



วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

- ผลของไขมันชั้นต่อแผลเปื่อยเปปติค
- SPERMATOGENESIS AND VITAMIN A DEFICIENCY
- ยาด้านอาการเศร้ารันทที่สอง
- ยีนก่อมะเร็ง
- การสอนเภสัชวิทยาและเภสัชวิทยาคลินิก

ISSN 0125-3832

ปีที่ 8 เล่มที่ 3 ก.ย.- ธ.ค. 2529

Vol. 8 No. 3 Sep.-Dec. 1986



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

คณะกรรมการบริหาร วาระ พ.ศ. 2529-2530

นายก	รศ.ดร.จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์
อุปนายก	ผศ.ดร.ไพฑูรย์ สังวรินทะ
ผู้รั้งตำแหน่งนายก	รศ.ดร.อรพรรณ มาตังกสมบัติ
เลขาธิการ	รศ.ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน
เหรัญญิก	พ.ท.หญิงสุเพ็ญ ภักธกิจวานิช
ปฎิคม	รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์
นายทะเบียน	ผศ.ดร.ลัดดาวัลย์ การะโชติ
กรรมการวิชาการ	รศ.ดร.มธุรส รุจิรวัดณ์
บรรณาธิการวารสาร	พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
กรรมการ	รศ.นพ.กรังไกร เจนพานิชย์
	ภญ.สมทรง สักดิ์ศรี
	ภก.กมล สวัสดิ์มงคล
	ดร.ภักดี โพธิศิริ
	ผศ.ดร.วรา พานิชเกรียงไกร
	ผศ.อโนชา อุทัยพัฒน์

EXECUTIVE COMMITTEE 1986-1987

President	Jutamaad Satayavivad
Vice-President	Paitoon Sanvarinda
President Elect	Oraphan Matangkasombat
Secretary General	Pornpen Pramyothin
Treasurer	Supen Patarakitvanit
Reception Secretary & Public Relation	Prasan Dhumma-Upakorn
Registrar	Laddawan Karachot
Chairman of Scientific Section	Mathuros Ruchirawat
Editor	Dhasanai Suriyachan
Members	Krunkrei Chenpanich
	Somsong Suksri
	Kamol Sawasdimongkol
	Pakdee Pothisiri
	Wara Panichkriangkrai
	Anocha Utaipatana

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ปีที่ 8 เล่มที่ 3 ก.ย. - ธ.ค. 2529

Vol. 8 No. 3 Sep. - Dec. 1986

สารบัญ CONTENTS

รายงานวิจัย ORIGINAL ARTICLE

- 139 ผลของไขมันชั้นต่อการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังกระเพาะอาหาร
และลำไส้เล็กดูโอเดนิมในผู้ป่วยแผลเปื่อยเปปติก : รายงาน
เบื้องต้นในผู้ป่วย 10 ราย
ฉวีวรรณ พฤษสุพันธ์, บรรจบ อินทรสุขศรี, มานิต สีโทสวัสดิ
นันทพร นิลวิเศษ, อมรินทร์ ปรีชาวุฒิ, สุวัฒน์ วิมลวัฒนาภักดิ์
- 153 Failure of inducing spermatogenesis with FSH, LH
and testosterone in vitamin A deficient rat
*Vichitra Leardkamolkarn, Reon Somana
Sasitorn Rojananuengnit and Pichit Tosukhowong*

บทความปริทัศน์ REVIEW ARTICLE

- 161 ขาด้านอาการเศร้ารุ่นที่สอง
สุนันทา ฉันทจุฑิกพงศ์, เสรี อีรพงษ์, ปราโมทย์ อีรพงษ์
- 187 ยีนก่อมะเร็ง
สิริฤกษ์ ทรงศิริไโล
- 201 จดหมายถึงบรรณาธิการ
ทัศน์ัย สุริยจันทร์
- 215 ดรรชนีเรื่อง
- 217 ดรรชนีผู้พิมพ์

การประชุมวิชาการในโอกาสครบรอบ 10 ปี

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

1-2 ธันวาคม 2530

ณ ธนาคารกสิกรไทย สำนักงานใหญ่

ผลของขมิ้นชันต่อการเปลี่ยนแปลงเยื่อบุผนังกระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กดูโอดีนัม ในผู้ป่วยแผลเปื่อยเปปติก รายงานเบื้องต้นในผู้ป่วย 10 ราย

ฉวีวรรณ พฤกษ์สุนันท์¹, บรรจบ อินทรสุขศรี², มานิต ลีโทชาวลิต³,
นันทพร นิลวิเศษ¹, อมรินทร์ ปรีжавูดิ⁴, สุวัฒน์ วิมลวัฒนาภักดิ์¹

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

²ภาควิชาศัลยศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

³กองโสตถกรรม วชิรพยาบาล

⁴ภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

EFFECT OF THE LONG TURMERIC (CURCUMA LONGA LINN) ON HEALING OF PEPTIC ULCER : A PRELIMINARY REPORT OF 10 CASES STUDY

Chaweewan Prucksunand¹, Bunjob Indrasukhsri², Manit Leethochawalit³,
Nantaporn Nilvises¹, Amarin Prijavudhi⁴, Suwat Wimolwattanapun¹

^{1,2}Departments of Pharmacology and Surgery, Faculty of Medicine
Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700

³Division of Gastroenterology, Department of Medicine,
Vajira Hospital, Bangkok 10300

⁴Department of Clinical Chemistry, Faculty of Medical Technology,
Mahidol University, Bangkok 10700

Abstract

The effect of capsule - filled turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer was studied endoscopically in gastric and duodenal ulcer patients with abdominal pain. The drug was given orally with the dose of 2 capsules (250 mg each) four times daily, one half to an hour before meals and at bed time. Endoscopic examinations were done periodically at 0,4,8 and 12 weeks after starting treatment. Among the 10 patients treated, 8 were men and 2 were

women with age ranging from 16 to 60 years. Eight patients suffered from duodenal ulcer and the rest have gastric ulcer. The ulcer sizes varied between 0.5 and 1.5 cm. in diameter. The ulcers were completely healed in 5 patients (50%) within 4 weeks or 7 patients (70%) within 4 to 12 weeks.

Effects on blood chemistry were also studied in 30 patients with abdominal pain. Among these patients 10 have peptic ulcer confirmed by endoscopic examinations, the others have clinical symptoms and physical findings suggestive of peptic ulcer, gastritis or duodenitis or non-ulcer dyspepsia. The comparative studies of blood collected before and after 4 weeks of treatment showed no change in hematologic system, liver and renal functions.

Adverse effects observed were relatively few, including constipation in 3 cases, and allergic skin rashes in 2 cases, while other patients were free of any unwanted effect.

ขมิ้นชัน เป็นพืชสวนครัวซึ่งเป็นประโยชน์ในยาพื้นบ้านหลายประการ มาแต่โบราณ (1,2,3) ใช้กินเป็นยาคุมธาตุ (4) เจ่าสดใช้รับประทานแก้ท้องร่วงได้ ผงขมิ้นละลายน้ำทาแก้โรคผิวหนังคัน ผ่าเชื้อโรคทั้งเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราบางชนิด (5,6,7) มีปรากฏใช้เป็นสิ่งประทึนผิวของสตรีมานาน ขมิ้นเป็นพืชที่แนะนำให้ใช้ในการสาธารณสุขมูลฐาน ตามนโยบายของรัฐบาลด้านสาธารณสุข ดังปรากฏในแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ ฉบับที่ 5 ขมิ้นเป็นพืชสมุนไพร 1 ใน 5 ชนิดที่ปรากฏว่าใช้เดี่ยวๆ ได้ผล (8) แนะนำให้ใช้ทาผิวหนังและใช้ในแผลสด ใช้บรรเทาอาการท้องเดิน ท้องอืดเพื่ออาหารไม่ย่อย มีปริมาณขายส่ง 39.8 ตันต่อปี และใช้ในโรงงานอุตสาหกรรมยาแผนโบราณ 6.036 ตันต่อปี (9)

จากข้อมูลที่แพทย์แผนโบราณใช้ขมิ้นกินเป็นยาคุมธาตุ (4) และจากรายงานผู้ใช้น้ำลูกกลอนขมิ้นรักษาอาการปวดท้องที่มีอาการขึ้นคลื่นไส้มีแผลเปื่อยในกระเพาะอาหารได้ผลในหลายราย (1) ผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาผลของการใช้ยาสมุนไพร "ขมิ้นชัน" ในการระงับอาการปวดท้องของผู้ป่วยที่มีแผลเปื่อยในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กดูโอติซึม ซึ่งเป็นโรคพบบ่อยมากว่าอาการปวดท้องที่บรรเทาลงนั้นสัมพันธ์กับการหายของแผลที่เยื่อผนังกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กหรือไม่ โดยใช้กล้องส่องตรวจดูภายในระบบทางเดินอาหารส่วนต้น และเมื่อใช้ยาขมิ้นนี้เป็นเวลานาน 4 สัปดาห์ติดต่อกันจะเป็นอันตรายต่อผู้ป่วยหรือไม่ โดยดูผลเคมีของเลือดของ

ผู้ป่วยก่อนและหลังรับประทานยา เพื่อให้ประชาชนมั่นใจในผลการรักษาและความปลอดภัยในการใช้ยา

วิธีการ

การศึกษาเกี่ยวกับผลของขมิ้นต่อการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้น

1. เลือกผู้ป่วย ที่มีอาการปวดท้องและมีอาการที่บ่งถึงภาวะแผล เปื่อยในกระเพาะอาหารและ/หรือลำไส้เล็กดูโอติ้นัม
2. อาการอยู่ในระยะกำเริบ (acute exacerbation)
3. ศึกษาในผู้ป่วยทั้งเพศหญิงและชาย อายุในช่วง 16 ถึง 60 ปี
4. ทำการส่องกล้องตรวจดูลักษณะพยาธิสภาพของเยื่อเมือก เลือกรายมีแผลที่ลำไส้เล็กดูโอติ้นัม ขนาด 0.5 ถึง 2.0 ซม. (เฉลี่ย 1.5 ซม.) ถ่ายรูปไว้เป็นภาพเปรียบเทียบ
5. ให้ยาขมิ้นชัน (*Curcuma longa* Linn) ในรูปแคปซูลขนาด 250 มก. รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 4 ครั้ง ก่อนอาหารครึ่งชั่วโมงและก่อนนอน ติดต่อกันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ (แม้จะหายปวดท้องแล้วก็ตาม)
6. นัดมาทำการส่องกล้องอีกครั้ง เพื่อศึกษาเปรียบเทียบพยาธิสภาพของเยื่อเมือกและลักษณะพร้อมทั้งขนาดของแผลหลังให้ยา แล้วถ่ายรูปไว้
7. เปรียบเทียบผลการศึกษาจากข้อ 4 และข้อ 6

การศึกษาเกี่ยวกับผลของขมิ้นต่อการเปลี่ยนแปลงเคมีของ เลือดและโลหิตวิทยา

1. เลือกผู้ป่วยที่ปวดท้องและมีอาการที่บ่งถึงภาวะแผล เปื่อยในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กดูโอติ้นัม อาการอยู่ในระยะกำเริบ
2. ศึกษาในผู้ป่วยทั้งเพศหญิงและเพศชาย อายุในช่วง 16 ถึง 60 ปี
3. ชักประวัติและทำการตรวจร่างกายผู้ป่วย เลือกรายที่บ่งถึงภาวะผิดปกติ

ของระบบทางเดินอาหารส่วนต้น ได้แก่ แผลเปื่อย หรือมีการอักเสบ หรือท้องอืด ท้องเฟ้อ

4. ให้ยาขมิ้นชันในรูปแคปซูล ขนาด 250 มก. รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 4 ครั้ง ก่อนอาหารครึ่งถึงหนึ่งชั่วโมงและก่อนนอน เป็นเวลา 4 สัปดาห์ติดต่อกัน

5. เจาะเลือดจากหลอดเลือดดำที่แขน เพื่อทำการตรวจเคมีของเลือดและโลหิตวิทยา ก่อนและหลังรับประทานยา และเปรียบเทียบผลเลือดทั้งสองครั้ง

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าโครงการศึกษาเป็นผู้ป่วยมีอาการปวดท้องและแสบท้อง เวลาหิว ขณะท้องว่าง และหลังรับประทานอาหารรสเผ็ด บางรายตื่นกลางดึกเพราะปวดท้อง มีผู้ป่วย 1-2 ราย มีเลือดออกทางกระเพาะอาหารด้วย ซึ่งบางรายอาเจียนเป็นเลือด (hematemesis) และบางรายถ่ายอุจจาระดำ (melena)

ผู้ป่วยเหล่านี้รับประทานอาหารไม่เป็นเวลา มีประวัติปวดท้องเป็นๆหายๆ เป็นเดือนจนถึงเป็นปี อาการบ่งถึงภาวะแผลเปื่อยในกระเพาะอาหาร และอาการกำเริบในระยะมีความเครียด นอกจากนี้เป็นผู้ป่วยที่มีประวัติรับประทานยาแก้ปวด บางรายนิยมรับประทานอาหารรสเผ็ด ดื่มชา กาแฟ สุรา และสูบบุหรี่ มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 30 ราย เป็นชาย 16 ราย หญิง 14 ราย อายุระหว่าง 16-60 ปี (ตารางที่ 1)

ทำการตรวจด้วยกล้องส่องตรวจในผู้ป่วย 30 ราย พบเพียง 15 ราย มีแผลที่ duodenal bulb และ angulus เลือกรายที่มีแผลขนาด 0.5-1.5 ซม. ได้ให้ขมิ้นรับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 4 ครั้ง ก่อนอาหารครึ่งชั่วโมงถึง 1 ชั่วโมง และก่อนนอนทุกวัน ติดต่อกันเป็นเวลานาน 4 หรือ 12 สัปดาห์ พบว่าอาการปวดท้องหายไปในวัน สัปดาห์ที่ 2 และ 3 ศึกษาติดตามผลครั้งแรกโดยการส่องกล้องเมื่อครบสัปดาห์ที่ 4 ครั้งต่อไปเมื่อครบสัปดาห์ที่ 8 และ 12 มีผู้ป่วยกลับมารับการตรวจซ้ำเพียง 10 ราย ซึ่งจาก 10 ราย นี้มีการหายของแผล 7 ราย ได้ตัวอย่างภาพถ่ายจากการส่องกล้อง 1 ราย (ผู้ป่วยรายที่ 3)

ผู้ป่วยอีก 20 ราย ได้รับการตรวจร่างกายแต่ไม่ได้ทำการส่องกล้อง ผู้ป่วย

ตารางที่ 1. ผลของยาขมิ้น (*Curcuma longa* Linn) ต่อการหายของแผลเปปติค

รายที่	อายุ (ปี)	เพศ	แผลเปปติค		การติดตามผล	การติดตามผล	การติดตามผล
			ขนาด (มม.)	บริเวณที่พบ	ครั้งแรก (4 สัปดาห์)	ครั้งที่ 2 (8 สัปดาห์)	ครั้งที่ 3 (12 สัปดาห์)
1	21	ญ	15	D.U. (bulb)	แผลหาย		
2	31	ช	5x5	G.U. (angulus)	แผลหาย		
3	48	ช	10x10	D.U. (inferior) H ₁ stage	ขนาดลดลง (5x5) new D.U. (inferior) (5x10)	แผลหาย H ₁ stage (5x10)	แผลหาย
4	63	ช	7x7 8x8 7x7	D.U. (superior) G.U.I G.U.II	แผลหาย		
5	20	ช	10x10	D.U. (bulb)	ขนาดเท่าเดิม เปลี่ยนยา		
6	16	ช	7x7	D.U. (inferior)	แผลหาย		
7	50	ญ	5x5	D.U. (anterior)	แผลหาย		
8	28	ช	5x5	D.U. (base)	red scar	แผลหาย	
9	29	ช	5x5	D.U. (anterior)	red scar	new D.U. (inferior) (3x3) เปลี่ยนยา	
10	34	ช	7x7	D.U. (anterior)	ขนาดเท่าเดิม เปลี่ยนยา		

ช = เพศชาย ญ = เพศหญิง D.U. = duodenal ulcer G.U. = gastric ulcer

ได้รับยาหมิ่นรักษาอาการปวดท้องที่มีลักษณะคล้ายอาการของแผลเปปติคดังกล่าว รวมเป็นเวลา 4 สัปดาห์ติดต่อกัน ผู้ป่วยทุกรายมีอาการเป็นที่น่าพอใจ กล่าวคืออาการปวดท้องหายไปในวัน สัปดาห์ที่ 1 และ 2 ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารธรรมดาได้ ไม่จำเป็นต้องให้อาหารอ่อน ดังเช่นก่อนได้รับการรักษา

ผู้ป่วยทั้ง 30 ราย ได้รับการเจาะเลือดเพื่อตรวจ การทำงานของตับและไต และโลหิตวิทยา ก่อนและหลังได้รับยา 4 สัปดาห์ พบผลปกติของเลือดจากการตรวจทั้งสองครั้ง (ตารางที่ 2 และ 3)

วิจารณ์

จากการศึกษาผลของหมิ่นต่อการหายของแผล เปปติคด้วยวิธีการส่องกล้องในผู้ป่วย 10 ราย (ชาย 8 ราย หญิง 2 ราย) พบว่า เป็นผู้ป่วยแผลเยื่อในลำไส้เล็กดูโอคัม (DU) เป็นส่วนใหญ่ (8 ราย) พบแผลเยื่อในกระเพาะอาหาร (GU) เพียง 2 ราย (ผู้ป่วยราย ที่ 2 และ 4) หลังจากได้รับประทานแคปซูลหมิ่นแผลหายเรียบร้อย 7 ราย (70%) โดยมีราย ละเลียดดังนี้ แผลหายภายใน 4 สัปดาห์ 5 ราย (50%) คือ ผู้ป่วยรายที่ 1, 2, 4, 6 และ 7 ; แผลหายภายใน 8 สัปดาห์ 1 ราย (10%) คือผู้ป่วยรายที่ 8 แผลหายภายใน 12 สัปดาห์ 1 ราย (10%) คือผู้ป่วยรายที่ 3 อันที่จริงผู้ป่วยรายนี้แผลแรกหายภายใน 8 สัปดาห์ และแผล ใหม่ที่พบนั้น เมื่อรักษาแล้วก็หายภายใน 8 สัปดาห์เช่นกัน แต่นับรวมเวลารักษาด้วยหมิ่นเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ใช้หมิ่นไม่ได้ผลคือผู้ป่วยรายที่ 5, 9 และ 10 ซึ่งได้เปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่น คิดเป็น 30%

ผู้ป่วยรายที่ 4 มีอาการปวดเข้าอยู่เสมอ และรับประทานยาแก้ปวดเป็นประจำ ผู้ป่วยมีอายุค่อนข้างมาก คือ 63 ปี มีประวัติความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน ก่อนหน้านั้น ผู้ป่วยเคยมาโรงพยาบาลด้วยอาการอาเจียนเป็นเลือดและถ่ายอุจจาระดำ 1-2 ครั้ง เคยได้รับการรักษาด้วย cimetidine ผู้ป่วยพอใจที่รับประทานยาหมิ่นเพราะเป็นผู้ชอบใช้สมุนไพร ผู้ป่วยรายนี้เราเลือกใช้หมิ่นในกรณีที่ไม่มีการแตกเลือด และใช้เพียง course เดียว ผู้ป่วย

ตารางที่ 2. ค่าเฉลี่ยของผลการตรวจเลือดของผู้ป่วย 30 ราย ก่อนและหลังได้รับยา

	ค่าปกติ	ก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา 4 สัปดาห์
Blood sugar	70 - 110 mg/100 ml	95.9	99.5
B.U.N.	10 - 20 mg/100 ml	10.6	12.9
Creatinine	0.7 - 1.4 mg/100 ml	1.1	1.2
Uric acid	2.5 - 8.0 mg/100 ml	5.0	5.8
Total protein	6 - 8 g/100 ml	6.7	7.1
Albumin	3.5 - 5.0 g/100 ml	3.9	4.0
Globulin	2.5 - 3.0 g/100 ml	2.8	2.9
Total bilirubin	0.15- 1.0 mg/100 ml	0.8	0.8
SGOT	8 - 40 mU/ml	18.1	19.9
SGPT	8 - 40 mU/ml	14.6	19.0
Cholesterol	150 - 300 mg/100 ml	164.1	162.9
Triglycerides	55 - 170 mg/100 ml	143.7	96.5
Alk. phosphatase	30 - 85 mU/ml	40.4	37.4
Sodium	135 - 145 mmol/l	139.6	142.1
Potassium	3.5 - 5.0 mmol/l	4.3	4.3
Calcium	8.5 -10.5 mg/100 ml	9.5	9.2
Chloride	95 - 105 mg/100 ml	100.0	98.0
Phosphorus	2.5 - 4.5 mg/100 ml	3.9	3.8
Bicarbonate	24 - 32 mmol/l	26.3	26.2

ตารางที่ 3. ค่าเฉลี่ยของผลการตรวจทางโลหิตวิทยาในผู้ป่วย 30 ราย ก่อนและหลังได้รับยา
ขมิ้น

		ค่าปกติ	ก่อนได้รับยา	หลังได้รับยา 4 สัปดาห์
R.B.C.		$4.0 - 6.0 \times 10^{12} / \text{mm}^3$	4.42	4.47
Hemoglobin		13 - 17 g/100 ml	13.34	13.33
Hematocrit		37.3 - 42.7 %	39.1	40.0
Platelets		150,000 - 400,000 per mm^3	adequate	adequate
W.B.C.		5,000 - 10,000 per mm^3	7,054	7,421
DIFFERENTIAL	Neutrophils	40 - 75 %	62.6	57.1
	Band	0 %	0.5	0.9
	Eosinophils	1 - 6 %	3.9	3.6
	Basophils	0 - 1 %	0.1	0.3
	Lymphocytes	20 - 60 %	29.5	34.9
	Monocytes	2 - 10 %	3.4	3.2

เข้าออกโรงพยาบาลบ่อย ในครั้งต่อมาที่ผู้ป่วยมีเลือดออกจากแผลหลังจากรับประทานยาแก้ปวด-
เข่ามามาก จึงไม่รับเข้าโครงการรักษาด้วยขมิ้นซ้ำอีก

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าแผลเปpticที่พบในคนไทยส่วนใหญ่เป็นแผลที่ลำไส้เล็กดู-
โอดีนัม เพื่อทดสอบประสิทธิภาพที่แท้จริงของยาขมิ้น จึงเลือกขนาดแผลใหญ่ตั้งแต่ 0.5 ซม.
ขึ้นไป ถ้าเลือกแผลที่มีขนาดเล็กเกินไป อาจเป็นแผลชนิดที่หายได้เองโดยธรรมชาติ โดยไม่
ต้องใช้ยา มีรายงานแผลหายได้ 38.9% ภายใน 4 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่ได้รับ placebo (10)

จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษา ขมิ้นมีผลทำให้แผลหายได้ 70% ในระยะเวลา
4-12 สัปดาห์ หรือคิดเป็น 50% ภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์ นับว่าขมิ้นให้ผลในการรักษาดี

พอควร เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานของ Vantrappen ซึ่งศึกษาผลของ prostaglandin ในผู้ป่วยที่เป็นแผลที่ลำไส้เล็กดูโอดีนัม โดยให้ผู้ป่วยรับประทาน 15-(R)-15-methyl prostaglandin E₂ วันละ 4 ครั้ง พบว่าทำให้แผลหาย 62.8% ภายใน 4 สัปดาห์ (10) การที่ฤทธิ์ของมันไม่แรงอาจเป็นเพราะผู้วิจัยใช้ crude drug ซึ่งเป็นผงแห้งบดจากเหง้ามันแล้วนำมาบรรจุแคปซูล ถ้าได้สกัดเฉพาะส่วนที่ออกฤทธิ์รักษา อาจได้ผลการรักษาดีขึ้น

