

การทดสอบการระคายเคืองของยาหยอดตา ซัลฟาเซตาไมด์ II : ในคน

ปราโมทย์ ธีรพงษ์*, กฤษณา ไกรสินธุ์, ศิริวรรณ บ่อมจักรศิลป์, วีระมล บุญทด,
มัทธนา วาณิชกรพิพัฒน์, ปรีชา วรรณะพาหุณ, ประเสริฐ สวงกัน, เรณู ศรีทองแท้

*ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และ
องค์การเภสัชกรรม กระทรวงสาธารณสุข กรุงเทพมหานคร

IRRITABILITY TEST OF SULFACETAMIDE EYE DROPS II : IN MAN

Pramote Teerapong*, Krisana Kraissintu, Sirivan Pomchakrasilp,
Veeramol Boonthud, Montana Vanishkornpipat, Preecha Wonnapharhoun,
Prasert Suan-gun, Raenu Srithongthae

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University*, and
Government Pharmaceutical Organization, Ministry of Public Health,
Bangkok, Thailand

Abstract

Although it was found that 10% sulfacetamide ophthalmic solution produced negligible mild eye irritation in rabbits, the solution was further studied for irritability and other topical adverse effects in 24 volunteers. An approximate volume of 0.05 ml. (2 drops) of 0.9% sodium chloride solution for injection and 10% sulfacetamide ophthalmic solution were instilled into conjunctival sacs of left and right eyes respectively every 2 hours, 3 times a day (9.00, 11.00 and 13.00 hr) for 7 days. Both solutions did not cause corneal cloudiness (opacity) or damage, did not produce conjunctivitis, did not cause swelling (edema), congestion, hemorrhage of the iris, did not alter pupillary light reflex and vision, neither caused superinfection nor allergic reactions. However, only the sulfacetamide eye drops produced brief and mild sensation of pain or burning when contacting the eyes.

ถึงแม้การทดสอบการระคายเคืองของยาหยอดตาซัลฟาเซตตามิโดในกระต่าย จะได้ผลน่าพอใจ กล่าวคือ ยาอาจทำให้ระคายเคืองเล็กน้อย (1) แต่โครงสร้างและคุณสมบัติของนัยน์ตากระต่ายไม่เหมือนนัยน์ตาของคนทีเดียว (2) เช่น กระต่ายมีเปลือกตาที่ 3 (nictitating membrane) และมีกระจกตา (cornea) บางกว่าของคน (0.37 เทียบกับ 0.5 มม.) กระต่ายมีน้ำตาออกมาน้อยกว่า นัยน์ตากระต่ายมี pH ประมาณ 8.2 แต่ของคนประมาณ 7.2 กระต่ายมี Harderian glands แต่ไม่มี Bowman's membrane นัยน์ตากระต่ายอาจไวต่อสารทดสอบไม่เท่ากับของคน (3,4) เช่น นัยน์ตากระต่ายไวต่อแอมฟูและยาด้านฮิสตามีนน้อยกว่านัยน์ตาคน (5,6) แต่ไวต่อสู้น้ำตาลดแรงถึงผิวบางอย่างและ piperonyl butoxide มากกว่านัยน์ตาคน (7,8,9) ดังนั้นยาทุกชนิดที่จะนำมาใช้กับนัยน์ตาคน หลังจากทดสอบในสัตว์ทดลองได้ผลเป็นที่น่าพอใจแล้ว ต้องนำมาทดสอบในคนเสียก่อน

