarboxylase (8) ในปี ค.ศ. 1955 Stein และคณะ ได้สังเคราะห์เมทิลโดปาขึ้น และได้นำไปทดสอบทั้งในหลอดทดลองและในร่างกาย พบว่า มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ dopa-decarboxylase ต่อมา มีผู้วิจัยหลายท่าน เช่น Gillespi (1960), Dollery และ Harrington (1962) (7,8) ได้ทำการทดลองในมนุษย์พบว่าเมทิลโดปามีฤทธิ์ทำให้ความดันโลหิตลดลง บริษัท Merck Sharp & Dohme Co., Inc. ได้จดสิทธิเมทิลโดปาเมื่อวันที่ 19 ธันวาคม ค.ศ. 1958 (2) และนำออกจำหน่ายในประเทศอังกฤษเมื่อ ค.ศ. 1962 ในประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อ ค.ศ. 1963 (2)

1. ลักษณะทางเคมีและกายภาพ (3,9,10,11)



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของเมทิลโดปา

สูตรเคมี : $C_{10}H_{13}NO_4 \cdot 1 \frac{1}{2} H_2O$ น้ำหนักโมเลกุล = 238.2
ชื่อเคมี : (-)-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-methyl-L-alanine sesquihydrate

- ลักษณะ : ผลึกไม่มีสี หรือผงละเอียดสีขาวปนเหลือง เกือบไม่มีกลิ่น
- จุดหลอมเหลว : ประมาณ 310 องศาเซลเซียส
- การละลาย : 1 ต่อ 100 ส่วนของน้ำ, 1 ต่อ 400 ส่วนของแอลกอฮอล์, 1 ต่อ 0.5 ส่วนของกรดไฮโดรคลอริกเจือจาง, ไม่ค่อยละลายในคลอโรฟอร์มและอีเทอร์
- ค่าคงที่การแตกตัว : pK_a 2.2 ($-\text{COOH}$), 9.2 ($-\text{OH}$), 10.6 ($-\text{NH}_2$), 12.01 ($-\text{OH}$) ที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียส
- Ultraviolet spectrum : Aqueous acid -279 นาโนเมตร ($A_1^1 = 130 \text{ a.}$)
Aqueous alkali -302 นาโนเมตร
- ความคงตัว : เมทิลโดปาสลายตัวง่ายโดยเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน pH ออกซิเจนและโลหะหนักจะเร่งการเกิดปฏิกิริยา
- การเก็บรักษา : ควรเก็บในขวดปิดสนิท ป้องกันแสงที่อุณหภูมิห้อง

2. กลไกการออกฤทธิ์ (1,3,8)

มีทฤษฎีหลายอย่างที่พยายามจะอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของเมทิลโดปาโดยเริ่มแรกเข้าใจว่าเมทิลโดปายับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ dopa-decarboxylase ทำให้ dopa เปลี่ยนเป็น dopamine ไม่ได้ การสังเคราะห์ norepinephrine จึงลดลงไป มีผลให้ความดันโลหิตลดลง แต่การขัดขวางเอ็นไซม์นี้คงอยู่ไม่นานปริมาณ dopamine ก็จะถูกสลายตัวกลับคืนอีก ขณะที่ปริมาณของ norepinephrine ยังคงลดลงต่อไป จึงคาดว่าน่าจะมีกลไกอย่างอื่นร่วมด้วย

ต่อมาพบว่า dopa-decarboxylase สามารถเปลี่ยนเมทิลโดปาให้เป็น methyl dopamine ซึ่งจะถูกเปลี่ยนต่อไปจนกระทั่งได้เป็น α -methyl norepinephrine และไปแย่งที่ของ norepinephrine ใน adrenergic neuron เมื่อปลายประสาทถูกกระตุ้น α -methyl norepinephrine จะถูกหลั่งออกมาแต่มีฤทธิ์กระตุ้น receptor ได้อ่อนกว่า norepinephrine ที่แท้จริงมาก sympathetic tone จึงลดน้อยลงทำให้ความดันโลหิตลดลง กลไกอันนี้เรียกว่า False-Neurotransmitter

