



Thai Journal of Pharmacology

www.phartherst.or.th

วารสารเภสัชวิทยา

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Contents

Editorial

Letter to editor

Research articles

Effect of Barakol on Cytochrome P450, UDP-Glucuronyl-transferase and Glutathione S-Transferase in Isolated Rat Hepatocytes

Effect of (N-hydroxymethyl)-2-propylpentamide on Rat Hepatic Cytochrome P450

Reviews

Vegetables, Fruits and Cancer Prevention

Hypertension Therapy Update 2003

New drug

Levetiracetam: a new antiepileptic drug

Short communications

Serum Cholinesterase Activity in Spontaneously Hypertensive Rats

Interaction of Mivacurium with Vecuronium or Succinylcholine: Isobolographic Analysis

Pharmacological digest

May-Aug 2003, Vol.25, No.2

ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

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

Board of Editors

Editor Supatra Srichairat

Associate Editors Pravit Akarasereenont Laddawal Phivthong-ngam
Suwat Wimolwattanapan Somjai Nakornchai

Editorial Board

Adisak Wongkajornsilp	Nisamanee Satayapan
Amnuay Thithapandha	Pornpen Pramyothin
Borpit Klangkalya	Prasan Dhumma-Upakorn
Bunkerd Kongyingyoes	Prasert Songkittiguna
Chaichan Sangdee	Sopit Thamaree
Chandhanee Itthipanichpong	Sumana Chompootaweep
Chongkol Thiengda	Supeecha Wittayalertpanya
Karnjana Ketsa-ard	Srichan Phornchirasilp
Krongtong Yoovathaworn	Wacharee Limpanasitthikul
Monthira Tankeyoon	Wittaya Tonsuwonnont
Nongluk Sookvanichsilp	Yupin Sanvarinda

Manager Supeecha Wittayalertpanya

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

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

Printed at Ruen Kaew Press, 947 Arun-Amarin Road, Bangkok 10700. Tel: 02-4126552

วารสารเภสัชวิทยา (Thai Journal of Pharmacology) นี้เป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ไม่อนุญาตให้นำส่วนใดส่วนหนึ่งของเอกสารฉบับนี้ไปถ่ายเอกสาร ผลิตหรือพิมพ์ซ้ำ หรือนำไปใช้เพื่อประโยชน์ทางการค้าโดยปราศจากการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากบรรณาธิการ

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 25, No. 2, May-Aug 2003

Contents

121 EDITORIAL

123 LETTER TO EDITOR

RESEARCH ARTICLES

- 125 **Effect of Barakol on Cytochrome P450, UDP-Glucuronyl-transferase and Glutathione S-Transferase in Isolated Rat Hepatocytes**
Hemvala Chirdchupunsare, Pornpen Pramyothin, Chaiyo Chaichantipyuth

- 135 **Effect of (N-hydroxymethyl)-2-propylpentamide on Rat Hepatic Cytochrome P450**
Nareerat Ruksuntorn, Somsong Lawanprasert, Nuansri Niwattisaiwong, Mayuree H. Tantisira, Chamnan Patarapanich, and Pornpimol Kijsanayotin

REVIEWS

- 145 **Vegetables, Fruits and Cancer Prevention**
Wannee R. Kusamran, Nopsarun Tanthasri, Nuntana Meesiripan, Anong Tepsuwan
- 165 **Hypertension Therapy Update 2003**
Pramote Teerapong

NEW DRUG

- 179 **Levetiracetam: a new antiepileptic drug**
Chaichan Sangdee

SHORT COMMUNICATIONS

- 189 **Serum Cholinesterase Activity in Spontaneously Hypertensive Rats**
Jason Law, Iqbal Ramzan
- 191 **Interaction of Mivacurium with Vecuronium or Succinylcholine: Isobolographic Analysis**
Sirichai Krabesri, Iqbal Ramzan, Barbara Brandom

193 PHARMACOLOGICAL DIGEST

บทบรรณาธิการ

เรียนท่านผู้อ่านและสมาชิกสมาคม

วารสารของสมาคมฉบับนี้เป็นฉบับที่สองของปี 2546 และกว่าจะถึงมือท่านก็คงอยู่ในช่วงปลายปีพอดี

ฉบับนี้จัดส่งให้ท่านพร้อมกับแนบเอกสารสำคัญมากมายที่ท่านไม่ควรมองข้าม ที่แนบมาชิ้นแรก และเป็นของขวัญปีใหม่ พ.ศ. 2547 ที่จะถึงนี้ เป็นไดอารี่ฉบับพกพาที่ท่านนายกสมาคมฯของเรา รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ ได้สั่งทำจากการช่วยกันเลือกสรรรูปแบบที่เห็นแล้วว่า มีประโยชน์ต่อสมาชิกอย่างแน่นอน และส่งมาให้แต่เนิ่นๆ เพื่อท่านจะได้ไม่ไปเสียเงินซื้อพร้อมกับมีสารจากท่านนายกสมาคมฯแนบมาพร้อมกันไปเลย ได้ไดอารี่แล้วก็ขอให้จดลงไปเลยคะว่า วันที่ 18-19 มีนาคม 2547 เรามีนัดกันที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ถึงงานประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมฯ ครั้งที่ 26 ที่ได้รับเกียรติจากภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ร่วมเป็นเจ้าภาพจัดงานในครั้งนี้ และเป็นการร่วมฉลองในวาระครบรอบ 40 ปีของมหาวิทยาลัยเชียงใหม่ แน่แน่นอนว่า รศ.ดร. ชัยชาญ แสงดี ผู้รับหน้าที่เป็นประธานจัดงานในครั้งนี้ จะทุ่มเทพลังเต็มที่ให้เราทุกคนได้มีโอกาสพบปะสังสรรค์กันแถมยังได้รับความรู้จากการสัมมนาครั้งนี้ยิ่งกว่าเดิม สำหรับหัวข้อการประชุมวิชาการที่ได้ตกลงกันไว้เบื้องต้นก็พอมีให้เห็นกันอยู่แล้วในหน้าประชาสัมพันธ์การประชุมวิชาการในวารสารฉบับนี้

ที่สำคัญในการประชุมครั้งนี้ จะมีการเลือกตั้งผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคมฯท่านต่อไป ท่านมีสิทธิเสนอชื่อสมาชิกที่ท่านไว้วางใจในการประชุมครั้งนี้ หรือท่านอาจจะเสนอชื่อมาก่อนในเอกสารที่แนบมาในคราวนี้ด้วยก็ได้ อย่าลืมนะว่า สมาคมเป็นของท่านทุกคน

ในฉบับนี้ยังมีการประชาสัมพันธ์ถึงโอกาสที่จะศึกษาต่อในระดับมหาบัณฑิตและดุษฎีบัณฑิตทางเภสัชวิทยา วารสารเภสัชวิทยาเป็นศูนย์กลางการแลกเปลี่ยนข่าวสารในหมู่สมาชิก หน่วยงานใดที่มีกิจกรรมทางวิชาการด้านเภสัชวิทยาและมีความประสงค์จะอาศัยวารสารเภสัชวิทยานี้ให้ช่วยประชาสัมพันธ์ เรายินดีจัดทำให้โดยไม่คิดมูลค่า ในส่วนเว็บไซต์ของทางสมาคมฯที่หยุดไปชั่วคราวนั้น ทางกรรมการบริหารสมาคมฯในยุคนี้อาจมีโครงการปรับปรุงแก้ไขให้ได้กลับมาใช้สมาชิกอีกครั้ง โปรดให้กำลังใจคณะผู้จัดทำด้วยคะ เราอยากให้สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยมีความเข้มแข็งมากยิ่งขึ้น

รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

บรรณาธิการ

Thai Journal of Pharmacology

Instruction for Authors

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

Manuscripts

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

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

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

Research articles

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

The title page: Should contain the title of the article, author(s) name and affiliation (s) laboratory or institute of origin and address. Name and complete address of author responsible for correspondence about the manuscript should be also placed at the foot of the title page. **An abstract** limited to approximately 250 words should be carried in this page. It should be informative and state concisely what was done, results obtained and conclusion. Three to ten **keywords** or short phrases appropriate for subject indexing should be typed at the bottom of abstract.

Introduction: State clearly the purpose of article, the rationale for the study or observation. Relevant previous study should be cited and do not review the subject extensively.

Materials and Methods: Describe the sufficient detail of the method, experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Identify the method, apparatus (manufacturer's name and address in parenthesis). Give references to established method, study design and statistical method.

LETTER TO EDITORS

The use and care of animals in biomedical research

Dear editor,

Animals has been used in various biomedical research for 100 years and advances has been made to benefit human life and in many cases the animal themselves. For example, achievements towards new therapeutic drugs and vaccines for the treatment or prevention of human diseases. A large number of these advances in science has occurred because the use of animals in research. Those animals that widely utilized are mice, rats and rabbits and usually we refer to them as laboratory animals. Because of their size, requirements, suitability and adaptability to the laboratory setting in the biomedical facility. These animal serves and scarify their life for the benefit of human and other animal life.

Therefore, handling, caring and use of these animal in biomedical research in a moral obligation of biomedical scientists toward humane treatment of these animals. These include proper handling,

feeding, watering, temperature, light ventilation and caging. Biomedical researcher or any other staff members who use animals, must be trained properly according to the international laws and regulation governing the issues of laboratory animals use and care. Therefore, researcher must familiarize the all aspects of animals use in biomedical research procedure. This will demand a continual education and search for better ways in using animal in research activities. The biomedical facility should be staffed with a highly qualify people to assist and train faculty, staff, students who use animal in research, testing and teaching.

Ibrahim I Ali, DVM, M.Sc, Ph.D
Associate Professor of Pharmacology
Director of the Biomedical Facility,
Ponce School of Medicine.
Perto Rico

ขอเรียนเชิญท่านสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
และทุกท่านที่สนใจ
ลงทะเบียนเข้าร่วมประชุมใน

ประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 26

ในหัวข้อที่น่าสนใจ

Pharmacology of Taurine

Herbal Medicine

Alternative Medicine

Potential Drugs for Neurodegenerative diseases

Current topic of Drugs Used in Cardiovascular System

Poster and Oral Presentations

....etc.....

วันที่ 18-19 มีนาคม 2547

ณ. คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จ. เชียงใหม่

ติดต่อสอบถามรายละเอียดที่

รศ.ดร.ตรังนักร์ พรจิราศิลป์

นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนศรีอยุธยา กทม.10400

โทรศัพท์/โทรสาร 02-6448700 e-mail: pyspc@mahidol.ac.th

หมายเหตุ การประชุมนี้สามารถสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้

RESEARCH ARTICLES

Effect of Barakol on Cytochrome P450, UDP-Glucuronyl-transferase and Glutathione S-Transferase in Isolated Rat Hepatocytes

Hemvala Chirdchupunsare¹, Pornpen Pramyothin¹, Chaiyo Chaichantipyuth²

¹*Pharmacological Action of Natural Products Research Unit, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Thailand.*

²*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Thailand.*

Abstract

Effect of barakol at various concentrations (0.025, 0.05, 0.075, 0.10 and 0.15 mM) was studied directly in isolated rat hepatocytes by determining the activities of phase I enzyme, aminopyrine N-demethylase (CYP2B, CYP2C), and phase II enzymes including UDP-glucuronyltransferase and glutathione S-transferase. The release of cellular transaminase (ALT,AST), the reduced glutathione (GSH) contents and the extent of lipid peroxidation (as indicated by malondialdehyde (MDA) formation) were also measured and regarded as the cytotoxic criteria. Results indicated that barakol at all concentrations studied, increased the activities of aminopyrine N-demethylase and glutathione S-transferase with the reduction in UDP-glucuronyltransferase activity. Increase in the release of ALT, AST and GSH contents were found only with high concentrations of barakol (0.10 and 0.15 mM). There was no change in MDA formation. In conclusion, cytotoxicity induced by high concentrations of barakol may involve the activities of certain phase I and phase II enzymes but not the lipid peroxidation.

Key words : barakol, cytochrome P450, UDP-glucuronyltransferase, glutathione S-transferase

ผลของบาราคอลต่อไซโตโครมพี 450, ยูดีพี-กลูคูโรนิลทรานสเฟอเรส และกลูตาไทโอนเอส-ทรานสเฟอเรสในเซลล์ตับอิสระของหนูขาว

เหมวลา เชิดชูพันธุ์เสรี¹, พรเพ็ญ เปรมโยธิน¹, ชัยโย ชัยชาญทิพยุทธ²

¹หน่วยปฏิบัติการวิจัยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพร, ภาควิชาเภสัชวิทยา, คณะเภสัชศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²ภาควิชาเภสัชเวท, คณะเภสัชศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ทำการศึกษาผลของบาราคอลในความเข้มข้นต่างๆ (0.025, 0.05, 0.075, 0.10 และ 0.15 mM) ที่มีโดยตรงต่อเซลล์ตับอิสระที่แยกจากหนูขาว โดยตรวจวัดการทำงานของเอนไซม์ใน phase I คือ aminopyrine N-demethylase (CYP2B, CYP2C) และเอนไซม์ใน phase II คือ UDP-glucuronyltransferase และ glutathione S-transferase รวมทั้งศึกษาผลที่อาจเกิดพิษต่อเซลล์ตับในขนาดที่ใช้ โดยวิเคราะห์หาปริมาณของเอนไซม์ transaminase (ALT, AST) ที่ถูกปล่อยออกจากเซลล์ ปริมาณของ reduced glutathione ที่อยู่ในเซลล์และการเกิด lipid peroxidation (ปริมาณของ malondialdehyde (MDA) ที่เกิดขึ้น) ผลการทดลองพบว่าบาราคอลในทุกความเข้มข้นมีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ aminopyrine N-demethylase และ glutathione S-transferase พร้อมกับมีผลลดการทำงานของ UDP-glucuronyltransferase ปริมาณของเอนไซม์ ALT และ AST รวมทั้ง GSH เพิ่มขึ้นเมื่อได้รับบาราคอลในความเข้มข้นสูงเท่านั้น (0.10 และ 0.15 mM) แต่ไม่พบความแตกต่างของ MDA ที่เกิดขึ้น จากผลการทดลองสรุปได้ว่าบาราคอลทำให้เกิดพิษต่อตับได้ในขนาดสูง โดยไม่สัมพันธ์กับการเกิด lipid peroxidation และอาจเกี่ยวข้องกับการทำงานของเอนไซม์ใน phase I และ phase II

คำสำคัญ: บาราคอล, ไซโตโครมพี 450, ยูดีพี-กลูคูโรนิลทรานสเฟอเรส, กลูตาไทโอน เอส-ทรานสเฟอเรส

Introduction

Barakol is an active constituent found in young leaves and flowers of *Cassia siamea* Lamk. (known as Kheelek in Thai) (Figure 1). This plant has been used in traditional medicines treating many ailments such as insomnia, asthma, hypertension, diabetes and constipation. The biological activity studies of *C. siamea* indicated a wide variety of effects on different systems including central nervous system, cardiovascular system and hepatic drug metabolism¹⁻⁵. Acute hepatitis was reported in patients at Phramongkutklao and Chulalongkorn Memorial Hospitals in 1997 when taking 1-4 capsules/day of *C. siamea* (400 mg dried leaves/capsule) for 7-60 days⁶. From previous studies, rats feeding with 5% dietary *C. siamea* leaves for 14 days demonstrated a markedly increase in activity of phase II detoxifying enzymes, UDP-glucuronyltransferase (UGT) and glutathione S-transferase (GST) with a decrease in phase I bioactivating enzymes such as aniline hydroxylase (ANH) and aminopyrine N-demethylase (AMD)⁷. Subchronic toxicity of barakol in rats (30 mg/kg/day, po, for 90 days) showed a decrease in CYP1A2 activity in both normal and high cholesterol conditions and a decrease in CYP1A1 activity in high cholesterol diet group with no changes in CYP2B1/2B2, CYP2E1 and GST activities⁸.

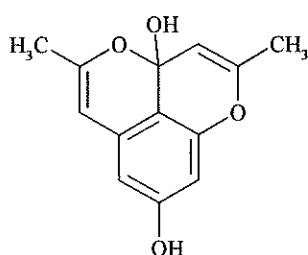


Figure 1 Chemical structure of barakol (3,4-dihydro-3,8-dihydroxy-2,5-dimethyl-1,4-dioxaphenylene)

Since the effect of barakol on hepatic drug-metabolizing enzymes was studied mostly *in vivo*. The present investigation was aimed to examine the direct effect of barakol on phase I enzyme (AMD) and phase II enzymes (UGT and GST) using isolated rat hepatocytes as the *in vitro* model. The release of cellular transaminase (ALT, AST), the reduced glutathione (GSH) contents and the extent of lipid peroxidation (as indicated by MDA formation) were also measured and regarded as the cytotoxic criteria. This study was ethically approved by the Ethical Committee on Animal and Human Research Studies, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

Materials and Methods

Test compound

A stable salt of barakol, anhydro-barakol hydrochloride was provided by Assoc. Prof. Chaiyo Chaichantipyuth, Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University. Anhydrobarakol hydrochloride solution was freshly prepared by dissolving anhydrobarakol hydrochloride in distilled water and wrapped with aluminium foil.

Animals

Male Wistar rats (200-250 g.) were obtained from the National Laboratory Animal Center, Mahidol University, Salaya, Nakornprathom, Thailand. Rats were kept for 3 days under standard laboratory conditions in 12 h light/dark cycle at $25 \pm 2^\circ\text{C}$ before the experiment for acclimatization with free access to rodent pellet and water.

Preparation of isolated rat hepatocytes

Isolated rat hepatocytes were prepared using the method of collagenase perfusion^{9,10}. Liver cell viability greater than 90% of trypan blue exclusion test was used throughout the experiment. Aliquot of cell suspension was incubated at a

density of 3 ml ($5-6 \times 10^6$ cells/cm³) in 25 ml Erlenmeyer flask with the desired concentrations of barakol (0.025, 0.05, 0.075, 0.10 and 0.15 mM) and distilled water for control group. The incubation was performed at 37 °C for 1 h on metabolic shaker bath and gassed with carbogen (O₂ 95%, CO₂ 5%).

Enzyme assays

AMD was determined by measuring formaldehyde production^{11,12}. Activity of cytosolic GST was measured spectrophotometrically according to the method of Habig using 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (CDNB) as substrate¹³. UGT activity was assayed fluorometrically by method of Bock¹⁴. 1-Naphthol was used as substrate and α -naphthyl β -D-glucuronide as standard.

Cytotoxicity assays

ALT and AST activities were determined by measuring pyruvate formation using ALT & AST kits¹⁵. GSH content was determined by the method of Ellman and Jollow^{16,17}.

Lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes was monitored by MDA formation using the thiobarbituric acid assay¹⁸.

Statistical analysis

Data were presented as Mean \pm SEM. and statistically assessed by one-way analysis of variance (ANOVA) using LSD test. Probability levels of less than 0.05 were considered significant.

Results

Exposure of isolated rat hepatocytes to 0.025-0.15 mM of barakol significantly increased AMD and GST activities (Figures 2 and 3), while UGT activity was markedly reduced (Figure 4).

From cytotoxic studies, barakol at 0.10 and 0.15 mM significantly increased ALT activity (Figure 5) and GSH content (Figure 7). AST activity was dramatically increased when incubated isolated rat hepatocytes with 0.0075, 0.10 and 0.15 mM of barakol (Figure 6). There was no change in MDA formation (Figure 8).

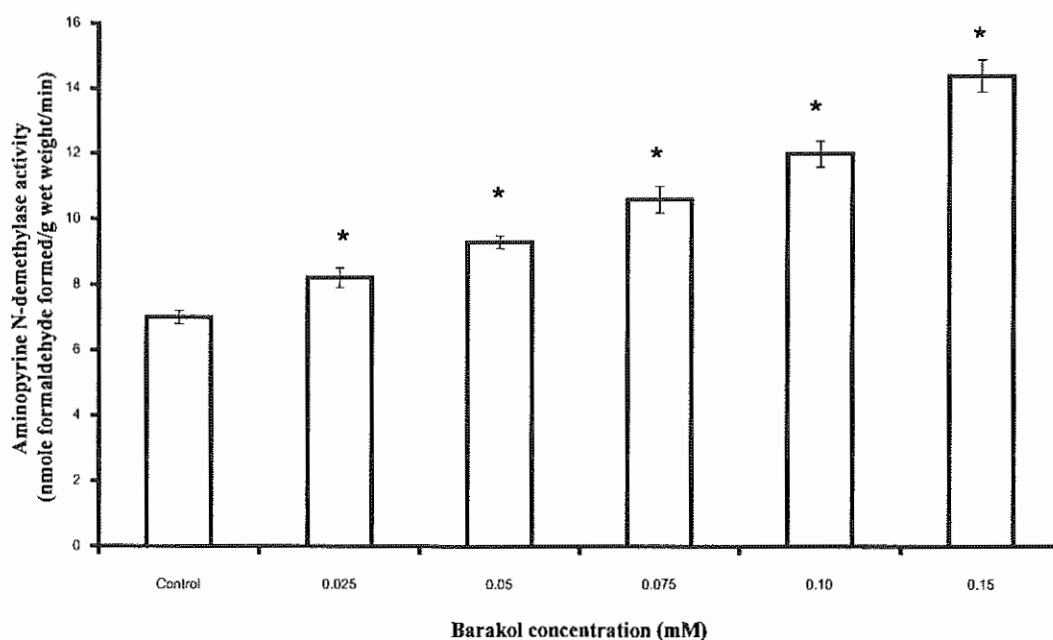


Figure 2 Effect of barakol on aminopyrine N-demethylase activity in isolated rat hepatocytes. (N=9, *P<0.05 significant differences from the control)

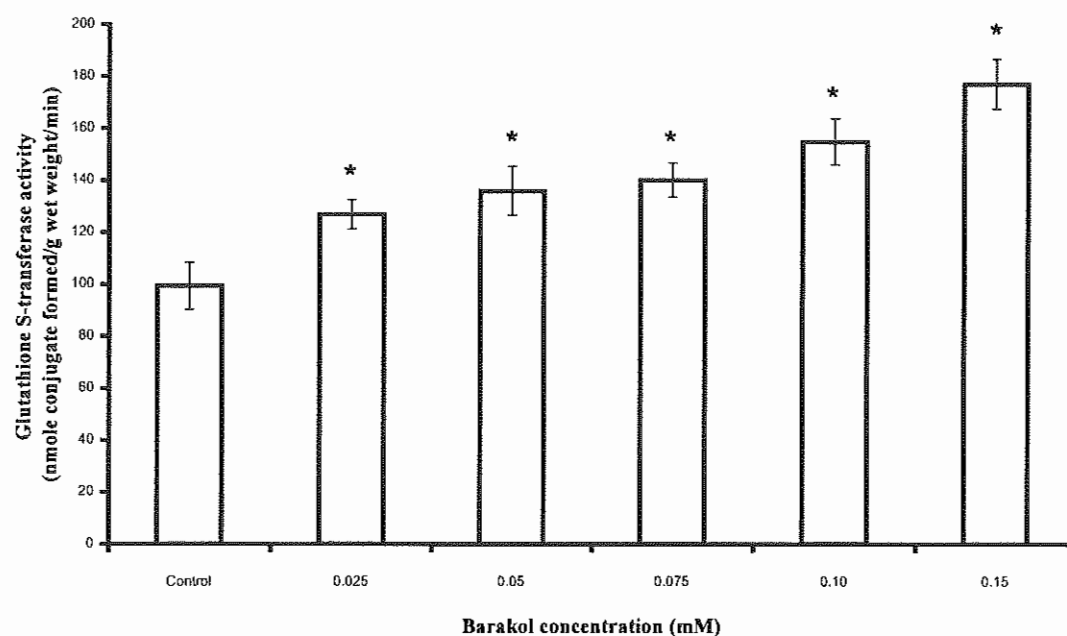


Figure 3 Effect of barakol on glutathione S-transferase activity in isolated rat hepatocytes. (N=9, * P<0.05 significant differences from the control)

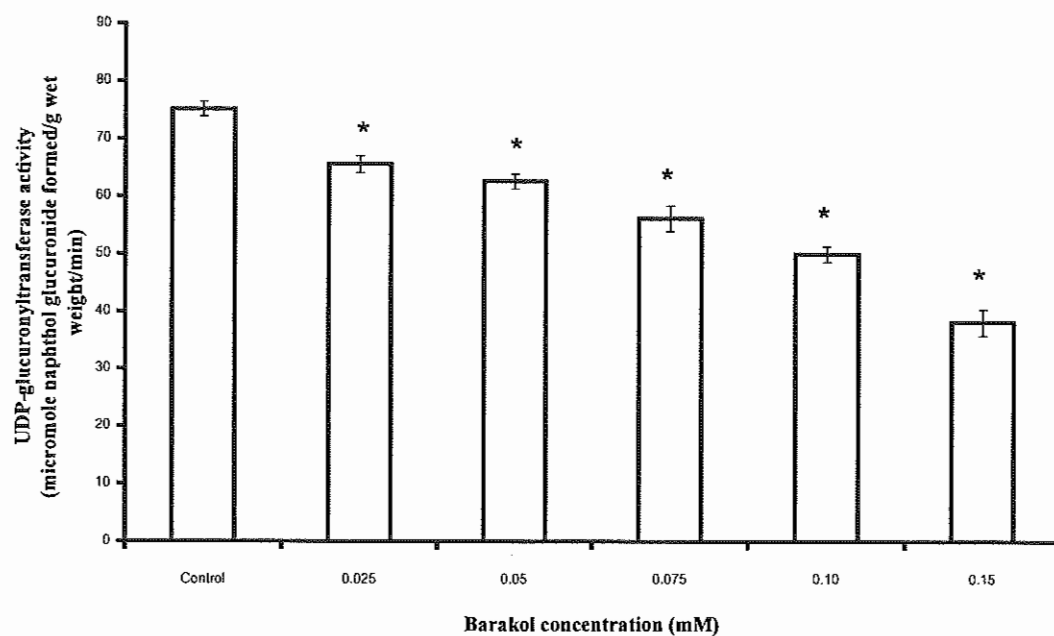


Figure 4 Effect of barakol on UDP-glucuronyltransferase activity in isolated rat hepatocytes. (N=9, * P<0.05 significant differences from the control)

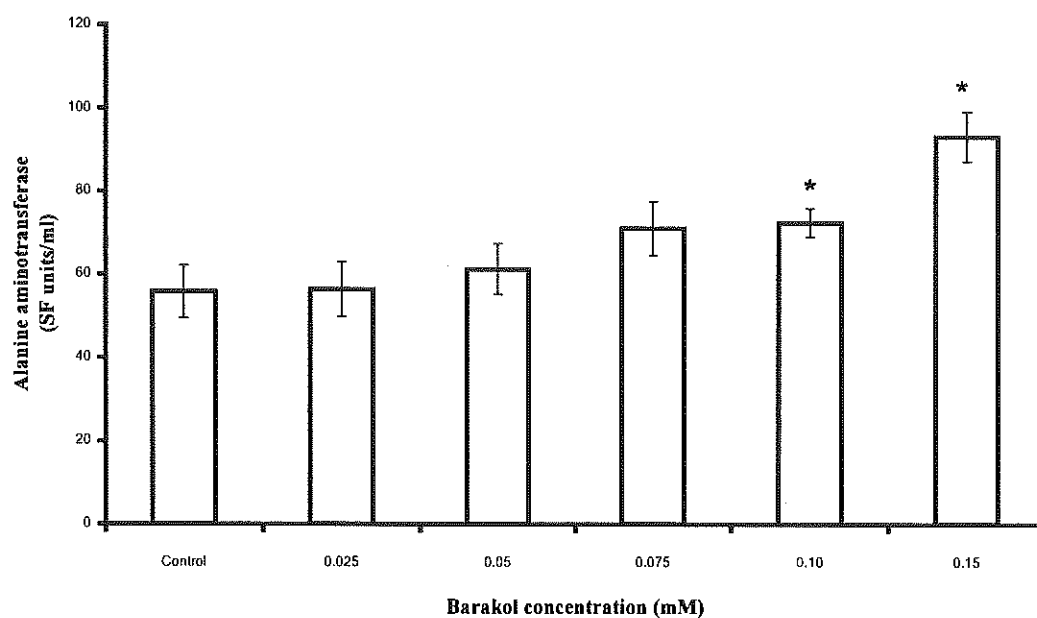


Figure 5 Effect of barakol on alanine aminotransferase activity in isolated rat hepatocytes. (N=9, * P<0.05 significant differences from the control)

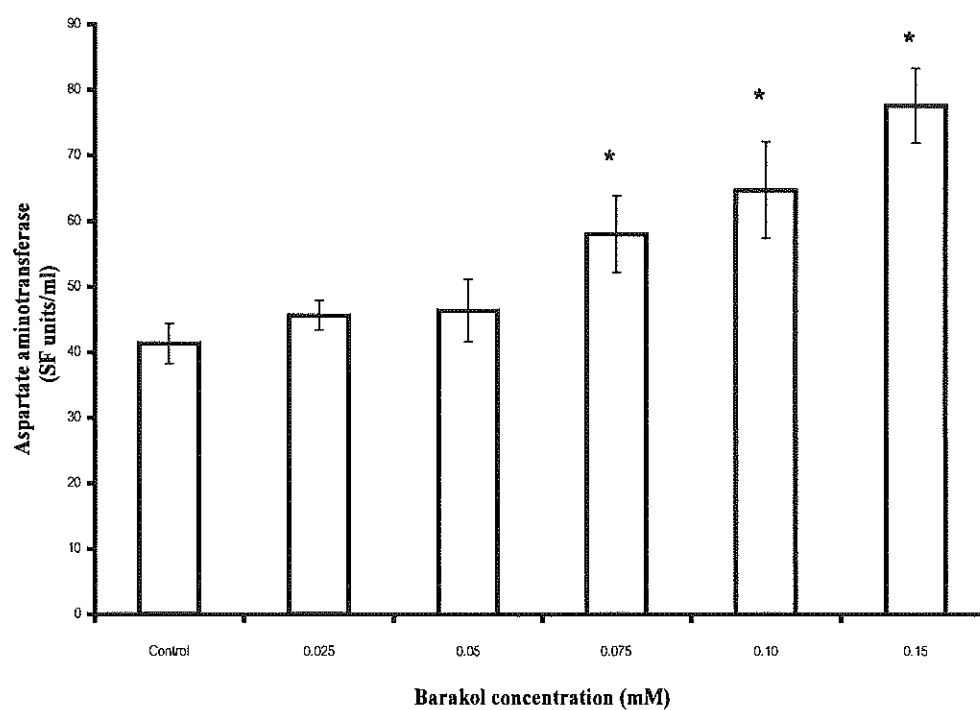


Figure 6 Effect of barakol on aspartate aminotransferase activity in isolated rat hepatocytes. (N=9, * P<0.05 significant differences from the control)

