Thai Journal of Pharmacology

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Contents

Sep.-Dec. 1999, Vol. 21, No. 3 ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

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

Board of Editors

Editor Supatra Srichairat

Associate Editors Laddawal Phivthong-ngam

Pravit Akarasereenont

Suwat Wimolwattanapun

Editorial Board

Amnuay Thithapandha
Borpit Klangkalya
Chaicharn Sangdee
Chandhanee Itthipanichpong
Dhasanai Suriyachan
Kittima Sriwatanakul
Krongtong Yoovathaworn
Monthira Tankeyoon
Oranee Tangphao
Panya Khunawat
Pornpen Pramyothin
Prasan Dhumma-Upakorn
Prasert Songkittiguna
Sopit Thamaree
Sumana Chompootaweep
Supeecha Wittayalertpanya
Surachai Unchern
Suwat Wimolwattanapun
Uthai Suvanakoot
Wittaya Tonsuwonnont

Manager Supeecha Wittayalertpanya

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

Notice The opinions expressed herein are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the editors or the publisher.

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

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 21, No. 3, Sep.-Dec. 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 Paupairoj
	Pravit Akarasereenont
	Supaporn Pongsakorn
	Surachai Unchern
	Udom Chantraraksri
	Wanee Taweesap
	Warungkana Chidchuangchai

Editorial

It is my great pleasure to have an opportunity to say Happy New Millennium to all Thai pharmacologists and our readers. I wish all of you shall be very joyful and has no problem at all with Y2K. What we are wishing and expecting in the 21^{st} century are all in our hearts. In the next decade, it must be a lot of changes in our smooth and comfortable life, especially, we who are mostly working as civil servant of the universities. How can we adapt and prepare ourselves for the new challenging system. For the advantage of our next generation and economic status of our countries, we have to accept those changes. At that time, I can promise you that the **Thai Journal of Pharmacology** will always support you. Not only as a sustainable release journal, we will also serve you as the center of our knowledge sharing and participating in our academic activities. May I express my wish in this editorial part that: our goal will be achieved easier if we work together. It is the matter of fact and we all know that. But how can we join our power and energy together. It sound to be good but it is not so easy. How can the team which must be based on devotion, unity and equity will go on without conflict. Shall we have a big ideal revolution and try to step away from the flame of institution and work together. To solve the problem of our beloved country and devote the great benefit to our next generation.

There has been also a great development in our journal in this year. We are proudly present our society to our globalization era via internet. It is my great pleasure again to tell you that the **Thai Journal of Pharmacology** is now available on line Website that can be accessed on internet. The address of the **Thai Pharmacological Society** is www.phartherst.or.th. The Website shall provide the current and past of **Thai Journal of Pharmacology,** other important news and information including the announcement of our future activities. Also the Website has established useful links with Websites of interest to member of PHARTHERST. It is expected that in the future the Website will become interactive and provides more importance drugs information for our members. Please share your opinion and tell us what do you think and what should be in the Website of the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand. Happy New Year 2000!

Supatra Srichairat

Editor

บรรณาธิการแถลง

ดิฉันมีความยินดีอย่างสูงที่ได้มีโอกาสกล่าวคำว่าสวัสดีสหัสวรรษใหม่ กับท่านนักเภสัชวิทยาและผู้อ่านที่รัก ดิฉันหวังว่าทุกท่านคงประสพแต่ความสุขสนุกสนานปราศจากปัญหาวายทูเค สิ่งใดที่เราหวังและคาดหวังในศตวรรษที่ 21 นี้คงอยู่ในดวงใจของพวกเราทุกคน ในศตวรรษหน้าคงต้องมีการเปลี่ยนแปลงมากมายในชีวิตอันราบรื่นและสุขสบาย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง เราผู้เป็นข้าราชการมหาวิทยาลัย เราจะปรับตัวและเตรียมตัวเราเองได้อย่างไรสำหรับระบบใหม่ที่น่าท้าทายเพื่อประโยชน์ของคนรุ่นต่อไปและฐานะทางเศรษฐกิจของประเทศไทย เราคงต้องยอมรับการเปลี่ยนแปลงเหล่านั้น เมื่อถึงเวลานั้น เราสามารถสัญญากับท่านว่า **วารสารเภสัชวิทยา**จะยังคงสนับสนุนท่าน เรามิได้เป็นเพียงวารสารที่มีการปลดปล่อยออกมาอย่างต่อเนื่องและสม่ำเสมอเท่านั้น เรายังรับใช้ท่านในด้านที่เป็นศูนย์กลางของการแลกเปลี่ยนความรู้และการมีส่วนร่วมทางวิชาการอีกด้วย ดิฉันขออนุญาติแสดงความหวังไว้ในส่วนบทบรรณาธิการว่า การบรรลุถึงวัตถุประสงค์จะเป็นไปได้โดยง่ายถ้าเราร่วมใจกันทำงานด้วยกัน นั่นเป็นสัจธรรมและพวกเราล้วนทราบกันดี แต่ทว่าทำอย่างไรที่เราจะผนึกพลังและพลังงานเข้าด้วยกัน ฟังดูดีมากเลยแต่ไม่ง่ายที่จะทำได้อย่างนั้น ทำอย่างไรที่ทีมงานที่ต้องมีรากฐานของความเสียสละ เป็นน้ำหนึ่งใจเดียวกันและมีความเสมอภาคจะดำเนินไปได้โดยปราศจากความขัดแย้ง สมควรที่เราต้องมีการปฏิวัติความคิดครั้งใหญ่และพยายามก้าวให้หลุดพ้นจากกรอบของสถาบันแล้วมาทำงานร่วมกัน ช่วยแก้ปัญหาของประเทศอันเป็นที่รักของเราและเสียสละผลประโยชน์ส่วนใหญ่แก่ชนรุ่นต่อไป

การพัฒนาครั้งยิ่งใหญ่ก็ได้เกิดขึ้นกับวารสารแล้วเช่นกัน เรามีความภูมิใจนำเสนอสมาคมของเราเข้าสู่ยุคโลกาภิวัติโดยผ่านทางอินเทอเนต ถึงตอนนี้ ดิฉันมีความยินดีที่จะแจ้งให้ท่านทราบอีกว่าขณะนี้**วารสารเภสัชวิทยา**ได้เข้าสู่อินเทอร์เนตโดยผ่านทางเวปไซท์ของสมาคมแล้ว ที่อยู่เวปไซท์ของสมาคมคือ www.phartherst.or.th. ท่านสามารถเปิดอ่านวารสารฉบับปัจจุบันและที่ผ่านมา ข้อมูล และ ข่าวสารตลอดจนกิจกรรมในอนาคตของสมาคมได้ทางเวปไซท์ นอกจากนี้จะมีการเชื่อมกับเวปไซท์อื่น ๆที่อยู่ในความสนใจของท่านสมาชิก เป็นที่คาดไว้ว่าในอนาคตจะมีกิจกรรมที่สมาชิกมีส่วนร่วมมากขึ้นและมีการนำเสนอข้อมูลด้านยาที่สำคัญเพื่อเพื่อนสมาชิกด้วย โปรดเสนอข้อคิดเห็นและเขียนมาบอกเราด้วยว่า เราควรมีอะไรบ้างในเวปไซท์ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย สวัสดีปีใหม่ 2543ค่ะ

สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

บรรณาธิการ

Letter to Editors

ความเข้าใจเกี่ยวกับยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน

เรียน บรรณาธิการ

ดิฉันขอส่งบทความโดยย่อมาในหัวข้อเรื่อง "ความเข้าใจเกี่ยวกับยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน" สืบเนื่องจากการที่ได้อ่านเอกสารประกอบการประชุมระดมสมองเรื่อง "ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน" ที่จัดโดยโครงการรณรงค์เพื่อสิทธิอนามัยเจริญพันธุ์ของผู้หญิง ของ The Population Council ร่วมกับกลุ่มศึกษาปัญหายา และสถาบันวิจัยประชากรและสังคม มหาวิทยาลัยมหิดล ณ โรงแรมรอยัลริเวอร์ กรุงเทพมหานคร เมื่อวันที่ 1 ตุลาคม 2542 ประกอบกับการที่ได้ค้นคว้าข้อมูลที่เกี่ยวกับยาคุมกำเนิดฉุกเฉินหรือยาคุมกำเนิดภายหลังการร่วมเพศเพื่อการบรรยาย ในการประชุมวิชาการเรื่อง "ฮอร์โมนทดแทนและยาคุมกำเนิด" ที่จัดโดยภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อวันที่ 18 ตุลาคม 2542 ทำให้เห็นถึงประเด็นที่น่าสนใจหลายประการเกี่ยวกับยากลุ่มนี้ โดยเฉพาะปัญหาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา ด้วยเหตุนี้บุคลากรทางการแพทย์ นักเภสัชวิทยา ตลอดจนบุคคลอื่นที่เกี่ยวข้องควรร่วมกันมีบทบาทในการช่วยให้ประชาชนได้ใช้ยาที่มีประสิทธิภาพสูงและปลอดภัย อีกทั้งช่วยให้การใช้ยากลุ่มนี้เป็นไปอย่างเหมาะสม

ยาคุมกำเนิดฉุกเฉินหรือยาคุมกำเนิดภายหลังการร่วมเพศ มีชื่อเรียกต่างๆ กัน เช่น postcoital pills, morning-after pills และ emergency contraceptive pills ใช้คุมกำเนิดในหญิงที่เสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ในกรณีที่เกิดความผิดพลาดในการคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่น (เช่น ถุงยางอนามัยเกิดขาดหรือรั่ว การลืมกินยาเม็ดคุมกำเนิด เป็นต้น) หรือมีการร่วมเพศผิดจารีตประเพณี (เช่น พ่อกับลูก) หรือใช้ในหญิงที่ถูกข่มขืน โดยเริ่มรับประทานยาภายใน 72 ชั่วโมง หลังมีการร่วมเพศเกิดขึ้น

ยาที่ใช้ ยาที่นำมาใช้เพื่อการคุมกำเนิดฉุกเฉินมีมากมาย[1-5] แต่ที่ใช้กันมาก ได้แก่ เอสโตรเจนและโปรเจสตินขนาดสูง โดยอาจใช้ร่วมกัน หรือใช้เฉพาะเอสโตรเจน หรือโปรเจสตินเดี่ยวๆ นอกจากนี้ยังมีการใส่ห่วง (intrauterine device หรือ IUD) เพื่อคุมกำเนิดฉุกเฉิน โดยเริ่มใส่ห่วงภายใน 5 วันหลังมีการร่วมเพศเกิดขึ้น[4] สำหรับกรณีที่ใช้เอส-โตรเจนและโปรเจสตินร่วมกัน ในทางปฏิบัติได้นำยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีวางจำหน่ายทั่วไปมาใช้ โดยรับประทานในขนาดสูงขึ้นแต่ใช้เพียง 2 ครั้ง เริ่มรับประทานยาภายใน 72 ชั่วโมงหลังการร่วมเพศ และรับประทานอีกครั้ง 12 ชั่วโมงต่อมา[2] เช่น ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่ประกอบด้วย 0.05 mg ethinyl estradiol (EE) + 0.50 mg (dl-) norgestrel รับประทานครั้งละ 2 เม็ด หรือใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด ที่ประกอบด้วย 0.03 mg EE + 0.125 mg หรือ 0.15 mg levonorgestrel รับประทานครั้งละ 4 เม็ด เป็นต้น ส่วนยาที่เป็นโปรเจสตินเดี่ยวๆ คือ

levonorgestrel รับประทานครั้งละ 0.75 mg โดยเริ่มรับประทานยาภายใน 72 ชั่วโมงหลังการร่วมเพศ และรับประทาน 2 ครั้งห่างกัน 12 ชั่วโมง เช่นเดียวกัน

การออกฤทธิ์[2,4,5] ยาคุมกำเนิดฉุกเฉินออกฤทธิ์รบกวนความพร้อมของชั้นบุโพรงมดลูกในการที่จะรองรับไข่ที่ผสมแล้ว และเร่งการบีบเคลื่อนของท่อนำไข่ ทำให้ไข่ที่ผสมแล้วถึงมดลูกเร็วเกินไปในขณะที่มดลูกยังเตรียมตัวไม่พร้อม ทำให้ไข่ที่ผสมแล้วนั้นไม่อาจฝังตัวได้ตามปกติ การออกฤทธิ์ของยาคุมกำเนิดฉุกเฉินมีความแตกต่างจากยาคุมกำเนิดโดยทั่วไปและการทำแท้ง กล่าวคือ ยาคุมกำเนิดโดยทั่วไปออกฤทธิ์ในขั้นตอนก่อนเกิดการผสมระหว่างไข่กับตัวอสุจิ เช่น ยับยั้งการตกไข่ รบกวนการเคลื่อนที่ของตัวอสุจิ โดยทำให้มูกปากมดลูกข้นหนืด และเป็นพิษต่อตัวอสุจิ เป็นต้น ยาคุมกำเนิดฉุกเฉินจะออกฤทธิ์ในขั้นตอนหลังจากที่เกิดการผสมระหว่างไข่กับตัวอสุจิแล้ว แต่ยังไม่ถึงขั้นตอนที่เริ่มมีการฝังตัว (ด้วยกลไกดังที่กล่าวข้างต้น) ส่วนการทำแท้งจะออกฤทธิ์หลังจาก blastocyst มีการฝังตัวเรียบร้อยแล้ว

ปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน มีหลายประการ ได้แก่ [2,3,6,7]

การใช้ผิดวัตถุประสงค์ ยาเหล่านี้ใช้เฉพาะกรณีฉุกเฉินเท่านั้น แต่การที่ยานี้มีชื่อเรียกต่างๆ กัน เช่น postcoital pills และ morning-after pills ทำให้เกิดความเข้าใจผิดคิดว่าสามารถนำมาใช้ได้เป็นประจำภายหลังที่มีการร่วมเพศทุกครั้ง การใช้พร่ำเพรื่อก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายได้หลายประการ

บุคคลที่ควรใช้แต่ไม่ได้ใช้ ในสตรีที่มีความจำเป็นต้องใช้ (ผู้ที่กล่าวแล้วข้างต้น) แต่ไม่ได้ใช้ เนื่องจากไม่ทราบ ไม่มีผู้ให้คำแนะนำ ทำให้เกิดการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ นำไปสู่การทำแท้งในภายหลัง

การใช้ไม่ถูกต้องตามขนาดที่แนะนำ ในบ้านเรามีการใช้ยา levonorgestrel กันมาก โดยมีการหาซื้อใช้เองจากร้านขายยา และมักใช้ไม่ถูกต้องตามวิธีที่ระบุทั่วไปสำหรับการคุมกำเนิดฉุกเฉิน ซึ่งให้เริ่มรับประทานยา 1 เม็ด (0.75 มิลลิกรัม) ภายใน 72 ชั่วโมงหลังการร่วมเพศ และรับประทานอีก 1 เม็ดใน 12 ชั่วโมงต่อมา

ปัญหาทางเพศ อาจมีการร่วมเพศที่ขาดการไตร่ตรองเพิ่มมากขึ้นในหมู่วัยรุ่น

การแพร่เชื้อที่ติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เนื่องจากวิธีคุมกำเนิดฉุกเฉินไม่ได้ช่วยป้องกันโรคที่ติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ต่างจากการใช้ถุงยางอนามัย อีกทั้งผู้ใช้บางรายยังอาจเข้าใจผิดคิดว่ายาช่วยป้องกันโรคดังกล่าวได้ จึงขาดความระมัดระวัง นอกจากนี้ในกรณีที่ถูกข่มขืนจะยิ่งเสี่ยงต่อการเป็นโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ จึงควรพบแพทย์เพื่อรับการตรวจร่างกาย

การตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ เนื่องจากประสิทธิผลของวิธีคุมกำเนิดฉุกเฉินนี้ด้อยกว่าวิธีคุมกำเนิดตามปกติที่ใช้ทั่วไปอย่างมาก หากมีการใช้แบบผิดวัตถุประสงค์ โดยนำมาใช้เป็นประจำภายหลังที่มีการร่วมเพศทุกครั้ง จะทำให้เสี่ยงต่อการตั้งครรภ์ได้สูงกว่า

"ด้วยเหตุนี้บุคลากรทางการแพทย์และผู้ที่เกี่ยวข้อง ควรให้คำแนะนำและปรึกษาแก่ผู้ที่ได้รับยากลุ่มนี้ เพื่อช่วยลดปัญหาต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้นดังกล่าว" ในอนาคตหากมีการพัฒนาจนได้ยาที่มีความปลอดภัยสูง อาจเป็นที่ยอมรับให้ใช้กันอย่างแพร่หลาย ตลอดจนนำ

มาใช้เป็นประจำเพื่อการคุมกำเนิดภายหลังการร่วมเพศก็เป็นได้ อย่างไรก็ตาม ยาที่ว่านี้คงไม่อาจแก้ปัญหาหรือป้องกันปัญหาที่กล่าวมาได้ทั้งหมด

นงลักษณ์ สุขวาณิชย์ศิลป์, *Dr Phm Sc*
รองศาสตราจารย์ ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

1. นงลักษณ์ สุขวาณิชย์ศิลป์. ยาคุมกำเนิดภายหลังการร่วมเพศ (Postcoital contraceptives). เอกสารประกอบการประชุมวิชาการเรื่อง "ฮอร์โมนทดแทนและยาคุมกำเนิด" ที่ห้องประชุมอาคารเทพรัตน์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อวันที่ 18 ตุลาคม 2542.
2. Klima CS. Emergency contraception for midwifery practice. J Nurse-Midwifery 1998; 43:182-9.
3. Schein AB. Pregnancy prevention using emergency contraception: efficacy, attitudes, and limitations to use. J Pediatr Adolesc Gynecol 1999; 12:3-9.
4. Westley E. Emergency contraception: a global overview. J Am Med Womens Assoc 1998; 53(5 suppl 2):215-8, 237.
5. Sarkar NN. Emergency contraception. Int J Clin Pract 1999; 53:199-204.
6. Harper CC, Ellertson CE. The emergency contraceptive pills: a survey of knowledge and attitudes among students at Princeton University. Am J Obstetr Gynecol 1995; 173:1438-45.
7. สงวน ลือเกียรติบัณฑิต. ปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาคุมกำเนิดภายหลังการร่วมเพศ. เอกสารประกอบการประชุมระดมสมอง เรื่อง "ยาคุมกำเนิดฉุกเฉิน" จัดโดยโครงการรณรงค์เพื่อสิทธิอนามัยเจริญพันธุ์ของผู้หญิง ของ The Population Council ร่วมกับกลุ่มศึกษาปัญหายา และสถาบันวิจัยประชากรและสังคม มหาวิทยาลัยมหิดล ที่โรงแรมรอยัลริเวอร์ กรุงเทพมหานคร เมื่อวันที่ 1 ตุลาคม 2542.

Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification of coxib group

เรียน บรรณาธิการ

สืบเนื่องจากบทความ New Drugs เรื่อง Celecoxib: The first specific COX-2 inhibitor ในวารสารเภสัชวิทยา ฉบับเดือนพฤษภาคม-สิงหาคม 2542 ซึ่งจัด celecoxib เป็น specific COX-2 inhibitor นั้น ขณะนี้ WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology ได้จัดยากลุ่มนี้เข้าในรายการของ ATC classification โดยใช้ชื่อกลุ่มยานี้ว่า "coxib"

WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology ซึ่งเป็นหน่วยงานภายใต้ WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology มีหน้าที่ในการแบ่งกลุ่มยาเพื่อให้เป็นมาตรฐานสากลสำหรับอ้างอิงในการทำ drug utilization studies เพื่อการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล โดย

แบ่งตามระบบที่เรียกว่า Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification ซึ่งจัดแบ่งกลุ่มยาตามอวัยวะหรือระบบการทำงานของร่างกายที่ยาไปออกฤทธิ์

ยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors ถูกเรียกว่าเป็นกลุ่ม "coxib" มี ATC code เป็น M01AH ซึ่งจัดเป็น ATC code กลุ่มใหม่ของ WHO Celecoxib จัดเป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ โดยมี code เป็น M01AH01 ส่วนยาในกลุ่ม conventional NSAIDs ซึ่งเป็น nonselective COX-1/COX-2 inhibitors มี code เป็น M01AA ไปจนถึง M01AG เช่น dexketoprofen มี code เป็น M01AE17 เป็นต้น

สำหรับความหมายของ code เป็นดังนี้ คือ

M = Musculoskeletal system

M01 = Antiinflammatory & Antirheumatic products

M01A = Antiinflammatory & antirheumatic products, nonsteroids

M01AE = Proprionic acid derivatives

M01AH = Coxibs

การที่ยาในกลุ่ม coxib ได้รับการจัด code ใหม่เข้าอยู่ใน ATC system แสดงถึงการถูกพิจารณาเป็น drug category ใหม่ในกลุ่มของ antiinflammatory & antirheumatic products, nonsteroids

WHO พยายามที่จะสนับสนุนให้ทุกประเทศมีการใช้ ATC classification system เหมือนกัน เพื่อให้มีความสะดวกในการร่วมกันทำวิจัยหรือแลกเปลี่ยนข้อมูลการใช้ยาระหว่างนักวิจัยโดยเฉพาะในกลุ่มที่ศึกษาเรื่อง drug utilization

ภญ.รศ.ดร.จุฑามณี สุทธิสีสังข์
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เอกสารอ้างอิง

1. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. WHO, Geneva.
2. http://www.whocc.umd.no/ (ข้อมูล ณ วันที่ 9 ธันวาคม 2542)

Alcohol dependence and the use of naltrexone as an adjunctive treatment

เรียน บรรณาธิการ

ปัจจุบันการติดสุราถูกจัดให้เป็นโรคทางจิตเวชศาสตร์ชนิดหนึ่ง ซึ่งผู้ป่วยจะไม่สามารถควบคุมตนเองเกี่ยวกับความต้องการและปริมาณการดื่มได้ ผู้เขียนได้รวบรวมการศึกษาเกี่ยวกับสาเหตุของการติดสุรา ซึ่งมีแนวโน้มว่าอาจเกี่ยวข้องกับความบกพร่องในการทำงานของสมอง รวมทั้งทางการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา naltrexone ในการรักษาผู้ติดสุราและสมมุติฐานเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา ซึ่งสรุปได้ว่าการใช้ยา naltrexone ร่วมกับการรักษามาตราฐานที่มีอยู่เดิม น่าจะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดสุราให้ดีขึ้น

การติดสุราหรือ alcohol dependence เป็นภาวะที่มีการดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ในลักษณะที่ไม่สามารถควบคุมตนเอง หรือ

ห้ามความต้องการดื่มได้ เป็นผลให้เกิดการดื่มอย่างสม่ำเสมอแม้ในกรณีที่มีความ จำเป็นต้องเลิก หรือบุคคลนั้นมีความประสงค์จะเลิกก็ไม่สามารถทำได้ หรือหยุดดื่มชั่วคราวแล้วกลับไปดื่มใหม่ นอกจากนี้ยังไม่สามารถควบคุมตนเองให้ดื่มในปริมาณน้อยได้ ซึ่งส่งผลให้เกิดปัญหาทั้งด้านสุขภาพ การงานและครอบครัว โดยความรุนแรงของปัญหาขึ้นอยู่กับระยะเวลาของการติดสุรา เนื่องจากผู้ติดสุราไม่สามารถเลิกดื่มได้ด้วยตนเอง จึงมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาจากแพทย์เฉพาะทางและบุคคลากรที่มีความรู้ในสาขาเสพติด ในปัจจุบันภาวะติดสุราถูกจัดให้เป็นโรคทางจิตเวชศาสตร์ชนิดหนึ่ง[1] มิใช่เป็นเพียงพฤติกรรมหรือนิสัยการดื่มที่เป็นปัญหาอย่างที่เข้าใจในอดีต

ในประเทศตะวันตกหลาย ๆ ประเทศ โรคติดสุราหรือ alcoholism เป็นที่รู้จักดีในสังคมรวมไปถึงความเข้าใจเกี่ยวกับความจำเป็นที่ต้องมีการรักษาโดยเฉพาะ สำหรับประเทศสหรัฐอเมริกานั้นการสำรวจทางระบาดวิทยาทั่วประเทศพบว่ามีผู้ติดสุราประมาณ 10-15 เปอร์เซนต์ของประชากรทั้งประเทศ[2] และพบว่าค่าใช้จ่าย และงบประมาณที่สูญเสียไปกับการรักษาสูงถึง 6,860 ล้านดอลลาร์สหรัฐต่อปี รวมทั้งผลกระทบต่อแรงงานและเศรษฐกิจอันเกิดจากการขาดงานและปัญหาสุขภาพ คิดเป็นจำนวนเงิน 27,388 ล้านดอลลาร์สหรัฐ ต่อปี[3] สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาทางระบาดวิทยาในระดับประเทศจึงยังไม่ทราบถึงความรุนแรงของปัญหา และเป็นผลให้ไม่เกิดความ รับรู้และตื่นตัวในปัญหาติดสุราในสังคมไทย

สาเหตุของการติดสุรา

ในการรักษาผู้ติดสุราให้ได้ผลสำเร็จจำเป็นต้องทราบถึงสาเหตุของโรคเช่นเดียวกับการรักษาทางการแพทย์ในโรคอื่น ๆ ตลอดระยะเวลาหลายสิบปีที่ผ่านมาได้มีการใช้ทั้งงบประมาณและความพยายามของนักวิจัยทางการแพทย์อย่างมากมายเพื่อค้นหาสาเหตุของการติดสุรา ความรู้ที่มีอยู่ในปัจจุบันพอจะสรุปได้ว่าประการแรก แอลกอฮอล์เป็นสารที่มีคุณสมบัติทำให้เกิดการเสพติดได้ ซึ่งพิสูจน์ได้จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง[4,5] ส่วนกลไกการออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ที่ทำให้เกิดการเสพติดนั้นการวิจัยที่ผ่านมาระบุว่าแอลกอฮอล์สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่งสารสื่อประสาท dopamine เพิ่มขึ้นในสมองส่วน nucleus accumbens เช่นเดียวกับสารเสพติดอื่น ๆ[6,7] nucleus accumbens นี้เป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ brain reward systems ซึ่งเป็นส่วนของสมอง ที่มีหน้าที่เกี่ยวกับความพอใจของมนุษย์ (pleasure center) และมีความเกี่ยวพันกับการติดสารเสพติด[8,9] นอกจากนี้ยังพบว่าความรู้สึกพอใจต่อฤทธิ์ของสารเสพติด หรือภาวะ "high" (เมายา) เกิดเนื่องจากแอลกอฮอล์ และ สารเสพติดกระตุ้นสมองส่วน brain reward systems โดยตรง[10,11]

แม้ว่าสิ่งที่กล่าวข้างต้นจะแสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างแอลกอฮอล์กับการทำงานสมองที่เกี่ยวข้องกับการเสพติดแต่ยังไม่สามารถอธิบายได้ว่าเหตุใดเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ซึ่งมีการบริโภคกันอย่างแพร่หลายในสังคม (โดยเฉพาะในประเทศตะวันตก) แต่มีประชากรเพียงส่วนหนึ่งเท่านั้นที่มีการดื่มอย่างต่อเนื่องจนเกิดการติดสุราในเวลา

ต่อมา ข้อสังเกตดังกล่าวทำให้มีการศึกษาถึงปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ในปัจจุบันการศึกษามุ่งไปในเรื่องของการทำงานของสมอง ที่แตกต่างกันระหว่างผู้ติดสุราและผู้ที่ไม่ติดโดยมีแนวโน้มว่า การติดสุราน่าจะมีความเกี่ยวข้องกับความบกพร่องในการทำงานของสมองโดยเฉพาะในส่วนของ brain reward systems และสารสื่อประสาท dopamine[12,13]

การรักษา

ในอดีตที่ผ่านมา การรักษาผู้ติดสุราจะมุ่งเน้นที่อาการขาดสุรา (withdrawal) โดยผู้ป่วยจะออกจากโรงพยาบาลโดยปราศจากอาการข้างต้นแต่จะกลับไปดื่มใหม่ ทำให้มีการพัฒนาให้เกิดการรักษาแบบ psychosocial treatment โดยใช้ระยะเวลารักษานานขึ้น และมีการฟื้นฟูสุขภาพพร้อมกับทำให้ผู้ป่วยเกิดความตั้งใจที่จะเลิกดื่ม แต่พบว่าผลการรักษายังไม่น่าพอใจ เนื่องจากจำนวนผู้ที่กลับไปดื่มอีกหลังเสร็จสิ้นการรักษาจะเพิ่มขึ้นตามระยะเวลานับจากวันที่ออกจากสถานพยาบาล[14]

สาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดการกลับไปดื่มใหม่ ได้แก่ความต้องการดื่ม (craving) ซึ่งมีความรุนแรงไม่สามารถควบคุมหรือห้ามใจได้ ร่วมกับสิ่งแวดล้อมทั้งกลุ่มเพื่อนและลักษณะการดำเนินชีวิตของผู้ติดสุรา จึงมีการปรับปรุงการรักษาให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยการติดตามผล และให้คำปรึกษาเพื่อให้ผู้ติดสุราปรับตัวหลีกเลี่ยงสถานการณ์ที่อาจนำไปสู่การดื่ม รวมไปถึงการใช้ยา disulfiram (antabuse) มาร่วมในการรักษา โดยมุ่งหวังให้ผู้ป่วยเกิดความกลัวอาการทางร่างกายที่รุนแรงอันเป็นผลจากปฏิกิริยาของ disulfiram ที่อยู่ในร่างกายกับแอลกอฮอล์ที่ดื่มเข้าไป แต่มีข้อจำกัดของการรักษาเนื่องจากการใช้ antabuse จะได้ผลดีเฉพาะในผู้มีความตั้งใจอยากเลิกดื่มสูง และมีการดูแลให้มีการรับประทานยาอย่างสม่ำเสมอเท่านั้น[15]

Naltrexone กับการรักษาโรคติดสุรา

เนื่องจากความต้องการดื่ม (craving) เป็นส่วนสำคัญที่ทำให้การรักษาไม่ประสบผลสำเร็จ ทำให้มีความพยายามพัฒนาการรักษาวิธีใหม่ โดยการหายาที่มีคุณสมบัติกดความต้องการดื่ม (anti-craving drug) พบว่า naltrexone ซึ่งเป็นสาร opioid antagonist สามารถลดการบริโภคแอลกอฮอล์ในสัตว์ทดลองได้[16,17] ผลการวิจัยดังกล่าวนำไปสู่การทดลองใช้ naltrexone รักษาผู้ป่วยโรคติดสุรา[18,19] ซึ่งผลการทดลองระบุว่าการใช้ naltrexone ร่วมกับการให้คำปรึกษา (counseling) ทำให้จำนวนผู้ที่กลับไปดื่มใหม่ลดลง และในกลุ่มที่กลับไปดื่มใหม่พบว่ามีปริมาณการดื่มสุราที่น้อยลง ได้มีการทดลองซ้ำซึ่งผลการศึกษาที่ออกมายังคงสนับสนุนการวิจัยเดิม[20,21] และพบว่า naltrexone ทำให้เกิดความรู้สึก "high" จากการดื่มแอลกอฮอล์ ลดลงกว่าปกติ[22,23]

กลไกการออกฤทธิ์

Naltrexone เป็นสารที่มีคุณสมบัติในการต้านฤทธิ์ของ endogenous opioids รวมทั้งสารประเภท ฝิ่น, เฮโรอีน ฯ โดยการ block ที่ opioid receptors การที่ naltrexone สามารถลดการดื่มสุราทำให้เกิดสมมุติฐานว่า opioid systems น่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับ reinforcing effect ของแอลกอฮอล์และทั้งการติดสุรา แม้ว่าจะมีการศึกษาในอดีตถึงความเกี่ยวข้องดังกล่าว[24] แต่ยังไม่สามารถใช้อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของ Naltrexone ได้ จนกระทั่งมีการค้นพบว่า brain reward systems ที่กล่าวถึงในตอนต้น ประกอบด้วย neural circuit อย่างน้อย 3 ส่วน โดยส่วนที่ 3 (3rd stage) ซึ่งเป็นการเชื่อมระหว่าง nucleus accumbens ไปยัง ventral pallidum นั้น ทำงานโดยอาศัย endogenous opioid systems (enkephalinergic)[25] จากข้อมูลนี้ทำให้เกิดสมมุติฐานว่า naltrexone อาจยับยั้ง reinforcing effect ของแอลกอฮอล์ไม่ให้เกิดภาวะ "high" โดยการยับยั้งหรือตัดการสื่อประสาท (neurotransmission) ที่เกิดจากการที่แอลกอฮอล์กระตุ้น nucleus accumbens ไม่ให้มีการผ่านไปสู่ ventral pallidum และการยับยั้งการทำงานใน 3rd stage ดังกล่าวอาจมีผลต่อความต้องการดื่ม (craving) อีกด้วย สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของ naltrexone ในการรักษาผู้ติดสุรานี้ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต ซึ่งความ เข้าใจถึงกลไกดังกล่าว จะนำไปสู่ความรู้เกี่ยวกับสาเหตุของการติดสุราที่ชัดเจนขึ้น

การใช้ Naltrexone ในเวชปฏิบัติ

Naltrexone มีความสะดวกในการใช้ เนื่องจากสามารถให้ในขนาด 50 มก. วันละครั้งเดียว ทั้งนี้เป็นเพราะในขนาดดังกล่าวทำให้เกิดการ block opioid receptor เป็นระยะนานถึง 24 ชั่วโมง[26] และหากใช้ในขนาดสูงขึ้นจะทำให้เกิดการ block opioid receptor ได้ระยะเวลายาวขึ้น[27] ทำให้ผู้ป่วยต้องการการรับประทานยาเพียงอาทิตย์ละ 3 วันเท่านั้น และการใช้ในระยะยาว ไม่พบการดื้อยาหรือ tolerance[27] รวมทั้งการทดลองใช้ในผู้ป่วยสูงอายุก็ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ ที่รุนแรงแต่อย่างใด[28]

ข้อจำกัดของการใช้ naltrexone ในผู้ติดสุราได้แก่ ประสิทธิภาพของยา ซึ่งสามารถลดการกลับไปดื่มใหม่ และลดปริมาณการดื่มได้เพียงบางส่วนเท่านั้น จึงทำให้ไม่สามารถใช้ naltrexone เพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วย แต่จำเป็นต้องใช้ psychosocial treatment การติดตามผลและการให้คำปรึกษา (counseling) ระยะยาวร่วมด้วย นอกจากนี้การใช้ naltrexone ยังมีข้อด้อยเช่นเดียวกับการใช้ antabuse คือใช้ได้ดีเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความตั้งใจในการรักษาสูง และมีการควบคุมการรับประทานยาอย่างใกล้ชิด

ข้อจำกัดอีกประการของ naltrexone ได้แก่ผลต่อการทำงานของตับ ซึ่งพบว่าการใช้ยาในขนาดสูงสามารถทำให้ liver enzyme มีปริมาณสูงขึ้นได้[27,29,30] แม้ว่า naltrexone จะไม่มี toxicity ต่อตับในขนาดรักษา แต่ผู้ป่วยโรคติดสุราจำนวนหนึ่งมีปัญา hepatitis (alcohol induced) รวมทั้ง liver cirrhosis ซึ่งอาจเพิ่มความเสี่ยงของการใช้ยาในผู้ป่วยดังกล่าว นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ติดสุรามักมีปัญหาทางสุขภาพ เช่น neuritis ฯลฯ โดยอาจได้รับยาแก้ปวดที่มีส่วนผสมของ codeine อยู่ ซึ่งการใช้ naltrexone ในผู้ป่วยดังกล่าวจะทำให้เกิดอาการขาดยา (withdrawal) จาก codeine ที่รุนแรงได้

สรุป

เนื่องจากปัญหาการติดสุรา เป็นผลจากความต้องการดื่ม (craving) ซึ่งมีแนวโน้มว่าเป็นผลจากความบกพร่อง ในการทำงานของสมองซึ่งสัมพันธ์กับฤทธิ์ของแอลกอฮอล์และสิ่งแวดล้อมทำให้การรักษาได้ผลจำกัด เพราะในขณะที่การรักษามีจุดมุ่งหมายที่จะช่วยให้ผู้ติดสุราควบคุมความต้องการดื่มของตนเอง แต่สิ่งกระตุ้นคือสุรา มีจำหน่ายอยู่อย่างแพร่หลายจึงทำให้การควบคุมตนเองเป็นไปได้ยาก การนำ naltrexone ซึ่งมีฤทธิ์ต้านความต้องการดื่มมาใช้ในการรักษา จึงน่าที่จะทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาดีขึ้นกว่าเดิม หากแต่ผู้รักษาจำเป็นต้องมีความรู้ความเข้าใจว่า naltrexone เป็นเพียงส่วนประกอบหรือเครื่องมือในการรักษาอีกชนิดหนึ่ง ซึ่งจำเป็นต้องใช้ควบคู่ไปกับการรักษามาตราฐานที่มีอยู่เดิม และควรเลือกใช้ในผู้ป่วยที่มีความเหมาะสม ตลอดจนใช้ความระมัดระวังในการสั่งใช้ยาเพื่อหลีกเลี่ยงผลเสียงหรือ อันตรายที่อาจเกิดขึ้น

Panupong Chitasombat, M.D.
Samitivej Hospital
133 Sukhumvit 49
Bangkok 10110

เอกสารอ้างอิง

1. American Phychiatric Association: Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders; 4th ed. Washingtons, DC, American Psychiatric Association, 1994.
2. Helzer JE, Burnam A, McEvoy LT. Alcohol abuse and dependence. In : Robin LN, Regler DA, editors. Psychiatric disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study. New York: Free Press, 1991: 81-115.
3. Rice DP, Kelman S, Miller LS, et al. The economic costs of alcohol and drug abuse and mental illness 1985. Report submitted in the office of financing and coverage policy of the alcohol, drug abuse and mental health administration, U.S. Department of health and human services. San Francisco, California: Institute for health and aging, University of California, 1990.
4. Winger GD, Woods JH. The reinforcing property of ethanol in the rhesus monkey. Initiation, maintenance and termination of intravenous ethanol - reinforced responding. Ann NY Acad Sci 1973; 215: 162-175.
5. Woods JH, Ikomi F, Winger GD. The reinforcing property of ethanol. In : Roach MK, McIsaac WM, Creaven PJ, editors. Biological aspects of alcohol. Austin : University of Texas Press, 1971: 371-388.
6. Imperato A, Di Chiara G. Preferential stimulation of dopamine release in the nucleus accumbens of free moving rats. By ethanol. J pharmacol Exp Ther 1986; 239: 219-228.
7. Mc Bride WJ, Murphy JM, Gatto GJ, et al. CNS mechanisms of alcohol self - administratioin. Alcohol (Suppl) 1993; 2: 463-467.
8. Wise RA, The role of reward pathways in the development of drug dependence. Pharmacol Ther 1987; 35: 227-263.
9. Beithner - Johnson D, Guitart X, Nestler EJ. Neurofilament proteins and the mesolimbic dopamine System : Common regulation by chronic morphine and chronic cocaine in the rat ventral tegmental area, J Neurosci 1992; 12: 2165-2176.
10. Wise RA. Action of drugs of abuse on brain reward systems. Pharmacol Biochem Behav 1980; 13 (suppl): 213-223.
11. Wise RA. Neural mechanisms of the reinforcing action of cocaine. NIDA Res Monogr ser 1984.