ในระยะหลังตั้งแต่ ค.ศ. 1973 ได้มีผู้พิสูจน์ว่าฤทธิ์ลดความดันโลหิตที่เกิดขึ้นไม่ใช่ฤทธิ์ของเมทิลโดปาเอง แต่เป็นฤทธิ์ของสารในกระบวนการสร้างและสลายของยานี้คือ α -methyl norepinephrine โดยออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางเป็น α_2 -adrenergic agonist มีผลให้ sympathetic tone ลดลง สมมุติฐานนี้มีผลงานวิจัยสนับสนุนหลายประการ เช่น phentolamine ซึ่งเป็น α_2 -adrenergic antagonist สามารถลดฤทธิ์ของเมทิลโดปาได้ ฤทธิ์ของเมทิลโดปาจะลดลงถ้าการยับยั้ง

decarboxylation ของเมทิลโดปาเกิดขึ้นภายในระบบประสาทส่วนกลางเท่านั้น อีกประการหนึ่งผลของเมทิลโดปาต่อความดันโลหิตสูง ไม่มีความสัมพันธ์กับการลดลงของความเข้มข้นของ norepinephrine ในระบบประสาทส่วนกลาง

อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์ของเมทิลโดปาทงด้าน peripheral ก็มีส่วนทำให้ความดันโลหิตลดลงได้บ้าง

3. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

3.1 ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตและหัวใจ

ฤทธิ์ลดความดันโลหิตของเมทิลโดปานั้นเกิดขึ้นเนื่องจากยาไปลด total peripheral resistant เป็นส่วนใหญ่ โดยมีผลลด cardiac output และ อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) เพียงเล็กน้อย อย่างไรก็ตามมีบางรายงานพบว่า ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเมทิลโดปาดูติดต่อกันเป็นเวลานาน ฤทธิ์ลดความดันโลหิตเป็นผลมาจากการลด cardiac output มากกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ (8) ความดันโลหิตจะลดลงภายใน 4-6 ชั่วโมงหลังรับประทานยา และได้ผลดีเมื่อผู้ป่วยอยู่ในท่ายืนมากกว่าทำนั่ง อาจเกิด postural hypotension ได้บ้างแต่น้อยกว่ายาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนปลายโดยตรงเช่น guanethidine

3.2 ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตผ่านไต

ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตปกติ เมทิลโดปาไม่ทำให้ renal blood flow (R.B.F.) และ glomerulus filtration (G.F.R.) เปลี่ยนแปลง แต่สำหรับผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลง ผลของเมทิลโดปาต่อ R.B.F. และ G.F.R. ยังสรุปได้ไม่ชัดเจน บางรายงานพบว่า R.B.F. และ G.F.R. ไม่เปลี่ยนแปลงแม้ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลงและ cardiac output ลดลง (12,13) แต่บางรายงานกลับพบว่า เมทิลโดปาทำให้ R.B.F. เพิ่มขึ้น และ G.F.R. ลดลงเล็กน้อย (14) อย่างไรก็ตามควรปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตลดลงมาก เนื่องจากมีรายงานทางคลินิกกว่า ผู้ป่วยไตเสื่อมจะไวต่อฤทธิ์ลดความดันโลหิตของเมทิลโดปา

3.3 ผลต่อปริมาณน้ำและเกลือแร่ในร่างกาย

เมทิลโดปามีผลทำให้เกิดการดื่มน้ำและโซเดียมกลับสู่ร่างกายในบริเวณท่อไต ทำให้ปริมาณของเหลวนอกเซลล์เพิ่มขึ้น ฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตจึงลดลง เกิดอาการบวมน้ำ เรียกว่า "pseudotolerance" (8) การดื่มน้ำและโซเดียมกลับอาจเกิดจากขบวนการปรับการทำงานโดยอัตโนมัติของไต เช่น ลด G.F.R. กระตุ้นการทำงานของ renin-angiotensin-aldosterone system สามารถแก้ไขได้โดยการให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วยและงดอาหารที่มีโซเดียมสูง

