Thai Journal of Pharmacology

www.phartherst.or.th

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Proceedings of 28th Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand Meeting

23-25 March 2006

Vol. 28, No.1, 2006 ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

Vol 28, No.1, 2006

Contents

6 Preface
14 Schedule
17 **Chiravat memorial lecture:** PULMONARY HYPERTENSION-FROM THE SEROTONIN RECEPTOR TO SEROTONIN TRANSPORTER-AND BACK AGAIN
PL1: -
PL2: -
19 PL3: DRUG SAFETY MONITORING AND REGULATORY SYSTEM IN THAILAND
SY1: -
32 SY2: PHARMACOGENOMIC OF DRUG METABOLIZING ENZYMES AND DRUG SAFETY
33 SY2: OSTEOPOROSIS: THE PHARMACO- AND NUTRIGENOMIC PERSPECTIVES
35 SY2: เภสัชพันธุศาสตร์ของกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษากลุ่มอาการ Metabolic syndrome
55 SY3: CLARIFYING RISK/BENEFIT OF SPECIFIC COX-2 INHIBITORS IN CLINICAL USE
57 PHARMACOLOGY DEBATE: "Current Threat of Counterfeit Medicines: Why the Regulatory Authorities, Health Professionals and Consumers should Communicate the Danger?"
65 O1 ALTERATION OF CYP2E1 ACTIVITY IN β-THALASSEMIA /HB E PATIENTS
66 O2 THE EFFECTS OF VALERYLSALICYLIC ACID (VSA), NS-398 AND ASPIRIN ON ENDOTHELIAL CELL PROLIFERATIONS ACTIVATED BY HUMAN CHOLANGIO- CARCINOMA CELLS
67 O3 EFFECTS OF INFLAMMATORY CYTOKINES AND NITRIC OXIDE ON ARYLAMINE *N*-ACETYLTRANSFERASE 1 AND NAD(P)H: QUINONE OXIDOREDUCTASE 1 ACTIVITIES IN KKU-100 CELLS
68 P1 ANTIOXIDANT ACTIVITY OF *LIMROPHILA AROMATICA* IN PHENYLHYDRAZINE-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN RATS
69 P2 THE EFFECT OF MULBERRY LEAVE (*MORUS ALBA* L., BURIRAM 60 STRAIN) IN CHRONIC TYPE 1 DIABETIC RATS
70 P3 EFFECTS OF RIFAMPICIN AND KETOCONAZOLE ON THE PHARMACOKINETICS OF A SINGLE ORAL DOSE OF DIETHYLCARBAMAZINE IN HEALTHY VOLUNTEERS

71	P4	STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PHARMACOKINETIC OF DEFERIPRONE (L1) AND IRON KINETIC IN B-THALASSEMIA/ HEMOGLOBIN E PATIENTS
72	P5	EFFECT OF RIFAMPIN ON THE PHARMACOKINETICS OF A SINGL ORAL DOSE OF RISPERIDONE IN HEALTHY THAI MALE VOLUNTEERS.
73	P6	RESPONSES OF ISOLATED RAT UTERUS TO METHANOLIC EXTRACT OF *CURCUMA AERUGINOSA* ROXB. RHIZOME.
74	P7	COMPARISON OF THE RESPONSIVENESS OF B_1- AND B_2- ADRENO-CEPTORS TO EPINEPHRINE AND SALBUTAMOL AND THEIR CORRELATION WITH TISSUES AND PLASMA COCAINE LEVELS OF CHRONIC COCAINE-TREATED GUINEA-PIGS.
75	P8	COMPLEX FORMATION OF CURCUMIN AND METAL IONS
76	P9	THE INHIBITORY EFFECT OF NEUTROPHIL FUNCTIONS AND T-LYMPHOCYTE PROLIFERATION BY PUERARIA MIRIFICA EXTRACTS
77	P10	*P*-METHOXYCINNAMIC ACID STIMULATES INSULIN SECRETION BY INCREASING CA^{2+} INFLUX VIA L-TYPE CA^{2+} CHANNELS
78	P11	BIOEQUIVALENCE STUDY OF TWO MARKETED BRANDS OF STAVUDINE 40 MG CAPSULES IN HEALTHY THAI MALE VOLUNTEERS.
79	P12	MODIFIED METHOD FOR SERUM PARAXANTHINE/ CAFFEINE RATIO: AN INDEX OF CYP1A2 ACTIVITY
80	P13	EFFECT OF THE EXTRACT OF *BUTEA SUPERBA* ON THE PENILE BLOOD FLOW IN DOGS
81	P14	EFFECT OF THE EXTRACT OF *BUTEA SUPERBA* ON PHOPSPHODIESTERASE ACTIVITY OF KING KOBRA VENOM
82	P15	EFFECTS OF TURMERIC EXTRACT (*CURCUMA LONGA*) ON IMPAIRMENT OF LEARNING AND MEMORY INDUCED BY TRANSIENT CEREBRAL ISCHEMIA
83	P16	SCREENING FOR ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF EXTRACTS FROM LOCAL VEGETABLES IN THE NORTHEAST OF THAILAND
84	P17	EFFECTS OF QUERCETIN AND NARINGENIN ON RATE AND FORCE OF CONTRACTION OF ISOLATED RAT ATRIA
85	P18	HEPATIC CYP2E1 ACTIVITY IN NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
86	P19	POTENTIATING MECHANISM OF GLUTATHIONE ON BRADYKININ MEDIATED CONTRACTION IN ISOLATED GUINEA PIG ILEUM
87	P20	HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF *PHYLLANTUS AMARUS* SCHUM. ET THONN. EXTRACT IN ETHANOL TREATED RATS.
88	P21	INHIBITORY EFFECT OF THAI HERBAL PLANTS ON CYP3A ACTIVITY
89	P22	HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF *ECLIPTA PROSTRATA* LINN. EXTRACT

		IN ETHANOL TREATED RATS.
90	P23	SUPPRESSION OF PHAGOCYTIC ACTIVITY OF THAI VEGETABLES IN MOUSE PERITONEAL MACROPHAGES
91	P24	EXPRESSION OF ALZHEIMER DISEASE-RELATED GENES IN NEUROBLASTOMA CELLS
92	P25	EFFECT OF QUINOLIC AND ANTHRAQUINOLIC COMPOUNDS FROM *VENTILAGO HARMANDIANA* PIERRE ON THE PRODUCTION OF INFLAMMATORY MEDIATORS BY ACTIVATED MACROPHAGES
93	P26	LONG-TERM EFFECT OF *ELAEOCARPUS GRANDIFLORUS* IN ALLOXAN-INDUCED DIABETES RATS
94	P27	BIOEQUIVALENCE OF CEFDINIR DRY SUSPENSION AFTER SINGLE ORAL ADMINISTRATION IN THAI HEALTHY VOLUNTEERS
95	P28	ANTIDIABETIC EFFECT OF *COMBRETUM DECANDRUM* IN CHRONIC TYPE 1 DIABETIC RATS.
96	P29	COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF TWO PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF CELECOXIB CAPSULE IN HEALTHY MALE VOLUNTEERS.
97	P30	EFEECT OF EFAVIRENZ ON THE PHARMACOKINETICS OF KETOCONAZOLE IN HIV-INFECTED PATIENTS
98	P31	PHARMACOKINETIC STUDY OF INTRAVENOUS LEVOFLOXACIN 500 MG IN HEALTHY VOLUNTEERS
99	P32	BIOEQUIVALENCE STUDY OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN HEALTHY THAI MALE VOLUNTEERS
100	P33	ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF THE METHANOL EXTRACT OF *PIPER SARMENTOSUM* ROXB. LEAVES IN MICE
101	P34	VASOPROTECTIVE EFFECT OF *PUERARIA MIRIFICA* ON OVARIECTOMIZED RABBITS
102	PR	POSTGRADUATE PROGRAMS IN PHARMACOLOGY AND RESEARCH ACTIVITIES

คณะกรรมการจัดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 28

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ร่วมกับภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

23-25 มีนาคม 2549

ณ โรงแรม Club Andaman Beach Resort ป่าตอง ภูเก็ต

<u>คณะกรรมการที่ปรึกษา</u>

คณบดีคณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	รศ. พอ. ดร. บพิตร กลางกัลยา
รศ. ภก. ดร. ชัยชาญ แสงดี	รศ. ภญ. ดร. ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
ภก. พลตรี สุนันท์ โรจนวิภาต	ผศ. ดร. พยงค์ วณิเกียรติ
ศ. ดร. อำนวย ถิฐาพันธ์	ผศ. ดร. ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม
ดร. อุดม จันทรารักษ์ศรี	ผศ. ดร. เมธี สรรหานิช
รศ. ภญ. ดร.จินดนา สัตยาศัย	รศ. ดร. ยุพิน สังวรินทะ
รศ. พญ. สุมนา ชมพูทวีป	รศ. นพ.วิบูลย์ ฤทธิทิศ
รศ. พลตรี ดร. ทัศนัย สุริยจันทร์	รศ.ภญ.โสภิต ธรรมอารี

<u>คณะกรรมการจัดการประชุม</u>

1. ผศ. นพ.วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล	ประธานกรรมการ
2. รศ. นพ.วิบูลย์ ฤทธิทิศ	รองประธานกรรมการ
3. ผศ. ภญ. มาลินี วงศ์นาวา	กรรมการ
4. ภญ. พีรรัชต์ ไทยนะ	กรรมการ
5. ผศ. ดร. เบญจมาศ จันทร์ฉวี	กรรมการ
6. ผศ. ดร. กิจจา สว่างเจริญ	กรรมการ
7. ผศ. นิสิตา บำรุงวงศ์	กรรมการ
8. น.ส.วันดี อุดมอักษร	กรรมการ
9. นาง สถาพร พฤฒิพรรลาย	กรรมการ
10. ผศ. สุภากรณ์ ประเศรษโฐ	กรรมการ
11. นายประสิทธิ์ ไฝเป็นกง	กรรมการ
12. ผศ. สมสมร ชิดตระการ	กรรมการและเลขานุการ
13. นาง หาซื่น สาวิชชโก	กรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ

<u>อนุกรรมการฝ่ายวิชาการ</u>

1. ผศ. นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล	ประธานอนุกรรมการ
2. รศ. นพ. วิบูลย์ ฤทธิทิศ	อนุกรรมการ
3. ผศ. ภญ. มาลินี วงศ์นาวา	อนุกรรมการ
4. ผศ. นิสิตา บำรุงวงศ์	อนุกรรมการ
5. รศ. กญ.ดร.วิจิตรา ทัศนียกุล	อนุกรรมการ
6. รศ. ภก.ดร.วงศ์วิวัฒน์ ทัศนียกุล	อนุกรรมการ
7. รศ. ภญ.ดร.ชวนี ทองโรจน์	อนุกรรมการ
8. นางสถาพร พฤฒิพรรลาย	อนุกรรมการและเลขานุการ

<u>อนุกรรมการฝ่ายเอกสาร</u>

1. รศ.กญ.ดร.สุทัศรา ศรีไชยรัตน์	ประธานอนุกรรมการ
2. ผศ.นิสิตา บำรุงวงศ์	รองประธานอนุกรรมการ
3. รศ.กญ.สมใจ นครชัย	อนุกรรมการ
4. ผศ.ดร.เบญจมาศ จันทร์ฉวี	อนุกรรมการ
5. นายวิลาด รัญคร	อนุกรรมการ
7. นายประดิษฐ์ สุนทรากร	อนุกรรมการ

8. นายสมชาย พิศสุทธรรณ์	อนุกรรมการ
9. ผศ.ภญ.มาลินี วงศ์นาวา	อนุกรรมการและเลขานุการ
10. น.ส.อารีรัตน์ แซ่เจน	อนุกรรมการและผู้ช่วยเลขาฯ

<u>อนุกรรมการฝ่ายลงทะเบียน</u>

1. ผศ.สมสมร ชิดตระการ	ประธานอนุกรรมการ
2. ผศ.สุภาภรณ์ ประเศรษโฐ	อนุกรรมการ
3. ผศ.ดร.เบญจมาศ จันทร์ฉวี	อนุกรรมการ
4. นางพาชื่น สาวิชชโก	อนุกรรมการ
5. นางสถาพร พฤฒิพรรลาย	อนุกรรมการ
6. น.ส.วันดี อุดมอักษร	อนุกรรมการและเลขานุการ

<u>อนุกรรมการฝ่ายเหรัญญิก</u>

1. ภญ.พีรรัชต์ ไทยนะ	ประธานอนุกรรมการ
2. รศ. ภญ.ดร.จงกล เที่ยงคาห์	รองประธานกรรมการ
3. ผศ.ภญ.มาลินี วงศ์นาวา	อนุกรรมการ
4. น.ส.อารีรัตน์ แซ่เจน	อนุกรรมการ
5 นางนิรชา ยันเยี่ยม	อนุกรรมการ
5. นางพาชื่น สาวิชชโก	อนุกรรมการและเลขานุการ

<u>อนุกรรมการฝ่ายหารายได้</u>

1. รศ. ภก.ดร.ชัยชาญ แสงดี	ประธานอนุกรรมการ
2. รศ.ภญ.ดร.ศรีจันทร์ ทรจิราศิลป์	อนุกรรมการ
3. ภก.พลตรี สุนันท์ ไรจนวิกาต	อนุกรรมการ
4. ผศ.ดร.เมธี สรรพานิช	อนุกรรมการ
5. ผศ.นพ.วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล	อนุกรรมการ
6. รศ.ภญ.ดร.สุหัตรา ศรีไชยรัตน์	อนุกรรมการและเลขานุการ

<u>อนุกรรมการฝ่ายพิธีการ สถานที่ และจัดเลี้ยง</u>

1. ผศ.ดร.เมธี สรรพานิช	ประธานอนุกรรมการ
2. ผศ.นิสิตา บำรุงวงศ์	รองประธานอนุกรรมการ
3. ผศ.ดร.เบญจมาศ จันทร์ฉวี	อนุกรรมการ
4. ผศ.สมสมร ชิดตระการ	อนุกรรมการ
5. ผศ.สุภาภรณ์ ประเศรษโฐ	อนุกรรมการ
6. นางพาชื่น สาวิชชโก	อนุกรรมการและเลขานุการ

<u>อนุกรรมการฝ่ายประชาสัมพันธ์</u>

1. รศ. ภก. ดร.ชัยชาญ แสงดี	ประธานอนุกรรมการ
2. ผศ.สมสมร ชิดตระการ	รองประธานอนุกรรมการ
3. นางสถาพร พฤฒิพรรลาย	อนุกรรมการ
4. รศ. ภญ. จันทนี อิทธิพานิชพงศ์	อนุกรรมการ
5. รศ. ภญ. สุพีชา วิทยาศัลปัญญา	อนุกรรมการ
6. รศ.ท.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา	อนุกรรมการ
7. ผศ. ภญ. ประภาวดี หัวไพโรจน์	อนุกรรมการ
8. น.ส.วันดี อุดมอักษร	อนุกรรมการและเลขานุการ

<u>อนุกรรมการฝ่ายประเมินผล</u>

1. นายประสิทธิ์ ไฝเป็นกง	ประธานอนุกรรมการ
2. นางนิรชา ยันเยี่ยม	อนุกรรมการ
3. น.ส.จิระภา พันธรัตน์	อนุกรรมการ
4. น.ส.อารีรัตน์ แซ่เจน	อนุกรรมการ

สารจากนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

เรียนสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยและผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

ข้าพเจ้ารู้สึกเป็นเกียรติอย่างยิ่งที่ท่านให้ความสนใจเข้าร่วมประชุมวิชาการประจำปี 2549 ซึ่งเป็นการประชุมครั้งที่ 28 การประชุมวิชาการของสมาคมฯเป็นการแลกเปลี่ยนความรู้และแสวงหาความร่วมมือทางวิชาการระหว่างสมาชิก และเนื่องจากสมาชิกของสมาคมฯอยู่กระจัดกระจายทั่วทุกส่วนของประเทศและมีสมาชิกรุ่นใหม่เพิ่มขึ้นทุกปี การประชุมวิชาการของสมาคมฯจึงเป็นที่สมาชิกและผู้เข้าร่วมประชุมมาทำความรู้จักและทำความคุ้นเคยกัน การประชุมวิชาการของสมาคมฯครั้งนี้ได้รับเกียรติจาก ผศ. นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัย-สงขลานครินทร์ เป็นประธานจัดการประชุม ในนามของคณะกรรมการบริหารสมาคมฯ ข้าพเจ้าขอขอบคุณ ผศ. นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล และภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และคณะกรรมการจัดการประชุมทุกท่านที่สละแรงกาย แรงใจ และเวลาเพื่อให้การประชุมสำเร็จลุล่วงไปด้วยดี ในโอกาสนี้ ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณภาคเอกชนต่างๆที่ให้การสนับสนุนการจัดประชุมครั้งนี้ และท้ายสุด ข้าพเจ้าขอขอบคุณสมาชิกและผู้สนใจทุกท่านที่ให้เกียรติเข้าร่วมการประชุมครั้งนี้ หวังเป็นอย่างยิ่งว่าท่านจะได้ความรู้ และได้สัมผัสความงามของทะเลภูเก็ตที่เป็นความภาคภูมิใจของชาวไทยทั้งปวง

รศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี

นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

สาส์นจากประธานจัดงานประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 28

เรียน ท่านนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย สมาชิกสมาคมฯ และผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ได้รับเกียรติจากสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยให้เป็นเจ้าภาพจัดการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 28 ของสมาคมฯ ระหว่างวันที่ 23-25 มีนาคม 2549 ณ โรงแรม Club Andaman Beach Resort ป่าตอง จ. ภูเก็ต เพื่อให้ผู้เข้าร่วมประชุมได้รับทั้งเนื้อหาสาระ แนวคิดใหม่ๆ รวมทั้งจัดให้มีการหาแนวทางให้เกิดความร่วมมือในการวิจัยและการเรียนการสอนในระดับบัณฑิต นอกจากนี้ยังได้มาเห็นกับตาของท่านเองว่าไข่มุกอันคามันยังคงความสวยงามมีเสน่ห์ชวนให้กลับมาเยี่ยมเยือนอีกครั้งหนึ่ง

สืบเนื่องจากในปัจจุบันนี้มียาหลายชนิดที่มีปัญหาโดยเฉพาะในด้านความปลอดภัย ดังนั้นในการประชุมกรรมการบริหารสมาคมจึงมีมติเห็นควรให้ใช้หัวข้อการประชุมว่า "Safety Pharmacology" โดยจะเน้นเนื้อหาในเรื่องของความปลอดภัยในการใช้ยา การพัฒนายา รวมทั้งแพทย์ทางเลือกด้วย

ในการจัดการประชุมครั้งนี้ คณะกรรมการจัดการประชุมใคร่ขอขอบคุณวิทยากรผู้ทรงคุณวุฒิและผู้ดำเนินการทุกท่านที่ได้ให้เกียรติร่วมให้ความรู้แก่ผู้เข้าร่วมการประชุมในครั้งนี้ ขอขอบคุณหน่วยงานเอกชนทุกแห่งผู้ให้การสนับสนุนการจัดการประชุมในครั้งนี้ และหวังว่าท่านจะให้ความอนุเคราะห์แก่สมาคมฯต่อไป ขอขอบคุณคณะกรรมการสมาคมฯและกรรมการจัดการประชุมทุกท่านที่ได้ทุ่มเทกำลังกายและกำลังใจทำให้การประชุมนี้ลุล่วงมาถึงวันนี้ได้ และที่สำคัญที่สุดคือผู้เข้าร่วมการประชุมทุกท่านที่ทำให้องค์ประกอบของการประชุมมีความสมบูรณ์

ผมขอขอบคุณ โรงแรม Club Andaman Beach Resort ป่าตอง จ. ภูเก็ต ที่ได้ยินดีเสนอราคาพิเศษให้กับการจัดการประชุมในครั้งนี้ด้วย

ท้ายที่สุดนี้ กระผมในนามของประธานคณะกรรมการจัดการประชุม ขอขอบคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมในการจัดการประชุมครั้งนี้ และหวังอย่างยิ่งว่าจะสำเร็จด้วยดีและเกิดประโยชน์แก่ทุกท่าน อย่างไรก็ดีหากมีข้อผิดพลาด ข้อบกพร่อง หรือความไม่สะดวกใดๆขึ้น กระผมต้องขออภัยและขอน้อมรับคำแนะนำและข้อเสนอแนะด้วยความยินดียิ่ง

ผศ. นพ. วีรวัฒน์ มหัธนตระกูล
ประธานคณะกรรมการจัดการประชุมฯ

บรรณาธิการแถลง

เรียนท่านผู้เข้าร่วมประชุมและสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วารสารฉบับ PROCEEDING นี้ออกมาเพื่อเป็นเอกสารประกอบการประชุมประจำปีติดต่อกันมาหลายปี ท่านสมาชิกที่ไม่มีโอกาสเข้าร่วมประชุมก็จะได้รับวารสารด้วยเช่นกัน แต่หลังการประชุมเพียงเล็กน้อย เป็นครั้งแรกที่เรามาจัดการประชุมริมชายหาดที่มีมนต์ขลังและสวยงามและเลือกมาจัดกันที่เกาะภูเก็ต สถานที่เลื่องลือไปทั่วโลกว่ามีความงดงาม จะว่าไปแล้วเกาะภูเก็ตเป็นสถานที่ท่องเที่ยวที่มีชื่อ และเป็นที่รู้จักกันดีมานานแล้ว ไม่ใช่ดังจากเหตุการณ์คลื่นยักษ์ซึนามิถล่ม มาจัดประชุมของเราที่นี่ ก็เป็นการส่งเสริมการท่องเที่ยวอีกทางหนึ่ง และที่สำคัญเหนืออื่นใด การประชุมครั้งนี้มีส่วนสร้างสายสัมพันธ์ของชาวเภสัชวิทยาจากสถาบันต่าง ๆ ให้แน่นแฟ้นยิ่งขึ้นณ.สถานที่สวยงามแห่งนี้ สมาชิกหลายท่านได้ถือโอกาสนี้พาครอบครัวมาพักผ่อนเปลี่ยนบรรยากาศ แถมอยู่ในช่วงปิดเทอม อะไร ๆก็ดูดีไปหมด

ที่น่าประทับใจมาก ๆก็คงจะเป็นจำนวนผลงานวิชาการในรูปแบบโปสเตอร์ที่ชาวเภสัชวิทยาลงทะเบียนกันมามากกว่าทุก ๆปีที่ผ่านมา คาดว่า บรรยากาศการประชุมวิชาการในปีนี้ย่อมดีกว่าทุก ๆปีที่ผ่านมา หวังว่าวารสารฉบับนี้จะมีส่วนให้ท่านได้รับเนื้อหาสาระใหม่ ๆจากวิทยากรและทำให้ท่านได้มีโอกาสรับทราบว่า ใครทำวิจัยเรื่องอะไรจากงานประชุมครั้งนี้ ถ้าอ่านโปสเตอร์ไม่ทัน ท่านยังมีบทคัดย่อให้อ่านได้อีกจากในเล่ม นอกจากนี้ตอนท้ายเล่มยังรวบรวมหลักสูตรปริญญาบัณฑิตของต่างสถาบันที่ส่งมาให้ ซึ่งอาจจะลงได้ไม่ครบเนื่องจากขาดข้อมูลจากบางสถาบัน ถ้าสนใจประชาสัมพันธ์หลักสูตร ดิฉันยินดีลงให้เพิ่มเติมในวารสารฉบับถัดไป

ขอขอบพระคุณบริษัทต่าง ๆที่ให้การสนับสนุนการจัดประชุมวิชาการครั้งนี้ ขอขอบพระคุณคณะทำงานจากภาควิชาเภสัชวิทยา มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ที่ช่วยรวบรวมเอกสารและขอขอบพระคุณผู้ส่งผลงานวิชาการทั้งปากเปล่าและโปสเตอร์ตลอดจนผู้เข้าร่วมประชุมวิชาการทุกท่าน

รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

บรรณาธิการ

สรุปผลงานคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วาระ 2547-2549

ในช่วงเวลา 2 ปีที่ผ่านมา คณะกรรมการบริหารสมาคมฯได้ดำเนินกิจกรรมทางวิชาการด้านเภสัชวิทยาที่ต่อเนื่องกันมาและได้มีโครงการริเริ่มเพื่อสร้างสรรประโยชน์ต่อสังคมโดยรวม ผลงานที่ผ่านมาสรุปได้เป็นดังนี้

1. จัดประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 27 ร่วมกับภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ หัวข้อ "New Era in Pharmacotherapy" วันที่ 17-18 มีนาคม 2548 ณ โรงแรมกรุงศรีริเวอร์ จ.พระนครศรีอยุธยา
2. จัดประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 28 ร่วมกับภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ หัวข้อ " Safety Pharmacology : Lessons to be Learned " วันที่ 23-25 มีนาคม 2549 ณ โรงแรม Club Andaman Beach Resort ป่าตอง จ.ภูเก็ต
3. โครงการอบรม "สมาคมเภสัชวิทยา มอบวิชาการก้าวหน้า เพื่อนำพาประโยชน์สู่สังคม" จัดโดย รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ ฝ่ายวิชาการสมาคมฯ จัดอบรมที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โครงการนี้เริ่มจัดอบรมตั้งแต่ครั้งสมัยรศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ เป็นนายกสมาคมฯ และได้ดำเนินการมาอย่างต่อเนื่องจนถึงวาระนี้ นับเป็นครั้งที่ 5-16 ตามรายละเอียดดังนี้

ครั้งที่ 5 เรื่อง Pharmacology of New Cholesterol-Lowering Drugs วันที่ 23 มิถุนายน 2547 โดย รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ จาก ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ครั้งที่ 6 เรื่อง Current and Future Management of COPD วันที่ สิงหาคม 2547 โดย ศ.เกียรติคุณ นพ.ประพาศ ยงใจยุทธ จาก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตรศิริราชพยาบาล

ครั้งที่ 7 เรื่อง New Target of Anticancer Drugs วันที่ 20 ตุลาคม 2547 โดย รศ.สมใจ นครชัย จาก ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ครั้งที่ 8 เรื่อง Depression and Brain Plasticity วันที่ 23 พฤศจิกายน 2547 โดย อ.นพ.นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ จาก ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงรณ์มหาวิทยาลัย

ครั้งที่ 9 เรื่อง อาการเจ็บหน้าอก...เรื่องสำคัญที่ควรรู้ วันที่ 15 ธันวาคม 2547

โดย รศ.นพ.ดำรัส ตรีสุโกศล หน่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด คณะแพทยศาสตรศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ครั้งที่ 10 เรื่อง การดูแลรักษาอาการประจำเดือนมากผิดปกติ วันที่ 23 มีนาคม 2548
โดย รศ.นพ.อรรณพ ใจสำราญ จาก ภาควิชาสูตินรีเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ครั้งที่ 11 เรื่อง Management of Acute Heart Failure: Update
วันที่ 20 พฤษภาคม 2548
โดย ผศ.นพ.สุรพันธ์ สิทธิสุข และ อ.ดร.สุรกิจ นาฑีสุวรรณ
ณ โรงแรมแกรนด์ไฮแอทเอราวัณ ได้รับการสนับสนุนจากบริษัทแจนเซ่นฯ

ครั้งที่ 12 เรื่อง Natriuretic Peptide in the Treatment of Acute Heart Failure
วันที่ 27 พฤษภาคม 2548
โดย รศ.ดร.นงลักษณ์ สุขวาณิชศิลป์ จาก ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ครั้งที่ 13 เรื่อง The New Choice for Lasting Remission in Patients with Chronic Hepatitis B
วันที่ 22 มิถุนายน 2548
โดย รศ.นพ.ธีระ ไพรัตน์วิสุทธิ์ จาก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

ครั้งที่ 14 เรื่อง Ovarian Cancer วันที่ 20 กรกฎาคม 2548
โดย นพ.มงคล เบญจาภิบาล จาก ภาควิชาสูติศาสตร์ นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตรศิริราชพยาบาล

ครั้งที่ 15 เรื่อง Pharmacology of Proton Pump Inhibitors วันที่ 23 พฤศจิกายน 2548
โดย รศ.ดร.มยุรี ตันติสิระ จาก ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาฯ

ครั้งที่ 16 เรื่อง Insight into the Novel Target Drug Delivery Systems: The Impact of Formulation Difference on Therapeutic Efficacy วันที่ 20 มกราคม 2549
โดย ผศ.ดร.ปราณีต โอปณะโสภิต

การประชุมหลายครั้งที่ผ่านมาส่วนใหญ่ได้รับการสนับสนุนค่าใช้จ่ายจากบริษัทเซอริ่ง-พลาว (ประเทศไทย) จำกัด นอกจากนี้ยังได้รับการสนับสนุนจากบริษัทเบอริงเกอร์อิงเกลไฮม์ บริษัทบีแอลเอช บริษัทแจนเซ่น(ประเทศไทย) บริษัทเซอร์เวีย และบริษัทโรช (ประเทศไทย) โดยที่ไม่มีการโฆษณาสินค้าของบริษัท เป็นวิทยาการที่สมาคมฯได้มอบหมายให้ รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ เป็นผู้ดูแลรับผิดชอบจัดให้แก่สมาชิกและผู้สนใจทุกท่าน การจัดประชุมแต่

ละครั้งมีเงินเหลือจากการหักค่าใช้จ่ายทั้งหมดแล้วเหลือเข้าสมาคมฯครั้งละ 10,000 บาท การจัดประชุมส่วนใหญ่ที่ไม่ได้ระบุสถานที่นั้นจะจัดขึ้นที่ ห้องประชุมชั้น 6 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ซึ่งทางคณะกรรมการอาหารและยาอนุญาตให้ใช้สถานที่โดยไม่คิดมูลค่า ทางสมาคมฯขอขอบพระคุณสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตลอดจนบริษัทดังกล่าวที่สนับสนุนกิจกรรมนี้มาตลอด

4. จัดประชุมสัมมนา เรื่อง The Pharmacology of Hypertension : a Task completed ? วันที่ 11 สิงหาคม 2547 โดย Michael J. Mulvany จาก University of Aarhus ประเทศ Denmark จัดที่ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
5. สมาคมเภสัชวิทยาร่วมกับคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาฯ จัดการบรรยายพิเศษ เรื่อง Diseases Drugs and Brain Plasticity วันศุกร์ที่ 14 มกราคม 2548 เวลา 8.00-12.15 น. โดย วิทยากรหลายท่าน ได้แก่ ศ (พิเศษ)ภก.ดร.ภาวิช ทองโรจน์ ศ.นพ.อนันต์ ศรีเกียรติขจร ผศ.ภก.ดร.สุรชัย อัญเชิญ ศ.เกียรติคุณ นพ. จำลอง ดิษยวณิช รศ.ภญ.ดร.จินตนา สัตยาศัย และ รศ.ภญ.ดร.มยุรี ตันติสิระ จัดที่ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาฯ โดยมี บริษัทเซอร์เวีย (ประเทศไทย) ให้การสนับสนุน
6. เผยแพร่วารสารทางเภสัชวิทยา Thai Journal of Pharmacology อย่างต่อเนื่องปีละ 2 ฉบับ
7. ให้การบริการวิชาการแก่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เกี่ยวกับ Drug safety evaluation ที่ดำเนินการสำเร็จลุล่วงแล้ว ได้แก่ ยากลุ่ม Antipsychotic drugs, Fluoroquinolones
8. จัดงานแสดงมุทิตาจิตแด่อาจารย์เภสัชวิทยาเกษียณอายุราชการ ในวันศุกร์ที่ 15 ตุลาคม 2547 อาจารย์ที่เกษียณอายุราชการ ได้แก่ อ.อำไพ ปิ้นทอง อ.อัมพวัน อภิสริยะกุล อ.ดวงตา กาญจนโพธิ์ อ.วัฒนา ตนชิคามี อ.พีระพล อยู่สวัสดิ์

รายนามวิทยากร

Professor Margaret R. MacLean	Professor of Pulmonary Pharmacology, Glasgow University, Division of Neuroscience and Biomedical Systems, Institute of Biomedical and Life Science.
ดร. อุดม จันทรารักษ์ศรี	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม. มหิดล
ภญ. ปราณี ชวลิตดำรง	ผอ.สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
ภญ. พิสมร กลิ่นสุวรรณ	ผอ. สถาบันวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรม
รศ.ภญ.ดร. ชวนี ทองโรจน์	รองอธิการบดีฝ่ายวิจัย มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนดุสิต
ศ.นพ. บุญส่ง องค์พิพัฒนกุล	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ม. มหิดล
พญ. วัลยา จงเจริญประเสริฐ	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ม. มหิดล
รศ.ภญ.ดร. วิจิตรา ทัศนียกุล	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ม.ขอนแก่น
รศ. ภญ. ดร. กรองทอง ยุวถาวร	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม.มหิดล
รศ.นพ. อภิชาติ อัศวมงคลกุล	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล
ศ.นพ. วรวิทย์ เลาห์เรณู	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ม. เชียงใหม่
รศ.ดร.นพ. ประวิทย์ อัครเสรีนนท์	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล
ศ.ภก.ดร. ภักดี โพธิศิริ	เลขาธิการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

รศ.ภก.ดร. ชัยชาญ แสงดี	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ม.เชียงใหม่
คุณ อำภา ศรีอิ่นแก้ว	ผู้จัดการผลิตภัณฑ์อาวุโส บริษัท Roche Diagnostics(Thailand) จำกัด
ภก. ประวิทย์ ตันติสุวิทย์กุล	กรรมการมูลนิธิแพทย์เพื่อประชาชน
ภก. ประพนธ์ อางคระกูล	กลุ่ม คส.1 สนง. อย. กระทรวงสาธารณสุข
คุณ อนุตรา สินชัยพานิช	PReMA - Intellectual Property Right Committee บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด
รศ.ภก.ดร. วงศ์วิวัฒน์ ทัศนียกุล	ภาควิชาพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ ม.ขอนแก่น

กำหนดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 28
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ร่วมกับภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

วันที่ 23 - 25 มีนาคม 2549
ณ โรงแรม Club Andaman Beach Resort ป่าตอง จ. ภูเก็ต

โครงการเรื่อง (Theme): **"SAFETY PHARMACOLOGY: LESSONS TO BE LEARNED"**

วันพฤหัสบดีที่ 23 มีนาคม 2549

8.00 – 8.30	ลงทะเบียน
8.30 – 9.00	ประธานการประชุม รายงานการประชุม นายกสมาคมฯ กล่าวต้อนรับผู้เข้าร่วมประชุม อธิการบดี มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ ทำพิธีเปิดการประชุม
9.00 – 10.30	**The 13th Dr. Chiravat Sadavongvivad Memorial Lecture:** **"Pulmonary Hypertension: From Serotonin Receptors to Serotonin Transporters"** By Professor Margaret R. MacLean, University of Glasgow
10.30 - 10.45	พัก - อาหารว่าง และ เครื่องดื่ม
10.45 - 11.45	**"Safety Pharmacology Society: Half a Decade in Development"** วิทยากร : ดร. อุดม จันทรารักษ์ศรี ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม. มหิดล
11.45 – 12.15	**ประชุมธุรการสมาคมฯ และเลือกตั้งผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคมฯ**
12.15 – 13.15	อาหารกลางวัน
13.15 – 14.45	**Symposium I: Alternative Medicines: Safe ?** วิทยากร : ภญ. ปราณี ชวลิตธำรง ผอ.สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ภญ. พิสมร กลิ่นสุวรรณ ผอ. สถาบันวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรม ผู้ดำเนินการ : รศ.ภญ.ดร. ชวนี ทองโรจน์ มหาวิทยาลัยราชภัฏสวนดุสิต
14.45 – 15.00	พัก - อาหารว่าง และ เครื่องดื่ม
15.00 – 16.30	**Oral and Poster Presentation**
18.30 – 20.30	**Welcome Dinner**

วันศุกร์ที่ 24 มีนาคม 2549

8.30 – 10.30 **Symposium II: Pharmacogenomics in Search of Safe Drugs**

วิทยากร : ศ.นพ. บุญส่ง องค์พิพัฒนกุล
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
ม. มหิดล
พญ. วัลยา จงเจริญประเสริฐ
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
ม. มหิดล
รศ.ภญ.ดร. วิจิตรา ทัศนียกุล
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ม.ขอนแก่น

ผู้ดำเนินการ : รศ. ภญ. ดร. กรองทอง ยุวถาวร
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ ม.มหิดล

10.30 – 10.45 พัก - อาหารว่าง และ เครื่องดื่ม

10.45 – 12.00 **Symposium III: Selective COX-2 inhibitors: Past, Present and Future**

วิทยากร : รศ.นพ. อภิชาติ อัศวมงคลกุล
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
ม.มหิดล
ศ.นพ. วรวิทย์ เลาห์เรณู
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ ม. เชียงใหม่

ผู้ดำเนินการ : รศ.ดร.นพ. ประวิทย์ อัครเสรีนนท์
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
ม.มหิดล

12.00 – 13.00 **Lunch Symposium IV:**
Drug Safety Monitoring and Regulatory System in Thailand

วิทยากร : ศ.ภก.ดร. ภักดี โพธิศิริ
เลขาธิการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผู้ดำเนินการ : รศ.ภก.ดร. ชัยชาญ แสงดี
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ ม.เชียงใหม่/ นายกสมาคมฯ

13.00 – 13.30 **Detection of Cytochrome P450 Polymorphism by DNA chip**

วิทยากร : คุณ อำภา ศรีอื่นแก้ว
ผู้จัดการผลิตภัณฑ์อาวุโส บริษัท Roche Diagnostics(Thailand) จำกัด

13.30 – 15.15 **Pharmacology Debate: "Current Threat of Counterfeit Medicines: Why the Regulatory Authorities, Health Professionals and Consumers should Communicate the Danger?"**

วิทยากร : ภก. ประวิทย์ ดันติสุวิทย์กุล
กรรมการมูลนิธิแพทย์เพื่อประชาชน
ภก. ประพนธ์ อางตระกูล
กลุ่ม ดส.1 สนง. อย. กระทรวงสาธารณสุข
คุณ อนุตรา สินชัยพานิช
PReMA - Intellectual Property Right Committee
บริษัท ไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด
ผู้ดำเนินการ : รศ.ภก.ดร. วงศ์วิวัฒน์ ทัศนียกุล
ภาควิชาพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ ม.ขอนแก่น

15.15 – 15.30 พัก - อาหารว่าง และ เครื่องดื่ม

15.30 – 16.30 **Poster Presentation**

16.30 – 16.45 ประกาศผลการประกวดผลงานวิจัย

วันเสาร์ที่ 25 มีนาคม 2549

9.00 – 16.30 **Workshop: ความร่วมมือทางวิชาการระหว่างสถาบันในด้าน**
1. งานวิจัย
2. การเรียนการสอนระดับบัณฑิตศึกษา

16.30 – 16.45 พิธีปิดการประชุม โดยนายกสมาคมฯ

Chiravat Memorial Lecture

PULMONARY HYPERTENSION-FROM THE SEROTONIN RECEPTOR TO SEROTONIN TRANSPORTER- AND BACK AGAIN

Prof MR MacLean

Professor of Pulmonary Pharmacology, Glasgow University, Division of Neuroscience and Biomedical Systems, Institute of Biomedical and Life Science.

