

บทที่ 5
ยาขับปัสสาวะ
DIURETICS

จุดประสงค์ : หลังจากที่เรียนบทนี้จบแล้ว นักศึกษาควรจะสามารถ

1. บอกความหมายและยกตัวอย่างยาขับปัสสาวะ
2. อธิบายกระบวนการทำงานของเนฟรอนได้
3. จำแนกชนิดยาขับปัสสาวะตามลักษณะทางสูตรโครงสร้าง กลไกการออกฤทธิ์ได้
4. บอกความสัมพันธ์ระหว่างลักษณะโครงสร้างเคมีและผลการออกฤทธิ์
5. เขียนสมการแสดงปฏิกิริยาการสังเคราะห์สารที่เป็นยาขับปัสสาวะ และสารที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกัน

บทนำ	
5.1 ไต	175
5.2 การทำงานของเนฟรอน	176
5.2.1 การดูดซึมกลับของน้ำ, Na^+ และ K^+	176
5.2.2 การดูดซึมกลับของ HCO_3^-	177
5.2.3 การหลั่งของ H^+ และ K^+	178
5.3 สารประกอบที่มีผลต่อการขับปัสสาวะ	178
5.3.1 น้ำ และยาขับปัสสาวะที่อาศัยแรงดันน้ำ (Water and Osmotic Diuretics) ...	179
5.3.2 เกลือที่มีฤทธิ์เป็นกรด (Acidifying salts)	179
5.3.3 Xanthines และสารประกอบที่มีลักษณะคล้ายคลึงกัน	180
5.3.4 สารประกอบอินทรีย์ของปรอท	181
5.3.5 ซัลโฟนาไมด์ (Sulfonamides)	183
5.3.6 อนุพันธ์ของกรด aryloxyacetic	191
5.3.7 ยาขับปัสสาวะที่มีผลขับโพแทสเซียม	193
สรุป	196
แบบฝึกหัด	197

บทนำ

ยาขับปัสสาวะเป็นยาที่ผลต่อไตโดยจะไปเพิ่มการขับถ่ายน้ำ เกลือแร่ และไอออน เช่น Na^+ , Cl^- และ HCO_3^- หรืออาจจะไปลดการดูดซึมกลับกลับของน้ำ เกลือแร่ จากของเหลวในท่อไตย่อยกลับเข้าสู่เซลล์บุท่อไตและของเหลวภายนอกเซลล์ ทำให้น้ำและเกลือแร่ต่างๆถูกขับออกทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น ยาในกลุ่มนี้ใช้ลดอาการบวม น้ำ หรือภาวะคั่งน้ำในร่างกาย ช่วยลดความดันโลหิต ปรับสภาวะสมดุลของกรดและด่าง และลดปริมาณโพแทสเซียมในเลือดด้วย

การทำงานของไตจะมีผลโดยตรงต่อของเหลวภายนอกเซลล์ ของเหลวภายนอกเซลล์จะอยู่ในสมดุลกับของเหลวภายในเซลล์ ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกิดขึ้นของเหลวภายนอกเซลล์ทั้งในด้านปริมาณและองค์ประกอบต่างๆจะส่งผลกระทบต่อปัยังของเหลวภายในเซลล์ได้ สำหรับยาขับปัสสาวะซึ่งเพิ่มการขับถ่ายปัสสาวะจะทำให้ของเหลวในร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งของเหลวภายนอกเซลล์ลดลง

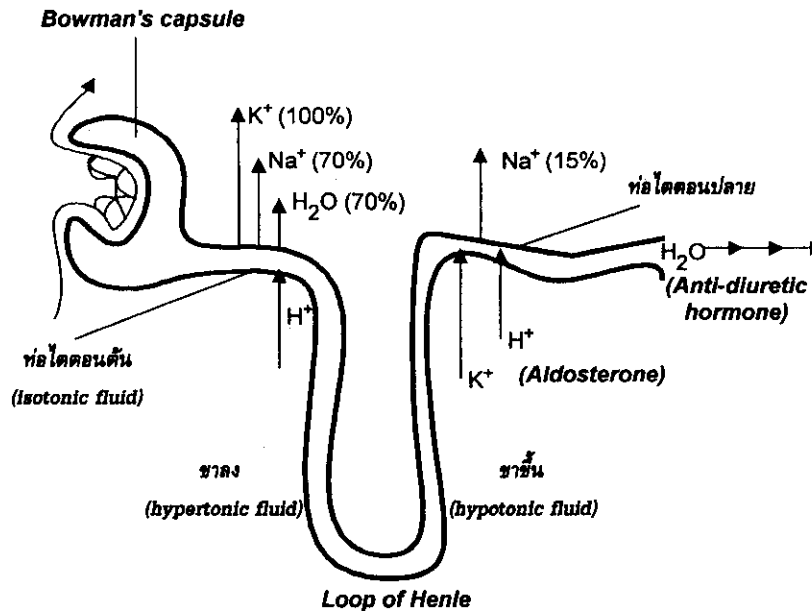
ความเป็นกรด-ด่างของของเหลวในร่างกายควบคุมโดยการเพิ่มหรือลดปริมาณสารที่เป็นประจุต่างๆ เช่น การขับ HPO_4^{2-} ออกจากร่างกาย, การสร้างกรดคาร์บอนิกจากน้ำและ CO_2 เพื่อให้แตกตัวเป็น H^+ และ HCO_3^- และการสร้างแอมโมเนียจากกรดอะมิโน เป็นต้น สิ่งเหล่านี้ทำให้ระดับความเป็นกรด-ด่างในร่างกายอยู่ในสภาวะปกติ

5.1 ไต

หน้าที่สำคัญของไตคือ รักษาปริมาณของเหลวในร่างกายและองค์ประกอบต่างๆที่มีในของเหลวโดยการกำจัดน้ำและไอออนบางชนิด กำจัดสารที่ละลายน้ำและมีปริมาณเกินต้องการ รวมทั้งขับถ่ายสารแปลกปลอมออกไปจากร่างกาย การขับถ่ายทางปัสสาวะจึงเป็นวิธีการควบคุมปริมาณสารต่างๆในพลาสมาที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงในร่างกาย เช่น ยูเรีย ซึ่งมีประมาณ 60-90% ของสารไนโตรเจนในปัสสาวะ, กรดยูริกได้จากการสลายตัวของกรดนิวคลีอิก, creatinine จาก creatine ซึ่งได้จากการหดตัวของกล้ามเนื้อ, ketone bodies ซึ่งเกิดจากการสลายโปรตีนและไขมัน และไอออนต่างๆ (เช่น Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , NH_4^+ , Cl^- , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-}) รวมทั้งสารที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของสารเคมีและยาที่เข้าไปในร่างกายด้วย

5.2 การทำงานของเนฟรอน (ดูหัวข้อ 3.8.1)

ปกติอัตราการกรองของกลอเมอรูลัสทั้งหมดประมาณ 120 มิลลิลิตร/นาที และของเหลวภายนอกเซลล์มีประมาณ 12.5 ลิตร ถ้าการกรองเกิดสมบูรณ์ จะใช้เวลาประมาณ 2 ชั่วโมง ของเหลวภายนอกเซลล์ควรถูกกรองเข้ามาอยู่ในท่อไตจนหมด แต่ตามที่ต้องการจะเป็นคือของเหลวที่ถูกกรองออกมา 100 มิลลิลิตร จะเป็นปัสสาวะเพียง 1 มิลลิลิตร ดังนั้นจึงน่าจะมีการดูดซึมกลับเกิดขึ้นที่ท่อไต



รูปที่ 5.1 แสดงกระบวนการที่เกิดขึ้นในส่วนต่างๆของหน่วยย่อยเนฟรอน

5.2.1 การดูดซึมกลับของน้ำ, Na^+ และ K^+

ที่ท่อไตตอนต้น น้ำ 70% Na^+ 70% และ K^+ 100% จะถูกดูดซึมกลับ ซึ่งเกิดพร้อมกับการปล่อย H^+ ออกมายังของเหลวในท่อไต่ย่อยเพื่อให้ประจุคงเดิม ของเหลวช่วงนี้เป็น isotonic¹ จากนั้นจะผ่านมาที่ Loop of Henle ช่วงขาลง สารละลายจะมีความเข้มข้นมากขึ้น เนื่องจากการดูดซึมน้ำกลับเข้าไป รวมทั้งมีสารและไอออนต่างๆที่มาจากกรกรองเพิ่มขึ้น

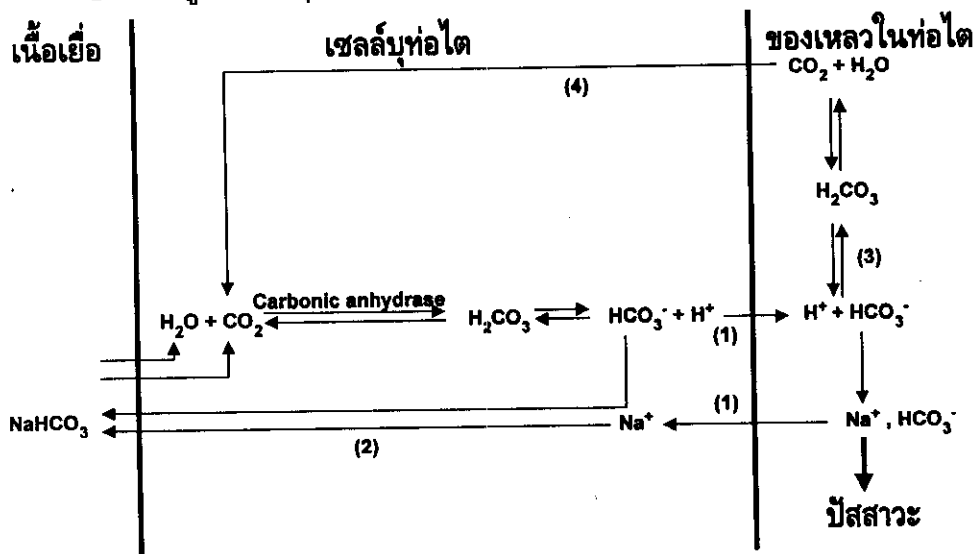
¹ สารละลาย isotonic : ความดันออสโมติกในสารละลายและในเซลล์เท่ากัน

สารละลายช่วงนี้เป็น hypertonic² เมื่อถึงช่วงขาขึ้นสารละลายจะเริ่มเจือจางลง เนื่องจากปริมาณครึ่งหนึ่งของ Na^+ และ Cl^- จะถูกดูดซึมกลับเข้าไป (สารละลายเป็น hypotonic³) Na^+ ที่เหลือจะถูกดูดซึมกลับอีกที่ท่อไตตอนปลาย โดยแลกเปลี่ยนกับ K^+ หรือ H^+

