

Diuretics and clinical application

Napun Sutharattanapong, Bunyong Phakdeekitcharoen

Division of Nephrology,

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital

Abstract

Diuretics refers to heterogeneous groups of drugs that affect increasing urine output, which are classified by target site of action along the nephron. Most inhibit sodium reabsorption by blocking sodium-transporting proteins. Other diuretics act in different mechanism; vaptans mainly inhibit water reabsorption, and osmotic diuretics exert an osmotic gradient to hold water and solvent within the tubular lumen. Physiologic response to diuretic therapy aiming to maintain volume status increases sodium reabsorption by nephron adaptation and neuro-hormonal activation. Thus, dietary salt restriction is required to maximize the diuretic effect. Moreover, many medical conditions cause an inappropriate diuretic response called diuretic resistance. In acute heart failure, loop diuretics, which are the most potent of diuretics, are recommended for decongestion with many strategies to achieve euvolemic status including increasing diuretic dosage, using intravenous administration and combining diuretics which is also known as sequential nephron blockage strategy. Diuretics are also used as anti-hypertensive medication by reducing salt and water retention. In acute kidney injury, diuretics failed to reduce mortality and the renal replacement therapy requirement. However, they still play a role in fluid management and can also be used to predict the prognosis. Moreover, the role of diuretics prescription in chronic kidney disease increases urine output, but not clearance, and delays the loss of residual urine patients with end stage kidney disease under incident dialysis. Nephrotic syndrome is the one of many conditions causing diuretic resistance due to hypoalbuminemia and albuminuria. Intravenous albumin co-administration improves the diuretics response among patients with nephrotic syndrome especially those with severe hypoalbuminemia. In conclusion, diuretics are commonly used in many conditions. Each group has different action mechanisms and pharmacokinetic properties. Understanding the pharmacology and clinical application provides clinicians insights when prescribing diuretics in an effective manner and minimizing adverse effects.

Keywords: diuretics, mechanism of action, diuretic resistance, heart failure, hypertension

Review Article

ยาขับปัสสาวะและการประยุกต์ใช้ทางคลินิก

นภันต์ สุธารัตนพงศ์ บรรยง ภักดีกิจเจริญ

สาขาวิชาอายุรศาสตร์โรคไต

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

บทคัดย่อ

ยาขับปัสสาวะ หมายถึง ยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณปัสสาวะ ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของท่อไต บางชนิดออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับน้ำหรือเพิ่มปริมาณตัวทำละลายในปัสสาวะ เมื่อร่างกายได้รับยาขับปัสสาวะและสูญเสียสารน้ำไปจะมีการปรับตัวเพิ่มการดูดกลับโซเดียมเพื่อลดการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ ดังนั้นควรจำกัดการบริโภคเกลือร่วมด้วยเสมอ นอกจากนี้โรคหรือภาวะผิดปกติของร่างกายหลายอย่างส่งเสริมให้เกิดการดื้อต่อยาขับปัสสาวะมากขึ้น ยาขับปัสสาวะแต่ละชนิดมีคุณสมบัติที่แตกต่างกันจึงถูกนำมาใช้ทางคลินิกด้วยข้อบ่งชี้ที่หลากหลาย ยาในกลุ่ม loop diuretics เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงสุดในการขับปัสสาวะ จึงเป็นยาหลักในการรักษาภาวะสารน้ำในร่างกายเกินในผู้ป่วยหัวใจวาย การเพิ่มประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะสามารถทำได้หลายวิธี ทั้งการเพิ่มขนาดยา การบริหารยารวันละหลายครั้ง รวมถึงการใช้ยาขับปัสสาวะหลายชนิดร่วมกัน นอกจากนี้ยาขับปัสสาวะยังถูกใช้เป็นยาลดความดันโลหิตโดยไปออกฤทธิ์ขับเกลือและสารน้ำในร่างกาย ถึงแม้การใช้ยาขับปัสสาวะจะไม่สามารถป้องกันหรือรักษาภาวะไตวายเฉียบพลันได้ แต่ก็ยังมีประโยชน์ในการจัดการภาวะสารน้ำเกิน และสามารถนำมาใช้พยากรณ์ความจำเป็นต้องบำบัดทดแทนไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันได้ ส่วนในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังรวมถึงผู้ป่วยที่บำบัดทดแทนไตแล้ว ยาขับปัสสาวะช่วยขจัดสารน้ำในร่างกายและถนอมปัสสาวะที่เหลืออยู่ได้ แต่ไม่ช่วยเพิ่มการขจัดของเสีย กลุ่มอาการเนฟโรติกจะตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะได้ไม่ดีเนื่องจากภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำและแอลบูมินรั่วในปัสสาวะ การให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำร่วมด้วยสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยาขับปัสสาวะได้โดยเฉพาะในรายที่ระดับแอลบูมินในเลือดต่ำมาก โดยสรุป ยาขับปัสสาวะเป็นยาที่ใช้บ่อยและมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยได้หลายโรค ขณะเดียวกัน ยาขับปัสสาวะก็ก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้บ่อยเช่นกัน แพทย์จึงควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาขับปัสสาวะเป็นอย่างดี

คำสำคัญ: ยาขับปัสสาวะ, กลไกการออกฤทธิ์, ภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ, หัวใจวาย, ความดันโลหิตสูง

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ. บรรยง ภักดีกิจเจริญ แผนกโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล 270 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400 Email: bunyong.pha@mahidol.ac.th