Pulmonary arterial hypertension has recently been classified (Venice classification) as familial PAH (fPAH) (associated with a genetic abnormality), idiopathic PAH (iPAH) (primary but not associated with genetic abnormality) and well as PAH with hypoxemia. PAH exhibits a very complex pathobiology with many factors influencing both vascular remodelling and reactivity. Studies into the underlying causes of primary PAH have very recently been influenced by 2 key observations i) that primary PAH is associated with heterozygous germline mutations of the bone morphogenetic protein receptor type II gene (BMPR2) and ii) over-expression of the gene for the serotonin transporter (5HTT) is responsible for pulmonary artery (PA) smooth muscle hyperplasia in primary PAH. f/iPAH and PAH with lung disease and/or hypoxemia have differential pathobiologies with several interacting factors contributing to both. They do share, however, common features: muscularization of the terminal portion of the arterial vascular tree involving hyperplasia and smooth muscle cell (SMC) migration, and elevated levels of circulating endothelin-1 (ET-1) and 5-hydroxytryptamine (5-HT, serotonin).

5-HT constricts small muscular pulmonary arteries and we have shown pharmacologically that, in human large pulmonary arteries, the 5-HT_1 receptor mediates 5-HT-induced contraction. Further investigation identified the 5-HT_{1B} as that mediating contraction in human small muscular pulmonary arteries. Recently, it has been shown that there is an increase in the expression of the 5-HT_{1B} receptors in pulmonary arteries from patients with PAH as well as an increase in many models of PAH.

5-HT promotes PASMC proliferation, pulmonary arterial vasoconstriction, and local microthrombosis. 5-HT-induced proliferation of PASMC is dose-dependently inhibited by highly selective inhibitors of 5-HT transport such as paroxetine and fluoxetine but not by the 5-HT_{2A} receptor antagonist ketanserin. There is over-expression of the 5HTT in pulmonary arteries and platelets from patients with fPAH and increased activity of the 5-HTT is responsible for associated smooth muscle hyperplasia. 5-HTT expression is elevated in cultured PASMCs from patients with secondary PAH and proliferation is increased and related to 5-HTT expression, and 5-HTT activity.

After transport into the PASMC, 5-HT signals through tyrosine phosphorylation and inhibition of GTPase-activating protein (Ras-GAP). This leads to Ras activation and stimulation of ERK1/ERK2. In addition, 5-HT promotes activation of NAD(P)H oxidase producing reactive oxygen species (ROS) such as superoxide which may lead to activation of transcription factors and hence to gene transcription of specific gene products that can amplify proliferative responses (eg GATA-4).

Recent evidence suggests that 5HTT-indiuced proliferation is modulated by the 5-HT_{1B} receptor and that blockade of the transporter potentiates 5-HT_{1B}-mediated vasoconstriction bringing us back to some interesting studies on 5-HT_{1B} receptor/5HTT interactions.

PL3: DRUG SAFETY MONITORING AND REGULATORY SYSTEM IN THAILAND

ศ.ดร.ภักดี โพธิศิริ[1]

[1] เลขาธิการคณะกรรมการอาหารและยา

การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา เป็นกิจกรรมหนึ่งที่มีความสำคัญในการคุ้มครองผู้บริโภค เนื่องจากข้อมูลจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง และการศึกษาวิจัยทางคลินิกในมนุษย์ยังมีข้อจำกัดในหลาย ๆ ด้าน อาทิ เช่น ร่างกายมนุษย์และสัตว์มีคุณสมบัติบางอย่างที่ต่างกัน การศึกษาวิจัยในมนุษย์ใช้ประชากรจำนวนน้อย จึงอาจไม่พบอาการไม่พึงประสงค์บางอย่างที่เกิดขึ้นน้อยมาก ระยะเวลาในการศึกษาสั้น จึงอาจไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างช้าในภายหลัง และไม่แสดงถึงผลของการใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน จึงพบว่ายาหลายชนิด แม้จะผ่านการประเมินทางด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยอย่างดีแล้ว แต่เมื่อยาออกสู่ท้องตลาดก็อาจจะพบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ไม่ได้คาดหมายมาก่อน (Unexpected ADR) หรืออาจพบอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงจนอาจเป็นเหตุให้ต้องจำกัดการใช้ยา หรือเพิกถอนยาออกจากท้องตลาด

การเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา หรือ Pharmacovigilance ซึ่งเป็นการดำเนินการเกี่ยวกับการบ่งชี้ ประเมิน และป้องกันอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา จึงเข้ามามีบทบาทสำคัญ โดยมักจะเน้นการเฝ้าระวังภายหลังยาออกสู่ท้องตลาด ในประเทศไทย ระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาหลังออกสู่ท้องตลาด ใช้ Spontaneous Reporting System (SRS) ซึ่งเป็นระบบการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาที่ แพทย์ เภสัชกร และบุคลากรทางการแพทย์เป็นผู้รายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่สงสัยว่าเกิดจากการใช้ยาของผู้ป่วยไปยังหน่วยงานที่รับผิดชอบ โดยดำเนินการเป็นลักษณะศูนย์เครือข่าย ซึ่งขณะนี้มีศูนย์เครือข่ายอยู่ 22 แห่ง ในภูมิภาคต่าง ๆ ทั่วประเทศ และมีศูนย์ส่วนกลาง คือ ศูนย์ติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพแห่งชาติ ตั้งอยู่ที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา การรายงานอาการไม่พึงประสงค์ของประเทศไทย เป็นระบบขอความร่วมมือโดยสมัครใจ ซึ่งใช้กับผลิตภัณฑ์ยาทั้งหมด ยกเว้นยาใหม่และยาชีววัตถุใหม่

ตามกระบวนการขึ้นทะเบียนตำรับยา ยาใหม่และยาชีววัตถุใหม่ เมื่อผ่านการพิจารณาด้านคุณภาพ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัยแล้ว ในเบื้องต้นจะได้รับการอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบมีเงื่อนไข (Conditional Approval) ซึ่งผู้ประกอบการจะต้องติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาที่เรียกว่า Safety Monitoring Program (SMP) เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี เพื่อยืนยันความปลอดภัยในผู้ป่วยไทย โดยผู้ประกอบการจะต้องมีภาระในการติดตาม รวบรวมรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาใหม่ใน

ประเทศไทย ส่งให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาตามกำหนดระยะเวลาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์ และจะมีการจำกัดการจำหน่ายยา เฉพาะในสถานพยาบาล อันได้แก่ โรงพยาบาล และคลินิก ทั้งภาครัฐและเอกชน และยานั้นจะมีสถานะเป็นยาควบคุมพิเศษ เมื่อได้ดำเนินการติดตามความปลอดภัยจากยาใหม่ประมาณ 2 ปี แล้ว ผู้ประกอบการจะต้องรวบรวมข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในประเทศ รวมทั้งข้อมูลความปลอดภัยของยาในต่างประเทศ เช่น Periodic Safety Update Report (PSUR) สรุป และวิเคราะห์ผลเกี่ยวกับความปลอดภัยของยา เสนอต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา หากข้อมูลความปลอดภัยครบถ้วน และพิจารณาประเมินแล้วยายังคงมีความปลอดภัย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะอนุมัติทะเบียนตำรับยาแบบไม่มีเงื่อนไข โดยจะสามารถจำหน่ายยาได้ตามสถานะปกติของยานั้น เช่น ยาอันตราย จำหน่ายได้ในร้านขายยาแผนปัจจุบัน โดยคำแนะนำของเภสัชกร เป็นต้น ซึ่งการเฝ้าระวังความปลอดภัยจากการใช้ยาหลังจากนั้น จะใช้ระบบ Spontaneous Reporting System

ข้อมูลที่ได้จากการเฝ้าระวังความปลอดภัยของยาจะถูกนำมาประเมินประกอบการพิจารณากำหนดมาตรการการบริหารความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในรูปแบบต่าง ๆ ได้แก่ การออกจดหมายข่าวแจ้งเวียนบุคลากรสาธารณสุข การเพิ่มข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ในเอกสารกำกับยา การจำกัดข้อบ่งใช้ การจำกัดการจำหน่าย การปรับสถานะของยา การเรียกเก็บยาคืน หรือการเพิกถอนทะเบียนตำรับยาแล้วแต่กรณี

กิจกรรมการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยา ทั้ง SRS และ SMP ได้มีการดำเนินการมาเป็นเวลานานพอสมควร ซึ่งได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม ปัญหาสำคัญที่พบ คือ ความร่วมมือของแพทย์ และบุคลากรทางการแพทย์ในการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา และการไม่ตระหนักถึงความสำคัญในเรื่องดังกล่าว ซึ่งในเรื่องนี้ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ดำเนินการปรับปรุงกระบวนการติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาใหม่ โดยเมื่อตำรับยาใดได้รับการอนุมัติทะเบียนแบบมีเงื่อนไข สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาจะออกหนังสือถึงแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ แจ้งถึงการอนุมัติทะเบียนตำรับยาใหม่นั้น ๆ แบบมีเงื่อนไข ซึ่งต้องติดตามความปลอดภัย และขอความร่วมมือในการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ โดยให้ผู้ประกอบการจัดทำสำเนาพร้อมแนบตารางสรุปข้อมูลยา และแบบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากผลิตภัณฑ์สุขภาพ จัดส่งให้แก่สถานพยาบาลทุกแห่งที่มีการจำหน่ายยานั้น เพื่อแพทย์ และบุคลากรทางการแพทย์ จะได้ทราบว่ามียาใหม่ในสถานพยาบาล และได้รับทราบข้อมูลเกี่ยวกับยานั้น รวมถึงอาการไม่พึงประสงค์ ข้อควรระวังและคำเตือนของยา ซึ่งอาจจะกระตุ้นให้เกิดความร่วมมือในการรายงานอาการไม่พึงประสงค์มากขึ้น

เพื่อเป็นการพัฒนาระบบการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาให้ครอบคลุมยิ่งขึ้น นอกเหนือจากการเฝ้าระวังหลังยาออกสู่ท้องตลาดแล้ว การคุ้มครองและเฝ้าระวังความปลอดภัยแก่อาสาสมัครที่ร่วมในการศึกษาวิจัยทางคลินิกก็มีความสำคัญอย่างมาก เนื่องจากในปัจจุบัน มีการศึกษาทางคลินิกในประเทศไทยเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะการศึกษาแบบหลายศูนย์ (multi-center clinical study) ซึ่งขณะนี้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา โดยคณะอนุกรรมการพิจารณาอันตรายและอาการข้างเคียงในการศึกษาวิจัย

ยาทางคลินิก อยู่ในระหว่างการพิจารณาร่างหลักเกณฑ์วิธีการรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากยาที่นำมาศึกษาวิจัยทางคลินิก เพื่อจะได้นำมาประกาศใช้ตามความเหมาะสมในโอกาสต่อไป

นอกจากนั้น เพื่อสร้างความสะดวกในการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา จึงได้มีการสนับสนุนให้มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์แบบ on-line ซึ่งคาดว่าจะสามารถดำเนินการให้ครอบคลุมศูนย์เครือข่ายทั้งหมดได้ในอนาคตอันใกล้

นอกจากการเฝ้าระวังความปลอดภัยด้านยาในประเทศไทยแล้ว ขณะนี้กลุ่มประเทศอาเซียน (ASEAN) ภายใต้แผนการรวมกลุ่มเศรษฐกิจสาขาสุขภาพ (Roadmap of Healthcare Integration) ได้กำหนดมาตรการให้ต้องจัดทำระบบเฝ้าระวังในสาขาด้านยา (Post-marketing Alert System) ภายในสิ้นปี พ.ศ. 2548 ซึ่งขณะนี้คณะทำงานด้านยาของกลุ่มประเทศอาเซียน ภายใต้คณะกรรมการที่ปรึกษาเกี่ยวกับคุณภาพมาตรฐาน (ASEAN Consultative Committee on Standard and Quality – Product Working Group on Pharmaceuticals, ACCSQ/PPWG) ได้มีมติรับหลักการให้มีระบบเฝ้าระวังด้านยาหลังออกสู่ท้องตลาดในภูมิภาคอาเซียน และสนับสนุนให้ประเทศสมาชิกแลกเปลี่ยนข้อมูลที่เกี่ยวกับความไม่ปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ยา รวมทั้งผลิตภัณฑ์ยาที่มีปัญหาต่าง ๆ โดยใช้แบบรายงานมาตรฐานในการแจ้งรายงานการเฝ้าระวังดังกล่าว ทั้งนี้ ในส่วนของประเทศไทย สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา เห็นควรสนับสนุนและดำเนินการแลกเปลี่ยนข้อมูลดังกล่าว เพราะทำให้เกิดประโยชน์ต่อประเทศในการได้รับข้อมูลความปลอดภัยด้านยาโดยเร็ว รวมทั้งได้ทราบถึงมาตรการที่ประเทศสมาชิกดำเนินการและสามารถตรวจสอบได้

Drug Safety Monitoring and Regulatory System in Thailand

Professor Dr. Pakdee Pothisiri
Secretary – General
Food and Drug Administration

Club Andaman Beach Resort, Phuket
23 – 25 March 2006

Outlines

- Importance of post-marketing safety monitoring
- Pharmacovigilance
  - Pharmacovigilance in Thailand
  - Spontaneous reporting system(SRS)
  - Safety monitoring program (SMP)

Outlines

- Relevant committees
- Statistics of ADR reports
- Problems and Limitations on Drug Safety Monitoring
- ASEAN post-marketing alert (PMA)system
- Future actions

Importance of post-marketing safety monitoring

- Limited predictability of ADRs using animal studies
  - Animal body and human may be different with respect to quality.
  - Animal may be less or more sensitive, despite of appropriately selected doses.
  - Animal studies are usually relatively short.

Importance of post-marketing safety monitoring

- Limitations of pre-marketing clinical trials
  - Size of patient population is too small to detect rare ADRs.
  - Narrow and highly selected population
  - Short duration of use
    - too short to detect delayed ADRs
    - not reflect drug chronic use

Pharmacovigilance

WHO :

" the detection, assessment and prevention of adverse drug effects in humans "

Pharmacovigilance

Mostly applies to post-marketing activities

" A public health practice aimed at analyzing and managing the risks of medicinal products once they have been marketed. "

Major aims of pharmacovigilance

- Early detection of unknown adverse effects and interactions
- Detection of increases in frequency and severity of known adverse effects
- Identification of risk factors and mechanisms as well as high risk group

The rational and safe use of medical drugs

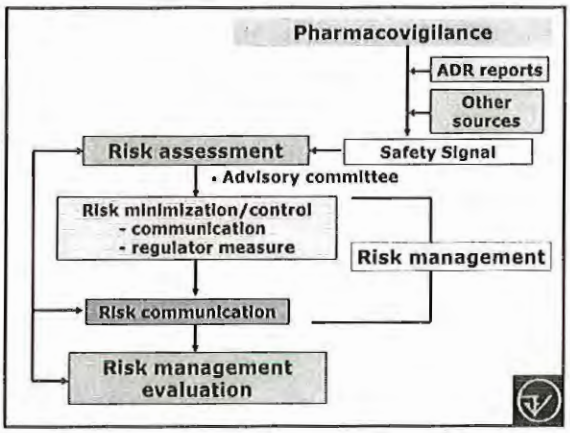
Major aims of pharmacovigilance

- Detection of long term effects
- Estimation of quantitative aspects of risks and benefits
- Analysis and dissemination of information needed to improve drug prescribing and regulation

The rational and safe use of medical drugs

Pharmacovigilance in Thailand

- 1980 : Pilot project on ADRs monitoring program
- 1983 : Thai NADRMC-FDA Voluntary Spontaneous Reporting System
- 1984 : 26th WHO International Drug Monitoring Program
- 1991 : Implementation of Safety Monitoring Program for new drugs
- 1992 : ADR Reporting Network:
- 22 regional centers
- 1997 : The National Adverse Product Monitoring Center
- 2004 : Adverse event reporting system



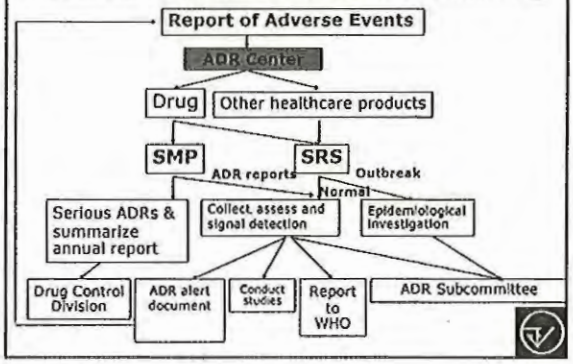
Pharmacovigilance methods

- **Passive surveillance**
  - Spontaneous Reporting System (SRS)
    - Voluntary for all drugs
    - Online reporting is developed
- **Intensify Monitoring System**
  - Safety Monitoring Program (SMP)
    - Mandatory for conditional approval new drugs
- **Active Surveillance (Special product)**
  - Anti-retroviral Drugs (ARV)

Spontaneous Reporting System (SRS)

For all drugs

Diagram of Adverse Product Reaction Monitoring



Responsibilities

National Center

- receive, collect, analyze and preliminary evaluate APR reports in order to pass the relevant information to related divisions for further action.
- collaborate with the Bureau of Epidemiological, Department of Disease Control to investigate and search for more information on incidences or outbreaks related to the products.
- distribute safety information to health care professionals or agencies

Responsibilities

Regional Centers

- detect adverse reactions, reports, preliminary assess for causality and pass them to National Center
- collaborate with the National Center on active monitoring of special interested drugs.
- distribute safety information to health care professionals in their hospitals

ADR reporting by whom?

- All health care professionals
  - physicians, pharmacists, nurses
- Pharmacists play an important role in
  - stimulation of reporting
  - providing pharmaceutical care
- Pharmaceutical manufacturers
  - Safety Monitoring Program (SMP)
    - new drugs
      - compulsory: collect ADR reports of new drugs and submit to Thai FDA

Risk assessment

Part of process to determine whether there is a risk

- **Risk identification**
- **Risk analysis**
- **Risk evaluation**

Risk Management

Intervention

- maintaining the status
- intensive monitoring and gathering of additional ADR data
- newsletter/ alert mechanism
- modification of product information/labeling/ warning
- restriction of product availability and indication
- product recall
- changing the status and suspension of product license
- withdrawal of product from the market

Risk Communication

- **Dear health provider letter : ADR alert**
- **ADR Bulletin**
- **www.fda.moph.go.th/apr**
- **adr@fda.moph.go.th**

Examples of Risk Intervention

- Safety alerts
  - APR alert, Dear health care professional letter
- Labeling change
  - Cox-2 inhibitor
- Box Warning
  - COX-2 inhibitor, Fluoroquinolone, Ethambutol

Examples of Risk Intervention

- Product restricted use/ distribution
  - Misoprostol, Cisapride
- Product recall/ suspension
  - Valdecoxib
- Product (voluntary) withdrawal
  - Cerivastatin, Rofecoxib, Terfenadine

Safety Monitoring Program (SMP)

For
- **new drugs**
- **new biological products**

New Drugs

- **New Chemical Entities (NCE)**
- **New combination**
- **New indication**
- **New delivery system**

New Drugs

Definitions of New Drugs

- **NCE** : New chemical entities or new derivatives not previously used in Thailand
- **New combination**:
  - Containing new chemical entities.
  - Comprising of at least 2 registered drug but not the same as the combination already registered
  - Same registered combination but with different strengths.

Definitions of New Drugs

- **New Indication**
- **New Delivery System** : New and different system of delivering drug into the body with significance to create the difference in bioavailability.

Biological Products

Definitions:

- **Product being derived from living organisms**
- **Products being derived synthetically by which require biological assay as test method for safety and potency**

New Biological Products

- **Using new drug categories**
  - **New biological API**
  - **New indication**
  - **New combination**
  - **New delivery system**
- **Cover new process of production**

New Drug Registration Scheme in Thailand

New drug applications

Step I ↓ Experts/Committee Approval

Conditional approval

↓ Safety Monitoring Program & Limited distribution (2 yrs)

Unconditional approval

Step II ↓

Voluntary Spontaneous ADR Reporting System

Safety Monitoring Program

Objectives:

- **To confirm the drug safety in Thai patients**
- **To generate earlier safety signals and gather more safety information of new drugs before granting and unconditional approval.**
- **To more rigorously control the usage of new drugs**

Safety Monitoring Program

Objectives:

- **To encourage physicians, pharmacist and other health professionals to have more concerns on the safety of new drugs and their usage.**
- **To reduce unnecessary drug usage**

SMP Procedures

1. After complete evaluation of new drug application dossiers based on quality, safety and efficacy, if the review is satisfactory, the company will then submit SMP protocol together with table of summarized drug information and ADR report form.

2. SMP protocol and related documents will be reviewed by Thai FDA staff, if found agreeable with the guideline, the conditional approval will be granted.

SMP Procedures

3.Upon obtaining conditional approval, the company has to comply with the following conditions.

3.1 sell new drugs only to medical institutes and hospitals

3.2 submit reports of the volume of production, re-packing or importation every 4 months

3.3 submit reports of sale volume every 4 months

SMP Procedures

3.Upon obtaining conditional approval, the company has to comply with the following conditions.

3.4 collect ADR reports and submit to Thai FDA using the following criteria.

- death :report within 48 hrs.
- serious, non-labeled: within 15 days
- serious, labeled: within 2 months
- non-serious: every 4 months in the first 2 years

SMP Procedures

4. At the end of 2 year-monitoring period, the company has to analyze, evaluate all ADRs and new drug safety information as well as perform comprehensive summary and submit to Thai FDA within 3 months together with the following safety documents.

4.1 drug labeling

4.2 safety profiles of ADRs in Thailand

4.3 summary of sale volume

4.4 summary of volume of production, re-packing or importation

SMP Procedures

4. At the end of 2 year-monitoring period, the company has to analyze, evaluate all ADRs and new drug safety information as well as perform comprehensive summary and submit to Thai FDA within 3 months together with the following safety documents.

4.5 details of drug safety experience in foreign countries including

- Periodic Safety Update Report (PSUR)
- Drug core Data Sheet

4.6 analysis of new drug safety

SMP Procedures

5. The submitted SMP reports will be evaluated by Thai FDA staff and the expert. If the safety profiles of the new drug is still acceptable and its benefits outweigh the risks, the unconditional approval will be granted. The new drug is, then, allowed to distribute through its normal distribution channels.

6. The safety data of the new drug will then be collected using Spontaneous ADR Reporting System.

Raising awareness of health professionals

- **Drug Control Division Notification on Modification of SMP Procedures** (18 Oct 05)

-Upon granting conditional approval, Thai FDA will issue the letter to health professionals informing on new drug approval and requesting co-operation in ADR reporting.

-This letter will be then given to the company for making copies and hand it together with summarized new drug information and ADR report forms to health professionals in every hospital/medical institutes in which the new drug is sold.

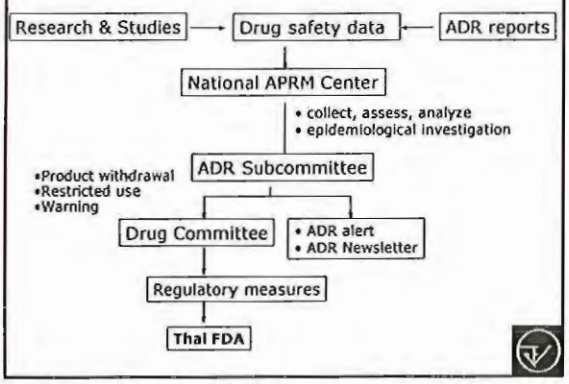
Conditional Approval

- **Safety Monitoring Program (SMP) will be conducted for approx. 2 years.**
- **Drug packages must bear labeling to show conditional approval status.**
  - **Triangle shows monitoring status.**
  - **Specially-control drug**
  - **Registration No. (NC)**

    (C ...) (NC), (A ...) (NC)
  - **Limited distribution only through medical institutes or hospitals**

    ใช้เฉพาะสถานพยาบาล / ใช้เฉพาะโรงพยาบาล

Drug Safety Management



Relevant Committees

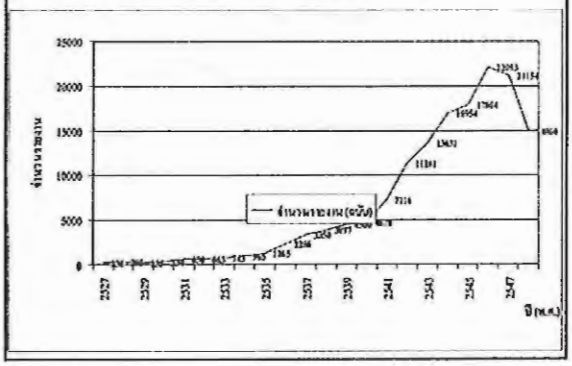
- **Drug Committee**
  - **Advise the Minister of Public Health on both regulatory and technical aspects concerning administration of drug control**
- **Subcommittee on ADR and drug safety**
  - **Develop and strengthen pharmacovigilance system**
  - **Propose appropriate drug safety management**
- **Subcommittee on New Drug Approval**
  - **Risk-benefit assessment in pre-marketing approval of new drugs**

Relevant Committees

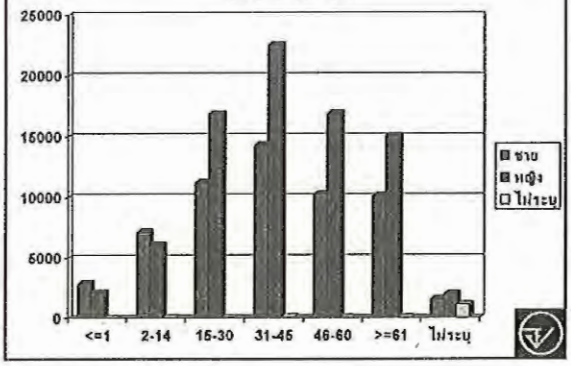
- **Subcommittee on Safety and Side Effects of Drugs in the Clinical Trials**
  - review adverse events in the clinical trials to assure subject protection
  - Draft of criteria and procedures for reporting adverse events of drugs in clinical trials is in the process of consideration by subcommittee.
- **Subcommittee on Re-evaluation of Registered Drugs**
  - Re-evaluate registered drugs.
  - Propose for modifications of drug registration status, drug withdrawal for consumer protection purpose.

Statistics of ADR reports

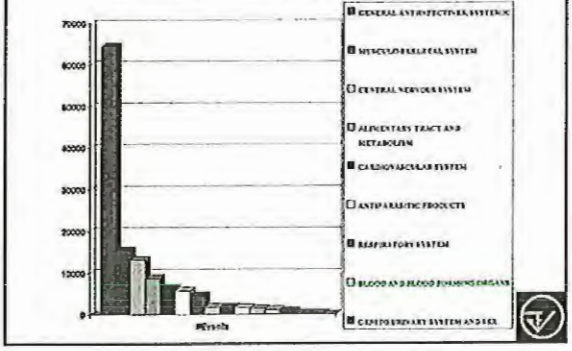
Number of ADR reports



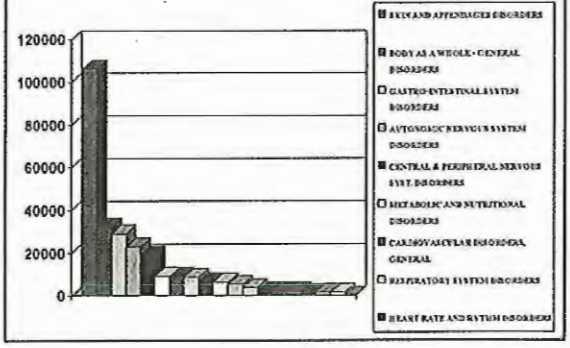
ADR reports by age group and gender, 1984-2005



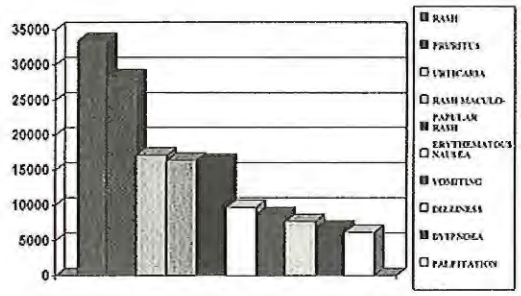
Number of reported ADRs separated by drug groups, 1984-2005



System Organ Class of ADRs 1984-2005



Top ten reported ADRs in Thailand 1984-2005



Problems and Limitations on Drug Safety Monitoring

- Under reporting of ADR during SMP and spontaneous ADR reporting system
- Quality of ADR reports: incomplete, variable
- Duplicate reporting may occur.
- The annual ADR reports should be analyzed separately into new drugs and existing drugs

Problems and Limitations on Drug Safety Monitoring

- Incidence rate can not be determined.
- Signal detection
- Awareness and cooperation of physicians and health care personnel
- SMP ⇨ Pharmacovigilance Unit

ASEAN Post-Marketing Alert (PMA) System

for Defective or Unsafe Pharmaceutical Products

ASEAN Healthcare Sector Integration Initiatives

ASEAN Healthcare Integration Roadmap Measure Item 49:

- "Formalise a post-marketing alert system for defective and unsafe pharmaceutical/ medicinal products" by 31 Dec 05

Objectives of PMA System

- To establish an efficient and effective system of alert notifications
- To enhance the pharmaco-vigilance capabilities of ASEAN member countries through mutual exchange of drug safety data

Scope of PMA System

- **Local quality defects detected by local PM surveillance activities that lead to regulatory actions e.g. withdrawal & recall**
- **Exchange of safety information pertaining to pharmacovigilance**

Process and Communication of PMA System

- **Member Country sends alert notification using a standardized Reporting Form**
- **Upon its interest, Member Country on receiving an alert notification may follow-up with the original Member Country for further information, clarification or necessary regulatory action on an individual basis.**

ASEAN Harmonization

Issues on PMA System

- **PPWG agreed to adopt in principle the establishment of a PMA System in the region.**
- **The Meeting encouraged that Member Countries exchange information on any issues related to unsafe and defective pharmaceutical products.**
- **Each ASEAN member country has nominated PMA System focal point to coordinate on PMA issues (11th Meeting, Aug 2005)**

Future actions

In the short term...

- Strengthen online ADR reporting system
- Support the development of ADR online system to cover all networks
- Strengthen ADR assessment method.
- Exchange ADR and safety information with other countries: ASEAN - PMA

Future actions

In the short term...

- Develop the regulation for adverse events reporting during the clinical trials

In the long run...

- Make post-marketing safety reporting by pharmaceutical company to be a law

THANK YOU FOR YOUR ATTENTION

SY2 : PHARMACOGENOMIC OF DRUG METABOLIZING ENZYMES AND DRUG SAFETY

Wichittra Tassaneeyakul

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002

Pharmacogenomic data can facilitate our understanding of the sources of variability in drug response and can potentially lead to improved safety and efficacy of drug therapy for individual patients. Recently, the US-FDA is encouraging drug developers to apply the rapidly evolving pharmacogenomic tools and integrate these data into the evaluation of patient variability. Increasingly, pharmacogenetics and pharmacogenomic information are being included in drug labeling before market approval (eg, trastuzumab [Herceptin], atomoxetine [Strattera], and voriconazole [Vfend]) or after approval, when new information becomes available (eg, thioridazine [Mellaril], 6-mercaptopurine [Purinethol], and irinotecan [Camptosar]). Therefore, health care providers and patients should updated information on how genomics, along with other factors (such as age, gender, hepatic, renal impairment, concomitant medications, and others), can influence drug safety and drug responses .

Various genetic tests are being developed for use with the previously mentioned or other drug products. A recently approved chip provides genotyping of CYP2D6 and CYP2C19. Moreover, another test was approved to provide genotyping of UGT1A1. There are many challenges to the effective translation of pharmacogenomic information to clinical practice, and they need to be addressed before the full potential of pharmacogenomics to optimize patient therapy can be realized.

SY2: OSTEOPOROSIS: THE PHARMACO- AND NUTRIGENOMIC PERSPECTIVES

Boonsong Ongphiphadhanakul, M.D.

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Osteoporosis is partly genetically determined. The genetics of osteoporosis is polygenic in nature with multiple common polymorphic alleles interacting with each other and environmental factors to determine bone mass. A number of studies have attempted to dissect the genetic factors responsible for the pathogenesis of osteoporosis using genome-wide scanning and candidate genes approach. For genome scans, the results among studies in different populations, however, are mostly inconsistent which suggest the genetic heterogeneity of osteoporosis. Candidate genes approach has investigated a number of genes in various populations including genes encoding type I collagen, vitamin D receptor (VDR), estrogen receptor-alpha (ERα) and others. It is likely that the cohort of genes predisposing to the risk of osteoporosis may be different among populations with different ethnic background. The successful identification of susceptibility genes for osteoporosis should prove to be helpful in targeting preventive and therapeutic measures to individuals with higher risk and render the effort more cost-effective

Besides being beneficial in the identification of subjects genetically at risk for osteoporosis, information with regard to genetic variations is also likely to be useful in targeting preventive or therapeutic measures to subjects genetically predetermined for better responsiveness. Intestinal calcium absorption is dependent on VDR gene polymorphisms. Skeletal responsiveness to estrogen, particularly at lower doses, is related to polymorphisms in ERα gene. Recently, circulating homocysteine levels have been shown to be associated with fracture risk. Folate and vitamin B supplements for reducing serum homocysteine and fractures in postmenopausal women have not been fully investigated. However, there is an interaction between folate status and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism on bone phenotypes.

Due to recent technological advances, whole genome association study is becoming more feasible. Genomic information with regard to the susceptibility to

osteoporosis and the responsiveness to preventive or therapeutic modalities should supplement rather than replace conventional clinical information. Clinical decision should take into account not only the medical aspect but also the social as well as health economic perspectives in order to balance the benefit of novel clinical strategies against the associated risks and available resources.