5.2.2 การดูดซึมกลับของ HCO_3^-

การดูดซึมกลับของไบคาร์บอเนตไอออนอาจแบ่งเป็นขั้นๆดังนี้

1. H^+ ที่เกิดจากการสลายตัวของ H_2CO_3 ในเซลล์บุท่อไต จะแลกเปลี่ยนกับ Na^+ จากของเหลวในท่อไตย่อย
2. Na^+ ที่เข้ามาในเซลล์บุท่อไตจะรวมกับ HCO_3^- เป็น NaHCO_3
3. H^+ ซึ่งออกไปอยู่ในของเหลวในท่อไตย่อยจะรวมกับ HCO_3^- เป็น H_2CO_3 ซึ่งจะสลายตัวอย่างเร็วให้น้ำและคาร์บอนไดออกไซด์
4. CO_2 จากข้อ 3 จะแพร่กลับเข้ามาที่เซลล์บุท่อไตใหม่ และรวมกับน้ำเป็น H_2CO_3 อยู่ในเซลล์บุท่อไต จากนั้นก็จะย้อนไปเกิดซ้ำขั้นตอนในข้อ 1



รูปที่ 5.2 แสดงขั้นตอนการดูดซึมกลับของ HCO_3^-

² สารละลาย hypertonic : ความดันออสโมติกในสารละลายสูงกว่าในเซลล์

³ สารละลาย hypotonic : ความดันออสโมติกในสารละลายต่ำกว่าในเซลล์

สารละลาย 2 และ 3 โมเลกุลของน้ำจะเคลื่อนที่จากบริเวณที่มีความดันออสโมติกต่ำไปยังบริเวณที่มีความดันออสโมติกสูงกว่า

ดังนั้นปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นทั้งหมดก็คือการดูดซึมกลับของ NaHCO_3 นั้นเอง แม้ว่า HCO_3^- จากของเหลวในท่อไตย่อยจะหมดไป แต่การแลกเปลี่ยนระหว่าง H^+ และ Na^+ ในข้อ (1) ก็ยังเกิดได้ กรณีนี้ H^+ ที่ออกมาข้างของเหลวในท่อไตย่อยจะรวมกับไอออนอื่น เช่น HPO_4^{2-} ให้ H_2PO_4^- ส่วน Na^+ ที่เข้าไปในเซลล์บุท่อไตก็เข้าไปรวมกับ HCO_3^- และออกไปสู่ของเหลวภายนอกเซลล์เช่นเดิม

สำหรับการแลกเปลี่ยนระหว่าง Na^+ กับ H^+ ถ้าอัตราการแลกเปลี่ยนช้ากว่าการดูดซึมกลับของ HCO_3^- ปัสสาวะที่ถูกขับถ่ายออกไปจะมีฤทธิ์เป็นด่าง ในทางตรงข้ามถ้าอัตราการแลกเปลี่ยนเร็วกว่า ก็จะทำให้ HCO_3^- ที่ของเหลวในท่อไตหมดไปและทำให้ปัสสาวะมีฤทธิ์เป็นกรดได้

กรณีที่ในท่อไตย่อยไม่มี HCO_3^- และฟอสเฟต การแลกเปลี่ยนระหว่าง Na^+ กับ H^+ ก็ยังคงเกิดขึ้น ทำให้ความเข้มข้นของ H^+ เพิ่มจนเซลล์บุท่อไตต้องสร้าง NH_3 ซึ่งจะแพร่ผ่านออกไปรวมกับ H^+ ในท่อไตย่อย ให้ NH_4^+ ทำให้ความเป็นกรดของของเหลวลดลง กลไกแอมโมเนียมีขึ้นเพื่อให้เห็นตอนการแลกเปลี่ยนระหว่าง Na^+ กับ H^+ เกิดได้ต่อไปโดยที่ไม่ทำให้ pH ของของเหลวในท่อไตลดลง

5.2.3 การหลั่งของ H^+ และ K^+

H^+ และ K^+ ที่ออกมาข้างของเหลวในท่อไตตอนปลาย จะเกิดควบคู่ไปกับการดูดซึมกลับของ Na^+ เพื่อรักษาสมดุลของประจุ การแลกเปลี่ยนถูกควบคุมโดยอัลโดสเตอโรน ดังนั้นการปล่อย H^+ หรือ K^+ ต้องพอดีกับการดูดซึมกลับของ Na^+ เมื่อของเหลวมาถึงท่อเก็บปัสสาวะ สารละลายที่เหลือจะมีความเข้มข้นลดลง และน้ำจะซึมผ่านกลับเข้าไปโดยมี Anti-diuretic hormone (ADH) ควบคุม

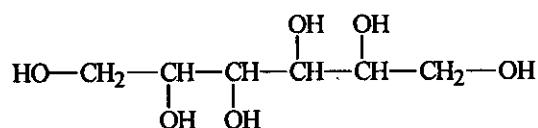
5.3 สารประกอบที่มีผลต่อการขับปัสสาวะ

สารที่มีฤทธิ์ในการขับปัสสาวะออกฤทธิ์โดยเพิ่มการขับถ่ายน้ำและสารที่เป็นประจุ ดังนั้นสารที่รบกวนการดูดซึมกลับของน้ำและไอออนในขั้นตอนต่างๆ อันได้แก่ การกรองที่กลอเมอรูลัส การดูดซึมกลับและการหลั่งโดยเซลล์บุท่อไต ก็จะมีสมบัติเป็นยาขับปัสสาวะ

สารที่เป็นยาขับปัสสาวะแบ่งได้ ดังนี้

5.3.1 น้ำ และยาขับปัสสาวะที่อาศัยแรงดันน้ำ (Water and Osmotic diuretics)

สารที่เข้าไปในร่างกายและถูกกรองที่กลomerulus แต่ไม่ถูกดูดซึมกลับหรือถูกดูดซึมกลับได้ยาก ถ้าความเข้มข้นของสารนั้นในท่อไตสูงกว่าความเข้มข้นของเกลือแร่ หรือ ไอออนและสารต่างๆที่อยู่ในช่องเหลวในร่างกาย จะทำให้ น้ำ ไอออน ผ่านเข้ามายังท่อไต ย่อยตามแรงดันออสโมติก และถูกขับออกจากร่างกาย สารเหล่านี้ ได้แก่ ยูเรีย สารประกอบที่มีหมู่ -OH หลายหมู่ เช่น mannitol และน้ำตาล

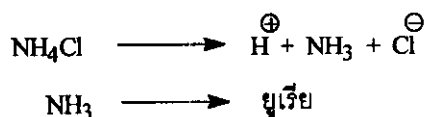


Mannitol

สำหรับน้ำนั้นเมื่อดื่มเข้าไปมากๆ จะทำให้ความเข้มข้นของช่องเหลวในร่างกายเจือจางลง การขับถ่ายทางปัสสาวะเพิ่มขึ้นได้เนื่องจากการทำงานของ ADH ถูกขัดขวาง น้ำจึงไม่ถูกดูดซึมกลับที่ท่อไตตอนปลายและท่อเก็บปัสสาวะ แต่กรณีนี้ไม่มีผลต่อเกลือแร่และไอออน นอกจากนั้นปริมาณน้ำในร่างกายจะไม่เปลี่ยน เพราะไม่มีการสูญเสียเกลือแร่และไอออนออกไปจากร่างกาย

5.3.2 เกลือที่มีฤทธิ์เป็นกรด (Acidifying salts)

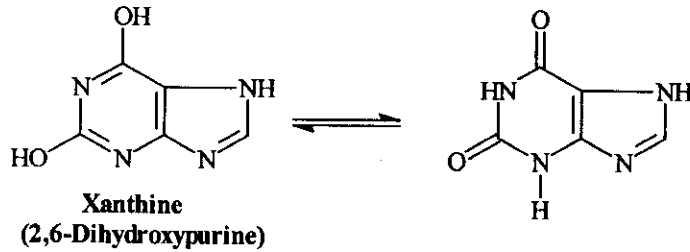
สารประเภทนี้มีผลในการขับปัสสาวะอ่อน ได้แก่ NH_4Cl , NH_4NO_3 , $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ และ CaCl_2 สารที่ใช้บ่อยคือ NH_4Cl เนื่องจากเกลือไนเตรตจะทำให้เกิด methaemoglobin และเกลือแคลเซียมทำให้เกิดการสะสมแคลเซียมที่กระดูก การออกฤทธิ์ของแอมโมเนียมคลอไรด์ในการขับปัสสาวะ มาจากอนุมูล Cl^- ในกระแสเลือดสูง เนื่องจาก



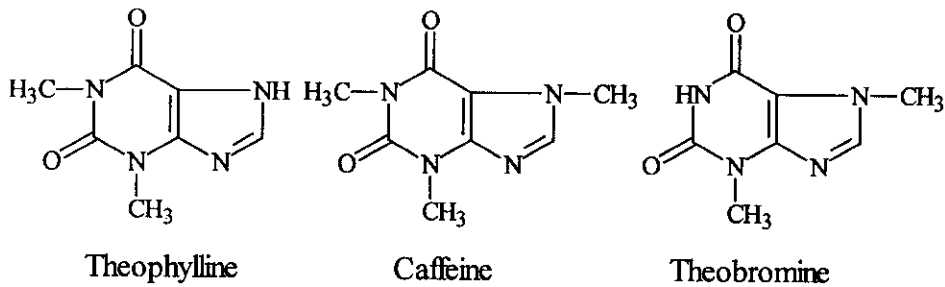
หลังจาก NH_4Cl ถูกดูดซึม ดับจะเปลี่ยนให้เป็นยูเรีย ซึ่งบางส่วนถูกขับออกทางปัสสาวะ และส่วนนี้ออกฤทธิ์แบบ osmotic diuretic ด้วย ส่วน H^+ ถูกปล่อยออกมาของเหลวในท่อไตย่อย ซึ่งจะรวมกับ HCO_3^- ได้ H_2CO_3 และสลายตัวให้ CO_2 ซึ่งจะแพร่กลับ

เข้าไปในเนื้อเยื่อและถูกขับออกทางปอด ปริมาณของ Cl^- ในเลือดจึงเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการตั้งไอออนบวกโดยเฉพาะ Na^+ และน้ำตามมา