3.4 ผลต่อขนาดของหัวใจ

เมื่อไม่นานมานี้ได้มีการศึกษาพบว่า เมทิลโดปาสามารถป้องกันหัวใจโตในหนูได้ (8) และในปี ค.ศ. 1987 Fouad และคณะ (15) พบว่า เมื่อให้ยา เมทิลโดปาแก่ผู้ป่วยชายจำนวน 5 คน สามารถลดขนาดหัวใจห้องล่างที่โต (Ventricular hypertrophy) ได้ภายใน 12 สัปดาห์โดยไม่ทำให้ความดันโลหิตเปลี่ยนแปลง

3.5 ผลอื่น ๆ

เมทิลโดปาอาจยับยั้งการทำงานของ prolactin-inhibiting hormone ทำให้เพิ่มการหลั่ง prolactin (16) ซึ่งอาจเป็นเหตุให้เกิดอาการข้างเคียงดังนี้ เช่น ท้องเดินและลักษณะทางเพศผิดปกติ (sexual dysfunction)

4. เกล็ดขงลนศาสตร์

4.1 การดูดซึม

การดูดซึมจากทางเดินอาหารไม่สมบูรณ์ (ประมาณ 50% ของขนาดรับประทาน) และเมื่อเข้าสู่ร่างกายจะยังคงอยู่ในยาอิสระเพียง 25% (8-62%) (5) การดูดซึมมีความแตกต่างกันในระหว่างบุคคลและในแต่ละเวลา ทั้งนี้เนื่องจากอาหารที่รับประทาน Stenbaek และคณะ ในปี ค.ศ. 1981 (17) ได้ศึกษาผลของสารประกอบอะมิโนแอซิด และอาหารประเภทเนื้อสัตว์ ต่ออัตราเร็วและปริมาณการดูดซึมของยาผ่านทางเดินอาหารในอาสาสมัคร 5 รายโดยให้รับประทานยาเมทิลโดปา 500 มิลลิกรัม พบว่า ปริมาณยาที่ถูกดูดซึมลดลงเมื่อได้รับอะมิโนแอซิดโดยเฉพาะอาหารประเภทเนื้อสัตว์ และเวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุดก็เพิ่มขึ้นด้วย ซึ่งแสดงว่าอาหารที่มีปริมาณโปรตีนสูงจะลดทั้งอัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึม

หลังจากให้ยาโดยการรับประทานในขนาด 250 มิลลิกรัม จะได้ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (maximum plasma concentration) ประมาณ 2 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (18,19) และจะได้ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา 3 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร หลังจากรับประทานในขนาด 750 มิลลิกรัม (20) ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงสุด (time to peak plasma concentration) ประมาณ 2 ชั่วโมง ปริมาณยาในพลาสมาที่ออกฤทธิ์ประมาณ 25% ของขนาดรับประทานที่เหลือเป็นสารในกระบวนการสร้างและสลาย ระยะเวลาออกฤทธิ์สูงสุดคือ 4-6 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา และในขนาดยาที่จะใช้เวลา 2-3 วัน จึงจะให้ผลการรักษาเต็มที่ หลังจากหยุดยาความดันโลหิตจะกลับสู่ระดับก่อนรักษาภายใน 24-48 ชั่วโมง (11)

เมทิลโดปารูปแบบที่ให้ทางหลอดเลือดดำคือ methyl dopate hydrochloride ซึ่งจะถูกแยกสลายด้วยน้ำ (hydrolyse) ในร่างกายเป็นเมทิลโดปา หลังฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 250 มิลลิกรัมที่เวลา 60 นาทีได้ความเข้มข้นของยาในพลาสมาประมาณ 1.7 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร (3)

สารในขบวนการสร้างและสลายของเมทิลโดปาส่วนใหญ่คือ 3-mono-o-sulfate เมื่อให้ยาเมทิลโดปาทางหลอดเลือดดำ พบสารในขบวนการสร้างและสลายในพลาสมาและในปัสสาวะน้อยมาก (18,20) ในขณะที่พบสารในขบวนการสร้างและสลายนี้สูงถึงประมาณ 50% เมื่อให้ยาโดยการรับประทาน ดังนั้นสารเหล่านี้อาจถูกสร้างและสลายที่เซลล์ผนังลำไส้มากกว่าที่ตับ (18,21)