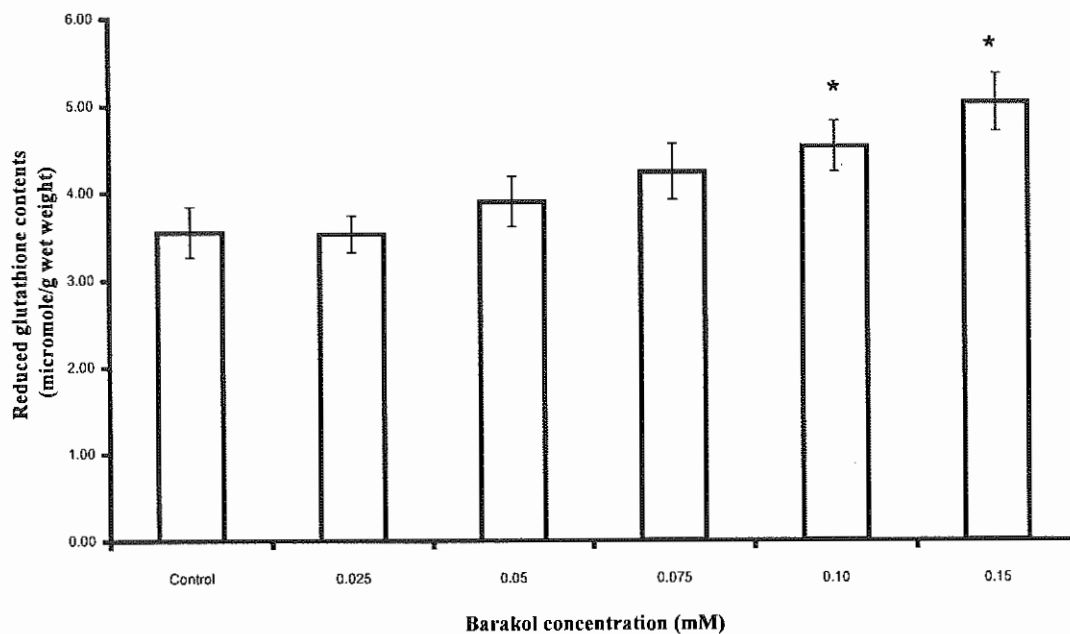


Figure 7 Effect of barakol on reduced glutathione contents in isolated rat hepatocytes. (N=10, * P<0.05 significant differences from the control)

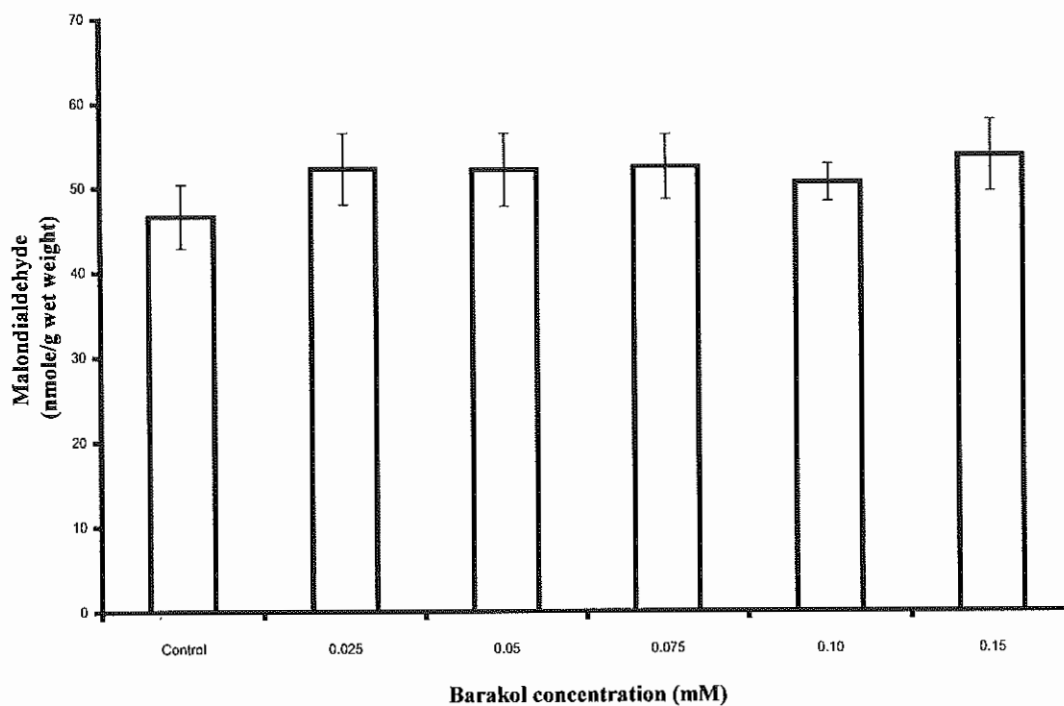


Figure 8 Effect of barakol on lipid peroxidation (as malondialdehyde formation) in isolated rat hepatocytes. (N=13)

Discussion and conclusion

In vitro experimental system, isolated rat hepatocytes have been used to investigate the direct effects of various concentrations of barakol on the activities of phase I and phase II enzymes. Moreover cytotoxic effect were observed.

From the result, all concentrations of barakol induced both AMD (as markers of CYP2B, CYP2C) and GST activities while UGT activity was reduced. Suggesting that barakol may be metabolized by CYP2B and CYP2C isoforms. The classical inducer of CYP2B and CYP2C is phenobarbital¹⁹ which is known to accelerate its own biotransformation. So it is possible that barakol may be a substrate of CYP2B and CYP2C.

UGT activity was measured using 1-naphthol as substrate of UGT1A6 and UGT1A7 isoforms. In rats, these isozymes are induced by 3-methylcholanthrene which is also an inducer of CYP1A. Moreover, glucuronidation is substrate specific reaction and its rate is substrate-dependent²⁰. From this point of view, 1-naphthol may not be a specific substrate of UGT isozymes which metabolized barakol.

All GST activities were significantly increased. Conversely, GSH, the conjugating agent of glutathione conjugation was increased at high concentrations of barakol. This result suggested that barakol may not be a substrate of GST. The induction of GST activity by barakol needs further clarification.

In cytotoxicity study, the release of ALT and AST, and GSH contents were increased only with high concentrations of barakol. Meanwhile there was no change in MDA formation. This indicated that cytotoxicity induced by barakol is dose-dependent and may not involve the lipid peroxidation reaction.

In conclusion, cytotoxicity induced by high concentrations of barakol may involve the activities of certain phase I and phase II enzymes but not the lipid peroxidation reaction.

Acknowledgements

This study was supported in part by the Graduate Research Funds from the Ministry of University Affairs and Graduate School, Chulalongkorn University, and Grant to support High Potential Research Unit, Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund.

References

1. อุไร อรุณลักษณ์. การศึกษาเภสัชวิทยาของใบขี้เหล็ก. *สารศิริราช* 2492; 1:434-44.
2. พิกุล จันทรโยธา.ฤทธิ์ของบาราคอลสารสกัดจากใบอ่อนของต้นขี้เหล็กต่อระบบประสาทส่วนกลาง. *วิทยานิพนธ์ปริญญาโทบัณฑิตศึกษาด้านเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย*. 2531
3. Bulyalert D. Effect of barakol on the central nervous system: quantitative analysis of EEG in the rat. *Chiangmai Vechasarn* 1992; 32(4):191-6.
4. Suwan G, Sudsuang R, Dhumma-Upakorn P, Werawong C. Hypotensive effects of barakol extracted from leaves of *Cassia siamea* Lamk. in rats and cats. *Thai J Physiol Sci* 1992; 5(1):53-65.
5. Thongsard W, Pongsakorn S, Sudsuang R, Bennett GW, Kendall DA, Marsden CA. Barakol, a natural anxiolytic, inhibits striatal dopamine release but not uptake *in vitro*. *Eur J Pharmacol* 1997; 319:157-64.
6. สมบัติ ตรีประเสริฐสุข, มงคล พงษ์ศิรินิรชร, อนุชิต จูทะพุทธิ. “ภาวะตับอักเสบจากสมุนไพร “ขี้เหล็ก” บทเรียนเพื่อการพัฒนาสมุนไพรไทย” *คลินิก* 2542; 186(16): 385-90.
7. Tepsuwan A, Kusamran WR. Effect of the leaves of Siamese Cassia, Indian Mulberry and Asiatic Pennywort on the metabolizing enzymes of chemical carcinogens in rat liver. *Bull Dept Med Serv* 1997; 22:425-37.
8. Maniratanachote R. Effect of barakol on hepatic cytochrome P450 and blood chemistry parameters in normal and high cholesterol diet rats. *Master's Thesis*, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, 2001.

10. Berry MN, Friend DS. High yield preparation of isolated rat liver parenchymal cells; a biochemical and fine structure study. *J Cell Biol* 1969; 43:506-20.
10. Pramyothin P. Isolated liver cell preparations. *J Natl Res Council Thailand* 1986; 18(1):1-9.
11. Mazel P. Experiments illustrating drug metabolism *in vitro*. *Fund Drug Metab Dispos* 1972;546-550.
12. Gibson GG, Skett P. *Introduction of drug metabolism*. London: Blackie Academic and Professional, and Imprint of Chapman & Hall, 1994.
13. Habig WH, Pabst MJ, Jakoby WB. Glutathione S-transferases. The first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J Biol Chem* 1974; 249:7130-9.
14. Bock KW, Iann NH, WHITE. UDP-glucuronyltransferase in perfused rat liver and microsomes: influence of phenobarbital and 3-methylcholanthrene. *Eur J Biochem* 1974; 46:451-9.
15. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetic and glutamic pyruvic transaminases. *Amer J Clin Pathol* 1957; 28:56-63.
16. Ellman GL. Tissue sulphydryl groups. *Arch Biochem Biophys* 1959; 82:70-2.
17. Jollow DJ, Kocsis JJ, Snyder R, Vainio H. Biochemical aspects of toxic metabolites: formation, detoxication, and covalent binding. *Biol React Int* 1977; 42-59.
18. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1978; 52:302-10.
19. Honkakoski P, Negishi M. Regulation of cytochrome P450 (CYP) genes by nuclear receptors. *Biochem J* 2000; 347: 321-37.
20. Klaassen CD. *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 6th ed. USA: The McGraw-Hill Companies, 2001.

RESEARCH ARTICLES

Effect of (N-hydroxymethyl)-2-propylpentamide on Rat Hepatic Cytochrome P450

Nareerat Ruksuntorn¹, Somsong Lawanprasert², Nuansri Niwattisaiwong³, Mayuree H. Tantisira², Chamnan Patarapanich³, and Pornpimol Kijsanayotin²

¹Department of Pharmacy, Suwannaphum Hospital, Suwannaphum, Roi-et, Thailand 45130.

²Department of Pharmacology and ³Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand 10330.

Abstract

The effect of (N-hydroxymethyl)-2-propylpentamide (HPP), a novel valproic acid (VPA) derivatives possessing anticonvulsant activity, on rat hepatic cytochrome P450 was studied in *ex vivo* and *in vitro* system. In *ex vivo* study, HPP at doses of 100 and 200 mg/kg/day or VPA at 250 mg/kg/day were given intraperitoneally to male Wistar rats once daily for 7 days. On the day after, rat liver microsomes were prepared and determined for total CYP contents as well as CYP activities (ethoxyresorufin O-dealkylation for CYP1A1, methoxyresorufin O-dealkylation for CYP1A2, benzyloxy- & pentoxyresorufin O-dealkylation for CYP2B1/2B2 and aniline 4-hydroxylation for CYP2E1). In *in vitro* study, inhibitory effects of HPP at final concentrations of 0.1, 1, 10, 100 and 1000 μ M on β -naphthoflavone-induced CYP1A1/1A2, phenobarbital-induced CYP2B1/2B2 and ethanol-induced CYP2E1 activities were studied. The results showed that VPA at the dose studied did not have any effect on total CYP contents and all CYP activities. However, HPP at 100 and 200 mg/kg/day significantly induced CYP1A1 and CYP2B1/2B2 activities. In addition, HPP at 100 and 1000 μ M significantly inhibited CYP2B1/2B2 activities *in vitro* with IC_{50} of about 752 μ M. These results suggested that the inhibitory effect of HPP on CYP2B1/2B2 activities may be, in part, responsible for the prolongation of barbiturate sleeping time after single dose administration of HPP. The induction effect of HPP, but not VPA, on CYP1A1 and CYP2B1/2B2 activities after being administered for 7 days may be resulted from the direct effect of HPP or its metabolites. Further studies are needed to clarify the metabolic pathways of HPP and the CYPs involved as well as the effect of HPP on human CYPs. *In vivo* studies to verify the potential of drug interaction and carcinogenic risk are also needed.

Key words : (N-hydroxymethyl)-2-propylpentamide, rat hepatic cytochrome P450

ผลของ (เอน-ไฮดรอกซีเมทิล)-2-โพรพิลเพนทามายด์ ต่อเอนไซม์ ไซโตโครมพี 450 ในตับหนูขาว

นาริรัตน์ รักสุนทร¹, สมทรง ลาวัณย์ประเสริฐ^{2,4}, นวลศรี นิวัติชัยวงศ์³, มยุรี ตันตีสระ²,
ชานาญ ภักตรพานิช³ และพรพิมล กิจสนาโยธิน²

¹ฝ่ายเภสัชกรรมชุมชน โรงพยาบาลสุพรรณภูมิ อ.สุพรรณภูมิ จ.ร้อยเอ็ด 45130

²ภาควิชาเภสัชวิทยา ³ภาควิชาเภสัชกรรมเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กทม. 10330

⁴ผู้วิจัยที่สามารถติดต่อได้ E-mail address: lsomsong@chula.ac.th

บทคัดย่อ

ศึกษาผลของ (เอน-ไฮดรอกซีเมทิล)-2-โพรพิลเพนทามายด์ (เอชพีพี) อนุพันธ์ตัวใหม่ ของวัลโปรอิคแอซิด (วีพีเอ) ซึ่งมีฤทธิ์ต้านชักต่อเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ในตับหนูขาว แบบ *ex vivo* และ *in vitro* โดยใน *ex vivo* ทำโดยฉีดเอชพีพีขนาด 100 และ 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน วีพีเอ ขนาด 250 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แก่หนูขาวเพศผู้ทางหน้าท้องเป็นเวลา 7 วัน วันถัดมาเตรียมไมโครโซมจากตับหนู เปรียบเทียบปริมาณไซโตโครมพี 450 รวมและสมรรถนะของไซโตโครมพี 450 (โดยใช้ เอทอกซีรีโซรูฟิน โอ-, เมทอกซีรีโซรูฟิน โอ-, เบนซิลออกซีรีโซ-รูฟิน โอ- และ เพนทอกซีรีโซรูฟิน โอ- ดีอัลคิลเลชั่นและอนิลิน-4-ไฮดรอกซีเลชั่น สำหรับแสดงสมรรถนะของ CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1/2B2 และ CYP2E1 ตามลำดับ) ส่วนใน *in vitro* จะศึกษาฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ของเอชพีพีที่ ความเข้มข้นสุดท้าย 0.1, 1, 10, 100 และ 1000 ไมโครโมลาร์ ต่อเอนไซม์ CYP1A1/1A2, CYP2B1/2B2 และ CYP2E1 ที่ถูกเหนี่ยวนำก่อนด้วย เบต้าแนฟโทฟลาโวน ฟีนอบาพิทิล และเอทธานอล ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่า วีพีเอในขนาดที่ใช้ศึกษาไม่มีผลต่อปริมาณไซโตโครมพี 450 รวม และสมรรถนะของ CYP ที่ศึกษา แต่เอชพีพีขนาด 100 และ 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีผลเหนี่ยวนำสมรรถนะของ CYP1A1 และ CYP2B1/2B2 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่าเอชพีพี ความเข้มข้น 100 และ 1000 ไมโครโมลาร์ มีผลยับยั้งสมรรถนะของ CYP2B1/2B2 ใน *in vitro* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า IC₅₀ ประมาณ 752 ไมโครโมลาร์ จึงมีผลต่อการเพิ่ม barbiturate sleeping time ในหนูถีบจักรเมื่อให้เอชพีพีเพียงครั้งเดียวตามที่มีรายงานมาก่อน ส่วนการที่เอชพีพีใน ขนาด 100 และ 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เมื่อให้ติดต่อกัน 7 วัน มีฤทธิ์เหนี่ยวนำสมรรถนะของ CYP1A1 และ CYP2B1/2B2 ซึ่งไม่พบผลนี้เมื่อให้วีพีเอนั้นอาจเกิดจากผลของเอชพีพีเองหรือเมแทบอลิต์ของเอชพีพี อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาวิถีกระบวนการเมแทบอลิซึมของเอชพีพี โดยเฉพาะ CYP ที่เกี่ยวข้องและผลของเอชพีพีต่อ CYP isozymes ต่างๆ ที่พบในคน เพื่อประเมินศักยภาพในการก่อให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาและการเพิ่มความเสี่ยงต่อสารก่อมะเร็งในคนได้ชัดเจนยิ่งขึ้น

คำสำคัญ: (เอน-ไฮดรอกซีเมทิล)-2-โพรพิลเพนทามายด์, ไซโตโครมพี 450

Introduction

(N-hydroxymethyl)-2-propyl-pentamide (HPP) is one of valproic acid (VPA) derivatives¹. Chemical structures of HPP and VPA are shown in figure 1 and 2, respectively. Study in mice has shown that HPP possessed a higher anti-convulsant activity and relative safety margin, comparing to its parent compound, VPA². Furthermore, a single dose of HPP (75 mg/kg body weight) given intraperitoneally to mice significantly prolonged barbiturate sleeping time². This probably resulted from the direct depressant effect on CNS or indirect inhibition effect on CYP2B which is responsible for barbiturate clearance in rodents. The serious adverse effects of VPA, hepatotoxicity and teratogenicity, might result from VPA itself or its CYP2B metabolite, 2-n-propyl-4-pentanoic acid (4-ene-VPA)^{3,4}. Additionally, it has shown that VPA is a potent inducer of rat CYP2B1/2B2⁵. In line with these finding, n-(2-propylpentanoyl) urea (VPU), one of VPA derivatives has demonstrated an inhibitory effect on human CYP2C9 and CYP1A1/1A2 *in vitro*⁶ and an induction effect on rat CYP2B1/2B2⁷. Since HPP is a derivative of VPA whose many significant adverse effects resulted from induction or inhibition effects on CYPs involving in its own metabolism, it is interesting to investigate the effect of HPP on rat CYPs, especially CYP2B which involves in VPA metabolism as well as

other CYPs involving in bioactivation of procarcinogens and promutagens, including CYPs 1A1, 1A2, 2B1, 2B2 and 2E1⁸.

Materials and Methods

Adult male Wistar rats (250-300 g) obtained from National Laboratory Animal Center, Nakornpathom were used. The animals were housed in animal care facility for about 1 week before the experimentation.

Experimental Chemical

4-Aminophenol, aniline hydrochloride, benzyloxyresorufin (BR), bovine serum albumin (BSA), dimethylsulfoxide (DMSO), ethoxyresorufin (ER), glucose-6-phosphate (G6P), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), methoxyresorufin (MR), β -naphthoflavone (β -NF), nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP), pentoxyresorufin (PR), resorufin, Trisma base, and VPA were purchased from Sigma, USA. Acetonitrile was purchased from J.T. Backer, USA. Ethanol absolute and glycerol were purchased from Carlo Erba, USA. Phenobarbital (PB) was purchased from May&Backer, England. Polyethylene-glycol 400 (PEG400) was purchased from T. Chemical Ltd. Partnership, Thailand. HPP was synthesized by the method of C. Patarapanich¹.

Experimental Methods

1. An *ex vivo* study

Rats were randomly assigned into 4 groups of 6 rats each. Control group, rats were given PEG400 (the diluent of VPA and HPP) intraperitoneally, once daily for 7 days. VPA group: rats were given VPA (250 mg/kg/d), HPP group 1: rats were given HPP (100 mg/kg/d) and HPP group 2: rats were given HPP (200 mg/kg/d) in the same manner. On the day after 7 days of compound administration, rats were sacrificed for preparation of liver microsomes by differential centrifugation and kept at -80°C until assay. Hepatic

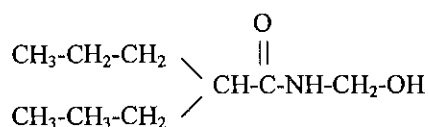


Figure 1 Chemical structure of HPP

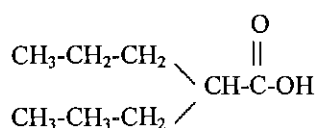


Figure 2 Chemical structure of VPA

microsomal protein concentration was determined according to the method of Lowry et al⁹.

Total CYP content determination

Total CYP contents in microsomal subfractions were determined spectrophotometrically by the method of Omura and Sato¹⁰. The quantity of CYP was calculated from the absorbance difference (450-490 nm) after reduced by sodium dithionite and bubbled with carbon monoxide. The extinction coefficient of 91 mM⁻¹ cm⁻¹ was used for a calculation.

Alkoxyresorufin O-dealkylation assay

The O-dealkylations of ethoxy-, methoxy-, benzyloxy- and pentoxyresorufin by liver microsomes were determined according to the method of Burke and Mayer¹¹ and Lubet et al.¹² with slight modifications. Each 1 ml of reaction mixture contained 0.1 M Tris buffer, pH 7.4, alkoxyresorufin (5 μ M), NADPH regenerating system [comprising NADP (1 mM), G6P (5mM), and magnesium chloride (3 mM)], and microsomal sample (containing 100 gM of protein). Three tubes of 1 ml of reaction mixture were prepared for each sample (1 tube for a blank and the remaining 2 tubes for a sample). The reaction was started by the addition of 10 μ l of G6PD (100 units/ml) in 20 mM potassium phosphate buffer, pH 7.4 after a 2 minutes preincubation. Ten microlitre of 20 mM potassium phosphate buffer, pH 7.4 was used in placed of G6PD in the blank. After 5 minutes of incubation at 37 ° C, the reaction was terminated by adding 1 ml of methanol (HPLC grade).

The O-dealkylations of alkoxyresorufins were determined by measuring the amount of resorufin formed by fluorescence spectrophotometer (excitation λ = 556 nm and emission λ = 589 nm) and expressed as a function of time and amount of protein.

Aniline 4-hydroxylation

The 4-hydroxylation of aniline by liver microsomes was determined

according to the method of Schenkman et al.¹⁴, utilizing aniline hydrochloride as a substrate. The reaction was determined by measuring the amount of a metabolite, 4-aminophenol, by spectrophotometer at 630 nm and expressed as a function of time and amount of protein.

2. An *in vitro* study

Rats were randomly assigned into 3 groups of 4 rats each. β -NF group, rats were given β -NF (80 mg/kg/d) intraperitoneally, once daily for 2 days. Four rats were given corn oil in the same manner. PB group, rats were given PB sodium (80 mg/kg/d) intraperitoneally, once daily for 3 days. Four rats were given sterile water in the same manner. Ethanol group, short-term heavy ethanol treatment was used according to the method of Hu, Ingelman-Sundberg and Lindros¹⁵ with some modification. Four rats were given water in the same manner. The inhibition effects of HPP on CYP were investigated by performing co-incubation of HPP with marker substrate for each CYP isoform as the method described above. HPP solutions (0.1, 1, 10, 100 and 1000 μ M final concentrations) were dissolved in each of 0.5 mM substrate solution (ER, MR or BR) for studying inhibition effect of HPP on CYP1A1, CYP1A2 and CYP2B1/2B2 activities. Acetonitrile (1% final concentration) was used for dissolving HPP (0.1, 1, 10, 100 and 1000 μ M) to study inhibitory effect on CYP2E1.

Data Analysis

All numeric data were presented as mean \pm SD or % of control activity. The data were analyzed by one way analysis of variance (ANOVA) followed by Student-Newman-Keuls (S-N-K) test. The statistical significant level was $p < 0.05$.

For estimation of IC₅₀, the % of inhibition was transformed to probit unit by using transformation table of Fisher and Yates. The linear regression method was used to fit a curve between probit unit and log dose by using Crikcet graph program (Macintosh® computer).

Results

An *Ex vivo* study

The results of this study showed that neither VPA nor HPP (100 and 200 mg/kg/d) had significant effect on total CYP contents. Whereas VPA had no significant effect on any CYP catalytic activities, HPP showed induction effect on some CYP activities. The strongest induction effects were seen on the CYP2B1/2B2 activities with both substrates (BR and PR) used, meanwhile the relative weaker effect was seen on CYP1A1 (or EROD activity). In contrast, there were no significant effects of HPP on CYP1A2 (or MROD activity) and CYP2E1 (or aniline 4-hydroxylase activity) (figure 3).

An *in vitro* study

As shown in figure 4, both β -NF and PB pretreatment significantly ($p < 0.05$) increased total CYP contents and the activities of CYP1A1/1A2 (in β -NF group) and CYP2B1/2B2 (in PB group). Ethanol pretreatment only significantly increased CYP2E1 activity, without increasing the total CYP contents.

Regarding the effect of solvents used for dissolving HPP on CYP activity, rate of aniline 4-hydroxylation by CYP2E1 was almost completely inhibited by DMSO at 1% (v/v) final concentration. Acetonitrile at 0.1 and 1% (v/v) final concentration did not significantly affect the same catalytic activity of CYP2E1¹³. Since the limitation of HPP solubility, 1% (v/v) of acetonitrile final concentration was used in the study of HPP on CYP2E1 (data not shown).

The results of inhibition study showed that HPP at high concentration exhibited selective inhibitory effect on CYP isoforms activities. While all the concentrations used showed no inhibitory effect on CYP1A1, CYP1A2 and CYP2E1 (figure 5), HPP at 100 and 1000 μ M significantly decreased the rate of benzyloxyresorufin O-dealkylase (CYP 2B1/2B2 activities) with IC_{50} of about 752

μ M. The inhibition effect seemed to be dose-dependent.

Discussion and conclusion

HPP at 100 and 200 mg/kg/day exhibited induction effect on rat hepatic microsomal enzymes, not only CYP2B1/2B2 but also CYP1A1 activities. The CYP2B was more highly induced than CYP1A1. Both CYP1A2 and CYP2E1 were not affected by HPP. Previously, it was found that intraperitoneal injection of PEG400 had no effect on rat liver microsomal total CYP contents as well as all CYP activities as compared to sterile water⁷. Therefore, effects of HPP on rat liver microsomal activities in this study were not contributed by PEG400. VPA at 250 mg/kg/day showed no effect on all CYP isoforms studied. This result was consistent with the finding of Kiatkosolkul⁷. Furthermore, an earlier study by Rogier et al.⁵ also showed that intraperitoneal injections of 100 mg/kg/day of VPA to rats once daily for 10 days demonstrated no induction effect on CYP2B1/2B2 activities. However, VPA demonstrated a potent induction effect on CYP2B1/2B2 in the *in vitro* hepatic cell culture system as well as *in vivo*, when administered by continuous infusion for two weeks. It has been proposed that the absence of induction effect on CYP2B following intraperitoneal administration of VPA may be a consequence of the short half-life of VPA in rats (10-20 minutes)¹⁶. In line with this finding, it has also been found that other derivatives of VPA, N-(2-propylpentanoyl) urea (VPU) and valproyl morpholine (VPM), exhibited induction and inhibition effects on CYPs. VPU has been demonstrated to be an inducer of rat liver CYP2B1/2B2 *in vivo*⁷ as well as an inhibitor of human liver CYP2C9 and CYP1A1/1A2 *in vitro*⁶. VPM was recently shown to be an inducer of rat liver CYP2B1/2B2 and CYP1A1 *in vivo* as well as an inhibitor of CYP2B1/2B2 *in vitro*¹⁷.

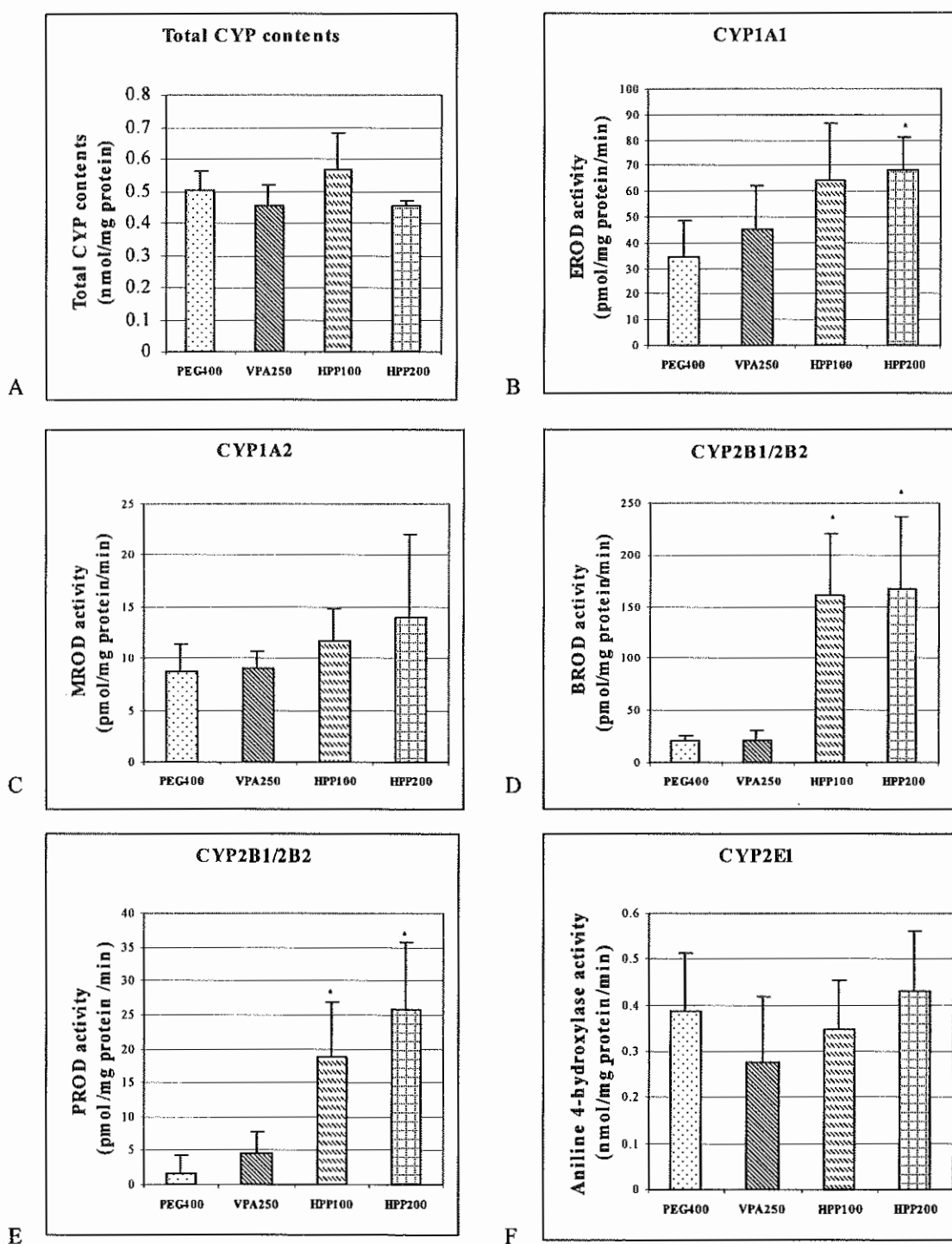


Figure 3 Effects of HPP and VPA on total CYP contents (A), CYP1A1 (B), CYP1A2 (C), CYP2B1/2B2 (D, E) and CYP2E1 (F) activities in *ex vivo* system. Rat were given PEG400 (control), VPA (250 mg/kg/d) and HPP (100 and 200 mg/kg/d) for 7 days. Liver microsomes were prepared and determined for the total CYP contents, ethoxy- (EROD), methoxy- (MROD), benzyloxy- (BROD), pentoxyresorufin O-dealkylase (PROD) and aniline 4-hydroxylase activities. Values are mean \pm standard deviation (n=6). *Significantly different from control was determined by one-way ANOVA followed by S-N-K at $p < 0.05$.