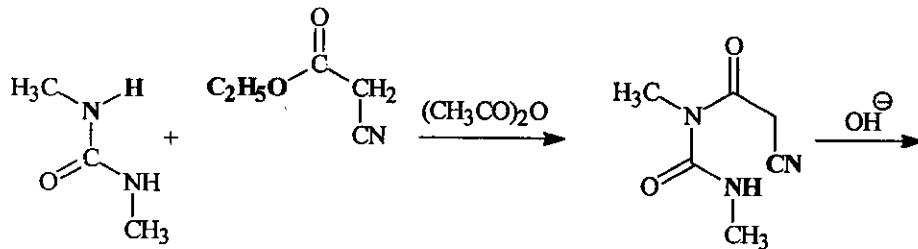
5.3.3 Xanthines และสารประกอบที่มีลักษณะคล้ายคลึงกัน

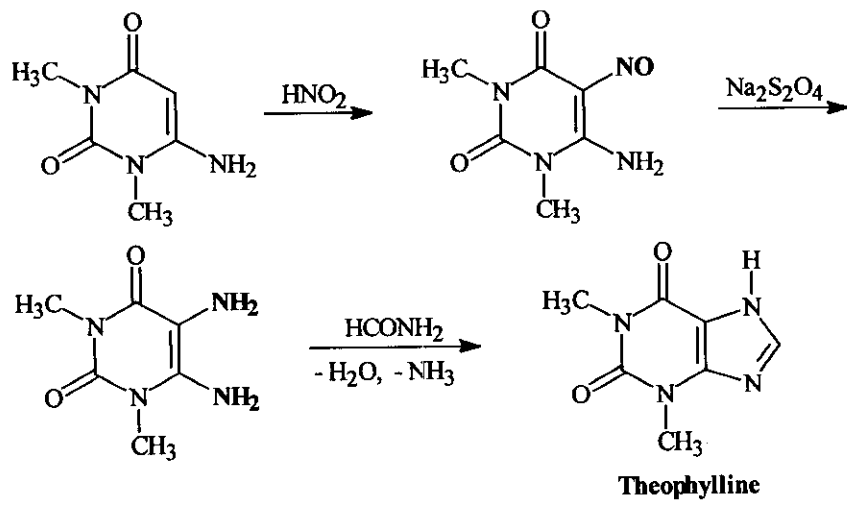


xanthines เป็นแอลคาลอยด์ที่เป็นอนุพันธ์ของเพียวรีน (purine) สารประกอบที่มีผลในการขับปัสสาวะเป็นอนุพันธ์ของ *N*-substituted xanthines เช่น caffeine, theobromine และ theophylline สารเหล่านี้มีผลในการขับปัสสาวะอ่อน มักใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะอื่น ลักษณะการออกฤทธิ์เชื่อว่าไปยับยั้งการดูดซึมกลับของ Na^+ และ Cl^- และอาจไปขยายเส้นเลือด afferent arteriole ที่กลอเมอรูลัส ทำให้อัตราการกรองเพิ่มขึ้น



การสังเคราะห์ ที่ปรับปรุงจากวิธีของ Traube ใช้เตรียมทางอุตสาหกรรมได้ เช่น theophylline เตรียมโดยใช้ dimethylurea ทำปฏิกิริยากับ ethyl cyanoacetate ให้ cyanoacetylurea เมื่อทำปฏิกิริยาปิดวง, ปฏิกริยา nitrosation, รีดักชัน และตามด้วยการให้ความร้อนกับ formamide จะได้ theophylline

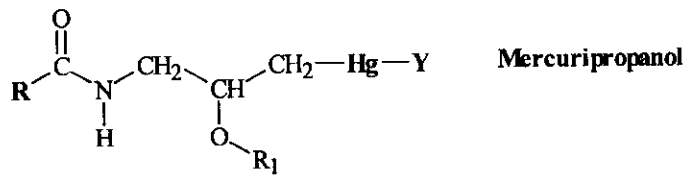




เมื่อนำ theophylline มาทำปฏิกิริยา methylation โดยใช้ dimethyl sulfate จะได้คาเฟอีน และถ้าใช้ monomethylurea เป็นสารตั้งต้นในวิธีของ Traube จะได้ theobromine สำหรับคาเฟอีนซึ่งนอกจากจะได้จากการสังเคราะห์แล้ว ยังได้จากกระบวนการผลิตกาแฟสกัดคาเฟอีน โดยวิธีการสกัดด้วย super-critical carbondioxide

5.3.4 สารประกอบอินทรีย์ของปรอท

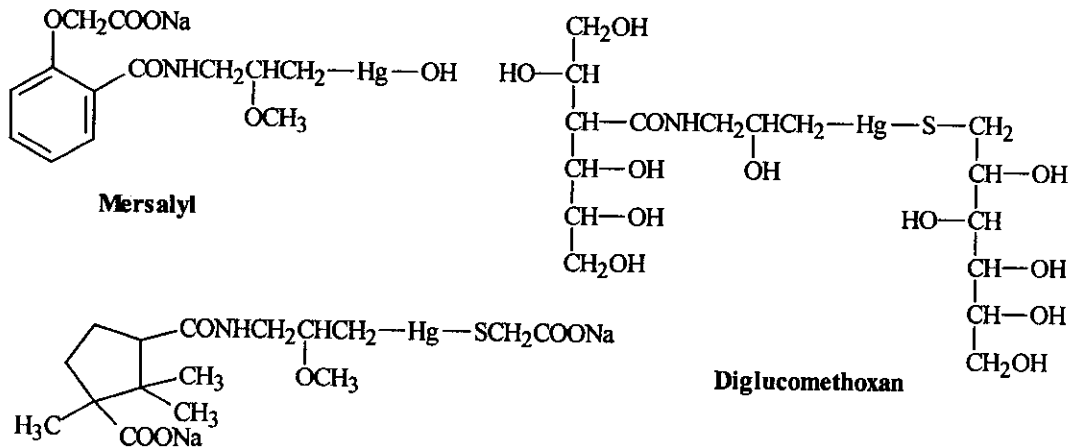
ปัจจุบันสารกลุ่มนี้ไม่เป็นที่นิยมเพราะทำให้ร่างกายสูญเสียโพแทสเซียม เกิดสภาวะเลือดเป็นด่าง และเป็นพิษต่อไต สารที่ถูกนำมาใช้ในแง่นี้เป็นชนิดแรก คือ calomel หรือ Hg₂Cl₂ แต่เนื่องจากการละลายน้ำไม่ได้ ถูกดูดซึมยากและมีพิษ จึงได้นำเอาสารอินทรีย์ของปรอทมาใช้แทน สูตรโครงสร้างของสารอินทรีย์ที่มีปรอทเปลี่ยนแปลงมาโดยลำดับ จนได้สารที่เป็นอนุพันธ์ของ mercuripropanol



R = อะลิเฟติก, อะโรมาติก หรือ เฮเทอโรไซคลิก ที่มีหมู่ -COOH และหมู่ NH₂

- **ลักษณะโครงสร้างทางเคมีและผลการออกฤทธิ์**
- 1. หมู่อะตอมทั้ง 3 ชนิด คือ R, R₁ และ Y มีส่วนในผลการออกฤทธิ์และความเป็นพิษ และ R จะมีส่วนมากที่สุด

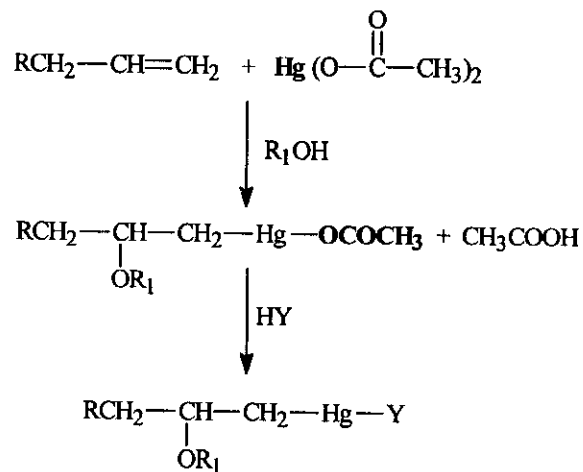
2. ถ้าเปลี่ยนหมู่ carbamyl (-CONH-) เป็นเอสเทอร์ (-COO-) หรือ อีเทอร์ (-O-) ความแรงในการออกฤทธิ์จะลดลง ยกเว้นอนุพันธ์ของ mannitol (diglucomethoxan)
3. หมู่ carbamyl ต้องอยู่ห่างอะตอมของปรอทเท่ากับระยะที่คั่นด้วยคาร์บอน 3 อะตอมถ้ามากกว่าหรือน้อยกว่านี้สารจะออกฤทธิ์น้อยลงหรือไม่มีฤทธิ์
4. R₁ ส่วนใหญ่เป็น -CH₃ ถ้าเป็น -H การออกฤทธิ์จะลดลง ยกเว้น diglucomethoxan



Mercaptomerin

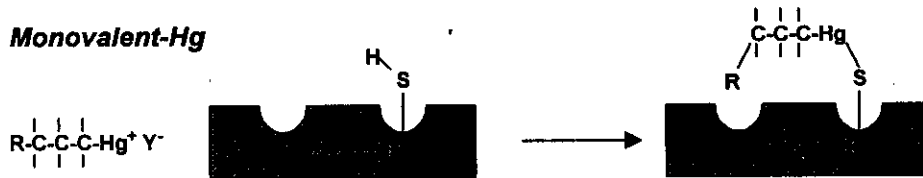
- การสังเคราะห์

เตรียมจากปฏิกิริยา alkoxymercuration ที่พันธะคู่ของอัลคีนโดย (CH₃COO)₂Hg และแอลกอฮอล์ ดังสมการ

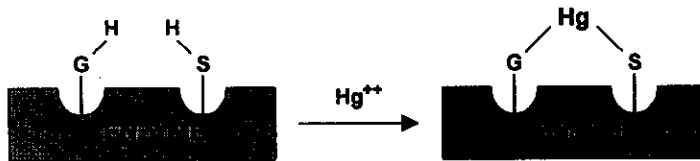
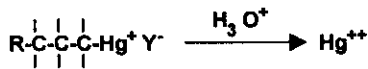


• **ลักษณะการออกฤทธิ์**

เชื่อว่าออกฤทธิ์โดยขัดขวางการทำงานของ ATPase ซึ่งมีหมู่ -SH และเป็นเอนไซม์เกี่ยวกับการให้พลังงานที่ใช้ในการดูดซึมกลับของ Na^+ ที่ท่อไตตอนต้น และ Loop of Henle เมื่อถูกขัดขวาง ทำให้ปริมาณของ Na^+ , Cl^- และน้ำที่ของเหลวในท่อไตย่อยมากขึ้น การขับถ่ายน้ำและเกลือแร่จึงเพิ่มขึ้น ปฏิกริยากับเอนไซม์อาจเป็น monovalent หรือ divalent-Hg ดังนี้