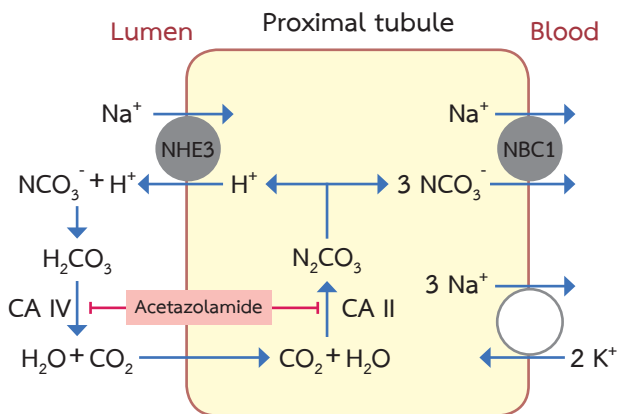
บทนำ

ยาขับปัสสาวะ หมายถึง ยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณปัสสาวะ มีประโยชน์ทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วยตามข้อบ่งชี้หลายประการ บทความนี้จะกล่าวถึงกลไกการออกฤทธิ์ การประยุกต์ใช้ยาขับปัสสาวะในภาวะต่าง ๆ อ้างอิงตามหลักฐานเชิงประจักษ์ รวมถึงผลข้างเคียงของยาขับปัสสาวะแต่ละชนิด

กลไกการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะ

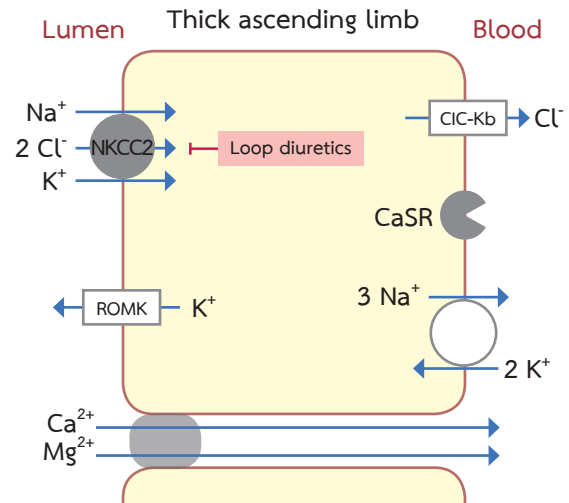
1. ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์เพิ่มการขับโซเดียม (natriuretic diuretics) ยาขับปัสสาวะส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกนี้ เนื่องจากโซเดียมเป็นเกลือแร่ที่มีมากที่สุดในสารน้ำของร่างกายที่อยู่นอกเซลล์ และอยู่ในหลอดเลือด โดยยาแต่ละชนิดจะไปออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของท่อไต^{1,2}

- ยาที่ออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนต้น (proximal tubule) ท่อไตส่วนต้นเป็นตำแหน่งที่มีการดูดกลับโซเดียมมากที่สุดถึงร้อยละ 65 ยาที่ออกฤทธิ์ที่ตำแหน่งนี้จะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ carbonic anhydrase ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการดูดกลับโซเดียมและไบคาร์บอเนต (รูปที่ 1) ยากลุ่มนี้ได้แก่ acetazolamide และ methazolamide ถึงแม้ว่าท่อไตส่วนต้นจะเป็นตำแหน่งที่มีการดูดกลับโซเดียมมากที่สุดแต่ยากลุ่มนี้กลับเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้เพียงเล็กน้อยเนื่องจากการปรับตัวเพิ่มการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไตส่วนปลายแทน ยากลุ่มนี้มักจะถูกนำไปใช้ทางคลินิกในข้อบ่งชี้เช่น ความดันในกะโหลกศีรษะสูง และความดันลูกตาสูง



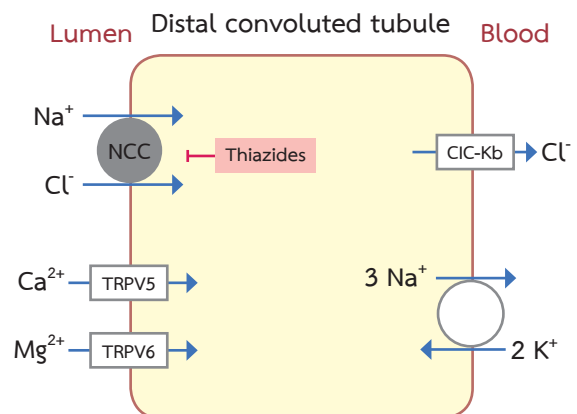
รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม carbonic anhydrase inhibitors ที่ท่อไตส่วนต้น CA, carbonic anhydrase; NBC1, sodium-bicarbonate cotransporter 1; NHE3, sodium-hydrogen exchanger 3

- ยาที่ออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วน thick ascending limb of Henle loop ท่อไตส่วนนี้มีบทบาทในการดูดกลับโซเดียมร้อยละ 25 โดยผ่านช่องทาง Na-K-2Cl cotransporter (NKCC2) ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งช่องทางนี้คือยากลุ่ม loop diuretics ได้แก่ furosemide, bumetanide, torsemide (รูปที่ 2) ยากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพมากที่สุดเพราะการยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งนี้ทำให้ความเข้มข้นของเนื้อเยื่อรอบท่อไต (medullary interstitial concentration) ลดลง ส่งผลให้ความสามารถในการดูดกลับน้ำที่ท่อไตส่วนปลายลดลงไปด้วย



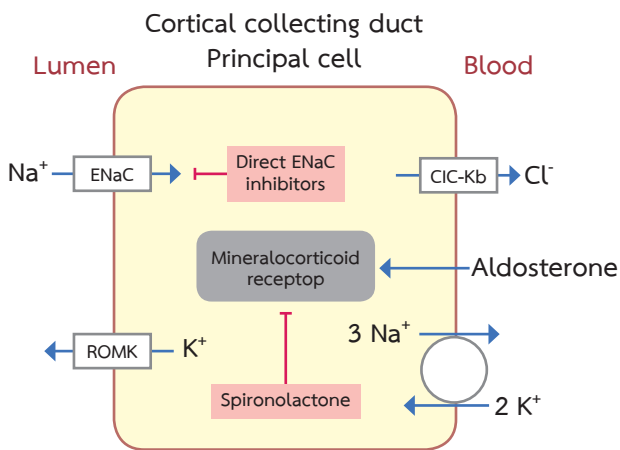
รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม loop diuretics ที่ท่อไตส่วน thick ascending limb of Henle loop NKCC2, sodium-potassium-chloride cotransporter 2; CLC-Kb, chloride channel subunit Kb; CaSR, calcium sensing receptor; ROMK, renal outer medullary potassium channel

