Thai Journal of Pharmacology

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Contents

May-Aug 1999, Vol 21, No 2 ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

is owned and published every four months by the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand.

Office Department of Pharmacology
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,
Chulalongkorn Hospital, Rama 4 Road, Bangkok 10330,
Thailand. Tel/Fax 2511965

***Printed at** Ruen Kaew Press, 947 Arun-Amarin Road, Bangkok 10700, Thailand.*

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 21, No. 2, May-Aug 1999

CONTENTS

Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand
Executive Committee
1998-1999

Advisory Executive Committee	Amnuay Thithapandha Boonchua Dhorranintra Kanchana Ketsa-ard Monthira Tankeyoon Orapan Matungkasombat Sunan Rojanawipat All Heads of Pharmacological Departments in Thailand
President	Sumana Chompoothaweep
Pre-president	Borpit Klangkalya
Vice president	Srichan Pornjirasilp
Secretary General	Supeecha Wittayalertpanya
Academy	Kittima Sriwattanakul
Treasurer	Supen Patharagitwanich
Hospitality	Pornthip Supawilai
Editors	Supatra Srichairat
Register	Nisamanee Satayabun
Newsletters	Wacharee Limpanasithikul
Councillors	Adisak Wongkajornsilp Benjamas Chanchawee Chaicharn Sangdee Dhasanai Sariyachan Laddawal Phivthong-ngam Peerapol Euswas Prapawadee Puapairoj Pravit Akarasereenont Supaporn Pongsakorn Surachai Unchern Udom Chantraraksri Wanee Taweesap Warungkana Chidchuangchai

Editorial

In the preceding year, there is an increasing number of new drugs discovered. The new NSAIDs, as highly specific COX-2 inhibitor will be an exemplar of drugs in the next century. Of course, there is only a half-year from now. It is not surprising at all if there are a lot of researchs focused on COX related to some pathogenetic diseases such as Alzeimer's disease (AD), since epidemiological studies have pointed to a reduce risk of AD among users of anti-inflammatory drug. In the near future, NSAIDs, which block COX-2 enzyme activity and reduce cerebral synthesis of cytokine, might be the answer of this observation.

In this issue, there are two articles which give us more detail about two NSAIDs showing to be more selective in the inhibition of COX-2. However, the highlight of this issue is not only about the COX-2 story, the interesting review of nonsedating antihistamines which mention about all the drugs in this group and adverse effects found in some drugs, will update your knowledge in a few minutes.

Lastly, but certainly not least, there will be more dynamic change in this journal. In the next issue, I suspect there will be much more emphasis on the development of information technologies to manage the processes of drug discovery. This journal will be on duty to collect, manage, and analyze the data stream and inform you the development of new medicines. Your comment and recommendation are always expected.

Supatra Srichairat

Editor

บรรณาธิการแถลง

ในช่วงปีที่ผ่านมา มีการค้นพบยาใหม่หลายขนาน ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่เสตียรอยด์ขนานใหม่ที่มีความจำเพาะต่อ COX-2 น่าจะเป็นตัวอย่างของยาในศตวรรษหน้า ถ้านับจากนี้ไปก็เหลือเวลาเพียงครึ่งปีเท่านั้นเอง จึงไม่น่าแปลกใจถ้าจะมีงานวิจัยมากมายที่เน้นในเรื่องของ COX-2 และโรคที่มีสาเหตุจากพันธุกรรม เช่นอัลไซเมอร์ซึ่งมี COX-2 เข้ามาเกี่ยวข้องด้วย เพราะผลการศึกษาทางระบาดวิทยาบ่งบอกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่เสตียรอยด์มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคสมองเสื่อมลดลง ในอนาคตอันใกล้นี้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่เสตียรอยด์และมีฤทธิ์ยับยั้ง COX-2 แล้วทำให้การสร้างสาร cytokines ในสมองลดลง อาจจะเป็นคำตอบของปรากฏการณ์ที่พบนี้ได้

ในฉบับนี้มีบทความอยู่ 2 เรื่องที่ให้รายละเอียดของยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่เสตียรอยด์ 2 ขนานซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากกว่า อย่างไรก็ตามเรื่องเด่นในฉบับนี้คงจะไม่ใช่เรื่องของ COX-2 เท่านั้น บทความทบทวนวรรณกรรมของยาแก้แพ้ที่ไม่ทำให้ง่วงซึ่งกล่าวถึงยาในกลุ่มนี้และฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่พบจะช่วยให้ท่านได้รับความรู้ที่ทันสมัยภายในเวลาไม่กี่นาที

สุดท้ายนี้แต่ไม่ใช่ครั้งสุดท้ายแน่นอนสำหรับปีนี้ ยังมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดสำหรับวารสารนี้ ในฉบับหน้าดิฉันคาดว่าจะมีบทความที่เน้นถึงพัฒนาการทางเทคโนโลยีข้อมูลข่าวสารที่เกี่ยวข้องกับการค้นพบยาใหม่ วารสารนี้จะปฏิบัติหน้าที่รวบรวม บริหารจัดการ และวิเคราะห์กระแสข้อมูล แล้วแจ้งแก่ท่านถึงพัฒนาการของการแพทย์สมัยใหม่ ข้อเสนอแนะและคำแนะนำของท่านยังคงเป็นที่ต้องการเสมอ

สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

บรรณาธิการ

LETTER TO EDITORS

Tamoxifen : A Major Medical Mistake?

เรียน บรรณาธิการ

สืบเนื่องมาจากคอลัมน์ News ในจุลสารสมาคมเภสัชวิทยาฯ ฉบับที่ 1 ประจำปี 2541 หน้า 7 รายงานข่าวการใช้ Tamoxifen ป้องกันมะเร็งเต้านม บทความที่น่าสนใจเกี่ยวกับยาตัวนี้อีกชิ้นหนึ่งที่เผยแพร่ใน R&D Netzine ฉบับที่ 41 ประจำปี 2541 เป็นบทความที่วิจารณ์ถึงอันตรายของ Tamoxifen จึงขอนำข้อมูลอีกด้านหนึ่งของ Tamoxifen มาเสนอในที่นี้

Tamoxifen เป็นสารสังเคราะห์คล้ายฮอร์โมนที่ไม่ใช่ steroid มีสูตรโครงสร้างคล้าย DES (diethylstilboestrol) ซึ่งเคยถูกนำมาใช้เป็นยายับยั้งการหลั่งน้ำนม รักษาสิว รักษามะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น ต้องใช้เวลานานถึง 30 ปี จึงได้ตระหนักว่าแท้จริงแล้ว DES เป็นยาอันตรายร้ายแรง มีรายงานว่ามารดาที่ได้รับ DES เป็นเวลา 20 ปี มีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเต้านมสูงกว่าผู้ที่ไม่ได้รับยาถึง 40-50% นอกจากนี้เด็กที่เกิดมาอาจมีความผิดปกติ เช่น มะเร็งของระบบสืบพันธุ์ การคลอดก่อนกำหนด เป็นหมัน และความบกพร่องทางภูมิคุ้มกัน สิ่งที่น่ากลัวก็คือผลร้ายของยานี้อาจปรากฏอยู่หลายชั่วอายุคน

Tamoxifen เป็นยาที่ถูกผลิตออกมาเมื่อปลายทศวรรษที่ 60 โดยถูกพบว่าทำให้เกิดความผิดปกติของเซลล์ต่าง ๆ ในผู้หญิงเหมือนกับ estradiol และ DES ความเหมือนนี้ถือเป็นสัญญาณเตือนบางอย่าง Tamoxifen ได้รับการยอมรับครั้งแรกจากองค์การอาหารและยาของสหรัฐฯ ให้ใช้เป็นยาคุมกำเนิด อย่างไรก็ตามการศึกษาได้พิสูจน์ว่าแทนที่จะมีผลยับยั้ง ยากลับกระตุ้นให้มีการตกไข่ จึงใช้เป็นยาคุมกำเนิดไม่ได้ แต่สามารถชะลอการเป็นมะเร็งเต้านมในสัตว์ทดลองได้ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายาขัดขวาง estrogen ในการจับกับ receptor บนเซลล์เนื้อเยื่อเต้านม มีผลลดอุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมในสัตว์ที่ได้รับสารก่อมะเร็ง ผลเหล่านี้จึงทำให้เกิดความสนใจที่จะนำมาใช้รักษามะเร็งเต้านมในคน

Estrogen เป็นตัวเชื่อมระหว่างปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมที่สำคัญต่าง ๆ ได้แก่กรรมพันธุ์ ระบบสืบพันธุ์ ภาวะทางโภชนาการ วิถีการดำรงชีวิต และสิ่งแวดล้อม โดยส่งเสริมการแบ่งตัวของเซลล์เต้านม (ทั้งเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง) ดังนั้นจึงคาดหวังว่า Tamoxifen ซึ่งเป็นฮอร์โมนที่ยับยั้งฤทธิ์ของ estrogen ต่อเต้านม จะสามารถลดการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมได้ Tamoxifen ออกฤทธิ์เป็น weak estrogen โดยแย่งจับกับ receptor ของ estrogen จึงยับยั้งการออกฤทธิ์ของ estrogen ในธรรมชาติ ทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถเจริญแพร่ออกไปได้ อย่างไรก็ตาม Tamoxifen มี

ลักษณะที่ขัดแย้งกันอยู่ คือยามีฤทธิ์เป็นได้ทั้ง anti-estrogen และ estrogen ดังนั้นในขณะที่ Tamoxifen มีฤทธิ์เป็น anti-estrogen ต่อเต้านม อาจมีฤทธิ์เป็น estrogen ต่อมดลูก หัวใจ เส้นเลือด และกระดูกก็ได้ ถึงแม้จะมีแนวโน้มต่อต้านการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม แต่ยาอาจกลับส่งเสริมการเกิดมะเร็งมดลูก และมะเร็งตับ ทำให้เสียชีวิตเนื่องจากเส้นเลือดอุดตัน และรบกวนการทำงานของอวัยวะต่าง ๆได้

ปัจจุบัน แพทย์ในสหรัฐอเมริกาใช้ Tamoxifen รักษาผู้ป่วยมะเร็งเต้านมถึง 1 ล้านคน ประมาณ 20% ของคนเหล่านี้ใช้ยามานานกว่า 5 ปี การศึกษาที่ตีพิมพ์ใน New England Journal of Medicine ปี 1989 และ Journal of the National Cancer Institute ปี 1992 แสดงให้เห็นว่าผู้หญิงที่ได้รับ Tamoxifen รักษามะเร็งเต้านม เป็นมะเร็งเต้านมอีกข้างหนึ่งน้อยลง 30-50% ในปัจจุบันมีการแนะนำให้ใช้ Tamoxifen กับผู้หญิงที่เป็นมะเร็งเต้านมทุกคน ทั้งที่อยู่ในวัยก่อนและหลังหมดประจำเดือน

Tamoxifen มีชื่อทางการค้าว่า Nolvadex® เป็นยารักษามะเร็งที่มีการใช้มากที่สุดในโลก ในปี 1992 ทำรายได้ให้กับสหรัฐฯมากถึง 265 ล้านดอลลาร์ และในปี 1995 ทั่วโลกขายได้ถึง 400 ล้านดอลลาร์ Tamoxifen ถูกพัฒนาขึ้นโดยบริษัทเคมีที่ใหญ่ที่สุดในโลกแห่งหนึ่งของอังกฤษ ปัจจุบันเป็นบริษัทที่ผลิตยารักษามะเร็งที่ใหญ่ที่สุดในโลก จึงไม่น่าสงสัยเลยว่า รายได้ของบริษัทมาจากอุตสาหกรรมการผลิตสารเคมีที่เกี่ยวข้องกับมะเร็งทั้ง 2 ด้าน แผนกเคมีเกษตรผลิตสารเคมีที่ใช้ในโรงงานและยาฆ่าพืช ทั้งหมดเป็นสารที่มีพิษและหลายชนิดเป็นที่รู้กันว่าเป็นตัวขัดขวางฮอร์โมนซึ่งเป็นสาเหตุของมะเร็งเต้านม กิจการของบริษัทเติบโตขึ้นโดยการผลิตสารเคมีชนิดต่าง ๆ ซึ่งด้านหนึ่งทำให้เกิดมะเร็งเต้านมและอีกด้านหนึ่งตามที่กล่าวกันว่าเป็นยารักษามะเร็งเต้านม

ข้อจำกัดของ Tamoxifen

ประสิทธิภาพของ Tamoxifen ถูกกำหนดโดยปัจจัยต่าง ๆต่อไปนี้

1. ยาจะมีประโยชน์มากที่สุดในผู้หญิงหลังหมดประจำเดือนที่ receptor ของ estrogen ยังทำงานได้ดีอยู่
2. ยามีประโยชน์น้อยลงในผู้หญิงหลังหมดประจำเดือนที่ receptor ของ estrogen ไม่ทำงาน
3. ยาไม่มีประโยชน์เลยในผู้หญิงก่อนหมดประจำเดือนที่ receptor ของ estrogen ไม่ทำงาน
4. ยามีประโยชน์ต่อผู้หญิงที่มีมะเร็งของต่อมน้ำเหลืองร่วมด้วย มากกว่าผู้หญิงที่ต่อมน้ำเหลืองปกติ

ประสิทธิภาพของ Tamoxifen มีข้อจำกัด โดยเฉพาะเมื่อพบว่ามีการดื้อยาเกิดขึ้นภายใน 5 ปีหลังจากใช้ยา นอกจากจะไม่สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมได้อีกต่อไปแล้ว ในที่สุดอาจทำให้มะเร็งรุนแรงมากขึ้น สิ่งนี้เป็นตัวอย่างที่ดีว่าทำไมเราจึงต้องการงานวิจัยที่ดีในระยะเวลานาน เพราะถ้ายึดอยู่กับผลการวิจัยเพียงภายใน 5 ปี โดยไม่ทำการศึกษาต่อเนื่อง ก็จะมีการใช้ Tamoxifen ตลอดไป

ด้านมืดของ Tamoxifen

ในระยะแรกพบว่า Tamoxifen มีประสิทธิภาพดีมาก แต่เมื่อทำการศึกษาต่อไปจึงพบอันตรายที่เกิดจากการใช้ยา มีรายงานว่าพบอาการข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ Tamoxifen ถึง 25 อย่าง ในจำนวนนี้มีบางอย่างทำให้ถึงเสียชีวิตได้

1. Menopausal symptoms

Tamoxifen มักทำให้เกิดกลุ่มอาการของการหมดประจำเดือนในผู้หญิงที่ยังมีประจำเดือนอยู่ ประมาณครึ่งหนึ่งของผู้หญิงเหล่านี้มีอาการหน้าแดง คอแดง ประมาณ 25% มีน้ำคั่งและน้ำหนักเกิน ซึ่งแก้ไขได้โดยการลดขนาดยาลง บางรายพบว่าเสี่ยงต่อการเกิดภาวะกระดูกพรุน ประจำเดือนผิดปกติ หรือประจำเดือนขาดหายไป

2. Eye damage

ในปี 1978 และ 1992 มีรายงานว่าประมาณ 6 % ของผู้หญิงที่ได้รับ Tamoxifen ในขนาดต่ำ ๆต้องทนทุกข์ทรมานจากการที่ retina ถูกทำลาย การขุ่นมัวของ cornea และการมองเห็นแคบลง การเปลี่ยนแปลงของ cornea และ retina อย่างถาวรเกิดขึ้นได้เมื่อใช้ Tamoxifen 20 mg วันละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็น 2 เท่าของขนาดปกติ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่มีผลแบบทันทีต่อมุมในการมองเห็น แต่อาจสะสมทำให้มีปัญหาต่อมา เช่น ต้อกระจก

3. Blood clots

Tamoxifen ระคายเคืองต่อผนังเส้นเลือดดำ และทำให้เกิดการอักเสบตามมา ซึ่งเป็นสาเหตุของการมีเลือดออก เลือดแข็งตัว เส้นเลือดอักเสบ และในรายที่รุนแรงอาจจะเกิดการอุดตันของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงปอด ซึ่งทำให้เสียชีวิตได้ ถึงแม้ว่าอุบัติการณ์ของเส้นเลือดอักเสบในผู้หญิงที่ได้รับยาคุมกำเนิดจะค่อนข้างสูง แต่จะเพิ่มขึ้นถึง 30 เท่าในผู้ที่ได้รับ Tamoxifen

4. Psychological symptoms

ภาวะซึมเศร้าเป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญอย่างหนึ่ง พบได้ในผู้หญิงที่ได้รับ Tamoxifen ถึง 30 %

5. Carcinogenic effects

เมื่อไม่นานมานี้พบว่า Tamoxifen มีฤทธิ์เหมือนเป็นสารก่อมะเร็งชนิดหนึ่ง โดยพบว่า Tamoxifen สามารถจับกับ DNA ได้โดยไม่ปล่อย ในปี 1996 WHO ได้จัด Tamoxifen ให้เป็นสารก่อมะเร็งในคนชนิดหนึ่งในบรรดาสารเคมีทั้งหมด 70 ชนิด

6. Liver cancer and liver disease

Tamoxifen เป็นพิษต่อตับ และมีรายงานการเกิดตับอักเสบชนิดเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ได้รับ Tamoxifen พบว่าสัตว์ทดลองที่ได้รับ Tamoxifen ทุกตัวมีการทำลายของตับเกิดขึ้น การศึกษาล่าสุดในคนพบว่า ผู้หญิงที่ได้รับ Tamoxifen เป็นเวลานานกว่า 2 ปี เป็นมะเร็งตับเพิ่มขึ้นถึง 6 เท่า

7. Uterine cancer

พบว่า metabolite ของ Tamoxifen ทำให้มดลูกของสัตว์ทดลองตอบสนองต่อ estrogen ดีขึ้น (ยิ่งมี estrogen มากขึ้นเท่าใดก็จะทำให้เซลล์แบ่งตัวผิดธรรมชาติกลายเป็นมะเร็งมากขึ้นเท่านั้น) มีการเจริญเติบโตผิดปกติของมดลูก และกลายเป็นมะเร็งเพิ่มมากขึ้นอย่างเห็นได้ชัด เมื่อไม่นานมานี้พบว่ามดลูกของผู้หญิงที่ใช้ Tamoxifen จะอยู่

ในภาวะก่อนเป็นมะเร็ง (precancer) และมีการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุถึง 10 % ความเสี่ยงนี้เพิ่มขึ้นตามขนาดและระยะเวลาที่ใช้ยา ผู้หญิงที่ได้รับ Tamoxifen ขนาดปกติ 20 mg เป็นเวลา 2 ปี จะมีความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งมดลูกเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าของคนทั่วไป หลังจาก 5 ปี ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นเป็น 6-8 เท่า

8. Breast cancer

เหตุผลในการใช้ Tamoxifen ก็เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านมโดยคาดหวังว่าจะสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งของเต้านมอีกข้างหนึ่งได้ ผลการศึกษามีความขัดแย้งกันอยู่ มีทั้งรายงานที่บอกว่ายาลดการเป็นมะเร็งเต้านมในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนได้ และรายงานที่บอกว่ายาไม่สามารถลดการเกิดมะเร็งดังกล่าวได้ แต่กลับทำให้เพิ่มขึ้น ความขัดแย้งของ Tamoxifen ก็คือขณะที่ประกาศออกมาว่าเป็นยาตัวแรกที่ใช้ป้องกันการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งเต้านม ก็เป็นที่รู้กันและถูกบันทึกว่าเป็นสารก่อมะเร็ง

9. Heart disease and osteoporosis

ถึงแม้โดยทฤษฎีแล้วด้วยคุณสมบัติของการเป็น estrogen, Tamoxifen ควรลดการเกิดโรคหัวใจ และโรคกระดูกพรุนในผู้หญิง แต่จากการศึกษาโดยบุคคลหลายกลุ่มพบว่า Tamoxifen ไม่มีผลใด ๆ ต่อการหนาตัวของกระดูกหรือการป้องกันกระดูกพรุน บางรายพบว่า Tamoxifen ทำให้กระดูกสัน-หลังส่วนล่างหนาขึ้นได้เล็กน้อย แต่ไม่มีผลต่อกระดูกที่ยาวกว่า หรือกระดูกตะโพกซึ่งมีความไวต่อการหักเป็นพิเศษ ข้อมูลระยะแรกบ่งชี้ว่ายาลดการเกิดโรคหัวใจได้ แต่ก็ถูกคัดค้านโดยผลการศึกษาต่อมา

10. Other symptoms

Tamoxifen สามารถกระตุ้นให้เกิดอาการหอบได้ในผู้ป่วยที่มีความไวต่อการตอบสนอง การเปลี่ยนแปลงของหลอดเสียงที่ทำให้เกิดความบกพร่องในการร้องและการพูดก็พบได้บ้าง

การวิจัยเพื่อป้องกันมะเร็งเต้านม

สถาบันมะเร็งแห่งชาติ (National Cancer Institute, NCI) ของสหรัฐอเมริกาได้สรุปว่าการออกฤทธิ์ต้าน estrogen ของ Tamoxifen สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมในผู้หญิงปกติได้ โดยไม่คำนึงถึงงานวิจัยที่พาดพิงถึงอาการข้างเคียงที่ร้ายแรงและอันตรายของ Tamoxifen ในปี 1992 NCI ได้ทำการทดลองการป้องกันมะเร็งเต้านมด้วยเงิน 60 ล้านดอลลาร์ โดยศึกษาในผู้หญิงที่มีสุขภาพดี 16,000 คน จนถึงปัจจุบันได้ทำการศึกษาไปแล้ว 13,000 คน เป็นผู้หญิงที่มีอายุมากกว่า 35 ปี และมีความเสี่ยงสูง ครึ่งหนึ่งของผู้หญิงเหล่านี้ได้รับ Tamoxifen และอีกครึ่งหนึ่งได้รับ placebo Professor Dr. Samuel Epstein แห่ง Illinois School of Public Health ได้ให้ความคิดเห็นว่า เป็นความผิดพลาดของ NCI ที่ชี้แนะและดำเนินการที่เป็นอันตรายในการใช้ยาเคมีป้องกันมะเร็งที่อาจมีสาเหตุมาจากสารพิษทางเคมี เทคโนโลยีทางการแพทย์ (เช่น รังสีจาก x-rays) และยาพวก estrogen หรือสารก่อมะเร็ง แทนที่จะพยายามลดการเผชิญกับสารก่อมะเร็งโดยการรักษาสุขภาพให้แข็งแรง NCI กลับเชื่อ

ว่าการแก้ปัญหาคือการให้สารเคมีเข้าไปรวมกับสิ่งที่มีอยู่แล้ว Dr. Susan Love กล่าวว่าเป็นสถานการณ์ที่น่าเศร้าเมื่อเราต้องเพิ่มปริมาณสารเคมีเข้าไปในร่างกายอีกเพื่อต่อสู้กับสารเคมีอื่นที่มีอยู่แล้ว เหมือนกับวิธีที่ NCI ได้ปฏิบัติ ผู้หญิงเหล่านั้นไม่ได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการป้องกันด้วยวิธีอื่น เช่น การออกกำลังกาย การรักษาสุขภาพให้แข็งแรง การรับประทานอาหารที่ป้องกันโรคมะเร็งได้ และการหลีกเลี่ยงสารก่อมะเร็งในสิ่งแวดล้อม หรือแม้แต่การให้ข้อมูลเกี่ยวกับอันตรายของ Tamoxifen อย่างครบถ้วน

Dr. Lynette Dermal แห่งมหาวิทยาลัย Melbourne เชื่อว่าการศึกษาของชาวโลกเพื่อป้องกันมะเร็งเต้านมด้วย Tamoxifen จัดเป็นสิ่งที่ทันสมัยและเรื่องใหญ่มากของ "การมีอิทธิพลทางการแพทย์ (Medical Imperialism)" การศึกษาครั้งนี้ยังมีความไม่ชัดเจนในเรื่องความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมในอาสาสมัครสุขภาพดี เพราะสามารถบอกได้อย่างไรว่า Tamoxifen หรือยาหลอกที่ป้องกันผู้หญิงจากการเป็นมะเร็งเต้านม และการแปลผลเป็น positive หรือ negative เพราะถ้าผู้หญิงคนหนึ่งตายเนื่องจากมะเร็งมดลูก หรือมะเร็งตับจากการใช้ Tamoxifen จะถือว่าประสบความสำเร็จในการป้องกันมะเร็งเต้านมหรือ มันเป็นความผิดพลาดอย่างเห็นได้ชัดที่ได้พยายามผลักดันให้มีการศึกษานี้ขึ้น ทั้งๆที่รู้ว่าเป็นการทำให้มีมะเร็งชนิดหนึ่งเกิดขึ้นแทนมะเร็งอีกชนิดหนึ่ง แม้แต่ในผู้หญิงที่มีสุขภาพดี

ทางเลือกอื่น นอกจาก Tamoxifen

ขณะที่สถาบันมะเร็งฯยังคงทุ่มเงินจำนวนมากสำหรับการวิจัย การผลิตและการทดลองยาอันตรายเพื่อการป้องกันและรักษามะเร็งเต้านม ยังมีวิธีอื่นที่ปลอดภัยกว่าและให้ผลดีกว่าเป็นทางเลือกอยู่แล้ว Estriol ซึ่งเป็น estrogen ชนิดหนึ่งที่ผลิตจากรังไข่ จัดว่าเป็น estrogen ที่ปลอดภัยในการยับยั้งมะเร็งเต้านม Dr. Henry Lemon และเพื่อนร่วมงานได้ทำการศึกษากับผู้หญิงที่เป็นมะเร็งเต้านมและมีการแพร่กระจายไปที่ส่วนอื่นของร่างกาย พบว่า 37% ของผู้หญิงที่ได้รับ estriol มีอาการดีขึ้นหรือหยุดยั้งอาการไว้ได้ แม้จะทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้เหมือนกับ Tamoxifen แต่ไม่มีอาการข้างเคียงที่เป็นพิษ มีหลักฐานที่น่าเชื่อถือได้ว่า progesterone ธรรมชาติก็มีบทบาทสำคัญในการรักษาและป้องกันมะเร็งเต้านม การศึกษาในปี 1981 พบว่า ผู้ที่มีระดับ progesterone ต่ำ จะมีโอกาสเกิดมะเร็งเต้านมได้มากกว่าผู้ที่มีระดับ progesterone สูงถึง 5 เท่า และในปี 1995 มีการศึกษาที่พบว่า ผู้หญิงที่ใช้ progesterone แบบเฉพาะที่จะลดอัตราการแบ่งตัวของเซลล์เต้านมได้อย่างรวดเร็ว เมื่อเปรียบเทียบกับผู้หญิงที่ใช้ placebo หรือ estrogen แสดงว่า progesterone ธรรมชาติสามารถลดอัตราการเจริญของเซลล์มะเร็งเต้านมได้ นอกจากนี้จากการศึกษาในผู้หญิงที่มีอายุ 20-54 ปี จำนวน 25,624 คน เป็นระยะเวลา 14 ปี พบว่าการออกกำลังกายทุกวันจะลดความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งเต้านม เช่น ผู้หญิงที่ออกกำลังกายอย่างน้อย 4 ชั่วโมงต่อสัปดาห์จะลดความเสี่ยงได้ 37% ยิ่งใช้เวลาในการออก

กำลังกายมากเท่าใด ก็จะยิ่งลดความเสี่ยงได้มากเท่านั้น มีบทความที่เขียนโดย Dr. John Lee กล่าวว่า สมุนไพรและอาหารจากพืชหลายชนิดมี estrogen ที่มีประโยชน์เหมือนกับ Tamoxifen แต่ไม่มีอาการข้างเคียง Estrogen จากพืชนี้จะจับกับ receptor ของ estrogen แต่มีฤทธิ์อ่อนกว่า estrogen ในร่างกาย การลดอาหารพวกที่มีแคลอรีสูงจะทำให้ระดับ estrogen ลดลง การรับประทานผักและผลไม้มาก ๆจะทำให้อุบัติการณ์ของการเกิดมะเร็งเต้านมน้อยลง 46 %

เช่นเดียวกันกับเรื่องราวความล้มเหลวอย่างรวดเร็วของ DES, ความหายนะของ thalidomide, การใส่ซิลิโคนเข้าไปในเต้านม, การใช้ estrogen ทดแทน จนมาถึง Tamoxifen ได้แสดงให้เห็นว่าชีวิตของผู้หญิงถูกนำมาใช้เพื่อผลประโยชน์ คำเตือนต่าง ๆ มีเพียงผิวเผินท่ามกลางการรณรงค์โฆษณายา ร่วมกับการให้ความมั่นใจจากผู้ที่ได้ชื่อว่าเป็น "ผู้ชำนาญทางการแพทย์" มีอีกหลายวิธีสำหรับป้องกันมะเร็งเต้านม โดยการเปลี่ยนวิถีการดำรงชีวิต ปัจจัยทางโภชนาการ และความเครียด และการลดหรือหลีกเลี่ยงการสัมผัสกับสารเคมีที่เป็นพิษหรือสารก่อมะเร็งที่ปนเปื้อนอยู่ในสิ่งแวดล้อม แทนที่การค้นหายาอันน่าสะพรึงกลัว

ผศ.ดร. ปัทมา ลิ้วนิช
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

เอกสารอ้างอิง

1. Epstein SS, Steinman D, LeVert S. The Breast Cancer Prevention Program. Macmillan, New York, 1997; 145-205.
2. Austin S, Hitchcock C. Breast Cancer: What You Should Know (But May Not Be Told) About Prevention, Diagnosis and Treatment. Prima Publishing, Rocklion, California, 1994; 102.
3. Love S, Dr. Susan Love's Hormone Book. Random House, New York, 1997; 264-265.
4. Adler T. Study reaffirms tamoxifen's dark side. Science News. 1994; June 4: 356.
5. "Studies spark tamoxifen controversy", Science News. 1994; February 26: 133.
6. Lee MD, John R. What Doctors May Not Tell You About Menopause? Warner Books, New York, 1996: 220.
7. R&D Netzine 1998; 3.
8. Nexus Magazine 1998; 5 (4).