ในการให้ยาขมกับผู้ป่วยนั้น ความเอาใจใส่ของแพทย์เป็นสิ่งสำคัญ แพทย์จะต้องอธิบายให้ผู้ป่วยเข้าใจถึงการรับประทานยาตามกำหนดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อจะได้ข้อมูลเกี่ยวกับฤทธิ์ยาอย่างแท้จริง และไม่รับประทานยาอย่างอื่นร่วมด้วย แต่สำหรับน้ำผึ้งนั้น ได้แนะนำให้ผู้ป่วยบางรายรับประทานพร้อมกับมันครึ่งละ 1-2 ช้อนโต๊ะ เพราะแพทย์แผนโบราณได้ใช้มันผสมน้ำผึ้งเป็นยาลูกกลอนในการรักษาโรคกระเพาะอาหารและลำไส้ แต่ที่ผู้วิจัยเตรียมแคปซูลขมมันโดยใช้ผงขมมันเพียงอย่างเดียวไม่ได้ผสมน้ำผึ้งก็เพื่อความสะดวกในการบรรจุแคปซูล เชื่อว่าการได้รับน้ำผึ้งด้วยจะช่วยให้แผลหายได้ดีขึ้น เลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยรับประทานมันอย่างเดียวในระยะเริ่มแรก และต่อมาภายใน 1-2 สัปดาห์แรกอาการปวดท้องไม่ลดลงเท่าที่ควร มักเกิดจากผู้ป่วยไม่มีเวลาจะรับประทานอาหารให้ตรงตามมือ เช่นผู้ป่วยรายที่ 3 ซึ่งมีอาชีพขายอาหารโดยขายจนถึงเที่ยงคืน จึงรับประทานอาหารมื้อกลางวันและเย็นไม่เป็นเวลา การให้น้ำผึ้งจะช่วยลดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้ ภาวะดังกล่าวจะกระตุ้นการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร และเพิ่มการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินอาหาร (11) การให้น้ำผึ้งจะช่วยลดสาเหตุที่กระตุ้นการหลั่งกรดและช่วยบรรเทาอาการปวดท้อง

ผู้ป่วยที่รับประทานน้ำผึ้งร่วมกับขมมันคือผู้ป่วยรายที่ 3, 6 และ 8 นอกนั้นได้รับแต่ขมมันเพียงอย่างเดียว ซึ่งแสดงว่าขมมันเองก็มีตัวยารักษาแผลให้หายได้

จากการสังเกตพบว่า หากแพทย์ใกล้ชิดกับผู้ป่วย ผู้ป่วยมักจะคลายความวิตกกังวล มีความมั่นใจในการปฏิบัติตัวอย่างถูกต้อง เป็นการลดความเครียดในผู้ป่วย ซึ่งจะช่วยให้แผลหายได้ดีขึ้น

กลไกการออกฤทธิ์ในการทำให้แผลหายได้เร็วขึ้นยังไม่ทราบแน่ชัด ขมมันชันมีผู้

รายงานว่ามีฤทธิ์เป็นยาชาเฉพาะที่ (12) ฤทธิ์นี้อาจมีผลช่วยทำให้ผู้ป่วยหายได้เร็วขึ้น นอกจากนั้นยังมีฤทธิ์อื่นๆ อีก ซึ่งจำเป็นต้องศึกษาในรายละเอียดต่อไป

ข้อเสนอแนะ

1. จากการศึกษาผลของขมิ้น พบว่าทำให้แผลเปื่อยกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กใน 50% ของผู้ป่วยหายภายในเวลา 4 สัปดาห์ แสดงว่าฤทธิ์ขมิ้นไม่แรงเพราะใช้ในรูปแบบ crude drug ควรมีการสกัดหาแก่นยา (active principle) ซึ่งเป็นสารสำคัญในการออกฤทธิ์

2. การใช้แคปซูลขมิ้นมีข้อดีที่สะดวกในการบริหาร ช่วยให้การรับประทานง่าย จัดปัญหาด้านกลิ่นที่ไม่ชวนรับประทานไปได้ แต่การรักษาแผลเปื่อยของกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กนั้น ulyan น้ำออกฤทธิ์ดีกว่า ulyan ของแข็งและไม่มีผงยาไประคายเคืองเยื่อเมือกกระบบทางเดินอาหาร จึงขอเสนอว่าการเตรียมใน ulyan น้ำนั้นมีความจำเป็นต้องจัดปัญหา เรื่องสีและกลิ่น และเลือกใช้เฉพาะแก่นยา

3. จากข้อมูลที่แพทย์แผนโบราณใช้ขมิ้นเป็นยาทาผิวหนังแก้ผดผื่นคัน (2) มีรายงานว่าขมิ้นออกฤทธิ์เป็นยาชาเฉพาะที่ (12) และจากรายงานของบริษัทแอสตราที่พยายามคิดค้นหายาชาเฉพาะที่ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง gastrin ที่บริเวณ antrum (13,14) และงานวิจัยเกี่ยวกับยา strocain ในการรักษาแผลเปื่อยเปptic (15,16,17) จึงเสนอแนะว่าการวิจัยที่ควรทำต่อไปคือ ศึกษาการหลั่ง gastrin ในผู้ป่วยเปรียบเทียบกับก่อนและหลังรับประทานขมิ้น เพื่อพิสูจน์ฤทธิ์ยาชาเฉพาะที่ของขมิ้นที่ยับยั้งการทำงานของ antral mucosa

4. ในการปฏิบัติทางคลินิกเพื่อรักษาแผลเปื่อย เปptic นั้นอาจให้ยาลดกรดร่วมกับการรักษาด้วยยาที่ยับยั้งการหลั่งกรด (16) และงานวิจัยยาบางชนิดเช่น omeprazole ยินยอมให้ผู้ป่วยรับประทานยาลดกรดได้เมื่อผู้ป่วยปวดท้องมาก (18,19) งานวิจัยยา cimetidine และ prostaglandin ก็มีการให้ยาลดกรดเพื่อบรรเทาอาการปวดท้องเช่นกัน แต่ในการศึกษาครั้งนี้ไม่ได้แนะนำผู้ป่วยให้รับประทานยาลดกรดใดๆ เลย พบว่ามีผู้ป่วยบ่นปวดท้องหลังกินขมิ้น กว่า จะหายปวดใช้เวลาจนถึง 0.5-1 ชม. จึงขอเสนอว่าหากผู้ป่วยปวดท้องมากขณะใช้ขมิ้น ควรยอม

ให้ผู้ป่วยรับประทานยาลดกรดได้

5. งานวิจัยครั้งนี้ทำในผู้ป่วยเพียง 10 ราย ข้อมูลยังน้อยไม่เพียงพอแก่การสรุปผล หากมีผู้สนใจศึกษาเพิ่มเติมจะเป็นการช่วยพิสูจน์ผลของขมิ้นในการรักษาแผลเปื่อย เปปติค

สรุป

1. จากการศึกษาผลของขมิ้นชันต่อแผลเปื่อยกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก ในผู้ป่วยที่ตรวจพบแผลจำนวน 10 ราย โดยให้ยาแล้วติดตามผลใน 4, 8 และ 12 สัปดาห์ พบว่าได้ผลในการรักษา 7 ราย คิดเป็น 70% ซึ่งในจำนวนนี้ถ้าสรุปผลภายใน 4 สัปดาห์ จะได้ผลการรักษา 50% เปรียบเทียบกับการใช้ placebo ซึ่งให้ผลในการรักษา 38.9% ในช่วงเวลาเดียวกัน แสดงว่าขมิ้นมีผลช่วยให้แผลหายได้ดีพอสมควร แต่ข้อมูลยังมีน้อยเพราะศึกษาในผู้ป่วยเพียง 10 รายเท่านั้น

2. การศึกษาเคมีเลือดในผู้ป่วยที่มีอาการปวดท้อง และการตรวจร่างกายซึ่งชี้บ่งว่ามีอาการท้องอืดท้องเฟ้อหรือมีอาการอักเสบ หรือแผลในเยื่อกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก 30 ราย เปรียบเทียบก่อนและหลังการรับประทานขมิ้นซึ่งได้รับติดต่อกัน 4 สัปดาห์ ไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงในผลเคมีเลือดที่ระบุถึงการทำงานของตับและไต

คำขอบคุณ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณ น.พ.อุทัย ด้วจินดา ผู้อำนวยการกองโสตถกรรม วชิร-พยาบาล กรุงเทพฯ ที่อนุญาตให้ทำการศึกษานี้ด้วยกล้องส่องตรวจ ศจ.ดร.สสี บันยารชุน ผู้อำนวยการ องค์การเภสัชกรรม กระทรวงสาธารณสุข ที่ให้ความช่วยเหลือในด้านบรรจุแคปซูลขมิ้น และที่สำคัญที่สุดผู้ป่วยทุกรายที่ให้ความร่วมมือในการศึกษาครั้งนี้

งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ด้วยการสนับสนุนของสำนักงานคณะกรรมการการสาธารณสุขมูลฐาน กระทรวงสาธารณสุข และความช่วยเหลือด้านเงินทุนวิจัยจากโครงการ

สมุนไพรรักษาการอักเสบของลำไส้ใหญ่ (โดยความช่วยเหลือขององค์การยูนิเซฟ) สำนักงานปลัดกระทรวง
กระทรวงสาธารณสุข

เอกสารอ้างอิง

1. ไม่ปรากฏชื่อผู้แต่ง. ขมิ้นชัน. ข่าวสารสมุนไพร 2525; ฉบับที่ 8: 1-12.
2. พยอม ดันดีวัฒน์. สมุนไพร. กรุงเทพฯ : สมาคมสมุนไพรแห่งประเทศไทย, 2521 : 44-5.
3. สสึ บันยารุณ. (ติดต่อส่วนตัว)
4. เสี่ยงม พงษ์มูญรอด. ไม้เทศเมืองไทย. กรุงเทพฯ : ไทยเทอดธรรม, 2508:92.
5. ไสภณ เรืองสำราญ. (ติดต่อส่วนตัว)
6. เสาวรส อิมวิทยา. (ติดต่อส่วนตัว)
7. Shankar TN, Murthy VS. Effect of tumeric (*Curcuma longa*) fraction on the growth of some intestinal and pathologic bacteria in vitro. Indian J Exp Biol 1979 ; 17:1363-6.
8. ปรากรม วุฒิพงศ์. การพัฒนายาสมุนไพรในงานสาธารณสุขมูลฐาน. เอกสารประกอบการบรรยาย การประชุมชี้แจงและอบรมสมุนไพรกับการสาธารณสุขมูลฐาน วันที่ 13 - 16 มีนาคม 2529 ณ จังหวัดปราจีนบุรี.
9. นันทวัน บุญยะประภัศร และคณะ. แนวทางการพัฒนาสมุนไพร. กรุงเทพฯ : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2524:117, 120, 143.
10. Vantrappen G, Popiela T, Tytgat DNJ, Lambert R, Robert A. A multicenter trial of 15(R)-15-methyl prostaglandin E₂ in duodenal ulcer. Gastroenterology 1980 ; 78:1283.
11. Sun DCH. Stress and gastric secretion. In : Bockus HL, ed. Gastroenterology. 3rd ed. Philadelphia : WB Saunders, 1974 : 591-5.
12. Supniewski JV, Hano J. The pharmacological action of phenylethylcarbinol and p-tolylmethylcarbinol. Bull Intern Acad Polon Sci., Classe me'd 1935:573-89.
13. Borg KO, Olbe L. Omeprazole : a survey of preclinical data. Scand J Gastroenterol 1985 ; 20 Suppl 108:5.
14. Sundell GW, Nilsson G. Structure and function of the dog gastric mucosa during and after a 1-year treatment with omeprazole. II. Effects on gastric acid secretion and blood levels of gastric hormones. In : Borg KO, Olbe L, Rune SJ, Walan A, eds. Proceedings of the first international symposium on omeprazole. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 Suppl 118:82-5.
15. Tsuneoka K. Acute and chronic gastritis. Clinician (Jpn) 1973 ; 1:1-3.

16. Masuda H. Strocain and peptic ulcer. Clinician (Jpn) 1973 ; 1: 4-7.
17. Sato Y. Gastrin. Clinical study of gastrin. Clinician (Jpn) 1973 ; 1:10-2.
18. Walan A. Treatment of duodenal ulcer disease. Clinical results with omeprazole. In : Borg KO, Olbe L, Rune SJ, Walan A, eds. Proceedings of the first international symposium on omeprazole. Scand J Gastroenterol 1986 ; 21 Suppl 118:118-22.
19. Medical Department Gastrointestinal. Omeprazole pilot study ; a comparative study of omeprazole (20 mg o.m.) and cimetidine(800 mg nocte) in the treatment of duodenal ulcer-a Thai multicentre trial. The case record form I-562. Molndal, Sweden:AB Hassel 1986:5-12.

อภินันทนาการ

จาก

บริษัท โอสภสภ (เติ็กเองหญ) จำกัด

2100 ถนนรามคำแหง กรุงเทพฯ ฯ

โทร. 377-7121.31.41.51

FAILURE OF INDUCING SPERMATOGENESIS WITH FSH, LH AND TESTOSTERONE IN VITAMIN A DEFICIENT RAT

Vichitra Leardkamolkarn, Reon Soman,
Sasitorn Rojananuengnit and Pichit Tosukhowong

*Departments of Anatomy and Biochemistry, Faculty of Science
Mahidol University, Bangkok 10400*

Abstract

Male Fischer rats 22 days of age were fed with vitamin A-free diet until becoming vitamin A deficiency. Ten rats were left as vitamin A deficient control group (A⁻). Forty-eight rats were transferred to diet supplemented with retinoic acid (A, 6 mg/kg of diet) and further divided into 4 groups to be injected daily for 14 days with saline (0.1 ml), FSH (0.1 mg) + LH (0.1 mg), FSH (0.1 mg) + testosterone proprionate (TP, 0.5 mg), and with vitamin A (50 µg). One day after the last injection, final body weight was recorded and the animals were sacrificed by decapitation. Testis, thyroid, adrenal, seminal vesicle and prostate were dissected and weighed. Testes were also prepared for histological examination. It was found that retinoic acid alone or with vitamin A treated could similarly induce body growth in vitamin A deficient rats. Retinoic acid with or without injections of FSH + LH or FSH + TP could equally and slightly improve the cytologic condition of the seminiferous tubules over the vitamin A deficient level. However, vitamin A injections for 14 days could further improve the condition of the seminiferous tubules. It is concluded that short-term or long-term treatments with hormone necessary for spermatogenesis without supplementation of vitamin A could not cause full spermatogenesis in rats with testicular damage due to vitamin A deficiency. However, with or without supplementation of such hormones, vitamin A could induce full spermatogenesis.

Vitamin A deficiency has been shown to decrease growth rate in experimental animals (1-2), associated with impairment of testicular development and function (3-6). Long-term treatments of hormones

necessary for spermatogenesis from low to high doses either in single or in combinations has been tried without success (5,7-9). Since long-term treatments of peptide hormone could induce antibody formation and neutralized the effect of hormone injected (10), it is of interest to find out whether short-term treatments of FSH in combination with LH or testosterone proprionate (TP) would cause sperm production in vitamin A deficient rats.

METHODS

Male Fischer rats 22 days of age, previously maintained on standard laboratory diet (Zeillig Gold Coin Mills), were transferred to vitamin A-free diet (2) except for a group of 10 rats, served as control were maintained on the same diet but with vitamin A(A⁺) added (retinyl acetate, 4 mg/kg of diet). They were housed at room temperature of 25° to 30°C with natural light of approximately 13 hours daily. They became vitamin A deficient rats within 5 weeks by having the weight gain not more than 3 grams per day for three consecutive days. Ten of these rats were left as vitamin A deficient controls(A⁻). The rest were transferred to maintain on comparable diet but supplemented with retinoic acid (A⁺, 6 mg/kg of diet) and divided into 4 groups to be subcutaneously injected for 14 days with FSH + LH (ICN Pharmaceuticals), FSH + testosterone proprionate (TP, Schering, in Mazola corn oil), retinyl acetate (vitamin A in normal saline) and with normal saline starting 10 days after the onset of body weight plateau or one week after retinoic acid supplementation. The daily doses of FSH, LH, TP, vitamin A and saline were 0.1 mg, 0.1 mg, 0.5 mg, 50 µg and 0.1 ml, respectively. The injection volume was 0.1 ml. All rats were received the diet and tap water ad libitum. Sacrifice was made by decapitation one day after the last injection, between 0830 and 1030 hr, and the animals were 74 to 78 days old. Testis, thyroid, adrenal, seminal vesicle (with seminal fluid drained) and prostate were dis-

sected and weighed. Testes were prepared for routine histological examination.

RESULTS

BODY WEIGHT

As shown in Table 1, the final body weight of vitamin A deficient rat (A⁻) was much lower than that of normal control (122 g vs 218 g, $P < 0.001$). When supplemented with retinoic acid with or without vitamin A or hormone injections to the vitamin A deficient rat, their weight gain was similar to that of rat fed on diet with vitamin A added (normal rat). Thus the final body weight of retinoic acid supplemented rat was significantly higher than that of vitamin A deficient rat ($P < 0.001$, Table 1) but not as high as that of normal control.

TESTICULAR WEIGHT

The testicular weight of vitamin A deficient rat was only 35% of that in normal rat ($P < 0.001$). Retinoic acid supplementation with or without saline, vitamin A or hormone treatments could not cause significant changes of testicular weight from vitamin A deficient level.

SEMINAL VESICULAR AND VENTRAL PROSTATIC WEIGHT

Both vesicular and ventral prostatic weight of vitamin A deficient rat supplemented or nonsupplemented with retinoic acid and with or without FSH + LH, vitamin A or saline injections were in most cases, significantly lower than that of normal control. However, in the case of FSH + TP treatments, ventral prostatic weight was slightly higher and the seminal vesicular weight was significantly higher than that of normal control ($P < 0.001$, Table 1).

Table 1. Effect of vitamin A deficiency (A^-), retinoic acid ($\hat{A}$) supplementation with or without gonadotrophin (FSH, LH), testosterone (TP) and retinyl acetate (Vit. A) treatments on final body weight, weights of testis, seminal vesicle and ventral prostate of male rats.

Diet and treatment	No. of rats	Final body weight g	Testis g	Seminal vesicle mg	Ventral prostate mg
A^{+*}	10	$218 \pm 9.8^{**}$	2.21 ± 0.23	286.3 ± 52.0	119.1 ± 34.7
A^-	10	$112 \pm 6.2^{1,2}$	0.77 ± 0.05^3	204.3 ± 26.3	117.6 ± 13.6
$\hat{A}$ +Saline	11	156 ± 10.0	0.85 ± 0.03	184.3 ± 18.1	103.7 ± 26.9
$\hat{A}$ +FSH+LH	9	153 ± 9.1	0.84 ± 0.04	147.6 ± 29.1	90.0 ± 19.3
$\hat{A}$ +FSH+TP	10	155 ± 8.0	0.71 ± 0.04	476.1 ± 15.7^4	251.1 ± 18.6
$\hat{A}$ +Vit. A	8	146 ± 9.8	0.80 ± 0.06	180.6 ± 38.6	86.1 ± 20.5

*Diet with retinyl acetate (Vit. A) added
 **Mean $\pm$ S.E.

1. Final body weight of vitamin A deficient rat (A^-) was significantly lower than that of normal rat (A^+) ($P < 0.001$).
2. Final body weight of A^- was significantly lower than rats receiving retinoic acid ($\hat{A}$) with or without FSH+LH, FSH+TP or vitamin A injections.
3. Testicular weight of A^- with or without retinoic acid supplement was much lower than that of A^+ ($P < 0.001$).
4. Seminal vesicular weight significantly increased ($P < 0.001$) in $\hat{A}$ +FSH+TP group when compared with that of all other groups.

HISTOLOGY OF THE TESTIS

It is obvious that vitamin A deficient rat had much smaller seminiferous tubules with wider lumen when compared to those of normal rat. Only one to two layers of lining cells were found; most of them were Sertoli cells and only few spermatogonia. Leydig's cells were also seen with pyknotic nuclei. In contrast, all stages of germinal cells were found in normal tubules with healthy Leydig's cells. Retinoic acid supplementation could only slightly increase spermatogonia

number forming two layers of epithelium while the Leydig's cells were practically unchanged. The injection of FSH + LH or FSH + TP for 14 days could not change histology of the tubules when compared to vitamin A deficient rat supplemented with retinoic acid alone. However, somewhat active appearance as evinced by a slight increase in the size of nuclei and cells of Leydig's cells after injection with FSH + LH. Reverse appearance of Leydig's cells was observed when treated with FSH + TP. Vitamin A treatments could make the histology of testis appeared healthier than that observed in the rat supplemented with retinoic acid alone as two to three layers of slightly enlarged spermatogonia were found in the seminiferous tubules and the Leydig's cells appeared to be similar to those in rats injected with FSH + LH.

DISCUSSION

The results of this study support those of the previous investigations (5,9-11) that vitamin A deficiency results in testicular atrophy leading to sterility. Supplementations of vitamin A for a short period of 14 days following sterility due to vitamin A deficiency could slightly improve the condition of the gonad. Furthermore, injections of FSH + LH or FSH + TP, also for 14 days, could not further stimulate spermatogenesis beyond what is seen in vitamin A deficient rat supplemented with retinoic acid. Thus the unresponsiveness of the seminiferous tubule to prolonged treatments with exogenous hormones necessary for spermatogenesis of the previous studies (5,9) as well as short treatments in this study may be due to the severe damage of the gonad as the results of vitamin A deficiency rather than the neutralizing effect of the antibodies formed by chronic injections of peptide hormones (10). It is interesting however that completion of spermatogenesis along with the rising of FSH, LH and testosterone was observed in vitamin A deficient rats treated with vitamin A for 30 to 60 days (12-13), and a period of 48 to 53 days is needed for sperma-

togonium to complete differentiation and be released as mature spermatozoon (14). Thus, the completion of spermatogenesis is likely impossible without vitamin A.

Although the vitamin A deficiency could cause permanent damage to the testis, the results of this study as well as those of Mayer and Traunt (7) indicate that seminal vesicle and ventral prostate decrease their activity under vitamin A deficient condition but could be very well under stimulatory effect of testosterone. It is likely that vitamin A deficiency could cause temporary effect on these two accessory sexual organs.

Vitamin A deficiency results in degenerative changes of various epithelia (3,15-16), the pituitary gland, a differentiated epithelial tissue could also be affected so that pituitary hormone production as well as secretion should be impaired. Thus the reduction of gonadotrophin production and secretion leading to further damage of the gonad is possible. Likewise, growth hormone synthesis and release could be well decreased resulting in growth retardation. The indirect effect of vitamin A deficiency on growth through pituitary-thyroid axis and through pituitary-gonadal axis could as well be considered since growth hormone production and secretion are under the control of thyroid hormones (17-21). In addition, orchidectomy could reduce pituitary growth hormone and the supplements of testosterone achieve the opposite effect (22-26). Study on pituitary cytology as well as FSH, LH, and growth hormone assay to verify the statements above in connection with the present study should be carried out.