12. Blum K, Cull JG, Braverman ER, et al. Reward deficiency syndrome. Am Sci 1996; 84:132-145.
13. Schuckit MA. Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. Am J Psychiatry 1994; 151: 184-189.
14. Hunt WA, Barnett LW, Branch LG. Relapse rates in addiction programs. J Clin Psychol 1971; 27: 455-456.
15. Fuller RK, Branchley L, Brightwell DR, et al. Disulfiram treatment of alcoholism. A Veteran Administration cooperation study. JAMA 1986; 256: 1449-1555.
16. Volpicelli J, David M, Olgin J. Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption. Life Sci 1986; 38: 841-847.
17. Froelich JC, Harts J, Lumeng L, et al. Naltrexone attenuates voluntary ethanol intakes in rats selectively bred for high ethanol preferance. Pharmacol Biochem Behav 1990; 35: 385-390.
18. O'Malley SS, Jaffee AJ, Chang G, et al. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 881-887.
19. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, et al. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. Arch Gen Psychiatry 1992; 49: 876-880.
20. Bohn MJ, Kranzler HR, Beazogloce D, et al. Naltrexone and brief counseling to reduce heavy drinking. Am J Addiction 1994; 3: 91-99.
21. Croop RS, Chick J. American and European clinical trials of naltrexone. In : Litten RZ, Fertig J. International update: New findings on promising medication. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20 (Suppl): 216 A - 218 A.
22. Swift RM, Wheliham W, koznetsov O, et al. Naltrexone - induced alterations in human ethanol intoxication. Am J Psychiatry 1994; 151: 1463 – 1467.
23. Volpicelli JR, Volpicelli LA, O'Brien CP. Medical management of alcohol dependence: Clinical use and limitations of naltrexone treatment. Alcohol and Alcoholism 1995; 30: 789-798.
24. Davis VE, Walsh MJ. Alcohol, amines, and alkaloids : a possible biochemical basis for alcohol addiction. Science 1970; 167: 1005 – 1007.
25. Heimer L, Zahm DS, Churchill L, et al. Specificity in the projections patterns of accumbal shell and core in the rat. Neuroscience 1991; 41: 89-125.
26. Physicians Desk Reference (PDR), 51 st ed. Montrale NJ: Medical Economics, 1997.
27. Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone: A review of its pharmacodynamic and phamacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. Drug 1988; 35: 192-213.
28. Oslin D, Liberto J, O'Brien CP, et al. Naltrexone as an adjunctive treatment for older patients with alcohol dependence. Am J Geriatric Psychiatry 1997; 5: 324-332.
29. Sax DS, kornetsky C, kim A. Lack of hepatotoxicity with naltrexone treatment. J Clin Phamacol 1997; 34: 898 – 901.
30. Ginsburg HM. Naltrexone: Its clinical utility. Treatment research report, DHHS Publication No (ADM) 84-1358 Bethesda, MD: National Institute on Drug Abuse, 1984.

Drug News

Tamiflu, Pill For Influenza, Available In Canada

Hoffmann-La Roche Limited (Roche Canada) announced on January 4, 2000 that Tamiflu^{TM} (oseltamivir), the first easy-to- use flu treatment pill is approved in Canada . The Health Canada has approved that Tamiflu^{TM} is also the first pill to treat all common strains of influenza (A and B). The company also announced that Tamiflu is available immediately in Canadian pharmacies. Tamiflu is an antiviral agent that targets the actual influenza virus and stops it from replicating and spreading from cell to cell.

Tamiflu is a new breakthrough class of drugs called **neuraminidase inhibitors,** which targets one of the two major surface structures of the influenza virus, the neuraminidase protein. The neuraminidase site is virtually the same in all common strains of influenza. If neuraminidase is inhibited, the virus is not able to effectively replicate and spread to other cells.

Tamiflu is indicated for the treatment of uncomplicated acute illness due to influenza infection in adults who have been symptomatic for no more than two days. The recommended oral dose of Tamiflu is 75 mg twice daily for five days.

Studies conducted throughout Canada, the United States, Europe, South America and Australia have concluded that Tamiflu significantly decreases the duration of illness and alleviates common influenza symptoms (i.e., fever, cough, muscle aches and pains) by up to two days compared to patients receiving placebo. It reduced also the incidence of secondary flu complications, such as pneumonia, sinusitis and bronchitis in previously healthy adults.

Reported by Supatra Srichairat
Source of information: http://www.pslgroup.com/dg/154cfe.htm

DEVELOPING METHOD FOR DETERMINATION OF α-TOCOPHEROL IN ERYTHROCYTE : A GOOD MARKER FOR VITAMIN E NUTRITIONAL STATUS.

Piyapat Pongnarin[1], Sompong Ong-ajyooth[2], Leena Ong-ajyooth[3], BoonsomWanweerakul[1].

[1]Department of Pharmacology, [2]Department of Biochemistry, [3]Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand.

ABSTRACT

Peroxidation of lipids in red blood cells reflects increased generation of reactive oxygen species. α-Tocopherol (vitamin E) is a physiological antioxidant and protects cell membranes from oxidative damage. Vitamin E level in red blood cell may better reflect its nutritional status at the site of interest. We have recently developed an improved and reliable method for the determination of the α-tocopherol in human red blood cell using the technique of isocratic , reversed-phase HPLC. An internal standard, α-tocopheryl acetate was added to erythrocyte suspension (prewashed three times with normal saline solution containing 0.5% of pyrogallol), followed by 3 ml of cold methanol. The mixture was slowly mixed on a vortex mixer for 60 seconds. The mixture was then extracted with 2 ml of n-hexane centrifuged at 3,000 rpm for 5 minutes. The supernatant was transferred to a separate brown tube with a Pasteur pipette and dried under a stream of nitrogen. The dry residues was redissolved in 100 μl of ethanol and analyzed on a C_{18} column with UV detection at the wavelength of 290 nm. The mobile phase was methanol : acetonitrile : chloroform in the proportion of 25:60:15 by volume. The flow rate was 1.5 ml/min at ambient temperature.

Key words : Vitamin E, measurement, red cells

Address correspondence and reprint requests to: Piyapat Pongnarin, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital , Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand.

INTRODUCTION

Oxidative stress has been shown to be an important cause of several forms of tissue damage. It plays a role in the pathogenesis of a wide range of diseases and accelerates the severity of some diseases such as thalassemia, carcinoma, cataract, atherosclerosis, and kidney diseases[1,2]. Detoxification of reactive oxygen species is the function of antioxidant which is essential for the protection of life from excessive oxidation[3]. Alpha-tocopherol is the most effective chain-breaking lipid soluble antioxidant in biological membranes[4]. It is considered to be the most active isoform of vitamin E because it comprises about 90 % of the tocopherols in animal tissue and displays the greastest biological activity in most bioassay systems[5]. Low concentration of vitamin E has high efficacy in protecting membranes from oxidative damage and in supporting normal biological activity[6]. α-Tocopherol status has been traditionally determined by measuring plasma α-tocopherol level. Plasma α-tocopherol level is readily influenced by plasma lipid concentration[7]. Only a few investigations of α-tocopherol level in red blood cell have been reported owing to technical difficulties of the assay. Erythrocyte α-tocopherol may be a good indicator of α-tocopherol nutritional status[8,9] and reflects the content of α-tocopherol in membrane[10]. All α- tocopherol in erythrocyte is located in the membrane[11]. Deficiency of α-tocopherol in red blood cell has been demonstrated in clinical disorders such as chronic renal failure[12], hemolytic anemia, α-thalassemia[13]. We have developed an improved and reliable method for the determination of α-tocopherol in human red blood cell by means of isocratic , reversed-phase HPLC technique. The method is described below.

MATERIAL AND METHOD

High-performance liquid chromatography

The high performance liquid chromatography system used was composed of a CM 4000 pump : multisolvent delivery system, a model 7125 Rheodyne Injector with a 20 μl loop, a precolumn (30 x 4.6 mm internal diameter) packed with 10 μm diameter RP-18 material, and Spherisorb S 5ODS2 analytical column (250 x 4.6 mm internal diameter) containing 5 μm packing material (Phenomenex). Detection was performed with SpectroMonitor®3000 variable wavelength detector connected to MiltonRoy CI-10B integrator.

The isocratic mobile phase for chromatography was methanol : acetonitrile : chloroform (25:60:15 by volume) prepared by filtering through 0.45 μm nylon filters and degassed for 30 min. with ultrasonicator prior to use. The flow rate was 1.5 ml/min. at ambient temperature. Peak identification was confirmed by comparing the peak retention times with those of known standards. The absorbance was monitored at 290 nm wavelength with a UV-visable spectrophotometric detector[14].

Reagents

α-Tocopherol, α-tocopheryl acetate and pyrogallol were obtained from Sigma Chemical Company. Methanol, acetronitrile, chloroform, ethanol and n-hexane of HPLC grade were obtained from J.T. Baker Company.

Sample preparation[15,16,17]

Fresh red blood cells were washed three times with normal saline solution containing 0.5 % pyrogallol. The final erythrocyte suspension was made up to a concentration with hematocrit value of about 50% for further use in calculation.

An internal standard, α-tocopheryl acetate 25 μl was added to 0.5 ml of erythrocyte suspension after which 3 ml of cold methanol was added. The mixture was slowly mixed on a vortex mixer for 60 seconds. The mixture was then extracted with 2 ml of n-hexane by vortexing for 60 seconds and separated by centrifugation at 3,000 rpm for 5 minutes. The supernatant was transferred to a separate brown tube with a Pasteur pipette and dried under a stream of nitrogen. The dry residue were redissolved in 100 μl of methanol and 50 μl portions were injected into the HPLC.

Standard curve and quantitation

Analysis of α-tocopherol in red blood cell was done under the method of internal standard. The internal standard (α-tocopheryl acetate) was used for correction of sample recovery. Both standard and sample were prepared by addition of a constant amount of α-tocopheryl acetate before extraction. Standard curves were prepared by adding increase

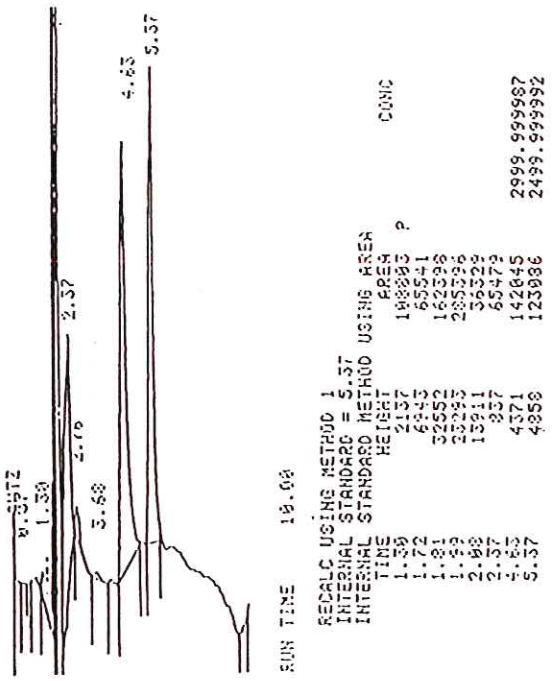


Figure 1. Typical chromatogram of erythrocyte α-tocopherol and α-tocopheryl acetate (internal standard).

amounts of α-tocopherol standard solution in ethanol to solution of bovine serum albumin (7g/100ml NSS.). The mixture was extracted step by step as the procedure of sample preparation described above. These solutions were injected into the HPLC system and the peak areas were recorded. The result was calculated using the ratio of the peak area of the compound to the peak area of the internal standard.

RESULT

Identification and separation

The developed reversed-phase HPLC method presented here produced excellent results. The peak of α-tocopherol was well separated from that of its internal standard, α-tocopheryl acetate. α-Tocopheryl acetate was also considered suitable for using as internal standard, since it did not interfere with the endogenous peak (Figure 1).

The retention times were 4.63 minutes for α-tocopherol and 5.37 minutes for internal standard .

Linearity and limit of detection

Calibration of α-tocopherol concentration was based on its peak area. The linearity of the calibration curve was evaluated. Each level was injected twice. The calibration curve was proved to be linear between 500 and 3,500 ng/ml packed red cell and passed through the origin (Figure 2). The correlation coefficient was 0.996. The limit of detection was estimated from the lowest concentration at which noises of baseline could be discriminated on chromatograms. The detection limit of α-tocopherol was 100 ng/ml packed red cell.

Recovery study

The recovery of α-tocopherol was determined at three different concentrations of standard added into red blood cell representing low, medium and high concentrations. The recovery ranged from 98.18 % to 101.97 % (Table 1).

Precision analysis

Within-run and between-run precisions of the method were determined by analysis of the three pooled erythrocyte suspensions containing low, medium and high concentrations of standard. Coefficients of variation of the determinations ranged from 0.3 to 5.1 %, with the higher variation seen for between-run. The precision of the assay improved with decreasing of analysis time. Results are shown in table 2.

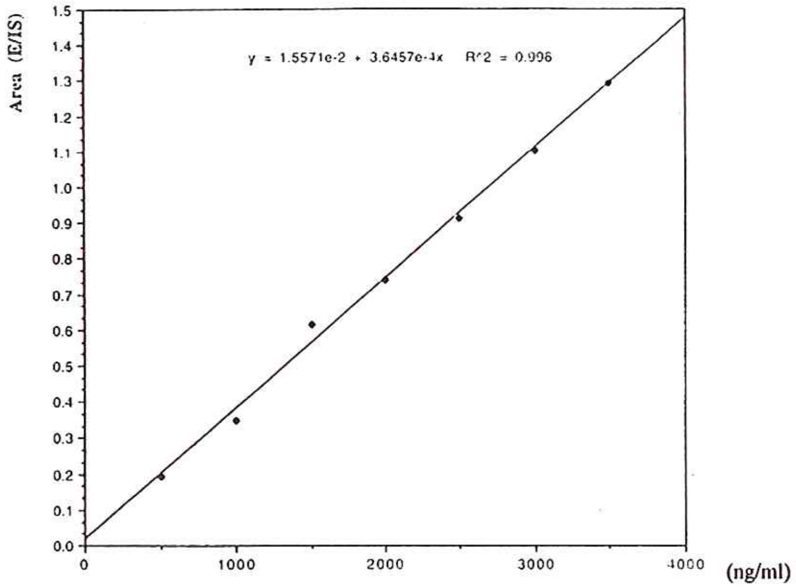


Figure 2. Calibration curve of standard α-tocopherol in erythrocyte extraction.

Table 1. Recovery study of α-tocopherol

Sample background (μg/ml)	Standard added (μg/ml)	Expected value (μg/ml)	Measured value (μg/ml)	% recovery
2.14	0.3	2.44	2.40	98.36
2.14	0.6	2.74	2.69	98.18
2.14	0.9	3.04	3.10	101.97

Table 2. Within-run and between-run precision

Analysis	Precision			
	Number of sample	Mean (μg/ml packed red cell)	Standard Deviation	Coefficient of Variation (%)
Within-run	3 pooled erythrocyte suspensions containing high concentration	3.661	0.150	3.0
	3 pooled erythrocyte suspensions containing medium concentration	3.124	0.008	0.3
	3 pooled erythrocyte suspensions containing low concentration	2.801	0.084	4.1
Between-run	3 pooled erythrocyte suspensions containing high concentration	3.638	0.092	5.1
	3 pooled erythrocyte suspensions containing medium concentration	3.094	0.091	3.0
	3 pooled erythrocyte suspensions containing low concentration	2.622	0.134	2.5

DISCUSSION

Interest in erythrocyte vitamin E (α-tocopherol) has recently been increasing in oxidative stress field of research[18,19,20] since it is a physiological antioxidant which can protect cell membranes from oxidative damage[16]. Vitamin E is also concentrated in those membranes which are susceptible to oxidative damage such as mitochondrial membrane and adrenal glands. Deficiency of vitamin E results in disturbance and subsequent breakdown of the structures of membrane. Failures of metabolic function will occur in a variety of subcellular organelles and cellular boundaries[1].

α-Tocopherol status has previously been determined by spectrophotometric and spectrofluorometric methods. These methods are time consuming and less specific due to biological fluid overlapping. High-performance liquid chromatography (HPLC) method is considered superior for the determination of this micronutrient. The method we developed is sensitive, specific and convenient for the analysis of erythrocyte α-tocopherol. We found that the Spherisorb S5ODS2 (250x4.6 mm internal diameter) with an isocratic solvent mixture of methanol : acetonitrile : chloroform (25 : 60 : 15 by volume) at the flow rate of 1.5 ml/min. gave excellent separation. The run time under this condition was 8 minutes. The limit of detection was 100 ng/ml packed red cell. The major improvement is a condition for the simultaneous quantitatión of (a) plasma fat-soluble vitamins and β-carotene, and (b) erythrocyte vitamin E in one HPLC condition which eliminates the long reequilibration time.

Loss of tocopherols by oxidation from the extraction process can occur. We found that pyrogallol played an important antioxidant role to prevent excessive and unpredictable loss of tocopherols. Analytical recovery from treated red blood cells exceeded 98.18%, while it was ≤ 80% without pyrogallol. Moreover, pyrogallol had no adverse effect on column life[16,17].

The method described here is rapid and reliable for determination of α-tocopherol in erythrocytes. α-Tocopherol concentrations in red blood cell may reflect chronic or average exposure to this micronutrient better than single plasma concentrations since plasma α-tocopherol level is influenced by the plasma lipid concentration[7]. Finally, this method may facilitate and be useful in many clinical researches on nutrition and biological functions of α-tocopherol.

REFERENCES

1. Halliwell B, Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease : Where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 199: 598-620.
2. Ito S. Induction of glomerular injury by singlet oxygen. *Nephron* 1992; 60: 204-209.
3. Halliwell B, Gutteridge JMC, eds. Free radicals in biology and medicine. 2nd ed. Oxford : Clarendon Press, 1989.
4. Meydani M. Vitamin E. *Lancet* 1995; 345: 170-175.
5. Green J. Vitamin E and the biological antioxidant theory. *Ann NY Acad Sci* 1972; 203: 29-44.
6. Packer L. Interactions among antioxidants in health and disease : Vitamin E and its redox cycle. *PSEBM* 1991; 200: 271-276.
7. Horwitt HK, Harvey CC, Dahm CH, et al. Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy. *Ann NY Acad Sci* 1972; 203: 233-236.
8. Lehmann J. Comparative sensitivities of tocopherol levels of platelets, red blood cells and plasma for estimating vitamin E nutritional status in rats. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 2104-2110.
9. Vatassery GT. Morley JE, Kuskowski MA. Vitamin E in plasma and platelets of human diabetic patients and control subjects. *Am J Clin Nutr* 1983; 37: 641-644.
10. Sierra C, Pastor Mc, Ramon M. Liquid chromatography determination of α-tocopherol in erythrocytes. *Clin Chem Acta* 1992; 208: 119-126.
11. Natta CL, Machlin LJ, Brin M. A decrease in irreversible sickle erythrocytes in sickle cell anemia patients given vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 968-971.
12. Packer L, Landvik S. Vitamin E. Introduction to its biochemistry and health benefits. In : Diplock AT, Machlin LJ, Packer L, Pryor WA, eds. *Vitamin E Biochemistry and Health Implications.* NY Acad Sci 1989; 570: 1-6.

13. Chiu DTY, Claster S. Measurement of red cell membrane oxidation and the generation of oxidative intermediates. In: Sholet SB, Sholet NM, eds. *Red Cell Membranes,* Melbourne: Churchill Livingstone, 1988: 205.
14. Packer L, Landvik S. Vitamin E. Introduction to its biochemistry and health benefits. In : Diplock AT, Machlin LJ, Packer L, Pryor WA, eds. *Vitamin E Biochemistry and Health Implications.* NY Acad Sci 1989 ; 570 : 1-6.
15. Miller KW, Yang CS. An Isocratic high-performance liquid chromatography method for the simultaneous analysis of plasma retinol, α-tocopherol, and various carotenoids. *Anal Biochem* 1985; 145: 21-26.
16. Nierenberg DW, Nann SL. A method for determining concentrations of retinol, tocopherol, and five carotenoids in human plasma and tissue samples. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56: 417 - 426.
17. Sierra C, Pastor Mc, Ramon M de. Liquid chromatography determination of α-tocopherol in erythrocytes. *Clin Chem Acta* 1992; 208: 119-126.
18. Lehmann J, Martin HL. Liquid chromatographic determination of alpha- and gamma- tocopherols in erythrocytes, with fluorescence detection. *Clin Chem* 1983; 29: 1840 - 1842.
19. Jain SK, Wise R, Bocchini JJ. Jr. Vitamin E and vitamin E - quinone levels in red blood cells and plasma of newborn infants and their mothers. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 44 - 48.
20. Brown KM, Morrice PC, Duthie GG. Erythrocyte membrane fatty acid composition of smokers and non-smokers : effects of vitamin E supplementation. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 145 -150.
21. Simon E, Paul JL, Soni T, et al. Plasma and erythrocyte vitamin E content in asymptomatic hypercholesterolemic subjects. *Clin Chem* 1997; 43: 285-289.

THE EFFECT OF HERBAL EXTRACTS (GPO1986) ON PROLIFERATION OF VASCULAR ENDOTHELIUM

Pravit Akarasereenont, Adisak Wongkajornsilp, Sirikul Chotewuttakorn, Athiwat Thaworn, Sukit Haubprasert, Krisana Kraisintu*

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University. *Research and Development Institute, Government Pharmaceutical Organization, Ministry of Public Health, Bangkok, THAILAND.*

ABSTRACT

Angiogenesis is a crucial requirement for tumour growth and metastasis of solid tumour. Here, we are forming an endothelial proliferation which is the initial step of angiogenesis and have tested the effect of conditioned medium from Glioblastoma multiforme cell culture and serum from Glioblastoma patients on the endothelial proliferation as a solid tumour metastasis model. We have also measured COX activity and protein expression in endothelial cells as well as tested the effects of GPO1986 (herbal extracts) on this model. Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) and Glioblastoma multiforme cells (GB) were cultured as standard techniques and grown to confluence until use. Confluent GB was replaced with fresh medium (DMEM) without serum for 24h. After which time the conditioned medium (CM) was transferred to HUVEC and incubated for 3, 6, 18 and 24h. Then, the CM was collected to measured prostacyclin (major COX metabolite in endothelial cells) using enzyme immunoassay. The remaining cells were measured for cell proliferation using MTT assay and COX protein expression using immunoblot analysis. The other experiments were performed as the above model to study the effects of serum from glioblastoma patients (GBSerum) on cell proliferation of endothelial cells in comparison to fetal bovine (FBS), human healthy plasma (hPlasma) and human healthy serum (hSerum). CM expedited endothelial proliferation in a time dependent manner. However, CM did not affected COX activity and protein expression in HUVEC. Interestingly, GPO1986 (1 to 20 mg/ml) could inhibit endothelial proliferation stimulated by 24h incubation of CM in a dose dependent manner. Similary, GBSerum could induce endothelial cell proliferation in a dose dependent manner while FBS, hPlasma and hSerum did not affect significantly on endothelial cell proliferation when cells were incubated in various percent concentrations (5, 10, 15 and 20%) for 24h. Moreover, GPO1986 (1, 3, 6, 9, 20 mg/ml) could inhibit endothelial cell proliferation stimulated by 15% GBSerum in a dose dependent manner. This inhibition was significant at 3 mg/ml. We concluded that i) endothelial proliferation stimulated by CM from GB did not associate with COX activity and protein, ii) the inhibition of either CM or GBSerum-stimulated endothelial proliferation by GPO1986 suggested a potential antimetastatic effect of this drug in GB.

Keyword : cancer, metastasis, prostaglandins, endothelial cells

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

INTRODUCTION

The vascular endothelium is a continuous monolayer of cells which covers the luminal surface of blood vessels throughout the body, and separates the blood from the subendothelial tissue. These cells are not just a simple dialysis membrane, but carry out many other functions[1-3] such as endothelial proliferation in initial step of angiogenesis[4] and prostaglandin (PG) released in proliferative state[5].

Angiogenesis, the sprouting of capillaries from pre-existing blood vessels, is a complex process involving many physiological and pathological functions including solid tumour growth. The process begins when endothelial cells become activated and cause dissolution of the basement membrane, leading to migration of the endothelial cells. New capillary lumina are formed by realignment and vacuolization of the migrating endothelial cells. Capillary loops are then formed, followed by the deposition of new basement membranes around the vessels. All these processes depend on the tight regulation of factors that promote or inhibit these biological events[6]. These regulating factors, some of which are released from endothelial cells, include prostaglandins (PGs), nitric oxide (NO), endothelin (ET), etc[3]. Pathological angiogenesis occurs under many conditions. Diseases in which angiogenesis is thought to play a critical role in the underlying pathology are solid tumour growth[6], ischemic heart disease[7], atherosclerosis[8] and diabetic retinopathy[9].

PGs have numerous physiological and pathological effects[10]. Cyclooxygenase (COX) is the first enzyme in the pathway in which arachidonic acid is converted to PGs, prostacyclin (PGI_2) and thromboxane (TX) A_2[11-12]. Two isoforms of COX have been identified, sequenced and cloned. One is a constitutive enzyme (COX-1) producing regulatory prostanoids under physiological conditions, whereas the other (COX-2) is induced by mitogens and proinflammatory cytokines during pathological states such as tumour growth and inflammation[13-16]. Moreover, PGs levels have been shown to be elevated in various types of cancer, e.g. colorectal carcinoma[17], Glioblastoma[18], lung[19] and breast cancers[20].

Therefore, angiogenesis is a crucial requirement for tumour growth and metastasis of solid tumour. The inhibition of angiogenesis may be a promising strategy for cancer treatment. Here, we are forming an endothelial proliferation model which is the initial step of angiogenesis and have tested the effect of conditioned medium from Glioblastoma multiforme cell culture and serum from Glioblastoma patients on the endothelial proliferation as a solid tumour metastasis model. We have also measured COX activity and protein expression in endothelial cells as well as tested the effects of GPO1986 (herbal extracts) on this model.

MATERIALS AND METHODS

Cell culture

Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were cultured onto 96-well and 6-well plate with Human Endothelial-SFM Basal Growth Medium containing 10% foetal calf serum, 100 units/ml penicillin G sodium and 100 μg/ml streptomycin[21]. Cells were incubated at 37°C in a humidified incubator and grown to confluence before use.

Glioblastoma cells (GB) were cultured onto T75 flask with Dulbeco modified Eargle's Medium (DMEM) containing 15% fetal bovine serum, 1 mM sodium pyruvate, 2 mM glutamine, 10 μg/ml insulin, 5.5 μg/ml iron-saturated human transferrin, 1×MEM nonessential amino acids, 38.75 nM sodium selenite, 50 unit/ml penicillin G, 50 μg/ml streptomycin[22]. The tissue culture flasks were placed in tissue culture incubator set at 37°C in 5% CO_2 for 48 h to allow enough time for cellular attachment to the bottom surface of the flask before changing the medium and grown to confluence before use.

Measurement of COX activity

When HUVEC were nearly confluent, cells were replaced with conditioning supernatant medium (CM) from GB. CM was then replaced with fresh medium in confluent GB for 24h. HUVEC were, then, incubated with CM for 3 (3hCM), 6 (6hCM), 18 (18hCM) and 24h (24hCM). Herbal extract (GPO1986 1, 3, 6, 9, 20 mg/ml) was also added in 24hCM treated HUVEC. After which time the supernatant medium was removed and replaced with fresh medium containing arachidonic acid 10 μM for 10 min. Then, the supernatant medium was collected to measure the amount of 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ (COX activity) by enzyme immunoassay[21]. Briefly, 50 μl of 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ or samples were added in pre-coated mouse anti-rabbit IgG microtitre plate (96-well). Then, 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ acetylcholinesterase tracer (50 μl) and rabbit antiserum of 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ (50 µl) were added consequently. The plate was covered with plastic film and incubated for 18 h at 4 °C. After which time the wells were empty and rinsed five times with washed buffer (PBS containing 0.05% Tween). Ellman's reagent (Clayman; 200 µl) was added to each well and shaken on a microtitre plate shaker. The reaction took about 90-120 min. A yellow colour then developed which could be read using microplate reader at 415 nm.

Immunoblot (Western blot) analysis

In the same experiment to measure COX activity, the remaining cells in 6-well plate were measured for the expression of COX isoform by immunoblotting using specific antibodies to COX-1 and COX-2[21]. Briefly, cells were washed with phosphate buffered saline (PBS; pH 7.4) and incubated (5 min) with 1 ml of extraction buffer (Tris, 50 mM; EDTA, 10 mM; triton X-100, 1% v/v; phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), 1 mM; pepstatin A, 0.05 mM and leupeptin, 0.2 mM) with gentle shaking. The cell extract was measured for the amount of proteins by Bradford protein assay and was then boiled (10 min) in a ratio of 1:1 with gel loading buffer (Tris, 50 mM; SDS, 10% w/v; glycerol, 10% v/v; 2-mercaptoethanol 10% v/v and bromphenol blue, 2 mg/ml). Samples were centrifuged at 10,000 x g for 2 min before being loaded onto gradient gels (4-7% Tris-glycine) and subjected to electrophoresis (1 h at 100 V). The separated proteins were transferred to nitrocellulose (BIO-RAD; 1 h at 200 V). After transfer to nitrocellulose, the blot was incubated in blocking solution (dried minimal-fat milk 5 % w/v and Tween-20 0.25 % v/v in PBS solution) for 1 h and then primed (1 h) with a selective antibody raised to human COX-1 developed in rabbits (primary antibody, dilution 1:1000, Caymen Chemical Company) or a rabbit antibody raised to human COX-2 (primary antibody, dilution 1:1000, Caymen Chemical Company). The blot was then incubated (1 h) with an anti-rabbit IgG developed in sheep (secondary antibody, dilution 1:1000, linked to alkaline phosphatase conjugate). Finally, the blot was developed (for approximately 5 min) with premixed solution containing 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate (BCIP), 0.56 mM; nitro blue tetrazolium (NBT), 0.48 mM; Tris, 10 mM; and $MgCl_2$, 59.3 mM; (pH 9.2). The detection limit of protein in cell extract was 1-10 ng of protein.

Measurement of cell proliferation

In the same experiment to measure COX activity, the remaining cells in 96-well plate were measured the proliferation of cells using MTT[23]. Briefly, at the end of each experiment, cells in 96-well plates were incubated (37°C; 1 h) with MTT (0.2 mg/ml) dissolved in culture medium, after which time, the medium was removed by aspiration and cells were solubilized in DMSO (200 µl). The extent of reduction of MTT to formazan within cells was quantitated by measurement of optical density at 655 nm (OD_{655}) using a Molecular Devices microplate reader (BIO-RAD).

The other experiment was performed to study the effects of serum from either fetal bovine (FBS), human healthy plasma (hPlasma), human healthy serum (hSerum) or glioblastoma patients (GBSerum) on cell proliferation of endothelial cells. When HUVEC were nearly confluent, cells were replaced with either FBS, hPlasma, hSerum or GBSerum at various concentrations (5, 10, 15 and 20%; v/v) for 24 h. GPO1986 (1, 3, 6, 9, 20 mg/ml) was also added in 15% GBSerum treated HUVEC. After which time the supernatant medium was removed and the remaining cells in 96-well plate were measured for endothelial cell proliferation using MTT.

RESULTS

The effects of GPO1986 on cell proliferation in CM treated HUVEC

Conditioned medium from glioblastoma cell culture could increase cell proliferation upto 128 ± 2% at 24hCM treated HUVEC. This increased proliferation is significant at 6hCM treated HUVEC (111 ± 1%; n=9; $p< 0.05$; Figure 1). Interestingly, herbal extract (GPO1986 1, 3, 6, 9, 10, 20 mg/ml) could inhibit endothelial cell proliferation stimulated by conditioned medium (24hCM) from glioblastoma in a dose dependent manner. This inhibition was significant at 9 mg/ml of GPO1986 (81 ± 1 %; n=9; $p<0.05$; Figure 2). GPO1986 (upto 20 mg/ml for 24h) did not affect significantly on cell proliferation in untreated HUVEC (99 ± 2 and 100 ± 1 % in 20 mg/ml of GPO1986 and untreated HUVEC, respectively; n=9; $p>0.05$).