4.2 การกระจายตัว

ยาจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณ 10-15% และสารในขบวนการสร้างและสลายของยาจับกับพลาสมาโปรตีนประมาณ 50-60 % ยาถูกกำจัดจากพลาสมาในลักษณะ Biphasic ซึ่งมีปริมาตรการกระจายตัวใน central compartment (V_d) ประมาณ 0.25 ลิตร/กิโลกรัม และปริมาตรการกระจายตัวทั้งหมด ($V_{d\text{total}}$) ประมาณ 0.60 ลิตร/กิโลกรัม (19,20)

จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ยากระจายตัวไปที่ไต, หัวใจ, และสมอง (22,23) เมทิลโดปาผ่านรกได้และถูกขับออกทางน้ำนมด้วย White และคณะ (24) ได้ทำการศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง และได้รับยาเมทิลโดปาในระหว่างไตรมาสที่ 2 และ 3 และในหญิงที่ได้รับยาหลังจากทารกคลอดแล้ว พบว่ามีการขับยาออกทางน้ำนมโดยความเข้มข้นของยาในน้ำนมต่อความเข้มข้นของยาในพลาสมาประมาณ 0.2 ค่านี้ได้โดยประมาณว่าเมื่อมารดาได้รับเมทิลโดปา 1 กรัมต่อวัน ทารกจะได้รับยาสะสมเฉลี่ย 195 ไมโครกรัมต่อวัน หรือ 0.02% ของขนาดยาที่มารดาได้รับ แต่ไม่พบอาการทางคลินิก ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิต อัตราการเต้นของหัวใจ การหายใจ อย่างไรก็ตามในช่วงสัปดาห์แรกที่ทารกคลอดควรได้รับการดูแลควบคุมอย่างใกล้ชิด

4.3 การกำจัดยา

ความเข้มข้นของยาในพลาสมาลดลงในลักษณะ Biphasic ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตปกติ ยาถูกขับออกในช่วงแรก 95% และมีค่าครึ่งชีวิต 1.7 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่การทำงานของไตเสื่อมมาก พบว่ายากถูกกำจัดเพียง 50-60% ในช่วงแรก และมีค่าครึ่งชีวิต 3.6 ชั่วโมง (25) การกำจัดยาสัมพันธ์กับ creatinine clearance มีการ

ศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่ไตเสื่อม พบว่าความเข้มข้นของเมทิลโดปาและ 3-o-mono-sulfate ในพลาสมา มากกว่าในผู้ป่วยไตปกติ 3.2 และ 4.5 เท่า ตามลำดับ (26)

หลังให้ยาทางปากยาถูกขับทางไตโดยกรองผ่าน glomerulus ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและในรูปควบคู่กับกรดซึ่งส่วนใหญ่คือ 3-o-mono-sulfate สารนี้พบน้อยมากเมื่อให้ยาทางหลอดเลือดดำ แต่กลับพบสารในขบวนการสร้างและสลายอื่น เช่น methyl dopamine dihydroxyphenyl-acetone 3-methoxy-4-hydroxy phenylacetone เป็นต้น สารในขบวนการสร้างและสลายเหล่านี้ อาจเกิดขึ้นที่ตับ และบางตัวอาจมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เช่น methyl dopamine แต่ 3-o-mono-sulfate ไม่พบว่ามียฤทธิ์ในมนุษย์

เนื่องจากในผู้ป่วยไตเสื่อม การขับยาลดลงทำให้เกิดการสะสมจึงมีผลให้ฤทธิ์ยาเพิ่มขึ้น ยาที่ไม่ถูกดูดซึมจะถูกขับออกทางอุจจาระ (5) drug clearance ($V_d \text{ area} \times \rho$) ในคนปกติมีค่าเฉลี่ย 207 มิลลิลิตร/นาที/ตารางเมตร และค่านี้จะลดลงในผู้ป่วยโรคไต แต่การลดลงไม่สัมพันธ์กับค่า creatinine clearance (25,26)