- ยาที่ออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนปลาย (distal convoluted tubule) ยาในกลุ่มนี้คือยากลุ่ม thiazides ได้แก่ hydrochlorothiazide, chlorthalidone, indapamide และ metolazone โดยไปออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของช่องทาง Na-Cl cotransporter (NCC) ซึ่งมีบทบาทในการดูดกลับโซเดียมร้อยละ 5-10 ของทั้งหมด (รูปที่ 3)



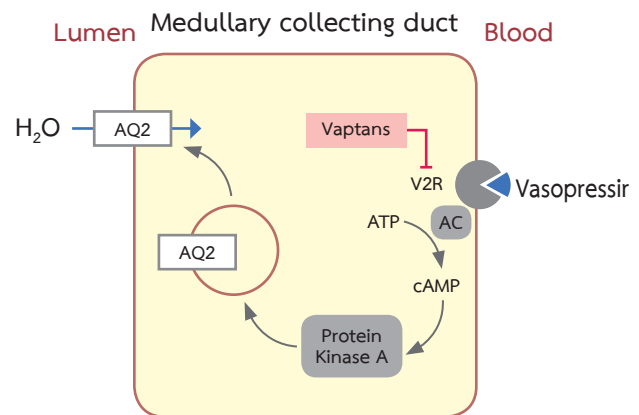
รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม thiazides ที่ท่อไตส่วนปลาย NCC, sodium-chloride cotransporter; TRPV5, transient receptor potential channel subfamily V, member 5; TRPM6, transient receptor potential channel melastatin 6; CLC-Kb, chloride channel subunit Kb

4. ยาที่ออกฤทธิ์ที่เซลล์ท่อไตหลัก (principal cell of collecting duct) มีตำแหน่งออกฤทธิ์ 2 ตำแหน่ง
- 4.1 ออกฤทธิ์ยับยั้งการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน aldosterone ได้แก่ spironolactone, eplerenone
- 4.2 ออกฤทธิ์ยับยั้งช่องทาง epithelial Na channel (ENaC) ได้แก่ amiloride, triamterene
- การยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไตตำแหน่งนี้ จะไปมีผลลดการขับโพแทสเซียมผ่านช่องทาง renal outer medullary potassium channel (ROMK) ยากลุ่มนี้จึงจัดเป็น potassium-sparing diuretics ช่วยลดการเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (รูปที่ 4)



รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม potassium-sparing diuretics ที่เซลล์ท่อไตหลัก ENaC, epithelial sodium channel; ROMK, renal outer medullary potassium channel; ClC-Kb, chloride channel subunit Kb

2. ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์เพิ่มการขับน้ำ (aquaretic diuretics) ยากลุ่มนี้คือ vaptans โดยไปออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ V2 receptor ที่บริเวณท่อไต collecting duct ทำให้ฮอร์โมน arginine vasopressin ไม่สามารถออกฤทธิ์เพิ่มการดูดกลับน้ำผ่านทาง aquaporin 2 ได้ (รูปที่ 5)



รูปที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม vaptans AQ2, aquaporin 2; AC, adenylyl cyclase; ATP, adenosine triphosphate; cAMP, cyclic adenosine monophosphate

3. ยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มตัวถูกละลายในปัสสาวะ (osmotic diuretics) ยากลุ่มนี้เป็นสารที่มีคุณสมบัติออสโมลาลิตี (osmolality) สูง ถูกกรองผ่านกระจุกหลอดเลือดฝอยไต (glomeruli) และไม่ถูกดูดกลับที่ท่อไต ทำให้สารน้ำภายในท่อไตมีออสโมลาลิตีสูงและดึงน้ำไว้ภายในท่อไต ยากลุ่มนี้ได้แก่ mannitol, glycerol นอกจากนี้การที่มีคุณสมบัติเป็นตัวถูกละลายสูง (hypertonic solute) ทำให้เลือดที่ไปเลี้ยงเนื้อไตส่วนใน (medullary blood flow) เพิ่มขึ้นและล้างเอาความเข้มข้นของเนื้อเยื่อรอบท่อไตออกไป ซึ่งจะส่งผลให้ความสามารถในการดูดกลับน้ำที่ท่อไตส่วนปลายลดลงไปด้วย