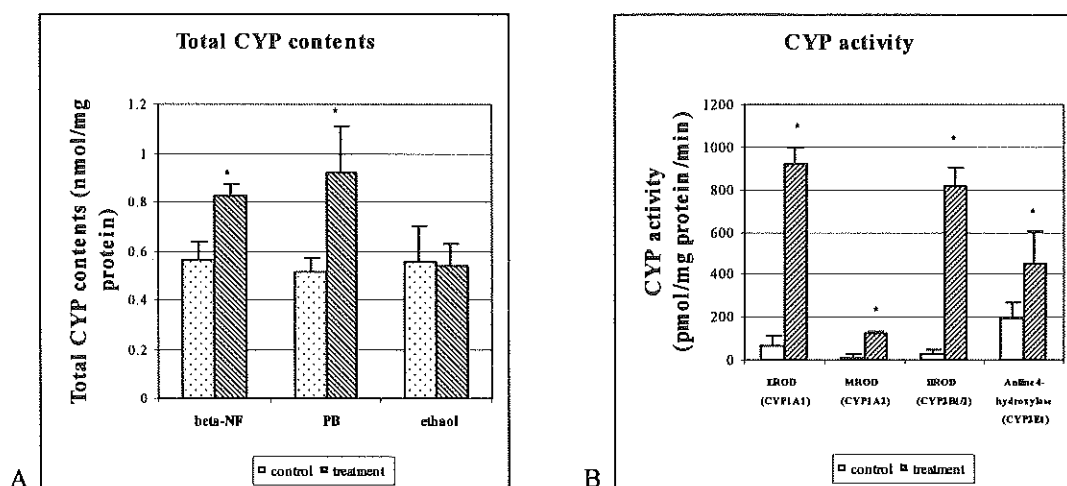


Figure 4 Effect of β -NF, phenobarbital (PB) and ethanol pretreatment on rat microsomal total CYP contents (A), CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1/2B2 and CYP2E1 activities (B). Rats were given β -NF, PB or ethanol (as described in materials and methods). Controls of β -NF, PB and ethanol treatment groups were given corn oil, sterile water and water, respectively. Values are mean \pm standard deviation ($n=4$). *Significantly different from control was determined by student's t test at $p < 0.05$.

Although CYP2B1/2B2 are not expressed in human, they play an important role in anticonvulsant metabolism including VPA and PB in rat¹⁸. Regarding VPA metabolism, CYP2B subfamily is responsible for the formation of 4-ene-VPA, a potent hepatotoxic and teratogenic metabolite of VPA^{4,19}. Induction effect of VPA on CYP2B1 has also been suggested to contribute substantially to the hepatotoxic effect of VPA⁵. In parallel with VPA, all derivatives of VPA including VPU, VPM and HPP have shown an induction effect as well as inhibition effect on CYP2B. It is interesting to explore whether CYP2B involved in their metabolism or the formation of toxic metabolite, as VPA. CYP1A has been of particular interest due to their ability to activate procarcinogens and promutagens both in rat and human, namely polycyclic aromatic hydrocarbon and aflatoxin B1. Meanwhile CYP2B involves in bioactivation of aflatoxin B1^{8,20,21}, increased activities of CYP in this subfamily by HPP may increase animal susceptibility to the adverse effect

of CYP mediated activation of toxins and carcinogens. Further study to verify its carcinogenicity should be conducted.

In contrast to β -NF and PB, ethanol pretreatment slightly increased total CYP but significantly increased CYP2E1 activity. The induction of CYP2E1 has been proposed to arise through multiple mechanisms. One of the possible mechanisms of ethanol induction appeared to occur via stabilization of the CYP2E1 mRNA. Transcriptional activation of CYP2E1 gene has also been reported²². Induction effects of PB and β -NF involve the particular gene transcriptional activation²³. It is known that some organic solvents can affect the activities of several CYPs. A study of Busby et al.²⁴ suggested that induction or inhibition effects of solvent were substrate-dependent for a given CYP. In order to keep organic solvent minimal and constant in quantity, HPP were solubilized in the substrate solution. Whereas DMSO showed an inhibition effect on CYP2E1 activity, acetonitrile did not show any noticeable change on this enzyme activity at con-

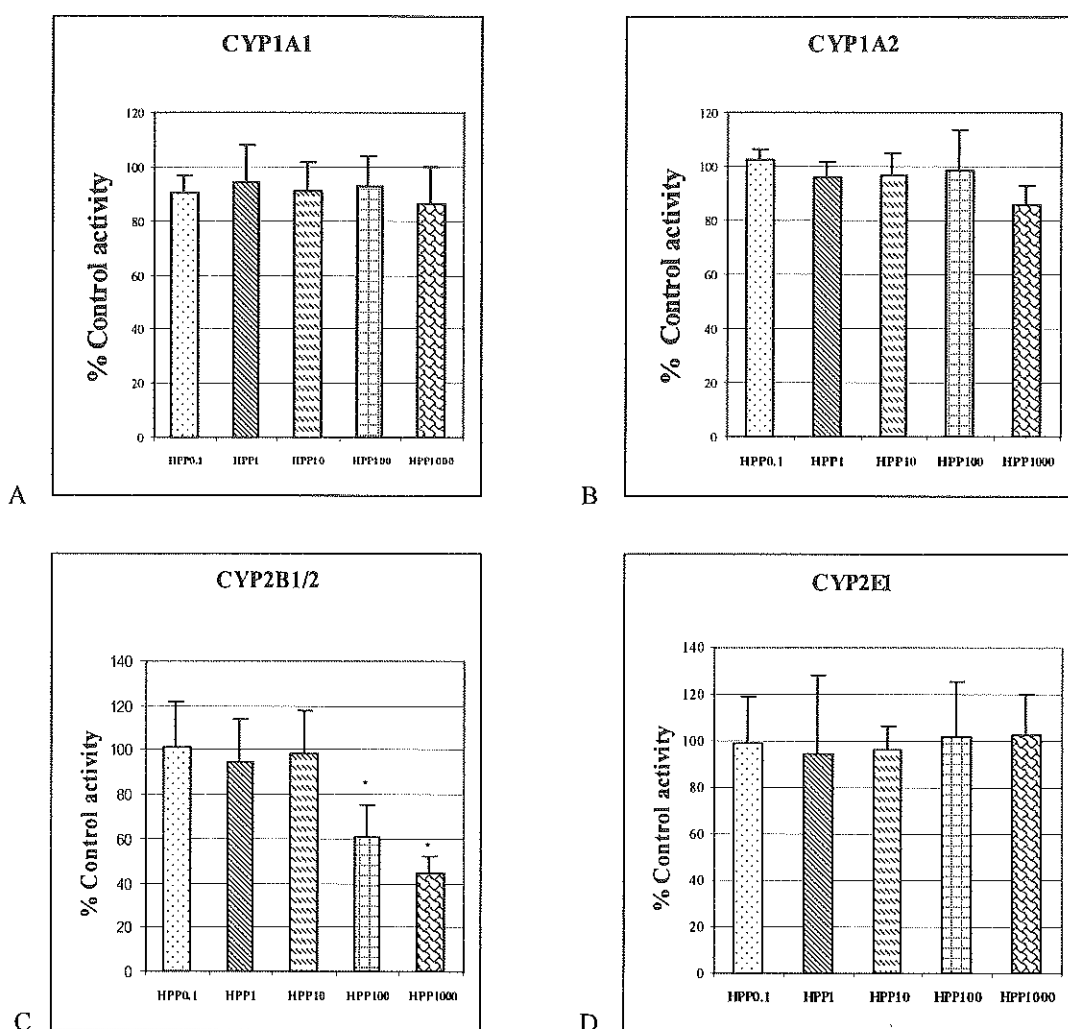


Figure 5 Effect of HPP on CYP1A1 (A), CYP1A2 (B), CYP2B1/2B2 (C) and CYP2E1 (D) activities in *in vitro* system. The effects of HPP at final concentrations of 0.1, 1, 10, 100 and 1000 μM on ethoxy- (EROD), methoxy- (MROD), benzyloxyresorufin O-dealkylase and aniline 4-hydroxylase of CYP1A1, CYP1A2, CYP2B1/2B2 and CYP2E1 activities, respectively were determined by co-incubation of each concentration of HPP with β -NF-induced (for CYP1A1/1A2), PB-induced (for CYP2B1/2B2) or ethanol-induced (for CYP2E1) rat liver microsomes. Values are % control activity ($n=6$). *Significantly different from control was determined by one-way ANOVA followed by S-N-K at $p < 0.05$.

centration $\leq 1\%$ (data not shown). Due to the limit solubility of HPP, 1% acetonitrile was used as the solvent in the inhibition study on CYP2E1. HPP at final concentration of 100 and 1000 μM inhibited rat CYP2B1/2B2 activities with IC_{50} of about 752 μM . The decrease of CYP2B1/2B2 activity indicated that HPP might be a competitive reversible inhibitor. HPP may be a substrate for

CYP2B1/2B2 similar to VPA²⁰ and may be, in part, responsible for prolongation of barbiturate sleeping time after single dose administration of HPP². However, further *in vitro* study to investigate whether HPP could be a mechanism-based inhibitor, should be conducted.

In conclusion, seven-day administrations of HPP exhibited selective induction effect on rat hepatic microsomal

CYP. HPP 100 and 200 mg/kg/d demonstrated no effects on rat hepatic CYP contents, CYP1A2 and CYP2E1 activities. In contrast, HPP induced CYP1A1 and CYP2B1/2B2 activities. The induction effect on CYP2B was stronger than on CYP1A1. Furthermore, HPP at final concentration of 100 and 1000 μ M inhibited CYP2B1/2B2 activities with IC_{50} of about 752 μ M. This finding suggested that HPP may be, in part, responsible for prolongation of barbiturate sleeping time after single dose administration of HPP. Further studies are needed to clarify the metabolic pathway of HPP and the CYPs involved as well as the effect of HPP on human common CYPs. *In vivo* studied to verify the potential of drug interaction and carcinogenic risk are also needed.

Acknowledgements

This study was supported primarily by a grant from the Faculty of Pharmaceutical Sciences, and in part by the Graduate School, Chulalongkorn University.

References

1. Lomlim L. Synthesis of amide derivatives of valproic acid. Master's Thesis, Department of Pharmaceutical Chemistry, Graduate School, Chulalongkorn University, 1998.
2. Supatchaipisit P. Anticonvulsant activity and effects of (N-hydroxymethyl)-2-propylpentamide on the central nervous system. Master's Thesis, Inter-Department of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, 1995.
3. Di Carlo FJ, Bickart P, Auer, CM. Structure-metabolism relationship (SMR) for the prediction of health hazards by the environmental protection agency. II. Application to teratogenicity and other toxic effects caused by aliphatic acids. *Drug Meta. Rev* 1986; 17(3&4):187-220.
4. Powell-Jackson PR, Tredger JM, Williams R. Hepatotoxicity to sodium valproate: A review. *Gut* 1984; 25:673-81.
5. Rogiers V, Akrawi M, Vercruysse A, et al. Effects of the anticonvulsant, valproate, on the expression of components of the cytochrome-P-450-mediated monooxygenase system and glutathione *s*-transferase. *Eur J Biochem* 1995; 231: 337-43.
6. Kijsanayotin P, Hayama E, Nanbo T, et al. Preclinical pharmacokinetics evaluation of N-(2-propylpentanoyl) urea: A new anticonvulsant analogue of valproic acid. Presentation In Annual Meeting of American Society of Whole body Autoradiography, Ann Arbor, Michigan, USA, 1997.
7. Kaitkosolkul T. Effect of N-(2-propylpentanoyl) urea on rat hepatic cytochrome P450 and glutathione *s*-transferase. Master's Thesis, Department of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, 1999.
8. Soucek P, Gut I. Cytochromes P-450 in rats: structure, functions, properties and relevant human forms. *Xenobiotica* 1992; 22:83-103.
9. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurements with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-275.
10. Omura T, Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes I. Evidence for its hemoprotein nature. *J Biol Chem* 1964; 239:2370-8.
11. Burke MD, Mayer RT. Ethoxyresorufin: direct fluorimetric assay of microsomal o-dealkylation which is preferentially inducible by 3-methylcholanthrene. *Drug Metab Dispos* 1974; 2:583-8.
12. Lubet RA, Mayer RT, Cameron JW, et al. Dealkylation of pentoxyresorufin : A rapid and sensitive assay for measuring induction of cytochrome(s) P-450 by Phenobarbital and other xenobiotics in the rat. *Arc Biochem Biophys* 1985; 238: 43-8.
13. Ruksuntorn N. Effect of (N-hydroxymethyl)-2-propylpentamide on rat hepatic cytochrome P450. Master's Thesis, Department of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, 2000.
14. Schenkman JB, Remmer H, Estabrook RW. Spectral studies of drug interactions with hepatic microsomal cytochrome P-450. *Mol Pharmacol* 1967; 3:113-23.
15. Hu Y, Ingelman-Sundberg M, Lindros KO. Induction mechanism of cytochrome P450 2E1 in liver: Interplay between ethanol treatment and starvation. *Biochem Pharmacol* 1995; 50(2):155-61.
16. Dickison RG, Harland RC, Lian AM. Disposition of valproic acid in the rat, dose-dependent metabolism, distribution,

- enterohepatic recirculation and choleretic effect. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 211: 583-95.
17. Yana K. Effect of valproyl morpholine on rat hepatic cytochrome P450. Master's Thesis, Department of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn University, 2000.
 18. Rettie AE, Rettenmeier AW, Howald WN, et al. Cytochrome P-450-catalyzed formation of Δ^4 -VPA, a toxic metabolite of valproic acid. *Science* 1987; 235:890-3.
 19. Nau H, Loscher W. Valproic acid and metabolites: Pharmacological and toxicological studies. *Epilepsia* 1984; 25 suppl 1:s14-s22.
 20. Gonzalez FJ, Gelboin HV. Role of human cytochrome P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins. *Drug Metab Rev* 1994; 26(142): 165-83.
 21. Guengerich FP. Bioactivation and detoxication of toxic and carcinogen chemical. *Drug Metab Dispos* 1993; 21 (1):1-6.
 22. Lieber CS. Cytochrome P450 2E1: Its physiological and pathological role. *Physiological Reviews* 1997; 77(2):517-44.
 23. Gibson GG, Skett P. *Introduction to drug metabolism*. 2nd rev ed. London: Chapmansh, 1994.
 24. Busby WF, Ackermann JJ, Crespi CL. Effect of methanol, ethanol, dimethyl sulfoxide, and acetonitrile on in vitro activities of cDNA-expressed human cytochrome P-450. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(2):246-9.

REVIEWS

Vegetables, Fruits and Cancer Prevention

Wanee R. Kusamran, Nopsarun Tanthasri, Nuntana Meesiripan, Anong Tepsuwan

Biochemistry and Chemical Carcinogenesis Section, Research Division, National Cancer Institute.

Abstract

Cancer chemoprevention is a new promising strategy for cancer prevention by the use of either synthetic or naturally occurring chemicals. At present, there are a large number of chemicals found to exhibit anticarcinogenic potentials in animals and several of them are under clinical trials.

The International Committee of World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research have evaluated the chemopreventive potentials of some factors in food from the published data and found that the relationship between the consumption of vegetables and fruits with the decreased risk of cancer can be divided into 3 groups: convincing, probable and possible. The first group includes the consumption of vegetables and fruits with the decreased risk of cancers of the mouth, pharynx, esophagus, lung and stomach, and that of vegetables with cancers of colon and rectum. The probable group includes the relationship between the consumption of vegetables with the decreased risk of cancers of larynx, spleen, breast and urinary bladder, while the possible group refers to that of vegetables and fruits with the decreased risk of cancers of cervix, ovary, uterus and thyroid, and that of vegetables with cancers of liver, prostate and kidney. It was further found that the risk of some cancers may be reduced by the consumption of various kinds of vegetables and fruits, for examples, cancers of the mouth and pharynx by all vegetables and fruits, carrots, green-leaf vegetables and citrus fruits; esophagus cancer by all vegetables, tomatoes and citrus fruits; lung cancer by vegetables and/or fruits, green-leaf vegetables, tomatoes and carrots; stomach cancer by green-yellow vegetables, tomatoes, cruciferous vegetables, allium vegetables, citrus fruits and vegetables and/or fruits; colon and larynx cancers by all vegetables and fruits, and rectal cancer by cruciferous vegetables, carrots and citrus fruits.

At present, there are many studies investigating cancer chemopreventive agents and found vegetables and fruits contain various kinds of chemicals possessing chemopreventive potentials, but most of them are non-nutrients constituents. In this communication, we briefly review some cancer chemopreventive agents which received much attention and may have potentials to prevent cancer in humans, such as isothiocyanates, indole-3-carbinol, organosulfur compounds, β -carotene, tea and epigallocatechin gallate, curcumin, lycopene, isoflavones, limonene and *l*-perillyl alcohol.

Key words: vegetables, fruits, cancer chemoprevention, cancer chemopreventive agents, isothiocyanates, indole-3-carbinol, organosulfur compounds, β -carotene, green tea, epigallocatechin gallate, curcumin, lycopene, isoflavones, limonene, *l*-perillyl alcohol.

ผักและผลไม้กับการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง

วรรณิ์ คูสาราน, นพศรัณย์ ดัณตศรี, นันทนา มีศิริพันธุ์, อนงค์ เทพสุวรรณ

งานชีวเคมีและวิจัยสารก่อมะเร็ง กลุ่มงานวิจัยและค้นคว้า สถาบันมะเร็งแห่งชาติ

บทคัดย่อ

การป้องกันการเกิดโรคมะเร็งโดยใช้สารเคมี (cancer chemoprevention) เป็นกลยุทธ์ใหม่ในการป้องกันหรือลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโดยใช้สารเคมีซึ่งจะเป็นสารสังเคราะห์หรือสารที่เกิดตามธรรมชาติก็ได้ ซึ่งในปัจจุบันพบว่ามีสารเคมีมากมายหลายชนิดที่มีคุณสมบัติป้องกันการเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลองและมีบางชนิดอยู่ในระหว่างการศึกษาศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งในคน

คณะผู้เชี่ยวชาญระดับนานาชาติเกี่ยวกับอาหารและโรคมะเร็งได้ประเมินศักยภาพของปัจจัยต่างๆ ในอาหารในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็ง จากผลการศึกษาทางระบาดวิทยาที่ดีพบพบว่าสามารถแบ่งความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานผัก-ผลไม้กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความชัดเจน (convincing) ได้แก่ ผักและผลไม้ต่อการลดความเสี่ยงของมะเร็งปากและคอหอย หลอดอาหาร ปอด และกระเพาะอาหาร และผักต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้ส่วนปลาย ส่วนกลุ่มที่มีความเป็นไปได้ค่อนข้างมาก (probable) ได้แก่ ความสัมพันธ์ของผักต่อการลดความเสี่ยงของมะเร็งกล่องเสียง ตับอ่อน เต้านม และกระเพาะปัสสาวะ และกลุ่มที่อาจเป็นไปได้ (possible) ได้แก่ ความสัมพันธ์ของผักและผลไม้ต่อการลดความเสี่ยงของมะเร็งปากมดลูก รังไข่ มดลูก ต่อมทรวงอก และของผักต่อมะเร็งตับ ต่อมลูกหมาก และไต นอกจากนี้ยังพบว่าความเสี่ยงของมะเร็งบางชนิดสามารถลดได้โดยการรับประทานผักและผลไม้หลายชนิด เช่น มะเร็งปากและคอหอย ลดได้ด้วยผักและผลไม้ทุกชนิด แครอท ผักใบเขียวและผลไม้ตระกูลส้ม; มะเร็งหลอดอาหารด้วยผักทุกชนิด มะเขือเทศ และผลไม้ตระกูลส้ม; มะเร็งปอดด้วยผักและ/หรือผลไม้ ผักใบเขียว แครอท และมะเขือเทศ; มะเร็งกระเพาะอาหารด้วยผักสีเขียว-เหลือง มะเขือเทศ ผักตระกูลกะหล่ำ ผักตระกูลกระเทียม ผลไม้ตระกูลส้ม และผักและ/หรือผลไม้; มะเร็งลำไส้ใหญ่และกล่องเสียงด้วยผักและผลไม้ทุกชนิด ส่วนมะเร็งลำไส้ส่วนปลายอาจลดได้โดยการรับประทานผักตระกูลกะหล่ำ แครอทและผลไม้ตระกูลส้ม เป็นต้น

ในปัจจุบันมีการศึกษาสารเคมีป้องกันมะเร็ง (cancer chemopreventive agents) กันมาก และพบว่าในผัก-ผลไม้มีสารเคมีที่มีศักยภาพในการป้องกันหรือยับยั้งการเกิดมะเร็งมากมายหลายชนิด ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ใช่สารอาหาร (non-nutrient constituents) ในบทความนี้จะกล่าวถึงสารเคมีป้องกันมะเร็งบางชนิดที่มีการศึกษากันมาก และอาจจะมีศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งในคนเช่น isothiocyanates, indole-3-carbinol, organosulfur compounds, β -carotene, ชาเขียว, epigallocatechin gallate, curcumin, lycopene, isoflavones, limonene และ 1-perillyl alcohol เป็นต้น

คำสำคัญ: ผัก ผลไม้ การป้องกันการเกิดมะเร็งโดยสารเคมี สารเคมีป้องกันมะเร็ง isothiocyanates, indole-3-carbinol, organosulfur compounds, β -carotene, ชา, epigallocatechin gallate, curcumin, lycopene, isoflavones, limonene, 1-perillyl alcohol

บทนำ

โรคมะเร็งเป็นโรคที่ก่อให้เกิดปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในทุกประเทศรวมทั้งประเทศไทย ซึ่งในปัจจุบัน (พ.ศ. 2544) เป็นสาเหตุการตายสูงสุดในประชากรไทย โดยมีอัตราการตาย 68.4 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน เพศชายมีอัตราการตายสูงกว่าเพศหญิง¹ มะเร็งที่มีอัตราการตายสูงสุดในเพศชาย ได้แก่ มะเร็งตับ มะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ใหญ่ ตามลำดับ และมะเร็งที่มีอัตราการตายสูงสุดในเพศหญิงได้แก่ มะเร็งตับ มะเร็งปอด และมะเร็งมดลูกตามลำดับ² ส่วนอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งในประเทศไทย ซึ่งสถิติล่าสุดในปี 2536 พบว่าเพศชายเป็นมะเร็ง 151.3 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน เพศหญิงเป็น 123.8 ต่อประชากรหนึ่งแสนคน³ และมีแนวโน้มว่าอุบัติการณ์ของโรคมะเร็งสูงขึ้นทุกปีและพบในอายุน้อยลง โรคมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทย ได้แก่ มะเร็งตับ มะเร็งปอด มะเร็งปากมดลูก มะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่ตามลำดับ ซึ่งมะเร็งเหล่านี้หลายชนิดเป็นมะเร็งที่มีความรุนแรงรักษาให้หายขาดได้ยาก ดังนั้นการป้องกันจึงมีบทบาทสำคัญในการควบคุมโรคมะเร็งเพื่อลดอุบัติการณ์และลดอัตราการตายด้วยโรคมะเร็งในประชากรไทย

Cancer chemoprevention คือ การป้องกันหรือการลดการเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งโดยใช้สารเคมี ซึ่งอาจจะเป็นสารสังเคราะห์หรือสารเคมีที่เกิดเองตามธรรมชาติก็ได้ สารเคมีที่มีคุณสมบัติป้องกันมะเร็งได้นี้ เรียกว่า สารเคมีป้องกันมะเร็ง (cancer chemopreventive agent)

ในปัจจุบันมีสารเคมีมากมายหลายชนิดที่พบว่ามีคุณสมบัติป้องกันหรือยับยั้งการเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลอง และมีบางชนิดที่กำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกถึงศักยภาพในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งในคน⁴⁻⁶

การแบ่งกลุ่มของสารเคมีป้องกันมะเร็ง

สารเคมีป้องกันมะเร็งแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม⁴⁻⁵ ตามคุณสมบัติในการยับยั้งแต่ละขั้นตอนในกระบวนการเกิดมะเร็ง ซึ่งแสดงในรูปที่ 1 ดังนี้

Category I Inhibitors preventing carcinogen formation and/or absorption

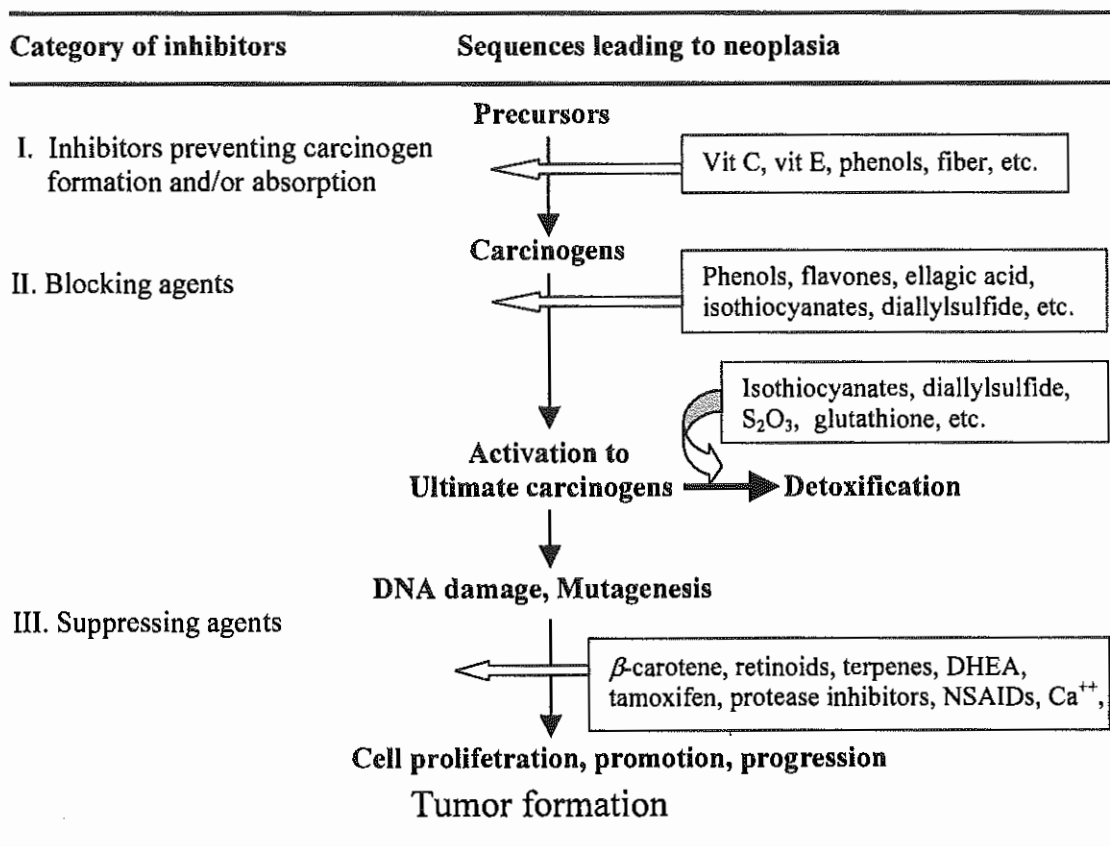
สารป้องกันมะเร็งกลุ่มนี้ยับยั้งการเกิดมะเร็งโดยการยับยั้งการเกิดสารก่อมะเร็ง เช่น การเกิดสารกลุ่มไนโตรซามีนและไนโตรซามาตรจากสารเอมีน/เอไมด์ร่วมกับเกลือไนโตรต์ หรือโดยการป้องกันการดูดซึมสารก่อมะเร็งเข้าสู่ร่างกาย ตัวอย่างสารป้องกันมะเร็งกลุ่มนี้ เช่น วิตามินซี วิตามินอี สารประกอบฟีนอล และเส้นใย เป็นต้น

Category II Blocking agents

สารป้องกันมะเร็งกลุ่มนี้ยับยั้งการเกิดมะเร็งโดยการป้องกันมิให้สารก่อมะเร็งไปทำปฏิกิริยากับโมเลกุลเป้าหมาย เช่น DNA ซึ่งจะเป็นการป้องกันมิให้เกิดการกลายพันธุ์ หรือการทำให้ DNA ผิดปกติ เป็นต้น สารเคมีแต่ละชนิดในกลุ่มนี้จะมีกลไกการป้องกันแตกต่างกัน เช่น

- การยับยั้งการกระตุ้นฤทธิ์สารก่อมะเร็ง (preventing carcinogen activation)
- การเพิ่มระดับหรือชักนำเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการทำลายพิษและกำจัดสารก่อมะเร็งออกจากร่างกาย (increasing carcinogen detoxification enzymes)
- การจับสารก่อมะเร็งที่ออกฤทธิ์ (trapping reactive carcinogenic species)
- การป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระหรือการจับอนุมูลอิสระ (preventing oxygen radical formation or trapping free radicals)

ตัวอย่างสารป้องกันมะเร็งในกลุ่มที่ 2 นี้ ได้แก่ isothiocyanates, indoles, dithiolthione, organosulfur compounds, lycopene, β -carotene, สารประกอบฟีนอล และสารต้านอนุมูลอิสระ เป็นต้น



รูปที่ 1 การแบ่งกลุ่มของสารเคมีป้องกันมะเร็งตามคุณสมบัติในการยับยั้งแต่ละขั้นตอนของการเกิดมะเร็ง

Category III. Suppressing agents

สารป้องกันมะเร็งกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการเกิดมะเร็งโดยการไปยับยั้งหรือลดการเปลี่ยนแปลงเซลล์ที่มี DNA ผิดปกติ หรือเซลล์ที่กลายพันธุ์แล้ว ไปเป็นเซลล์มะเร็ง ตัวอย่างสารกลุ่มนี้ได้แก่ β-carotene, 13-cis-retinoic acid, antihormone, ODC inhibitors, protease inhibitors, non-steroid anti-inflammatory drugs (เช่น sulindac, piroxicam และ aspirin เป็นต้น) และสารประกอบฟีนอล เช่น EGCG จากชาเขียว เป็นต้น

