

บทที่ 3

Dipyridamole^{32,33}

Dipyridamole มีชื่อทางสารประกอบ 2,2',2",2'''-(4,8-Dipiperidinopyrimido[5,4-d[pyrimidine-2,6-diyl)dinitrilo]tetraethanol มีสูตรเคมีอย่างง่ายคือ C₂₄H₄₀N₈O₄

เภสัชกลศาสตร์

Dipyridamole สามารถดูดซึมทางทางเดินอาหารได้โดยไม่สมบูรณ์ โดยระดับยาที่สูงสุดประมาณ 75 นาที่ภายหลังรับประทานยา dipyridamole จับกับโปรตีนในกระแสเลือดได้มาก และมีครึ่งชีวิตของยาประมาณ 10-12 ชั่วโมง dipyridamole ถูกกำจัดทางตับและขับออกทางน้ำดีในรูปของ glucuronides โดยมีจำนวนเล็กน้อยขับออกทางปัสสาวะ

กลไกการออกฤทธิ์

Dipyridamole เป็นยาที่มีฤทธิ์ดังต่อไปนี้คือเป็นยาด้านเกร็ดเลือด ซึ่งออกฤทธิ์โดยตรงในการกระตุ้นการสร้าง prostacyclin โดยเซลล์ผนังหลอดเลือด และเสริมฤทธิ์ของ prostacyclin ในการยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด และยับยั้งการสร้าง thromboxane A₂ โดยยับยั้ง phosphodiesterase ซึ่งมีผลให้มีการเพิ่มระดับของ cAMP ในเกร็ดเลือด และโดยการรบกวนต่อการเก็บ adenosine เข้าไปในเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด เม็ดเลือดแดง และ เม็ดเลือดขาว เป็นผลทำให้มีคั้งของสารประกอบที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด และมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด อย่างไรก็ตามผลเหล่านี้มักไม่เกิดในระดับของยาซึ่งเราใช้กันในการรักษาทั่วไป ดังนั้นผลการยับยั้งเกร็ดเลือดที่แท้จริงยังไม่ทราบชัดเจนและอาจจะเป็นผลจากองค์ประกอบหลายอย่างร่วมกัน

ผลต่อการแข็งตัวของเลือด

Dipyridamole ไม่ทำให้ bleeding time ยาวขึ้น พบว่ามีผลในการยับยั้งการเกาะติดของเกร็ดเลือด (platelet adhesion) เล็กน้อย ยาสามารถยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) ได้ในหลอดทดลองซึ่งต้องใช้ความเข้มข้นของยาในระดับสูงกว่าระดับยาที่ใช้ในการรักษาทั่วไป ยาสามารถทำให้เกร็ดเลือดมีชีวิตอยู่นานขึ้นในภาวะหลอดเลือดผิดปกติหรือภาวะการที่มีการแข็งตัวของเลือดผิดปกติซึ่งทำให้เกร็ดเลือดถูกทำลายลงได้ เช่นในกรณีเกิดการแข็งตัวของเลือดในหลอดเลือดแดงหรือดำ การใช้ลิ้นหัวใจเทียม หรือในโรคหลอดเลือดของหัวใจ ซึ่งผลของยานี้จะตรงกันข้ามกับ aspirin

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก

ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาต่าง ๆ มีตั้งแต่ 75 ถึง 400 มก.ต่อวัน จากการศึกษาต่างๆ ไม่พบผลประโยชน์ของ dipyridamole เพียงตัวเดียวในการต้านการแข็งตัวของเลือด เมื่อใช้ร่วมกับ aspirin ไม่พบผลประโยชน์เพิ่มเติมขึ้นจากการใช้ aspirin ตัวเดียวในการป้องกันมิให้เกิดโรคซ้ำ (secondary prevention) โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือการป้องกันการอุดตันของเส้นเลือดหลังผ่าตัดต่อเส้นเลือดของหัวใจ (coronary bypass graft) หรือการลดอุบัติการณ์การเกิดเส้นเลือดสมองอุดตันในผู้ป่วยที่เคยมีเส้นเลือดในสมองอุดตันมาก่อน แต่ว่ายานี้อาจจะมีผลเสริมฤทธิ์เมื่อใช้ร่วมกับ aspirin หรือ coumadin ในบางภาวะ เช่นการยับยั้งไม่ให้เกิดเส้นเลือดแดงส่วนปลายอุดตันซ้ำ เมื่อใช้ร่วมกับ aspirin หรือสามารถลดอุบัติการณ์การเกิด systemic embolization ในผู้ป่วยที่มีลิ้นหัวใจเทียมอยู่ เมื่อใช้ร่วมกับ coumadin

การเข้ายาในการทดสอบถึงภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โดยใช้ร่วมกับการตรวจทางนิวเคลียร์ คือการตรวจ myocardial perfusion imaging ร่วมกับ thallium-201 หรือ สารประกอบติดฉลากด้วย technetium-99m เช่น 99m-Tc sestamibi เพื่อเป็นตัวกระตุ้นในการให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เนื่องจากยาจะมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดหัวใจในส่วนที่ปกติโดยกลไกที่ยับยั้งการเก็บ adenosine เข้าเซลล์ ส่วนในหลอดเลือดหัวใจที่ผิดปกติจะถูกกลไกของร่างกายทำให้มีการขยายหลอดเลือดส่วนนี้มากอยู่แล้ว จะทำให้หลอดเลือดไม่ขยายตัวเพิ่มอีก เป็นผลให้เลือดมาเลี้ยงหลอดเลือดหัวใจที่ผิดปกติลดลงและเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดขึ้น โดยทั่วไปในการทดสอบนี้จะใช้ขนาดยา 0.142 มก.ต่อน้ำหนักตัวเป็นกก.ต่อนาที ฉีดทางหลอดเลือดดำช้า ๆ เป็นเวลารวมทั้งสิ้น 4 นาที

ผลข้างเคียงของยา

1. ระบบทางเดินอาหาร พบได้บ่อย อาการที่เกิดคืออาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย ซึ่งอาการจะขึ้นกับขนาดที่ใช้
2. ปวดศีรษะ ร้อนวูบวาบตามตัว ผื่นขึ้นตามตัว เกิดเนื่องจากผลที่ยาสามารถขยายหลอดเลือดได้
3. กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด เนื่องจากยาไปขยายหลอดเลือดในบริเวณที่ปกติ ทำให้บริเวณเส้นเลือดที่มีรอยโรคอยู่มีเลือดไปเลี้ยงน้อยลง (steal effect)
4. ภาวะแพ้ยาแบบ anaphylaxis
5. ภาวะหลอดลมหดรัดเกร็ง (bronchospasm)

ข้อควรระวังในการใช้ยา

1. ภาวะความดันโลหิตต่ำ
2. ภาวะลิ่มหัวใจ aortic ตีบรุนแรง
3. ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตายในระยะเฉียบพลันหรือเกิดเมื่อไม่นานมานี้
4. ภาวะหัวใจล้มเหลว
5. โรคหอบหืด

การแก้ผลข้างเคียงของยา

Theophylline สามารถแก้ผลข้างเคียงของยาได้ เนื่องจากออกฤทธิ์เป็นยาต้าน adenosine นอกจากนี้ยาในกลุ่ม xanthine ทั้งหมดก็มีฤทธิ์เช่นเดียวกัน เช่น caffeine เป็นต้น จึงเป็นสาเหตุที่ต้องแนะนำผู้ป่วยที่จะได้รับการตรวจ dipyridamole stress myocardial perfusion imaging ต้องงดอาหารหรือเครื่องดื่มที่มี caffeine ก่อนได้รับการตรวจ