5. ประโยชน์

เมทิลโดปามีประโยชน์ในการรักษาความดันโลหิตสูงขนาดปานกลางถึงรุนแรง สามารถลดความดันโลหิตได้ทั้งในท่านั่งและทำยืน การให้ยานั้นจะต้องปรับให้เหมาะสมกับแต่ละคน เพื่อให้ได้ผลต่อการรักษาและผู้ป่วยทนต่ออาการข้างเคียงได้ ขั้นตอนการรักษาความดันโลหิต โดยทั่วไปจะเริ่มจากการควบคุม น้ำหนัก และอาหารรวมทั้งให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย หากความดันโลหิตยังไม่ลดลง ขึ้นต่อไปจะให้เมทิลโดปาร่วมด้วย การให้ยาขับปัสสาวะร่วมกับเมทิลโดปาจะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา ทั้งลดอาการบวม น้ำ อันเป็นอาการข้างเคียงของเมทิลโดปา

เมทิลโดปาสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในหญิงมีครรภ์ที่มีภาวะความดันโลหิตสูง มีผู้วิจัยหลายท่าน เช่น Redman, White, Weitz (24,27,28) ทำการวิจัยโดยให้ยาเมทิลโดปาแก่หญิงมีครรภ์ พบว่า ทารกที่คลอดออกมามีลักษณะปกติไม่มีความพิการอย่างใดก็ตาม ถ้าให้ยาเมทิลโดปาในระหว่างการตั้งครรภ์ช่วงไตรมาสแรกตั้งในการวิจัยของ Weitz พบว่า ในหญิงมีครรภ์มีผลลดความดันโลหิตในเวลาต่อมาคือในระหว่างไตรมาสที่ 2 และ 3 มากกว่ากลุ่มควบคุมซึ่งไม่ได้รับเมทิลโดปาอย่างมีนัยสำคัญ และทำให้ยืดเวลาในการคลอดนานออกไปประมาณ 10 วัน ดังนั้นควรดูแลอย่างใกล้ชิด นอกจากนี้ถึง

แม้ทารกที่คลอดจะปกติ แต่ในช่วงสัปดาห์แรกของทารกที่คลอดออกมาควรทำการควบคุมภาวะการทำงานของหัวใจ, การหายใจ และความดันโลหิตอย่างใกล้ชิด

ในผู้ป่วยสูงอายุ พบว่า ตอบสนองต่อยาเมทิลโดปาได้ดีกว่าในผู้ป่วยอายุน้อย จึงนิยมให้เมทิลโดปาในผู้ป่วยสูงอายุ (29)

สามารถให้ยาเมทิลโดปาแก่ผู้ป่วยโรคไตได้อย่างปลอดภัย (3) แต่ต้องปรับขนาดให้ลดลงในผู้ป่วยที่ไตเสื่อมมาก ๆ เพราะยาจะสะสมได้

ปี ค.ศ. 1962 Nicholzen และคณะ (30) พบว่า ในผู้ป่วย Carcinoid syndrome เพศชาย เมทิลโดปาสามารถลดอาการท้องเดินและผิวหนังเป็นผื่นแดงได้ โดยให้ยาในขนาด 6 กรัมต่อวันในช่วงแรก จากนั้นลดลงเป็น 2 กรัมต่อวัน แต่ในผู้ป่วยเพศหญิงจะเกิดอาการคลื่นไส้อาเจียนมาก

Dyskinesias ในผู้ป่วยโรคจิตประสาทที่มีอาการ dyskinesia รุนแรง ซึ่งได้รับยาระงับประสาทอยู่แล้วเมื่อให้เมทิลโดปาร่วมด้วยในขนาด 250 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 2 สัปดาห์ สามารถลดอาการ dyskinesia ที่รุนแรง เช่น Tremor, rigidity และ dystonic spasma ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ (31)

ปี ค.ศ. 1972 Sweet และคณะ (32) พบว่าเมื่อให้ยาเมทิลโดปาในขนาด 125-750 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับ levodopa ขนาด 1-8 กรัมต่อวันแก่ผู้ป่วยโรค parkinson ซึ่งเคยใช้ levodopa เพียงอย่างเดียวไม่ได้ผล พบว่า เมื่อให้เมทิลโดปาร่วมด้วยทำให้อาการดีขึ้น นอกจากนี้ Gibberd (33) พบว่า ผู้ป่วยโรค parkinson ที่มีภาวะความดันโลหิตสูงควรให้เมทิลโดปาเพื่อลดความดันโลหิตนั้น