SY2: เภสัชพันธุศาสตร์ของกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษากลุ่มอาการ Metabolic syndrome

ผู้ช่วยศาสตราจารย์วัลยา จงเจริญประเสริฐ
หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetics)เป็นการศึกษาถึงผลของ Genetic variations (SNPs) ของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับเภสัชจลศาสตร์ การดูดซึม การออกฤทธิ์ อันจะนำไปสู่ผลการตอบสนองของผู้ป่วยต่อยาที่ได้รับ ทั้งนี้เป็นการใช้ความรู้ของวิชา Pharmacology และ genome analysis Pharmacogenetics จะมีประโยชน์มากในกรณีที่ยานั้นมีการตอบสนองไม่แน่นอน มีผลข้างเคียงจากการใช้ยาสูง(1, 2) ความรู้ทางด้านนี้ได้รับการพัฒนามากขึ้นด้วยความหวังว่าเราจะสามารถคัดเลือกยาให้เหมาะสมตรงกับผู้ป่วยที่จะได้รับประสิทธิภาพสูงสุดจากการใช้ยา และเกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุดได้ จนนักวิทยาศาสตร์บางท่านเรียกว่า Tailor-made medicine นับตั้งแต่มี Human genome projects ในยุค Postgenomic era การค้นพบ DNA polymorphisms ในจีโนมมนุษย์ เพิ่มมากขึ้นมีทั้งที่เป็น insertion, deletion, rearrangements ทำให้มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ nucleotide และนำไปสู่การทำงานของโปรตีนที่เปลี่ยนไป DNA variations ที่ใช้มากที่สุดในการศึกษาทาง เภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetics) คือ Single nucleotide polymorphisms (SNPs)(3) เนื่องจาก SNPs เป็น DNA markers ที่พบมากที่สุดในจีโนมโดยพบความถี่ 1 SNP ต่อทุกๆ 1000 nucleotides ข้อมูลเกี่ยวกับ SNPs ในปัจจุบันมีมากขึ้นโดยสามารถหาได้จาก Public database เช่น the SNP Consortium, the Japanese SNP project, ตลอดจน The Hapmap projects. โดยมาก 70% ของ SNPs จะอยู่ที่ intron ทั้งนี้บทบาทของ SNPs เหล่านี้ต่อการทำงานของโปรตีนยังไม่ทราบแน่ชัด บางส่วนมีผลต่อ Splicing site บางส่วนเป็น silent variations และมี30% ของ SNPs ที่มีผลต่อการทำงานของโปรตีนโดยตรง ประกอบกับในปัจจุบันมีวิธีในการตรวจสอบ DNA polymorphisms นี้ง่ายขึ้นทำให้ SNPs ถูกนำมาใช้เป็นเครื่องมือในการศึกษาทาง Pharmacogenetics มากขึ้นโดยเฉพาะ SNPs ที่เกิดขึ้นกับโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ pharmacokinetic และ pharmacodynamic effect ต่อยา ดังแสดงตัวอย่างในตารางที่ 1 ต่อไปนี้จะขอกล่าวถึง pharmacokinetic study ของยาที่ใช้ในการรักษากลุ่มโรค Metabolic syndrome

กลุ่มอาการ Metabolic syndrome คือกลุ่มอาการที่ประกอบด้วยภาวะต่อไปนี้ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ International diabetes federation (IDF) ได้แก่ ภาวะอ้วนลงพุง ความดันโลหิตสูง ระดับน้ำตาลในเลือดผิดปกติ ไขมัน Triglyceride สูง และ ระดับ HDL ที่ลดลง ดังตารางที่ 2และ3 (4, 5) ผลต่อสุขภาพที่สำคัญของ Metabolic syndrome ได้แก่ โรคเบาหวาน ภาวะหลอดเลือดแดงตีบแข็ง โรค

หลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease) หลอดเลือดสมองตีบหรือแตก (stroke) แผลเรื้อรังที่เท้าที่เกิดจากหลอดเลือดส่วนปลายตีบ ซึ่งนำไปสู่ภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิตในที่สุด มีการศึกษาพบว่าประมาณร้อยละ 50 ของผู้ป่วยเบาหวานในประเทศสหรัฐอเมริกาเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ ขณะที่ร้อยละ 10 เกิด stroke และร้อยละ 20-30 มีโรคหลอดเลือดส่วนปลายตีบ (peripheral vascular disease)(6) สำหรับภาวะนี้ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 มีความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย (myocardial infarction) อัมพาต และเสียชีวิตจากภาวะทางหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าคนปกติประมาณ 2-4 เท่า(7) นอกจากนี้ผู้ป่วยเบาหวานยังมีความเสี่ยงในการเกิด ภาวะ acute coronary events ประมาณ 20% ซึ่งเป็นอัตราที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน(8) การรักษาทำได้โดยการลดปัจจัยเสี่ยงของภาวะดังกล่าว เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเหล่านี้ ทั้งนี้ประกอบด้วยการควบคุม Life style และการใช้ยาเพื่อควบคุมปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดตีบแข็ง ผู้ป่วยทุกคนควรจะได้รับการประเมินปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้อย่างละเอียดและเป้าหมายหลักในการรักษาโรคกลุ่มนี้คือการลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดตีบแข็ง และลดปัจจัยเสี่ยงโดยเฉพาะ Major risk factors ต่างๆ(9, 10)ได้แก่

1. ควบคุมเบาหวานและป้องกันการเกิดเบาหวาน สำหรับผู้ที่ยังไม่เป็นเบาหวาน
2. หยุดสูบบุหรี่
3. ลดไขมัน LDL-Cholesterol
4. ลดความดันโลหิต

สำหรับเกณฑ์การควบคุมขึ้นอยู่กับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจหรือหลอดเลือดตีบซ้ำ เช่นผู้ที่เป็นเบาหวานแล้วหรือเคยเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบมาก่อน ควรจะลดปัจจัยเสี่ยงเหล่านี้อย่างเข้มงวด ได้แก่รักษาเบาหวานให้ได้ค่า HbA1C < 6.5% ควบคุมไขมันให้มีระดับ LDL-cholesterol < 100 mg/dl ควบคุมความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 130/80 mmHg สำหรับวิธีการรักษาแบ่งออกได้เป็น(4, 5)

1. Life style management

International diabetes federation แนะนำให้ ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมทั้งในแง่การออกกำลังกาย และการควบคุมอาหาร โดยตั้งเกณฑ์ดังนี้

- ควบคุมน้ำหนักให้ลดลง 5-10 % ของน้ำหนักตัวในปีแรก
- เพิ่มการออกกำลังกาย
- ปรับเปลี่ยนชนิดของอาหาร

2. Pharmacologic treatment

ไม่มียาตัวใดใช้ในการรักษาภาวะ Metabolic syndrome โดยตรงแต่เป็นการใช้ยาตามความผิดปกติที่มีดังสรุปเกณฑ์การรักษาไว้ในตารางที่ 4 (10)ได้แก่

2.1 การลดระดับไขมัน ใช้ยาลดไขมันในเลือดเพื่อลดระดับ Cholesterol โดยยึดเป้าหมายการรักษาตาม NCEP guideline

2.2 การควบคุมเบาหวานด้วยยาเม็ดลดระดับน้ำตาลหรือยาฉีดอินซูลิน ยึดเกณฑ์ตาม ADA recommendation guideline

2.3 ควบคุมความดันด้วยยาลดความดันยึดตาม JNC 7

2.4 การแก้ไข Prothrombotic state โดยใช้ยาต้านเกล็ดเลือดกรณีผู้ป่วยมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็งสูง

การศึกษา Pharmacogenetics ของยาลดระดับน้ำตาล

ยาเบาหวานที่ได้รับการศึกษา Pharmacogenetics อย่างกว้างขวางมี 2 กลุ่ม ได้แก่ Sulfonylurea และ Thiazolidinedione สำหรับยา Sulfonylurea เป็นยาที่ใช้มานานและใช้กันแพร่หลาย ออกฤทธิ์โดยการจับกับ Sulfonylurea receptor ที่ β cell ของตับอ่อน นำไปสู่การปิด KATP channel และกระตุ้นให้ตับอ่อนหลั่งอินซูลิน ดังแผนภูมิที่ 1 ผลจากการใช้ยาในผู้ป่วยเบาหวานบางรายพบว่าผู้ป่วยไม่ค่อยตอบสนองต่อยาตั้งแต่ในระยะแรกๆของการใช้ยา (primary drug resistance) ขณะที่ผู้ป่วยบางคนตอบสนองมากเกินไปจนเกิดภาวะน้ำตาลต่ำแม้ได้ยาเพียงเล็กน้อย จึงนำไปสู่สมมติฐานที่ว่าความแตกต่างระดับยีนของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์และการสลายยาSulfonylurea อาจจะเกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยาที่แตกต่าง การศึกษาในทาง pharmacogenetic study ของยากลุ่มนี้นั้นมีทั้งการศึกษา genetic variation ที่มีผลต่อ drug metabolism pathway ได้แก่ CYP2C9 และ Genetic variation ของโปรตีนที่ยาออกฤทธิ์ ในที่นี้คือ KATP channel gene (KCNJ11) โดยนักวิจัยพบว่า(11) ในการศึกษาให้ยา Glibenclamide 3.5 mg แก่อาสาสมัครปกติ ตามด้วยการให้น้ำตาลกลูโคส และวัดระดับ Insulin/glucose ratio และวัดระดับ glibenclamide levels พบว่าผู้ที่มี genotype CYP2C9 ชนิด homozygous 3*/3* จะมีอัตรา Clearance rate ของยาต่ำกว่าปกติถึง 47 % นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มนี้จะมี elimination half life นานที่สุดด้วย อาสาสมัครที่มี CYP2C9 ชนิด poor metabolizer นี้พบว่าเมื่อได้รับยาจะมีความสามารถในการกระตุ้น insulin ได้มากกว่า เนื่องจากยาอยู่ในกระแสเลือดได้นานกว่า ทำให้มีโอกาสเกิด drug induced hypoglycemia ได้มากกว่าแม้ในขนาดยาปกติ(12) Sesti G et al(13) ได้ศึกษาผลของ genetic variations ของ Arg^{972} insulin receptor substrate-1 (IRS-1) ว่ามีผลต่อการเกิด secondary sulfonylurea failure หรือไม่ เนื่องจาก IRS-1 เป็นโปรตีนที่เป็น Precursor ของ insulin receptors จึงน่าจะมีความสำคัญ ผลการศึกษาพบว่า Arg^{972} IRS-1 variant สัมพันธ์กับการเกิด secondary failure to sulfonylurea โดยมี relative risk = 2.1 (95% CI 1.18–3.70, $P = 0.01$) ทั้งนี้ได้ควบคุมปัจจัยอายุ เพศ น้ำหนักตัว อายุเมื่อเริ่มเป็นเบาหวาน ตลอดจนระยะเวลาการเป็นเบาหวานแล้ว มีการศึกษาที่น่าสนใจโดย Sagen SV (14) และคณะได้นำผู้ป่วยที่อยู่ในครอบครัวเดียวกับผู้ป่วยที่เป็น permanent neonatal diabetes มาตรวจสอบยีน KCNJ11 ซึ่งเป็น potassium channel จำเพาะของตับอ่อนและพบว่า 7 ใน 11 รายมี Mutation ที่โปรตีนนี้ และการให้การรักษาด้วยยา Glibenclamide จะให้ผลการรักษาได้ดีกว่าการใช้ยาฉีดอินซูลินเมื่อเทียบกับคนที่ไม่มี mutation ของยีนนี้ นอกจากนี้มีรายงานผู้ป่วย MODY (Maturity onset diabetes in the young) ที่มีความผิดปกติที่ HNF1A ยีน(15, 16) มีการตอบสนองต่อยา

Sulfonylurea มากกว่ากลุ่มเบาหวานชนิดที่ 2 ถึง 3.9 เท่า (p=0.002) และการใช้ยา Short acting sulfonylurea จะลดอุบัติการณ์การเกิด hypoglycemia ในผู้ป่วยกลุ่มนี้

Thiazolidinedione เป็นยาเบาหวานที่ออกฤทธิ์โดยกระตุ้น Peroxisome proliferators-activated receptors ที่ code โดยยีน PPARG ทำให้ลดภาวะดื้ออินซูลิน ผู้ป่วยที่มีภาวะดังกล่าวจึงตอบสนองต่อยานี้ดีกว่าผู้ป่วยที่มีภาวะขาดอินซูลิน ปัญหาของยากลุ่มนี้คือ ในการติดตามการตอบสนองของยานี้ต้องใช้เวลานานกว่ายาจะได้ระดับ ผู้ป่วยอาจจะต้องทานยา นานถึง 2-3 เดือน นอกจากนี้ยานี้ยังมีผลข้างเคียงค่อนข้างมากได้แก่ ทำให้บวม หัวใจวาย โลหิตจาง และตับอักเสบ ดังนั้นถ้าสามารถหาปัจจัยที่จะนำมาคาดคะเนว่าผู้ใดตอบสนองต่อยาได้ดี จะช่วยให้เราสามารถเลี่ยงใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยา ทำให้เลี่ยงผลข้างเคียงจากยาได้ ใช้ยาได้ตรงกลุ่มเป้าหมายยิ่งขึ้น มีการศึกษาลงตีพิมพ์ในวารสาร Diabetes โดย Wolford JK และคณะ(17) พบว่า SNPs ของยีน PPARG ซึ่งเป็นโปรตีนเป้าหมายที่ยาออกฤทธิ์ อาจมีผลต่อการตอบสนองของยา โดยการทดสอบ 131 SNPs ของยีนนี้ในผู้ป่วยที่เป็น IGT ชาว Hispanic ที่มีประวัติ Gestational diabetes ที่งนี้เป็นกลุ่มผู้ป่วยที่อยู่ในการศึกษา TRIPOD study พบว่า มี 8 SNPs ที่สัมพันธ์ต่อการตอบสนองต่อยา Rosiglitazone ($p<0.05$) และ ก่อนหน้านี้ได้มีการศึกษาทดสอบผลของ SNPs ของ Adiponectin gene ต่อการตอบสนองต่อยา Rosiglitazone ในการควบคุมระดับน้ำตาลและระดับ Adiponectin(18) พบว่า SNPs และ SNP haplotypes ของยีน Adeponectin มีผลทั้งต่อค่า Adiponectin และ plasma glucose controls ในปัจจุบันข้อมูล Pharmacogenetics ของยารักษาเบาหวานมีมากขึ้นเรื่อยๆ แต่ยังไม่นำมาใช้ในทางปฏิบัติ

การศึกษาทาง Pharmacogenetics ของยาต้านเกล็ดเลือด

แอสไพรินเป็นยาต้านเกล็ดเลือดที่ช่วยลดอัตราการเกิดภาวะทางหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular events) และการเสียชีวิตในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อภาวะนี้ โดยลดได้ประมาณ 23 เปอร์เซ็นต์ จากการทำ Meta-analysis ของ 65 การศึกษา โดยthe Antithrombotic Trialists' Collaboration (19) สมาคมเบาหวานแห่งสหรัฐอเมริกา (American Diabetes Association; ADA) ได้แนะนำให้ใช้แอสไพรินขนาด 75-162 มิลลิกรัมต่อวัน ในการป้องกันทุติยภูมิสำหรับผู้ป่วยเบาหวานที่มีประวัติกล้ามเนื้อหัวใจตาย stroke หรือ สมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack; TIA) การผ่าตัดเส้นเลือดหัวใจ (vascular bypass procedure) และ อาการเจ็บหน้าอก (angina) นอกจากนั้นยังแนะนำให้ใช้แอสไพรินขนาดเดียวกันนี้เพื่อป้องกันปฐมภูมิในผู้ป่วยเบาหวานที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ อายุมากกว่า 40 ปี มีประวัติครอบครัวเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด มีภาวะความดันโลหิตสูง สูบบุหรี่ ไขมันในเลือดสูง หรือมีอัลบูมินในปัสสาวะ(20) อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพการป้องกันภาวะทางหัวใจและหลอดเลือดของแอสไพรินในผู้ป่วยเบาหวานไม่ดีเท่ากับในกลุ่มประชากรทั่วไป การวิเคราะห์ meta analysis ของยาต้านเกล็ดเลือด พบว่าแอสไพรินลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะทางหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยเบาหวานได้เพียง 7% เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม

(19) การศึกษาการตอบสนองของเกล็ดเลือดในผู้ป่วยที่ได้รับแอสไพรินพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาแอสไพรินบางรายยังคงมีการรวมกลุ่มกันของเกล็ดเลือดเมื่อได้รับสารกระตุ้นการรวมกลุ่มเช่น เอดีพี (ADP) ในหลอดทดลอง (*in vitro*) หรือเรียกว่ามีภาวะดื้อต่อยาแอสไพริน (aspirin resistance) ที่สำคัญผู้ที่ดื้อต่อยานี้มีแนวโน้มที่จะเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย หลอดเลือดสมองตีบตัน หรือเสียชีวิตจากภาวะทางหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าผู้ที่เกล็ดเลือดตอบสนองดีต่อแอสไพรินประมาณ 3 เท่า(21)

กลไกการออกฤทธิ์ของยาแอสไพรินคือยับยั้งการสร้าง thromboxane A2 (TXA2) และยับยั้ง TXA2-dependent platelet aggregation อย่างไรก็ตามพบว่าผลการยับยั้งการเกาะตัวของเกร็ดเลือดไม่เหมือนกันในผู้ป่วยแต่ละราย และขนาดยาที่เหมาะสมเพื่อยับยั้งการสร้าง TXA2 แตกต่างกันในแต่ละบุคคล ภาวะดื้อต่อแอสไพรินนี้พบในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดที่ได้รับแอสไพรินขนาดต่ำ (75-325 มิลลิกรัมต่อวัน) ประมาณ 5-30%(22) ในขณะที่พบผู้ป่วยเบาหวานมีภาวะดื้อต่อแอสไพรินสูงถึงประมาณ 40%(23) ดังแสดงสรุปในตารางที่ 5 การตอบสนองของเกล็ดเลือดต่อแอสไพรินในผู้ป่วยเบาหวานพบว่าต่ำกว่าในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดทั่วไปที่ไม่เป็นเบาหวาน ความผิดปกติที่สำคัญอย่างหนึ่งของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 คือมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) ภาวะนี้เป็นภาวะที่อินซูลินมีความสามารถในการออกฤทธิ์ลดลง ทำให้การทำงานต่างๆ ภายในเซลล์ที่อินซูลินควบคุมอยู่บกพร่องไป เช่น เซลล์กล้ามเนื้อนำกลูโคสเข้าเซลล์ได้น้อยลง(24) เนื่องจากเกล็ดเลือดก็มีอินซูลินรีเซพเตอร์ โดยปกติเมื่ออินซูลินจับกับรีเซพเตอร์ที่เซลล์เมมเบรนของเกล็ดเลือดจะทำให้ปริมาณของ cyclic GMP และ AMP เพิ่มขึ้น ซึ่งช่วยยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด(25) การศึกษา *in vitro* พบว่าอินซูลินสามารถยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดเมื่อถูกกระตุ้นด้วย ADP ได้แบบ dose dependent(26) สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะดื้อต่ออินซูลิน เช่นคนอ้วนและผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดเมื่อถูกกระตุ้นด้วย ADP มากกว่าคนปกติ(27) การศึกษาผลของแอสไพรินต่อการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดพบว่า แอสไพรินยับยั้งการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือดในคนอ้วนได้น้อยกว่าในคนผอมอย่างมีนัยสำคัญ(28) การศึกษานี้ชี้ว่าภาวะดื้ออินซูลินมีความสัมพันธ์กับการลดการตอบสนองของเกล็ดเลือดต่อแอสไพรินหรือการดื้อต่อแอสไพริน ส่วนหนึ่งเนื่องจากผู้ป่วยเบาหวานมีภาวะความผิดปกติทางเมตาบอลิสมอื่นซึ่งมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มการรวมกลุ่มของเกล็ดเลือด อันได้แก่ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง(29) ไขมันในเลือดสูง(30) หรือความดันโลหิตสูง(31) อีกทั้งภาวะดื้ออินซูลินยังมีความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับภาวะความผิดปกติเหล่านี้ด้วย(32) ความสัมพันธ์ของภาวะดื้ออินซูลินกับการดื้อต่อแอสไพรินในผู้ป่วยเบาหวานจึงเป็นความสัมพันธ์ทั้งทางตรงด้วยตัวของมันเอง และทางอ้อมโดยผ่านภาวะความผิดปกติทางเมตาบอลิสม นอกจากนี้กลไกการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดยังขึ้นกับอีกหลายปัจจัยได้แก่ ปัจจัยทางสภาวะแวดล้อม การสูบบุหรี่ การออกกำลังกาย ฮอร์โมนเพศ ทำให้การกระตุ้นให้เกิดการเกาะตัวของเกล็ดเลือดเพิ่มมากขึ้น

ปัจจัยทางพันธุกรรมก็มีรายงานว่ามีส่วนเกี่ยวข้อง จากการศึกษาทาง Pharmacogenetic study พบว่า Genetic variations ของยีนที่เกี่ยวข้องกับกลไกของ Platelet aggregation มีความสัมพันธ์ต่อการ

เกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดและการตอบสนองต่อยา แอสไพริน และที่สำคัญพบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดการแข็งตัวและอุดตันของหลอดเลือด ยีนที่มีรายงานการศึกษาได้แก่ Integrin β3, COX1 และ $P2Y_{12}$ Macchi L และคณะจากประเทศฝรั่งเศส(33)ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดโคโรนารี่ตีบที่อาการคงที่ 98 คนที่ทานยาแอสไพรินขนาด 160 มิลลิกรัมอย่างน้อย 1 เดือนและวัดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดด้วย PFA-100 system และตรวจสอบ polymorphism ของยีน $PI^{A1/A2}$, C807T, and C-5T ซึ่งเป็นยีนของโปรตีน glycoproteins (GP) IIIa, GP Ia/IIa, และ GP Ibα ผลการศึกษาพบว่า ผู้ที่มี polymorphism $PI^{A1/A1}$ มีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะดื้อต่อยาแอสไพริน $p < 0.001$ และถึงแม้จะมีการเพิ่มขนาดยาเป็น 300 มิลลิกรัม/วัน พบว่ายังมีเปอร์เซ็นต์การดื้อยาแอสไพรินถึง เกือบ 50 % ของผู้ป่วย (11 ราย ใน 25 ราย) รายงานการศึกษาที่คล้ายกันโดย Michelson และคณะ(34) พบว่าผู้ที่มี heterozygous platelets ($PI^{A1/A2}$) จะตอบสนองต่อยาต้านเกร็ดเลือด แอสไพรินและ abciximab และเมื่อศึกษาถึงผลของ polymorphisms เหล่านี้ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็งพบว่า ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดตีบแข็งและคนปกติที่มียีนชนิด PI^{A2} จะมีการตอบสนองต่อยาแอสไพรินน้อย หรืออีกนัยหนึ่งมี Aspirin resistance มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี SNPs ดังกล่าว[20]

Maree AO และคณะ(35)ได้ทำการทดสอบผลของ Polymorphisms ของ COX1 ยีนต่อความสามารถของยาแอสไพรินในการยับยั้งการสร้าง Thromboxane A2 โดยทดสอบในผู้ป่วยโรคหลอดลเอดหัวใจตีบ 144 คนที่ทานยาแอสไพรินขนาด 75-300 มิลลิกรัม นำมาทดสอบหาระดับ TXB2 และ Arachidonic acid (AA) induced platelet aggregation และตรวจ Genotyping SNPs 5 ตำแหน่งของ COX-1ได้แก่ A842G, C22T (R8W), G128A (Q41Q), C644A (G213G) และ C714A (L237M) พบว่า Genetic variability ของ COX1 ควบคุมทั้ง AA-induced platelet aggregation ($p = 0.004$) และการสร้าง thromboxane ($p = 0.02$)

$P2Y_{12}$ receptor เป็นอีกโปรตีนที่มีความสำคัญต่อการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดโดยเป็นตำแหน่งที่ทำให้การตอบสนองต่อ ADP และ ATP ของ GPIIb/IIIa มีการศึกษาในผู้ป่วยโรคหัวใจพบว่า ผู้ป่วยที่มี SNP haplotypes แบบ H2/H2 ของ $P2Y_{12}$ จะมีการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดมากกว่าปกติและพบว่าสัมพันธ์กับการดื้อยาแอสไพรินเช่นกัน(36, 37) ดังนั้นถ้าเราสามารถทำการตรวจสอบยีนที่เกี่ยวข้องกับภาวะดื้อแอสไพริน และคัดกรองผู้ป่วยได้ว่าผู้ใดตอบสนองต่อยาไม่ดี ก็จะเพิ่มประสิทธิภาพของการใช้ยา และลดอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็งได้ดียิ่งขึ้น

การศึกษา Pharmacogenetics ของยาที่ใช้ในการรักษาความดันโลหิตสูง

รายงานผู้ป่วยแรกเริ่มที่เกี่ยวข้องกับ Pharmacogenetic study และการตอบสนองต่อยาลดความดันเริ่มจากการศึกษาทางคลินิกของการใช้ยาลดความดันชื่อ debrisoquine (Declinax®) พบว่ามีผู้ป่วย 1 รายที่ตอบสนองต่อยามากจนความดันต่ำ ต่อมาพบว่าเนื่องมาจากผู้ป่วยรายนั้นมี Polymorphism ของ CYP2D6 ที่ต่างไปจากคนอื่นจัดเป็นยีนแรกที่ถูกค้นพบว่าเกี่ยวข้องกับ Drug metabolism(38) นับตั้งแต่

มีเครื่องมือ Gentyping high throughput ทำให้ความสามารถในการหาความสัมพันธ์ของยีนต่อการตอบสนองของยามีเพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ สำหรับ Pharmacogenetic study ของยาลดความดันเท่าที่มีในปัจจุบัน(39)มีถึง 46 การศึกษา โดยศึกษายา 22 ชนิดได้แก่ Beta adrenergic blocker, Diuretics, Angiotensin converting enzyme inhibitor, Angiotensin II blocker, Calcium channel blocker และ Adrenergic alpha agonist โดยพบว่ายีนที่ศึกษามากที่สุดคือยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบ Renin-Angiotensin-Aldosterone system (RAAS) โดยเฉพาะ ACE I/D variant Genetic polymorphisms ทั้งสิ้นที่ได้รับการศึกษามีถึง 160 polymorphisms ในที่นี้จะขอยกตัวอย่าง RAAS system และ beta blocker

Beta blocker

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการจับกับ Beta adrenergic receptor โดยออกฤทธิ์ตรงข้ามกับ Norepinephrine และ Epinephrine ยาที่นำมาใช้ศึกษาได้แก่ Atenolol, และ Metropolol ทั้งนี้พบว่า ADRB1 Arg389 สัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา Metropolol Liljedahl และคณะ ยังพบว่า combinations ของ SNPs จากการศึกษาโดยใช้ Microaray สามารถทำนายการตอบสนองต่อยา Atenolol ถึง 50 %. โดยเฉพาะ ADD1 1198C and -6A และ C16730T polymorphism ของ low density lipoprotein receptor gene.

Renin Angiotensin Aldosterone System drugs (39)

ACE inhibitors

ยานี้ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเปลี่ยน Angioten I เป็น Angiotensin II ทั้งที่ในเลือด ไต และที่เนื่อเยื่ออื่นๆ และยับยั้งการสลายตัวของ Bradykinin ทำให้เกิด vasodilatation ลดความดันลง ผลจากการใช้ยากลุ่มนี้ทำให้ลดภาวะ peripheral vascular resistance และ Capillary wedge pressure เพิ่ม Cardiac output และเลือดที่มาเลี้ยงที่ไต ผลจากการใช้ยานี้ทำให้เพิ่ม vascular compliance, ลดการหนาตัวของห้องหัวใจซ้าย เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจทั้ง Systolic Diastolic function regression of left ventricular hypertrophy ตลอดจนลด Insulin resistance มียาในกลุ่มนี้ 8 ชนิดที่รับการศึกษาทาง Pharmacogenetic study กับยีน ACE I/D polymorphisms และ AGT พบว่าผู้ป่วยชาว African มีแนวโน้มที่จะตอบสนองต่อยาที่ยับยั้งการทำงานของระบบ Renin angiotensin aldosterone system นี้น้อยกว่าชาติอื่นทำให้มีการผลิตยาที่จำเพาะต่อชนผิวดำได้แก่ Bidil ที่เป็นยาผสมของ Nitrate และ Hydralazine(40) เพื่อลดความดันและรักษาภาวะหัวใจวาย แต่สำหรับการศึกษา ยีนที่เกี่ยวข้องกับ RAAS และยา ACE inhibitors นี้พบว่าผลการศึกษามีทั้งที่สัมพันธ์และไม่สัมพันธ์กับการตอบสนองกับยาในชนชาติอื่นๆได้แก่ ชาวขาวและเอเชีย

Angiotensir II blockers

ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการจับกับ angiotensin II receptors จึงยับยั้งการทำงานของ angiotensin II ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด มีการศึกษาทาง pharmacogenetic ของยากลุ่มนี้ 4 ชนิด 44 gene polymorphisms และพบความสัมพันธ์ของ Genetic variations ต่อไปนี้ การตอบสนองกับ

ยา ACE I/D, AGT A1166T, และ CYP11B2 C(-344)T อย่างไรก็ตามยังไม่มีการทำการศึกษาซ้ำเพื่อยืนยันผลดังกล่าว

ในแง่การนำเอาผลการศึกษาทาง Pharmacogemetic study มาใช้ในทางคลินิกของยาลดความดันโลหิต คงต้องรอซักระยะ เนื่องจากผลการศึกษามีค่อนข้างน้อย หลายรายงานยังไม่มีการศึกษาอื่นมายืนยัน และที่สำคัญการตอบสนองต่อยาลดความดันมีปัจจัยแวดล้อมมาเกี่ยวข้องค่อนข้างมากเช่น อาหารที่ทานโดยเฉพาะปริมาณเกลือ เพศ อายุ คงต้องรอการศึกษาที่มีขนาดใหญ่ ศึกษาทุกองค์ประกอบที่มีผลต่อการตอบสนองของยาลดความดัน ทั้งองค์ประกอบทางสิ่งแวดล้อม และองค์ประกอบทางพันธุกรรมของกลไกการออกฤทธิ์อย่างครอบคลุม

การศึกษา Pharmacogenetics ของยากลุ่ม Statin (41, 42)

ยาลดระดับไขมันคลอเรสเตอรอลที่สำคัญคือยากลุ่ม Statin เป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง HMGcoA reductase ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง LDL cholesterol พบว่าการตอบสนองต่อยานี้ในผู้ป่วยแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล พบว่าผู้ที่ไม่ค่อยตอบสนองต่อยามีโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่าคนที่ตอบสนองต่อยาดีกว่า และที่สำคัญเป็นยาที่อาจจะมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่อันตรายได้ ได้แก่ ตับอักเสบ กล้ามเนื้ออักเสบ ไตวาย ดังนั้นจึงเป็นที่มาของความสนใจในการหาปัจจัยทางพันธุกรรมที่จะนำมาทำนายการตอบสนองการออกฤทธิ์ของยากลุ่มนี้มากขึ้น genetic variation ที่ทำการศึกษามีทั้งยีนที่เกี่ยวข้องกับ Drug metabolizing enzyme ได้แก่ Cytochrome P450 superfamily และ Drug target ได้แก่ receptors, enzymes และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ lipid metabolism ดังแสดงในตารางที่ 6 เป็นตารางสรุปการศึกษาที่มีจวบจนปัจจุบันถึงPhamacogenetic study ของยีนต่างๆมากกว่า 30 candidate genes ที่เกี่ยวข้องทั้ง Pharmacokinetic และ Pharmacodynamic ต่อยา Statin และการตอบสนองต่อยา

การศึกษาที่ใหญ่ที่สุดเท่าที่มีที่เป็นการศึกษา Pharmacogenetic study และประสิทธิภาพของยา Statin คือการศึกษาที่เรียกว่า the Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE) (43) เป็นการศึกษาผู้ป่วยไขมันสูง 1536 คนทานยา Pravastatin 40 มิลลิกรัม/ วัน 24 อาทิตย์ โดยนำมาตรวจสอบ 148 SNPs จาก 10 ยีนที่เกี่ยวข้องกับ Lipid metabolism พบว่ามี 2 SNPs ของ HMG-CoA Reductase (HMGCR) คือ intronic SNPs ได้แก่ SNP12 และ SNP19 สัมพันธ์กับการลดประสิทธิภาพของยา Pravastatin ในการลดระดับ LDL Cholesterol (p=0.005)และ Total cholesterol (p=0.001) โดยผู้ที่มี polymorphism จำเพาะนี้เมื่อใช้ยา Pravastatin จะลดระดับ LDL-Cholesterol ได้น้อยกว่า 19% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มี SNPs ดังกล่าว นอกจากนี้มีรายงานการศึกษายีนอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับ Cholesterol metabolism ได้แก่ LDL receptor ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย Familial hypercholesterolemia แต่ไม่พบความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาอาจจะเป็นเพราะจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษาค่อนข้างน้อย นอกจากนี้ยังมีการศึกษากับยีน Apolipoprotein E polymorphisms และ Cholesteryl Ester Transfer

Protein (CETP) โดยหลายการศึกษาพบว่าผู้ที่มี ApoE2 genotype จะตอบสนองต่อยาได้ดีกว่า และผู้ที่มี ApoE4 genotype จะตอบสนองต่อยาน้อยกว่าเนื่องจากผู้ที่มี ApoE4 genotype มีระดับ HMG-CoA reductase น้อยกว่า ApoE2 ทำให้การตอบสนองต่อยาน้อยกว่า สำหรับ CETP ซึ่งเกี่ยวข้องกับการนำเอา Cholesteryl ester จาก HDL ไปยัง VLDL และ LDL จากนั้นจึงนำกลับไปยังตับและยังขนถ่าย Triglyceride จาก LDL ไปยัง VLDL และ HDL พบว่า Polymorphisms ที่ CETPได้แก่ TaqIB และที่ promoter A-269C เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของยากลุ่ม Statin ต่อการเพิ่มระดับของ HDL-cholesterol และลดระดับ Triglyceride

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงผลของ Polymorphisms ของ Drug metabolizing enzymes ได้แก่ CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C6, และ CYP2C8 ต่อการตอบสนองและผลข้างเคียงจากยากลุ่มนี้ด้วย โดย Kivisto KT และคณะ(44) พบว่า ประสิทธิภาพของ lovastatin, simvastatin, และ atorvastatin จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (13% ของ Total cholesterol ในผู้ป่วยที่มี CYP3A5*1 carriers (CYP3A5 expressors) มากกว่า คนที่มี CYP3A5*3 homozygotes (CYP3A5 non-expressors) และไม่เห็นผลนี้กับยา Pravastatin และ Fluvastatin Kajjinami และคณะ(45)ยังแสดงให้เห็นว่า Polymorphisms ของ ABCB1 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการขนส่งยาในร่างกาย (G2677T/A, C3435T) สัมพันธ์กับประสิทธิภาพที่ลดลงของยา Atorvastatin และการลดระดับ LDL-cholesterol และเพิ่มระดับ HDL-cholesterol มากกว่า

จะเห็นได้ว่ามีหลายยีนที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของยา ในปัจจุบันจึงเป็นที่ยอมรับว่าสำหรับยา Statin นี้การตรวจหายีนที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองของยาควรต้องตรวจหลายยีนพร้อมกัน (combined analysis of genetic variations) เนื่องจากมีโปรตีนหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมคลอเรสเตอรอล การสลายยา การสร้างคลอเรสเตอรอล และ lipoprotein metabolism

การประยุกต์ใช้ความรู้ทาง Pharmacogenetic study กับกลุ่มอาการ Metabolic syndrome

จากข้อมูลที่แสดงชี้ให้เห็นว่าความแตกต่างทางพันธุกรรมของยีนที่เรียกว่า Polymorphisms โดยเฉพาะในส่วนที่เป็นรหัสของโปรตีนต่างๆที่เกี่ยวข้องกับ โมเลกุลที่เป็นเป้าหมายของยา เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการย่อยสลายยา การขนส่งยา ล้วนมีผลต่อการตอบสนอง ผลข้างเคียงที่แตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล ด้วยเหตุนี้ นักวิทยาศาสตร์ต่างมีความหวังว่าถ้าเราสามารถหาPolymorphisms ที่จะมาทำนายการตอบสนองต่อยาย่อมจะเกิดประโยชน์สูงสุดในการเลือกใช้ยาในรายบุคคลและหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดโดยไม่จำเป็น อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่สามารถนำเอาความรู้เหล่านี้มาใช้จริงในทางคลินิก เนื่องจาก การตอบสนองของยาจะมากหรือน้อย นอกจากองค์ประกอบทางพันธุกรรมซึ่งอาจจะประกอบด้วยยีนหลายยีนแล้ว ยังมีองค์ประกอบทางสภาพแวดล้อม ได้แก่ อายุ เพศ อ้วนผอม ตลอดจนการทำงานของส่วนต่างๆ เช่น การดูดซึมยา การทำงานของตับ ไต และการมี Gene-gene หรือ gene-environmental interaction ดังนั้นก่อนจะนำมาใช้จริง คงต้องรอการศึกษาที่เป็น Multiple gene

approach และประกอบข้อมูลทางสภาพแวดล้อม และมีการยืนยันผลการศึกษาในหลายเชื้อชาติหลายกลุ่มประชากร เพื่อหลีกเลี่ยงผลบวกลวงและได้ข้อมูลที่ถูกต้องที่สุด และเนื่องจากเป็นการตรวจทางพันธุกรรม เป็นการทราบข้อมูลส่วนตัวของผู้ป่วย จึงควรตระหนัก ถึงผลกระทบทางจริยธรรม กฎหมาย สังคมที่อาจเกิดขึ้นอย่างระมัดระวัง

เอกสารอ้างอิง

1. McLeod HL. Pharmacokinetic differences between ethnic groups. Lancet 2002;359(9300):78.

2. Ma X, Warram JH, Trischitta V, Doria A. Genetic variants at the resistin locus and risk of type 2 diabetes in Caucasians. J Clin Endocrinol Metab 2002;87(9):4407-10.