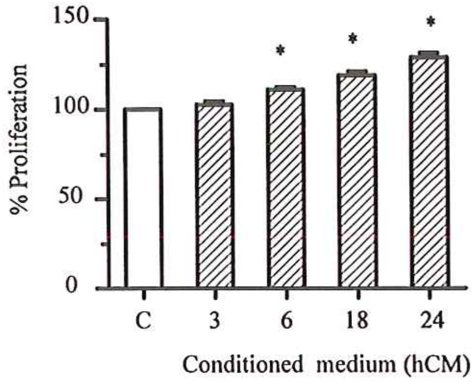


Figure 1. Time dependent effects of conditioned medium (3hCM, 6hCM, 18hCM and 24hCM) from glioblastoma cell culture on cell proliferation in HUVEC. Data are expressed as mean $\pm$ SEM of nine determinations from at least three separate experimental days. $^{*}p < 0.05$ when compared to untreated HUVEC at 24 h (C).

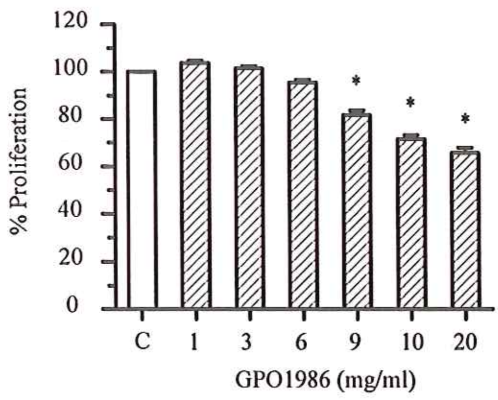


Figure 2. Dose dependent effects of herbal extract (GPO1986) 1, 3, 6, 9, 10 and 20 mg/ml on cell proliferation in HUVEC treated with conditioned medium (24hCM) from glioblastoma cell culture for 24h. Data are expressed as mean $\pm$ SEM of nine determinations from at least three separate experimental days. $^{*}p < 0.05$ when compared to CM treated HUVEC with no addition of GPO1986 at 24 h (C).

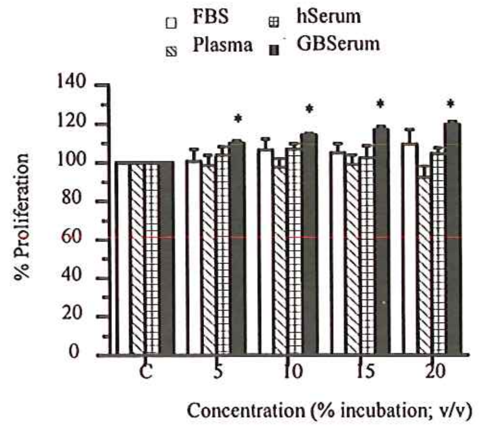


Figure 3. Dose dependent effects (5, 10, 15 and 20% incubation; v/v) of either fetal bovine serum (FBS), human healthy plasma (hPlasma), human healthy serum (hSerum) and Glioblastoma patient serum (GBSerum) on cell proliferation in HUVEC. Data are expressed as mean $\pm$ SEM of nine determinations from at least three separate experimental days. $^{*}p < 0.05$ when compared to untreated HUVEC at 24 h (C).

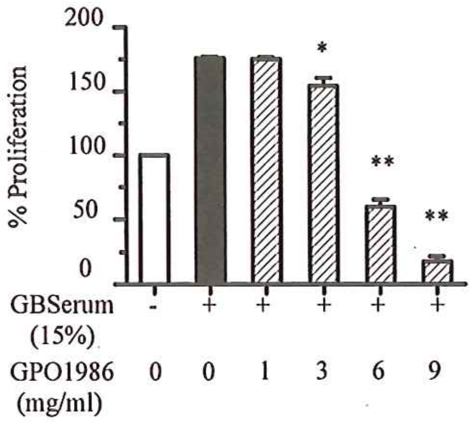


Figure 4. Dose dependent effects of herbal extracts (GPO1986) 1, 3, 6 and 9 mg/ml on cell proliferation in HUVEC treated with Glioblastoma patient serum (GBSerum) for 24h. Data are expressed as mean $\pm$ SEM of nine determinations from at least three separate experimental days. $^{*}p < 0.05$ when compared to GBserum treated HUVEC with no addition of GPO1986 at 24 h. $^{**}p < 0.01$ when compared to GBserum treated HUVEC with no addition of GPO1986 at 24 h.

The effects of GPO1986 on cell proliferation in serum treated HUVEC

Moreover, we found that fetal bovine serum (FBS), human healthy plasma (hPlasma) and human healthy serum (hSerum) did not affect significantly on endothelial cell proliferation when cells were incubated at various concentrations (5, 10, 15 and 20%; v/v) for 24h (Figure 3). In contrast, HUVEC incubated with Glioblastoma patient serum (GBSerum) for 24h could induce endothelial cell proliferation in a dose dependent manner (Figure 3). This increased proliferation was significant at 5% GBSerum treated HUVEC (110 ± 3%; n=9; p< 0.05; Figure 3). Similarly in 24hCM treated HUVEC, GPO 1986 (1, 3, 6, 9 mg/ml) could inhibit endothelial cell proliferation stimulated by 15% GBSerum in a dose dependent manner. This inhibition was significant at 3 mg/ml (Figure 4).

The effects of CM on COX activity and protein expression in HUVEC

However, conditioned medium (3hCM, 6hCM, 18hCM and 24hCM) from glioblastoma cell culture did not affect on either COX activity and protein in HUVEC when cells were incubated with CM for 24h (Figure 5, 6 and 7).

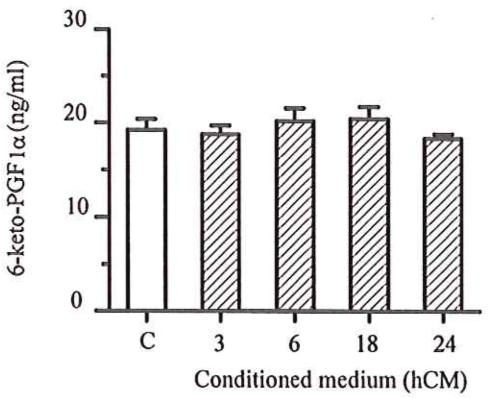


Figure 5. The effect of conditioned medium (3hCM, 6hCM, 18hCM and 24hCM) from Glioblastoma cell culture on COX activity in HUVEC. COX activity was measured by the formation of the 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ in the presence of exogenous arachidonic acid (10 μM; 10 min). Data are expressed as mean ± SEM of nine determinations from at least three separate experimental days.

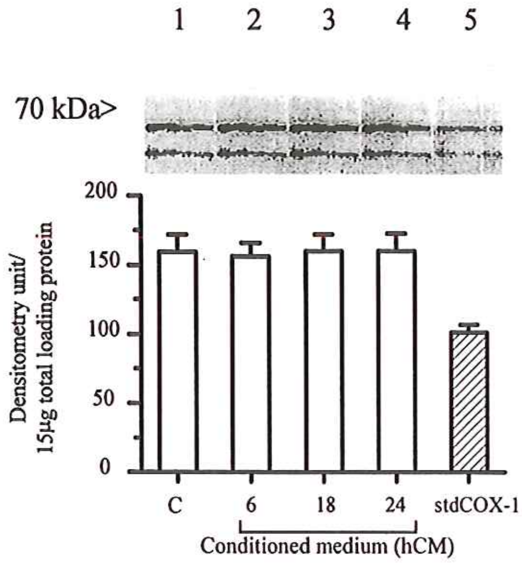


Figure 6. The effect of conditioned medium (6hCM, 18hCM and 24hCM) from Glioblastoma cell culture on COX-1 protein expression in HUVEC. COX protein was detected by Western blots using polyclonal antibodies to COX-1. Equal amounts of protein (15 μg/lane) were loaded in each lanes except lane 5 (5 ng/lane). The differences between each band were compared by scanner densitometry using image 1D program (densitometry unit). Similar results were obtained with cell extracts from 3 separate batches of cells. Data (densitometry unit) are expressed as mean ± SEM of three determinations from three separate batches of cells.

DISCUSSION

Here, we showed that conditioned medium from Glioblastoma cell culture could stimulate significantly endothelial cell proliferation. This increased endothelial cell proliferation was time dependent. Similarly, Glioblastoma patient serum also stimulated significantly endothelial cell proliferation in a dose dependent manner. The results suggested that some factors or mediators, released by Glioblastoma cell, in either conditioned medium or Glioblastoma patient serum could activate endothelial cell proliferation via their receptors on endothelial cell. These factors or mediators should consist of several types. As we know, a lot of angiogenic factors have been identified[24-28]. Furthermore,

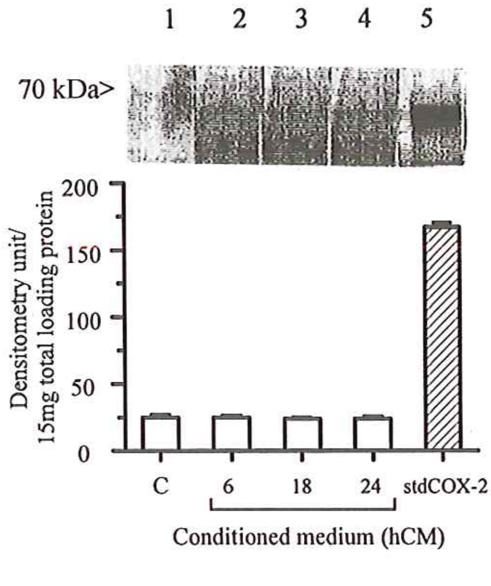


Figure 7. The effect of conditioned medium (6hCM, 18hCM and 24hCM) from Glioblastoma cell culture on COX-2 protein expression in HUVEC. COX protein was detected by Western blots using polyclonal antibodies to COX-2. Equal amounts of protein (15 μg/lane) were loaded in each lanes except lane 5 (5 ng/lane). The differences between each band were compared by scanner densitometry using image 1D program (densitometry unit). Similar results were obtained with cell extracts from 3 separate batches of cells. Data (densitometry unit) are expressed as mean ± SEM of three determinations from three separate batches of cells.

some of these factors may have multiple, sometimes even antagonistic, functions in the angiogenic cascade. For example, transforming growth factor β (TGF-β) inhibits endothelial cell functions in vitro, but induces angiogenesis in vivo, supposing by activating other proangiogenic cells[29]. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most suspected mediator involving in angiogenic cascade of endothelial cells because VEGF has a narrow target cell specificity and acts primarily on endothelial cells[24,30,31]. However, in this model, we found that conditioned medium from Glioblastoma cell culture did not affect on COX activity and COX isoform expres sion in endothelial cells. These suggested that the mediators which mediated the increased endothe lial cells proliferation by conditioned medium from Glioblastoma cell culture should not affect COX activity and COX isoform expression in endothelial cells. Prostaglandins have been shown to be associated with proliferative condition[5]. Now, we know that these proliferative effects of prostaglandins are mediated via COX-2 enzyme which is induced to synthesize in the pathological conditions[32-38]. Therefore, the mechanism of proliferative effects of conditioned medium from Glioblastoma cell culture should not mediate through COX-2 pathway. In this study, we did not study the effects of Glioblastoma patient serum on COX activity and COX isoform expression in endothelial cells because normal healthy serum at the concentration higher than 10% v/v could increase COX activity and COX protein expression in endothelial cells. Therefore, study the effects of Glioblastoma patient serum at these concentrations might be invalid.

Interestingly, GPO1986[39], which is composed of 10 Thai herb extracts, could inhibit the increased endothelial proliferation by either conditioned medium from Glioblastoma cell culture or Glioblastoma patient serum. This inhibition was strongly supported by the previous study of this compound which was showed to be an anticarcinogen in *in vivo* model of rats[39]. This study suggested a potential antimetastatic effect of the compound in GB. However, the mechanism of antiproliferative effect of GPO-1986 in endothelial cells should be explored as the *in vivo* model of rats showed that one of the mechanisms of anticarcinogenic effects of GPO-1986 was mediated through natural killer cells[39] which could not explain antiproliferative effect of GPO1986 in endothelial cells model.

In summary, we concluded that *i)* conditioned medium from Glioblastoma cell culture could cause the increased cell proliferation in HUVEC which was not affected the COX activity and protein. *ii)* GPO1986 (herbal extracts) could inhibit cell proliferation in HUVEC treated with conditioned medium from Glioblastoma cell culture. This inhibition was significant at 9 mg/ml. *iii)* Serum from Glioblastoma patient, but not fetal bovine serum, human healthy plasma or human healthy serum, could also cause the increased cell proliferation in HUVEC which did not affecte the COX activity and protein. *iv)* GPO1986 (herbal extracts) could also inhibit cell prolifeation in

HUVEC treated with 15% serum from Glioblastoma patient. This inhibition was significant at 3 mg/ml. *v)* The inhibition of either CM or GBSerum-stimulated endothelial proliferation by GPO1986 suggested a potential antimetastatic effect of this drug in Glioblastoma multiforme.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Dr. Nanthasak Tisavipat and Dr. Voravut Chanyavanich, Department of Surgery, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, who supplied the tissues from Glioblastoma patients. This work was supported by a grant from Government Pharmaceutical Organisation to Dr. Pravit Akarasereenont.

REFERENCES

1. Gryglewski RJ, Botting RM, Vane JR. Mediators produced by the endothelial cell. *Hypertension* 1988; 12: 530-548.
2. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Mechanisms of disease: regulatory functions of the vascular endothelium. *New Eng J Med* 1990; 323: 27-36.
3. Vane JR. The Croonian Lecture, 1993. The endothelium: maestro of the blood circulation. *Phil Trans R Soc Land* 1994; 343: 225-246.
4. Shawver LK, Lipson KE, Fong TAT, et al. Receptor tyrosine kinases as targets for inhibition of angiogenesis. *DDT* 1997; 2: 50-63.
5. Mebazaa A, Wetzel R, Cherian M, Abraham M. Comparison between endocardial and great vessel endothelial cells: morphology, growth, and prostaglandin release. *Am J Physiol* 1995; 268: H250-H259.
6. Augustin HG. Antiangiogenic tumour therapy: will it work? *TIPS* 1998; 19: 216-222.
7. Gavin JB, Maxwell L, Edgar SG. Microvascular involvement in cardiac pathology. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30: 2531-2540.
8. Isner JM. Cancer and atherosclerosis: the broad mandate of angiogenesis. *Circulation* 1999; 99: 1653-1655.
9. Fujita H. Vascular endothelial cell dysfunction in diabetes mellitus. *Nippon Rinsho* 1999; 57: 573-577.
10. Vane JR, Botting RM. The prostaglandins. In : Vane JR & Botting RM, eds. Aspirin and Other Salicylates. 1992, Chapman & Hall Medical, London, pp17-34.
11. Vane JR, Botting RM. The mode of action of anti-inflammatory drugs. *Post Med J* 1990; 66(Suppl 4): S2-17.
12. Smith WL, Marnett LJ. Prostaglandin endoperoxide synthase: structure and catalysis. *Biochim Biophys Acta* 1991; 1083: 1-17.
13. Lee SH, Soyoola E, Chanmugam P, Hart S, et al. Selective expression of mitogen-inducible cyclooxygenase in macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *J Biol Chem* 1992; 267: 25934-25938.
14. 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.
15. 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.
16. Xie WL, Robertson DL, Simmons DL. Mitogen-inducible prostaglandin G/H syn thase: A new target for nonsteroidal anti inflammatory drugs. *Drug Dev Res* 1992; 25: 249-265.
17. Martinez ME, Heddens D, Earnest DL, et al. Physical activity, body mass index, and prostaglandin E2 levels in rectal mucosa. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 950-953.
18. Gaetani P, Butti G, Chiabrando C, et al. A study on the biological behavior of human brain tumors. Part I. Arachidonic acid metabolism and DNA content. *J Neurooncol* 1991; 10: 233-240.
19. Sliusar NN, Marasanov SB. Correlation of psychoemotional state and membrane condition in patients with lung cancer in the preoperative period. *Vopr Onkol* 1997; 43: 158-160.
20. Patel KV, Sheth HG, Schrey MP. Stimulation or endothelin-1 secretion by human breast cancer cells through protein kinase A activation: A possible novel para crine loop involving breast fibroblast-derived prostaglandin E2. *Mol Cell Endocrinol* 1997; 126: 143-151.

21. Akarasereenont P, Techatraisak K, Thaworn A, Chotewuttakorn S. The expression of cyclooxygenase-2 in human umbilical vein endothelial cell culture from pre-eclampsia. *J Med Assoc Thai* 1999; 82: 167-172.
22. Wongkajornsilp A, Akarasereenont P, Tisavipat N, et al. Expression of cyclooxygenase-1 and -2 in human glioblastoma multiforme cell culture. *Abstract Book, 38th Siriraj Scientific Congress, Siriraj Hospital, 2nd-6th March 1998*; p168-169.
23. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Meth* 1983; 65: 55-63.
24. Bussolino F, Mantovani A, Persico G. Molecular mechanisms of blood vessel formation. *Trends Biochem Sci* 1997; 22: 251-256.
25. Colville-Nash PR, Willoughby DA. Growth factors in angiogenesis: Current interest and therapeutic potential. *Mol Med Today* 1997; 3: 14-23.
26. Iruela-Arispe ML, Dvorak HF. Angiogenesis: A dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thromb Haemost* 1997; 78: 672-677.
27. Norrby K. Angiogenesis: New aspects relating to its initiation and control. *APMIS* 1997; 105: 417-437.
28. Pepper MS. Manipulating angiogenesis. From basic science to the bedside. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 605-619.
29. Pepper MS. Transforming growth factor-beta: Vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997; 8: 21-43.
30. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18: 4-25.
31. Klagsbrun M, D'Amore PA. Vascular endothelial growth factor and its receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996; 7: 259-270.
32. Chan G, Boyle JO, Yang EK, et al. Cyclo-oxygenase-2 expression is up-regulated in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 1999; 59: 991-994.
33. Koga H, Sakisaka S, Ohishi M, et al. Expression of cyclooxygenase-2 in human hepatocellular carcinoma: Relevance to tumor dedifferentiation. *Hepatology* 1999; 29: 688-696.
34. Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res* 1999; 59: 987-990.
35. Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, et al. Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res* 1999; 59: 198-204.
36. Ahnen DJ. Colon cancer prevention by NSAIDs: What is the mechanism of action? [In Process citation]. *Eur J Surg Suppl* 1998; 111-114.
37. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12: 1063-1073.
38. 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.
39. GPO, Data on file.

ROLE OF VITAMIN K IN OSTEOPOROSIS

Pathama Leewanich

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

ABSTRACT

Osteoporosis is a condition of low bone mass that frequently disrupts the daily activities of elderly people because it is often associated with bone fracture. Pharmacological agents used to manage osteoporosis act by decreasing the rate of bone resorption, therby slowing the rate of bone loss, or by promoting bone formation. Recently, since therapies for osteoporosis have focused on the maintenance of bone density, antiresorpting agents such as estrogen, calcitonin and bisphosphate have been approved. Vitamin K is a dietary principle essential for blood coagulation factors. Several studies have recently demonstrated that vitamin K play an important role in bone metabolism. Both in vitro and in vivo observations have indicated that vitamin K could enhance mineralization by osteoblasts and inhibit osteoclast mediated bone resorption. These findings suggest that vitamin K could inhibit bone loss in osteoporosis. In clinical studies, vitamin K is effective in maintaining bone mass and reducing bone pain in patients with osteoporosis. Moreover, data showed that vitamin K, especially vitamin K2, is safe in treatment for osteoporosis. This implies that the vitamin K could be a potential useful agent for osteoporosis patients.

Key words : vitamin K, osteoporosis

Address correspondence and reprint requests to: Pathama Leewanich, PhD., Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok 10110, Thailand.

Osteoporosis หรือ ภาวะกระดูกพรุน เป็นปัญหาทางสุขภาพที่สำคัญ เกิดขึ้นได้กับคนที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป ทั้งหญิงและชาย พบมากในผู้สูงอายุ ลักษณะที่สำคัญของผู้ป่วยเหล่านี้คือ มีเนื้อกระดูกลดลง จึงทำให้กระดูกเปราะและหักง่าย โดยเฉพาะที่กระดูกสะโพก กระดูกแขนด้านนอก และกระดูกสันหลัง ปกติเนื้อเยื่อกระดูกมีการสลาย (resorption) และการสร้าง (formation) เกิดขึ้นอย่างสมดุลตลอดเวลา ทั้งนี้เพื่อรักษาให้เนื้อกระดูกมีปริมาณคงที่ เชื่อว่า osteoporosis เกิดจากความไม่สมดุลของกระบวนการทั้งสองนี้ เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยคือเพื่อป้องกันและแก้ไขภาวะกระดูกพรุนที่เกิดขึ้น ยาต่าง ๆที่มีให้ใช้อยู่ในปัจจุบันสามารถแก้ไขปัญหาเหล่านี้ได้เพียงบางส่วนและมีข้อกำหนดในการใช้แตกต่างกัน จึงได้มีความพยายามศึกษาค้นคว้าเพื่อหายาใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้ดีกว่า vitamin K ซึ่งมีหน้าที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด จากการศึกษาทั้งในหลอดทดลอง ในสัตว์และในคน พบว่า vitamin K มีฤทธิ์ส่งเสริมการสร้างกระดูกและลดการสลายกระดูกด้วย จึงน่าจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยภาวะกระดูกพรุน

พยาธิสภาพของ osteoporosis

พยาธิสภาพของ osteoporosis ในผู้ชายและผู้หญิงมีลักษณะคล้ายกัน แต่พบอุบัติการณ์ในผู้หญิงมากกว่าผู้ชายถึงสองเท่า [1,2] หลังจากที่การสร้างกระดูกเกิดขึ้นเต็มที่ในช่วงวัยรุ่นแล้ว ผู้ชายจะมี peak bone mass สูงกว่าผู้หญิงซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด osteoporosis ในช่วงต่อมาของชีวิต อย่างไรก็ตามเมื่อมีเหตุที่ทำให้ peak bone mass ลดลงระหว่างที่มีการพัฒนาของกระดูกจะทำให้เสี่ยงต่อการเกิด osteoporosis เพิ่มขึ้น นอกจาก peak bone mass ที่ผู้ชายได้เปรียบแล้ว เพศก็มีส่วนเกี่ยวข้องกับอัตราการสูญเสียกระดูกด้วย ผู้ชายและผู้หญิงในวัยทำงานจะมีการสูญเสียกระดูกประมาณ 0.25-1 % ต่อปี ผู้หญิงวัยใกล้หมดประจำเดือนและหลังหมดประจำเดือนใหม่ ๆ มีการสูญเสียกระดูก 2-5 % ต่อปี ปัจจัยสำคัญที่สุดที่ทำให้มีการสูญเสียกระดูกคือ การลดการทำงานของระบบสืบพันธ์ โดยทั่วไปผู้หญิงสูงอายุมีการสูญเสียเนื้อกระดูกมากกว่าผู้ชาย และผู้ชายก็ไม่มีปัญหาการลดลงของฮอร์โมนเพศในวัยหมดประจำเดือนเหมือนผู้หญิง การสูญเสียกระดูกที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วในผู้หญิงพบได้หลังจากที่รังไข่หยุดทำงานซึ่งมีสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน ในผู้ชายพบได้เมื่อมีภาวะ hypogonadism เช่นเดียวกัน หรืออาจเกิดจากความผิดปกติอื่นที่ไม่ใช่สาเหตุโดยตรง bone resorption ที่เกิดขึ้นในผู้ชายเมื่ออายุมากขึ้นอาจจะเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนต่าง ๆ เช่น การเพิ่มขึ้นของ parathyroid hormone ซึ่งทำให้เกิด bone resorption ในขณะที่ระดับของ calcitonin ที่มีหน้าที่ยับยั้ง bone resorption ไม่ได้ลดลง แต่กลับพบว่ามีระดับสูงกว่าในผู้หญิง การลดลงของ calcitriol ซึ่งเป็น metabolite ของ vitamin D ทำให้การดูดซึม calcium จากทางเดินอาหารลดลง ระดับ testosterone ก็ลดลง และการทำงานของระบบ hupothalamic-pituitary เปลี่ยนไป การสูญเสียกระดูกในผู้หญิงมักมีความ

สัมพันธ์กับการลดลงของ estrogen โดยตรงหรือโดยอ้อม พบว่าการให้ estrogen ทดแทนสามารถป้องกันการเกิด osteoporosis ได้ดี อย่างไรก็ตามมีปัจจัยอื่น ๆ นอกจากการขาด estrogen เข้ามาเกี่ยวข้องด้วยเพราะพบว่าผู้ที่ขาด estrogen ทั้งหมดมีโอกาสเกิด osteoporosis เพียง 10-20 %[3] เนื่องจาก bone remodeling จะต้องมีความสมดุลระหว่าง bone formation และ bone resorption ดังนั้นปัจจัยใดที่ทำให้มีการสูญเสียกระดูกเพิ่มขึ้น และ/หรือ รบกวนการสร้าวกระดูกก็จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด osteoporosis ได้แก่ อายุที่มากขึ้น อยู่ในวัยหมดประจำเดือน ความบกพร่องทางระบบต่อมไร้ท่อ รูปร่างผอม ออกกำลังกายน้อย ได้รับ calcium และ vitamin D ไม่เพียงพอ การใช้ยา ความผิดปกติของกระดูก และโรคอื่น ๆ[4-8] นอกจากนี้การมีประวัติคนในครอบครัวเป็น osteoporosisi การสูบบุหรี่ และการดื่มอัลกอฮอล์ ก็เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิด osteoporosis

ในระดับเซลล์แล้ว สารที่เป็นพิษต่อ osteoblasts และ osteoclasts หรือรบกวนการสะสมเกลือแร่จะทำให้เกิด osteoporosis ได้อย่างมาก อัตราการสูญเสียเนื้อกระดูกเนื่องจากความไม่สมดุลของ bone resorption และ bone formation อาจเกิดจากมี bone resorption มากกว่า bone formation ซึ่งพบในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนหรือผู้ที่ขาด estrogen หรือเกิดจากมี bone formation ลดลงโดยที่ bone resorption ไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งมักพบในผู้ชายสูงอายุ

การรักษา osteoporosis

การรักษา osteoporosis ในปัจจุบันมุ่งเน้นไปที่การพยายามรักษาความหนาแน่นของเนื้อกระดูกไว้ ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์โดยการลดการสลายกระดูก (antiabsorptive agents) เช่น estrogen, calcitonin และ bisphosphonate หรือเพิ่มการสร้างเนื้อกระดูก (bone forming agents) เช่น fluoride, vitamin D และ androgen จึงได้รับความสนใจมาโดยตลอด กลไกการออกฤทธิ์ของยาเหล่านี้แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยารักษา osteoporosis

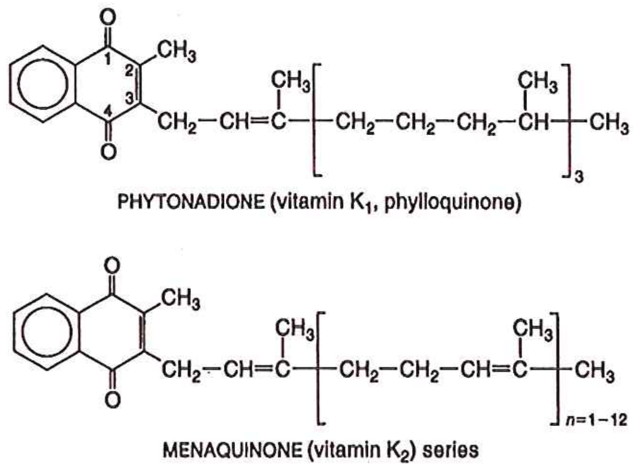
Targets	Decrease resorption	Increase formation
Bone mass	Stabilize	Increase
Bone cells	Decrease osteoclast activity	Increase osteoblast activity
Examples	Estrogen, calcitonin, bisphosphate	Fluoride, vitamin D, androgen

การเสริม calcium เพื่อป้องกันการสูญเสียกระดูกมีเหตุผลในการใช้แตกต่างกันขึ้นอยู่กับอายุ เด็กและวัยรุ่นต้องการ calcium อย่างเพียงพอ (800-1200 มิลลิกรัมต่อวัน) เพื่อการเจริญเติบโตของกระดูก calcium จะส่งเสริมการเจริญของกระดูกวัยรุ่น[9,10] แต่ไม่รู้ว่ามีผลต่อ peak bone mass อย่างไร การได้รับ calcium วันละ 2000 มิลลิกรัมหรือมากกว่าในผู้สูงอายุทั้งหญิงและชายจะต้องระวังเรื่องท้องผูก การให้ vitamin D ในปริมาณน้อย ๆ (400 – 800 i.u.ต่อวัน) อาจช่วยการดูดซึม calcium จากทางเดินอาหาร ยับยั้ง bone remodeling และเพิ่ม bone mass การใช้ calcitriol เพื่อรักษา osteoporosis มีข้อดีกว่าการได้รับ vitamin D จากอาหารเพราะสามารถยับยั้งการทำงานของ parathyroid และลด bone turnover โดยตรง การเพิ่มขนาด calcitriol ทำให้เพิ่ม bone mass ได้ดีขึ้น แต่เสี่ยงต่อการเกิด hypercalciuria และ hypercalcemia จึงต้องเฝ้าสังเกตผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดและปรับขนาดยา มีหลักฐานมากมายย้ำถึงบทบาทที่สำคัญของการทดแทน estrogen ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนเพื่อรักษาเนื้อกระดูกและป้องกันกระดูกหักจากภาวะ osteoporosis[11,12] การใช้ estrogen เพื่อป้องกันการหักของกระดูกสะโพกจะต้องใช้เวลาอย่างน้อย 5 ปี[12] เมื่อหยุดให้ estrogen ก็จะเกิดการสูญเสียกระดูกในที่สุด ดังนั้นการรักษาจึงต้องใช้เวลานาน ผู้หญิงสูงอายุจำนวนมากไม่ยอมรับการมีเลือดออกและอาการข้างเคียงอื่นๆ ของ estrogen ตัวยับยั้ง bone resorption ที่มีประสิทธิภาพมากอีกตัวหนึ่งคือ calcitonin นำมาใช้เพิ่ม bone mass ในผู้ป่วย osteoporosis เช่นกัน[13,14] แต่ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีอัตราการเกิด bone turnover สูง การใช้ etidronate ซึ่งเป็น bisphosphonate ชนิดหนึ่งอาจทำให้เกิด osteomalacia ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่น่ากลัว เกิดจากการยับยั้ง mineralization จึงต้องมีการเตือนให้ระมัดระวังในการใช้ ต้องหยุดให้ยาเป็นระยะๆ เพื่อให้มี mineralization เกิดขึ้นตามปกติ ยังไม่ทราบถึงความปลอดภัยในการใช้ etidronate เป็นระยะเวลานาน และความสามารถในการป้องกันกระดูกของ bisphosphonates ก็น้อยกว่า estrogen จึงควรใช้ bisphosphonate กับผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ estrogen ได้ เช่น ผู้หญิงที่มีประวัติเป็น breast cancer มาก่อน ผู้ที่ใช้ยา glucocorticoids เป็นเวลานาน และในผู้ชาย thiazide ไม่มีฤทธิ์ antiresorption โดยตรงแต่สามารถลดการขับ calcium ออกทางปัสสาวะและรักษา bone loss ในผู้ป่วย hypercalciuria ได้ ไม่มีข้อมูลบ่งชี้ว่ายามีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ hypercalciuria หรือไม่ แต่ลดความเสี่ยงต่อกระดูกสะโพกหักได้ sodium fluoride เพิ่ม bone mass โดยเพิ่มการทำงานของ osteoblast1[15,16] อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของ bond mass ไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ bone strength จึงจัดว่ายามี therapeutic window แคบ การชดเชย testosterone ให้กับผู้ชายที่มีความบกพร่องของอวัยวะสืบพันธ์จะทำให้ bone mass เพิ่มขึ้น androgen เพิ่ม bond mass ในผู้หญิงที่เป็น osteoporosis ด้วยแต่การรักษาถูกจำกัดด้วยอาการข้างเคียงที่ทำให้มีลักษณะเป็นชายเกิดขึ้น

Vitamin K

คุณสมบัติทางเคมีและแหล่งที่มา

vitamin K เป็นสิ่งจำเป็นทางโภชนาการชนิดหนึ่งของมนุษย์ vitamin K มีหลายรูปแบบ (รูปที่ 1) โดยมี 2 methyl-1,4 naphthoquinone ring เป็นองค์ประกอบเหมือนกัน แต่ต่างกันที่โครงสร้างของ side chain ตำแหน่งที่ 3 vitamin K ที่ได้จากธรรมชาติมีอยู่ 2 ชนิด คือ vitamin K_1 และ vitamin K_2 vitamin K_1 หรือ phylloquinone (phytonadione) เป็น 2 methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone พบได้จากอาหาร มีมากใน ผักใบเขียว ถั่วบางชนิด และน้ำมันจากพืช เช่น น้ำมันถั่วเหลือง สำหรับ ปลา เนื้อสัตว์ เมล็ดพืชและเครื่องดื่มมี phylloquinone อยู่น้อย เป็น vitamin K จากธรรมชาติชนิดเดียวที่นำมาใช้ในการรักษา vitamin K_2 มีหลายกลุ่ม แตกต่างกันที่จำนวน prenyl units (unsaturated 5 carbon) ของ side chain[17] ซึ่งมีตั้งแต่ 2-13 prenyl units เรียก vitamin K_2 เหล่านี้ว่า menaquinone ย่อได้ว่า MK-n เมื่อ n เป็นจำนวนของ prenyl units พบ menaquinones ในอาหารได้น้อยกว่า phylloquinone อาหารที่มี menaquinones ได้แก่ ตับสัตว์ และอาหารหมักบางชนิด เช่น cheese อย่างไรก็ตาม แหล่งที่มาของ menaquinones ที่สำคัญคือ การสังเคราะห์โดย bacteria microflora ในทางเดินอาหาร menaquinones ในลำไส้ส่วนใหญ่เป็น MK-10 และ MK-11 ซึ่งผลิตโดย bacterioides, MK-8 โดย enterobacteria, MK-7 โดย veillonella species และ MK- 6 โดย Eubacterium lentum ในสัตว์มีการสังเคราะห์ menaquinone-4 จากสารตั้งต้นชื่อ menadione (2-methyl-1,4-naphthoquinone) หรือ vitamin K_3 ปริมาณ menaquinones ทั้งหมดในลำไส้ใหญ่ส่วนปลายของคนมีประมาณ 20 $\mu g/gm$ dry weight โดยมี MK-10 มากที่สุด อย่างไรก็ตามเนื่องจาก menaquinones จับอยู่กับ membraneของ bacteria ได้อย่างเหนียวแน่น และเป็น lipophilic molecule จึงเป็นการยากที่จะคาดคะเนปริมาณการดูดซึมและการละลายในบริเวณที่ไม่มี bile salts การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าไม่มีการดูดซึม MK-9 จากลำไส้ใหญ่ บริเวณปลาย ileum ซึ่งมี menaquinones และ bile salts อยู่จำนวนหนึ่งเป็นตำแหน่งที่น่าจะเกิดการดูซึมมากที่สุดแต่ไม่มีหลักฐานยืนยันโดยตรง หลักฐานที่บ่งชี้ว่า vitamin K_2 ได้จาก microflora คือ การพบว่า 90% ของ vitamin K ในตับคนประกอบด้วย menaquinones (ส่วนใหญ่เป็น MK 7-13) ในสัดส่วนที่สัมพันธ์กับที่พบในลำไส้



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ vitamin K [18]