REFERENCES

1. Moore T. Vitamin A and proteins. Symposium on vitamin A and metabolism. Vitam Horm 1960;18:431-8.
2. Lamb A J, Apiwatanaporn P, Olson J A. Induction of rapid, synchronous vitamin A deficiency in the rat. J Nutr 1974;104:1140-8.
3. Wolbach S B, Howe P R. Tissue changes following deprivation of fat-soluble vitamin A. J Exp Med 1925;42:753-77.
4. Thompson J N, Howell J McC, Pitt G A J. Vitamin A and reproduction in rats. Proc R Soc Lond (Biol) 1964;159:510-35.
5. Ahluwalia B, Bieri J G. Effects of exogenous hormones on the male reproductive organs of vitamin A-deficient rats. J Nutr 1970;100:715-24.
6. Ahluwalia B, Bieri J G. Local stimulatory effects of vitamin A on spermatogenesis in the rat. J Nutr 1971;101:141-51.
7. Mayer J, Truant A P. Effects of administration of testosterone on vitamin A-deficient rats. Proc Soc Exp Biol Med 1949;72:436-8.
8. Ludwig D J. The effect of androgen on spermatogenesis. Endocrinology 1950;46:453-7.
9. Mayer J, Goddard J W. Effects of administration of gonadotropic hormone on vitamin A deficient rats. Proc Soc Exp Biol Med 1951;76:149-51.
10. Somana R. Decreased thyroid function after chronic administration of thyrotrophins. Berkeley, California:University of California, 1966. Thesis.
11. Mason K E. Differences in testis injury and repair after vitamin A-deficiency, vitamin E-deficiency, and inanition. Am J Anat 1933;52:153-239.
12. Huang H F S, Hembree W C. Spermatogenic response to vitamin A in vitamin A deficient rats. Biol Reprod 1979;21:891-904.
13. Huang H F S, Dyrenfurth I, Hembree W C. Endocrine changes associated with germ cell loss during vitamin A-induced recovery of spermatogenesis. Endocrinology 1983;112:1163-71.
14. Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals : seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. Physiol Rev 1972; 52:198-236.
15. Wolf G, Johnson B C. Vitamin A mucopolysaccharide biosynthesis. Symposium on vitamin A and metabolism. Vitam Horm 1960;18:439-56.
16. DeLuca H F. Function of the fat-soluble vitamins. Am J Clin Nutr 1975;28:339-45.

17. Solomon J, Greep R O. The effect of alterations in thyroid function on the pituitary growth hormone content and acidophil cytology. *Endocrinology* 1959; 65:158-64.
18. Daughaday W H, Peake G T, Brige C A, Mariz I K. The influence of endocrine factors on the concentration of growth hormone in the rat pituitary. In: Pecile A, Müller EE, eds. *Growth hormone, Proceedings of the first international symposium, International Congress Series No. 158*. New York: Excerpta Medica Foundation, 1968: 238-52.
19. Hervas F, Morreale de Escobar G, Escobar Del Rey F. Rapid effects of single small doses of L-thyroxine and triiodo-L-thyronine on growth hormone, as studied in the rat by radioimmunoassay. *Endocrinology* 1975; 97:91-101.
20. Somana R, Evans E S, Ching M, Evans A B, Trakulrungsi C. Inconsistency of the tibia test for estimating growth hormone in crude pituitary extract. *Acta Endocrinol* 1976; 81:685-96.
21. Trakulrungsi C. Effects of testosterone, estradiol and thyroxine on the pituitary growth hormone content. Bangkok: Mahidol University, 1976. Dissertation.
22. Joss E E, Zuppinger K A, Sobel E H. Effect of testosterone propionate and methyl testosterone on growth and skeletal maturation in rats. *Endocrinology* 1963; 72:123-30.
23. Martin L G, Clark J W, Connor T B. Growth hormone secretion enhanced by androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28:425-8.
24. Sinha Y N, Selby F W, Lewis U J, Vanderlaan W P. Studies of GH secretion in mice by a homologous radioimmunoassay for mouse GH. *Endocrinology* 1972; 91:784-92.
25. Callahan W P, Somana R, Srikhao A. Alterations of pituitary ultrastructure and growth hormone content after sex hormone treatment. *Anat Rec* 1972; 172:283.
26. Sinha Y N, Wickes M A, Salocks C B, Vanderlaan W P. Gonadal regulation of prolactin and growth hormone secretion in the mouse. *Biol Reprod* 1979; 21:473-81.

ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่สอง

สุนันทา ฉันทจุฑิกหงส์¹, เสรี อีรพงษ์², ปราโมทย์ อีรพงษ์³

¹ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

²โรงพยาบาลสมเด็จพระสังฆราชองค์ที่ 17 อำเภอสองพี่น้อง สุพรรณบุรี

³ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา มียาต้านอาการเศร้า (antidepressant) ใหม่ ๆ ออกสู่ตลาดหลายตัว ทำให้แพทย์มีโอกาเลือกให้ยามากขึ้น นอกเหนือจากยาต้านอาการเศร้าที่มีให้เลือกใช้มาก่อนแล้วซึ่งได้แก่ ยาด้านอาการเศร้าชนิด tricyclic (tricyclic antidepressant) และยาด้านอาการเศร้าชนิดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase (monoamine oxidase inhibitor, MAOI) ยาด้านอาการเศร้าชนิดใหม่มีสูตรโครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและผลข้างเคียงบางอย่างแตกต่างจากยาด้านอาการเศร้าเดิม ดังนั้นจึงมีผู้เรียกชื่อเป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 (second generation antidepressant)

กฎเกณฑ์ที่ใช้กำหนดว่ายาด้านอาการเศร้าเป็นรุ่นที่ 2 หรือไม่ มี 2 แบบ คือ ผู้เชี่ยวชาญบางท่านถือว่ายาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 เป็นยาด้านอาการเศร้าที่มีสูตรโครงสร้างไม่ใช่ tricyclic ขณะที่ผู้เชี่ยวชาญอีกพวกหนึ่งถือว่านอกจากยาด้านอาการเศร้าที่มีสูตรโครงสร้างไม่เป็น tricyclic แล้ว ยาด้านอาการเศร้าใหม่ที่ได้จากการดัดแปลงสูตรโครงสร้างของยาด้านอาการเศร้าชนิด tricyclic แล้วทำให้ได้ยาที่มีคุณสมบัติบางอย่างดีขึ้นหรือแตกต่างออกไป เช่น ผลข้างเคียงลดลง ก็ถือว่าเป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 แม้จะยังคงมีสูตรโครงสร้างเป็น tricyclic อยู่ในโมเลกุลก็ตาม เช่น doxepin และ amoxapine เป็นต้น

สมมุติฐานและทฤษฎีการเกิดอาการเศร้า

สมมุติฐานและทฤษฎีการเกิดอาการเศร้าที่เชื่อกันในปัจจุบันมีหลายสมมุติฐานและหลาย

ทฤษฎี ที่สำคัญได้แก่ สมมุติฐาน catecholaminergic และ serotonergic ซึ่งกล่าวว่าอาการต่างๆ ของ major depressive disorder เกิดจากหน้าที่หรือการทำงานของ norepinephrine, dopamine หรือ serotonin ลดลงหรือบกพร่อง (1-3) หรือระดับของสารเหล่านี้ในสมองอาจสูงผิดปกติ แต่ความไว (sensitivity) ของ receptors ที่ postsynaptic ลดลงอย่างมาก เนื่องจากเกิด desensitization (4) ดังนั้นการทำงานของ neurotransmitters เหล่านี้ในสมองลดลง จึงอาจเกิดจาก transmitter ที่ synaptic ในสมองลดลง ซึ่งทำให้เกิดอาการเศร้าชนิดที่เรียกว่า "low output depression" หรือเกิดจากความไวของ receptor คือ transmitter ลดลง ซึ่งทำให้เกิดอาการเศร้าชนิดที่เรียกว่า "high output/low sensitivity depression"

ยาด้านอาการเศร้ารุ่นแรก (imipramine และ amitriptyline) ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเก็บกลับ (reuptake) ของ norepinephrine และ serotonin ที่ปลายประสาท (presynaptic) ทำให้ความเข้มข้นหรือระดับของ transmitter เพิ่มขึ้น (4, 5)

ยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่สอง มีความจำเพาะต่อหน้าที่ของระบบ neurotransmitter มากกว่ารุ่นที่ 1 และมีผลข้างเคียงหรือความเป็นพิษน้อยกว่า ซึ่งอาจทำให้มีประโยชน์สำหรับรักษาอาการเศร้าชนิดที่มีความผิดปกติของ neurotransmitter เฉพาะอย่างไป (ตารางที่ 1 และ 2)

อาการเศร้าทางคลินิก

อาการเศร้า เป็นภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการเศร้าและมีการสูญเสียความสนใจหรือความพอใจในกิจกรรมต่างๆ อย่างที่เคยทำเป็นประจำ หรือเคยทำในเวลาว่าง หรือเคยสนใจ เช่น การงาน งานอดิเรก กิจกรรมกีฬา และสิ่งบันเทิงต่างๆ รวมทั้งสังสรรค์ห่มปะเพื่อนฝูง และความสัมพันธ์ทางเพศ ซึ่งผู้ป่วยเคยสนใจและ/หรือพอใจ ตามหลักเกณฑ์ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition (DSM III) ของสมาคม

จิตแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกา (7) ซึ่งได้ให้หลักเกณฑ์การวินิจฉัยอาการเศร้าชนิด major depressive episode ไว้ว่า

1. มีอารมณ์เศร้า (dysphoric mood) หรือมีการสูญเสียความสนใจหรือความพอใจในกิจกรรมที่เคยทำ
2. มีอาการต่างๆ ค่อยไปอย่างน้อยที่สุด 4 ข้อ ติดต่อกัน เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์
 - 2.1 เบื่ออาหาร-น้ำหนักลด หรือบางรายรับประทานอาหารมากกว่าปกติ - น้ำหนักเพิ่ม
 - 2.2 นอนไม่หลับ หรือบางรายหลับมากเกินไป
 - 2.3 กระสับกระส่ายอยู่ไม่สุข หรือเชื่องช้าลง
 - 2.4 ขาดความสนใจ หรือเบื่อหน่ายกิจกรรมที่เคยทำตามปกติ หรือมีความต้องการทางเพศลดลง
 - 2.5 อ่อนเพลีย ไม่มีแรง
 - 2.6 รู้สึกว่าตนเองเป็นคนไร้ค่า มีความรู้สึกผิด และตำหนิตนเอง
 - 2.7 ขาดสมาธิ ความคิดช้า
 - 2.8 คิดแต่เรื่องความตาย หรือคิดฆ่าตัวตาย
3. ต้องไม่มีความหลงผิดหรือประสาทหลอน ซึ่งไม่สอดคล้องกับอารมณ์และพฤติกรรมผิดปกติในขณะก่อนและหลังมีอาการเศร้า (ตามหลักเกณฑ์ข้อ 1. และ 2. ข้างต้น)
4. ผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมกับ schizophrenia, schizophreniform disorder หรือ paranoid disorder
5. ไม่เกิดจาก organic mental disorder

อนึ่ง ผู้ป่วยอาจเกิด depressive episode เพียงครั้งเดียวในชีวิต หรือเกิดหลายครั้งก็ได้ ผู้ป่วยบางรายมีอาการเศร้าเพียงอย่างเดียว (unipolar type) ขณะที่ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการอารมณ์ดี รู้สึกสบายผิดปกติ หรือมีความกระตือรือร้นที่จะเกี่ยวข้องกับ

ตารางที่ 1.ฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับ transmitter ของยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 บางตัวเปรียบเทียบกับ imipramine ซึ่งเป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 1 *

	Norepinephrine	Serotonin	Dopamine
Imipramine	+++	+++	+
Doxepin	++	++	N/A
Maprotiline	+++	0	+
Amoxapine	+++	+ / 0	N/A
Trazodone	0	++	0
Nomifensine	+++	0	+++

N/A = not available * จาก (6)

ตารางที่ 2.ฤทธิ์การยับยั้ง receptor ของยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 บางตัวเปรียบเทียบกับ imipramine ซึ่งเป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 1 *

	NE α_1 α_2	mACh	HIST H_1 H_2	DA D_2
Imipramine	+ 0	+++	+ +	+
Doxepin	+ +	+++	+++ +	+
Maprotiline	+ 0	++	++ +	N/A
Amoxapine	+ 0	++	+ +	++
Trazodone	+ +	0	0 0	+
Nomifensine	0 0	0	N/A 0	N/A

NE = noradrenergic receptor

mACh = muscarinic acetylcholine receptor

DA = dopamine receptor

α_1 , α_2 = alpha-1, alpha-2 adrenergic receptors

H_1 , H_2 = histamine-1, histamine-2 receptors

D_2 = dopamine-2 receptor HIST = histamine receptor

N/A = not available * จาก (6)

บุคคลอื่น หรือกับสิ่งแวดล้อมอย่างไม่เลือกและไม่สิ้นสุด ซึ่งเรียกว่า manic episode เกิดขึ้นสลับกันกับ depressive episode ก็ได้ (bipolar type)

ข้อได้เปรียบของยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2

ยาต้านอาการเศร้ารุ่นแรกชนิด tricyclic มีผลข้างเคียงหลายอย่างที่อาจทำให้การใช้ยามีข้อจำกัด ได้แก่ ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต ผลต่อระบบประสาท และฤทธิ์ anticholinergic ของยา เช่น ความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypotension) หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือไม่สม่ำเสมอ เกิด heart block มีอาการง่วงซึม ความคิดอ่าน ความรู้ตัว ความเข้าใจบกพร่อง (cognitive impairment) ปากแห้ง และถ้าได้รับยาขนาดสูงมากอาจเป็นพิษถึงเสียชีวิต เป็นต้น

ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 มีผลข้างเคียงบางอย่าง เช่น ฤทธิ์ anticholinergic และพิษต่อหัวใจน้อยกว่า และผู้ป่วยทนต่อยาได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านอาการเศร้ารุ่นแรกซึ่งใช้กันมานาน เช่น imipramine, amitriptyline (8-10) ตัวอย่างเช่น trazodone และ nomifensine มีฤทธิ์ anticholinergic ต่ำกว่ายารุ่นแรก (11-13) อย่างไรก็ตาม trazodone มีฤทธิ์สงบประสาท และอาจเพิ่มอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่ก่อนแล้ว ขณะที่ nomifensine มีฤทธิ์ง่วงซึมน้อยกว่า แต่อาจเกิด acute hemolytic anemia และ hemolysis (14) ซึ่งทำให้ยาตัวนี้ถูกถอนออกจากตลาดเมื่อต้นปี พ.ศ.2529 หลังจากออกสู่ตลาดไม่นาน amoxapine มีผลข้างเคียงต่อระบบไหลเวียนโลหิตน้อยกว่ายารุ่นที่ 1 แต่ amoxapine และ maprotiline อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการชักเมื่อให้ในขนาดสูง (15-19) สำหรับข้อได้เปรียบ - เสียเปรียบ ของยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 อื่นๆ บางตัวแสดงในตารางที่ 3

การประเมินประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิด

ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ที่สำคัญ ได้แก่ amoxapine, bupropion, doxepin, fluoxetine, fluvoxamine, maprotiline, mianserin, nomifensine, trazodone,

ตารางที่ 3. เปรียบเทียบข้อได้เปรียบ - เสียเปรียบของยาค้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 กับรุ่นที่ 1 *

Potential Advantages	Potential Disadvantages
Doxepin :	
A. No clear advantages over earlier TCAs	A. As cardiotoxic as earlier TCAs B. Similar morbidity, mortality potential
Maprotiline :	
A. Selective noradrenergic agent	A. Seizures at therapeutic doses and at overdosage
B. Reported early onset of action	B. Similar cardiotoxicity to TCAs C. Unusually long half-life may prolong any toxicity
Amoxapine :	
A. Selective noradrenergic agent; some serotonimimetic effects	A. Potential for extrapyramidal side effects
B. Metabolite has neuroleptic activity	B. Risk of tardive dyskinesia with prolonged use
C. Low cardiotoxicity in overdosage	C. Neurotoxic in overdosage
D. Reported early onset of action	D. Hyperprolactinemia and galactorrhea reported
Trazodone :	
A. Selective serotonergic agent	A. Risk of priapism
B. Possible benefits in patients with anxiety	B. Arrhythmogenic effects reported
C. In overdosage, low risk of mortality and morbidity	
D. Low incidence of anticholinergic effects	
Nomifensine :	
A. Potent dopaminergic and noradrenergic agent	A. Not recommended for agitated or psychotic patients
B. Possible benefits in patients with retarded features	B. Reports of fever, rarely $\geq 40^{\circ}\text{C}$, either alone or as part of a broader immunologically mediated syndrome (liver enzyme elevations, hemolytic anemia)
C. In overdosage, low risk of mortality and morbidity	
D. Few effects upon psychomotor performance	
E. Low incidence of anticholinergic effects	

* จาก (6)

viloxazine, zimelidine เป็นต้น ยาแต่ละตัวมีรายละเอียดที่น่าสนใจดังนี้

AMOXAPINE

Amoxapine มีสูตรโครงสร้างคล้ายยารักษาโรคจิต (antipsychotic) ที่ชื่อ loxapine ยามีฤทธิ์ยับยั้งที่ dopamine receptor และมีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine โดยมีผลเพียงเล็กน้อยต่อการเก็บกลับของ serotonin amoxapine ลดอาการเศร้าได้พอๆ กับ imipramine หรือ amitriptyline แต่สามารถลดอาการวิตกกังวลและ agitation ได้มากกว่า imipramine ยามีฤทธิ์ anticholinergic และสงบประสาทน้อยกว่า imipramine และ amitriptyline แต่ยังคงระวังในการใช้กับผู้ป่วยที่มีสภาวะลำบาก หรือมี closed-angle glaucoma ผลข้างเคียงอื่นๆที่มีรายงานได้แก่ ท้องผูก ความต้องการทางเพศลดลง ระดับ prolactin สูงขึ้น น้ำนมไหล (galactorrhea) ผิวหนังออกผื่น agranulocytosis (20) หัวใจเต้นเร็วและผิดปกติซึ่งพบไม่บ่อย แต่ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการ myocardial infarction ใหม่ๆ dyskinesia อาการทาง extrapyramidal ชัก ซึ่งมักเกิดจากได้รับยาขนาดสูงหรือเกินขนาด และมี 1 รายที่เกิด neuroleptic malignant syndrome (21)

Amoxapine เสริมฤทธิ์ในการกดระบบประสาทส่วนกลางของอัลกอฮอล์ ยานอนหลับ ยารักษาอาการวิตกกังวล ยารักษาโรคจิต antihistamine และ anticholinergic ที่เข้าสู่สมอง barbiturate อาจทำให้ผลของ amoxapine ลดลง เนื่องจากกระตุ้นให้ตับสร้างเอนไซม์ทำลายยามากขึ้น ยา MAOI หากใช้ร่วมกับ amoxapine หรือใช้มาก่อน amoxapine 1-2 สัปดาห์ อาจทำให้เกิดความดันโลหิตสูงรุนแรง ไข้สูง ชักและเสียชีวิตได้

Amoxapine ถูกดูดซึมได้รวดเร็วจากทางเดินอาหาร และมีระดับสูงสุดในกระแสโลหิตภายใน 80 นาที ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ 90% มีค่าครึ่งชีวิต 8 ชั่วโมง แต่ metabolites ของยา คือ 7-hydroxyamoxapine และ 8-hydroxyamoxapine มีค่าครึ่งชีวิต 6.5 และ 30 ชั่วโมง ตามลำดับ และยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine และ serotonin ยาถูกขับทางปัสสาวะโดยจับกับ glucuronic acid amoxapine และ

8-hydroxyamoxapine ถูกขับออกทางน้ำนมด้วยจึงไม่ควรใช้กับสตรีระยะให้นมบุตร

Amoxapine ใช้รักษา major depression ได้ผลดีกว่า dysthymiac และ atypical depression ขนาดที่ใช้คือผู้ใหญ่รับประทานวันละ 75-200 มก. (แบ่งให้หรือให้ครั้งเดียวก่อนนอนก็ได้ถ้าหากผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องนอนไม่หลับตอนกลางคืนหรือผู้ป่วยรับประทานยาตอนกลางวันแล้ววุ่นมาก) โดยเริ่มจากขนาดต่ำก่อน ถ้ายังไม่ได้ผลหลังจากใช้ยาไป 3 สัปดาห์ อาจเพิ่มขนาดขึ้นอีกวันละ 50 มก. ทุกสัปดาห์ จนเห็นผลหรือทนได้ แต่ขนาดสูงสุดไม่ควรเกินวันละ 400 มก. สำหรับผู้ป่วยนอก และ 600 มก. สำหรับผู้ป่วยใน

BUPROPION

Bupropion ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับ dopamine ของ synaptosome และมีฤทธิ์คือ dopamine receptor ด้วย โดยไม่เพิ่มการปลดปล่อยของ catecholamines ไม่มีผลต่อ growth hormone prolactin และการตอบสนองต่อ thyroid releasing hormone (TRH) (22) และไม่มีฤทธิ์ต่อระบบ serotonergic, histaminic และ cholinergic อย่างมีนัยสำคัญ ยาอาจทำให้เกิดอาการชักได้ จึงถูกห้ามจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. 2529 เพื่อค้นคว้าวิจัยต่อไปถึงผลข้างเคียงนี้ และข้อมูลจากการวิจัยจนถึงปัจจุบันพบว่ายามีศักยภาพในการทำให้เกิดอาการชักพอๆ กับยาพวก tricyclic

Bupropion ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้เร็ว และมีระดับสูงสุดในกระแสโลหิตภายใน 2 ชั่วโมง (23) ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 11-14 ชั่วโมง และจับกับโปรตีนประมาณ 85%

ขนาดที่ใช้คือ วันละ 300-750 มก. แบ่งให้ 3 ครั้ง ยาเข้าสู่สมองได้ดีมีระดับในสมองสูงกว่าในพลาสมาถึง 10 เท่า ระดับยาที่มีผลลดอาการเศร้ามีลักษณะเป็นกราฟเส้นโค้งแบบ curvilinear relationship โดยมีช่วงที่ได้ผลในการรักษา (therapeutic window) แคบ คือประมาณ 75-100 นก./มล. (24)

Bupropion มีฤทธิ์ anticholinergic น้อยกว่า amitriptyline และไม่เกิดอาการสงบประสาท นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์กระตุ้นอื่นๆ ทำให้เกิดอาการตื่นเต้น กระวนกระ

วายใจสั้น มือเท้าสั้น น้ำหนักลด และจิตใจอาจสับสน ดังนั้นผู้ป่วยซึมเศร้าที่มีอาการวิตกกังวลและนอนไม่หลับ อาจต้องได้รับยาสงบประสาทหรือยานอนหลับร่วมด้วย อาการข้างเคียงอื่นๆ ของยา ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ออกผื่น ผื่นมาก ความรู้สึกเกี่ยวกับเวลาและการรับรู้ความรู้สึกเปลี่ยนไป เป็นต้น bupropion มีผลต่อความรู้สึกทางเพศน้อยกว่ายาด้านอาการ - เศร้าชนิด tricyclic ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอาการอวัยวะเพศไม่แข็งตัวหรือไม่มีความต้องการทางเพศ เมื่อเปลี่ยนมาใช้ bupropion แทนยา tricyclic ปรากฏว่าความรู้สึกทางเพศ กลับสู่ปกติ (25) ทั้งนี้อาจเนื่องจาก bupropion มีฤทธิ์ anticholinergic และ adrenergic น้อยกว่ายาพวก tricyclic นอกจากนี้ bupropion ยังมีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตน้อยกว่ายา tricyclic เช่น ยาทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำน้อยกว่าพวก tricyclic (26) และ ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของคลื่นหัวใจและอัตราการเต้นของหัวใจ Preskorn และ Othmer (27) รายงานว่า ผู้ป่วย 5 ราย รับประทานขนาด 3,000 มก. (ประมาณ 6 เท่าของขนาดปกติ) รอดตายโดยไม่มีอาการแทรกซ้อนทางระบบไหลเวียนโลหิต ชัก หรือหมดสติ ยาไม่เพิ่มการสูญเสียหน้าที่ทาง psychomotor โดย benzodiazepines และอัลกอฮอล์ และเคยนำมาทดลองใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิต ยาแก้ปวด และยารักษาอาการเดินผิดจังหวะของหัวใจ (antiarrhythmic drugs) โดยไม่มีรายงานว่าเกิดปฏิกิริยาต่อกัน แต่ยาอาจทำให้เกิดอาการทางจิต (28,29) จึงไม่เหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วย schizophrenia และอาจทำให้เกิดอัตราเสี่ยงของการเกิดอาการชักจากยา lithium เพิ่มขึ้น (30)