3. McLeod HL. Pharmacogenetic analysis of clinically relevant genetic polymorphisms. Clin Infect Dis 2005;41 Suppl 7:S449-52.

4. Zimmet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: a global public health problem and a new definition. J Atheroscler Thromb 2005;12(6):295-300.

5. Zimmet P, Mm Alberti KG, Serrano Rios M. A New International Diabetes Federation Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome: the Rationale and the Results. Rev Esp Cardiol 2005;58(12):1371-6.

6. Narayan KMV, Gregg EW, Fagot-Campagna A, Engelgau MM, Vinicor F. Diabets-a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. Diabetes Res Clin Pract 2000;50:S77-84.

7. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. N Engl J Med 2000;342:1040-2.

8. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.

9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005;112(17):2735-52.

10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an american heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement: executive summary. Circulation 2005;112(17):e285-90.

11. Meisel C, Gerloff T, Kirchheiner J, et al. Implications of pharmacogenetics for individualizing drug treatment and for study design. J Mol Med 2003;81(3):154-67.

12. Kidd RS, Straughn AB, Meyer MC, Blaisdell J, Goldstein JA, Dalton JT. Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9*3 allele. Pharmacogenetics 1999;9(1):71-80.

13. Sesti G, Marini MA, Cardellini M, et al. The Arg972 variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27(6):1394-8.

14. Sagen JV, Raeder H, Hathout E, et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2: patient characteristics and initial response to sulfonylurea therapy. Diabetes 2004;53(10):2713-8.

15. Pearson ER, Starkey BJ, Powell RJ, Gribble FM, Clark PM, Hattersley AT. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. Lancet 2003;362(9392):1275-81.

16. Pearson ER, Liddell WG, Shepherd M, Corrall RJ, Hattersley AT. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor-1alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. Diabet Med 2000;17(7):543-5.

17. Wolford JK, Yeatts KA, Dhanjal SK, et al. Sequence variation in PPARG may underlie differential response to troglitazone. Diabetes 2005;54(11):3319-25.

18. Kang ES, Park SY, Kim HJ, et al. The influence of adiponectin gene polymorphism on the rosiglitazone response in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2005;28(5):1139-44.

19. Antithrombotic-Trialists-Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002;324:71-86.

20. Association AD. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2005;28:S4-S36.

21. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol 2003;41:961-5.

22. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, Gum H, Welsh PA, Brooks JL. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. Am J Cardiol 2001;88:230-5.

23. Fateh-Moghadam S, Plockinger U, Cabeza N, et al. Prevalence of aspirin resistance in patients with type 2 diabetes. Acta Diabetol 2005;42:99-103.

24. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance in humans. Am J Cardiol 1999;84:3J-10J.

25. Trovati M, Anfossi G. Influence of insulin and of insulin resistance on platelet and vascular smooth muscle cell function. J Diabetes Complications 2002;16:35-40.

26. Trovati M, Anfossi G, Cavalot F, Massucco P, Mularoni E, Emanuelli G. Insulin directly reduces platelet sensitivity to aggregating agents. Studies *in vitro* and *in vivo*. Diabetes 1988;37:780-6.

27. Trovati M, Mularoni EM, Burzacca S, et al. Impaired insulin-induced platelet anti-aggregating effect in obesity and in obese NIDDM patients. Diabetes 1995;44:1318-22.

28. Tamminen M, Lassila R, Westerbacka J, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. Obesity is associated with impaired platelet-inhibitory effect of acetylsalicylic acid in nondiabetic subjects. Int J Obesity 2003;27:907-11.

29. Watala C, Golanski J, Pluta J, et al. Reduced sensitivity of platelets from type 2 diabetic patients to acetylsalicylic acid (aspirin)--its relation to metabolic control. Thromb Res 2004;113:101-13.

30. Zoltowska M, Delvin E, Ziv E, Peretti N, Chartre M, Levy E. Impact of in vivo glycation of LDL on platelet aggregation and monocyte chemotaxis in diabetic psammomys obesus. Lipids 2004;39:81-5.

31. Andrioli G, Ortolani R, Fontana L, et al. Study of platelet adhesion in patients with uncomplicated hypertension. J Hypertension 2004;14:1215-21.

32. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care 1991;14:173-94.

33. Macchi L, Christiaens L, Brabant S, et al. Resistance in vitro to low-dose aspirin is associated with platelet PlA1 (GP IIIa) polymorphism but not with C807T(GP Ia/IIa) and C-5T Kozak (GP Ibalpha) polymorphisms. J Am Coll Cardiol 2003;42(6):1115-9.

34. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al. Platelet GP IIIa Pl(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. Circulation 2000;101(9):1013-8.

35. Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. J Thromb Haemost 2005;3(10):2340-5.

36. Fontana P, Remones V, Reny JL, Aiach M, Gaussem P. P2Y1 gene polymorphism and ADP-induced platelet response. J Thromb Haemost 2005;3(10):2349-50.

37. Fontana P, Gaussem P, Aiach M, Fiessinger JN, Emmerich J, Reny JL. P2Y12 H2 haplotype is associated with peripheral arterial disease: a case-control study. Circulation 2003;108(24):2971-3.

38. Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, et al. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. Nature 1988;331(6155):442-6.

39. Arnett DK, Claas SA, Glasser SP. Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. Vascul Pharmacol 2006;44(2):107-18.

40. Meadows M. FDA approves heart drug for black patients. FDA Consum 2005;39(5):8-9.

41. Kajinami K, Akao H, Polisecki E, Schaefer EJ. Pharmacogenomics of statin responsiveness. Am J Cardiol 2005;96(9A):65K-70K; discussion 34K-5K.

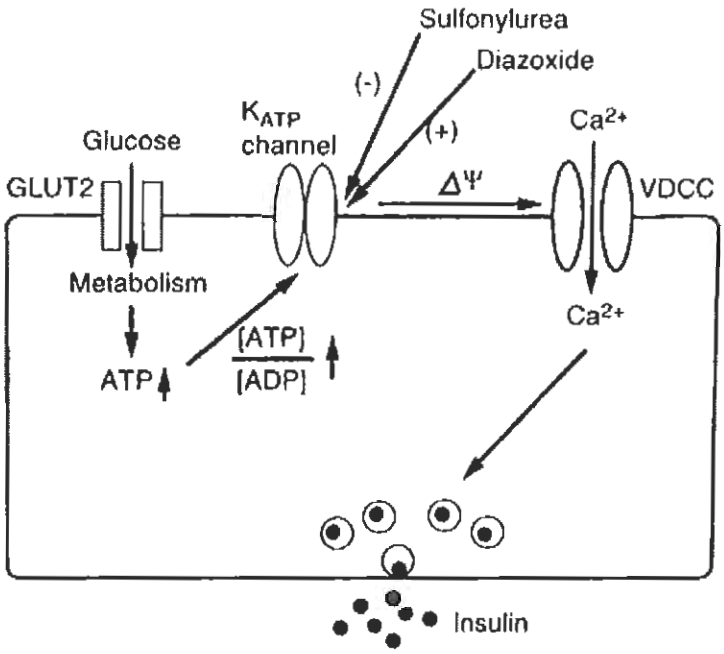
42. Humphries SE, Hingorani A. Pharmacogenetics: Progress, pitfalls and clinical potential for coronary heart disease. Vascul Pharmacol 2006;44(2):119-25.

43. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyan L, Cook NR, Stanton VP, Jr., Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. Jama 2004;291(23):2821-7.

44. Kivisto KT, Niemi M, Schaeffeler E, et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. Pharmacogenetics 2004;14(8):523-5.

45. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner. Am J Cardiol 2004;93(8):1046-50.

<u>แผนภูมิที่ 1</u> แสดง Potassium channel ที่เบต้าเซลล์ของตับอ่อนและการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม Sulfonylurea



ตารางที่ 1 Areas of pharmacology in which genetic polymorphism may alter a patient's risk of toxicity or therapeutic benefit.(3)

Process	Example
Absorption	ABCB1 and Phenytoin
Metbolism	
Phase 1	CYP2D6 and codeine
	CYP2C9 and warfarin
Phase 2	UGT1A1 and irinotecan
	Thiopurine methyltransferase and azathioprine
Excretion	SLC transporters
DNA repair	XRCC1 and response to oxaliplatin
Cellular target	b2-adrenergic receptor and asthma therapy

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัย Metabolic syndrome*

1. **Central obesity (defined as in the table 2)**
2. **ร่วมกับภาวะต่อไปนี้ 2 ใน 4 ภาวะ**
• raised TG level: ≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L), or specific treatment for this lipid abnormality
• reduced HDL cholesterol: < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) in males and < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) in females, or specific treatment for this lipid abnormality
• raised blood pressure: systolic BP ≥ 130 or diastolic BP ≥ 85 mm Hg, or treatment of previously diagnosed hypertension
• raised fasting plasma glucose (FPG) > 100 mg/dL** (5.6 mmol/L), or previously diagnosed type 2 diabetes

* modified from the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005

** If above 5.6 mmol/L or 100 mg/dL, OGTT is strongly recommended but is not necessary to define presence of the syndrome.

ตารางที่ 3 แสดงเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะอ้วนลงพุง

Country/Ethnic group		**Waist circumference***
Europids In the USA, the ATP III values (102 cm male; 88 cm female) are likely to continue to be used for clinical purposes	Male	> 94 cm.
	Female	> 80 cm.
South Asians Based on a Chinese, Malay and Asian-Indian population	Male	> 90 cm.
	Female	> 80 cm.
Chinese	Male	> 90 cm.
	Female	> 80 cm.
Japanese	Male	> 85 cm.
	Female	> 90 cm.
Ethnic South and Central Americans	Use South Asian recommendations until more specific data are available	
Sub-Saharan Africans	Use European data until more specific data are available	
Eastern Mediterranean and Middle East (Arab) populations	Use European data until more specific data are available	

* modified from the IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005

ตารางที่ 4 เกณฑ์การรักษาปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดตีบแข็งในผู้ป่วย Metabolic syndrome(10)

เป้าหมายการรักษา	การรักษาที่แนะนำ
Dyslipidemia **Primary target: LDL**	- ให้ลดระดับ LDL ก่อนไขมันชนิดอื่น โดยมีเกณฑ์การควบคุมดังนี้ High risk: <100 mg/dL (optional <70 mg/dL for high-risk patients) Moderately high risk: <130 mg/dL (optional<100 mg/dL) Moderate risk: <130 mg/dl Low risk: < 160 mg/dl
Secondary target: Non HDL If TG < 200 mg/dL, reduce non-HDL-C to ATP III goals	If TG < 200 mg/dL, goal for non–HDL-C for each risk category is 30 mg/dL higher than for LDL-C. If TG < 200 mg/dL after achieving LDL-C goal, consider additional therapies to attain non-HDL-C goal.
Tertiary target: HDL If HDL-C<40 mg/dL in men or <50 mg/dL in women after attaining non-HDL-C goal, raise HDL-C to extent possible with standard therapies for atherogenic.	For reduced HDL-C: If HDL-C is low after achieving non–HDL-C, either lifestyle therapy can be intensified or drug therapy can be used for raising HDL-C levels, depending on patient's risk category.
Hypertension BP < 140/90 if no DM BP < 130/80 if DM	If BP ≥ 120/80 ให้ใช้เพียง การเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมการทานอาหาร ให้ทานผักผลไม้มากขึ้น งดเหล้า งดอาหารมัน งดทานเค็มและเน้นการออกกำลังกาย If BP ≥ 140/90 ในผู้ป่วยที่ไม่เป็นเบาหวานหรือ > 130/80 mmHg, ในผู้ป่วยที่เป็นเบาหวานน่าจะต้องพิจารณาการใช้ยาลดความดันโลหิต
Abnormal glucose homeostasis IGT: delayed progression to DM DM: HbA1C < 7 %	Encourage weight reduction and increased physical activity Pharmacotherapy
Prothrombotic state Reduce thrombotic risk factors	High risk: low dose aspirin, Clopidogrel if ASA is contraindicated Moderate risk: low dose aspirin prophylaxis

ตารางที่ 5 แสดงผลการศึกษาที่มีในอดีตถึงรายงานอุบัติการณ์การดื้อยาแอสไพริน

Investigators	N	Dose of Aspirin (mg/d)	Methodology	Prevalence Resistance (%)
Grotemeyer et al	180 (post-stroke)	100	Platelet reactivity: aggregation induced by blood collection	36
Helgason et al	306 (post-stroke)	325	Optical platelet aggregometry using ADP, arachidonic acid, epinephrine, and collagen	25
Pappas et al	31 (healthy adults)	325	Whole blood aggregation using arachidonic acid	N/A
Buchanan and Brister	40 (CABG)	325	Bleeding time	43
Macchi et al	72 (stable CAD)	160	PFA-100: defined ASA resistance as epinephrine closure time < 186 seconds	29.2
Andersen et al	129 (stable CAD)	1. Aspirin (160) alone 2. Aspirin (75) plus Coumadin	PFA-100: defined ASA resistance as epinephrine closure time < 196 seconds	1. 35 2. 40
Wang et al	422 (stable CAD)	325	RPFA: defined ASA resistance as ARU > 550	23.0
Gum et al	325 (stable CAD)	325	1. Optical platelet aggregation: ADP and arachidonic acid 2. PFA-100 (collagen/ADP and collagen/epinephrine)	1. 5.5 2. 9.5
Chen et al	151 (elective PCI)	80-325	RPFA: defined ASA resistance as ARU > 550	19.2

ADP, adenosine diphosphate; ARU, aspirin resistance units; ASA, aspirin; CABG, coronary artery bypass graft; CAD, coronary artery disease; PCI, percutaneous coronary intervention; PFA-100, platelet function analyzer; RPFA, rapid platelet function analyzer.

ตารางที่ 6 แสดงยีนที่ได้รับการศึกษาว่าเกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อยากลุ่ม Statin

Category	Locus
Pharmacokinetics	*CYP2C8*
	CYP2C9
	CYP2D6
	CYP3A4
	CYP3A5
	MDR1 (ABCB1)
	MRP2 (ABCC2)
	SLCO1B1
	(OATP1B1, OATP-C)
Pharmacodynamics	*ABCA1*
	ABCG5/G8
	APOA1
	APOA4
	APOB
	APOE
	CYP7A1
	ESR1
	FDFT1
	HMGCR
	LDLR
	LIPC
	LPL
	MTP
	PPARs
	SCAP
	SREBPF1
Disease-oriented	*ACE*
	CETP
	CD14
	FGB
	GP3A
	IL6
	LEPR
	*MMP3, PON1 , TLR4 , TNF_*

SY3 CLARIFYING RISK/BENEFIT OF SPECIFIC COX-2 INHIBITORS IN CLINICAL USE

Worawit Louthrenoo, M.D.,

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand.

After the discovery of aspirin, traditional or non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most prescribed drugs for various pain and inflammatory conditions. The main action of these drugs is due to the inhibition of the cyclo-oxygenase (COX) enzyme, which is responsible for the production of prostaglandins, the compounds which play a major role in pain and inflammation. They are very effective, but they have been associated with major adverse events in the gastrointestinal and renal system, including peptic ulcer, gastrointestinal hemorrhage, hypertension, congestive heart failure and renal insufficiency.

In 1990, two isoforms of COX were identified. The COX-1 enzyme is constitutive and plays various roles in the homeostasis of the body, whereas the COX-2 enzyme is inducible in inflammatory conditions, and plays a role in the process of inflammation. The efficacy of traditional NSAIDs is due to inhibition of the COX-2 enzyme, and the adverse events of these compounds are due to the inhibition of the COX-1 enzyme. Since identifying the COX-2 enzyme, scientists have synthesized a compound called the specific COX-2 inhibitor, which inhibits mainly the COX-2 enzyme, and minimally or not at all inhibit the COX-1 enzyme, in order to control pain and inflammation but with minimal adverse reaction. The first specific COX-2 inhibitor, celecoxib, was marketed in February 1999, followed by rofecoxib in June 1999. Other specific COX-2 inhibitors are valdecoxib, parecoxib (prodrug of valdecoxib), etoricoxib and lumiracoxib. These compounds have been shown as effective as traditional NSAIDs in several clinical trials, but with less gastrointestinal adverse events.

The first cardiovascular (CV) adverse event (myocardial infarction) of a specific COX-2 inhibitor was initially recognized in a clinical trial of gastrointestinal safety for rofecoxib in rheumatoid arthritis patients, published in 2000.[1] The second CV adverse event (myocardial infarction and stroke) of rofecoxib was demonstrated again in the adenomatous polyp prevention trial performed in 2004.[2] This led to the voluntary withdrawal of the compound from the market by the manufacture in September 2004. Other specific COX-2 inhibitors have also shown the possibility of associating with acute CV adverse events. Valdecoxib has shown to possess higher CV thromboembolic event than a placebo, when used in post-operative coronary artery bypass graft surgery. This event was significantly noted in patients who received a second operation.[3] The CV adverse event of celecoxib was also demonstrated in the adenoma prevention trial, and found to be dose-dependent.[4]

Not only specific COX-2 inhibitors, but the traditional NSAIDs are also associated with CV adverse events. Naproxen, was found to have increased CV risk in the Alzheimer's disease prevention trial.[5] Recent reviews of prescription in the United States and Canada, showed that indomethacin, sulindac, diclofenac, ibuprofen, meloxicam, celecoxib and rofecoxib all increased risk of myocardial infarction or CV adverse events when compared to those with remote use.[6]

These CV adverse events are considered by The European Medicines Agencies (EMEA) to be a class effect of specific COX-2 inhibitors. Both EMEA and the US FDA state that COX-2 specific inhibitors should not be used in patients with established CV

disease or stroke, and should be administered with caution in patients with risk factors for heart disease such as hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and smoking.[7,8]

The mechanisms by which the specific COX-2 inhibitors and traditional NSAIDs cause acute CV events are not clearly understood. Imbalance of the prostaglandin E_2 and prostacycline have been suggested, but have not been proven. Recent studies suggest that it might be related to the structure of the molecules. Celecoxib has been shown to produce nitric oxide, a substance required to maintain vascular dilatation, and reduce markers for oxidative stress when compared with rofecoxib.[9] This might explain in part the low thrombogenic risk of celecoxib when compared with rofecoxib.

Finally, all of the CV adverse events of specific COX-2 inhibitors came from various trials in which they were not the primary objective of the trial, making the data difficult to interpret. So far, there has been no randomized control trial carried out to specifically examine the role of specific COX-2 inhibitors and CV adverse events. Therefore, large and long-term prospective, adequately powered, randomized, epidemiological and clinical trials that look for specific CV end points are needed to verify the increased CV risk versus known gastrointestinal benefit of specific COX-2 inhibitors.

References:

1. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. N Engl J Med 2000;343:1520-8.
2. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2005;352:1092-102.
3. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. N Engl J Med 2005;352:1081-91.
4. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. N Engl J Med 2005;352:1071-80.
5. National Institute of Health News. www.nih.gov/news/pr/dec2004/od-20.htm
6. Singh G. Abstract of the 2005 EULAR meeting. Vienna, Austria.
7. European Medicines Agency. www.emea.eu.int/cox2inhibitors.htm
8. United States Food and Drug Administration Public Health Advisory. www.fda.gov/cder/drug/advisory/COX2.htm
9. Chenevard R, Hurlimann D, Bechir M, et al. Selective COX-2 inhibition improves endothelial function in coronary artery disease. Circulation 2003;107:405-9.

สถานการณ์ยาปลอม

โดย

เภสัชกรประหนง อาจระดูล

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

The problem is increasing and it is affecting both developed and developing countries (1)

- The consumption of a paracetamol syrup prepared using glycerol which was contaminated with diethylene glycol (a toxic chemical used as anti-freeze) resulted in the death of 89 people in Haiti in 1995
- Around 2500 people are believed to have died in Niger in 1995 after they were given a fake meningitis vaccine
- Dummy contraceptive pills & false anticancer drugs in Brazil (1998)
- Diethylene glycol poisoning in Gurgaon India - 36 children affected (most of them (30) died) (1998)

2

The problem is increasing and it is affecting both developed and developing countries (2)

- Counterfeit pharmaceutical factory located in India,1998
- Fake ofloxacin (Tarivid) in Hong-Kong contained glucose and penicillin (1998)
- Counterfeit artesunate and mefloquine in Cambodia, 30 people died (1999)
- 240,000 packs of medicines and 2 tonnes of raw materials worth 1 million US$ seized in Italy (2000)

3

The problem is increasing and it is affecting both developed and developing countries (3)

- Counterfeit Serostim, Neupogen and Nutropin AQ found in USA, 2001
- Counterfeit PROCRIT® (epoetin alfa) 40,000 U/ml. found in the U.S.A. wholesale distribution system, June 02 – Feb. 03
- FDA Warns Consumers About Counterfeit Drug Purchased in Maxico; July 30, 2004 (Zocor 40 mg. Lot. K9784 exp. Nov. 2004; Lot. K9901 exp. Dec. 2004; Carisoprodol 350 mg. Lot. 68348A)

4

The problem is increasing and it is affecting both developed and developing countries (4)

- The MHRA is recalling the counterfeit Reductil 15 mg. Batch no. 65542 expiry date 01/2007 (Sep, 2004)
- The MHRA is recalling the counterfeit Cialis 20 mg. batch number A031410, expiry date 06/2006 and A041410, expiry date 06/2006 (Aug, 2004)
- The counterfeit Lipitor 20 mg. tablets were recalled in the U.K. on July 28, 2005. (B. 004405K1; exp. 11 2007)
- U.S Customs Seizes 51 shipments of Fake Tamiflu at an air mail center in San Francisco, California. 26 Nov. 2005 (generic Tamiflu)

5

The problem is increasing and it is affecting both developed and developing countries (5)

- The largest ever underground drug-manufacturing ring and seized as much as 550,000 counterfeit drug pills worth NT$ 300 million in the market. (Zantac 20,000; Reductil 50,000; Stinox 70,000; Vaigra 50,000; Cialis 70,000; flu drug pills 120,000 and unknown drug pills 210,000) (Taiwan, December 2005)
- A Dutch consumer bought Tamiflu 75 mg. capsules on internet www.allpills.net, (Lactose + ascorbic acid) 21 December 2005

6

What are the different types of counterfeit drugs that have been reported? (1)

Up until April 1999, of the 771 cases of counterfeit drugs reported to WHO, indications about the quality of the active ingredients contained were supplied only for 325 cases. Of these, about

- 59% contained no active ingredients,
- 7% contained the correct amount of active ingredients,
- 17% contained the incorrect amount of active ingredients and
- 16% contained different active ingredients.

7

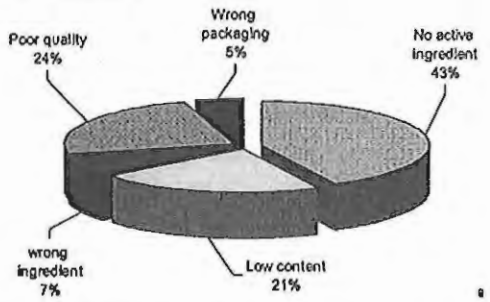
What are the different types of counterfeit drugs that have been reported? (2)

between January 2000 and December 2001 WHO received 42 reports of cases of counterfeit drugs from 20 countries

- no active ingredients (43%)
- poor quality drugs (24%)
- low content of active ingredients (21%)
- wrong ingredients (7%)
- wrong packaging (5%)

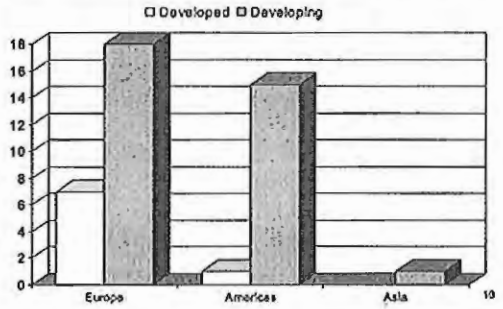
8

Types of counterfeits reported included the following



9

Between 2000-2001 42 cases of counterfeit drugs were reported to WHO



10

WHO has been receiving reports on cases of counterfeit drugs since 1982

- About 70% of the cases were reported by developing countries
- Less than 30% came from developed countries
- Countries that send reports are less than 10-15% of WHO Member States
- Majority of the reports received do not make distinction between substandard and counterfeit drugs
- Most cases have not been validated or confirmed
- The sources of the counterfeit drugs are unknown

11

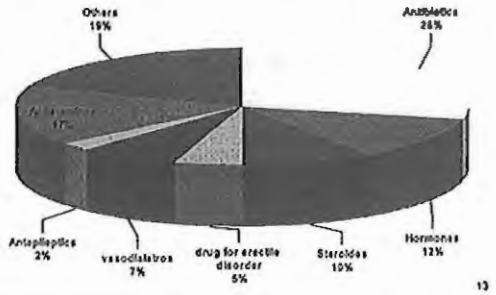
What kind of products are counterfeited most?

Generally, high volume (high consumption) and expensive drugs are the main targets of counterfeiters

- developing counties
  - antibiotics
  - antiprotozoals such as anti-malarial drugs
  - hormones
  - steroids
- developed counties
  - hormones
  - steroids

12

The therapeutic categories of the counterfeit drugs reported between 2000-2001

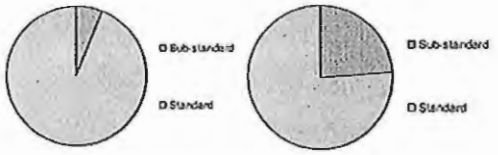


13

Drug registration improves drug quality

Substandard drugs among samples collected*

Registered 5.6% Not registered 23.6%



* Study in Myanmar and Vietnam 1996-1997

14

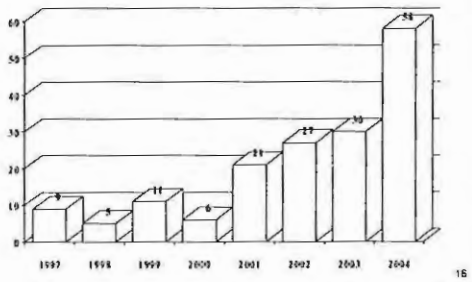
Inspection and quality control on country level improves drug quality*

	Myanmar	Vietnam
Substandard drugs	16%	8%
Number of inspectors	2	61
QCL capacity: Samples/year	32	31,000

* Study in Myanmar and Vietnam 1996-1997

15

Counterfeit Drug Cases Opened by FDA per Year



16

กองบัญชาการตำรวจปราบปรามยาเสพติด

- 15 มีนาคม 2547 จับกุมชาวปากีสถานได้ที่ห้องพักแถวสาธรได้ของกลาง 22 รายการ เช่น Viagra 100 mg(ประมาณ 30,000 เม็ด), Cialis 20 mg, Caverta 100 mg , Kamagra 100 mg , Apocalis 20 mg เป็นต้น
- 25 มิถุนายน 2543 จับกุมผู้ลักลอบจำหน่าย Dexfenfluramine 460,000 แคปซูล , Fennfluramine 52,000 แคปซูล , Fenfluramine 237,000 เม็ด แถวดินแดง
- 29 พฤษภาคม 2543 จับกุมสถานที่ลักลอบผลิต Co-trimoxazole, Chloramphenicol capsule สำหรับเด็ก โดยใช้ฉลากของบริษัทอาภาเภษัช ได้ดัง จำกัด และอุปกรณ์การผลิตที่จังหวัดปทุมธานี

17

กองปราบปราม

- 31 ตุลาคม 2545 จับกุมผู้ลักลอบจำหน่าย Viagra 100 mg จำนวน 60,000 เม็ด พร้อมอุปกรณ์การบรรจุ
- 20 มีนาคม 2545 จับกุมชาวตุรกี (Mr. Gokhan Ozhek) ตัวการว่าจ้างผลิต Viagra ปลอม พร้อมทั้งขายผลจับกุมผู้รับจ้าง
  - คนไทยที่บ้านพักแถวบางแคได้ของกลาง Viagra 100 mg. ประมาณ 50, 000 เม็ด พร้อมอุปกรณ์การผลิตและวัตถุดิบ
  - คนไทยที่บ้านพักในจังหวัดนนทบุรีได้ของกลาง Viagra ประมาณ 40,000 เม็ด, Valium 10 mg 2,038,000 เม็ด พร้อมอุปกรณ์การผลิต ภาชนะบรรจุ และวัสดุการบรรจุ

18

สำนักงานตรวจคนเข้าเมือง

- 2 เมษายน 2547 จับกุมชาวญี่ปุ่นเขตวัฒนาลักลอบจำหน่ายยาแผนปัจจุบันให้กับชาวญี่ปุ่นที่อาศัยในประเทศญี่ปุ่นและประเทศไทยได้ยาปลอมและยาที่ไม่ได้ขึ้นทะเบียนตำรับยา 25 รายการ เช่น
  - Viagra 100 mg (Sildenafil)
  - Caverta 100 mg
  - Kamagra 100 mg
  - Cialis 20mg (Talanafil)
  - Apocalis 20 mg

19

กองบัญชาการตำรวจนครบาล

- 11 พฤศจิกายน 2541 ร้านขายยาบริเวณสี่พระยาลักลอบจำหน่ายยาและวัตถุออกฤทธิ์ฯ ที่ไม่มีเลขทะเบียนฯ ได้ของกลาง
  - วัตถุออกฤทธิ์ประเภท 2 ประมาณ 65,000 เม็ด
  - วัตถุออกฤทธิ์ประเภท 3 ประมาณ 70,000 เม็ด
  - วัตถุออกฤทธิ์ประเภท 4 ประมาณ 250,000 เม็ด
  - ยาไม่มีทะเบียน 54 รายการ ประมาณ 1 รถกะบะ

20

การลักลอบนำเข้าฯ (1)

- มิถุนายน – ตุลาคม 2548 พบการลักลอบนำเข้าวัคซีนไข้หวัดนกผลิตจากประเทศจีน ที่ด่านศุลกากรเชียงแสน 6 ครั้ง จำนวนของกลาง 1,577 ขวด
- 28 มิถุนายน 2548 เจ้าหน้าที่ตรวจคนเข้าเมือง จ.สระแก้วจับกุมชาวญี่ปุ่นที่เข้า-ออกระหว่างไทย-กัมพูชา 19 ครั้ง พบยาปลอมในกลุ่ม Viagra ~ 3,000 เม็ด (Viagra รุ่น 3098603 exp. Sep. 2006; รุ่น B214837311 exp. Jan. 2008; Cialis 20 mg. รุ่น A031410 exp. Aug. 2006)
- 8 มิถุนายน 2548 เจ้าหน้าที่ อย. คอนเมืองจับกุมผู้โดยสารชาวจีนที่เดินทางมาจากฮ่องกง พบยาในกลุ่ม Viagra และ Cialis ปลอม

21

การลักลอบนำเข้าฯ (2)

- ต้นปี พ.ศ. 2547 ตรวจยึดวัคซีนไข้หวัดนก Nobilis® INFLUENZA H5 ผลิตโดย Intervet ที่มีผู้ลักลอบนำเข้ามาที่สนามบินดอนเมืองได้ จำนวน 70 ขวดๆ ละ 250 มิลลิลิตร
- 9 เมษายน 2547 ตรวจยึดวัคซีนไข้หวัดนกบรรจุในขวดพลาสติกสีขาว ฉลากระบุ Plant Hormone Made in P.R.China ที่ด่านเชียงแสน จังหวัดเชียงรายได้ จำนวน 70 ขวดๆ ละ 250 มิลลิลิตร
- 26 มีนาคม 2546 จับกุมชาวจีนที่จังหวัดเชียงใหม่ พบว่ามี Viagra ปลอม ประมาณ 2,500 เม็ด

22

การลักลอบส่งออก (1)

- 25 ตุลาคม 2543 เจ้าหน้าที่ศุลกากรประจำท่าเรือคลองเตยพบ container ถูกส่งไปประเทศไต้หวันแต่ภายในบรรจุยา เช่น Phentermine, Feufluramine, Diazepam, Alpazolam
- 20 เมษายน 2543 จับร้านขายยาบางรักและสาธรขายส่งยา วัตถุออกฤทธิ์ฯ และยาเสพติดฯ ทาง Internet ไป USA ได้ของกลาง 14 รายการ เช่น Rohypnol, Dormicum, Halcicon, Phentermine, Codipront เป็นต้น โดยเจ้าหน้าที่ปราบปรามยาเสพติดประจำสถานทูตสหรัฐในประเทศไทย ปปส. เจ้าหน้าที่ศุลกากร และ อย.

23

การลักลอบส่งออก (2)

- 18 กุมภาพันธ์ 2543 เจ้าหน้าที่ศุลกากรท่าอากาศยานกรุงเทพฯ จับชาวไต้หวันจะไปไทเปได้ของกลาง 9 รายการ เช่น Dexfenfuramine, Fenfuramine, Diazepam 10 mg

การลักลอบผลิตยาของผู้อื่น

- 31 ตุลาคม 2541 พบสากและเบ้าสำหรับการผลิตยาของผู้อื่นในสถานที่ผลิตยาของตน เช่น Lasix 500 mg, Betaloc 100 mg, Fulcin 500 mg, Halcian 0.5 mg, Theo-Dur 200 mg

24

เอกชนดำเนินการร่วมกับตำรวจ

- 5 พฤศจิกายน 2545 จับผู้ลักลอบขายยาที่ใช้ฉลากแจ้งเลขทะเบียน ชื่อและผู้ผลิตที่ไม่ใช่ความจริง เช่น Stanzol, Omnidia, Di-Anabol 10, Clenbulol, Oxytone 50, Utailin, Androlig แจ้งชื่อผู้ผลิตบริษัทอังกฤษ ตรางูและ SB Lab. โดยกองบังคับการสืบสวนสอบสวนคดีเศรษฐกิจ
- 5 ตุลาคม 2541 บริษัทที่เป็นผู้นำเข้าฯ พบว่ามีการลักลอบผลิตยาปลอม เช่น Postinor, Premolut N, Rohypnol พร้อมอุปกรณ์การผลิต โดยสถานีตำรวจภูธรอำเภอหนองประทุม

25

ยาปลอมที่เคยตรวจพบในประเทศไทย

2005 1. Viagra (Sildenafil)
2. Cialis (Tadanafil)
3. Primobolan Depot 25, 100 mg.
4. Reductil 15 mg
5. Counterfeit Herbal Medicine

2004 1. Viagra (Sildenafil)
2. Cialis (Tadanafil)

26

ยาปลอมที่เคยตรวจพบในประเทศไทย

2003 1. Lasix 500 mg
2. Postinor
3. Primolut N
4. Proscar Batch No. A5278 Exp. Nov. 2003
5. Viagra

2002 1. Artesunate
2. Valium 10 mg (Psycholeptic Products)
3. Viagra

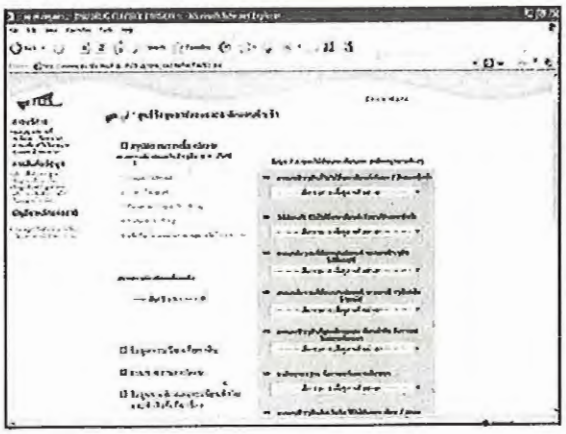
2001 1. Actifed Syrup
2. Atarax syrup
3. Bisolvon Elixer
4. Rhinathiol Syrup
5. Artesunate

27

Counterfeits Growing

- The counterfeit medicine industry is massive and is growing fast. Researchers at Oxford University in the United Kingdom reported in April 2005 that 15 percent of all drugs sold worldwide are fakes.
- This means the annual global market value of counterfeit medicines is $35 billion, close to the U.S. Food and Drug Administration's estimate of $32 billion, which is nearly 10 times as much as the 2004 product sales of the world's largest biotechnology company.
- Many Internet pharmacies are based in countries known for high levels of pharmaceutical counterfeiting, such as India and China

28



Counterfeit drugs (WHO) (1)

" A counterfeit medicine is one which is deliberately and fraudulently mislabeled with respect to identity and/or source. Counterfeiting can apply to both branded and generic products and counterfeit products may include products with the correct ingredients or with the wrong ingredients, without active ingredients, with insufficient active ingredients or with fake packaging."