อย่างไรก็ตามสารป้องกันมะเร็งบางชนิดอาจยับยั้งการเกิดมะเร็งที่หลายขั้นตอนได้

ผักและผลไม้กับการป้องกันการเกิดมะเร็ง

ในปัจจุบันได้มีการศึกษาศักยภาพของผักและผลไม้ ในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งกันมาก เนื่องจากมีผู้รายงานว่าการบริโภคผักและผลไม้ โดยเฉพาะผักตระกูลกะหล่ำ และผัก-ผลไม้สีเขียวและเหลืองจะทำให้ความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งในระบบทางเดินอาหารและหายใจ⁷⁻¹⁰ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าผัก-ผลไม้เหล่านี้สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลองที่ได้รับสารก่อมะเร็งชนิดต่างๆ ได้ เช่น การเกิดมะเร็งเต้านมที่เกิดจากสารก่อมะเร็ง 9,10-dimethylbenz(a) anthracene (DMBA)¹¹ มะเร็งตับที่เกิดจากสารก่อมะเร็ง aflatoxin B₁ (AFB₁)¹² มะเร็งกระเพาะอาหารที่เกิดจากสารก่อมะเร็ง benzo(a)pyrene [B(a)P]¹³

และมะเร็งปอดที่เกิดจากสารก่อมะเร็ง 4-(methyl-nitroamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) ซึ่งเป็นสารไนโตรซามีนในใบยาสูบ¹⁴

ในปี พ.ศ. 2540 คณะผู้เชี่ยวชาญระดับนานาชาติเกี่ยวกับอาหารและโรคมะเร็งของ World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research ได้ประเมินศักยภาพของปัจจัยต่างๆ ในอาหารในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งจากผลการศึกษาทางระบาดวิทยาทั้งแบบย้อนกลับ (case control study) และไปข้างหน้า (cohort study) ที่ตีพิมพ์ในหนังสือและวารสารต่างๆ พบว่าการรับประทานผักตระกูลกะหล่ำ กระเทียม-หอม ผักใบเขียว แครอท มะเขือเทศ และผลไม้ตระกูลส้ม มีความสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในหลายอวัยวะ เช่น กระเพาะอาหาร ลำไส้ใหญ่ หลอดอาหาร ปากและคอหอย ปอด ลำไส้ส่วนปลาย และตับอ่อน เป็นต้น¹⁵ และเมื่อสรุปหลักฐานต่างๆ ที่บ่งชี้ความสัมพันธ์ระหว่างผัก-ผลไม้กับการลดความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปรากฏว่าสามารถแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีความชัดเจน (convincing) ได้แก่ ผักและผลไม้ต่อมะเร็งปากและคอหอย หลอดอาหาร ปอด และกระเพาะอาหาร และผักต่อมะเร็งลำไส้

ใหญ่และลำไส้ส่วนปลาย ส่วนกลุ่มที่มีความเป็นไปได้ค่อนข้างมาก (probable) ได้แก่ ความสัมพันธ์ของผักต่อการลดความเสี่ยงของมะเร็งกล่องเสียง ตับอ่อน เต้านม และกระเพาะปัสสาวะ และกลุ่มที่อาจมีความเป็นไปได้บ้าง (possible) ได้แก่ ความสัมพันธ์ของผักและผลไม้ต่อการลดความเสี่ยงของมะเร็งปากมดลูก รังไข่ มดลูก ต่อมไทรอยด์ และของผักต่อมะเร็งตับ ต่อมลูกหมาก และไต (ตารางที่ 1)

นอกจากนี้จากการประเมินของคณะกรรมการชุดนี้พบว่ามะเร็งปากและคอหอยสามารถลดได้โดยการรับประทานผัก-ผลไม้ทั่วไป แครอท ผลไม้ตระกูลส้ม และผักใบเขียว มะเร็งหลอดอาหารอาจลดได้โดยผักทั่วไป มะเขือเทศ และผลไม้ตระกูลส้ม มะเร็งปอดอาจลดได้โดยผักและ/หรือผลไม้ ผักใบเขียว มะเขือเทศ และ แครอท มะเร็งกระเพาะอาหารอาจลดได้โดยผักสีเขียว-เหลือง มะเขือเทศ ผักตระกูลกะหล่ำ ผักตระกูลกระเทียม ผลไม้ตระกูลส้ม และผักและ/หรือผลไม้ ส่วนมะเร็งลำไส้ใหญ่และกล่องเสียงอาจลดได้โดยผักและผลไม้ทั่วไป และมะเร็งลำไส้ส่วนปลายอาจลดได้โดยการรับประทานผักตระกูลกะหล่ำ แครอท และผลไม้ตระกูลส้ม เป็นต้น¹⁵

ตารางที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างการรับประทานผัก ผลไม้และความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง¹⁵

ความสัมพันธ์	อวัยวะที่มีความเสี่ยงลดลง
ชัดเจน (Convincing)	ผัก และ ผลไม้ - ช่องปากและคอหอย หลอดอาหาร ปอด กระเพาะอาหาร ผัก - ลำไส้ใหญ่และลำไส้ส่วนปลาย
ค่อนข้างแน่นอน (Probable)	ผัก และ ผลไม้ - กล่องเสียง ตับอ่อน เต้านม กระเพาะปัสสาวะ
อาจจะเป็นไปได้ (Possible)	ผัก และ ผลไม้ - ปากมดลูก รังไข่ มดลูก ต่อมไทรอยด์ ผัก - ตับ ต่อมลูกหมาก ไต

สารเคมีป้องกันมะเร็งจากผักและผลไม้

ในปัจจุบันมีการศึกษาสารเคมีป้องกันมะเร็งกันมาก และพบว่าในผัก-ผลไม้มีสารเคมีที่มีศักยภาพในการป้องกันหรือยับยั้งการเกิดมะเร็งมากมายหลายชนิด ซึ่งส่วนใหญ่ไม่ใช่สารอาหาร (non-nutrient constituents) แต่ในบทความนี้จะกล่าวถึงสารเคมีป้องกันมะเร็งบางชนิดที่มีการศึกษากันมาก และอาจจะมีศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งในคน เช่น isothiocyanates, indole-3-carbinol, organosulfur compounds, β -carotene, ชาเขียว และ epigallocatechin gallate, curcumin, lycopene, isoflavones, limonene และ 1-perillyl alcohol เป็นต้น

1. Isothiocyanates

สารกลุ่มนี้พบมากในผักตระกูลกะหล่ำเช่น กะหล่ำปลี กะหล่ำดอก บรอกโคลี คะน้า และ กะหล่ำปม (Brussels sprouts) เป็นต้น ชนิดที่พบมากได้แก่ benzyl isothiocyanate และ phenethyl isothiocyanate ซึ่งสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งในสัตว์ทดลองได้หลายอวัยวะ เช่น กระเพาะอาหาร หลอดอาหาร เต้านม ปอด ตับ ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ และกระเพาะปัสสาวะ ที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็ง^{4-5,14,16-21} และเมื่อไม่นานมานี้ มีผู้พบสาร isothiocyanate ชนิดใหม่ชื่อ sulforaphane ซึ่งมีปริมาณสูงในบรอกโคลี²² และมีศักยภาพในการป้องกันหรือยับยั้งการเกิดมะเร็งบางชนิดเช่น มะเร็งเต้านม²³ และมะเร็งปอด เป็นต้น²¹

สารเคมีป้องกันมะเร็งกลุ่ม isothiocyanates นี้มีคุณสมบัติชักนำเอนไซม์ในกลุ่ม phase II เช่น glutathione S-transferase และ quinone reductase^{22,24} ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นต่อการทำลายพิษหรือกำจัดสารก่อมะเร็งออกจากร่างกาย และมีความสัมพันธ์โดยตรงต่อการป้องกันมะเร็ง²⁵ และสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในกลุ่ม phase I (cytochrome P450 dependent-mixed function oxygenases) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์และฤทธิ์ก่อมะเร็งของสารเคมี²⁶ นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มขบวนการทำลายเซลล์ที่มี

ความผิดปกติ (apoptosis)²⁷ ซึ่งคุณสมบัติเหล่านี้ อาจจะเป็นกลไกหนึ่งของการป้องกันมะเร็งของสารกลุ่มนี้

เนื่องจากสารกลุ่มนี้ เช่น phenethyl isothiocyanate มีศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งปอดที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็ง NNK ซึ่งเป็นสารไนโตรซามีนที่พบเฉพาะในควันบุหรี่ (tobacco-specific nitrosamine) ขณะนี้จึงมีผู้กำลังพัฒนาเพื่อใช้เป็นสารป้องกันมะเร็งปอดในคน^{21,28} และเมื่อไม่นานมานี้ มีผู้ทำการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่ากลุ่มคนที่ตรวจพบสาร isothiocyanates ในปัสสาวะมีอัตราการเกิดมะเร็งปอดต่ำกว่ากลุ่มที่ไม่พบสารป้องกันมะเร็งกลุ่มนี้²⁹ ซึ่งแสดงว่า isothiocyanates อาจมีความสัมพันธ์กับการลดลงของความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งปอด

2. Indoles

สารกลุ่มนี้พบมากในผักตระกูลกะหล่ำเช่น เดียวกันกับสารกลุ่ม isothiocyanates ชนิดที่พบมากได้แก่ indole-3-carbinol, indole-3-acetonitrile และ 3,3'-diindolylmethane สารทั้ง 3 ชนิดนี้สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร ในหนูเมาส์ที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็ง B(a)P³ อย่างไรก็ตามชนิดที่ศึกษากันมากต่อมาได้แก่ indole-3-carbinol ซึ่งสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านม^{13,30} มะเร็งปอด³¹ มะเร็งตับ³² และมะเร็งลำไส้ใหญ่³³ ที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็ง สำหรับในคน มีผู้รายงานว่า indole-3-carbinol ทำให้ระบบเมตาบอลิซึมของฮอร์โมนเอสโตรเจนเพิ่มขึ้น³⁴ ซึ่งบ่งชี้ว่าจะทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมลดลง ผลการทดลองนี้คล้ายกับที่พบในหนูทดลองที่เป็นมะเร็งเต้านม³⁵ นอกจากนี้ยังมีรายงานเมื่อเร็วๆ นี้ว่า indole-3-carbinol สามารถชะลอหรือหยุดวงจรชีวิต (cell cycle) ของเซลล์มะเร็งเต้านม ซึ่งมีผลทำให้เซลล์มะเร็งหยุดการแบ่งเซลล์และการเจริญเติบโต³⁶ ซึ่งผลการศึกษาบ่งชี้ว่า indole-3-carbinol อาจจะสามารถช่วยในการรักษามะเร็งเต้านมได้ และผลการศึกษาต่อมาก็สามารถยืนยันข้อสันนิษฐานนี้ได้โดยพบว่า indole-3-

carbinol ทำให้ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมเฉพาะเลี้ยงของยารักษามะเร็ง tamoxifen สูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ tamoxifen แต่เพียงอย่างเดียว³⁷ ในขณะนี้ผู้กำลังศึกษาศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็งในคน โดยเฉพาะมะเร็งเต้านม³⁸

Indole-3-carbinol สามารถจับกับอนุมูลอิสระ (free radicals)³⁹ และชักนำเอนไซม์กลุ่ม phase II ในบางอวัยวะได้^{38,40} ซึ่งอาจจะเป็นกลไกหนึ่งของการป้องกันมะเร็งของ indole-3-carbinol

3. Organosulfur compounds

สารกลุ่มนี้พบมากในพืชผักตระกูลกระเทียม-หอม (allium family) เช่น กระเทียม หอมหัวใหญ่ หอมแดง เป็นต้น ซึ่งมีรายงานจากการศึกษาทางระบาดวิทยาว่าการรับประทานพืชกลุ่มนี้มากมีความสัมพันธ์ต่อการลดลงของอัตราการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร⁴¹ และมะเร็งลำไส้ใหญ่⁴² และในปี 1997 Emst ได้รายงานผลการทบทวนวรรณกรรมว่าพืชผักตระกูลกระเทียมอาจจะสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งในระบบทางเดินอาหารได้⁴³ ในสัตว์ทดลองก็มีผู้พบว่าน้ำมันกระเทียมและหอมสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งในบางอวัยวะได้⁴⁴⁻⁴⁵

สารเคมีกลุ่ม organosulfur นี้เป็นผลผลิตจากการสลายตัวของสาร allicin ซึ่งมีกลิ่นและเป็นกลิ่นเฉพาะของกระเทียม-หอม โดยเฉพาะเมื่อเซลล์แตก (เช่นเมื่อกระเทียม/หอมถูกทุบ บดหรือหั่น) สารกลุ่มนี้มีหลายชนิด ชนิดที่พบว่ามีศักยภาพในการป้องกันมะเร็งได้แก่ diallyl sulfide, diallyl disulfide, diallyl trisulfide, allyl methyl disulfide, allyl methyl trisulfide และ S-allyl-L-cysteine เป็นต้น โดยมีรายงานว่า diallyl sulfide สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหาร⁴⁶⁻⁴⁷ มะเร็งลำไส้ใหญ่⁴⁸ มะเร็งหลอดอาหาร⁴⁹ มะเร็งปอด^{48,50} และมะเร็งตับ⁵¹ ส่วน diallyl disulfide มีรายงานว่าสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่⁴⁸ และมะเร็งตับ⁵¹ นอกจากนี้ยังพบว่า diallyl trisulfide และ allyl methyl trisulfide สามารถ

ยับยั้งการเกิดมะเร็งกระเพาะอาหารได้⁴⁶⁻⁴⁷ และ S-allyl-L-cysteine ซึ่งเป็นชนิดที่ละลายน้ำได้และไม่มีกลิ่น ก็มีรายงานว่าสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ได้เช่นกัน⁵² และในปัจจุบัน S-allyl-L-cysteine กำลังได้รับการทดสอบศักยภาพในการป้องกันมะเร็งทางคลินิก⁵³

สำหรับกลไกการป้องกันการเกิดมะเร็งโดยกระเทียม-หอม และ สาร organosulfur compounds เหล่านี้ยังไม่ทราบกันแน่ชัด แต่อาจจะเป็นการยับยั้งหรือลดระดับเอนไซม์ที่กระตุ้นการออกฤทธิ์ของสารก่อมะเร็ง การเพิ่มระดับเอนไซม์ที่ทำลายพิษหรือกำจัดสารก่อมะเร็งออกจากร่างกาย และ/หรือ การจับสารก่อมะเร็งที่ออกฤทธิ์เนื่องจากมีผู้รายงานว่าสารเคมีเหล่านี้บางชนิดสามารถยับยั้งหรือลดระดับ cytochrome 2E1⁵⁴ และเพิ่มระดับเอนไซม์ในกลุ่ม phase II เช่น glutathione S-transferase, glutathione peroxidase, UDP-glucuronosyltransferase และ epoxide hydrolase เป็นต้น^{46,49,52,55}

4. β -carotene

เบต้า-แคโรทีนเป็นสารสีเหลืองในกลุ่มแคโรทีนอยด์ (carotenoids) แหล่งที่พบเบต้า-แคโรทีนมากที่สุดได้แก่ ผัก-ผลไม้ที่มีสีเหลืองสดและสีส้ม เช่น แครอท ฟักทอง มะละกอสุก มันเทศ มะม่วงสุก แคนตาลูป เป็นต้น นอกจากนี้ก็พบมากในใบผักที่มีสีเขียวเข้ม เช่น ตำลึง บรอกโคลี คะน้า และผักขม เป็นต้น เมื่อเบต้า-แคโรทีนเข้าสู่ร่างกาย บางส่วนจะถูกเปลี่ยนไปเป็นวิตามินเอ ที่เหลือซึ่งเป็นส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมเข้าไปสะสมตามเนื้อเยื่อไขมัน ในร่างกายเบต้า-แคโรทีนจะทำหน้าที่เป็นสารกันหืน (antioxidant) และสามารถจับออกซิเจนพลังสูง (singlet oxygen) ซึ่งมีพิษต่อการทำงานของเซลล์ ดังนั้นจึงทำให้เชื่อกันว่าเบต้า-แคโรทีนจะมีประโยชน์ต่อการป้องกันโรคหัวใจและโรคมะเร็ง

ผลการศึกษาทางระบาดวิทยาทั้งแบบ case-control และ cohort ซึ่งทำการศึกษาในหลายประเทศสรุปได้ว่าผู้ที่รับประทานผัก-ผลไม้ที่มี

ระดับเบต้า-แคโรทีนสูง หรือผู้ที่มีระดับเบต้า-แคโรทีนในเลือดสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดต่ำกว่าผู้ที่รับประทานผัก-ผลไม้เหล่านี้น้อย หรือผู้ที่มีระดับเบต้า-แคโรทีนในเลือดต่ำ นอกจากนี้ยังพบว่าความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งช่องปาก หลอดอาหาร กระเพาะอาหาร กระเพาะปัสสาวะ ลำไส้ใหญ่ ลำไส้ส่วนปลาย ปากมดลูก และรังไข่ก็ลดลงด้วยเช่นกัน⁵⁶⁻⁶⁰

เมื่อมีผู้ศึกษาศักยภาพของเบต้า-แคโรทีนที่เป็นสารสังเคราะห์และสารบริสุทธิ์ในการป้องกันการเป็นมะเร็งในคน ปรากฏว่าเบต้า-แคโรทีนไม่สามารถป้องกันการเป็นมะเร็งผิวหนัง⁶¹ และมะเร็งลำไส้ใหญ่⁶² นอกจากนี้ยังมีรายงานจากการศึกษาที่ให้กลุ่มแพทย์ชายชาวอเมริกันที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดต่ำ รับประทานเบต้า-แคโรทีนวันละ 50 มิลลิกรัม วันเว้นวัน เป็นเวลา 12 ปี [Physicians' Health Study, PHS] ว่าเบต้า-แคโรทีนไม่มีผลแต่อย่างใดต่ออัตราการเป็นมะเร็งปอดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับเบต้าแคโรทีน⁶³ แต่ที่น่าสนใจและน่าวิพากษ์มากได้แก่ผลการศึกษาในประเทศฟินแลนด์ (Alpha-Tocopherol/Beta-Carotene trial, ATBC study)⁶⁴ ซึ่งพบว่ากลุ่มชายที่สูบบุหรี่ (ผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งปอดสูง) และรับประทานเบต้า-แคโรทีนบริสุทธิ์ วันละ 20 มิลลิกรัมทุกวันเป็นเวลา 5-8 ปี มีอัตราการเป็นมะเร็งปอดสูงกว่ากลุ่มที่สูบบุหรี่เช่นเดียวกันแต่ไม่ได้รับประทานเบต้า-แคโรทีน(กลุ่มควบคุม) ถึง 18 % และมีอัตราการตายสูงกว่าถึง 8 % ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการตายเนื่องจากมะเร็งปอดและโรคหัวใจ นอกจากนี้ผลการศึกษาการป้องกันมะเร็งปอดในกลุ่มผู้ที่สูบบุหรี่และคนงานที่ได้รับใยหิน (asbestos) ในสหรัฐอเมริกา (β -Carotene and Retinol Efficacy Trial, CARET) ก็ยืนยันผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้นโดยพบว่าอัตราการเป็นมะเร็งปอดในกลุ่มที่ได้รับเบต้า-แคโรทีนวันละ 30 มิลลิกรัม และวิตามินเอ วันละ 25,000 IU สูงกว่ากลุ่มเปรียบเทียบที่ไม่ได้รับเบต้า-แคโรทีน ถึง 28% นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการตายในกลุ่มศึกษาก็สูงขึ้น 17% ด้วย⁶⁵ ซึ่งผลการศึกษาเหล่านี้ทำให้สถาบัน

มะเร็งแห่งชาติ สหรัฐอเมริกาซึ่งเป็นเจ้าของโครงการวิจัยนี้ต้องหยุดโครงการทันทีซึ่งเป็นเวลา 21 เดือนก่อนกำหนดที่วางแผนไว้ และคณะผู้วิจัยได้แจ้งให้ประชากรกลุ่มศึกษาทั้งหมดในทุกโครงการที่ศึกษาผลของเบต้า-แคโรทีนงดรับประทานเบต้า-แคโรทีนทันที นอกจากนี้ผลการศึกษาดังกล่าวข้างต้น (PHS, ATBC และ CARET) ยังทำให้ความสนใจในการใช้เบต้า-แคโรทีนเพื่อป้องกันมะเร็งย้อนกลับไปสู่สารเบต้า-แคโรทีนธรรมชาติในพืชผัก-ผลไม้ตามเดิม

5. Epigallocatechin gallate (EGCG) และชาเขียว

จากผลการศึกษาทางระบาดวิทยา แม้ว่าจะยังไม่ชัดเจนนักแต่ก็บ่งชี้ว่าการดื่มชาเขียวหรือชาดำอาจจะสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านม ลำไส้ใหญ่ ลำไส้ส่วนปลาย อุ้งนํ้าดี ตับ ปอด ไพร่งหลังจมูก ตับอ่อน กระเพาะอาหาร และมดลูกได้⁶⁶ และผลการศึกษาทางระบาดวิทยาแบบ prospective หรือ cohort ในประเทศญี่ปุ่นซึ่งรายงานเมื่อเร็วๆ นี้ก็พบว่าการดื่มชาเขียววันละ 10 แก้วหรือมากกว่า ทำให้อัตราการเกิดมะเร็งลดลงทั้งในเพศหญิงและเพศชาย โดยเฉพาะมะเร็งปอด รองลงมาได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งลำไส้ส่วนปลาย มะเร็งตับ และมะเร็งกระเพาะอาหาร ตามลำดับ⁶⁷ นอกจากนี้ยังพบว่าอายุที่เป็นมะเร็งในกลุ่มที่ดื่มน้ำชามากกว่า 10 แก้วต่อวัน สูงกว่าในกลุ่มเปรียบเทียบอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติอีกด้วย และนักวิจัยกลุ่มนี้ได้เคยรายงานมาก่อนว่าการดื่มน้ำชาโดยเฉพาะมากกว่าวันละ 5 แก้ว ทำให้อัตราการกลับเป็นใหม่ (recurrence) ของมะเร็งเต้านมลดลง และเกิดซ้ำลงด้วย⁶⁸

Epigallocatechin gallate (EGCG) เป็น polyphenol ชนิดหนึ่งที่พบมากในชาเขียว และเป็นองค์ประกอบหลักของ polyphenol ในชาเขียว การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ทั้งชาเขียว polyphenol ที่สกัดจากชาเขียว และสาร EGCG สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งได้ในหลายอวัยวะ เช่น ปอด ตับ กระเพาะอาหาร หลอดอาหาร ลำไส้เล็กส่วนต้น ลำ

ลำใหญ่ เต้านม ดับอ่อน กระเพาะปัสสาวะ ต่อมลูกหมาก และผิวหนัง เป็นต้น^{66,69-70} นอกจากนี้ยังพบว่าสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง การบุกรุกเนื้อเยื่อใกล้เคียง และการกระจายของเซลล์มะเร็งได้อีกด้วย^{66,69}

กลไกในการป้องกันมะเร็งของ EGCG และชา (เขียวและดำ) อาจมีได้หลายประการเช่น การยับยั้งขบวนการต่างๆ เช่น การสร้างอนุมูลอิสระ การทำงานของเอนไซม์ (เช่น ornithine decarboxylase, cyclooxygenase และ protein kinase C เป็นต้น) การแบ่งเซลล์ การจับระหว่างสารก่อมะเร็งกับ DNA (โดยการยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 และการเพิ่มระดับเอนไซม์ในกลุ่ม phase II เช่น glutathione S-transferase, quinone reductase เป็นต้น) การแสดงออกของยีนมะเร็ง และการแสดงออกของยีน TNF α (tumor necrosis factor) เป็นต้น นอกจากนี้ยังพบว่า EGCG และส่วนสกัดจากชาสามารถเพิ่มการสื่อสารระหว่างเซลล์ (gap junction intercellular communication) และสามารถชักนำ apoptosis ได้อีกด้วย^{53,70-71}

ในปัจจุบันกำลังมีผู้ทำการศึกษาศักยภาพของส่วนสกัดจากชาเขียว polyphenol จากชาเขียวและชาดำ และ EGCG ในการป้องกันมะเร็งในคน^{53,72}

6. Curcumin

Curcumin เป็นสารสีเหลืองที่เป็นองค์ประกอบหลักในเหง้าหรือรากของขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) curcumin เป็นเครื่องเทศที่ใช้กันมากในการแต่งสีและกลิ่นอาหาร นอกจากนี้ยังใช้รักษาอาการอักเสบต่างๆ แผลที่ผิวหนัง และมะเร็งบางชนิด⁷³

การศึกษาศักยภาพในการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งในสัตว์ทดลองพบว่าสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งได้ในหลายอวัยวะ เช่น ผิวหนัง ลำไส้ใหญ่ ลำไส้เล็กส่วนต้น กระเพาะอาหาร และตับในหนูเมาส์ และมะเร็งลำไส้ใหญ่ เต้านม ลิ้น และต่อมไขมันในหนูแรท เป็นต้น⁷³⁻⁷⁷ อย่างไรก็ตาม

curcumin ไม่สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านม และมะเร็งปอดในหนูเมาส์ที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็งได้⁷⁵

ในการยับยั้งการเกิดมะเร็งนั้น พบว่า curcumin สามารถยับยั้งได้ทั้งระยะเริ่มต้น (initiation) ระยะเสริมฤทธิ์ก่อมะเร็ง (promotion) และระยะ progression⁷⁸ ในบางการศึกษาพบว่า curcumin ยับยั้งการเกิดมะเร็งในระยะเริ่มต้นได้ดีกว่า โดยเฉพาะเมื่อให้ curcumin แก่สัตว์ทดลองในระยะกระตุ้นฤทธิ์ก่อมะเร็งของสารก่อมะเร็ง (metabolic activation)⁷³

กลไกในการป้องกันมะเร็งของ curcumin อาจมีได้หลายประการ มีผู้รายงานว่า curcumin มีคุณสมบัติเป็นสารต้านการอักเสบที่ดี (ซึ่งอาจจะเนื่องมาจาก curcumin สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase, lipoxygenase และ phospholipase A₂) และเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ curcumin สามารถยับยั้ง cytochrome P450 และเพิ่มระดับเอนไซม์ในกลุ่ม phase II เช่น glutathione S-transferase นอกจากนี้ยังมีผู้รายงานว่า curcumin สามารถยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์และการทำให้โครโมโซมเกิดความผิดปกติ (clastogenesis) ของสารก่อมะเร็ง การแสดงออกของยีนมะเร็ง เช่น c-jun, c-fos, c-myc การทำงานของเอนไซม์ ornithine decarboxylase และ epidermal growth factor receptor เป็นต้น^{53,73,75} และเมื่อเร็วๆ นี้มีผู้รายงานว่า curcumin สามารถชักนำขบวนการ apoptosis ในเซลล์มะเร็งบางชนิดได้⁷⁹ ซึ่งคุณสมบัติดังกล่าวเหล่านี้อาจเป็นกลไกหนึ่งของการป้องกันมะเร็งของ curcumin

ขณะนี้กำลังมีผู้ทำการศึกษาศักยภาพของ curcumin ในการป้องกันมะเร็งในคน^{53,73}

7. Lycopene

Lycopene เป็น carotenoid ชนิดหนึ่งซึ่งทำให้ผัก-ผลไม้มีสีแดง พบมากในมะเขือเทศ องุ่นแดง แดงโม ฝรั่ง(สีชมพู) สตรอเบอร์รี่ และ rosehip ผัก-ผลไม้ที่มีสีแดงมากก็จะมี lycopene ปริมาณสูง ดังนั้นแหล่งอาหารที่มี lycopene มากที่

สุดได้แก่มะเขือเทศและผลิตภัณฑ์จากมะเขือเทศ แต่อย่างไรก็ตามร่างกายจะดูดซึม lycopene ได้ดีที่สุดต่อเมื่อผัก-ผลไม้เหล่านั้นผ่านกระบวนการปรุงอาหาร เช่น การใช้ความร้อน และการผสมกับน้ำมัน เป็นต้น ดังนั้นเพื่อให้ lycopene ถูกดูดซึมเข้าร่างกายมากที่สุด จึงควรรับประทานมะเขือเทศในรูปของน้ำมะเขือเทศ แยม และซอส [เช่น ซอสสำหรับพิซซ่า ซอสสำหรับสปาเกตตี้ และซอสชนิดข้น (ketchup)] เป็นต้น แทนที่จะเป็นมะเขือเทศสด และเพื่อเป็นประโยชน์ต่อร่างกายมีผู้แนะนำให้ควรดื่มน้ำมะเขือเทศอย่างน้อยวันละ 2 แก้ว

ในร่างกายพบ lycopene ในน้ำเหลืองและเนื้อเยื่อต่างๆ เช่น ต่อมลูกหมาก ต่อมหมวกไต ตับ ปอด ลำไส้ใหญ่ อวัยวะ และผิวหนัง และพบมากกว่า carotenoid ชนิดอื่น เช่น β -carotene⁸⁰⁻⁸¹ Lycopene มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ มีความแรงเป็น 2 เท่าของ β -carotene และประมาณ 10 เท่าของวิตามินอี นอกจากนั้นยังสามารถควบคุมการสื่อสารระหว่างเซลล์ได้อีกด้วย

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า การรับประทานอาหารที่มีปริมาณ lycopene สูง โดยเฉพาะมะเขือเทศและผลิตภัณฑ์จากมะเขือเทศ มีความสัมพันธ์กับการลดลงของความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก⁸² ดังนั้นนักวิจัยจึงสรุปว่า lycopene และสารบางชนิดในมะเขือเทศมีความสัมพันธ์กับการลดลงของความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมาก แต่อย่างไรก็ตามพบว่า carotenoid ชนิดอื่นเช่น β -carotene, α -carotene, lutein และ β -cryptoxanthine ไม่มีความสัมพันธ์กับการเป็นมะเร็งชนิดนี้ นอกจากนั้นการวิจัยต่อมาพบว่ากลุ่มคนที่มียาระดับ lycopene ในน้ำเหลืองสูงจะมีความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งต่อมลูกหมากต่ำกว่ากลุ่มคนที่มียาระดับ lycopene ในน้ำเหลืองต่ำ⁸³⁻⁸⁴ ในปี 1999 Giovannucci ได้รวบรวมและสรุปรายงานการศึกษาเกี่ยวกับมะเขือเทศกับความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งในอวัยวะต่างๆ พบว่าผลการศึกษาจากงานวิจัยประมาณ 50% บ่งชี้ว่าการรับประทานมะเขือเทศและผลิตภัณฑ์จากมะเขือเทศมาก และการมีระดับ lycopene ในน้ำ