Ticlopidine : ฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดและอาการอันไม่พึงประสงค์

เรียน บรรณาธิการ

เมื่อไม่นานมานี้ (ต.ค 41) ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองวิชาการ สำนักงานอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ได้มีจดหมายข่าวเผยแพร่เรื่อง อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ticlopidine ซึ่งเป็นข่าวจาก USA ว่า ticlopidine อาจก่อให้เกิดความผิดปกติของเลือด ได้แก่ thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ และในตอนท้ายของจดหมายได้ประชาสัมพันธ์ให้ช่วยกันแจ้งข้อมูล หากพบอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานี้ ทำให้คิดถึงผลการศึกษาเรื่อง Clinical study on antithrombotic effects of ticlopidine in ischemic stroke ของ รศ. พญ.กาญจนา เกษสอาด และคณะ ซึ่งตีพิมพ์ในวารสาร จ.พ.ส.ท. ฉบับที่ 74 เล่มที่ 6 พ.ศ. 2534 ซึ่งนอกจากมีสาระสำคัญเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดของยา ticlopidine แล้ว ยังรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาไว้ด้วย ดังนั้นจะขออ้างถึงผลการศึกษาดังกล่าวแต่พอสังเขปเพื่อเป็นข้อมูลให้ผู้ที่สนใจใช้ยานี้ได้เพิ่มความระวังในการใช้ยาให้มากขึ้น และถือเป็นโอกาสที่ได้แจ้งข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับอาการอันไม่พึงประสงค์ของยา ticlopidine มา ณ ที่นี้ด้วย

Ticlopidine เป็นสารกลุ่ม thieno-pyridine มีฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดเฉพาะจากการกระตุ้นด้วย ADP เท่านั้น (ทั้ง endogenous ADP และ exogenous ADP) แต่ในระยะแรก ๆ ได้มีการโฆษณาว่า ticlopidine ออกฤทธิ์ที่ fibrinogen receptor (GP IIb/IIIa receptor) โดยยับยั้ง binding ของ fibrinogen ที่ platelet membrane ด้วยกลไกที่ไม่ทราบแน่ชัด จึงทำให้ดูประหนึ่งว่า ticlopidine จะเป็น antiplatelet drug ชนิดใหม่ที่สามารถยับยั้ง platelet aggregation ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย agonists ทุกชนิด เพราะการยับยั้ง binding ของ fibrinogen ที่ platelet membrane นั้น ทำให้ขาดปัจจัยที่จะเป็นตัวเชื่อมโยงเกล็ดเลือดแต่ละตัวให้เข้ามาจับกลุ่มกัน และเกิดปฏิกิริยาต่อไป เมื่อ fibrinogen จับ receptor บนเกล็ดเลือดไม่ได้การจับกลุ่มของเกล็ดเลือดก็เกิดไม่ได้เช่นกัน จึงทำให้เข้าใจว่า ticlopidine เป็นยาในกลุ่ม GP IIb/IIIa inhibitor แต่โดยข้อเท็จจริงแล้ว จากข้อมูลการศึกษาของ พญ.กาญจนา และคณะ พบว่าการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดของผู้ป่วย ที่รับประทาน ticlopidine ขนาด 250 มก./วัน เป็นเวลา 6 เดือน ticlopidine ยับยั้งได้เพียงการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดซึ่งถูกกระตุ้นด้วย ADP เท่านั้น [ลด maximal peak of aggregation (MPA) 31% →18% และ 34% → 20%] และไม่ยับยั้งการกระตุ้นด้วย adrenaline (MPA 30% →32% และ 34% →44%) ส่วนการกระตุ้นด้วย collagen ยับยั้งได้เพียงเล็กน้อย (MPA 27% →21% และ 28% → 30% หลังบริหารยาติดต่อกัน 7 วันและ 6 เดือนตามลำดับ) แต่อาการอันไม่พึงประสงค์จากยาพบได้ถึง 20% (6 รายใน 29 ราย) อาการที่สำคัญได้แก่ severe headache (1 ราย), nausea and diarrhea (2 ราย) และ skin rash (3 ราย มีอาการเล็กน้อย แต่อีก 1 ราย แพทย์พิจารณาหยุดยา) ผู้ป่วยทั้ง 6 รายนี้มีระดับ SGPT สูงกว่าปกติแต่ 2 ใน 6 รายมีระดับ SGPT สูงมาก่อนรับยาแล้ว อย่างไรก็ตาม อาการเหล่านี้พบในระยะ 3 เดือนแรกของการบริหารยา และหายไปโดยผู้ป่วยไม่ได้หยุดยา การศึกษาระบบการละลายลิ่มเลือด และระดับ plasma 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ ในผู้ป่วยที่บริหาร ticlo-pidine ขนาด 250 มก./วัน เป็นเวลา 6 เดือนนี้ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่ชัดเจน

อนึ่งขนาดของ ticlopidine ที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นขนาดเพียงครึ่งหนึ่งของ recommended dose (500 มก./วัน) เพราะคณะผู้วิจัยเห็นว่ายังไม่มีข้อมูลการใช้ยานี้ในคนไทยมาก่อนจึงทดลองให้เพียงครึ่งหนึ่งของ recommended dose อย่างไรก็ตามคณะ

ผู้วิจัยได้ทำ pilot study ผลของ ticlopidine 500 มก./วัน ในคนปกติ 6 คน โดยให้รับประทานยาติดต่อกันเป็นเวลา 3 วัน พบว่าขนาดยาที่มากขึ้นสามารถยับยั้งการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดได้มากขึ้นก็จริง (ลด ADP induced MPA 42% →17%, adrenaline induced MPA 59%→20% และ collagen induced MPA 63% →46%) แต่อาการอันไม่พึงประสงค์จากยาก็มากขึ้นด้วยเช่นกันเป็น 30% (2 ใน 6 ราย) ได้แก่ diarrhea 1 ราย และ epigastric pain 1 ราย เนื่องจากเป็น studyในคนปกติ ระยะสั้นๆ จึงยังไม่อาจสรุปว่าฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดที่เพิ่มขึ้นรวมทั้งอาการอันไม่พึงประสงค์นั้นจะเกิดได้ตลอดเวลาของการบริหารยาหรือไม่

โดยสรุปจะเห็นว่า ticlopidine มีฤทธิ์ยับยั้งเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นด้วย ADP ได้ดีมาก เพราะยับยั้งได้ทั้ง primary และ secondary phase of aggregation แต่การกระตุ้นด้วย agonists อื่นๆ เช่น adrenaline และ collagen นั้น ticlopidine ยับยั้งได้เฉพาะ secondary aggregation น่าจะเป็นเพราะว่าทั้ง ADP, collagen และ adrenaline มีกลไกในการกระตุ้นเกล็ดเลือดด้วย pathway ที่ต่างกัน ADP นั้นสามารถกระตุ้นเกล็ดเลือดให้จับกลุ่มได้โดยตรง เกิด primary aggregation แล้วจึงมีการ release สารจาก granule ของเกล็ดเลือดได้หลากหลายชนิด เช่น ADP, fibrinogen, serotonin, TXA_2 ซึ่งล้วนมีบทบาทสำคัญต่อการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดทั้งสิ้น ทำให้เกิดเป็น secondary aggregation ดังนั้น ticlopidine ซึ่งมีฤทธิ์เจาะจงต่อ ADP จึงยับยั้งได้ทั้ง primary และ secondary aggregation ในขณะที่ adrenaline นั้นนอกจากกระตุ้นเกล็ดเลือดให้จับกลุ่มได้โดยตรง เกิด primary phase of aggregation แล้ว ยังสามารถเสริมฤทธิ์ของ agonists อื่นๆ รวมทั้งสารที่หลั่งจากเกล็ดเลือด ทำให้เกิด secondary phase of aggregation ด้วย ส่วน collagen ไม่ได้กระตุ้นเกล็ดเลือดให้จับกลุ่มด้วยตัวเอง แต่ collagen ทำให้มีการหลั่งสารต่างๆ จาก granules ของเกล็ดเลือด แล้วสารเหล่านั้นจึงกระตุ้นเกล็ดเลือดให้เกิดการจับกลุ่มกันขึ้น เพราะฉะนั้น ticlopidine จึงยับยั้งการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดที่กระตุ้นด้วย adrenaline หรือ collagen ได้ถ้ามี secondary aggregation หรือมีการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดที่เกิดจาก released ADP จะเห็นว่าแม้ว่า ticlopidine ยับยั้งฤทธิ์กระตุ้นเกล็ดเลือดของ ADP ได้แต่ยังมี agonists อื่นอีก ทั้ง exogenous และ endogenous ที่ไม่ได้ถูกยับยั้งและพร้อมทำหน้าที่ ฉะนั้นการพิจารณาเลือกใช้ยานี้คงต้องคำนึงถึงเหตุผลและความจำเป็นหลายๆด้านประกอบกัน เพราะนอกจาก ticlopidine มีฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือดที่ค่อนข้างจำกัดแล้ว ยังมีฤทธิ์อันไม่พึงประสงค์ที่ชัดเจนและราคาก็แพงด้วย

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนา antiplatelet agent กลุ่มใหม่ออกมาแล้วคือกลุ่ม GP IIb/IIIa inhibitors ซึ่งมีทั้งที่เป็น monoclonal antibody synthetic peptide และ nonpeptide เป็นต้น ด้วยความหวังว่ายากลุ่มนี้จะยับยั้งที่ final pathway ของ platelet aggregation นั่นคือจะยับยั้งการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดซึ่งเกิดจากทุก agonists ได้ ซึ่งคงต้องติดตามศึกษาว่ายาเหล่านี้จะมีคุณสมบัติตามคำกล่าวอ้างจริงหรือไม่ แต่ไม่ว่าจะใช้

antiplatelet drugs ชนิดใดก็ตามที่สำคัญที่สุดควรมีวัตถุประสงค์ของการใช้ยาคือเป็นยาต้านหรือลดการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดเฉพาะเกล็ดเลือดที่มีความไวมากต่อการถูกกระตุ้นเท่านั้น เพราะถือว่าเป็นความเสี่ยงสูงต่อการเกิดพยาธิสภาพของการอุดตันในหลอดเลือด ฉะนั้นหากเป็นไปได้ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดก่อนรับยาต้านเกล็ดเลือดทุกชนิดเพื่อหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่ไม่จำเป็นและอันตรายที่มากับยาที่ไม่จำเป็นเหล่านั้น

รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด
ศิริกุล โชติวุฒพากร
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

1. Ketsa-ard K, Poungvarin N, Juengjaroen M, Jarerat S, Kittigul L. Clinical study on antithrombotic effects of ticlopidine in ischemic stroke. J Med Assoc Thai 1991; 74: 331-9.
2. จดหมายข่าว. อาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ticlopidine. ศูนย์ติดตามอาการอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ตุลาคม 2541.

แก้ไขคำผิด

Thai J Pharmacol; Vol 21: No 1, Jan-Apr 1999, หน้า 11 คอลัมน์ซ้าย paragraph ที่ 2

แก้เป็น (ที่ขีดเส้นใต้)

2. *Preferential COX-2 inhibitors (selective COX-2 inhibitor)* ได้แก่ NSAIDs ที่มี IC_{50} ratio ของ COX-2/COX-1 ระหว่าง <u>0.01</u> ถึง 1 หรือแตกต่างกันระหว่าง 1 ถึง <u>100</u> เท่า แต่ยังมี therapeutic plasma concentration ที่มีผลยับยั้ง COX-1 ด้วย เช่น meloxicam, nimesulide

กองบรรณาธิการขออภัยในความผิดพลาดดังกล่าวมา ณ ที่นี้

กองบรรณาธิการ

THE SYNERGISTIC EFFECTS OF DOPAMINE AND FUROSEMIDE ON RENAL HEMODYNAMICS IN ANESTHETIZED DOGS INJECTED WITH RUSSELL'S VIPER VENOM

Sopit Thamaree[1], Visith Sitprija[2], Chutinath Harnchariyakul[1], Nongnuch Thaworn[1]

[1] Department of Pharmacology, [2] Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

ABSTRACT

The synergistic effects of dopamine and furosemide on renal hemodynamics in dogs injected with Russell's viper venom were studied. The effects of dopamine (infusion of 3 mcg/kg/min) and furosemide (intravenous injection of 1 mg/kg followed by infusion of 1 mg/kg/h) on renal hemodynamics following a 30 minutes intravenous infusion of Russell's viper venom (RVV, 0.1 mg/kg) were conducted in 4 groups of anesthetized male mongrel dogs, weighing 10-15 kg (6 of each group). In the first group, RVV dissolved in 20 ml of normal saline solution was given alone. In the other 3 groups, dopamine, furosemide or dopamine combined with furosemide were given at the end of RVV infusion respectively. Plasma and urine collections were made before and at 2, 4, and 6 hours after RVV infusion. Plasma and urine sample were assayed for inulin, para-amino hippuric acid and electrolytes. Calculations were made to obtain renal hemodynamic parameters including renal blood flow (RBF), glomerular filtration rate (GFR), renal vascular resistance (RVR), filtration fraction (FF) and fractional excretion (FE) of Na^+ and K^+. The results clearly showed RVV-induced renal hemodynamic alterations which were interpreted as acute renal failure (ARF). Dopamine alone produced no improvement of the decreased RBF, GFR, and urine flow rate (V) caused by RVV. Whereas furosemide alone partly counteracted the effect on renal vasoconstriction resulted from RVV and partly improved RBF, GFR, and V. Furosemide also exhibited saluretic effect. Interestingly, combination used of dopamine and furosemide produced renal vasodilation, improvement of RBF and GFR, diuresis and saluretic effect. The combination of dopamine and furosemide seems to be effective in prevention of RVV-induced ARF. The increase of NE in group 4 exceeding that seen in group 1 is presumably due to enzymatic change of DA into NE, whether this effect is mediated by the enzyme containing in RVV ramains to be further studied.

Key words : Dopamine, Furosemide, Russell's viper venom, Renal hemodynamics

---

Address correspondence and reprint requests to: Sopit Thamaree, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Rama IV Road, Bangkok 10330, Thailand. Tel : 66-2-2511965, FAX : 66-2-2524963
E-mail : fmedstm@chulkn.chula.ac.th

INTRODUCTION

Renal failure is common in Russell's viper envenomation[1,2]. Previous studies have been revealed in most instance, that renal ischemia is very likely a contributing factor. This might be resulted from shock, disseminated intravascular coagulation, or renal vasoconstriction[2-5]. Regardless of the cause, renal vasoconstriction has also been uniformly found in the initial phase of acute renal failure (ARF) in many animal models[6-13], as well as in man[14,15] and a marked reduction in renal blood flow (RBF) has been observed. A rational way to improve RBF is reducing the renal vasoconstriction, vasodilators have been used effectively in animal studies[8,11], as well as in patients with ARF[16,17]. Studies have shown that subpharmacological doses of dopamine interact with specific dopaminergic intrarenal receptors to reduce renal vascular resistance and improve cortical vasculature[18]. However, there was no improvement in the glomerular filtration rate (GFR) in these studies despite a reduction of renal vascular resistance (RVR). Large doses of furosemide has been reported to be effective in some animal models[19-22]. However, in some cases, failure of protection seemed to be due to late administration of the diuretic[20,21,23] on one hand, and renal vasoconstriction, on the other hand, may have prevented access of furosemide to a critical intrarenal locus. A combination of dopamine, a renal vasodilator, with furosemide has been suggested to reverse ARF in four patients since 1970[24]. Study in experimental dogs has confirmed that dopamine plus furosemide has a synergistic effect in preventing the early pathophysiologic changes associated with ARF[25]. This combination has been used successfully in oliguric patients[26,27]. In Russell's viper venom (RVV)-induced ARF, the prevention involves maintaining an adequate degree of hydration and neutralizing the venom with specific antivenoms. However, the renal vasoconstriction may minimize the increase of RBF and GFR. Therefore, the present study was carried out to investigate a synergistic effect of subpharmacological doses of dopamine and furosemide in preventing acute renal failure induced by RVV in dogs.

MATERIALS AND METHODS

Twenty-four male mongrel dogs, weighing 10-15 kg, were divided into 4 groups, 6 in each group. They were anesthetized with pentobarbital sodium (25 mg/kg). Supplementary doses of 25-50 mg were given as needed to maintain the anesthetic state throughout the study. The dogs were fasted overnight, but were allowed free access to water. In all dogs, femoral artery cannulation was made to record arterial blood pressure and heart rate (HR) on a Grass Physiograph and for blood sample collection. Femoral vein was cannulated for normal saline infusion and continual sustaining inulin and p-aminohippuric acid (PAH) infusion for renal hemodynamic studies. Urine was collected from the respective kidney by ureteric catheterization. A primary dose of PAH and inulin dissolved in normal saline solution (NSS) was given intravenously followed by continuous infusion of these substances at the rate of 1.6 ml/min to achieve plasma levels of approximately 0.03 mg/ml and 0.20 mg/ml of PAH and inulin respectively. RVV in lyophilized form was produced and supplied by the Science Division of the Thai Red Cross Society.

Experimental Design

Before-after experiments were conducted in 4 groups of 24 dogs. After a control period of 60 min, RVV (0.1 mg/kg body weight) dissolved in 20 ml of normal saline solution (NSS) was infused intravenously within a period of 30 min. At the end of RVV infusion, dogs in group 1 were infused with NSS, dogs in group 2 were infused with dopamine at a dose of 3 mcg/kg/min, dogs in group 3 were given furosemide at a bolus dose of 1 mg/kg intravenously followed by infusion of 1 mg/kg/h, and dogs in group 4 were given both dopamine and furosemide at the same dosage regimens as in group 2 and group 3 throughout the experimental period. Determinations of MAP, HR, renal hemodynamics including renal blood flow (RBF), glomerular filtration rate (GFR), urine flow rate (V), renal vascular resistance (RVR), filtration fraction (FF), and fractional excretion of sodium (FE_{Na}) and potassium (FE_K) were made before RVV infusion (control period), and at 2, 4 and 6 hours thereafter. Plasma concentrations of catecholamines, consisting of norepinephrine (NE), epinephrine (E) and dopamine (DA), were measured in group 1 and group 4.

Table 1 Effects of dopamine (DA), furosemide (F), and combined dopamine and furosemide (DA & F) on MAP and HR in dogs infused with RVV(n=6).

Parameters	Group	Control	Time after venom infusion				
		60 min	30 min	1 h	2 h	4 h	6 h
MAP, mmHg	RVV	117.0 ± 9.4	59.8 ± 14.9*	90.0 ± 20.6*	111.3 ± 14.0	127.8 ± 10.1	130.3 ± 9.2
	RVV & DA	122.3 ± 6.4	66.8 ± 19.6*	105.2 ± 23.3	125.8 ± 17.5	131.0 ± 21.9	137.7 ± 29.2
	RVV & F	122.7 ± 8.5	66.7 ± 11.7*	105.3 ± 21.1	114.6 ± 21.0	119.7 ± 11.2	120.0 ± 14.2
	RVV & DF	116.5 ± 6.7	60.5 ± 12.2*	96.0 ± 19.9*	107.5 ± 16.8	115.0 ± 10.9	116.7 ± 10.1
HR, beats/min	RVV	145 ± 19	118 ± 15*	119 ± 13*	116 ± 18*	105 ± 19*	106 ± 10*
	RVV & DA	147 ± 11	108 ± 19*	115 ± 12*	107 ± 26*	130 ± 23	120 ± 26
	RVV & F	148 ± 16	114 ± 19*	119 ± 11*	111 ± 13*	116 ± 24*	109 ± 33*
	RVV & DA & F	140 ± 14	110 ± 7*	110 ± 11*	115 ± 17*	114 ± 26*	108 ± 20*

*$p < 0.05$, when compared with the control period

Table 2 Effects on renal hemodynamics and plasma catecholamines, of RVV (0.1 mg/kg) infused over a period of 30 min in dogs (n=6)

Parameters	Control	Time after RVV infusion		
	60 min	2 h	4 h	6 h
RBF, ml/min/kg	19.36 ± 7.66	3.28 ± 3.10 [a]	1.56 ± 1.24 [a]	0.60 ± 0.48 [a]
GFR, ml/min/kg	2.78 ± 1.00	0.20 ± 0.12 [a]	0.16 ± 0.10 [a]	0.12 ± 0.08 [a]
V, µl/min/kg	125.40 ± 102.2	5.00 ± 3.30 [a]	3.40 ± 2.50 [a]	2.50 ± 2.10 [a]
RVR, dyne-sec/cm^5	32,223 ± 6,543	181,092±25,628 [a]	436,813 ± 43,430	1,157,932±62,196 [a]
FF, %	22.57 ± 3.84	21.52 ± 20.13	19.76 ± 9.30	31.37 ± 13.30
FE_{Na}, %	1.80 ± 0.37	1.42 ± 1.13	1.81 ± 1.04	1.80 ± 1.63
FE_K, %	33.12 ± 15.82	24.40 ± 13.83	39.53 ± 18.03	36.50 ± 18.74
NE, ng/ml	48.74 ± 9.19	97.97 ± 9.4 [a]	ND	51.89 ± 37.85
E, ng/ml	11.73 ± 4.89	12.78 ± 3.8	ND	7.7 ± 2.99
DA, ng/ml	5.36 ± 7.34	8.75 ± 7.22	ND	6.3 ± 7.5

NE = Norepinephrine, E = Epinephrine, DA = Dopamine
[a] $p < 0.05$, when compared with the control period
ND = No data

Techniques

Renal plasma flow (RPF) and GFR were measured by PAH and inulin clearances using standard techniques[28,29]. Plasma and urine concentrations of inulin and PAH were measured by methods described by Davidson and Sackner[30] and Smith[28]. RBF was calculated from RPF and packed cell volume. RVR was calculated from MAP and RBF. Sodium and potassium were measured by flame photometer (Klina Flame, Beckman). Plasma concentrations of catecholamines were measured by a high performance liquid chromatography (HPLC) using an electrochemical detector (ECD)[31,32].

Statistical Analysis

All values were expressed as mean ± SD. The data were analysed by Student's paired t test (within groups). For differences amoung groups, analysis of variance was used[33]. A P-value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Effects on MAP and HR

In Table 1, the effects of dopamine, furosemide alone and their combination on MAP and HR in 4 groups of dogs were compared. There was a significant reduction in MAP immediately after venom infusion in all groups and it gradually returned to control level within 2 hours. HR was significantly decreased ranging from 19-27 % throughout the experimental period.

Effects on Renal Hemodynamics

Group 1. Effects of Intravenous Infusion of RVV

RBF, GFR and V were significantly decreased, RVR was significantly increased following venom infusion. FF, FE_{Na} and FE_K changed slightly and a small reduction at 2 hour following venom infusion was observed (Table 2).

Group 2. Effects of Dopamine Given after RVV Infusion

RBF, GFR and V were significantly decreased while RVR was significantly increased, but the effects seemed to be less than those observed in group 1. It was noted that, at 2 hour, this group showed the highest value of RVR. FF was increased whereas FE_{Na} and FE_K changed slightly.

Table 3 Effects of dopamine (infusion of 3 mcg/kg/min) on renal hemodynamics in dogs infused with RVV (n=6)

Parameters	Control	Time after RVV infusion		
	60 min	2 h	4 h	6 h
RBF, ml/min/kg	18.96 ± 4.74	1.58 ± 1.64 [a]	3.68 ± 3.88 [a]	3.76 ± 2.92 [a]
GFR, ml/min/kg	3.06 ± 0.58	0.36 ± 0.52 [a]	0.72 ± 0.74 [a]	0.74 ± 0.54 [a]
V, μl/min/kg	121.60 ± 89.60	7.4 ± 2.40 [a]	10.60 ± 7.20 [a]	2.20 ± 1.00 [a]
RVR, dyne-sec/cm^5	34,393 ± 7,199	424,535 ± 56,896 [a]	189,808 ± 30,096 [a]	195,270 ± 53,320 [a]
FF , %	23.95 ± 3.64	37.06 ± 13.38	34.39 ± 13.55	41.13 ± 24.96
FE_{Na} , %	1.72 ± 1.10	1.79 ± 1.40	1.35 ± 0.98	2.39 ± 1.16
FE_K , %	35.39 ± 7.55	54.49 ± 21.16	43.09 ± 11.35	41.14 ± 8.09

[a] $p < 0.05$, when compared with the control period

Group 3. Effects of Furosemide Given after RVV Infusion

RBF, GFR and V were gradually decreased, a significant decrease was observed at 4 and 6 hour. RVR was increased slowly and showed no significant difference. FF remained unchanged whereas FE_{Na} and FE_K were increased (Table 4).

Group 4. Effects of Dopamine Combined with Furosemide Given after RVV Infusion

RBF changed only slightly at 2 hour and significant decreases at 4 and 6 hour were observed, however the RBF was found significantly different from the other three groups. GFR remained unchanged and showed significant difference from the other three groups. Interestingly, V was increased throughout the experimental period and found significant difference when compared to the other 3 groups. FF was slightly increased whereas FE_{Na} and FE_K were markedly increased (Table 5).

Table 4 Effects of furosemide (iv. bolus dose of 1 mg/kg and 1 mg/kg/h infusion) on renal hemodynamics in dogs infused with RVV (n=6)

Parameters	Control	Time after RVV infusion		
	60 min	2 h	4 h	6 h
RBF, ml/min/kg	18.36 ± 10.20	13.08 ± 7.08	4.52 ± 2.74 [a]	2.68 ± 1.88 [a]
GFR, ml/min/kg	2.54 ± 1.28	1.40 ± 1.06	0.72 ± 0.56 [a]	0.40 ± 0.42 [a]
V, μl/min/kg	124.0 ± 69.2	128.4 ± 98.4	72.2 ± 64.4 [a]	47.6 ± 43.8 [a]
RVR, dyne-sec/cm^5	35,634 ± 4,443	46,716 ± 15,815	141,203 ± 21,795	238,746 ± 40,274
FF , %	25.81 ± 14.15	23.42 ± 13.50	24.55 ± 5.71	26.09 ± 4.02
FE_{Na} , %	1.71 ± 0.37	6.55 ± 2.39 [a]	6.31 ± 3.27	5.26 ± 2.11
FE_K , %	38.92 ± 10.14	41.17 ± 12.96	48.94 ± 9.38	48.25 ± 18.41

[a] $p < 0.05$, when compared with the control period

Table 5 Effects of dopamine (infusion of 3 mcg/kg/min) combined with furosemide (iv. bolus dose of 1 mg/kg and 1 mg/kg/h infusion) on renal hemodynamics and plasma catecholamines in dogs infused with RVV (n=6)

Parameters	Control	Time after RVV infusion		
	60 min	2 h	4 h	6 h
RBF, ml/min/kg	19.00 ± 3.62	16.12 ± 4.16 ^{b}	11.18 ± 2.64 ^{ab}	8.70 ± 1.82 ^{ab}
GFR, ml/min/kg	2.34 ± 0.52	2.06 ± 0.18 ^{c}	2.12 ± 1.20 ^{b}	1.46 ± 0.74 ^{b}
V, μl/min/kg	123.2 ± 93.2	240.2 ±88.4 ^{ac}	227.6 ± 137.0 ^{b}	169.6 ± 88.6 ^{b}
RVR, dyne-sec/cm^5	32,694 ± 9,869	35,558 ± 21,533 ^{b}	54,846±22,015 ^{ab}	71,522±29,590 ^{ab}
FF, %	21.23 ± 4.06	20.10 ± 5.04	28.10 ± 11.52	31.01 ± 12.88
FE_{Na} , %	1.94 ± 0.85	7.94 ± 1.37 ^{ac}	7.02 ± 4.51 ^{ac}	6.56 ± 1.23 ^{ac}
FE_{K} , %	34.69 ± 10.82	58.68 ± 19.17 ^{a}	68.45 ± 34.99 ^{a}	67.16 ± 29.24 ^{a}
NE, ng/ml	49.93 ± 19.60	136.89 ± 39.94 ^{a}	ND	256.33 ± 201.3
E, ng/ml	9.57 ± 3.2	28.50 ± 19.95	ND	20.13 ± 22.69
DA, ng/ml	5.12 ± 7.18	15.78 ± 12.00	ND	734.29±173.18 ^{ab}

NE = Norepinephrine, E = Epinephrine, DA = Dopamine
^{a} $p < 0.05$, when compared with the control period
^{b} $p < 0.05$, when compared with the groups given RVV, RVV & DA, RVV & F
^{c} $p < 0.05$, when compared with the groups given RVV, RVV & DA
ND = No data

Effects on Plasma Catecholamine Concentrations

Plasma catecholamines were measured in group 1 and group 4, the results showed significant increases in NE levels at 2 hour in both groups whereas E was slightly increased in both groups and DA was also increased slightly in group 1. Interestingly, DA was significantly increased at 6 hour in group 4.

DISCUSSION

Intravenous infusion of RVV into the anesthetized dogs produced a reduction of MAP, RBF and urine flow rate (V). The results agreed with those previously reported[5,34]. A marked reduction in MAP was partly prostaglandin mediated since indomethacin could inhibit this effect[34] and phospholipase A_2 (PLA_2), a constituent in RVV[35], was demonstrated to increase plasma prostacyclin[36], a vasodilator generated from endothelial cells[37]. Other slow reacting substances, released by PLA_2 of RVV, could also be responsible for the reduction in MAP[38]. A slight elevation of MAP in dogs given RVV was presumably due to sympathetic stimulation and renin-angiotensin activation whereas dopamine exerted a positive inotropic effect on the myocardium, through β_1-adrenergic receptors[39]. Persistent reduction in RBF, GFR and V, and elevation of RVR following RVV infusion were compatible with acute renal failure though FF, FE_{Na} and FE_K showed slight changes. These effects could be attributable for by renal vasoconstriction which resulted from renin-angiotensin activation since angio-tensin converting enzyme inhibitor ws shown to improve renal hemodynamic alterations induced by RVV[40] and PLA_2 from RVV was demonstrated to increase plasma renin activity in rats[36].

Dopamine, a catecholamine possessing renal vasodilating effect upon stimulation of DA_1-dopaminergic receptors at low concentration, did not cause an increase in GFR and RBF as expected, no improvement of renal hemodynamic alterations evoked by RVV was observed. The result was interesting with respect to RVR, the higher increasing of RVR was observed at 2 hours after RVV infusion in the group given dopamine. Although dopamine can cause the release of norepinephrine from nerve terminals, it occurs at somewhat higher concentrations[41]. At low concentration as used in this present study, the renal vasoconstriction may be due to conversion of dopamine into norepinephrine since dopamine given intravenously is partly converted into norepinephrine as well as inactive metabolic products of monoamine oxidase and catechol-O-methyl transferase enzymes[42]. As known, RVV contains several enzymes[43], among these, L-amino acid oxidase may be capable of converting dopamine into norepinephrine which induces vasoconstric-tion. Unfortunately, there was no data on plasma catecholamines in group 2. Furosemide, a potent diuretic, showed some improvement of renal hemodynamics as seen at 2 hours after RVV infusion that only 29% decrement in RBF was observed compared to 83% decrease in group given RVV alone. Whereas GFR was decreased by approximate-ly 45% compared to 93% decrease in group given RVV plus furosemide and group given RVV alone, respectively. The results indicated that renal vasodilation evoked by furosemide could partly restore renal perfusion at early phase. Furosemide could not overcome the effects of RVV on RBF at the late phase but furosemide showed a profound natriuresis and kaliuresis despite V was increased to the level approximately 38-58% of the control level.

Furosemide, as called loop diuretic, binds to the Na^{+}-K^{+}-$2Cl^{-}$ symporter in the thick ascending limb[44] and blocks its function, bringing salt transport in this segment of the nephron to a virtual standstill. The effects of furosemide on RBF, however, are notoriously variable. The mechanism of the increase in RBF is probably prostaglandins mediated[45], prostaglandins, particularly prostacyclin, may also play an important role in mediating the renin release response to loop diuretics[46]. This effect is due to interference with NaCl transport by the macula densa, to reflex activation of sympathetic nervous system and to stimulation of the intrarenal baroreceptor mechanism. Interestingly, dopamine combined with furosemide showed prominent effects on improvement of renal hemodynamics which were altered by RVV. RBF and GFR were almost maintained during the first 2 hours, afterward the decrease was less prominent.

Combined dopamine and furosemide clearly showed diuresis, natriuresis and kaliuresis. The use of dopamine at subpharmacological doses plus furosemide in ARF therapy was first used by Lindner et al. [25] and this combined regimen has been used successfully in ARF associated with various causes[26,27]. The studies have shown that subpharmacological doses of dopamine interact with specific dopaminergic intrarenal receptors to reduce renal vascular resistance and improve cortical perfusion[50]. On the other hand, furosemide enhances synthesis of intra-renal vasodilating prostaglandins with a consequent redistribution of blood flow from medulla to cortex. Furthermore, it is possible that the renal responses to furosemide may involve endogenous dopamine[47,48], thus renal vasodilation facilitates furosemide to the site of its action in the kidney. The data on plasma catecholamines in group 4 showed significant increases in NE and DA. Plasma NE was slightly higher in group 4 than the group given RVV alone, while plasma DA was apparently increased in the group given DA and furosemide. Unfortunately, there was no data on plasma catecholamines in the group given RVV & DA or furosemide. Whether DA is enzymatically changed into NE by the action of enzymes containing in the RVV or furosemide enhances endogenous dopamine release in this model remains to be further studied.

In conclusion, apart from direct nephrotoxicity of RVV, ischemia is likely to be the common cause of ARF induced by RVV. The pharmacologic intervention in ARF may involve those related to its consequences. The prevention of RVV-induced ARF may involve maintaining an adequate degree of hydration and neutralizing the venom with specific antivenoms. A combination of dopamine in low doses with furosemide seems to be a rational method to reverse oliguria and improve renal hemodynamics in RVV induced ARF, care should be taken where dopamine is used since exogenous dopamine may be converted by the action of RVV containing enzyme into vasoconstricting norepinephrine.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by a Rajada-piseksompoj-China Medical Board Research Grant.