35

Counterfeit drugs (WHO) (2)

- A pharmaceutical product is considered counterfeit, if there is :
  - fake packaging + correct quantity of correct ingredient;
  - fake packaging + wrong ingredient;
  - fake packaging + no active ingredient;
  - fake packaging + incorrect quantity of correct ingredient;
  - genuine packaging + wrong ingredient (deliberate);
  - genuine packaging + no ingredient (deliberate); or
  - genuine packaging + incorrect quantity of ingredient (deliberate)

36

Counterfeit drugs (WHO) (3)

- But, a pharmaceutical product is categorized as substandard, if there is:
  - genuine packaging + incorrect quantity of ingredient (not deliberate).
- A genuine pharmaceutical product has:
  - genuine packaging + correct quantity of ingredient

37

Counterfeit drugs (ประเทศไทย)

ยาปลอม หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่เจตนาทำลอกเลียนด้วยการแสดงฉลากที่ทำให้เข้าใจผิดเกี่ยวกับเอกลักษณ์ และ/หรือแหล่งกำเนิด ยาปลอมมีความหมายครอบคลุมผลิตภัณฑ์ทั้งที่ใช้ชื่อการค้าและชื่อสามัญ และยังหมายความรวมถึงผลิตภัณฑ์ที่มีตัวยาสำคัญตรงตามที่แจ้งไว้ที่ฉลาก หรือมีชนิดของตัวยาสำคัญไม่ตรงตามที่แจ้งไว้ หรือไม่มีตัวยาสำคัญ หรือมีปริมาณตัวยาสำคัญในปริมาณที่ไม่เพียงพอในการรักษา หรือใช้บรรจุภัณฑ์ปลอม

38

What encourages counterfeiting of drugs ? (1)

- Medicines are attractive for counterfeiting.
- Lack of political will and commitment to establish strong NDRA.
- Lack of appropriate drug legislation.
- Absence of or weak NDRA
- Weak enforcement
- Corruption and conflict of interest
- Shortage or erratic supply of drugs

39

What encourages counterfeiting of drugs ? (2)

- Inappropriate use of drugs
- High prices of medicines
- Price differentials
- Inefficient co-operation between stakeholders
- Lack of control over export drugs
- Trade through several intermediaries
- Trade through free-trade zones/free ports

40

What measure should countries take to combat the problem ? (1)

1. At national level governments must:

- improve the availability and affordability of drugs;
- adopt the WHO definition of counterfeit drugs;
- enact deterrent legislation prohibiting the manufacture, importation, exportation, distribution and sale of counterfeit drugs;
- establish or strengthen NDRA by clearly setting out its power, duties and responsibilities;
- provide the necessary human, financial and other resources to the NDRA;

41

What measure should countries take to combat the problem ? (2)

1. At national level governments must: (cont.)

- train NDRA personnel, including enforcement officers in the detection and investigation of counterfeit
- foster cooperation between NDRA and other national law enforcement agencies such as police, customs, and the judiciary;
- ensure that the drug legislation is enforced;
- ensure that courts speedily dispose of cases involving counterfeit medicines and that sentences passed by the judiciary reflect the seriousness of the problem and the offence;
- ensure that counterfeit medicines are confiscated and destroyed.

42

What measure should countries take to combat the problem ? (3)

2. National drug regulatory authorities must :

- ensure that all drug manufacturing, importation, exportation and distribution activities are carried out in premises approved by the DRA, and that individuals and companies engaged have licence to operate such activities;
- inspect drug establishments regularly to ensure that they comply with national drug regulatory requirements;
- ensure that all drug products are assessed and registered before they are introduced to the market;

43

What measure should countries take to combat the problem ? (4)

2. National drug regulatory authorities must : (cont.)

- inspect the informal market to prevent any illegal trade in drugs;
- monitor the quality of drugs on the market to detect and prevent any substandard and counterfeit drugs from reaching the public;
- Work closely with national law enforcement agencies such as the policy and custom officers
- inform the public about the problem of counterfeit drugs and educate and advise them to buy medicines from legitimate sources rather than from peddlers and hawkers or from market places and streets;

44

What measure should countries take to combat the problem ? (5)

2. National drug regulatory authorities must : (cont.)

- encourage and advise consumers to report to their prescribers or physicians any lack of improvement in their health status in spite of the treatment or any adverse reections experienced;
- foster bilateral and multilateral agreements with other countries, in particular with countries sharing common borders to prevent cross boarder trade and smuggling;
- seek international cooperation with organizations such as WHO, Interpol, the World Customs Organization.

45

What measure should countries take to combat the problem ? (6)

3. Consumers should :

- buy drugs only from licensed pharmacies and drug outlets;
- be suspicious of heavily discounted drugs;
- do not buy from peddlers or market places;
- insist to get receipts when buying drugs;
- check packaging carefully if it is properly sealed;
- check if the packaging indicates the batch number, manufacturing date, expiry date, and the manufacturer's name
- report to your health worker or doctors any lack of improvement after taking a drug.

46

What measure should countries take to combat the problem ? (7)

4. At international level :

- there should timely exchange of information on counterfeit drugs between, drug regulatory authorities, pharmaceutical manufacturers, national law enforcement officers, international organizations such WHO, Interpol, World Custom Organization
- there should be more cooperation between all interested parties to develop harmonized measures to prevent the spread of counterfeit drugs globally; cooperation would improve if all countries adopt a common definition of counterfeit drugs;
- a global mechanism similar to the one used to control narcotic drugs should be created to control trade in counterfeit drugs. Counterfeit drugs not only affect the sick and innocent consumers but also the general public and deserve more attention.

47

O1 ALTERATION OF CYP2E1 ACTIVITY IN β-THALASSEMIA /Hb E PATIENTS

Senggunprai L[1], Somparn N[1], Kukongviriyapan V[1], Tassaneeyakul W[1], Kukongviriyapan U[2]

[1] *Department of Pharmacology and* [2]*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand, 40002.*

An increased susceptibility to oxidative damage is well recognized in thalassemia and consequently ensues liver and heart complications. This may affect activity of the cytochrome P450. In β-thalassemia/HbE (β–Thal/HbE) patients, spleen enlargement is very common and affects various systems while splenectomy is an established therapeutic intervention in these patients. This study was to assess the activity of CYP 2E1 in β–Thal/HbE patients using the metabolic ratio of chlorzoxazone(CZX) as indices of the activity *in vivo*. Blood samples before and 2 hr after CZX administrated were collected from children with β–Thal/HbE with (n=17) or without splenectomy (n=18) and healthy controls (n= 42). CZX and 6-hydroxychlorzoxazone (OH-CZX) were analyzed by HPLC method. Oxidative status was quantified by measurement of plasma protein oxidation (protein carbonyl), plasma malondialdehyde (MDA), and urinary hydroperoxides. The results showed higher plasma OH-CZX / CZX ratios in β–Thal/HbE subjects without splenectomy) when compared with control and β–Thal/HbE with splenectomy group (mean±SE: 0.51±0.05, 0.40±0.03, and 0.33±0.04, respectively, $p<0.05$). Whole blood total and reduced glutathione were decreased in β–Thal/HbE group when compared with controls ($p<0.05$). Increase of oxidative parameters including protein carbonyl, MDA and hydroperoxides was found in β–Thal/HbE subjects when compared with controls ($p<0.05$). There was no difference in oxidative stress and antioxidant status between β–Thal/HbE patients with intact spleen and that with splenectomy. However, β–Thal/HbE with splenectomy exhibited higher iron overload than patients without splenectomy. Serum iron showed significant positive correlation with protein carbonyl ($r=0.49$, $p< 0.001$). The antioxidant marker, reduced glutathione showed a strong negative correlation with serum iron ($r = -0.65$, $p< 0.001$). The study shows that drug metabolizing enzyme CYP2E1 is increase in β–Thal/HbE.

Key words: Thalassemia, CYP2E1, splenectomy, oxidative stress

This work was supported by Khon Kaen University and National Research Council of Thailand. Graduate School supported partly the thesis work.

O2 THE EFFECTS OF VALERYLSALICYLIC ACID (VSA), NS-398 AND ASPIRIN ON ENDOTHELIAL CELL PROLIFERATIONS ACTIVATED BY HUMAN CHOLANGIO-CARCINOMA CELLS

Sookruetai B[1], Pravit A[1], Kitirat T[2], Adisak W[1], Athiwat T[1], Sukit H[1], Sirikul C[1]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand*
[2]*Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand*

Cholangiocarcinoma is a highly malignant epithelial neoplasm arising within the biliary tract and its incidence and mortality is rising. Significant progress has been made over the past several years in defining the link between cyclooxygenase (COX) pathway and cholangiocarcinogenesis. Here, we investigated the effects of various COX inhibitors on endothelial cell proliferations activated with conditioned medium (CM) from Human Cholangiocarcinoma cell cultures (HuCCA) using valerylsalicylic acid (VSA), NS-398 and aspirin. Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) and HuCCA were primarily cultured by using standard techniques. HuCCA were incubated for 24h with DMEM (free serum). Then the third passage medium of HUVEC was replaced with CM from HuCCA for 24h. After which the cells were collected to measured cell proliferations using MTT and crystal violet assay. We found that CM from 24h incubation of HuCCA could significantly induce cell proliferations of HUVEC. Interestingly, aspirin and NS-398 could inhibit cell proliferations in HUVEC treated with CM from HuCCA in a dose dependent manner. In contrast, VSA could not inhibit cell proliferations in HUVEC treated with CM from HuCCA. Thus, NS-398 and aspirin, but not VSA, can inhibit endothelial cell proliferations activated by CM from HuCCA suggesting the roles of COX-2 and potential use of NSAIDs in initial step of cancer metastasis through angiogenesis pathways.

Key words: VSA, NS-398, aspirin, Human cholangiocarcinoma, angiogenesis

O3 EFFECTS OF INFLAMMATORY CYTOKINES AND NITRIC OXIDE ON ARYLAMINE *N*-ACETYLTRANSFERASE 1 AND NAD(P)H: QUINONE OXIDOREDUCTASE 1 ACTIVITIES IN KKU-100 CELLS

Kukongviriyapan V[1], Buranrat B[1], Prawan A[1], Kukongviriyapan U[2], Tassaneeyakul W[1], Sripa B[3]

[1]Department of Pharmacology; [2]Department of Physiology; [3]Department of Pathology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

Arylamine *N*-acetyltransferase 1 (NAT1) and NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) are phase II xenobiotic metabolizing enzymes which catalyze the biotransformation of drugs and environmental carcinogens, including nitroaromatic compounds, heterocyclic amines, quinone compounds and cigarette smoke. Inflammatory conditions can produce reactive nitrogen species and that may alter the activity of phase II enzyme. The aim of this work was to study the effects of inflammatory cytokines and nitric oxide (NO) on the activity of NAT1 and NQO1 in cholangiocarcinoma cells (KKU-100). KKU-100 cells were treated with inflammatory cytokine combination (interleukin 1β, interferone γ and tumor necrotic factor α) for 48 h. The NAT1 activity was analyzed by HPLC technique using para-aminobenzoic acid as a substrate. The NQO1 activity was analyzed in 96-well plate using NADPH-generating system, menadione and MTT and was monitored by spectrophotometry. It was shown that inflammatory cytokines suppressed NAT1 and NQO1 activity in KKU-100 cells by 42 and 45%, respectively and NO production in the treatment group was higher than the control group by 36 fold. In the presence of NO-donor, NAT1 and NQO1 activities were suppressed to the similar degree as found in the inflammatory cytokine treatment. The suppression of NAT1 and NQO1 activities by inflammatory cytokines or NO-donor may involve with NO production.

Key words: inflammation, NAT1, NQO1, cholangiocarcinoma cells

This work was supported by Khon Kaen University, Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Center (LFCRC), Khon Kaen University and Graduate School Khon Kaen University.

P1 ANTIOXIDANT ACTIVITY OF *LIMROPHILA AROMATICA* IN PHENYLHYDRAZINE-INDUCED OXIDATIVE STRESS IN RATS

Luangaram S[1], Kukongviriyapan U[1], Kukongviriyapan V[2], Pannangpetch P[2]

[1]*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand*

At the present time, much attention is being paid to antioxidant substances because many pathological conditions are associated with oxidative stress. *Limrophila aromatica* (LA) is one of the Thai local vegetables, which possesses strong antioxidant property in *in vitro* studies. The aim of this study was to determine whether water extract of LA could protect against oxidative damage in the rat model of phenylhydrazine (PHZ)-induced oxidative stress. Male Sprague-Dawley rats (n=6-10/group) were orally administered with LA extract (1g/kg/day), quercetin (50 mg/kg/day) as positive controls or deionized distilled water as controls for 6 days. On the forth day of treatments, all of studied animals were induced oxidative stress by a single injection of PHZ (125 mg/kg i.p.). The antioxidant activity of LA was evaluated with the ratio of reduced glutathione/oxidized glutathione (GSH/GSSG) and the level of malondialdehyde (MDA) in plasma. The plasma concentrations of nitric oxide metabolites (NOx), and *S*-nitrosoglutathione were also compared. In LA treated rats, the ratios of GSH/GSSG were significantly higher than anemia control rats whereas the levels of plasma MDA, NOx and GSNO were lower than those of anemia control group ($p<0.05$). In conclusion, our results suggested that LA extract have antioxidant activities and can reduce the oxidative damage that results from PHZ. Thus, this plant is valuable to be developed for using therapeutically in the future.

Key words: *Limrophila aromatica*, oxidative stress, antioxidant

Acknowledgement: This work was supported by Grant-in-aid from the Khon Kaen University Graduate Research Fund and the Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand.

P2 THE EFFECT OF MULBERRY LEAVE (*MORUS ALBA* L., BURIRAM 60 STRAIN) IN CHRONIC TYPE 1 DIABETIC RATS

Naowaboot J [1], Pannangpetch P [1], Kongyingyoes B [1], Kukongviriyapan V [1]

[1] *Departments of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

Introduction: Diabetes is a major source of morbidity, mortality and economic loss to a society. Ethnobotanical knowledge played a particularly important role in historical diabetes therapies. *Morus alba* Linn., is commonly known as mulberry (Thai name: Mon). Buriram 60 strain of *Morus alba* L., is cultivated in the north and northeast regions of Thailand as food for silkworms, and also its dried leaves are prepared as tea for health benefit. Some reports showed that the extracts of mulberry leaves had hypoglycemic activity in streptozotocin induced-diabetic rats. However, the convincing report of the long term hypoglycemic effect in chronic type 1 diabetic animals is limited.

Objective: To assess the antihyperglycemic effect of the mulberry leaves (Buriram 60 strain) in chronic type 1-diabetic rats.

Materials and Methods: Leaves of *Morus alba* L., Buriram 60 strain was collected from demonstration plot of the Department of Entomology, Faculty of Agriculture, Khon Kaen University. Male Spraque-Dawley rats (250-300 g) were rendered type 1 diabetic by a single i.p. injection of streptozotocin 45 mg/kgBW. In the investigation of acute hypoglycemic effect: rats were divided into 6 groups receiving orally the mulberry-ethanolic extract (EM) at doses of 0.25, 0.50, 0.75 and 1.00 g/kgBW/day or water or insulin (4 U/kgBW/day) injection for a week. In the investigation of hypoglycemic effect of long term EM administration: rats were divided into 4 groups receiving orally EM at doses of 0.50 and 1.00 g/kgBW/day or water or insulin (4 U/kgBW/day) injection for 6 weeks. Blood glucose levels were determine before and after 1, 2, 4 and 6 weeks of treatment by glucometer.

Results and Discussion: The oral administration of EM at doses of 0.50, 0.75 and 1.00 g/kgBW for a week, decreased the blood glucose levels of type 1 diabetic rats significantly ($p<0.05$) by 21.46 ± 4.87%, 25.07 ± 9.97% and 33.68 ± 5.44% respectively. The long term administration of EM at dose of 1.00 g/kgBW, significantly reduced blood glucose of chronic type 1 diabetic rats by 18.83 ± 7.26% and 22.87 ± 10.41% after 4 and 6 weeks respectively. The subcutaneously injection of insulin administration decreased blood glucose levels by 34.47 ± 4.19%, 16.83 ± 4.40%, 32.36 ± 12.73% and 23.86 ± 6.75% on the 1st, 2nd, 4th and 6th weeks respectively. In the diabetic control group, the blood glucose was slightly increased throughout the treatment period.

Conclusion: It was concluded that the ethanolic extract of mulberry leaves possesses antidiabetic effect in acute and chronic type 1 diabetic rats. However, the hypoglycemic activity of long term treatment of EM was slightly lower than that of short term administration.

Key words: Diabetes mellitus, Morus alba L., Insulin

P3 EFFECTS OF RIFAMPICIN AND KETOCONAZOLE ON THE PHARMACOKINETICS OF A SINGLE ORAL DOSE OF DIETHYLCARBAMAZINE IN HEALTHY VOLUNTEERS

W. Ridtitid, M. Wongnawa, W. Mahatthanatrakul, A. Pattanawongsa and M. Sunbhanich

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Hat Yai 90112, Thailand

Diethylcarbamazine (DEC), is the first-line drug for control and treatment of lymphatic filariasis caused by *Wuchereria Bancrofti* and *Brugia malayi*. DEC is rapidly and extensively metabolized in liver whereas rifampicin and ketoconazole are potent inducer and inhibitor of hepatic cytochrome P450 enzymes (CYPs), respectively resulting in numerous clinically significant drug interactions. The aim of this study was to examine the effects of co-administration of rifampicin or ketoconazole on the pharmacokinetics of DEC in 12 healthy Thai male volunteers. In an open-labeled, randomized 3-phase crossover design, the volunteers received a single oral dose of 6 mg/kg DEC alone (phase 1). In phase 2 and 3, the subjects received a single oral dose of 6 mg/kg DEC after pretreatment with 600 mg rifampicin or 400 mg ketoconazole orally for 5 days, respectively. The plasma DEC concentrations during 48 hours were measured using High Performance Liquid Chromatography (HPLC). Statistical analysis using ANOVA indicated that neither rifampicin nor ketoconazole significantly altered the mean C_{max}, AUC_{0-48}, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2,\lambda z}$, t_{max} , λ_z, Cl/F, V_z/F and MRT ($P > 0.05$ for all comparisons versus control). There were no significant difference of the mean urine pH values among phases 1, 2 and 3 ($P > 0.05$ for all comparisons versus control). The results could imply that pretreatment with rifampicin or ketoconazole did not affect all the pharmacokinetic parameters and DEC was not likely metabolized via the cytochrome P450 enzymes.

Key words: *Diethylcarbamazine, Rifampicin, Ketoconazole, Pharmacokinetics, Drug interaction*

P4 STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PHARMACOKINETIC OF DEFERIPRONE (L1) AND IRON KINETIC IN β-THALASSEMIA/ HEMOGLOBIN E PATIENTS

Totsapol Jirasomprasert [1], Lie Michael George Limenta[1], Noppawan Phumala Morales[1]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand.*

Deferiprone (1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one or L1) is an oral iron chelator that has a potential use in patients with β-thalassemia and other iron overload diseases. It has been reported that deferiprone 75 to 100 mg/kg/day can induce negative iron balance and decrease tissue iron in these patients. However, the optimum dosage, long term efficacy and mechanism of toxicity remain unclear. Adverse effects of deferiprone such as arthropathy may be result from iron-induced Fenton reaction, if the ratio of drug and iron is less than 3:1. Therefore, in this study, the relationship between plasma profile and urinary excretion of deferiprone and non transferrin bound iron (NTBI) were investigated. Seven healthy volunteers and three β-thalassemia/Hb E patients were given a single dose of deferiprone 25 mg/kg and then blood sample were collected at ten intervals over a period of six hours. Urine samples were collected at five intervals over a period of twenty-four hours. The concentration ratio of deferiprone and NTBI was calculated to evaluate the potential of deferiprone toxicity. Our results demonstrated that deferiprone rapidly bound with iron. Plasma NTBI was increased simultaneously with plasma deferiprone and time to peak (Tmax) of NTBI and deferiprone were 45 min. Complexes of iron and deferiprone were excreted within 4 hours after deferiprone administration. The concentration ratio of deferiprone to iron was more than 3:1 in healthy volunteers but vary in the patients. The results suggest that deferiprone should be safe to use in the patients; however, iron overload status should be concern.

Keyword: deferiprone, iron overload, non-transferrin bound iron, thalassemia

P5 EFFECT OF RIFAMPIN ON THE PHARMACOKINETICS OF A SINGLE ORAL DOSE OF RISPERIDONE IN HEALTHY THAI MALE VOLUNTEERS.

Nontaput T[1], Mahtthanatrakul W[2], Rititid W[2], Wongnawa M[2].

[1]*Borommarachonee Songkhla Nursing College, Songkhla, Thailand.*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Scien Songkla University, Songkhla, Thailand.*

Risperidone (Risperdal®) is a psychotropic agent belonging to the chemical class of benzisoxazole derivatives. Its indication is mainly used to treat Schizophrenia. Risperidone is extensively metabolized in the liver by cytochrome P450 2D6 (CYP 2D6) enzymes are involved in the hydroxylation of risperidone. Rifampin, an antituberculosis drug which is a potent inducer of CYP 3A4. It has been known to markedly decrease plasma concentrations of various drugs which are concomitantly administered during treatment. Therefore, rifampin may alter the pharmacokinetics of risperidone when these two drugs are coadministered. The objective of this study is to examine the effect of rifampin on the pharmacokinetics of single oral dose of risperidone in healthy volunteers.

In the present study, the pharmacokinetic parameters of risperidone were determined in 10 healthy male volunteers. An open, randomised two-phases crossover design was used in this study. In phase 1, each subject ingested a single dose of 4 mg risperidone alone and in phase 2, each subject ingested the same dose of risperidone after pretreatment with 600mg of given orally rifampin once daily for 5 days. Plasma concentrations of risperidone at the specific times (0, 10, 20, 30, 45 min, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, and 48 hr.) were determined by the HPLC method for pharmacokinetic analysis. The results in the single dose study showed that plasma concentrations of risperidone after pretreatment with rifampin in the ten subjects with measurable concentrations, rifampin increased the Clearance (Cl) of risperidone by 81% (0.05 ± 0.05 VS 0.27 ± 0.60 l/kg/hr ; $P < 0.05$) and the C_{max} and AUC_{0-48}significantly decreased by 50% (32.44 ± 19.16 VS 16.16 ± 8.64 ng/ml ; $P < 0.05$) and 72% (157.49 ± 154.33 VS 42.66 ± 24.72 ng/l/hr ; $P < 0.01$), respectively, when compared with the administration of risperidone alone group. The alteration in the risperidone pharmacokinetic parameters may be due to induction of CYP 450, mainly CYP 2D6 isozyme by rifampin. Therefore, clinicians should consider increasing the dose of risperidone in the patient who is taking rifampin especially if the patient does not respond to an initial treatment with risperidone or if it is possible, rifampin should not be coadministered with risperidone in order to maximise the therapeutic efficacy of risperidone.

Keywords: risperidone, rifampin, pharmacokinetic

P6 RESPONSES OF ISOLATED RAT UTERUS TO METHANOLIC EXTRACT OF *CURCUMA AERUGINOSA* ROXB. RHIZOME.

Tungcharoen P[1], Thaina P[1], Wongnawa M[1], Reanmongkol W[2], Subhadhirasakul S.[3]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Science., [2]Department of Clinical Pharmacy and [3]Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Science, Prince of Songkla University, Hat Yai 90112, Thailand.

Curcuma aeruginosa Roxb. (Zingiberaceae) or Wan Maha Mek has been used in folk medicine as gastrointestinal remedy and a spice. It is also used for postpartum care. Therefore, the objective of this study is to determine the effect of the plant dried rhizome methanolic extract on the contractility of uterus using isolated uterus from estrogen primed rats. Female Wistar rats (200-250 g) were pretreated with diethylstilbestrol (0.1 mg/kg, i.p.) 24 hours before the experiments. Animals were then sacrificed by cervical dislocation and the uterine horns were isolated. Strips (15 mm long) were dissected from both ovarian and cervical segments of each uterine horn, thus four strips were obtained from each rat. Each strip was suspended in Locke-Ringer filled organ bath. The contractile responses of the strips were recorded isometrically with a FT03 force transducer connected to a Grass Polygraph. Effects of the plant extract (10-400 µg/ml) were examined on the nonstimulated uterus together with its influence on the agonists and KCl-induced contractions. The effect on agonists and KCl-induced contraction: oxytocin (I mU/ml), acetylcholine (30 µM) and depolarizing agent: KCl (40 mM) were compared with the L-type calcium channel blocker; verapamil (0.49-49.1 ng/ml). The extract had no significant effect on nonstimulated uterus. In contrast, in agonists and KCl-induced contraction, both extract and VER caused concentration-dependent and completely inhibition against both agonists and KCl with the following IC_{50} values.

Stimulant	IC_{50} (µg/ml) of the extract and verapamil (VER) on the uterine contractions							
	Amplitude				Frequency			
	Ovarian segment		Cervical segment		Ovarian segment		Cervical segment	
	Extract	*VER*	*Extract*	*VER*	*Extract*	*VER*	*Extract*	*VER*
Oxytocin	89.5	0.02	99.5	0.04	68.6	0.06	62.4	0.07
ACh	198.1	-	219.8	-	184.5	-	187.8	-
KCl	73.5	0.04	53.5	0.02	-	-		-

There were no significant differences on the potencies of either extract or VER on the agonists or KCl -induced uterine contractions of both segments. It has been known that the contractions of uterine smooth muscle by both agonists and KCl are mainly due to influx of extracellular calcium through L-type calcium channels. The channels were opened by plasma membrane depolarization indirectly or directly by agonist-receptor activation and K^+, respectively. In addition, the uterine contractions were completely abolished by verapamil. Thus, the present results suggested that the uterine relaxant effect of the extract might occur through the interruption of calcium influx via voltage-gated channels.

P7 COMPARISON OF THE RESPONSIVENESS OF β_1- AND β_2-ADRENOCEPTORS TO EPINEPHRINE AND SALBUTAMOL AND THEIR CORRELATION WITH TISSUES AND PLASMA COCAINE LEVELS OF CHRONIC COCAINE-TREATED GUINEA-PIGS.

Nima S, Sunbhanich M, Thaina P, Wongnawa M.

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Hat Yai 90112, Thailand.

It has been demonstrated elsewhere that cocaine applied either acutely or chronically in *in vitro* or *in vivo* can induce supersensitivity of adrenoceptors to catecholamines. This study aimed to investigate the degree of supersensitivity of β_1- and β_2 – adrenoceptors, using the responsiveness of isolated atria and trachea of chronic cocaine-treated guinea-pig to epinephrine (EPI) and salbutamol (SAL) as the models. The responsiveness was also correlated with cocaine levels of heart tissues and plasma. Guinea-pigs were treated with cocaine HCl 1.25 mg/kg, or 0.9% NaCl 1ml/kg, i.p., twice daily for 14 days. After 24 hours cocaine cessation, blood sample, heart and trachea were obtained from the animals. Cocaine concentration in plasma and both tissues were determined by HPLC. The responses of isolated atria were recorded as increase in rate and force and the relaxation of carbachol-induced contraction of trachea to EPI and SAL. The results demonstrated that cocaine levels in plasma and tracheal smooth muscle were 5.08 ± 0.63 ng/ml and 7.01 ± 0.79 ng/ml, respectively whereas it could not be detectable in atrial and ventricular tissues. The concentration-response lines of isolated atria and trachea to both drugs were leftwards shift by 7-12 folds of those obtained from saline-treated groups. As previously reported by other investigators, the levels of cocaine obtained in this present study were unable to cause presynaptic reuptake blockade. In addition, salbutamol is not taken up by adrenergic neurones. Therefore, it is likely that the supersensitivity of cardiac β_1- and tracheal β_2 – adrenoceptors demonstrated in this study should be due to postsynaptic mechanism and β_2 – adrenoceptors were more sensitive than β_1 – adrenoceptors.

P8 COMPLEX FORMATION OF CURCUMIN AND METAL IONS

Warunyoupalin R[1], Wongnawa S[1], Pakawatchai C[1], Sherdshoopongse P[1], Wongnawa M[2], Panichayupakaranant P[3]

[1] *Department of Chemistry*, [2] *Department of Pharmacology, Faculty of Science,* [3] *Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University, Songkla, Thailand*

Curcumin, the main constituent of the rhizomes of the plant *Curcuma longa,* is a common ingredient used in spices, cosmetics, and oriental traditional medicine. It has been reported that curcumin has many pharmacological activities, such as antioxidant, antibiotic and antitumor. Another growing area which extends the use of curcumin in medicinal application is the metal chelation aspect. In its molecular structure, curcumin has the β-diketone functional group in the middle of its moderately long molecule. The β-diketone function has great potential to form chelate complexes with metal ions. The resulting complex may alter the activity of either curcumin or metal ion which may be of use in medicine. Few reports have appeared involving studying complex formation of curcumin with Fe(II), Fe(III), Cu(II), and Ga(III). Complex of curcumin and gold (Au) has been tested for antiarthritic treatment. Our research group is also interested in this area since curcumin is locally available and has been one of the common ingredient in Thai herbal medicine for long time. We plan to study complex formation of curcumin, using spectrophotometric method, with as many metal ions as possible especially those showing toxicity *in vivo*. Our preliminary studies with Hg(II), Cu(II), and Ni(II) showed the following ratio of curcumin to metal ion in forming complexes as: Hg:curcumin = 1:1, Cu:curcumin = 1:2, Ni:curcumin = 1:2. However, this work is only at its beginning, there are still many more work left to be done, especially, the complex formation constant, K, for each complex. The K values will show how stable curcumin bind with the metal ions and may be used as indicator to understand the mechanism or the role of curcumin or the metal ions in pharmacological point of view.

Key words : curcumin, metal, complex

P9 THE INHIBITORY EFFECT OF NEUTROPHIL FUNCTIONS AND T-LYMPHOCYTE PROLIFERATION BY *PUERARIA MIRIFICA* EXTRACTS

Wanikiat P[1], Sanvarinda Y[1], Jaipetch T[2], Reutrakul V[2]

[1]Department of Pharmacology, [2]Department of Chemistry, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

Pueraria mirifica (P. mirifica) Airy Shaw (Legumunosae), a phytoestrogen – rich plant with a local name of white Kwao Krua, has long been used in Thailand as a rejuvenating folk medicine. It has also been used for the hormonal replacement purpose in menopausal women. It is believed that the content of phytoestrogen in the plants are of therapeutic benefit. Some active ingredients of *P. mirifica* such as miroestrol exhibit estrogenic like activity. Estrogen plays a protective role on cardiovascular system and has been known to exert anti-inflammatory effects both *in vivo* and *in vitro* by inhibiting the expression and production of various pro-inflammatory mediators. In this study, methanol and ethylacetate extracts of *Pueraria mirifica* were investigated for their anti-inflammatory activities based on neutrophil functions, including chemotaxis, superoxide anion generation (SAG), myeloperoxidase (MPO) production, and elastase release and on T-lymphocyte proliferation. Both crude extracts were primarily investigated for their cytotoxic effects on both neutrophils and T-lymphocytes using MTT assay. Viability of both neutrophil and T-lymphocytes was not affected by these compounds (1-100 μg/ml) (IC_{50}>1000 μg/ml and > 200 μg/ml, respectively). After incubation of human neutrophils with various concentrations of both methanol and ethylacetate extracts of *Pueraria mirifica*, neutrophil chemotaxis, SAG, MPO production, and elastase release induced by fMLP were strongly inhibited in a concentration-dependent manner. Both crude extracts also inhibited PHA-induced-T-lymphocyte proliferation as quantified by [H^3] thymidine incorporation.

These results suggested that *Pueraria mirifica* might exhibit anti-inflammatory activity. Further studies are required to test for its effects on other inflammatory cell functions. If it could do so, then *P. mirifica* might be beneficial for inflammation-related diseases.

Key words: *Pueraria mirifica*, anti-inflammation, neutrophil functions, chemotaxis, superoxide anion generation, MPO production, elastase release cytotoxicity

P10 *P*-Methoxycinnamic ACID STIMULATES INSULIN SECRETION BY INCREASING CA^{2+} INFLUX VIA L-TYPE CA^{2+} CHANNELS

Adisakwattana S[1], WH. Hsu[2], Yibchok-anun S[3],

[1] *Interdepartment of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand.* [2]*Department of Biomedical Sciences, College of Veterinay Medicine, Iowa State University, Ames, Iowa, USA.*
[3]*Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand.*

p-Methoxycinnamic acid (*p*-MCA) is a cinnamic acid derivative that shows various pharmacologic actions such as neuroprotective and hepatoprotective activities. To examine the insulinotropic activity of *p*-MCA, it was studied in the perfused rat pancreas and a pancreatic β-cell line, INS-1. *p*-MCA increased insulin secretion from the perfused rat pancreas and INS-1 cells in a concentration-dependent manner. In addition, *p*-MCA increased intracellular Ca^{2+} concentration ($[Ca^{2+}]_i$) in INS-1 cells. The *p*-MCA-induced insulin secretion and rise in $[Ca^{2+}]_i$ were markedly inhibited in the absence of extracellular Ca^{2+} or in the presence of an L-type Ca^{2+} channel blocker nimodipine. These results suggested that *p*-MCA increased Ca^{2+} influx via the L-type Ca^{2+} channels. Diazoxide, an ATP-sensitive K^+ channel opener, did not alter *p*-MCA-induced insulin secretion, nor $[Ca^{2+}]_i$ response. In addition, *p*-MCA enhanced glucose- and glyburide-induced insulin secretion and it also potentiated KCl- and an L-type Ca^{2+} channel insulin secretion and a rise of $[Ca^{2+}]_i$. Furthermore, *p*-MCA increased cyclic AMP content of INS-1 cells and enhanced the increase of cyclic AMP content induced by an adenylyl cyclase activator forskolin; however, *p*-MCA failed to enhance the effect of a phosphodiesterase inhibitor 3-isobutyl-1-methylxanthine. Taken together, our results suggested that *p*-MCA stimulated insulin secretion from pancreatic β-cells by increasing Ca^{2+} influx via the L-type Ca^{2+} channels, but not through the closure of ATP-sensitive K^+ channels. In addition, *p*-MCA may increase cyclic AMP content by inhibiting phosphodiesterase.

Key words: *p*-Methoxycinnamic acid; Diabetes; insulin secretion; rat pancreas, INS-1 cells, Ca^{2+} influx

P11 BIOEQUIVALENCE STUDY OF TWO MARKETED BRANDS OF STAVUDINE 40 MG CAPSULES IN HEALTHY THAI MALE VOLUNTEERS.

Sumana Chompootaweep[1], Pajaree Lilitkarntakul1, Pratoommal Xumseang[2].

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.*
[2]*Pharmaceutical Technology Service Center, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.*

Stvudine (d4T) is a thymidine nucleoside analogue has been used for treatment of human immunodeficency virus (HIV) infection. The bioequivalent data of this product with the innovator's product is required in order to assure their quality and performance.
The comparative bioavailability was carried out on stavudine capsules (40 mg) from two different sources; Stavir® (Government Pharmaceutical Organization (GPO), Thailand) as the test formulation and Zerit® (Bristol-Myers Squibb company, USA), as the reference formulation. The two products were orally administered as a single dose of one 40 mg capsule of stavudine according to a randomized two-way crossover design to 26 healthy fasted Thai male volunteers. The washout period between treatment was 1 week. After drug administration, serial blood samples were collected at a specific time interval from 0-10 hours. The plasma stavudine concentration were determined via HPLC technique. Individual plasma stavudine concentration-time profile was analyzed for relevant pharmacokinetic parameters; the comparative bioavailability of the two products was determined by the analysis of variance (ANOVA) for two way crossover design, using logarithmic transformed data.

The results founds that the mean peak (X±SD) plasma concentration (C_{max}) of Stavir® and Zerit® were 2.91±0.11 and 2.93±0.11 ng/mL, respectively. The 90% confidence interval for the difference of C_{max} mean was 86.49 - 105.44 %. The time to peak plasma concentration (T_{max}) of Stavir® and Zerit® were 0.8±0.38 and 0.7±0.33 hours, respectively. The difference time of peak plasma stavudine concentration was 14.28%. The mean area under the curve (AUC) of Stavir® and Zerit® were 3.32±0.08 and 3.33±0.07 ng.hr/mL, respectively. The 90% confidence interval for the difference of AUC mean was 92.15 - 103.63 %.

The present study revealed that the 90% confidence interval for the difference of C_{max} and AUC means were in the criteria of acceptance, which should be within 80-125%. Thus, this study demonstrated the bioequivalence of the test drug (Stavir®) and the reference drug (Zerit®).

Key words : Bioequivalece, stavudine

Acknowledgement : Government Pharmaceutical Organization (GPO).

P12 MODIFIED METHOD FOR SERUM PARAXANTHINE/ CAFFEINE RATIO : AN INDEX OF CYP1A2 ACTIVITY

Wittayalertpanya S[1], Hinsui Y[1]

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

The ratio of paraxanthine/caffeine is generally used to be an index of CYP1A2 activity. The assay of serum paraxanthine/caffeine ratio was modified from the method of Koch J.P. et al. The validation of a reverse phase high performance liquid chromatography (HPLC) method with UV detection for both paraxanthine and caffeine in serum was described. The optimum time of blood sampling after caffeine intake was detected in a pilot study. Each subject took a 180 mg single oral dose of caffeine solution. Blood samples were collected before and 1,2,3,4,5,6 and 8 hours after caffeine intake and analyzed further by HPLC. The assay validation was shown as these parameters. The lower limit of detection of the assay was 0.125 μg/ml and 0.25 μg/ml, for paraxanthine and caffeine, respectively. Accuracy expressed as % recovery, those range were 97.73-105.49 % and 95.84-100.63 %, for paraxanthine and caffeine, respectively. The precision expressed as relative standard deviation, the results were 2.88% and 5.25% for intraday and interday assay of paraxanthine, and 3.07 % and 5.78 % for intraday and interday assay of caffeine. Linearity of calibration curve of both were covered 0-8 μg/ml (R^2 = 0.9999). Serum samples were stable when stored at –70°C for 24 weeks. The best sampling time of serum paraxanthine/ caffeine ratio was 5 hours after caffeine intake. This method is simplified and reliable for serum paraxanthine/caffeine ratio determination as an index of CYP1A2 activity.