เหลืองสูงมีความสัมพันธ์กับการลดลงของความเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็งของต่อมลูกหมากมากที่สุด รองลงมาได้แก่ มะเร็งปอด และมะเร็งกระเพาะอาหาร⁸⁵ มะเร็งในอวัยวะอื่นที่อาจมีความเสี่ยงลดลงได้แก่ ตับอ่อน ลำไส้ใหญ่-ลำไส้ส่วนปลาย หลอดอาหาร ช่องปาก เต้านม และปากมดลูก แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานบ่งชี้แน่ชัด

ในสัตว์ทดลอง มีรายงานว่า lycopene สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งปอดในหนูเมาส์⁸⁶ และมะเร็งตับในหนูแรท⁸⁷ อย่างไรก็ตามก็มีรายงานว่า lycopene ไม่สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งบางชนิด เช่น กระเพาะปัสสาวะ และลำไส้ใหญ่ได้⁸⁸

ขณะนี้กำลังมีผู้ทำการศึกษาความเป็นพิษและการกระจายตัวของ lycopene ไปยังต่อมลูกหมาก และคาดว่าจะมีการศึกษาศักยภาพของ lycopene ในการป้องกันมะเร็งในคนในเร็วนี้ๆ⁴⁰

8. Isoflavones (genistein)

ในถั่วเหลือง มีสารเคมีที่มีศักยภาพในการป้องกันมะเร็งได้หลายชนิด เช่น isoflavones (genistein, daidzein, lignans), protease inhibitors, phytosterols, saponins และ phytic acid เป็นต้น ชนิดที่ได้รับความสนใจมากที่สุดในขณะนี้ได้แก่ isoflavones โดยเฉพาะ genistein

Genistein เป็น isoflavones ที่สังเคราะห์ในถั่วเหลืองในรูปของสารประกอบ glucoside ของ genistein เรียกว่า genistin ดังนั้นจึงพบ genistin มากในถั่วเหลืองและผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลืองเช่น เต้าหู้ และโปรตีนจากถั่วเหลือง ส่วนในถั่วเหลืองหมักเช่นเต้าเจี้ยว จะพบ genistein (ไม่มี glucose) โดยปกติเมื่อรับประทานถั่วเหลืองหรือผลิตภัณฑ์จากถั่วเหลือง genistin จะถูกเปลี่ยนเป็น genistein โดยเอนไซม์จากแบคทีเรียในลำไส้แล้วจึงถูกดูดซึมเข้าร่างกาย เนื่องจาก genistein มีสูตรโครงสร้างคล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจนและสามารถจับกับตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor) ได้ จึงถูกเรียกว่า phytoestrogen (เอสโตรเจนจากพืช)

ความสนใจในการศึกษาว่า genistein จะมีศักยภาพในการป้องกันมะเร็งได้หรือไม่ มาจากผล

การศึกษาทางระบาดวิทยาที่พบว่า การรับประทานอาหารแบบเอเชียที่มีถั่วเหลืองเป็นส่วนประกอบมากมีความสัมพันธ์กับการลดลงของอัตราการเป็นมะเร็งบางชนิด โดยเฉพาะมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมน เช่น มะเร็งเต้านม และมะเร็งต่อมลูกหมาก โดยเปรียบเทียบกับอัตราการเป็นมะเร็งเหล่านี้ในประเทศแถบตะวันตก⁶⁹⁻⁹¹ นอกจากนี้ยังมีผู้พบว่า ผู้ที่รับประทานอาหารดังกล่าวมีระดับ genistein ในน้ำเหลือง⁹² สูงกว่าผู้ที่รับประทานอาหารแบบตะวันตก และได้มีผู้สรุปว่า ถั่วเหลืองและสารเคมีในถั่วเหลืองสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมได้ถ้ารับประทานตั้งแต่ในช่วงวัยรุ่นหรือก่อนวัยเจริญพันธุ์^{91,93}

Genistein สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านมในหนูได้ ถ้าให้กินตั้งแต่แรกคลอด (neonatal) หรือก่อนวัยเจริญพันธุ์⁹⁴⁻⁹⁶ และการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก⁹⁶ แต่ไม่สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้เล็ก⁹⁷ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า genistein สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งในหลอดทดลองได้หลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม⁹⁸ มะเร็งต่อมลูกหมาก⁹⁹ และมะเร็งลำไส้ใหญ่¹⁰⁰ ดังนั้น genistein จึงน่าจะมีศักยภาพทั้งในการป้องกันการเกิดและการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็ง

สำหรับกลไกในการป้องกันการเกิดและการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งของ genistein นั้น ยังไม่ทราบกันแน่นอน ในบางกรณีอาจจะเนื่องมาจากการที่ genistein มีคุณสมบัติเหมือนเอสโตรเจน และในบางกรณีอาจจะเนื่องมาจากการที่ genistein มีบทบาทต้านเอสโตรเจน (estrogenic antagonistic effect) นอกจากนี้ genistein อาจมีบทบาทที่ไม่เกี่ยวข้องกับเอสโตรเจนเลย เช่น การมีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และการยับยั้งกระบวนการต่างๆ เช่น การทำงานของเอนไซม์ tyrosine-specific protein kinase (ซึ่งจะทำให้ไปยับยั้งการแบ่งเซลล์) การแสดงออกของยีนมะเร็งบางชนิด การสร้างเส้นเลือด (angiogenesis) การสังเคราะห์ DNA การสังเคราะห์ prostaglandin การทำงานของเอนไซม์ ornithine decarboxylase,

topoisomerase และ cytochrome P450 ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์/ฤทธิ์ทำให้โครโมโซมเกิดความผิดปกติของสารก่อมะเร็ง เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า genistein สามารถเหนี่ยวนำให้วงจรชีวิตของเซลล์หยุดลง และสามารถชักนำกระบวนการ apoptosis ได้ด้วย¹⁰¹ และต่อมา Fritz และคณะได้รายงานว่า genistein ทำให้การแสดงออกของยีนที่สังเคราะห์ตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจนและเอสโตรเจนในต่อมลูกหมากของหนูลดลง¹⁰² ซึ่งผู้วิจัยวิจารณ์ว่า อาจจะเป็นกลไกหนึ่งของ genistein ในการป้องกันการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก

เมื่อเร็วๆ นี้สถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกาได้พิจารณาเพื่อพัฒนา genistein เป็นสารป้องกันมะเร็งและยารักษามะเร็ง¹⁰¹

9. Monoterpenes (d-limonene และ l-perillyl alcohol)

d-limonene และ l-perillyl alcohol เป็น cyclic monoterpene พบในพืชหลายชนิด เช่น สะระแหน่ lavender, perilla ผลไม้ตระกูลส้ม-มะนาว เป็นต้น l-perillyl alcohol เป็นอนุพันธ์แอลกอฮอล์ของ d-limonene

d-limonene สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งปอด⁴⁷ ในหนูเมาส์และมะเร็งเต้านมทั้งที่ชักนำด้วยสารก่อมะเร็ง¹⁰³ และการใส่ยีนมะเร็ง v-Ha-ras เข้าไปในเซลล์เต้านม¹⁰⁴ และมะเร็งตับ¹⁰⁵ ในหนูแรท นอกจากนี้ยังสามารถทำให้มะเร็งเต้านมมีขนาดเล็กลง¹⁰⁶ ได้อีกด้วย ส่วน l-perillyl alcohol สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และลำไส้เล็ก¹⁰⁷ มะเร็งตับ¹⁰⁸ และมะเร็งตับอ่อน¹⁰⁹ และสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งตับอ่อน และทำให้มะเร็งเต้านมมีขนาดเล็กลง¹⁰⁶ นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งต่อมลูกหมากของคนที่นำไปปลูกถ่ายใน nude mice¹¹⁰ และมะเร็งตับอ่อนของหนูแฮมสเตอร์ที่นำไปปลูกถ่ายในหนูแฮมสเตอร์ได้อีกด้วย¹⁰⁹

เนื่องจาก l-perillyl alcohol มีศักยภาพมากกว่า d-limonene ในการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านม และมะเร็งลำไส้ใหญ่ (5-10 เท่า) และ

การทำให้ขนาดของมะเร็งเต้านมเล็กลง สถาบันมะเร็งแห่งชาติของสหรัฐอเมริกาจึงพิจารณาที่จะพัฒนา *l*-perillyl alcohol เป็นสารป้องกันมะเร็งในคน มะเร็งชนิดแรกที่จะศึกษาคือมะเร็งเต้านมและอันดับต่อไปคือมะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งตับอ่อน ซึ่งขณะนี้กำลังทำการศึกษากทางคลินิกอยู่¹⁰⁷

d-limonene และ *l*-perillyl alcohol ป้องกันการเกิดและรักษามะเร็งได้โดยการที่อาจจะเปลี่ยนสภาพเป็น perillic acid และ dihydro-perillic acid ซึ่งอนุพันธ์ทั้งสองนี้จะไปยับยั้งขบวนการที่ทำให้ยีนมะเร็ง *ras* เปลี่ยนเซลล์ปกติเป็นเซลล์มะเร็ง (*ras* transforming activity) นอกจากนี้ยังพบว่า *l*-perillyl alcohol และ *d*-limonene มีคุณสมบัติยับยั้งการแบ่งเซลล์ สามารถเหนี่ยวนำขบวนการเปลี่ยนสภาพ (differentiation) ของ

เซลล์ และขบวนการ apoptosis และเพิ่มการทำงานของ cytochrome P450 และเอนไซม์ glutathione *S*-transferase¹⁰⁷ ซึ่งคุณสมบัติเหล่านี้อาจเป็นกลไกหนึ่งของการป้องกันและรักษามะเร็งของ *l*-perillyl alcohol และ *d*-limonene

กลไกการป้องกันมะเร็ง

กลไกในการป้องกันหรือยับยั้งขบวนการเกิดมะเร็งของสารเคมีป้องกันมะเร็งจากผัก-ผลไม้ อาจมีได้หลายประการ ดังที่ได้กล่าวมาบ้างแล้วในส่วนที่เกี่ยวข้องกับสารเคมีแต่ละชนิด ตารางที่ 2 แสดงกลไกการป้องกันมะเร็ง โมเลกุลเป้าหมาย พร้อมทั้งตัวอย่างสารเคมีป้องกันมะเร็งในอาหาร ซึ่งได้นำมาจากบทความที่เขียนโดย Kelloff และคณะ⁴⁰

ตารางที่ 2 กลไกการป้องกันการเกิดมะเร็งโดยสารเคมีป้องกันมะเร็งจากอาหาร⁴⁰

Mechanism	Possible molecular targets	Representative agents
Antimutagenesis		
Inhibit carcinogen uptake	Bile acids (bind)	Calcium
Inhibit formation/activation of carcinogen	Cytochromes P450 (inhibit)	PEITC, tea, indole-3-carbinol, soy isoflavones
	PG synthase hydroperoxidase, 5-lipoxygenase (inhibit)	Curcumin
Deactivate/detoxify carcinogen	GSH/GST (enhance)	NAC, garlic/onion disulfides
Prevent carcinogen-DNA binding	Cytochromes P450 (inhibit)	Tea
Increase level or fidelity of DNA repair	Poly(ADP-ribosyl)transferase (enhance)	NAC, protease inhibitors (Bowman-Birk)

คำย่อ: ดูหน้าถัดไป

ตารางที่ 2 กลไกการป้องกันการเกิดมะเร็งโดยสารเคมีป้องกันมะเร็งจากอาหาร⁴⁰ (ต่อ)

Mechanism	Possible molecular targets	Representative agents
Antiproliferation/antiprogession		
Modulate hormone/ growth factor activity	Estrogen receptor (antagonize)	Soy isoflavones
	Steroid 5- α -reductase (inhibit)	Tea
	IGF-I (inhibit)	Soy isoflavones
Inhibit oncogene activity	Farnesyl protein transferase (inhibit)	Perillyl alcohol, limonene, DHEA
Inhibit polyamine metabolism	ODC induction (inhibit)	Retinoids, curcumin, tea
Induce terminal differentiation	TGF β (induce)	Retinoids, vitamin D, soy isoflavones
Restore immune response	Cyclooxygenases (inhibit)	Tea, curcumin
	T, NK lymphocytes (enhance)	Selenium, tea
	Langherans cells (enhance)	Vitamin E
Increase intercellular communication	Connexin 43 (enhance)	Carotenoids (lycopene), retinoids
Induce apoptosis	TGF β (induce)	Retinoids, soy isoflavones, vitamin D
	RAS farnesylation (inhibit)	Perillyl alcohol, limonene, DHEA
	Telomerase (inhibit)	Retinoic acid
	Arachidonic acid (inhibit)	Curcumin, tea
Inhibit angiogenesis	FGF receptor (inhibit tyrosine kinase)	Soy isoflavones
	Thrombomodulin (inhibit)	Retinoids
Correct DNA methylation imbalances	CpG island methylation (enhance)	Folic acid
Inhibit basement membrane methylation	Type IV collagenase (inhibit)	Protease inhibitors
Inhibit DNA synthesis	Glucose 6-phosphate dehydrogenase (inhibit)	DHEA

คำย่อ: PEITC, phenethyl isothiocyanate; PG, prostaglandin; GSH, glutathione; GST, glutathione S-transferase; NAC, N-acetyl-L-cysteine; IGF, insulin-like growth factor; DHEA, dehydroepiandrosterone; ODC, ornithine decarboxylase; TGF β , transforming growth factor β ; NK, natural killer; RAS, ras oncogene product; FGF, fibroblast growth factor

ศักยภาพในการป้องกันมะเร็งของผักบางชนิดในประเทศไทย

ในประเทศไทยมีพืชผัก-ผลไม้หลายชนิด บางชนิดเป็นพืชผักพื้นบ้าน หรือประจำท้องถิ่น สถาบันมะเร็งแห่งชาติจึงได้จัดทำโครงการวิจัยเพื่อศึกษาว่าพืชผัก-ผลไม้ชนิดใดบ้างที่มีศักยภาพในการป้องกันหรือยับยั้งการเกิดมะเร็ง เพื่อจะได้แนะนำให้ประชาชนเพิ่มการรับประทานพืชผัก-ผลไม้เหล่านั้น เพื่อประโยชน์ในการป้องกันหรือลดการเสี่ยงต่อการเป็นมะเร็ง

เราได้เริ่มศึกษาศักยภาพของส่วนสกัดจากผักหลายชนิด ในการยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารก่อมะเร็ง โดยวิธี *Salmonella/mammalian microsome mutagenicity test* หรือ Ames test (ซึ่งเป็นวิธีที่บ่งชี้ฤทธิ์ก่อมะเร็งของสารเคมีวิธีหนึ่ง) เราพบว่าส่วนสกัดของผักหลายชนิด เช่น ดอกสะเดา กระหล่ำปลี คื่นห่อ มะระจีน ผักกาดขาว ใบขี้เหล็ก ใบตำลึง และผักบุ้ง สามารถยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารก่อมะเร็ง/สารก่อกลายพันธุ์ประเภท indirect-acting (ประเภทที่ต้องการการเปลี่ยนแปลงก่อนออกฤทธิ์ก่อมะเร็ง/ก่อกลายพันธุ์) เช่น AFB₁ และ B(a)P ได้ แต่ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารก่อมะเร็ง/สารก่อกลายพันธุ์ประเภท direct-acting (ประเภทที่ออกฤทธิ์ได้ด้วยตัวเอง) เช่น 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide (AF-2) และ sodium azide¹¹¹⁻¹¹² ส่วนหัวผักกาดนั้นเราพบว่าไม่มีสารเคมีที่สามารถยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารก่อมะเร็งทั้งชนิด direct-acting และ indirect-acting ได้¹¹³ ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าผักส่วนใหญ่สามารถยับยั้งฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ได้เฉพาะของสารก่อมะเร็งประเภท indirect-acting เท่านั้น ซึ่งอาจเนื่องมาจากคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับระบบเมตาบอลิซึมหรือการกระตุ้นฤทธิ์ของสารก่อมะเร็งเมื่อทำการทดสอบในหลอดทดลอง ซึ่งอาจจะไม่สอดคล้องหรือบ่งบอกปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นจริงในสัตว์ทดลองหรือมนุษย์

ต่อมาเราจึงได้ศึกษาบทบาทของผักบางชนิดต่อระดับเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับระบบเมตาบอลิซึมของสารก่อมะเร็งทั้ง phase I enzymes เช่น cytochrome P450, cytochrome P450-dependent monooxygenases เช่น aniline hydroxylase และ aminopyrine-N-demethylase, metabolic activation ของ AFB₁ และ B(a)P, และ phase II enzymes เช่น glutathione S-transferase ในตับหนู ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นดัชนีในการบ่งชี้ศักยภาพในการป้องกันมะเร็ง เราพบว่าหนูทดลองกลุ่มที่กินอาหารผสมดอกสะเดา มะระจีน ใบโหระพา ใบขี้เหล็ก ใบยอ ใบบัวบก คื่นห่อ และกะหล่ำปลี มีระดับเอนไซม์ glutathione S-transferase ในตับสูงกว่าหนูกลุ่มที่กินอาหารปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในหนูกลุ่มที่กินอาหารผสมมะระจีน ชะอม และหัวผักกาด ส่วนระดับ cytochrome P450 ไม่เปลี่ยนแปลงมากนักในตับของหนูทุกกลุ่ม ยกเว้นในหนูกลุ่มที่กินอาหารผสมคื่นห่อและกะหล่ำปลี ซึ่งพบว่ามีความสูงชันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามเราพบว่าระดับของเอนไซม์ aniline hydroxylase และ/หรือ aminopyrine-N-demethylase ลดลงในหนูกลุ่มที่กินอาหารผสมดอกสะเดา ใบขี้เหล็ก มะระจีน มะระจีน ใบยอ ใบบัวบก และหัวผักกาด และไม่เปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่กินอาหารผสมชะอมและกะหล่ำปลี แต่จะสูงขึ้นในหนูกลุ่มที่กินอาหารผสมใบโหระพาและคื่นห่อ ซึ่งระดับเอนไซม์ทั้งสองนี้โดยทั่วไปจะสอดคล้องกับความสามารถของตับในการกระตุ้นฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของ AFB₁ และ B(a)P¹¹⁴⁻¹¹⁷ ซึ่งจากผลการทดลองนี้บ่งชี้ว่า ดอกสะเดา ใบขี้เหล็ก มะระจีน รวมทั้งใบยอและใบบัวบก น่าจะมีศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็ง ในขณะที่มะระจีน ชะอม และหัวผักกาด อาจจะไม่มีศักยภาพในการป้องกันการเกิดมะเร็ง ส่วนคื่นห่อ ใบโหระพา และกะหล่ำปลี คาดการณ์ยากว่าจะมีหรือไม่มีศักยภาพในการป้องกันมะเร็ง เนื่องจากระดับเอนไซม์ในกลุ่ม phase I และ phase II เพิ่มขึ้นทั้งสองกลุ่ม

เมื่อได้ศึกษาศักยภาพของดอกสะเดา มะระ ขึ้นก ใบโหระพา ใบขี้เหล็ก กะหล่ำปลี คะน้า และ หัวผักกาด ในการยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านม และ มะเร็งตับในหนูขาว เราพบว่า ดอกสะเดา มะระ ขึ้นก และใบขี้เหล็ก สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็ง เต้านมในหนูขาวเพศเมียที่ได้รับสารก่อมะเร็ง DMBA ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^{112,117-118} ส่วนกะหล่ำปลีก็สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านมได้ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ¹¹⁹ และในการนี้ ของหัวผักกาดพบว่ามีความสามารถในการยับยั้งการ เกิดมะเร็งเต้านมได้บ้างเล็กน้อย โดยยับยั้งเฉพาะ ปริมาตรของก้อนมะเร็ง แต่ไม่ยับยั้งอัตราการเกิด และจำนวนก้อนมะเร็งต่อตัว¹¹⁹ สำหรับใบโหระพา พบว่าไม่สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งเต้านมที่ชักนำ ด้วยสารก่อมะเร็งชนิดนี้ได้เลย¹¹² และที่น่าสนใจ มากที่สุดคือ ดอกสะเดาสามารถยับยั้งการเกิด มะเร็งตับในหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับสารพิษ AFB₁ ได้อย่างชัดเจนและมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่า จำนวนหนูกลุ่มที่กินอาหารผสมดอกสะเดา(10%) เป็นมะเร็งตับเพียง 9.5% (2/21 ตัว) เท่านั้น ในขณะที่หนูกลุ่มควบคุมเป็นมะเร็งตับถึง 43.5% (10/23 ตัว) และมีบางตัวเป็นมะเร็งชนิดที่รุนแรง มากสามารถกระจายไปยังปอดได้¹¹⁸ ผลการศึกษานี้สรุปได้ว่า ดอกสะเดา มะระ ขึ้นก และใบขี้เหล็ก มีสารเคมีที่มีคุณสมบัติป้องกันการเกิดมะเร็งที่ชัก นำด้วยสารเคมี ซึ่งทั้งนี้อาจเนื่องมาจากสารเคมีใน ผักทั้ง 3 ชนิดนี้ไปเพิ่มระดับเอนไซม์ที่กำจัดสารก่อ มะเร็งออกจากร่างกายและ/หรือยับยั้งขบวนการ กระตุ้นฤทธิ์ก่อมะเร็ง ซึ่งเราจะได้ทำการศึกษาต่อ ไปว่าสารเคมีป้องกันมะเร็งในผักเหล่านี้โดยเฉพาะ ดอกสะเดาและใบขี้เหล็กซึ่งมีศักยภาพสูงในการ ป้องกันมะเร็ง จะเป็นสารเคมีชนิดใด มีกลไกใน การป้องกันและยับยั้งการเกิดมะเร็งอย่างไร และมี คุณสมบัติยับยั้งหรือป้องกันการเกิดมะเร็งชนิด อื่นๆได้ด้วยหรือไม่ ขณะนี้เรากำลังสกัดและพิสูจน์ เอกลักษณะสารเคมีป้องกันมะเร็งในดอกสะเดา และพบว่า nimbolide และ chlorophylls มีคุณสมบัติชักนำเอนไซม์ในกลุ่ม phase II ชนิดหนึ่งคือ

quinone reductase ใน murine hepatoma cell line (Hepa 1c1c7)¹²⁰ ซึ่งผลการศึกษานี้บ่งชี้ว่าสาร เคมีสองชนิดนี้อาจจะมีศักยภาพในการป้องกันการ เกิดมะเร็งซึ่งจะได้ศึกษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2544 สำนักนโยบาย และแผน สำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข <http://www.moph.go.th> 3 เมษายน 2546
2. สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2542 สำนักนโยบาย และแผน สำนักปลัดกระทรวงสาธารณสุข
3. Deerasamee S, Martin N, Sontipong S, et al. Cancer in Thailand Vol. II, 1992-1993. IARC Technical Report No.34, Lyon, 1999.
4. Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. *Cancer Res* 1985; 45:1-8.
5. Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer by naturally occurring and synthetic compounds. In: Wattenberg LW, Lipkin M, Boone CW, Kelloff GJ, editors. *Cancer Chemoprevention*. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1992:19-39.
6. Kelloff GJ, Boone CW, Crowell JA, et al. Chemopreventive drug development: Perspectives and progress. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:85-98.
7. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975; 15:617-31.
8. Correa P. Epidemiological correlation between diet and cancer frequency. *Cancer Res* 1981; 41:3685-90.
9. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruits and cancer prevention. *Cancer Causes and Control* 1991; 2:427-42.
10. Block G, Patterson B, Subar A. Fruits, vegetables and cancer prevention: a review of the epidemiologic evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18:1-29.
11. Wattenberg LW. Inhibition of neoplasia by minor dietary constituents. *Cancer Res* 1983; 43 suppl:2448s-53s.
12. Boyd JN, Babish JG, Stoewsand GS. Modification by beet and cabbage diets of aflatoxin B₁-induced rat plasma α -fetoprotein elevation, hepatic tumori-

- genesis, and mutagenicity of urine. *Fd Chem Toxicol* 1982; 20:47-52.
13. Wattenberg LW, Loub WD. Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles. *Cancer Res* 1978; 38:1410-13.
 14. Chung FI, Morse MA, Ekmind KL. New potential chemopreventive agents for lung carcinogenesis of tobacco-specific nitrosamine. *Cancer Res* 1992; 52:2719s-22s.
 15. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective. 1997:436-46.
 16. Wattenberg LW. Inhibitory effects of benzyl isothiocyanate administered shortly before diethylnitrosamine or benzo(a)pyrene on pulmonary and forestomach neoplasia in A/J mice. *Carcinogenesis* 1987; 8:1971-3.
 17. Morse MA, Wang C-X, Stoner GD, et al. Inhibition of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced DNA adduct formation and tumorigenicity in lung of F344 rats by dietary phenethyl isothiocyanate. *Cancer Res* 1989;49:549-53.
 18. Chung F-L. Chemoprevention of lung carcinogenesis by aromatic isothiocyanates. In: Wattenberg LW, Lipkin M, Boone CW, Kelloff GJ, editors. *Cancer Chemoprevention*. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida, 1992:227-45.
 19. Morse MA, Zu H, Galati AJ, et al. Dose-related inhibition by dietary phenethyl isothiocyanate of esophageal tumorigenesis and DNA methylation induced by N-nitrosomethylbenzylamine in rats. *Cancer Lett* 1993; 72:103-10.
 20. Hecht SS. Chemoprevention by isothiocyanates. *J Cell Biochem* 1995; 22 suppl:195-209.
 21. Hecht SS. Inhibition of carcinogenesis by isothiocyanate. *Drug Metab Rev* 2000; 32:395-411.
 22. Zhang Y, Talalay P, Cho C-G, et al. A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: Isolation and elucidation of structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89:2399-403.
 23. Zhang Y, Kensler TW, Cho C-G, et al. Anticarcinogenic activities of sulforaphane and structurally related synthetic norbornyl isothiocyanates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 3147-50.
 24. van Lieshout EMM, Peters WHM, Jansen JBMJ. Effect of oltipraz, α -tocopherol, β -carotene and phenethyl isothiocyanate on rat oesophageal, gastric, colonic and hepatic glutathione, glutathione S-transferases and peroxidases. *Carcinogenesis* 1996; 17:1439-45.
 25. Talalay P. The role of enzyme induction in protection against carcinogenesis. In: Wattenberg LW, Lipkin M, Boone CW, Kelloff GJ, editors. *Cancer Chemoprevention*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1992:469-78.
 26. Barcelo S, Gardiner JM, Gescher A, et al. CYP2E1-mediated mechanism of antigenotoxicity of the broccoli constituent sulforaphane. *Carcinogenesis* 1996; 17:277-82.
 27. Gamet-Payraastre L, Li P, Lumeau S, et al. Sulforaphane, a naturally occurring isothiocyanate, induces cell cycle arrest and apoptosis in HT29 human colon cancer cells. *Cancer Res* 2000; 60:1426-33.
 28. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: phenethyl isothiocyanate (PEITC). *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:149-57.
 29. London SJ, Yuan J-M, Chung F-L, et al. Isothiocyanates, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and lung cancer risk: a prospective study of men in Shanghai. *Lancet* 2000; 356:724-9.
 30. Grubbs CJ, Steele VE, Casebolt T, et al. Chemoprevention of chemically induced mammary carcinogenesis by indole-3-carbinol. *Anticancer Res* 1995;15:709-16.
 31. Morse MA, LeGreca SD, Amin SG, et al. Effect of indole-3-carbinol on lung tumorigenesis and DNA methylation induced by 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) and on the metabolism and disposition of NNK in A/J mice. *Cancer Res* 1990; 50:2613-7.
 32. Tanaka T, Mori Y, Mirishita Y, et al. Inhibitory effect of sinigrin and indole-3-carbinol on diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis in male ACI/N rats. *Carcinogenesis* 1990; 11:1403-6.
 33. Xu M, Bailey A, Hernzaez J. Protection by green tea, black tea, and indole-3-carbinol against 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-induced DNA adducts and colon aberrant crypts in the F344 rat. *Carcinogenesis* 1996;17:1429-34.
 34. Michnovicz JJ, Bradlow HL. Altered estrogen metabolism and excretion in

- humans following consumption of indole carbinol. *Nutr Cancer* 1991; 16:59-66.
35. Bradlow HL, Michnovicz JJ, Telang NT, et al. Effects of dietary indole-3-carbinol on oestradiol metabolism and spontaneous mammary tumours in mice. *Carcinogenesis* 1991; 12:1571-4.
36. Cover CM, Hsieh SJ, Tran SH, et al. Indole-3-carbinol inhibits the expression of cyclin-dependent kinase-6 and induces a G₁ cell cycle arrest of human breast cancer cells independent of estrogen receptor signaling. *J Cell Biochem* 1998; 273:3838-47.
37. Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, et al. Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59:1244-51.
38. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: indole-3-carbinol. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:127-36.
39. Arnao MB, Sanchez-Bravo J, Acosta M. Indole-3-carbinol as a scavenger of free radicals. *Biochem Mol Biol Int* 1996; 39:1125-34.
40. Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, et al. Progress in cancer chemoprevention: Development of diet-derived chemopreventive agents. *J Nutr* 2000; 130:467s-71s.
41. Buiatti E, Palli D, Decali A, et al. A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. *Int J Cancer* 1989;44:611-6.
42. Steinmetz KA, Kushi H, Bostik RM, et al. Vegetables, fruit-the Iowa women's health study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:1-15.
43. Ernst E. Can allium prevent cancer? *Phytomed* 1997; 4:79-83.
44. Belman S. Onion and garlic oils inhibit tumor promotion. *Carcinogenesis* 1983; 4:1063-5.
45. Hussain SP, Jannu LN, Rao AR. Chemopreventive action of garlic on methylcholanthrene-induced carcinogenesis in uterine cervix of mice. *Cancer Lett* 1990; 49:175-80.
46. Spornins VL, Barany G, Wattenberg LW. Effects of organosulfur compounds from garlic and onions on benzo(a)pyrene-induced neoplasia and glutathione S-transferase activity in the mouse. *Carcinogenesis* 1988; 9:131-134.
47. Wattenberg LW, Spornins VL, Barany G. Inhibition of nitrosodiethylamine carcinogenesis in mice by naturally occurring organosulfur compounds and monoterpenes. *Cancer Res* 1989; 49:2689-92.
48. Wargovich MJ. Diallyl sulfide, a flavor compound of garlic (*Allium sativum*), inhibits dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Carcinogenesis* 1987; 8:487-9.
49. Wargovich MJ, Imada O, Stephens LC. Initiation and post-initiation chemopreventive effects of diallyl sulfide in esophageal carcinogenesis. *Cancer Lett* 1992; 64:39-42.
50. Hong JY, Wang ZY, Smith TJ, et al. Inhibitory effects of diallyl sulfide on the metabolism and tumorigenicity of the tobacco-specific carcinogen 4-(methyl-nitrosamino)-1-3-pyridyl)-1-butanone (NNK) in A/J mouse lung. *Carcinogenesis* 1992; 13:901-4.
51. Haber-Mignard D, Suschetet M, Berges R, et al. Inhibition of aflatoxin B₁- and N-nitrosodimethylamine-induced liver preneoplastic foci in rats fed naturally occurring allyl sulfides. *Nutr Cancer* 1996; 25:61-70.
52. Sumiyoshi H, Wargovich MJ. Chemoprevention of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in mice by naturally occurring organosulfur compounds. *Cancer Res* 1990;50:5084-7.
53. Kelloff GJ, Boone CW, Crowell JA, et al. New agents for chemoprevention. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:1-28.
54. Kwak MK, Kim SG, Kwak JY, et al. Inhibition of cytochrome P450E1 expression by organosulfur compounds allylsulfide, allylmercaptan and allylmethylsulfide in rats. *Biochem Pharmacol* 1994; 47:531-9.
55. Guyonnet D, Siess M-H, Le Bon A-M, et al. Modulation of phase II enzymes by organosulfur compounds from allium vegetables in rat tissues. *J Pharmacol Appl Pharmacol* 1999; 154:50-8..
56. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981; 290:201-18.
57. Kvale G, Bjelke E, Gart JJ. Dietary habits and lung cancer risk. *Int J Cancer* 1983; 31:397-405.
58. Le Marchand LL, Yoshizawa CN, Kolonel LN, et al. Vegetable consumption and lung cancer risk: a population-based case control study in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81:1158-64.