ปี ค.ศ. 1985 Giles และคณะ (34) พบว่า เมทิลโดปาสามารถทำให้ในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวหรือผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดได้ ทั้งยังมีประโยชน์ทำให้หัวใจใช้ออกซิเจนลดลง การทำงานของหัวใจจึงลดลงด้วย ที่เป็นเช่นนี้อาจเนื่องจากเมทิลโดปาทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง, ความดันโลหิตลดลง ต่อมาในปี ค.ศ. 1986 Kirlin และคณะ (35) ได้ทำการวิจัยซึ่งสนับสนุนผลข้างต้นดังนี้ เขาพบว่าเมื่อให้เมทิลโดปาแก่ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวนาน 3 สัปดาห์ แล้วทำการตรวจสภาพการทำงานของหัวใจทั้งในขณะพักและออกกำลังกาย พบว่า ขณะออกกำลังกายความเข้มข้นของ Norepinephrine ใน

พลาสมาลดลง และความถี่ของการออกซิเจนของหัวใจลดลง

เมื่อปี ค.ศ. 1986 Giles และคณะ (36) พบว่าการให้ α_2 -agonist เช่น เมทิลโดปา อย่างเดียวหรือร่วมกับ α_1 -antagonist อาจจะลดการโตของหัวใจห้องล่างได้ โดยเป็นผลจากยาไปลดอัตราการเต้นของหัวใจ และความดันที่หลอดเลือดแดง ต่อมา Fouad และคณะในปี ค.ศ. 1987 (15) ได้ทำการวิจัยซึ่งสนับสนุนข้อสมมุติฐานของ Giles โดยพบว่า เมื่อให้เมทิลโดปานาน 8-12 สัปดาห์ สามารถลดขนาดหัวใจห้องล่างที่โตได้

6. อาการข้างเคียง (1,3,11)

6.1 ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

อาการข้างเคียงที่พบโดยมากคือ ง่วง จะเกิดขึ้นเมื่อได้รับยาครั้งแรกอาการจะค่อย ๆ ลดลงเมื่อใช้ยาครั้งต่อไป อาการง่วงมักจะเกิดขึ้นได้อีกเมื่อเพิ่มขนาดยา ยามีผลต่อระบบประสาทส่วนกลางทำให้ ชิมเศร้าขาดความกระตือรือร้น มึนงงและสับสน คลื่นไส้ ปวดศีรษะ อ่อนเพลีย อาการที่พบน้อยได้แก่ parkinson paresthesia Bell's palsy

6.2 ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต

เกิด Postural Hypotension ซึ่งอาการรุนแรงน้อยกว่ายาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนปลายโดยตรง เช่น guanethidine แต่อาจรุนแรงกว่ายา clonidine hydralazine

Bradycardia อาจเกิดบ้าง Rebound hypertension เกิดน้อยมากเมื่อหยุดยา เกิดการคั่งของน้ำและเกลือแร่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่ม สามารถควบคุมได้โดยให้ยาขับปัสสาวะร่วมด้วย

6.3 ผลต่อระบบโลหิต

เกิด Positive direct antiglobulin (Coombs' test) ในผู้ป่วย 10-20% ที่ได้รับยาเมทิลโดปา มักเกิดเมื่อใช้ยาไปแล้ว 6-12 เดือน ขึ้นกับขนาดยา ผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาด 1 กรัมต่อวันหรือน้อยกว่าจะเกิดน้อย และไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก อาการดังกล่าวจะหายไปเมื่อหยุดยา 1 สัปดาห์ถึง 1 เดือน

6.4 ผลต่อตับ

เกิดพิษต่อตับทำให้เกิดอาการดีซ่าน หรือเกิดอาการไอโดยไม่ทราบสาเหตุ อาจเกิดภายใน 2-3 สัปดาห์แรกที่ได้รับยาหรือเกิดเมื่อใช้ยาแล้วเป็นเวลานาน (37) หากเกิดอาการแล้วควรหยุดยาทันที อาการนี้อาจเกิดจากเมทิลโดปาถูกออกซิไดซ์โดย cytochrome-P-450 ให้ได้ superoxide anion ไปทำลายตับ