REFERENCES

1. Sitprija V, Boonpucknavig V. Snake venom and nephrotoxicity. In Lee CY, editor. *Snake Venoms*. Berlin: Springer-Verlag, 1978, 997-1018.
2. HLA-MON. Patterns of acute renal failure in Burma. In: Weatherall DJ, Ledingham JGGL, Warrell DA, editors. *Oxford Textbook of Medicine 2nd ed.* Oxford: Oxford University Press, 1987, 18-179.
3. Myint-Lwin, Warrell DA, Phillips RE, et al. Haemostatic, vascular and renal disturbances and response to treatment. *Lancet ii* 1985, 1259-1264.
4. Matthai TP, Date A. Acute renal failure in children following snake bite. *Ann Trop Paediatr* 1981, 1: 73-76.
5. Tungthanathanich P, Chaiyabutr N, Sitprija V. Effect of Russell's viper (Vipera russelli siamensis) venom on renal hemodynamics in dogs. *Toxicon* 1986, 24: 365-371.
6. Oken DE, Arce ML, Wilson DR. Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat : I : Micropuncture study of the development of oliguria. *J Clin Invest* 1966, 45: 724-735.
7. Chedru MR, Baethke R, Oken DE. Renal cortical blood flow and glomerular filtration in myoglobinuric acute renal failure. *Kidney Int* 1972, 1: 232-239.
8. Arendshorst WJ, Finn WF, Gottschalk CW. Pathogenesis of acute renal failure following temporary renal ischemia in the rat. *Circ Res* 1975, 37: 558-568.
9. Flanigan WJ, Oken DE. Renal micropuncture study of the development of anuria in the rat with mercury-induced acute renal failure. *J Clin Invest* 1965, 44: 449-457.
10. Ruiz-Guinazu A, Coelho JB, Paz RA. Methemoglobin-induced acute renal failure in the rat. *Nephron* 1967, 4: 257-275.
11. Cox JW, Baehler RW, Sharma H, et al. Studies on the mechanism of oliguria in a model of unilateral acute renal failure. *J Clin Invest* 1974, 53: 1546-1558.
12. Flamembaum W, McNeil JS, Kotchen TA, et al. Experimental acute renal failure induced by uranyl nitrate in the dog. *Circ Res* 1972, 31: 682-698.
13. Stein JS, Gottschall J, Osgood RW, et al. Pathophysiology of a nephrotoxic model of acute renal failure. *Kidney Int* 1975, 8: 27-41.
14. Hollenberg NK, Epstein M, Rosen SM, et al. Acute oliguric renal failure in man: Evidence for preferential renal cortical ischemia. *Medicine* 1968, 47:455-474.
15. Hollenberg NK, Adams DF, Oken DE, et al. Acute renal failure due to nephrotoxins: Renal hemodynamic and angiographic studies in man. *N Engl J Med* 1970, 282: 1329-1334.
16. Ladefoged J, Winkler K. Hemodynamics in acute renal failure. *Scand J Clin Lab Invest* 1970, 26: 83-87.
17. Hollenberg NK, Sundor T, Conroy M, et al. Xenon transit through the oliguric human kidney: Analysis by maximum likelihood. *Kidney Int* 1973, 3: 177-185.
18. Goldberg, L.I. Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmac Rev* 1972, 24: 1-29.
19. Montoreano R, Mouzet MT, Cunarro J, et al. Prevention of the initial oliguria of acute renal failure by the administration of furosemide. *Postgrad Med J* 1971, 47 (suppl.): 7-10.
20. Thiel G, Brunner F, Wunderlich P, et al. Protection of rat kidneys against $HgCl_2$-induced acute renal failure by induction of high urine flow without renin suppression. *Kidney Int* 1976, 10: S191-200.
21. Cirksena WJ. Pathogenetic studies in a model of pigment nephropathy in the rat. In: Gessler U, Schroder K, Weidinger, H, editors. *Pathogenesis and Clinical Findings with Renal Failure.* Stuttgart: Thieme Verlag, 1971, 105-116.
22. Ufferman RC, Jaenike JR, Freeman RB, et al. Effects of furosemide on low-dose mercuric chloride acute renal failure in the rat. *Kidney Int* 1975, 8: 362-367.
23. Epstein M, Schneider NS, Befeler B. Effect of intrarenal furosemide on renal function and intra-renal hemodynamics in acute renal failure. *Am J Med* 1975, 58: 510-516.
24. Talley RC, ForLand M, Beller B. Reversal of acute renal failure with a combination of intravenous dopamine and diuretics (abst). *Clin Res* 1970, 18: 518.
25. Lindner A, Cutler RE, Goodman WG, et al. Synergism of dopamine plus frusemide in preventing acute renal failure in the dogs. *Kidney Int* 1979, 16: 158-166.
26. Graziani G, Cantaluppi A, Casati S, et al. Dopamine and frusemide in oliguric acute renal failure. *Nephron* 1984, 37: 39-42.

27. Lucatello A, Sturani A, Cocchi R, et al. Dopamine plus frusemide in cocaine-associated acute myoglobinuric renal failure. *Nephron* 1992, 60: 242-243.
28. Smith HW. *Principles of Renal Physiology*. New York, Oxford University Press, 1960, 212-213.
29. Napathorn S, Chaiyabutr N, Buranakarl C, et al. Effects of acute arginine loading on renal systemic hemodynamics in dogs. *Nephron* 1992, 60: 220-225.
30. Davidson WD, Sackner MA. Simplification of the anthrone method for the determination of inulin in clearance studies. *J Lab Clin Med* 1963, 62: 351-356.
31. Erik G, Ronald M. High performance liquid chromatography assay of free norepinephrine, epinephrine, dopamine, vanillylmandelic acid and homovanillic acid. *J Chromatograp* 1985, 343: 9-20.
32. Gregory K and William M. Determination of free methyldopa in plasma by high performance liquid chromatography and electrochemical detection. *J Phar Sci* 1980, 69: 897-900.
33. Daniel WW. *Biostatistics : A Foundation for Analysis in the Health Sciences.* 5th. ed. Chihester, Wiley, 1991, 287-289.
34. Thamaree S, Sitprija V, Tongvongchai S, et al. Changes in renal hemodynamics induced by Russell's viper venom: Effects of indomethacin. *Nephron* 1994, 64: 209-213.
35. Huang HC, Lee CY. Isolation and pharmacological properties of phospholipase A_2 from Vipera russelli (Russell's viper) snake venom. *Toxicon* 1984, 22: 207-217.
36. Huang HC. Effects of phospholipase A_2 from Vipera russelli snake venom on blood pressure, plasma prostacyclin level and renin activity in rats. *Toxicon* 1984, 22: 253-264.
37. Sigal E. The molecular biology of mammalian arachidonic acid metabolism. *Am J Physiol* 1991, 260: L13-L28.
38. Huang HC. Release of slow reacting substance from the guinea pig lung by phospholipase A_2 of Vipera russelli venom. *Toxicon* 1984, 22: 359-372.
39. Goldberg LI, Rajfer SI. Dopamine receptors: Applications in clinical cardiology. *Circulation* 1985, 72: 245-248.
40. Chaiyabutr N, Sitprija V, Kato S, et al. Effects of converting enzyme inhibitor on renal function of rats following Russell's viper venom administration. *ICMR Annals* 1985, 5: 169-180.
41. Higgins TL, Chernow B. Pharmacotherapy of circulatory shock. *DM* 1987, 133: 309-361.
42. Kopin IJ. Catecholamine metabolism: Basic aspects and clinical significance. *Am Soc Pharmaco Exp Ther* 1985, 37: 333-364.
43. Warrell DA. Snake Venoms in science and clinical medicine 1. Russell's viper: Biology, venom and treatment of bites. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989, 83: 732-740.
44. Koenig B, Ricapito S, Kinne R. Chloride transport in the thick ascending limb of Henle's loop potassium dependence and stoichiometry of the NaCl cotransport system in plasma membrane vesicles. *Pflugers Arch* 1983, 399: 173-179.
45. Brater D. Resistance loop diuretics. Why it happens and what to do about it? *Drugs* 1985, 30: 427-443.
46. Oates JA, Whorton AR, Gerkens JF, et al. The participation of prostaglandins in the control of renin release. *Fed Proc* 1979, 38: 72-74.
47. Nowicki S, Enero MA. Role of dopamines1-receptors in mediating renal responses to furosemide in the rat. *General Pharmacology 1991,* 22: 459-63.
48. Nowicki S, Levin G, Enero MA. Involvement of renal dopamine synthesis in the diuretic effect of furosemide in normohydrated rats. *J Pharm Exp Ther* 1993, 264: 1377-1380.

COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF THREE ONDANSETRON PREPARATIONS IN HEALTHY SUBJECTS

Maleeya Manorot, Noppamas Rojanasatien, Boonyium Kumsorn

Division of Clinical Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, THAILAND

ABSTRACT

The bioequivalence of three oral preparations of generic ondansetron were evaluated; Onsia 8® (generic product A) and Onsia 4® (generic product B) manufactured by the Siam Bheasach, Thailand, as test preparations and Zofran® (Glaxo Wellcome), as reference preparation. The three preparations were administered as a single oral dose of 8 mg according to a randomized three-period crossover design to 12 healthy Thai male volunteers. After drug administration, serial blood samples were collected over a period of 24 hours. Ondansetron plasma concentrations were measured using HPLC with UV/VIS detection at 305 nm. Pharmacokinetic parameters were derived by noncompartmental pharmacokinetic method. The 90% CI of the ratio of $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} of generic product A/Zofran® on log transformed data were 0.90-1.15 and 0.95-1.21, respectively, and were 0.92-1.25 and 0.91-1.19 for $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} of generic product B /Zofran®, respectively. These values were well within the bioequivalence range of 0.8-1.25. The mean difference of T_{max} between generic product A - Zofran® and generic product B-Zofran® were 15% and 6%, respectively. These values were less than 20%, an US-FDA acceptable value for T_{max} difference. Thus, the three preparations could be considered bioequivalent regarding rate and extent of absorption and they can be used interchangeably when cost-effectiveness is concerned.
Key words : ondansetron, bioequivalence

Address correspondence and reprint request to : Maleeya Manorot, M.D., Division of Clinical Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand. Tel : 945358, Fax : 217144

INTRODUCTION

Ondansetron is a selective 5-HT_3 receptor antagonist with antiemetic properties[1,2]. It is now approved for use in the prevention of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. In healthy volunteers, the drug is well absorbed from the gut and undergoes limited first-pass metabolism. The drug is first detected in plasma 30 minutes after a single 8 mg oral administration. The average time to reach peak concentration is 1-3 hours and the peak concentrations range between 20-40 µg/L[3,4,5,6]. Its oral bioavailability is approximately 56-70%[4,5]. The dispositions of ondansetron following both oral and intravenous dosing are similar with a terminal elimination half-life of 3-5 hours[3,5,6]. The drug is extensively metabolized by the liver and the hepatic oxidative metabolism accounts for more than 95% ondansetron clearance from the body[6]. The extent and rate of ondansetron's absorption are greater in women than in men. Slower clearance, smaller apparent volume of distribution and higher absolute bioavailability resulted in higher plasma ondansetron levels in women. Nonetheless, clinical significance of gender-related differences of its disposition is not known. Ondansetron is generally well tolerated. Toxicities are mild and transient, including headache, dizziness, constipation and rarely, anaphylaxis and hypotension[6,7].

Ondansetron in the range of 8-32 mg/day is generally recommended for prevention and/or treatment of nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy and post-operation. Since any different manufacturing process at different manufacturers may affect their drug preparations, and thus, their pharmacokinetics and their bioequivalence. Therefore, the purpose of this study was to compare the bioavailability of generic ondansetron oral preparations (Onsia®, Siam Bheasach, Bangkok, Thailand) and the innovator's preparation (Zofran®, Glaxo Wellcome) in healthy Thai male volunteers.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Since gender is a factor affecting ondansetron pharmacokinetics, only male volunteers were enrolled in this study[7]. Twelve healthy adult male volunteers participated in the study. Their ages ranged from 18-48 years (mean ± SD, 30.3 ± 10.5), weights ranged from 51-72 kg (mean ± SD, 64 ± 7.4) and heights ranged from 158-182 cm (mean ± SD, 167.1 ± 7.7). Subjects included in the study were healthy as judged by history, physical examination, and laboratory investigation. Laboratory tests that were performed included complete blood counts and differentials, blood urea nitrogen, creatinine, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and bilirubin. None had a history or evidence of disease especially kidney, liver, gastrointestinal, and hematological diseases. Subjects were refrained from any medications for 1 week before, during, and 1 week after the study period. Cigarette smokers and alcoholic subjects were excluded from the study. A written and informed consent was obtained from each volunteer. The protocol of the study was approved by the Ethical Committee at Chiang Mai University, Chiang Mai, Thailand.

Study Drugs

Reference drug : Zofran® (Glaxo Wellcome Operation, Greenford, UK) 8mg oral tablets (lot No. L/C 1W0737CC).

Test drugs : Onsia® (Siam Bheasach, Thailand)
8 mg oral tablets (lot No. T882022), generic product A (Onsia 8®)
4 mg oral tablets (lot No. T882017), generic product B (Onsia 4®)

Study Design

Subjects received each treatment in an open three-period crossover design. Since the most frequent dosage used clinically of ondansetron is 8 mg, a tablet of 8 mg Zofran®, a tablet of 8 mg generic product A, or two tablets of 4 mg generic product B were studied. On the study day, subjects were admitted to the Clinical Pharmacology Unit of the Department of Pharmacology, the Faculty of Medicine, Chiang Mai University at 7 AM after an overnight fast. Baseline vital signs were measured at the beginning of a visit. A peripheral intravenous catheter for blood sample collection was placed into a forearm vein using aseptic technique. Thereafter, subjects were randomized to receive a single oral dose of 8 mg ondansetron, either a test or reference preparation with 200 ml of water. Ten ml aliquots of blood samples were drawn in sodium heparin tubes just before oral dosing and at 30 minutes, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 15 and 24 hours post dose. Blood samples were centrifuged within 30 minutes, then the plasma was kept immediately at -20^{0}C until analysis. The subjects were asked to remain fasting for 4 hours into the study. No water was permitted 2 hours after dosing. Lunch was served after the 4 hours blood drawn was completed. The following study visits were at least 1 week apart from the previous visit. The same procedure was performed except the different oral preparation of the other drug company was administered to the same patient. The food and fluid intake in all study periods were identical. The study periods were separated by 1 week. No drugs, alcohol, or caffeine-containing beverages were allowed within 24 hours prior to and during the study.

Analytical Technique

Ondansetron in plasma was determined by the use of a high performance liquid chromatography (HPLC) after CN solid-phase extraction [Accubond, SPE 1ml, 100 mg CYANO (J&W Scientific, Calif. USA)] and separation on an Inertsil silica column (Sil 150-5, 4.6 x 150 mm., GL Sciences Inc.). The HPLC system consisted of an DUG-3A degasser and LC-l0 AS pump connected to a SPD-lOA UV/VIS detector. Separation was performed at 40 ^{0}C on an Inertsil Silica HPLC column with ultraviolet detection at 305 nm. The mobile phase was a mixture of 0.025 M sodium acetate buffer adjusted to pH 4.2 with glacial acetic acid, and acetonitrile at the ratio 6:4 (v/v). Samples and standards were prepared with the use of CN solid-phase extraction. The extraction and evaporation procedures were carried out on a J&W SPE Vacuum Manifold and Savant Speed Vac Concentrator, respectively. This method being developed was modified from the method successfully employed in previous studies[4,5]. Calibration standard (0.5-20.0 ng/ml) and control plasma were analyzed in duplicate. Linear regression analysis of peak-heights vs ondansetron concentrations, consistently gave coefficients of determinant (R^2) of 0.999 or better. Ondansetron concentrations in quality control and study samples were quantified by comparison of the peak height with these standard lines using the external standard method[4,5]. Samples containing drug concentrations in excess of 20 ng/ml were analyzed after dilution with control plasma to within the calibration range of the assay. The method was validated using 5 sets of control samples at 3 different drug concentrations and a single calibration curve run concurrently for within-run accuracy and precision. For between-run assay precision, the six independent assay were studied on 4 different days. The mean coefficient of variation of the calculated concentration values were consistently less than 10%.

Statistical Methods and Data Analysis

A model-independent pharmacokinetic method was used to derive the pharmacokinetic parameters with the use of TOPFIT, a pharmacokinetic data analysis program for PC. The following parameters were derived:time to reach the maximal plasma concentration (T_{max}), the maximal plasma concentration (C_{max},), area under the concentration-time curve (AUC), mean residence time (MRT), and plasma elimination half-life ($t_{1/2}$).

The differences in the pharmacokinetic parameters of the generic and the innovator ondansetron oral preparations given at the same 8 mg dosage were investigated. Bioequivalence testing comprised of assessment with respect to the rate (C_{max}, T_{max}) and extent (AUC) of ondansetron absorption. The C_{max} and AUC will be analyzed by parametric method (logarithmically transformed the data and performed the analysis of variance to obtain the variance estimate). Thereafter, using the variance estimate (S^2) obtained from the analysis of variance, the 90% confidence intervals (90% CI) of AUC and C_{max} were calculated [8]. Only AUC extrapolated to infinity ($AUC_{0-\infty}$), a characteristic of the extent of absorption in the single dose study was used for the calculation. It is important that the extrapolation fraction should not exceed 20 % of the total AUC. The antilogarithm of the confidence interval would express the bioequivalence as a ratio of (Test/Reference) product. The US-FDA and the Canadian Health Protection Branch accept the bioequivalence ranges of 0.8-1.25 for the 90 % CI of AUC and C_{max}. The T_{max} was statistically analyzed as an absolute difference. The stipulated bioequivalence range of

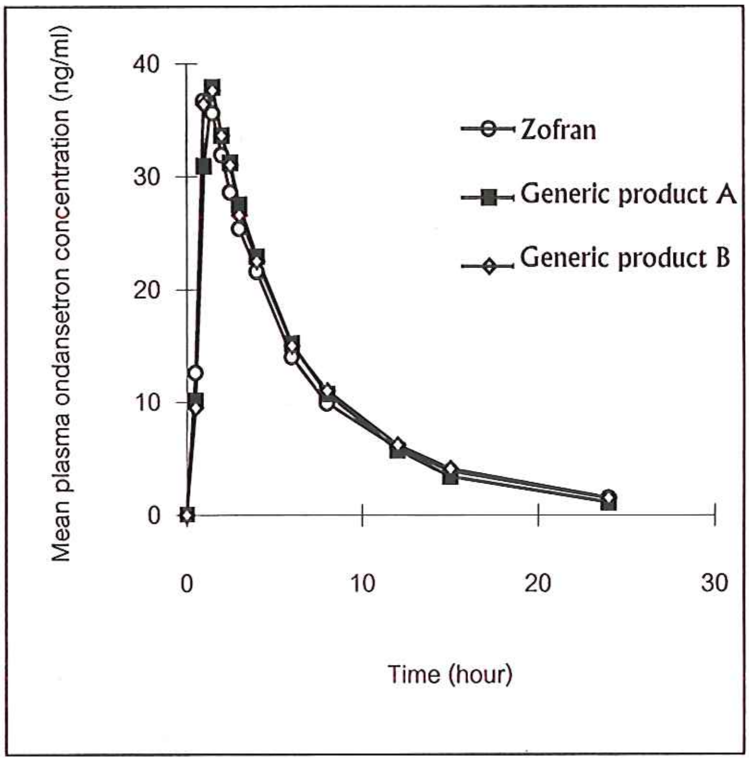


Figure 1 Mean plasma concentration-time curves following a single oral dose of 8 mg. Zofran®, generic product A, and two tablets of generic product B.

difference of T_{max} (test-reference) is ± 20% of the reference T_{max}.[9, 10]

RESULTS

All subjects completed the study without any serious adverse effects from neither Zofran® (innovator's product) nor generic ondansetron (Onsia®). The mean plasma concentration-times of each preparation were compared and presented in Figure 1. The calculated pharmacokinetic parameters following single oral administration of 8 mg ondansetron were then summarized and presented as mean ± SD to compare between the three preparations (Table 1). Following an oral administration of a 8 mg dose of ondansetron (Zofran®, generic product A, and generic product B), the absorption was rapid with the mean C_{max} (ng/ml) of 39.33 ±12.11 , 41.75 ± 10.72, and 40.95 ± 12.38, respectively. The mean AUC $_{0-\infty}$ (ng.hr/ml) of Zofran®, generic product A, and generic product B were 253.95 ± 127.54, 241.49 ± 76.93, and 257.25 ± 89.82, respectively.

Table 2 illustrates the mean and 90% CI of the ratio (generic product A/Zofran® and generic product B/ Zofran®) of the C_{max}, AUC

Table 1 Comparison of ondansetron pharmacokinetic parameters (mean ± SD) following single oral administration of 8 mg Zofran®, generic product A , and generic product B.

Parameters	Zofran®	Generic product A	Generic product B
C_{max} (ng/ml)	39.33 ± 12.11	41.75 ± 10.72	40.95 ± 12.38
T_{max} (hr)	1.21 ± 0.26	1.42 ± 0.36	1.29 ± 0.33
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/ml)	253.95 ± 127.54	241.49 ± 76.93	257.25 ± 89.82
MRT (hr)	7.23 ± 1.65	6.76 ± 1.47	7.41 ± 1.27
$t_{1/2}$ (hr)	5.57 ± 1.01	4.70 ± 1.39	5.61 ± 0.63

Table 2 Parametric 90% confidence intervals (90%CI) of the mean pharmacokinetic parameters of the test (generic product A and generic product B) and the reference preparation (Zofran®).

Parameters	Generic product A/Zofran®		Generic product B/Zofran®	
	Mean	90% CI	Mean	90% CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/ml)	1.02	0.90-1.15	1.08	0.92-1.25
C_{max} (ng/ml)	1.07	0.95-1.21	1.04	0.91-1.19
Parameter	[generic product A - Zofran®]		[generic product B - Zofran®]	
$\%T_{max}$ difference	15%		6%	

$_{0-\infty}$, as well as the differences of T_{max} between the test and reference preparations. The percent differences of T_{max} (generic product A and generic product B-Zofran®) were 15% and 6%, respectively.

DISCUSSION

The bioequivalence of the three preparations of ondansetron tablets were evaluated in this study. The average AUC-extrapolated portion was less than 10 % of the total AUC, since the blood sampling time is long enough and this assay was fairly sensitive. The mean C_{max} values of a 8 mg dose of ondansetron (Zofran®, generic product A, and generic product B) compared favorably well with mean values reported in the literature (20-40 ng/ml) and were not different statistically between the three preparations. The three preparations were rapidly absorbed and reached the mean T_{max}(hour) of 1.21 ± 0.26, 1.42 ± 0.36, and 1.29 ± 0.33, respectively. The mean T_{max} of ondansetron in healthy male volunteers was consistent with the values reported in the literature (3-5 hours). The MRT of the three preparations are nearly identical and were not statistically different between these preparations. The means (parametric 90% CI) of the ratios (generic product A / Zofran® and generic product B / Zofran®) of AUC $_{0-\infty}$ and C_{max} were well within the bioequivalence range of 0.8-1.25 for the ratios (Test/Reference) of AUC and C_{max} as established by the US-FDA. A small range of confidence intervals observed in this study verified that an adequate number of subjects were enrolled. The means of T_{max} differences (generic product A - Zofran® and generic product B - Zofran®) were less than 20 %, an US-FDA acceptable value. Thus, this study demonstrated bioequivalence regarding rate and extent of ondansetron absorption in healthy Thai male volunteers and the two generic ondansetron preparations (8 mg and 4 mg) possessed a high probability of demonstration practical equivalence as Zofran®.

CONCLUSION

We conducted the bioequivalence testing of 8 mg and 4 mg oral formulations of ondansetron (Onsia® vs Zofran®) in 12 healthy male volunteers. The results showed that these formulations were well tolerated. Ondansetron pharmacokinetic parameters obtaining from this study were comparable to those values reported in the literature. We also demonstrated bioequivalence of these products concerning the rate and extent of absorption. The parametric 90% CI and point estimates of the mean difference of these parameters were well within the acceptable range based on standard bioequivalence guidelines. Therefore, the two oral preparations of generic ondansetron (Onsia 8® and Onsia 4®l) can be used interchangeably with the innovative product (Zofran®) when the cost-effectiveness is concerned.

REFERENCES

1. Hesketh PJ, Murphy WK, Lester EP, et al. GR 38032F (3R-C507/75): A novel compound in the prevention of acute cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1989; 7 :700-5.
2. Grungberg SM, Stevenson LI, Russel CA,

compound in the prevention of acute cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1989; 7 :700-5.
2. Grungberg SM, Stevenson LI, Russel CA, et al. Dose ranging phase I study of the serotonin antagonist GR 38032F for prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 1989; 7 : 1137-41.
3. Baber N, Palmer JL, Frazer NM, et al. Clinical pharmacology of ondansetron. *Eur. J Anesth* 1992; Suppl 6 : S11-8.
4. Colthup PV, Palmer JL. The determination in plasma and pharmacokinetics of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25 (suppl 1) : S71-4.
5. Colthup PV, Felgate CC, Palmer JL, et al. Determination of ondansetron in plasma and its pharmacokinetics in the young and elderly. *J Pharm Sci* 1991; 80 : 868-71.
6. Blackwell CP, Harding SM. The clinical pharmacology of ondansetron. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25 (suppl 1) : S21-4.
7. Pritchard JF, Bryson JC, Kernodle AE, et al. Age and gender effects on ondansetron pharmacokinetic evaluation of healthy aged volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 51-5.
8. Nation RL, sansom LN. Bioequivalence requirements for generic products. *Pharmacol Ther* 1994; 62 : 41-55.
9. Sauter R, Steinijans VW, Diletti E, et al. Presentation of results from bioquivalence studies. *J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30 (Suppl 1) S7-30.
10. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluation. 11th ed. Bethesda (MD) : US Government Printing Office, 1991.

THE SEDATIVE SIDE EFFECTS OF ANTIHISTAMINES (AH_1)

Pravit Akarasereenont

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, THAILAND.

ABSTRACT

Sedation is regarded as a common side effect of most antihistamines, more formally termed H_1 receptor antagonists (AH_1), of which their locus and mechanism of action in the human brain remains unknown. The hypothesis is that histamine acts at cortical H_1 receptors to enhance behavioral arousal, thus the blockade of the H_1 receptors by AH_1 induces sedation. Consequently, second generation AH_1 has been developed with the goal to reduce CNS side effects including sedating effect by decreasing the drug penetration through blood brain barrier and increasing its peripheral H_1 receptor binding affinity. However, as cardiac side effects of the second generation AH_1 such as terfenadine and astemizole have been increasingly reported, third generation AH_1, such as fexofenadine, are developed to attenuate cardiac side effects using active metabolite criteria. This classification is still in controversy as recently cardiac effect of fexofenadine has been reported. This article will only summarize the sedative and CNS effects of these new generation AH_1, which have been reported, i.e., terfenadine, astemizole, loratadine, cetirizine and fexofenadine.

Key words : CNS, histamine, adverse effect

Address correspondence and reprint requests to: Pravit Akarasereenont, MD. PhD. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, THAILAND. Tel/Fax: 4197569, e-mail: sipak@mahidol.ac.th

Antihistamines หรือ H_1-receptor antagonists (AH_1) ถูกนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ในวงกว้าง เพื่อบรรเทาอาการของโรคภูมิแพ้ต่าง ๆที่มี histamine เป็นต้นเหตุ โดยเฉพาะ allergic rhinitis และ allergic dermatitis และยังใช้บรรเทาอาการของโรคอื่น ๆที่ไม่ใช่โรคภูมิแพ้ เช่น อาการคันจากโรคเชื้อราที่ผิวหนัง motion sickness และ irradiation sickness[1] อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงจากการใช้ยาในกลุ่ม AH_1 ที่สำคัญและพบได้บ่อยที่สุดคือ sedation[2] ทำให้มีการพัฒนายาในกลุ่มนี้ออกมาใหม่อีกหลายชนิดเพื่อลดผลข้างเคียงดังกล่าว

กลไกการเกิด sedation จากการใช้ AH_1

เชื่อว่าเกิดจากการที่ AH_1 สามารถซึมผ่าน blood brain barrier (BBB) เข้าสู่สมอง แล้วออกฤทธิ์กดที่ระบบประสาทส่วนกลาง[3] โดยกลไกการเกิดที่แท้จริงในระบบประสาทส่วนกลางยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีรายงานที่แสดงให้เห็นว่า histamine เกี่ยวข้องกับการตื่นตัว โดยออกฤทธิ์ที่ H_1 receptor บริเวณ cortical neuron ทำให้มีการกระจายของกระแสประสาทไปยังบริเวณอื่นที่เกี่ยวข้องกับการตื่นตัวของสมอง[4] ดังนั้น AH_1 ชนิดใดที่สามารถผ่าน BBB ได้มากก็จะมีฤทธิ์ทำให้เกิด sedation ได้มาก จากการไปแย่งจับกับ histamine ที่ cortical H_1 receptor นอกจากนี้ความสามารถในการเลือกจับกับ peripheral H_1 receptor มากกว่า central H_1 receptor มีส่วนทำให้ sedating effect ลดน้อยลงด้วย การพัฒนายา AH_1 รุ่นใหม่ ๆ ในปัจจุบันจึงเน้นไปที่การลดการซึมผ่านของยาเข้าสู่สมองหรือเพิ่มความสามารถในการเลือกจับกับ peripheral H_1 receptor มากกว่า central H_1 receptor เพื่อลดฤทธิ์ sedation ดังกล่าว[5,6]

การจัดแบ่งกลุ่มของ AH_1

AH_1 แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มดังแสดงในตารางที่ 1 การจัดแบ่งกลุ่มดังกล่าวอาศัยเกณฑ์ที่สำคัญคือฤทธิ์ sedation นอกจากนี้การจัดแบ่งกลุ่มของ AH_1 ยังแบ่งได้อีกรูปแบบหนึ่งคือ first, second และ third generation โดยอาศัยเกณฑ์เรื่องฤทธิ์ sedation, ผลต่อหัวใจ และตัวยาเป็น active metabolite[7] โดยที่เกณฑ์เรื่องผลต่อหัวใจยังไม่มีข้อสรุปที่แน่ชัดว่าจะสามารถแบ่งกลุ่มระหว่าง second และ third generation ได้ชัดเจน เช่นผลของ loratadine[8-13] (second generation) และ cetirizine[11,14-16] (third generation) ต่อหัวใจที่มีรายงานขัดแย้งกัน รวมถึง fexofenadine (third generation ตัวล่าสุด) ซึ่งเป็น active metabolite ของ terfenadine และเริ่มมีรายงานผลต่อหัวใจ 1 รายในสหรัฐอเมริกา[17] ดังนั้นคงต้องมีการติดตามผลข้างเคียงทางด้านนี้ด้วย นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงฤทธิ์ sedation ของ cetirizine[18-21] ทำให้การจัดแบ่งกลุ่มของยาในรูปแบบหลังยังมีข้อโต้แย้ง การศึกษาทางระบาดวิทยาเพิ่มเติมจะเป็นแนวทางในการจัดแบ่งกลุ่มของ AH_1 โดยเฉพาะ second และ third generation AH_1 ได้แน่ชัดยิ่งขึ้น ดังนั้น ในที่นี้ sedating AH_1 จะหมายถึง first generation AH_1 และ nonsedating AH_1 จะหมายถึง second และ third generation AH_1

ตารางที่ 1 การจัดแบ่งกลุ่มของ AH_1 โดยอาศัยฤทธิ์ sedation

กลุ่มของ AH_1	**ตัวอย่างยา**
Sedating AH_1	chlorpheniramine, brompheniramine, dimenhydrinate, pyrilamine, cyproheptadine, hydroxyzine, oxatomide, mequitazine, promethazine, ketotifen
Nonsedating AH_1	terfenadine, astemizole, loratadine, cetirizine*, fexofenadine

* มีรายงานถึงฤทธิ์ sedation ของยา โดยผู้เชี่ยวชาญบางกลุ่มจัดให้ cetirizine อยู่ในกลุ่มของ sedating AH_1

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์และคุณสมบัติที่สำคัญระหว่าง first และ second/third generation AH_1

Properties	**(Sedating AH_1) First generation AH_1**	**(Nonsedating AH_1) Second/Third generation AH_1**
Pharmacokinetic profile		
Absorption	Rapid	Rapid
T_{max}	2-3 h	1-3 h
$T_{1/2}$	2-4 h (e.g. diphenhydramine) 20-25 h (e.g. chlorpheniramine)	7-24 h (most), 1-2 wk (astemizole)
Distribution	Large volume	Large volume
Metabolism	Hepatic CYP450 Inactive metabolites	Hepatic CYP450 Some active metabolites
Elimination	Slow, renal	Renal (most), fecal/biliary (astemizole)
Efficacy profile		
H_1 binding	Competitive/reversible	Non-competitive
Safety profile		
CNS effects	Sedation Suppression/stimulation	No sedation*
Cardiac effects	None	Torsades (terfenadine, astemizole)
Other side effects	Anticholinergic Antimuscarinic Antiadrenergic	Anticholinergic (cetirizine) Weight gain (astemizole)
Drug interactions	Minimal significance	Some significance via CYP450

* There are some reports on cetirizine sedating side effect.