59. Ziegler RG. Vegetables, fruits and carotenoids and the risk of cancer. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:251s-9s.
60. Stahelin HB, Gey KF, Eichholzer M, et al. β -carotene and cancer prevention: the Basel study. *Am J Clin Nutr* 1991; 53:265s-9s.
61. Greenberg ER, Baron JA, Stunkel TA, et al. A clinical trial of β -carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1990; 323:789-95.
62. Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, et al. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:141-7.
63. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1145-9.
64. The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and β -carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330:1029-35.
65. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334:1150-5.
66. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: tea extracts, green tea polyphenols, epigallocatechin gallate. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:236-57.
67. Nakachi K, Matsuyama S, Miyake S, et al. Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: Epidemiological evidence for multiple targeting prevention. *BioFactors* 2000; 13:49-54.
68. Nakachi K, Suemasu K, Suga K, et al. Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89:254-61.
69. Yang CS, Wang Z-Y. Tea and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1038-49.
70. Fujiki H. Two stages of cancer prevention with green tea. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125:589-97.
71. Ahmad N, Feyes DK, Nieminen A-L, et al. Green tea constituent epigallocatechin-3-gallate and the induction of apoptosis and cell cycle arrest in human carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1881-6.
72. Newman RA, Hutto T, Felix E, et al. Clinical pharmacology of catechins and caffeine in adult solid tumor patients enrolled in a phase I trial of green tea extract. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1999; 40:82.
73. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: curcumin. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:72-85.
74. Huang MT, Lou YR, Ma W, et al. Inhibitory effect of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice. *Cancer Res* 1994; 54:5841-7.
75. Huang MT, Newmark HL, Frenkel K. Inhibitory effects of curcumin on tumorigenesis in mice. *J Cell Biochem* 1997; 27 suppl:26-34.
76. Singletary K, MacDonald C, Walling M, et al. Inhibition of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis and DMBA-DNA adduct formation by curcumin. *Cancer Lett* 1996; 103:137-41.
77. Chuang SE, Kuo ML, Hsu CH, et al. Curcumin containing diets inhibits diethylnitrosamine-induced murine hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21:331-5.
78. Kawamori T, Lubet R, Steele VT, et al. Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Res* 1999; 59:597-601.
79. Anto RJ, Maliekal TT, Karunagaran D. L-929 cells harboring ectopically expressed RelA resist curcumin-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2000; 275:15601-4.
80. Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for human? *Arch. Biochem Biophys* 1996; 336:1-9.
81. Gerster H. The potential role of lycopene for human health. *J Am Cell Nutr* 1997; 16:109-26.
82. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1767-76.

83. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999; 59:1225-30.
84. Kelloff GJ, Lieberman RL, Steele VE, et al. Chemoprevention of prostate cancer: concepts and strategies. *Eur J Urol* 1999; 35:342-50.
85. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:317-31.
86. Hecht SS, Kenney PM, Wang M, et al. Evaluation of butylated hydroxyanisole, myo-inositol, curcumin, esculetin, resveratrol and lycopene as inhibitors of benzo[a]pyrene plus 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Cancer Lett* 1999; 137:123-30.
87. Gradelet S, Le Bon AM, Berges R, et al. Dietary carotenoids inhibit aflatoxin B₁-induced liver preneoplastic foci and DNA damage in the rat: role of the modulation of aflatoxin B₁ metabolism. *Carcinogenesis* 1998; 19:403-11.
88. Imaida K, Tamano S, Kato K, et al. Lack of chemopreventive effects of lycopene and curcumin on experimental rat prostate carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2001; 22:467-72.
89. Severson RK, Nomura AMY, Grove JS, et al. A prospective study of demographics, diet and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1989; 49:1857-60.
90. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, et al. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991; 337:1197-200.
91. Shu XO, Jin F, Dai Q, et al. Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:483-8.
92. Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet* 1993; 342:1209-10.
93. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002; 36:364-73.
94. Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, et al. Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 1995; 16:2833-40.
95. Murrill WB, Brown NM, Zhang J-X, et al. Prepubertal genistein exposure suppresses mammary cancer and enhances gland differentiation in rats. *Carcinogenesis* 1996; 17:1451-7.
96. Lamartiniere CA, Cotroneo MS, Fritz WA, et al. Genistein chemoprevention: timing and mechanisms of action in murine mammary and prostate. *J Nutr* 2002; 132:552S-8S.
97. Reddy BS, Wang C-X, Aliaga C, et al. Potential chemopreventive activity of perillyl alcohol and enhancement of colon carcinogenesis by folic acid and genistein. *Proc Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1996;37:271, abstract no. 1849.
98. Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr* 2001; 131 suppl 11: 3095S-108S.
99. Naik HR, Lehr JE, Pienta KJ. An *in vitro* and *in vivo* study of antitumor effects of genistein on hormone refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 1994; 14:2617-20.
100. Yanagihara K, Ito A, Toge T, et al. Antiproliferative effects of isoflavones of human cancer cell lines established from the gastrointestinal tract. *Cancer Res* 1993; 53:5815-21.
101. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: genistein. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:114-26.
102. Fritz WA, Wang J, Eltoum IE, et al. Dietary genistein down-regulates androgen and estrogen receptor expression in the rat prostate. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 186:89-99.
103. Maltzman TH, Hurt L/M, Elson CE, et al. The prevention of nitrosomethylurea-induced mammary tumors by d-limonene and orange oil. *Carcinogenesis* 1989; 10:781-3.
104. Gould MN, Moore CJ, Zhang R, et al. Limonene chemoprevention of mammary carcinoma induction following direct *in situ* transfer of v-Ha-ras. *Cancer Res* 1994; 54:3540-3.
105. Jirtle RL, Gould MN. Chemoprevention of hepatocellular carcinomas by monoterpene, perillyl alcohol. *Pro Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1994; 35:626, abstract no. 3732.
106. Haag JD, Lindstrom MJ, Gould MN. Limonene-induced regression of mammary carcinomas. *Cancer Res* 1992; 52:4021-6.
107. Kelloff GJ, Crowell JA, Hawk ET, et al. Clinical development plan: *l*-perillyl

- alcohol. *J Cell Biochem* 1996; 26 suppl:137-48.
108. Mills JJ, Chari RS, Boyer JJ, et al. Induction of apoptosis in liver tumors by the monoterpene perillyl alcohol. *Cancer Res* 1995; 55:979-83.
 109. Stark MJ, Burke YD, McKinzie JH, et al. Chemotherapy of pancreatic cancer with the monoterpene. *Cancer Lett* 1995; 96:15-21.
 110. Jeffers L, Church D, Gould M, et al. The effect of perillyl alcohol on the proliferation of human prostatic cell lines. *Pro Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 1995; 36:303, abstract no. 1800.
 111. โรจนโพธิ์ อนงค์ เทพสุวรรณ ฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์และฤทธิ์ต้านการกลายพันธุ์ของผักบางชนิด วารสารกรมการแพทย์ 2535; 17: 461-9.
 112. Kusamran WR, Tepsuwan A, Kupradinun P. Antimutagenic and Anticarcinogenic potentials of some Thai vegetables. *Mutat Res* 1998; 402:247-58.
 113. Rojanapo W, Tepsuwan A. Antimutagenic and mutagenic potentials of chinese radish. *Environ. Health Perspec.* 1993; 101 suppl.3:247-52.
 114. อนงค์ เทพสุวรรณ วรณี คูสำราญ บทบาทของกะหล่ำปลี คะน้า และหัวผักกาด ต่อระดับ cytochrome P450 เอนไซม์กลุ่ม mono-oxygenase และเอนไซม์ในระบบขับพิษสารเคมี และความสามารถในการกระตุ้นฤทธิ์ก่อกลายพันธุ์ของสารก่อมะเร็งในตับหนู วารสารโรคมะเร็ง 2539; 22: 29-44.
 115. อนงค์ เทพสุวรรณ วรณี คูสำราญ ผลของใบขี้เหล็ก ใบยอ และใบบัวบก ต่อเอนไซม์ในระบบเมตาบอลิซึมของสารก่อมะเร็งในตับหนู วารสารกรมการแพทย์ 2540; 22:425-37.
 116. Kusamran WR, Ratanavila A, Tepsuwan A. Effects of neem flowers, Thai and Chinese bitter gourd fruits and sweet basil leaves on hepatic mono-oxygenases and glutathione-S-transferase activities and *in vitro* metabolic activation of chemical carcinogens in rats. *Fd Chem Toxicol* 1998; 36:475-84.
 117. Tepsuwan A, Kupradinun P, Kusamran WR. Effect of Siamese cassia leaves on the activities of chemical carcinogen metabolizing enzymes and on mammary gland carcinogenesis in the rat. *Mutat Res* 1999; 428:363-73.
 118. Tepsuwan A, Kupradinun P, Kusamran WR. Chemopreventive potential of neem flowers on carcinogen-induced rat mammary and liver carcinogenesis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2002; 3:231-8.
 119. อนงค์ เทพสุวรรณ เพียงใจ คูประดิดันท์ วรณี คูสำราญ ผลของกะหล่ำปลี และหัวผักกาดในการป้องกันการเกิดมะเร็งเต้านมในหนูที่ได้รับสารก่อมะเร็ง DMBA วารสารโรคมะเร็ง 2540; 23:26-36.
 120. Sritanaudomchai H, Ratanavila A, Panvichian R, et al. Identification of active constituents in neem flowers capable of inducing quinone reductase activity in Hepa 1c1c7 mouse hepatoma cell line. *Abstract of 6th National Cancer Conference*, Bangkok, 3-4 December 2001:119.

REVIEWS

Hypertension Therapy Update 2003

Pramote Teerapong

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Abstract

Assessment of hypertension includes history taking, physical examination and laboratory investigation to verify the disease, staging the severity and duration of the disease and assess the risks and complications. JNC-7 recently classified the hypertension stages into normal (<120 / and <80 mm.Hg), prehypertension (120-139 / or 80-89 mm.Hg), hypertension stage I (140-159 / or 90-99 mm.Hg) and stage II (≥ 160 / or ≥ 100 mm.Hg). Management of hypertension includes life style modification and taking antihypertensive agents. Hypertensive patients with no complication should control the blood pressure below 140/90 mm.Hg. Those who have the kidney disease or diabetes mellitus should have the blood pressure below 130/80 mm.Hg. JNC-7 has recommended proper antihypertensive agents for compelling indications such as heart failure, post-myocardial infarction, high risk of coronary artery disease, diabetes, chronic kidney disease and prevention of recurrent stroke.

First choice antihypertensive agents are diuretics, beta blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and calcium channel blockers. Others are second choice antihypertensive drugs include alpha-1 blockers, central alpha-2 agonists or centrally acting drugs, adrenergic neuron blockers, and direct vasodilators. First choice antihypertensive agents can be used alone or in combination but other antihypertensive drugs are used as adjunct. Indications, adverse effects, mechanism or mode of actions of the antihypertensive agents are mentioned in details in this article.

Key words: hypertension, antihypertensive agents

การรักษาความดันโลหิตสูง ค.ศ. 2003

รศ. ดร. นพ. ภก. ปราโมทย์ อีรพงษ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

การประเมินผู้ป่วยความดันโลหิตสูงมีจุดประสงค์เพื่อให้ทราบว่าผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงจริง ทราบความรุนแรงและระยะเวลาของการเป็นโรค ทราบปัจจัยเสี่ยงและภาวะแทรกซ้อน การประเมินกระทำโดยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และอื่นๆ ที่จำเป็น JNC-7 (2003) ได้แบ่งระดับความดันโลหิตสูงใหม่ คือ ปกติ (<120 / และ <80 มม.ปรอท), prehypertension ($120-139$ / หรือ $80-89$ มม.ปรอท), hypertension stage I ($140-159$ / หรือ $90-99$ มม.ปรอท) และ stage II (≥ 160 / หรือ ≥ 100 มม.ปรอท) การรักษาประกอบด้วยการปรับวิถีการดำเนินชีวิตและการใช้ยาลดความดันโลหิต ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนควรควบคุมให้ความดันโลหิต $<140/90$ มม.ปรอท ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มีโรคไตหรือเบาหวานร่วมด้วยควรควบคุมให้ความดันโลหิต $<130/80$ มม.ปรอท JNC-7 ได้แนะนำยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่มีหัวใจวาย เบาหวาน โรคไตเรื้อรัง ผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดโคโรนารีสูง และผู้ป่วยหลังกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือป้องกันการเกิด stroke ชั่ว

ยารักษาความดันโลหิตสูงอันดับแรกที่นิยมใช้เริ่มต้นการรักษาได้แก่ diuretics, beta blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, และ calcium channel blockers ยาอันดับรองได้แก่ alpha-1 blockers, central alpha-2 agonists หรือ centrally acting drugs, adrenergic neuron blockers และ direct vasodilators ยาอันดับแรกสามารถใช้ได้ทั้งตามลำพังหรือใช้ร่วมกัน (เมื่อต้องการผลมากขึ้น) ส่วนยาอันดับรองปัจจุบันนิยมใช้น้อยลงและมักใช้เพื่อให้เกิดผลช่วยยาตัวอื่น ประโยชน์ ผลข้างเคียง การออกฤทธิ์ของยาแต่ละกลุ่มและยาบางตัวในกลุ่มได้กล่าวไว้โดยละเอียดในบทความ

คำสำคัญ: ความดันโลหิตสูง, ยาลดความดันโลหิต

บทนำ

ความดันโลหิตสูงพบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง คนผิวดำมีอุบัติการณ์เกิดโรคมมากกว่าคนผิวขาว และมีแนวโน้มรุนแรงกว่าคนผิวขาว ความดันโลหิตสูงทำให้เยื่อหลอดเลือดเสียหาย และร่วมกับปัจจัยอื่น เช่น ภาวะไขมันในเลือดสูง ทำให้หลอดเลือดแข็งมากกว่าปกติ ความดันโลหิตสูงเป็นหนึ่งในหลายปัจจัยเสี่ยงสำคัญที่เพิ่ม morbidity และ mortality ของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด (ตารางที่ 1) โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดไต โรคหลอดเลือดส่วนปลาย และการชำรุดเสียหายของเรตินา ความเสี่ยงของโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อความดันโลหิตสูงกว่า 115/75 มม.ปรอท ยิ่งความดันโลหิตสูงมากเท่าใดก็ยิ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด และอวัยวะเป้าหมายชำรุดเสียหายมากเท่านั้น (ตารางที่ 2)

การลดความดันโลหิตให้เหมาะสมและเพียงพอ ไม่ว่าจะเป็นด้วยการปฏิบัติตัวปรับพฤติกรรม และ/หรือ การใช้ยาอย่างถูกต้องและเหมาะสม สามารถป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ เช่น สามารถลดอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ได้ 35-40%, ลดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย 20-25%, ลดการเกิดหัวใจวายได้มากกว่า 50% และลดอัตราการตายประมาณ 1 ใน 10 เมื่อลดความดัน systolic ประมาณ 12 มม.ปรอท ตลอดการรักษา 10 ปี

ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่มาพบแพทย์นั้นประมาณ 95% เป็นแบบปฐมภูมิคือไม่ทราบสาเหตุ อีกประมาณ 5% เป็นแบบทุติยภูมิ การวินิจฉัยโรคความดันโลหิตสูงอาศัยการซักประวัติ ตรวจร่างกายและตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อหาประเภทและสาเหตุที่ถูกต้อง ความดันโลหิตสูงประเภททุติยภูมิสามารถรักษาหายได้ถ้ารักษาตรงกับสาเหตุของโรค ส่วนความดันโลหิตสูงปฐมภูมิซึ่งไม่ทราบสาเหตุ การรักษาจึงมุ่งหมายเพื่อลดความดันโลหิตและลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากความดันโลหิตสูง เป้าหมายในการลดความดัน

ตารางที่ 1 ปัจจัยเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด

ความดันโลหิตสูง
โรคอ้วน (BMI \geq 30)*
การสูบบุหรี่
ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ
cholesterol, triglycerides ในเลือดสูง,
HDL-cholesterol ต่ำ
เบาหวาน
การขาดการออกกำลังกาย
Microalbuminuria
หรือ GFR** < 60 มล./นาที
อายุมาก (ชาย > 55 ปี, หญิง > 65 ปี)
มีประวัติบุคคลในครอบครัวที่เป็นโรคหัวใจ
และหลอดเลือดเร็วกว่าที่ควร
(ชาย < 55 ปี, หญิง < 65 ปี)

* BMI = น้ำหนักตัว(กก.)/ความสูง(เมตร)ยกกำลังสอง

** GFR = glomerular filtration rate

ตารางที่ 2 อวัยวะเป้าหมายสำคัญที่ชำรุดเสียหาย

หัวใจ

หัวใจห้องล่างซ้ายโต, angina pectoris,
coronary artery disease, myocardial
infarction, acute coronary syndrome,
หัวใจวาย

สมอง

Transient ischemic attack
Stroke

ไต

ไตวายเรื้อรัง (creatinine > 2.0 มก./ดล.)
จนถึง ไตวายระยะสุดท้าย

หลอดเลือด

โรคหลอดเลือดส่วนปลาย

ตา

Retinopathy

โลหิตสูงโดยทั่วไปคือต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท ถ้าผู้ป่วยไม่มีภาวะแทรกซ้อน และควรควบคุมให้ต่ำกว่า 130/80 มม.ปรอท ถ้าผู้ป่วยมีโรคไต

พร่องหรือเบาหวาน (แพทย์บางคนตั้งเป้าหมายถึง <125/75 มม.ปรอท ถ้ามีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 1 กรัม/วัน) การควบคุมความดันโลหิตให้ได้ผลดีที่สุด ผู้ป่วยต้องได้รับการกระตุ้นให้กระตือรือร้นในการที่จะควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมายด้วย

การประเมินผู้ป่วย

การประเมินผู้ป่วยมีจุดประสงค์เพื่อทราบ ว่าผู้ป่วยเป็นโรคความดันโลหิตสูงจริง ทราบความรุนแรงและระยะเวลาของการเกิดโรค ทราบปัจจัยเสี่ยง ทราบว่ามีภาวะแทรกซ้อนหรืออวัยวะเป้าหมายชำรุดเสียหายหรือไม่ มากน้อยหรือรุนแรงเพียงใด ทราบพฤติกรรมและวิถีการดำเนินชีวิต ทราบความผิดปกติอื่น ๆ ที่มีผลต่อการพยากรณ์โรคและการรักษา หาสาเหตุที่สามารถตรวจพบได้ของโรคความดันโลหิตสูงทุติยภูมิ เช่น โรคไตเรื้อรัง, โรคหลอดเลือดไต, โรคต่อมไทรอยด์, parathyroid, coarctation ของ aorta, pheochromocytoma, primary aldosteronism, sleep apnea, Cushing syndrome หรือจากยา เป็นต้น

การประเมินกระทำโดยการซักประวัติ การตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการ และอื่นๆ ที่จำเป็น การซักประวัติควรครอบคลุมประวัติความดันโลหิตสูง และระยะเวลาที่เป็นหรือรู้ว่าเป็นโรคนี้ ประวัติปัจจัยเสี่ยง อวัยวะเป้าหมายที่ชำรุดเสียหาย และอาการทางคลินิกที่สัมพันธ์กับการรักษาและยาที่เคยได้รับ ประวัติส่วนตัว สังคม สิ่งแวดล้อม พฤติกรรมและวิถีการดำเนินชีวิต และยาอื่นๆ ที่ใช้ซึ่งอาจมีผลต่อยาและการรักษาโรคความดันโลหิตสูง รวมทั้งประวัติอาการอื่นๆ ที่อาจทำให้ทราบสาเหตุของความดันโลหิตสูง

การตรวจร่างกายควรครอบคลุมถึงน้ำหนักตัว, ความสูง, body mass index (BMI), vital signs, ระบบหัวใจและหลอดเลือด, ระบบการหายใจ, ไตและระบบขับถ่ายปัสสาวะ, ระบบประสาท, หลอดเลือดส่วนปลายเช่น bruits, ตรวจต่อมไทรอยด์, ท้อง, แขนขา เป็นต้น

ตรวจดูความชำรุดเสียหายของอวัยวะเป้าหมาย ได้แก่ ตา หัวใจ ไต สมอ หลอดเลือดส่วนปลาย ตรวจ optic fundi ว่ามี arteriolar narrowing, arteriovenous nicking, retinal hemorrhages, exudates, infarcts, papilledema หรือไม่, ตรวจระบบหัวใจหลอดเลือดและระบบการหายใจ ดูว่ามี ventricular hypertrophy, precordial heave, murmurs, arrhythmia, third และ fourth heart sounds, เสียงหายใจผิดปกติเช่น rale หรือไม่, ตรวจหลอดเลือดส่วนปลาย เช่น aortic, femoral หรือ abdominal bruits, หลอดเลือดดำที่ขยาย, ชีพจรแขนขา และการบวม ตรวจท้องว่ามีก้อน หรือชีพจรหลอดเลือด aorta ผิดปกติหรือไม่, ตรวจไตว่าไตหรือมี renal artery stenosis (เช่นมี abdominal systolic-diastolic bruit) หรือไม่, ตรวจอาการแสดงของ Cushing's syndrome เช่น หน้ากลม มีหนอกที่หลัง ท้องลาย ขนดกในผู้หญิง หรือมีหนวดเครา (hirsutism) เป็นต้น

การตรวจทางห้องปฏิบัติการควรทำก่อนเริ่มให้การรักษา ได้แก่ การตรวจระดับกลูโคส, creatinine (ใช้คำนวณ GFR ได้), แคลเซียม, โปแตสเซียมในเลือด, ไขมันต่าง ๆ ในเลือด หลังอดอาหาร 9-12 ชม. ได้แก่ HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, ตรวจ CBC, hematocrit, EKG, urinalysis, urine albumin เป็นต้น ถ้าระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ อาจแสดงว่าความดันโลหิตสูงเกิดจาก mineralocorticoid ถ้าปัสสาวะมีโปรตีน เม็ดเลือดแดงและ casts อาจแสดงว่ามีโรคไต ถ้าสงสัยโรคของ renovascular อาจตรวจ plasma renin activity, renal artery angiography เป็นต้น ถ้าสงสัย pheochromocytoma อาจตรวจ plasma norepinephrine, urine metanephrine เป็นต้น ถ้าสงสัย primary aldosteronism อาจตรวจ plasma และ urine aldosterone เป็นต้น

การวัดค่าความดันโลหิตด้วย sphygmomanometer เพื่อให้ได้ค่าที่ถูกต้องควรใช้ขนาด cuff ที่เหมาะสมกับผู้ป่วย ผู้ป่วยไม่ควรดื่มกาแฟ

หรือสูบบุหรี่ภายใน 30 นาทีก่อนมาตรวจความดันโลหิต ให้ผู้ป่วยนั่งพักอย่างน้อย 5 นาทีบนเก้าอี้ที่มีพนักพิงหลัง ห้อยขาถึงพื้น และแขนวางอยู่ที่ระดับหัวใจ ควรวัดที่แขนทั้ง 2 ข้าง และบางครั้งวัดในท่านอนและยืนด้วยถ้าสงสัยว่ามีการขาดปริมาตรเลือด (volume depletion) ซึ่งเกิด postural หรือ orthostatic hypotension ได้ง่าย ผู้ป่วยเบาหวาน, autonomic dysfunction, และผู้ป่วยสูงอายุ ก็ตรวจพบ postural hypotension ได้ ผู้ป่วยสูงอายุ (>50-60 ปี) เป็น isolated systolic hypertension ได้บ่อย เนื่องจากหลอดเลือดมีความแข็งตัวมากและยืดหยุ่นน้อยลง ควรเฉลี่ยจากการวัดอย่างน้อย 2 ครั้ง (วัดห่างกันครั้งละ 2 นาที ถ้าค่าที่ได้ห่างกันเกิน 5 มม.ปรอท ต้องวัดซ้ำอีก) เมื่อตรวจพบว่ามีความดันโลหิตสูงครั้งแรก ควรนัดมาตรวจอีกอย่างน้อย 1-2 ครั้ง ห่างกันครั้งละประมาณ 1-2 สัปดาห์ เพื่อยืนยันว่าเป็นความดันโลหิตสูงแน่นอน

ผู้ป่วยบางคนตื่นตื่นเมื่อมาพบแพทย์ ทำให้การวัดความดันโลหิตได้ค่าสูงกว่าที่ควรจะเป็น (white-coat hypertension) แก้ได้ด้วยการให้ผู้ป่วยเหล่านี้วัดความดันโลหิตที่บ้านซึ่งผู้ป่วยผ่อนคลายมากกว่า ผู้ป่วยบางคนมีความดันโลหิตแกว่งขึ้นๆ ลงๆ ใน 1 วัน หรือแปรผันในแต่ละวัน หรือมีระบบประสาทอัตโนมัติทำงานไวหรือผิดปกติหรือได้รับยาไม่เหมาะสม เช่นขนาดมากไปหรือน้อยไป หรือชนิดยาไม่เหมาะสม หรือบางคนตอบสนองต่อยามากกว่าปกติหรือได้ยามากเกินจำเป็น ทำให้ความดันโลหิตต่ำกว่าที่ต้องการ หรือผู้ป่วยบางคนตอบสนองต่อยาน้อยกว่าปกติหรือดื้อต่อยาทำให้เกิดความดันโลหิตลดลงไม่เพียงพอ ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการวัดความดันโลหิตตลอด 24 ชม. เป็นครั้งคราว ด้วยเครื่องวัดอัตโนมัติที่พกพาติดตัวไปได้ (24 hr. ambulatory BP monitoring, ABPM) ซึ่งปกติใช้มากในการวิจัย การวัดแบบ ABPM นี้จะได้ค่าถูกต้องกับความเป็นจริงมากที่สุด และสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยมีอวัยวะเป้าหมายชำรุดเสียหายมากกว่าความดันโลหิตที่วัดได้จากในคลินิกหรือโรงพยาบาล ABPM จึงให้ค่าความดัน

โลหิตที่เชื่อถือได้ ใช้ช่วยหาสาเหตุของความดันโลหิตสูง และทำให้หลีกเลี่ยงข้อผิดพลาดที่อาจเกิดขึ้นจากภาวะความดันโลหิตสูงเมื่อมาพบแพทย์, ความดันโลหิตแกว่งขึ้นลง หรือสูงเป็นพักๆ หรือเปลี่ยนแปลงจากระบบประสาทอัตโนมัติ หรือจากสาเหตุอื่น หรือไม่ทราบสาเหตุ, ความดันโลหิตต่ำกว่าที่ต้องการจากการใช้ยา หรือสูงกว่าที่ต้องการจากการดื้อยา เป็นต้น ปกติค่าความดันโลหิตที่วัดจากบ้านและจาก ABPM มักต่ำกว่าค่าที่วัดได้จากแพทย์หรือพยาบาล ถ้าค่าขณะตื่น >135/85 มม.ปรอท และค่าขณะหลับ >120/75 มม.ปรอท มักจัดว่ามีความดันโลหิตสูง การวัดความดันโลหิตที่บ้านทำให้ผู้ป่วยสะดวก วัดเมื่อไรก็ได้ ทำให้ผู้ป่วยทราบค่าความดันโลหิตของตน และทราบการตอบสนองต่อยารักษา การวัดที่บ้านจึงช่วยให้ผู้ป่วยรู้สภาวะความดันโลหิตของตนเอง ใช้ยาสม่ำเสมอ และร่วมมือกับแพทย์ในการรักษา แต่แพทย์ต้องสอนให้วัดได้ค่าที่ถูกต้องจริงๆ ค่าความดันโลหิตจาก ABPM ยังทำให้ทราบว่าความดันโลหิตสูงเกิดขึ้นช่วงเวลาใดในแต่ละวัน คิดเป็นสัดส่วนเท่าไรของวัน ความดันลดลงเท่าไรในช่วงหลับ (ซึ่งปกติลดลงประมาณ 10-20% ถ้าไม่ลดถือว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น) และความดันมีความรุนแรงโดยรวมเท่าไร จะมีผลต่อการชำรุดเสียหายของอวัยวะเป้าหมายเพียงใด และหลังใช้ยารักษาเพื่อควบคุมความดันโลหิตแล้ว เกิดผลมากน้อยแค่ไหน และยามีประสิทธิภาพดีเพียงใด

การแบ่งชั้นความดันโลหิตสูง

คณะกรรมการร่วมแห่งชาติเพื่อการป้องกันสัปดาห์ ประเมิน และรักษาโรคความดันโลหิตสูงของสหรัฐอเมริกา ได้ตั้งเกณฑ์การแบ่งความรุนแรงของความดันโลหิตสูงเมื่อเร็วๆ นี้เรียกว่า The JNC 7 Report (2003) (ตารางที่ 3) ซึ่งต่างจากเกณฑ์เดิมทั้ง JNC VI (1997) และ WHO-ISH (1999) เกณฑ์ใหม่ตาม JNC 7 ทำให้แพทย์ประเมินและพิจารณาการรักษาก่อนผู้ป่วยง่ายกว่าเดิม

ตารางที่ 3 การแบ่งและการดำเนินการให้การรักษาผู้ป่วยความดันโลหิตสูงอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

การแบ่งชั้นโรค	Systolic BP (มม.ปรอท)	Diastolic BP (มม.ปรอท)	การบริหารจัดการรักษา*		
			การปรับ พฤติกรรม	การรักษาด้วยยาเมื่อเริ่มแรก	
				ไม่มีความเสี่ยง	มีความเสี่ยง
ความดันปกติ	< 120	และ < 80	แนะนำ		
Prehypertension	120-139	หรือ 80-89	+	ไม่ใช้ยา	ใช้ยา
Hypertension Stage 1	140-159	หรือ 90-99	+	Thiazide diuretic (อาจใช้ ACEI, ARB, BB, CCB หรือร่วมกัน)	ใช้ยาที่แนะนำ (ตารางที่ 4) และ/หรือยาอื่น ตามความจำเป็น
Hypertension Stage 2	≥ 160	หรือ ≥ 100	+	ใช้ยา 2 ตัว คือ Di + ACEI, ARB, BB หรือ CCB	ใช้ยาที่แนะนำ (ตารางที่ 4) และ/หรือยาอื่น ตามความจำเป็น