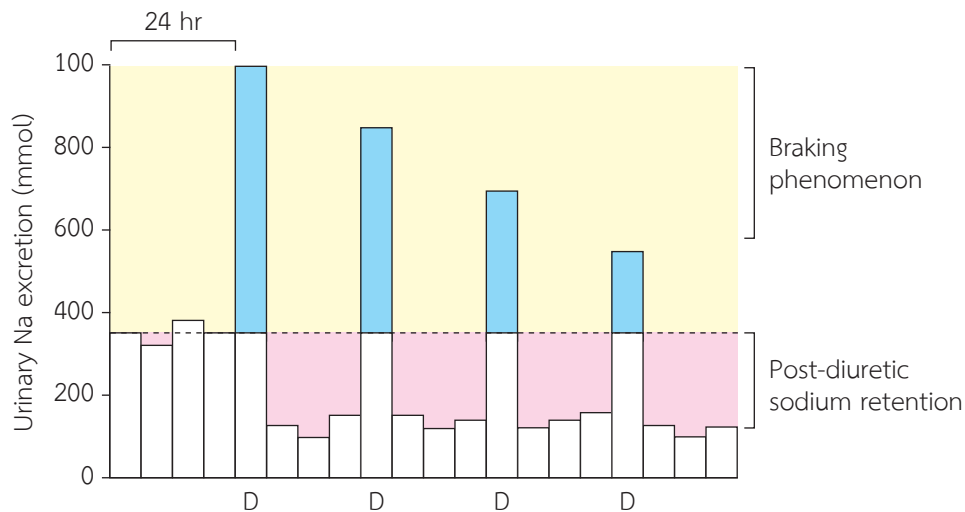
การปรับตัวของร่างกายต่อยาขับปัสสาวะ

เมื่อร่างกายได้รับยาขับปัสสาวะจะมีการปรับตัวเพื่อรักษาสมาดุลสารน้ำในร่างกายโดยพยายามเพิ่มการดูดกลับโซเดียม (รูปที่ 6) แบ่งออกเป็น 2 ปรากฏการณ์^{1,3}

1. Post-diuretic sodium retention เกิดขึ้นทันทีหลังได้รับยาขับปัสสาวะแต่ละครั้งโดยเมื่อมีการสูญเสียสารน้ำจากร่างกายจำนวนมาก ระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic และระบบฮอร์โมน renin-angiotensin-aldosterone จะทำงานเพิ่มขึ้นเพื่อเพิ่มการดูดกลับโซเดียมชดเชยส่วนที่สูญเสียไป

2. Braking phenomenon เกิดจากการปรับตัวของท่อไตส่วนอื่น ๆ ให้มีการดูดกลับโซเดียมเพิ่มขึ้นทดแทน ส่วนที่ถูกยาขับปัสสาวะยับยั้งการทำงานไป

ดังนั้นการใช้ยาขับปัสสาวะให้ได้ผลดีควรทำร่วมกับการจำกัดปริมาณเกลือในอาหารด้วยเสมอเพื่อไม่ให้เกิดการดูดกลับโซเดียมเพิ่มขึ้นได้ นอกจากนี้การที่ใช้ยาขับปัสสาวะในขนาดที่สูงขึ้น การใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยาวหรือการบริหารยาวันละหลายครั้ง รวมถึงการใช้ยาขับปัสสาวะหลายชนิดร่วมกันจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะ^{1,4,5}



รูปที่ 6 ปริมาณการขับโซเดียมทางปัสสาวะในแต่ละช่วงเวลาหลังได้รับยาขับปัสสาวะหลาย ๆ ครั้ง D, diuretics administration

การตอบสนองและภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ

การตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ได้รับ (dose-response relationship) โดยมีลักษณะเป็นเส้นโค้ง sigmoid curve กล่าวคือในช่วงแรกที่ระดับยาต่ำ ๆ จะมีผลต่อการขับโซเดียมของไตน้อยมาก จนเมื่อระดับยาเพิ่มขึ้นถึงระดับกระตุ้น (threshold) ปริมาณการขับโซเดียมจะเพิ่มขึ้นได้มากตามระดับยาที่เพิ่มขึ้น เป็นช่วงเส้นกราฟมีความชันสูงสุด และเมื่อยาขับปัสสาวะออกฤทธิ์เต็มที่แล้ว (maximal effect) การเพิ่มระดับยาจะไม่มีผลเพิ่มการขับโซเดียมทางไตอีกต่อไป^{1, 2}

ภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะ (diuretic resistance) หมายถึงภาวะที่ไตตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะลดลง กล่าวคือไตขับโซเดียมออกมาได้น้อยลงเมื่อได้ยาขับปัสสาวะในขนาดเท่าเดิม ปัจจุบันยังไม่มีนิยามที่ชัดเจน ควรพิจารณาหาสาเหตุอื่นที่พบได้บ่อยก่อน ได้แก่ การวินิจฉัยโรคผิด ผู้ป่วยไม่รับประทานยา และผู้ป่วยไม่ได้จำกัดการบริโภคเกลือ หากไม่พบสาเหตุเหล่านี้จึงพิจารณาหาสาเหตุของภาวะดื้อต่อยาขับปัสสาวะซึ่งมีดังนี้^{1, 2, 5}

1. ปัญหาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic problems)

1.1 การดูดซึมยาขับปัสสาวะลดลง เกิดจากเยื่อบุลำไส้บวม

1.2 ภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ เนื่องจากยาขับปัสสาวะมีสัดส่วนการจับกับโปรตีนแอลบูมินในเลือดสูงถึงร้อยละ 90-95 ภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำจึงทำให้การออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะลดลงจากการรั่วของสารน้ำออกไปในเนื้อเยื่อนอกหลอดเลือด ส่งผลให้การกระจายตัวของยาเพิ่มขึ้น และการพาอาศัยปัสสาวะไปออกฤทธิ์ที่ท่อไตลดลง

1.3 การเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา เนื่องจากการออกฤทธิ์

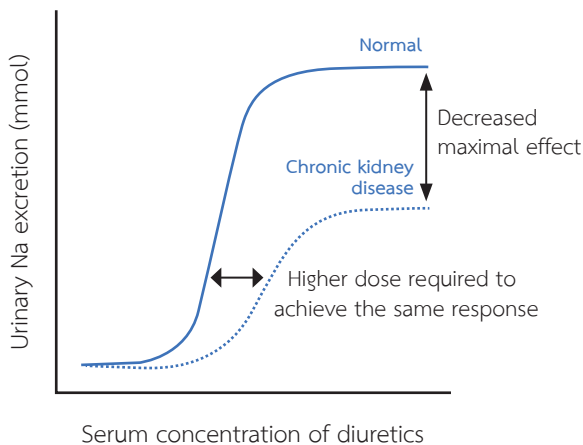
ของยาขับปัสสาวะจะเกิดขึ้นเมื่อยาถูกขับออกทางท่อไตผ่านช่องทาง organic anion transporter (OAT) และ multidrug resistant protein (MRP) ตามลำดับ ซึ่งมียาและสารหลายชนิดถูกขับออกผ่านทางช่องทางนี้เช่นกัน หากผู้ป่วยได้รับยาเหล่านี้ร่วมด้วยจะแย่งกับยาขับปัสสาวะในการขับออกทางท่อไตเพื่อไปออกฤทธิ์ที่ยาหรือสารเหล่านั้นได้แก่ probenecid, uremic toxin

2. ปัญหาทางเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics problems)

2.1 การปรับตัวของไตหลังได้รับยาขับปัสสาวะ (physiologic adaptation) ดังที่กล่าวไปข้างต้น

2.2 ภาวะบวม ทั้งสาเหตุจากหัวใจวาย ตับแข็ง หรือกลุ่มอาการเนฟโรติก (nephrotic syndrome) ซึ่งมีความบกพร่องของสารน้ำภายในหลอดเลือด (ineffective circulatory volume) ส่งผลกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic และระบบฮอร์โมน renin-angiotensin-aldosterone ทำให้เกิดการดูดกลับสารน้ำและโซเดียมที่ไตเพิ่มขึ้น

2.3 ภาวะไตวาย พบว่าการตอบสนองของยาขับปัสสาวะต่อหนึ่งหน่วยอัตราการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) ไม่ได้เปลี่ยนแปลงไป แต่เนื่องจากอัตราการกรองลดลงจึงทำให้ผลรวมของการขับปัสสาวะลดลง^{2, 6} ต้องเพิ่มขนาดยาขับปัสสาวะมากขึ้นเพื่อให้ได้ผลเท่าเดิม (รูปที่ 7)



รูปที่ 7 การตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะในการขับโซเดียมทางไตตามระดับความเข้มข้นของยาในคนปกติเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

2.4 การได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) นอกจากจะมีผลลดการไหลเวียนของเลือดที่เข้ามาเลี้ยงไตแล้ว ยังไปยับยั้งการสร้างสาร prostaglandin ชนิด PGE₂ ซึ่งมีบทบาทในการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ต่อเซลล์ท่อไตส่วน thick ascending limb of Henle loop จึงส่งผลให้ความสามารถในการขับปัสสาวะลดลง¹

การประยุกต์ใช้ยาขับปัสสาวะทางคลินิก

1. ภาวะหัวใจวาย

ในผู้ป่วยหัวใจวายที่มีภาวะสภาวะน้ำในร่างกายเกิน แนะนำให้รักษาด้วยยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics เป็นตัวแรก และควรเลือกบริหารยาทางหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยาขับปัสสาวะมาก่อนควรเริ่มด้วย furosemide ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 20-40 มิลลิกรัมหรือเทียบเท่า ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับยาขับปัสสาวะอยู่แล้ว ควรเปลี่ยนการบริหารยาเป็นทางหลอดเลือดดำ ในขนาด 1-2 เท่า ของขนาดเดิมที่เคยได้รับ หลังจากนั้นประเมินผลการรักษาที่ 2-6 ชั่วโมง การตอบสนองที่ดีควรมีปริมาณปัสสาวะเพิ่มขึ้น 100-150 มิลลิลิตรต่อชั่วโมง และปริมาณโซเดียมในปัสสาวะมากกว่า 50-70 มิลลิโมลต่อลิตร หากผลการรักษาเป็นไปตามคาดหวังแต่ภาวะสภาวะน้ำในร่างกายเกินยังไม่ดีขึ้นพิจารณาให้ยาขับปัสสาวะซ้ำด้วยขนาดเดิม แต่หากการตอบสนองไม่เป็นไปตามที่ต้องการให้พิจารณาเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า^{3, 5, 7}

จากการศึกษาพบว่าการเพิ่มขนาดยาขับปัสสาวะไปมากกว่า 2.5 เท่าของขนาดเดิม สามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้มากกว่า

แต่อาการทางคลินิกไม่แตกต่างกัน รวมถึงเกิดผลข้างเคียงคือภาวะไตวายมากกว่า ส่วนการบริหารยาทางหลอดเลือดดำแบบครั้งคราว (intermittent bolus) กับแบบต่อเนื่อง (continuous drip) ไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของปริมาณปัสสาวะ อาการทางคลินิก และภาวะไตวาย⁴ อย่างไรก็ตามการบริหารยาโดยให้ทางหลอดเลือดดำในขนาดสูงนำ (loading dose) แล้วตามด้วยการให้แบบต่อเนื่องสามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้มากกว่า^{8, 9}

อีกกลวิธีในการเพิ่มประสิทธิภาพของยาขับปัสสาวะคือการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน (sequential nephron blockage)^{1, 3, 5, 7} เนื่องจากการปรับตัวของไตหลังได้รับยาขับปัสสาวะโดยการเพิ่มดูดกลืนโซเดียมที่ท่อไตตำแหน่งอื่นทำให้ผลการขับปัสสาวะลดลง ดังนั้นการให้ยาขับปัสสาวะหลายชนิดร่วมกันเพื่อไปออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลืนโซเดียมที่ท่อไตหลาย ๆ ตำแหน่งพร้อมกัน จึงสามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะได้ มีการศึกษานับเสนอว่าการใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop diuretics ร่วมกับยาขับปัสสาวะชนิดอื่นสามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะได้^{10, 11} ข้อควรระวังคือผลข้างเคียงที่มากขึ้นโดยเฉพาะภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ

2. ภาวะความดันโลหิตสูง

พยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงประกอบด้วยความต้านทานหลอดเลือดส่วนปลายสูงและภาวะเกลือและสารน้ำในร่างกายเกิน ยาขับปัสสาวะจึงถูกนำมาใช้เป็นยาลดความดันโลหิตได้ โดยยาขับปัสสาวะที่มีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิภาพในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงคือยาในกลุ่ม thiazides¹² แนวทางเวชปฏิบัติส่วนใหญ่แนะนำให้ยาในกลุ่ม thiazides เป็นหนึ่งในยาขนานแรกในการรักษาภาวะความดันโลหิตในผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้จำเพาะอื่น¹³⁻¹⁵ แต่หากการทำงานของไตบกพร่องจนอัตราการกรองของไตลดต่ำกว่า 30 มม.ต่อนาที ยาในกลุ่ม thiazides จะมีประสิทธิภาพในการขับปัสสาวะต่ำ แนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม loop diuretics แทน^{14, 16}

ภาวะความดันโลหิตสูงที่ต้องการรักษา หมายถึงภาวะที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอทหลังจากได้รับการรักษาด้วยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและได้รับยาลดความดันโลหิตในขนาดที่เหมาะสมอย่างน้อย 3 ชนิด โดยมียาขับปัสสาวะเป็นหนึ่งในนั้นแล้ว¹³⁻¹⁶ จากการศึกษาพบว่า spironolactone สามารถลดความดันโลหิตเพิ่มได้อีก 8.7 มม.ปรอท เปรียบเทียบการใช้ยาลดความดันโลหิตในกลุ่ม beta-blockers หรือ alpha1-blockers ซึ่งลดความดันโลหิตได้อีก 4 มม.ปรอท¹⁷ แนวทางเวชปฏิบัติส่วนใหญ่จึงแนะนำให้ใช้ยา spironolactone 25-50 มก. ในการรักษาภาวะนี้¹³⁻¹⁶

3. ภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute kidney injury)

ยาขับปัสสาวะเคยเป็นที่สนใจว่าอาจมีประโยชน์ในการรักษาภาวะไตวายเฉียบพลัน¹⁸ ด้วยแนวคิดว่าการให้ยาขับปัสสาวะไปยับยั้ง

การทำงานของช่องทางดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งต่าง ๆ จะลดการใช้พลังงานของเซลล์ท่อไตได้ และการเพิ่มปริมาณปัสสาวะให้มากขึ้นอาจจะช่วยชะล้างเอาซากเซลล์ท่อไตที่ตายให้หลุดลอกออกไป ลดการอุดตันของท่อไต (tubular obstruction) แต่จากการรวบรวมการศึกษาพบว่าการใช้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันไม่สามารถช่วยลดอัตราการเสียชีวิตหรือความจำเป็นต้องบำบัดทดแทนไต (renal replacement therapy) ได้¹⁹ จึงไม่แนะนำให้ใช้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันเพื่อหวังผลชะลอการบำบัดทดแทนไต เว้นแต่จะใช้เพื่อรักษาภาวะสารน้ำในร่างกายเกิน¹⁸

นอกจากนี้ยาขับปัสสาวะยังมีประโยชน์ในพยาธิกรณโรคในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันระยะที่ 1-2 พบว่าหลังให้ยา furosemide ทางหลอดเลือดดำในขนาด 1-1.5 มก.ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกก. หากปริมาณปัสสาวะที่ 2 ชั่วโมงน้อยกว่า 200 มล. สามารถพยากรณ์โอกาสที่กลายเป็นไตวายเฉียบพลันระยะที่ 3 หรือจำเป็นต้องบำบัดทดแทนไตได้ดีที่สุดและดีกว่าการตรวจวัดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker) ที่มีอยู่ในปัจจุบัน^{20, 21}

4. โรคไตเรื้อรัง

ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะลดลงกล่าวคือต้องใช้ยาในขนาดสูงขึ้นเพื่อให้เกิดผลเท่าเดิม และประสิทธิภาพสูงสุดของยาจะลดลงกว่าในผู้ป่วยทั่วไป นอกจากยาขับปัสสาวะจะช่วยควบคุมสารน้ำในร่างกายแล้ว การใช้ยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะท้ายที่เพิ่งเริ่มบำบัดทดแทนไตและยังมีปัสสาวะ (residual kidney function) สามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะและชะลอการสูญเสียการทำงานของไตได้^{22, 23} อย่างไรก็ตามพบว่ายาขับปัสสาวะไม่ได้ช่วยเพิ่มการขจัดของเสีย (uremic toxin clearance) แต่อย่างใด²³

5. กลุ่มอาการเนฟโรติก

ภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำและการมีแอลบูมินรั่วออกมาในปัสสาวะส่งผลให้การตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะลดลง การให้แอลบูมินทางหลอดเลือดดำร่วมกับยาขับปัสสาวะจึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้โดยเฉพาะในรายที่ระดับแอลบูมินในเลือดต่ำกว่า 20-25 กรัมต่อลิตร จากการรวบรวมการศึกษาพบว่าการใช้ยาขับปัสสาวะร่วมกับแอลบูมินทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำสามารถเพิ่มปริมาณปัสสาวะและการขับโซเดียมที่ 6 ชั่วโมงได้มากกว่าการใช้ยาขับปัสสาวะเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามพบว่าปริมาณปัสสาวะที่ 24 ชั่วโมงไม่แตกต่างกัน^{24, 25}

ผลข้างเคียงของยาขับปัสสาวะ^{1, 6}

1. ภาวะร่างกายขาดสารน้ำ เกิดจากการทำให้ปัสสาวะออกมากเกินไป หากร่างกายขาดสารน้ำรุนแรงอาจทำให้เลือดไปเลี้ยงไตลดลงและเกิดภาวะไตวายจากการขาดสารน้ำได้