ผลของเภสัชจลนศาสตร์ต่อฤทธิ์ sedation ของ AH_1

ดังได้กล่าวแล้วว่าฤทธิ์ sedation ที่แตกต่างกันของ AH_1 เกิดจากความแตกต่างในการซึมผ่านของยาและปริมาณยาอิสระในพลาสม่าที่เข้าสู่สมองไปจับกับ H_1 receptor ที่ cortical neuron ซึ่งเกี่ยวข้องกับเภสัชจลนศาสตร์ของ AH_1 แต่ละชนิด จึงขอกล่าวถึงเพื่อประกอบความเข้าใจในเรื่องฤทธิ์ sedation ของ AH_1 (ตารางที่ 2)

Sedating (first generation) AH_1

โมเลกุลของยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็น lipophilic ทำให้ง่ายต่อการซึมผ่านผนังเซลล์ ซึ่งรวมไปถึงการซึมผ่าน BBB ไปออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง นอกจากนี้ยาจับกับพลาสม่าโปรตีนปานกลางทำให้มีระดับยาอิสระในอัตราส่วนที่มากกว่ายาในกลุ่ม second และ third generation AH_1 ซึ่งจะช่วยเสริมฤทธิ์ sedation ของ AH_1 อีกทางหนึ่ง ยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ถูกดูดซึมได้เร็ว ระดับยาในเลือดสูงสุดประมาณ 2-3 ชั่วโมงหลังกินยา และออกฤทธิ์หลังจากนี้ภายใน 30 นาที ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ส่วนใหญ่สั้น ยามีการกระจายไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆได้มาก อัตราการขจัดยาอยู่ในระดับต่ำ โดยยาส่วนใหญ่ถูกทำลายที่ตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 Metabolites ส่วนใหญ่อยู่ในรูป inactive และขจัดออกทางไตภายใน 24 ชั่วโมงหลังกินยา[22]

Nonsedating (second and third generation) AH_1

โมเลกุลของยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่เป็น lipophobic ทำให้ยากต่อการซึมผ่านผนังเซลล์ จึงผ่าน BBB ไปออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางได้น้อย ระดับยาอิสระก็มีอัตราส่วนที่น้อยกว่ายาในกลุ่ม first generation AH_1 จึงช่วยลดฤทธิ์ sedation ของ AH_1 อีกทางหนึ่ง ยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่ถูกดูดซึมได้เร็ว ระดับยาในเลือดสูงสุดประมาณ 1-3 ชั่วโมงหลังกินยา และออกฤทธิ์หลังจากนี้ภายใน 30 นาที ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ส่วนใหญ่นาน ยามีการกระจายไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆได้มาก ยาส่วนใหญ่ถูกทำลายที่ตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 Metabolites มีทั้งในรูป active และ inactive และขจัดออกทางไตหรือทางน้ำดีบางส่วน[22] (ตารางที่ 3)

ฤทธิ์ sedation ของ second and third generation AH_1 ชนิดต่าง ๆ

ยาในกลุ่ม second และ third generation AH_1 ถึงแม้จะจัดอยู่ในกลุ่ม nonsedating แต่ก็ยังมีความแตกต่างในฤทธิ์ sedation ดังจะกล่าวต่อไป

Terfenadine (second generation AH_1)

เป็นยาขนานแรกในกลุ่ม nonsedating AH_1 ที่มีการนำมาใช้ มีการศึกษาถึงฤทธิ์ของ terfenadine ต่อระบบประสาทส่วนกลางหลายรูปแบบ พบว่าถ้ากินในขนาด 120 มก. ครั้งเดียว ผล sedation และผลต่อ psychomotor performance ซึ่งรวมถึง driving performance ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ใช้ยาหลอก แต่ถ้ากินในขนาด 60 มก. วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน จะมีผลดังกล่าว

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบเภสัชจลนศาสตร์และคุณสมบัติที่สำคัญของยาในกลุ่ม nonsedating (second/third generation) AH_1

Properties	Terfenadine	Astemizole	Loratadine	Cetirizine	Fexofenadine
T_{max}	2.5 h*	1 h	1 h	1 h	1 h
$T_{1/2}$	3.5 h*	20 h	8.4 h		
	6-12 h**	7-11 d**	28 h*	9 h	12-14 h
Absorption	Decreased with food	Decreased with food	No food effect	No food effect	Decreased with food
Protein binding	97%	96.7%	97%	93%	50-70%
	70%*		73-77%*		
First pass metabolism (hepatic)	Extensive P450-CYP3A4	Extensive P450-CYP3A4	Extensive P450-CYP3A4 P450-CYP2D6	Limited	Limited
Active metabolites	Carboxylated	Hydroxylated	Descarbo-ethoxylated	None	None
Elimination					
urinary	40%		50%	70%	11%
fecal	60%	Primarily fecal	50%	10%	80%
Dose	60 mg BID	10 mg QD	10 mg QD	10 mg QD	60 mg BID
Onset of action	1-2 h	1-5 days	1-2 h	1-2 h	1-2 h

* = refers to active metabolite, ** = parent drug and metabolite

แตกต่างจากกลุ่มที่ใช้ยาหลอกเล็กน้อยแต่ไม่มีความสำคัญทางสถิติ[23,24] อย่างไรก็ตามมีรายงานถึงผลข้างเคียงต่อหัวใจจากการใช้ยานี้มากขึ้น[8,25-27] จึงควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในขนาดสูง เพราะถึงแม้จะไม่มีผลทาง sedation แต่อาจมีผลต่อหัวใจได้

Astemizole (second generation AH_1)

เป็นยาขนานที่สองในกลุ่ม non-sedating AH_1 ต่อมาจาก terfenadine ที่มีการนำมาใช้ ข้อเสียของยานี้ที่สำคัญคือออกฤทธิ์ช้าและมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว[22,28] นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงผลข้างเคียงต่อหัวใจเช่นเดียวกับ terfenadine[8,25-27] ส่วนฤทธิ์ sedation พบว่ามีน้อยกว่ากลุ่มยาหลอก และน้อยกว่ายาในกลุ่ม first generation AH_1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[28-31] แต่เมื่อเทียบกับยาอื่นในกลุ่ม second และ third generation AH_1 เช่น terfenadine และ loratadine แล้ว มีหลายรายงานที่บ่งชี้ว่ายานี้มีฤทธิ์ sedation มากกว่า[32-34]

Loratadine (second generation AH_1)

จัดอยู่ในกลุ่ม second generation AH_1 เนื่องจากตัวยาไม่ได้เป็น active metabolite ของ AH_1 ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน สำหรับฤทธิ์ sedation พบว่ามีน้อยกว่ากลุ่มยาหลอกและน้อยกว่ายาในกลุ่ม first generation AH_1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[34-36] แต่เมื่อเทียบกับยาในกลุ่ม second และ third generation AH_1 ด้วยกันแล้ว หลายรายงานบ่งชี้ว่า loratadine มีฤทธิ์ sedation น้อยกว่า astemizole และ cetirizine แต่ใกล้เคียงกับ terfenadine เมื่อให้ในขนาดรักษา[8,21,32] สำหรับผลข้างเคียงต่อหัวใจที่มีรายงานขัดแย้งกันนั้น[8-13] เมื่อวิเคราะห์จากสูตรโครง

สร้างพบว่า loratadine มี side chain ที่ต่อจาก N-substituent สั้น และ basicity ต่ำ จึงจัดให้ loratadine อยู่ใน Class C (ไม่พบผลต่อหัวใจ) ตาม Zhang's classification of cardiac action of antihistamine[38]

Cetirizine (third generation AH_1)

จัดเป็น carboxylated metabolite ของ hydroxyzine ยานี้มีฤทธิ์ sedation น้อยกว่ายาหลอกและยาในกลุ่ม first generation AH_1 อย่างชัดเจน[39] อย่างไรก็ตามถึงแม้ยานี้จะจัดอยู่ในกลุ่ม third generation AH_1 ซึ่งไม่ควรมีผลข้างเคียงต่อหัวใจและไม่มีฤทธิ์ sedation แต่มีหลายรายงานที่บ่งชี้ว่า cetirizine มีฤทธิ์ sedation มากกว่ายาในกลุ่ม second generation AH_1 เช่น loratadine และ terfenadine[39-43] โดย sedation ที่เกิดขึ้นเป็น dose related effect นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงผลต่อหัวใจของ cetirizine ที่ขัดแย้งกันหลายรายงาน[11,14-16] โดยที่ตามสูตรโครงสร้างของยาไม่ได้มีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ต่อหัวใจ[35]

Fexofenadine (third generation AH_1)

จัดเป็น active metabolite ของ terfenadine มีฤทธิ์ประมาณ 1 ใน 3 เท่าของ terfenadine[23] ฤทธิ์ sedation น่าจะใกล้เคียงหรือน้อยกว่า terfenadine เมื่อให้ในขนาดที่เท่ากัน เนื่องจากยังเป็นยาใหม่ มีข้อมูลการศึกษาน้อย จึงควรระมัดระวังในแง่ของการใช้ยาในขนาดสูง โดยเฉพาะผลข้างเคียงต่อหัวใจ ซึ่งเริ่มมีรายงาน 1 รายจากการใช้ยา[17]

การศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์ sedation ของ AH_1

มีการศึกษาฤทธิ์ sedation ของ second และ third generation AH_1 ชนิดต่าง ๆ ไว้หลายการศึกษา ซึ่งสามารถสรุปได้ว่า second และ third generation AH_1 มีฤทธิ์ sedation น้อยกว่า first generation AH_1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับยาในกลุ่ม first generation AH_1 โดยทั่วไปพบว่ายาในกลุ่ม ethanolamine และ phenothiazine มีฤทธิ์ sedation มากกว่ายาในกลุ่มอื่น ๆ[41] ส่วนความแตกต่างในฤทธิ์ sedation ของ second และ third generation AH_1 ด้วยกันเองมีความหลากหลายมาก ในที่นี้ได้พยายามศึกษาจากรายงานที่มีการเปรียบเทียบยาตั้งแต่ 3 ถึง 4 ชนิดขึ้นไป จากการวิเคราะห์ของ Adelsberg[32] ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากหลายการศึกษาพบว่า terfenadine และ loratadine มีฤทธิ์ sedation ไม่แตกต่างจากการใช้ยาหลอก และไม่พบผลต่อ objective measurement ทาง psychomotor หรือ cognitive function เมื่อใช้ยาในขนาดรักษา สำหรับ cetirizine ในบางรายงานพบว่ามีฤทธิ์ sedation และทำให้เกิด psychomotor impairment แต่บางรายงานก็ไม่พบฤทธิ์ดังกล่าว ส่วน astemizole ไม่สามารถวิเคราะห์ในแง่ผลต่อระบบประสาทส่วนกลางได้ เนื่องจากมีข้อมูลไม่สมบูรณ์ การศึกษาอีกงานหนึ่งของ Simons และคณะ[44] ซึ่งศึกษาผลของ AH_1 6 ชนิด (diphenhydramine 50 mg, ketotifen 2 mg, astemizole 10 mg, terfenadine 60 mg, loratadine 10 mg และ cetirizine 10 mg) ต่อระบบประสาทส่วน

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบฤทธิ์ sedation และผลต่อ cognitive and psychomotor function ของ AH_1 แต่ละชนิด

AH_1	Sedative effect	Impair cognitive and psychomotor function
First generation AH_1		
Ethanolamine and phenothiazine groups	++++	Yes
e.g. dimenhydrinate, diphenhydramine, promethazine, mequitazine		
Other groups	+++	Yes
e.g. chlorpheniramine, brompheniramine		
Second generation AH_1		
Terfenadine	+/-	No
Astemizole	++	No
Loratadine	+/-	No
Third generation AH_1		
Cetirizine	++	±
Fexofenadine	+/-*	No*

- = no sedation, + = lowest sedation, ++ = low sedation, +++ = high sedation, ++++ = highest sedation, ± = equivocal result reports, * = on assumption as active metabolite of terfenadine

กลางในแง่ cognitive function และ subjective somnolence พบว่าผลต่อ cognitive function ของ AH_1 เรียงจากน้อยไปมากได้ดังนี้ terfenadine, ยาหลอก, cetirizine, ketotifen, loratadine, astemizole และ diphenhydramine แต่ที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ diphenhydramine ส่วน ผลต่อ subjective somnolence พบว่า diphenhydramine, ketotifen และ cetirizine ทำให้เกิดอาการ ดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับ fexofenadine ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาในคนที่มากพอและยังไม่มีการเปรียบเทียบกับยาในกลุ่มเดียวกัน แต่น่าจะมีฤทธิ์ sedation ใกล้เคียงหรือน้อยกว่า terfenadine

สรุป

First generation AH_1 มีฤทธิ์ sedation (โดยเฉพาะ ethanolamine และ phenothiazine groups) มากกว่ายาในกลุ่ม second และ third generation AH_1 ในขณะที่ terfenadine และ loratadine มีหลายรายงานที่แสดงว่ามีฤทธิ์ sedation น้อยกว่ายาในกลุ่ม second และ third generation AH_1 ด้วยกัน สำหรับ fexofenadine ยังมีข้อมูลการศึกษาน้อย แต่เนื่องจากเป็น active metabolite ของ terfenadine จึงน่าจะมีฤทธิ์ sedation ใกล้เคียงหรือน้อยกว่า terfenadine (ดูตารางที่ 4) อย่างไรก็ตามในการเลือกใช้ยา AH_1 มีปัจจัยอื่นอีกหลายปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงนอกเหนือไปจากฤทธิ์ sedation แล้ว เช่น ผลข้างเคียงต่อหัวใจ โรค ฐานะ และอาชีพของผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ที่ต้องขับรถ นักบิน หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร ซึ่งควรระมัดระวังในเรื่องฤทธิ์ sedation ของยาเป็นพิเศษ

เอกสารอ้างอิง

1. Simons FER. H_1 receptor antagonists: clinical pharmacology and therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 845.
2. Peggs JF, Shimp LA, Opdycke RA. Antihistamines: the old and the new. *Am Fam Physician*. 1995;52:593-600.
3. Nicholson AN, Pascoe PA, Turner C, et al. Sedation and histamine H_1 receptor antagonism: studies in man with the enantiomers of chlorpheniramine and dimethindene. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 104: 270-276.
4. Reiner PB, Kamondi A. Mechanisms of antihistamine-induced sedation in the human brain: H_1 receptor activation reduces a background leakage potassium current. *Neuroscience* 1994; 59: 579-588.
5. Laak AM, Tsai RS, Donne-Op den Kelder, et al. Lipophilicity and hydrogen-bonding capacity of H_1 antihistaminic agents in relation to their central sedative side effects. *Eur J Pharmaceut Sci* 1994; 2: 373-384.
6. Nicholson AN. New antihistamines free of sedative side effects. *Trends Pharmacol Sci* 1987; 8: 247-249.
7. Akarasereenont P. Fexofenadine: The third generation of antihistamine. *Thai J Pharmacol* 1998; 20: 200-206.
8. McCue JD. Safety of antihistamines in the treatment of allergic rhinitis in elderly patients. *Arch Fam Med* 1996; 5: 464-468.
9. Haria M, Fitton A, Peters DH. Loratadine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* 1994; 48: 617-637.
10. Smith SJ. Cardiovascular toxicity of antihistamines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 348-354.
11. Lindquist M, Edwards RI. Risks of nonsedating antihistamines. *Lancet* 1997; 349: 1322.
12. Good AP, Rockwood R, Schad P. Loratadine and ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1994; 74: 207-209.
13. Genovese A, Spadaro G. Highlights in cardiovascular effects of histamine and H_1 receptor antagonists. *Allergy* 1997; 52 (Suppl 34): 67-78.
14. Rankin AC . Non-sedating antihistamines and cardiac arrhythmia. *Lancet* 1997; 350: 1115-1116.
15. Sale ME, Barbey JT, Woosley RL, et al. The electrocardiographic effects of cetirizine in normal subjects. *Clin rmacol Ther* 1994; 56: 295-301.
16. Coulie P, Delaere A, De Vos C, et al. Non-sedating antihistamines and cardiac arrhythmias. *Lancet* 1998; 351: 451.
17. Pinto YM, van Gelder IC, Heeringa M and Crijns HJGM. QT lengthening and life-threatening arrhythmias associated with fexofenadine. *Lancet* 1999; 353: 980.
18. US FDA report. 1618 AE's meeting selection criteria for DRUGID: cetirizine 16888. Monday, October 05, 1998.
19. Spencer CM, Faulds D, Peters DH. Cetirizine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drugs* 1993; 46: 1055-1080.
20. Nicholson AN, Turner C. Central effects of the H_1 antihistamine, cetirizine. *Avia Space Env Med* 1998; 69: 166-171.
21. Maddin S. Efficacy and safety of antihistamines in allergic skin disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1997; 8 (Suppl 1): S18-S23.
22. Gonzalez MA, Estes KS. Pharmacokinetic overview of oral second-generation H_1 antihistamines. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36:292-300.
23. Aronson DW. Effects of terfenadine on psychomotor performance. An overview. *Drug Saf* 1993; 8: 321-329.
24. McTavish D, Goa KL, Ferrill M. Terfenadine. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1990;39:552-574.
25. Hey JA, del Prado M, Sherwood J, et al. Comparative analysis of the cardiotoxicity proclivities of second generation antihistamines in an experimental model predictive of adverse clinical ECG effects [see comments]. *Arzneimittelforschung* 1996; 46: 153-158.
26. Smith SJ. Cardiovascular toxicity of antihistamines. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 348-354.
27. Hibbert J, howarth P. Nonsedating antihistamines and cardiac arrhythmia. *Prescribers J* 1994; 34: 31-35.
28. Wilson JD, Hillas JL. Astemizole: a new long-acting antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1983;13:131-140.
29. Stanley N, Alford CA, Rombaut NE, Hindmarch I. Comparison of the effects of astemizole/pseudoephedrine and triproli-

dine/pseudoephedrine on CNS activity and psychomotor function. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11: 31-36.

30. Hindmarch I, Bhatti JZ. Psychomotor effects of astemizole and chlorpheniramine, alone and in combination with alcohol. *Int Clin Psychopharmacol* 1987; 2: 117-119.
31. Gendreau-Reid L, Simons KJ, Simons FE. Comparison of the suppressive effect of astemizole, terfenadine, and hydroxyzine on histamine-induced wheals and flares in humans. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77:335-340.
32. Adelsberg BR. Sedation and performance issues in the treatment of allergic conditions. *Arch Intern Med* 1997; 157: 494-500.
33. Meltzer EO. Comparative safety of H_1 antihistamines. *Ann Allergy* 1991; 67: 625-633.
34. Haria M, Fitton A, Peters DH. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* 1994; 48: 617-637.
35. Zhang MQ. Chemistry underlying the cardiotoxicity of antihistamines. *Cur Med Chem* 1997; 4: 187-200.
36. Roman IJ, Danzing MR. Loratadine. *Clin Rev Allergy* 1993; 11: 89-110.
37. Belaich S, Bruttmann G, DeGreef H, et al. Comparative effeUfects of loadine and terfenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy* 1990;64: 191-194.
38. Zhang MQ. Chemistry underlying the cardiotoxicity of antihistamines. *Cur Med Chem* 1997; 4: 187-200.
39. Campoli-Richards DM, Buckley MM, Fitton A. Cetirizine. A review of its pharmacological properties and clinical potential in allergic rhinitis, pollen-induced asthma, and chronic urticaria. *Drugs* 1990; 40: 762-781.
40. Woodward JK. Pharmacology of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 606-612.
41. Reynolds JEF, Parfitt K, Parsons AV, Sweetman SC, editors. Martindale The Extrapharmacopoeia. 31st edition. London: Royal Pharmaceutical Society, 1996.
42. Meltzer EO. Antihistamine- and decongestant-induced performance decrements. *J Occup Med* 1990; 32: 327-334.
43. Meltzer EO. Comparative safety of H_1 antihistamines. *Ann Allergy* 1991; 67: 625-633.
44. Simons FE, Fraser TG, Reggin JD, Simons KJ. Comparison of the central nervous system effects produced by six H_1- receptor antagonists. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1092-1097.

NIMESULIDE : A NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG AS SELECTIVE COX-2 INHIBITOR

Chuthamanee Suthisisang

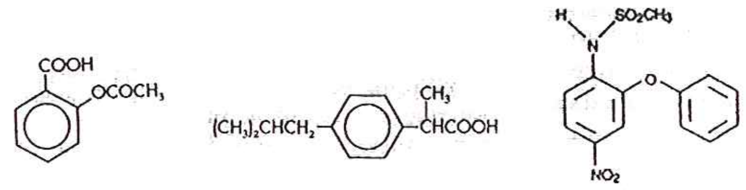
Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, THAILAND

ABSTRACT

Nimesuride (4-nitro-2-phenoxymethane-sulfonanilide) is a selective COX-2 inhibitor which belongs to the sulfonanilide family. This sulfonanilide or methylsulfonyl group is important for COX-2 selectivity. Nimesulide has been demonstrated to have higher selectivity for COX-2 than for COX-1 in several *in vitro* assay systems using either purified COX-1 and COX-2 preparations or whole cell preparations. *In vivo* and *ex vivo* experiments also showed that nimesuride at the dose of 100 mg bid had no effect on COX-1 as estimated by no changes of serum thromboxane B_2 (TXB_2) and urinary prostanoids (TXB_2 and 6-keto-$PGF_{1\alpha}$) were found. Several other mechanisms for antiinflammatory action of nimesulide have been proposed. These are oxygen radical scavenger, inhibition of superoxide anion production by neutrophils, anti-anaphylactic and antihistaminic activity and enhancement of phosphorylation and transcriptional activity of glucocorticoid receptors. Its efficacy has been well established for fever, osteoarthritis, rheumatoid arthritis and postoperative pain. Nimesulide is also useful in NSAIDs-intolerant patients, since its chemical structure is unrelated to other acidic NSAIDs. Nimesulide is well-tolerated with few gastrointestinal side effects. However, it should be used with caution if higher dose (e.g. 200 mg bid) is prescribed and in patients with preexisting liver disease.

Key words : PGs, NSAIDs, cyclooxygenase

Address correspondence and reprint requests to: Chuthamanee Suthisisang, PhD. Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, THAILAND. Tel/Fax: 6448677-91 e-mail: pycst@mucc.mahidol.ac.th



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ nimesulide เปรียบเทียบกับ aspirin และ ibuprofen

Nimesulide เป็น NSAID ที่จัดเป็น selective cyclooxygenase isoform 2 (COX-2) มีฤทธิ์ลดการอักเสบ ลดไข้ และแก้ปวดได้เช่นเดียวกับ NSAIDs หลาย ๆตัว nimesulide เป็น NSAID ที่มีสูตรโครงสร้างอยู่ในกลุ่มของ sulfonalinide ดังแสดงในรูปที่ 1

จากรูปที่ 1 จะเห็นว่า nimesulide มี functional group ที่เรียกว่า sulfanilidic group (หรือ methylsulfonyl group) แทนที่จะเป็น carboxylic group (เช่นใน indomethacin, naproxen และ ibuprofen เป็นต้น) หรือ enolic group (เช่นใน phenylbutazone และ piroxicam เป็นต้น) การเปลี่ยน functional group เป็น sulfa-nilidic หรือ methylsulfonyl นี้จะมีผล อย่างมากต่อการออกฤทธิ์และอาการข้างเคียงของยานี้[1] นั่นคือ ทำให้ยามีความสามารถในการจับกับ COX-2 ได้อย่างจำเพาะมากขึ้น

การออกฤทธิ์ของ nimesulide

Nimesulide จัดเป็น NSAID ในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า nimesulide ไม่มีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandin E_2 (PGE_2) โดย constitutive COX-1 แต่จะมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง PGE_2 โดย inducible COX-2 แบบ concentration and time-dependent[2] ซึ่งผลในการยับยั้ง COX-2 นี้ทำให้ nimesulide มีฤทธิ์ลดไข้[3] และระงับปวดได้ดี การเปรียบเทียบความสามารถของ NSAIDs หลาย ๆตัวในการยับยั้งการทำงานของ COX-1 และ COX-2 นั้น ควรใช้ข้อมูลจาก models เดียวกัน (เช่น model ของ purified enzyme, blood cells *ex vivo* และ intact human organism เป็นต้น) รวมทั้ง preincubation time ด้วย ตัวอย่างเช่น ใน whole cell assay model nimesulide จะยับยั้ง COX-1 และ COX-2 ได้เท่า ๆกัน แต่ถ้าเปลี่ยนเป็น microsomal assay system nimesulide จะยับยั้ง COX-2 ได้มากกว่า COX-1 ถึง 5 เท่า[4] Riendean และคณะ[5] ได้ทำการเปรียบเทียบฤทธิ์ของ NSAIDs ต่อ COX-1/COX-2 มากกว่า 45 ตัว พบว่ายาที่เป็น nonselective NSAIDs เช่น sulindac, diclofenac และ indomethacin ส่วนยาที่จัดเป็น selective COX-2 inhibitors เรียงตามลำดับความสามารถในการยับยั้ง COX-2 ได้แก่ DuP 697 (DuPont) > SC-58451 (Searle) > celecoxib > nimesulide = meloxicam > SC-57666 > flusolide > etodolac เป็นต้น

Cullen และคณะ[6] ได้ทำการศึกษาแบบ *ex vivo* ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 20 คน ซึ่งได้รับ nimesulide (n=10) ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และ aspirin (n = 10) ขนาด 300 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 14 วัน ผลการทดลองใน whole blood เพื่อดูการยับยั้ง COX-1 และ COX-2 โดยยาทั้ง 2 ตัว พบว่า nimesulide ไม่มีผลยับยั้ง COX-1 โดยดูจากระดับ serum thromboxane B_2 (TXB_2) ซึ่งถูกสร้างจากเกล็ดเลือดที่ไม่เปลี่ยนแปลง ในขณะที่ aspirin ยับยั้งการสร้าง TXB_2 ถึง 98% นอกจากนี้ nimesulide ยังไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับ TXB_2 และ 6-keto-$PGF1_\alpha$ ในปัสสาวะ ซึ่ง prostanoids ทั้ง 2 ตัวนี้สร้างจาก COX-1 ที่ไตอีกด้วย ไม่พบผลของ aspirin ในการยับยั้ง COX-2 (ประเมินโดยการใช้ endotoxin ที่กระตุ้นให้มีการสร้าง PGE_2 ใน whole blood) ส่วน nimesulide จะยับยั้งการสร้าง PGE_2 ลงเหลือเพียง 10% ของค่า baseline

นอกเหนือจากฤทธิ์ในการยับยั้ง COX-2 แล้ว nimesulide ยังมีฤทธิ์อื่นๆ ที่ช่วยเสริมฤทธิ์ของยาในการเป็น antiinflammatory agent เช่น

- มีฤทธิ์เป็น oxygen radical scavenger พบว่า 4-hydroxynimesulide ซึ่งเป็น metabolite ของยานี้มีฤทธิ์เป็น antioxidant ที่แรง โดยสามารถเป็น scavenger ต่อทั้ง superoxide (O_2) และ hydroxyl (OH) radicals[7] ซึ่ง radicals นี้จะเกิดขึ้นในกระบวนการสร้าง prostaglandin และกระบวนการอักเสบต่างๆ Free radicals นี้โดยเฉพาะ hydroxyl radical จะมีความเป็นพิษต่อเซลล์และมีคุณสมบัติเป็น pro-inflammatory อีกด้วย ดังนั้นการที่ metabolite ของ nimesulide มีฤทธิ์เป็น free-radical scavenger จึงช่วยลดการทำลายเซลล์ในบริเวณที่มีการอักเสบทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง
- มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง hypochlorous acid (HOCL) ซึ่งเป็น oxidants จาก neutrophils โดยไม่มีผลต่อ phagocytic และ chemotactic activity

เป็นที่ทราบกันดีว่า neutrophils เป็นเม็ดเลือดขาวที่มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิด tissue injury ในกระบวนการอักเสบต่างๆ โดยที่ neutrophils จะหลั่ง HOCL และเอนไซม์ proteinase ออกมา เช่น ในบริเวณข้อที่อักเสบ ซึ่งจะมีผลย่อยและทำลาย connective matrix นอกจากนี้ยังพบว่า HOCL มีผลทำลาย alpha 1-antitrypsin ซึ่งเป็น specific inhibitor ของเอนไซม์ neutrophil elastase ดังนั้นจึงทำให้มีการทำลาย connective matrix ได้มากยิ่งขึ้น จากการทดลองพบว่า nimesulide และยาในกลุ่มซัลฟาบางตัว เช่น sulfapyridine มีผลลด HOCL และป้องกันการทำลาย alpha 1-antitrypsin แบบ dose-dependent[8] จึงมีผลช่วยลด neutrophil histotoxicity ในบริเวณที่มีการอักเสบได้

- มีฤทธิ์เป็น phosphodiesterase type IV inhibitor ทำให้มีผลลดการสร้าง superoxide ใน activated polymorphonuclear leukocytes[9]
- มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง histamine และ mediators อื่นๆ จาก mast cells และ basophils[10] และสามารถ reverse ผลของ

conventional NSAIDs เช่น aspirin และ indomethacin ในการเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่ง histamine จาก basophils ดังนั้น nimesulide และ 4-hydroxynimesulide ซึ่งเป็น active metabolite ของมัน น่าจะมีบทบาทในการนำไปใช้ในโรคหอบหืดได้

นอกจากนี้ nimesulide ยังมีผลยับยั้งการสร้าง urokinase ซึ่งมีฤทธิ์เป็น plasminogen activator ในขณะที่กระตุ้นการสร้าง plasminogen activator inhibitor (PAI-1) ใน human synovial fibroblasts ที่แยกจากผู้ป่วยที่เป็น osteoarthritis อีกด้วย ดังนั้นจึงส่งผลให้เกิดความสมดุลย์ของ plasminogen activator และ inhibitor ซึ่งอาจมีผลช่วยลดการทำลายกระดูกอ่อน (cartilage catabolism) จากการใช้ NSAIDs ได้[11]