* ถ้า systolic BP และ diastolic BP อยู่คนละชั้นให้ทำตามคำแนะนำลำดับขั้นที่สูงที่สุดของผู้ป่วย

Di = diuretic, ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin receptor blocker,

BB = beta blocker, CCB = calcium channel blocker

ตารางที่ 4 ยาลดความดันโลหิตที่แนะนำให้ใช้สำหรับผู้ป่วยความดันสูงแต่ละชนิด

ชนิดของความดันสูง	ยาที่แนะนำ*
หัวใจวาย	Di, BB, ACEI, ARB, AA
หลังกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด (Post-myocardial infarction)	BB, ACEI, AA
มีความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดโคโรนารีสูง	Di, BB, ACEI, CCB
เบาหวาน	Di, BB, ACEI, ARB, CCB
โรคไตเรื้อรัง	ACEI, ARB
ป้องกันการเกิด stroke ซ้ำ	Di, ACEI

* Di = diuretic, ACEI = angiotensin-converting enzyme inhibitor, ARB = angiotensin-receptor blocker,

BB = beta blocker, CCB = calcium channel blocker, AA = aldosterone antagonist

การรักษา

จุดมุ่งหมายของการรักษาความดันโลหิตสูงคือการลดความดันโลหิตและลดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะอย่างยิ่งลดอัตราการเกิดโรค (morbidity) และอัตราการตาย

(mortality) จากภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด และทางไต การลดความดันโลหิตกระทำได้ด้วยการปรับพฤติกรรมและวิถีการดำเนินชีวิต (สามารถลดความดัน systolic ได้ 2-20 มม.ปรอทหรือมากกว่า ลดความเสี่ยงโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด และทำให้ประสิทธิภาพ

ของการใช้ยาลดความดันโลหิตดีขึ้น) ได้แก่ การลดเค็ม (เกลือ), ลดอาหารแป้งและไขมันแต่เพิ่มอาหารไฟเบอร์ เช่น ผัก ผลไม้ เป็นต้น ลดน้ำหนัก เพิ่มการออกกำลังกาย ลดการดื่มแอลกอฮอล์และการสูบบุหรี่ ถ้าความดันโลหิตยังลดไม่ได้ตามเป้าหมายคือ <140/90 มม.ปรอท (ถ้าผู้ป่วยมีโรคไตหรือเบาหวานร่วมด้วย <130/80 มม.ปรอท) ให้พิจารณาเริ่มการใช้ยาลดความดันโลหิตสูง ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง stage 1 หรือ 2 และผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้การใช้ยาในภาวะความเสี่ยงสูง (ตารางที่ 4) เมื่อได้ตรวจวัดยืนยันว่าเป็นความดันโลหิตสูง ให้พิจารณาการใช้ยาร่วมกับการปรับพฤติกรรมและวิถีการดำเนินชีวิต ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงเพียงเล็กน้อยอาจสามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายด้วยยาเพียง 1 ตัว แต่ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงรุนแรงหรือไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้ตามเป้าหมายด้วยยาเพียง 1 ตัว หรือมีความดันโลหิตสูงกว่าเป้าหมายเกิน 20/10 มม.ปรอท อาจต้องใช้ยา 2 ตัวหรือมากกว่าในการควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย และอาจต้องเริ่มการรักษาด้วยยา 2 ตัวถึงจะพอเพียง ปกตินัดให้มาพบแพทย์เดือนละ 1 ครั้ง แต่ถ้ามีความดันโลหิตสูง stage 2 หรือมีภาวะแทรกซ้อนของโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วยควรนัดบ่อยขึ้น เมื่อควบคุมความดันโลหิตสูงได้แล้วสามารถนัดมาพบแพทย์ได้ทุก 3 เดือนหรือนานกว่า แต่ถ้าเป็นเบาหวาน มีหัวใจวาย หรือมีภาวะแทรกซ้อนสำคัญอื่น หรือมีโรคร่วมอื่น ควรนัดบ่อยขึ้น วัดระดับโปแตสเซียมและ creatinine ปีละ 1-2 ครั้ง และตรวจทางห้องปฏิบัติการที่เกี่ยวข้องเป็นระยะๆ และให้การรักษาโรคร่วมหรือภาวะเสี่ยงสูงของโรคความดันโลหิตสูงพร้อมกันไปด้วย

ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อน อย่างน้อยควรควบคุมให้ความดันโลหิตต่ำกว่า 140/90 มม.ปรอท ซึ่งทำให้สามารถลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงประเภท isolated systolic hypertension ซึ่งพบบ่อยในคนสูงอายุก็เช่นกัน ควรควบคุมความดัน systolic ให้อย่าง

น้อยต่ำกว่า 140 มม.ปรอท ผู้ป่วยส่วนใหญ่เมื่อควบคุมความดัน systolic ได้ตามเป้าหมายแล้วความดัน diastolic จะได้ตามเป้าหมายตามไปด้วย ยาลดความดันโลหิตที่ใช้ทางคลินิกสำคัญหลายกลุ่มได้รับการพิสูจน์แล้วว่าสามารถลดภาวะแทรกซ้อนจากโรคความดันโลหิตสูง ได้แก่ Diuretic (Di) กลุ่ม thiazide, beta blocker (BB), Angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI), angiotensin-receptor blocker (ARB), และ calcium channel blocker (CCB)

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง stage 1 ส่วนใหญ่สามารถใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide แต่อาจพิจารณาอื่นเช่น ACEI, ARB, CCB หรือพิจารณาการใช้ยาหลายตัวร่วมกัน ถ้าความดันโลหิตยังลดไม่ได้ตามเป้าหมาย พิจารณาปรับขนาดยาหรือเพิ่มชนิดยาอื่นเข้าไปอีก หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย

ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง stage 2 ส่วนใหญ่สามารถพิจารณาใช้ยา 2 ชนิดร่วมกัน ปกติใช้ยาขับปัสสาวะกลุ่ม thiazide ร่วมกับยาอื่น เช่น ACEI, ARB, CCB หรือ BB เนื่องจากยาขับปัสสาวะสามารถเสริมประสิทธิภาพของยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่น ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถควบคุมได้ด้วยยา 2 ตัวหรือมากกว่า ถ้าความดันโลหิตยังลดไม่ได้ตามเป้าหมาย พิจารณาปรับขนาดยาหรือเพิ่มชนิดยาอื่นเข้าไปอีก หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญเพื่อควบคุมความดันโลหิตให้ได้ตามเป้าหมาย

ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่มีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ภาวะโรคหัวใจล้มเหลว, ภาวะภายหลังกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด, เบาหวาน, โรคไตเรื้อรัง, เสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารีสูง, หรือต้องการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ช้ำ แนะนำการใช้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยตามผลการศึกษาทางคลินิก (ตารางที่ 4) หรือใช้ยาอื่นตามความจำเป็นหรือเหมาะสม หรือพิจารณาใช้ยาหลายตัวร่วมกัน หรือปรับขนาดยาหรือเพิ่มชนิดยาอื่นเข้าไปอีก หรือปรึกษาผู้เชี่ยวชาญถ้าความดันโลหิตยังลดไม่ได้ตามเป้าหมาย

ผู้ป่วยที่มีสาเหตุของความดันโลหิตสูง ควรหาสาเหตุให้พบและให้การรักษาที่สาเหตุ เช่น โรคไตเรื้อรัง, โรคหลอดเลือดไต, primary aldosteronism, pheochromocytoma, Cushing syndrome, aortic coarctation, sleep apnea, โรคต่อมไทรอยด์หรือพาราไทรอยด์, การใช้ยา steroid เรื้อรัง หรือการใช้ยาอื่นที่ชักนำหรือสัมพันธ์กับโรคความดันโลหิตสูง เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงจากการใช้ยา ควรตรวจหรือเปลี่ยนไปใช้ยาอื่นที่ไม่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูงแทน ยาที่มีรายงานว่าทำให้เกิดความดันโลหิตสูงได้แก่ amphetamine, cocaine, sympathomimetics, ephedrine, decongestants, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), cyclooxygenase 2 inhibitors, adrenal steroids, oral contraceptives, erythropoietin, cyclosporine, tacrolimus, licorice เป็นต้น

การพิจารณาการรักษาตามประเภทกลุ่มประชากร

การปรับพฤติกรรมและวิถีการดำเนินชีวิตนำมาใช้ร่วมกับการใช้ยาในทุกกลุ่มประชากร ยาบางชนิดเหมาะกับประชากรบางกลุ่ม เช่น ยาขับปัสสาวะและยา CCB เหมาะกับคนสูงอายุ ขณะที่ยาบางประเภทห้ามใช้หรือไม่ควรใช้กับประชากรบางกลุ่มเช่นกัน เช่น ยา ACEI และ ARB ห้ามใช้กับสตรีตั้งครรภ์ และสตรีที่สงสัยว่าตั้งครรภ์ และต้องพิจารณาให้รอบคอบหากใช้กับสตรีวัยเจริญพันธุ์ ดังนั้นการเลือกให้ยาให้เหมาะสมจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง

ก. คนสูงอายุ คนอายุมากกว่า 65 ปีพบว่ามีความดันโลหิตสูงถึง 2/3 และเป็นได้ทั้งชนิดที่สูงทั้งความดัน systolic และ diastolic, และสูงเฉพาะความดัน systolic (isolated systolic hypertension) ควรควบคุมความดัน systolic ให้ต่ำกว่า 140 มม.ปรอท ถ้าความดันโลหิตเริ่มแรกสูงมากอาจลดลงมาให้ต่ำกว่า 160 มม.ปรอทก่อน คนสูงอายุควรเริ่มยาในขนาดต่ำก่อนเพราะ

ไวต่อยา, ไวต่อ volume depletion และไวต่อการยับยั้งระบบประสาท sympathetic ยาที่นิยมได้แก่ ยาขับปัสสาวะ hydrochlorothiazide อาจเริ่มด้วยขนาด 12.5 มก. แล้วค่อยๆเพิ่มตามความจำเป็น ถ้ายังควบคุมความดันไม่พออาจให้ ACEI ร่วมด้วย ยา ACEI เหมาะกับผู้ป่วยที่มีเบาหวานหรือหัวใจวาย หรือให้ยา BB ซึ่งเหมาะกับผู้ป่วยที่มี angina

ข. เด็กและวัยรุ่น ความดันโลหิตสูงในเด็กและวัยรุ่นต้องหาว่ามีสาเหตุจากทุติยภูมิหรือไม่ ถ้าหาสาเหตุได้ เช่น coarctation ของ aorta, pheochromocytoma, primary hyperaldosteronism, โรคไตเช่น glomerulonephritis, renal artery stenosis, pyelonephritis, renal cysts ก็ให้การักษาที่สาเหตุ ซึ่งเมื่อกำจัดสาเหตุได้ก็สามารถหายจากโรคความดันโลหิตสูง ส่วนความดันโลหิตสูงปฐมภูมิ ยาขับปัสสาวะและ BB สามารถใช้ได้ทั้งในเด็กและวัยรุ่น ยา ACEI ก็ใช้ได้ในเด็ก วัยรุ่นชาย และทารกแรกเกิด ส่วนสตรีวัยเจริญพันธุ์ต้องระวังยาที่มีการตั้งครรภ์ ทางที่ดีควรหลีกเลี่ยงเนื่องจากต้องให้ยาเป็นเวลานานในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง ยา ACEI ยังห้ามใช้ในผู้มี bilateral renal artery stenosis และ unilateral stenosis ในคนที่มีไตข้างเดียว ยา nifedipine ใช้ได้ผลในเด็กแต่ยังไม่ทราบความปลอดภัยในการใช้ระยะยาว

ค. สตรีและสตรีตั้งครรภ์ สตรีที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดอาจมีความดันโลหิตสูงขึ้นได้ จึงควรตรวจความดันโลหิตเป็นระยะๆ ถ้าพบว่าสูงขึ้นควรเปลี่ยนไปคุมกำเนิดด้วยวิธีอื่น สตรีตั้งครรภ์ที่มีความดันโลหิตสูงหลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ ยา methyl dopa, BB และยา alpha/beta blocker (labetalol) เป็นยาที่ปลอดภัย แต่อาจมีผลข้างเคียงบ้างได้แก่ fetal heart rate เปลี่ยนแปลง, ระดับกลูโคสสูงขึ้น และทารกโตช้า ยา vasodilator ก็เป็นยาที่ปลอดภัยกับทารก ยา CCB ก็อาจเลือกใช้ได้ แต่ยา ACEI และ ARB เป็นยาที่ห้ามใช้เด็ดขาดในสตรีตั้งครรภ์ สตรีตั้งครรภ์ที่เกิด pre-eclampsia คือ เกิดความดันโลหิตสูง ($>140/90$

มม.ปรอท) หลังอายุครรภ์ 20 สัปดาห์ หรือเป็น ความดันโลหิตสูงมากขึ้น มีอัลบูมินในปัสสาวะ ระดับกรดยูริกสูงขึ้น และบางคนมีการแข็งตัวของ เลือดผิดปกติ ยาที่ใช้คือ hydralazine ยาอื่นที่เคย มีการใช้คือ IV labetalol ผู้ป่วยต้องนอนพักบน เตียง เฝ้าติดตามใกล้ชิด และอาจต้องให้คลอด ผู้ป่วยที่เป็น eclampsia คือมีการชัก ความดันโลหิต สูง และมีโปรตีนในปัสสาวะ นอกจากต้องควบคุม อาการชัก ให้ยาควบคุมความดันโลหิตทางหลอดเลือดดำ และเฝ้าติดตามใกล้ชิดอย่างมากแล้ว เป็น ข้อบ่งชี้ต้องให้ทารกคลอด

ยารักษาโรคความดันโลหิต

ยาลดความดันโลหิตสูงมีหลายกลุ่ม ที่สำคัญมี 5 กลุ่ม การเลือกใช้ยาพิจารณาจากฤทธิ์ ของยา ผลการรักษา ความทนต่อยา การมีภาวะ โรคอื่นร่วม ความปลอดภัย ราคา เป็นต้น ยาที่ ปกติมักจัดเป็นยาอันดับแรกและนิยมใช้เริ่มต้น การรักษาไม่ว่าโดยลำพังหรือร่วมกับยาอื่น (เมื่อ ต้องการประสิทธิภาพแรงขึ้น) ได้แก่ Di, BB, ACEI, ARB, และ CCB กลุ่มที่เหลือจัดเป็นยา อันดับรอง ปัจจุบันใช้น้อยลง ได้แก่ alpha-1 blockers, central alpha-2 agonists หรือ centrally acting drugs, adrenergic neuron blockers, direct vasodilators เป็นต้น

ผู้ป่วยอายุน้อยตอบสนองดีต่อยา BB และ ACEI มากกว่าผู้ป่วยสูงอายุ ขณะที่ผู้ป่วยสูงอายุ ตอบสนองต่อ Di, CCB, ACEI ตีกว่า BB คนผิวดำอาจสนองต่อ Di, CCB ตีกว่า BB และ ACEI ขณะที่คนผิวขาวตอบสนองดีต่อ BB และ ACEI ยา BB อาจเพิ่มระดับ triglycerides และลด HDL-cholesterol ขณะที่ Di อาจเพิ่มระดับ triglycerides และ cholesterol ยารักษาโรคความดันโลหิตมีรายละเอียดที่น่าสนใจดังนี้

ยาขับปัสสาวะ (Diuretics)

เป็นยาสำคัญอันดับแรกที่นิยมและมีประสิทธิผลลดความดันโลหิต การลดความดันโลหิต

เริ่มจากการลดปริมาตรเลือดหรือพลาสมาและลด cardiac output โดยลดการดูดกลับโซเดียมที่ท่อไต

ยา thiazide ออกฤทธิ์ที่ cortical thick ascending limb ของ loop of Henle และ distal tubule ส่วนต้น ทำให้เพิ่มการขับโซเดียมและน้ำทางปัสสาวะ เมื่อใช้ยาไปนาน ผลของยาส่วนใหญ่เกิดจากการลดความต้านทานเลือดส่วนปลาย ยา มีผลลดความดันโลหิตด้วยขนาดที่ต่ำเพียง 12.5-25 มก. ต่อวันหรือวันเว้นวันของ hydrochlorothiazide หรือเทียบเท่า แต่ผลของยาทาง metabolic และทางชีวเคมีสัมพันธ์กับขนาดของยา เมื่อขนาดยามากขึ้นผลข้างเคียงจึงมากขึ้น เช่น ระดับโปแตสเซียม แมกนีเซียมในเลือดต่ำ ระดับแคลเซียม กรดยูริก (ซึ่งทำให้เกิด gout ได้) กลูโคส insulin และระดับไขมัน (triglycerides, LDL-cholesterol) สูงขึ้น เป็นต้น ภาวะโปแตสเซียม (และแมกนีเซียม) ในเลือดและในเซลล์ต่ำทำให้เกิดพิษจาก digitalis เพิ่มขึ้น และเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะมากขึ้นในผู้ที่มีประวัติ ventricular โตหรือเดินผิดปกติหรือผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด, ลดการหลั่ง insulin, insulin sensitivity ลดลง, กล้ามเนื้ออ่อนแรงหรือตะคริว ยา thiazide ให้ผลดีในผู้ที่มีการทำงานของไตพอเพียง (GFR > 30 มล./นาที) ในผู้ที่ไตบกพร่องมาก (serum creatinine > 2.5 มก./ดล.) มีการสะสมโซเดียมและสารน้ำ ต้องใช้ยาขับปัสสาวะที่แรงกว่าเช่น loop diuretic แต่ยามีฤทธิ์สั้น และทำให้เกิดระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ อิเล็กโทรไลต์ผิดปกติและปริมาตรเลือดลดลง แม้มีผลต่อระดับกลูโคสและไขมันในเลือดน้อยกว่า

ยา loop diuretic ออกฤทธิ์ที่ thick ascending limb ของ loop of Henle ยับยั้ง Na-K-2Cl carrier system และอาจออกฤทธิ์ที่ proximal และ distal tubules ด้วย ยา thiazide ขับปัสสาวะได้ผลดีใน คนสูงอายุ, คนอ้วน, คนผิวดำ, ผู้ที่มีปริมาตรเลือดเพิ่มขึ้น, plasma renin activity ต่ำ, ผู้ป่วย isolated systolic hypertension, และยังลดการสูญเสียแร่ธาตุของ

กระดูกในสตรีสูงอายุที่เสี่ยงต่อโรคกระดูกพรุน และได้ผลในคนสูบบุหรี่มากกว่าคนไม่สูบบุหรี่

ยาขับปัสสาวะชนิดเก็บโปแตสเซียม (potassium-sparing) ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับ โซเดียมและการขับโปแตสเซียมที่ distal tubule โดย spironolactone ยับยั้ง aldosterone ที่ aldosterone receptor ของ distal tubule และ amiloride, triamterene ยับยั้ง active transport ของโซเดียมและโปแตสเซียมโดยตรงที่ distal tubule, cortical collecting tubule, และ collecting duct ยับยั้งฤทธิ์ของ aldosterone ด้วย และ amiloride อาจยับยั้ง Na-K-ATPase ยา กลุ่มนี้มีฤทธิ์อ่อน แต่เพิ่มผลของยา thiazide, loop diuretic และยาลดความดันโลหิตอื่น ยาลดการสูญเสียโปแตสเซียม และแมกนีเซียมด้วย อาจทำให้ระดับโปแตสเซียมในเลือดสูงกว่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคไตบกพร่อง, เบาหวาน, ผู้ป่วยที่ได้รับยา ACEI หรือ NSAIDs หรือ โปแตสเซียมชนิดชดเชย

Beta blockers

ออกฤทธิ์ยับยั้ง beta adrenergic receptor ของระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ลดแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ ทำให้ลด cardiac output และลด reflex tachycardia ที่เกิดจากยาในกลุ่ม vasodilators ยาลดการหลั่ง renin ที่ไตด้วย จึงเหมาะกับผู้ป่วยที่มีระดับ renin สูง ยา beta blockers นอกจากลดความดันโลหิตแล้วยังเหมาะกับผู้ป่วยที่มี angina pectoris, กล้ามเนื้อหัวใจตายเรื้อรังมาก่อน, หัวใจวายที่ stable แต่ห้ามหยุดยาทันทีเพราะอาจเกิดอันตราย ต้องค่อยๆ ลดขนาดยาและหยุดยาลงนานกว่า 2 สัปดาห์ ยา ยังได้ประโยชน์ในผู้ที่มีอาการสั่นจากการวิตกกังวล หรืออาการปวดหัวไมเกรน ยาที่ออกฤทธิ์ที่ beta-1 receptor ดีกว่า beta-2 receptor (cardio-selective) ได้แก่ atenolol, metoprolol, acebutolol, bisoprolol, betaxolol เป็นต้น เพราะผลที่ทำให้หลอดเลือดและหลอดเลือดหดตัวน้อยกว่า จึงอาจได้ประโยชน์กว่ายาที่ออกฤทธิ์ทั้ง beta-1 และ

beta-2 receptor เท่ากัน (เช่น carteolol, carvedilol, labetalol, nadolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol) ในผู้ป่วยหอบหืด, COPD, เบาหวาน หรือโรคหลอดเลือดส่วนปลาย แต่เมื่อขนาดยามากขึ้นยาออกฤทธิ์ทั้ง beta-1 และ beta-2 receptor (nonselective) ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง alpha adrenergic receptor ด้วยเช่น labetalol, carvedilol ลด peripheral vascular resistance และอาจป้องกันการผลที่ไม่พึงประสงค์และหลอดเลือดหดตัวจากยา ยาที่มี intrinsic sympathomimetic activity (ISA) ได้แก่ pindolol, carteolol, acebutolol และ penbutolol ยาในขนาดต่ำไม่ลดอัตราเต้นของหัวใจ cardiac output และการไหลเวียนเลือดส่วนปลาย ยาอาจได้ประโยชน์ในผู้ป่วยที่มี borderline CHF, sinus bradycardia, vasospasm และโรคหลอดเลือดส่วนปลาย แต่อาจไม่เหมาะกับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของกล้ามเนื้อหัวใจตาย

ยา propranolol, metoprolol และ labetalol ถูกกำจัดทางตับ ยา propranolol และ metoprolol มี first pass metabolism มากและสามารถใช้วันละ 2 ครั้ง ยา atenolol และ nadolol ถูกกำจัดทางไต และมีค่าครึ่งชีวิตยาว ใช้เพียงวันละ 1 ครั้งและต้องระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคไต ยา carteolol และ penbutolol ถูกขับทางไตมากกว่าทางตับ ใช้เพียงวันละ 1 ครั้งเช่นกัน ยา pindolol, timolol, acebutolol ถูกกำจัดทางตับมากกว่าทางไตใช้วันละ 2 ครั้ง แต่ยา betaxolol, bisoprolol สามารถใช้วันละ 1 ครั้ง

ผลข้างเคียงของยา beta blocker ที่สำคัญคือ หัวใจเต้นช้า, AV conduction ผิดปกติ, left ventricular failure, อาการน้ำตาลต่ำถูกบดบัง และยับยั้ง gluconeogenesis ทำให้น้ำตาลต่ำคงอยู่นาน, หลอดลมหดตัวในผู้ป่วยหอบหืดและ COPD, คัดแน่นจมูก, ระดับ triglycerides สูงขึ้น HDL-cholesterol ต่ำลง (ยกเว้นยาที่มี ISA) ยาที่ยับยั้ง beta-2 receptor ที่กล้ามเนื้อ arteriole อาจทำให้เกิด Raynaud's phenomenon และต้องระวังการใช้ยากับผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดส่วนปลายรุนแรงที่มีอาการปวดขณะพักหรือเป็นแผล

แล้วหายยาก ยา beta blockers ชนิดที่ผ่านเข้าระบบประสาทส่วนกลางได้ดี (เช่น propranolol, penbutolol, carvedilol, acebutolol, labetalol, metoprolol, timolol) อาจทำให้มีอาการผื่นมาก ผื่นร้าย ตื่นเต้น สับสน หดหู่ ได้

Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)

เป็นยาที่ยับยั้งเอนไซม์ ACE ซึ่งมีอยู่ในเนื้อเยื่อหลายชนิด ที่สำคัญคือที่ endothelial cell ของหลอดเลือดและที่ไต เอนไซม์ ACE ทำหน้าที่เปลี่ยน angiotensin I เป็น II ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวอย่างแรงและกระตุ้นการหลั่ง aldosterone ยา ACEI ยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือด, renin-angiotensin-aldosterone system, ยับยั้งการสลายของ bradykinin, กระตุ้นการสร้างสารขยายหลอดเลือด ได้แก่ prostaglandin E₂, prostacyclin, nitric oxide และอาจลด sympathetic activity ด้วย ACEI สามารถลดความดันโลหิตในผู้ที่มีระดับ renin ในพลาสมาปกติและมี ACE activity ปกติ ยาเหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีโปรตีนออกมาในปัสสาวะมาก หรือมีการทำงานของไตผิดปกติเพื่อชะลอการดำเนินโรคไปเป็นโรคไตระยะสุดท้าย แพทย์บางคนแนะนำให้ใช้กับเบาหวานทั้งชนิดที่ 1 และ 2 ที่ไม่มีโปรตีนในปัสสาวะเล็กน้อย (microalbuminuria), หรือใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะในผู้ป่วยโรคหัวใจวาย, และยังสามารถใช้กับผู้ที่ไม่มีอาการแต่มี ejection fraction ลดลงซึ่งเกิดจากเคยมีกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือเกิดจากจากสาเหตุอื่น

ผลข้างเคียงที่สำคัญของยาคือการลดความดันโลหิตรุนแรง พบในคนที่มีหลอดเลือด renal artery ตีบ (stenosis) ทั้ง 1-2 ข้าง ซึ่งทำให้เกิดไตวายเฉียบพลันได้ และพบในคนที่ขาดโซเดียมและสารน้ำ, ไอเรื้อรังพบ 10% (อาจถึง 20%) และอาจรุนแรงถึงกับต้องหยุดยา (แนะนำให้ใช้ ARB แทน), ระดับโพแทสเซียมในเลือดสูงขึ้นซึ่งพบในคนสูงอายุ คนที่ใช้ยาเสริมโพแทสเซียม ยาขับปัสสาวะชนิดเก็บโพแทสเซียม หรือยา NSAIDs

และในคนที่มีโรคไตหรือ renal tubular acidosis type IV ซึ่งพบบ่อยในผู้ป่วยเบาหวาน, ออกผื่น (10%) และรสชาติผิดปกติ (dysgeusia) (พบ 6%) ซึ่งพบในผู้ป่วยที่ใช้ captopril ซึ่งมีหมู่ sulhydryl มากกว่ากลุ่มที่ไม่มี (enalapril, lisinopril), มีน้ำท่วม, และที่รุนแรงได้แก่ angioedema, neutropenia, agranulocytosis, proteinuria, glomerulonephritis, acute renal failure เป็นต้น ห้ามใช้ยา ACEI กับสตรีตั้งครรภ์เด็ดขาดเนื่องจากทารกเกิดไดวายและเสียชีวิตได้ (มีรายงานในสตรีตั้งครรภ์ไตรมาสที่ 2 และ 3)

ยา ACEI ได้ผลในคนหนุ่มสาวมากกว่าคนสูงอายุผิวดำ ถ้าใช้ตามลำดับควบคุมความดันโลหิตสูงได้ประมาณ 40-50% ของผู้ป่วย และได้ผลน้อยลงใน isolated systolic hypertension ถ้าใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะหรือยา CCB จะลดความดันโลหิตได้มากขึ้น ACEI ลดการเสียชีวิตจากโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด (ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง), ลดจำนวนโรคหลอดเลือดสมองและโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย, และลดการเกิดหัวใจวายเมื่อเปรียบเทียบกับยาอื่น ยา ACEI ลดอัตราการตายและลดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือดได้พอๆกับยาขับปัสสาวะและ beta blocker แต่ดีกว่า CCB ในการลดอุบัติการณ์โรคหลอดเลือดโคโรนารีและโรคหัวใจวาย การใช้ยา ACEI ต้องเริ่มด้วยขนาดต่ำๆ ก่อน ยา enalapril และ lisinopril ใช้วันละ 1 ครั้ง, ยา benazepril, captopril, fosinopril, moexipril, quinapril, trandolapril ใช้วันละ 1-2 ครั้ง อาหารสามารถลดการดูดซึม captopril 30-40% แต่ไม่ลดการดูดซึมของ enalapril และ lisinopril

Angiotensin II receptor blockers (ARB)

ยายับยั้งผลของ angiotensin II ที่ AT₁ receptor ทำให้ลดการหดตัวของหลอดเลือดและการหดตัวของ efferent arterioles ของ glomerulus, ลดการหลั่ง aldosterone และ antidiuretic hormone (ADH) และลดการกระตุ้นระบบ

ประสาท sympathetic แต่ยาไม่ทำให้โอ มีอุบัติการณ์เกิดผื่นน้อย และไม่ยับยั้งการสลายของ bradykinin ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ลด fibrosis และ myocyte hypertrophy และเพิ่ม tissue plasminogen activator จึงยังไม่ทราบว่ายาให้ผลป้องกันหลอดเลือดได้ดีเหมือน ACEI หรือไม่ แต่พบว่า ARB ชะลอการดำเนินของโรคได้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และลด mortality และ morbidity ในผู้ป่วยโรคหัวใจวาย ยา ARB มีผลข้างเคียงบางอย่างคล้าย ACEI คือทำให้ระดับโพแทสเซียมสูงขึ้น ความดันโลหิตต่ำจนถึงไตวายในคนที่ bilateral renal artery stenosis และเกิด angioedema ได้ ยา ARB ตัวแรกคือ losartan ถึงแม้ฤทธิ์อ่อนกว่า ACEI แต่ยาตัวต่อมาคือ valsartan, irbesartan, candesartan, telmisartan, eprosartan มีฤทธิ์แรงพอกๆกับ ACEI และเมื่อใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะจะลดความดันโลหิตมากขึ้น

Calcium channel blockers (CCB)

ยาที่ยับยั้งที่ calcium channels ลดการเข้าเซลล์ของแคลเซียม ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจหดตัวน้อยลง หลอดเลือดส่วนปลายคลายตัวและหัวใจบีบตัวเบาลง (ยกเว้น amlodipine) และความดันโลหิตลดลง ยา nondihydropyridine CCB ยังลดอัตราเต้นของหัวใจและ AV conduction (diltiazem มีผลน้อยกว่า verapamil) และอาจเกิดหัวใจเต้นช้า, AV block และหัวใจล้มเหลว ยา dihydropyridine CCB (nifedipine, nicardipine, isradipine, felodipine, amlodipine) มีผลที่หัวใจลด AV conduction น้อยกว่า แต่อาจเกิด reflex tachycardia จากการลดความดันโลหิตต่ำซึ่งไปกระตุ้น baroreceptor (แต่ยังน้อยกว่า vasodilator) และอาจเกิดความดันโลหิตต่ำเฉียบพลันกระตุ้นให้เกิด angina (แก้ได้ด้วยยาใช้ยาชนิด sustained release) ผลข้างเคียงอื่นๆ คือ มึนงง ปวดหัว หน้าแดง เหงือกโต ขาบวมจากน้ำคั่ง ซึ่ง dihydropyridine CCB เป็นมากกว่า nondihydropyridine จากการขยายตัวของหลอดเลือดส่วนปลายมากกว่า

ขณะที่ nondihydropyridine CCB verapamil ทำให้เกิดท้องผูกมากกว่า (7%) และอาจเกิดหัวใจล้มเหลวในคนที่โรคหัวใจอยู่แล้ว ต้องระมัดระวังการใช้ nondihydropyridine verapamil หรือ diltiazem ร่วมกับ BB เพราะจะกด AV conduction, sinus node automaticity และ contractility มาก ยา CCB เพิ่ม mortality จาก acute coronary syndrome ยาเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหัวใจล้มเหลว กล้ามเนื้อหัวใจตายมากกว่า Di และ BB ผู้ป่วยเบาหวานที่ใช้ CCB มีอัตราการเกิดหัวใจล้มเหลวและกล้ามเนื้อหัวใจตายมากกว่าการใช้ ACEI แต่มีผู้แนะนำว่า CCB อาจป้องกันโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) ได้ดีกว่า คนพิการและคนสูงอายุอาจตอบสนองต่อ CCB ดีกว่า BB และ ACEI เมื่อใช้ CCB ร่วมกับ Di จะเพิ่มฤทธิ์กันน้อยกว่าการใช้ CCB หรือ Di ร่วมกับ BB, หรือ ACEI.