6.5 ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

ทำให้คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปากแห้ง ท้องผูก

6.6 ผลต่อผิวหนัง

ทำให้เกิดอาการ ผื่นแดง ลมพิษ ภาวะอักเสบของโรคผิวหนัง

6.7 ผลต่อไต

อาจทำให้ปัสสาวะมีสีเข้มขึ้น เพราะการแตกตัวของยาหรือสารในกระบวนการสร้างและสลาย พบเกิด Bilateral renal calculi ในผู้ป่วยหญิงที่ได้รับเมทิลโดปาขนาด 750 มิลลิกรัม และ 2 กรัมต่อวันเป็นเวลา 10 และ 8 ปี ตามลำดับ

6.8 อื่น ๆ

ทำให้สมรรถภาพทางเพศลดลง, เต้านมโต, น้ำนมไหล และประจำเดือนขาด อาการเหล่านี้เกิดน้อย (38)

7. คำเตือนและข้อห้ามใช้

7.1 เมื่อเริ่มต้นรักษาด้วยเมทิลโดปา ควรทำการตรวจ hemoglobin, hematocrit, red blood cell count และหลังจากได้รับยาแล้วควรตรวจเป็นครั้งคราวเพื่อป้องกัน hemolytic anemia

7.2 ควรตรวจสอบการทำงานของตับโดยเฉพาะในช่วง 6-12 สัปดาห์แรกเมื่อได้รับยา หรือเมื่อเกิดอาการไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ

7.3 ควรตรวจ Coombs' test ทั้งชนิด Direct และ Indirect ทั้งก่อนและหลังการรักษา 6 เดือนและ 12 เดือน โดยเฉพาะถ้าผู้ป่วยจำเป็นต้องถ่ายเลือด

7.4 ไม่ควรทำงานที่เกี่ยวข้องกับเครื่องจักรกล ขับรถยนต์ เพราะยาทำให้หึ่งวง

7.5 ระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่แพ้สารพวกซัลไฟด์ เนื่องจากมีสารในสูตรตำรับยา อาจทำให้แพ้ได้

7.6 ระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต

7.7 ห้ามใช้ในผู้ป่วย Pheochromocytoma

8. พิษของยา (3)

ถ้าได้รับเมทิลโดปาเกินขนาด (โดยทั่วไปไม่เกิน 3 กรัมต่อวัน) ทำให้ความดันโลหิตต่ำ กระทั่งหน้า และมีอาการง่วงนอน อ่อนเพลีย หัวใจเต้นช้า มึนงง ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียนมาก การแก้ไขหากรับประทานยาไปไม่นานให้ล้างท้อง ทำให้อาเจียน จากนั้นรักษาตามอาการโดยให้ผู้ป่วยนอนหงาย ควบคุมการเต้นของหัวใจ ปริมาตรเลือด ความสมดุลของเกลือแร่ การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารและการทำงานของไต ผู้เชี่ยวชาญบางท่านแนะนำว่าให้น้ำยาปราศจากเชื้อปริมาณมากทางหลอดเลือดดำ ถ้าอาการ

ไม่ดีขึ้นอาจให้ยาฉีดประเภท dopamine หรือ norepinephrine นอกจากนี้อาจทำ haemolysis หรือ peritoneal dialysis

9. ปฏิกริยาต่อกันของยา

9.1 ยาลดอาการซึมเศร้า, ยารักษาโรคจิตประสาท เช่น phenothiazine, trifluoperazine เมื่อให้ร่วมกับเมทิลโดปาจะลดฤทธิ์ของเมทิลโดปา (39) มีรายงานพบผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับยาเมทิลโดปาเป็นเวลา 3 ปี เมื่อได้รับยา haloperidol เพียงวันเดียวปรากฏอาการวิกลจริตที่มีจิตเสื่อม (dementia) (40)

9.2 ยาขับปัสสาวะและยาลดความดันโลหิตอื่น ๆ เมื่อให้ร่วมกับเมทิลโดปา จะเพิ่มฤทธิ์ของเมทิลโดปา ซึ่งเป็นประโยชน์ในการรักษาแต่ต้องทำการปรับขนาดยาให้เหมาะสม (3)