Battista และคณะ[12] ได้รายงานผลของ nimesulide ในการเพิ่มกระบวนการ phosphorylation และ transcriptional activity ของ glucocorticoid receptor (GR) โดยการ incubate nimesulide ความเข้มข้น 0.3, 3 และ 30 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร กับ cultured human synovial fibroblasts พบว่า nimesulide มีผลเพิ่ม mitogen-activated protein kinase p44/42 (MAPK) phosphorylation, glucocorticoid receptor phosphorylation, เพิ่มการจับของ GR กับ glucocorticoid response element (GRE) และ transcriptional activation ของ GR ในขณะที่ naproxen ไม่มีผลเหล่านี้ ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าฤทธิ์ต้านการอักเสบของ nimesulide ส่วนหนึ่งอาจมาจากการกระตุ้นการทำงานของ GR system

จากคุณสมบัติที่กล่าวมาข้างต้น ทำให้ nimesulide มีฤทธิ์ในการต้านอักเสบที่แรงกว่า aspirin, phenylbutazone และ indomethacin[13]

ขนาดยาและเภสัชจลนศาสตร์ของ nimesulide

Nimesulide ที่มีจำหน่ายในประเทศไทยมีชื่อการค้าว่า nidol (Eurodrugs/Berli Jucker) ในขนาด 100 มิลลิกรัมต่อเม็ด

ขนาดยาที่แนะนำให้ใช้สำหรับลดไข้ บรรเทาอาการปวดโดยทั่วไปและลดการอักเสบใน osteoarthritis และ rheumatoid arthritis คือ 100-200 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ส่วนใน advance cancer pain อาจต้องใช้ขนาด 200 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ขึ้นกับการตอบสนองของผู้ป่วย

Nimesulide ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ในขนาดยา 100 มิลลิกรัม จะให้ระดับยาสูงสุดในช่วง 2.86-4.58 มิลลิลิตร/ลิตร ภายใน 1.22-3.83 ชั่วโมง อาหารไม่มีผลลดอัตราเร็วหรือปริมาณยาที่ถูกดูดซึม Nimesulide จับกับ albumin ถึง 99% มีค่าปริมาตรการกระจาย 0.19-0.39 ลิตร/กิโลกรัม ถูกทำลายที่ตับได้ active metabolite คือ 4-hydroxynimesulide ซึ่งจะขับออกจากร่างกายส่วนใหญ่ทางปัสสาวะ ค่าครึ่งชีวิตของ nimesulide อยู่ในช่วง 1.96-4.73 ชั่วโมง ทำให้ steady state ของยาจะถึงภายใน 24-36 ชั่วโมง เท่านั้น[14]

ประโยชน์ทางการแพทย์ของ nimesulide[15]

1. ลดไข้ nimesulide มีฤทธิ์คล้ายกับ diclofenac และ dipyrone แต่ดีกว่า

acetaminophen จะเห็นฤทธิ์ลดไข้สูงสุดภายใน 1-2 ชั่วโมง

2. ลดปวด เช่น ปวดประจำเดือน ปวดในโรคมะเร็ง

3. ลดอาการอักเสบทั่วๆไป เช่น respiratory tract inflammation (acute respiratory tract infection, bronchitis, tonsillitis เป็นต้น), soft tissue inflammation (เช่น fibrositis, tendinitis และ bursitis), dental surgery เป็นต้น

4. Osteoarthritis (OA) nimesulide จะลดอาการของ OA ใน 4-7 วัน

5. Rheumatoid arthritis

6. Postoperative pain

7. ใช้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อ aspirin หรือ conventional NSAIDs อื่นๆ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อ NSAIDs-induced asthma

อาการข้างเคียง

ถึงแม้ nimesulide จะเป็น NSAIDs ที่จัดอยู่ในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor แต่ก็มีโอกาสที่จะยับยั้ง COX-1 ได้ในขณะที่ระดับยาในเลือดอยู่ในช่วงที่สูง เช่น ขณะที่ยาถึง peak หรือใช้ขนาดยาที่สูง เช่น 200 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ดังนั้นจึงอาจพบอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร เช่น heartburn, gastritis และ epigastric pain ได้บ้าง มีรายงานการเกิด GI hemorrhage จาก nimesulide ในขนาดสูงในผู้ป่วยมะเร็ง อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้แต่ไม่บ่อย ได้แก่ ผื่นคัน นอนไม่หลับ และ thrombocytopenic purpura

มีรายงานว่าการใช้ nimesulide อาจสัมพันธ์กับการเกิดความเป็นพิษต่อตับได้[16] เช่นเกิด hepatocellular necrosis และ cholestasis ดังนั้นควรติดตามการทำงานของตับเป็นระยะ หรือควรระวังการใช้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอยู่แล้ว

สรุป

Nimesulide เป็น NSAIDs ที่จัดอยู่ในกลุ่ม selective COX-2 inhibitor และมีกลไกการออกฤทธิ์อื่น เช่น การเป็น radical scavenger การยับยั้งการสร้างและหลั่ง HOCL จาก neutrophil มาช่วยในการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ ยานี้มีฤทธิ์ต้านการอักเสบที่แรงกว่า aspirin ฤทธิ์ลดไข้และบรรเทาอาการปวดดีเท่ากับ dipyrone พบอาการข้างเคียงของระบบทางเดินอาหารเช่นกัน แต่น้อยกว่า conventional NSAIDs เป็น drug of choice ในผู้ป่วยที่ทนต่ออาการข้างเคียงของ aspirin และ conventional NSAIDs ไม่ได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี NSAIDs-induced asthma ควรระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีโรคตับ

เอกสารอ้างอิง

1. Rufer C, Schillinger E, Bottcher I, et al. Nonsteroidal antiinflammatories XII. Mode of action of antiinflammatory methane sulfonalinides. *Biochem Pharmacol* 1982; 31: 3591-3596.

2. Tavares LA, Bishai PM, Bennett A. Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclooxygenases. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(10): 1093-1095.

3. Taniguchi Y, Yokoyama K, Inui K, Deguchi Y, Furakawa K, Noda K. Inhibition of brain cyclooxygenase-2 activity and the antipyretic action of nimesulide. *Eur J Pharmacol* 1997; 330: 221-229.
4. Frolich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymeees. Pharmacol Sci 1997; 18: 30-34.
5. Riendean D, Charleson S, Cromlish W, Mancini JA, Wang E, Guay J. Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75(9): 1088-1095.
6. Cullen L, Kelly L, Connor SO, Fitzgerald DJ. Selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287(2): 578-582.
7. Maffei FR, Carini M, Aldini G, Saibene L, Morelli R. Differential inhibition of superoxide, hydroxyl and peroxyl radicals by nimesulide and its main metabolite 4-hydroxynimesulide. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 1102-1109.
8. Ottonello L, Dapino P, Scirocco MC, Balbi A, Bevilacqua M, Dallegri F. Sulphonamides as anti-inflammatory agents: old drugs for new therapeutic strategies in neutrophilic inflammation. *Clin Sci* 1995; 88: 331-336.
9. Bevilacqua M, Vago T, Baldi G, Renesto E, Dallegri F, Norbiato G. Nimesulide decreases superoxide production by inhibiting phosphodiesterase type IV. *Eur J Pharmacol* 1997; 268: 415-423.
10. Casolaro V, Meliota S, Marino O, et al. Nimesulide, a sulfonanilide nonsteroidal anti-inflammatory drug, inhibits mediator released from human basophils and mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 1375-1385.
11. Pelletier JP, Mineau F, Femandes J, Kiansa K, Ranger P, Martel-Pelletier J. Two NSAIDs, nimesulide and naproxen, can reduce the synthesis of urokinase and IL-6 while increasing PAI-1, in human OA synovial fibroblasts. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 393-398.
12. Di Battista JA, Zhang M, Martel-Pelletier J, Fernandes J, Alaaeddine N, Pelletier JP. Enhancement of phosphorylation and transcriptional activity of the glucocorticoid receptor in human synovial fibroblasts by nimesulide, a preferential cyclooxygenase 2 inhibitor. *Arthritis Rheum* 1999; 42(1): 157-166.
13. Ward A, Brogden RN. Nimesulide. A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in inflammation and pain states. *Drugs* 1988; 36: 732-753.
14. Bemareggi A. The pharmacokinetic profile of nimesulide in healthy volunteers. *Drugs* 1993; 46(Suppl 1): 64-72.
15. Nimesulide. Drug evaluation monographs CCIS, Micromedex Inc. 1997.
16. Van Steenbergen W, Peeters, P, De Bondt, J, et al. Nimesulide-induced acute hepatitis: evidence from six cases. *J Hepatol* 1998; 29(1): 135-141.

NEW DRUGS

Celecoxib: The first specific COX-2 inhibitor

Pravit Akarasereenont

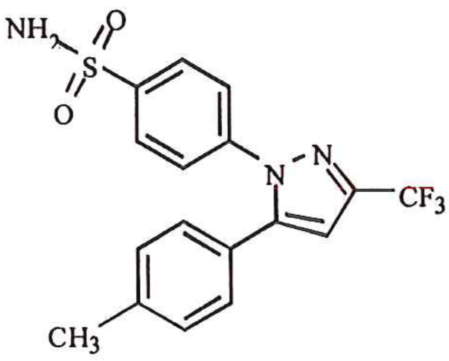
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University Bangkok 10700, Thailand

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) จัดเป็นยาระงับปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบที่มีการใช้มากที่สุด โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคข้อต่างๆ ซึ่งมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่สำคัญคืออาการทางระบบทางเดินอาหาร ตั้งแต่แสบท้อง ไปจนถึงเลือดออกในกระเพาะอาหาร ผลดังกล่าวมาจากการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ที่เยื่อบุผนังของกระเพาะอาหาร ซึ่งมีหน้าที่สร้าง prostaglandins (PGs) โดยเฉพาะ prostacyclin และ PGE_2 ซึ่งทำหน้าที่ cytoprotection ในขณะที่ผลการรักษาของ NSAIDs ก็มาจากการยับยั้งเอนไซม์ COX เช่นกัน ในบริเวณที่มีการอักเสบ ปัจจุบันพบว่าผลดังกล่าวมาจากการยับยั้งชนิดของเอนไซม์ COX ที่แตกต่างกัน[1,2]

COX มีอยู่อย่างน้อย 2 ชนิด (isoforms) คือ constitutive isoform (COX-1) ซึ่งพบในภาวะปกติของร่างกาย ทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับสรีรวิทยาของ cell-cell signalling และ tissue homeostasis และ inducible isoform (COX-2) ซึ่งพบในภาวะที่ร่างกายมีพยาธิสภาพ เช่น มีการอักเสบ การติดเชื้อ เป็นต้น[3-6] ยา NSAIDs มีฤทธิ์ยับยั้ง isoform ของ COX ที่แตกต่างกัน[7-9] เชื่อว่าการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม NSAIDs ในการรักษาการอักเสบเป็นผลมาจากการยับยั้ง COX-2 ในขณะที่ผลข้างเคียงจากการรักษา โดยเฉพาะ gastrointestinal bleeding และ renal toxicity เป็นผลมาจากการยับยั้ง COX-1 การพัฒนายา NSAIDs ขนานใหม่ๆ จึงมุ่งเน้นไปที่ยาที่มีฤทธิ์จำเพาะในการยับยั้งเฉพาะ COX-2 เพื่อลดฤทธิ์ข้างเคียงของยาลง ดังนั้นจึงมีการจัดแบ่งกลุ่มของ NSAIDs ใหม่ ออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่[10-11] คือ classical NSAIDs, selective COX-2 inhibitor และ specific COX-2 inhibitor Celecoxib จัดเป็นยาตัวแรกในกลุ่ม specific COX-2 inhibitor ซึ่งเพิ่งได้รับการรับรองจาก FDA ของสหรัฐอเมริกา เมื่อ 31 ธันวาคม 2541

ลักษณะทางเคมี

Celecoxib มีชื่อทางเคมีคือ 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide ($C_{17}H_{14}F_3N_3O_2S$; MW 381.38)[12] มีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ celecoxib

กลไกการออกฤทธิ์

Celecoxib ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง PGs จากเอนไซม์ COX-2 โดยไม่มีผลต่อการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 เมื่อให้ในขนาดรักษา (100 ถึง 400 มก.) ในหลอดทดลองพบว่า IC_{50} ratio ของ COX-2/COX-1 มีค่าประมาณ 0.0026 หรือมี IC_{50} แตกต่างกัน 375 เท่า[13] ดังนั้น celecoxib จึงจัดอยู่ในกลุ่มที่ 3 ของ NSAIDs และถือได้ว่าเป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ด้วย นอกจากนี้อาจมีการเรียกยานี้ว่าเป็น COX-1 sparing side effects แต่ในความเห็นของผู้เขียนเห็นว่าควรเรียก relative COX-1 sparing side effects จะถูกต้องกว่า

เภสัชจลนศาสตร์[14,15]

การดูดซึม

ยาถูกดูดซึมได้ในทางเดินอาหาร oral bioavailability ของยามีค่าประมาณร้อยละ 75 อาหารโดยเฉพาะ high fat meal เพิ่มการดูดซึมของยาร้อยละ 7-20 ของยาที่กิน ยาในกลุ่ม antacid ไม่มีผลต่อการดูดซึม ระดับยาสูงสุดในเลือด 1 ถึง 3 ชั่วโมงหลังกินยา

การกระจาย

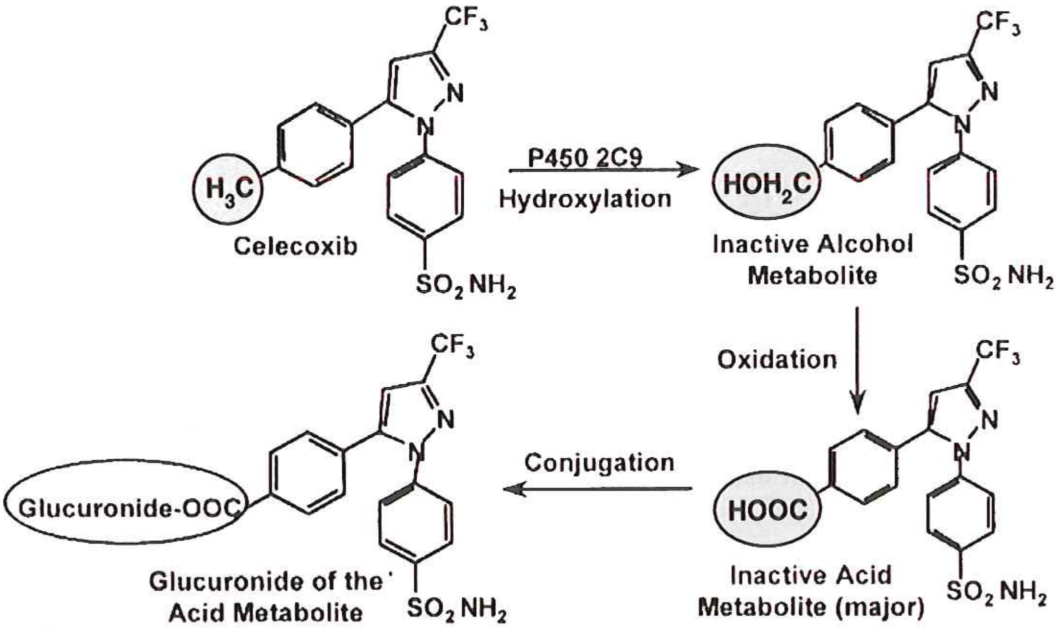
ยามีปริมาตรการกระจายประมาณ 5.7 ลิตร/กก. ซึ่งบ่งถึงการกระจายยาไปสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆค่อนข้างมาก โดยเฉพาะเนื้อเยื่อในระบบทางเดินอาหาร ตับ เม็ดเลือดแดง adrenal gland, lacrimal gland และ bone marrow ยาซึมผ่านรกและหลั่งออกทางน้ำนมได้ ระดับยาในสมองและไตมีค่าเท่ากับและมากกว่า 2 เท่าของระดับยาในเลือดตามลำดับ ยาจับกับโปรตีนในเลือดประมาณร้อยละ 97 โดยไม่ขึ้นกับระดับยาในเลือดเมื่อให้ยาในขนาดของการรักษา

การเปลี่ยนแปลง

ตัวยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยกลุ่มเอนไซม์ cytochrome P450 2C9 (รูปที่ 2) ได้ inactive metabolites ในรูป alcohol, carboxylic acid (มากกว่าร้อยละ 90) และ glucuronide conjugate (น้อยกว่าร้อยละ 10)

การขับถ่าย

ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 10-12 ชั่วโมง plasma clearance ของยามีค่าเฉลี่ยประมาณ 500 มล./นาที ยาถูกขับถ่ายทางอุจจาระและปัสสาวะ ร้อยละ 57 และ 29 ตามลำดับ น้อยกว่าร้อยละ 3 ขับถ่ายในรูปไม่เปลี่ยนแปลงทางน้ำดีและไต (ตารางที่ 1) เมื่อให้ยาในขนาดสูง (200 มก. เช้า-เย็น) plasma clearance จะลดลงในผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่มี moderate liver impairment (ระดับยาในเลือดสูงขึ้นประมาณ 2 ถึง 3 เท่า) แต่ไม่ลด



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของ celecoxib ในร่างกาย

ตารางที่ 1 ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ celecoxib

ลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์	ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์
Oral bioavailability	75 %
Plasma binding protein	97 %
Peak plasma concentration (C_{max})	705 ng/ml
Time to peak plasma concentration (T_{max})	1-3 h
Onset of action	45-60 min
Volume of distribution (Vd)	400 L/70kg
Metabolism	via CYP450 2C9 (extensive)
Half-life ($T_{1/2}$)	10-12 h
Renal clearance	500ml/min/70kg
Excretion	Bile (57%) and urine (29%)

ลงอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่เป็น stable chronic renal insufficiency

เภสัชพลศาสตร์[14,15]

ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

ที่สำคัญคือ gastroduodenal ulcer การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อประมาณ 4,500 ราย เมื่อได้รับยา celecoxib ในขนาด 50-400 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 12-24 สัปดาห์ พบ gastroduodenal ulcer (GDU) ในระดับ endoscopic study ประมาณร้อยละ 7 เมื่อเทียบกับ placebo, naproxen (500 มก. เช้า-เย็น), diclofenac (75 มก. เช้า-เย็น) และ ibuprofen (800 มก. เช้า-กลางวัน-เย็น) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 4, 34.6, 9.7 และ 23.3 ตามลำดับ โดย GDU ที่พบใน celecoxib ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo ในขณะที่ GDU ที่พบใน celecoxib มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ naproxen, diclofenac และ ibuprofen

ผลต่อเกล็ดเลือด

ไม่พบมีผลต่อการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด เมื่อให้ยาในขนาดสูงถึง 800 มก. ครั้งเดียว หรือ 600 มก. เช้า-เย็น เป็นเวลา 7 วัน

ผลต่อตับ

celecoxib ในขนาด 100-200 มก. ต่อวัน ไม่พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ในตับ (SGOT และ SGPT) อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับ placebo (ร้อยละ 0.2 และ 0.3 ตามลำดับ)

ผลต่อไต

Celecoxib ในขนาด 100-200 มก. ต่อวัน ไม่พบมีผลต่อ glomerular filtration rate (GFR) อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่อยู่ในภาวะ dehydration พบว่า celecoxib ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่ peripheral edema, hypertension และ elevated BUN

ประโยชน์ในการรักษา[14-18]

1. Osteoarthritis (OA)

การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น (OA) ของข้อตะโพกและข้อเข่าประมาณ 4,200 ราย พบว่า celecoxib มีผลลดอาการปวดข้อ อาการและอาการแสดงของ OA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อให้ยาในขนาด 100 มก. เช้า-เย็น หรือ 200 มก. วันละครั้งเดียว ตลอดระยะเวลา 12 สัปดาห์ของการให้ยา โดยยาเริ่มออกฤทธิ์ลดอาการปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังการให้ยาครั้งแรก สำหรับประสิทธิภาพของยาพบว่า celecoxib ในขนาด 100 มก. เช้า-เย็น ให้ผลในการรักษาไม่แตกต่างไปจากการให้ยาในขนาด 200 มก. วันละครั้งเดียว และไม่แตกต่างเมื่อเทียบกับการให้ naproxen 500 มก. เช้า-เย็น หรือ diclofenac SR 75 มก. เช้า-เย็น

2. Rheumatoid arthritis (RA)

การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น RA ประมาณ 2,100 ราย พบว่า celecoxib มีผลลดอาการปวดและบวมของข้อ อาการและอาการแสดงของ RA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อให้ยาในขนาด 100 มก. เช้า-เย็น 200 มก. เช้า-เย็น หรือ 400 มก. เช้า-เย็น ตลอดระยะ

เวลา 24 สัปดาห์ของการให้ยา โดยยาเริ่มออกฤทธิ์ลดอาการปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังการให้ยา ครั้งแรก สำหรับประสิทธิภาพของยาพบว่า celecoxib ในขนาด 100, 200 หรือ 400 มก. เช้า-เย็น ให้ผลในการรักษาไม่แตกต่างกัน และไม่แตกต่างเมื่อเทียบกับการให้ naproxen 500 มก. เช้า-เย็น หรือ diclofenac SR 75 มก. เช้า-เย็น อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยบางรายให้ผลการรักษาในขนาด 200 มก. เช้า-เย็น ดีกว่าขนาด 100 มก. เช้า-เย็น

3. Acute pain

มีรายงานว่าได้ผลดีในการระงับปวดจาก dental pain, surgical pain หรือ primary dysmenorrhea ซึ่งยังต้องรอผลการศึกษาเพิ่มเติม

4. Gastrointestinal cancer

เนื่องจากพบความสัมพันธ์ของระดับการปรากฎของ COX-2 กับการเกิดเนื้องอกหลายชนิดในร่างกาย โดยเฉพาะ CA colon และ CA esophagus[19-22] และจากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าการกิน aspirin มีส่วนช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด CA colon และ CA esophagus[23-28] นอกจากนี้การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า specific COX-2 inhibitor สามารถยับยั้งการเจริญของเนื้องอกได้[29-31] ซึ่งยังต้องรอผลการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม (อยู่ในระหว่างการศึกษาด้วย celecoxib)[14]

5. Alzheimer's disease

เนื่องจากพบความสัมพันธ์ของระดับการปรากฎของ COX-2 กับการเกิดพยาธิสภาพของ Alzheimer's disease ในสัตว์ทดลอง[32] และจากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าการกิน ibuprofen มีส่วนช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด Alzheimer's disease[33] ดังนั้น specific COX-2 inhibitor อาจช่วยยับยั้งการเกิดพยาธิสภาพของ Alzheimer's disease ได้ ซึ่งยังต้องรอผลการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม (กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาด้วย celecoxib)[14]

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์[14]

พบน้อยคือประมาณร้อยละ 2 จากการใช้ยาในผู้ป่วยประมาณ 8,500 ราย ที่พบบ่อยได้แก่ dyspepsia, diarrhea และ abdominal pain

ปฏิกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกัน[14]

เนื่องจากยามี extensive metabolism ผ่านเอนไซม์ CYP450 ชนิด 2C9 จึงควรระมัดระวังเมื่อกินยาร่วมกับยาที่มี metabolism ผ่านเอนไซม์ชนิดนี้ เช่น fluconazole, warfarin, phenytoin, glyburide, tolbutamide นอกจากนี้ควรระมัดระวังเมื่อให้ยาร่วมกับ furosemide และ ACE inhibitor เนื่องจากเป็นปฏิกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกันเมื่อให้ร่วมกับ NSAIDs โดยทั่วไป

อย่างไรก็ตามผลการศึกษาทางคลินิกเมื่อให้ยาในขนาดของการรักษา พบว่า fluconazole มีผลเพิ่มระดับยาในเลือดของ celecoxib ประมาณ 2 เท่า ในขณะที่ celecoxib มีผลเพิ่มระดับยาในเลือดของ lithium ประมาณร้อยละ 16 ส่วน ketoconazole, methotrexate, warfarin, phenytoin, glyburide, tolbutamide ไม่มีผลต่อระดับยาในเลือดเมื่อให้ร่วมกัน

ข้อบ่งใช้

ใช้ในการรักษาอาการและอาการแสดงของ

1. Osteoarthritis
2. Rheumatoid arthritis

ข้อห้ามใช้

1. ไม่ใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาซัลฟา เนื่องจาก celecoxib มีส่วนประกอบของซัลฟาในโครงสร้างของยา
2. ไม่ใช้ยาในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ celecoxib

ขนาดและรูปแบบของยา

1. ในผู้ป่วย osteoarthritis ใช้ในขนาด 200 มก.ต่อวัน อาจแบ่งให้ 100 มก. เช้า-เย็น หรือ 200 มก. วันละครั้ง
2. ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis ใช้ในขนาด 200-400 มก.ต่อวัน แบ่งให้ 100 มก. หรือ 200 มก. เช้า-เย็น

ข้อควรระวัง

ยังไม่มีการศึกษาผลของยาในหญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตร ผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี จึงไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยเหล่านี้

การใช้ยาในผู้สูงอายุ จากการศึกษาพบว่าไม่มีความจำเป็นต้องลดขนาดยา อย่างไรก็ตาม ควรใช้ในขนาดที่ต่ำที่สุดที่ได้ผลในการรักษา

โรคตับและไตเรื้อรัง การศึกษาผลของยาในผู้ป่วยดังกล่าวยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ จึงไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยเหล่านี้ อย่างไรก็ตามในภาวะ mild to moderate stage ถ้าจำเป็นต้องให้ อาจให้ในขนาดที่น้อยที่สุดที่ให้ผลในการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Akarasereenont P. Selective COX-2 inhibitors. *Thai J Pharmacol* 1998; 20: 45-47.
2. Vane JR and Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs: an overview. *In*: Vane JR, Botting RM, eds. Selective COX-2 inhibitors: Pharmacology, Clinical Effects and Therapeutic Potential. London, Kluwer Academic Publishers; 1-17.
3. Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 1992; 267: 25934-25938.
4. Maier JAM, Hla T, Maciag T. Cyclooxygenase is an immediate-early gene induced by interleukin-1 in human endothelial cells. *J Biol Chem* 1990; 265: 10805-10808.
5. O'Banion MK, Winn VD, Young DA. cDNA cloning and functional activity of a glucocorticoid-regulated inflammatory cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 4888-4892.
6. Xie WL, Robertson DL, Simmons DL. Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: A new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drug Dev Res* 1992; 25: 249-265.
7. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteriodal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11693-11697.
8. Akarasereenont P, Mitchell JA, Thiemermann C, Vane JR. Relative potency of nonsteroid anti-inflammatory drugs as inhibitors of cyclooxygenase-1 or cyclooxygenase-2. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 183P.
9. Meade EA, Smith WL, De Witt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993; 268:No9: 6610-6614.
10. Akarasereenont P. The new classification of

non-steroidal antiinflammatory drugs as COX-2 concepts. *Thai J Pharmacol* 1999; 21: 9-11.
11. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-314.
12. Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J Med Chem* 1997; 40: 1347-1365.
13. Riendeau D, Charleson S, Cromlish W, Mancini JA, Wong E, Guay J. Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays. *Can J Physiol Pharmacol* 1997; 75: 1088-1095.
14. Data on file.
15. Housholder GT, Chan JT. Coming: a review of second-generation nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Gt Houst Dent Soc* 1997;68:13-16.
16. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1591-1602.
17. Lane NE. Pain management in osteoarthritis: the role of COX-2 inhibitors. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 49): 20-24.
18. Lipsky PE, Isakson PC. Outcome of specific COX-2 inhibition in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24 (Suppl 49): 9-14.
19. Wongkajornsilp A, Akarasereenont P, Tisavipat N, Chanyavanich V, Thaworn A, Haubprasert S. Expression of Cyclo-oxygenase-1 and -2 in Human Glioblastoma multiforme cell culture. *Abstract Book, 38th Siriraj Scientific Congress, Siriraj Hospital, 2rd-6th March 1998*; 168-169.
20. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, Dubois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell* 1998; 93: 705-716.
21. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12: 1063-1073.
22. Tsujii M, Kawano S, Dubois RN. Cyclooxygenase-2 expression in human colon cancer cells increases metastatic potential. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3336-3340.
23. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *New Eng J Med* 1995; 333: 609-614.
24. Greenberg ER, Baron JA, Freeman DHJ, Mandel JS, Haile R. Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The Polyp Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 912-916.
25. Thun MJ, Namboodiri MM, Health CWJ. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *New Eng J Med* 1991; 325: 1593-1596.
26. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Health CWJ. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1322-1327.
27. Peleg II, Maibach HT, Brown SH, Wilcox CM. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of subsequent colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1994; 154: 394-399.
28. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willett WC. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994; 121: 241-246.
29. Benard J. APHS and celecoxib, the new aspirins have arrived. *Bull Cancer* 1998; 85: 605.
30. Ziegler J. Cancer and arthritis share underlying processes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 802-803.
31. Kawamori T, Rao CV, Seibert K, Reddy BS. Chemopreventive activity of celecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, against colon carcinogenesis. *Cancer Res* 1998; 58: 409-412.
32. Yan SD, Zhu H, Fu J, et al. Amyloid-β peptide-receptor for advanced glycation end product interaction elicits neuronal expression of macrophage-colony stimulating factor: A proinflammatory pathway in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5296-5301.
33. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 626-632.