DOXEPIN HYDROCHLORIDE

Doxepin เป็นยาด้านอาการเศร้าตัวหนึ่งที่ใช้รักษา major depressive episode, mixed bipolar disorder และ depressed bipolar disorder ได้ผลพอๆกับ imipramine ยายังอาจใช้ได้ผลใน atypical depression และ dysthymic depression

Doxepin มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine น้อยกว่า imipramine amitriptyline และ desipramine มาก และมีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับ serotonin พอๆกับ desipramine ซึ่งน้อยกว่า imipramine และ amitriptyline ยา

ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีมีระดับสูงสุดในกระแสโลหิตภายใน 4 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 17 ชั่วโมง ขณะที่ demethylated metabolite ซึ่งยังคงมีฤทธิ์อยู่มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 51 ชั่วโมง

Doxepin มีฤทธิ์สงบประสาทและทำให้ง่วงมาก และยังมีฤทธิ์ anticholinergic อย่างแรง ผลข้างเคียงอื่นๆ เหมือนกับยาพวก tricyclic

ขนาดรับประทานสำหรับผู้ใหญ่ในระยะเริ่มแรก คือ วันละ 75 มก. (แบ่งให้หรือให้ครั้งเดียวก่อนนอน) และอาจค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้น ขนาดที่เหมาะสมอยู่ระหว่างวันละ 75 - 150 มก. ถ้ายังไม่เห็นผลใน 3 สัปดาห์อาจเพิ่มขนาดขึ้นวันละอีก 50 มก. ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาดสูงสุดไม่เกินวันละ 300 มก. ผู้ป่วยสูงอายุอาจใช้ยาเพียงวันละ 25-100 มก. (แบ่งให้) ขนาดที่อาจทำให้เสียชีวิตคือครั้งละมากกว่า 1.5 กรัม อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าบางคนรอดตายหลังจากรับประทานยามากถึง 5 กรัม ครั้งเดียว

FLUOXETINE

Fluoxetine เป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ที่มีฤทธิ์จำเพาะอย่างสูงต่อการเก็บกลับของ serotonin โดยไม่มีฤทธิ์ต่อ serotonergic receptor และระบบ neurotransmitter อื่นๆ เช่น norepinephrine และ dopamine ยาไม่มีผลต่อ muscarinic acetylcholine receptor และ histaminic receptor ทำให้ยามีผลข้างเคียงและพิษไม่รุนแรง (31) ผลข้างเคียงที่พบได้และมักเกิดขณะเริ่มใช้ยา คือ คลื่นไส้ นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ กระวนกระวาย สั่น วิดกกังวล ง่วงนอน ปากแห้ง เหงื่อออกมาก ท้องเดิน เป็นต้น แต่ผลข้างเคียงเหล่านี้ไม่รุนแรงถึงกับต้องหยุดยาหรือเปลี่ยนยา แต่ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นและทำให้ต้องหยุดยาหรือเปลี่ยนยา คือ อาการทางจิต ซึ่งอาจเป็นแบบ stimulant psychosis หรือ mania ยามีผลต่อหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต น้อยกว่าพวก tricyclic เช่น ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจช้าลงโดยไม่ทำให้ conduction ที่ ventricle ช้าลงอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น หายใจลำบาก เป็นต้น ผู้ป่วย 8 ราย รับประทานยาในขนาดถึง 3,000 มก. ซึ่งสูงกว่าขนาดปกติถึง 37 เท่า ปรากฏว่าผู้ป่วย

ไม่ตาย และมีอาการเพียงเล็กน้อย ขณะที่ผู้ป่วย 1 รายรับประทานยาขนาดสูง เช่นเดียวกัน แต่รับประทานร่วมกับ amitriptyline ได้เสียชีวิตลง อาการข้างเคียงอย่างอื่นที่อาจทำให้ต้องหยุดยาเมื่อมีอาการมากคือผิวหนังออกผื่น และนัยน์ตาพร่า

Fluoxetine ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ช้า ระดับสูงสุดของยาในกระแสโลหิตเกิดภายหลังรับประทานนานถึง 6-8 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1-3 วัน ขณะที่ N-demethylfluoxetine metabolite อยู่ในร่างกายได้นานถึง 7-15 วัน หรือนานกว่า เมื่อใช้ ^{14}C ช่วยในการตรวจสอบพบว่า ในขนาดสูงยาอยู่ในร่างกายนานกว่า 20 วัน และถูกขับออกทางปัสสาวะเพียง 60% ใน 35 วัน ยาสะสมอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ปอด และถูกปล่อยออกมาช้าๆ fluoxetine จึงเป็นยาที่ออกฤทธิ์ช้า กว่าจะเริ่มเห็นผลต้องรับประทานถึง 4 สัปดาห์ ขณะที่ imipramine เริ่มเห็นผลภายใน 2-3 สัปดาห์ ขนาดรับประทานวันละ 20-80 มก. ให้ครั้งเดียวตอนเช้า และไม่มีฤทธิ์ทำให้่วงซึม แต่กลับมีฤทธิ์กระตุ้นด้วย ทำให้ยาที่มีข้อจำกัดในการใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับหรือวิตกกังวล นอกจากจะใช้ร่วมกับยาสงบประสาทหรือนอนหลับ โดยยาไม่เสริมฤทธิ์กดระบบประสาทของยาดังกล่าว fluoxetine อาจเหมาะสมที่จะใช้กับผู้ป่วยเฉยเมย เชื่องช้า (apathy, retardation) หรือน้ำหนักเพิ่มจากยาต้านอาการเศร้าชนิดอื่น นอกจากนี้ยังเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ไวต่อฤทธิ์ anticholinergic หรือผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตที่เกิดจากยาต้านอาการเศร้าบางตัว

FLUVOXAMINE

Fluvoxamine เป็นยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ตัวใหม่ที่ไม่มียฤทธิ์สงบประสาท และมีฤทธิ์ anticholinergic น้อยกว่า imipramine และ chlorimipramine (32,33) ยายังมีพิษต่อหัวใจต่ำ และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี

Fluvoxamine ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin อย่างจำเพาะเจาะจง โดยมีผลต่อ aminergic receptor เพียงเล็กน้อยเท่านั้น (34) ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ให้ระดับสูงสุดในกระแสโลหิตภายหลังรับประทาน 1-8 ชั่วโมง (35) มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมา 15 ชั่วโมง จากการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการให้ยาวันละ 1 ครั้ง

หรือ 2 ครั้ง (36) ดังนั้นขนาดที่ใช้รักษา คือ วันละ 150-300 มก. ปกติมักได้รับประทาน วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน บางรายมีปากแห้ง สิ้น นอนไม่หลับ อาจทำให้ต้องใช้ยาสงบประสาทหรือยานอนหลับร่วมกับ fluvoxamine มีผลต่อหัวใจน้อยมาก (37,38) ทำให้เกิดความเป็นพิษไม่รุนแรงในกรณีที่ได้รับประทานยาเกินขนาด เช่นผู้ป่วย 1 ราย รับประทาน fluvoxamine 2.5 กรัม ร่วมกับ brompheniramine 100 เม็ด และ flurazepam 6 เม็ด รอดตายโดยมีอาการก้าวร้าวและ hypomanic อ่อนๆ เท่านั้น ซึ่งทุเลาลง ภายใน 8 ชั่วโมง (39) ดังนั้น fluvoxamine จึงไม่เสริมฤทธิ์กดระบบประสาทของยาสงบประสาทหรือยานอนหลับ เช่นเดียวกับ fluoxetine และเหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วยเฉื่อยชา เชื่องซึม ซึ่งต่างจาก trazodone ที่มีฤทธิ์สงบประสาทและเหมาะกับผู้ป่วยที่มีอาการวิตกกังวล กระวนกระวาย หรือนอนไม่หลับ

MAPROTILINE HYDROCHLORIDE

Maprotiline เป็นยาด้านอาการเศร้าชนิด tetracyclic ตัวแรกที่ถูกส่งตลาด ยาชับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine โดยไม่มีผลต่อระบบ serotonergic (40) แต่ยาไม่มีฤทธิ์ antihistaminic และ anticholinergic อย่างแรง ซึ่งทำให้หวั่งได้ แต่อย่างน้อยก็ amitriptyline และ doxepin

Maprotiline มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและข้อบ่งใช้ทางคลินิกเช่นเดียวกับพวก tricyclic โดยเฉพาะอย่างยิ่งคล้ายกับ desipramine nortriptyline และ imipramine ยาให้ผลการรักษาใน 2-3 สัปดาห์ บางรายได้ผลใน 1 สัปดาห์ ยาถูกดูดซึมเข้าอย่างสมบูรณ์ จากทางเดินอาหาร และมีระดับสูงสุดในกระแสโลหิตภายหลังรับประทาน 9-16 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในพลาสมา 90% มีค่าครึ่งชีวิต 43-51 ชั่วโมง และถูกกำจัดออกทางปัสสาวะประมาณ 70% ทางน้ำดีประมาณ 30%

Maprotiline ให้ผลการรักษาพอๆ กับ imipramine amitriptyline และ doxepin (41) มีผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ ง่วงนอนและอาการทาง anticholinergic

ยาที่มีผลต่อหัวใจรุนแรงน้อยกว่า imipramine และ amitriptyline แต่พบได้บ่อยพอ กัน จึงต้องระวังในการใช้ยากับผู้ป่วยที่มี myocardial infarction และโรคหัวใจอื่นๆ maprotiline อาจทำให้เกิดอาการชักได้ เนื่องจากยาลด threshold ของการชัก ซึ่งพบน้อยกว่ายาตัวอื่นๆ (42) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขนาดสูง จึงไม่ควรใช้กับผู้ป่วยโรคลมชัก หรือมีประวัติครอบครัวเป็นโรคลมชัก ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบ ได้แก่ ออกผื่นที่ผิวหนัง ปกติเกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังจากใช้ยา แต่จะทุเลาลงและหายไปเมื่อหยุดยา อาการออกผื่นพบไม่บ่อยกว่ายา tricyclic เช่น amitriptyline และ imipramine ในขนาดเป็นพิษ ยามีผลเช่นเดียวกับ tricyclic แต่อาการหมดสติจะนานกว่า (เกิน 72 ชั่วโมง) และพบอาการชักได้มากกว่า ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ maprotiline ถูกขับออกทางน้ำนมได้ และมีความเข้มข้นพอๆ กับในกระแสโลหิต ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ในสตรีระยะให้นมบุตร maprotiline เพิ่มการกดระบบประสาทส่วนกลางกับยารรเทาอาการวิตกกังวล ยานอนหลับ อัลกอฮอล์ anti-histamine antipsychotic และ anticholinergic ที่เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง และหากใช้ร่วมกับ MAOI หรือการใช้ MAOI ไม่เกิน 2 สัปดาห์ อาจทำให้เกิดความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรง ไข้สูง ชัก และเสียชีวิต maprotiline ยังเสริมฤทธิ์กับ quinidine แต่ต้านฤทธิ์กับยาลดความดันโลหิตบางอย่าง เช่น guanethidine bethanidine และ clonidine (ยกเว้น β -blocker) (43-45)

ขนาดทั่วไปของ maprotiline ที่ใช้ในผู้ใหญ่ คือ ผู้ป่วยนอกเริ่มด้วย ขนาดวันละ 75 มก. (รับประทานครั้งเดียวหรือแบ่งให้) เป็นเวลา 2-3 สัปดาห์ หากยังไม่เห็นผลใน 3 สัปดาห์ เพิ่มขนาดเป็น 100 มก. ถ้าจำเป็นเพิ่มอีก 25 มก./วัน ในทุกสัปดาห์จนกว่าจะเห็นผลทางคลินิกหรือผู้ป่วยทนได้ แต่ไม่เกินขนาดสูงสุด คือ วันละ 225 มก. ผู้ป่วยสูงอายุเริ่มด้วยขนาดวันละ 25-50 มก. แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้น ขนาดที่ให้ผล เป็นที่น่าพอใจมักอยู่ระหว่างวันละ 50-75 มก.

สำหรับผู้ป่วยใน เริ่มด้วยขนาดวันละ 100-150 มก. (แบ่งให้) แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนได้ผล เป็นที่น่าพอใจหรือผู้ป่วยทนได้ ผู้ป่วยส่วนมากตอบสนองได้ดีในขนาดวันละ 150 มก. อย่างไรก็ตามไม่ควรให้เกินวันละ 225 มก.

MIANSERIN

Mianserin เป็นยาพวก tetracyclic อีกตัวหนึ่ง มีสูตรโครงสร้างสัมพันธ์กับ maprotiline และ cyproheptadine ยามีฤทธิ์ยับยั้งที่ receptor หลายอย่าง ได้แก่ serotonin receptor, histamine receptor และ α_2 noradrenergic receptor ที่ presynaptic แต่ไม่มีผลต่อ muscarinic acetylcholine receptor และไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ transmitter ยาถูกสังเคราะห์ขึ้นในปี พ.ศ. 2509 เพื่อทดสอบว่ามีฤทธิ์บรรเทาอาการแพ้หรือไม่ จนกระทั่งพบว่ายาทำให้คลื่นสมองเปลี่ยนแปลง จึงถูกนำมาทดสอบฤทธิ์ลดอาการเศร้า (46) และพบว่ามีฤทธิ์สงบประสาทอย่างแรงคล้าย amitriptyline ด้วยนอกเหนือจากฤทธิ์ด้านอาการเศร้า mianserin มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 10-27 ชั่วโมง จึงเป็นยาที่อยู่ในร่างกายได้นาน รับประทานเพียงวันละครั้ง

Mianserin ให้ผลด้านอาการเศร้าพอๆ กับ amitriptyline, imipramine, maprotiline และ clomipramine (47) โดยไม่มีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต เช่น ไม่มีผลต่อการบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต (48) mianserin อาจกระตุ้นให้เกิดอาการชักได้เช่นเดียวกับยาพวก tricyclic โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเริ่มใช้ยา ดังนั้นไม่ควรใช้หรือใช้ด้วยความระมัดระวังโดยค่อยๆ เพิ่มขนาดยาจากขนาดต่ำในผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคลมชัก ยาอาจเป็นสาเหตุเกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดโรคเลือดบางอย่าง เช่น aplastic anemia, agranulocytosis หรือสาเหตุของโรคทาง allergic immune

Mianserin มีข้อดีที่มีผลต่อหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิตน้อย จึงไม่มีปฏิกิริยาต่อต้านกับยาลดความดันโลหิต เช่น clonidine และ methyldopa เป็นต้น (49) ยายังมีความปลอดภัยสูง แม้ได้รับยาเกินขนาดถึง 1,000 มก. และระดับยาในเลือดสูงถึง 70-665 นก./มล. ก็ไม่มีรายงานว่าเกิดอาการชัก หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ หมดสติ หรือเสียชีวิต ยกเว้นรายที่รับประทานร่วมกับยาอื่น

ขนาดที่ใช้รักษาอาการเศร้าในผู้ใหญ่ คือ วันละ 30-60 มก. ซึ่งจะให้ระดับยาในพลาสมาประมาณ 50 นก./มล.

NOMIFENSINE

Nomifensine เป็นยาต้านอาการเศร้าตัวใหม่ที่ใช้ในยุโรปตั้งแต่ปี พ.ศ.2520 แต่เพิ่งอนุญาตให้ใช้ในอเมริกาเมื่อกลางปี พ.ศ.2528 แต่ถูกถอนออกจากตลาดเมื่อเดือนมกราคม พ.ศ.2529 เนื่องจากพบว่าสามารถทำให้เกิด acute hemolytic anemia และ immune hemolysis ได้เร็ว เนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงทางระบบภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามยาชนิดนี้มีสมบัติแตกต่างจากพวก tricyclic อย่างเห็นได้ชัด คือ มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทแทนที่จะมีผลสงบประสาทเหมือนพวก tricyclic นอกจากนี้ยังไม่มีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต ไม่ทำให้ชัก และไม่มีฤทธิ์ anticholinergic ดังนั้นจึงค่อนข้างปลอดภัยเมื่อได้รับยาเกินขนาด

Nomifensine ยับยั้งการเก็บกลับของ dopamine และ norepinephrine โดยมีฤทธิ์ anticholinergic และผลต่อการเก็บกลับของ serotonin ค่อนข้างน้อย การใช้ยาเป็นเวลานานจะทำให้ความไวของ postsynaptic dopamine receptor และ beta-noradrenergic receptor ลดลง nomifensine ไม่มีฤทธิ์ปลดปล่อย dopamine และ catecholamine จากปลายประสาทเหมือน amphetamine เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านอาการเศร้าชนิดอื่น nomifensine แรงกว่า maprotiline 60 เท่า และแรงกว่า imipramine และ desipramine 100 เท่าในการยับยั้งการเก็บกลับของ dopamine และแรงกว่า desipramine, imipramine 4 และ 20 เท่าตามลำดับในการยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine แต่มีผลพอกๆ กับ desipramine หรืออ่อนกว่า imipramine 300 เท่าในการเก็บกลับของ serotonin และเมื่อเปรียบเทียบกับยาตัวอื่นในการยับยั้ง alpha-adrenergic receptor nomifensine มีฤทธิ์อ่อนกว่า trazodone และ imipramine ต่อ alpha-1 receptor 6 เท่า แต่แรงกว่า imipramine ต่อ alpha-2 receptor 2 เท่า (6) อย่างไรก็ตาม nomifensine และ metabolites ของมันกระตุ้นการตอบสนอง ทางภูมิคุ้มกัน และมีผลต่อเซลล์เม็ดเลือดแดง เกล็ดเลือด ตับ ไต และปอด ทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันเกิดการแตกของเม็ดเลือดแดงและโลหิตจาง ซึ่งทำให้ยาตัวนี้ถูกถอนออกจากตลาด (50)

ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้แก่ นอนไม่หลับ (จึงไม่ควรรับประทานยาหลัง 16.00 น.)

orofacial dyskinesia มีไข้ อ่อนเพลียคล้ายไข้หวัด (flu-like syndrome) lupus-like syndrome และอาการอื่นๆ ที่เป็นผลจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น เกล็ดเลือดต่ำ หน้าที่ของไตและตับบกพร่อง อุดมในปอดอักเสบ เป็นต้น หากได้รับยาในขนาดสูงเกินไปอาจทำให้เกิดอาการง่วงนอน หัวใจเต้นเร็ว สั่น แต่ไม่พบอาการชัก หรือเสียชีวิต ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาด ซึ่งอาจเป็นเพราะว่ายาถูกเปลี่ยนแปลงและกำจัดออกจากร่างกายได้เร็ว

Nomifensine ถูกดูดซึมได้เร็วจากทางเดินอาหาร และกระจายทั่วร่างกายได้ดี ระดับสูงสุดในกระแสโลหิตเกิดภายหลังรับประทานยา 1-2 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต 2-4 ชั่วโมง ส่วนใหญ่ (60-65%) ถูกกำจัดออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะ ที่เหลือในรูป metabolite (51) แต่ผลของยาต่อระบบประสาทส่วนกลางยังคงอยู่ถึง 8 ชั่วโมง ยายังถูกขับออกทางน้ำนมด้วย

Nomifensine มีประสิทธิภาพรักษาอาการเศร้าได้พอๆ กับ imipramine ยาไม่มีพิษต่อหัวใจโดยตรงหรือต่อ conduction ไม่ทำให้ความดันโลหิตต่ำ ไม่ทำให้ชัก ยามีฤทธิ์ anticholinergic น้อย ไม่ทำให้ง่วง และไม่ทำให้น้ำหนักเพิ่ม มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่เฉื่อยชา เชื่องซึม และมีปัญหาเรื่องน้ำหนักตัวเพิ่มจากยาด้านอาการเศร้าตัวอื่น ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความคิดหวาดระแวง (paranoid ideation)

ขนาดที่ใช้สำหรับผู้ใหญ่คือ วันละ 200 มก. แบ่งเป็น 2 ครั้ง โดยครั้งที่ 2 ให้ก่อน 16.00 น. เพื่อป้องกันการเกิดอาการนอนไม่หลับในตอนกลางคืน ผู้ป่วยที่มีอาการวิตกกังวลหรือนอนไม่หลับ อาจต้องให้ยาสงบประสาทหรือยานอนหลับร่วมด้วย

TRAZODONE HYDROCHLORIDE

Trazodone เป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ที่มีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin โดยไม่มีผลต่อการเก็บกลับของ noradrenaline (12,52-54) โดยมีฤทธิ์ anticholinergic และ antihistaminic อ่อนกว่ายาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 1 ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ง่วง สงบประสาท ปากแห้ง ตาพร่า ท้องผูก และปัสสาวะคั่งได้ (55)

นอกจากนี้ m-chlorophenylpiperazine metabolite ของ trazodone มีฤทธิ์กระตุ้น postsynaptic serotonergic receptor อย่างแรง (56) ซึ่งทำให้ trazodone มีฤทธิ์ คล้าย serotonin ขณะที่ trazodone มีฤทธิ์ยับยั้งปานกลางที่ alpha - adrenergic receptor โดยยับยั้งที่ alpha-1 ได้ดีกว่า alpha-2 receptor ประมาณ 5 เท่า ทำให้ trazodone มีฤทธิ์สงบประสาทอยู่ระหว่าง tertiary amine (เช่น imipramine และ amitriptyline ซึ่งมีฤทธิ์สงบประสาทน้อยกว่า) และ secondary amine (เช่น desipramine และ nortriptyline ซึ่งมีฤทธิ์สงบประสาทมากกว่า) การยับยั้งที่ alpha adrenergic receptor เป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะสงบประสาท และยังต้านฤทธิ์ยาลด ความดันโลหิตบางตัว เช่น clonidine และ alpha methyl dopa (57) การได้รับยา trazodone เป็นเวลานานอาจทำให้จำนวนหรือความไวของ serotonin receptor และ presynaptic alpha-2 adrenergic receptor ลดลง trazodone ไม่มีฤทธิ์กระตุ้น เหมือน amphetamine และไม่ยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase เหมือน MAOI

Trazodone ใช้รักษาอาการเศร้าใน major depressive disorders ได้ผล พอดี กับ amitriptyline และ imipramine และรักษา dysthymic disorder ได้ ผลพอดี กับ amitriptyline ยาไม่ทำให้อาการทางจิตรุนแรงหรือเกิดอาการทาง extrapyramidal ในผู้ป่วย schizophrenia หรือ schizoaffective disorders เนื่องจาก trazodone ทำให้วังหรือสงบประสาท จึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอาการวิตกกังวลหรือนอนไม่หลับ

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ สะลึมสะลือ คลื่นไส้ อาเจียน นอกจากนี้ที่อาจพบ บ้างแต่ไม่บ่อย ได้แก่ ปากแห้ง ท้องผูก ตาพร่า บัสสาวะคั่ง กระวนกระวาย ที่พบน้อย ได้แก่ ชัก อาการทาง extrapyramidal อาการพิษต่อตับ trazodone ทำให้เกิด priapism ได้ (58) ยามีความเป็นพิษต่อหัวใจ ต่อระบบประสาท และกดการหายใจน้อยกว่า ยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 1 (59) ยาอาจทำให้ความดันโลหิตลดลง และเป็นลมเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถได้บ้าง (60) ยาไม่มีผลต่อ conduction แต่มีรายงานว่าอาจทำให้เกิด ventricular ectopic beats ได้ เกิด heart block 1 ราย และอาจเพิ่ม irritability

ของหัวใจ trazodone อาจทำให้บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง เช่น หลงลืม หงุดหงิด สับสน ขาดความสนใจต่อสิ่งต่างๆ หรือไม่สามารถตัดสินใจได้ง่าย การได้รับ trazodone เกินขนาด มีอันตรายน้อยกว่ายาต้านอาการเศร้ารุนแรง ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูงถึง 5 กรัม (12 เท่าของขนาดปกติ) มีอาการระส่ำระส้อแต่ไม่หมดสติ ไม่ถึงแก่ชีวิต และไม่มี ความเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียนโลหิต แต่ยาอาจเสริมฤทธิ์กับยาจากระบบประสาทอื่นๆ รวมทั้งอัลกอฮอล์ trazodone มีปฏิกิริยากับยา MAOI ในสัตว์ทดลองพบว่า MAOI และยาต้านอาการเศร้าทำให้เกิดไข้สูง ความดันโลหิตสูง กล้ามเนื้อมี tone เพิ่มขึ้น และตายได้ trazodone เพิ่มระดับของยา phenytoin และ digoxin ซึ่งอาจเกิดความเป็นพิษจากยา เช่น heart block จาก digoxin (61)

Trazodone ถูกดูดซึมได้เร็วจากทางเดินอาหาร ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 96% ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ในตับ เป็น m-chlorophenylpiperazine ซึ่งยังมีฤทธิ์ และ oxotriazolopyridin propionic acid ยามีค่าครึ่งชีวิต 3.9-6.3 ชั่วโมง ประมาณสองในสามของยา และ metabolites ถูกกำจัดทางปัสสาวะ และประมาณหนึ่งในสามถูกกำจัดทางอุจจาระ ยาถูกขับออกทางน้ำนมได้เล็กน้อย จึงควรระวังการให้ยาในสตรีระยะให้นมบุตร นอกจากนี้ยังพบ fetal resorption และ congenital anomaly ในสัตว์ทดลองที่ได้รับยา

ขนาดรับประทานสำหรับผู้ใหญ่ คือ ผู้ป่วยนอกเริ่มด้วยขนาด วันละ 150 มก. แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนถึง วันละ 250 มก. แบ่งให้หลายครั้ง หากผู้ป่วยระส่ำระส้อมากตอนกลางวัน หรือนอนไม่หลับตอนกลางคืน อาจให้ครั้งเดียวโดยไม่ต้องแบ่งให้ก่อนนอน ถ้ายังไม่ได้ผลภายหลัง จากใช้ยาไป 3 สัปดาห์ อาจค่อยๆ เพิ่มขนาดยา เช่น ในทุกๆ สัปดาห์ เพิ่มขนาดขึ้นอีก วันละ 50 มก. จนกว่าจะเห็นผลหรือผู้ป่วยทนได้ แต่ขนาดสูงสุดไม่เกิน วันละ 400 มก. ผู้ป่วยสูงอายุ อาจเริ่มด้วยขนาดวันละ 25-50 มก. แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนถึงวันละ 100-150 มก. ตามความเหมาะสม

สำหรับผู้ป่วยใน เริ่มด้วยขนาดวันละ 150 มก. (แบ่งให้หลายครั้ง) และทุกๆ 3-4

วัน อาจเพิ่มขึ้นอีกวันละ 50 มก. จนกว่าจะเห็นผลและผู้ป่วยทนได้ ผู้ป่วยซึมเศร้าอย่างรุนแรง อาจต้องใช้ถึงวันละ 400-600 มก.