Keywords : paraxanthine/caffeine ratio, CYP1A2,HPLC

P13 EFFECT OF THE EXTRACT OF *BUTEA SUPERBA* ON THE PENILE BLOOD FLOW IN DOGS

Sopit T.[1], Tepmongkol S.[2], Tepsumethanon V[3]

[1]*Department of Pharmacology,* [2]*Department of Radiology Faculty of Medicine, Chulalongkorn University,* [3]*Queen Saowabha Memorial Institute, The Thai Red Cross Society, Thailand.*

Red Kwow Krua (*Butea superba*) has been used among Thai males for enhancing sexual function. Our previous studies showed the inhibitory effect of ethanol extract of *Butea superba* (BSE) on norepinephrine-induced contraction of rats'isolated cavernosum. The smooth muscle relaxing effect of BSE on isolated cavernosum might increase blood flow to the penis. The objective of this study was to elucidate the effect of BSE on the penile blood flow in dogs. Male mongrel dogs weighed 10-15 Kg obtained from Bangkok Metropolitan were kept at Queen Saowabha Memorial Institute and vaccinated with rabies vaccine, then leaved for at least 10 days before used. Dogs were daily fed with rice and meat with sufficient amount of water as required. Dogs were anesthetized with 30 mg pentobarbital sodium/Kg body weight. Penile arterial blood flow was evaluated by using Tc-99m RBC. In brief, dog was injected intravenously with the mixture of Sn and normal saline solution, 20 min later, 10 mCi of Tc-99m pertechnetate was injected intravenously. Left for 15 min, 5 ml of blood was drawn from the dog for comparing of blood volume and amount of gamma ray with the amount measured from penis. A heparinized-rinsed butterfly was punctured into the mid penis for intracorporeal drug administration. Image acquisition of the penis was continuously taken at 15 sec/frame for 90 min. Papaverine, a positive control, was intracorporeally injected to the dog after starting acquisition for 5 min. The BSE was given via the nasogastric (NG) tube. Each experiment was performed in 2-3 separated dogs. Time-activity curve was made from the region of interest (ROI) around the penis. The results indicated that 15 mg of papaverine increased the arterial inflow of blood to the penis. BSE at a dose of 300 mg/Kg dissolved in polyethyleneglycol (PEG) showed a decreased perfusion in one dog and no response in one dog. PEG was not a proper solvent since the solution was immissible with water. BSE at a dose of 120 mg/Kg dispersed in 1% methylcellulose (MC) gel showed an increase of arterial inflow of blood to the penis in one dog. The onset of action was 8 min. the increase was sustained for 35 min, then decreased to the baseline. However another dog showed little response. The increase of arterial inflow caused the erectile of penis. MC was a proper solvent since BSE was uniformly dispersed in aqeous MC and easily administerd through the NG tube.

In conclusion, the effect of BSE on increasing of arterial blood flow to dog's penis has to be further studied in order to confirm whether this effect is reproducible in a number of dogs.

Key words: *Butea superba*, penile blood flow, cavernosum

P14 EFFECT OF THE EXTRACT OF *BUTEA SUPERBA* ON PHOPSPHODIESTERASE ACTIVITY OF KING KOBRA VENOM

Sopit T.[1], Khow O.[2]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, [2]Queen Saowabha Memorial Institute, The Thai Red Cross Society, Thailand.

Red Kwow Krua (*Butea superba*) has been used among Thai males for enhancing sexual function. Our previous studies showed the inhibitory effect of ethanol extract of *Butea superba* (BSE) on norepinephrine-induced contraction of rats'isolated cavernosum. The smooth muscle relaxing effect of BSE might be responsible for by the phosphodiesterase inhibition.

The objective of this study was to elucidate the effect of BSE on phosphodiesterase (PDE) activity of King Kobra *(OPHIOPHAGUS HANNAH)* venom (KKV). The assay method of PDE was modified from the method of Lo et al. In brief, 2.5 mM of enzyme substrate, sodium di-p-nitrophenylphosphate, was mixed with 0.01 M $MgSO_4$ and 0.17 M Veronal buffer (pH 9.0), incubated at 37°C for 20 min. Add KKV or BSE or KKV combined with BSE into the mixture, incubated at 37°C for 30 min. Add 0.4 N NaOH, left at room temperature for 20 min, then centrifuged at 10,000 rpm for 5 min. PDE would remove 5'-mononucleotide units from the polynucleotide chain in stepwise fashion from the end that beared a free 3'-hydroxyl-group and liberlated p-nitrophenylphosphate (p-nitrophenylate in alkaline condition) with yellow color The supernatant was measured for light absorbance at 440 nm, PDE activity was then calculated (1 unit of PDE activity = change of ODx1000). Each test was duplicated in tripicated experiments. The results showed that BSE had very low PDE activity, whereas KKV had very high PDE activity (6.8% and 100%, respectively). The results showed that PDE activity of KKV increased directly related to KKV concentration from 0.15 to 2.5 mg/ml. BSE at a concentration of 1mg/ml combined with 1mg/ml of KKV decreased PDE activity in time dependently manner (17.5% at o min to 35.7% at 120 min). BSE at a concentration of 10 mg/ml on KKV showed the increasing of PDE inhibitory effect from 62.4% at time 0 min to 69.9% at time 120 min.

It was concluded that BSE possessed the inhibitory effect on PDE activity of KKV. Whether the BSE acted specifically on PDE5 similar to the action of sildenafil (Viagra) has to be further studied.

Key words: *Butea superba*, phosphodiesterase activity, King Kobra Venom

P15 EFFECTS OF TURMERIC EXTRACT (*CURCUMA LONGA*) ON IMPAIRMENT OF LEARNING AND MEMORY INDUCED BY TRANSIENT CEREBRAL ISCHEMIA

Ravigarn Nagkhat[1], Boonyong Tantisira[2] and Mayuree H. Tantisira[2]

[1]*Interdepartment of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*
[2]*Research Unit of Neurophysiology and Neuropharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.*

The effects of turmeric extract (*Curcuma longa*) on learning and memory impairment induced by transient cerebral ischemia (bilateral occlusion of common carotid arteries, 2VO) was investigated in mice. The 2VO caused an impairment of learning and memory seen as an increase in the latency to find the platform in Morris Water Maze (MWM) test as well as a reduction of step-down latency and an increment of number of errors in step-down test. Administration of turmeric extract (p.o.) at doses of 100, 300 and 1000 mg/kg/day significantly reduced the latency to find the platform of 2VO mice in MWM test. Furthermore, in passive avoidance task, turmeric extract at doses of 300 and 1000 mg/kg/day were found to increase the step-down latency and decrease the number of error of 2VO mice. The brain lipid peroxidation, measured by TBARS assay, in 2VO mice was significantly increased when compared to sham-operated mice. This increase was markedly attenuated by an administration of turmeric extract (p.o.) at doses of 100, 300 and 1000 mg/kg/day. The present study demonstrated beneficial effects of an orally administered turmeric extract on 2VO-induced learning and memory deficit in mice. It is likely that the observed positive effects may involve the antioxidant property of turmeric extract.

Key words: turmeric extract, memory deficit, Morris Water Maze test, step-down test, lipid peroxidation

P16 SCREENING FOR ANALGESIC AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITIES OF EXTRACTS FROM LOCAL VEGETABLES IN THE NORTHEAST OF THAILAND

Panot Tangsucharit[1], Veerapol Kukongviriyapan[1], Upa Kukongviriyapan[2], Wanchai Airarat[1]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, THAILAND.*
[2]*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, THAILAND.*

Northeast region of Thailand is one of rich source of vegetables, the favorite Thai food in daily diet. There are very few pharmacological studies in folk vegetables. This study described screening tests for the analgesic and anti-inflammatory activities of 10 local vegetables inhabited in the Northeast of Thailand. The water extract of vegetables at 1 g/kg administered orally in Swiss albino male mice was used to test for analgesic activity in the acetic acid-induced writhing test model. The extracts from *Coccinia grandis (L.) Voigt., Tiliacora triandra Diels., Barringtonia acutangula Gaerth., Brassica juncea (Linn.) Czern&Coss., Limnophila aromatica (Lomk) Merr., Piper samentosum Roxb. Ex. Hunter* and *Anethum graveolens Linn.* elicited significant inhibition of writhing reflex by 35-64% ($p<0.05$) when compared with diclofenac (72% inhibition) The four most potent extracts were further tested for anti-inflammatory activity. However, none of them possessed any anti-inflammatory effect in carragenan-induced rat paw edema assay. Furthermore, the extracts from *Coccinia grandis (L.) Voigt.* and *Tiliacora triandra Diels.* showed weak analgesic activity in tail flick test. It was concluded that these local vegetables show some analgesic property.

Key words: Anti-inflammatory, Analgesic and Local Vegetables

Supported by the Thai Traditional Medicine Development Foundation and Faculty of Medicine, Khon Kaen University

P17 EFFECTS OF QUERCETIN AND NARINGENIN ON RATE AND FORCE OF CONTRACTION OF ISOLATED RAT ATRIA

Nuchanat Pramakatay[1], Prasan Dhumma-upakorn[2] and Suree Jianmongkol[2]

[1]*Inter-Department Program in Pharmacology, Graduate school, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*

It has been reported that flavonoids possessed cardiotonic actions. In this study, we investigated the effects of two flavonoids, quercetin and naringenin on rate and force of contraction of isolated rat atria. The right and left atria were isolated from male Wistar rats (250 –300g), attached to force transducer and suspended in a 20 ml- organ bath containing Krebs-Henseleit solution at 37^0C, gassed with carbogen. The results showed that these two flavonoids elicited different cardiotonic activities. Quercetin (100 μM) increased the contraction of the right and left atria by 11 % and 58%, respectively. In addition, it caused an increase in the rate of the right atria by 11%. In contrast, naringenin (100 μM) slightly decreased the contraction on the right and left atria by 6% and 10%, respectively. It also markedly reduced the rate of right atria by 30%. The positive inotropic effect of quercetin was blocked by propanolol (10μM)and verapamil (1μM). In addition, quercetin also exerted its positive inotropic effect in isolated heart obtained from rats that were pretreated with reserpine(5 mg/kg, i.p, for 2 day). In conclusion, quercetin elicited positive inotropic and chronotropic effects whereas naringenin elicited negative inotropic and chronotropic effects on the isolated rat atria. The positive inotropic effect of quercetin on the isolated rat atria may be due to the activation of beta-adrenoceptor and L-type calcium channel.

Key words : quercetin, naringenin, inotropic effect, chronotropic effect.

P18 HEPATIC CYP2E1 ACTIVITY IN NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Nantaporn Prompila[1], Supeecha Wittayalertpanya[1], Piyawat Komolmit[2].

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

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a worldwide phenomenon spanning all the continents. The pathogenesis of NAFLD has not been completely elucidated. One hypothesis is that hepatic cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) plays an important role in increasing of lipid peroxidation and oxidative stress in NAFLD. Chlorzoxazone (CHZ) can be used as a probe of CYP2E1 activity in humans. It is mainly metabolized by CYP2E1 to 6-hydroxychlorzoxazone (6-OH-CHZ) as a major metabolite. The aim of this study was to examine hepatic CYP2E1 activity in NAFLD, as assessed by using the 6-OH-CHZ/CHZ concentration ratio. Healthy volunteers (n=12) received 400 mg dose of CHZ orally and serial plasma samples were collected at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6 and 8 h to measure CHZ and 6-OH-CHZ concentrations by using high-performance liquid chromatography. High concentration levels of CHZ and 6-OH-CHZ were found between 1.5 to 3 h then NAFLD (n=12) were administered CHZ and plasma samples were collected at 0, 1.5, 2, 2.5 and 3 h. The ratio of 6-OH-CHZ/CHZ at 2.5 h was greater in NAFLD compared with healthy volunteers (0.40 ± 0.27 vs. 0.25 ± 0.12 µg/ml, respectively, *P=0.098*). Although significant difference of the ratio of 6-OH-CHZ/CHZ between the two groups was not exhibit, the data demonstrate possibility of the increasing of hepatic CYP2E1 activity in NAFLD. The 6-OH-CHZ/CHZ concentration ratio at the point 2.5 h may be the best index for measuring hepatic CYP2E1 activity in NAFLD.

Key words : NAFLD, CYP2E1, CHZ

P19 POTENTIATING MECHANISM OF GLUTATHIONE ON BRADYKININ MEDIATED CONTRACTION IN ISOLATED GUINEA PIG ILEUM

Supochana Charoensin[1], Paranee Yatmark[1] and Suree Jianmongkol[2]

[1]*Inter-Department of Pharmacology, Gradute School, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*

Bradykinin is an endogenous nonapeptide of kinin system. It is produced by the activation of plasma kallikrein on high-molecular-weight kininogen and destroyed by kininase I and kininase II (angiotensin converting enzyme, ACE). Several compounds including thiol compounds have been reported their ability in potentiating bradykinin actions. In this study, we investigated the potentiating mechanism of glutathione on bradykinin mediated contraction in isolated guinea pig ileum. The ileum was isolated from male Dunkin Hartley Guinea pigs (250 – 350g), suspended in a 20 ml- organ bath containing Tyrode's solution and measured the contraction isometrically. The results showed that glutathione (20.21 μM) did not cause an immediate potentiating response by bradykinin (3 nM). Glutathione with 5 min incubation significantly potentiated contractile responses to bradykinin. In addition, pretreatment of the ileum with glutathione for 30 min resulted in an increase in potentiation effect by 20% relative to those of 5 min. In the presence of QSA (10^{-6}M), the potentiation effect of glutathione increase significantly by 15%. The potentiation effect of glutathione was not observed when acetycholine(10^{-7}M), $BaCl_2$ (10^{-6}M), serotonin (10^{-9}M) were contractants instead of bradykinin. Taken together, glutathione potentiated the ileal contraction induced by bradykinin in time-dependent manner. It is likely that glutathione exerted its potentiating effects via several mechanisms beside the inhibition of bradykinin degradation.

Key words : bradykinin, glutahione, potentiating effect, angiotensin converting enzyme.

P20 HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF *PHYLLANTUS AMARUS* SCHUM. ET. THONN. EXTRACT IN ETHANOL TREATED RATS.

Chanon Ngamtin[1], Somlak Poungshampoo[2] and Pornpen Pramyothin[3]

[1] *Inter-Department of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*
[2] *Department of Pathology, Faculty of Veterinary Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*
[3] *Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*

Alcohol induced hepatotoxicity is one major cause of health problem throughout Thailand and worldwide. Herbs may be useful as an alternative therapy in alcohol induced liver diseases. *Phyllantus amarus* had scientific reports of possessing hepatoprotective effect against carbon tetrachloride (CCl_4), acetaminophen and galactosamine. However, there is a lack of scientific report regarding hepatoprotective effect of this plant in ethanol induced liver injury. The present study was undertaken to investigate the hepatoprotective effect of aqueous extract from *Phyllantus amarus* Schum. et. Thonn. (PA) in ethanol induced hepatotoxic rats. In acute toxicity study, rats received oral single dose at 25, 50 and 75 mg/kg PA, 24 hours before single dose of ethanol (5 g/kg). In sub-acute toxicity study, rats received ethanol 4 g/kg/day orally for 21 days. PA at the most effective dose from acute study was given orally to rats for 7 days after administration of ethanol. Silymarin at 5 mg/kg was used as the reference hepatoprotective agent both in acute and sub-acute toxicity studies. Hepatoprotective criteria were alanine transaminase (ALT), aspartate transaminase (AST), reduced glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), serum triglyceride (STg) and hepatic triglyceride (HTg). Ethanol at 5 g/kg significantly increased ALT and AST levels as compared with control rats. Treatment with PA at 25, 50 and 75 mg/kg (24 hours before ethanol) significantly reduced ALT and AST levels with no effect on GSH, MDA STg and HTg. The best effective dose of PA was 75 mg/kg which gave result similar to the effect of Silymarin. This dose was chosen for sub-acute toxicity study. After 21 days of ethanol at 4 g/kg/day, there were the significant increase in the level of ALT, AST, MDA and HTg. PA at 75 mg/kg/day for 7 days after ethanol offered significant hepatoprotective effect by reducing ALT, AST, MDA and HTg levels back to normal and similar to the Silymarin treated rats. Administration of PA at 75 mg/kg/day alone for 7 days caused no changes in rats. In conclusion, PA at 75 mg/kg given before or after ethanol treatment showed a significant hepatoprotective effect in ethanol treated rats. PA by itself caused no toxic effect assessed by any of parameters used.

Key words : *Phyllantus amarus* Schum. et. Thonn.; Hepatoprotective effect; Liver injury; Ethanol.

P21 INHIBITORY EFFECT OF THAI HERBAL PLANTS ON CYP3A ACTIVITY

Dumrongsakunchai W[1], Attakornvattana V[2], Somanabandhu A[3], Vannaprasaht S[1], Tassaneeyakul W[4], Tassaneeyakul W[1]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kean University. [2]Queen Sirikit Hospital, Sattahip, Chonburi, [3]Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University. [4]Department of Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kean, University.

The use of herbal plants as alternative medicines for prevention or treatment of some illness in Thailand has increased in recent years. However, safety issues associated with these herbal medicines mostly unknown and remain under-researched. Many patients who use these herbal medicines often have chronic diseases and need to take several prescribed drugs concomitantly. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs are likely and resulting in adverse reactions or toxicities. The aim of the present study was to investigate the potential of commonly used Thai medicinal herbs for herb-drug interaction. The inhibitory effects of these herbs on the activity of drug metabolizing enzyme were determined *in vitro* using microsomal testosterone 6 beta-hydroxylase as a marker of CYP3A activity. The aqueous and ethanolic extracts from 18 Thai herbal plants were prepared. Results revealed that some herbs particularly the ethanolic extracts were potent inhibitors of CYP3A. The IC_{50} values of ethanolic extracts of *Rhinacanthus nasutus* (ทองพันชั่ง), *Thunbergia laurifolia* (รางจืด) were ranged from 16-27 µg/ml incubation, whereas the IC_{50} values of *Gynura pseudochina* (ว่านมหากาฬ), *Kaempferia parviflora* (กระชายดำ), *Millingtonia hortensis* (ปีบ) were ranged from 14-78 µg/ml incubation. Only the aqueous extracts of *Phyllanthus amarus* (หญ้าลูกใต้ใบ), *Curcuma longa* (ขมิ้นชัน) were potent inhibitors of CYP3A with IC_{50} values of 50-67 µg/ml incubation. The CYP3A inhibitory effects of these herbs were less than ketoconazole but were more potent than erythromycin and clarithromycin. In conclusion, these results indicate some potential herb–drug interaction from Thai herbal plants. Therefore, healthcare practitioners and patients should be cautioned when using these medicinal herbs with some prescribed drugs.

Key words: Herb-Drug interaction, CYP3A, Thai herbal plants, inhibition

P22 HEPATOPROTECTIVE EFFECT OF *ECLIPTA PROSTRATA* LINN. EXTRACT IN ETHANOL TREATED RATS

Hatairuk Tungkasen [1], Somlak Poungshompoo [2], Pornpen Parmyothin [3].

[1]*Inter-Department of Pharmacology, Gradute School, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*
[3]*Department of Pathology, Faculty of Veterinaryl Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*

This study was undertaken to investigate the hepatoprotective effects of *Eclipta prostrata* Linn.(EP) in ethanol induced hepatotoxic rats. In acute toxicity study, rats were given an oral single dose of ethanol 5 g/kg. The significantly elevated level of hepatotoxic markers were found (serum AST, ALT) as compared to control rats. Serum triglyceride(STG), hepatic triglyceride(HTG), malondialdehyde(MDA) and reduced glutathione(GSH) were unchanged. The treatment with EP at oral dose of 10, 20 and 30 mg/kg 4 hours before ethanol, only 30 mg/kg EP dose gave the hepatoprotective effect. In sub-acute toxicity study, rats were treated with ethanol at 4 g/kg/day was administered orally for 21 days. Ethanol significantly elevated level of serum AST, ALT. Treatment of rats with EP at the most effective dose from acute study(30 mg/kg), silymarin and silymarin plus EP for 7 days lowered the level of AST, ALT. Serum triglyceride(STG), hepatic triglyceride(HTG), malondialdehyde(MDA), reduced glutathione(GSH) were unchanged. These data confirmed the hepatoprotective effect of EP against ethanol induced hepatotoxicity in rats both in acute and sub-acute studies.
Key words : *Eclipta prostrate Linn.*, Hepatroprotective, Ethanol

P23 SUPPRESSION OF PHAGOCYTIC ACTIVITY OF THAI VEGETABLES IN MOUSE PERITONEAL MACROPHAGES

Leekhaosoong K[1], Kukongviriyapan U[1], Kukongviriyapan V[2], Kongyingyoes B[2], Kantip S.[1]

[1]Department of Physiology and [2]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand.

Many Thai vegetables have been used as medicinal plants in Thai folk medicine. Although Thai vegetables are an important source of essential nutrients, there are very limited scientific evidences supporting their health benefits beyond the nutrient contribution. Therefore, the present study is aimed to investigate the phagocytic activity of Thai local vegetables in mouse peritoneal macrophages stimulated with zymosan and antioxidant compounds by determination of the total phenols in these vegetable extracts. Five types of Thai local vegetables were selected and used in this study, including Meg *(Eugenia grata)*, Gra-don *(Barringtonia acutangula)*, Ka-Yang *(Limnophila aromatica)*, Teawdang *(Cratoxylum subsp)* and Kae flower *(Sesbania grandiflora)*. All vegetables were collected from the agricultural farm in Khon Kaen province, and freshly extracted with water. The amount of total phenols of vegetable extracts was assessed by using Folin-Ciocalteu colorimetric assay. The phagocytic capacity of mouse macrophages was indicated by the number of macrophages engulfs zymosan particles. It was found that all of the study vegetable extracts significantly suppressed the phagocytotic activity of mouse macrophages in a dose-dependent manner with IC_{50} ranging from 490 to 1900 ug/mL. Moreover, the amount of total phenols found in these vegetable extracts was about 13-32 g of gallic acid equivalent/100 g extract. As the phagocytosis of macrophages is usually accompanied by an oxidative burst, therefore, the antiphagocytic capability of these vegetable extracts might be due to their antioxidant activities.

Key Words: Thai vegetables, Macrophages, Phagocytosis, Antioxidants.

Acknowledgments: The research work was supported by a grant from the Thai Traditional Medicine Development Foundation and grant in aid from Khon Kaen University Graduate Research Fund 2005, Thailand.

P24 EXPRESSION OF ALZHEIMER DISEASE-RELATED GENES IN NEUROBLASTOMA CELLS

Suwanakitch P[1], Saelim N[1], Watanabe H[2], Jeenapongsa R[1]

[1]*Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand*

[2]*Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, 930-0194, JAPAN*

NG108-15 cells, a hybrid cell line of mouse neuroblastoma (N18TG-2) and rat glioma (C6BU-1), exhibit primary-cultured non-neuron like cells. The induction of differentiation of these cells shows the neuron-like morphology and exhibits mRNA expression of AChE and serotonin. Therefore, it is hypothesized that differentiation process may alter the expression of some Alzheimer disease (AD)-related genes.

Objective: This study aimed to investigate the mRNA expression of some AD-related genes: acetylcholinesterase (AChE), beta-amyloid precursor protein (APP), cyclooxygenase-2 (COX-2), alpha7 nicotinic acetylcholine receptor (alpha7 nAChR) and gamma-secretase, in neuroblastoma cells.

Methods: The NG108-15 cells were cultured in Dulbecco's Modified Eagle Medium with a high concentration of glucose and supplemented with 0.1 mM hypoxanthine, 10.8 mM aminopterine, 0.01 mM thymidine and 6% fetal bovine serum. In undifferentiated group, the cells were allowed to grow for 4 days. To induce neuronal differentiation, 1 mM dibutyryl cAMP and 100 nM 12-O-tetradecanoyl-phorbol 13-acetate were added to the culture medium and the cells were cultured for 4 days. Total RNA was isolated and used for the production of cDNA by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR). The PCR products were resolved by polyacrylamide gel electrophoresis and stained with ethidium bromide.

Result and Discussion: Differentiated NG108-15 cells significantly expressed greater amount of AChE mRNA than the undifferentiated group. However, the expressions of APP, COX-2, alpha7 nAChR and gamma-secretase mRNAs were not different between differentiated and undifferentiated cells. This indicates that the expression of some AD related genes is detected in neuroblastoma cell line and the expression can be modified by differentiation process.

Keywords: Alzheimer disease, neuroblastoma, acetylcholinesterase, alpha7 nicotinic acetylcholine receptor, gamma secretase, beta-amyloid precursor protein

P25 EFFECT OF QUINOLIC AND ANTHRAQUINOLIC COMPOUNDS FROM *VENTILAGO HARMANDIANA* PIERRE ON THE PRODUCTION OF INFLAMMATORY MEDIATORS BY ACTIVATED MACROPHAGES

Sricharoen N[1], Uthaisincharoen P[2], Reutrakul V[3] and Wanikiat P[1]

[1] Department of Pharmacology, [2] Department of Microbiology, [3] Department of Chemistry, Faculty of Science Mahidol University, Bangkok, Thailand.

Methanolic extracts from the heart wood, stem bark, and the stem wood of the herb, *Ventilago harmandiana* Pierre, exert strong inhibitory effects on the acute phase of inflammation as seen in ethyl phenylpropiolate (EPP)-induced ear edema as well as in carragenin-induced paw edema in rats. A quinone, VR9123, and two anthraquinones, VR9177 and VR9178, from the heart wood of the herb have also exhibited strong anti-inflammatory activities in the mouse ear edema model. Activated macrophages participate actively in the inflammatory response by producing large amounts of pro-inflammatory cytokines such as TNF-α, chemoattractant cytokines, IL-8 and pro-inflammatory products of arachidonic acid metabolites as well as nitric oxide.

Thus, this study was performed to examine whether anti-inflammatory activities of a quinone and two anthraquinone compounds from *V. harmandiana* were mediated through the inhibition on the production of TNF-α and PGE_2 in activated human macrophages. Their effects on mRNA expression of COX-2 and TNF-α were also investigated. All compounds were primarily investigated for their cytotoxic effects on human macrophages using XTT assay. The results showed that all these pure compounds concentration-dependently inhibited the production of TNF-α and PGE_2 in activated human macrophages without notable cytotoxic effects. The expression of mRNA of both TNF-α and COX-2 was also significantly inhibited by these compounds. However, neither the production of NO nor iNOS mRNA expression could be detected from LPS-activated human macrophages.

The results suggest that the inhibitory effects of the quinone and the two anthraquinone compounds from the heart wood of *V. harmandiana* Pierre on the production, in activated human macrophages, of TNF-α and PGE_2 might be attributed, in part, to their anti-inflammatory activities.

Key words: INFLAMMATION; ANTI-INFLAMMATION; *V. HARMANDIANA* PIERRE; MACROPHAGE; TNF-α; PGE2; NO

P26 LONG-TERM EFFECT OF *ELAEOCARPUS GRANDIFLORUS* IN ALLOXAN-INDUCED DIABETES RATS

Bualee C[1], Jeenapongsa R[2], Ounaroon A[1]

[1]*Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand*
[2]*Department of Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000, Thailand*

The aim of this study was to investigate antidiabetic effect of *Elaeocarpus grandiflorus* in alloxan-induced diabetes rats. Aqueous extract of *E. grandiflorus* (0.0001, 0.001 or 0.01 g/kgBW) was orally administered to male Wistar diabetic rats (190-260 g) daily for 36 days. Plasma glucose was determined by glucose oxidase method. Plasma cholesterol and triglyceride were measured and organ weights were taken at the end of the treatment. The results show that the hypoglycemic effect was significantly observed with 0.001 g/kgBW of *E. grandiflorus* extract during the first 14 days and during day 7-14 for the dose of 0.01 g/kgBW compared to the diabetic control rats. There was no significant reduction in cholesterol and triglyceride levels in diabetic rats treated with *E. grandiflorus* extract compared with the diabetic control rats. After 36-day treatment significant changes in organ weights were observed in water and extract treated diabetic rats. The results suggest that *E. grandiflorus* water extract possesses mild hypoglycemic effect and may be useful in controlling of diabetes..

Keywords: *Elaeocarpus grandiflorus*, diabetes, hyperglycemia, antidiabetes

P27 BIOEQUIVALENCE OF CEFDINIR DRY SUSPENSION AFTER SINGLE ORAL ADMINISTRATION IN THAI HEALTHY VOLUNTEERS

Kasiwong S.[1], Ratanajamit C.[2], Faroongsarng D.[3], Phadoongsombut N.[1], and Jintapakorn W.[4]

[1] *Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University.*
[2] *Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University.*
[3] *Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University.*
[4] *Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University.*

Abstract

Objective: to compare pharmacokinetic parameters and bioequivalence of cefdinir dry suspensions in 16 Thai male volunteers.
Methods: A double-blind randomized, single dose, crossover study with 7 days washout period. The 2 brands of cefdinir dry suspensions were Samnir® as test and Omnicef® as reference. Blood samples were collected at 0, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12 and 24 hours after 2X125-mg/5 ml oral administration. Plasma samples were determined by HPLC, reverse phase (C18), with UV detector and lower limit of quantitation at 0.1 μg/ml. Pharmacokinetic parameters such as C_{max}, $AUC_{0-\infty}$, T_{max} and $T_{1/2}$ were calculated by WINNOLIN program and the logarithmic difference of ratio of AUC and C_{max} were evaluated by statistical ANOVA test.
Results: The pharmacokinetic data of two brands was $2.23\pm0.74/2.04\pm0.66$ μg/ml for C_{max}, $12.22\pm4.21/11.33\pm3.38$ μg.ml/hr for $AUC_{0-\infty}$, $3.38\pm1.09/3.50\pm0.97$ hour for T_{max} and 2 hours for $T_{1/2}$, of test and reference, respectively. For statistical comparison, the 90% confidence intervals of test/reference ratios, were 97.8-120.4% for C_{max} and 94.3-117.9% for $AUC_{0-\infty}$, was in the range of 80 -125%.
Conclusions: For the results, it is concluded that the two brands of cefdinir dry suspensions are bioequivalent for both rate and extent of drug absorption.

P28 ANTIDIABETIC EFFECT OF *COMBRETUM DECANDRUM* IN CHRONIC TYPE 1 DIABETIC RATS.

Taejarernwiriyakul O[1], Pannangpetch P[1], Kongyingyoes B[1], Kukongviriyapan U[2].

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*
[2]*Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand*

Abstract

Introduction: Diabetes mellitus and its complications are a major public health problem in Thai population. Chronic hyperglycaemia is a primary cause of most long-term complications in diabetics. Searching for safe and efficacious medicinal plants possessing antidiabetic action is thus necessary for diabetic therapy. Sa-Kae-Krur (*Combretum decandrum* Roxb; CD) is widely used in several provinces of the northeast Thailand as a medicinal herb for diabetics.
Objectives: The present study was aimed to assess the antihyperglycemic effect of CD-ethanolic extract in chronic type 1 diabetic rats.
Methods: Male Spraque-Dawley rats were induced to be type 1 diabetic by single i.p. injection of streptozotocin at 45 mg/kgBW. For short term CD administration, rats were divided into 5 groups receiving orally the CD extract at doses of 0.25, 0.50, 0.75 and 1.00 g/kgBW/day or water in control group for 1 week. Blood glucose levels before and after CD treatment were then compared. For long term CD administration to chronic type 1 diabetic rats, the animals were divided into 4 groups receiving orally the CD-ethanolic extract at doses of 0.25 and 0.75 g/kgBW/day or water or insulin injection at 4 U/kgBW/day for 6 weeks. Blood glucose levels before and after 2, 4, and 6 weeks of CD treatment were determined.
Results and Discussion: It was found that after oral administration of the CD extract at doses of 0.50 and 0.75 g/kgBW for 1 week, the blood glucose levels were significantly ($p<0.05$) decreased by 32.16±8.86 and 40.7±7.40% respectively. Likewise, in the chronic hyperglycemia condition of type 1 diabetic rats, the CD extract administered at 0.75 g/kgBW/day for 4 and 6 weeks significantly decreased blood glucose levels by 11.44±2.98 and 23.93±3.40% respectively. However, ingestion of the CD for 2 weeks, did not reduce the blood glucose significantly, which may indicate some adjustment of the hypoglycemic response of diabetic animals. Insulin injection for 2, 4, and 6 weeks significantly reduced the blood glucose of diabetic rats by 16.83±4.40, 32.36±12.73, and 23.86±6.75% respectively.
Conclusions: It is concluded that the extract of CD leaves possesses antidiabetic effect in chronic type 1 diabetic rats.

Key words: Diabetes mellitus, *Combretum decandrum*

P29 COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF TWO PHARMACEUTICAL FORMULATIONS OF CELECOXIB CAPSULE IN HEALTHY MALE VOLUNTEERS.

Itthipanichpong C[1], Wittayalertpanya S[1], Chompootaweep S[1]

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

Comparative bioavailability of two oral celecoxib capsule formulations, Celcox® (a generic product from The United Drug (1996) Co., Ltd.) and Celebrex® (a reference drugs from Pharmacia Ltd.) was investigated in 14 healthy male volunteers. The study was a double blind, randomized, two-periods and crossover design with one-week wash out period under fasting condition. A single oral dose of 200 mg celecoxib capsule was administered to all subjects. Serial blood samples were collected before and at the appropriate time points up to 48 hours after drug administration. Plasma celecoxib concentration was determined by reversed-phase HPLC with fluorescence detector. The result demonstrated that the average peak plasma concentration (C_{max}) of the test and reference compound was 710.19± 278.89 and 754.03±293.28 ng/ml. The mean time to reach peak concentration (T_{max}) for the test and reference was 3.25±1.70 and 2.46±1.03 hours respectively. Mean area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity ($AUC_{0\rightarrow\infty}$) was 5,959.50±1,611.49 ng.hr/ml for Celcox® and 5,931.43±1,647.57 ng.hr/ml for Celebrex ®. Bioequivalence analysis showed that the percent ratio of log transformed C_{max} and $AUC_{0\rightarrow\infty}$ of the test and reference product were 81.77-107.42 % and 92.94-109.47% respectively. It could be concluded that the two compounds was bioequivalent with respect to the rate abd extent of absorption since the percent ratio of log transformed data of C_{max} and $AUC_{0\rightarrow\infty}$ were in the bioequivalence acceptance criteria. (80-125%)

Key words : celecoxib, bioavailability, bioequivalence

P30 EFEECT OF EFAVIRENZ ON THE PHARMACOKINETICS OF KETOCONAZOLE IN HIV-INFECTED PATIENTS

Sriwiriyajan S[1], Mahattanatrakul W[2], Ridtitid W[2], Jaruratanasirikul S[1]

[1]*Department of Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hatyai, Songkla, Thailand.*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Hatyai, Songkla, Thailand.*

Study to define pharmacokinetic drug interactions are important because such interactions often influence drug efficacy. Efavirenz, a reverse transcriptase inhibitor, has been shown to be an inducer of CYP3A4. Ketoconazole, a imidazole antifungal agent, is metabolized by the cytochrome P450 isozyme system. The objective of this study was to investigate the effect of efavirenz on ketoconazole pharmacokinetics. Eight HIV-infected patients participated in the study. All patients received 400 mg of ketoconazole, single dose, on days 1 and 16. They also received a combination of 150 mg of lamivudine and 30 or 40 mg of stavudine twice daily, plus 600 mg of efavirenz in once daily on day 2 to 16 . Ketoconazole pharmacokinetics were studied on days 1 and 16. The results were as below :

Parameters	Ketoconazole [a]		% reduction
	alone	combined with efavirenz	
C_{max} (μg/ml)	10.85±4:48	6.12±3.93[b]	43.69
AUC_{0-24} (μg.h/ml)	75.71±62.38	19.89±11.65[b]	73.71
$AUC_{0-\infty}$ (μg.h/ml)	78.88±67.75	20.02±11.62[b]	74.62
$t_{½}$ (h)	5.54±4.81	1.87±0.74[b]	66.16

[a] Data are mean values ± SD.
[b] $p<0.05$

In conclusion, efavirenz has a strong inducing effect on the metabolism of ketoconazole. The dosage of ketoconazole should be monitored during co-administration with efavirenz in order to optimize the clinical outcome.

Key words: ketoconazole, efavirenz, pharmacokinetics, drug interaction

P31 PHARMACOKINETIC STUDY OF INTRAVENOUS LEVOFLOXACIN 500 mg IN HEALTHY VOLUNTEERS

Sriwiriyajan S., Jaruratanasirikul S., Punyo J., seangsuwan P.

Department of Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat-Yai, Songkla, Thailand.