Divalent-Hg



GH = หมู่นิวคลีโอไฟล์ เช่น OH, SH, NH_2 , COOH และ phenolic เป็นต้น

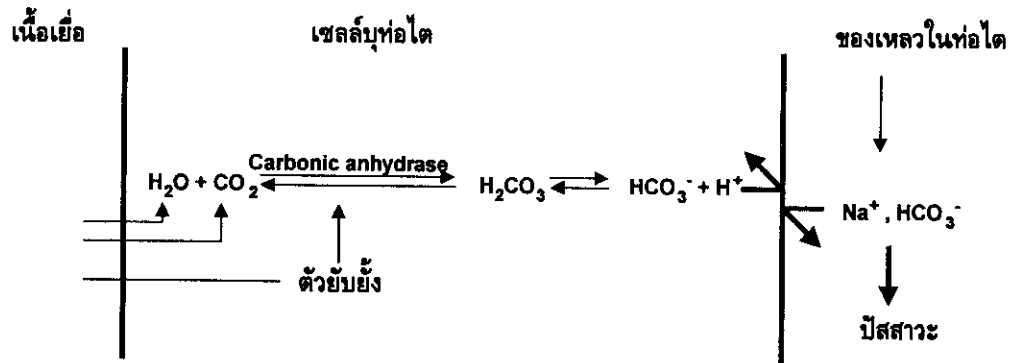
กรณีที่มีสารประกอบที่มีหมู่ -SH 2 หมู่ ในรูป vicinal dithiol อยู่กับสารขับปัสสาวะ กลุ่มนี้ การทำงานของ ATPase จะไม่ถูกขัดขวาง เนื่องจากสารที่มีปรอทเป็นองค์ประกอบ จะรวมกับ vicinal dithiol ได้ดีกว่าเอนไซม์ จึงไม่มีการขับปัสสาวะ

5.3.5 ซัลโฟนาไมด์ (Sulfonamides)

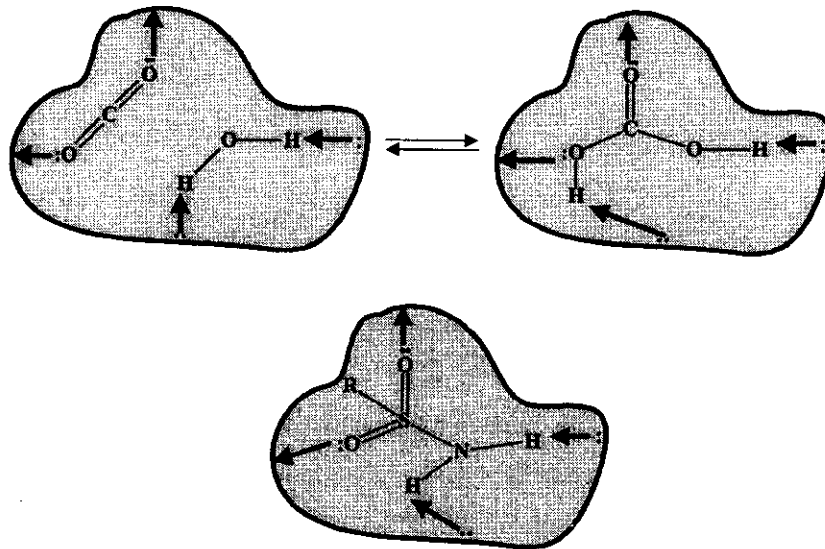
1. สารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Carbonic anhydrase

Carbonic anhydrase เป็นเอนไซม์ที่ช่วยปฏิกริยาเพิ่มน้ำใน CO_2 ได้กรด H_2CO_3 โปรตอนจากการแตกตัวของกรด H_2CO_3 เกี่ยวข้องกับการแลกเปลี่ยนไอออนในการขับถ่ายทางปัสสาวะ การสร้าง H_2CO_3 ถูกขัดขวางเพราะสารกลุ่มนี้รวมตัวกับเอนไซม์ได้ดีกว่า การยับยั้ง carbonic anhydrase ทำให้ปริมาณของ H_2CO_3 ในเซลล์บู่ท่อไตลดลง H^+ จึงลดลง

ด้วย ดังนั้นการแลกเปลี่ยนระหว่าง Na^+/H^+ หรือการดูดซึมโซเดียมกลับเข้าเซลล์บุท่อไตจะลดลง



รูปที่ 5.3 แสดงผลที่เกิดขึ้นเนื่องจากการทำงานของด้วยยับยั้ง carbonic anhydrase



รูปที่ 5.4 บริเวณเร่งของ carbonic anhydrase ขณะเร่งการเพิ่มน้ำของ CO_2 (บน) และการรวมตัวกับ sulfonamides ที่บริเวณเดียวกัน (ล่าง) โดยอาศัยพันธะไฮโดรเจน

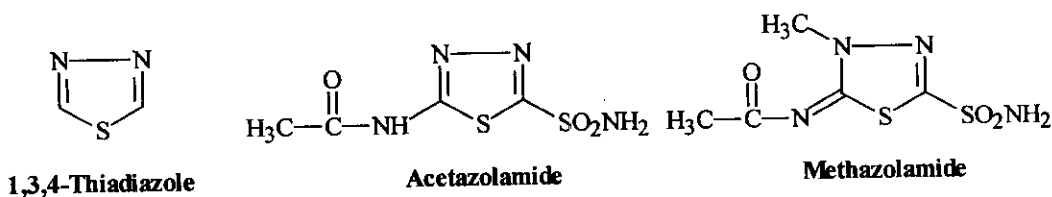
นอกจากนี้การขับถ่าย HCO_3^- และ K^+ จะเพิ่มด้วย ในกรณีของ HCO_3^- นั้น ถ้า H^+ ลดลง จะมี HCO_3^- เหลืออยู่ที่ของเหลวในท่อไต จึงถูกขับออกจากร่างกายมากกว่าปกติ ส่วน K^+ ที่ท่อไตตอนปลาย ซึ่งแย่งกับ H^+ ในการแลกเปลี่ยนกับ Na^+ เมื่อปริมาณ H^+ ลดลง การ

แลกเปลี่ยนระหว่าง K^+/Na^+ จึงเกิดมากขึ้น ทำให้เพิ่มการเสียโพแทสเซียมออกไปจากร่างกาย

● **ลักษณะโครงสร้างทางเคมีและผลการออกฤทธิ์**

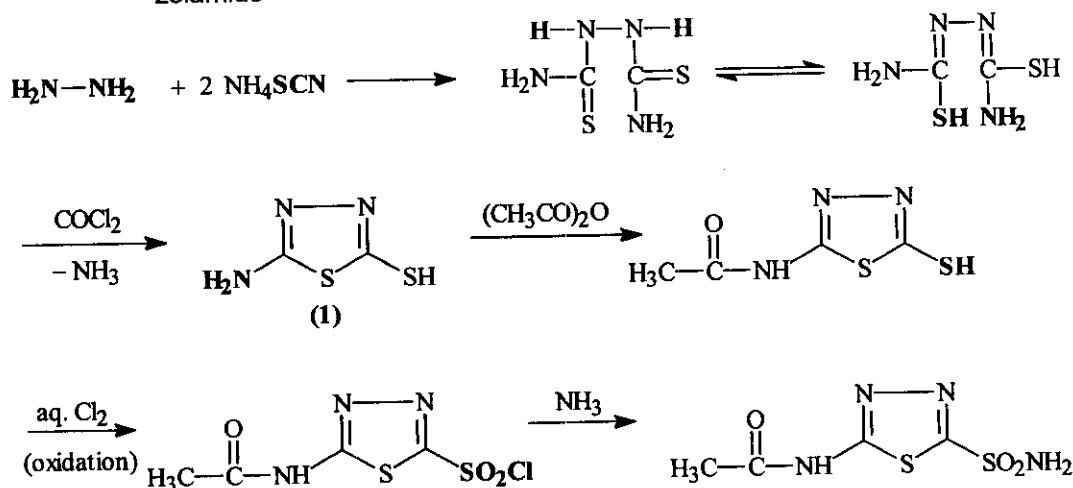
โดยทั่วไปถ้ามีการแทนที่ไฮโดรเจนที่หมู่ $-SO_2NH_2$ ผลการออกฤทธิ์จะลดลงหรือหายไป เนื่องจากการรวมตัวที่บริเวณแรงเกิดได้ไม่ดีเพราะความเกะกะ สำหรับหมู่ R นั้น ถ้าเป็นวงแหวนอะโรเมติกการออกฤทธิ์จะดีกว่าเป็นหมู่อัลคิล สารกลุ่มนี้แบ่งเป็น 2 พวกตามจำนวนหมู่ $-SO_2NH_2$ ที่มีในโมเลกุล

1) สารที่มีหมู่ $-SO_2NH_2$ 1 หมู่ เช่น acetazolamide และ methazolamide ทั้งคู่เป็นสารประกอบของ 1,3,4-thiadiazole

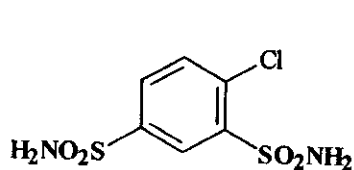


สำหรับ acetazolamide เริ่มสังเคราะห์โดยลำดับ ดังนี้

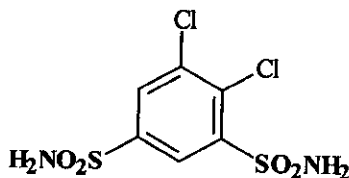
- i. ปฏิกริยาระหว่าง hydrazine กับ ammonium thiocyanate
- ii. คอนเดนส์กับ phosgene ได้ 2-amino-5-mercapto-1,3,4-thiadiazole (1)
- iii. ปฏิกริยา acetylation ที่หมู่อะมิโนตำแหน่งที่ 2
- iv. ออกซิไดส์หมู่ $-SH$ ให้หมู่ $-SO_2Cl$ ตามด้วยปฏิกริยากับแอมโมเนียให้ acetazolamide



- 2) สารที่มีหมู่ $-SO_2NH_2$ 2 หมู่ ตามโครงสร้างของสารกลุ่มนี้ จัดเป็นอนุพันธ์ของ benzenesulfonamides เช่นกัน แต่กลไกการออกฤทธิ์เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ carbonic anhydrase โดยตรง สำหรับผลการออกฤทธิ์จะต่างจากพวกแรกคือ ขับ HCO_3^- ออกไปน้อยกว่า และขับ Cl^- มากกว่า