ยาซัลฟาเคยเป็นยาที่ใช้แพร่หลายมากสำหรับป้องกัน และ/หรือ รักษาโรคติดเชื้อ แต่ปัจจุบันความนิยมใช้ยาซัลฟาได้ลดลง อย่างไรก็ตามมียาซัลฟาประมาณ 7 ชนิด ผลิตในรูปยาทาภายนอกสำหรับรักษาการติดเชื้อที่นัยน์ตา ได้แก่ sulfacetamide sodium (10 - 30% eye drops, 10% ointment), sulfisoxazole diolamine sodium (sulphafurazole diethanolamine) (4% eye drops และ ointment), mafenide propionate (5% eye drops และ ointment), sulfathiazole (5% ointment), sulfadiazine sodium (5% ointment), sulfamethizole (4% eye drops) และ sulphasomidine-Z (10% eye drops) ในบรรดาเหล่านี้ ยาหยอดตาซัลฟาเซตตามิโดเป็นยาที่ใช้แพร่หลายมากที่สุด และสมควรได้รับการศึกษาอีกครั้งหนึ่ง เนื่องจากเป็นยาหยอดตาที่มีจำหน่าย และใช้แพร่หลายตัวหนึ่งในประเทศไทย แต่ยากลุ่มซัลฟาเป็นยาที่อาจก่อให้เกิดการระคายเคือง กระตุ้นร่างกายให้ไวต่อยา และอาจก่อให้เกิดอาการแพ้รุนแรงถึงเสียชีวิต (แม้แต่ยาหยอดตาซัลฟาเซตตามิโด) เช่น เกิด Stevens-Johnson syndrome, systemic lupus erythematosus (SLE)-like syndrome (10,11,12) และเพราะดวงตาเป็นอวัยวะที่มีค่ามากที่สุดอวัยวะหนึ่งของร่างกาย การใช้ยาหรือสารเคมีใดๆ กับนัยน์ตา จึงต้องระมัดระวังมากเป็นพิเศษ และมากกว่าการใช้ยาหรือสารเคมีกับผิวหนัง

วิธีการ

คัดเลือกอาสาสมัครไม่จำกัดเพศมา 24 คน อายุระหว่าง 20-45 ปี ตรวจสอบความปกติของนัยน์ตาก่อนการทดลอง ซึ่งอาสาสมัครทุกคนต้องมีนัยน์ตาปกติทั้งสองข้าง เริ่มทดลองโดยหยอดตาซ้ายอาสาสมัครด้วยน้ำเกลือบริสุทธิ์สำหรับฉีด (0.9% NaCl) (pH 6.89-6.95) 2 หยด (0.05-0.1 มล.) เพื่อไว้สำหรับเปรียบเทียบ (control) และหยอดตาขวาด้วยยาหยอดตาซัลฟาเซตตามิโดความเข้มข้น 10% (pH 7.13-8.12) 2 หยดที่แฉ่งเยื่อตา(conjunctival sac) ทั้ง 2 ข้าง ทำการหยอดทุก 2 ชั่วโมง วันละ 3 ครั้ง (ที่เวลาประมาณ 9.00, 11.00 และ 13.00 น.) เป็นเวลา 7 วัน สังเกตดูการเปลี่ยนแปลงทุกอย่างที่เกิดขึ้นกับนัยน์ตาทั้งสองข้าง เช่น การระคายเคืองและอักเสบที่กระจกตา เยื่อตาและม่านตา การเปลี่ยนแปลงในขนาดรูม่านตา การมองเห็นและความรู้สึก (sensation) ของประสาทสัมผัสที่ตา ที่เวลา 1, 120 นาที และ 24 ชั่วโมง ถ้ายังมีความผิดปกติเกิดขึ้น ทำการตรวจดูต่อทุก 24 ชั่วโมง จนกว่าจะกลับเป็นปกติ

ผลการศึกษา

การเปลี่ยนแปลงที่กระจกตา ม่านตาและเยื่อตา

น้ำเกลือบริสุทธิ์สำหรับฉีด และยาหยอดตาซัลฟาเซตตามิโด ไม่ทำให้กระจกตาขุ่นทึบหรือมีบาดแผล ไม่ทำให้ม่านตาบวมแดง เลือดคั่ง เลือดออก หรือชำรุดเสียหาย ไม่ทำให้เยื่อตาที่ลูกตาและที่ด้านในเปลือกตาบนและล่างบวมแดงในอาสาสมัครทั้งหมด (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลง (การระคายเคือง) กระจกตา ม่านตา และเยื่อตา

	ตาซ้าย (n=24) น้ำเกลือบริสุทธิ์สำหรับฉีด		ตาขวา (n=24) ซัลฟาเซตตามิโด 10%	
	ความรุนแรง	อุบัติการณ์	ความรุนแรง	อุบัติการณ์
กระจกตา	0	0/24	0	0/24
เยื่อตา	0	0/24	0	0/24
ม่านตา	0	0/24	0	0/24