Leflunomide: DMARD for rheumatoid arthritis

Chandhanee Itthipanichpong

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

Rheumatoid arthritis (RA) เป็นโรคภูมิต้านทานเนื้อเยื่อตัวเอง (autoimmune disease) ที่เกิดขึ้นโดยไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริง อาการที่พบคือ มีการอักเสบของ synovium อย่างเรื้อรัง นำไปสู่การทำลายข้อและกระดูก มีอาการปวดบวมตามข้อแบบค่อยเป็นค่อยไป จนกระทั่งทำให้ข้อพิการและทุพพลภาพ ผู้ป่วย RA จะมีคุณภาพชีวิตต่ำและทำให้อายุขัยสั้นลงกว่าปกติ[1] การรักษาด้วยยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) จะช่วยบรรเทาความเจ็บปวดและลดการอักเสบลงได้ ส่วนการใช้ยาในกลุ่ม corticosteroids จะช่วยลดการอักเสบได้เช่นกัน อย่างไรก็ดียาทั้งสองประเภทดังกล่าว ไม่ได้ลดการทำลายข้อซึ่งเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง

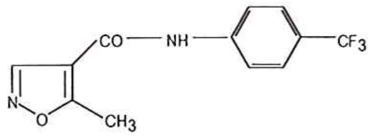
ยาในกลุ่ม disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) หรือ slow acting antirheumatic drugs (SAARD) จะมีผลช่วยยับยั้งการดำเนินโรค และอาจทำให้โรคสงบหรือไม่ลุกลามต่อไป การศึกษาในปัจจุบันพบว่า การให้ยาในกลุ่ม DMARD แก่ผู้ป่วย RA ตั้งแต่ระยะแรก ๆ ของการวินิจฉัยได้ว่าผู้ป่วยเป็น RA โดยเฉพาะในระยะ 2 ปีแรก จะให้ผลในการควบคุมโรคได้ดีกว่าการเริ่มให้ยา DMARD เมื่อการดำเนินโรคก้าวหน้าไปมากแล้ว[2,3] ดังนั้นการรักษาโรค RA ในปัจจุบันจะให้ยา DMARD แก่ผู้ป่วย RA ตั้งแต่ระยะแรก ทั้งนี้เพื่อลดการทำลายข้อที่จะเกิดขึ้นอย่างถาวร[4]

ปัญหาที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาในกลุ่ม DMARD คือเมื่อใช้ยาชนิดหนึ่ง หรือใช้ยาร่วมกันมากกว่าหนึ่งชนิดในการรักษาผู้ป่วย RA ไประยะหนึ่งแล้ว ไม่สามารถทำให้โรคสงบได้อย่างสมบูรณ์ หรือพบอาการไม่พึงประสงค์ที่ผู้ป่วยไม่สามารถทนยาได้ เป็นเหตุให้ต้องเปลี่ยนยาชนิดใหม่[5]

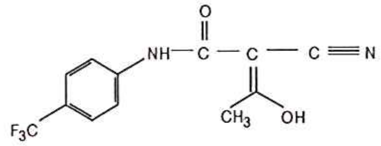
ความพยายามในการศึกษาสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดโรค RA (etiology) เพื่อนำไปสู่การพัฒนายาที่จะใช้รักษาผู้ป่วย RA อย่างมีประสิทธิภาพ ยังคงดำเนินอยู่ตลอดเวลา ปัจจุบันข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า[6] T cell และ T cell subsets จะมีผลในการก่อให้เกิดการอักเสบของ synovium (synovitis) และ proinflammatory cytokines ต่าง ๆ เช่น IL-1B, IL-6 และ TNF-2 จะเหนี่ยวนำให้เกิดการทำลายกระดูก ดังนั้นแนวทางในการรักษาผู้ป่วยหรือการพัฒนายาในปัจจุบันจึงมุ่งไปสู่เป้าหมายที่ T cell หรือ T cell subsets และ proinflammatory cytokines ต่าง ๆ

Leflunomide

เป็นยาใหม่ในกลุ่ม disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) หรือที่เรียกว่า slow acting antirheumatic



Leflunomide



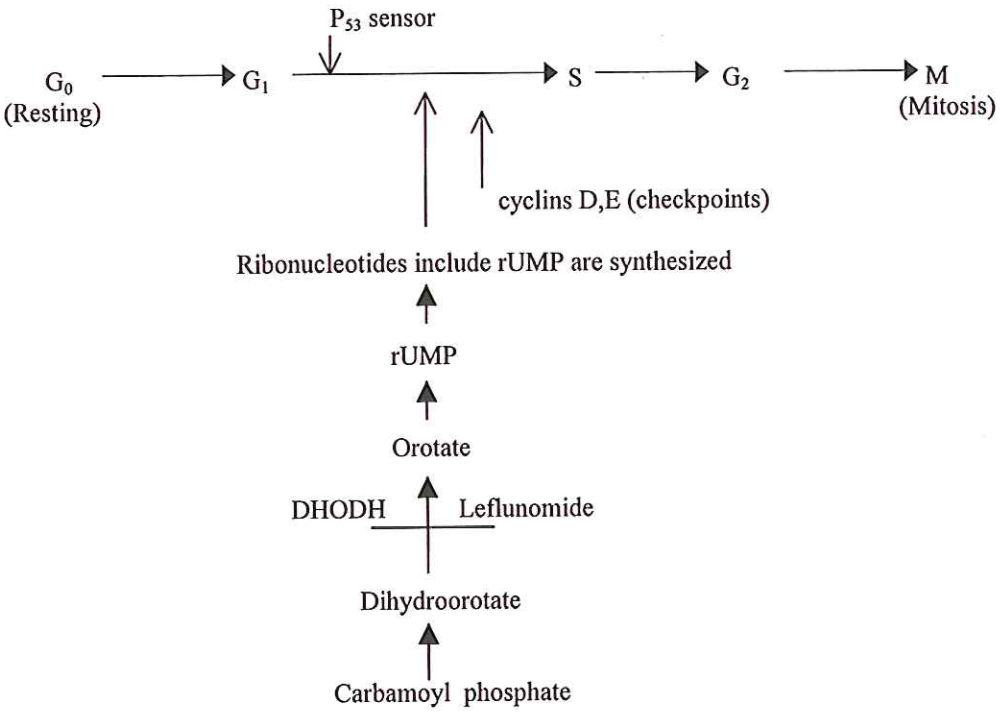
A 77 1726 (M_1)

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ leflunomide และ A 77 1726 (M_1)

drugs (SAARD) โดยมีสูตรทางเคมีเป็น 5-methyl-n-[-4-(trifluoro-methyl)phenyl] isoxazole-4-carboxamide (รูปที่ 1) และมีน้ำหนักโมเลกุล 270.21 ($C_{12}H_9F_3N_2O_2$)

กลไกการออกฤทธิ์

Leflunomide เป็น immuno-regulatory drugs ที่อยู่ในรูปของ prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้วจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารออกฤทธิ์ (active compound) คือ A77 1726 (M_1) ซึ่งจะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydroorotate dehydro-genase (DHODH) อย่างไม่ถาวร[7-9] และยับยั้ง tyrosine kinase[10,11] โดยกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydroorotate dehydrogenase จะเกิดขึ้นที่ความเข้มข้นของ A 77 1726 ที่ต่ำกว่าการยับยั้ง tyrosine kinase ดังนั้นจึงเชื่อ



รูปที่ 2 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ leflunomide ในการยับยั้ง de novo rUMP synthesis ใน cell cycle (DHODH = dihydroorotate dehydrogenase)

ว่ากลไกการออกฤทธิ์หลักน่าจะเกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ dihydroorotate dehydrogenase (รูปที่ 2)

การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ DHODH ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการสร้าง uridine monophosphate (rUMP) ทำให้ rUMP ลดลง การลดปริมาณของ rUMP ทำให้มีการเคลื่อนย้ายของ P53 ซึ่งเป็น ribonucleotide และเป็น sensor molecule ทำให้การเจริญของเซลล์หยุดชะงัก (cell arrest)[12]

การที่ activated lymphocyte จะเพิ่มจำนวนได้ จะต้องมีการเพิ่มปริมาณของ ribonucleotide 8-16 เท่า ก่อนที่จะดำเนินจาก G_1 phase ไปยัง S phase และการเพิ่มปริมาณของ ribonucleotide นั้นจะเกิดขึ้นได้เฉพาะ de novo ribonucleotide synthesis เท่านั้น การยับยั้งการสร้าง rUMP มีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ตลอด cell cycle

การยับยั้งการสร้าง uridine monophosphate ใน de novo pathway จะยับยั้งการสร้าง stimulated lymphocyte ที่ G_1 phase ดังนั้น leflunomide ทำให้การเจริญเติบโตของ activated autoimmune lymphocyte รวมทั้งเซลล์อื่นๆ ที่มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วหยุดชะงักไป มีผลทำให้การเกิด autoimmune response ลดลง ซึ่งเป็นผลดีต่อผู้ป่วย RA

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่นๆ ในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่า leflunomide เป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (anti-inflammation) และมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน (immunomodulation)[14] ดังจะพบได้ในการศึกษาต่างๆ เช่นการที่ leflunomide สามารถยับยั้ง carrageenan-induced rat paw edema ได้พอๆกับ phenylbutazone แต่มีความแรงในการต้านการอักเสบน้อยกว่า indomethacin โดยมีค่า ED_{50} สำหรับ leflunomide, phenylbutazone และ indomethacin เป็น 32.5, 26.8 และ 4.1 mg/kg ตามลำดับ

ใน model ของ murine SLE (MRL/lpr mice) พบว่า leflunomide สามารถยับยั้งการดำเนินโรคและป้องกันการเกิด glomerulonephritis ได้ตามขนาดของยาที่ได้รับ[15] การใช้ leflunomide ในการรักษาจะทำให้ circulatory immune complex ลดลง ซึ่งเป็นผลมาจากการลดการสร้าง auto-antibody

ผลของ leflunomide ในการป้องกันปฏิกิริยาที่จะนำไปสู่การสลัดอวัยวะที่ปลูกถ่าย (organ transplant rejection) เช่นการปลูกถ่ายไตจาก BN rats ไปให้กับ Lewis rat พบว่าในกลุ่มของหนูขาวที่ไม่ได้รับยา leflunomide จะเกิดการสลัดกราฟท์ (reject allograft) ภายใน 8 วัน ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา leflunomide เป็นเวลา 30 วัน สามารถยืดอายุของกราฟท์ และระยะเวลาการมีชีวิตของสัตว์ทดลองได้ตลอดเวลาที่ทำการศึกษา (มากกว่า 60 วัน)[16] โดยไตที่ได้รับการปลูกถ่าย (transplanted kidney) มีการทำงานเป็นปกติ ซึ่งผลในการรักษานี้คล้ายคลึงกับการใช้ cyclosporin A

การศึกษาผลของ leflunomide ในปฏิกิริยาไวเกิน (hypersensitivity reaction)

พบว่า leflunomide สามารถยับยั้งการหลั่งฮีสตามีน จาก isolated human basophil และ rat peritoneal mast cell ซึ่งถูก induced การหลั่งฮีสตามีนโดย calcium-ionophore (A23187) และ IgE[17] (ID_{50}= 0.7 μM) นอกจากนี้ยังพบว่า leflunomide ยังยับยั้งการสร้างและการหลั่ง active metabolite ของ arachidonic acid เช่น 5-HETE (ID_{50}= 3 μM) และ leukotriene B_4 (ID_{50}= 100 μM) และสามารถยับยั้งการหลั่ง oxygen free radicals ขณะที่มีการหลั่งสารสื่อต่าง ๆได้ จึงมีผลลดขบวนการอักเสบ

เมื่อศึกษาผลของ A77 1726 ต่อ immune cells ภายนอกร่างกาย พบว่า leflunomide ยับยั้งการเจริญเติบโต (proliferation) ของ T และ B cells จาก species ต่าง ๆ[18,19] และกดการเจริญเติบโตของเซลล์ (cell proliferation) ที่ถูกกระตุ้นโดย activated T-cell receptor complex[20] และพบว่า antiproliferative effect ของ A77 1726 ต่อ Turkat T-cell เป็นผลมาจาก การขัดขวาง de novo pyrimidine nucleotide biosynthesis[21]

ผลการศึกษาการใช้ยา leflunomide 35 มก./กก./วัน ในหนูถีบจักรซึ่งเหนี่ยวนำให้เกิดข้ออักเสบโดยการใช้ proteoglycan (proteoglycan induced arthritis) เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า leflunomide สามารถลดขบวนการเกิดการอักเสบแบบเฉียบพลัน ลด antibody titer และ autoreactive antibody[22]

เภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ leflunomide ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพปกติ[23] พบว่าเมื่อ leflunomide เข้าสู่ร่างกายแล้ว 80% ของยาถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็น A77 1726 (M_1) ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ในร่างกาย (active metabolite) และ metabolite อื่น ๆ หลายชนิด เช่น trifluoromethylalanine (TFMA) ซึ่งพบในปริมาณที่น้อยมาก เชื่อว่าการเปลี่ยนแปลง leflunomide เกิดขึ้นในร่างกายที่ผนังทางเดินอาหารและตับเมื่อผ่านตับครั้งแรก (first-pass metabolism) เนื่องจาก leflunomide ในร่างกายมีระดับต่ำไม่สามารถตรวจพบได้ การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ leflunomide จึงเป็นการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ M_1

M_1 มีค่า volume of distribution ต่ำ (Vss = 0.13 ลิตร/กก.) และจับกับ albumin ในเลือดมากกว่า 99.3 % ค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) เฉลี่ยเท่ากับ 11.1 วัน และ 14 วัน สำหรับการรับประทานยา ครั้งเดียวและการรับประทานยาหลายครั้งตามลำดับ Clearance มีค่าประมาณ 51 มล./ชั่วโมง ยาในเลือดจะเข้าสู่ภาวะ steady state 20 สัปดาห์ภายหลังจากการรับประทานยา Bioavailability ของ leflunomide ในร่างกายมีค่าประมาณ 80%

M_1 ถูกเปลี่ยนแปลงและขับออกจากร่างกายทั้งทางปัสสาวะและน้ำดี พบว่า 90% ของ leflunomide ที่เข้าสู่ร่างกายจะถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ Metabolite ที่พบในปัสสาวะส่วนใหญ่เป็น leflunomide glucuronide และ oxanilic acid derivative ของ M_1 และการขับถ่ายสาร metabolites ออกทางปัสสาวะจะเกิดขึ้นใน 96 ชั่วโมงแรกเป็นส่วนใหญ่ หลังจากนั้นจะพบการขับถ่ายทางปัสสาวะ

ตารางที่ 1 Phase II studies with leflunomide in patients with RA

Group number	No. of patients (n)	Treatment (mg once daily)	Loading dose (mg)	Duration of study (weeks)
1	95	Leflunomide 5	Leflunomide 50	24
2	101	Leflunomide 10	Leflunomide 100	24
3	104	Leflunomide 25	Leflunomide 100	24
4	102	Placebo	Placebo	24
รวม	402			

ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย RA[24]

I. การศึกษาในผู้ป่วย RA phase II

เพื่อหาขนาดของยาที่จะนำมาใช้ในผู้ป่วย การศึกษาทำในผู้ป่วย จำนวน 402 คน โดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่มดังตารางที่ 1

ผู้ป่วยกลุ่ม 1-3 ได้รับ leflunomide loading dose เพื่อให้ระดับยาในเลือดเข้าสู่ steady state ได้เร็วขึ้น ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา leflunomide 25 มก.วันละครั้ง ให้ผลในการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในแง่ของการวัด primary outcome และ secondary outcome

การวัด primary outcome ได้แก่

1. การนับจำนวนข้อที่ปวดและบวม (tender and swollen joint count)
2. การให้คะแนนการปวดและบวมของข้อ (tender and swollen joint score)
3. การประเมินผลรวมจากผู้ป่วยและแพทย์ (global assessment)

การวัด secondary outcome ได้แก่

1. Health Assessment Questionnaire (HAQ) score
2. การประเมินความปวดของผู้ป่วย (patient pain assessment)
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ Westergren ESR และ C-reactive levels

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา leflunomide วันละ 10 มก. ให้ผลในการรักษาดีกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับการวัด outcome ทุกชนิด ยกเว้นจำนวนข้อที่ปวดและคะแนนของความเจ็บปวด Leflunomide ให้ผลในการรักษาผู้ป่วย RA ดีกว่ากลุ่ม placebo อย่างมีนัยสำคัญตามขนาดของยาที่ได้รับ โดยกลุ่มที่ได้รับยา leflunomide 25 มก.ต่อวัน ให้ผลในการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยา 10 มก. ต่อวัน onset of action ของยาพบได้ตั้งแต่ 4 สัปดาห์แรกของการประเมินผู้ป่วย และผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นเรื่อย ๆในกลุ่มที่ได้รับยา leflunomide 10 และ 25 มก. ต่อวัน จนถึงสัปดาห์ที่ 20 และผลการรักษายังคงอยู่ตลอดการศึกษา

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 Percentage of patients with ≥ 3% incidence of adverse events in any treatment group

Adverse events	Placebo (n=102), %	Leflunomide 5 mg (n=95), %	Leflunomide 10 mg (n=101), %	Leflunomide 25 mg (n=104), %
Gastrointestinal reactions	2.9	15.8	9.9	11.5
Rash/allergic reaction	4.9	6.3	3.9	7.7
Hypertension	4.9	3.2	3.9	10.6
Weight loss	1.9	2.1	3.9	3.8
Reversible alopecai	0.9	1.0	0.9	6.7

นอกจากนี้ยังพบว่ามีการเพิ่มของ plasma alkaline phosphatase ขณะที่ใช้ยา แต่สามารถกลับสู่สภาวะปกติได้ และจาก population based pharmacokinetic pharmacodynamic model พบว่าขนาดของ leflunomide ที่เหมาะสมสำหรับการนำมาใช้ใน phase III คือ 20 มก.ต่อวัน โดยให้วันละครั้งเดียว

II. ประสิทธิภาพของ leflunomide ในการรักษาผู้ป่วย RA ใน phase III

มี 3 การศึกษา คือ MN 301, MN 302 และ US 301 ดังมีรายละเอียดในตารางที่ 3[24,25]

ผู้ป่วยทุกกลุ่มได้รับ leflunomide loading dose 100 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 3 วัน (ยกเว้นกลุ่ม placebo) ประสิทธิภาพของยาประเมินจาก ARC 20 Responder Index ซึ่งประกอบด้วย การตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการ อาการทางคลินิก และ functional measure ของผู้ป่วย RA

ACR20 Responder หมายถึง ผู้ป่วย RA ที่มีอาการดีขึ้น 20 % ทั้งความเจ็บปวดและการบวมของข้อ และมีอาการดีขึ้นในเกณฑ์กำหนด 3 เกณฑ์ จาก 5 เกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. physician global assessment
2. patient global assessment
3. function/disability measure (Modified Health Assessment Questionnare)
4. visual analog pain scale
5. erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein

ACR 20 Responder at endpoint คือ ผู้ป่วย ACR 20 Responder ที่จุดสิ้นสุดการทดลอง นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการลดการทำลายของข้อจากภาพถ่าย x-ray โดยใช้ Sharp score

ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ป่วย RA ที่ได้รับยา leflunomide มี ACR 20 Responder ที่จุดสิ้นสุดการทดลองมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ placebo อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสามารถลดอาการของผู้ป่วย RA ได้ดี

ตารางที่ 3 Leflunomide phase III studies in RA patients

Study	MN 301	MN 302	US 301
Design	Randomized double blind	Randomized double blind	Randomized double blind
Duration of drug treatment (months)	6	12	12
Treatment	Leflunomide 20 mg/day (n=133) Sulfasalazine 2 g/day(n=133) Placebo (n=92)	Leflunomide 20 mg/day (n=501) Methotrexate 10-15 mg/week (n=489)	Leflunomide 20 mg/day (n=182) Methotrexate 7.5-15 mg/week (n=182) Placebo (n=118)
Total number of patients (n)	358	999	482
Extension of treatment (months)	6	12	12
Location	Europe, Australia, New Zealand, South Africa	Europe, Africa	United States, Canada

เมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา leflunomide กับ methotrexate หรือ leflunomide กับ sulfasalazine ในการรักษาผู้ป่วย RA พบว่าความแตกต่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย RA ของ leflunomide จะเริ่มปรากฏในเวลาหนึ่งเดือน ผลการรักษาจะเข้าสู่ภาวะคงที่ภายใน 3-6 เดือน และคงประสิทธิภาพตลอดระยะเวลาของการรักษา

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ leflunomide ทุกขนาดในการทดลองมีดังนี้

1. อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ท้องเสีย คลื่นไส้ เอนไซม์จากตับผิดปกติ ปวดท้อง และอาหารไม่ย่อย
2. ระบบทางเดินหายใจ มีการติดเชื้อในทางเดินหายใจ หลอดลมอักเสบ
3. ระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่อาการปวดศีรษะ มึนงง
4. อื่นๆ ได้แก่ ขนหรือผมร่วง มีผื่นที่ผิวหนัง

III. การศึกษาอื่นๆ

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพของ leflunomide โดยอาศัย immunosuppressive effect และ antiproliferative effect ในการรักษาโรคที่มีความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน เช่นมีรายงานการใช้ leflunomide ในการรักษาผู้ป่วย psoriasis[26] และโรคมะเร็ง[27]

ประโยชน์ทางคลินิก

ใช้รักษาผู้ป่วย active rheumatoid arthritis ที่เป็นผู้ใหญ่ เพื่อลดอาการและอาการแสดงของโรค รวมทั้งลดการทำลายของข้อ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เนื่องจากการใช้ยากลุ่มนี้มักจะทำให้มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์จากตับ (ALT และ AST) ดังนั้นก่อนการใช้ยาควรตรวจหาระดับของเอนไซม์ SGPT จากตับเป็นข้อมูลพื้นฐานและควรตรวจระดับเอนไซม์ทุกเดือน

ขนาดและรูปแบบยา

Leflunomide อยู่ในรูปของยาเม็ดเคลือบฟิล์มขนาด 10, 20 มก. บรรจุในขวด 30 เม็ดและขนาด 100 มก. บลิสเตอร์ละ 3 เม็ด

วิธีบริหารยา

เนื่องจาก leflunomide เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวและให้ยาเพียงวันละหนึ่งครั้ง จึงต้องให้ loading dose ก่อน เพื่อให้ระดับยาในเลือดเข้าสู่ steady state ได้เร็วยิ่งขึ้น Loading dose ที่ให้คือ 100 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน

ส่วนขนาดยาที่ให้ใน maintenance therapy คือ 20 มก.ต่อวัน การให้ยาในขนาดที่มากกว่านี้ ไม่ทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย RA เพิ่มขึ้น แต่จะพบอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยา leflunomide แบ่งตามระบบการทำงานของร่างกายได้ดังแสดงในตารางที่ 4

ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น

1. การรับประทาน cholestyramine หรือผงถ่าน (activated charcoal) ร่วมกับ leflunomide จะทำให้ระดับยา M_1 ซึ่งเป็น active metabolite ของ leflunomide ในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญและรวดเร็ว
2. เมื่อให้ leflunomide ร่วมกับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อตับ (hepatotoxic substance) เช่น methotrexate อาจจะทำให้อาการไม่พึงประสงค์ต่อตับเพิ่มมากขึ้น เช่นมีการเพิ่มของเอนไซม์จากตับมากขึ้นได้
3. การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า M_1 ทำให้ free fraction ของ diclofenac และ ibuprofen เพิ่มขึ้นจาก 13% เป็น 50% จากการที่ M_1 ยับยั้งการทำงานของ CYP 450 2C9 ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงยาในกลุ่ม NSAIDs หลายชนิด
4. การศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า M_1 เพิ่ม free fraction ของ tolbutamide จาก 13% เป็น 50% เช่นกัน
5. การรับประทานยา leflunomide ร่วมกับ rifampicin พบว่าทำให้ระดับยา M_1 เพิ่มขึ้นถึง 40% เมื่อเปรียบเทียบกับการได้รับยา leflunomide เพียงลำพัง

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยา leflunomide แบ่งตามระบบการทำงานของร่างกาย

ระบบ	พบได้บ่อย (common) เกิดขึ้นในผู้ป่วยน้อยกว่า 1 ใน 10 ราย	พบบ่อย (uncommon) เกิดขึ้นในผู้ป่วยน้อยกว่า 1 ใน 100 ราย	พบน้อย (rare) เกิดขึ้นในผู้ป่วยน้อยกว่า 1 ใน 1,000 ราย	พบน้อยมาก (very rare) เกิดขึ้นในผู้ป่วย น้อยกว่า 1 ใน 10,000 ราย
ทางเดินอาหาร	1. ท้องเดิน คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง 2. Parameters ที่บ่งบอกการทำงานของตับเปลี่ยนแปลง ได้แก่เอนไซม์ trans-aminases, alkaline phosphatase และ bilirubin เพิ่มขึ้น		เกิดพิษต่อตับรุนแรง	
เลือดและน้ำเหลือง	เม็ดเลือดขาวต่ำ (leucocyte count > 2 G/L)	1. ภาวะโลหิตจาง 2. ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (<100 G/L)		1. Eosinophilia 2. Leukopenia (leukocyte count < 2 G/L)
ประสาท	ปวดศีรษะ มึนงง	1. ความรู้สึกที่ผิดปกติ (paresthesia) 2. การรับรสผิดปกติ (taste disturbance)		
อื่น ๆ	1. ความดันโลหิตสูงขึ้นเล็กน้อย 2. น้ำหนักลดเล็กน้อย ผมร่วง 3. การแพ้ยา ได้แก่ผื่นผิวหนัง	1. ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ 2. คันผิวหนัง, ผิวแห้ง		Anaphylactic reaction

ข้อห้ามใช้

1. ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยา leflunomide
2. หญิงมีครรภ์ เนื่องจากยาอาจทำให้เกิดอันตรายต่อทารกในครรภ์หรือทำให้ทารกพิการได้ ข้อมูลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าทำให้เกิดภาวะวิรูป (teratogenic) ของลูกหนูขาวที่แม่ได้รับ leflunomide 15 มก./กก. ในระยะที่มีการสร้างอวัยวะต่าง ๆ ของสัตว์ทดลอง

เนื่องจาก leflunomide มีฤทธิ์กดการทำงานของระบบอิมมูนและมีค่าครึ่งชีวิตยาว จึงไม่ควรใช้ leflunomide ในภาวะต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องอย่างรุนแรง (severe immunodeficiency)
2. ผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของไขกระดูก (bone marrow dysplasia)
3. โรคติดเชื้อรุนแรงที่ควบคุมไม่ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, et al. Severe functional declines, work disability and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864-72.
2. Van der heide A, Jacobs JW, Bijlsma JWJ, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996 : 699-707.
3. Egsmose C, Lund B, Borg G, et al. Patients with rheumatoid arthritis benefit from early 2nd line therapy: 5 year follow up of a prospective double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1995; 22: 2208-13.
4. Pincus T. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (Suppl 2): S59-S73.
5. Keystone EC. The role of tumor necrosis factor antagonism in clinical practice. *J Rheumatal* 1999; 26 (Suppl 57): 22-8.
6. Breedveld FC. New insight in the pathogeneis of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25 (Suppl 53): S3-S7.
7. Davis J, Cain G, Pitts W, et al. The immunosuppressive metabolite of leflunomide is a potent inhibitor of human dihydroorotate dehydrogenase. *Biochemistry* 1996; 35: 1270-3.
8. Greene S, Watanabe K, Braatz-Trulson J, et al. Inhibition of dihydroorotate dehydrogenase by the immunosuppressive agent leflunomide. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 861-7.
9. Zielinski T, Zeitter D, Muller S, et al. Leflunomide, a reversible inhibitor of pyrimidine biosynthesis. *Inflammation Res* 1995; 44 (Suppl 2): S207-S208.
10. Xu X, Blinder L, Shen J, et al. In vivo mechanism by which leflunomide controls lymphoproliferative and autoimmune disease in MRL/MpJ-lpr/lpr mice. *J Immunol* 1997; 159: 167-74.
11. Xu X, William JW, Gong H, et al. Two activities of immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726. Inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation. *Biochem Pharmacol* 23; 52: 527-34.
12. Fox RI. Mechanism of action of leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25 (Suppl 53): S20-S26.
13. Choy EH, Scott DL. Drug treatment of rheumatic diseases in the 1990s. *Drugs* 1997; 53: 337-48.
14. Bartlett RR, Anagnostopulos H, Zielinski T,et al. Effects of leflunomide on immune responses and model of inflammation. *Springer Semen Immunopathol* 1993; 14: 381-94.
15. Popovic S, Bartlett RR. Disease modifying activity of HWA 486 on the development of SLE in MRL/1 mice *Agents Action* 1986; 19: 313.
16. Kuchle CCA, Thoenes GH, Langer KH, et al. Prevention of kidney and skin graft rejection in rats by leflunomide, a new immunomodulating agent. *Transplant Proc* 1991; 23: 1083.
17. Bartlett RR, Matter T, Weithmann U, et al. Leflunomide (HWA 486): a novel immunorestoring drugs. In: Lewis AJ. Doherty NS, Ackerman NR, editors. *Therapeutic Approches to Inflammatory Diseases*. New York: Elsevier, 1989: 215-28.
18. Bartlett RR, Dimitrijevic M, Mattar T, et al. Leflunomide (HWA 486), a novel immunomodulating compound for the treatment of autoimmune disorders and reactions leading to transplantation rejection. *Agents Actions* 1991; 32: 10-21.
19. Cherwinski HM, McCarley D, Schatzman R, et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte progression through cell cycle by a novel mechanism. *J PET* 1995; 272: 460-8.
20. Chong AS, Finnegan A, Jiang X, et al. Leflunomide, A novel immunosupressive agent.The mechanism of inhibition of T cell proliferation. *Transplantation* 1993; 55: 1361-6.
21. CaO WW, Kao PN, Chao AC, et al. Mechanism of the antiproliferative action

of leflunomide. *J Heart Lung Transplant.* 1995; 14: 1016-30.

22. Glant TT, Mikecz K, Brennan F, et al. Suppression of autoimmune responses and inflammatory events by leflunomide in an animal model for rheumatoid arthritis. *Agents Action* 1994; 41: C267-70.
23. Graul A, Castaner J. Leflunomide. *Drugs of the Future* 1998; 23: 827-37.
24. Rozman B. Clinical experience with leflunomide in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25(Suppl 53): S27-S31.
25. Smolen JS, Kalden JR, Scott DL, et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis : a double-blind, randomized, multicentre trial. *The Lancet* 1999; 353: 259-66.
26. Johnston GA, Rees JL, Reynolds NJ. Leflunomide therapy in severe unstable psoriasis. *Australas J Dermatol* 1997; 38 (Suppl 2): S187-S188.
27. Malkin MG, Rosen L, Lopez AM, et al. Phase 2 study of SU 101, a PGDF-R signal transduction inhibitor, in recurrent malignant glioma. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1998; 17: 1504 (Abs).

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร กรมแพทย์ทหารบก
และสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ขอเชิญเข้าร่วมประชุมวิชาการ

เรื่อง แนวทางการพัฒนาและการกำหนดมาตรฐาน
ผลิตภัณฑ์สมุนไพร

หัวข้อที่น่าสนใจ

- สถานภาพของผลิตภัณฑ์สมุนไพรในสหัสวรรษหน้า
- การใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรในโรงพยาบาล
- มาตรฐานและการขึ้นทะเบียนผลิตภัณฑ์สมุนไพร

วันที่ 17 กันยายน 2542 เวลา 09.00-16.00น.