VILOXAZINE

Viloxazine เป็นยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ที่มีฤทธิ์สั้น ไม่ทำให้ง่วง ไม่มีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต และไม่ทำให้น้ำหนักเพิ่ม ยานี้พัฒนาขึ้นในยุโรปตั้งแต่ปี พ.ศ. 2518 มีคุณสมบัติคล้าย bupropion มาก viloxazine มีฤทธิ์กระตุ้นและเปลี่ยนแปลงคลื่นสมองคล้าย amphetamine และยังต้านผลของยา reserpine โดยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด viloxazine ไม่ยับยั้งการเก็บกลับของ amine อย่างมีนัยสำคัญ แต่มีฤทธิ์ anticholinergic เล็กน้อย ยาอาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และรู้สึกไม่สบายในท้อง ซึ่งทำให้ลดลงได้ โดยใช้การเคลือบเมื่อยา (enteric coated) นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะแบบ migraine น้ำหนักลด เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีอาการ agitation นอนไม่หลับ อาจต้องใช้ยาสงบประสาทหรือยานอนหลับร่วมด้วย เนื่องจาก viloxazine มีฤทธิ์กระตุ้นแต่ไม่มีพิษต่อหัวใจโดยตรง แม้อาจทำให้ความดันโลหิตต่ำและหัวใจเต้นเร็วบ้างเป็นบางครั้ง (62) ผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดจะมีอาการความดันโลหิตต่ำ tendon reflex หายไป จนถึงหมดสติ แต่ส่วนใหญ่สามารถกลับฟื้นคืนได้โดยไม่มีอาการแทรกซ้อนที่รุนแรง (63) ขนาดที่ใช้สำหรับผู้ใหญ่ คือ วันละ 150-400 มก. แบ่งให้หลายครั้ง เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นจึงไม่เหมาะที่จะให้ครั้งเดียว ผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับอาจต้องใช้ยาสงบประสาทหรือยานอนหลับร่วมด้วย

ALPRAZOLAM

Alprazolam เป็น triazolobenzodiazepine ตัวหนึ่งที่ถูกส่งเคราะห์ขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2514 มีฤทธิ์บรรเทาอาการวิตกกังวล (64) และบริษัท Upjohn ได้นำออกสู่ตลาดโดยมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาอาการดังกล่าว อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ. 2519 มีผู้พบโดยบังเอิญว่ายานี้สามารถรักษาอาการซึมเศร้าได้ด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าร่วมกับอาการวิตกกังวล และในปัจจุบันแพทย์ในสหรัฐอเมริกาหลายคนได้ใช้ alprazolam กับผู้ป่วยที่มีอาการเศร้าอย่างอ่อนๆ ผู้ป่วยที่มีอาการเศร้าร่วมกับอาการวิตกกังวล และผู้ป่วยที่วินิจฉัยได้ยาก

ว่ามีอาการซึมเศร้าหรืออาการวิตกกังวล อย่างไรก็ตาม ยานี้ไม่สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีอาการเศร้าอย่างรุนแรง มีผู้เชื่อว่ายาอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ตกใจ ตื่นกลัว (panic) หรือผู้ป่วยที่กลัวฝูงชนหรือที่โล่งแจ้ง (agoraphobia)

การที่ alprazolam มีฤทธิ์ลดอาการซึมเศร้าได้ อาจเป็นเพราะว่ายามีผลควบคุม β -norepinephrine receptor site คล้ายยาต้านอาการเศร้าชนิดที่ออกฤทธิ์โดยผ่านระบบของ norepinephrine transmitter แต่ alprazolam ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ amine และไม่ยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase เหมือน MAOI ผลข้างเคียงของ alprazolam ที่พบบ่อยที่สุด คือ สะลึมสะลือหรือ่วงนอน ขนาดที่ใช้สำหรับผู้ใหญ่โดยทั่วไปคือ วันละ 6-12 มก. ข้อควรระวังสำหรับการใช้ยานี้คือผู้ป่วยสูงอายุควรใช้ขนาดต่ำ และอาจต่ำกว่าที่แนะนำ สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาดัดต่อกันเป็นเวลานาน เมื่อจะหยุดยาต้องค่อยๆ ลดขนาดยาลง มิฉะนั้นจะเกิดอาการถอนยาหากหยุดยาทันที

หลักการเลือกใช้ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2

ข้อที่ควรนำมาพิจารณาเพื่อเลือกใช้ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 มีดังนี้

1. การตอบสนองต่อยาในการป่วยครั้งก่อนๆ ของผู้ป่วย การสังเกตผลของยารักษาอาการเศร้าครั้งก่อนๆ ทำให้แพทย์สามารถคาดได้ว่าผู้ป่วยจะตอบสนองได้ดีต่อยาประเภทใด และเป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไร
2. ความต้องการฤทธิ์สงบหรือกระตุ้นประสาทของยาที่แพทย์ต้องการใช้กับผู้ป่วย ในผู้ป่วยที่มีอาการตื่นเต้น วิตกกังวล กระวนกระวาย หรือนอนไม่หลับ แพทย์จะเลือกใช้ยาต้านอาการเศร้าที่มีฤทธิ์สงบประสาท เช่น trazodone, doxepin, maprotiline หรือ mianserin เป็นต้น ขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการเฉื่อยชา เฉื่อยเมย เชื่องซึม อาจเหมาะสมที่จะใช้ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้น เช่น fluoxetine, fluvoxamine, nomifensine หรือ viloxazine เป็นต้น หรือผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านอาการเศร้าที่มีฤทธิ์สงบประสาทในตอนกลางวัน แล้วทำให้สะลึมสะลือหรือ่วงนอนตลอดเวลากลางวัน อาจต้องเปลี่ยนเวลารับประทานยาจากตอน เช้าหรือกลางวัน เป็นรับประทานก่อนนอน ส่วนผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านอาการเศร้าที่มีฤทธิ์กระตุ้นตอน เย็นหรือก่อน

นอน แล้วทำให้นอนไม่หลับ ก็จำเป็นต้องเปลี่ยนเวลารับประทานยา เป็นตอน เช้าหรืออย่างน้อยที่สุดก่อน 16.00 น. เป็นต้น

3. ผลข้างเคียงของยาและสภาพของผู้ป่วย เช่น doxepin อาจทำให้การเคลื่อนไหวหรือทักษะในการทำงานบกพร่อง ยาด้านอาการเศร้าบางตัว ลด threshold ของการเกิดอาการชัก เช่น maprotiline, mianserin จึงไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชัก หรือมีประวัติครอบครัวเป็นโรคลมชัก หากจำเป็นต้องใช้ควรเลือกใช้ตัวที่มีผลทำให้ชักน้อยที่สุด เช่น viloxazine, trazodone, nomifensine, desipramine หรือ MAOI เป็นต้น วิธีใช้ควรเริ่มจากขนาดต่ำกว่าก่อนแล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นทีละน้อย หรือใช้โดยอยู่ในความดูแลใกล้ชิดของแพทย์ เป็นต้น ยาที่มีพิษต่อหัวใจก็ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจ maprotiline อาจเป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ที่เหมาะกับผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว หัวใจขาดเลือด หรือมีความบกพร่องใน conduction และประการสุดท้าย ผู้ป่วยที่ไวต่อฤทธิ์ anticholinergic ควรเลือกยาที่มีฤทธิ์ดังกล่าวน้อย เช่น trazodone, nomifensine, amoxapine, nortriptyline หรือ desipramine เป็นต้น นอกจากนี้ในผู้ป่วยสูงอายุควรลดขนาดยาด้านอาการเศร้าลงทุกตัว

4. การเข้ากันได้และปฏิกิริยาค่อกันกับยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้อยู่หรือจำเป็นต้องใช้ ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาลดความดัน guanethidine เมื่อต้องใช้ยาด้านอาการเศร้า ต้องเลือกยาที่มีผลน้อยต่อผลของยา guanethidine เช่น อาจใช้ trazodone เป็นต้น ยาด้านอาการเศร้าที่มีฤทธิ์สงบประสาททั้งรุ่นที่ 1 และ 2 เช่น amitriptyline, nortriptyline, imipramine, trimipramine, doxepin, trazodone, maprotiline, mianserin (รวมทั้ง alprazolam) เป็นต้น ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ที่กดระบบประสาทส่วนกลาง เช่น fenfluramine, อัลกอฮอล์ เป็นต้น ผู้ป่วย parkinsonism ที่มีอาการซึมเศร้า อาจได้ประโยชน์จากยาด้านอาการเศร้าที่มีฤทธิ์ anticholinergic ทั้งรุ่นที่ 1 และ 2 เช่น amitriptyline, protriptyline, trimipramine, doxepin, maprotiline และ imipramine เป็นต้น

บทส่งท้าย

ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ถึงแม้ว่าบางตัวมีผลข้างเคียงบางอย่างน้อยกว่ายามาตรฐานที่ใช้อยู่ หรือน้อยกว่ายารักษาอาการเศร้ารุ่นที่ 1 (tricyclic) เช่น พิษต่อหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต ฤทธิ์ anticholinergic ที่ทำให้เกิดปากแห้ง ตาพร่า ท้องผูก บัสสาวะคั่ง หัวใจเต้นเร็ว ฤทธิ์สงบประสาทที่ทำให้สับสนและง่วงนอน หรือความเป็นพิษจากการได้รับยาเกินขนาด แต่ประสิทธิภาพในการรักษาอาการเศร้ายังไม่ดีกว่ายามาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน นอกจากนี้ราคาขายต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ก็ยังแพงกว่ายาต้านอาการเศร้ามาตรฐานหรือรุ่นที่ 1 เป็นอันมาก ทำให้ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ยังไม่เหมาะสมที่จะเป็นยาอันดับแรกในการรักษาอาการเศร้า ยาในกลุ่มนี้อาจเหมาะกับผู้ป่วยที่ติดต่อยามาตรฐาน หรือทนต่อผลข้างเคียงของยามาตรฐานไม่ได้ หรือเมื่อต้องการเลือกใช้ยากับผู้ป่วยบางรายที่เหมาะสมการใช้ยานั้นโดยเฉพาะ อย่างไรก็ตามเนื่องจากขณะนี้มียาใหม่ที่กำลังอยู่ในระยะทดลองทางคลินิกเป็นจำนวนมาก ในอนาคตอาจพบยาต้านอาการเศร้ารุ่นต่อไปที่มีคุณสมบัติดีเด่นจนสามารถเข้ามาแทนที่ยาต้านอาการเศร้ามาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders : a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965 ; 122:509-22.
2. Goodwin FK, Post PM. Studies of amine metabolites in effective illness and in schizophrenics : a comparative analysis. In:Freedman DX, ed. *The biology of the major psychoses*. New York : Raven Press, 1975.
3. Murphy DL, Campbell IC, Costa JL. The brain serotonergic system in the affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol* 1978 ; 2:5-31.
4. Siever LJ, Uhde TW. New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression : effects of the alpha 2-adrenergic agonist clonidine. *Biol Psychiatry* 1984 ; 19:131-56.
5. Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:1160-80.

6. Coccaro EF, Siever LJ. Second generation antidepressants : a comparative review. *J Clin Pharmacol* 1985 ; 25:241-60.
7. American Psychiatric Association diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington DC : American Psychiatry Association, 1980.
8. Marais GF. Clinical evaluation of the antidepressants:maprotiline and amitriptyline. A double-blind controlled trial. *S Afr Med J* 1974 ; 48:1530-2.
9. Levine S. A controlled comparison of maprotiline (Ludiomil) with imipramine avoiding observer bias. *J Int Med Res* 1975 ; 3 Suppl 2: 75-8.
10. Gerner R, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo :a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1980 ; 46:216-20.
11. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Trazodone : a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. *Drugs* 1981 ; 21:401-29.
12. Riblet LA, Taylor DP. Pharmacology and neurochemistry of trazodone. *J Clin Psychopharmacol* 1981 ; 1 Suppl 6:17 S - 22 S.
13. Hoffman BF, Wachsmuth R. Maprotiline and seizures. *J Clin Psychiatry* 1981 ; 43:117-8.
14. Blackwell B. Antidepressant drugs. In : Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs annual 10*. Amsterdam : Elsevier Science Publishers, 1986.
15. Kulig K, Rumack BH, Sullivan JB, et al. Amoxapine overdose. Coma and seizures without cardiotoxic effects. *JAMA* 1982 ; 248:1092-4.
16. Goldberg MJ, Spector R. Amoxapine overdose : report of two patients with severe neurologic damage. *Ann Intern Med* 1982;96:463-4.
17. Lopez LM, Russell WL. Amoxapine overdose : case report and pharmacokinetic profile. *Clin Toxicol* 1983 ; 20:101-5.
18. Kim WY. Seizures associated with maprotiline. *Am J Psychiatry* 1982 ; 139:845-6.
19. Ramirez AL. Seizures associated with maprotiline. *Am J Psychiatry* 1983 ; 140:509-10.
20. Christenson BC. Agranulocytosis associated with amoxapine. *Am J Psychiatry* 1983 ; 140:921-2.
21. Hunt-Fugate AK, Zander J, Lesar TS. Adverse reactions due to dopamine blockade by amoxapine. A case report and review of literature. *Pharmacotherapy* 1984 ; 4:35-9.
22. Laakmann G, Hoffmann N, Hofschuster E. The lack of effect of bup-

- ropion HCl (Wellbatrin) on the secretion of growth hormone and prolactin in humans. *Life Sci* 1982 ; 30:1725-32.
23. Lai AA, Schroeder DH. Clinical pharmacokinetics of bupropion : a review. *J Clin Psychiatry* 1983 ; 44:82-4.
 24. Preskorn SH. Antidepressant response and plasma concentrations of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983 ; 44:137-9.
 25. Gardner EA, Johnston JA. Bupropion - an antidepressant without sexual pathophysiological action. *J Clin Psychopharmacol* 1985 ; 5 : 24-9.
 26. Farid FF, Wenger TL, Tsai Sy, Singh BN, Stern WC. Use of bupropion in patients who exhibit orthostatic hypotension on tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1983 ; 44:170-3.
 27. Preskorn SH, Othmer SC. Evaluation of bupropion hydrochloride: the first of a new class of atypical antidepressants. *Pharmacotherapy* 1984 ; 4:20-34.
 28. Dufresne RL, Becker R, Blitzer R, et al. Safety and efficacy of bupropion. *Drug Dev Res* 1985 ; 6:39.
 29. Golden RN, James SP, Sherer MA, Rudorfer MV, Sack DA. Psychoses associated with bupropion treatment. *Am J Psychiatry* 1985 ; 142: 1459-62.
 30. Dufresne RL, Weber SS, Becker RE. Bupropion hydrochloride. *Drug Intell Clin Pharm* 1984 ; 18:957-64.
 31. Stark P, Fuller RW, Wong DT. The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1985 ; 46:7-13.
 32. Klok CJ, Brouwer GJ, van Praag HM, Doogan D. Fluvoxamine and clomipramine in depressed patients. A double-blind clinical study. *Acta Psychiatr Scand* 1981 ; 64:1-11.
 33. De Wilde JE, Mertens C, Wakelin JS. Clinical trials of fluvoxamine vs chlorimipramine with single and three times daily dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1983 ; 15:427 S - 31 S.
 34. Claassen V. Review of the animal pharmacology and pharmacokinetics of fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1983 ; 15:349 S - 55 S.
 35. Doogan DP. Fluvoxamine as an antidepressant drug. *Neuropharmacology* 1980 ; 19:1215-6.
 36. Siddiqui UA, Chakravati SK, Jesinger DK. The tolerance and antidepressive activity of fluvoxamine as a single dose compared to a twice daily dose. *Curr Med Res Opin* 1985 ; 9:681-90.
 37. Roos JC. Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1983 ; 15:439 S - 45 S.

38. Robinson JF, Doogan DP. A placebo controlled study of the cardiovascular effects of fluvoxamine and clovoxamine in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1982 ; 14:805-8.
39. Blackwell B, Simon JS. Second generation antidepressants. *Drugs of Today* 1986 ; 22:611-33.
40. Lloyd AH. Practical consideration in the use of maprotiline(Ludiomil) in general practice. *J Int Med Res* 1977 ; 5 Suppl 4:122-38.
41. Dillier N. Worldwide clinical experience with ludiomil. *Act Nerv Super (Praha)* 1982 ; 24:40-54.
42. Mendelis PS. Maprotiline and convulsion. *ADR Highlights* 1983 ; 83:1-10.
43. Briant RH, George CF. The assessment of potential drug interactions with a new antidepressant drug. *Br J Clin Pharmacol* 1974 ; 3 Suppl 2:113.
44. Nemeroff CB, Evans DL. Concurrent use of antidepressants and propranolol : case report and theoretical considerations. *Biol Psychiatry* 1983 ; 18:237-41.
45. Zbinden G, Spichiger H. Subchronic toxicity study of quinidine and maprotiline alone, and in combination in rats. *Arch Toxicol* 1983; 51:43.
46. Peet M, Behagel H. Mianserin : a decade of scientific development. *Br J Clin Pharmacol* 1978 ; 5 Suppl 1 : 5 S - 9 S.
47. van Dorth RM. Review of clinical studies with mianserin. *Acta Psychiatr Scand* 1983 ; 302:72-80.
48. Kopera H, Klein W, Schenk H. Psychotropic drugs and the heart : clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol* 1980 ; 4:527-35.
49. Elliott HL, Whiting B, Reid JL. Assessment of the interaction between mianserin and centrally-acting antihypertensive drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1983 ; 15:323 S - 8 S.
50. Petz LD. Drug-induced immune hemolysis. *N Engl J Med* 1985 ; 313: 510-2.
51. Heptner W, Hornke I, Uihlein M. Kinetics and metabolism of nomifensine. *J Clin Psychiatry* 1984 ; 45:21-5.
52. Garattini S, De Gaetano G, Samanin R, Bernasconi S, Roncaglioni MC. Effects of trazodone on serotonin in the brain and platelets of the rat. *Biochem Pharmacol* 1976 ; 25:13-6.
53. Stefanini E, Fadda F, Medda L, Gessa GL. Selective inhibition of serotonin uptake by trazodone, a new antidepressant agent. *Life Sci* 1976 ; 18:1459-66.

54. Clements-Jewery S, Robson PA, Chidley LJ. Biochemical investigations into the mode of action of trazodone. *Neuropharmacology* 1980 ; 19:1165-73.
55. Peroutka SJ, Synder SH. Interactions of antidepressants with neurotransmitter receptor sites. In : Enna SJ, Malick JB, Richelson E, eds. *Antidepressants : neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. New York : Raven Press, 1981:70-90.
56. Fuller RW, Snoddy HD, Mason NR, Owen JE. Disposition and pharmacological effects of m-chlorophenylpiperazine in rats. *Neuropharmacology* 1981 ; 20:155-62.
57. van Zwieten PA. Inhibition of the central hypotensive effect of clonidine by trazodone, a novel antidepressant. *Pharmacology* 1977; 15:331-6.
58. Lansky MR, Selzer J. Priapism associated with trazodone therapy : case report. *J Clin Psychiatry* 1984 ; 45:232-3.
59. Lesar T, Kingston R, Dahms R, Saxena K. Trazodone overdose. *Ann Emerg Med* 1983 ; 12:221-3.
60. Robinson DS. Adverse reactions, toxicities, and drug interactions of newer antidepressants : anticholinergic, sedative and other side effects. *Psychopharmacol Bull* 1984 ; 20:280-90.
61. Rausch JL, Pavlinac DM, Newman PE. Complete heart block following a single dose of trazodone. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141:1472-3.
62. Pinder RM, Brodgen RN, Speight TM, Avery GS. Viloxazine : a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1977 ; 13:401-21.
63. Crome P. Antidepressant overdosage. *Drugs* 1982 ; 23:431-61.
64. Itil TM, Polvan N, Egilmez S, Saletu B, Maraso J. Anxiolytic effects of a new triazolobenzodiazepine, U-31,889. *Curr Ther Res* 1973 ; 15:603-15.