The objective of this study was to evaluate pharmacokinetic parameters of intravenous levofloxacin 500 mg in 12 healthy volunteers. All subjects received a single dose of 500 mg of levofloxacin intravenously via an infusion pump at a constant flow for 60 min. Blood samples were collected at the following time intervals: 0 (before dosing), 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24 and 48 hours. Plasma drug concentrations were determined using high performance liquid chromatography (HPLC). The results of the study were as below :

Parameters	Mean ± SD
C_{max} (μg/ml)	10.16 ± 2.67
AUC_{0-t} (μg.h/ml)	72.98 ± 24.13
$AUC_{0-\infty}$(μg.h/ml)	74.13 ± 14.12
K_e (h^{-1})	0.097 ± 0.021
$t_{½}$(h)	7.36 ± 1.30

In conclusion, the pharmacokinetic parameters of levofloxacin in this study were not different from previous study.

P32 BIOEQUIVALENCE STUDY OF ANTI-TUBERCULOSIS DRUGS IN HEALTHY THAI MALE VOLUNTEERS

[1]Jureeporn Kampan, [2]Arporn Tawalee, [2]Suda Vannaprasaht, [2]Siriporn Tiamkao, [2]Prapawadee Puapairoj, [2]Katcharin Phunikom, [3]Wongwiwat Tassaneeyakul and [2]Wichittra Tassaneeyakul

[1]*Department of Pathology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen.*
[2]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen.*
[3]*Department of Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen.*

Fixed dose combination (FDC) formulations of anti-tuberculosis drugs became popular in the treatment of tuberculosis because of the better patient compliance and reduced risk of emergence of drug resistance. However, a major concern with widespread use of these formulations is quality of these formulations. In this regard, World Health Organization (WHO) and International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) recommend the use of FDC only when bioavailability of these formulations is proven. The aim of the present study was to compare bioavailability of two FDC formulations commercially available in Thailand. This study was conducted in 18 healthy Thai male volunteers using randomized two way crossover study with 2 weeks washout period. The Test formulation, Rizimide® tablet (Atlantic Laboratories Corp. Ltd. Thailand) and the Reference formulation, Rifater® tablet (OLIC (Thailand) Ltd) contained 120 mg Rifampin, 80 mg Isoniazid, 250 mg Pyrazinamide. The subjects received single oral dose of 4 tablets of either the Reference formulation or the Test formulation. Blood sample were collected at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 and 24 hr after drug administration. Plasma levels of rifampin, isoniazid and pyrazianmide were determined by reverse phase HPLC. Pharmacokinetic parameters, $AUC_{0\text{-tlast}}$ and C_{max}, were determined based on non-compartmental model analysis. Results revealed the amount of drug absorbed into the body ($AUC_{0\text{-tlast}}$), the relative rate of drug absorption (C_{max}) as well as the time to give maximum drug level (T_{max}) of rifampin, isoniazid and pyrazinamide obtained from theses two formulations were very similar. The mean ratios of LnC_{max} and $LnAUC_{0\text{-t last}}$ of these three active ingredients between the Test and Reference formulation were close to 1. Moreover, the 90% confidence intervals of the mean ratio of $LnAUC_{0\text{-t last}}$ and LnC_{max} of these active ingredients were within the range of 0.80-1.25 which indicate that the Test formulation, *Rizimide®* was bioequivalent to the Reference formulation, *Rifater®*. Thus, it can be concluded that these two formulations when orally administered were bioequivalent regarding rate and extent of absorption.

Keywords: Bioavailability; Bioequivalence; Anti-tuberculosis drugs, FDC

P33 ANTINOCICEPTIVE ACTIVITY OF THE METHANOL EXTRACT OF *PIPER SARMENTOSUM* ROXB. LEAVES IN MICE

Perati Ruangsang [1], **Wibool Ridtitid** [1], **Wantana Reanmongkol** [2], **Malinee Wongnawa**[1]

[1] *Department of Pharmacology, Faculty of Science, Prince of Songkla Univesity, Hat Yai 90112, Thailand*
[2] *Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla Univesity, Hat Yai 90112, Thailand*

The methanol extract of *Piper sarmentosum* Roxb. leaves (50-200 mg/kg) was evaluated for the antinociceptive activity in mice. The extract at oral doses of 50, 100 and 200 mg/kg significantly produced the antinociceptive activity with an inhibition of 12.38% ($P < 0.05$), 24.02% ($P < 0.01$) and 31.02% ($P < 0.01$), respectively, of the abdominal writhes induced by 0.6% (v/v) acetic acid, i.p. in mice when compared with control. The extract at the dose of 200 mg/kg showed the inhibition of nociceptive response-induced by acetic acid 2 time less than the standard drug (aspirin 200 mg/kg, p.o.). In formalin test, oral administration of the extract at the dose of 100 mg/kg significantly exhibited the antinociceptive effect only in the late phase ($P < 0.05$) with an inhibition of the licking time of 12.6% while at the dose of 200 mg/kg significantly showed antinociceptive activity both on early and late phase with an inhibition of the licking time of 10.96% ($P < 0.01$) and 21.96% ($P < 0.01$), respectively. Additionally, in the hot plate test, only the extract dose of 200 mg/kg p.o. was found to show a promising analgesic activity in mice after 60 minutes. Naloxone, 2 mg/kg s.c. given before the extract (200 mg/kg, p.o.) could antagonize the latency of nociceptive response produced by the extract.

Key words : *Piper sarmentosum*, Antinociceptive activity, Methanol extract, Naloxone

P34 VASOPROTECTIVE EFFECT OF *PUERARIA MIRIFICA* ON OVARIECTOMIZED RABBITS

Srichairat S[1], Auttapongpaiboon W[2], Kanchanapangka S[3], Phivthong-ngam L[4]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University*
[2]*Interdepartment of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University*
[3]*Department of Anatomy, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University*
[4]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University*

Pueraria mirifica Airy Shaw and Suvatabandhu, an indigenous herb possess estrogenic-like activity has been traditional used as rejuvenating folk medicine. Previous studies have shown that estrogen is vasoprotective in multiple animal models of vascular injury. This experiment was design to evaluate the effects of *P mirifica* on lipid profile, vascular function and pathological changes of aorta in ovariectomized rabbit model. 20 healthy female white rabbits were divided into four groups of five animals each. First group was the intact group and served as control. All the remaining groups were ovariectomized (Ovx). Group 2 was fed with distilled water and served as ovariectomized control. Group 3 and 4 were orally administered with 17 β-estradiol (4 mg/kg/day) and *P mirifica* suspension (100 mg/kg/day), respectively. Blood sample were obtained from the central ear vein at the beginning of the experiment and every 4 weeks for analysis of lipid parameters. After 90 days, the aortas of all rabbits were removed, and rings cut from each blood vessel were suspended for evaluating of their function by isometric force measurement. The integrity of the endothelial cell lining of aorta was also determined under scanning electron microscope. The results showed that there was no significant difference of the following lipid parameters: total cholesterol, LDL-Cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides in all experimental groups. There was no significant different in the contractile response to noradrenaline and the endothelial independent relaxation to sodium nitroprusside. In comparison with intact rabbits, in rings contracted with a submaximal contraction of noradrenaline, endothelial dependent relaxation to acetylcholine was impaired in ovariectomized control group and were improved in Ovx +17 β-estradiol group and Ovx + *P mirifica* group. These results indicated that 17 β-estradiol and *P mirifica* may restored endothelial dysfunction. Comparing with the control group, a loss of endothelial lining cell in nontreated ovariectomized rabbits was observed, whereas, 17 β-estradiol and *P mirifica* restored endothelial cell structure. Taken together, these results indicate that phytoestrogens of *P mirifica*, certainly possess protective effects on vascular function through prevention of endothelial cell damage induced by ovariectomy.

Key words: *Pueraria mirifica*, aorta, 17 β-estradiol, ovariectomized rabbits

คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หลักสูตรวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชศาสตร์ชีวภาพ
Ph.D. (Biopharm. Sc.)
Ph.D. (Biopharm. Sc.)

วิชาเภสัชศาสตร์เป็นวิชาที่เกี่ยวเนื่องด้วยศิลปวิทยาการ และวิทยาศาสตร์ของการเสาะแสวงหา และพัฒนายาขึ้นในรูปแบบต่างๆ เพื่อให้เหมาะสมและสะดวกในการใช้ในการบำบัด บรรเทา พิเคราะห์โรค ป้องกันและส่งเสริมสุขภาพ การศึกษาทางพิษวิทยาของยาและสารพิษซึ่งอาจส่งผลต่อสิ่งแวดล้อม และสุขภาพ ตลอดจนการบริการและการดูแลเกี่ยวกับยาแก่ผู้บริโภคทางด้านยา ในสถานการณ์ปัจจุบันการศึกษาวิจัยและพัฒนาทางด้านเภสัชศาสตร์ชีวภาพ โดยเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับมูลฐานการเกิดโรคและการพัฒนายาใหม่ได้เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและตลอดเวลา การจะรู้เท่าทันวิทยาการ และสร้างองค์ความรู้ใหม่ขึ้นเพื่อตอบสนองต่อความต้องการ ตลอดจนแก้ไขปัญหาสุขภาพของประชาชนและพัฒนายาใหม่ทั้งจากสมุนไพรและสารสังเคราะห์ ต้องอาศัยบุคลากรที่มีความรู้ความสามารถอย่างสูง

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้เล็งเห็นความสำคัญนี้ จึงได้เปิดหลักสูตรวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชศาสตร์ชีวภาพ ขึ้นในปี พ.ศ. 2532 และทำการปรับปรุงใหม่ในปี พ.ศ. 2538 เพื่อสร้างบุคลากรที่มีคุณภาพเหล่านี้ขึ้นภายในประเทศ หลักสูตรฯ นี้ ทำการสอนร่วมโดยคณาจารย์จากภาควิชาสรีรวิทยา ภาควิชาเภสัชวิทยาและภาควิชาชีวเคมี ซึ่งมีศักยภาพสูงทั้งทางด้านบุคลากรและเครื่องมือต่างๆ ในการสอนและการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับเภสัชวิทยา ประสาทวิทยาศาสตร์ พิษวิทยาการศึกษาทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพของชีวโมเลกุล การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรหรือสารสังเคราะห์ การศึกษายาต้านมะเร็งและยาต้านไวรัส รวมถึง HIV เนื่องจากมีการสนับสนุนจากหน่วยปฏิบัติการวิจัยต่างๆ หน่วยวิจัยและศูนย์เครื่องมือวิจัยทางเภสัชศาสตร์ รวมทั้งการสร้างเครือข่ายงานวิจัยของคณาจารย์ในหลักสูตรฯ ทั้งภายในคณะเภสัชศาสตร์และภายนอก ตลอดจนมีการเจรจาความร่วมมือกับมหาวิทยาลัยชั้นนำของโลกอย่างกว้างขวาง ทั้งในสหรัฐอเมริกา สหราชอาณาจักรและญี่ปุ่น โดยมีการทำโครงการวิจัยร่วมและการแลกเปลี่ยนทั้งในระดับนักวิจัยและนิสิตกันอย่างต่อเนื่อง

วัตถุประสงค์

1. เพื่อผลิตวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต สาขาเภสัชศาสตร์ชีวภาพ ที่มีความรู้ ความสามารถ ความเชี่ยวชาญทั้งทางด้านวิชาการและการวิจัยในระดับนานาชาติ เพื่อที่จะทำหน้าที่สอนและวิจัยในสถาบันการศึกษาหรือสถาบันวิจัยต่างๆ ทั้งภาครัฐและเอกชน
2. เพื่อสร้างงานวิจัยขั้นสูง ที่กอปรด้วยคุณภาพในสาขาเภสัชศาสตร์ชีวภาพ เพื่อพัฒนาวิชาการสาขานี้ในประเทศให้เท่าเทียมกับนานาประเทศ ตลอดจนสามารถนำไปประยุกต์ใช้และถ่ายทอดให้เกิดประโยชน์ต่อสังคมหรืออุตสาหกรรมได้

คุณสมบัติของผู้สมัคร

1. สำเร็จปริญญาบัณฑิต สาขาเภสัชศาสตร์ หรือสาขาอื่นที่ เทียบเท่า จากสถาบันอุดมศึกษาที่ทบวงมหาวิทยาลัยรับรอง และได้รับเกียรตินิยมอันดับสองหรือเทียบเท่าเป็นอย่างน้อย
2. สำเร็จปริญญามหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชศาสตร์หรือเทียบเท่า
3. คณะกรรมการบริหารหลักสูตรฯ พิจารณาเห็นควรให้มีสิทธิ์สมัครได้

จำนวนหน่วยกิตตลอดหลักสูตร

รายวิชา	จำนวนหน่วยกิต	
	ผู้สำเร็จปริญญาตรี	ผู้สำเร็จปริญญาโท
วิชาบังคับ	5	3
วิชาบังคับเลือก	12	6
วิชาเลือกเสรี	7	3
วิทยานิพนธ์	48	48
รวมหน่วยกิต	72	

รายวิชาบังคับและตัวอย่างรายวิชาเลือกของหลักสูตร

รายวิชาบังคับ

1. วิธีวิทยาการวิจัยทางเภสัชศาสตร์ชีวภาพ (Research Methodology in Biopharmaceutical Sciences)
2. เภสัชศาสตร์ชีวภาพขั้นสูง (Advanced Biopharmaceutical Sciences)
3. สัมมนา (Seminar)
4. วิทยานิพนธ์ (48 หน่วยกิต)

รายวิชาเลือก ได้แก่

1. วิจัยเภสัชชีวเคมี (Research in Pharmaceutical Biochemistry)
2. สรีรวิทยาขั้นสูงของเซลล์ (Advanced Cellular Physiology)
3. สรีรวิทยาขั้นสูงของมนุษย์ (Advanced Human Physiology)
4. สรีรวิทยาขั้นสูงของระบบต่อมไร้ท่อ (Advanced Physiology of Endocrine System)
5. สรีรวิทยาขั้นสูงของระบบประสาทและพฤติกรรม (Advanced Neurophysiology and Behavior)
6. ประสาทเคมี (Neurochemistry)
7. เภสัชวิทยาชีวเคมี (Biochemical Pharmacology)

8. เภสัชวิทยาขั้นสูง (Advanced Pharmacology)
9. เภสัชวิทยาทางระบบประสาท (Neuropharmacology)
10. พิษวิทยาขั้นสูง (Advanced Toxicology)
11. วิธีการทางพิษวิทยา (Methods in Toxicology)
12. ชีวเคมีของฮอร์โมนและยาที่เกี่ยวข้อง (Biochemistry of Hormones and Related Drugs)
13. เอนไซม์กะตะลัยซิส (Enzyme Catalysis)
14. พิษวิทยาสิ่งแวดล้อม (Environmental Toxicology)

สนใจขอข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่

ประธานหลักสูตร รศ.ดร.พ.ต.ท.หญิง สมทรง ลาวัณย์ประเสริฐ
ภาควิชาเภสัชวิทยา โทร. 02-2188323-5
E-mail : lsomsong@chula.ac.th
เลขานุการหลักสูตร ผศ.ดร.ร.ท.(ญ) ภัสราภา โตวิวัฒน์
ภาควิชาเภสัชวิทยา โทร. 02-2188319
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
โทรสาร 02-2188324

หลักสูตร เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา
(Master of Science in Pharmacy Program in Pharmacology)

ชื่อปริญญา

เภสัชศาสตรมหาบัณฑิต (ภ.ม.)

(Master of Science in Pharmacy, M.Sc. in Pharm.)

หน่วยงานที่รับผิดชอบ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ : 02-2188324, 02-2188325

โทรสาร : 02-2188326

จำนวนนิสิตรับเข้า : 10 คน/ปี

คุณสมบัติของผู้มีสิทธิ์เข้าศึกษา

สำเร็จปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต จากสถาบันอุดมศึกษาที่กระทรวงศึกษาธิการรับรอง และคณะกรรมการบริหารหลักสูตรฯ พิจารณาแล้ว เห็นควรให้มีสิทธิ์สมัครเข้าศึกษาได้

วิธีการคัดเลือกผู้เข้าศึกษา

เป็นไปตามระเบียบคู่มือการรับสมัครบุคคลเข้าศึกษาในระดับบัณฑิตศึกษา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งจะประกาศให้ทราบเป็นปีๆ ไป (ได้แก่ สอบข้อเขียนความรู้ภาษาอังกฤษ ความรู้ทางด้านเภสัชวิทยาและพิษวิทยา สอบสัมภาษณ์)

วัตถุประสงค์ของหลักสูตร

1. เพื่อผลิตบัณฑิตที่มีความรู้ความสามารถทั้งทางด้านวิชาการและงานวิจัยทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาในระดับสูง
2. เพื่อผลิตบัณฑิตที่มีศักยภาพในการบุกเบิกและแสวงหาความรู้ใหม่อย่างต่อเนื่อง
3. เพื่อผลิตบัณฑิตผู้มีความพร้อมที่จะเป็นผู้ชี้นำทั้งทางด้านวิชาการและการวิจัยโดยเฉพาะทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยา
4. เพื่อพัฒนาและสร้างเสริมความเจริญก้าวหน้าทางวิชาการและการวิจัยทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาอย่างต่อเนื่องและมีประสิทธิภาพ

หลักสูตร

จำนวนหน่วยกิตรวมตลอดหลักสูตร ไม่น้อยกว่า 36 หน่วยกิต

จำนวนหน่วยกิตวิชาเรียน ไม่น้อยกว่า 18 หน่วยกิต

- วิชาบังคับ 11 หน่วยกิต
- วิชาเลือก 7 หน่วยกิต

จำนวนหน่วยกิตวิทยานิพนธ์ 18 หน่วยกิต

โปรแกรมการศึกษา

ภาคการศึกษาที่ 1	9 หน่วยกิต
3310610 ชีวสถิติและการออกแบบการทดลอง	2
3310611 เภสัชวิทยาชีวเคมี	3
3310613 เภสัชวิทยาขั้นสูง	3
3310711 สัมมนา 1	1(S/U)
วิชาเลือก	1
ภาคการศึกษาที่ 2	9 หน่วยกิต
3310619 พิษวิทยาขั้นสูง	3
3310712 สัมมนา 2	1(S/U)
วิชาเลือก	6
ภาคการศึกษาที่ 3	9 หน่วยกิต
3310713 สัมมนา 3	1(S/U)
3310813 วิทยานิพนธ์	9
ภาคการศึกษาที่ 4	9 หน่วยกิต
3310713 สัมมนา 3	1(S/U)
3310813 วิทยานิพนธ์	9

รายวิชา

1. รายวิชาบังคับ	11 หน่วยกิต
3310610 ชีวสถิติและการออกแบบการทดลอง	2(1-3-4)
3310611 เภสัชวิทยาชีวเคมี	3(3-0-9)
3310613 เภสัชวิทยาขั้นสูง	3(3-0-9)
3310619 พิษวิทยาขั้นสูง	3(3-0-9)
รายวิชาที่นิสิตต้องศึกษาโดยถือว่าเป็นส่วนหนึ่งของหลักสูตร	**ประเมินผลเป็น S/U**
3310711 สัมมนา 1	1(1-0-3)

3310712 สัมมนา 2 1(1-0-3) 3310713 สัมมนา 3 1(1-0-3)

2. รายวิชาเลือก 7 หน่วยกิต

2.1 แขนงวิชาเภสัชวิทยา

3310616 การประเมินอันตรกิริยาของยา 2(2-0-6)

3310617 เรื่องปัจจุบันทางเภสัชวิทยา 2(2-0-6)

3310618 เภสัชวิทยาทางระบบประสาท 3(2-3-7)

3310624 ภารออกฤทธิ์ของยา 3(3-0-9)

3310627 แนะแนวการอ่าน 1(1-0-3)

3310683 การดูแลและใช้สัตว์ทดลองในห้องปฏิบัติการ 1(1-0-3)

3310721 ปัญหาพิเศษทางเภสัชวิทยา 1 2(1-3-4)

3310722 ปัญหาพิเศษทางเภสัชวิทยา 2 2(1-3-4)

2.2 แขนงวิชาพิษวิทยา

3310615 พิษวิทยาสิ่งแวดล้อม 2(2-0-6)

3310628 พิษวิทยาคลินิก 2(2-0-6)

3310682 การประเมินความเสี่ยงอันตรายของสารกำจัด 2(2-0-6)
ศัตรูพืชและสัตว์

3310723 ปัญหาพิเศษทางพิษวิทยา 1 2(1-3-4)

3310724 ปัญหาพิเศษทางพิษวิทยา 2 2(1-3-4)

3. วิทยานิพนธ์

3310813 วิทยานิพนธ์

ค่าใช้จ่ายในการศึกษาตลอดหลักสูตร

90,000 –100,000 บาท

ทุนสนับสนุน

1. ทุนอุดหนุนการศึกษา (ได้แก่ ทุนอุดหนุนการศึกษาเพื่อทำหน้าที่ผู้ช่วยสอน ทุนมูลนิธินิสิตเก่าจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และอื่นๆ อีกมาก)
2. ทุนอุดหนุนการวิจัย (ได้แก่ ทุนอุดหนุนในการทำวิทยานิพนธ์, ทุนสนับสนุนไปเสนอผลงานวิชาการในต่างประเทศ และในประเทศ และอื่นๆ อีกมาก)

สนใจขอข้อมูลเพิ่มเติมได้ที่

หัวหน้าภาควิชา :

รศ.ดร.พ.ต.ท.หญิง สมทรง ลาวัณย์ประเสริฐ

E-mail : lsomsong@chula.ac.th

ภาควิชาเภสัชวิทยา โทร. 02-2188323-5

โทรสาร 02-2188324

หลักสูตรวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชวิทยา
(สหสาขาวิชา)

1. ชื่อหลักสูตร

หลักสูตรวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา (สหสาขาวิชา)

Doctor of Philosophy Program in Pharmacology

2. ชื่อปริญญา

วิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต วท.ด. (Doctor of Philosophy Ph.D)

3. หน่วยงานที่รับผิดชอบ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ และ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4. วัตถุประสงค์ของหลักสูตร

1) เพื่อพัฒนาและผลิตนักวิชาการระดับสูงในระดับอุดมศึกษา สาขาวิชาเภสัชวิทยา ให้มีความรู้ทางวิชาการและการวิจัยทางด้านเภสัชวิทยาในระดับสูง สามารถทำหน้าที่สอนและวิจัย ในสถาบันอุดมศึกษา ทั้งภาครัฐและเอกชน
2) เพื่อผลิตนักวิจัยขั้นสูง ที่จะทำหน้าที่นักวิจัยทางด้านเภสัชวิทยาในหน่วยงานต่าง ๆ ทั้งในภาครัฐและเอกชน โดยมุ่งเน้นงานวิจัยที่ช่วยพัฒนาประเทศในสาขาเภสัชวิทยา
3) สร้างองค์ความรู้ใหม่ทางเภสัชวิทยาและส่งเสริมงานวิจัยขั้นสูงที่มีคุณภาพ

5. คุณสมบัติของผู้มีสิทธิสมัครเข้าศึกษา

<u>สำหรับผู้สำเร็จปริญญาตรี</u>

1) สำเร็จปริญญาบัณฑิตในสาขาวิทยาศาสตร์ด้านสุขภาพ ชีวภาพ และเคมี จากสถาบันอุดมศึกษาที่ทบวงมหาวิทยาลัยรับรอง และได้รับเกียรตินิยม
2) คุณสมบัติอื่น ๆ เป็นไปตามประกาศซึ่งบัณฑิตวิทยาลัยจะประกาศให้ทราบเป็นปี ๆ ไป หรือคณะกรรมการบริหารหลักสูตรพิจารณาแล้วเห็นสมควรให้มีสิทธิเข้าสมัครศึกษาได้

<u>สำหรับผู้สำเร็จปริญญาโท</u>

1) สำเร็จปริญญามหาบัณฑิตสาขาวิชาเภสัชวิทยา และสาขาวิทยาศาสตร์ชีวภาพอื่น ๆ
2) คุณสมบัติอื่น ๆ เป็นไปตามประกาศซึ่งบัณฑิตวิทยาลัยจะประกาศให้ทราบเป็นปี ๆ ไป หรือคณะกรรมการบริหารหลักสูตรพิจารณาแล้วเห็นสมควรให้มีสิทธิเข้าสมัครศึกษาได้

6. ระบบการศึกษา

ใช้ระบบการศึกษาแบบทวิภาค โดยปีหนึ่งแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 ภาคการศึกษา คือ ภาคการศึกษาต้น และภาคการศึกษาปลาย และอาจมีภาคฤดูร้อนต่อจากภาคการศึกษาปลายอีกหนึ่งภาค ก็ได้ ภาคการศึกษาหนึ่ง ๆ มีระยะเวลาไม่น้อยกว่า 15 สัปดาห์ ส่วนภาคฤดูร้อนมีระยะเวลาการศึกษาประมาณ 6-8 สัปดาห์

7. ระยะเวลาการศึกษา

สำหรับผู้ที่เข้าศึกษาด้วยวุฒิปริญญามหาบัณฑิต ไม่เกิน 5 ปีการศึกษา สำหรับผู้ที่เข้าศึกษาด้วยวุฒิปริญญาบัณฑิตไม่เกิน 8 ปีการศึกษา ทั้งนี้ให้นับจากภาคการศึกษาแรกที่รับเข้าศึกษาในหลักสูตร

8. การลงทะเบียนเรียน

ไม่ต่ำกว่า 9 หน่วยกิต และไม่เกิน 15 หน่วยกิตในแต่ละภาคการศึกษา ส่วนภาคฤดูร้อนไม่เกิน 6 หน่วยกิต

9. การวัดผลและการสำเร็จการศึกษา

การประเมินผลใช้สัญลักษณ์ A B+ B C+ C D+ D และ F ส่วนวิทยานิพนธ์ใช้ ดีมาก ดี ผ่าน และตก นิสิตทุกคนจะต้องมีผลงานวิจัยตีพิมพ์ หรือยอมรับเพื่อการตีพิมพ์ในวารสารหรือสิ่งพิมพ์ทางวิชาการที่มีการเผยแพร่ในระดับนานาชาติ

10. หลักสูตร

<u>แบบ 2 (1)</u>

จำนวนหน่วยกิตรวมตลอดหลักสูตร	72	หน่วยกิต
จำนวนหน่วยกิตรายวิชาเรียน	24	หน่วยกิต
- รายวิชาบังคับ	17	หน่วยกิต
- รายวิชาเลือก	7	หน่วยกิต
จำนวนหน่วยกิตวิทยานิพนธ์	48	หน่วยกิต

<u>หมายเหตุ</u> นิสิตที่ไม่มีพื้นฐานทางด้านสรีรวิทยา จะต้องเรียนวิชานี้ โดยไม่นับหน่วยกิตให้เป็นส่วนหนึ่งของหลักสูตรและประเมินผลเป็น S/U

3309614 หลักการทางสรีรวิทยาในมนุษย์ 3(3-0-9)

Principles of Human Physiology

แบบ 2 (2)

จำนวนหน่วยกิตรวมตลอดหลักสูตร	60	หน่วยกิต
จำนวนหน่วยกิตรายวิชาเรียน	12	หน่วยกิต
- รายวิชาบังคับ	6	หน่วยกิต
- รายวิชาเลือก	6	หน่วยกิต
จำนวนหน่วยกิตวิทยานิพนธ์	48	หน่วยกิต

รายวิชาเรียน

รายวิชาบังคับ

แบบ 2 (1) 17 หน่วยกิต

3000719	เซลล์และอณูชีววิทยา Cell and Molecular Biology	3(3-0-9)
2006704	เภสัชวิทยาขั้นสูง 1 Advanced Pharmacology I	3(3-0-9)
2006705	เภสัชวิทยาขั้นสูง 2 Advanced Pharmacology II	3(3-0-9)
2006724	เภสัชวิทยาโมเลกุลขั้นสูง Advanced Molecular Pharmacology	2(2-0-6)
2006725	เภสัชวิทยาแนวใหม่ Trends in Pharmacology	2(2-0-6)
2006727	โครงการพิเศษทางเภสัชวิทยา 2 Special Projects in Pharmacology II	2(0-6-2)
3010706	วิธีวิทยาการวิจัยทางเภสัชวิทยา Research Methodology in Pharmacology	2(2-0-6)

แบบ 2 (2) 6 หน่วยกิต

2006724	เภสัชวิทยาโมเลกุลขั้นสูง Advanced Molecular Pharmacology	2(2-0-6)
2006725	เภสัชวิทยาแนวใหม่ Trends in Pharmacology	2(2-0-6)
2006727	โครงการพิเศษทางเภสัชวิทยา 2 Special Project in Pharmacology II	2(0-6-2)

นอกจากนี้นิสิตต้องศึกษาวิชาต่อไปนี้ทุกภาคการศึกษา ภาคการศึกษาละ 1 วิชา ประเมินผลเป็น S/U ไม่นับหน่วยกิต โดยผู้สำเร็จปริญญาบัณฑิตเรียนสัมมนา 1-8 ผู้สำเร็จปริญญามหาบัณฑิตเรียนสัมมนา 3-8 และในกรณีที่นิสิตลงทะเบียนวิชาสัมมนา 1-8 แล้วแต่ยังไม่สำเร็จการศึกษา นิสิตจะต้องลงทะเบียนเรียนวิชา 2006894 สัมมนาวิทยานิพนธ์ระดับดุษฎีบัณฑิต (Doctoral Dissertation Seminar) ทุกภาคการศึกษาจนกว่าจะสำเร็จการศึกษา โดยประเมินผลเป็น S/U และไม่นับหน่วยกิต ให้เป็นส่วนหนึ่งของหลักสูตร

2006714	สัมมนาเภสัชวิทยา 1 Seminar in Pharmacology I	1(1-0-3)
2006715	สัมมนาเภสัชวิทยา 2 Seminar in Pharmacology II	1(1-0-3)
2006716	สัมมนาเภสัชวิทยา 3 Seminar in Pharmacology III	1(1-0-3)
2006717	สัมมนาเภสัชวิทยา 4 Seminar in Pharmacology IV	1(1-0-3)
2006718	สัมมนาเภสัชวิทยา 5 Seminar in Pharmacology V	1(1-0-3)
2006719	สัมมนาเภสัชวิทยา 6 Seminar in Pharmacology VI	1(1-0-3)
2006720	สัมมนาเภสัชวิทยา 7 Seminar in Pharmacology VII	1(1-0-3)
2006721	สัมมนาเภสัชวิทยา 8 Seminar in Pharmacology VIII	1(1-0-3)

<u>รายวิชาเลือก</u> 7 หน่วยกิตสำหรับแบบ 2 (1) และ 6 หน่วยกิตสำหรับแบบ 2 (2)

2006706	เภสัชวิทยาระดับโมเลกุล Molecular Pharmacology	2(2-0-6)
2006707	การทดลองทางเภสัชวิทยา Experimental Pharmacology	3(2-3-7)
2006722	มโนทัศน์ใหม่ในการใช้ยารักษาโรค New Concepts of Pharmacotherapy	2(2-0-6)
2006723	การประเมินวรรณกรรมทางเภสัชวิทยา Evaluation of Literatures in Pharmacology	1(1-0-3)
3010707	เภสัชวิทยาของสมุนไพรบางชนิด Pharmacology of Some Herbal Medicines	3(2-3-7)
3010710	การตรวจหาปริมาณยาในร่างกาย Drug Determination	3(1-6-5)
3010711	เภสัชวิทยาภูมิคุ้มกันขั้นสูง Advanced Immunopharmacology	2(2-0-6)
3104713	เภสัชวิทยาเปรียบเทียบ Comparative Pharmacology	2(2-0-6)
3309613	ปฏิกิริยาระหว่างยากับเยื่อเซลล์ Drug Interaction with Cell Membrane	3(3-0-9)
3309614	หลักการทางสรีรวิทยาในมนุษย์ Principles of Human Physiology	3(3-0-9)
3310611	เภสัชวิทยาชีวเคมี Biochemical Pharmacology	3(3-0-9)
3310617	เรื่องปัจจุบันทางเภสัชวิทยา Current Topics in Pharmacology	2(2-0-6)
3310618	เภสัชวิทยาทางระบบประสาท Neuropharmacology	3(2-3-7)
3310619	พิษวิทยาขั้นสูง Advanced Toxicology	3(3-0-9)

3310621	วิธีการทางพิษวิทยา Methods in Toxicology	2(1-3-4)
3310622	การวิเคราะห์สารพิษ Analysis of Toxicants	3(2-3-7)

นอกจากนี้นิสิตสามารถเลือกศึกษาวิชาเลือกอื่น ๆ ในระดับบัณฑิตศึกษาที่เปิดสอนในหลักสูตรอื่น ตามที่ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการบริหารหลักสูตรสหสาขาวิชาเภสัชวิทยา

	วิทยานิพนธ์	
2006828	วิทยานิพนธ์ Dissertation	48 หน่วยกิต

หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชวิทยา (สหสาขาวิชา)

1. ชื่อหลักสูตร

หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา (สหสาขาวิชา)

Master of Science Program in Pharmacology

2. ชื่อปริญญา

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต วท.ม. (Master of Science M.Sc.)