2. ภาวะเกลือแร่ผิดปกติ

2.1 ภาวะโซเดียมในเลือดต่ำเป็นภาวะที่พบได้บ่อยจากการใช้ยาขับปัสสาวะโดยเฉพาะยาในกลุ่ม thiazides เนื่องจากไปยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไตส่วนปลายซึ่งเป็นส่วนที่ทำหน้าที่เจือจางปัสสาวะ (diluting ability) ส่วนมากเกิดภายใน 2 สัปดาห์แรกของการใช้ยา โดยพบภาวะนี้ได้บ่อยใน ผู้หญิง ผู้สูงอายุ และผู้ที่มีน้ำหนักตัวน้อย ขณะที่ยาในกลุ่ม loop diuretics ทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำได้น้อยกว่า เนื่องจากการออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วน thick ascending limb นอกจากนี้จะเสียความสามารถในการเจือจางปัสสาวะแล้ว ยังทำให้ความเข้มข้นของเนื้อเยื่อรอบท่อไตลดลง ซึ่งจะส่งผลลดความสามารถในการดูดกลับน้ำที่ท่อไตส่วน collecting duct จึงสูญเสียความสามารถในการทำให้ปัสสาวะเข้มข้น (concentrating ability) ด้วย บางครั้งกลับพบภาวะโซเดียมในเลือดสูง (hypernatremia) จากการให้ยาในกลุ่ม loop diuretics แทน

2.2 ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำ เกิดจากการออกฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะที่ไปยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของท่อไต ทำให้ปริมาณโซเดียมที่ไปถึงท่อไตส่วนปลาย (distal sodium delivery) มีปริมาณมากขึ้นและถูกดูดกลับผ่านทางช่องทาง ENaC ซึ่งจะส่งผลให้ประจุภายในท่อไตเป็นลบมากขึ้น และมีการขับโพแทสเซียมทั้งออกมาผ่านช่องทาง ROMK มากขึ้น ยกเว้นยาในกลุ่ม potassium-sparing diuretics ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ช่องทาง ENaC จึงทำให้การขับโพแทสเซียมลดลง และอาจเกิดภาวะโพแทสเซียมในเลือดสูงได้

2.3 ภาวะแมกนีเซียมในเลือดต่ำ เกิดได้จากการใช้ยาขับปัสสาวะทั้งสองกลุ่ม โดยยาในกลุ่ม loop diuretics ซึ่งไปยับยั้งการทำงานของช่องทาง NKCC2 ที่ท่อไตส่วน thick ascending limb of Henle loops ส่งผลให้ไม่เกิดการหมุนเวียนโพแทสเซียมออกมาในท่อไตผ่านช่องทาง ROMK และไม่เกิดความเป็นประจุบวกขึ้นภายในท่อไตซึ่งมีความจำเป็นต่อการดูดกลับแมกนีเซียมและแคลเซียมผ่านช่องทางระหว่างเซลล์ (paracellular pathway) ส่วนยาในกลุ่ม thiazides ที่ไปออกฤทธิ์ที่ท่อไตส่วนปลายจะมีผลให้ช่องทาง transient receptor potential channel melastatin 6 (TRPM6) มีปริมาณลดลงส่งผลให้การดูดกลับแมกนีเซียมผ่านเซลล์ (transcellular pathway) ที่ท่อไตตำแหน่งนี้ลดลง และเกิดการสูญเสียแมกนีเซียมทางปัสสาวะมากขึ้น

2.4 ภาวะแคลเซียมในเลือดสูง เป็นผลข้างเคียงที่เกิดจากกลุ่ม thiazides เป็นหลัก เนื่องจากการยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไตส่วนปลายจะส่งผลให้เกิดการดูดกลับแคลเซียมผ่านเซลล์ทางช่องทาง transient receptor potential channel subfamily V, member 5 (TRPV5) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้การใช้ยาขับปัสสาวะเป็นเวลานานจนร่างกายเกิดภาวะขาดสารน้ำจะไปกระตุ้นการดูดกลับแคลเซียมที่ท่อไตส่วนต้นเพิ่มขึ้นด้วย ขณะที่ยาในกลุ่ม loop diuretics กลับทำให้การขับแคลเซียมทางไตเพิ่มขึ้นโดยไปยับยั้งการดูดกลับแคลเซียมผ่านช่องทางระหว่างเซลล์ดังกล่าวก่อนที่มันจะเข้าสู่กระแสเลือด

2.5 ภาวะเลือดเป็นด่างเกิดจากหลายปัจจัยได้แก่การสูญเสียสารน้ำในร่างกายมากกว่าปริมาณไบคาร์บอเนตทำให้ความเข้มข้นของไบคาร์บอเนตเพิ่มขึ้น (contraction alkalosis) ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำจะไปยับยั้งการทำงานของ Na-K ATPase ในเซลล์ทั่วไปทำให้เกิดการค้างของโซเดียมภายในเซลล์ กระตุ้นการทำงานของ Na-H exchanger นำกรดเข้าเซลล์มากขึ้น นอกจากนี้ภาวะโพแทสเซียมในเลือดต่ำยังเพิ่มการขับกรดที่ไตผ่านการกระตุ้นการสร้างแอมโมเนียมเพิ่มขึ้น การกระตุ้นฮอร์โมน aldosterone จากภาวะขาดสารน้ำในร่างกาย และการที่ปริมาณโซเดียมที่ไปถึงท่อไตส่วนปลายมากขึ้น

3. ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง เกิดจากยาขับปัสสาวะไปแย่งกับกรดยูริกในการขับออกที่ท่อไตผ่านช่องทางเดียวกัน และยังทำให้การดูดกลับกรดยูริกที่ท่อไตเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การใช้ยาขับปัสสาวะจนเกิดภาวะขาดสารน้ำไปกระตุ้นการดูดกลับกรดยูริกที่ท่อไตส่วนต้นมากขึ้นด้วย

4. ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง พบเป็นผลข้างเคียงของยาในกลุ่ม thiazides เป็นหลัก สมมติฐานว่าเกิดจากภาวะโพแทสเซียมต่ำเป็นเวลานานส่งผลลดการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินที่ตับอ่อน นอกจากนี้ภาวะขาดสารน้ำในร่างกายยังกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ sympathetic ซึ่งส่งผลลดการนำกลูโคสไปใช้ของเซลล์ตับและกล้ามเนื้อ

5. ภาวะหูหนวก พบในยาในกลุ่ม loop diuretics โดยเฉพาะการได้รับยาในขนาดสูง ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง ผู้ป่วยที่มีภาวะแอลบูมินในเลือดต่ำ หรือได้รับร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อหูชั้นใน เช่น aminoglycosides, cisplatin กลไกเกิดจากการยับยั้งการทำงานของช่องทาง NKCC2 ซึ่งพบได้ที่หูชั้นในด้วย ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของเกลือแร่ในสารน้ำของหูชั้นใน (endolymph) ภาวะหูหนวกจากยาขับปัสสาวะเป็นภาวะที่เกิดขึ้นฉาบ การหยุดยา

ไม่ช่วยให้ภาวะหูหนวกดีขึ้น

6. ภาวะเต้านมโตในผู้ชาย พบในยา spironolactone เนื่องจากการออกฤทธิ์มีความจำเพาะต่ำ สามารถไปยับยั้งตัวรับสัญญาณฮอร์โมนเพศชาย (androgen receptor) ได้ด้วย แม้จะโดยการลดขนาดยาหรือเปลี่ยนมาใช้ยา eplerenone ที่มีความจำเพาะต่อตัวรับสัญญาณของฮอร์โมน aldosterone มากกว่า

7. ภาวะแพ้ยา ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มซัลฟา สามารถเกิดอาการแพ้ยาข้ามกลุ่มกับยาขับปัสสาวะได้หลายชนิด ได้แก่ furosemide, hydrochlorothiazide และ acetazolamide

โดยสรุป ยาขับปัสสาวะมีอยู่หลายชนิด ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับโซเดียมที่ตำแหน่งต่าง ๆ ของท่อไต บางชนิดออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับน้ำหรือเพิ่มปริมาณตัวทำละลายในปัสสาวะ ร่างกายมีการปรับตัวเพิ่มการดูดกลับโซเดียมเพื่อลดการตอบสนองต่อยาขับปัสสาวะ ดังนั้นควรจำกัดปริมาณเกลือในอาหารร่วมด้วยเสมอ นอกจากนี้โรคหรือภาวะผิดปกติของร่างกายหลายอย่างส่งเสริมให้เกิดการดื้อต่อยาขับปัสสาวะมากขึ้น ยาขับปัสสาวะเป็นยาที่ใช้บ่อยและมีประโยชน์ในการรักษาผู้ป่วยได้หลายโรค ขณะเดียวกันยาขับปัสสาวะก็ก่อให้เกิดผลข้างเคียงได้บ่อยเช่นกัน แพทย์จึงควรมีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับยาขับปัสสาวะเป็นอย่างดี

เอกสารอ้างอิง

1. Hoorn EJ, Wilcox CS, Ellison DH. Diuretics. In: Yu AS, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, editors. Brenner & Rector's the Kidney. 11th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020. p. 1708-40.
2. Ellison DH. Clinical pharmacology in diuretic use. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(8):1248-57.
3. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. N Engl J Med. 2017;377(20):1964-75.
4. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364(9):797-805.
5. Maaten JM, Valente MA, Damman K, Hillege HL, Navis G, Voors AA. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy. Nat Rev Cardiol. 2015;12(3):184-92.
6. Sica DA. Diuretic use in renal disease. Nat Rev Nephrol. 2011;8(2):100-9.
7. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of

- diuretics in heart failure with congestion - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-55.
8. Frea S, Pidello S, Volpe A, Canavosio FG, Galluzzo A, Bovolenta V, et al. Diuretic treatment in high-risk acute decompensation of advanced chronic heart failure-bolus intermittent vs. continuous infusion of furosemide: a randomized controlled trial. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(4):417-25.
 9. Alqahtani F, Koulouridis I, Susantitaphong P, Dahal K, Jaber BL. A meta-analysis of continuous vs intermittent infusion of loop diuretics in hospitalized patients. *J Crit Care.* 2014;29(1):10-7.
 10. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(19):1527-34.
 11. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1319-31.
 12. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-97.
 13. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248.
 14. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104.
 15. สมาคมความดันโลหิตสูงแห่งประเทศไทย. แนวทางการรักษาโรคความดันโลหิตสูงในเวชปฏิบัติทั่วไป พ.ศ. 2562. เชียงใหม่: สำนักพิมพ์ ทริค ธิงค์; 2562.
 16. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global hypertension practice guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334-57.
 17. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G, et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059-68.
 18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;120(2):1-138.
 19. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia.* 2010;65(3):283-93.
 20. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD, et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013;17(5):R207.
 21. Koyner JL, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Chalikonda DM, Arthur JM, Shaw AD, et al. Furosemide stress test and biomarkers for the prediction of AKI severity. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(8):2023-31.
 22. Bragg-Gresham JL, Fissell RB, Mason NA, Bailie GR, Gillespie BW, Wizemann V, et al. Diuretic use, residual renal function, and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2007;49(3):426-31.
 23. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2001;59(3):1128-33.
 24. Duffy M, Jain S, Harrell N, Kothari N, Reddi AS. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: a review of clinical studies. *Cells.* 2015;4(4):622-30.
 25. Kitsios GD, Mascari P, Ettunsi R, Gray AW. Co-administration of furosemide with albumin for overcoming diuretic resistance in patients with hypoalbuminemia: a meta-analysis. *J Crit Care.* 2014;29(2):253-9.