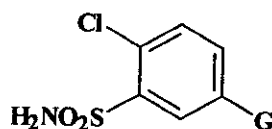
Monochlorphenamide



Dichlorphenamide

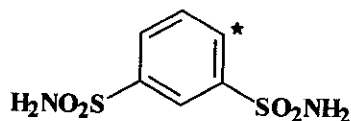
2. Benzenesulfonamides

สารกลุ่มนี้มีหมู่ $-SO_2NH_2$ เช่นเดียวกัน แต่กลไกการออกฤทธิ์สำคัญไม่ใช่การยับยั้ง carbonic anhydrase ลักษณะโครงสร้างที่จำเป็นคือมีหมู่ดิงอิเล็กตรอน (G) อยู่ที่ตำแหน่งเมตาของหมู่ $-SO_2NH_2$ มักจะมีหมู่แฮโลเจนโดยเฉพาะ Cl อยู่ที่ตำแหน่งออร์โทของหมู่ซัลโฟนาไมด์ สารกลุ่มนี้มี 3 ประเภท คือ



- 1) **Thiazides** หรือ **benzothiazides** สารกลุ่มนี้เป็นอนุพันธ์ของ 1,2,4-Benzothiadiazine-1,1-dioxides ขับปัสสาวะได้ดี บางชนิดใช้ลดความดันโลหิตสูง thiazides เพิ่มการขับถ่ายน้ำ, Na^+ และ Cl^- และเพิ่มการขับถ่าย K^+ และ Mg^{2+} ด้วย นอกจากนี้มีผลข้างเคียงในการลดการขับถ่ายกรดยูริก และ Ca^{2+} และทำให้ปริมาณกลูโคสในเลือดสูงด้วย การศึกษาลักษณะทางโครงสร้างของ benzenesulfonamides พบว่า

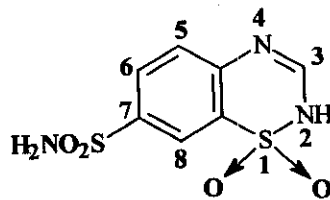
- โครงสร้างแบบ 1,3-disulfonamides มีผลขับปัสสาวะได้ดี ถ้าเป็นแบบ 1,4- มีผลการออกฤทธิ์น้อยกว่า



1,3-Benzenedisulfonamides

- ผลการออกฤทธิ์จะดีขึ้นถ้ามีหมู่อะตอม เช่น -Cl, -NH₂, RCONH- และ -CH₃ อยู่ที่วงอะโรเมติกด้วย ถ้าเป็นหมู่อัลคิลขนาดใหญ่การขับปัสสาวะจะลดลง
- เมื่อหมู่ RCONH- (acylamino) อยู่ที่ตำแหน่งออร์โทและพาราของหมู่ซัลโฟนาไมด์ทั้งสอง (*) จะเกิดปฏิกิริยาระหว่างหมู่ acylamino กับหมู่ -NH₂ ของหมู่ซัลโฟนาไมด์ และเกิดวงขึ้น ได้สารที่มีฤทธิ์ขับปัสสาวะสูงจากเดิมมาก chlorothiazide ซึ่งเป็นยาตัวแรกของกลุ่ม พบในปี ค.ศ. 1956 ก็เกิดจากปฏิกิริยานี้เช่นกัน

ลักษณะโครงสร้างทางเคมีและผลการออกฤทธิ์



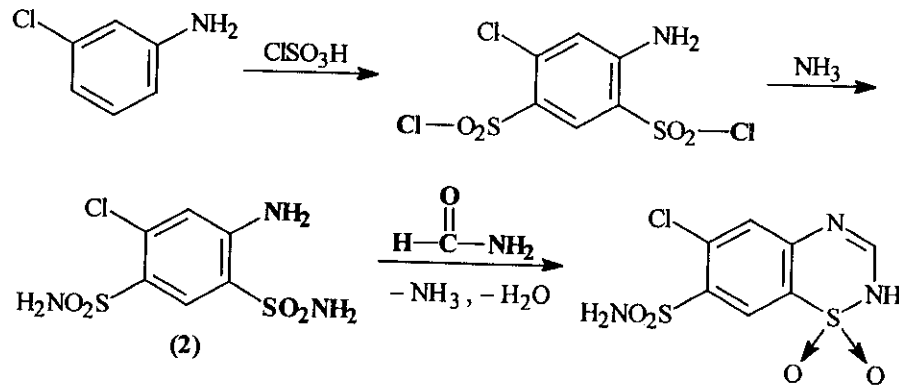
ความแรงในการออกฤทธิ์ไม่ได้ขึ้นกับโครงสร้างทางเคมีประการเดียว มีองค์ประกอบอื่นหลายประการ อย่างไรก็ตามก็เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะของสูตรโครงสร้างบางอย่างให้ผลดังนี้

1. ต้องมีหมู่ -SO₂NH₂ ที่ตำแหน่ง 7
2. หมู่ฮาโลเจนที่ตำแหน่ง 6 เพิ่มการขับถ่าย Cl⁻
3. ถ้าพันธะที่ตำแหน่ง 3-4 เป็นพันธะอิมิตัว และมีหมู่อะตอมแทนที่ตำแหน่ง 3 ผลการออกฤทธิ์จะเพิ่มขึ้น
4. การแทนที่ไฮโดรเจนในหมู่ -SO₂NH₂ ทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลงเช่นเดียวกับตัวยับยั้ง carbonic anhydrase
5. หมู่ฟังก์ชันอื่นๆนอกจากนี้ทำให้ผลการออกฤทธิ์ลดลง

การสังเคราะห์

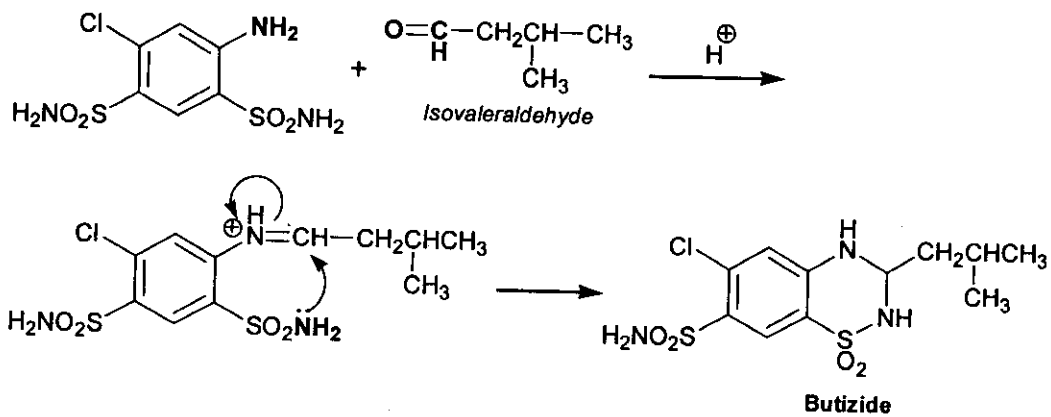
1. Chlorothiazide

เริ่มจาก 3-chloroaniline ทำปฏิกิริยากับกรด chlorosulfonic ตามด้วยแอมโมเนียให้ 2,4-bis-(sulfamoyl)-5-chloroaniline (2) ซึ่งเป็นสารสำคัญที่ใช้ในการเตรียม thiazides ชนิดอื่นๆ

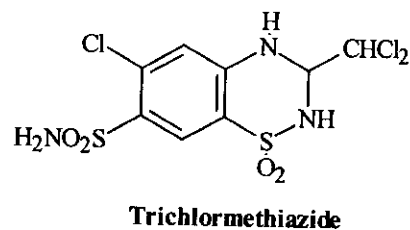
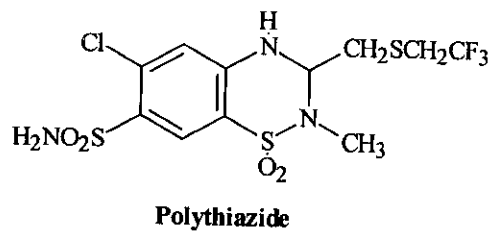


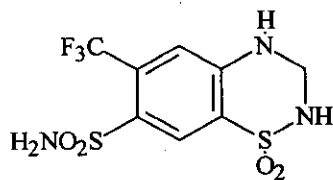
2. Butizide

Butizide เป็นสารประกอบที่พันธะ 3-4 เป็นพันธะอิมิตัว เป็นสารที่มีผลการออกฤทธิ์สูงกว่า โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแง่ของการลดความดัน สารนี้ได้จากปฏิกิริยา Mannich ภายในโมเลกุลของสาร (2) โดยมีกรดเป็นตัวเร่ง กับ isovaleraldehyde

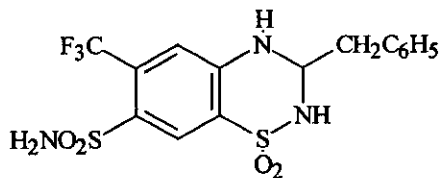


ตัวอย่างอื่น ๆ ของ thiazide



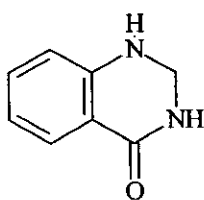


Hydroflumethazide

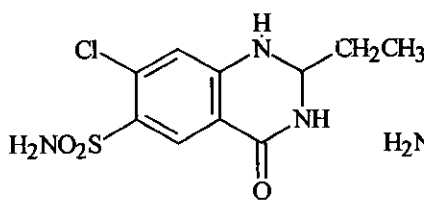


Bendroflurazide

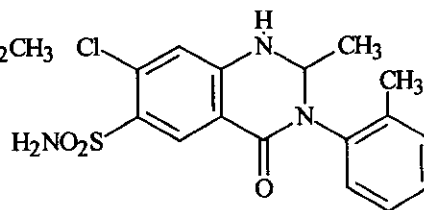
2) **อนุพันธ์ของ quinazoline** โครงสร้างนี้ต่างตรงที่หมู่ดึงอิเล็กตรอน $-SO_2$ ใน thiazide ถูกแทนที่ด้วยหมู่คาร์บอนิล และเมื่อมีการแทนที่ด้วยวงอะโรมาติกที่ N อะตอมใดอะตอมหนึ่ง ทำให้ผลการออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น สารกลุ่มนี้มีฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์คล้าย thiazide แต่ความแรงการออกฤทธิ์สูงกว่า และช่วงการออกฤทธิ์นาน เช่น quinetazone และ metolazone