ณ. ห้องประชุมสดศรี วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

สนใจโปรดติดต่อสำรองที่นั่งและขอทราบรายละเอียดได้ที่ ☎ 644-6736
และ 644-6926โทรสาร 247-6232

Piribedil: The selective D2/D3 dopamine receptor agonist

Laddawal Phivthong-ngam[1], Yupin Sanvarinda[2]

[1] *Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University,* [2] *Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

Dopamine เป็นสารสื่อประสาทที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทำงานในระบบต่างๆ ของร่างกาย เช่น พฤติกรรม การเคลื่อนไหว อุณหภูมิ อารมณ์ และการหลั่งสาร endocrine เป็นต้น จัดเป็นสาร catecholamine ที่พบได้มากที่สุดในระบบประสาทส่วนกลางโดยเฉพาะบริเวณ basal glanglia, nucleus accumbens, olfactory tubercle, amygdala, median eminence, และในส่วนของ frontal cortex[1] หากแบ่ง dopaminergic neurons ตามรูปร่างแล้ว สามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มคือ[2,3]

1) Neurons ที่มีขนาดสั้นซึ่งอยู่ภายใน amacrine cell ของเรตินา และ periglomerular cells ของ olfactory bulb;
2) Neurons ที่มีขนาดยาวปานกลางซึ่งอยู่ภายใน hypothalamus (จาก arcuate nucleus ไปยัง median eminence และ intermediate lobe ของ pituitary), incertohypothalamic neurons (เชื่อมระหว่าง dorsal และ posterior hypothalamus กับ lateral septi nuclei), และกลุ่มเล็กๆ ของ neurons ภายใน nucleus ของ vagus, solitary tract, และ periaqueductal gray matter;
3) neurons ที่มีขนาดยาว ได้แก่ nigrostriatal pathway จากบริเวณ substantia nigra ไปยังบริเวณ striatum, mesolimbic pathway ซึ่งเป็น pathway ที่เชื่อม interpeduncular nucleus ไปยัง limbic system (nucleus accumbens, hippocampus และ olfactory tubercles), mesocortical pathway ซึ่งเป็น pathway ที่เชื่อม mesencephalic tegmentum ไปยัง cerebral cortex การพร่องของ dopamine ในโครงสร้างเหล่านี้มีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพต่างๆ เช่น โรคปาร์กินสัน และ intellectual impairment เป็นต้น (ตารางที่ 1)[4]

การทำงานของ dopamine โดยจับกับ dopamine receptors ซึ่งเป็น G-protein coupled proteins เมื่อ dopamine จับกับ dopamine receptors จะกระตุ้น secondary messenger cascades[5] จากการศึกษาถึงปัจจุบันพบว่า dopamine receptors สามารถแบ่งได้เป็น 2 families ได้แก่ D_1 และ D_2, D_1-like family เกี่ยวข้องกับการหลั่ง adenylate cyclase และการสร้าง cyclic AMP ประกอบด้วย D_1 และ D_5 receptors ในขณะที่ D_2-like family สูง ประกอบด้วย D_2, D_3 และ D_4 receptors การกระตุ้น D_3 receptors มีผลต่อหลายระบบ เช่น ยับยั้ง adenylate cyclase activity และ Ca^{2+} current กระตุ้น K^+ current และมีความสามารถในการจับกับ neuroleptic agents ซึ่งเป็น dopamine receptor antagonists ได้

ตารางที่ 1 Dopaminergic pathways and symptoms of their insufficiency

Dopaminergic pathways	Functional role	Symptoms of insufficiency
Nigrostriatal	Control of motor activity	Akinesia
	Inhibition of tremor	Rigidity
		Tremor
Mesolimbic	Behaviours linked to affectivity, emotions, mood	Emotional and affective disorders
Mesocortical	Motivation	Apathy, disinterest, etc.
	Attention	Distractibility, etc.
	Adaptation	Withdrawal, loss of autonomy, etc.
	Abstraction Conceptualization Reasoning Probleming solving	Troubles with learning, memoriaing, problem solving, reasoning
	Anticipation	Loss of efficiency

ตารางที่ 2 ชนิดและการกระจายของ dopamine receptors ในสมอง

Receptor family	Receptor subtype	Other names	Brain distribution
D_1	D_1	D_{1A}	str, na, cc>>ot, lim
	D_5	D_{1B}	hip, hyp>>str, na, ot
D_2	D_{2short}	D_{2A-S}	str, na, ot, snc
	D_{2long}	D_{2A-L}	str, na, ot, snc
	D_3	D_{2B}	ot, na, hyp>>striatum
	D_4	D_{2C}	lim, bs, fc>>str

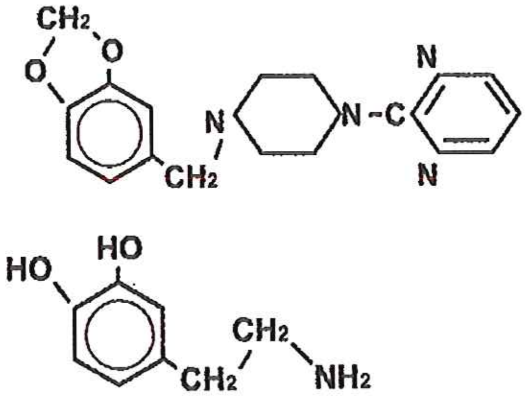
Str=striatum, na=nucleus accumbens, cc=cerebral cortex, ot=olfactory tubercle, lim=limbic system, hip=hippocampus, bs=brain stem, snc=substantia nigra pars compacta, fc=frontal cortex

การกระจายของ dopamine receptor subtypes ในสมองแสดงในตารางที่ 2

Piribedil เป็น dopamine agonist ที่ออกฤทธิ์ในบริเวณระบบประสาทส่วนกลาง ถูกนำมาใช้ครั้งแรกในการรักษาโรคปาร์กินสันตั้งแต่ต้นปี 1970[7] เมื่อมีการศึกษาถึงบทบาทของสาร dopamine ในสมองมากขึ้น piribedil จึงถูกนำมาใช้และนับว่ามีประโยชน์อย่างมากในการรักษาโรคต่าง ๆ ที่เกิดจากการขาด dopamine

Piribedil

Dopamine



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ piribedil และ dopamine

ลักษณะทางเคมี

Piribedil เป็นสาร non-ergot ที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย dopamine สูตรทางเคมีคือ 2-[4-(1,3-benzodioxol-5-yl-methyl)-1-piperazinyl] pyrimidine (รูปที่ 1) ซึ่งมีความแตกต่างจาก dopamine agonist อื่นๆ ด้วยลักษณะโมเลกุลที่มี free rotation ได้มากกว่า จึงทำให้ piribedil สามารถจับกับ dopamine receptors ได้ดีกว่า apomorphine และ bromocriptine[8]

กลไกการออกฤทธิ์

จากการศึกษาโดยวิธี binding พบว่าที่ความเข้มข้นต่ำๆ (10^{-7} M) piribedil สามารถจับกับ D_2, D_3 receptors[9,10] ได้สูงโดยเฉพาะใน striatum และ limbic system ในขณะที่ metabolite ตัวหนึ่งของ piribedil คือ S584 สามารถจับกับ D_1 และ D_2 receptors[9] ได้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่าเมื่อได้รับ piribedil จะมีผลกระตุ้นทั้ง D_1, D_2 และ D_3 receptors

เภสัชจลนศาสตร์

Piribedil ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร ละลายในไขมันและสามารถผ่านเข้าสมองได้ดี ความเข้มข้นของยาในสมองจะสูงกว่าใน plasma โดยเฉพาะในบริเวณ dopaminergic neuron[9] เช่น substantia nigra, striatum, nucleus accumbens hippocampus, cortex ยาสามารถผ่านเข้าไปใน iris ciliary body และ chorioretina ได้อย่างรวดเร็ว[11] ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้ metabolites 4 ชนิดคือ catechol metabolite (S584), p-hydroxylated metabolite (S3473), N-oxide metabolite (S3284), และ 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine (PmP)[12,13] S3473 เป็น metabolite ที่พบได้มากที่สุด ส่วน S584 เป็น active metabolite สามารถจับกับ D_1 และ D_2 receptors ได้ดี ยาถึงระดับสูงสุดใน plasma ภายใน 1 ชั่วโมง จับกับโปรตีนในเลือดได้ต่ำ ค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 20-24 ชั่วโมง ยาส่วนใหญ่ถูกขับทางปัสสาวะ

ระดับของ 3,4-dihydroxyphenyl-acetic acid (DOPAC) และ homovanillic acid (HVA) ซึ่งเป็น metabolites ของ dopamine ในบริเวณสมองส่วน striatum, nucleus accumbens และ frontal cortex ลดลงภายหลังได้รับ piribedil[14]

ผลทางเภสัชวิทยา

พบว่าคุณสมบัติของ piribedil คล้ายกับ dopamine agonist อื่นๆ สามารถถูกยับยั้งได้ด้วยสารที่เป็น antagonist แต่ piribedil มีความจำเพาะต่อ dopamine receptors สูง ไม่มีผลต่อ catecholamine receptors อื่นๆ

ผลต่อพฤติกรรมในหนู

ผลต่อพฤติกรรมการหมุนของหนู พบว่า piribedil ให้ผลเช่นเดียวกับ dopamine agonist ตัวอื่น คือทำให้เกิดการหมุนในหนูที่ substantia nigra ด้านหนึ่งถูกทำลายด้วยการให้สาร 6-OH dopamine โดยจะหมุนในทิศทางตรงกันข้ามกับด้านที่ถูกทำลาย ซึ่งเป็นผลจากการกระตุ้น hypersensitized postsynaptic D_2 receptors ของ striatum ในด้านที่ถูกทำลาย[9,15]

นอกจากนี้ยังพบว่า piribedil ทำให้เกิดพฤติกรรมของการกระทำซ้ำๆ ที่เรียกว่า stereotypic behavior ในสัตว์ทดลอง เช่น การเลีย (licking), เคี้ยว (chewing), ดม (sniffing) เป็นต้น ระยะเวลาของการเกิดพฤติกรรมเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดของยาที่ให้ และพฤติกรรมดังกล่าวจะหายไปหากได้รับ dopamine antagonist ก่อนได้รับยา หรือหลังจากทำลาย paleostriatum และ lateral hypothalamus[9]

Piribedil ยังสามารถลดความแรงและระยะเวลาของอาการ tremor ที่เกิดจากการได้รับสาร harmine (harmine-induced tremor) ในหนูถีบจักรได้ถึง 70-80%[9]

ผลต่อลิงที่ได้รับสาร MPTP (MPTP-treated common marmosets)[16]

MPTP (N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) เป็นสารที่เป็นพิษต่อระบบประสาท nigrostriatal pathway อย่างจำเพาะเจาะจง ลิงที่ได้รับสารนี้จะมีอาการของโรคปาร์กินสันคล้ายคลึงกับคนมาก จากการทดลองพบว่า piribedil สามารถแก้ไขภาวะ akinesia, rigidity, และลดระดับความรุนแรง (severity scores) ของโรคที่เกิดจาก MPTP ในลิงได้โดยขึ้นกับขนาดของยาที่ให้ และจะได้ผลดียิ่งขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ domperidone ซึ่งเป็น peripheral dopamine antagonist นอกจากจะช่วยป้องกันอาการข้างเคียงที่ระบบประสาทส่วนปลายแล้ว ยังช่วยเพิ่มระยะเวลาของการเคลื่อนไหว และลด motor deficiency ได้

นอกจากนี้ยังพบว่า piribedil สามารถป้องกันการหลั่ง glutamate และ free radicals ที่มีปริมาณมากเกินไปจึงเป็นการปกป้องระบบประสาทต่อการเกิดภาวะ oxidative stress และสามารถป้องกันอันตรายที่เกิดจาก ischemia ซึ่งช่วยให้เซลล์ประสาทอยู่ได้ยืนยาวขึ้น ผลดังกล่าวเชื่อว่าเกิดจากการออกฤทธิ์ที่ D_2 receptors ในระบบประสาทที่หลั่ง glutamate[17]

ผลต่อพยาธิสภาพของโรคปาร์กินสัน

โรคปาร์กินสันเกิดจากมีการทำลายระบบประสาท nigrostriatal pathway ทำให้การสังเคราะห์และหลั่ง dopamine ใน striatum ลดลง อาการแสดงที่พบได้แก่ resting tremor, rigidity, bradykinesia, และ gait disturbance ซึ่งมักจะพบเมื่อความเข้มข้นของ dopamine ใน striatum ลดลงประมาณ 60-80% โดยปกติแล้ว dopamine จะจับกับ postsynaptic D_1 และ D_2 receptors ของ postsynaptic cholinergic neurons มีผลยับยั้งการหลั่ง acetylcholine การทำงานของ dopamine และ acetylcholine จะอยู่ในภาวะสมดุล เมื่อขาด dopamine ไม่มีตัวยับยั้ง ความสมดุลนี้จึงเสียไป เป็นผลทำให้เกิดความผิดปกติของการเคลื่อนไหว[18] Piribedil สามารถผ่าน blood-brain barrier เข้าไปจับกับ post-synaptic D_2 receptors และ S584 active metabolite จับกับ D_1 และ D_2 receptors กระตุ้นให้เกิด dopaminergic effect โดยตรง

ผลการศึกษาทางคลินิก

L-dopa เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีที่สุดในการรักษาโรคปาร์กินสัน แต่มีข้อจำกัดและเมื่อใช้ในระยะเวลานานจะก่อให้เกิดผลข้างเคียงรุนแรงที่ไม่สามารถควบคุมได้ และประสิทธิภาพของยาจะลดลง ผลข้างเคียงที่พบเช่น motor fluctuation, dyskinesia, และภาวะแทรกซ้อนทางด้าน psychosis นอกจากนี้ oxidative metabolism ของ L-dopa ยังทำให้เกิด free radicals ซึ่งอาจจะก่อให้เกิด neurodegeneration ในผู้ป่วยปาร์กินสันได้ [19] ดังนั้น dopamine agonists จึงเป็นกลุ่มยาที่ได้รับความสนใจซึ่งมีข้อดีในผู้ป่วยปาร์กินสันและลดความเสี่ยงของอาการแทรกซ้อนต่างๆ

จาก multicenter study ในผู้ป่วยที่เป็นโรคปาร์กินสันในระยะแรกจำนวน 113 คน โดย Rondot และคณะ[20] พบว่าการให้ piribedil โดยลำพังเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในระยะแรกของการเกิดอาการ สามารถลดการเกิด bradykinesia, tremor และ rigidity ลงได้ 47%, 41% และ 31% ตามลำดับ

Truelle และคณะ[21] ได้ทำการศึกษาผลระยะยาวของ piribedil โดยให้เพียงลำพังและให้ร่วมกับ L-dopa ในผู้ป่วยปาร์กินสันจำนวน 60 ราย เป็นเวลานานกว่า 4 ปี (1972-1977) พบว่า piribedil สามารถบรรเทาอาการโดยรวมลงได้ 34% ลดอาการ tremor ได้ถึง 59% พบการเกิด motor fluctuation และ dyskinesia จากการตรวจของแพทย์ภายหลังได้รับยาน้อยมากเมื่อเทียบกับ L-dopa และไม่พบจากการบอกเล่าของผู้ป่วยเอง นอกจากนี้ยังพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับ L-dopa มาเป็นเวลา 2 ปีและไม่สามารถคุมอาการ tremor ได้ การให้ piribedil ร่วมด้วยสามารถทำให้อาการ tremor ดีขึ้นอย่างมากถึง 47% รวมถึงผู้ป่วยที่เกิด motor complication จาก L-dopa ซึ่งทำให้ไม่สามารถเพิ่มขนาดของ L-dopa ได้ เมื่อใช้ piribedil ร่วมด้วยจะช่วยคงประสิทธิภาพของการรักษาไว้ได้

จากการศึกษาอื่นๆ[22,23] ได้แสดงให้เห็นว่าการให้ piribedil ร่วมด้วยจะสามารถลดขนาดของการใช้ L-dopa หรือ anti-cholinergic เป็นผลให้ลดอาการข้างเคียง hallucination และ dyskinesia ลงได้

ผลต่อ age-related pathological intellectual impairment

Cerebral aging เกี่ยวข้องโดยตรงกับ dopaminergic insufficiency ใน meso-limbic และ mesocortical pathways มีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพทางสติปัญญา อารมณ์ สมาธิ ความคิด ได้แก่ attention disorder, concentration disorder, memorization และ disorder[24] การรักษาระดับ dopamine transmission ใน mesolimbic pathway จะทำให้ความผิดปกติทางอารมณ์ดีขึ้น ขณะเดียวกันการรักษาระดับใน meso-cortical pathway จะทำให้ความใส่ใจ สมาธิ และ visuomotor coordination ดีขึ้น ในระบบประสาทดังกล่าว dopamine ทำงานโดยผ่าน D_2 และ D_3 receptors ด้วยความสามารถในการจับกับ receptors เหล่านี้ของ piribedil จึงทำให้มีการเพิ่มการทำงานของ dopamine receptors และสามารถแก้ไขอาการได้

จากการศึกษา double-blind placebo-controlled study[25] ในผู้ป่วย 66 ราย ที่มีอายุเฉลี่ย 59 ปี พบว่า piribedil ในขนาด 50-100 mg/วัน มีผลเพิ่มความสามารถในการปรับทางความคิด ความคิดในเชิงสร้างสรรค์อย่างมีเหตุผล ความรู้สึกยอมรับในตนเอง ความทรงจำจากภาพที่เห็นและเรื่องราวที่อ่าน อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก การศึกษา double-blind study[26] เปรียบเทียบ piribedil กับ vincamine ต่อ attention, concentration, และ memorization disorders ในผู้ป่วย 84 ราย อายุระหว่าง 55-75 ปี เป็นเวลา 3 เดือน โดยใช้การทดสอบทางจิตวิทยาหลายรูปแบบ พบว่า piribedil สามารถเพิ่ม attention, concentration, และ memorization capacities ในทุกแบบทดสอบได้มากกว่า vincamine อย่างมีนัยสำคัญ

ผลต่อ retinal ischemic disease

Dopamine ใน amacrine cells ของ retina ทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาทระหว่าง bipolar และ ganglion cells ซึ่งอาจเกิดขึ้นโดยตรงหรือผ่าน interneurons และระหว่าง photoreceptors และ bipolar cells[27] ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้นโดยแสงจะมีการสังเคราะห์และหลั่ง dopamine ออกมาทำหน้าที่ควบคุมการรับรู้ของ retina ผ่าน D_1 และ D_2 receptors ใน plexiform layers ของ retina Piribedil มี high affinity ต่อ dopamine receptors และสามารถผ่านเข้าไปใน retina ได้ดี[11] ร่วมกับบทบาทใน mesocortical dopamine pathway ซึ่งทำหน้าที่ integrate ข่าวสารต่าง ๆ จึงมีประโยชน์ในความผิดปกติของสายตาที่เกิดจาก retinal ischemic disease[28]

การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 103 รายที่มีความผิดปกติของ retina[29] เช่น retinal vascular accidents, macular edema เป็นต้น เป็นเวลา 2 เดือน 10 วัน ผู้ป่วยได้รับ piribedil ขนาด 50-100 mg/วัน พบว่าการมองเห็นดีขึ้น 41.4 % ในกลุ่มนี้ 71% เป็นผู้ป่วย retinal edematous diseases การศึกษาในปี 1986[30] เป็น comparative-controlled study ในผู้ป่วย 40 รายมีอายุระหว่าง 40-82 ปี และมีภาวะ macular degeneration และ macular edema จากหลาย ๆ สาเหตุ โดยให้ piribedil 50 mg/วัน เป็นเวลา 1-3 เดือน แล้วติดตามผู้ป่วยภายหลังหยุดยาต่อไปเป็นเวลา 6-12 เดือน

โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอกจำนวน 30 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับ piribedil มีการมองเห็นดีขึ้นอย่างมากถึงแม้จะหยุดยาแล้วก็ตาม

ผลการรักษา dizziness ในผู้สูงอายุ

Dopamine มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการทรงตัว[31] โดยมีผลต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆ เช่น ตา vestibule และสมอง อาการ vertigo เกิดจากความไม่สมดุลระหว่าง vestibular apparatus ซ้ายและขวา ซึ่งปกติแล้วจะถูกควบคุมโดยหลายส่วน เช่น cerebral cortex, spinal cord, cerebellum, vestibular system, และ inferior olive การรักษามุ่งลดอาการของผู้ป่วยและแก้ไขการทำงานของ vestibular โดยไม่รบกวนขบวนการ central compensation Dopamine ออกฤทธิ์ที่ vestibular neuron โดยผ่าน D_2 receptors ทำให้เกิด slight hyperpolarization ด้วยการจับกับ postsynaptic receptor โดยตรงหรือเป็นผลจากการยับยั้งการหลั่ง GABA โดยการจับกับ presynaptic receptor [32] นอกจากนี้เมื่อมี sound trauma เช่นจากการขาดเลือดไปเลี้ยงหรือได้รับเสียงที่มีความแรงสูง จะกระตุ้นให้มีการหลั่ง glutamate (excitatory amino acid) เป็นจำนวนมาก ซึ่งอาจทำให้เกิดรอยแผลหรือเป็นพิษต่อ cochlea ได้ Dopamine ควบคุมการหลั่งและการทำงานของ glutamate ใน cochlea นี้โดยผ่าน D_2 receptors[33]

การทดลองในหนูขาว[34] พบว่าการให้ piribedil ในขนาด 15 mg/kg/วัน ภายหลังการทำ hemilabyrinthectomy สามารถลดอาการ nystagmus และ orientation disorders ได้โดยไม่มีผล functional compensation ซึ่งตรงกันข้ามกับ vestibular agent อื่นๆ ขณะเดียวกันการให้ piribedil ขนาด 10 mg/kg/วัน เป็นเวลา 10 วันก่อนการทำ labyrinthectomy[35] ทำให้อาการ nystagmus ที่เกิดจากการผ่าตัดหายไปและกลับคืนสู่ปกติได้เร็วกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา

การศึกษาถึงประสิทธิภาพของ piribedil ขนาด 50-100 mg ในผู้ป่วยสูงอายุจำนวนมาก ที่มีอาการ vertigo หรือ cochleovestibular disorders ในหลายรายงาน[36,37] พบว่า piribedil ทำให้อาการ dizziness ดีขึ้นอย่างมาก การศึกษาผลของ piribedil ขนาด 50 mg/วัน ในผู้ป่วย disturbances of balance, hypoacusis หรือ tinnitus ที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ การอักเสบ ได้รับบาดเจ็บ หรือมะเร็ง อย่างน้อย 1 เดือนก่อนการทดลอง จำนวน 1,414 ราย พบว่า 75% ของผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงระดับความรุนแรงลดลงจาก 0 (รุนแรงมาก) เป็น 5 (ไม่มีอาการ) [38]

ผลต่อ dopamine receptors ที่ femoral arteries

Piribedil ยับยั้งการหลั่ง noradrenaline และการเกิด sympathetic vasoconstrictor tone โดยจับกับ presynaptic D_2 receptor บน sympathetic fibers ใน femoral artery ทำให้ peripheral blood flow ไปยัง femoral artery เพิ่มขึ้น ซึ่งจะมีส่วนช่วยในการรักษาโรคของหลอดเลือดแดงบริเวณขา[39,40]

ผลไม่พึงประสงค์

ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับในขนาดรักษา พบอาการข้างเคียงน้อย[20,21,25,26,29,36-38] ที่พบได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งบรรเทาได้โดยการให้หลังอาหารหรือปรับขนาดของยา หากไม่ได้ผลอาจให้ร่วมกับ domperidone[41] ซึ่งเป็น peripheral dopamine antagonist ผลข้างเคียงอื่นที่พบได้แต่น้อยมาก ได้แก่ flutalence, orthostatic hypotension แต่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต อัตราชีพจร หรือน้ำหนักตัว

Piribedil เป็น non-ergot derivative จึงไม่มีผลข้างเคียงของ Raynaud's phenomenon หรือ retroperitioneal fibrosis เหมือน dopamine agonists อื่นๆ และยังใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วย essential hypertension

ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น

ต้องระวังการให้ร่วมกับ dopamine receptor antagonists

ที่ใช้ทางการรักษาและการบริหารยา

การรักษาโรคปาร์กินสัน

ในการรักษาโรคปาร์กินสันระยะแรก (early stage) อาจเลือกใช้เป็นยาเดี่ยวขนาด 150-250 mg/วัน เพื่อชลอการใช้ L-dopa และการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ L-dopa เป็นระยะเวลานาน หรือเลือกใช้กรณีที่ไม่สามารถใช้หรือมีข้อห้ามใช้ L-dopa หรืออาจให้ร่วมกับ L-dopa ในขนาด 50-150 mg/วัน หรือ 50 mg สำหรับทุกๆ 250 mg ของ L-dopa เพื่อลดขนาดของยา อุบัติการณ์ และความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ L-dopa เป็นระยะเวลานาน

การใช้ในระยะที่เป็นมากแล้ว (advanced stage) ภายหลังจากเกิด motor complication มักใช้ร่วมกับ L-dopa เพื่อลดความรุนแรงของภาวะแทรกซ้อน และเพื่อลดขนาดของ L-dopa ที่ใช้ในแต่ละวัน การให้ยาควรค่อยๆ เพิ่มขนาดของยาโดยเริ่มจากวันละ 50 mg ปรับเพิ่มสัปดาห์ละ 50 mg จนกระทั่งถึงขนาดที่ต้องการ แบ่งให้วันละ 3-5 ครั้ง

การรักษา attention และ memory disorders ในผู้สูงอายุ

ก่อนให้ยาต้องแยกความผิดปกติอื่นที่ก่อให้เกิดอาการคล้ายกันเช่น depression, anxiety, dementia, delirium, pseudo-dementia (elderly depressed patients) หรือเกิดจากการใช้ยาอื่น Piribedil จะมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีความผิดปกติที่เกิดจากการขาด dopamine เท่านั้น ขนาดยาที่ให้คือ 50-100 mg/วัน

การรักษา dizziness, tinnitus และ retinal ischemic manifestations

ให้ยาในขนาด 50-100 mg/วัน

ในการรับประทานยา หากให้วันละครั้งควรรับประทานยาหลังอาหารเย็น

ข้อห้ามใช้

ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของ dopamine agonist, cardiovascular collapse, acute myocardial infarction ซึ่งในภาวะเหล่านี้จะเสี่ยงต่อการเกิด hypotension จากการใช้ dopamine agonist

สรุป

Piribedil เป็น D_2/D_3 dopamine receptor agonist โดยกระตุ้น presynaptic และ postsynaptic D_2 receptors และ postsynaptic D_3 receptors จึงมีข้อดีเหนือกว่า dopamine agonists ตัวอื่น มีผลทางเภสัชวิทยาและประโยชน์ในการรักษาพยาธิสภาพของโรคที่เกิดจากการขาด dopamine เช่น โรคปาร์กินสัน (จากการกระตุ้น postsynaptic D_2 receptors ของ nigrostriatal pathway), attention และ memory disorders ในผู้สูงอายุ (จากการกระตุ้น postsynaptic D_2 และ D_3 receptors ของ mesolimbic และ mesocortical pathways), dizziness และ retinal ischemic accidents ในผู้สูงอายุ (จากการกระตุ้น D_2 receptors ของเรตินาและหูชั้นใน) ประกอบกับมีโครงสร้างที่เป็น non-ergot derivative จึงมีผลข้างเคียงน้อย

เอกสารอ้างอิง

1. Bannon MJ, Roth RH. Pharmacology of mesocortical dopamine neurons. *Pharmacol Rev* 1983; 35: 53-68.
2. Fuxe K, Ungerstedt U. Antiparkinsonian drugs and dopaminergic neostriatal mechanisms: studies in rats with unilateral 6-hydroxydopamine (6-OH-DA)-induced degeneration of the nigro-neostriatal DA pathway and quantitative recording of rotational behaviour. *Pharmacol Ther* 1976; 2: 41-7.
3. Straughan DW, James TA. Inhibitory mechanisms in the substantia nigra and the dopamine pathway. *Int J Neurol.* 1979; 13: 81-93.
4. Dubois B, Pillon B, Agid Y. Deterioration of dopaminergic pathways and alterations in cognition and motor functions. *J Neuro* 1992; 239(Suppl 1): S9-S12.
5. Dolphin AC. Nucleotide binding proteins in signal transduction and disease. *Trends Neurosci* 1987; 10: 53-7.
6. Schwartz JC, Giros B, Martres MP, et al. The dopamine receptor family: molecular biology and pharmacology. *Semin Neurosci* 1992; 4: 99-108.
7. Corrodi H, Fuxe K, Ungerstedt U. Evidence for a new type of dopamine receptor stimulating agent. *J Pharm Pharmacol* 1971; 23: 989-91.
8. Creese I. Behavioral evidence of dopamine receptor stimulation by piribedil (ET495) and its metabolite S584. *Eur J Pharmacol* 1974; 28: 55-8.
9. Enrad Y. Piribedil, dopaminergic dopamine agonist. *JAMA* 1991; special issue: 16-20.
10. Millan MJ, Audinot V, Rivet JM, et al. S14297, a novel selective ligand at cloned human dopamine D_3 receptors, block 7-OH-DPAT-induced hypothermia in rats. *Eur J Pharmacol* 1994; 260: R3-R5.
11. Lapalus P, Denis P, Drici M, et al. Retinal dopaminergic receptor affinity and ocular pharmacokinetic profile of piribedil. *J Neuro* 1992; 239(Suppl 1): S17-S21.
12. Caccia S, Fong MH, Guiso G. Disposition of the psychotropic drugs buspirone, MJ-13805 and piribedil, and their common active metabolite 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine in the rat. *Xenobiotica* 1985; 15: 835-44.
13. Sarati S, Guiso G, Garattini S, et al. Kinetics of piribedil and effects on dopamine metabolism: hepatic biotransformation is not determinant of its dopaminergic action in rats. *Psychopharmacology* 1991; 105: 541-5.
14. Pagliari R, Peyrin L, Crambes O. Differential regional and kinetics effects of piribedil and bromocriptine on dopamine metabolites: a brain microdialysis study in freely moving rats. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 101: 13-26.
15. Labrid C. Piribedil in the dopaminergic pathways. *Precepta Media* 1987; 30-4.

16. Smith L, De Salvia M, Jenner P, et al. Appraisal of the antiparkinsonian activity of piribedil in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmosets. *Mov Disord* 1996; 11: 125-35.
17. Delbarre G, Rochat C, Calinon F. Effect of piribedil, a D_2 dopaminergic agonist, on dopamine, amino acids, and free radicals in gerbil brain after cerebral ischemia. *Mol Chem Neuropathol* 1995; 26: 43-52.
18. Calne DB, Kebabian J, Silbergeld E, et al. Advances in the neuropharmacology of Parkinsonism. *Ann Intern Med* 1979; 90: 219-29.
19. Fahn S. Is levodopa toxic? *Neurology* 1996; 47(Suppl 3): S184-S195.
20. Rondot P, Ziegler M. Activity and acceptibility of piribedil in Parkinson's disease: a multicerter study. *J Neurol* 1992; 239(Suppl 1): S28-S34.
21. Truelle JL, Chanelet J, Bastard J, et al. Piribedil, dopaminergic agonist: Prolonged clinical and electrophysiological study in 60 parkinsonian patients. *Nou Press Med* 1977; 6: 2987-90.
22. Kalafat M. Motor fluctuations during Parkinson's disease. *L'Essential (Eutheraoie)* 1996; 2: 9-12.
23. Engel J, Granerus AK, Svanborg A. Piribedil in Parkinson's syndrome: a clinical study. *Eur J Clin Pharmacol* 1975; 8: 223-6.
24. Ollat H. Dopaminergic insufficiency reflecting cerebral aging: value of a dopamine agonist, piribedil. *J Neurol* 1992; 239(Suppl 1): S13-S16.
25. Scholing WE, Clausen HD. Trivastal and cerebral circulatory insufficiency in the elderly subject. *Extr Cah Med* 1975; 1: 525-7.
26. Scholing W. A double-blind study using psychometric tests-Trivastal versus a reference compound. *Tempo Medical* 1982; 114: 36-40.
27. Frederick JM, Rayborn ME, Laties AM. et al. Dopaminergic neurons in the human retina. *J Comp Neurol* 1982; 210: 65-79.
28. Corbe C, Arnaud F, Brault Y, et al. Effect of a dopaminergic agonist, piribedil (Trivastal 50 mg LP), on visual and spatial integration in elderly subjects. *J Neurol* 1992; 239(Suppl 1): S22-S27.
29. Rouher F, Rigal D, Sole P. Study of recovery of visual function in senile macular degeneration, macular oedema and retina vascular accidents. *Med Prat* 1977; 3: 117-8.
30. Bianchi RCA. Trattamento di degenerazioni ed dedmi maculari con piribedil. *Ann Ottalmol Clin Ocul* 1986; 112: 651-4.
31. Altschuler RA, Hoffmann DW, Wenthold RT. Neurotransmitters of the cochlea and cochlear nucleus immunocytochemical evidence. *Arch Otolaryngol* 1986; 7: 100-6.
32. Eybalin M, Charachon G, Renard N. Dopaminergic lateral efferent innervation of the guinea-pig cochlea: immunoelectron microscopy of catecholamine-synthesizing enzymes and effect of 6-hydroxydopamine. *Neuroscience* 1993; 54: 133-42.
33. Pujol R. Cochlear neuropharmacology: advances and perspective. First multidisciplinary meeting on Trivastal retard 50. Collection Scientifique, Trivastal 50 mg LP. *Edition Eutherapie* 1991; 99-102.
34. Bustany P, Moulin M. D_2 agonist piribedil and vestibular compensation in the rat. *Fundam Clin Pharmacol* 1993; 7: 193.
35. Rebert A. Effect of piribedil, a D_2 agonist, on the recovery from unilateral labyrinthectomy in pigmented rats. *J Neurol* 1992; 239(Suppl 2): S64.
36. Lambrozo J. Value of Trivastal retard 50 in the long term treatment of chronic cerebral insufficiency. National multicenter study involving 2,578 patients. *CR Therap Pharmacol Clin* 1983; 1: 10-21.
37. Bille J, Bukowski JV, DeFerron A, et al. Cerebral decline and therapeutics: a multicenter clinical trial of Trivastal retard 50 in neurogeriatrics. *Psychol Med (Paris)* 1986; 18: 609-26.
38. Gallet B, Ane P. Efficacy of Trivastal retard 50 in cochleovestibular syndromes. *Arch Otolaryngol* 1989 (special issue, July): 50-4.
39. Royer R. Study of a new treatment in peripheral arterial disease with a pharmacologically original substance. *Sem Hop* 1969; 3: 308-12.
40. Schmitt H, Laubie M, Poignant JC, et al. A dopaminergic agonist: piribedil. *Medicographia* 1980; 2: 33-6.
41. Agnoli A, Baldassare M, Del Roscio S, et al. Piribedil and Parkinson's disease: protection of peripheral side effects by domperidone. In: Corsini GU, Gessa GL, editors. *Apomorphine and other Dopaminomimetics. Vol 2: Clinical Pharmacology*. New York, Raven Press, 1981; 117-22.