การตอบสนองต่อแสงและการเปลี่ยนแปลงขนาดรูม่านตา

น้ำเกลือบริสุทธิ์สำหรับฉีดและยาหยอดตาซัลฟาเซตดาไมด์ ไม่มีผลต่อการตอบสนองต่อแสงของม่านตา และไม่ทำให้ขนาดรูม่านตาเปลี่ยนแปลงในอาสาสมัครทั้งหมด (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงขนาดรูม่านตา*

	ตาซ้าย (มม.)	ตาขวา (มม.)
ขนาดรูม่านตาก่อนหยอดยา	2.8 ± 0.03	2.73 ± 0.04
การเปลี่ยนแปลงขนาดรูม่านตาทหลังหยอดยา (1 นาที)	0.03 ± 0.03	0.03 ± 0.05

*n = 24

การเกิดการติดเชื้อแทรกซ้อน

น้ำเกลือบริสุทธิ์สำหรับฉีดและยาหยอดตาซัลฟาเซตดาไมด์ซึ่งมีฤทธิ์กว้าง ไม่ทำให้เกิดการติดเชื้อแทรกในอาสาสมัครทั้งหมด

การเปลี่ยนแปลงในการมองเห็น

น้ำเกลือบริสุทธิ์สำหรับฉีดและยาหยอดตาซัลฟาเซตดาไมด์ ไม่ทำให้การเห็นภาพลดลง ตามืด ตาพร่า หรือเห็นภาพซ้อน ในอาสาสมัครทั้งหมด

การเปลี่ยนแปลงในความรู้สึก

น้ำเกลือบริสุทธิ์สำหรับฉีด ไม่ทำให้เกิดอาการ เจ็บ แสบ คัน ร้อน ในอาสาสมัครเลย แต่ยาหยอดตาซัลฟาเซตดาไมด์ทำให้เกิดความรู้สึกแสบหรือเจ็บเล็กน้อยเพียงครั้งเดียว (น้อยกว่า 1 นาที) ขณะที่ยาสัมผัสส่นัยน์ตา ในอาสาสมัครทั้งหมด

การเกิดการแพ้

ในการทดลองครั้งนี้ ไม่พบอาการแพ้ใดๆ จากยาหยอดตาซัลฟาเซตดาไมด์ และน้ำเกลือบริสุทธิ์สำหรับฉีด ในอาสาสมัครทั้ง 24 คนเลย

วิจารณ์

Hellauer ได้เรียงลำดับความไวของการเกิดการระคายเคืองที่นัยน์ตาคือสารเคมีในสัตว์ชนิดต่างๆ จากมากไปหาน้อยคือ วัว คน กระต่าย สุนัข และแมว (13) แต่ Battista และ McSweeney เชื่อว่า นัยน์ตากระต่ายไวต่อการระคายเคืองมากกว่านัยน์ตาคน (2) อาจเป็นเพราะกระต่ายมีเส้นเลือดรอบกระจกตา (limbus) มาก และเส้นเลือดแผ่เข้าไปในกระจกตา (pannus formation) จึงมีการอักเสบง่ายกว่านัยน์ตาคนและลิง (14,15) มีรายงานว่า สารบางชนิดก่อให้เกิดการระคายเคืองต่อนัยน์ตากระต่ายง่ายกว่านัยน์ตาคน เช่น cresol, ethylene glycol, selenium sulfide และซีลีเนียม เป็นต้น (16) ดังนั้นผลการทดลองจากสัตว์อาจไม่สอดคล้องกับผลในคนเสมอไป ความจริงยังมีปัจจัยอื่นๆ อีกหลายประการ ที่เกี่ยวข้องหรือมีอิทธิพลต่อผลการทดสอบการระคายเคือง นอกเหนือจากความแตกต่างในชนิดของ สัตว์ทดลอง ได้แก่ 1) ชนิดของสารหรือความแตกต่างกันของสาร — สารต่างชนิดกันก่อให้เกิดการระคายเคืองไม่เท่ากัน 2) รูปแบบยาเตรียม — ยาเตรียมที่เป็นของแข็งระคายเคืองมากกว่า ยาเตรียมที่เป็นน้ำ 3) วิธีหยอด — หยอดแล้วไม่ล้างระคายเคืองมากกว่าหยอดแล้วล้างออก 4) คุณสมบัติทางชีวเคมีของสาร เช่น การจับกับเนื้อเยื่อ โปรตีนหรือเอนไซม์ของสาร 5) คุณสมบัติทางเคมีของสาร เช่น ขนาดหรือน้ำหนักโมเลกุล ชนิดของเกลือและโครงสร้างของสาร เป็นต้น 6) คุณสมบัติทางฟิสิกส์ เช่น การแตกตัว การมีขั้วของสาร (polarity) ความเข้มข้น (17,18) ความคงตัว การละลายในไขมันและ partition coefficient