การดูดซึมและการกำจัด vitamin K

กลไกการดูดซึมสารประกอบพวก vitamin K จากลำไส้ มีความแตกต่างกันตามความสามารถในการละลาย phytonadione และ menaquinones ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีเมื่อมี bile salt อยู่ด้วย อย่างไรก็ตาม menadione และอนุพันธ์ที่ละลายน้ำถูกดูดซึมได้ถึงแม้ไม่มี bile พวก phytonadione และ menaquinone ถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบน้ำเหลืองเป็นส่วนใหญ่ ขณะที่ menadione และอนุพันธ์ที่ละลายน้ำเข้าสู่กระแสเลือดโดยตรง การดูดซึม phytonadione เป็นกระบวนการที่อาศัยพลังงานและมีจุดอิ่มตัว เกิดขึ้นในลำไส้เล็กส่วนต้น การดูดซึม menaquinone และ menadione ใช้วิธีการแพร่ เกิดขึ้นที่ลำไส้เล็กส่วนปลายและลำไส้ใหญ่ การฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อ ทั้ง vitamin K ที่ได้จากธรรมชาติและจากการสังเคราะห์ถูกดูดซึมได้ดี เมื่อถูกดูดซึมเข้าไปแล้ว phytonadione จะเข้าไปสะสมอยู่ในตับเป็นแห่งแรก หลังจากนั้นความเข้มข้นจะลดลงอย่างรวดเร็ว มีการค้นพบเมื่อไม่นานมานี้ว่า vitamin K_1 และ vitamin K_2 ชนิด menaquinones - 6, -7 และ -8 (MK -6, MK -7 MK -8) มีอยู่จำนวนมากในส่วนของกระดูก cortical และ trabecular[19] ซึ่งแสดงว่านอกเหนือจากตับแล้ว bone matrix ก็เป็นแหล่งสะสม vitamin K ด้วย มีการสะสม vitamin K อยู่ในเนื้อเยื่อชนิดอื่นน้อยมาก

Phytonadione ถูกเปลี่ยนเป็น metabolite ที่ polar มากกว่าได้อย่างรวดเร็ว ซึ่งจะถูกกำจัดออกทางน้ำดีและปัสสาวะ metabolite ที่ขับออกทางปัสสาวะส่วนใหญ่เกิดจากการตัด side chain ออกเป็น 5-7 carbon atoms ทำให้ได้ carboxylic acid ซึ่งจับกับ glucuronide ก่อนขับออก การใช้ยาร่วมกับ anticoagulant พวก coumarin จะทำ

ให้ระดับ phytonadione 2,3-epoxide ในตับและเลือดเพิ่มสูงขึ้นอย่างเห็นได้ชัด นอกจากนี้ยังเพิ่มการขับ metabolites ของ phytonadione ออกทางปัสสาวะ สำหรับ menadione ยาถูก reduced ให้อยู่ในรูปของ hydroquinone และกำจัดออกโดยจับกับ glucuronide และ sulfate

ตามปกติร่างกายสะสม vitamin K ได้เพียงเล็กน้อย แหล่งสะสมในเนื้อเยื่อที่มีอยู่จำกัดนี้จะถูกสลายอย่างช้า ๆ เมื่อมีการขาดแคลน bile เกิดขึ้นการดูดซึม vitamin K ก็เกิดขึ้นได้ไม่ดี ทำให้เกิดภาวะ hypoprothrombinemia อย่างช้า ๆ

การกระจายของ vitamin K ในร่างกาย

การขนส่ง vitamin K ใน plasma เกิดขึ้นโดยอาศัย lipoproteins ตัวขนส่ง vitamin K ที่สำคัญ ได้แก่ triglyceride-rich lipoproteins จึงแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่าง plasma phylloquinone และ plasma triglyceride ยิ่งกว่านั้นยังพบว่าระดับความเข้มข้นของ phylloquinone ที่ลดลงในตอนเช้าเกิดจากความผิดปกติของยีนชนิด apolipoprotein E ระยะเวลาที่ phylloquinone อยู่ในกระแสเลือด อาจมีความสำคัญต่อการปล่อย phylloquinone เข้าสู่กระดูก

การศึกษาในผู้สูงอายุบ่งชี้ว่ากระดูกอาจทำหน้าที่เสมือนเป็นแหล่งสะสม phylloquinone และ menaquinones มีข้อสังเกตว่าความหลากหลายของ vitamin K ในกระแสเลือดไม่สามารถบ่งชี้ถึงปริมาณที่มีอยู่ในตับได้ ดังนั้นจึงพบว่าความเข้มข้นของ MK-7 และ MK-10 ในตับมีมากกว่า phylloquinone อยู่เสมอ ถึงแม้จะพบ MK-7 และ MK-8 ใน plasma แต่ MK 9-13 ที่มักพบในตับไม่สามารถตรวจวัดได้ใน plasma ความสัมพันธ์ของความเข้มข้นในตับและใน plasma แสดงให้เห็นถึงความแตกต่างของ hepatic turnover ปัจจุบันมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่า hepatic turnover ของ long-chain menaquinones ช้ากว่า phylloquinone มาก ๆ ทั้งในคนและสัตว์

การออกฤทธิ์ของ vitamin K ต่อร่างกาย

ในภาวะปกติ vitamin K ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อทั้งคนและสัตว์ แต่เมื่อมีการขาด vitamin K เกิดขึ้น ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ vitamin K ก็เหมือนกับการทำหน้าที่ตามปกติในร่างกาย คือ ส่งเสริมการสังเคราะห์ โปรทีนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ factor II (prothrombin), factor VII, factor IX และ factor X เมื่อไม่มี vitamin K โปรทีนเหล่านี้จะอยู่ในรูปไม่มีฤทธิ์ (inactive) vitamin K ทำหน้าที่เป็น cofactor ของเอ็นไซม์ vitamin K-dependent γ-carboxylase ที่กระตุ้นปฏิกิริยาการเติม carboxyl group ที่ตำแหน่ง gamma (γ-carboxylation) ของ glutamic acid บนโปรทีนเหล่านี้ ได้เป็น γ--carboxyglutamic acid (Gla)[20-22] แล้ว Gla จึงสามารถจับกับ calcium และ phospholipid ได้ ซึ่งเป็นขั้นตอนนำไปสู่การแข็งตัวของเลือด vitamin K ที่ถูกดูดซึมจากลำไส้จะถูกเอ็นไซม์ vitamin K reductase เปลี่ยนเป็น vitamin K hydroquinone ซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์

นอกจาก vitamin K-dependent blood cloting factors แล้ว สามารถพบ carboxyglutamic acid ได้ในโปรทีนชนิดอื่น ๆ อีก ได้แก่ osteocalcin ที่หลั่งมาจาก osteoblast ของกระดูก และ protein S และ protein C ที่พบในเลือด เป็นต้น

การออกฤทธิ์ของ vitamin K ต่อ bone metabolism

Vitamin K-dependent proteins ที่พบในกระดูกมี 3 ชนิด ได้แก่ osteocalcin (หรือ bone Gla protein), matrix Gla protein และ protein S[23] การศึกษาส่วนใหญ่มุ่งไปที่ osteocalcin เพราะเป็นโปรทีนที่มีมากที่สุดและมีเฉพาะในกระดูกเท่านั้น osteocalcin เป็นโปรทีนขนาดเล็ก (45-70 amino acid) ชนิดพิเศษที่สังเคราะห์โดย osteoblast ในกระดูก โดยมีเอนไซม์ vitamin K-dependent carboxylase ทำหน้าที่เปลี่ยน glutamic acid ใน osteocalcin ให้เป็น γ-carboxyglutamic acid (Gla)[24-26] แล้ว Gla ซึ่งมีประจุเป็นลบก็จะจับกับประจุบวกของ calcium ก่อนที่จะจับกับ hydroxyapatite crystal ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของกระดูกต่อไป[27] การสังเคราะห์ osteocalcin ถูกควบคุมโดย calcitriol ซึ่งเป็น active form ของ vitamin D หลังจากนั้น osteocalcin จะถูกเก็บไว้ใน extracellular matrix bone และหลั่งเข้าสู่กระแสเลือดด้วย ความเข้มข้นของ osteocalcin ในเลือดมีความสัมพันธ์กับอัตราการหมุนเวียนของกระดูก

บทบาทของ vitamin K ต่อการหายของกระดูกหักถูกค้นพบมาเกือบ 40 ปีแล้ว[28] หลักฐานต่าง ๆที่มีอยู่มากมายบ่งชี้ถึงบทบาทสำคัญของ vitamin K ต่อ bone metabolism มีผู้เสนอว่า vitamin K มีฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูก[29] ซึ่งสอดคล้องกับการพบว่า warfarin ซึ่งเป็น vitamin K antagonist ทำให้การหายของกระดูกล่าช้า[30] vitamin K_2 ยับยั้งการสลายกระดูกโดยออกฤทธิ์บางส่วนผ่านการยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin E_2[31] นอกจากนี้ยังพบว่า vitamin K_2 ทำให้เกิด apoptosis ของ osteoclast ในหนูที่ถูกตัดมดลูกแล้ว vitamin K มีผลยับยั้งภาวะ osteoporosis และการขาด vitamin K ทำให้เกิด hypercalciuria[32] vitamin K_2 สามารถยับยั้งการสูญเสียกระดูกในสัตว์ทดลองที่ได้รับ steroid[33] และที่ถูกตัดมดลูกได้[34] สุดท้ายพบว่าการรักษาด้วย vitamin K antagonist มีผลต่อการพัฒนากระดูกในทารกของหนูและหนูเกิดใหม่ [24,35]

การศึกษาในทางคลินิกที่ยืนยันความสำคัญของ vitamin K ต่อ bone metabolism ได้แก่ การศึกษาในผู้ป่วยที่มีการหักของกระดูกสะโพกและกระดูกสันหลัง พบว่าผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับ vitamin K_1, MK -7 และ MK -8 ในเลือดลดลง เป็นการชี้ว่าผู้ป่วยเหล่านี้อยู่ในภาวะขาด vitamin K แล้วมีผลกระทบต่อ bone metabolism[36-38] การศึกษาผลของการให้ vitamin K ต่อระดับ osteocalcin พบว่าในหญิงวัยหมดประจำเดือน vitamin K_1 มีผลเพิ่มปฏิกิริยา

γ-caboxylation ของ oateocalcin, กระตุ้นการทำงานของ alkaline phosphatase และลดการขับ calcium ออกทางปัสสาวะซึ่งผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนมีการขับ calcium ออกมาทางปัสสาวะมากขึ้น[39-40] การใช้ vitamin K จึงน่าจะมีประโยชน์ต่อเนื้อกระดูกของผู้ป่วยที่มีภาวะกระดูกพรุนและการทำงานของไตล้มเหลว

บทบาทของ vitamin K ต่อ marker ของ bone metabolism

การลดลงของปฏิกิริยา γ- carboxylation ทำให้ osteocalcin จับกับ hydroxyapatite ได้น้อยลง เพราะ osteocalcin ที่ไม่ถูกเติม carboxyl group จะมี affinity ต่อ hydroxyapatite ลดลง การวัดปริมาณของ osteocalcin ที่ไม่ได้จับกับ hydroxyapatite หรือที่เรียกว่า undercarboxylated osteocalcin (uc-osteocalcin) พบว่ามีระดับเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ vitamin K antagonist เป็นระยะเวลานาน[41] ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนมีการเพิ่มขึ้นของระดับ uc-osteocalcin ในเลือดเพียงเล็กน้อย การเพิ่มขึ้นจะสูงชันมากขึ้นเมื่ออายุ 70 ปี[42] และเกี่ยวข้องกับการขาด vitamin K เพราะแก้ไขได้โดยการให้ vitamin K[39] การศึกษาในผู้หญิง 195 คน 30 คนมีการหักของกระดูกข้อตะโพก ระหว่างติดตามการศึกษา 3 ปีพบว่าผู้หญิงเหล่านี้มีระดับ uc-osteocalcin ในเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ไม่มีการหักของกระดูก โดยไม่มีความแตกต่างของระดับ calcium, alkaline phosphate, osteocalcin, parathyroid hormone และ 25- hydroxy vitamin D (25-OHD) ผู้หญิงที่มีระดับ uc-osteocalcin เพิ่มขึ้นในระยะแรกจะมีความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกสูงถึง 3 เท่า[43] นอกจากนี้ยังพบความสัมพันธ์เชิงลบระหว่างระดับของ uc-osteocalcin ในเลือดและความหนาแน่นของเนื้อกระดูกข้อสะโพก ความสัมพันธ์ต่าง ๆเหล่านี้ชี้ให้เห็นว่าระดับ uc-osteocalcin ในเลือดมีความสัมพันธ์เชิงลบกับระดับของ 25-OHD, creatinine และ parathyroid hormone ระดับ uc-osteocalcin ในเลือดจึงสามารถบอกถึงความอ่อนแอของกระดูกและการขาด vitamin K และ vitamin D ในผู้สูงอายุ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า vitamin K มีบทบาทสำคัญต่อ bone metabolism และ osteoporosis

ฤทธิ์ของ vitamin K ต่อ mineralization โดย osteoblast

การวิจัยทางคลินิกพบว่า vitamin K_2 สามารถเพิ่มมวลกระดูกของผู้ป่วยที่มีระดับ 1, 25 $(OH)_2D_3$ ในเลือดสูงได้มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับสารนี้ต่ำ โดย vitamin K_2 ส่งเสริม $1,25(OH)_2D_3$ ในการเกิด mineralization ของ osteoblast[44-45] ด้วยกลไกที่ยังไม่เข้าใจกันดีนัก อาจจะโดยการส่งเสริม γ-carboxylation ของ osteocalcin และมีการสะสม Gla-containing osteocalcin ใน extracellular matrix ซึ่งเป็นเหตุทำให้เกิด mineralization สำหรับ vitamin K_1 ทำให้เกิด mineralization ได้เช่นเดียวกันกับ vitamin K_2 แต่ไม่เกิดขึ้นกับ vitamin K_3 เนื่องจาก vitamin K_2 ที่เป็น menoquinone-4 มีฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกโดยยับยั้งการผลิต osteoclast แต่ vitamin K_1 ไม่มีฤทธิ์

ดังกล่าว[46] ฤทธิ์ยับยั้งการสลายกระดูกของ vitamin K_2 นี้จึงอาจจะเกิดจาก side chain ของ menoquinone-4 แต่ฤทธิ์ในการเกิด γ-carboxylation และ mineralization น่าจะเกิดจากโครงสร้างที่เป็น quinone[46]

ฤทธิ์ของ vitamin K ต่อ bone resorption โดย osteoclast

นักวิจัยได้ศึกษาฤทธิ์ของ vitamin K_1 และ K_2 ต่อการสลายกระดูกที่เกิดขึ้นโดย osteoclast พบว่า vitamin K_2 ทำให้เกิด apoptosis ของ osteoclast ได้โดยตรง ไม่ใช่ฤทธิ์ของ vitamin K_1 และฤทธิ์ที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากความเป็นพิษของ vitamin K[47] เพราะจำนวนของ osteoclast ที่ตายมีเท่ากับหรือน้อยกว่ากลุ่มควบคุม และ cyclo-heximide ซึ่งเป็นสารยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนชนิดหนึ่งสามารถยับยั้งฤทธิ์นี้ของ vitamin K_2 ได้ นอกจากนี้ vitamin K_2 ไม่มีผลต่อเซลล์ชนิดอื่น vitamin K_2 ยับยั้งการสลายกระดูกโดยลดการทำงานของ osteo-clast และไม่มีผลต่อจำนวนของ osteoclast ซึ่งแตกต่างจาก calcitonin ที่ยับยั้งการสลายกระดูกโดยลดทั้งการทำงานและจำนวนของ osteoclast นอกจากนี้ vitamin K_2 ยังยับยั้งการสลาย bone matrix ด้วย ดังนั้น vitamin K_2 จึงน่าจะมีประโยชน์ต่อการรักษาโรคกระดูกที่มีการสลายกะดูกมากเกินไปเพราะสามารถเลือกออกฤทธิ์โดยตรงต่อ osteoclast และ bone matrix

ความเป็นพิษจาก vitamin K

ทั้ง phytonadione และ menaquinones ไม่มีพิษต่อสัตว์ถึงแม้จะให้ในปริมาณมาก การฉีด phytonadione เข้าทางเส้นเลือดของคน จะทำให้เกิดอาการหน้าแดง หายใจลำบาก เจ็บหน้าอก ระบบหัวใจและหลอดเลือดล้มเหลว และถึงเสียชีวิตได้[48] ยังไม่เข้าใจดีนักว่าอาการที่เกิดขึ้นเกิดจาก vitamin เองหรือเกิดจากสารที่ใช้ในการเตรียม

menadione ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อผิวหนังและระบบทางเดินหายใจ ทำให้ผู้ป่วยที่มีความบกพร่องของยีน glucose-6-phosphate dehydrogenase มีเม็ดเลือดแตกง่าย การให้ menadione หรือ phytonadione ในขนาดสูง ๆ กับผู้ป่วยที่เป็นโรคตับร้ายแรงอาจทำให้การทำงานของตับแย่ลงกว่าเดิม นอกจากนี้ menadione และอนุพันธ์ของมันอาจทำให้ทารกโดยเฉพาะที่คลอดก่อนกำหนดเกิด hemolytic anemia, hyperbilirunemia และ kernicterus ได้[18]

ความต้องการ vitamin K

ยังไม่มีการศึกษาที่พอจะเชื่อถือได้ว่าควรได้รับ vitamin K ปริมาณเท่าใด มีการแนะนำว่าคนเราควรได้รับ vitamin K วันละ 1 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม จึงจะปลอดภัยและเพียงพอ[17] โดยประเมินจากการทำหน้าที่ที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด แต่เมื่อมีการลดลงของระดับ vitamin K จะมีผลไวต่อการเกิด carboxylation ของ bone Gla protein มากกว่าโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการแข็งตัวของเลือด[17-18] การศึกษาครั้งล่าสุดบ่งชี้ว่าการได้รับ vitamin K ปริมาณสูง (มากกว่า 109

ไมโครกรัมต่อวัน) จะทำให้ผู้หญิงมีความเสี่ยงต่อการหักของกระดูกสะโพกน้อยกว่าการได้รับ vitamin K ในขนาดต่ำ[49]

บทบาทของ vitamin K_2 ในการรักษา osteoporosis

ปัจจุบันได้มีการพัฒนา vitamin K_2 ชนิด menaquinone-4 หรือที่เรียกว่า menatetrenone ออกมาใช้เป็นยารักษาภาวะกระดูกพรุนโดยมีฤทธิ์ทั้งสองอย่าง คือ ส่งเสริมการทำหน้าที่ของ osteoblast[44] และยับยั้งการทำงานของ osteoclast[31,46] ยาที่เป็น vitamin K_2 นี้น่าจะได้ผลดีกับผู้ป่วยที่มีระดับ vitamin D ในเลือดสูงเนื่องจากออกฤทธิ์ส่งเสริม osteoblast ในการทำให้เกิด mineralization ที่ถูกกระตุ้นโดย vitamin D[44] การศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่ายาทำให้พยาธิสภาพของ osteoporosis ดีขึ้น[33-34] เมื่อศึกษาการใช้ menatetrenone ในผู้ป่วย osteoporosis พบว่ายามีประโยชน์ต่อผู้ป่วยเหล่านี้เพราะทำให้ลดการสูญเสียกระดูก อาการปวดทุเลาลง และมีความปลอดภัย[50-51] menatetrenone จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วย osteoporosis ยาถูกเตรียมอยู่ในรูป soft capsule ขนาด 15 มิลลิกรัม (GLAKAY□) รับประทานวันละ 3 ครั้ง ยาถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้หลังอาหาร

เอกสารอ้างอิง

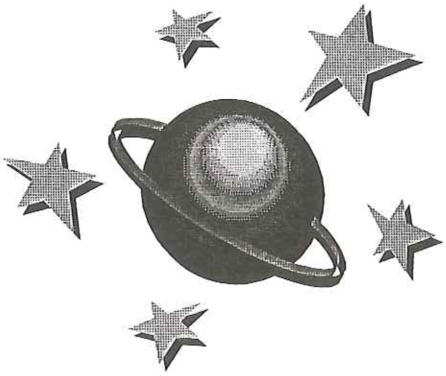
1. Orwoll ES and Bliziotes M. Heterogeneity in osteoporosis: men versus women. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20:671-689.
2. Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med* 1995; 98(suppl 2A):765-885.
3. Vaananen HK. Pathogenesis of osteoporosis. *Calcif tissue Int* 1991 (suppl); 49:S11-S14.
4. Kannus P, Haapasalo H, Sievanen H, et al. The site-specific effects of long-term unilateral activity on bone mineral density and content. *Bone* 1994; 15:279-284.
5. Nilsson BE, Andersson SM, Havdrup T and Westlin NE. Ballet-dancing and weight-lifting-effects on BMC. *AJR* 1978; 541-542.
6. Gallagher JC, Pathophysiology of osteoporosis. *Semin Nephrol* 1992; 12: 109-115.
7. Lindsay R. Osteoporosis: A Guide to Diagnosis, Prevention and Treatment. New York: Raven Press; 1992.
8. Edelson GW and Kleerekoper. Pathology of osteoporosis. In: Sartoris DJ, editor. *Osteoporosis: diagnosis and treatment.* New York : Marcel Dekker, 1996: 1-18.
9. Johnston CC, Jr, Miller JZ, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC and Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-87.
10. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, Martel JK, Landis JR, Demers LM, Eggli DF, Kieselhorst K and Kulin HE. Calcium supplementation and bone mineral density in aldolescent girls. *JAMA* 1993; 270: 841-844.
11. Lindsay R, Hart DM, Aitken JM, MacDonald EB, Anderson JB and Clarke AC. Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment. *Lancet* 1976; 1: 1038-1041.
12. Weiss NS, Ure CL, Ballard JH, Williams AR and Daling JR. Decreased risk of fracture of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980; 303: 1195-1198.

13. Civitelli R, Gonnari S, Zacchei F, Bigazzi S, Vattimo A, Avioli LV and Gennari C. Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest* 1988; 82: 1268-1274.
14. Mazzuoli GF, Passeri M, Gennari C, Minisola S, Antonelli R, Valtorta C, Palummeri E, Cervellin GF, Gonnelli S and Francini G. Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a controlled double-blind clinical study. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 3-8.
15. Baylink DJ, Wergedal JE, Stauffer M and Rich C. Effect of fluoride on bone formation, mineralization, and resorption in the rat. In: Vischer TL, editor. *Fluoride and Medicine.* Hans Huber, Bern, 1970: 37-69.
16. Briancon D and Meunier PJ. Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium, and vitamin D. *Orthop Clin North Am* 1981; 12: 629-648.
17. Shearer MJ. Vitamin K. *The Lancet* 1995; 345: 229-234.
18. Marcus R and Coulston AM. Fat-soluble vitamins : vitamin A, K, and E. In: Hardman JG, Limbird LE Molinoff PB, Ruddon RW and Gilman AG, editors. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* 9^{th} ed. New York : McGraw-Hill, 1996; 1573-1590.
19. Hodges SJ, Bejui J, Leclercq M and Delmas PD. Detection and measurement of vitamin K_1 and K_2 in human cortical and trabecular bone. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1005-1008.
20. Stenflo J, ferlundP, Egan W and Roepstorff P. Vitamin K-dependent modification of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci* USA 1974; 71: 2730-2733.
21. Suttie JW. Vitamin K-dependent carboxylase. *Ann Rev Biochem* 1985; 54: 459-477.
22. Esmon CT, Sadowski JA and Suttie JW. A new carboxylation reaction. The vitamin K-dependent incorparation of $H^{14}CO_3^-$ into prothrombin. *J Biol Chem* 1975; 250: 4744-4748.
23. Szulc P and Delmas PD. Is there a role for vitamin K deficiency in osteoporosis? In: Burckhardt P and Heaney RP, editors. *Challenges of Modern Medicine. Nutritional Aspects of Osteoporosis ' 94.* vol 7, 1995.
24. Price PA, Williamson MK, Haba T, Dell M and Jee WSS. Excessive mineralization with growth plate closure in rats on chronic warfarin treatment. *Proc Natl Acad Sci* USA 1982; 79: 7734-7738.
25. Hauschka PV, Lian JB and Gallop PM. Direct identification of the calcium-binding amino acid γ-carboxyglutamate in mineralized tissue. *Proc Natl Acad Sci* USA 1975; 72: 3925-3929.
26. Celeste AJ, Rosen V, Buccker JL, Kriz R, Wang EA and Wozney JM. Isolation of the human gene for bone gla protein utilizing mouse and rat cDNA clones. *EMBO J* 1986; 5: 1885-1890.
27. Hauschka PV and Carr SA. Calcium – dependent α-helical structure in osteocalcin. *Biochemistry* 1982; 21: 2538-2547.
28. Bouckaert JH and Said AH. Fracture healing by vitamin K. *Nature* 1960; 185: 849.
29. Akedo Y, Hosoi T, Tnoue S, Ikegami A, Mizuno Y, Kaneki M, Nakamura T, Ouchi Y and Orimo H. Vitamin K_2 modulates proliferation and function of osteoblastic cells *in vitro. Biochem Biophys Res Comm* 1992; 187: 814-820.
30. Dodds RA, Catterall A, Bitensky L and Chayen J. Effects of fracture healing of an antagonist of the vitamin K cycle. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 233-238.
31. Hara K, Akiyama Y, Tajima T and Shiraki M. Menatetrenone inhibits bone resorption partly through inhibition of PGE2 synthesis in vitro. *J Bone Min Res* 1993a; 8: 535-542.
32. Robert D, Jorgetti V, Lacour B, Leclerq M, Cournot-Witmer G, Ulmann A and Drueke T. Hypercalciuria during experimental vitamin K deficiency in the rat. *Calcif Tissue Int* 1985, 37: 143-147.
33. Hara K, Akiyama Y, Ohkawa I and Tajima T. Effects of menatetrenone on prednisolone-induced bone loss in ratss. *Bone* 1993b; 14: 812-818.
34. Akiyama Y, Hara K, Ohkawa I and Tajima T. Effects of menatetrenone on bone loss induced by ovarectomy in rats. *Jpn J Pharmacol* 1993; 62: 145-153.
35. Feteih R, Tassinari MS and Lian JB. Effect of sodium warfarin on vitamin K-dependent proteins and skelatal development in the rat fetus. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 885-894.
36. Akesson K, Ljunghall S, Gardsell P, Sernbo L and Obrant KJ. Serum

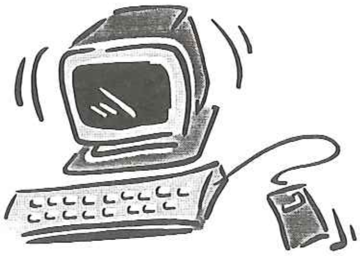
osteocalcin and fracture susceptibility in elderly woman. *Calcif tissue Int* 1993; 53: 86-90.
37. Hodges JS, Pilkington MJ, Stamp TCB, Catterall A, Shearer MJ, Bitensky L and Chayen J. Depressed levels of circulating menaquinones in patients with osteoporosis fracture of the spine and femoral neck. *Bone* 1991; 12: 387-389.
38. Hodges JS, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K and Delmas PD. Circulating levels of vitamin K_1 and K_2 decreased in elderly woman with hip fracture. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1241-1245
39. Knapen MHJ, Hamulyak K and Vermeer C. The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin (bone Gla protein) and urinary calcium excretion. *Ann Intern Med* 1989; 111: 1001-1005.
40. Knapen MHJ, Jie KSG, Hamulyak K and Vermeer C. Vitamin K-induced changes in markers for osteoblast activity and urinary calcium loss. *Calcif Tissue Int* 1993; 53:81-85.
41. Menon RK, Gill DS, Kernoff PBA and Dandona P. Impaired carboxylation of osteocalcin in warfarin-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 59-61.
42. Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M and Delmas PD. Impairment of gammacarboxylation of circulating osteocalcin (bone Gla protein) in elderly woman. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1211-1216.
43. Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ and Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone* 1996; 18: 487-488.
44. Koshihara Y, Hoshi K, Ishibashi H and Shiraki M. Vitamin K promotes $1,25(OH)_2$ vitamin D_3-induced mineralization in human periosteal osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 466-473.
45. Koshihara Y and Hoshi K. Vitamin K_2 enhances osteocalcin accumulation in the extracellular matrix of human osteoblasts in vitro. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 431-438.
46. Hara K, Akiyama Y, Nakamura T, Murota S and Morita I. The inhibitory effect of vitamin K_2 (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. Bone 1995; 16: 179-184.
47. Kumegawa M and Kameda T. Vitamin K_2 inhibits osteoclast mediated bone resorption *in vitro*. In: Orimo H, editor. *Vitamin K and Osteoporosis*. Tokyo : Intermedd inc, 1997: 21-32.
48. Barash P, Kitahata LM and Mandel S. Acute cardiovascular collapse after intravenous phytonadione. *Anesth Analg* 1976; 55: 304-306.
49. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL and Colditz GA. Vitamin K intake and hip fracture in woman: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 74-79.
50. Orimo H and Shiraki M. Clinical evaluation of menatetrenone in the treatment of involutional osteoporosis. In: Christiansen C and Riis B, editrors. *Proc Ivth International Symposium on Osteoporosis*, Hong Kong, 1993: 148-149.
51. Orimo H, Shiraki M, Tomita A, Morii H, Fujita T and Ohata M. Effects of menatetrenone on the bone and calcium metabolism in osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Metab* 1998; 16: 106-112.

Thai Journal of Pharmacology is

now available online



- Full-text archive back to January 1998
- High-quality printouts (from PDF files)
- Go to http://www.phartherst.or.th



INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULINS : THERAPEUTIC AND SAFETY CONSIDERATION

Wacharee Limpanasithikul [1] and Supatra Srichairat[2]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand. [2]Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

ABSTRACT

Intravenous immune globulin is a sterile, nonpyrogenic solution composed primariry of heterogenous human IgG, with trace amounts of IgA and IgM. It is prepared by cold alcohol fractionation of pooled plasma from venous blood of at least 1,000 individuals. IVIG is used to provide passive immunity in susceptible individuals exposed to certain infectious diseases or be used as replacement therapy in individuals with antibodies deficiency syndromes. It is also effective used in the treatment of some autoimmune disease such as idiopathic thrombocytopenic purpura. The pooled, heterogenous IgG present in IVIG provides a plethora of antibodies capable of opsonization and neutralization of many toxins and microbes as well as complement activation. Today, almost all IVIG preparations meet standard established by the Office of Biologic of the US Food and Drug Administration (sterility, pyrogenicity, antibody contents and anticomplementary activity. However, there are still marked differences among such preparations caused by the methods of preparation. These differences are their approved therapeutic indication, stability and safety uses of the IVIG preparations available in the market.

Key words : Ig, therapy, antibody

Address correspondence and reprint requests to: Wacharee Limpanasithikul, PhD., Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

บทนำ

ในแต่ละปีทั่วโลกมีความต้องการผลิตภัณฑ์ต่าง ๆจากพลาสม่า เช่น albumin, clotting factors, gammaglobulin (Ig) เป็นจำนวนมาก ผลิตภัณฑ์เหล่านี้มีอยู่ในรูปยาฉีด โดยมากใช้ในรูปยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) อิมมูโนโกลบูลิน (Immune globulin, Ig) เป็นผลิตภัณฑ์จากพลาสม่าที่เตรียมและแยกบริสุทธิ์จากซีรัมของผู้บริจาคโลหิตจำนวนมากมายนับพันคนมารวมกันในการผลิตแต่ละครั้ง มีประโยชน์ใช้ในทางการแพทย์เพื่อเสริมสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกายในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันร่างกายบกพร่อง ในการป้องกันการติดเชื้อจุลชีพ และในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองบางอย่าง เดิมมีใช้อยู่ในรูปยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (Intramuscular Immune globulin หรือ IMIG) เพียงเท่านั้น ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1952 ได้มีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ให้ใช้ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (Intravenous Immune globulin หรือ IVIG) ได้ เพื่อให้สารออกฤทธิ์ได้เร็วขึ้นและสามารถเพิ่มขนาดใช้ พบว่า IVIG ที่เตรียมขึ้นใช้ในระยะแรก ๆทำให้เกิดผลข้างเคียงอย่างรุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เป็น hypogammaglobulinemia หรือ agammaglobulinemia ต่อมาได้มีการพบว่าอาการข้างเคียงที่รุนแรงนั้นเกิดขึ้นจากการรวมตัวของอิมมูโนโกลบูลิน (Ig aggregration) ที่สามารถกระตุ้นระบบคอมพลีเมนต์ (complement)ภายในร่างกายผู้ป่วยทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อร่างกายได้ ปัจจุบันได้มีการพัฒนาขบวนการผลิตให้ได้อิมมูโนโกลบูลิน ที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยในการใช้สูงและมีการศึกษาถึงประโยชน์ในการใช้รักษาภาวะผิดปกติต่าง ๆที่พบว่าได้ผลดีมากขึ้น อย่างไรก็ตามเป็นที่ยอมรับว่าผลิตภัณฑ์ IVIG ที่ผลิตขึ้นและจำหน่ายของแต่ละบริษัทจะมีความแตกต่างกันในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัย ดังจะเห็นได้ว่าคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจะให้การยอมรับข้อบ่งใช้ของแต่ละบริษัทแตกต่างกันไป ความแตกต่างของผลิตภัณฑ์ IVIG เป็นผลมาจากความแตกต่างกันของขบวนการผลิต และจำนวนผู้บริจาคโลหิตในการผลิตแต่ละครั้ง ซึ่งจะมีผลต่อชนิดของอิมมูโนโกลบูลิน ที่เตรียมได้และปริมาณอิมมูโนโกลบูลินจี (IgG) แต่ละชนิดที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์

Intravenous Immune Globulin (IVIG)

IVIG เป็นผลิตภัณฑ์ปราศจากเชื้อที่ประกอบด้วย 5-10 % Immunoglobulin (Ig)[1] บริสุทธิ์ ซึ่งเป็น immune globulin หรือ antibody ที่มีอยู่ตามปกติในคนสุขภาพสมบูรณ์ กระบวนการคัดเลือกผู้บริจาคและขบวนการผลิต IVIG ต้องเป็นไปตามมาตรฐานที่กำหนดโดยคณะกรรมการอาหารและยา Ig ที่ได้ส่วนใหญ่ประกอบด้วย IgG มากกว่า 90% มีปริมาณ IgA และ IgM ปะปนอยู่น้อยมาก[2] โดยที่ปริมาณ IgG แต่ละ subclass ในผลิตภัณฑ์ควรมีสัดส่วนใกล้เคียงกับปริมาณที่มีอยู่ในพลาสม่า และที่สำคัญต้องผ่านขบวนการแยก Ig aggregates ก่อน IVIG ที่ดีควรมีคุณสมบัติดังนี้คือ ปราศจากสาร prekallikrein activators, kinin, plasmin ตลอดจนเชื้อจุลชีพ และที่สำคัญต้องปราศจาก anticomplement activity เพื่อมิให้เกิดอาการข้างเคียงจากการ

ใช้ซึ่งได้มีการกำหนด anticomplement activity ไว้ว่า ไม่ควรเกิน 20 CI_{50}/g ส่วนการออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อจุลชีพนั้นจะมีความแตกต่างกัน ทั้งนี้เพราะในแต่ละผลิตภัณฑ์ที่ผลิตขึ้นนั้นได้มาจากจำนวนผู้บริจาคและขบวนการผลิตที่แตกต่างกันย่อมมีผลทำให้มีชนิดของ antibody และ titer แตกต่างกันไปด้วย [3-5]

กลไกการออกฤทธิ์

เนื่องจาก IVIG ได้จากผู้บริจาคโลหิตเป็นจำนวนมาก จึงมีปริมาณและชนิดของ immune globulin หรือ antibody ที่สามารถ opsonization และ neutralization เชื้อจุลชีพและสารพิษจากเชื้อจุลชีพได้หลากหลายชนิด รวมทั้งสามารถกระตุ้นระบบคอมพลีเมนท์ที่ทำให้มีการกำจัดเชื้อจุลชีพได้[1,6] ส่วนกลไกการออกฤทธิ์ในการนำมาใช้รักษาโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเอง (auto-immune diseases) และความผิดปกติเนื่องจากการอักเสบ (inflammatory disorder) นั้นเชื่อว่าเกิดจากกลไกหลายอย่าง[6,7] คือ

-ทำให้ปริมาณ autoantibody ที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพต่อร่างกายมีปริมาณลดลงแบบ idiotypic anti-idiotypic network