PHARMACOLOGICAL DIGEST

Laddawal Phivthong-ngam

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok 10140, THAILAND

NADH supplements help chronic fatigue syndrome

Patients with chronic fatigue syndrome (CFS) felt better when treated with an oral form of NADH (nicotinamide adenine dinucleotide), a substance found naturally in the body and playing a role in producing ATP molecules. CFS's symptoms include fatigue, impaired concentration, musculoskeletal pain, and sleep disorders. It often begins after a viral infection and is characterized by profound fatigue that lasts at least 6 months and often much longer. Several theories about its include a dysfunction of the immune system, neural dysfunction that causes abnormally low blood pressure, and metabolic dysfunction. This last possibility suggests that a depletion of adenosine triphosphate (ATP) – a compound in cells that serves to store energy -- may be an important cause of the severe fatigue and other manifestations of the syndrome. In a study in 26 patients, who ranged in age from 26 to 57, the patients received either 10 milligrams daily of NADH or a placebo for a 4-week period. After 4 weeks of medication or placebo, subjects took no medication for 4 weeks, then switched so that those who had previously received placebo were given medication and vice-versa for an additional 4 weeks. The researchers found that the drug's success rate was 31% compared with 8% of the placebo. Among their study subjects, 21 out of 26 had allergies which appeared to make the disease worse. For that reason, they suggest that allergists and immunologists may be best suited to diagnose and manage patients with CFS.

[Annals of Allergy, Asthma & Immunology 1999; 82: 185-191]

Creatine may be beneficial for ALS

A new study in mice suggests that dietary supplementation with the amino acid creatine may be helpful for patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS), or Lou Gehrig's disease. ALS features the progressive degeneration of motor neurons -- nerves that help control muscle -- and is fatal within 2 to 5 years of diagnosis. Creatine proved more effective than the drug riluzole in extending survival in mice with an ALS-like disease, report researchers in the March issue of Nature Medicine. The researchers examined the benefits of dietary supplementation with 1% or 2% creatine in such mice. Creatine supplementation also resulted in an improvement in movement and protected mice from loss of the motor neurons, as well as nerve cells in the substantia nigra in the brain. The investigators suggest that creatine may help reverse the effects of ALS at the cellular level by stabilizing enzymes in the mitochondria, the "powerhouses" of the cell where energy is stored. By stabilizing these enzymes, chemicals that assist in energy storage, creatine, may slow the process of cell death. The fact that creatine protects against the loss of substantia nigra neurons indicates that the treatment may also benefit patients with Parkinson's disease, Beal and his team proposed.

[Nature Medicine 1999; 5: 347-350]

Engineered enzyme may treat PKU

People born with phenylketonuria (PKU) suffer from progressive mental retardation unless they eat a diet low in the amino acid phenylalanine and take nutritional supplements for their entire lives. The disorder is caused by enzyme deficiency. The missing liver enzyme normally converts phenylalanine, an amino acid that is toxic to the brain, into less harmful components. Phenylalanine is found in milk, cheese, meat fish, bread, nuts, and many other types of food. The investigators have developed a way to produce large quantities of phenylalanine ammonia lyase, an enzyme that can take the place of the molecule missing in phenylketonurias, by inserting the gene for the enzyme into bacteria. The enzyme is then churned out in large quantities by the bacteria, and then purified. In a new study, the scientists demonstrated that mice with PKU given an oral dose of the purified enzyme had a 50% reduction in blood levels of phenylalanine after 1 hour and 54% after 2 hours. The enzyme would be needed to reduce levels of the amino acid by 70% to 80% in order to be an effective treatment for phenylketonuria in humans. More research is needed before such treatments can be introduced in human patients.

[Proceedings of the National Academy of Sciences USA 1999; 96: 2339-2344]

Short AZT prevents HIV transmission in pregnancy

Treatment with AZT in the last weeks of pregnancy, and during labor and delivery, can dramatically reduce the chances that an HIV-infected woman will transmit the virus to her infant. The finding, from studies conducted in Thailand and Africa, confirms preliminary study results released late last year. The research was designed to determine whether shorter -- and less expensive -- courses of AZT (zidovudine) could be used in developing nations that cannot afford more extensive treatment to reduce the risk of HIV transmission. It has been known since 1994 that taking five AZT tablets daily during weeks 14 to 34 of pregnancy, followed by intravenous AZT during labor and delivery and treatment of the newborn up to 6 weeks, can reduce the risk of infection by two-thirds. However, the regimen was too complicated and expensive for women living in many developing nations. In the study of nearly 400 pregnant women in Thailand, researchers found that the risk of infection could be cut in half if the women took AZT twice daily after 36 weeks gestation, took the drug every 3 hours during labor and delivery, and avoided breastfeeding. Similarly, the studies conducted in Africa showed that HIV transmission risk was reduced by about 37% to 38% with a short course of AZT. This reduction was not as dramatic as in the Thailand study, the researchers report, because breast milk can transmit the virus, and the women in the study breast-fed their infants. But it was determined that the infant's risk of not receiving breastmilk outweighed the risk of HIV infection in this group of patients.

[The Lancet 1999; 353: 766-767, 781-785, 786-792]

Drug slows Alzheimer's in some patients

The experimental drug rivastigmine can slow Alzheimer's disease in some patients, researchers report. The drug improved memory and the ability to perform basic tasks in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. The drug is a new acetylcholinesterase inhibitor, the same class as the drug tacrine, but unlike tacrine, it is "brain selective" and does not affect liver enzymes. Acetylcholinesterase inhibitor drugs appear to help slow the progression of Alzheimer's disease by increasing brain concentration of the neurotransmitter acetylcholine, which is thought to play an important role in memory function. Two other acetylcholinesterase inhibitors, tacrine and donepezil, have become first-line treatments for advanced Alzheimer's. But the effects of tacrine on liver enzymes have prevented it from being licensed in some countries. In the study, the investigators gave either low- or high-dose rivastigmine, or a placebo to 725 patients with mild to moderate Alzheimer's disease for a 26-week period. The drug produced clinical benefits in a significant percentage of patients. Physician's assessment of patient deterioration showed 37% of patients on high-dose rivastigmine experienced "marked, moderate, or minimal improvement," compared with 30% of those on low-dose rivastigmine, and 20% of those taking a placebo. Just under a third (27%) of patients taking high-dose rivastigmine experienced side effects such as nausea, vomiting, or dizziness that prompted them to discontinue use of the drug. Most side effects were mild or moderate and occurred early in treatment. The investigators conclude that the drug was effective in treating the core cognitive and functional symptoms of patients with mild to moderate Alzheimer's disease, and that higher doses of rivastigmine are more effective than lower doses.

[British Medical Journal 1999; 318: 633-638, 639]

Calcium-channel blockers protect Diabetics

Treatment with the calcium-channel blocker nitrendipine sharply reduces the risk of stroke and heart attack in older diabetic patients with high blood pressure. The study followed a total of 4,695 patients, all age 60 or older, with "isolated systolic hypertension" -- where only the systolic blood pressure is elevated. This condition increases risk of stroke or heart attack. Of the patients in the study, 492 were diabetic and 4,203 were not diabetic. The team found that over a 2-year period, diabetics with systolic hypertension treated with the drug, a long-acting calcium-channel blocker, had a 55% lower overall mortality rate, a 76% lower cardiovascular disease mortality rate, a 73% lower rate of fatal and nonfatal strokes, and a 69% lower rate of all cardiovascular events. In contrast, the drug was less effective in patients who did not have diabetes, reducing cardiovascular events by 26% and fatal and nonfatal stroke by 38%. The authors conclude that treatment with nitrendipine is especially beneficial in older patients with diabetes and isolated systolic hypertension.

[The New England Journal of Medicine 1999; 340: 677-684]

Anti-TNF drug provides sustained benefits to patients with rheumatoid arthritis

Etanercept, a recombinant human tumor necrosis factor receptor, is effective in a dose-dependent manner in patients with rheumatoid arthritis. In a 13-center study, 234 patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to traditional disease-retarding medications were randomized to receive either etanercept, 10 mg or 25 mg by subcutaneous injection twice a week, or placebo, for 6 months. 59% of patients in the higher-dose group achieved a 20% improvement in disease activity compared with only 11% of patients who took placebo. Furthermore, 40% of the higher-dose patients achieved a 50% improvement versus only 5% of placebo-treated patients. That responses of the magnitude observed in this trial could be obtained in patients with such advanced stages of rheumatoid arthritis was encouraging. These results and those of other trials of anti-[tumor necrosis factor] biological response modifiers suggest that [tumor necrosis factor] inhibition is a viable approach to controlling disease activity in rheumatoid arthritis.

[Ann Intern Med 1999; 130: 478-486]

Alzheimer's drug may treat Down Syndrome

The drug donepezil, used to slow the effects of Alzheimer's disease, may improve the communication and socialization skills of individuals with Down syndrome. Alzheimer's disease and Down syndrome share neuropathological and neurochemical similarities. In both disorders, for example, certain areas of the brain suffer from "a loss of cholinergic input." Acetylcholine is a chemical that serves as a transmitter of neural impulses. Drugs such as donepezil block the enzyme that terminates acetylcholine's activity, thereby allowing more of the chemical to remain functional. These drugs have proven somewhat effective in slowing the progression of Alzheimer's disease. According to the study authors, "there are no published reports of cholinergic therapy in Down's syndrome." In an effort to determine whether such therapy could be useful in Down syndrome patients, the investigators administered donepezil daily to four adults with the syndrome. Six months into therapy, the authors found that "improvements in communication, expressive language, attention, and mood stability were noted in all four patients." No serious side effects to the therapy were noted. There are currently no effective treatments for Down syndrome. Based on the positive results of their small study, they believe that larger, controlled trials into the use of cholinergic therapies in patients with Down syndrome are "urgently needed."

[The Lancet 1999; 353: 1064-1065]

Receptor may play role in heart defects

A variety of cell receptors combine with specific chemicals to direct processes controlling human heart development. Now, scientists believe that dysfunction in one such receptor, TBR III, may play a role in congenital heart defects. One growth hormone, called transforming growth factor-beta (TGF-B), controls cell growth and differentiation and regulates processes as diverse as development (and) wound healing. Various receptors on cell surfaces help direct the activity of TGF-B, including the 'TBR' family of receptors -- TBR I, TBR II, and TBR III. The role of the first two receptors in the development of heart tissue has already been well known. Until now, however, the role (if any) of TBR III has remained somewhat of a mystery. In their laboratory experiments conducted on the heart tissue of chicks, the researchers discovered that the disruption of TBR III function triggered a greater than 70% decrease in mesenchyme formation. Mesenchyme is the embryonic tissue that generates many structures, such as the cardiovascular and lymphatic systems. The authors conclude, therefore, that TBR III is necessary for mesenchyme formation and mesenchymal cell migration. Alternations in TBR III underlie specific cardiac defects is unknown, but at least one congenital heart defect has been linked to a mutation in a region of chromosome 1 near the gene encoding TBR III.

[Science 1999; 283: 2080-2082]

Marijuana-like agents calm dopamine activity

Anandamide, a substance similar to the active ingredient of marijuana, appears to inhibit excess activity of the brain chemical dopamine. Dopamine hyperactivity has been linked to disorders such as schizophrenia, Tourette's syndrome, and Parkinson's disease. Most animals, including humans, have specific amounts of the cannabinoid family of chemicals circulating at all times within the brain. And when the rats were treated with drugs that either enhanced or suppressed dopamine activity, the researchers observed a concurrent fall and rise in anandamide levels. This response suggests an interaction between dopamine and cannabinoid signaling in the brain. Dopamine plays a major role in helping the brain direct physical movement, which helps explain the excess of physical 'tics' observed in patients with illnesses such as Tourette's. To see if anandamide might affect these physical phenomena, the investigators conducted further experiments in rats. They report that fluctuations in levels of anandamide appear to have an influence on dopamine-induced behaviors. It is the first time to demonstrates that endogenous cannabinoids are signaling molecules in the brain of an alive and behaving animal. These compounds may be acting as local signaling molecules to sort of control and regulate dopamine actions. Since anandamide appears to inhibit dopamine activity, it may represent a novel drug candidate for the treatment of these disorders. It is likely that anandamide and other endocannabinoids interact with multiple neurotransmitters in ways that are yet to be discovered. The molecules have roles in the regulation of appetite, pain and epilepsy, in addition to their well-defined roles in neurological systems governing reward and anxiety. As these complex interactions are unraveled and understood, endocannabinoid systems are likely to gain appreciation as a prominent signaling pathway in the brain, which could open the door to new treatment strategies for a variety of disorders.

[Nature Neuroscience 1999; 2: 303-304, 358-363]

DHEA possible treatment for impotence

The hormone dehydroepiandrosterone (DHEA) may be a promising alternative treatment of erectile dysfunction. The investigators assigned 40 patients with erectile dysfunction to take (an inactive) placebo or 50 milligrams of DHEA daily for 6 months. Each of the patients had normal levels of testosterone and other hormones. Those taking DHEA had an impressive improvement in maintaining the erection after 16 weeks of therapy. DHEA treatment had no effect on prostate-specific antigen or any of the hormones monitored, and no adverse effects associated with the treatment were reported. The authors conclude that oral DHEA treatment may be of benefit in the therapy of erectile dysfunction, but the mechanisms underlying this benefit are not yet understood.

[Urology 1999; 53: 590-595]

Cell receptor may help prevent diabetes

Immune system dysfunction can prompt the destruction of insulin-producing pancreatic cells, triggering diabetes. Now, scientists believe they have discovered the body's 'fail-safe' method of preventing this type of autoimmune response. Biochemical signaling between receptors lying on the surface of cells protects the body against autoimmunity. The cascade of events leading to diabetes often includes the hyperactivity of 'rogue' T cells -- immune cells that mistakenly target healthy, insulin-producing pancreatic cells for destruction. In the experiments, the researchers discovered that the surfaces of the most aggressive of these T cells lack a specific cell receptor, called CD30. According to the researchers, these CD30-deficient T cells are roughly 6,000-fold more destructive than normal T cells. In one animal study, the authors found that the introduction of just 160 of these cells led to the complete destruction of (insulin-producing pancreatic cells) and the rapid onset of diabetes. Receptors play a key role in the chemical signaling between various types of cells. The investigators believe that CD30 signaling may normally limit the proliferative potential of autoreactive cells, reducing the risk for autoimmune diseases like diabetes. When signaling is lost -- as in the case of CD30-deficient cells -- the body becomes more vulnerable to these illnesses. Of course, aggressive T cell activity is exactly what the body needs in the event of injury or infection. The authors speculate that under these conditions, CD30 signaling is suppressed, allowing the immune system to mount a strong defense against its natural enemies.

[Nature 1999; 398: 341-344]

Rezulin liver risk is higher than expected

Patients taking the diabetes drug troglitazone (Rezulin) were at least 50 times greater risk of developing acute liver failure than the general population. The FDA has received reports of 43 cases of acute liver failure among approximately 1.2 million patients who have taken the drug since its approval in January 1997. Of these, 5 patients (12.5%) survived without a transplant, 7 who underwent a transplant are still alive, and 28 patients died. All of these cases were in the first 8 months of use, and, in nine patients, the transition from normal to irreversible liver damage occurred within 4 to 34 days. For most of those patients, jaundice was the first sign of trouble, and by then, the horse was out of the barn, encephalopathy rapidly followed jaundice, a yellowing of the skin due to liver failure. Encephalopathy is the term used to describe disturbances in consciousness that accompany severe liver failure. A conservative estimate that 10% of cases are reported led to conclude that as many as 1 in 1,800 patients might be at risk of acute liver failure after 6 months of troglitazone use. The incidence would be as high as 185 per million person years, noting that the background rate for the US population is about 1 per million per year. In July 1998, physicians were advised to monitor patients monthly for the first 8 months of therapy, and then every 2 months for the 4 following months. Warner-Lambert, the drug's manufacturer, said that there had been 75 cases of liver-related deaths and transplants, but of those, probably 26 deaths and 9 transplants were related to troglitazone use. Glaxo-Wellcome, a troglitazone co-marketer, withdrew troglitazone from the UK in December 1997, but sought to resume marketing in August 1998. The UK Medicines Control Agency rejected that application. Public Citizen's Health Research Group petitioned for a recall in July 1998. It's time for the US to join the growing number of countries where troglitazone is not on the market. In addition to the reported liver problems, there have been 50 cases of heart failure (with 6 deaths) that are potentially related to use of troglitazone. Most of the other public speakers, largely practicing endocrinologists, said troglitazone should be allowed to stay on the market.

[http://news.medscape.com/reuters/mon/t0326 16f.html]

Gene therapy shrinks tumors in mice

Researchers have long searched for a way to inhibit blood vessel growth in tumors, a process known as angiogenesis that allows tumors to thrive and grow. Now, in experiments in mice, scientists have been able to deliver a gene for an angiogenesis inhibitor into muscle, where it can be expressed and secreted into the bloodstream. After a single injection of the gene, endostatin was detectable in the muscle and was secreted in the bloodstream for up to 2 weeks. The compound inhibited both the growth of the primary tumors and metastases in other parts of the body. But it is not clear whether the results of endostatin gene therapy will be similarly successful in humans. However, the gene therapy may prove to be superior to the difficult process of producing large quantities of the endostatin protein outside the body and delivering it to tumors in sufficient quantities to be effective.

[Nature Biotechnology 1999; 17: 336-337, 343-348]

Insulin-like growth factor plus insulin improves glycemic control in type 1 diabetes

Cotherapy with recombinant human insulin-like growth factor 1 (rhIGF-1) and insulin is superior to optimal insulin therapy alone for glycemic control in patients with type 1 diabetes mellitus. The investigators randomized 233 patients with type 1 diabetes, between the ages of 11 and 66, to receive 12 weeks of twice-daily injections of either a placebo or one of three dosages of rhINF-1 while they continued with standard insulin therapy. Patients tested their blood glucose levels four times a day and adjusted their insulin doses to maintain optimal blood glucose levels. Patients on combination therapy had a decrease in hemoglobin A1c levels of 1.2% over baseline compared with a drop of 0.7% for patients on intensive insulin therapy alone, and required 11% to 19% less insulin during the 12-week study while those on insulin alone increased their use by 7%. The incidence of hypoglycemia was similar in both combination therapy and insulin-only groups. Investigators tested morning/evening doses of rhIGF-1 of 40/40 micrograms/kg, 80/40 micrograms/kg and 80/60 micrograms/kg. The lowest dose of rhIGF-1 was as effective as higher doses and was better tolerated. Higher doses were associated with increased adverse events including edema, jaw pain and exacerbation of retinopathy. It remains unclear whether IGF-1-induced retinal changes resulted directly from a toxic IGF-1 effect or are the indirect result of a progressively greater effect of high-dose rhIGF-1 on glycemic control. Therefore more research is needed to establish the risk-benefit balance of using rhIGF-1 in treating diabetes.

[Diabetes Care 1999; 22: 585-592]

IL-12 gene therapy prevents clinical GVHD in mice

Gene therapy using an interleukin 12 (IL-12)-encoding plasmid is an effective treatment for graft-versus-host disease (GVHD) in mice. Since GVHD is characterized by the production of Th2 cytokines, and IL-12 is known to reduce Th2 activity, the scientists examined whether gene therapy with IL-12 would affect the clinical manifestations of GVHD in vivo. The researchers induced GVHD in a series of mice, then administered DNA plasmids encoding IL-12 (20-100 mcg/dose) or its antagonist p40 (100 mcg/dose), or a control plasmid, via intramuscular injection every 3 weeks. The 100-mcg dose of IL-12 DNA prevented the development of both the immunological and clinical manifestations of chronic GVHD. Interleukin 12 gene therapy also altered the balance between Th2 and Th1 cytokine production, suppressed hypergammaglobulinemia, and prevented the development of proteinuria and glomerulonephritis in chronic GVHD. Administration of the plasmid encoding an IL-12 antagonist exacerbated GVHD in the mice. The study is the first to demonstrate in vivo that GVHD can be effectively treated with IL-12 gene therapy, and that this treatment does not induce acute GVHD. The findings support a critical role for IL-12 in determining the cytokine balance in GVHD, and suggest that gene therapy with IL-12 may be of benefit in a variety of autoimmune disorders. The authors conclude that gene therapy with IL-12 may have therapeutic benefits in humans with GVHD, and note that the use of gene therapy may offer significant advantages over current treatments for this disorder, which require multiple daily injections of expensive cytokine.

[J Immunol 1999; 162: 4013-4017]

Thai Journal of Pharmacology

Instruction for Authors

The Thai Journal of Pharmacology serves as the official journal of the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand. The journal is designed to contribute to the publication of researches and information exchanges in the field of pharmacology and related fields. The manuscripts should not have been published before. Original full length scientific research papers, short communication, case report, letter to editor, minireviews, pharmacological digest and new drugs profile will be included in this journal .

Manuscripts

Three copies of manuscripts, diskette(s) and illustration(s) are required. Manuscript of research articles should be written in English, the others can be either English or Thai. The preparation of the manuscript should be in the form of Microsoft Word (front: Times New Roman size 10). Pages should be numbered consecutively, including the title page.

Table and illustration should be numbered with Arabic figures consecutively in the order of first citation in the text and supply a brief title for each. Explain in footnote all non-standard abbreviation that are used. Illustrations should be professionally drawn and photographed or produced on a laser printer.

Nomenclature should follow the recommendations of the International Union for Pure and Applied Chemistry (IUPAC), and the International Union for Biochemistry (IUB). All measurements must be in System International (SI) units.

Research articles

The research papers should contain a) title, b) abstract, c) keywords, d) introduction, e) material and methods, f) result, g) discussion, and h) references.

The title page: Should contain the title of the article, author(s) name and affiliation (s) laboratory or institute of origin and address. Name and complete address of author responsible for correspondence about the manuscript should be also placed at the foot of the title page.
An abstract: Limited to approximately 250 words should be carried in this page. It should be informative and state concisely what was done, results obtained and conclusion.
Keywords: Three to ten keywords or short phrases appropriate for subject indexing should be typed at the bottom of abstract.
Introduction: State clearly the purpose of article, the rationale for the study or observation. Relevant previous study should be cited and do not review the subject extensively .
Materials and Methods: Describe the sufficient detail of the method, experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Identify the method, apparatus (manufacturer's name and address in parenthesis). Give references to established method, study design and statistical method .
Results: Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Only important observations should be summarized and emphasized. Do not repeat in the text all the data in the tables or illustrations.
Discussion: Comment on the results and integrate them with the existing knowledge and point out the field. Recommendation may also be included.
Acknowledgement: Persons, financial or technical helps which have contributed to the paper should be acknowledged in a paragraph.
References: Place the numbered references consecutively in the order in which they are first mention in the text. Use the style of the examples below:

Examples

Articles in journals

(1) Standard journal article (List all authors, but if the number exceeds three, give three followed by et al)

You CH, Lee KY, Chen RY, et al. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, blotting and vomitting . *Gastroenterology* 1980; 79:311-314.

(2) Organisation as author

The Royal Marsden Hospital Bone-marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977;2:742-744.

(3) No author given

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981;283-286.

(4) Volume with supplement

Magni F, Borghi S, Berti F. BN-52021 protects guinea-pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 suppl 5:75-78.

(5) Books and other monographs

5.1 Personal author(s)
Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment.* 2^{nd} rev ed. London: St. Paul, 1986.

5.2 Editor(s), compiler as author
Diener HC, Wilkinson M, editors. *Drug-induced headache.* New York: Springer-Verlag, 1988.

5.3 Chapter in a book
Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 6^{th} ed. New York: MacMillan Publishing, 1980:494-543.

5.4 Conference proceedings
Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. *Proceeding of the first AMA National Conference on Child Abuse and Neglect*; 1984; Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

(6) Dissertation

Youseff NM. *School adjustment of children with congenital heart disease* (dissertation). Pittsburg (PA): Univ of Pittsburg, 1988.

(7) In press

Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science.* In press.

Reviews

All reviews are usually peer-reviewed. If the manuscript is written in Thai, English title and abstract are also required.

Short communication

Short communication should contain new and unpublished results in a short form. It should not exceed 2 print pages and may contain one table and one illustration.

Manuscript submission

All manuscripts are to be submitted to editor or associate editors, Thai Journal of Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Chulalongkorn Hospital, Rama IV Road, Bangkok 10330, Thailand. All papers will be critically reviewed by invited referees. Reviewers' comments are usually returned to the authors. The editorial board will decide upon the time of publication and retain the right to modify the style of contribution. However, major changes will be agreed with the authors. Authors will receive 25 reprints free.

Copyright

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

วันที่ ....

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า ....
ที่อยู่ ....
.... โทรศัพท์ ....

มีความประสงค์จะรับ วารสารเภสัชวิทยา ปีที่ .... ฉบับที่ .... เป็นต้นไป เป็นเวลา .... ปี
พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาณัติในนาม "ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา"
สั่งจ่าย ป.ณ. ปทุมวัน เป็นจำนวนเงิน .... บาท มาเป็นค่าสนับสนุนการจัดทำวารสารด้วยแล้ว

ลงชื่อ..
( )

หมายเหตุ อัตราค่าบอกรับวารสาร เภสัชวิทยา

1. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา	ไม่ต้องชำระค่าวารสาร
2. สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา	อัตราบอกรับปีละ 200 บาท (3 ฉบับ)
3. นิสิต/นักศึกษา (แสดงสำเนาบัตรประจำตัวนักศึกษา)	อัตราบอกรับปีละ 100 บาท (3 ฉบับ)

ทะเบียนประวัติ

นาย
1. ชื่อ นาง .... ชื่อสกุล ....
นางสาว
ชื่อภาษาอังกฤษ (ตัวพิมพ์ใหญ่) ....

2. เกิดวันที่...............เดือน..........................พ.ศ...

3. ตำแหน่งหน้าที่หรือตำแหน่งทางวิชาการในปัจจุบัน
....
ที่อยู่ / อีเมล์ ....
....

4. สถานที่ทำงาน
....
.... โทรศัพท์/แฟกซ์ ....

5. ที่อยู่ปัจจุบัน
....
.... โทรศัพท์/แฟกซ์ ....

6. ที่อยู่ถาวร
....
.... โทรศัพท์/แฟกซ์ ....

7. ประวัติการศึกษาขั้นอุดมศึกษา (เรียงลำดับจากวุฒิสูงสุด)
ปี พ.ศ. ชื่อสถานศึกษา วุฒิที่ได้รับ
....
....
....

8. สาขาหรือแขนงวิชาที่สนใจหรือเชี่ยวชาญเป็นพิเศษ
....
....
....

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่ ....

วันที่ .... เดือน ....พ.ศ. ....

นาย
ข้าพเจ้า นาง .... ชื่อสกุล ....
นางสาว

อาชีพ ....ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยและขอรับรองว่าจะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีที่จะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย

- ❑ เป็นรายปี ปีละ 200 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกรายปี
- ❑ ครั้งเดียว 1,000 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกตลอดชีพ
  (ผ่อนชำระได้ 2 งวด งวดละ 500 บาท)

ลงชื่อผู้สมัคร ....

( )

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ขอเชิญฟังการบรรยายพิเศษ เรื่อง

PERSPECTIVES ON PHARMACOGENETICS AND PHARMACOGENOMICS

โดย

Prof. Frank J. Gonzalez

Chief of Laboratory of Metabolism,

National Cancer Institute,

NIH, Maryland, USA

วันอังคารที่ 7 กันยายน 2542 เวลา 14.00-15.00 น.

ณ. ห้องณีณา-นิรันดร์

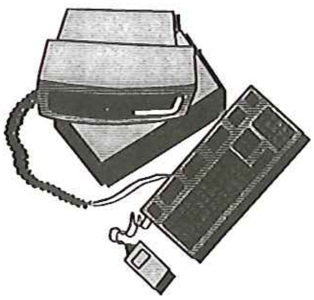
ชั้น 3 อาคารพระมงกุฎเกล้าเวชวิทยา

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ข่าวดี

อีกไม่ช้า ท่านสามารถติดตามข่าวสารด้านยาได้รวดเร็วยิ่งขึ้นและยังเปิดอ่านวารสาร Thai Journal of Pharmacology ทั้งฉบับปัจจุบันและฉบับก่อนหน้านี้ได้จากเวบไซท์ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ขอเชิญสมาชิกทุกท่านได้มีส่วนร่วมแสดงข้อคิดเห็นและติดตามความคืบหน้าในกิจกรรมของสมาคมได้ในวารสารฉบับต่อไป



Soon available ....

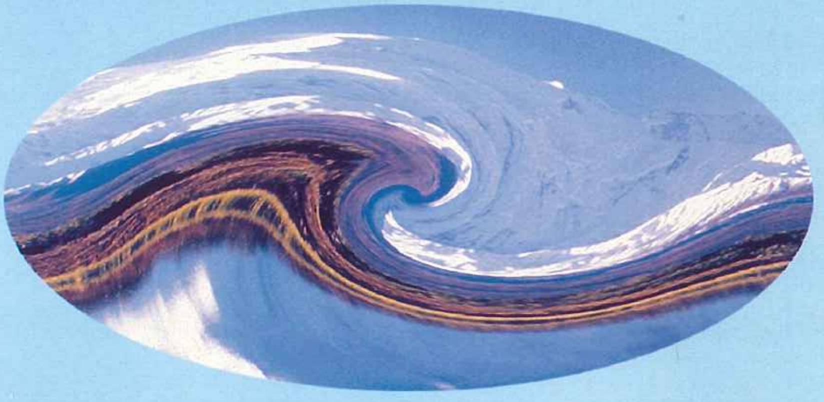
Thai Journal of Pharmacology **online**

รายนามคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระประจำปี พ.ศ. 2541-2542

กรรมการที่ปรึกษา	พล.ต.สุนันท์ โรจนวิภาต
	ศ.(พิเศษ)พญ. มณฑิรา ตัณฑ์เกยูร
	รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด
	ศ.นพ.บุญเจือ ธรณินทร์
	ศ.ดร.อำนวย ถิฐาพันธ์
	รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
	หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาทุกสถาบัน
นายกสมาคม	รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม	พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา
อุปนายก	รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
เลขาธิการ	รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา
ฝ่ายวิชาการ	รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล
เหรัญญิก	พ.อ.หญิงสุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช
ปฏิคม	รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล
บรรณาธิการวารสาร	รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
ทะเบียน	พ.อ.หญิงนิสามณี สัตยาบัน
จุลสาร	อ.ดร.วัชรี ลิมปนสิทธิกุล
กรรมการกลาง	รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
	รศ.น.สพ.พีระพล อยู่สวัสดิ์
	ดร.อุดม จันทรารักษ์ศรี
	พ.อ.พิเศษ ดร.ทัศนัย สุรียจันทร์
	ผศ.วณี ทวีทรัพย์
	ผศ.ดร.สุรชัย อัญเชิญ
	ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์
	ผศ.สุภาพร พงศกร
	ผศ.ทญ.วรางคณา ชิดช่วงชัย
	ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสรีนนท์
	อ.นพ.อดิศักดิ์ วงศ์ขจรศิลป์
	อ.ดร.เบญจมาศ จันทร์ฉวี
	อ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม

Onsia
Ondansetron

FOR MANAGEMENT OF NAUSEA & VOMITING



INDUCED BY CHEMOTHERAPY, RADIOTHERAPY, POSTOPERATION

Tablet 4, 8 mg.
Injection 4 mg/2 ml, 8 mg/4 ml.

Reference
Drug Facts & Comparisons 1999: 1348

Siam Pharmaceutical

IF YOU WOULD LIKE MORE INFORMATION ABOUT ONSIA, PLEASE CONTACT OUR SALES REPRESENTATIVE OR CALL 6900-360-8