ยีนก่อมะเร็ง

สิริฤกษ์ ทรงศิริวไล

สาขาอิมมูโนวิทยา ภาควิชาจุลชีววิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคมะเร็งเป็นปัญหาสาธารณสุขสำคัญที่สุดปัญหาหนึ่งของโลก ในปัจจุบันจำนวนผู้ป่วยและเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งได้เพิ่มจำนวนขึ้นทุกๆ ปี ในขณะที่จำนวนผู้ป่วยและเสียชีวิตจากโรคอื่นๆ เช่น โรคติดเชื้อ มีแนวโน้มลดลง เนื่องจากความเข้าใจสาเหตุ พยาธิกำเนิด และการรักษาที่เหมาะสมของโรคเหล่านั้น (1)

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา มีความก้าวหน้าอย่างมากในสาขาพันธุวิศวกรรม และอิมมูโนวิทยา และถูกนำมาใช้ในการศึกษากลไก พยาธิกำเนิดและพฤติกรรมของโรคมะเร็ง ทำให้ทราบว่าโรคมะเร็งเกิดเนื่องจากความผิดปกติของยีน ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์เอง (2) ความรู้อย่างนี้ทำให้เกิดความหวังว่า จะสามารถควบคุมและรักษาโรคมะเร็งได้ในอนาคตอันใกล้

นักวิทยาศาสตร์เชื่อกันมานานแล้วว่า พันธุกรรมมีความสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง เนื่องจากปัจจัยที่ก่อมะเร็งหลายชนิด เช่น นิโคติน อีทิลแอลกอฮอล์ และรังสีแกมมา เป็นสิ่งที่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagen) แต่กลไกในการเกิดโรคมะเร็งยังไม่ทราบแน่ชัด

ในปี พ.ศ. 2453 Rous พบว่าน้ำสกัดจากเซลล์เนื้องอกของไก่ตัวหนึ่งที่กรองแบคทีเรียออกแล้ว ทำให้เกิดเนื้องอกในไก่ตัวอื่นได้ (3) ในเวลาต่อมา เมื่อมีการใช้กล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน จึงพบว่าในน้ำสกัดนั้นมีเชื้อไวรัสในตระกูล retrovirus ซึ่งเป็นไวรัสที่มีสารพันธุกรรมเป็น RNA การศึกษาทางพันธุวิศวกรรมของโรคมะเร็งซึ่งได้เริ่มต้นอย่างจริงจัง

ังในปี พ.ศ. 2519 โดยศึกษาไวรัสกลุ่มนี้โดยละเอียด ทำให้เข้าใจถึงกลไกการเกิดโรคมะเร็งทั้งจากไวรัสและสาเหตุอื่นๆ รวมทั้งกลไกการควบคุมยีนของ eukaryote ซึ่งเป็นประโยชน์มากในปัจจุบัน

บทความนี้จะสรุปความสัมพันธ์ระหว่างกลไกทางพันธุกรรม และการเกิดโรคมะเร็ง ความสัมพันธ์ระหว่างสารก่อมะเร็งต่างๆ ได้แก่ เชื้อไวรัส รังสี และสารเคมี รวมทั้งการประยุกต์ความรู้ทางพันธุวิศวกรรมของโรคมะเร็งในทางคลินิก

การก่อมะเร็งโดย retrovirus

Retrovirus ก่อให้เกิดมะเร็งทั้งในสัตว์และคน เป็นไวรัสที่มีสารพันธุกรรมเป็นชนิด RNA ในไวรัสชนิดเดียวกัน มีบางสายพันธุ์ที่ทำให้เกิดมะเร็ง ในขณะที่บางสายพันธุ์ไม่ทำให้เกิดโรคมะเร็ง การศึกษาละเอียดในระดับยีนพบว่า retrovirus มียีนพื้นฐาน 3 ยีน คือ ยีนที่สร้างโปรตีนแคปซิด (gag) โปรตีนส่วนนอก (env) และเอนไซม์ reverse transcriptase ในสายพันธุ์ที่ก่อให้เกิดมะเร็ง พบว่ามียีนเพิ่มขึ้น 1 ยีน (4) ไวรัสที่มียีนนี้จะมีความสามารถในการก่อมะเร็งสูง ยีนส่วนนี้เรียกว่ายีนก่อมะเร็ง (oncogenes) ปัจจุบันสามารถแยก oncogene จาก retrovirus ชนิดต่างๆ ได้ประมาณ 30 ยีน

Retrovirus มีลักษณะเฉพาะคือมี reverse transcriptase (RNA - directed DNA polymerase) เมื่อไวรัสเข้าไปในเซลล์ จะสร้างสาย DNA จากสาย RNA ของไวรัสโดยอาศัยเอนไซม์นี้ สาย DNA ที่ถูกสร้างขึ้นจะไปเชื่อม (integrate) เข้ากับสาย DNA ของเซลล์ที่ไวรัสอาศัยอยู่ ส่วนที่เป็น DNA ของไวรัสจะมี transcription เพื่อสร้างสาย RNA ส่วนหนึ่งจะสร้างต่อไปเป็นโปรตีนของไวรัส และรวมกับสาย RNA เป็นเชื้อไวรัสออกมานอกเซลล์แล้วเข้าไปอยู่ในเซลล์อื่นต่อไป ถ้าไวรัสมียีนก่อมะเร็งอยู่ด้วย ยีนก่อมะเร็งนี้ก็จะ transcribe ออกมาเป็นโปรตีน (5)

นอกจากจะพบยีนก่อมะเร็งในไวรัสกลุ่ม retrovirus ซึ่งเป็นไวรัสที่มีอุบัติการณ์การการติดเชื้อต่ำในมนุษย์ โรคมะเร็งที่เกิดขึ้นเองซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัส ก็

มีความเกี่ยวข้องกับยีนก่อมะเร็งเช่นกัน เราสามารถกระตุ้นให้เซลล์ปกติในจานเพาะเลี้ยง ให้เปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็งได้ โดยใช้สาย DNA ที่ได้จากเซลล์มะเร็งของมนุษย์ ซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อ retrovirus และสามารถแยกยีนส่วนที่ก่อมะเร็งได้ ยีนนี้ยังสามารถทำให้เกิดมะเร็งในเซลล์อื่นได้อีก (6-8) ยีนก่อมะเร็งที่แยกได้โดยวิธีนี้ เกือบทั้งหมด คล้ายคลึงกับยีนก่อมะเร็งที่แยกได้จากไวรัส การค้นพบดังกล่าวแสดงว่าโรคมะเร็ง น่าจะเกิดจากความผิดปกติในระดับยีน

ต้นกำเนิดของยีนก่อมะเร็ง

การค้นพบที่สำคัญที่สุดอันหนึ่งทางพันธุวิศวกรรมของโรคมะเร็ง คือการพบว่าในเซลล์ปกติก็มียีนก่อมะเร็งอยู่ด้วยเช่นกัน มียีนของเซลล์ปกติส่วนที่เหมือนกับยีนก่อมะเร็งที่แยกได้จากไวรัสและจากเซลล์มะเร็งอื่นๆ เชื่อว่ายีนทั้งสามกลุ่มนี้เป็นยีนในตระกูลเดียวกันทั้งหมด (5) ยีนก่อมะเร็งที่แยกได้จากไวรัส เรียกว่า viral oncogene (v-onc) ส่วนที่พบในเซลล์ปกติ เรียกว่า cellular oncogene (c-onc) หรือ proto-oncogene (9,10)

นอกจากจะพบ cellular oncogene ในมนุษย์แล้ว ยังพบยีนนี้ได้ในสัตว์เกือบทุกชนิด ตั้งแต่ยีสต์ แมลงหวี่ และสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม แสดงถึงการคงรักษายีนนี้ไว้ระหว่างวิวัฒนาการ ดังนั้นยีนกลุ่มนี้ต้องเป็นยีนสำคัญในการดำรงชีพของเซลล์

ต้นกำเนิดของยีนก่อมะเร็ง เชื่อว่ายีนนี้มีอยู่ในมนุษย์เป็นเวลานานตามสายวิวัฒนาการ ไวรัสเดิมไม่มียีนก่อมะเร็ง เมื่อเข้าไปอยู่ในเซลล์ปกติ จะไปเชื่อมกับสาย DNA ของเซลล์ และรับเอา c-onc จากเซลล์และเปลี่ยนแปลงในตัวไวรัสไปเป็น v-onc (11) เมื่อไวรัสนี้เข้าไปในเซลล์อื่น ก็จะถ่ายทอด v-onc ไปให้เซลล์นั้น และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง

ในมะเร็งบางชนิด เช่น neuroblastoma Wilms' tumour มีการขาดหายไปของยีนบางตำแหน่งในทั้งสอง alleles ขณะที่เซลล์ปกติในบริเวณใกล้เคียงมียีนปกติ หรือขาดหายไปเพียง allele เดียว และการทดลองเชื่อมเซลล์มะเร็งกับเซลล์ปกติ พบว่าลูก-

ผสมที่เกิดขึ้นเกือบทั้งหมดมีลักษณะ เหมือนเซลล์ปกติ แสดงว่าการเกิดมะเร็งยังถูกควบคุมด้วยยีนอีกกลุ่มหนึ่งที่จะกดการเกิดมะเร็ง เพื่อยีนกลุ่มนี้ขาดหายไปหรือไม่ทำงานจะเกิดมะเร็งขึ้น ถ้ายีนกลุ่มนี้กลับมาทำงานได้ (เช่นในกรณีการเชื่อมเซลล์ จะทำให้เซลล์มะเร็งซึ่งยีนกลุ่มนี้ไม่ทำงาน ได้รับยีนจากเซลล์ปกติ) ทำให้เซลล์กลับมาเป็นเซลล์ปกติได้ (12) ยีนกลุ่มนี้เรียกว่า anti-oncogenes

ทฤษฎียีนก่อมะเร็ง

ยีนก่อมะเร็ง เป็นยีนที่มีอยู่แล้วในเซลล์ปกติ เป็นยีนที่ทำหน้าที่ในการควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ ยีนนี้อาจจะถูกกระตุ้นให้ทำงานมากในขณะที่เซลล์แบ่งตัว หรือในช่วงที่มีการเจริญเติบโต แต่เมื่อเติบโตเต็มที่แล้วยีนกลุ่มนี้จะถูกกดไม่ให้ทำงาน เมื่อมีตัวกระตุ้นที่เหมาะสม (เช่นการติดเชื้อไวรัส สารเคมีบางชนิด รังสี) ที่มีผลต่อโครโมโซม กระตุ้นให้ยีนกลุ่มนี้กลับมาทำงานเพิ่มมากขึ้นผิดปกติ จะทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ซึ่งควบคุมไม่ได้ รวมทั้งการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและการทำงานของเซลล์ เกิดเป็นเซลล์มะเร็ง

การกระตุ้นยีนก่อมะเร็ง

การทำงานของยีนก่อมะเร็งที่พบในเซลล์ปกติ และที่พบในเซลล์มะเร็งมีความแตกต่างกันโดย

1. ด้านการทำหน้าที่ของยีน

ยีนก่อมะเร็งที่พบในเซลล์ปกติบางชนิดมีความแตกต่างกับยีนที่พบในเซลล์มะเร็งเล็กน้อย ทำให้โปรตีนที่ถูกสร้างขึ้นทำหน้าที่ต่างกัน เช่น ในมะเร็งของกระเพาะปัสสาวะมียีนก่อมะเร็ง c-H-ras ทำงานมากกว่าปกติ ยีนนี้มีความแตกต่างกับยีนเดียวกันในเซลล์ปกติที่ nucleotide 1 ตำแหน่งเนื่องจาก point mutation เปลี่ยนจาก guanine เป็น thymine โปรตีนที่ถูกสร้างขึ้นจึงทำหน้าที่ผิดไป (13,14)

2. ด้านปริมาณของโปรตีนของยีน

ยีนมะเร็งที่พบในเซลล์ปกติและในเซลล์มะเร็ง อาจมีหน้าที่เหมือนกัน แต่

มีปริมาณของโปรตีนของยีนไม่เท่ากัน ซึ่งอาจเกิดจาก

2.1 chromosomal translocation

มีการเคลื่อนย้ายตำแหน่งของยีนก่อมะเร็งจากตำแหน่งที่ถูกกดไม่ให้ทำหน้าที่ไปสู่ตำแหน่งที่มี transcription เกิดขึ้นมาก เช่น ใน Burkitt lymphoma มี translocation ระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 8 กับคู่ที่ 14 {t(8;14)} ทำให้ยีนก่อมะเร็ง c-myc เคลื่อนย้ายจากโครโมโซมคู่ที่ 8 ไปสู่ตำแหน่งที่สร้าง heavy chain ของ immunoglobulin ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มี transcription เกิดขึ้นมาก ยีน c-myc จึงทำหน้าที่มากขึ้น (15) ทำให้ปริมาณโปรตีนของยีน c-myc สูงขึ้นผิดปกติ

ในโรคมะเร็งพวก chronic myeloid leukemia (CML) มี translocation ระหว่าง โครโมโซมคู่ที่ 9 และ 22 {t(9;22) (q34;q11)} ยีน c-abl เคลื่อนจากโครโมโซมคู่ที่ 9 ไปสู่โครโมโซมคู่ที่ 22 และทำให้โปรตีนของยีน c-abl เพิ่มขึ้นผิดปกติ (16)

ข้อสนับสนุนอีกประการหนึ่งของกลไกนี้คือ ตำแหน่งของยีนก่อมะเร็งที่พบในปัจจุบันมักจะอยู่ที่ weak point ของโครโมโซม ทำให้ translocation เกิดขึ้นได้ง่าย

2.2 การหายไปของยีนที่ควบคุม

การขาดหายไปของยีนกลุ่ม anti-oncogenes ซึ่งอาจเกิดจาก deletion (เช่นใน neuroblastoma) หรือ mutation ซึ่งทำให้ยีนนี้เสียหน้าที่ไป ยีนก่อมะเร็งซึ่งถูกกดการทำงานอยู่นั้นจึงกลับมาทำหน้าที่ได้อีก

2.3 การเพิ่มจำนวนของยีนมะเร็ง

ในเซลล์ปกติมีจำนวนยีนก่อมะเร็งอยู่ 2 ชุดใน homologous chromosomes ถ้ามีการเพิ่มจำนวนของยีน ซึ่งอาจเกิดจาก amplification ของยีน (เช่นใน small cell lung carcinoma) ทำให้จำนวนยีนเพิ่มขึ้น เป็นเซลล์ละ 40 - 50

ชุด (17) หรือการติดเชื้อไวรัสที่มียีนก่อมะเร็ง ไวรัสจะ integrate เข้าไปในเซลล์ อาจเพิ่มจำนวนชุดของยีนขึ้นหลายเท่า ทำให้ปริมาณของโปรตีนของยีนเหล่านี้เพิ่มมากขึ้น

2.4 การได้รับยีนส่วนที่กระตุ้น transcription

การติดเชื้อไวรัส ไวรัสที่ไม่มียีนก่อมะเร็งสามารถก่อมะเร็งได้ โดยการเชื่อมยีนของไวรัส เข้าที่ตำแหน่งที่สัมพันธ์กับ cellular oncogene เมื่อไวรัสมี replication ก็จะทำให้เกิด transcription ของ cellular oncogene ไปด้วย ทำให้ปริมาณของโปรตีนของ cellular oncogene เพิ่มขึ้น (18)

2.5 การลดลงของ 5-methylcytosine

ใน eukaryotic cell การเติม methyl group ที่สาย DNA เป็นการกวดการทำงานของยีนวิธีหนึ่ง (19) ยีนของเซลล์มะเร็งมี methylation ลดลงจากเซลล์ปกติ เชื่อว่าสารก่อมะเร็งหลายชนิดทำให้เกิด demethylation ที่ตำแหน่งยีนก่อมะเร็ง ยีนนี้จึงสามารถกลับมาทำงานได้อีก

กลไกการเกิดโรคมะเร็งโดยยีนก่อมะเร็ง

รายละเอียดเกี่ยวกับกลไกการเกิดมะเร็ง เนื่องจากยีนก่อมะเร็งยังไม่ทราบแน่ชัด ในปัจจุบันเชื่อกันว่ายีนก่อมะเร็งให้ผลผลิตซึ่งเป็นโปรตีนที่ควบคุมกลไกการแบ่งตัวของเซลล์ โปรตีนของยีนก่อมะเร็งที่ทราบในปัจจุบัน ทำหน้าที่

1. เป็นเอนไซม์กลุ่ม protein kinase

โปรตีนของยีน src เป็นสาย polypeptides ขนาด 60 kd อยู่ที่ด้านในของเยื่อหุ้มเซลล์ ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์กลุ่ม protein kinase โดยเติม phosphate ให้กับ tyrosine (20) substrates ของเอนไซม์นี้คือ

1. substrate ของ receptor คือ growth factor
2. vinculin ซึ่งเป็นโปรตีนที่เชื่อมระหว่างส่วน intracellular actin กับ adhesion plaque การเติม phosphate ให้

กับ vinculin ทำให้ส่วนที่ยึดเกาะกับเซลล์อื่นเสียหายที่ไป
เซลล์จะแข็งแรงจึงมีคุณสมบัติที่จะแพร่กระจายได้ง่าย และทำให้รูปร่าง
ของเซลล์ผิดไป (20)

3. เอนไซม์บางตัวใน anaerobic metabolism การเติม phosphate ให้กับ tyrosine ของเอนไซม์บางตัว อาจจะเป็นสาเหตุให้เซลล์แข็งแรงมีความทนต่อ anaerobic metabolism ได้ดีกว่าเซลล์ปกติ

โปรตีนในกลุ่มนี้ได้แก่ โปรตีนของยีน src, abl, fes

2. จับกับ guanosine triphosphate (GTP)

โปรตีนของยีน ras ที่อยู่ด้านในของเยื่อหุ้มเซลล์ สามารถจับกับ GTP ได้ (21) เชื่อว่าอาจทำหน้าที่ในการนำสัญญาณจากภายนอกเซลล์ ทำให้เซลล์แบ่งตัว

3. จับกับสาย DNA

โปรตีนของยีนกลุ่มนี้แข็งแรงบางยีน สามารถจับกับสาย DNA ที่อยู่ในนิวเคลียส เชื่อว่าตำแหน่งที่จับจะเป็นตำแหน่งของยีนที่ควบคุมยีนกลุ่มนี้แข็งแรง (หรืออาจเป็นตำแหน่งของ anti-oncogenes) ทำให้ยีนที่ถูกจับนั้นไม่สามารถสร้างโปรตีนไปยับยั้งการทำงานของยีนกลุ่มนี้แข็งแรง ยีนกลุ่มนี้แข็งแรงจึงสามารถเกิด transcription ได้

4. ทำหน้าที่เหมือน growth factor

การแบ่งตัวของเซลล์ได้รับอิทธิพลจากสารภายนอกเซลล์ที่เรียกว่า growth factor growth factor ภายนอกเซลล์จะจับกับ receptor บนผิวเซลล์ ทำให้ส่วนที่อยู่ภายในเซลล์ของ receptor ของ growth factor สามารถกระตุ้นโปรตีนซึ่งอยู่ในไซโตพลาสซึม (messenger) นำสัญญาณเข้าไปในนิวเคลียส กระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัว

โปรตีนของยีน sis มีการเรียงตัวของกรดอะมิโนเหมือนกับ growth factor ตัวหนึ่งคือ B-chain ของ platelet-derived growth factor (22) ทำให้สามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ได้ด้วยตัวเอง ไม่ต้องอาศัยการควบคุมจากภายนอกเซลล์

5. ทำหน้าที่เหมือน receptor ของ growth factor

โปรตีนของยีนก่อมะเร็งบางยีนมีการเรียงตัวของกรดอะมิโน คล้ายกับส่วนที่อยู่ในเซลล์ของ receptor ของ growth factor ที่ถูกกระตุ้นแล้ว (activated intracellular portion) และเชื่อว่าทำหน้าที่เหมือนกัน ดังนั้นโปรตีนเหล่านี้จึงสามารถกระตุ้น intracellular messenger ได้เอง โดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้นจาก growth factor (23)

ความสามารถในการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งโดยไม่สามารถควบคุม ได้นี้ เชื่อว่าเกิดจากเซลล์สามารถกระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัวได้ด้วยตนเอง โดยไม่ต้องอาศัยปัจจัยภายนอกมาเกี่ยวข้อง (24)

ความสำคัญทางคลินิกของยีนก่อมะเร็ง

การเกิดมะเร็งต้องอาศัยการเปลี่ยนแปลงหลายขั้นตอนและใช้เวลานาน เช่น มะเร็งตับ อาจเริ่มจากการเปลี่ยนแปลงจาก acute HBV hepatitis, chronic active hepatitis, cirrhosis จนกลายเป็นมะเร็งตับ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจเกิดเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงเป็นลำดับขั้นในระดับยีน (25-27)

การกระตุ้นยีนก่อมะเร็งเพียงยีนเดียวไม่สามารถทำให้เกิดมะเร็งในเซลล์ ที่ได้จากเนื้อเยื่อปกติ จำเป็นต้องอาศัยการกระตุ้นยีนก่อมะเร็งหลายๆ ตัว ซึ่งทำหน้าที่ต่างๆ ร่วมกัน จึงจะเกิดเป็นมะเร็งได้ (28,29) กลไกดังกล่าวนี้แสดงถึงความซับซ้อนของระบบการควบคุมของยีนมนุษย์

ลำดับการทำงานของยีนแต่ละตัวก็มีความสำคัญเช่นกัน ยีนบางกลุ่มจะต้องถูกกระตุ้นก่อน เพื่อให้เซลล์นั้นมีคุณสมบัติเป็นอมตะ (immortalization) แต่ลักษณะภายนอกยังปกติ หลังจากนั้นยีนอีกกลุ่มหนึ่งจึงจะถูกกระตุ้น เพื่อให้เซลล์แบ่งตัวมากขึ้นโดยไม่มีที่สิ้นสุด ยีนกลุ่มหนึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงลักษณะภายนอกของเซลล์ เปลี่ยนแปลงสภาวะทางชีวเคมีของเซลล์ รวมทั้งปฏิกริยากับเซลล์รอบข้าง นอกจากนี้หลังจากที่เปลี่ยนแปลง เป็นเซลล์มะเร็งแล้ว

ยังมียีนอีกกลุ่มหนึ่งซึ่งถ้าถูกกระตุ้นจะทำให้เซลล์มะเร็งมีความสามารถที่จะแพร่กระจาย หรือ รุกรานได้มากขึ้นด้วย เช่น ใน neuroblastoma ระยะ 1 และ 2 มีจำนวนของยีน N-myc ปกติ แต่ในระยะ 3 และ 4 มีจำนวนของยีน N-myc เพิ่มขึ้น อาจจะมีมากถึง เซลล์ละ 100-300 ชุด (30)

ตัวอย่างของกลไกการเกิดมะเร็งแบบหลายขั้นตอนที่ได้รับการศึกษากันมาก คือ Burkitt lymphoma เซลล์ B-lymphocyte ปกติ เมื่อติดเชื้อไวรัส Epstein-Barr จะเกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติทำให้สามารถที่จะเพาะเลี้ยงได้ตลอดไป (immortalization) แต่เซลล์นี้มีลักษณะภายนอกเหมือนเซลล์ปกติ และสาย DNA ของเซลล์ไม่สามารถ กระตุ้นให้เกิดมะเร็งได้ในเซลล์อื่นๆ แต่ถ้ามี translocation ระหว่างโครโมโซมคู่ที่ 8 และ 14 ทำให้ปริมาณโปรตีนของยีน c-myc สูงขึ้น ร่วมกับกลไกบางอย่างที่ทำให้โปรตีน ของยีน B-lym-1 เพิ่มขึ้น เป็นผลให้เซลล์ปกติเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง

ประโยชน์ของการศึกษายีนก่อมะเร็ง

1. ด้านการวินิจฉัยมะเร็ง

การศึกษาค้นคว้าความแตกต่างของยีนและโปรตีนของยีนระหว่างเซลล์ปกติ และ เซลล์มะเร็งจะทำให้สามารถแยกเซลล์ทั้งสองชนิดออกจากกันได้ การตรวจหายีนและโปรตีน ของยีนก่อมะเร็ง จะช่วยให้สามารถคัดเลือกรอยโรคระยะ เริ่มต้นที่สงสัยว่าเป็นมะเร็ง แต่ยังไม่ สามารถแยกได้โดยวิธีการทางพยาธิวิทยาว่ามีแนวโน้มที่จะเปลี่ยนแปลงเป็นมะเร็งหรือไม่ เป็น การวินิจฉัยในระยะเริ่มต้น วิธีการตรวจ อาจตรวจหาโปรตีนของยีนก่อมะเร็งโดยใช้ mono-clonal antibody หรือตรวจหาในระดับยีนซึ่งมีความไวสูงที่สุดก็ได้

2. ด้านการจำแนกชนิดของมะเร็ง

ปัจจุบันการจำแนกชนิดของมะเร็งใช้ลักษณะทางพยาธิวิทยา เป็นสำคัญ การ แบ่งประเภทของมะเร็งตามพยาธิกำเนิด เช่น เกิดจากความผิดปกติของ เอนไซม์ tyrosine phosphokinase หรือเกิดจากความผิดปกติของ epidermal growth factor จะนำไป

สู่การพิจารณาเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสมยิ่งขึ้น

3. ด้านการรักษามะเร็ง

การรักษาตามพยาธิกำเนิด เช่น การใช้ยายับยั้งเอนซัยม์ tyrosine phosphokinase การใช้โปรตีนของ anti-oncogene อาจเป็นการรักษาโรคมะเร็งที่เหมาะสมในอนาคต การประยุกต์ความรู้ทางพันธุวิศวกรรมและทางอิมมูโนวิทยา เพื่อผลิต monoclonal antibody ต่อแอนติเจนของเซลล์มะเร็งที่เหมาะสม เช่น การทดลองใช้ monoclonal antibody ต่อโปรตีนของยีน c-myc, ras เป็นต้นร่วมกับการ conjugate กับทอกซิน ยารักษาโรคมะเร็งและสารกัมมันตรังสี อาจเป็นวิธีรักษามะเร็งที่จะเริ่มนำมาใช้ ในช่วง 2-3 ปีข้างหน้า (31)

4. การพยากรณ์โรค

ปริมาณของ oncogene บางยีนสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคมะเร็ง เช่น ใน chronic myeloid leukemia ปริมาณโปรตีนของยีน c-myc ลดลงในระยะโรคสงบ และจะเพิ่มขึ้นในระยะ blastic crisis ใน neuroblastoma ปริมาณของยีน N-myc มีความสัมพันธ์โดยตรงกับความรุนแรงของโรค นอกจากนี้การพบยีนบางตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้นร่วมกับยีนตัวอื่นๆ อาจใช้จำแนกความรุนแรงและพยากรณ์ผลการรักษาได้

5. การป้องกันโรคมะเร็ง

ในอดีตความพยายามในการให้ภูมิคุ้มกันต่อโรคมะเร็ง ไม่ประสบความสำเร็จ เนื่องจากขาดความเข้าใจเกี่ยวกับแอนติเจนของโรคมะเร็งรวมทั้ง กลไกของระบบอิมมูน ในปัจจุบันการศึกษาในระดับยีน การกระตุ้นระบบอิมมูนด้วยวิธีต่างๆ และความสามารถในการแยกแอนติเจนที่จำเพาะของเซลล์มะเร็ง ทำให้การใช้วัคซีนป้องกันมะเร็งอาจจะประสบความสำเร็จได้ในอนาคต

สรุป

โรคมะเร็ง เกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของยีนที่ควบคุมการแบ่งตัวของเซลล์ ใน

สภาวะปกติยีนเหล่านี้จะถูกกดไม่ให้ทำหน้าที่ หรือทำในระดับต่ำเท่าที่จำเป็นสำหรับเซลล์ เมื่อมีสิ่งกระตุ้นที่เหมาะสม เช่น เชื้อไวรัส สารเคมีบางชนิด รังสีแกมมา ซึ่งมีผลต่อยีนของร่างกาย ทำให้ยีนทำหน้าที่ผิดปกติไป ยีนก่อมะเร็งจึงสามารถทำงานได้และสร้างโปรตีนเพิ่มขึ้น โปรตีนของยีนหลายๆ กลุ่มทำงานร่วมกัน ทำให้เซลล์ปกติหลุดพ้นจากการควบคุมการแบ่งตัว จึงสามารถแบ่งเซลล์ได้เองโดยไม่ต้องอาศัยการกระตุ้นและการควบคุมจากภายนอก โปรตีนบางชนิดทำให้รูปร่างเซลล์เปลี่ยนแปลงไป มีความผิดปกติของการติดต่อกับเซลล์อื่น และปฏิกิริยาเคมีภายในเซลล์ ทำให้เซลล์ดังกล่าวเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์มะเร็ง

ความรู้เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคมะเร็งในระดับยีนนี้ จะนำไปสู่การวินิจฉัยมะเร็งในระยะเริ่มแรก การจำแนกโรคที่เหมาะสม และการรักษามะเร็งที่มีประสิทธิภาพในอนาคตอันใกล้

เอกสารอ้างอิง

1. Sutnick AI, Lynch HT, Miller DG. Cancer in Southeast Asia. JAMA, 1984; 251:495-7.
2. Weinberg RA. A molecular basis of cancer. Sci Am 1983; 249(5) : 102-16.
3. Doctor Rous's remarkable rooster. Today's Health 1959; 27:64-5.
4. Duesberg PH, Vogt PK. Differences between the ribonucleic acids of transforming and nontransforming avian tumor viruses. Proc Natl Acad Sci USA 1970; 67:1673-80.
5. Bishop JM. Oncogenes. Sci Am 1982; 246(3):69-78.
6. Shih C, Weinberg RA. Isolation of a transforming sequence from a human bladder carcinoma cell line. Cell 1982; 29:161-9.
7. Pulciani S, Santos E, Lauver AV, Long LK, Aaronson SA, Barbacid M. Oncogenes in solid human tumours. Nature 1982; 300:539-42.
8. Ochiya T, Fujiyama A, Fukushima S, Hatada I, Matsubara K. Molecular cloning of an oncogene from a human hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83:4993-7.
9. Spector DH, Varmus HE, Bishop JM. Nucleotide sequences related to the transforming gene of avian sarcoma virus are present in the DNA of uninfected vertebrates. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75 : 4102-6.

10. Bishop JM, Enemies within : the genesis of retrovirus oncogenes. *Cell* 1981; 23:5-6.
11. Bishop JM, Courtneidge SA, Levinson AD, et al. Origin and function of avian retrovirus transforming genes. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1980; 44:919-30.
12. Green AR, Wyke JA. Anti-oncogenes : a subset of regulatory genes involved in carcinogenesis. *Lancet* 1985; ii;475-7.
13. Capon DJ, Chen EY, Levinson AD, Seeburg PH, Goeddel DV. Complete nucleotide sequences of the T24 human bladder carcinoma oncogene and its normal homologue. *Nature* 1983; 302:33-7.
14. Seeburg PH, Colby WW, Capon DJ, Goeddel DV, Levinson AD. Biological properties of human c-Ha-ras 1 genes mutated at codon 12. *Nature* 1984; 312:71-5.
15. Croce CM, Klein G. Chromosome translocations and human cancer. *Sci Am* 1985; 252(3):44-50.
16. de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature* 1982; 300:765-7.
17. Klein G, Klein E. Evolution of tumours and the impact of molecular oncology. *Nature* 1985; 315:190-5.
18. Fung Y-KT, Lewis WG, Crittenden LB, Kung H-J. Activation of the cellular oncogene c-erbB by LTR insertion : molecular basis for induction of erythroblastosis by avian leukosis virus. *Cell* 1983; 33:357-68.
19. Watson JD, Tooze J, Kurtz DT. Recombinant DNA. New York : Scientific American Books, 1983:176-88.
20. Hunter T. The proteins of oncogenes. *Sci Am* 1984; 251(2):60-9.
21. McGrath JP, Capon DJ, Goeddel DV, Levinson AD. Comparative biochemical properties of normal and activated human ras p21 protein. *Nature* 1984; 310:644-9.
22. Waterfield MD, Scrase GT, Whittle N, et al. Platelet - derived growth factor is structurally related to the putative transforming protein p28^{sis} of simian sarcoma virus. *Nature* 1983; 304:35-9.
23. Downward J, Yarden Y, Mayes E, et al. Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature* 1984; 307:521-7.
24. Heldin CH, Westermark B. Growth factors : mechanism of action and relation to oncogenes. *Cell* 1984; 37:9-20.
25. Knudson AG. Mutation and human cancer. *Adv Cancer Res* 1973;17:317-52.

26. Anonymous. Molecular mechanisms of tumour evolution. Lancet 1986; ii:780-1.
27. Scott RE, Wille JJ, Jr. Mechanisms for the initiation and promotion of carcinogenesis : a review and a new concept. Mayo Clin Proc 1984; 59:107-17.
28. Cooper GM. Activation of transforming genes in neoplasms. Br J Cancer 1984; 50:137-42.
29. Peters G, Lee AE, Dickson C. Concerted activation of two potential proto-oncogenes in carcinomas induced by mouse mammary tumour virus. Nature 1986; 320:628-31.
30. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. Science 1984; 224:1121-4.
31. Baldwin RW, Byers VS. Monoclonal antibodies in cancer treatment. Lancet 1986; i:603-5.

อภินันทนาการ

จาก

ธนาคารทหารไทย จำกัด สาขาศรียาน

1054/5 ถนนนครไชยศรี แขวงถนนนครไชยศรี

เขตดุสิต กทม. 10300

โทร. 243-1446 , 243-1447 , 241-3867

จดหมายถึงบรรณาธิการ

เรียน บรรณาธิการวารสาร เภสัชวิทยา

ได้มีโอกาसानบทความเรื่อง "การปรับปรุงการสอนวิชา เภสัชวิทยา" ในวารสาร เภสัชวิทยา เล่มเดือน พ.ค.- ส.ค.2529 (1) ซึ่งมีข้อความบางตอนกล่าวถึงการทำงานของ คณะกรรมการที่ทางราชการตั้งขึ้น เพื่อปรับปรุงการจัดการ เรียนการสอน เภสัชวิทยาในโรงเรียน แพทย์ต่างๆ ซึ่งผมเข้าใจว่าผู้เขียนคงหมายถึง คณะอนุกรรมการปรับปรุงและพัฒนาหลักสูตรวิชา- เภสัชวิทยาและ เภสัชวิทยาคลินิกในหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต ซึ่งแต่งตั้งโดยทบวงมหาวิทยาลัย ผมได้มีโอกาส เข้าร่วมประชุมกับคณะอนุกรรมการดังกล่าว ในฐานะผู้แทนของหัวหน้าภาควิชา- เภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ซึ่งเป็นอนุกรรมการท่านหนึ่ง เพื่อให้เกิด ความกระจ่างชัดเกี่ยวกับความเป็นมา และภารกิจของคณะอนุกรรมการชุดนี้ จึงใคร่ขอนำบาง ส่วนของรายงานการดำเนินงานของคณะอนุกรรมการฯ มาเผยแพร่ ดังนี้ (2)

กระทรวงสาธารณสุขและสำนักงานคณะกรรมการพัฒนาการ เศรษฐกิจและสังคมแห่ง- ชาติ ได้พิจารณากำหนดแผนนโยบายแห่งชาติทางด้านยาขึ้นในแผนพัฒนา เศรษฐกิจและสังคมแห่ง- ชาติดับที่ 5 (2525-2529) เพื่อเป็นแนวทางในการพัฒนาระบบยาของประเทศไทย ให้มุ่งไปสู่ เป้าหมายที่เหมาะสม คือ การจัดให้มีการเผยแพร่ข้อมูลข่าวสาร เกี่ยวกับยาและการใช้ยาตลอด จนข้อมูลอื่นที่เกี่ยวข้องให้แก่แพทย์ เภสัชกร และบุคลากรทางด้านการสาธารณสุขอื่นที่เกี่ยวข้อง กับการใช้ยาอย่างทั่วถึง เพื่อให้เรียนรู้ถึงการสั่งใช้ยาอย่างปลอดภัย ประหยัดและ เหมาะสม

คณะรัฐมนตรีในการประชุม เมื่อวันที่ 28 สิงหาคม 2528 เห็นชอบให้มหาวิทยาลัยที่ มีการเรียนการสอนด้านแพทยศาสตร์ จัดหลักสูตร เพื่อให้ความรู้ เกี่ยวกับการใช้บัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อให้ นักศึกษาแพทย์ได้มีพื้นฐานความรู้ เกี่ยวกับบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อใช้ประโยชน์ในการปฏิบัติ หน้าที่เมื่อสำเร็จการศึกษาแล้ว

คณะกรรมการประจำศูนย์ประสานงานทาง การแพทย์และสาธารณสุข ในคราวประชุม

ครั้งที่ 1/2529 เมื่อวันที่ 11 กุมภาพันธ์ 2529 ได้มีมติเห็นชอบให้เสนอให้ทบวงมหาวิทยาลัยพิจารณาแต่งตั้งคณะกรรมการขึ้นชุดหนึ่ง เพื่อพิจารณา เสนอแนะแนวทางในการปรับปรุง และพัฒนาหลักสูตรทางด้าน เภสัชวิทยาและ เภสัชวิทยาคลินิกในหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต ให้เหมาะสม และสอดคล้องกับนโยบายแห่งชาติทางด้านยา

คณะกรรมการทบวงมหาวิทยาลัยในคราวประชุมครั้งที่ 3/2529 เมื่อวันที่ 13 มีนาคม 2529 และครั้งที่ 8/2529 เมื่อวันที่ 10 กรกฎาคม 2529 ได้มีมติแต่งตั้งคณะกรรมการปรับปรุงและพัฒนาหลักสูตรวิชา เภสัชวิทยาและ เภสัชวิทยาคลินิกในหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต เพื่อทำหน้าที่ดังต่อไปนี้

1. ศึกษา วิเคราะห์และประเมินความ เหมาะสมของหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต ของทุกคณะแพทยศาสตร์ของทุกมหาวิทยาลัยและวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้าในส่วนที่เกี่ยวข้องกับ เภสัชวิทยาและ เภสัชวิทยาคลินิกให้ เหมาะสมตาม เป้าหมายและนโยบายแห่งชาติทางด้านยา

2. เสนอแนะแนวทางปรับปรุงและพัฒนาหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต เกี่ยวกับ เภสัชวิทยาและ เภสัชวิทยาคลินิกให้ เหมาะสมสอดคล้องกับสภาวการณ์ปัจจุบันของประเทศ

3. เรื่องอื่นๆ ที่ได้รับมอบหมาย

คณะกรรมการฯ ดังกล่าวประกอบด้วย รองปลัดทบวงมหาวิทยาลัย (นายก้าแห่งสิทธิกุล) และรองปลัดกระทรวงสาธารณสุข (นายสุจินต์ หลากรกุล) เป็นอนุกรรมการที่ปรึกษา นายเฉลิม วราวิทย์ เป็นประธานอนุกรรมการ ผู้เชี่ยวชาญพิเศษทางด้านยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (นายภักดี โพธิศิริ) เป็นรองประธานอนุกรรมการ หัวหน้าภาควิชาอายุรศาสตร์ และหัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาจากทุกสถาบันที่จัดหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต ผู้อำนวยการกองวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผู้อำนวยการกองแผนงานและผู้อำนวยการกองวิชาการ สำนักงานปลัดทบวงมหาวิทยาลัย เป็นอนุกรรมการและเลขานุการ เจ้าหน้าที่กองแผนงานและเจ้าหน้าที่กองวิชาการ สำนักงานปลัดทบวงมหาวิทยาลัย เป็นอนุกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ

คณะกรรมการปรับปรุงและพัฒนาหลักสูตรวิชา เภสัชวิทยาและ เภสัชวิทยาคลินิก ในหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิตได้ดำเนินการประชุมคณะกรรมการฯ รวม 4 ครั้ง และประชุมคณะทำงาน 4 ครั้ง คณะกรรมการฯ ได้พิจารณาและดำเนินการในเรื่องต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. ศึกษา วิเคราะห์หลักสูตรทางด้านเภสัชวิทยาและ เภสัชวิทยาคลินิก โดยการศึกษาจากหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิตของทุกสถาบันที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

2. ศึกษาแนวทางวิธีการตลอดจนปัญหาด้านการเรียนการสอนทาง เภสัชวิทยา และ เภสัชวิทยาคลินิกในปัจจุบัน โดยจัดทำแบบสัมภาษณ์หัวหน้าภาควิชา หัวหน้าหน่วยและ/หรืออาจารย์ที่เกี่ยวข้อง

3. ประเมินหลักสูตรทางด้านเภสัชวิทยาและ เภสัชวิทยาคลินิกที่ผ่านมา โดยการจัดทำแบบทดสอบเพื่อทดสอบแพทย์ประจำบ้าน 2 ชั้นปี

ภารกิจที่คณะกรรมการฯ ได้ปฏิบัติไปแล้ว คือ การศึกษา วิเคราะห์หลักสูตรวิชาเภสัชวิทยาและ เภสัชวิทยาคลินิกของโรงเรียนแพทย์ทั้ง 8 แห่ง จากข้อมูลที่ได้พอสรุปได้ว่า สำหรับวิชาเภสัชวิทยานั้นได้มีการจัดการเรียนการสอนที่ครอบคลุมเนื้อหาวิชาดังกล่าวครบถ้วนแล้ว จำนวนหน่วยกิตของวิชานี้อยู่ระหว่าง 6-7 หน่วยกิต จำนวนชั่วโมงบรรยายแตกต่างกันบ้างแต่ไม่มากนัก สิ่งที่แตกต่างกันมากคือชั่วโมงปฏิบัติการ ซึ่งบางสถาบันมีชั่วโมงปฏิบัติการถึง 72 ชั่วโมง ในขณะที่บางแห่งไม่มีเลย ส่วนวิชาเภสัชวิทยาคลินิกนั้น ได้มีการจัดสอนเป็นรายวิชาเฉพาะเพียงแห่งเดียว คือ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดยสอนนักศึกษาแพทย์ ชั้นปีที่ 4 จำนวน 1 หน่วยกิต สถาบันบางแห่งเช่น คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้สอนวิชานี้เป็นส่วนหนึ่งของวิชาเภสัชวิทยา บางสถาบันเช่น คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ได้จัดการสอนวิชานี้เป็นแบบออบิปรายหมู่ สำหรับนักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 5 จำนวน 3 หน่วยกิต โดยสอนร่วมกับภาควิชาทางคลินิก บางสถาบันได้มีการสอนวิชานี้เป็นบางส่วน โดยแฝงอยู่ในวิชาอื่นๆ เช่น วิชาผสมผสานในคณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และ Faculty Symposium ในวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

จากการพิจารณาการจัดหลักสูตรวิชา เภสัชวิทยาและ เภสัชวิทยาคลินิกในสถาบันการศึกษาต่างๆ ในปัจจุบัน จะเห็นได้ว่าได้มีการจัดหลักสูตรในรูปแบบต่างๆกันไปตามความเหมาะสมและสอดคล้องกับทรัพยากรที่มีอยู่ของแต่ละสถาบัน ดังนั้น หากจะได้พิจารณาจัดทำหลักสูตรที่มีลักษณะ เป็นกลางและไม่ขัดกับลักษณะโครงสร้างของสถาบันการศึกษานั้นเกินไปแล้ว การที่จะเสนอให้สถาบันต่างๆ รับเอาไปปรับใช้ก็ย่อมจะสามารถดำเนินการได้อย่างมีประสิทธิภาพ คณะกรรมการฯ จึงได้พิจารณาดำเนินการจัดทำหลักสูตรวิชา เภสัชวิทยาและ เภสัชวิทยาคลินิก ที่ควรจะเป็น โดยเห็นควร เสนอรูปแบบการจัดหลักสูตรไว้ 2 รูปแบบ คือ

รูปแบบที่ 1 เป็นหลักสูตรประเภท Subject based curriculum โดยเน้นวิธีการจัดการเรียนการสอนแบบบูรณาการและการเรียนรู้จากปัญหา ทั้งนี้โดยมีวัตถุประสงค์ จะให้ความรู้ให้มากที่สุด ในขณะที่เดียวกันจะต้องสนองนโยบายแห่งชาติทางด้านยาด้วย สำหรับการ จัดรายวิชาประกอบด้วย 2 รายวิชา คือ เภสัชวิทยา และเภสัชวิทยาคลินิก โดยเห็นควรจัดให้เหมาะสมและสอดคล้องกับการจัดรายวิชาอื่นๆ ในหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต กล่าวคือ วิชา เภสัชวิทยาควรจัดให้เรียนในระดับปรีคลินิก (ชั้นปีที่ 3) ส่วนรายวิชาเภสัชวิทยาคลินิก ควรจัดให้เรียนในภายหลัง เมื่อนักศึกษาได้มีความรู้ทางด้านคลินิกมาพอสมควรแล้ว

รูปแบบที่ 2 เป็นหลักสูตรประเภท Integrated curriculum โดยมีวัตถุประสงค์ที่จะให้ความรู้ทางด้านเนื้อหาวิชาไปพร้อมๆ กับการประยุกต์ความรู้ที่ได้รับกับการปฏิบัติจริง ประกอบด้วยรายวิชาหลักทางเภสัชวิทยา 1 รายวิชา และรายวิชาต่างๆ ทางด้านคลินิก จัดการเรียนการสอนรายวิชา เภสัชวิทยาในระดับปรีคลินิกโดยมี เนื้อหารายวิชาครอบคลุมความรู้พื้นฐาน และหลักการทั่วไปของเภสัชวิทยา ส่วนความรู้ทางด้าน เภสัชวิทยาคลินิกจัดการเรียนการสอนในลักษณะผสมผสานเป็นเรื่องๆ ไป โดยจัดสอนแทรกไว้ในรายวิชาทางด้านคลินิกที่เกี่ยวกับโรคและระบบของร่างกาย

การจัดหลักสูตรในรูปแบบที่ 2 นี้ เป็นรูปแบบการจัดหลักสูตรที่มุ่งให้นักศึกษาได้รับความรู้ทางวิชาการไปพร้อมๆ กับการเรียนรู้ปัญหาและการประยุกต์ความรู้ทางวิชาการกับการแก้ปัญหาต่างๆ ในทางปฏิบัติ จัดเป็นรูปแบบการจัดหลักสูตรที่ดีและมีประสิทธิภาพอย่างยิ่ง หากแต่

เมื่อย้อนกลับไปพิจารณาข้อมูลด้านการจัดหลักสูตรในปัจจุบันแล้ว จะพบว่า บางสถาบันการศึกษาที่มีประสบการณ์การจัดหลักสูตรในรูปแบบคล้ายคลึงกันนี้ ได้ประสบปัญหาค่อนข้างมากในทางปฏิบัติ กล่าวคือ ต้องใช้บุคลากรทางด้านเภสัชวิทยาจำนวนมากและจำเป็นต้องมีจำนวนชั่วโมงการเรียนการสอนเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการร่วมมือและประสานงานอย่างใกล้ชิดระหว่างภาควิชาเภสัชวิทยาและภาควิชาอื่นๆ เป็นเรื่องที่จำเป็นอย่างยิ่ง และมีผลโดยตรงต่อการให้ความรู้แก่นักศึกษา อีกทั้งรูปแบบการจัดหลักสูตรอาจจะไม่เหมาะสมและสอดคล้องกับโครงสร้างเดิม ของสถาบัน