9.3 Lithium carbonate เมื่อให้ร่วมกับเมทิลโดปาจะเพิ่มพิษของ lithium (3,11)

9.4 Phenobarbitone จะเพิ่มกระบวนการสร้างและสลายของเมทิลโดปา ฤทธิ์จึงลดลง (41)

9.5 levodopa จะเสริมฤทธิ์ของเมทิลโดปา

9.6 Norepinephrine, ephedrine ถ้าให้ร่วมกับเมทิลโดปา ต้องเริ่มขนาดน้อย ๆ เพราะเมทิลโดปาจะเพิ่มฤทธิ์ของ norepinephrine ephedrine

9.7 Amphetamine เพิ่มฤทธิ์ของเมทิลโดปา

10. การรวมกันผลของห้องปฏิบัติการ (3,11)

เมทิลโดปารบกวน การวัด creatinine โดยวิธี alkaline picrate และ AST (SGOT) โดยวิธีตกตะกอนสี

รบกวนการวัด uric acid โดยวิธี Phosphotungstate

เมทิลโดปาให้ผล Coombs' test เป็นบวก

11. ขนาดและวิธีการใช้

11.1 วิธีการใช้ รูปแบบการให้ยามี 2 อย่างคือ ยาเม็ดเมทิลโดปาให้โดยรับประทานและยาฉีดเมทิลโดปา ไฮโดรคลอไรด์ให้ทางหลอดเลือดดำ ไม่แนะนำให้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เพราะยาถูกดูดซึมไม่ดี การฉีดเข้าหลอดเลือดดำเตรียมโดยละลายยาใน 100 มิลลิลิตร ของ 5% Dextrose in water ให้ได้ความเข้มข้นประมาณ 100 มิลลิกรัม/10 มิลลิลิตร ฉีดอย่างช้า ๆ ภายใน 30-60 นาที

11.2 ขนาด

ขนาดของเมทิลโดปาจะถูกปรับให้เหมาะสมกับคนไข้แต่ละราย จนได้ผลในการรักษา

ขนาดให้ทางรับประทาน :

ผู้ใหญ่ : ขนาดยาเริ่มแรกของเมทิลโดปาที่ให้ทางรับประทานคือ 250 มิลลิกรัม วันละ 2-3 ครั้งเป็นเวลา 2 วัน ทำการปรับขนาดยาโดยเพิ่มหรือลดลงอย่างน้อย 2 วัน จนได้ผลรักษาตามต้องการ

ขนาดยาเพื่อรักษาระดับของเมทิลโดปาคือ 500 มิลลิกรัม ถึง 2 กรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง ไม่แนะนำการให้ยาเกิน 3 กรัมต่อวัน

เด็ก : ขนาดเริ่มแรก 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน หรือ 300 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน โดยแบ่งให้ 2-4 ครั้งต่อวัน ปรับขนาดยาอย่างน้อย 2 วันจนกว่าจะได้ผลรักษาตามต้องการ ขนาดสูงสุดไม่เกิน 65 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน หรือ 2 กรัม/ตารางเมตร/วัน หรือ 3 กรัม/วัน

เมื่อให้เมทิลโดปาร่วมกับยาลดความดันโลหิตอื่น ขนาดเริ่มแรกไม่ควรเกิน 500 มิลลิกรัม/วัน

ขนาดให้ทางหลอดเลือดดำ

ผู้ใหญ่ : 250-500 มิลลิกรัมทุก 6 ชั่วโมง ขนาดสูงสุดคือ 1 กรัมทุก 6 ชั่วโมง

เด็ก : 20-40 มิลลิกรัม/วัน หรือ 0.6-1.2 กรัม/ตารางเมตร/วัน โดยแบ่งให้ทุก 6 ชั่วโมง ขนาดสูงสุดไม่เกิน 65 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ 2-3 กรัม/ตารางเมตร/วัน เมื่อควบคุมความดันโลหิตได้ให้เปลี่ยนไปใช้ยาชนิดรับประทาน

12 การเก็บรักษา

ยาเม็ด : ควรเก็บในภาชนะปิดสนิท ป้องกันแสงและเก็บในอุณหภูมิห้อง

ยาน้ำ : เก็บในที่เย็น [(15-30 องศาเซลเซียส (ห้ามแช่แข็ง))]

ยาน้ำเมื่อละลายในน้ำยาปราศจากเชื้อปริมาณมาก คงตัวที่ pH 3.5-6 เป็นเวลา 24 ชั่วโมง