Quinazoline

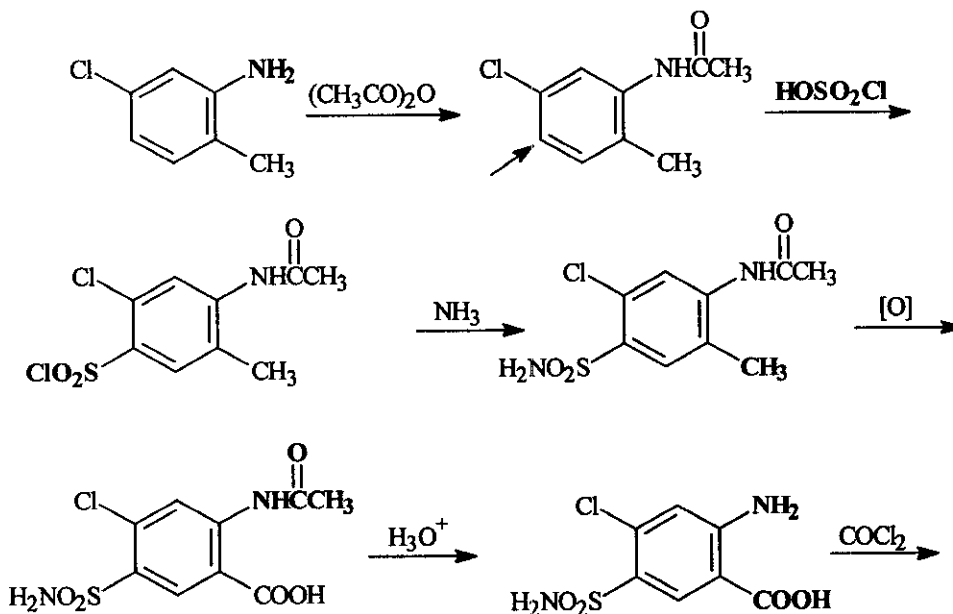


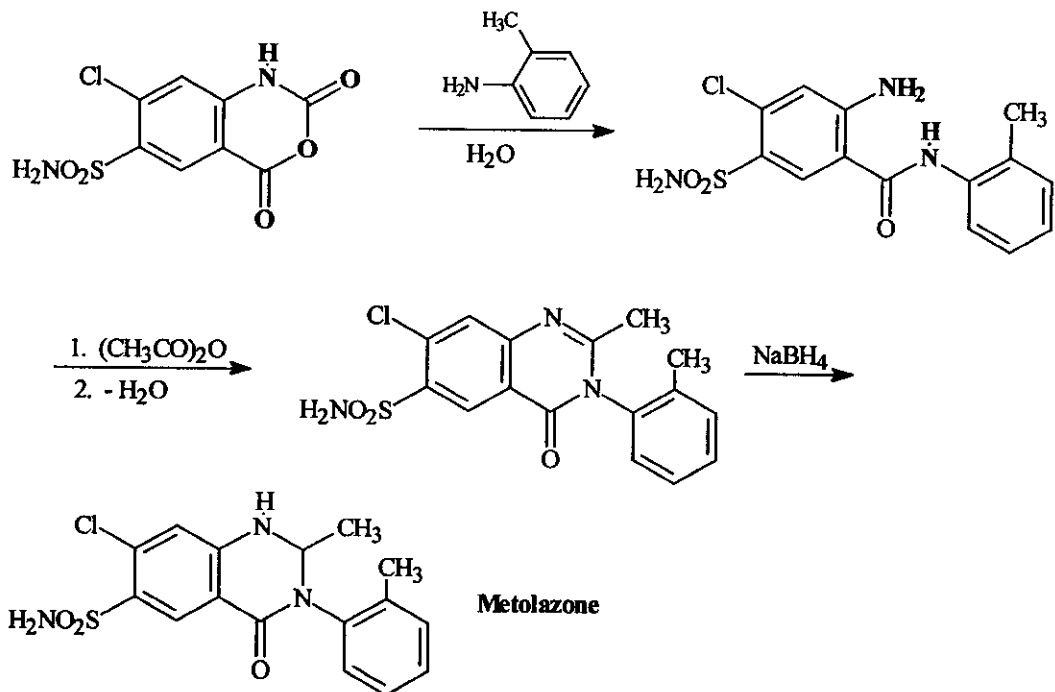
Quinetazone



Metolazone

การสังเคราะห์ metolazone

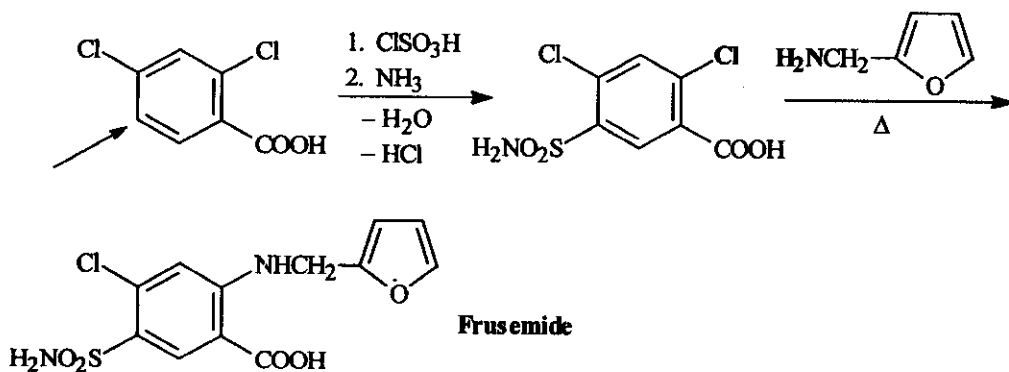




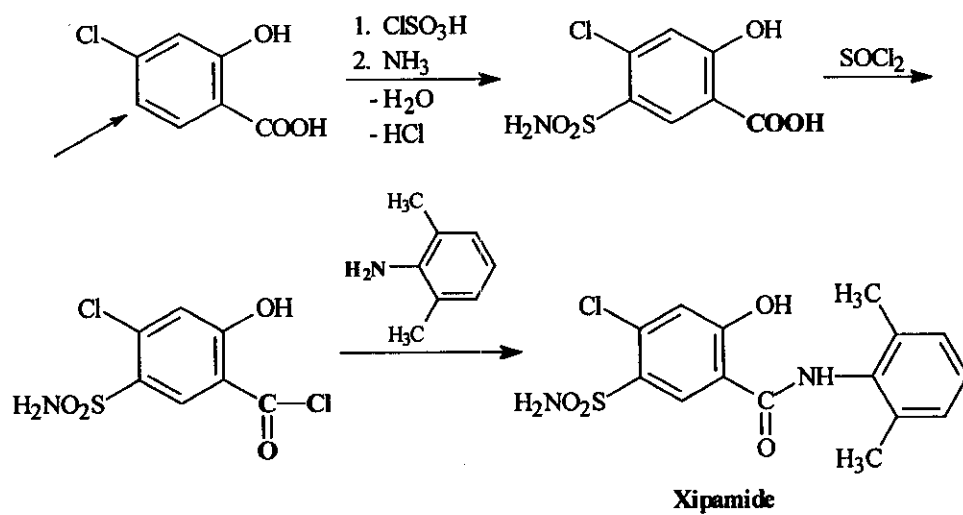
3) **อนุพันธ์ของกรด sulfamylbenzoic** ได้แก่ frusemide, bumetanide, clopamide และ xipamide ยา 2 ชนิดแรกจัดอยู่ในพวกที่มีฤทธิ์แรง (high ceiling diuretics) ออกฤทธิ์เร็ว ระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้น ยับยั้งการดูดซึมกลับของ Cl^- และ Na^+ ที่ loop of Henle ช่วงขาขึ้น bumetanide ออกฤทธิ์แรงกว่า frusemide ประมาณ 40 เท่า สำหรับ clopamide และ xipamide จะออกฤทธิ์คล้าย thiazide