การจัดหลักสูตรในรูปแบบที่ 1 นั้น เป็นรูปแบบที่คณะอนุกรรมการฯ พิจารณาเห็นว่า เป็นรูปแบบที่สะดวกและเหมาะสมสำหรับสถานการณ์ปัจจุบัน เนื่องจากเป็นรูปแบบที่ใกล้เคียงกับที่ดำเนินการอยู่ในสถาบันการศึกษาส่วนใหญ่ในปัจจุบัน การที่สถาบันการศึกษาจะรับเอาหลักสูตรในรูปแบบที่ 1 ไปปรับใช้จึงน่าจะเป็นไปได้มากกว่า

อย่างไรก็ดี รูปแบบการจัดหลักสูตรทั้ง 2 ลักษณะ เป็นรูปแบบที่คณะอนุกรรมการฯ เสนอว่าเป็นการจัดหลักสูตรที่ควรจะเป็น และเห็นสมควรเสนอให้สถาบันต่างๆ รับไปดำเนินการปรับปรุงหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิตของตนเองต่อไป สำหรับรายละเอียดของหลักสูตรนั้น ใคร่ขอเสนอรายละเอียดของรูปแบบที่ 1 ไว้เพียงรูปแบบเดียว โดยได้แสดงขอบเขตการจัด เนื้อหารายวิชาตลอดจนหัวข้อบรรยายและปฏิบัติที่สมควรบรรจุไว้ให้ครอบคลุม เนื้อหารายวิชา เพื่อให้เป็นไปตามวัตถุประสงค์ นอกจากนี้ยังได้เสนอแนะแนวทางการจัดการเรียนการสอนเพิ่มเติมไว้ด้วย

วัตถุประสงค์ คำอธิบายรายวิชาและหัวข้อบรรยาย - ปฏิบัติ

1. รายวิชาเภสัชวิทยา

วัตถุประสงค์ เพื่อให้ นักศึกษามีความสามารถ

- (1) บอกแหล่งที่มาของยาพร้อมทั้งยกตัวอย่างยาจากแหล่งต่างๆ ได้
- (2) อธิบายกลไกการออกฤทธิ์และผลทางเภสัชวิทยาของยากลุ่มต่างๆต่อร่างกายและปัจจัยที่เกี่ยวข้องได้

- (3) อธิบายผลของร่างกายต่อยา และปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยาในผู้ป่วยได้
- (4) บอกหลักการในการเลือกให้ยาและวิธีการให้ยาที่เหมาะสม
(route of administration and dosage forms)
- (5) วิเคราะห์ผลดีและผลเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน
- (6) อธิบายกลไกการเกิดพิษของยาและอันตรายที่อาจเกิดขึ้น จากการให้ยากลุ่มต่างๆ และสารเคมีบางกลุ่มในสิ่งแวดล้อม พร้อมทั้งวิธีป้องกันและแก้ไข
- (7) คำนวณขนาดยาสำหรับเด็ก ผู้สูงอายุและผู้ป่วยในภาวะต่างๆได้ถูกต้อง
- (8) เขียนใบสั่งยาได้ถูกต้อง
- (9) ค้นคว้าหาความรู้เพิ่มเติมเองได้

คำอธิบายรายวิชา

ศึกษาหลักการทั่วไปทางด้านเภสัชวิทยา ซึ่งประกอบด้วยความรู้ทางด้านเภสัช-
พลศาสตร์และเภสัชจลนศาสตร์รวมทั้งความรู้พื้นฐานของยา อาทิ แหล่งที่มาของยา รูปของยา
วิธีการบริหารยา หลักการ อันตราย และข้อควรระวังในการให้ยาและสารที่มีฤทธิ์ต่อระบบ
ต่างๆ ของร่างกาย เพื่อประโยชน์ในด้านการรักษา ป้องกันและวินิจฉัยโรคโดย เน้นถึงยาที่มีอยู่
ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

หัวข้อบรรยาย

1. General principles in pharmacology
 - 1.1 Introduction to pharmacology
 - 1.2 Pharmacokinetics
 - 1.3 Pharmacodynamics
 - 1.4 Principles of therapeutic
 - 1.5 National drug policy and essential drug lists

2. Drugs acting at synaptic and neuroeffector junctional sites
 - 2.1 Neurohumoral transmission
 - 2.2 Drugs affecting cholinergic system
 - 2.3 Drugs affecting sympathetic system
 - 2.4 Neuromuscular blocking agents
3. Drugs acting on the central nervous system
 - 3.1 Neurohumoral transmission and the central nervous system
 - 3.2 General anesthetics
 - 3.3 Local anesthetics
 - 3.4 Hypnotics and sedatives
 - 3.5 Psychopharmacologic drugs
 - 3.6 Antiepileptic drugs
 - 3.7 Antiparkinsonism agents
 - 3.8 Opioid analgesics and antagonists
 - 3.9 Drug addiction and drug abuse
 - 3.10 Central nervous system stimulants
4. Drugs affecting renal function and electrolyte metabolism
5. Cardiovascular drugs
 - 5.1 Antihypertensive drugs
 - 5.2 Cardiac glycosides
 - 5.3 Anti-arrhythmic drugs
 - 5.4 Drugs used for the treatment of angina

5.5 Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemia

6. Gastrointestinal drugs
7. Autacoids
8. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents
9. Respiratory drugs
10. Chemotherapy
 - 10.1 chemotherapy of microbial diseases
 - 10.2 chemotherapy of parasitic diseases
 - 10.3 chemotherapy of neoplastic diseases
11. Drugs acting on the blood and blood-forming organs
12. Hormones and hormones antagonists
13. General principles of toxicology
14. Principles of prescription writing

หัวข้อปฏิบัติการ

1. Autonomic drugs
 2. Medicinal plants and active principles
 3. Drug evaluation : bioassay, evaluation of new drugs
 4. Drugs on cardiovascular system
 5. Pharmacokinetics
 6. Drugs on central nervous system
2. รายวิชาเภสัชวิทยาคลินิก

วัตถุประสงค์ เพื่อให้นักศึกษา

- 2.1 มีความรู้ความเข้าใจในหลักการให้ยาอย่างถูกต้อง

- 2.2 สามารถนำความรู้พื้นฐานทางเภสัชวิทยา และตัวอย่างประสบการณ์จาก
ผู้อภิปรายไปใช้ในการ เลือกใช้ยาอย่างถูกต้อง
- 2.3 สามารถอธิบายสภาพของผู้ป่วยและพยาธิสภาพที่จะทำให้เกิดผลในการรักษา
ด้วยยา เปลี่ยนแปลงไป
- 2.4 ตระหนักถึงผลข้างเคียงและอันตรายจากการใช้ยาพร้อมทั้งวิธีแก้ไข
- 2.5 สามารถอธิบายข้อดีและข้อเสียจากการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน
- 2.6 สามารถบอกข้อบ่งใช้และข้อห้ามใช้ของยา
- 2.7 สามารถประเมินคุณค่าของรายงานการวิจัยทาง เภสัชวิทยา
- 2.8 สามารถวางหลักการในการศึกษาทดลองเพื่อประเมินผลของยา

คำอธิบายรายวิชา

การประยุกต์ความรู้ทางเภสัชวิทยาในทางคลินิกเพื่อให้สามารถ เลือกใช้ยา จัด
ขนาดยา และวิธีให้ยาได้เหมาะสมกับภาวะและความรุนแรงของโรค สามารถวางแผนและประ-
เมินผลบำบัดรักษาและป้องกันโรคได้อย่างถูกต้อง มีประสิทธิภาพ ปลอดภัยและประหยัด โดย
เน้นการใช้ยาคตามัญยยาหลัก และผลของยาที่ทำให้เกิดการ เปลี่ยนแปลงต่อพยาธิสภาพของผู้ป่วย

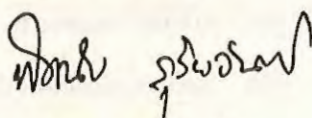
หัวข้อบรรยาย

1. Significance of clinical pharmacology
2. Clinical trial and post marketing surveillance
3. Adverse drug reaction
4. Application of pharmacokinetics (bed-side applica-
tion)
5. Rational drug utilization and rational use of major
drug groups (e.g. benzodiazepines, salicylates)

วิธีการจัดการเรียนการสอนควรจัดให้มีครบทั้งด้านการบรรยายและการฝึกปฏิบัติ และควรนำเอาวิธีการสอนแบบบูรณาการมาใช้ร่วมกับวิธีการบรรยายตามปกติ การฝึกปฏิบัติจะช่วยในด้านการทำความเข้าใจและสร้างทักษะในด้านต่างๆ ให้กับนักศึกษา จึงควรจัดให้มีชั่วโมงปฏิบัติการสำหรับหัวข้อที่ต้องการให้นักศึกษาได้มีประสบการณ์ในการสังเกต หัวข้อที่ต้องการให้นักศึกษาได้ฝึกทักษะและมีประสบการณ์ด้วยตนเองในด้านต่างๆ รวมทั้งหัวข้อที่ยากแก่การเข้าใจหากฟังจากคำบรรยายเท่านั้น นอกจากนี้ยังใช้ในกรณีที่ต้องการฝึกเจตคติของนักศึกษาในด้านต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการทำงานร่วมกันเป็นกลุ่ม สำหรับรายวิชาทางด้านคลินิกนั้น ควรให้ความสำคัญในเรื่องของการให้ความรู้เรื่องการเลือกยาให้เหมาะสมตามหลักการของเภสัชวิทยาหลักแห่งชาติไปพร้อมๆ กับการให้ความรู้ด้านการวินิจฉัยโรค นอกจากนี้ ควรนำเอาวิธีการประเมินผลการเรียนการสอนมาใช้ด้วย เพื่อให้สามารถทราบได้ว่า การดำเนินการจัดการเรียนการสอนดังกล่าวได้ผลเพียงใด นักศึกษาได้รับความรู้และมีความสามารถตามที่ได้ตั้งวัตถุประสงค์ไว้หรือไม่

ขอแสดงความนับถือ

พันเอก


(ทัศนัย สุริยจันทร์)

ภาควิชา เภสัชวิทยา

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บรรณานุกรม

1. กรุงไกร เจนพาณิชย์. การปรับปรุงการสอนวิชาเภสัชวิทยา. วารสาร เภสัชวิทยา 2529; 8 : 107-10.
2. รายงานการดำเนินงานของคณะกรรมการปรับปรุงและพัฒนาหลักสูตรวิชาเภสัชวิทยา และเภสัชวิทยาคลินิกในหลักสูตรแพทยศาสตรบัณฑิต ทบวงมหาวิทยาลัย. เอกสารประกอบการประชุมอบรมแพทยศาสตรศึกษาของชาติ ครั้งที่ 5 วันที่ 8-12 กันยายน 2529 ณ อาคารคุ้มเกล้าฯ โรงพยาบาลภูมิพลอดุลยเดช (เอกสารหมายเลข 04.4)

คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร

วัตถุประสงค์

“วารสารเภสัชวิทยา” เป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่ผลงานวิชาการทางเภสัชวิทยาและสาขาวิชาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ส่งเสริมความร่วมมือทางวิชาการระหว่างสมาชิกในสถาบันต่าง ๆ และผู้สนใจ

เรื่องที่ตีพิมพ์

1. รายงานวิจัย (Original Article) เป็นรายงานผลงานวิจัยของผู้เขียนเอง ซึ่งยังไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารอื่น
2. รายงานผู้ป่วย (Case Report) เป็นรายงานผลการศึกษาในผู้ป่วย ในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา
3. บทความปริทัศน์ (Review Article) เป็นการรวบรวมข้อมูลและสรุปวิจารณ์ในเรื่องใดเรื่องหนึ่งอย่างละเอียด ลึกซึ้ง และก้าวหน้าในด้านนั้น ๆ
4. บทความทั่วไป (General Article) อาจเป็นการสรุปความรู้ความเข้าใจในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง ซึ่งมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอน หรือต่อสมาชิกและประชาชนที่สนใจ
5. เวทีทัศน์ (Point of View) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นในสาระสำคัญทางเภสัชวิทยา หรือที่เกี่ยวข้องกับการเรียนการสอนวิชาเภสัชวิทยา หรือการดำเนินงานของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
6. จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to Editor) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นที่เกี่ยวข้องกับการจัดทำวารสารเภสัชวิทยา หรือเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร ซึ่งคณะบรรณาธิการอาจพิจารณาให้ผู้ที่เกี่ยวข้องตอบข้อวิจารณ์หรือข้อเสนอแนะนั้น ๆ
7. วิจารณ์หนังสือ (Book Review) เป็นข้อวิจารณ์หรือแนะนำหนังสือที่ตีพิมพ์ทั้งภายในประเทศและในต่างประเทศ ซึ่งคณะบรรณาธิการเห็นว่าให้ประโยชน์ต่อผู้อ่าน
8. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทความหรือข้อคิดเห็นในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา วารสารเภสัชวิทยา หรือสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ซึ่งคณะบรรณาธิการจะพิจารณาเป็นเรื่อง ๆ ไป

เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารหรือหนังสืออื่น ๆ และจะต้องไม่ส่งไปตีพิมพ์ที่อื่นภายหลังจากที่คณะบรรณาธิการได้ตอบรับเรื่องดังกล่าวแล้ว
2. เรื่องที่ตีพิมพ์แล้วเป็นสมบัติของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และเป็นผู้สงวนสิทธิ์ทุกประการ
3. ข้อความและความคิดเห็นในเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารเป็นของผู้เขียน ซึ่งคณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วย
4. วารสารจะส่งสำเนาเรื่องเฉพาะรายงานการวิจัย รายงานผู้ป่วยและบทความปริทัศน์ที่ตีพิมพ์แล้วจำนวน 25 ฉบับให้ผู้เขียนตามที่อยู่ที่อยู่ไว้

การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ ถ้าเป็นภาษาไทยจะต้องมีบทคัดย่อหรือเรื่องย่อภาษาอังกฤษอยู่ด้วย และมีชื่อเรื่อง ชื่อ ชื่อสกุล และสถาบันที่ทำงานของผู้เขียนอยู่ด้วยทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้นเรื่องที่เป็น เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ วิจารณ์หนังสือ และบทบรรณาธิการ อาจไม่ต้องมีบทคัดย่อหรือเรื่องย่อก็ได้
2. ต้นฉบับควรพิมพ์ติดบรรทัดเว้นบรรทัด (2-space) บนกระดาษขาวอย่างสั้น และพิมพ์หน้าเดียว ภายในกรอบขนาด 15 x 20 ซม. ตัวเลขควรใช้เลขอาราบิกทั้งหมด
3. รายงานวิจัยหรือรายงานผู้ป่วยควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน บทคัดย่อ (ABSTRACT) บทนำ (INTRODUCTION) วิธีการ (METHODS) ผลการศึกษา (RESULTS) วิจารณ์ (DISCUSSION) สรุป (CONCLUSION) คำขอบคุณ (ACKNOWLEDGEMENTS) และเอกสารอ้างอิง (REFERENCES)
4. บทความปริทัศน์ควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ (SUMMARY) บทนำและเนื้อเรื่อง (ซึ่งไม่จำกัดลักษณะ) สรุป คำขอบคุณ และเอกสารอ้างอิง
5. บทความทั่วไป เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทบรรณาธิการ ไม่จำกัดหัวข้อการเขียน และอาจใช้การอ้างอิงแบบบรรณานุกรม (BIBLIOGRAPHY หรือ READING LIST) ก็ได้
6. เอกสารอ้างอิง ให้ใช้ระบบตัวเลขภายในวงเล็บ เรียงตามลำดับการอ้างอิงในเนื้อเรื่อง โดยใช้แนวทางของ International Committee of Medical Journal Editors (ดูใน Br Med J 1982 ; 284 : 1766-70.) ดังนี้

6.1 การอ้างอิงเอกสารจากวารสาร ถ้ามีผู้เขียนไม่เกิน 6 คน ให้เขียนชื่อทุกคน ถ้ามีชื่อผู้เขียนตั้งแต่ 7 คน ให้เขียนชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยคำ "และคณะ" (et al.) และให้จัดลำดับดังนี้ ชื่อสกุลผู้แต่ง ยักขรย่อชื่อต้น (ชื่อซึ่งเขียนเป็นภาษาไทยใช้เรียงชื่อต้น ชื่อสกุล) ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร (ชื่อย่อของวารสารภาษาอังกฤษใช้ตาม Index Medicus) ปี เล่มที่ หน้าแรก-หน้าสุดท้าย ดังตัวอย่าง บทปริทัศน์ กลางกัลยา. บทบาททางสรีรวิทยาของ Opioid peptides และการตีความจากผลของ Naloxone. วารสารเภสัชวิทยา 2524 ; 3 : 85-93.

Anden NE, Corrodi H, Fuxe K. Evidence for central noradrenaline receptor stimulation by clonidine. Life Sci 1970 ; 9 : 513-23.

ในกรณีที่ไม่มีชื่อผู้แต่ง ให้อ้างอิงดังนี้

Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J 1981 ; 283 : 628.

6.2 การอ้างอิงหนังสือ

6.2.1 การอ้างอิงหนังสือที่มีหรือไม่มีบรรณาธิการ

Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen : Munksgaard, 1973 : 12-8.

Eisen HN. Immunology : an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5 th ed. New York : Harper and Row, 1974 : 406.

6.2.2 การอ้างอิงบทในหนังสือ

Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In : Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. The pharmacological basis of therapeutics. 6 th ed. New York : MacMillan Publishing, 1980 : 494-534.

6.2.3 การอ้างอิง monograph

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In : Harris CC ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York : Academic Press, 1980 ; 54-6. (Stoner GD, ed. Methods and perspective in cell biology ; vol 1).

6.3 การอ้างอิงวิทยานิพนธ์ (Thesis or Dissertation)

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Berkeley, California : University of California, 1965. 156 pp. Dissertation.

6.4 การอ้างอิงต้นฉบับที่ได้รับการตอบรับแล้ว แต่ยังไม่ได้ตีพิมพ์ให้เขียนวลี “in press” หรือ “อยู่ระหว่างการตีพิมพ์” ภายในวงเล็บท้ายชื่อวารสารนั้น ๆ สำหรับการอ้างอิงต้นฉบับที่ยังไม่ได้รับการตอบรับให้เขียนวลี “unpublished observations” หรือ “ข้อมูลที่ยังไม่ได้ตีพิมพ์” ภายในวงเล็บในเนื้อเรื่องตอนที่มีการอ้างอิงถึง

7. ตารางและ/หรือรูปประกอบการตีพิมพ์พร้อมคำอธิบาย ควรพิมพ์อยู่ในเนื้อเรื่องตามตำแหน่งที่ต้องการ รูปเขียนควรเขียนด้วยหมึกอินเดียนบนกระดาษขาวอย่างดี รูปถ่ายควรเป็นรูปขาวดำบนกระดาษอย่างเรียบ ทั้งตาราง รูปและคำอธิบายควรมีขนาดพอเหมาะที่จะตีพิมพ์ลงในกรอบขนาด 1 หน้าของวารสารได้โดยตรง (ไม่เกิน 15 x 20 ซม.) ตาราง และ/หรือรูปซึ่งนำมาจากผลงานที่ตีพิมพ์แล้วจะต้องอ้างอิงแหล่งที่มาด้วย

การส่งต้นฉบับ

ให้ส่งต้นฉบับจำนวน 2 ชุด ต่อกรรมการในคณะบรรณาธิการได้ทุกท่าน หรือจะส่งทางไปรษณีย์ถึงบรรณาธิการ พ.อ.ทัศนัย สุริยจันทร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กทม. 10400 บรรณาธิการจะส่งคำตอบรับ และ/หรือข้อเสนอแนะในการแก้ไขต้นฉบับมายังผู้เขียน ซึ่งในกรณีที่มีการแก้ไข ผู้เขียนอาจแก้ไขตามคำแนะนำหรืออธิบายยืนยันหรือเขียนเพิ่มเติมตามที่เห็นสมควร แล้วส่งคืนยังบรรณาธิการโดยด่วน เพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารต่อไป

**FIRST ANNOUNCEMENT
AND
CALL FOR PAPERS**

**5TH SOUTHEAST ASIAN AND WESTERN PACIFIC
REGIONAL MEETING OF PHARMACOLOGISTS
(5TH SEA/WP RMP)**

4-8 July 1988

BEIJING, CHINA

รายละเอียดติดต่อ :

Prof. Zhang Juntian
5th SEA/WP RMP
Dept. of Pharmacology
Institute of Materia Medica
Chinese Academy of Medical Sciences
1 Xian Nong Tan Street
Beijing, CHINA

ครรชนีเรื่อง ปีที่ 8 พ.ศ. 2529

รายงานวิจัย (Original Article)

- การทดสอบการระคายเคืองของยาหยอดตาซัลฟาเซตตามิ I :
ในกระต่าย 1
- การทดสอบการระคายเคืองของยาหยอดตาซัลฟาเซตตามิ II :
ในคน 13
- Differential actions of 5-hydroxytryptamine on
the isolated rat right and left atria 71
- ผลของไขมันชั้นต่อการเปลี่ยนแปลงเยื่อผนังกระเพาะอาหารและ
ลำไส้เล็กดูไลดิมในผู้ป่วยแผลเปื่อยเปดิก : รายงานเบื้องต้น
ในผู้ป่วย 10 ราย 139
- Failure of inducing spermatogenesis with FSH,
LH and testosterone in vitamin A deficient rat 153

บทความปริทัศน์ (Review Article)

- Aflatoxins : biochemical toxicity and metabolism 21
- การทดสอบศักยภาพการฆ่าเชื้อมาลาเรียในสัตว์ทดลอง 83
- ยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่สอง 161
- ยีนก่อมะเร็ง 187

บทความทั่วไป (General Article)

- แอสปาร์เทม : สารแต่งรสหวานชนิดใหม่ 43

เวทีทัศน์ (Point of View)

- การปรับปรุงการสอนวิชาเภสัชวิทยา 107

การบรรยายพิเศษ (Special Lecture)

- Pharmacodynamic and pharmacokinetic profile of
imidazole 2-hydroxybenzoate, a novel antiin-
flammatory agent 111
- Clinical evaluation of compounds of microbial
origin 121

จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to Editor) 201

ดรรชนีผู้นิพนธ์ ปีที่ ๘ พ.ศ. ๒๕๒๙

กรุงไกร	เจนพาศิษฐ์	107	สุนันทา	ฉันทจุฑิกหงส์	161
กฤษณา	ไกรสินธุ์	1, 13	สุวัฒน์	วิมลวัฒนาภักดิ์	139
จุฑามาศ	สัตยวิวัฒน์	83	เสรี	ธีรพงษ์	161
ฉวีวรรณ	พฤษภสุนันท์	139	อมรินทร์	ปรีชาวุฒิ	139
ทัศนัย	สุริยจันทร์	201	Chudapongse, P.		71
นันทพร	นิลวิเศษ	139	De Santis, F.		111
นิสสามณี	สัทยาบัน	43	Dhumma-Upakorn, P.		71
บรรจบ	อินทรสุนศรี	139	Glinsukon, T.		21
ประเสริฐ	สวนกัน	1, 13	Kuemmerle, H.-P.		111, 121
ปราโมทย์	ธีรพงษ์	1, 13, 161	Leardkamolkarn, V.		153
ปรีชา	วรรณะพาหุณ	1, 13	Naiwatanakul, R.		71
มัทธนา	วาณิชกรพิพัฒน์	1, 13	Rojananuengnit, S.		153
มานิต	สีโทชวลิต	139	Somana, R.		153
เรณู	ศรีทองแท้	1, 13	Toskulkao, C.		21
วีระมล	บุญศักดิ์	1, 13	Tosukhowong, P.		153
ศิริวรรณ	บ้อมจักรศิลป์	1, 13	Wongchuengam, P.		71
สิริฤกษ์	ทรงศิริโล	187			