-รบกวนการแบ่งตัวของ T และ B lymphocytes

-จับกับ Fc Receptor บนเซลล์ phagocyte ทำให้ Fc Receptor ทำงานไม่ได้

-มีผลต่อการหลั่ง cytokine และ cytokine antagonist

การเตรียมผลิตภัณฑ์ IVIG

เป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าวิธีการเตรียมผลิตภัณฑ์ที่แตกต่างกันไปของบริษัทผู้ผลิตมีผลต่อความแตกต่างของผลิตภัณฑ์ IVIGที่เตรียมได้จากซีรัมหรือพลาสม่าของผู้บริจาคโลหิตหรือคนทั่วไปเป็นจำนวนมากกว่าพันคนนำมารวมกันก่อนทำการบริสุทธิ์ด้วยวิธีมาตรฐาน คือ Cohn-Oncley alcohol (cold ethanol) fractionation[2-6] จะได้ Ig แยกออกมาใน Cohn fraction II Ig ที่ได้นั้นมีองค์ประกอบส่วนใหญ่เป็น IgG ในรูป monomer และ aggregrates ซึ่งสามารถนำมาใช้ในการให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้เลยซึ่งเรียกว่า IMIG ส่วนการเตรียมให้เป็น IVIG จะต้องผ่านขบวนการเพิ่มเติมอีก 3 ขั้นตอนที่สำคัญคือ

1. การกำจัดโมเลกุลของ Ig ที่อยู่ในรูปเกาะกลุ่มกัน
2. การกำจัดไวรัส และ
3. การทำให้ผลิตภัณฑ์มีความคงตัว

<u>ขั้นตอนที่ 1</u>

การกำจัดโมเลกุลของ Ig ที่อยู่ในรูปเกาะกลุ่มกัน (aggregrate)[5] ที่เป็นอันตรายต่อร่างกายและทำให้ได้มาตรฐานตามที่กำหนด ขบวนการหลักในการกำจัด aggre-grates มีอยู่ 3 วิธี คือ

1. การใช้เอนไซม์ (enzyme treatment)
2. การเปลี่ยนแปลงโดยใช้สารเคมี (chemical modification)
3. การใช้วิธีการแยกบริสุทธิ์เพิ่มเติม (additional purification)

1. การใช้เอนไซม์[4,8]

เอนไซม์ที่ใช้ คือ เปปซิน (pepsin) และ พลาสมิน (plasmin)

ผลิตภัณฑ์ IVIG ที่ได้จากการใช้เปปซินจะประกอบด้วย F(ab')2 เป็นส่วนใหญ่ ในการใช้พลาสมินนั้น โมเลกุลของ Ig จะถูกแยกออกเป็น Fab และ Fc จะมีบางส่วนของ Ig ที่ทนต่อเอนไซม์ และยังคงอยู่ในรูป Ig ที่สมบูรณ์

2. การเปลี่ยนแปลงโดยใช้สารเคมี

เป็นการเตรียมโดยสารเคมี beta-propiolactone[4,9] และการเตรียมให้อยู่ในรูป sulfonated Ig[4,10-11]

การใช้ beta-propiolactone (BPL) โมเลกุลของ Ig จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเกิด alkylation และ acylation บนกรดอะมิโนบางตัวของ Ig โมเลกุลของ Ig ส่วนใหญ่อยู่ในรูป monomer มีบางส่วนที่เป็น dimer และ polymer โมเลกุลของ alkylated Ig ที่เปลี่ยนแปลงมีสภาพเป็นกรดมากกว่าโมเลกุลของ Ig ตามธรรมชาติ นอกจากนี้ยังพบว่า สาร BPL เป็นสารก่อมะเร็ง

การเตรียมให้อยู่ในรูป sulfonated Ig บางส่วนของ inter-chain และ intra-chain disulfide bond ของโมเลกุล Ig จะถูก reduce ให้อยู่ในรูป sulfonate ซึ่ง sulfonated Ig จะมีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับ alkylated Ig

การใช้เอนไซม์และการใช้สารเคมีดังกล่าวข้างต้น จะทำให้ได้ IgG ในรูปที่เปลี่ยนแปลงไป (modified IgG) ซึ่งในปัจจุบันนิยมใช้กันน้อยมาก

3. การใช้วิธีการแยกบริสุทธิ์เพิ่มเติม (Additional purification)[4]

วิธีการนี้จะทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ IgG ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง (nonmodified IgG) โดยการใช้ขบวนการแยกบริสุทธิ์เพิ่มเติมหลังจากการใช้ Cold ethanol fractionation ดังต่อไปนี้

-การใช้ polyethylene glycol (PEG) ร่วมกับ hydroxyethyl starch

-การใช้ anion exchanger อย่าง diethylaminoethyl (DEAE)

-การทำให้มีสภาพเป็นกรดที่ pH4 โดยมีเอนไซม์เปบซินในปริมาณเล็กน้อยหรือไม่มีเลย

ขบวนการต่าง ๆเหล่านี้ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ IVIG ที่มีโมเลกุลของ IgG ที่มีคุณสมบัติเหมือน Ig ในพลาสม่า ซึ่งเป็นรูปแบบของ IgG ที่นิยมใช้ในปัจจุบัน

จากการที่มีขบวนการกำจัด Ig ที่อยู่ในรูปเกาะกลุ่มกันที่แตกต่างกันนี้ ทำให้ผลิตภัณฑ์ IVIG ที่ได้ผลิตขึ้นในแต่ละบริษัทผู้ผลิตมีความแตกต่างกันออกไป[1,4,11-13]

ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 ตามที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยาของผลิตภัณฑ์จะเห็นได้ว่าการใช้เอนไซม์พลาสมิน ทำให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีปริมาณ IgG2 และ IgG4 ใกล้เคียงกับก่อนการใช้ เนื่องจาก IgG ทั้งสอง subclass ทนต่อเอนไซม์ พลาสมิน แต่โมเลกุลของ IgG3 ถูกแยกได้ง่ายด้วยเอนไซม์พลาสมิน ทำให้วัดปริมาณ IgG3 ไม่พบ การใช้ beta-propiolactone จะได้ผลิตภัณฑ์ที่มีปริมาณ IgG3 ต่ำมากจนอาจวัดไม่ได้ การแยกบริสุทธิ์เพิ่มเติมด้วย PEG หรือ PEG/hydroxyethyl starch และการใช้

ตารางที่ 1 ปริมาณ IgG subclasses ใน IVIG ที่ได้จากการเตรียมแต่ละวิธี

วิธี	สารที่ใช้	IgG subclasses	(%)		
		IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
การใช้เอนไซม์	Plasmin	50.7	44.6	ND	4.6
การใช้สารเคมี	Beta-propiolactone	62.0	34	0.5	3.5
การใช้วิธีการแยกบริสุทธิ์เพิ่มเติม	PEG + ion exchanger	66.0	25	5.8	3.2
	PH4 (traces of pepsin)	60.5	30.2	6.6	2.8
WHO Reference serum pool		60.0	29.4	6.5	4.1

anion exchanger อย่าง DEAE จะมีปริมาณ IgG ทุก subclass ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกับที่มีอยู่ในพลาสม่า จากการที่ IVIG จากบริษัทผู้ผลิตที่ใช้วิธีการเตรียมที่แตกต่างกันทำให้มีปริมาณ IgG subclass แตกต่างกันออกไปนั้น จะมีผลต่อขอบเขตการออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อจุลชีพที่แตกต่างกัน โดยพบว่าการออกฤทธิ์ต่อเชื้อไวรัสและ toxin มีความสัมพันธ์กับ IgG1, IgG3 และ IgG4 ส่วนการออกฤทธิ์ต้าน polysaccharide ของแบคทีเรียสัมพันธ์กับปริมาณ IgG2 จะเห็นได้ว่า ผลิตภัณฑ์ IVIG ทั้งหมดมี IgG1 และ IgG2 แต่ผลิตภัณฑ์ที่ผ่านขบวนการใช้เอนไซม์จะมี IgG3 และ IgG4 ต่ำกว่า

<u>ขั้นตอนที่ 2</u>

ขบวนการกำจัดไวรัส หลังจากแยก IgG ออกมาได้ในรูป gamma globulin paste แล้ว ต้องนำมาผ่านขบวนการกำจัดเชื้อไวรัส ขบวนการกำจัดไวรัสที่มีประสิทธิภาพมีผลต่อความปลอดภัยจากการปนเปื้อนของเชื้อไวรัสในผลิตภัณฑ์ IVIG

ผลิตภัณฑ์ที่เตรียมได้จากพลาสม่าชนิดต่างๆ อาจเป็นแหล่งที่ทำให้เกิดการแพร่กระจายของไวรัสที่ก่อให้เกิดอันตรายในคนได้[15-17] เช่น ไวรัสตับอักเสบ (hepatitis viruses) [16-28] ไวรัสที่ทำให้เกิดโรคเอดส์ (human immunodeficiency viruses หรือ HIVs) [15-17] และ parvovirus B-19[15-17] ในปัจจุบันเพื่อป้องกันมิให้เกิดการปนเปื้อนของไวรัสในผลิตภัณฑ์ต่าง ๆที่ได้จากพลาสม่า จึงต้องมีการทดสอบเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) เชื้อไวรัสตับอักเสบซี (HCV) และเชื้อ HIV ในผู้บริจาคโลหิตก่อนจะนำโลหิตไปใช้ในการเตรียมผลิตภัณฑ์ต่าง ๆ และยังต้องมีขบวนการกำจัดไวรัสในระหว่างการเตรียมผลิตภัณฑ์ด้วย เพื่อให้แน่ใจว่าปราศจากเชื้อไวรัสแน่นอนก่อนที่จะนำไปรักษาผู้ป่วย

สำหรับ IVIG นั้นพบว่ามีการปนเปื้อนของไวรัสต่ำ เนื่องจากมีการตรวจสอบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและเชื้อHIVในผู้บริจาคโลหิตก่อนรับเลือด และขบวนการ ethanol fractionation ที่ใช้ผลิต IVIG สามารถกำจัดเชื้อ HIV ได้[29-32] อย่างไรก็ตามยังคงมีรายงานการติดเชื้อไวรัสในผู้ป่วยที่ได้รับ IVIG โดยไวรัสปนเปื้อนที่พบในรายงานบ่อย คือ ไวรัสตับอักเสบซี (Hepatitis C หรือ HCV) ส่วนการปนเปื้อนของไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B หรือ HBV) นั้นมีรายงานอยู่บ้างแต่ไม่บ่อยครั้งนัก ถึงแม้ว่าจะมีการพัฒนาการตรวจสอบ antibody ต่อโปรตีนของ HCV เพื่อใช้ในการคัดเลือกผู้บริจาคโลหิตขึ้นมาได้ก็ตาม แต่ระยะเวลาที่ได้รับเชื้อ HCV จนเกิดการสร้าง antibody ต่อ HCV นั้นใช้เวลานานมาก จึงอาจตรวจไม่พบ antibody ดังกล่าวในผู้บริจาคโลหิตที่ได้รับเชื้อ[21] เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการปนเปื้อนของ HCV ใน IVIG ที่ผลิตได้ จากรายงานที่มีการตรวจพบ RNA ของเชื้อ HCV จากการตรวจสอบด้วยวิธี nested polymerase chain reaction (PCR) ใน Cohn fraction II [33] แต่ยังไม่แน่ชัดว่าเป็นการปนเปื้อนจากเชื้อในพลาสม่าที่ได้บริจาคมาหรือเกิดขึ้นในระหว่างขบวนการผลิต [34] ดังนั้นในปี ค.ศ. 1992 องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงได้แนะนำให้ผู้ผลิตเพิ่มขบวนการกำจัดเชื้อไวรัสเข้าไปในขบวนการผลิตเพื่อให้ได้ผลิตภัณฑ์ที่มีความปลอดภัยมากยิ่งขึ้น[21] นอกจากนี้ผู้ผลิตบางบริษัทยังได้ใช้วิธีการตรวจสอบ เชื้อ HCV ด้วยเทคนิค PCR เพิ่มเติมเข้ามาด้วยในขบวนการคัดเลือกผู้บริจาค วิธีการกำจัดไวรัสที่ใช้ได้แก่การใช้ organic solvent-nonionic detergent mixture (solvent-detergent หรือ SD) หรือการใช้ความร้อน (pasteurization) สำหรับวิธี Solvent-detergent treatment[35-39] นั้นเป็นวิธีที่ทำลายเชื้อไวรัสที่มี lipid-envelop ได้หลายชนิดรวมทั้ง HBV, HCV และ HIV สารอินทรีย์ที่ใช้ คือ tri(n-butyl)phosphate (TNBP) ร่วมกับ anionic detergent อย่าง sodium cholate, Tween 80 (Polysorbate 80) หรือ Triton X-100

ขั้นตอนที่ 3

ขบวนการทำให้ผลิตภัณฑ์ IVIG มีความคงตัว ในขั้นตอนนี้มีการใส่สารทำให้คงตัว เช่น glucose, sucrose และ d-sorbitol[2] พบว่ามีความแตกต่างกันของชนิดและปริมาณของน้ำตาลที่ใช้กับผลิตภัณฑ์ของแต่ละบริษัทซึ่งอาจส่งผลต่อความปลอดภัยในการใช้ผลิตภัณฑ์ ไม่นานนี้เองที่มีคำเตือนแพทย์ที่จะใช้ผลิตภัณฑ์เหล่านี้จากคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาถึงผลิตภัณฑ์ IVIG ที่มีน้ำตาลซูโครสผสมอยู่เกี่ยวข้องกับความเสี่ยงที่จะเกิดไตวายอย่างเฉียบพลัน [40]

มีความแตกต่างกันด้านความคงตัวของผลิตภัณฑ์ IVIG ที่เกิดขึ้นในขั้นตอนนี้ โดยทั่วไป IVIG ที่อยู่ในรูปสารละลาย ควรเก็บรักษาไว้ในที่เย็นที่อุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียส และไม่ควรแช่ในช่องเยือกแข็ง ไม่ควรใช้ สารละลาย IVIG ที่ผ่านการแช่แข็งแล้ว สำหรับที่เตรียมอยู่ในรูปผงที่ก่อนใช้ต้องทำการละลายก่อนนั้นก็ควรเก็บในอุณหภูมิ 2-8 องศาเซลเซียสเช่นกัน และ

ควรใช้ทันทีเมื่อละลายแล้ว บางผลิตภัณฑ์ทำเป็นรูปสารละลายอยู่แล้วสามารถเก็บที่อุณหภูมิ 25 องศาเซลเซียสหรือต่ำกว่า[41] ซึ่งเป็นข้อดีของผลิตภัณฑ์ที่ทำเป็นรูปสารละลายดังกล่าวที่สามารถฉีดเข้าร่างกายได้เลย

ข้อบ่งใช้ของ IVIG

เป็นที่ยอมรับว่าผลิตภัณฑ์ IVIG ของแต่ละบริษัทมีความแตกต่างกัน ซึ่งทางคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาจะยอมรับข้อบ่งใช้ผลิตภัณฑ์ IVIG ของแต่ละบริษัทแตกต่างกันไปซึ่งจะเป็นข้อที่แตกต่างจากเภสัชภัณฑ์ชนิดอื่น ๆ โดยทั่วไปแล้วมีการนำ IVIG มาใช้ในโรคและภาวะผิดปกติดังต่อไปนี้

1. Immunodeficiency[1,42-43]

เป็นการรักษาแบบทดแทน (replacement therapy) ในผู้ป่วยที่มีความบกพร่องในการสร้าง antibody อย่าง congenital agammaglobulinemia, X-linked immunodeficiency with or without hyper Ig M, Wiskott-Aldrich syndrome และ combined immunodeficiency

การให้ immune globulin แบบ IVIG มีข้อดีกว่า IMIG ในผู้ป่วยที่ต้องทำการรักษาทันทีและต้องใช้ IgG ในขนาดสูง ๆ และในผู้ป่วยที่มีมวลของกล้ามเนื้อต่ำและมีโกาสเสียเลือดได้ง่ายซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้ไม่ควรใช้ IMIG

2. Autoimmune diseases

พบว่า IVIG มีประโยชน์ในการรักษาโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองหลายชนิด[1,42] โรคที่นิยมใช้ IVIG ในการรักษามากที่สุดคือ Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)[44] ซึ่งเป็นโรคภูมิคุ้มกันต้านตนเองที่ทำให้ผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดต่ำเนื่องจากมีภูมิต้านทานต่อเกล็ดเลือด ทำให้เกล็ดเลือดมีอายุสั้นและถูกทำลายที่ม้ามอย่างรวดเร็ว การให้ IVIG ทำให้ผู้ป่วยมีปริมาณเกล็ดเลือดสูงขึ้นในขณะที่ได้รับผลิตภัณฑ์ ควรใช้ในกรณีที่มีโอกาสเสี่ยงต่อการมีเลือดออกที่อวัยวะสำคัญหรือผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดต่ำมาก นอกจากนี้ยังมีประโยชน์ในการเตรียมผู้ป่วย ITP ก่อนผ่าตัด ข้อมูลในปัจจุบันพบว่า IVIG อาจมีบทบาทในการรักษาระดับเกล็ดเลือดเพื่อหลีกเลี่ยงการตัดม้ามในผู้ป่วย ITP ได้ด้วย

นอกจากนั้นยังมีการนำ IVIG ไปใช้ในการรักษาผู้ป่วย systemic lupus erythematosus (SLE) [42], rheumatoid arthritis[45], autoimmune hemolytic anemia[46] ที่รักษาด้วยวิธีปกติไม่ได้ผล

3. B cell chronic lymphocytic leukemia (CLL) [47]

ใช้ป้องกันการติดเชื้อจุลชีพเมื่อผู้ป่วยมีภาวะ hypogammaglobulinemia หรือผู้ป่วยมีการติดเชื้อจุลชีพบ่อย ๆ

4. Kawasaki syndrome[1, 48-50]

เป็นโรคที่มีไข้ไม่ทราบสาเหตุและมีอาการอักเสบของเส้นเลือดทั่วร่างกายโดยเฉพาะเส้นเลือดหัวใจ (coronary artery) ร่วมด้วย การรักษาในปัจจุบันแนะนำให้

แอสไพรินร่วมกับ IVIG พบว่าช่วยลดอัตราการเกิดความผิดปกติของเส้นเลือด coronary โดยให้ IVIG ในระยะ 10 วันแรกของการมีอาการ

5. Bone marrow transplantation[1,42]

ใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อจุลชีพแบบเฉพาะที่และแบบทั่วร่างกาย (local and systemic infection) และป้องกันการเกิด graft versus host disease (GVHD) โดยให้ติดต่อกันใน 100 วันแรกหลังทำการปลูกถ่ายไขกระดูก

6. Pediatric HIV infection

ใช้เพื่อลดความถี่ของการติดเชื้อจุลชีพ ลดความถี่ในการเข้ารับการรักษาโรงพยาบาล และเพิ่มเวลาที่ปลอดจากการติดเชื้อในผู้ป่วยเด็กที่เป็นเอดส์ พบว่า IVIG สามารถลดการติดเชื้อแบคทีเรียได้ดี

7. ภาวะผิดปกติอื่น ๆ

ปัจจุบันมีการนำ IVIG มาใช้ในการรักษาโรคกลุ่มที่มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อและประสาทมากขึ้น[1,42,45-56] ได้แก่ Guillain-Barre syndrome, chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP), dermatomyositis, polymyositis, multiple myeloma นอกจากนี้ภาวะผิดปกติของร่างกายที่พบว่าอาการของผู้ป่วยดีขึ้นเมื่อได้รับ IVIG ได้แก่ immune-mediated neutropenia, neonatal alloimmune thrombocytopenia, myasthenia gravis, systemic lupus erythematosus และ systemic vasculitic syndrome

ข้อควรระวังในการใช้ IVIG[1]

การแพ้ผลิตภัณฑ์ บางคนอาจไวต่อ Ig หรือองค์ประกอบอื่น ๆที่มีอยู่ในผลิตภัณฑ์ ซึ่งอาจทำให้ความดันโลหิตต่ำและมีอาการของ anaphylaxis และพบว่ามีบางรายเกิดไตวายอย่างเฉียบพลันซึ่งพบว่าส่วนใหญ่เกิดจากผลิตภัณฑ์ที่มีน้ำตาลซูโครส[40]

การเกิด aseptic meningitis syndrome (AMS) มีรายงานการเกิดแต่พบไม่บ่อย เมื่อใช้ในขนาดสูง ๆ (2 g/kg) โดยจะเริ่มมีอาการหลังได้รับ IVIG ไปแล้วหลายชั่วโมงหรือเป็นวัน อาการที่พบ คือ ปวดศีรษะอย่างรุนแรง หลังคอแข็ง ง่วงซึม มีไข้ กลัวแสง ปวดตาเวลากรอก คลื่นไส้ และอาเจียน

ข้อห้ามใช้[1]

ควรหลีกเลี่ยงการใช้ IVIG ในผู้ป่วยที่มีภาวะบกพร่องของ IgA เพราะผู้ป่วยเหล่านี้มักมีการสร้าง antibody ต่อ IgA ในร่างกาย และเมื่อได้รับ IVIG อาจเกิดอาการผิดปกติคล้าย anaphylaxis หรือ มีอาการข้างเคียงแบบ immune-mediated reaction

บทสรุป

Intravenous immunoglobulin เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีแนวโน้มว่าจะมีบทบาทเพิ่มมากขึ้นในการเสริมสร้างความบกพร่องของภูมิคุ้มกันร่างกาย และการรักษาโรคหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับ antibody ปัจจุบัน IVIG ได้พัฒนาให้มีมาตรฐานที่ดี ทั้งในแง่ของขอบเขตการออกฤทธิ์ที่กว้างขึ้น มี IgG subclass ใกล้เคียงกับที่มีอยู่ในร่างกาย มี

IgA น้อย ปลอดจากเชื้อและสิ่งแปลกปลอม โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อไวรัสที่ก่อให้เกิดอันตรายต่อมนุษย์ และมีผลข้างเคียงจากการใช้น้อย อย่างไรก็ตามมีความแตกต่างกันของผลิตภัณฑ์ IVIG ที่มีอยู่ในท้องตลาด เนื่องจากการที่ผู้ผลิตในแต่ละบริษัทมีขั้นตอนคัดสรรและจำนวนผู้บริจาคในการผลิตแต่ละครั้งไม่เท่ากัน มีความแตกต่างกันของวิธีที่ใช้ในการเตรียมผลิตภัณฑ์ และขบวนการกำจัดไวรัสออกจากผลิตภัณฑ์ ซึ่งส่งผลถึงขอบเขตของประโยชน์ที่นำมาใช้รักษาและความปลอดภัย ดังนั้นแพทย์ควรให้ความสนใจในรายละเอียดของผลิตภัณฑ์ IVIG ที่ใช้ด้วยทุกครั้ง

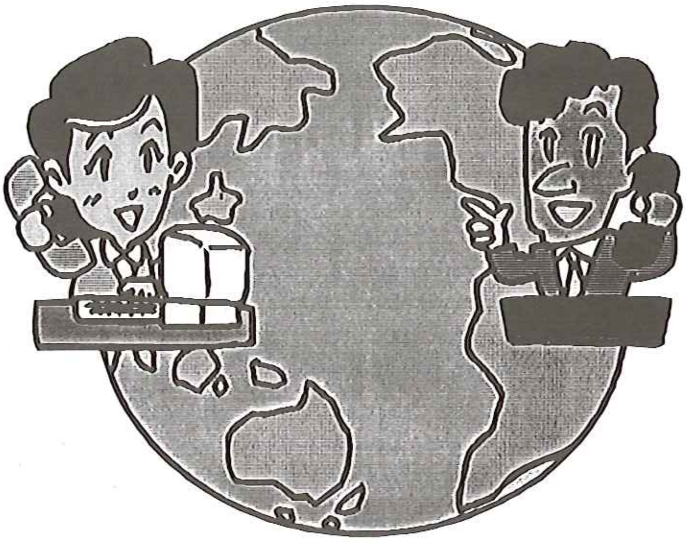
เอกสารอ้างอิง

1. Immune Serum *in* Drug Facts and Comparisons, Drug Facts & Comparison Co., 1999 edition, 1999:2694-2698.
2. Cohn JE, Strong LE, Hughes WL, et al. Preparation and properties of serum and plasma proteins. *J Am Chem Soc* 1946;68:459-475.
3. Kistler P, Nitschmann H. Large scale production of human plasma fractions. *Vox Sang* 1962;7:414-424.
4. Skvaril F. and Gardi A. Differences among available immunoglobulin preparation for intravenous use. *Pediatr Infect Dis J.* 1988;7(suppl)S43-8.
5. Bararnsun S, Kistler P, Jeunet F, et al. Intravenous administration of haman gamma globulin. *Vox Sang* 1962;7:157-174.
6. Mouth L, Kaveri SV, Spalter SH, Acrox L, Desmazoo S, Leranc C and Desai R. Mechanisms of action of intravenous immune globulin in immune mediated diseases. *Clin Exp Immunol.* 1996; 104 (suppl 1):3-9.
7. Yu Z and Lennon VA. Mechanism of intravenous immune globulin therapy in antibody-mediated autoimmune diseases. *New Eng J Med.* 1999;340:227-228.
8. Skvaril F, Theilkas L, Probst M, et al. IgG subclass composition and immuno-chemical characteristics of plasmin-treated human gammaglobulin. *Vox Sang* 1976;30:334-348.
9. Stephen W. Undergraded human globulin for intravenous use. *Vox Sang* 1975;28:422-437.
10. Masuho Y, Tomibe K, Matsuzawa K, et al. Development of an intravenous gamma-globulin with Fc activities. I. Preparation and characterization of S-sulfonated human gamma-globulin. *Vox Sang.* 1977;32:175-181.
11. Romer J, Morgenthaler JJ, Scherz R, et al. Characterization of various immuno-globulin preparations for intravenous application. I. Protein composition and antibody content. *Vox Sang.* 1982;42: 62-73.
12. Brown AM, Dumas ML, Reimer CB, et al. Detection of IgG associated determinants in reduced and alkylated preparation of human IgG3 by monoclonal antibodies. *Vox Sang.* 1984;47:412-420.
13. Skvaril F, Morell A. The G4 subclass in IgG fractions prepared by ion-exchange chromatography. *J Immunol.* 1970; 104: 1310-1312.
14. Romer J, Spath PJ, Skvaril F, et al. Characterization of various immuno-globulin preparations for intravenous application. II. Complement activation and binding to staphylococcus protein A. *Vox Sang.* 1982;42:74-80.
15. Horaud F. Viral safety of blood derivatives: an overview. *Clin Ther.* 1996; 18(suppl B):37-41.
16. Yap PL. Intravenous immunoglobulin and hepatitis C virus: An overview of transmission episodes with emphasis on manufactoring data. *Clin Ther.* 1996; 18 (suppl B):43-58.
17. Quinti I, Pandofi F, Sacco G, el Salman D, Paganelli R, Fiarilli M, Aiuti F and Pandolfi F. Intravenous immunoglobulin may still infect patients. *BMJ.* 1994;308:856. Letter.

18. Tabor E and Gerety R. Transmission of hepatitis B by immune serum globulin. *Lancet*. 1979;2:1293.Letter.
19. Weiland O, Mattson L and Glaumann H. Non-A, non-B hepatitis after intravenous immunoglobulin. *Lancet*. 1986;1:976-977.
20. Wialliam PE, Yap PL, Gilson J, Crawford RJ, Urbaniak SJ, Galea G. Transmission of non-A, non-B hepatitis by pH 4.0-treated intravenous immunglobulin. *Vox Sang*. 1989;57:15-18.
21. Yap PL, McOmish F, Webster ADB, Hammarstrom L, Smith CI, Bjorkander J, Ochs HD, Fischer SH, Quinti I and Simmond P. Hepatitis C virus transmission by intravenous immunoglobulin. *J Hepatol*. 1994;21:455-460.
22. Choo QL, Kuo G, Weiner Aj, Overby LR, Bradley DW and Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244:359-362.
23. John TJ, Ninan GT, Rajagopalan MS, John F, Flewett TH, Francis DP and Zuckerman AL. Epidemic hepatitis B caused by a comercial human globulin. *Lancet*. 1979;1:1074. Letter.
24. Lane RS. Non-A, non-B from intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1983;2:974-975.
25. Ochs HD, Fischer SH, Virant FS Lee ML, Kingdon HS and Wedgwood RJ. Non-A, non-B and intravenous immunoglobulin. *Lancet*. 1985; 1:404-405.
26. Pawlotsky J-M, Bouvier M, Deforges L, Duval J, Bierling P and Dhumeaux D. Chronic hepatitis C after high dose intravenous immunoglobulin. *Transfusion*. 1994;34:86-87.
27. Quinti I, Paganeli R, Scala E, Guerra E, Mezzaroma I, D'Offizi GP and Aiuti F. Hepatitis C virus antibodies in gammaglobulins. *Lancet*. 1990;336:1337.
28. Center for Disease Control. Outbreak of hepatitis C associated with intravenous immunoglobulin administration: United States, October 1993-June 1994. *MMWR*. 1994;43:505-509.
29. Uemura Y, Yang YH, Heldebrant CM, Takechi K, and Yokoyama K. Inactivation and elimination of viruses during preparation of human intravenous immunoglobulin. *Vox Sang*, 1994;67(3): 1-9.
30. Piszkiewicz D, Kingdon H, Apfelzweig R, McDougal JS, Cort SP, Andrews J, Hope J and Cabrililla CD. Inactivation of HTLV-III/LAV during plasma fractionation. *Lancet*. 1985;2:1188-1189.
31. Reid KG, Cuthbertson B, Jones ADL and McIntosh RV. Potential contribution of mild pepsin treatment at pH 4.o to the viral safety of human immunoglobulin products. *Vox Sang*. 1988;55:75-80.
32. Nowak T, Gregerson JP, Klockmann U, Cummins LB. and Hilfenhaus J. Virus safety of human immunoglobulins: Efficient inactivation of hepatitis C and other human pathogrnic viruses by the manufacuting procedure. *J Med Virol*. 1992;35:209-216.
33. Yu MYW, Manson BL and Tankersley DL. detection and characterization of hepatitis C virus RNA in immune globulins. *Transfusion*. 1994;34:596-602.
34. Cuthbertson B, Perry RJ, Foster PR, et al. Factors influencing the viral safety of intravenous immunoglobulin. *J infect*. 1987;15:125-133.
35. Uemura Y, Uriyu K, Hirao Y, Takechi K, Ishikawa H, Nakajima T, Kagitani Y, Yokoyama K, Funakoshi S, Nishida M, Yabushita S, Furuta K, Hamamoto Y, Tochikura TS and Yamamoto N. Inactivation and elimination of viruses during the fractionation of an intravenous immunoglobulin preparation. Liquid heat treatment and polyethylene glycol fractionation. *Vox Sang*. 1989;56:155-161.
36. Ebeling F, Baer M, Hormila P, Jarventie G, Koistinen P, Katka K, Oksamen K, Prekkio M, Ruutu T and Sappi E. Tolerability and kinetics of a solvent-detergent-treated intravenous immunoglobulin preparation in hypogammaglobulinemia patients. *Vox Sang*. 1995;69:91-94.
37. Horowitz B, Wiebe ME, Lippin A and Stryker MH. inactivation of viruses in labile blood derivative. I. Disruption of lipid-enveloped viruses by tri(n-butyl) phosphate detergent combination. *Transfusion*. 1985;25:516-522.
38. Prince AM, Horowitz B and Brotman. Sterilization of hepatitis and HTLV-VIII viruses by exposure to tri(n-butyl) phosphate and sodium cholate. *Lancet*. 1986;706-710.
39. Piet MPJ, Chin S, Prince AM, Brotman B, Cundell AM and Horowitz B. The use of tri(n-butyl) phosphate detergent mixtures to inactivate hepatitis viruses and human immunodeficiency virus in plasma's

subsequent fractionation. *Transfusion.* 1990;30:591-598.
40. Epstein JS and Zoon KC. Important drug warning Department of health and human services. Public health service .USFDA September 24, 1999.
41. McEvoy GK, editor. Immune globulin. In: *Drug Information. American Hospital Formulary Service.* 1994:2154-2155.
42. Lee ML, Gale RP, and Yap PL. Use of intravenous immunoglobulin to prevent or treat infections in person with immune deficiency. *Ann Rev Med.* 1997; 48:93-102.
43. Webster ADB. Intravenous immunoglobulins. Of benefit in primary hypogammaglobulinemia. *BMJ.* 1991; 303: 375-376.
44. Diagnosis and treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. American Society of Hematology ITP Practice Guideline Panel. *Am Fam Physician* 1996;54(8):2437-2447,2451-2452.
45. Klassen LW, Calabres LH, Laxer RM. Intravenous immunoglobulin in rheumatic disease. Rheum Dis Clin North Am. 1996;22(1):155-173.
46. Otheo E, Maldonado MS, Munoz A, Hernandez-Jodra M. High-dose intravenous immunoglobulin as single therapy in a child with autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1997;14(5):487-490.
47. Otten A, Bossuyt PM,Vemeulen M.and Brand A. Intravenous immunoglobulin in hematologic diseases. *Eur J Haematol.* 1998; 60(2):73-85.
48. Dajani AS, Taubert KA, Gerber MA, Shulman ST, Ferrierri P, Freed M, Takahashi M and Bierman FZ. Diagnostic and therapy of Kawasaki diseases in children. *Circulation* 1993; 87(5):1776-80.
49. Yanagawa H, Nakamura Y, Sakata K and Yashiro M. Use of intravenous gamma globulin for Kawasaki disease: effect on cardiac sequelae. *Pediatr Cardiol.* 1997; 18(1):9-23.
50. Fong KJ and Kaplan SL. The use of intravenous immunoglobulin in Kawasaki disease. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1992; 3 (3):174-8.
51. Dalakas MC. Intravenous immune globulin therapy for neurologic diseases. *Ann Intern Med.* 1997; 126(9):721-30.
52. Dalakas MC. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology* 1998; 51 (suppl):S2-8.
53. Howard JF Jr. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 51 (suppl):S30-6.
54. Sater RA and Rostami A. treatment of Guillain-Barre syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 1998; 51 (suppl)S9-15.
55. Hahn AF. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with intravenous immunoglobulins. *Neurology* 1998; 51 (suppl):S16-21.
56. Lisak RP. Intravenous immunoglobulin in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 51 (suppl):S25-9.

ข่าวดี



ท่านสามารถอ่านวารสารฉบับปัจจุบัน
และที่ผ่านมาได้ ฟรี
โดยเปิดดูจากเวปไซท์ของ
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

www.phartherst.or.th

NEW DRUGS

Rofecoxib: The once daily specific COX-2 inhibitor

Pravit Akarasereenont

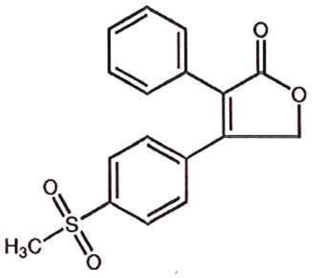
Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University Bangkok 10700, Thailand.

Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) จัดเป็นยาระงับปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบที่มีการใช้มากที่สุด โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคข้อต่าง ๆ ซึ่งมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่สำคัญคืออาการทางระบบทางเดินอาหาร ตั้งแต่แสบท้อง ไปจนถึงเลือดออกในกระเพาะอาหาร ผลดังกล่าวมาจากการยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ที่เยื่อบุผนังของกระเพาะอาหาร ซึ่งมีหน้าที่สร้าง prostaglandins (PGs) โดยเฉพาะ prostacyclin และ PGE_2 ซึ่งทำหน้าที่ cytoprotection ในขณะที่ผลการรักษาของ NSAIDs ก็มาจากการยับยั้งเอนไซม์ COX เช่นกัน แต่เกิดในบริเวณที่มีการอักเสบ ปัจจุบันพบว่าผลข้างเคียงและผลในการรักษาดังกล่าวมาจากการยับยั้งเอนไซม์ COX ชนิดที่แตกต่างกัน[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 COX isoform นี้มากน้อยแตกต่างกัน[7-9] เชื่อว่าการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม NSAIDs ในการรักษาการอักเสบเป็นผลมาจากการยับยั้ง COX-2 ในขณะที่ผลข้างเคียงจากการรักษา โดยเฉพาะ gastrointestinal bleeding และ renal toxicity เป็นผลมาจากการยับยั้ง COX-1 การพัฒนายา NSAIDs ขนานใหม่ ๆ จึงมุ่งเน้นไปที่ยาที่มีฤทธิ์จำเพาะในการยับยั้งเฉพาะ COX-2 เพื่อลดฤทธิ์ข้างเคียงของยาลง ดังนั้นจึงมีการจัดแบ่งกลุ่มของ NSAIDs ใหม่ ออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่[10,11] คือ classical NSAIDs, selective COX-2 inhibitor และ specific COX-2 inhibitor. Rofecoxib จัดเป็นยาตัวที่สองในกลุ่ม specific COX-2 inhibitor ซึ่งได้รับการรับรองจาก FDA ของสหรัฐอเมริกา และไทย เมื่อ 21 พฤษภาคม และ 15 พฤศจิกายน พ.ศ. 2542 ตามลำดับ

ลักษณะทางเคมี

Rofecoxib มีชื่อทางเคมีคือ 4-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-3-phenyl-2(5H)-furanone ($C_{17}H_{14}O_4S$; MW 314.36)[12] มีสูตรโครงสร้างทางเคมี ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ rofecoxib

กลไกการออกฤทธิ์

Rofecoxib ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง PGs จากเอนไซม์ COX-2 โดยไม่มีผลยับยั้งเอนไซม์ COX-1 เมื่อให้ในขนาดรักษา (12.5 ถึง 50 มก.)[13,14] จนถึง 1,000 มก.ครั้งเดียว ในหลอดทดลองพบว่า IC_{50} ratio ของ COX-2/COX-1 มีค่าประมาณ 0.0012 หรือมี IC_{50} แตกต่างกัน 833 เท่า[15] ดังนั้น rofecoxib จึงจัดอยู่ในกลุ่ม specific COX-2 inhibitor

เภสัชจลนศาสตร์[13,16,17] (ตารางที่ 1)

การดูดซึม

ยาถูกดูดซึมได้ในทางเดินอาหาร oral bioavailability ของยามีค่าประมาณร้อยละ 93 ระดับยาสูงสุดในเลือด 2 ถึง 3 ชั่วโมงหลังกินยา อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมของยา ยาในกลุ่ม antacid มีผลลดการดูดซึมของยา ทำให้ AUC ของยาลดลงประมาณร้อยละ 8 ถึงร้อยละ 13

การกระจาย

ยาจับกับโปรตีนในเลือดประมาณร้อยละ 87 มีปริมาตรการกระจายประมาณ 1.2 ลิตร/กก. เมื่อให้ในขนาด 25 มก. ต่อวัน ยาซึมผ่านสมอง รก และหลั่งออกทางน้ำนมได้ ในผู้ป่วยที่เป็น mild hepatic insufficiency (Child-Pugh score $\leq$ 6) พบว่าไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับคนปกติ แต่ในผู้ป่วยที่เป็น moderate hepatic insufficiency (Child-Pugh score > 6 และ $\leq$ 9) AUC มีค่าเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ 69

การเปลี่ยนแปลง (รูปที่ 2)

ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ ส่วนใหญ่โดยปฏิกิริยา oxidation ผ่านทาง cytosolic non-CYP enzyme และส่วนน้อยโดยกลุ่มเอนไซม์ cytochrome P450 ได้ inactive metabolites ในรูป *cis*-dihydro และ *trans*-dihydro (ประมาณร้อยละ 56) และ glucuronide conjugate (ประมาณร้อยละ 8.8)

การขับถ่าย

ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 17 ชั่วโมง plasma clearance ของยามีค่าเฉลี่ยประมาณ 120 มล./นาที เมื่อให้ในขนาด 25 มก. ต่อวัน ยาถูกขับถ่ายทางอุจจาระและปัสสาวะร้อยละ 14 และ 72 ตามลำดับ น้อยกว่าร้อยละ 1 ถูกขับถ่ายทางไตในรูปไม่เปลี่ยนแปลง (ตารางที่ 1)

เพศ

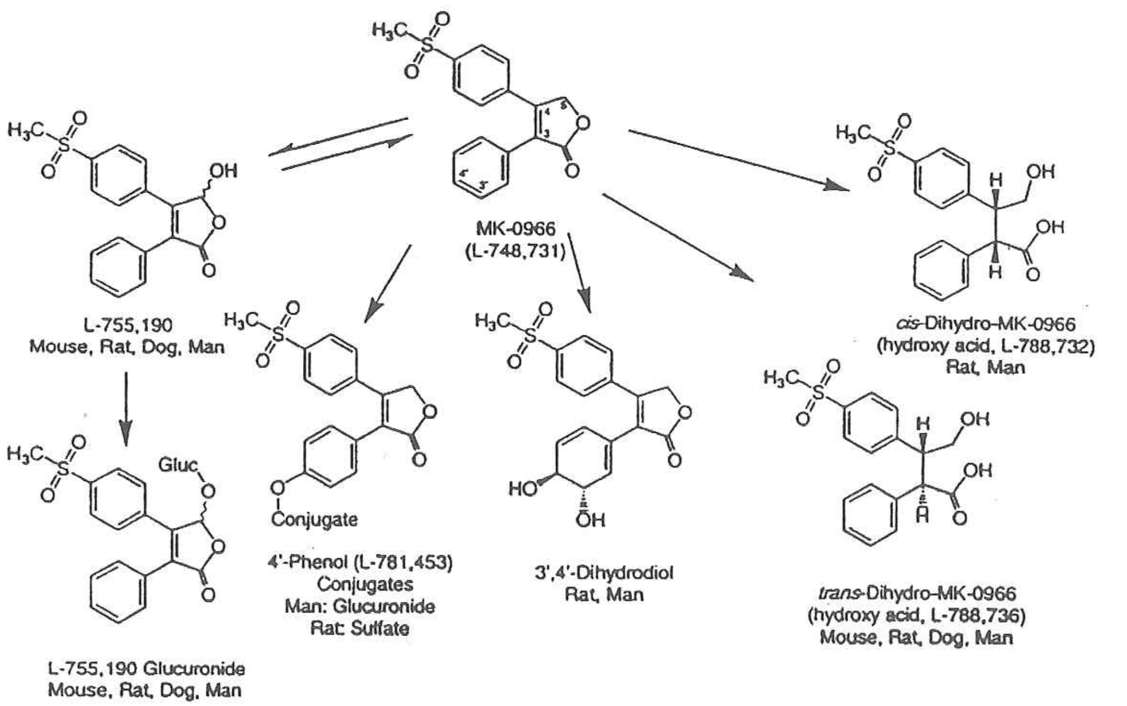
ไม่พบความแตกต่างทาง เภสัชจลนศาสตร์ระหว่างเพศชายและหญิง

ผู้สูงอายุ

พบว่า AUC มีค่ามากกว่าคนหนุ่มสาวประมาณร้อยละ 34 เมื่อให้ยาในขนาด 25 มก. ต่อวันในผู้สูงอายุ

ตารางที่ 1 ลักษณะทางเภสัชวิทยาที่สำคัญของ rofecoxib

ลักษณะทางเภสัชวิทยา	ค่าทางเภสัชวิทยา
Oral bioavailability	93 %
Plasma protein binding	87 %
Peak plasma concentration (C_{max})	321 ng/ml
Time to peak plasma concentration (T_{max})	2-3 h
Onset of action (acute pain)	30 min
Volume of distribution (Vd)	86 L/70 kg
Metabolism	Cytosolic non-CYP (major)
	CYP450 (minor)
Half-life ($T_{1/2}$)	17 h
Renal clearance	120ml/min/70kg
Excretion	Bile (14%) and urine (72%)



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของ rofecoxib ในร่างกาย

เภสัชพลศาสตร์[13,16,17]

ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

ที่สำคัญคือ gastroduodenal ulcer การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อประมาณ 5,500 ราย จากหลายการศึกษา[18-20] พบว่าเมื่อได้รับยา rofecoxib ในขนาด 12.5-50 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ถึง 1 ปี พบ gastroduodenal ulcer (GDU) ในระดับ endoscopic study ประมาณร้อยละ 8 เมื่อเทียบกับ placebo, ibuprofen (800 มก. เช้า-กลางวัน-เย็น) และ aspirin (650 มก. วันละครั้ง) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 7, 30 และ 90 ตามลำดับ โดย GDU ที่พบใน rofecoxib ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ placebo ในขณะที่ GDU ที่พบใน rofecoxib มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับ ibuprofen และ aspirin นอกจากนี้อัตราการเกิด PUB (perforation, ulcer and bleeding) เมื่อให้ rofecoxib พบประมาณร้อยละ 2.5 เมื่อเทียบกับ placebo และ pool data ของการใช้ NSAIDs[20] (diclofenac 50 มก. วันละ 3 ครั้ง, ibuprofen 800 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ nabumetone 1,500 มก. วันละครั้งเดียว) ซึ่งพบประมาณร้อยละ 2.7 และ 7.2 ตามลำดับ

ผลต่อระบบเลือด

ไม่พบมีผลต่อการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดเมื่อให้ยาในขนาดสูงถึง 1,000 มก. ครั้งเดียว หรือ 375 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 12 วัน นอกจากนี้ในขนาดรักษายังไม่พบผลต่อ platelet counts, prothrombin time (PT) และ partial thromboplastin time (PTT)

ผลต่อตับ

เมื่อใช้ rofecoxib ในขนาด 12.5 และ 25 มก. ต่อวัน ในคนปกติ พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ในตับ (SGOT และ SGPT) เล็กน้อยเมื่อเทียบกับ placebo (ร้อยละ 0.5 และ 0.1 ตามลำดับ) แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลต่อไต

Rofecoxib ในขนาด 12.5 ถึง 50 มก. ต่อวัน ไม่มีผลต่อ glomerular filtration rate (GFR)[21] อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยบางราย พบว่า rofecoxib อาจทำให้เกิดผลข้างเคียง ได้แก่ peripheral edema, hypertension และ elevated BUN ได้ ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการพบว่ามี COX-2 ที่ไตในภาวะปกติด้วย ซึ่งคงต้องรอข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะเมื่อใช้ในระยะยาวในผู้ป่วยที่มีปัญหาเรื่อง fluid retention, hypertension หรือ heart failure

ประโยชน์ในการรักษา[13-20]

1. Osteoarthritis (OA)

การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น OA ของข้อตะโพกและข้อเข่าประมาณ 10,000 ราย[22,23] จาก 68 การศึกษา พบว่า rofecoxib มีผลลดอาการปวดข้อ อาการและอาการแสดงของ OA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อให้ยาในขนาด 12.5 หรือ 25 มก. วันละครั้งเดียว ตลอดระยะเวลา 6-86 สัปดาห์ของการให้ยา โดยยาเริ่มออกฤทธิ์ลดอาการปวดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังการให้ยาครั้งแรก สำหรับประสิทธิภาพของยาพบว่า

rofecoxib ในขนาด 12.5 มก. วันละครั้งเดียว ให้ผลในการรักษาไม่แตกต่างจากการให้ยาในขนาด 25 มก. วันละครั้งเดียว และไม่แตกต่างกับการให้ ibuprofen 800 มก. วันละ 3 ครั้ง, diclofenac 50 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ nabumetone 1,500 มก. วันละครั้งเดียว

2. Rheumatoid arthritis (RA)

การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น RA ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนด้านประสิทธิภาพเพียงพอ (กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษา[24]) แต่ถ้าดูตามกลไกการออกฤทธิ์แล้วน่าจะสามารถใช้ได้ในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวเช่นเดียวกับ celecoxib ในความเห็นของผู้เขียนขนาดของยาที่ได้ผลน่าจะมากกว่าขนาดที่ใช้ในการรักษา OA อย่างไรก็ตามยังต้องรอผลการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม

3. Acute pain[25-28]

การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็น acute pain ประมาณ 200 รายในแต่ละการศึกษา ในการบรรเทาอาการปวดที่เกิดจาก postoperative dental pain, postoperative orthopaedic pain หรือ primary dysmenorrhea ที่เป็น moderate ถึง severe pain พบว่าเมื่อให้ loading dose ของ rofecoxib 50 มก. และตามด้วย 25 มก. ต่อวัน rofecoxib สามารถออกฤทธิ์ได้เร็วกว่าประมาณ 30 นาทีหลังให้ยา และฤทธิ์คงอยู่นานกว่าประมาณ 24 ชม. เมื่อเทียบกับ ibuprofen 400 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ naproxen 550 มก. วันละ 2 ครั้ง สำหรับประสิทธิภาพของยาพบว่าให้ผลในการรักษาไม่แตกต่างกันระหว่าง rofecoxib, ibuprofen และ naproxen

4. Gastrointestinal cancer

เมื่อดูจากกลไกการออกฤทธิ์แล้ว rofecoxib น่าจะสามารถใช้ได้ในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นเนื้องอก เนื่องจากพบความสัมพันธ์ของระดับการตรวจพบ COX-2 กับการเกิดเนื้องอกหลายชนิดในร่างกาย โดยเฉพาะ CA colon และ CA esophagus[29-32] และจากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าการกิน aspirin มีส่วนช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด CA colon และ CA esophagus[33-38] นอกจากนี้การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า specific COX-2 inhibitor สามารถยับยั้งการเติบโตของเนื้องอกได้[39-41] อย่างไรก็ตามคงต้องรอผลการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม

5. Alzheimer's disease

อธิบายได้จากกลไกการออกฤทธิ์เช่นกัน เนื่องจากพบความสัมพันธ์ของระดับการตรวจพบของ COX-2 กับการเกิดพยาธิสภาพของ Alzheimer's disease ในสัตว์ทดลอง[42] และจากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าการกิน ibuprofen มีส่วนช่วยลดความเสี่ยงในการเกิด Alzheimer's disease[43] ดังนั้น rofecoxib ซึ่งเป็น specific COX-2 inhibitor อาจช่วยยับยั้งการเกิดพยาธิสภาพของ Alzheimer's disease ได้ ซึ่งยังต้องรอผลการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์[13,16]

พบน้อยคือประมาณร้อยละ 2 จากการใช้ยาในผู้ป่วยประมาณ 10,000 ราย อาการที่พบบ่อยได้แก่ diarrhea, nausea, headache และ upper respiratory tract infection

การเกิดพิษจากยา

จากการศึกษาทางคลินิกไม่พบความเป็นพิษจาก rofecoxib เมื่อให้ยาในขนาดสูงถึง 1,000 มก. ครั้งเดียว หรือ 250 มก. ต่อวัน นาน 14 วัน[13,16]

ปฏิกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกัน[13,16]

พบได้เมื่อกินร่วมกับ warfarin, lithium, methotrexate โดย rofecoxib อาจจะเพิ่มฤทธิ์ของยาดังกล่าว ขณะที่ rifampin อาจลดฤทธิ์ของ rofecoxib เมื่อใช้ร่วมกัน นอกจากนี้ควรระมัดระวังเมื่อให้ยาร่วมกับ furosemide และ ACE inhibitor เนื่องจากเป็นยาที่มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาเมื่อให้ร่วมกับ NSAIDs โดยทั่วไป

ข้อบ่งใช้

ใช้ในการบรรเทาอาการและอาการแสดงของ osteoarthritis และ acute pain

ข้อห้ามใช้

ไม่ใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ rofecoxib

ขนาดที่ใช้

1. ในผู้ป่วย osteoarthritis เริ่มใช้ในขนาด 12.5 มก. ต่อวัน และอาจเพิ่มเป็น 25 มก. ต่อวัน
2. ในผู้ป่วย acute pain ให้ loading dose 50 มก. จากนั้นให้ในขนาด 25 มก. ต่อวัน หรืออาจเพิ่มเป็น 50 มก. ต่อวัน

รูปแบบของยา

Tablet 12.5 มก. และ 25 มก.

ข้อควรระวัง

ยังไม่มีการศึกษาผลของยานี้ในหญิงมีครรภ์ หญิงให้นมบุตร ผู้ป่วยที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี จึงไม่ควรใช้ยาในผู้ป่วยเหล่านี้

การใช้ยาในผู้สูงอายุ จากการศึกษาพบว่าไม่มีความจำเป็นต้องลดขนาดยา อย่างไรก็ตามควรใช้ในขนาดที่ต่ำที่สุดที่ได้ผลในการรักษา

โรคตับและไตเรื้อรัง การศึกษาผลของยาในผู้ป่วยดังกล่าวยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ จึงไม่ควรใช้ในผู้ป่วยเหล่านี้ อย่างไรก็ตามในภาวะ mild to moderate stage ถ้าจำเป็นต้องให้ยานี้ อาจให้ในขนาดที่น้อยที่สุดที่ให้ผลในการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Akarasereenont P. Selective COX-2 inhibitors. *Thai J Pharmacol* 1998; 20: 45-47.
2. Vane JR, 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 Publisher; 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 anti-inflammatory 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: 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. Chan CC, Boyce S, Brideau C, Charleson S, et al. Rofecoxib [Vioxx, MK-0966; 4-(4'-methylsulfonylphenyl)-3-phenyl-2-(5H)-furanone]: A potent and orally active cyclooxygenase-2 inhibitor. Pharmacological and biochemical profiles. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 551-560.
13. Scott LJ, Lamb HM. Rofecoxib. *Drugs* 1999; 58: 499-505.
14. Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-783.
15. Hawkey CJ. COX-2 inhibitors. *Lancet* 1999; 353: 307-314.
16. Data on file.
17. http://www.merck.com
18. Lanza FL, Rack MF, Simon TJ, Quan H, et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 761-767.
19. Annonynous. Rofecoxib for osteoarthritis and pain. *Med Lett Drugs Ther* 1999; 41: 59-61.
20. Langman MJ. Adverse Upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-1933.
21. Catella-Lawson F, McAdam B, Morrison BW, Kapoor S, et al. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 735-741.
22. Ehrich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, Levy R, et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: A 6 weeks double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. *J Rheumatol* 1999; 26: 2438-2447.
23. http://www.pslgroup.com/dg/DAF92.htm
24. Schnitzer TJ, Truitt K, Fleischmann R, Dalgin P, et al. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. *Clin Ther* 1999; 21: 1688-1702.
25. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 504-508.
26. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, Brown J, Amlani S, Seidenberg B. Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2 specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: A randomized, controlled trial. *Clin Ther* 1999; 21: 943-953.
27. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo-and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999; 21: 1653-1663.
28. Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Van Hecken A, et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 336-347.
29. Wongkajornsilp A, Akarasereenont P, Tisavipat N, Chanyavanich V, Thaworn A, Haubprasert S. Expression of Cyclooxygenase-1 and -2 in human Glioblastoma multiforme cell culture. *Abstract Book, 38th Siriraj Scientific Congress, Siriraj Hospital, 2nd-6th March 1998*; p168-169.
30. 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.
31. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 1998; 12: 1063-1073.
32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. Thun MJ, Namboodiri MM, Health CWJ. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *New Eng J Med* 1991; 325: 1593-1596.
36. Thun MJ, Namboodiri MM, Calle EE, Flanders WD, Health CWJ. Aspirin use and risk of fatal cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1322-1327.
37. 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.
38. 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.
39. Benard J. APHS and celecoxib, the new aspirins have arrived. *Bull Cancer* 1998; 85: 605.
40. Ziegler J. Cancer and arthritis share underlying processes. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 802-803.
41. 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.
42. Yan SD, Zhu H, Fu J, et al. Amyloid-β peptide-receptor for advanced glycation endproduct 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.
43. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997; 48: 626-632.

RABEPRAZOLE : A NEW PROTON PUMP INHIBITOR

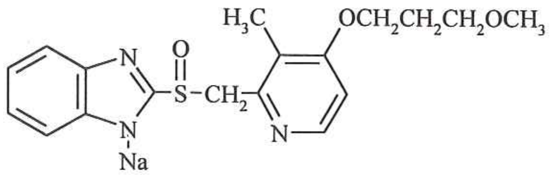
Nongluck Sookvanichsilp

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

Proton pump inhibitor เป็นยาลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ H^+/K^+ ATPase (หรือเรียกว่า proton pump) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ปั๊มกรดสู่กระเพาะอาหาร Rabeprazole เป็นยาใหม่ในกลุ่ม proton pump inhibitor และเป็นอนุพันธ์ benzimidazole ยาตัวอื่นในกลุ่มนี้ ได้แก่ omeprazole, lansoprazole และ pantoprazole

ลักษณะทางเคมี

Rabeprazole มีชื่อทางเคมีว่า 2-{[4-(3-methoxypropoxy)-3-methyl pyridine-2-yl]methylsulphinyl}-1H-benzimidazole ทำเป็นยาในรูปเกลือโซเดียม มีโครงสร้างทางเคมี ดังแสดงในรูปที่ 1 Rabeprazole มีชื่ออื่นคือ pariprazole, E3810 และ LY307640[1,2]



$C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$, M.W. = 381.43

รูปที่ 1. โครงสร้างทางเคมีของ rabeprazole

ประโยชน์ทางการบำบัดรักษา

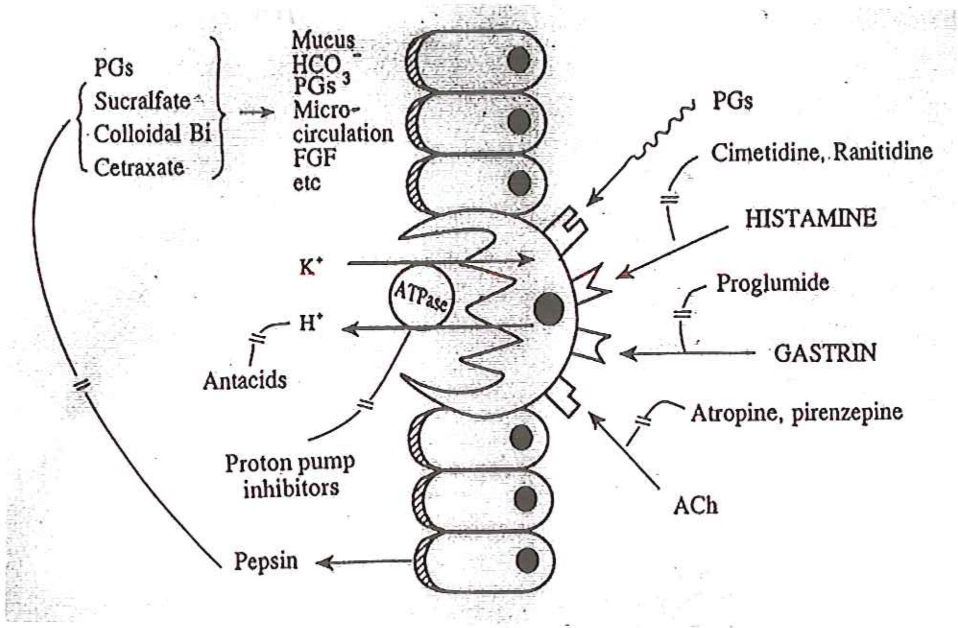
ใช้รักษาแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากกรดในกระเพาะอาหาร ได้แก่ แผลที่กระเพาะอาหาร (gastric ulcer, GU) แผลที่ลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenal ulcer, DU) และหลอดอาหารอักเสบ (reflux esophagitis, RE)[1]

ขนาดที่ใช้รับประทานโดยทั่วไปคือ ครั้งละ 10 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง แต่อาจเพิ่มขนาดยาได้เป็นครั้งละ 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สำหรับระยะเวลาในการรักษา GU และ RE นั้นจะใช้ยานาน 8 สัปดาห์ ส่วน DU จะใช้ยานาน 6 สัปดาห์[1]

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร

ตามปกติแล้วการหลั่งกรดเกิดขึ้นเมื่อได้รับการกระตุ้นจาก histamine, gastrin และ acetylcholine สารเหล่านี้เมื่อจับกับตัวรับของมันเองซึ่งอยู่บน parietal cell ของกระเพาะอาหาร จะกระตุ้นเอนไซม์ H^+/K^+ ATPase ให้ทำมีการปั๊มกรดเข้าสู่ lumen ของกระเพาะอาหาร (รูปที่ 2)[3]

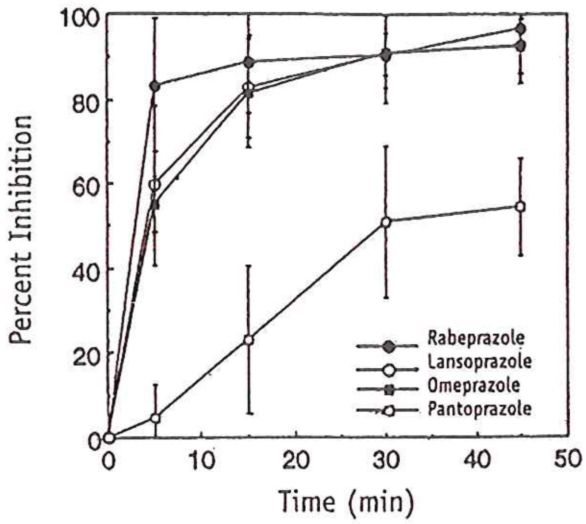


รูปที่ 2. แสดงการกระตุ้นการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร และการออกฤทธิ์ของยาต่างๆ ที่ใช้รักษาแผลในทางเดินอาหารที่เกิดจากกรด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 3)

Rabeprazole เป็น prodrug ในสภาวะแวดล้อมที่เป็นกรดจะเปลี่ยนไปอยู่ในรูป sulphenamide ซึ่งเป็นสารที่ออกฤทธิ์ ดังนั้นฤทธิ์ยาจึงปรากฏเฉพาะที่บริเวณ parietal cell สารที่เป็นตัวแสดงฤทธิ์นี้ออกฤทธิ์โดยจับ sulfhydryl group ของ H^+/K^+ ATPase ที่ตำแหน่ง Cys^{813} หรือ Cys^{322} ทำให้ adenosine triphosphate (ATP) ไม่สามารถจับกับเอนไซม์นี้[4,5] นอกจากนี้ยายังสามารถยับยั้งกระบวนการ K^+-dependent dephosphorylation ด้วย[1,6]

ฤทธิ์ของ rabeprazole ในการยับยั้ง H^+/K^+ ATPase แปรผันตามความเข้มข้นของยา เมื่อศึกษาโดยใช้ชั้นเยื่อเมือกบุกระเพาะอาหาร (gastric mucosa) จากหนู มีค่า median inhibitory concentration (IC_{50}) เท่ากับ 2.6×10^{-7} โมลาร์ ซึ่งแรงกว่า omeprazole ประมาณ 10 เท่า ความแรงในการยับยั้งเอนไซม์นี้ยังแปรผันตาม pH กล่าวคือในสภาวะที่เป็นกรดจะมีฤทธิ์แรงขึ้น[7] ในการออกฤทธิ์ยับยั้ง H^+/K^+ ATPase นี้ rabeprazole เริ่มออกฤทธิ์เร็วกว่า omeprazole และ lansoprazole โดยใช้เวลาเพียง 5 นาทีเทียบกับ 30 นาทีเมื่อใช้ยาสองชนิดหลัง (รูปที่ 3)[4]

การศึกษาในสัตว์ทดลอง rabeprazole มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดแรงกว่า omeprazole และเริ่มออกฤทธิ์เร็วกว่า แต่หมดฤทธิ์เร็วกว่าด้วย การที่ rabeprazole หมดฤทธิ์เร็วกว่าอาจเป็นเพราะยาออกฤทธิ์แบบ reversible ซึ่งต่างจาก omeprazole[7] เมื่อให้ rabeprazole แก่หนูขาว (rat) โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม พบว่ายามีฤทธิ์แรงในการยับยั้งการหลั่งกรด และการหลั่งกรดกลับคืนดังเดิมภายใน 48 ชั่วโมงหลังได้รับยา[8] ในสุนัขที่ได้รับฮีสตามีน



รูปที่ 3 อัตราเร็วในการออกฤทธิ์ยับยั้ง H^+/K^+ ATPase ของ proton pump inhibitors[4]

เพื่อกระตุ้นการหลั่งกรด เมื่อให้ rabeprazole เข้าทางลำไส้เล็กส่วนต้น ในขนาด 31-500 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ที่เวลา 60 นาทีก่อนได้รับฮีสตามีน พบว่าฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดของยานี้แปรผันตามขนาดยาที่ให้ในช่วงดังกล่าวนั้น[9]

การศึกษาในอาสาสมัคร การให้ rabeprazole แก่อาสาสมัครเป็นเวลา 7 หรือ 14 วัน ในขนาด 5, 10, 20 หรือ 40 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง ลดการหลั่งกรดในภาวะปกติลงได้มากน้อยแปรผันตามขนาดยา ส่วนฤทธิ์ลดการหลั่งกรดในภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วยอาหาร พบว่ายาในขนาด 5 กับ 10 มิลลิกรัมให้ผลพอ ๆ กัน และขนาด 20 กับ 40 มิลลิกรัมก็ให้ผลพอ ๆ กัน[1]

เมื่อศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดโดยวัด pH ตลอด 24 ชั่วโมง โดยให้ rabeprazole แก่อาสาสมัครรับประทานเป็นเวลา 4 วันในขนาด 10 หรือ 20 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง พบว่าขนาดดังกล่าวเพียงพอในการยับยั้งการหลั่งกรดตลอด 24 ชั่วโมง[10]

มีการเปรียบเทียบการออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดระหว่าง rabeprazole ในขนาดรับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง กับ omeprazole ในขนาดรับประทานเท่ากัน โดยทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled ในอาสาสมัครชายจำนวน 24 คน ให้ยานาน 8 วัน พบว่า rabeprazole ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดได้เร็วกว่าและมีฤทธิ์แรงกว่า omeprazole[11]

2. *ฤทธิ์อื่น*

2.1 เพิ่มปริมาณ mucin สาร mucin เป็น glycoprotein ที่สร้างโดยชั้นเยื่อเมือกบุกระเพาะอาหาร ทำหน้าที่ช่วยปกป้องผนังกระเพาะอาหาร ในหนูขาวที่ได้รับ rabeprazole ทางปากในขนาดวันละ 20

มิลลิกรัม/กิโลกรัม นาน 2 สัปดาห์ จะเพิ่มปริมาณ mucin ภายในเซลล์ของชั้นเยื่อเมือก และเพิ่มการสร้างด้วย ฤทธิ์ดังกล่าวนี้ต่างจาก omeprazole และ lansoprazole กล่าวคือ omeprazole ลดปริมาณ mucin ภายในเซลล์และลดการสร้าง mucin ด้วย ส่วน lansoprazole ไม่มีผลต่อปริมาณ mucin[2]

2.2 ฤทธิ์ต้าน Helicobacter pylori จากการศึกษาในหลอดทดลองได้แสดงให้เห็นว่า rabeprazole ออกฤทธิ์โดยตรงในการจับกับ *H. pylori* ได้หลายตำแหน่ง ค่า minimum inhibitory concentration (MIC) เท่ากับ 1.57-3.13 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งต่ำกว่า omeprazole และ lansoprazole[12] Rabeprazole ยังออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ urease ของเชื้อนี้[13] (เอนไซม์นี้มีบทบาทในการเปลี่ยนยูเรียให้เป็นแอมโมเนีย เป็นการช่วยปกป้องเชื้อนี้จากสภาพแวดล้อมที่เป็นกรดซึ่งเชื้อทนไม่ได้)

2.3 เพิ่มระดับ gastrin ในพลาสมา ยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งการหลั่งกรด จะเพิ่มระดับ gastrin (วัดในภาวะอดอาหาร) ในซีรั่มได้ ยา rabeprazole ก็เช่นกัน แม้ในบางการศึกษาจะพบว่า การเพิ่ม gastrin นั้นจะไม่ถึงระดับที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม[1] ได้มีการเปรียบเทียบกับ omeprazole โดยทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo controlled ในอาสาสมัครชายจำนวน 24 คน โดยใช้ยาทั้งสองชนิดในขนาดเท่ากัน คือ 20 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง ศึกษานาน 8 วัน พบว่าในวันที่ 8 กลุ่มที่ได้รับ rabeprazole มีระดับของ gastrin ในพลาสมาสูงกว่า[11]

2.4 ผลต่อ collagen regeneration ในหนูขาวที่ทำ ethanol-hydrochloric acid challenge เพื่อชักนำให้เกิดแผลที่กระเพาะอาหาร การให้ยา rabeprazole ฉีดเข้าช่องท้องในขนาด 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ไม่มีผลกดการเพิ่มของระดับ hydroxyproline ในชั้นเยื่อเมือกบุกระเพาะอาหาร ต่างจากการฉีด cimetidine เข้าช่องท้องในขนาด 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ซึ่งกดการเพิ่มสารดังกล่าว แสดงว่า rabeprazole ไม่กดกระบวนการ collagen regeneration จึงช่วยให้แผลหายได้เร็วขึ้น[14]

2.5 อื่นๆ นอกจากที่กล่าวมาแล้ว rabeprazole ในขนาด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ช่วยลดขนาดแผลในกระเพาะอาหารหนูขาวที่ชักนำขึ้นโดยทำให้เกิดความเครียดด้วยการจับให้อยู่ในน้ำ และยายังป้องกันไม่ให้มีการเพิ่มระดับของ leukotriene C_4 และ D_4 ในชั้นเยื่อเมือก ซึ่ง omeprazole มีฤทธิ์ดังกล่าวด้วยเช่นกัน[15] ในผู้ป่วยที่ได้รับ rabe-prazole ในขนาดวันละ 10 หรือ 20 มิลลิ-กรัม นาน 1 ปี ไม่เพิ่มการเกิด enterochro-maffin-like (ECL) hyperplasia[1] การให้ rabeprazole ในขนาดวันละ 20 มิลลิกรัม แก่อาสาสมัครนาน 14 วัน ไม่มีผลรบกวนต่อระดับ testosterone, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), growth hormone, dehydroepiandro-sterone, parathyroid hormone (PTH), insulin, glucagon, renin และ aldosterone นอกจากนี้การให้ rabeprazole แก่ผู้ป่วยยังไม่มีผลรบกวนต่อระดับ cortisol, thyroid hormones (T_3 และ T_4) และ thyroid-stimulating hormone (TSH)[1] ด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

การให้อาสาสมัครรับประทาน rabeprazole ในขนาด 10-80 มิลลิกรัม ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) และ area under the plasma concentration-time curve (AUC) แปรผันตามขนาดยา ส่วนค่าอื่นซึ่งไม่แตกต่างกันมากนัก ได้แก่ เวลาที่เกิดระดับยาสูงสุดในพลาสมา (T_{max}) เวลาครึ่งชีวิต (half-life) และ clearance การรับประทานยาในขนาด 20 มิลลิกรัม มีค่า C_{max} 0.406 มิลลิกรัม/ลิตร ที่เวลา 3.1 ชั่วโมง (T_{max}) ค่า AUC 0.809 มิลลิกรัม/ลิตร.ชั่วโมง เวลาครึ่งชีวิตในพลาสมา 1.02 ชั่วโมง และ clearance 0.504 ลิตร/ชั่วโมง.กิโลกรัม ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ 94.8-97.5% แม้อาหารจะไม่รบกวนต่อค่า C_{max} แต่ค่า T_{max} จะนานขึ้น[16] ยานี้มี bioavailability ค่อนข้างคงที่คือ 51.8%[1] การให้ร่วมกับยาลดกรดไม่ทำให้ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ (ได้แก่ C_{max}, T_{max}, AUC และเวลาครึ่งชีวิต) เปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ[17] ยากระจายไปยังเนื้อเยื่อต่างๆได้ดี รวมทั้งชั้นเยื่อเมือกบุกระเพาะอาหาร กระเพาะอาหาร ลำไส้ ตับ ไต กระเพาะปัสสาวะ และต่อมไทรอยด์[1]