ความถี่และระยะเวลาที่ยาสัมผัสนัยน์ตามีผลต่ออาการระคายเคือง โดยที่ยาสัมผัส นัยน์ตาบ่อยครั้งหรือสัมผัสอยู่นานทำให้เกิดการระคายเคืองมากกว่าการให้ยานานๆ ครั้ง หรือให้เพียง ระยะเวลาสั้นๆ และถ้ายาสัมผัสนัยน์ตานานกว่า 10-20 วินาที แม้จะล้างยาออก ก็ยังเกิดการระคายเคืองได้ (19,20) สารลดแรงตึงผิวชนิดประจุบวก (cationic detergent) ทำให้เกิดการระคายเคืองมากกว่าพวกประจุลบ (anionic) หรือเป็นกลาง (nonionic) ตามลำดับ (21, 22) อายุ เพศและพันธุ์ของสัตว์ทดลอง มีส่วนทำให้ผลการทดลองแปรผันได้ (23) ดังนั้นจึงควรทำให้ปัจจัยต่างๆ คงที่ตลอดการทดลองให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ อนึ่งถึงแม้ยาซิลฟาเซทาไมด์ที่ใช้

ทดลองมี pH แปรผันระหว่าง 7.13-8.12 แต่นัยน์ตาสามารถทนต่อ pH ได้ในช่วง 3-11 (24, 25) หรือสูงกว่านั้น (26) ถ้า pH สูงเกินไป (> 12) อาจเกิดการชำรุดเสียหายที่เนื้อกระจกตาอย่างถาวร (25,27,28,29)

สำหรับการทดลองโดยวิธีหยอดยาโดยไม่ล้างออก ทุก 2 ชั่วโมง วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 7 วัน พบว่ายาหยอดตาซัลฟาเซตาไมด์ ความเข้มข้น 10% ไม่ทำให้เกิดการขุ่นตมหรือมีบาดแผล (หรือเกิดเส้นเลือดแผ่เข้าไปที่กระจกตา ไม่ทำให้เกิดอาการบวมแดงของ เยื่อบุตา และด้านในเปลือกตา ไม่ทำให้เกิดอาการบวมแดง เลือดคั่ง เลือดออก เป็นแผล หรือชำรุดเสียหายที่ม่านตา ไม่พบ Tyndall phenomenon แต่ม่านตาดอมสนองต่อแสงปกติ ไม่เปลี่ยนแปลงการมองเห็น ไม่เกิดภาพซ้อนหรือมัว ไม่เกิดการติดเชื้อแทรกซ้อน แต่ยาก่อให้เกิดความรู้สึกแสบหรือเจ็บสักระยะหนึ่งขณะที่ยาสัมผัสนัยน์ตา

คำขอบคุณ

ผู้วิจัยขอขอบคุณองค์การเภสัชกรรม กระทรวงสาธารณสุข ที่ได้ให้การสนับสนุนการวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

1. ปราโมทย์ ชีรพงษ์, กฤษณา ไกรสินธุ์, ศิริวรรณ บัอมจักรศิลป์ และคณะ, การทดสอบการระคายเคืองของยาหยอดตาซัลฟาเซตาไมด์ I : ในกระต่าย. : วารสารเภสัชวิทยา 2529; 8:1-12
2. Battista SP, McSweeney ES Jr. Approaches to quantitative method of testing eye irritation. J Soc Cosmet Chem 1965;16:119-31.
3. Ballantyne B, Swanston DW. The irritant potential of dilute solutions of ortho - chlorobenzylidene malononitrile(CS) on the eye and tongue. Acta Pharmacol Toxicol 1973;32:266-77.
4. Ballantyne B, Swanston DW. The irritant effects of dilute solutions of dibenzoxazepine (CR) on the eye and tongue. Acta Pharmacol Toxicol 1974; 35:412-23.