การสังเคราะห์

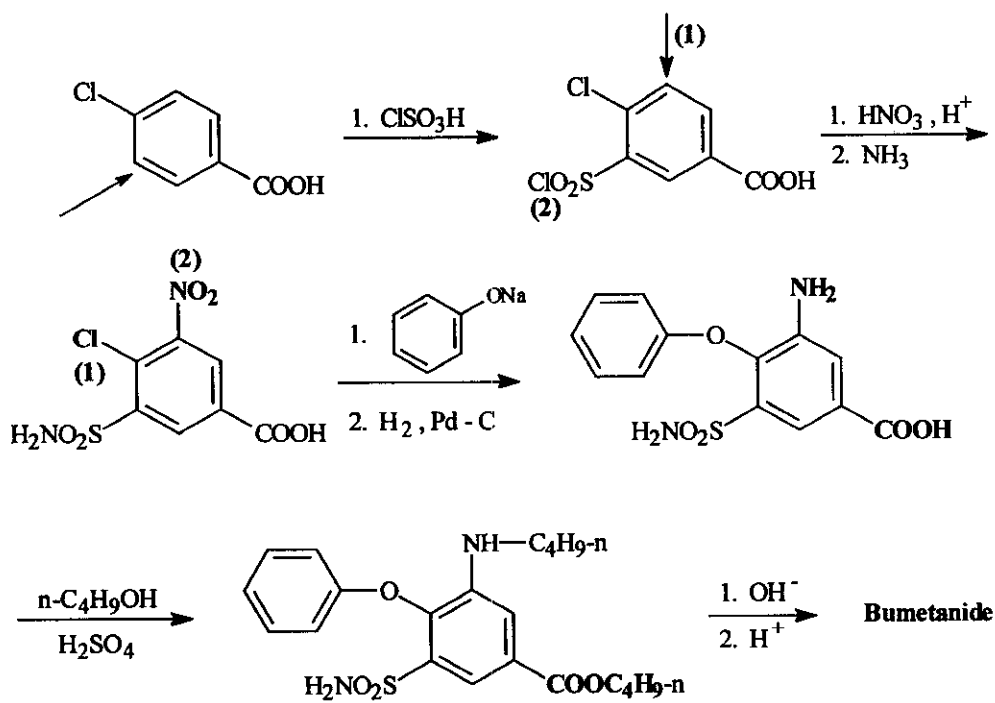
1. Frusemide



2. Xipamide



3. Bumetanide

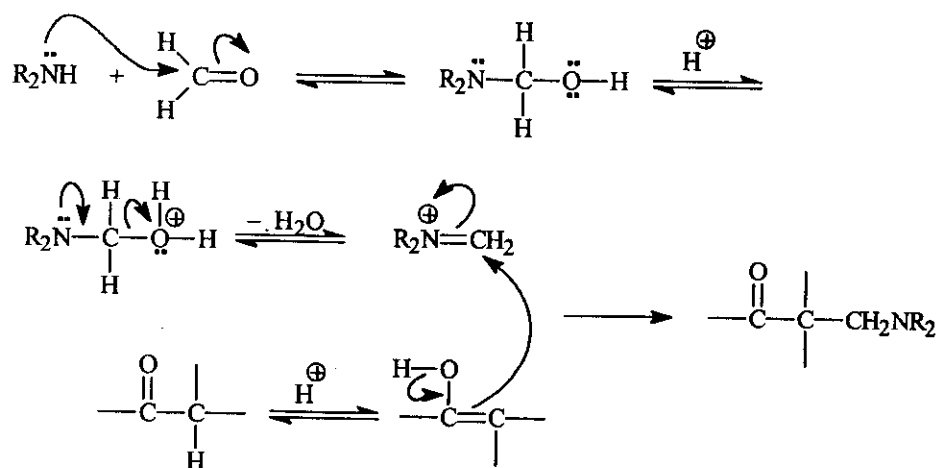


5.3.6 อนุพันธ์ของกรด aryloxyacetic

Ethacrynic acid เป็นยาขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์แรงเช่นเดียวกับ frusemide และ bumetanide มีโครงสร้างหลายลักษณะในตัวเอง เช่น phenol ether, aromatic-aliphatic ketone, aryl halide และ α,β -unsaturated carbonyl compound สารนี้ถูกออกแบบเพื่อให้มีหมู่ enone หรือส่วนที่เป็นหมู่ α,β -unsaturated carbonyl เพื่อให้ออกฤทธิ์กับหมู่ SH ของเอนไซม์ ATPase เช่นเดียวกับยาขับปัสสาวะที่มีปรอทเป็นองค์ประกอบ

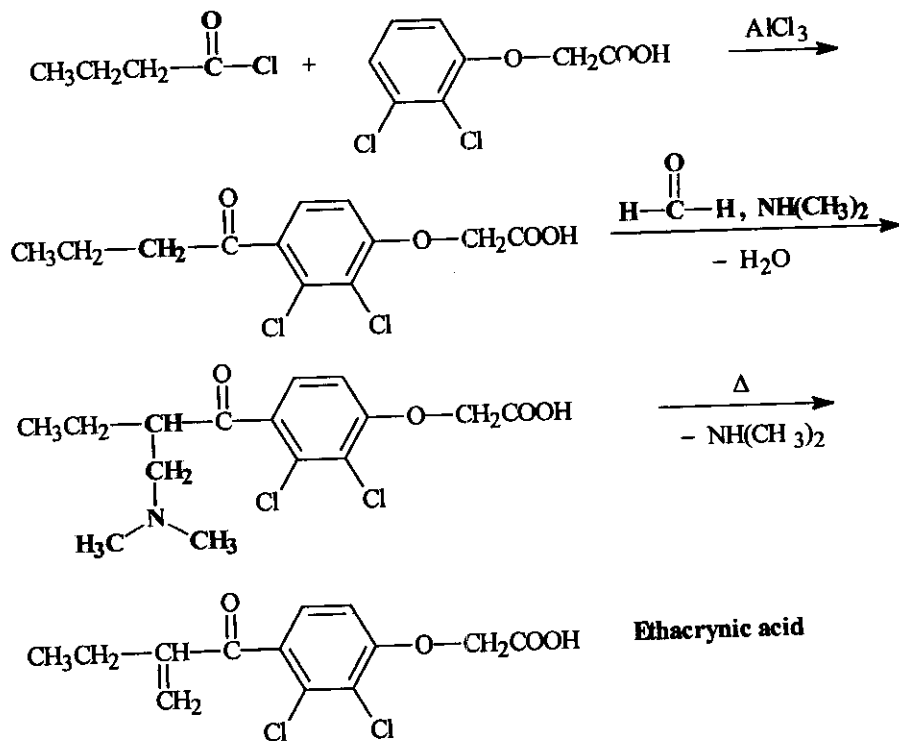
การสังเคราะห์เริ่มจาก 2,3-dichlorophenoxyacetic acid โดยปฏิกิริยา Friedel-Crafts กับ butyryl chloride ให้คีโตน ซึ่งทำปฏิกิริยา Mannich⁴ กับ dimethylamine และ formaldehyde เมื่อนำสารที่ได้ไปทำปฏิกิริยาขจัด dimethylamine ออกด้วยความร้อน ก็จะได้ ethacrynic acid ดังนี้

ปฏิกิริยา Mannich

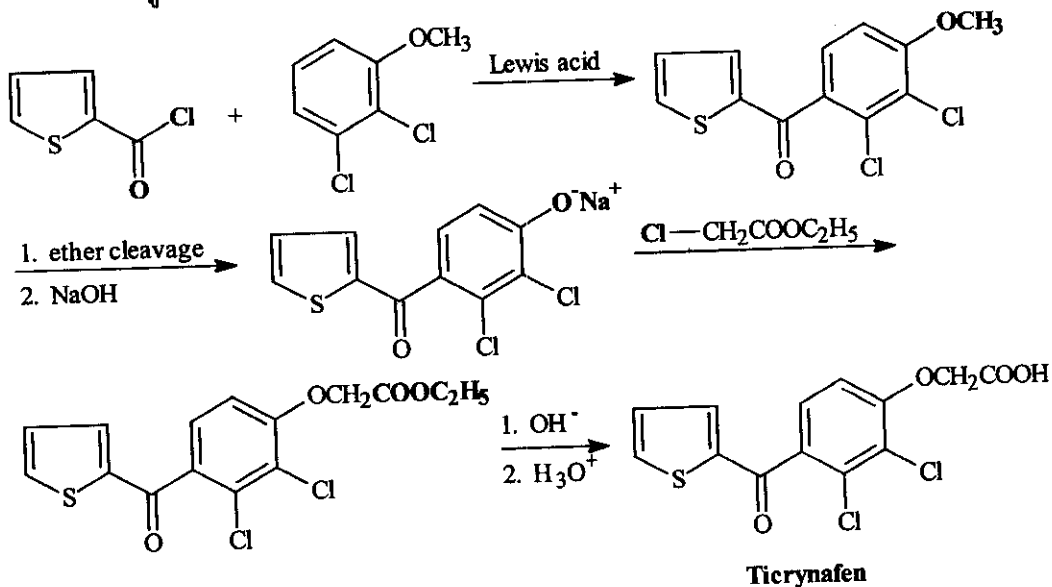


⁴ ปฏิกิริยา Mannich เป็นปฏิกิริยาของสารประกอบที่มี active-H กับฟอร์มัลดีไฮด์ และ 1° หรือ 2° อะมีน ให้สารที่เรียก Mannich base เช่น ปฏิกิริยาที่ใช้ 2° อะมีน และคีโตนที่มี α -H จะให้สารที่คล้ายกับการแทนที่ด้วย CH_2NR_2 ที่ α -H ของคีโตน

การสังเคราะห์ ethacrynic acid



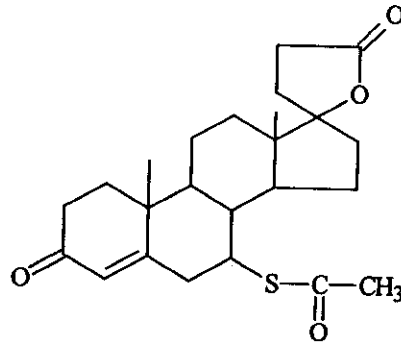
Ticrynaphen มีส่วนคล้ายกรด ethacrynic แต่ผลการออกฤทธิ์และประสิทธิภาพคล้ายพวก thiazide ซึ่งนอกจากจะขับถ่ายน้ำและเกลือแร่แล้ว ยังเพิ่มการขับกรดยูริก และยับยั้งการดูดซึมกลับที่ท่อไตตอนต้นด้วย



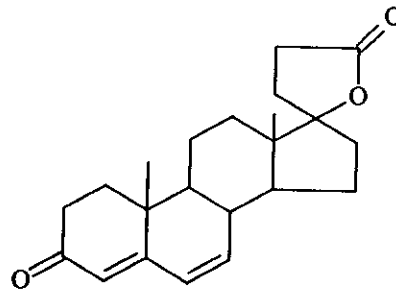
5.3.7 ยาขับปัสสาวะที่มีผลขับโพแทสเซียม

ยากลุ่มนี้มีผลต่อท่อไตตอนปลาย ได้แก่

- ยาที่ออกฤทธิ์ด้านการทำงานของฮอริโมนแอลโดสเตอโรนซึ่งควบคุมการดูดซึม Na^+ กลับที่ท่อไตตอนปลาย ได้แก่ spironolactone และ canrenone ยากลุ่มนี้ยับยั้งการดูดซึมกลับของ Na^+ ซึ่งแลกเปลี่ยนกับ K^+ และ H^+ จึงทำให้ระดับ K^+ สูงและเกิดสภาวะเลือดเป็นกรดเล็กน้อย



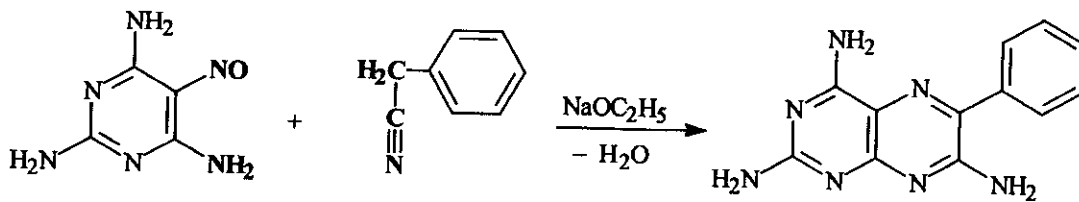
Spironolactone



Canrenone

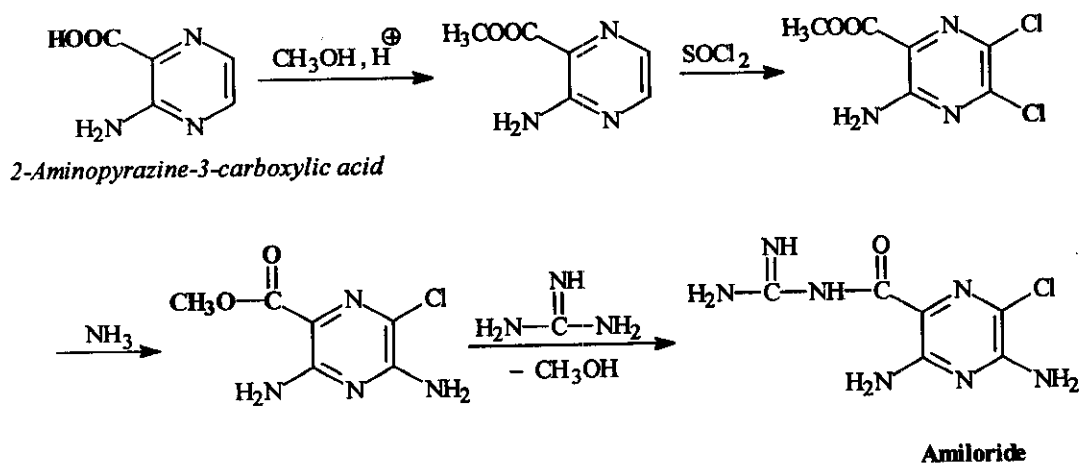
- ยาขับปัสสาวะที่มีผลโดยตรงต่อท่อไตตอนปลาย ได้แก่ triamterene และ amiloride สารทั้งสองชนิดไม่ยับยั้งการทำงานของแอลโดสเตอโรน เป็นยาที่ทำให้เสีย Na^+ ออกจากร่างกายมากกว่าพวก thiazide แต่มีข้อดีกว่าคือไม่ทำให้สูญเสียโพแทสเซียม