Rabeprazole ถูกเปลี่ยนสภาพที่ตับโดยเอนไซม์ในระบบ cytochrome P450 ซึ่ง ketoconazole (มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4) ไม่รบกวนเมตาบอลิซึมของยานี้ ในพลาสมาพบเมตาบอไลต์อย่างน้อย 5 ชนิด เมตาบอไลต์บางตัว (desmethyl metabolite) มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดด้วย อย่างไรก็ตามตรวจไม่พบสารนี้ในพลาสมาคน[1] ยาประมาณ 90% ถูกขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งส่วนใหญ่อยู่ในรูปเมตาบอไลต์ ที่เหลือถูกขับออกทางอุจจาระ ยาที่ถูกขับออกทางปัสสาวะจะอยู่ในรูปที่ควบจับกับ mercapturic acid หรืออยู่ในรูปของ carboxylic acid และเมตาบอไลต์อีก 2 ชนิด[1,2]

คนสูงอายุ ($\geq$ 65 ปี) มีค่า C_{max}, AUC และเวลาครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับคนอายุน้อย (19-29 ปี) ในขณะที่ T_{max} ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน อย่างไรก็ตามยานี้ไม่สะสมในร่างกาย จึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในคนสูงอายุ[18]

ผู้ป่วยโรคตับแข็งเรื้อรังที่ได้รับ rabeprazole ในขนาด 20 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง ค่า C_{max}, AUC และเวลาครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยโรคตับแข็งระดับอ่อนจนถึงระดับปานกลางจะไม่เกิดการสะสมยา จึงไม่ต้องปรับขนาดยาที่ใช้ แต่ถ้าเป็นโรคตับแข็งรุนแรงอาจต้องคำนึงในเรื่องการปรับขนาดยาที่ใช้[19]

ส่วนผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องที่ต้องทำ hemodialysis ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ต่างๆ เมื่อเทียบกับอาสาสมัครแล้ว ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกจึงไม่ต้องปรับขนาดยาที่ใช้[1]

การศึกษาทางคลินิก

1. *Gastric ulcer*

Rabeprazole เปรียบเทียบกับยาหลอก ศึกษาในผู้ป่วย 94 คน ให้ยา rabeprazole ในขนาดรับประทานวันละ 20 หรือ 40 มิลลิกรัม นาน 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก พบว่ายาทั้งสองขนาดดังกล่าวให้ประสิทธิผลพอๆ กัน ซึ่งดี

กว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p \leq 0.001$) คือมี healing rate 90%, 86% และ 39% ตามลำดับ[20]

Rabeprazole* *เปรียบเทียบกับ famotidine ศึกษาในผู้ป่วย 241 คน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ให้ยา rabeprazole ในขนาดรับประทาน 20 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง เทียบกับ famotidine ในขนาดรับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ทำการประเมินผลทุก 2 สัปดาห์ พบว่า rabeprazole ให้ประสิทธิผลสูงกว่า โดยมี cumulative healing rate ในสัปดาห์ที่ 2 เป็น 19.1% เทียบกับ 5.9%, สัปดาห์ที่ 4 เป็น 73.0% เทียบกับ 30.1%, สัปดาห์ที่ 6 เป็น 94.1% เทียบกับ 64.6% และสัปดาห์ที่ 8 เป็น 97.2% เทียบกับ 78.4%[2]

2. Duodenal ulcer

Rabeprazole* *เปรียบเทียบกับยาหลอก ศึกษาในผู้ป่วย 100 คน ให้ยา rabeprazole ในขนาดรับประทานวันละ 20 หรือ 40 มิลลิกรัม นาน 4 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับการให้ยาหลอก พบว่ายาทั้งสองขนาดให้ประสิทธิผลไม่แตกต่างกันและสูงกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p \leq 0.001$) คือมีค่า healing rate 79%, 91% และ 39% ตามลำดับ ยาทั้งสองขนาดยังช่วยทุเลาอาการปวดแผลได้ดีกว่ายาหลอกทั้งความถี่และความรุนแรง[20]

Rabeprazole* *เปรียบเทียบกับ famotidine ศึกษาในผู้ป่วย 240 คน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ให้ยา rabeprazole ในขนาดรับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง เทียบกับ famotidine ในขนาดรับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง ทำการประเมินผลทุก 2 สัปดาห์ พบว่า rabeprazole ให้ประสิทธิผลสูงกว่า โดยมี cumulative healing rate ในสัปดาห์ที่ 2 เป็น 58.0% เทียบกับ 33.7%, สัปดาห์ที่ 4 เป็น 92.3% เทียบกับ 76.5% และสัปดาห์ที่ 6 เป็น 95.5% เทียบกับ 88.5%[2]

Rabeprazole* *เปรียบเทียบกับ ranitidine ศึกษาในผู้ป่วย 376 คน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่า rabeprazole ในขนาดรับประทานวันละ 20 มิลลิกรัม ให้ประสิทธิผลสูงกว่า ranitidine ในขนาดรับประทานวันละ 300 มิลลิกรัม โดยมี healing rate 88% เทียบกับ 76% และ rabeprazole ยังทุเลาอาการปวดแผลได้ดีกว่า[21]

Rabeprazole* *เปรียบเทียบกับ omeprazole ศึกษาแบบ randomized, double-blind, multicentre ในผู้ป่วย 205 คน เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ โดยให้ rabeprazole ในขนาดรับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้งแก่ผู้ป่วยจำนวน 102 คน ส่วนผู้ป่วยอีก 103 คนได้รับ omeprazole ในขนาดรับประทานเช่นเดียวกัน ทำการประเมินผลหลังสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 4 พบว่ายาทั้งสองให้ประสิทธิผลในการรักษาแผลพอ ๆ กัน (ค่า healing rate ในสัปดาห์ที่ 2 ของ rabeprazole และ omeprazole เป็น 69% และ 62% ส่วนค่าในสัปดาห์ที่ 4 เป็น 98% และ 93% ตามลำดับ) แต่ rabeprazole ทุเลาอาการปวดแผลช่วงเวลากลางวันได้ดีกว่า ($p = 0.038$)[22]

3. *Gastroesophageal reflux disease*

Rabeprazole เปรียบเทียบกับยาหลอก ศึกษาในผู้ป่วย 103 คน ให้ยา rabeprazole ในขนาดรับประทานครั้งละ 10, 20 หรือ 40 มิลลิกรัม นาน 8 สัปดาห์เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ายาทั้งสามขนาดให้ประสิทธิผลพอ ๆ กัน และดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) ไม่ว่าจะประเมินผลในสัปดาห์ที่ 4 หรือสัปดาห์ที่ 8 โดย healing rate ในสัปดาห์ที่ 8 เป็น 93%, 84%, 85% และ 12% ตามลำดับ ยาทั้งสามขนาดยังช่วยทุเลาอาการปวดแผลได้ดีกว่ายาหลอกทั้งความถี่และความรุนแรง[20]

Rabeprazole เปรียบเทียบกับ ranitidine ศึกษาในผู้ป่วย 338 คน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ พบว่า rabeprazole ในขนาดรับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง ให้ประสิทธิผลสูงกว่า ranitidine ในขนาดรับประทานครั้งละ 150 มิลลิกรัมวันละ 4 ครั้ง ไม่ว่าจะประเมินผลในสัปดาห์ที่ 4 หรือสัปดาห์ที่ 8 และอาการแสบอก (heart burn) ในกลุ่มที่ได้รับ rabeprazole มีน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ ranitidine[23]

Rabeprazole เปรียบเทียบกับ omeprazole ศึกษาแบบ randomized, double-blind, multicentre ในผู้ป่วย 202 คน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ โดยให้ rabeprazole ในขนาดรับประทานครั้งละ 20 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้งแก่ผู้ป่วย 100 คน ส่วนผู้ป่วยอีก 102 คนได้รับ omeprazole ในขนาดรับประทานเดียวกัน ประเมินผลหลังสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 4 และสัปดาห์ที่ 8 พบว่ายาทั้งสองให้ประสิทธิผลเท่าเทียมกันทั้ง healing rate (ค่าของ rabeprazole และ omeprazole ในสัปดาห์ที่ 4 เป็น 81% เท่ากัน และในสัปดาห์ที่ 8 เป็น 92% และ 94% ตามลำดับ) และการบรรเทาอาการแสบอก นอกจากนี้ค่าเฉลี่ยของการเปลี่ยนแปลง fasting serum gastrin มีพอ ๆ กัน และผลการทำ ECL cell histology ก็ไม่แตกต่างกันด้วย[24]

4. *ผลต่อ H. pylori*

ในการรักษา *H. pylori* โดยทั่วไปจะใช้ยาร่วมกันไม่ต่ำกว่า 3 ชนิด ซึ่งจะเป็นยาที่ยับยั้งการหลั่งกรด 1 ชนิดร่วมกับยาต้านจุลชีพอีก 2 ชนิด มีการจัดตารางการบริหารยาที่หลากหลายและให้ cure rate ที่แตกต่างกัน การให้ rabeprazole อย่างเดียวไม่มีผลในการรักษา *H. pylori*[20] ต้องให้ร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่น

มีการศึกษาแบบ randomized, double-blind ในผู้ป่วย 75 คนที่มีกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง โดยอาจมี ulcer หรือไม่มี แต่ตรวจพบ *H. pylori* ยาที่ให้ ได้แก่ rabeprazole 20 มิลลิกรัม (R), clarithromycin 500 มิลลิกรัม (C), metronidazole 400 มิลลิกรัม (M) และ amoxicillin 1 กรัม (A) ยาแต่ละชนิดให้รับประทานวันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน โดยมีการให้ร่วมกัน 4 แบบ เมื่อประเมินผลโดยดู cure rate* พบดังนี้ คือ RCM (100%) > RAC (95%) > RAM (90%) > RC (63%)[25]

Rabeprazole เปรียบเทียบกับ omeprazole และ lansoprazole มีการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ proton pump inhibitors 3 ชนิด โดย omeprazole ใช้ในขนาด 20 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง (O), lansoprazole ใช้ในขนาด 30 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง (L)

และ rabeprazole ใช้ในขนาด 20 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง (R) ให้ยาแต่ละชนิดร่วมกับยาต้านจุลชีพอีก 2 ชนิด คือ amoxicillin 500 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้ง (A) และ clarithromycin 200 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง (C) ยาทุกชนิดให้รับประทานเป็นเวลา 7 วัน โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย 221 คนที่ตรวจพบ *H. pylori* ทำการประเมินผลโดยทำ ^{13}C urea breath test ที่ 1 เดือนหลังสิ้นสุดการรักษา พบว่าให้ประสิทธิผลพอ ๆ กัน คือ cure rate* ของกลุ่มที่ได้รับ OAC (ผู้ป่วย 75 คน) กลุ่ม LAC (ผู้ป่วย 74 คน) และกลุ่ม RAC (ผู้ป่วย 72 คน) เป็น 85%, 84% และ 88% ตามลำดับ[26]

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ [1,2,22,24,25]

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อยาได้ดี ไม่ว่าจะใช้ยาในขนาดวันละ 10 หรือ 20 มิลลิกรัม เป็นเวลานาน 4 หรือ 8 สัปดาห์ อาการข้างเคียงที่พบได้น้อยจนถึงพบได้ปานกลาง ได้แก่ อาการไม่สบายกาย ท้องเดิน คลื่นไส้ ผื่นขึ้นที่ผิวหนัง ปวดศีรษะและวิงเวียน ค่าทางห้องปฏิบัติการที่อาจผิดปกติ ได้แก่ platelet count, total cholesterol, lactate dehydrogenase, WBC count, BUN และเอนไซม์จากตับ

ปฏิกิริยาระหว่างยา[1,2]

1. การใช้ rabeprazole ร่วมกับ ketoconazole จะทำให้ค่า C_{max} และ AUC ของ ketoconazole ลดลง เนื่องจาก ketoconazole ต้องการสภาวะในกระเพาะอาหารที่เป็นกรดเพื่อการแตกตัวและถูกดูดซึม ยาใดที่มีฤทธิ์ลดการหลั่งกรดจะมีผลลดระดับยาในเลือดได้ จึงควรหยุดยา rabeprazole ก่อนเริ่มใช้ ketoconazole

2. Rabeprazole จะทำให้ค่า C_{max}, AUC และเวลาครึ่งชีวิตของ digoxin เพิ่มขึ้น ดังนั้นหากใช้ยาทั้งสองชนิดนี้ร่วมกัน ต้องหมั่นติดตามวัดระดับยา digoxin

3. ไม่พบปฏิกิริยาระหว่างยาต่อไปนี้เมื่อให้ร่วมกับ rabeprazole ได้แก่ diazepam, theophylline, warfarin และ phenytoin

ข้อควรระวังในการใช้

1. ระวังการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่กล่าวแล้วข้างต้น

2. ในผู้ป่วยโรคตับ ค่า C_{max}, AUC และเวลาครึ่งชีวิตของยาเพิ่มขึ้น ดังนั้นในผู้ป่วยโรคตับรุนแรง อาจต้องลดขนาดยาลง

3. การใช้ยานี้เป็นเวลานาน ควรเฝ้าระวังการเกิด ECL hyperplasia แม้จะยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับความผิดปกติทาง ECL cell histology ก็ตาม

4. ไม่ควรใช้ยานี้ในเด็ก สตรีมีครรภ์ และสตรีระยะให้นมบุตร เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ยานี้ในบุคคลดังกล่าว

สรุป

Rabeprazole เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ H^+/K^+ ATPase (proton pump) มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งการ

*เป็นค่า ITT (intention-to-treat) cure rate คิดจากผู้ป่วยทั้งหมดที่เข้าร่วมการศึกษาในแต่ละกลุ่ม และผู้ป่วยที่ไม่ได้ทำ breath test ไม่ว่ากรณีใดจะถือว่ารักษาไม่ได้ผล

หลั่งกรด ในหลอดทดลองยานี้มีฤทธิ์แรงกว่า omeprazole แต่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นกว่า การศึกษาทางคลินิกพบว่ายานี้ให้ประ-สิทธิผลในการรักษา gastric ulcer, duodenal ulcer และ gastro-esophageal reflux disease ได้ดีกว่ายาหลอก, famotidine และ raniti-dine และให้ประสิทธิผลพอ ๆ กับ omepra-zole การใช้ rabeprazole ร่วมกับยาต้านจุลชีพอื่นอีก 2 ชนิด เช่น ร่วมกับ amoxicillin และ clarithromycin หรือร่วมกับ clarithro-mycin และ metronidazole โดยใช้ยานาน 7 วัน ให้ประสิทธิผลดีในการกำจัดเชื้อ *H. pylori* ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อยาได้ดี ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจพบ ได้แก่ ไม่สบายกาย ท้องเดิน คลื่นไส้ ผื่นขึ้นที่ผิวหนัง ปวดศีรษะ และวิงเวียน เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Rabeprazole-Pariet® product monograph.
2. Prakash A, Faulds D. Rabeprazole. *Drugs* 1998;55:261-7.
3. นงลักษณ์ สุขวาณิชย์ศิลป์. ยาที่ใช้ในระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal drugs). ใน: จุฑามณี สุทธิสีสังข์, รัชนี เมฆมณี, บรรณาธิการ. *ตำราเภสัชวิทยา เล่ม 1*, ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 2. กรุงเทพมหานคร: นิวไทยมิตรการพิมพ์, 2540: 475-503.
4. Besancon M, Simon A, Sachs G, et al. Sites of reaction of the gastric H^+,K^+-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents. *J Biol Chem* 1997;272:22438-46.
5. Morii M, Hamatani K, Takeguchi N. The proton pump inhibitor, E3810, binds to the N-terminal half of the alpha-subunit of gastric H^+,K^+-ATPase. *Biochem Pharmacol* 1995;49:1729-34.
6. Morii M, Takeguchi N. Different biochemical modes of action of two irreversible H^+,K^+-ATPase inhibitors, omeprazole and E3810. *J Biol Chem* 1993;268:21553-9.
7. Fujisaki H, Oketani K, Shibata H, et al. Investigation of inhibitory action of E3810 on H^+,K^+-ATPase. *Folia Pharmacol Jpn* 1993;102:389-97.
8. Tomiyama Y, Morii M, Takeguchi N. Specific proton pump inhibitors E3810 and lansoprazole affect the recovery process of gastric secretion in rats differently. *Biochem Pharmacol* 1994;48:2049-55.
9. Fujisaki H, Shibata H, Oketani K, et al. Inhibitions of acid secretion by E3810 and omeprazole, and their reversal by glutathione. *Biochem Pharmacol* 1991;42:321-8.
10. Hongo M, Kimpara T, Moriyama S, et al. Effect of rabeprazole (E3810), a novel proton pump inhibitor, on intragastric pH in healthy volunteers. *Tohoku J Exp Med* 1998;86:43-50.
11. Williams MP, Sercombe J, Hamilton MI, et al. A placebo-controlled trial to assess the effects of 8 days of dosing with rabeprazole versus omeprazole on 24-h intragastric acidity and plasma gastrin concentrations in young healthy male subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1079-89.
12. Hirai M, Azuma T, Ito S, et al. A proton pump inhibitor, E3810, has antibacterial activity through binding to *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1995;30:461-4.
13. Tsuchiya M, Imamura L, Park JB, et al. *Helicobacter pylori* urease inhibition by rabeprazole, a proton pump inhibitor. *Biol Pharm Bull* 1995;18:1053-6.
14. Suzuki T, Tsukamoto Y, Goto H, et al. Effects of histamine H_2-receptor antagonists and a proton pump inhibitor on the mucosal hydroxyproline content of ethanol-HCl-induced gastric lesions in rats. *Digestion* 1992;51:161-7.
15. Goto H, Sugiyama S, Tsukamoto Y, et al. Effects of two benzimidazoles as proton pump inhibitors on water immersion stress-induced gastric ulcers in rats. *Arzneimittel Forschung* 1991;41:635-7.
16. Yasuda S, Ohnishi A, Ogawa T, et al. Pharmacokinetic properties of E3810, a new proton pump inhibitor, in healthy male

volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32:466-73.

17. Yasuda S, Higashi S, Murakami M, et al. Antacids have no influence on the pharma cokinetics of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999;37:249-53.
18. Laurent AL, Merritt GJ, Setoyama T, et al. Rabeprazole: pharmacokinetics and safety in the elderly. *Clin Geriatr* 1999:7:27-33.
19. Hoyumpa AM, Trevino-Alanis H, Grimes I, et al. Rabeprazole: pharmacokinetics in patients with stable, compensated cirrhosis. *Clin Ther* 1999;21:691-701.
20. Cloud ML, Enas N, Humphries TJ, et al. Rabeprazole in treatment of acid peptic diseases: results of three placebo-controlled dose-response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer, and gastroesophageal reflux disease (GERD). The Rabeprazole Study Group. *Dig Dis Sci* 1998;43:993-1000.
21. Humphries TJ, Spera A, Breiter J, et al. Rabeprazole sodium once daily is superior to ranitidine 150 mg bid in the healing of active duodenal ulcer [abstract]. *Gastroenterology* 1997;112:A154.
22. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, et al. Comparison of rabeprazole 20 mg versus omeprazole 20 mg in the treatment of active duodenal ulcer: a European multi-centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:179-86.
23. Humphries TJ, Spera A, Breiter J. Rabepra zole sodium (E3810) once daily is superior to ranitidine 150 mg qid in the healing of erosive or ulcerative gastroesophageal reflux disease [abstract]. *Gastroenterology* 1996;110 (suppl):139.
24. Dekkers CP, Beker JA, Thjodleifsson B, et al. Double-blind comparison of rabeprazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in the treatment of erosive or ulcerative gastro-oesophageal reflux disease. The European Rabeprazole Study Group. *Aliment Pharma col Ther* 1999;13:49-57.
25. Stack WA, Knifton A, Thirlwell D, et al. Safety and efficacy of rabeprazole in combination with four antibiotic regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis with or without peptic ulceration. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1909-13.
26. Miwa H, Ohkura R, Murai T, et al. Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection-comparison with omeprazole and lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:741-6.

SERTRALINE: A selective central serotonin reuptake inhibitor

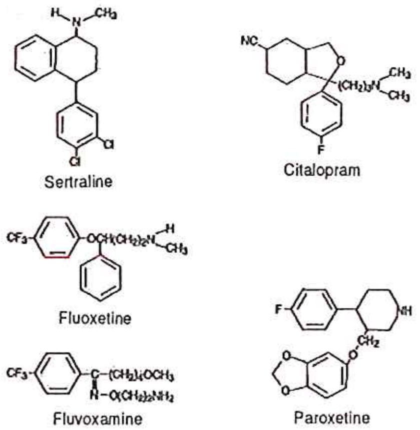
Chaicharn Sangdee

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai, 50200, Thailand.

โรคซึมเศร้าเป็นโรคที่ส่วนใหญ่ (50-75%) จะได้รับการมองข้ามและวินิจฉัยไม่ถี่ถ้วน และอาจไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมเพียงพอ (60%)[1] อุบัติการณ์ของโรคนี้ในประชากรคือ 18% โดยผู้หญิงมีโอกาสเป็นโรคนี้สูงกว่าผู้ชายประมาณ 1.5-3.0 เท่า โอกาสที่โรคนี้จะเป็นซ้ำอีกมีประมาณ 80% และอีกประมาณ 15% จะเป็นแบบเรื้อรังตลอดชีวิต โรคนี้ทำให้เกิดการสูญเสียทั้งทางตรงและทางอ้อมอย่างมหาศาล การสูญเสียทางตรงคือค่ารักษาพยาบาล ส่วนการสูญเสียทางอ้อมคือการขาดรายได้ของทรัพยากรบุคคลทั้งผู้ป่วยและญาติที่ต้องดูแลผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด ความเครียดทางอารมณ์ของผู้เกี่ยวข้อง และการเสียชีวิตก่อนวัยอันควรของผู้ป่วยจากการฆ่าตัวตาย (อุบัติการณ์การฆ่าตัวตายเกิดประมาณ 15%) แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์มักจะพิจารณาค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคซึมเศร้าจากราคายาโดยไม่ได้พิจารณาค่าใช้จ่ายโดยรวมหรือการสูญเสียด้านอื่นๆ โดยความเป็นจริงแล้ว ค่าใช้จ่ายด้านยาคิดเฉลี่ยแล้วมีมูลค่าเพียงประมาณ 2% ของค่าใช้จ่ายทั้งหมดและเพียงประมาณ 12% ของค่าใช้จ่ายโดยตรงด้านการรักษาพยาบาลเท่านั้น[1] ดังนั้นการวินิจฉัยโรคซึมเศร้าอย่างถูกต้องแม่นยำและการรักษาโรคนี้ให้เกิดประสิทธิผลสูงสุดจะช่วยลดค่าใช้จ่ายลดการสูญเสีย รวมทั้งเพิ่มคุณภาพชีวิตทั้งของผู้ป่วยและบุคคลใกล้ชิดทุกฝ่ายอย่างมาก ในอดีต ยากลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) เป็นกลุ่มยาที่นิยมใช้รักษาโรคซึมเศร้ามากที่สุด แต่ยากลุ่มนี้มีผลข้างเคียงมากจนทำให้แพทย์หลายท่านโดยเฉพาะแพทย์ทั่วไปใช้ขนาดที่ต่ำเกินกว่าที่จะได้ผลในการรักษาเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยา ขณะนี้มียากลุ่มใหม่ที่มีฤทธิ์จำเพาะในการยับยั้งการนำ serotonin กลับเข้าเซลล์ประสาท (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) เช่น fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, citalopram และ ล่าสุดคือ sertraline[2,3] (ดูสูตรโครงสร้างข้างล่างนี้) แม้ว่ายาเหล่านี้จะมีกลไกการออกฤทธิ์ที่คล้ายคลึงกัน แต่มีความจำเพาะในการยับยั้งการนำ serotonin กลับเข้าเซลล์ประสาทไม่เท่ากัน[4,5] ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป บทความนี้จะกล่าวเน้นถึง sertraline เป็นหลัก

ผลต่อสารสื่อประสาทในสมอง

Sertraline ยับยั้งการนำ serotonin กลับเข้าสู่เซลล์ประสาทด้วยความแรงที่สูงกว่า fluoxetine, fluvoxamine, clomipramine, imipramine และ amitriptyline ประมาณ 5, 9, 2, 14 และ 21 เท่า ตามปลายประสาทที่ทำหน้าที่ในการนำ serotonin กลับเข้าเซลล์ประสาทด้วยค่า Ki 1.7 mmol/L



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของยากลุ่ม SSRIs Sertraline, Citalopram, Fluoxetine, Fluvoxamine และ Paroxetine

แต่ยับยั้งการนำ norepinephrine กลับเข้าเซลล์ประสาทน้อยกว่ายาอื่นๆ ดังกล่าวมาก (ตารางที่ 1) และยับยั้งการนำ dopamine กลับเซลล์ประสาทน้อยมาก[5]

ผลต่อรีเซพเตอร์ต่างๆ

Sertraline ไม่จับกับรีเซพเตอร์ของ muscarinic, histamine ชนิด H_1, serotonin ชนิด 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_2, dopamine ชนิด D_2, α_1, α_2 และ β adrenergic อย่างมีนัยสำคัญ[6] ซึ่งคุณสมบัตินี้ต่างจากยากลุ่ม TCA (ตารางที่ 2) การที่ sertraline ไม่จับกับรีเซพเตอร์เหล่านี้เป็นเหตุผลสำคัญที่ทำให้ sertraline มีผลข้างเคียงต่ำ ซึ่งจะได้กล่าวโดยละเอียดในส่วนผลข้างเคียงต่อไป

ผลของ sertraline และยารักษาโรคซึมเศร้าอื่นๆ ต่อการยับยั้งการนำ serotonin กลับเข้าเซลล์ประสาท หรือผลต่อการจับกับรีเซพเตอร์ชนิดต่างๆ นี้ เป็นผลที่เกิดอย่างเฉียบพลัน แต่ผลการรักษาโรคซึมเศร้าด้วยยาเหล่านี้จะเกิดขึ้นอย่างช้าๆ โดยใช้เวลาประมาณ 1-2 สัปดาห์ หลังจากได้รับยาอย่างต่อเนื่อง จึงมีความพยายามที่จะศึกษาผลระยะยาวของ sertraline และยารักษาโรค

ตารางที่ 1. การยับยั้งการนำกลับของ radiolabelled monoamines เข้า brain synaptosome ของหนูขาวโดยยารักษาโรคซึมเศร้าต่างๆ (ดัดแปลงจาก Koe 1990)[5]

ยา	IC_{50} (μmol/L)			Selectivity (IC_{50} ratio)
	[^{3}H]Serotonin	[^{3}H]Norepinephrine	[^{3}H]Dopamine	Norepinephrine: Serotonin
Sertraline	0.058	1.2	1.1	21.0
Fluvoxamine	0.54	1.9	45.0	3.5
Fluoxetine	0.27	0.74	12.0	2.7
Clomipramine	0.099	0.11	8.1	1.1
Imipramine	0.81	0.066	20.0	0.081
Amitriptyline	1.2	0.13	13.0	0.11

IC_{50} = ความเข้มข้นที่ยับยั้งการนำ monoamine กลับเข้าเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องได้ 50%

ซึมเศร้าอื่นๆ เมื่อได้รับ sertraline และยารักษาโรคซึมเศร้าอื่นๆ จะทำให้ระดับของ serotonin ที่บริเวณปลายประสาทเพิ่มขึ้นและเกิดการกระตุ้น serotonin รีเซพเตอร์มากขึ้นทั้งที่ presynaptic (autoreceptor) และ postsynaptic การได้รับ sertraline และยารักษาโรคซึมเศร้าอื่นๆ ระยะยาว จะทำให้มีการกระตุ้น serotonin autoreceptor เพิ่มขึ้น ส่งผลให้การสื่อสารของระบบ serotonin ลดลง[5] ผลต่อระบบประสาท serotonin ดังกล่าวน่าจะมีส่วนเกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของ sertraline และยารักษาโรคซึมเศร้าอื่นๆ ในการรักษาโรคซึมเศร้า เนื่องจาก sertraline มีฤทธิ์เหมือนกับยารักษาโรคซึมเศร้าอื่นๆ ประการหนึ่งคือมีผลต่อระบบประสาท serotonin เท่านั้น แต่ผลต่อระบบประสาท serotonin จะมีส่วนในการรักษาโรคซึมเศร้ามากน้อยเพียงใดยังไม่ทราบแน่ชัดในขณะนี้ การที่ sertraline มีผลต่อสารสื่อประสาทชนิดอื่นค่อนข้างน้อย จึงน่าจะมีผลต่อการสื่อสารของสารสื่อประสาทและต่อ รีเซพเตอร์อื่นๆ น้อยด้วย ซึ่งผลในส่วนนี้น่าจะสัมพันธ์กับการที่ sertraline มีผลข้างเคียงน้อยกว่ายารักษาโรคซึมเศร้าอื่นๆ โดยเฉพาะยาในกลุ่ม TCA

ผลต่อการทำงานของระบบประสาทอื่นๆ

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามักจะมีความเฉื่อยชาทางอารมณ์และทางกาย ไม่มีความคิดริเริ่ม นอนไม่หลับ Sertraline (50-200 มก./วัน) และยารักษาโรคซึมเศร้าอื่นๆ ในขนาดที่ใช้ในการรักษาสามารถเพิ่มความตื่นตัวและสมรรถนะทางจิตของผู้ป่วย และช่วยให้ผู้ป่วยกลับนอนหลับได้ตามปกติ[7] ผลดัง

ตารางที่ 2. ความเข้มข้นของ sertraline และยารักษาโรคซึมเศร้าอื่นๆ ที่ยับยั้งการจับกับรีเซพเตอร์ต่างๆ ของ radioligands ได้ 50%, IC_{50} (ดัดแปลงจาก Dechant และ Clissold 1991)[6]

รีเซพเตอร์:	α_1	α_2	β	D_2	5-HT_1	5-HT_2	H_1	MUS
[^{3}H]-ligand	PRA	CLO	DHA	SPIP	SERO	KETAN	MEP	QNB
Sertraline	+	–	–	–	–[a]	–	–	–
Paroxetine	–	–		+	–			++
Fluvoxamine	–	–		–	–			–
Fluoxetine	–	–		–	–			+
Citalopram	+	–		–	–			+
Amitriptyline	++	++		+	+	+++	++	+++
Imipramine	++	+		+	+	++	++	++
Clomipramine	++	+		++	+	++	++	++
Desipramine	+	+	+	+	+	++	+++	++
Mianserin	++	++		+	+	+++		++

[a] 5-HT_{1B} รีเซพเตอร์; คำย่อและสัญญลักษณ์: พิสัยของ IC_{50}: – คือ $\geq 10^4$ nmol/L; + คือ 10^3 ถึง 10^4 nmol/L; ++ คือ 10 ถึง 10^3 nmol/L; +++ คือ < 10 nmol/L; MUS = muscarinic; PRA = prazosin; CLO = clonidine; DHA = dihydroalprenolol; SPIP = spiperone; KETAN = ketanserin; MEP = mepyramine; QNB = quinuclidinylbenzilate

กล่าวอาจเกี่ยวข้องกับการที่ยาเหล่านี้เพิ่มการทำงานของระบบประสาท serotonin หรืออาจเกิดจากการที่ยาเหล่านี้บรรเทาอาการที่เป็นสาเหตุของโรคซึมเศร้า จึงเป็นผลทางอ้อมให้อาการอื่น ๆ ที่เกิดจากโรคซึมเศร้าทุเลาลงด้วยก็ได้

ผลต่อระบบไหลเวียนเลือด

TCA มีฤทธิ์ต่อระบบนี้มากแม้ในขนาดที่ใช้ในการรักษา โดยทำให้ความดันเลือดลดลงเมื่อเปลี่ยนอิริยาบท (postural hypotension) และหัวใจเต้นเร็ว ในขนาดสูงอาจทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmias) และในขนาดที่เป็นพิษทำให้หัวใจเต้นแบบรัวพริ้วได้ (cardiac fibrillation)[8,9] ในขนาดที่ใช้รักษายังไม่พบว่า sertraline ทำให้หัวใจเต้นเร็วหรือเกิดความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ แต่ยังไม่มีการวิจัยอย่างถี่ถ้วนว่า sertraline มีผลอย่างไรต่อระบบไหลเวียนเลือดในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่เป็นโรคหัวใจอยู่ก่อนแล้ว ผลที่ไม่พึงประสงค์ของ TCA ต่อระบบไหลเวียนเลือดในด้านที่ทำให้ความดันเลือดลดลงเมื่อเปลี่ยนอิริยาบทส่วนหนึ่งเชื่อว่าเกิดจากการที่ยากลุ่มนี้สกัดกั้นการนำ norepinephrine กลับเข้าเซลล์ประสาทในสมองส่วนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมความดันเลือด ทำให้ norepinephrine กระตุ้น α_2 รีเซพเตอร์ได้มากขึ้น ร่วมกับการที่ยากลุ่มนี้สามารถกระตุ้น α_2 รีเซพเตอร์โดยตรง จึงทำให้ความดันเลือดลดลง ส่วนพิษต่อหัวใจเชื่อว่าเกิดจากการสกัดกั้นการนำ norepinephrine กลับเข้าเซลล์ประสาท adrenergic ที่ไปเลี้ยงหัวใจ ร่วมกับฤทธิ์ในการสกัดกั้น muscarinic รีเซพเตอร์ที่หัวใจ ฤทธิ์ทั้งสองนี้จะเสริมให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นจนอาจทำให้เต้นผิดจังหวะหรือเต้นแบบรัวพริ้วได้ตามขนาดที่ได้รับหรือตามความไวของหัวใจต่อฤทธิ์ดังกล่าว ผลเหล่านี้ทำให้มีข้อจำกัดในการเพิ่มขนาดของยาให้ได้ผลในการรักษา และทำให้แพทย์หลายท่านใช้ขนาดของยาต่ำกว่าที่ควรจะเป็น เนื่องจากเกรงว่าจะทำให้เกิดพิษต่อระบบนี้ เนื่องจาก sertraline มีผลไม่พึงประสงค์ต่อระบบไหลเวียนเลือดน้อยมาก และผู้ป่วยที่เป็นโรคซึมเศร้าส่วนใหญ่จะเป็นผู้สูงอายุและมักมีโรคของระบบไหลเวียนเลือดอยู่ก่อนแล้ว จึงทำให้ sertraline ปลอดภัยกว่ายารักษาโรคซึมเศร้าอื่น ๆ[10,11]

ผลต่อพฤติกรรมการรับประทานอาหาร

เชื่อกันว่า serotonin ในสมองมีบทบาทในการยับยั้งการรับประทานอาหาร และสารที่เพิ่มการทำงานของระบบประสาท serotonin เช่น สารต้นกำเนิดของการสังเคราะห์ serotonin (5-hydroxytryptophan) ยาที่ยับยั้งการนำ serotonin กลับเข้าเซลล์ประสาท (fluoxetine) หรือยาที่เพิ่มการหลั่งของ serotonin (fenfluramine) ทำให้หนูขาวไม่อยากอาหารและน้ำหนักตัวลดลง และ sertraline ก็ทำให้เกิดผลเช่นเดียวกันในสัตว์ทดลอง[12] อย่างไรก็ตาม ยาที่ใช้รักษาโรคซึมเศร้ารวมทั้ง Sertraline และ SSRIs อื่น ๆ ไม่ทำให้ผู้ป่วยลดการรับประทานอาหารหรือไม่ทำให้น้ำหนักตัวลดลง เนื่องจากผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามักจะไม่อยากอาหาร แต่เมื่ออาการโรคซึมเศร้าดีขึ้นจากฤทธิ์ของยา ผู้ป่วยจะกลับรับประทานอาหารได้ตามปกติ