3. หน่วยงานที่รับผิดชอบ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4. วัตถุประสงค์ของหลักสูตร

1. ผลิตบัณฑิตที่มีความรู้ความสามารถทางด้านเภสัชวิทยา เพื่อทำหน้าที่เป็นนักวิชาการ และนักวิจัยที่มีศักยภาพในการพัฒนาประเทศ
2. ผลิตบัณฑิตที่มีความสามารถในการวิจัย วางแผนงาน วิเคราะห์และประมวลความคิดที่เป็นระบบในการบุกเบิกและแสวงหาความรู้ใหม่ได้อย่างต่อเนื่อง
3. ผลิตงานวิจัยและสร้างองค์ความรู้ใหม่เพื่อพัฒนาและสร้างเสริมความเจริญก้าวหน้าทางวิชาการด้านเภสัชวิทยา

5. คุณสมบัติของผู้เข้าศึกษา

5.1 สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาตรี ในสาขาวิทยาศาสตร์ทางด้านสุขภาพ ชีวภาพ และเคมี และ

5.2 คุณสมบัติอื่นๆ เป็นไปตามประกาศซึ่งบัณฑิตวิทยาลัยจะประกาศให้ทราบเป็นปีๆ ไป หรือคณะอนุกรรมการบัณฑิตศึกษาสหสาขาวิชาพิจารณาแล้วเห็นสมควรให้มีสิทธิสมัครเข้าศึกษาได้

6. วิธีการคัดเลือกผู้เข้าศึกษา

เปิดรับตลอดปี และเป็นไปตามคู่มือการสมัครเข้าศึกษาในบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งจะประกาศให้ทราบเป็นปีๆ ไป

7. ระบบการศึกษา

ใช้ระบบการศึกษาแบบหน่วยกิต เป็นแบบทวิภาค ปีการศึกษาหนึ่งๆ แบ่งออกเป็น 2 ภาคการศึกษา คือ ภาคการศึกษาต้นและภาคการศึกษาปลาย และอาจมีภาคฤดูร้อนต่อจากภาคการศึกษาปลายอีกหนึ่งภาคก็

ได้ ภาคการศึกษาหนึ่งๆ มีระยะเวลาไม่น้อยกว่า 15 สัปดาห์ ส่วนภาคฤดูร้อนมีระยะเวลาการศึกษาประมาณ 6-8 สัปดาห์

8. ระยะเวลาการศึกษา

ไม่เกิน 4 ปีการศึกษานับจากภาคการศึกษาแรกที่รับเข้าศึกษาในหลักสูตร

9. การลงทะเบียนเรียน

ไม่น้อยกว่า 9 หน่วยกิต และไม่เกิน 15 หน่วยกิตในแต่ละภาคการศึกษา ส่วนภาคฤดูร้อนไม่เกิน 6 หน่วยกิต

10. การวัดผลและการสำเร็จการศึกษา

การประเมินผลรายวิชา ใช้สัญลักษณ์ A B+ B C+ C D+ D และ F ส่วนวิทยานิพนธ์ใช้ ดีมาก ดี ผ่าน และตก

11. โครงสร้างของหลักสูตร

จำนวนหน่วยกิตรวมตลอดหลักสูตร	**40 หน่วยกิต**
โครงสร้างหลักสูตร	
จำนวนหน่วยกิตรายวิชาเรียน	24 หน่วยกิต
- รายวิชาบังคับ	18 หน่วยกิต
- รายวิชาเลือก	6 หน่วยกิต
จำนวนหน่วยกิตวิทยานิพนธ์	16 หน่วยกิต

<u>หมายเหตุ</u> นิสิตที่ไม่มีพื้นฐานทางด้านสรีรวิทยา จะต้องเรียนรายวิชา 3309614 หลักการทางสรีรวิทยาในมนุษย์ (Principles of Human Physiology) โดยไม่นับหน่วยกิต ประเมินผลเป็น S/U

12. แผนการศึกษา

<u>ปีที่ 1 ภาคการศึกษาที่ 1</u>

		จำนวนหน่วยกิต
2006704	เภสัชวิทยาขั้นสูง 1	3
2006707	การทดลองทางเภสัชวิทยา	3
2006708	สาระสำคัญทางเซลล์ชีววิทยาในเภสัชวิทยา	3
2006716	สัมมนาเภสัชวิทยา 3	ไม่นับหน่วยกิต
3010706	วิธีวิทยาการวิจัยทางเภสัชวิทยา	2
xxxxxxx	วิชาเลือก	2
	รวม	13

ปีที่ 1 ภาคการศึกษาที่ 2

			จำนวนหน่วยกิต
2006705	เภสัชวิทยาขั้นสูง 2		3
2006706	เภสัชวิทยาระดับโมเลกุล		2
2006714	สัมมนาเภสัชวิทยา 1		1
2006812	วิทยานิพนธ์		2
xxxxxxx	วิชาเลือก		4
		รวม	12

ปีที่ 2 ภาคการศึกษาที่ 1

		จำนวนหน่วยกิต
2006715	สัมมนาเภสัชวิทยา 2	1
2006812	วิทยานิพนธ์	12
	รวม	13

ปีที่ 2 ภาคการศึกษาที่ 2

		จำนวนหน่วยกิต
2006717	สัมมนาเภสัชวิทยา 4	ไม่นับหน่วยกิต
2006812	วิทยานิพนธ์	2
	รวม	2
	จำนวนหน่วยกิตรวมตลอดหลักสูตร	40

ตัวอย่างรายวิชาเรียน

23.3.1 รายวิชาบังคับ 18 หน่วยกิต

2006704	เภสัชวิทยาขั้นสูง 1 Advanced Pharmacology I	3 (3-0-9)
2006705	เภสัชวิทยาขั้นสูง 2 Advanced Pharmacology II	3 (3-0-9)
2006706	เภสัชวิทยาระดับโมเลกุล Molecular Pharmacology	2 (2-0-6)
2006707	การทดลองทางเภสัชวิทยา Experimental Pharmacology	3 (2-3-7)
2006708	สาระสำคัญทางเซลล์ชีววิทยาในเภสัชวิทยา	3 (3-0-9)

	Essential Cell Biology in Pharmacology	
2006714	สัมมนาเภสัชวิทยา 1	1 (1-0-3)
	Seminar in Pharmacology I	
2006715	สัมมนาเภสัชวิทยา 2	1 (1-0-3)
	Seminar in Pharmacology II	
3010706	วิธีวิทยาการวิจัยทางเภสัชวิทยา	2 (2-0-6)
	Research Methodology in Pharmacology	

ในภาคการศึกษาใดที่นิสิตไม่ได้ลงทะเบียนรายวิชาสัมมนา นิสิตจะต้องลงทะเบียนเรียนรายวิชาต่อไปนี้ภาคการศึกษาละหนึ่งวิชา โดยไม่นับหน่วยกิต ประเมินผลเป็น S/U

2006716	สัมมนาเภสัชวิทยา 3	1 (1-0-3)
	Seminar in Pharmacology III	
2006717	สัมมนาเภสัชวิทยา 4	1 (1-0-3)
	Seminar in Pharmacology IV	

23.3.2 <u>รายวิชาเลือก</u> 6 หน่วยกิต

2006722	มโนทัศน์ใหม่ในการใช้ยารักษาโรค	2 (2-0-6)
	New Concepts of Pharmacotherapy	
2006723	การประเมินวรรณกรรมทางเภสัชวิทยา	1 (1-0-3)
	Evaluation of Literatures in Pharmacology	
2006726	โครงการพิเศษทางเภสัชวิทยา 1	2 (0-6-2)
	Special Projects in Pharmacology I	
3010707	เภสัชวิทยาของสมุนไพรบางชนิด	3 (2-3-7)
	Pharmacology of Some Herbal Medicines	
3010710	การตรวจหาปริมาณยาในร่างกาย	3 (1-6-5)
	Drug Determination	
3010711	เภสัชวิทยาภูมิคุ้มกันขั้นสูง	2 (2-0-6)
	Advanced Immunopharmacology	
3104713	เภสัชวิทยาเปรียบเทียบ	2 (2-0-6)
	Comparative Pharmacology	
3204703	ยาทางทันตกรรม	2 (2-0-6)
	Drugs in Dentistry	

3310501	เภสัชวิทยาในสตรีมีครรภ์ เด็ก และผู้สูงอายุ Pharmacology in Obstetrics, Pediatrics and Geriatrics	2 (2-0-6)
3310611	เภสัชวิทยาชีวเคมี Biochemical Pharmacology	3 (3-0-9)
3310616	การประเมินอันตรกิริยาของยา Evaluation of Drug Interaction	2 (2-0-6)
3310617	เรื่องปัจจุบันทางเภสัชวิทยา Current Topics in Pharmacology	2 (2-0-6)

นอกจากนี้นิสิตสามารถเลือกเรียนรายวิชาอื่นๆ ที่เปิดสอนในระดับบัณฑิตศึกษาในจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยได้รับความเห็นชอบจากคณะอนุกรรมการบัณฑิตศึกษาสหสาขาวิชาเภสัชวิทยา

<u>วิทยานิพนธ์</u>	16 หน่วยกิต	
2006812	วิทยานิพนธ์ Thesis	16 หน่วยกิต

หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชวิทยาทางสัตวแพทยศาสตร์
(หลักสูตรใหม่ พ.ศ. 2544)

1. ชื่อหลักสูตร

   หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยาทางสัตวแพทยศาสตร์

   Master of Science Program in Veterinary Pharmacology

2. ชื่อปริญญา

   วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

   วท.ม.

   Master of Science

   M.Sc.

3. ชื่อที่ลงในใบ TRANSCRIPT

   DEPARTMENT : Pharmacology

   CONCENTRATION : Veterinary Pharmacology

4. หน่วยงานที่รับผิดชอบ

   ภาควิชาเภสัชวิทยา

   คณะสัตวแพทยศาสตร์

   จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5. ความร่วมมือกับหน่วยงานอื่น

   5.1 หลักสูตรนี้จะมีความร่วมมือกับหน่วยงานอื่นในจุฬาฯ

   1. ภาควิชาต่าง ๆ ในคณะสัตวแพทยศาสตร์
      โดยความร่วมมือในลักษณะ ด้านการสอนและการวิจัย
   2. คณะแพทยศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ และ คณะวิทยาศาสตร์
      โดยความร่วมมือในลักษณะ ด้านการสอนและการวิจัย

   5.2 หลักสูตรนี้จะมีความร่วมมือกับหน่วยงานอื่นนอกจุฬาฯ

   1. กรมปศุสัตว์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ และคณะสัตวแพทยศาสตร์ทุกมหาวิทยาลัย
      ทั้งส่วนกลางและส่วนภูมิภาค
      โดยความร่วมมือในลักษณะ ด้านการสอนและการวิจัย

2. บริษัทเอกชนที่เกี่ยวข้องกับยาสัตว์

ให้ความร่วมมือในลักษณะ สนับสนุนด้านการวิจัย

6. หลักการ เหตุผล และวัตถุประสงค์ของหลักสูตร

6.1 หลักการและเหตุผล

การเลี้ยงสัตว์ในประเทศไทยมีการขยายตัวอย่างกว้างขวาง ปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องจึงควรได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง การใช้ยาอย่างถูกต้องและมีหลักการเป็นปัจจัยสำคัญในการแก้ไขปัญหาสุขภาพสัตว์เพื่อลดการสูญเสียชีวิตสัตว์และค่าใช้จ่ายในอุตสาหกรรมการเลี้ยงสัตว์ นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้บริโภคจากการตกค้างของยาและสารเคมีในผลิตภัณฑ์จากสัตว์ซึ่งมีผลถึงการส่งสินค้าประเภทเนื้อสัตว์และผลิตภัณฑ์ที่ได้มาตรฐานออกสู่ตลาดโลก เหล่านี้ล้วนแต่มีผลต่อเศรษฐกิจของประเทศทั้งสิ้น ความก้าวหน้าทางวิชาการอย่างรวดเร็วในด้านการวิจัยและการประยุกต์ใช้ยาทั้งในการป้องกันและรักษาโรคสัตว์ทำให้ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทย-ศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เห็นความจำเป็นในการเปิดหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยาทางสัตวแพทยศาสตร์

6.2 วัตถุประสงค์ของหลักสูตร

1. เพื่อผลิตบุคลากรที่มีความรู้ ความเชี่ยวชาญ ทั้งด้านวิชาการและด้านวิจัยทางเภสัชวิทยาทางสัตวแพทย์

2. สร้างองค์ความรู้ใหม่ เพื่อพัฒนาเทคโนโลยีทางเภสัชวิทยาทางสัตวแพทย์

7. คุณสมบัติของผู้มีสิทธิสมัครเข้าศึกษา

7.1 สำเร็จปริญญาสัตวแพทยศาสตรบัณฑิต และ

7.2 คุณสมบัติอื่น ๆ เป็นไปตามประกาศซึ่งบัณฑิตวิทยาลัยจะประกาศให้ทราบเป็นปี ๆ ไป หรือ คณะกรรมการประจำคณะฯพิจารณาแล้วเห็นสมควรให้มีสิทธิสมัครเข้าศึกษาได้

8. การคัดเลือกผู้เข้าศึกษา

เป็นไปตามคู่มือการรับสมัครเข้าศึกษาในบัณฑิตวิทยาลัย ซึ่งจะประกาศให้ทราบเป็นปี ๆ ไป

9. ระบบการศึกษา

ใช้ระบบการศึกษาแบบหน่วยกิตเป็นแบบทวิภาค ปีการศึกษาหนึ่ง ๆ แบ่งออกเป็น 2 ภาคการศึกษา คือ ภาคการศึกษาต้น และภาคการศึกษาปลาย และอาจมีภาคฤดูร้อนต่อจากภาคการศึกษาปลายอีกหนึ่งภาคก็ได้ ภาคการศึกษาหนึ่ง ๆ มีระยะเวลาไม่น้อยกว่า 15 สัปดาห์ ส่วนภาคฤดูร้อนมีระยะเวลาการศึกษาประมาณ 6 - 8 สัปดาห์

10. ระยะเวลาการศึกษา

ไม่เกิน 4 ปีการศึกษา นับจากภาคการศึกษาแรกที่รับเข้าศึกษาในหลักสูตร

11. การลงทะเบียนเรียน

ไม่น้อยกว่า 9 หน่วยกิต และไม่เกิน 15 หน่วยกิต ในแต่ละภาคการศึกษา ส่วนภาคฤดูร้อนไม่เกิน 6 หน่วยกิต

12. การวัดผลและการสำเร็จการศึกษา

การประเมินผลรายวิชาใช้สัญลักษณ์ A, B^+, B, C^+, C, D^+, D และ F ส่วนวิทยานิพนธ์ใช้ ดีมาก ดี ผ่าน และตก

13. โปรแกรมการศึกษา

ปีที่ 1 ภาคการศึกษาต้น

3010706	วิธีวิทยาการวิจัยทางเภสัชวิทยา	2	หน่วยกิต
3104703	เภสัชวิทยาทางสัตวแพทยศาสตร์ขั้นสูง 1	2	หน่วยกิต
3104707	เภสัชวิทยาระดับเซลล์และโมเลกุล	2	หน่วยกิต
3104708	โครงการพิเศษ	2	หน่วยกิต
	วิชาเลือก	4	หน่วยกิต
	รวม	**12**	หน่วยกิต

ปีที่ 1 ภาคการศึกษาปลาย

3104704	เภสัชวิทยาทางสัตวแพทยศาสตร์ขั้นสูง 2	2	หน่วยกิต
3104705	สัมมนาเภสัชวิทยาทางสัตวแพทยศาสตร์ 1	1	หน่วยกิต
	วิชาเลือก	2	หน่วยกิต
3104813	วิทยานิพนธ์	7	หน่วยกิต
	รวม	**12**	หน่วยกิต

ปีที่ 2 ภาคการศึกษาต้น

3104706	สัมมนาเภสัชวิทยาทางสัตวแพทยศาสตร์ 2	1	หน่วยกิต
3104813	วิทยานิพนธ์	11	หน่วยกิต
	รวม	**12**	หน่วยกิต
	รวมทั้งหมด	**36**	หน่วยกิต

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ภาควิชาเภสัชวิทยา ได้เปิดสอนหลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต และ ปรัชญาดุษฎีบัณฑิตสาขาเภสัชวิทยามาตั้งแต่ พ.ศ. 2511 โดยมีวัตถุประสงค์ที่จะผลิตบุคลากรที่มีความรู้ความก้าวหน้าทางเภสัชวิทยาและวิทยาศาสตร์ชีวภาพแขนงอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง มีประสบการณ์การทำงานด้านการค้นคว้า และการวิจัย ปัจจุบันภาควิชาฯ มีอาจารย์ประจำที่มีคุณวุฒิปริญญาเอก และ ปริญญาโท ทั้งหมด 16 คน

ในด้านงานวิจัย ภาควิชาฯ มีอุปกรณ์การวิจัยที่ทันสมัยและมีงานวิจัยให้นักศึกษาหลายด้าน อาทิ เภสัชวิทยาระดับเซลและโมเลกุล เภสัชจลนศาสตร์ สมุนไพร สารเคมีที่ก่อมะเร็ง เภสัชวิทยาของระบบประสาท และเภสัชวิทยาของโรคเลือด นักศึกษาจะได้มีโอกาสเข้าร่วมประชุมวิชาการระดับชาติและระดับนานาชาติ นักศึกษาที่สำเร็จหลักสูตรของภาควิชาฯ สามารถสมัครเข้าทำงานได้หลายแขนง เช่น อาจารย์ในมหาวิทยาลัย หรือ วิทยาลัย นักวิทยาศาสตร์ ในหน่วยงานของรัฐ หรือบริษัทเอกชน เป็นต้น

นับตั้งแต่เริ่มการสอนมาจนถึงปัจจุบัน ภาควิชาฯได้ผลิตบัณฑิตหลักสูตรปริญญาเอกไปแล้ว 24 คน และระดับปริญญาโท 141 คน โดยบัณฑิตเหล่านี้มีทั้งชาวไทยและชาวต่างชาติในกลุ่มประเทศอาเซียน ทุกคนได้นำความรู้ไปประยุกต์ใช้กับงานในหน้าที่ของตนได้เป็นอย่างดี และประสบความสำเร็จเป็นที่ยอมรับของวงการวิชาการทางด้านนี้

คุณสมบัติผู้มีสิทธิเข้ารับการศึกษา

1. เป็นผู้สำเร็จการศึกษาแล้ว หรือกำลังศึกษาอยู่ภาคการเรียนสุดท้าย ในระดับปริญญาตรี วท.บ. (ทุกสาขา), ท.บ., สพ.บ., ภ.บ., พย.บ. และปริญญาโท วท.ม.(ทุกสาขา), พ.บ.,หรือ ภ.ม.
2. ผู้สมัครเข้าเรียนปริญญาเอกต้องได้คะแนนเฉลี่ยสะสม ไม่ต่ำกว่า 3.50 สำหรับปริญญาโท ต้องไม่ต่ำกว่า 2.50

สำหรับผู้ที่ไม่เข้าตามเกณฑ์ในข้อ 1 และ 2 ต้องได้รับการอนุมัติจากประธานคณะกรรมการบริหารหลักสูตรโดยจะพิจารณาอนุมัติเป็นราย ๆ ไป

วิธีการคัดเลือกนักศึกษา

ผู้สมัครต้องผ่านการสอบวิชาภาษาอังกฤษ วิชาความรู้ทั่วไปของบัณฑิตวิทยาลัย และการสอบสัมภาษณ์

จำนวนนักศึกษาที่รับ

หลักสูตรปริญญาเอก 5 คน
หลักสูตรปริญญาโท 15 คน

หลักสูตรและระบบการศึกษา

การศึกษาทั้งระดับปริญญาเอก / ปริญญาโท สาขาเภสัชวิทยา เป็นแบบทวิภาค ต้องศึกษาเต็มเวลาจนครบหน่วยกิตที่กำหนด และทำวิจัยเพื่อวิทยานิพนธ์ การบรรยายในรายวิชาระดับบัณฑิตศึกษาและการเขียนวิทยานิพนธ์จะใช้ภาษาอังกฤษโดยตลอด

กำหนดรับสมัคร

ขายใบสมัครและรับสมัครระหว่างเดือนตุลาคม ถึงเดือนพฤศจิกายนของทุกปี (ตามประกาศบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล)

รายวิชาที่ต้องศึกษาในระดับปริญญาโทและเอก

รายวิชาแกน	**หน่วยกิต**
SCID 501 Molecular Bioscience	3
SCID 502 Cell Science	3
SCID 503 Systemic Bioscience	3
รายวิชาบังคับ	
SCPM 507 Modern Pharmacology	3
SCPM 508 Special Topics in Pharmacology	3
SCPM 611 Advanced Pharmacology	3
SCPM 501 Experimental Methods in Pharmacology	1
SCPM 618 Seminar in Pharmacology	2
รายวิชาเลือก	
SCID 507-514 Elective courses emphasized on	
(เลือก3วิชา) Essential Experimental Methods	1
SCID 515 Generic Skills in Biological Science Research	1
SCID 516 Biostatistics	3
และรายวิชาอื่น ๆ ตามที่อาจารย์ที่ปรึกษาเห็นสมควร	
วิทยานิพนธ์	
SCPM 698 Research M.Sc. Thesis	12
SCPM 699 Research Ph.D. Thesis	36-48

งานวิจัย

สาขาที่สามารถเลือกทำงานวิจัยได้ อาทิ

Pharmacology of Drug Receptors

Pharmacokinetics and Drug Metabolism

Autonomic Pharmacology

Pharmacology of Natural Products

Research in Thalassemia

Roles of Free Radicals in Diseases and Therapeutics

Toxicology

Endocrine Pharmacology

Platelet Pharmacology

Immunopharmacology

Cardiovascular Pharmacology

Neuropharmacology

Pharmacogenomics

นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยอีกหลายสาขา ซึ่งจัดให้ตามความเหมาะสมและความสามารถของนักศึกษา

ทุนการศึกษา

นักศึกษาสาขาเภสัชวิทยา สามารถสมัครขอรับทุนต่าง ๆได้ ดังนี้

1. ทุนโครงการปริญญาเอกกาญจนาภิเษก
2. ทุนกาญจนาภิเษกของสถาบันวิจัยจุฬาภรณ์
3. ทุนเสริมสร้างนักวิทยาศาสตร์รุ่นใหม่ ของคณะวิทยาศาสตร์
4. ทุนผลิตและพัฒนาอาจารย์ของทบวงมหาวิทยาลัย (UDC)
5. ทุนสนับสนุนวิจัยจากบัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยมหิดล
6. ทุนผู้ช่วยสอนและผู้ช่วยวิจัยของคณะวิทยาศาสตร์

สำหรับทุน 2-3 <u>สมัครขอรับทุนพร้อมกับการสมัครเข้าศึกษาต่อปริญญาเอก</u> ผู้รับทุนจะได้รับเงินเดือน 7,780 บาท/เดือน และเงินสนับสนุนการวิจัยอีก 100,000 บาท พร้อมทั้งสิทธิขอรับทุนไปทำวิจัยเพิ่มเติมในต่างประเทศ

ผู้ประสานงานหลักสูตร

หลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยา

รศ. ดร. กรองทอง ยุวถาวร e-mail : sckyo@mahidol.ac.th

หลักสูตรวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยา

ผศ. ดร. ดาราวรรณ ปิ่นทอง e-mail : scdpt@mahidol.ac.th

สอบถามรายละเอียดเพิ่มเติมได้ที่

ภาควิชาเภสัชวิทยา ชั้น 5 ตึกพรีคลินิก คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนพระราม 6 กรุงเทพฯ 10400 โทรศัพท์ 02201 5642 โทรสาร 02354 7157

Website : http://www.sc.mahidol.ac.th/scpm

บัณฑิตศึกษาสาขาวิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

หลักสูตรปริญญาโท

แผน ก (2) เป็นหลักสูตรที่ทำวิทยานิพนธ์ร่วมกับการเรียนรายวิชาประกอบ

จำนวนหน่วยกิตรวมตลอดหลักสูตร **36 หน่วยกิต**

โครงสร้างหลักสูตร

1) หลักสูตรแผน ก แบบ ก(1)

วิทยานิพนธ์	36 หน่วยกิต	
รวม	36 หน่วยกิต	

2) หลักสูตรแผน ก แบบ ก(2)

หมวดวิชาบังคับกลุ่มที่ 1	ไม่น้อยกว่า	6 หน่วยกิต
หมวดวิชาบังคับกลุ่มที่ 2	ไม่น้อยกว่า	8 หน่วยกิต
หมวดวิชาเลือก	ไม่น้อยกว่า	10 หน่วยกิต
วิทยานิพนธ์		12 หน่วยกิต
รวม	ไม่น้อยกว่า	36 หน่วยกิต

หลักสูตรปรัชญาดุษฎีบัณฑิต มีการจัดการศึกษา 2 แบบ ได้แก่

หลักสูตรแบบ 1 เป็นหลักสูตรที่เน้นการทำวิทยานิพนธ์เพื่อความเป็นเลิศในการวิจัยที่ก่อให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ ไม่มีการเรียนรายวิชา ได้แก่ **แบบ 1 (2)** สำหรับผู้สำเร็จการศึกษาหลักสูตรปริญญา**มหาบัณฑิตหรือเทียบเท่า**

หลักสูตรแบบ 2 เป็นหลักสูตรที่เน้นการทำวิทยานิพนธ์โดยก่อให้เกิดงานวิจัยคุณภาพสูง ร่วมกับการเรียนรายวิชาประกอบได้แก่ หลักสูตร **แบบ 2 (1)** สำหรับผู้สำเร็จการศึกษาหลักสูตรปริญญา**บัณฑิตหรือเทียบเท่า** และหลักสูตร **แบบ 2 (2)** สำหรับผู้สำเร็จการศึกษาหลักสูตรปริญญา**มหาบัณฑิตหรือเทียบเท่า**

2.2.1 จำนวนหน่วยกิตรวม หลักสูตรแบบ 1 (2) ไม่น้อยกว่า 48 หน่วยกิต

หลักสูตรแบบ 2 (1) ไม่น้อยกว่า 72 หน่วยกิต

หลักสูตรแบบ 2 (2) ไม่น้อยกว่า 48 หน่วยกิต

2.2.2 หลักสูตร แบบ 1 (2)

1). โครงสร้างหลักสูตร วิทยานิพนธ์ 48 หน่วยกิต

สัมมนาทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ (ไม่นับหน่วยกิต)

และลงรายวิชา ตามคำแนะนำของคณะกรรมการบริหารหลักสูตรโดยไม่นับหน่วยกิต

2). รายวิชา

หลักสูตร แบบ 1(2) ไม่มีรายวิชาที่นักศึกษาต้องลงทะเบียน แต่นักศึกษาต้องลงเรียนวิชาสัมมนาทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ 356 991 356 992 และ 356 993 (ไม่นับหน่วยกิต)และลงรายวิชาตามคำแนะนำกรรมการบริหารหลักสูตรโดยไม่นับหน่วยกิต

366 997 วิทยานิพนธ์ 48 หน่วยกิต

Thesis

2.2.3 หลักสูตร แบบ 2 (1)

1). **โครงสร้างหลักสูตร** มีรายวิชาเรียนทั้งหมด ไม่น้อยกว่า 24 หน่วยกิต ประกอบด้วย

1. หมวดวิชาบังคับกลุ่มที่ 1	ไม่น้อยกว่า	8 หน่วยกิต
2. หมวดวิชาบังคับกลุ่มที่ 2	ไม่น้อยกว่า	8 หน่วยกิต
3. หมวดวิชาเลือก	ไม่น้อยกว่า	8 หน่วยกิต
วิทยานิพนธ์		48 หน่วยกิต
รวม	ไม่น้อยกว่า	72 หน่วยกิต

ในหลักสูตรแบบ 2(1) นักศึกษาต้องเข้าร่วมในวิชาสัมมนาทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ ในทุกภาคการศึกษาโดยการลงทะเบียนรายวิชาตามหลักสูตร

ตัวอย่างวิชาบังคับกลุ่ม 1

363 700 ชีววิทยาระดับโมเลกุลและเซลล์ (Molecular and Cellular Biology) 3 (3-0-9)

วิชาบังคับข้างต้นตามหลักสูตรนี้จะถูกแทนที่โดยการเทียบเคียงเป็นวิชาใหม่

356 712 เซลล์และชีววิทยาโมเลกุล 3(3-0-6)

Cells and Molecular Biology

516 701 ชีวสถิติสำหรับงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์การแพทย์และสาธารณสุข 3 (2-3-0)

Biostatistics in Medical Sciences and Health Research

ตัวอย่างวิชาบังคับกลุ่ม 2

366 710	เภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์	2 (2-0-2)
	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics	
366 728	เภสัชวิทยาระดับโมเลกุลและเซลล์	3 (3-0-3)
	Molecular and Cellular Pharmacology	
366 891	สัมมนาทางเภสัชวิทยา 1	1 (1-0-3)
	Seminar in Pharmacology I	
366 892	สัมมนาทางเภสัชวิทยา 2	1 (1-0-3)
	Seminar in Pharmacology II	
366 722	เภสัชวิทยาขั้นสูง	3 (3-0-3)
	Advanced Pharmacology	
366 712	ระเบียบวิธีทดลองทางเภสัชวิทยา	1 (0-3-1)
	Experimental Methods in Pharmacology	

ตัวอย่างวิชาเลือก

213 733	จิตวิทยาการสอน	3 (3-0-0)
	Psychology of Instruction	
362 701	วิทยาภูมิคุ้มกัน	3 (2-3-0)
	Immunology	
362 732	ชีวสารสนเทศศาสตร์	2(2-0-2)
	Bioinformatics	
363 701	ชีวเคมีทั่วไป	4 (4-0-1)
	General Biochemistry	
363 716	เทคโนโลยีชีวภาพทางการแพทย์	3 (3-0-3)
	Medical Biotechnology	
366 711	เภสัชวิทยา	5 (5-0-3)
	Pharmacology	
366 713	เภสัชวิทยาและพิษวิทยาคลินิก	3 (2.5-1.5-2)
	Clinical Pharmacology and Toxicology	
366 701	การประยุกต์ความรู้ทางเทคโนโลยีชีวภาพเพื่อการวิจัยทางเภสัชวิทยา	3 (3-0-3)
	Application of Biotechnology in Pharmacological Research	
366 723	การประยุกต์เภสัชวิทยาเพื่อการวิจัยผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ	3 (2-3-1)
	Application of Pharmacology in Natural Product Research	
366 725	เภสัชวิทยาระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด	2 (2-0-2)
	Cardiovascular Pharmacology	

366 726 อนุมูลอิสระและตัวออกซิไดส์ในเภสัชวิทยาและพิษวิทยา 2 (2-0-2)
Free Radicals and Oxidants in Pharmacology and Toxicology

366 727 เมแทบอลิซึมของสารแปลกปลอมในร่างกายขั้นสูง 2 (2-0-2)
Advanced Xenobiotic Metabolism

367 701 สรีรวิทยา 4 (3-3-0)
Physiology

XXX XXX รายวิชาอื่นที่จะเปิดในภายหลัง โดยความเห็นชอบของคณะกรรมการบริหารหลักสูตร

ค. วิทยานิพนธ์

366 899 วิทยานิพนธ์ 12 หน่วยกิต
Thesis

Research Activity in the department of Pharmacology,

Faculty of medicine, Khon Kaen University

The current major areas of research are pharmacology of natural products, drug metabolism and pharmacogenetics, molecular pharmacology of drug metabolizing enzymes, chemotherapeutic, oxidative stress and antioxidants, neuropharmacology of vision and excitatory amino acids.

1. Pharmacology of natural products

Most studies employed experimental models of *in vivo* and *in vitro* in screening for pharmacological activities of native medicinal plants and nutritional vegetables. Activities of interests include:

Antioxidant, antiinflammatory & analgesic in *in vivo* & *in vitro* assays, antihepatotoxic & hepatoprotective activities in *in vitro* & *in vivo* models, antitumor and antiproliferation, antihypertensive in experimentally induced hypertensive rats, antiulcerogenic, antidiabetic in rat models and antimicrobial activities of snail mucin, biotin-containing proteins in liver fluke & effects of biotin antagonists.

2. Drug metabolism and pharmacogenetics

Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes in Thais including cytochrome P450s and phase II enzymes, assessing capability of hepatic drug metabolizing enzymes in patients of various conditions, effects of natural compounds on drug metabolizing enzyme activity and relationship between thiopurine S-methyltransferase genotype and risk of azathioprine toxicity in renal transplant patients.

3. Oxidative stress and antioxidants

Oxidative stress response and antioxidant genes, roles of nitric oxide in oxidative stress conditions in particular, thalassemia, diabetic and hypertension, biomarkers for oxidative damages, screening for antioxidant chemicals from natural products.

4. Neuropharmacology

Excitatory amino acids in aspects of neurotransmitters and neurotoxins, using chick retina as a model. Peripheral neuropathy in rats induced by various substances and protective effects of glutamate. Anti-anxiety, anti-depressant effects of new benzodiazepine derivatives and natural products. The neutralizing activity of certain plants on neurotoxin from snake venom.

หลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

หลักสูตรนี้แบ่งออกเป็น 2 แผน คือ แผน ก แบบ ก (1) และ แผน ก แบบ ก (2)

1 จำนวนหน่วยกิตรวมตลอดหลักสูตร

1.1 แผน ก แบบ ก (1) ไม่น้อยกว่า 36 หน่วยกิต

1.2 แผน ก แบบ ก (2) ไม่น้อยกว่า 36 หน่วยกิต

2 โครงสร้างหลักสูตร

หมวดวิชา	แผน ก แบบ ก (1) (หน่วยกิต)	แผน ก แบบ ก (2) (หน่วยกิต)
หมวดวิชาบังคับ	-	17
หมวดวิชาเลือก	-	5
วิทยานิพนธ์	36	14
ฝึกสอนปฏิบัติการ	ไม่มีหน่วยกิต	ไม่มีหน่วยกิต
รวมไม่น้อยกว่า	36	36

3 รายวิชา

3.1 หมวดวิชาบังคับ จำนวน 17 หน่วยกิต ประกอบด้วยรายวิชาดังนี้

346-533	ชีวสถิติสำหรับการวิจัย Biostatistics for Research	3(3-0-6)
336-501	เภสัชวิทยา Pharmacology	6(5-3-3)
336-551	เทคนิคการทดลองและการวิจัยทางเภสัชวิทยา Experimental Techniques and Researches in Pharmacology	2(0-6-3)
336-618	เภสัชวิทยาขั้นสูง Advanced Pharmacology	2(2-0-3)
336-671	สัมมนาทางเภสัชวิทยา 1 Seminar in Pharmacology 1	1(1-0-2)
336-672	สัมมนาทางเภสัชวิทยา 2 Seminar in Pharmacology 2	1(1-0-2)
336-681	หัวข้อพิเศษทางเภสัชวิทยา Special Topics in Pharmacology	2(2-0-3)

18.3.2 หมวดวิชาเลือก

336-502	เภสัชวิทยาพื้นฐานด้านชีวเคมีและสรีรวิทยา Basic Biochemical and Physiological Pharmacology	2(2-0-3)
336-503	การใช้เครื่องมือเพื่อการวิจัยทางเภสัชวิทยา Instrumentation for Pharmacological Research	1(0-3-3)

336-512	เภสัชจลนศาสตร์ Pharmacokinetics	2(2-0-3)
336-513	หลักการออกฤทธิ์ของยา Principles of Drug Action	2(2-0-3)
336-514	เภสัชวิทยาระบบประสาท Neuropharmacology	2(2-0-3)
336-515	ยาต้านจุลชีพ Antimicrobial Agents	2(2-0-3)
336-516	เภสัชวิทยาเอนโดครีน Endocrine Pharmacology	2(2-0-3)
336-517	เภสัชวิทยาระบบประสาทรอบนอก Pharmacology of Peripheral Nervous System	2(2-0-3)
336-521	พิษวิทยา Toxicology	3(2-3-3)
336-605	ยาสมุนไพร Ethnopharmacology	2(2-0-3)
336-617	เภสัชวิทยาพฤติกรรม Behavioral Pharmacology	2(2-0-3)
336-631	เภสัชวิทยาคลินิก Clinical Pharmacology	3(3-0-3)
336-632	เภสัชจลนศาสตร์คลินิก Clinical Pharmacokinetics	2(2-0-3)
336-633	พิษวิทยาคลินิก Clinical Toxicology	2(2-0-3)
336-634	เภสัชวิทยาจีโนม Pharmacogenomics	2(2-0-3)
336-635	เภสัชระบาดวิทยา Pharmacoepidemiology	2(2-0-3)
336-641	เภสัชวิทยาระดับโมเลกุล Molecular Pharmacology	3(3-0-3)

18.3.3 วิทยานิพนธ์

336-691	วิทยานิพนธ์ Thesis	36(0-108-72)
336-692	วิทยานิพนธ์ Thesis	14(0-42-28)

Research Activity in the department of Pharmacology, Faculty of Science, Prince of Songkla University in 2006

Recent research topics are as follow :

1. **Studies on Analgesics, antipyretics and Anti-inflammatory Activities of methanol Extract of *Piper sarmentosum* leaves in Experimental Animals.**
2. **Effect of *Curcuma aeruginosa* Roxb. on Rat Uterine Contraction.**
3. **Hypoglycemic Effect of the Crude Extract of *Mitragyna speciosa Korth.* Leaves.**
4. **Effects of Kratom Leaves Extract on Gastrointestinal Tract.**
5. **Chronic Toxicity Study of the Crude Extract of *Mitragyna speciosa* Korth. Leaves.**
6. **Analytical Method Development and Pharmacokinetics Study of mitragynine in Rats.**
7. **Acute and subchronic toxicity study of the medicinal plants used in as antimicrobial agents in AIDS-patients.**
8. **Effect of Efavirenz on the Pharmacokinetics of Ketoconazole in HIV-infected Patients.**
9. **Effect of Rifampin on the Pharmacokinetics of Risperidone in Normal Healthy Volunteers.**
10. **Bioequivalence Study of Risperidone.**
11. **.Bioequivalence Study of Quetiapine.**

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่ .....

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

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

อาชีพ ..... ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีจะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย

O เป็นรายปี ปีละ 200 บาทถ้วน

O ครั้งเดียว 1,000 บาทถ้วนสำหรับสมาชิกตลอดชีพ

ลงชื่อ ....

( )

เรียน

รศ.สมใจ นครชัย
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล
ถนนศรีอยุธยา
กทม. 10400

ทะเบียนประวัติ

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

2. เกิดวันที่ .....เดือน.....พศ.....
3. ตำแหน่งหน้าที่หรือตำแหน่งทางวิชาการในปัจจุบัน .....
.....
4. สถานที่ทำงาน
.....
.....
..... โทรศัพท์/ แฟกซ์ .....
e-mail address .....
5. ที่อยู่ปัจจุบัน
.....
.....
6. ประวัติการศึกษาขั้นอุดมศึกษา (เรียงลำดับจากวุฒิสูงสุด)

ปี พ.ศ.	ชื่อสถานศึกษา	วุฒิที่ได้รับ
.....		
.....		
.....		

7. สาขาหรือแขนงวิชาที่สนใจหรือเชี่ยวชาญเป็นพิเศษ
.....
.....
.....
.....

รายนามคณะกรรมการที่ปรึกษาและบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระประจำปี พ.ศ. 2547-2549

คณะกรรมการที่ปรึกษา	ภก.พลตรี สุนันท์ โรจนวิภาต
	ศ.ดร.อำนวย ถิฐาพันธ์
	รศ. พลตรี ตร.ทัศนัย สุริยจันทร์
	รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
	รศ.น.สพ.พีระพล อยู่สวัสดิ์
	ผศ. นพ.ดร.วิทยา ตันสุวรรณนนท์
คณะกรรมการบริหาร	
นายกสมาคม	ภก.รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
อุปนายก	ภญ.รศ.ดร.ไขแสง โรจนสถาพร
ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม	ดร.อุดม จันทรารักษ์ศรี
เลขาธิการ	ภญ.รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา
ฝ่ายวิชาการ	ภญ.รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
เหรัญญิก	ภญ.รศ.ดร.จงกล เที่ยงดาห์
ปฏิคม	รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา
นายทะเบียน	ภญ.รศ.สมใจ นครชัย
บรรณาธิการวารสาร	ภญ.รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
กรรมการกลาง	รศ.นพ.ประวิทย์ อัครเสรีนนท์
	ผศ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม
	ภญ.ผศ.ดร.ชวนี ทองโรจน์
	ภญ.ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์
	ภญ.รศ.ดร.มยุรี ตันติสิระ
	ผศ.นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล

กิตติกรรมประกาศ

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ขอขอบพระคุณ
ผู้ให้การสนับสนุนการจัดประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 28
วันที่ 23-25 มีนาคม 2549 ดังต่อไปนี้

บริษัทโอสถสภาจำกัด

บริษัทไฟเซอร์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทแอตแลนติก

บริษัทสยามฟาร์มาซูติคอล

บริษัทเครื่องดื่มกระทิงแดง จำกัด

บริษัทโคคา-โคล่า (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทเซอร์เวีย (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทเนสท์เล่(ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทไทยนครพัฒนาจำกัด

บริษัทเซอริ่ง-พลาว(ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทโรช ไดแอกโนสติก (ประเทศไทย) จำกัด