Triamterene เป็นอนุพันธ์ของ pteridine ได้จากปฏิกิริยาระหว่าง nitrosopyrimidine กับ benzyl cyanide



Triamterene

สำหรับ amiloride นั้นได้จากกรด 2-aminopyrazine-3-carboxylic ดังนี้



สรุป

ไต ประกอบด้วยหน่วยย่อย **เนฟรอน** ที่ทำหน้าที่ขับถ่าย เนื่องจากอัตราการกรองที่กลอเมอรูลัสสูงเมื่อเทียบกับปัสสาวะที่ออกมาแต่ละมิลลิลิตร แสดงว่ามีการดูดซึมกลับเกิดขึ้น ได้แก่การดูดซึมกลับของ น้ำ Na^+ , K^+ และ HCO_3^- การขับถ่ายทางปัสสาวะเป็นการควบคุมความเข้มข้นของสารต่างๆในร่างกาย โดยมีไตทำหน้าที่กำจัดสารที่ละลายน้ำและมีปริมาณเกินต้องการ รวมทั้งสารแปลกปลอมให้ออกไปจากร่างกาย ยาขับปัสสาวะเป็นสารที่รบกวนการดูดซึมกลับของน้ำและไอออนตามระบบการทำงานในเนฟรอน ยาส่วนใหญ่ขัดขวางการดูดซึมกลับที่ท่อไตตอนต้น และ Loop of Henle มักใช้ลดอาการบวมหรือคั่งน้ำในร่างกาย ช่วยลดความดันโลหิต และปรับสภาวะสมดุลของกรด-ด่าง

สารขับปัสสาวะแบ่งเป็น 7 ประเภท ดังนี้

- น้ำ และสารขับปัสสาวะที่ออกฤทธิ์โดยอาศัยแรงดันน้ำ
- Acidifying salts เช่น แอมโมเนียมคลอไรด์
- Xanthines และสารอื่นที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน
- สารประกอบอินทรีย์ของปรอท
- ซัลโฟนาไมด์ เป็นสารกลุ่มใหญ่ แบ่งได้ 2 ประเภท คือ ตัวยับยั้งเอนไซม์ carbonic anhydrase และ benzenesulfonamides
- อนุพันธ์ของกรด aryloxyacetic
- ยาขับปัสสาวะที่มีผลเก็บโพแทสเซียม เป็นยาที่มีผลต่อท่อไตตอนปลาย

แบบฝึกหัด

1. จงเลือกคำตอบที่ดีที่สุด

1.1 สารในข้อใดที่ออกฤทธิ์เพิ่มปัสสาวะโดยอาศัยแรงดันน้ำ

- 1) chlorothiazide
- 2) sucrose
- 3) spironolactone
- 4) ethacrynic acid

1.2 สารในข้อ 1.1 ชนิดใดที่เป็นยาที่มีผลเก็บโพแทสเซียม

1.3 ถ้าอัตราการแลกเปลี่ยนระหว่าง Na^+ และ H^+ เกิดช้า จะเกิดผลอย่างไร

- 1) ปัสสาวะเป็นกรด
- 2) ปัสสาวะเป็นด่าง
- 3) ปัสสาวะเป็นกลาง
- 4) ปัสสาวะถูกขับถ่ายน้อยลง

1.4 การออกฤทธิ์ของสารขับปัสสาวะกลุ่มใดที่ถูกขัดขวางโดย dimercaprol

- 1) ตัวยับยั้ง carbonic anhydrase
- 2) thiazides
- 3) อนุพันธ์ของกรด aryloxyacetic
- 4) สารอินทรีย์ของปรอท

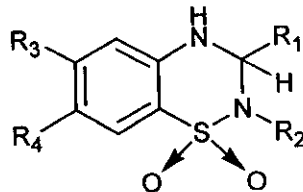
1.5 ลักษณะใดในโครงสร้างของ thiazide ที่ทำให้เพิ่มการขับถ่ายคลอไรด์ไอออน

- 1) หมู่ $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ที่ตำแหน่ง 7
- 2) หมู่แทนที่ใดๆที่ตำแหน่ง 3
- 3) พันธะคู่ที่ C_3-C_4 อุกรีติวส์
- 4) อะตอมของแฮโลเจนที่ตำแหน่ง 6

1.6 จากสูตรโครงสร้างทั่วไปของ thiazide ถ้า $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{CH}_3$ ทำให้

สารนี้ขับปัสสาวะดีขึ้น

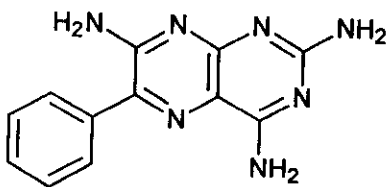
- 1) จริง
- 2) ไม่จริง



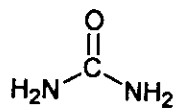
1.7 จากสูตรโครงสร้างในข้อ 1.6 ถ้า $R_1 = R_2 = H$ และ $R_3 = CF_3$, $R_4 = SO_2NH_2$ โดยที่หมู่ sulfone (SO_2) คือ $C=O$ สารประกอบก็ยังคงมีผลในการขับปัสสาวะ

- 1) จริง
- 2) ไม่จริง

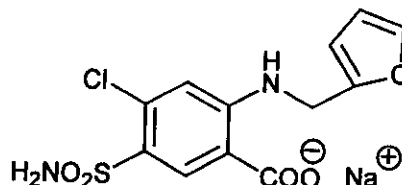
1.8 จากโครงสร้างต่อไปนี้ ทั้ง A, B และ C เป็นสารประกอบใดรัล



Triamterene (A)



Urea (B)

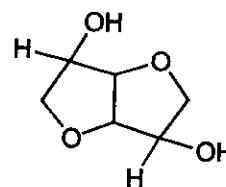


Frusemide (C)

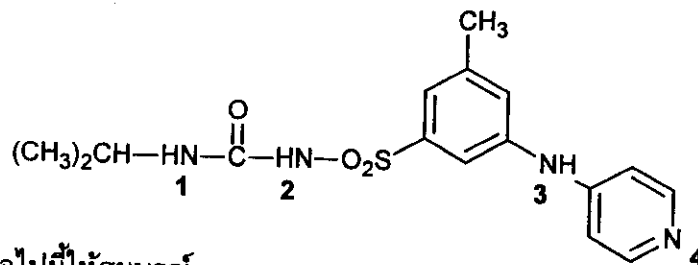
- 1) จริง
- 2) ไม่จริง

1.9 ถ้าโครงสร้างต่อไปนี้ เป็นยาขับปัสสาวะ น่าจะจัดอยู่ในกลุ่มใด

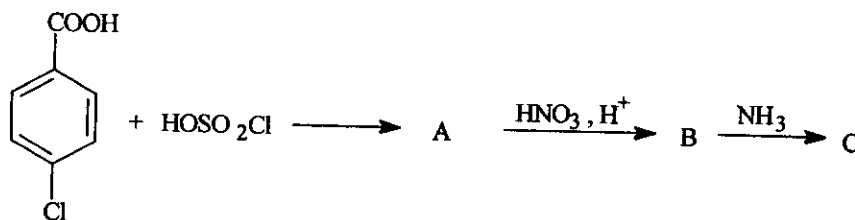
- 1) Acidifying salt
- 2) Osmotic diuretics
- 3) Xanthine derivative
- 4) Thiazides

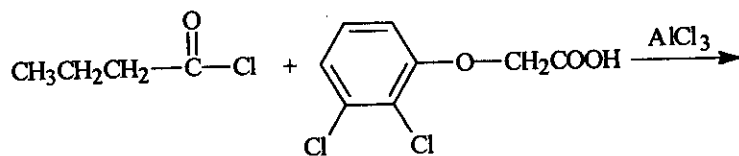


1.10 ถ้าโครงสร้างต่อไปนี้ เปลี่ยนสภาพโดยปฏิกิริยา N-oxidative dealkylation ปฏิกิริยาเกิดที่ใด

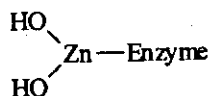


2. จงเติมสมการต่อไปนี้ให้สมบูรณ์

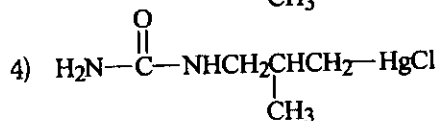
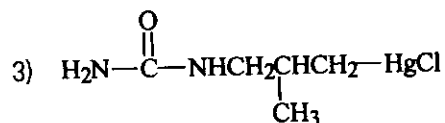




3. Acid-forming diuretics ได้แก่สารประเภทใด เหตุใดจึงทำให้ pH ในปัสสาวะลดลง
4. RSO_2NH_2 จะขัดขวางการทำงานอย่างไร ถ้าเอนไซม์ carbonic anhydrase มีอะตอมของสังกะสีอยู่ที่บริเวณเร่ง โดยอาจจะอยู่ในรูปดังเช่น



5. สารต่อไปนี้มีผลต่อปริมาณน้ำและไอออนต่างๆ ในร่างกายอย่างไรบ้าง
- 1) NH_4Cl
 - 2) sucrose



6. จงเขียนสมการแสดงการสังเคราะห์สาร 3) ในข้อ 5 โดยเริ่มจาก