เภสัชจลนศาสตร์

Sertraline ถูกดูดซึมอย่างช้าๆ จากทางเดินอาหาร ความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดเกิดขึ้นที่ประมาณ 6-8 ชั่วโมงหลังการรับประทานยา[2] การรับประทานยานี้ร่วมกับอาหารจะเพิ่มการดูดซึมยาและความเข้มข้นของยาในเลือดได้ประมาณ 25% หลังการดูดซึม sertraline จะกระจายตัวไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี และความเข้มข้นของ sertraline ในสมองจะสูงกว่าในเลือดประมาณ 40 เท่า ปริมาตรการกระจายตัวของยานี้มากกว่า 20 ลิตร/กก. น้ำหนักตัวและจับกับพลาสมาโปรตีนมากกว่า 97%[13] Sertraline ถูกเปลี่ยนที่ตับอย่างมากให้เป็น demethyl-sertraline, demethyl-sertraline ketone, α-hydroxy ketone และ alcohol ตามลำดับ เมตาบอไลท์เหล่านี้ถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะและน้ำดี[2] มีเพียง 0.2% ของ sertraline เท่านั้นที่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม Sertraline มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 26 ชั่วโมง จึงสามารถให้ยาวันละครั้งซึ่งทำให้สะดวกต่อการให้ยาแก่ผู้ป่วย[2] แม้ว่าครึ่งชีวิตของยาจะเพิ่มเป็น 36 ชั่วโมงในผู้สูงอายุ แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้

ผลไม่พึงประสงค์

ผลไม่พึงประสงค์ของ sertraline ที่พบบ่อยได้แก่ คลื่นไส้ ปากแห้ง ท้องร่วง ถ่ายเหลว ปวดศีรษะ มึนงง นอนไม่หลับ มือสั่น อ่อนเพลีย ผลเหล่านี้อาจไม่สัมพันธ์กับขนาดของยาที่ได้รับ ยกเว้นผลที่ทำให้ท้องร่วงและถ่ายเหลวซึ่งเข้าใจว่าอาจเกิดจากการเพิ่มการทำงานของระบบ serotonin ในทางเดินอาหาร ทำให้ทางเดินอาหารทำงานมากขึ้น ในขณะที่ TCA ทำให้เกิดอาการท้องผูกจากการที่ยากลุ่ม TCA มีฤทธิ์ยับยั้ง muscarinic รีเซพเตอร์

Sertraline ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ต่อความดันเลือดและหัวใจน้อยกว่าที่เกิดจาก TCA มาก ตามที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น นอกจากนี้การที่ sertraline ไม่ทำให้ความดันเลือดลดลงเมื่อเปลี่ยนอิริยาบท จึงทำให้ลดความเสี่ยงต่อกระดูกหักจากการมีอาการหน้ามืดและล้มลงในผู้ป่วยสูงอายุ

Sertraline มีฤทธิ์ต้าน muscarinic รีเซพเตอร์น้อย จึงทำให้เกิดอาการปากแห้ง ตาพร่า ปัสสาวะลำบาก และสับสนน้อยกว่า TCA มาก อย่างไรก็ตาม sertraline ทำให้มีอาการผิดปกติทางเพศสัมพันธ์มากกว่า TCA ในด้านที่ทำให้มีการหลั่งช้าลงและบางครั้งอาจไม่ถึงจุดสุดยอด จึงอาจเกิดปัญหาในผู้ป่วยชายไม่สูงอายุได้[14]

Sertraline มีฤทธิ์ต้าน histamine H_1 น้อยกว่า TCA มาก จึงทำให้มีผลข้างเคียงในการทำให้ง่วงนอน สับสน หรือไม่มีสมาธิค่อนข้างน้อย นอกจากนั้น sertraline ไม่ยับยั้งการนำ norepinephrine กลับเข้าเซลล์ประสาท จึงทำให้เกิดอาการ mania น้อยมาก ทำให้เกิดการเปลี่ยนอารมณ์จากซึมเศร้าเป็น mania น้อยกว่าที่เกิดกับ TCA มาก

ปฏิกิริยาระหว่างยาที่ให้ร่วมกัน

Sertraline มีปฏิกิริยากับยาอื่นน้อยกว่า SSRIs และ TCA อื่นๆ Sertraline อาจทำให้อาการมือสั่นที่เกิดจาก lithium เพิ่มขึ้น แม้จะไม่เพิ่มความเข้มข้นของ lithium ในเลือดหรือลดการกำจัด lithium ออกจากร่าง

กายก็ตาม[15] ยานี้อาจลดการกำจัด tolbutamide และอาจเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้น-เวลาของ warfarin ได้ แต่ปฏิกิริยากับยาเหล่านี้มักไม่รุนแรง

ประโยชน์ในการรักษา

Sertraline เป็นยาที่ใช้สำหรับรักษาโรคซึมเศร้า และมีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับยากลุ่ม TCA แต่มีผลข้างเคียงต่ำกว่าดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ในกลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้สูงอายุ sertraline อาจใช้ได้ผลดีกว่า TCA Sertraline ยังใช้สำหรับป้องกันการกำเริบและอาการกลับเป็นซ้ำของโรคซึมเศร้า และเป็นยาชนิดเดียวในประเทศสหราชอาณาจักรที่ได้รับการอนุมัติให้ใช้ในกรณีดังกล่าว[16] นอกจากนี้ sertraline ยังใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีอาการย้ำคิดย้ำทำทั้งในเด็กและผู้ใหญ่[17,18] ใช้ได้ผลดีในการรักษาอาการหวาดกลัวผิดปกติ (panic disorder)[19] และปัจจุบันยังเป็นที่ยอมรับว่า sertraline มีข้อบ่งใช้ในการรักษา post-traumatic stress disorder อีกด้วย [20]

ขนาดและวิธีการให้ยา

ขนาดที่แนะนำสำหรับการเริ่มต้นรักษาโรคซึมเศร้าหรือป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรคซึมเศร้าคือ 50 มก./วัน ถ้าผู้ป่วยไม่ตอบสนอง อาจเพิ่มขนาดยาต่อวันได้ 50 มก./สัปดาห์ จนได้ขนาด 200 มก./วัน โดยทั่วไป ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อยาภายใน 2-4 สัปดาห์ แต่บางรายอาจตอบสนองภายใน 7 วัน ขนาดยา 50-200 มก./วัน นี้ยังใช้รักษาโรคย้ำคิดย้ำทำ (obsessive-compulsive disorder) ได้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ ในผู้ป่วยสูงอายุแม้ว่าจะไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาก็ตาม แต่ควรให้ยานี้อย่างระมัดระวังโดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุที่มีโรคตับหรือไตร่วมอยู่ด้วย

สำหรับการรักษาอาการหวาดกลัวผิดปกติและ post-traumatic stress disorder (PTSD) นั้น แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วยขนาด 25 มก./วัน จากนั้น 1 สัปดาห์จึงเพิ่มขนาดยาเป็น 50 มก./วัน

การได้รับยาเกินขนาด

ข้อเสียที่สำคัญของยากลุ่ม TCA คือเมื่อได้รับยาเกินขนาด ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะและหัวใจเต้นรัวพริ้วค่อนข้างสูง แต่ sertraline ในขนาด 2.6 กรัม ซึ่งสูงกว่าขนาดที่ใช้รักษาสูงสุดถึง 13 เท่าก็ไม่ทำให้เกิดอาการร้ายแรงแต่อย่างใด ดังนั้นเมื่อได้รับยาเกินขนาด sertraline จึงปลอดภัยกว่า TCA มาก อย่างไรก็ตาม เนื่องจาก sertraline ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารค่อนข้างช้า จึงควรลดการดูดซึมโดยล้างท้องผู้ป่วยหรือให้ activated charcoal ภายใน 12 ชั่วโมงหลังได้รับยาเกินขนาดด้วย

สถานะภาพของ sertraline

Sertraline เป็นยาใหม่ในกลุ่ม SSRIs ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าได้ทัดเทียมกับยากลุ่ม TCA และ SSRIs อื่นๆ แต่เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่า sertraline มีผลข้างเคียงน้อยกว่า และมีความปลอดภัยสูงกว่า TCA โดยเฉพาะเมื่อใช้ในขนาดสูงหรือได้รับยาเกินขนาด แม้ว่า SSRIs จะมีผลข้างเคียงที่คล้ายคลึงกัน แต่เมื่อเปรียบเทียบกับ SSRIs อื่นๆ ในด้านผลข้างเคียง พบว่า fluoxetine ทำให้เกิดอาการ agitation น้ำ

หนักตัวลดลง อาการของทางเดินอาหาร และอาการทางผิวหนังมากกว่า SSRIs อื่นๆ Fluvoxamine เกิดผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร มือสั่น ง่วงนอนมากกว่า SSRIs อื่นๆ Paroxetine ทำให้เกิดอาการง่วงนอน มือสั่น ความบกพร่องทางเพศมากกว่า SSRIs อื่นๆ ส่วน citalopram มีผลข้างเคียงน้อย แต่มีรายงานว่ามีผู้ป่วยเสียชีวิต 6 รายจากการได้รับ citalopram เกินขนาด แม้ว่า sertraline จะมีราคาสูงกว่า TCA แต่เมื่อพิจารณาในกรณีของ TCA ที่เมื่อเริ่มต้นรักษาต้องมีการปรับขนาดยาบ่อยครั้งเพื่อให้ได้ผลในการรักษา หรือเพื่อหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงของยา ซึ่งเป็นการเพิ่มค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยในการไปพบแพทย์ แต่ขนาดของ sertraline ที่ใช้เป็นขนาดรักษาอยู่แล้ว จึงไม่ต้องการการปรับขนาดยาบ่อยครั้ง และ sertraline ยังช่วยป้องกันการกำเริบหรือการกลับเป็นซ้ำของโรค ผู้ป่วยจึงไม่จำเป็นต้องพบจิตแพทย์บ่อย การขาดงานลดลง รวมทั้งการที่ sertraline มีผลข้างเคียงน้อยกว่า จึงไม่ต้องไปพบแพทย์จากสาเหตุของผลข้างเคียง ดังนั้นคุณภาพชีวิตและค่าใช้จ่ายทั้งทางตรงและทางอ้อมของผู้ป่วยและของบุคลใกล้เคียงจึงดีกว่าเมื่อผู้ป่วยใช้ยากลุ่ม TCA เมื่อพิจารณาเหตุผลทั้งหมดดังกล่าว การใช้ sertraline จึงคุ้มค่าและประหยัดมากว่าการใช้ยากลุ่ม TCA[21,22,23] นอกจากนั้น sertraline ยังใช้รักษาโรคย้ำคิดย้ำทำทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ อาการหวาดกลัวผิดปกติและ post-trauma-tic stress disorder ที่ได้ผลดีอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. Davis R, Wilde MI. Sertraline. A pharmacoeconomic evaluation of its use in depression. *Pharmacoeconomics* 1996; 10409-31.
2. Doogan DP, Caillard V. Sertraline. A new antidepressant. *J Clin Psychiat* 1988; 49 (Suppl): 46-51.
3. Heym J, Koe BK. Pharmacology of sertraline: a review. *J Clin Psychiat* 1988; 49 (Suppl): 40-5.
4. Murdoch D, McTavish. Sertraline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. *Drugs* 1992; 604-24.
5. Koe BK. Preclinical pharmacology of sertraline: A potent and specific inhibitor of serotonin reuptake. *J Clin Psychiat* 1990; 51 (Suppl. B): 13-7.
6. Dechant KL, Clissold SP. Paroxetine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs* 1991; 41(2): 225-53.
7. Winokur A. The effects of sertraline on sleep architecture. Presented at symposium [New direction in antidepressant therapy: A review of sertraline, a unique serotonin reuptake inhibitor], Sam Gimignano, Italy, June 1991.
8. Lemberger L, Fuller RW, Zerbe RL. Use of specific serotonin uptake inhibitors as antidepressants. *Clin Neuropharmacol* 1985; 8: 299-317.
9. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: depression and mania. In: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. 9th ed. McGraw-Hill, New York, , 1996, 431-60.
10. Lane R, Baldwin D, Preskorn S. The SSRIs: advantages, disadvantages and differences. *J Psychopharmacol* 1995; 9 (2) Suppl.: 163-78.
11. Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ. Comparative tolerability profiles of the newer versus older antidepressants. Drug Saf 1994; 10: 18-46.
12. Lucki I, Kreider MS, Simansky KJ. Reduction of feeding behavior by the sero-

tonin uptake inhibitor sertraline. *Psychopharmacology* 1988; 96: 289-95.
13. Tremaine LM, Welch WM, Ronfeld RA. Metabolism and disposition of the 5-hydroxytryptamine uptake blocker, sertraline in the rat and dog. *Drug Met Dispos* 1989; 17: 542-50.
14. Reimherr FW, Byerley WF, Ward MF, Lebegue BJ, Wender PH. Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, for the treatment of outpatients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 200-05.
15. Wilner KD, Lazar JD, Von Deutsch DA, Apseloff G, Gerber N. The effects of sertraline on steady-state lithium levels and renal clearance of lithium. *Biol Psychiat* 1991; 29: 3545.
16. Editorial. If at first you do succeed. Abstract. *Lancet* 1991; 337: 650-1.
17. March JS, Biederman J, Wolkow R, et al. Sertraline in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1752-6.
18. Bisserbe JC, Lane RM, Flament MF, the Franco-Belgian OCD Study Group. A double-blind comparison of sertraline and clomipramine in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiat* 1997; 12:82-93.
19. Pollack MH, Otto MW, Worthongton JJ, Manfro GG, Wolkow R. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible-dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiat* 1998; 55: 1010-6.
20. Rothbaum BO, Farfel GM, et al. Two multicenter trials evaluating sertraline and placebo for the treatment of posttraumatic stress disorder. Presented at 152nd APA, Washington DC, USA; May 18, 1999.
21. Casey DE. Striking a balance between safety and efficacy: experience with the SSRI sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* 1994; 9 (Suppl 3): 5-12.
22. Forder J, Kavanagh S, Fenyo A. A comparison of the cost-effectiveness of sertraline versus tricyclic antidepressants in primary care. *J Affect Disorder* 1996; 38: 97-111.
23. Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57: 507-33.

PHARMACOLOGICAL DIGEST

Laddawal Phivthong-ngam

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok 10110, Thailand.

Prenatal antioxidant therapy reduces pre-eclampsia risk

Prenatal supplementation with vitamins C and E can help prevent the onset of pre-eclampsia in women at high risk for this complication during pregnancy. The investigators identified 283 pregnant women at high risk of develop ing pre-eclampsia, based on a history of the disorder or abnormal results on a two-stage uterine artery Doppler analysis. The women were randomized to take vitamin C (1,000 mg/day) and vitamin E (400 IU/day), or placebo, beginning at 16 to 22 weeks of gestation and continuing until delivery. During the study, 17% of women assigned to placebo developed pre-eclampsia compared with only 8% of those in the supplementation group, giving a significant odds ratio of 0.39, and of 0.24 when only those women who completed the study were included in the analysis. In addition, supplementation with vitamins C and E lowered the ratio of plasminogen-activator inhibitor 1 to plasminogen-activator inhibitor. This finding supports the hypothesis that oxidative stress plays a role in the etiology of pre-eclampsia and that antioxidant therapy has a role in its prevention. However vitamin C and E supplementation will undoubtedly be widely adopted before its safety and efficacy are confirmed in larger studies. A similar scenario that occurred when calcium and aspirin were reported to prevent pre-eclampsia, based on results from small studies--results that were not confirmed in larger trials. Nevertheless the antioxidant vitamins represent a relevant target for future clinical trials. Such trials should include a demonstration of safety, especially for the infant.
[Lancet 1999; 354: 788-789 ,810-816.]

Depsipeptide shows promise as treatment for chronic lymphocytic leukemia

The experimental drug depsipeptide has selective cytotoxic activity against chronic lymphocytic leukemia cells. The researchers examined the *in vitro* cytotoxic properties of depsipeptide in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with chronic lymphocytic leukemia or from healthy volunteers, and reported that depsipeptide reduced the viability of leukemic cells by 50% after incubation for 4 hours, 24 hours and 4 days at concentrations of 0.038, 0.024 and 0.015 micromoles per liter, respectively. By comparison, a concentration of 3.44 micromoles per liter was required to have the same effect after 4 hours in normal blood mononuclear cells. Additionally, depsipeptide fail to suppress colony-forming growth after short exposure to drug concentrations that were cytotoxic to (chronic lymphocytic leukemia) cells report. This finding suggests, that depsipeptide has minimal general immunosuppressive and myelosuppressive effects at concentrations that inhibit the viability of leukemic cells. The drug also induced favorable changes in the expression of the apoptotic proteins bcl-2, bax and p27, which are associated with the development of drug resistance in chronic lymphocytic leukemia patients.
[Blood 1999; 94: 1401-1408.]

New vaccine is first to prevent pneumonia in children

For the first time, a vaccine has proven highly effective in preventing cases of childhood pneumonia, an illness that claims the lives of millions of children each year. According to the report of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, held in San Francisco, the vaccine was formulated to protect against the seven strains of pneumococcus bacteria (prevalent) in the US. The investigators tested the vaccine on 38,000 California children and reported a 73% decline in the incidence of severe pneumonia (as confirmed by chest x-ray), a 33% reduction in pneumonia cases, and an 11% decline in physician visits linked to pneumonia infection. Overall, the investigational vaccine was 97% effective in preventing invasive (pneumococ-

cal) disease. Furthermore, vaccination reduced the incidence of pneumo coccus-related ear infection (otitis media), as well.
[http://www.reutershealth.com/cgibin/ssi/framethis?catalog=eline&file=1999092809.html]

FDA approves Evista for treatment of osteo porosis

The US Food and Drug Administration (FDA) has approved Eli Lilly's Evista (raloxifene) for the treatment of osteoporosis in postmeno-pausal women. The drug has already received approval as an agent that prevents the bone-thinning disease. The expanded approval offers physicians another option in the arma-mentarium for the treatment of postmenopau-sal women. The expanded approval was based on a 3-year study of more than 7,000 women at risk for osteoporotic fractures, according to bone mineral density studies. Evista was shown to decrease fracture risk in women on the drug compared with those taking a placebo pill. It was noted that Evista might increase the incidence of hot flushes and that for women who were experiencing this problem, estrogen might be more appropriate. But the data that are coming in indicate that raloxifene may offer breast cancer prevention potential. The drug has estrogen-like effects where you want it, and antiestrogen effects where you want that.
[http://www.reuterhealth.com/cgibin/ssi/framethis?catalog=eline&file=1999100106.html]

Genetic manipulation boosts mouse IQ

Genetic engineering can increase the activity of certain genes that play a role in learning and memory in mice, suggesting gene therapy as a potential approach to human learning disorders. The researchers bred genetically altered mice (transgenic mice) that produced twice as many brain receptors for a protein involved in learning and memory. The receptor, known as NR2B, facilitates communication between nerve cells by increasing the amount of time that signals between the cells can last. Ordina-rily, this ability to sustain an impulse declines in with age in mice. But the researchers reported that genetically engineered adult mice having more NR2B receptors demonstrated the pro longed signal duration found in normal, young mice with normal levels of NR2B. While both normal and genetically engineered mice had similar levels of curiosity and motivation, the engineered mice had much better long-term memory. Transgenic mice also exhibited superior ability in learning and memory in various behavioral tasks, showing that NR2B was critical in gating the age-dependent threshold for adaptability and memory formation. This study also revealed a promising strategy for the creation of other genetically modified mammals with enhanced intelligence and memory.
[Nature 1999; 401: 25-27, 63-69]

Effect of aspirin in preventing strokes in women seems to depend on dose

In healthy women, a low weekly dose of aspirin seems to reduce the risk of ischemic stroke, but a high dose may raise the odds of having a hemorrhagic stroke. Previous research has proven the effectiveness of aspirin in secondary prevention of ischemic stroke, but its role in primary prevention is less clear. To investigate the effect of aspirin, the researchers reviewed data collected on 79,319 women enrolled in the Nurses' Health Study. At the start of the study in 1980, the women were 34 to 59 years old and were free of cardiovascular disease, cancer and rheumatoid arthritis. Between 1980 and 1994, the women had a total of 503 strokes, including 295 ischemic strokes, 100 subarachnoid hemorrhages, 52 intraparenchymal hemorrhages and 56 unclas-sified strokes; a clear relationship between aspirin use and risk of total stroke. However, aspirin use did have an effect on the odds of having certain types of stroke. Women who took one to six aspirin tablets each week were significantly less likely to have a large-artery occlusive infarction than women who took no aspirin. Women who took 15 or more tablets a week doubled their risk of subarachnoid hemorrhage compared with women who took no aspirin. Among older women and those with hypertension, the risk of subarachnoid hemorrhage was tripled with a high weekly dose of aspirin. The real bottom line is that no one should begin taking aspirin without talking to their physician. The jury is still out on whether women should take aspirin for the primary prevention of stroke until there are results from prospective clinical trials.
[Stroke 1999; 30: 1764-1771]

Supplement mimics testosterone's effects on brain

The controversial over-the-counter nutritional sports supplement "andro," or androstene-

dione, may lead to increased aggression in much the same way as testosterone does. Excess testosterone affects chemicals in the brain, leading to increased aggression. Researchers speculated that androstenedione, another steroid hormone, might mimic the effects of testosterone, and result in similar "steroid-induced rage." In the study, 19 rats were castrated and given either testosterone, androstenedione, or a placebo (inactive pill) for 5 weeks. The effects of the hormones were determined by examining sections of the rats' brains that had the greatest density of receptors for the neurotransmitter vasopressin, a system which was activated by androgens or male hormones. The vasopressin system is related to thirst, sleep-wake cycles and aggression, and is a thermometer for actions of androgens on the brain. The results showed androstenedione was equally strong in its actions in the brain as testosterone. The findings suggested that androstenedione, which was traditionally referred to as a weak androgen because of its inability to maintain normal genital function, actually had potent androgenic effects in the brain. In addition to those who take andro-stenedione supplements in the belief that it builds muscle, patients with disorders such as congenital adrenal hyperplasia and polycystic ovarian syndrome who have high natural levels of the steroid may also undergo changes in neural function.
[Endocrinology 1999; 140: 3383-3386]

Estrogen may provide youthful appearance

Women with high levels of the hormone typically appear much younger than their actual ages, while those with low levels appear older than their true ages. Previous research has suggested that ideals of female youthful-ness and beauty are based on primitive, physical cues linked to reproductive ability. Reproductive ability, in turn, is closely linked to ovarian estrogen production, which shuts down after menopause. The investigators speculated, therefore, that an observer's esti-mation of any one woman's age might be reflected in her level of circulating estrogen. To test this theory, they had men and women estimate the ages of 100 white female obste-trics/gynecology patients, aged 35 to 55 years. The blood estrogen concentrations of each of the women were assessed. The result showed that women with high estrogen concentrations looked younger than their real ages. In contrast, women with low estrogen levels were generally estimated to be older than their actual ages. Postmenopausal women taking estrogen-replacement therapy often show an increase in skin thickness as well as collagen and water content, and a decrease in wrinkles of facial skin has been observed during estro-gen treatment. Previous studies have also suggested that changes in the skin tone of older women may be more closely related to menopausal status than to chronological age. But it has been warned that estrogen supple-mentation has certain risks. Used alone (without progestin), estrogen therapy raises the risk of endometrial cancer to levels nearly 20 times those of non-users, a risk pretty much eliminated when estrogen is combined with progestin. The studies suggested that both estrogen alone, and estrogen-progestin in com-bination, nearly doubled a woman's risk for breast cancer. While hormone replacement therapy greatly reduce risks for heart disease and hip fracture, Brinton believes any woman who's really concerned about her risk of breast cancer, should think carefully before deciding to take estrogen replacement therapy.
[The Lancet 1999; 354: 224]

Antibiotics help one type of stomach tumor

Antibiotic treatments aimed at killing the ulcer-causing bacteria, *Helicobacter pylori*, can prompt remission of a form of early stomach cancer in some patients. The stomach cancer in question is a tumor of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT), a rela-tively uncommon cancer of the stomach lining that tends to be painless and usually remains confined to the stomach. However, this type of cancer has only recently been defined, and its natural course is not known. Overall, 14 out of 28 patients with this type of gastric tumor were found to be in complete remission after treat-ment with antibiotics. However, patients with deeply infiltrative disease or those with large tumors should be offered chemotherapy and/or radiation, they should not be treated with antibiotics alone. Only patients with *H. pylori* whose cancer was limited to the mucosa were very likely to fully respond to antibiotics within one year. The investigators followed 15 men and 19 women with an average age of 57 who had been diagnosed with early MALT gastric lymphoma. Overall, 28 of the 34 tested were positive for *H. pylori*. None of the six patients who were negative for *H. pylori* responded to antibiotic treatment. The patients were followed for an average length of 41

months after the end of antibiotic treatment. It is essential that the stage of cancer be determined with an endoscope, a lighted instrument used to examine the stomach, before the patient is treated with antibiotics and to determine if the treatment is working.
[Annals of Internal Medicine 1999;131:88-95]

Sodium valproate effectively provides "fairly safe" migraine prophylaxis

Sodium valproate may offer an effective and fairly safe long-term preventive therapy for migraineurs. The investigators conducted a prospective study of 100 migraineurs with or without aura who were recruited from a hospital headache clinic. All of the subjects, who included 70 women and 30 men, had well-defined migraine and were between the ages of 16 and 65 years old. Previous treat-ment with two or more prophylactic drugs, including pizotifen, beta-blockers, antidepres-sants and calcium channel antagonists, were of limited benefit in controlling the subjects' frequent migraine headaches. After 3 months of 600 to 1,000 mg of sodium valproate daily, 11 patients dropped out, mainly due to poor motivation. Of the remaining 89 subjects, 80% showed improvement with treatment and 72% continued on long-term therapy. 67% maintained improvement for 24 months or longer. Of 41 subjects who discontinued treatment, migraine attacks recurred in 36. Seventeen of these subjects showed improvement when treatment was resumed. Nausea was the most common side effect during the early stage of sodium valproate treatment. Later side effects were weight gain, which was seen in almost all patients, and tremor, which developed in nine subjects. An alternative therapy was sought by 8 patients who experienced excessive weight gain and/or tremor, and 11 patients took a break from treatment. It has been concluded that sodium valproate appears to be an effective and fairly safe preventive agent for migraine headache. The drug's mode of action, which is not clear, may be associated with a reduced perception of pain and specific antimigraine effect.
[Headache Q 1999; 10: 127-130]

Cholesterol-lowering drug also fights inflammation

Long-term treatment with the cholesterol-lowering drug pravastatin reduces blood levels of a protein that has been linked to an increased risk of heart attack and stroke. Past studies have suggested that people with higher blood levels of C-reactive protein (CRP), a protein that plays a role in inflammation, are at increased risk for heart attack regardless of their cholesterol levels. In the new study, the investigators followed 472 heart attack patients for 5 years, during which time the patients were treated with either pravastatin or (an inactive) placebo. Among those given a placebo, the researchers found that CRP levels increased by 4.2% during the study. In contrast, among those treated with pravastatin, the average CRP levels dropped by 17.4% in the same period. Overall, the pravastatin group's CRP levels were about 38% lower than those seen in the placebo group by the end of the study. The CRP changes occurred independently of any changes in LDL cholesterol level. The implication here is that C-reactive protein is a modifiable risk factor, and pravas-tatin seems to have the effect independent of its changes on LDL. In other words, the C-reactive protein levels are going down regardless of what is happening to the actual cholesterol levels. On a broader scale, the researcher noted that the real impact of this research was going to be in preventing heart attacks. Even among relatively low-risk populations, drugs like pravastatin offer benefits. The problem has been how to identify who is at high risk within these enormous populations of healthy people. The test for C-reactive protein appears to provide a method of detecting a very high-risk group in that healthy population, and these data now suggest that at least pravastatin seems to directly lower the level of C-reactive protein itself.
[Circulation 1999; 100: 230-235]

New antifungal agents show activity against fluconazole-resistant candida

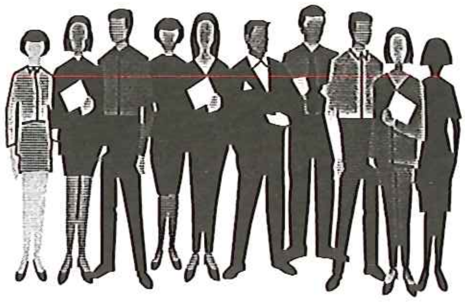
Two new antifungal agents exhibit superior or comparable *in vitro* activity against Candida and also appear to be active against fluconazole-resistant strains. The *in vitro* activity of voriconazole (UK-109,496) and LY303366 against 219 clinical yeast isolates recovered from the oral cavities of HIV-infected patients. Most of the isolates (183) were *Candida albicans*. The researchers used the broth microdilution method to compare the efficacy of these two new agents with that of fluconazole, itraconazole, 5-fluorocytosine (5FC) and amphotericin B. The *in vitro* activity of voriconazole (UK-109,496) and LY303366 against

clinical isolates of *Candida spp.* was excellent and comparable with that of amphotericin B and better than those of fluconazole, itraconazole, and 5FC. The investigators pointed out that the mode of action of voriconazole (UK-109,496) and LY303366 gave these agents a wide spectrum of activity compared with fluconazole. Both agents showed very potent activity against isolates of *C. krusei* and *C. glabrata*, species usually considered resistant to azoles such as fluconazole. The excellent activity of these two agents against fluconazole-resistant strains may have important clinical implications for the management of *Candida spp.* infections. Clinical trials of voriconazole and LY303366, which are both available in oral and parenteral formulations, are currently underway.
[J Antimicrob Chemother 1999; 697-700]

New drugs safely relieve arthritis pain

Two new drugs are just as effective as existing medications at reducing the chronic pain and inflammation of arthritis, and they are less likely to cause ulcers and related woes. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), often relieve the pain and inflammation of arthritis, but the relief comes with a catch. From 15% to 30% of long-term users of NSAIDs develop ulcers or other complications in the gastrointestinal tract. NSAIDs work by blocking an enzyme called cyclooxygenase-2 (COX-2), which is involved in pain and inflammation. But the drugs also inhibit a beneficial enzyme, COX-1, which is important for protecting the lining of the stomach and the gastrointestinal tract. A new class of NSAIDs, called COX-2 inhibitors, spare the enzyme that protects the stomach and blocks only the enzyme involved in inflammation. More than 1,100 people with rheumatoid arthritis were randomly assigned to take either naproxen (a conventional NSAID), one of several doses of celecoxib (a COX-2 inhibitor), or a placebo pill that did not contain any medication. At the end of the 12-week study, naproxen and celecoxib proved were to be about equal at relieving pain and inflammation. However, patients taking celecoxib had significantly fewer gastrointestinal side effects than patients taking naproxen. Specifically, depending on the dose, 4% to 6% of participants taking celecoxib developed ulcers during the study. In contrast, 26% of the patients taking naproxen developed ulcers. In a second report in the same issue, researchers found that another COX-2 inhibitor, rofecoxib, was less likely than conventional NSAIDs to cause complications such as ulcers, bleeding, and tears in the gastrointestinal tract. The studies included 3,357 people treated with rofecoxib, 1,564 treated with conventional NSAIDs, and 514 treated with placebo. Over 12 months of treat ment, participants who took rofecoxib had a 49% lower risk of developing gastro-intestinal problems than those taking NSAIDs. Even though COX-2 inhibitors appear to cause fewer gastrointestinal side effects than other NSAIDs, they are not necessarily the best choice for all people with arthritis. COX-2 inhibitors may be appropriate for patients who are at high risk of gastrointestinal complications, but the high cost of the drugs make less expensive, conventional NSAIDs a better choice for people who have a low risk of developing such complications.
[The Journal of the American Medical Association 1999; 282: 1921-1928, 1929-1933, 1961-1963]

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย



ขอเชิญเข้าร่วมประชุมวิชาการประจำปี 2543

หัวข้อที่น่าสนใจ ....

- **Molecular to Clinic for Drug Metabolism**
- **Bioequivalence Study**
- **COX-2 Inhibitors**
- **Antihypertensive Drugs for the New Millennium**
- **Current Management of Alzeimer's Disease**
- **Update on Malarial Management**

วันที่ 27-28 มีนาคม 2543

ณ. ห้องประชุมสดศรี วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

สนใจโปรดติดต่อขอทราบรายละเอียดได้ที่ รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ ☎ 2564481 และ โทรสาร 2511965

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.* 2nd 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.* 6th 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

The Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand holds the copyright on all material appearing in the journal.

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

1. ชื่อ นาย / นาง / นางสาว .... ชื่อสกุล ....

   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

   ....

   ....

   ....

ทะเบียนประวัติ

1. ชื่อ นาย / นาง / นางสาว .... ชื่อสกุล ....
   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

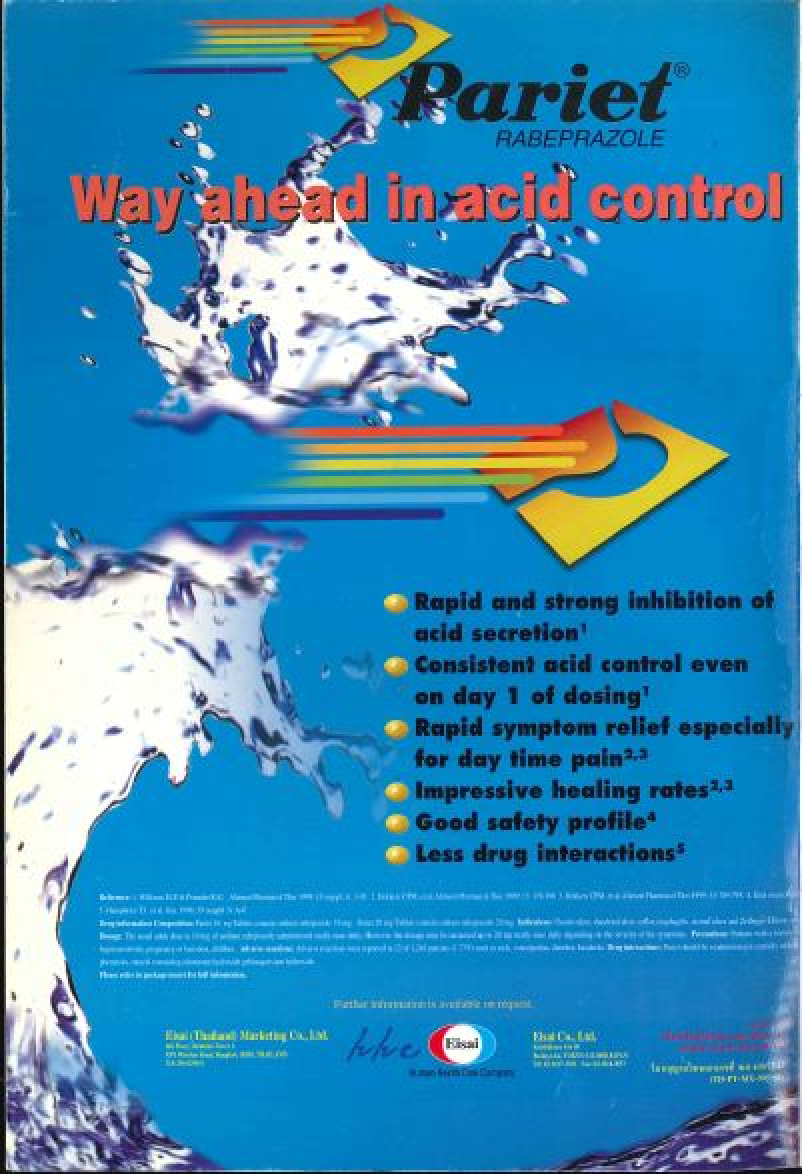
- ☐ เป็นรายปี ปีละ 200 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกรายปี
- ☐ ครั้งเดียว 1,000 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกตลอดชีพ
  (ผ่อนชำระได้ 2 งวด งวดละ 500 บาท)

ลงชื่อผู้สมัคร ....

( )

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



Pariet®
RABEPRAZOLE
Way ahead in acid control
Rapid and strong inhibition of acid secretion[1]
Consistent acid control even on day 1 of dosing[1]
Rapid symptom relief especially for day time pain[2,3]
Impressive healing rates[2,3]
Good safety profile[4]
Less drug interactions[5]
Further information is available on request.
Eisai (Thailand) Marketing Co., Ltd.
Eisai
Eisai Co., Ltd.