5. Grant WM, Loeb DR. Effect of locally applied antihistamine drugs on normal eye. *Arch Ophthalmol* 1948;39:553-4.
6. Gaunt F, Harper KH. The potential irritancy to the rabbit eye of certain commercial available shampoos. *J Soc Cos Chem* 1964;15:209-30.
7. Fairhall LT. Industrial toxicology. 2nd ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1957.
8. Beckley JH. Comparative eye testing : Man VS Animal. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965;7:93-101.
9. Harris LS, Kahanowica Y, Shimmyo M. Corneal anesthesia induced by soaps and surfactants, lack of correlation in rabbits and humans. *Ophthalmologica* 1975;170:320-5.
10. Gottschalk HR, Stone OJ. Stevens-Johnson syndrome from ophthalmic sulfonamide. *Arch Dermatol* 1976;112:513-4.
11. Rubin Z. Ophthalmic sulfonamide-induced Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1977;113:235-6.
12. Adams JD. Drug induced lupus erythematosus - a case report. *Aust J Dermatol* 1978;19:31-2.
13. Hellauer HF. Sensibilitat und acetylcholingehalt der hornhaut verschiedener tiere und des menschen. *Zeitschrift Fur Vergleichende Physiologie* 1950;32:303-10.
14. Mann I, Pullinger BD. A study of mustard gas lesions of the eyes of rabbits and men. *Proc Roy Soc Med* 1942;35:229-44.
15. Buehler EV, Newmann EA. A comparison of eye irritation in monkeys and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1964;6:701-10.
16. McDonald TO, Seabaugh V, Shaddock JA, Edelhauser HF. Eye irritation In : Marzulli FN, Maibach HI, eds. *Dermatotoxicology*. 2nd ed. Washington : Hemisphere Publishing Corporation, 1983:555-610.
17. Marzulli FN, Simon ME. Eye irritation from topically applied drugs and cosmetics : preclinical studies. *Am J Ophthalmol* 1971;48:61-79.
18. Bucher K, Bucher KE, Walz D. The topically irritant substance : essentials - bio - tests - predictions. *Agents and Actions* 1981;11:515-9.
19. Davies RE, Kynoch SR, Liggett MP. Eye irritation test : an assessment of maximum delay time to remedial irrigation. *J Soc Cosmet Chem* 1976;27:301-6.
20. Seabaugh UM, Osterberg RE, Hocheisal CA, Murphy J, Bierbower G. A comparative study of rabbits ocular reactions to various exposure times to chemicals. The 15th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Atlanta, Ga, 1976.
21. Hazelton LW. Relation of surface active properties to irritation of the rabbit eye. *Proc Sci Sect Toilet Goods Assoc* 1952;17:5-9.

22. Carter LM, Duncan G, Rennie GK. Effects of detergents on the ionic balance and permeability of isolated bovine cornea. *Exp Eye Res* 1973;17:490-6.
23. Weltman AS, Sparber SB, Jurtshuk T. Comparative evaluation and the influence of various factors on eye-irritation scores. *Toxicol Appl Pharmacol* 1965;7:308-19.
24. Hughes WF. Alkali burns of the eye. *Arch Ophthalmol* 1946;35:423-49.
25. Grant MW. Toxicology of the eye. 2nd ed. Illinois : Thomas, 1974.
26. York M, Lawrence RS, Gibson GB. An *in vitro* test for the assessment of eye irritancy in consumer products-preliminary findings. *Int J Cosmet Sci* 1982;4:233-34.
27. McLaughlin RS. Chemical burns of the human cornea. *Am J Ophthalmol* 1946;29:1355-62.
28. Butscher P. Beitrag Zur Therapie von Augenschadigungen durch Thioglykulsaur bei der Herstellung der sogenannten Kaltwelle : *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1953;122:349-50.
29. Grant MW, Kern HL. Action of alkalis on the corneal stroma. *Arch Ophthalmol* 1956;54:931-9.