Peripheral alpha-1 receptor blockers (A1B)

ยา prazosin, terazosin, doxazosin ยับยั้ง alpha-1 receptor ที่ postsynaptic ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว หลอดเลือดขยายและความต้านทานหลอดเลือดส่วนปลายลดลง ความดันโลหิตจึงลดลง อาจมี reflex tachycardia ถ้าเป็นชนิด nonselective แต่อาการไม่รุนแรงเหมือนยาในกลุ่ม vasodilators (ถ้ายาไม่มีผลเปลี่ยน alpha-2 receptor activity จะไม่เกิด reflex tachycardia) หลังกินยา dose แรก 1-3 ชั่วโมงหรือหลังจากเพิ่มขนาดยาขึ้นอาจมีความดันโลหิตลดลงมาก, postural hypotension, มึนงง, ใจสั่น, ปวดศีรษะ, และเป็นลม ยา dose แรกจึงควรกินก่อนนอน อาการใจสั่น, รู้สึกหวั่นประหม่า ปวดศีรษะ และเวียนหัวเวลาลุกนั่งหรือยืนอาจเกิดได้แม้ใช้ยามานานแล้ว นอกจากนั้นการใช้ยาในขนาดสูงหรือการใช้ยาเป็นเวลานานอาจทำให้เกิดการคั่งโซเดียมและสารน้ำทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น จึงควรใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะเพื่อยังคงผลลดความดันโลหิต ยา A1B ไม่ทำให้เกิดระดับไขมันใน

เลือดผิดปกติเหมือนยาขับปัสสาวะหรือ BB และยังอาจทำให้ระดับ cholesterol ลดลงและ HDL-cholesterol เพิ่มขึ้น แต่ในการศึกษาพบว่ายาไม่มีผลในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนทั้งระบบหัวใจหลอดเลือดและโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) จากความดันโลหิตสูง ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ A1B ตามลำพัง แต่ควรใช้ร่วมกับยา Di, BB หรือ ACEI ในผู้ป่วยที่มีอาการต่อมลูกหมากโต (prostatism)

Central alpha-2 agonists (A2A)

ยา methyldopa, clonidine, guanabenz, guanfacine ลดความดันโลหิตด้วยการกระตุ้น alpha-2 receptor ในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้ลดการปล่อยกระแสประสาท sympathetic จาก vasomotor center ของสมอง เพิ่ม vagus activity และกระตุ้น alpha-2 receptor ที่ presynaptic ของระบบประสาทส่วนปลาย ทำให้ลด sympathetic tone ยาจึงลดทั้งอัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันโลหิต, cardiac output, renin activity ในพลาสมาและ baroreceptor reflex ปกติยาเหล่านี้ใช้เป็นยาอันดับสองเนื่องจากมียาอื่นที่ดีกว่าและผู้ป่วยหลายคนทนต่อยาไม่ได้จากผลข้างเคียง ง่วง หดหู่ อ่อนเพลีย ปากแห้ง เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ postural hypotension และเมื่อหยุดยาความดันโลหิตอาจกลับสูงขึ้นเท่าเดิมหรือสูงกว่าเดิมโดยเร็วจากการที่มีการหลั่ง noradrenaline ที่ presynaptic เพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อหยุดกระตุ้น alpha-2 receptor ยา clonidine, guanabenz, guanfacine ขนาดต่ำๆ อาจใช้ควบคุมความดันโลหิตอ่อนๆตามลำพังได้โดยไม่ต้องให้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ ยา methyldopa อาจทำให้เอ็นไซม์ตับเพิ่มขึ้น (เช่น SGOT, SGPT, alkaline phosphatase) ตับอักเสบ (อาจรุนแรง) ชีตจากเม็ดเลือดแดงแตก (hemolytic anemia) หรือมีการคั่งโซเดียมและสารน้ำเมื่อใช้มานาน

Arteriolar vasodilators

ยา hydralazine, minoxidil ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว (จากการเพิ่ม cGMP ในเซลล์) เกิดหลอดเลือดขยาย ความต้านทานหลอดเลือดส่วนปลายลดลง และความดันโลหิตลดลง ซึ่งทำให้มีการกระตุ้น baroreceptor เกิดการเพิ่มกระแสประสาท sympathetic จาก vasomotor center จึงมีผลให้เกิด reflex tachycardia, เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ, เพิ่ม cardiac output, เพิ่มการหลั่ง renin, เกิดการคั่งโซเดียมและสารน้ำ, ปวดหัว, ใจสั่น และอาจกระตุ้นให้เกิด angina, หัวใจวาย, pericardial effusion, T-wave change ยา minoxidil มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแรงกว่า hydralazine จึงอาจเกิดผล reflex tachycardia และผลอื่นๆ ดังกล่าวแล้วมากกว่า ผลการลดความดันโลหิตของยา vasodilators ลดลงเมื่อใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน ดังนั้นจึงควรให้ยา BB และ Di ก่อนสักระยะหนึ่ง จึงค่อยให้ยา vasodilator ร่วม ผู้ป่วยที่ใช้ยา BB ไม่ได้ อาจใช้ยา clonidine แทน ยา minoxidil อาจทำให้มีขนขึ้นตามใบหน้า หน้าอก หลัง แขน ขณะที่ยา hydralazine อาจเกิดปวดศีรษะจากหลอดเลือดขยาย, lupus-like syndrome, ไข้, ผิวหนังอักเสบ, peripheral neuropathy, และตับอักเสบ เป็นต้น ยากลุ่มนี้จึงไม่ค่อยนิยมใช้ในปัจจุบัน

Postganglionic sympathetic inhibitors

ยา guafethidine และ guanadrel ออกฤทธิ์ลด noradrenaline จากปลายประสาท postganglionic sympathetic และยับยั้งการหลั่ง noradrenaline เมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sympathetic ทำให้ cardiac output ลดลง ความต้านทานหลอดเลือดส่วนปลายลดลง และความดันโลหิตลดลง แต่ยาอาจมีผลข้างเคียง postural hypotension, คั่งน้ำ, น้ำหนักเพิ่ม, เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ, ท้องเสีย ยากลุ่มนี้จึงไม่นิยมใช้ในปัจจุบัน

Reserpine

เป็นยาที่ยับยั้งเส้นประสาท sympathetic ส่วนปลายโดยลด noradrenaline ที่ปลายประสาท sympathetic และยับยั้งการขนส่ง noradrenaline เข้าเก็บที่ granule ในปลายประสาท ดังนั้นเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sympathetic จะมี noradrenaline ถูกหลั่งออกมาน้อย ทำให้ลด sympathetic tone ลดความต้านทานหลอดเลือดส่วนปลาย ลดความดันโลหิต และทำให้ parasympathetic activity เด่น ทำให้แน่นจุก หัวใจเต้นช้า กรดในกระเพาะมาก (เกิดแผลในกระเพาะอาหารได้) ท้องเสีย ยาอาจทำให้เกิด mental depression จากการลด catecholamine และ serotonin ในสมอง บรรเทาได้ด้วยการใช้ยาขนาดต่ำลง ยายังทำให้เกิดการคั่งโซเดียมและน้ำ เมื่อใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะจะลดความดันโลหิตได้ดี

บรรณานุกรม

1. พีระ บุรณะกิจเจริญ. 1999 WHO/ISH Guidelines for the Management of Hypertension. คลินิก 2544; 17(3):187-98.
2. Carter BL, Saseen JJ. Hypertension. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM eds. *Pharmacotherapy, a Pathophysiologic Approach*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2002:157-83.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289:2560-72.
4. Chobanian AV, Hill M. National Heart, Lung and Blood Institute Workshop on Sodium and Blood Pressure: a critical review of current scientific evidence. *Hypertension* 2000; 35:858-63.
5. Facts and Comparisons Publishing Group. Antihypertensives. In: *Drug Facts and Comparisons 2003 Pocket Version*. St. Louis: Facts and Comparisons, 2003: 274-305.
6. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern med* 1997; 157:2413-46.
7. Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ. Essential hypertension. In: Koda-Kimble MA, Young LY, Kradjan WA, Guglielmo BJ. *Handbook of Applied Therapeutics*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:11.1-11.17.
8. Massie BM. Systemic hypertension. In: Tierney LM Jr, McPhee SJ, Papadakis MA eds. *Current Medical Diagnosis & Treatment 2003*. 42nd ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill 2003: 409-34.
9. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment of Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3413-21.
10. Pearson TA, Bazzarre TL, Daniels SR, et al. American Heart Association guide for improving cardiovascular health at the community level. *Circulation* 2003; 107: 645-51.
11. Oradell NJ. *Physicians' Desk Reference*. 57th ed. Medical Economics 2003.
12. Roccella EJ, Kaplan NM. Interpretation and evaluation of clinical guidelines. In: Izzo JL, Jr, Black HR eds. *Hypertension Primer*. Dallas Tex: American Heart Association 2003; 126-7.
13. Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW. Hypertension. In: Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Hamilton CW. *Pharmacotherapy Handbook*. 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2003: 83-98.
14. Whelton PK, He J, Appel LJ, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288: 1882-8.
15. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, et al. for Second Australian National Blood Pressure Study Group. A comparison of outcomes with angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:583-92.

NEW DRUGS

Levetiracetam: ยารักษาโรคลมชักตัวใหม่

รศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Abstract

Levetiracetam is the newest antiepileptic drug with novel mechanism of antiepileptic action. Clinical trial has confirmed the extraordinary efficacy of levetiracetam as an add-on therapy in all types of partial seizures and there is a tendency that levetiracetam is effective as monotherapy in partial seizures. In addition, there is preliminary evidence to indicate that levetiracetam is effective in generalized seizures. Levetiracetam has a straightforward pharmacokinetic with rapid and almost completely absorbed from gastrointestinal tract, negligible binding to plasma proteins, and is mainly excreted by renal route and minimally metabolized by cytochrome P450 system. With these properties in mind, this drug therefore has minimal interactions with other drugs including the current antiepileptic drugs in clinical use. Levetiracetam has a plasma half-life of 6 hours but its therapeutic half-life is longer which allows for twice daily dosing. Steady state plasma levels are achieved within approximately 2-3 days after dosing. Levetiracetam has a well tolerability profile, its adverse events are usually mild in nature. Adverse events that usually encountered are somnolence, asthenia, and dizziness and these adverse events usually subside after continuous use. The availability of novel antiepileptic drug such as levetiracetam offers an attractive alternative for the treatment of epilepsy

บทคัดย่อ

Levetiracetam เป็นยารักษาโรคลมชักตัวล่าสุดที่มีกลไกการออกฤทธิ์แปลกใหม่กว่ายารักษาโรคลมชักที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน การศึกษาทางคลินิกยืนยันว่า levetiracetam มีประสิทธิผลแบบ add-on ที่ดีมากในการรักษา partial seizures ทุกชนิด และมีแนวโน้มว่าจะสามารถใช้รักษา partial seizures แบบยาเดี่ยวได้ นอกจากนี้ ยังมีหลักฐานเบื้องต้นที่ชี้ว่า levetiracetam มีประสิทธิผลในการรักษาโรคลมชักชนิด generalized seizures ได้อีกด้วย Levetiracetam มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่ซับซ้อน โดยถูกดูดซึมได้ดีและเร็วจากทางเดินอาหาร ไม่จับกับพลาสมาโปรตีน ถูกกำจัดออกทางปัสสาวะเป็นหลักและถูกแปรสภาพโดย cytochrome P450 น้อยมาก ดังนั้น จึงเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นค่อนข้างน้อย Levetiracetam มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 6 ชั่วโมง แต่ครึ่งชีวิตของฤทธิ์รักษาจะนานกว่านั้น ทำให้สามารถให้ยาวันละ 2 ครั้งได้ ระดับยาในพลาสมาเกิดภายใน 2-3 วันหลังได้รับยา ผลข้างเคียงของยาค่อนข้างน้อยและมีการไม่รุนแรง อาการข้างเคียงที่เกิดบ่อยได้แก่ ง่วงนอน ไม่มีแรง และเวียนศีรษะ ซึ่งจะค่อยๆลดความรุนแรงลงเมื่อใช้ยานานขึ้น การมี levetiracetam เป็นการเปิดโอกาสให้มีทางเลือกใช้ยารักษาโรคลมชักมากขึ้นอีกตัวหนึ่ง

โรคลมชักเป็นโรคเรื้อรังของสมองที่มีพยาธิสรีรวิทยาที่ซับซ้อนและยังไม่เข้าใจกันมากนัก โรคนี้รักษายากและอาจต้องรักษาตลอดชีวิต ถ้าควบคุมอาการของผู้ป่วยไม่ได้หรือควบคุมได้ไม่เพียงพอ และผู้ป่วยเกิดอาการชักหรือ seizures ขึ้น สมองจะถูกทำลายมากขึ้น ดังนั้น ยาที่ใช้รักษาโรคนีจึงต้องมีประสิทธิผลสูง มีความปลอดภัย และรบกวนต่อการดำรงชีวิตประจำวันของผู้ป่วยน้อย ในอดีต ยารักษาโรคลมชักมีให้เลือกใช้จำกัดมากและขาดการพัฒนาใหม่เป็นเวลานาน จนกระทั่งในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา จึงปรากฏยารักษาโรคลมชักใหม่สู่ท้องตลาดให้เลือกใช้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม การรักษาโรคลมชักยังประสบปัญหาต่างๆเหมือนเดิม ประสิทธิภาพของการรักษายังไม่ดีขึ้นกว่าเดิมมากนัก มีผู้ป่วยประมาณ 50% ที่สามารถรักษาให้ปลอดจากการชักหรือควบคุมอาการได้น่าพอใจถ้ายังรับประทานยาอย่างถูกต้องเหมาะสม ผู้ป่วยอีก 25% ที่อาการของโรคลมชักควบคุมได้ไม่เป็นที่น่าพอใจ ในขณะที่อีก 25% ไม่สามารถควบคุมอาการได้ซึ่งอาจเป็นเพราะอาการของผู้ป่วยรุนแรงมากเกินไป ผู้ป่วยได้รับการรักษาซ้ำเกินไป ผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของยาไม่ได้ ผู้ป่วยไม่รับประทานยาตามที่แพทย์สั่ง หรือจากเหตุผลอื่นๆ นอกจากนี้ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ไม่เหมาะสมของยายังอาจมีผลกระทบที่สำคัญต่อการรักษาอีกด้วย

Levetiracetam (Keppra®) เป็นยารักษาโรคลมชักตัวใหม่ที่มีจำหน่ายในหลายประเทศ และได้รับอนุมัติให้จำหน่ายในประเทศไทยแล้ว เช่นเดียวกับยารักษาโรคลมชักตัวใหม่อื่นๆ Levetiracetam ยังไม่ได้

รับอนุมัติให้ใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรคลมชักในขณะนี้ แต่ได้รับอนุมัติให้ใช้รักษาโรคลมชักชนิด partial seizures โดยเสริมไปกับยารักษาโรคลมชักที่ผู้ป่วยใช้อยู่ก่อนแล้ว (add-on therapy) แต่ในการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ มีหลักฐานว่า levetiracetam อาจสามารถใช้กับโรคลมชักชนิด generalized seizures ได้และอาจสามารถใช้เป็นยาเดี่ยวได้อีกด้วย นอกจากนี้ ยังมีหลักฐานเบื้องต้นว่า levetiracetam อาจสามารถต้านการดำเนินของโรคหรือป้องกันการเกิดโรคลมชักได้ ยานี้มีคุณสมบัติเภสัชจลนศาสตร์ที่ตรงไปตรงมาและไม่ถูกกำจัดโดย cytochrome P450 จึงทำให้ยานี้ใช้ได้ง่าย สะดวก และมีปฏิกิริยากับยาอื่นน้อย

Levetiracetam เป็น S-enantiomer ของอนุพันธ์ของ pyrrolidone มีชื่อทางเคมีว่า α -ethyl-2-oxo-1-pyrrolidine acetamide

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Levetiracetam ได้รับการศึกษาและพัฒนาครั้งแรกในฐานะเป็นยาระงับอาการวิตกกังวลและเพิ่มการทำงานด้านสติปัญญา แต่ผลการศึกษาไม่สามารถยืนยันประสิทธิภาพดังกล่าวได้ชัดเจน ในทางตรงข้าม กลับพบว่า levetiracetam มีประสิทธิผลในการควบคุมอาการของโรคลมชัก จึงมีการศึกษาฤทธิ์ระงับอาการของโรคลมชักอย่างกว้างขวางในสัตว์ทดลองและในผู้ป่วยโรคลมชัก ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า levetiracetam มีฤทธิ์ที่เด่นชัดและแตกต่างจากยารักษาโรคลมชักอื่นๆ โดยสามารถยับยั้ง seizures ในหนูถีบจักรที่ได้รับยา

pentylenetetrazol ในขนาดที่ไม่ทำให้เกิดการชักหรือได้รับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในปริมาณที่ไม่ทำให้เกิดการชักผ่านทางกระจกตา (kindled with pentylenetetrazol or corneal electroshocks)¹ หรือผ่านไฟฟ้าเข้าไปที่ amygdala ซ้ำๆ กัน (amygdala kindling) ได้² รูปแบบจำลองในสัตว์ทดลองเหล่านี้เป็นตัวแทนของโรคลมชักชนิด partial seizures ในคน Levetiracetam ยังมีฤทธิ์ในการป้องกัน audiogenic seizures ในหนูขาวและหนูถีบจักรสายพันธุ์ที่ไวต่อการกระตุ้นด้วยเสียง ซึ่งรูปแบบจำลองนี้เป็นตัวแทนของโรคลมชักชนิด generalized epilepsy³ นอกจากนี้ levetiracetam อาจมีฤทธิ์ในการป้องกันการเกิดโรคหรือการดำเนินของโรคลมชัก (antiepileptogenic activity) ด้วย โดยพบว่า levetiracetam สามารถป้องกันการเกิด pentylenetetrazol kindling ในหนูถีบจักรและ amygdala kindling ในหนูขาวได้^{2,4}

กลไกการออกฤทธิ์

Levetiracetam มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างจากยารักษาโรคลมชักอื่นๆ โดยไม่มีผลต่อการปล่อยไฟฟ้าออกจากเซลล์ประสาทปกติ แต่จะยับยั้งการกระจายของไฟฟ้าในปริมาณมากที่ปล่อยออกจากเซลล์ประสาทที่ผิดปกติ Levetiracetam ไม่มีปฏิกิริยากับสารสื่อประสาทในสมอง ไม่ว่าจะเป็นในด้านการเพิ่มหรือลดปริมาณของสารสื่อประสาท⁵ การจับกับตัวรับ (receptor) ที่เป็นตำแหน่งการออกฤทธิ์ของสารสื่อประสาท กระบวนการนำสารสื่อประสาทกลับเข้าเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้อง รวมทั้ง

ion channels ต่างๆ⁵ ดังนั้น กลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงของ levetiracetam ยังไม่ทราบแน่ชัด เพียงแต่ทราบว่า levetiracetam จับกับ membrane ของเซลล์ที่พบเฉพาะในสมองเท่านั้น⁶ ซึ่งสัมพันธ์กับการที่ยานี้มีฤทธิ์เด่นชัดเฉพาะกับระบบประสาทส่วนกลาง และมีผลต่อระบบต่างๆ ภายนอกสมองน้อยมาก

เภสัชจลนศาสตร์

Levetiracetam ดูดซึมได้ดีและเกือบหมดจากทางเดินอาหารโดยมี bioavailability เกือบ 100% ระดับยาสูงสุดในพลาสมาส่วนใหญ่เกิดภายใน 0.6-1.3 ชั่วโมง⁷ อาหารไม่รบกวนปริมาณยาที่ถูกดูดซึม แม้ว่าอัตราเร็วของการดูดซึมอาจจะช้าลงถ้ารับประทาน levetiracetam พร้อมอาหาร⁷ ยานี้ไม่จับกับพลาสมาโปรตีนอย่างมีนัยสำคัญ⁷ ปริมาตรการกระจายตัวของ levetiracetam อยู่ระหว่าง 0.5-0.7 ลิตร/กก⁷ ซึ่งอยู่ในช่วงเดียวกับยารักษาโรคลมชักอื่นๆ Levetiracetam ผ่านเข้าน้ำไขสันหลังและน้ำนอกเซลล์ (extracellular fluid) ของสมองได้ง่าย⁷ Levetiracetam ถูกแปรสภาพในคนน้อยมาก ตรวจพบยานี้ในรูปเดิมในปัสสาวะได้ 66% ของปริมาณยาที่ได้รับ อีก 24% พบในรูปเมแทบอลิท์หลักซึ่งไม่มีฤทธิ์ของ levetiracetam⁷ เมแทบอลิท์นี้เกิดจากการ hydrolysis ของกลุ่ม acetamide ของ levetiracetam^{5,8} ปฏิกิริยา hydrolysis นี้ไม่ได้เกิดจาก cytochrome P450 (CYP) ใดๆของตับ⁹ แต่เกิดในเนื้อเยื่อต่างๆรวมทั้งในเม็ดเลือดแดง⁶ อวัยวะหลักที่กำจัด levetiracetam คือไต⁷ โดย 93% ถูกขับ

ออกมาใน 48 ชั่วโมงแรก อีก 0.3% ถูกกำจัดออกทางอุจจาระ ค่าเหล่านี้ไม่เปลี่ยนไปตามขนาดยาในช่วง 500-5000 มก ครึ่งชีวิตของ levetiracetam จะนานขึ้นเช่นกันในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง⁷ ในกรณีนี้ การขับ levetiracetam ทางปัสสาวะจะสัมพันธ์โดยตรงกับอัตราเร็วในการกำจัด creatinine (creatinine clearance)⁷

ครึ่งชีวิตของ levetiracetam ในพลาสมาคือ 6-8 ชั่วโมง ค่านี้ไม่เปลี่ยนไปตามขนาดยา ทางที่ให้ยา หรือการให้ยาหลายครั้ง ครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้นไปเป็น 10-11 ชั่วโมงในผู้สูงอายุ และลดลงเป็น 6 ชั่วโมงในเด็กอายุ 6-12 ปี⁷ ระดับยาในพลาสมาจะคงที่หลังให้ยาวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 2 วัน⁷ ระดับยาสูงสุดในซีรัมและพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve) จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับขนาดที่ได้รับ นั่นคือ levetiracetam มีเภสัชจลนศาสตร์เป็นเส้นตรง (linear kinetics)⁷

ปฏิกิริยากับยาอื่น

ระบบเอนไซม์ CYP มีความสำคัญอย่างยิ่งวด โดยทำหน้าที่แปรสภาพยาหลากหลายชนิด รวมทั้งยารักษาโรคลมชักต่างๆ ตัวอย่างเช่น CYP2C9 และ CYP2C19 จำเป็นสำหรับการ hydrolysis ของ phenytoin และ CYP3A4 จำเป็นสำหรับการแปรสภาพ carbamazepine (โดยผ่านทาง epoxidation)⁵, clonazepam, trimethadione, tiagabine, ethosuximide และ zonisamide นอกจากนี้ felbamate, stiripentol, oxcarbazepine, etorobarb และ tiagabine ถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ของ

ระบบ CYP ด้วย มีเอนไซม์ 3 ชุดของตระกูล CYP2 ที่รับผิดชอบในการทำให้เกิด desaturation ขั้นสุดท้ายในโมเลกุลของ valproic acid ให้กลายเป็น 4-ene-valproic acid ซึ่งเป็นเมแทบอลิท์ที่คาดว่าอาจเกี่ยวข้องกับความเป็นพิษต่อดับของ valproic acid ยาที่ถูกแปรสภาพโดย CYP เอนไซม์ชนิดใดชนิดหนึ่งอาจเกิดปฏิกิริยากับยาอื่นที่ถูกแปรสภาพโดยเอนไซม์ชนิดเดียวกัน¹⁰

ส่วนใหญ่ปฏิกิริยาระหว่างยารักษาโรคลมชักและยารักษาโรคลมชักกับยาอื่นที่มีความสำคัญทางคลินิกเกิดในระดับของการแปรสภาพยา กลไกที่สำคัญที่สุดคือการเร่งหรือการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 รวมทั้งเอนไซม์ glucuronyl transferase หรือ epoxide hydrolase รวมทั้ง CYP ต่างๆ เนื่องจาก levetiracetam ถูกแปรสภาพด้วย CYP น้อยมาก ดังนั้น โอกาสที่จะเกิดปฏิกิริยากับยารักษาโรคลมชักอื่นหรือยาอื่นจึงน้อยมาก และจากการศึกษาทางคลินิกด้านปฏิกิริยาของ levetiracetam กับยารักษาโรคลมชักอื่นและยาอื่นยืนยันว่ายาไม่เกิดปฏิกิริยากับยาอื่น คุณลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์สรุปอยู่ในตารางที่ 1

ผลข้างเคียง

จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า ปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์ (adverse events) ที่เกิดจาก levetiracetam คือ เวียนศีรษะ ไม่มีแรง และง่วงนอน¹³ ปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์เหล่านี้สัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้โดยมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นเมื่อเพิ่มขนาดยา ปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นที่

พบมากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ เช่น มีอาการหลงลืม อารมณ์แปรปรวน ประสาทไว (nervousness) เป็นต้น มีผู้ป่วยถอนตัวจากการศึกษาทางคลินิกจากสาเหตุของปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์น้อยมาก ปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์นี้สามารถป้องกันได้โดยการเพิ่มขนาดยาขึ้นอย่างช้า ๆ และมีการทนต่อปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์เมื่อ

ใช้ยาติดต่อกันนานขึ้น ตารางที่ 2 เปรียบเทียบปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก levetiracetam และยาหลอกในการศึกษาทางคลินิก ส่วนตารางที่ 3 แสดงอัตราที่ผู้ป่วยบ่นเกี่ยวกับปรากฏการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก levetiracetam เปรียบเทียบกับยารักษาโรคลมชักตัวใหม่อื่น ๆ

ตารางที่ 1 เกณฑ์จลนศาสตร์ของ levetiracetam โดยสรุป

ดูดซึมเร็วมากหลังรับประทานยา	- ~ 100% bioavailability ⁷ - ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเกิดภายใน 1.6-1.3 ชั่วโมง ⁷ - อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึม ⁷
Bioavailability เกือบ 100%	- ระดับยาคงที่ในเลือดเกิดหลัง 48 ชั่วโมง ⁷
จลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรง	- ตลอดช่วงที่ได้ผลในการรักษา (500-5000 มก) ⁷
ปริมาตรการกระจายตัว	- 0.5-0.7 ลิตร/กก ⁷
ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา	- จับน้อยกว่า 10% ⁷
ครึ่งชีวิต 6-8 ชั่วโมง ให้ยาวันละ 2 ครั้ง	- แม้ว่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้น แต่การทดสอบทางคลินิกแสดงประสิทธิผลที่ดีเมื่อให้ยาวันละ 2 ครั้ง ผลทางเภสัชวิทยาอยู่ได้นานถึง 30 ชั่วโมงหลังการให้ยาครั้งเดียว ¹¹
ยาถูกขับออกทางปัสสาวะ	- ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม 66%; ถูกขับออกในรูปเมแทบอลิต์ที่ไม่มีฤทธิ์ 24% ⁷
ไม่มีปฏิกิริยากับยาอื่น	- จากการศึกษาแบบ in vitro ไม่มีหลักฐานของการเหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์จากตับ ¹² - การทดสอบทางคลินิกไม่พบปฏิกิริยากับยาอื่น (phenytoin, carbamazepine, valproate, phenobarbital, lamotrigine, gabapentin, primidone) ⁷ - ไม่มีปฏิกิริยากับ valproate, phenytoin, ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทาน, digoxin หรือ warfarin ในการศึกษา specific interactions ⁷
ไม่ถูกแปรสภาพที่ตับ	- เมแทบอลิต์หลักเกิดจากการ hydrolysis ในเนื้อเยื่อต่างๆ และในเลือด ⁹

ตารางที่ 2 ปฏิกิริยาการไม่พึงประสงค์ของ levetiracetam ที่เกิดบ่อยที่สุด¹³

ปฏิกิริยาการไม่พึงประสงค์	เปอร์เซ็นต์ผู้ป่วย	
	Levetiracetam (n=672)	ยาหลอก (n=351)
เวียนศีรษะ	9.2	4.3
ไม่มีแรง	14.1	9.7
ง่วงนอน	14.9	9.7

ตารางที่ 3 อัตราที่ผู้ป่วยบ่นเกี่ยวกับปฏิกิริยาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก levetiracetam เทียบกับยารักษาโรคลมชักตัวใหม่อื่น ๆ¹⁴

ปฏิกิริยาการไม่พึงประสงค์	อัตราที่ผู้ป่วยบ่นเกี่ยวกับปฏิกิริยาการไม่พึงประสงค์ (%)					
	LEV*	GBP	TGB	VGB	LTG	TPM
เวียนศีรษะ	5	10	12	5	25	14
ง่วงนอน	6	10	3	11	7	20
ไม่มีแรง	6	6	6	10	7	0

*LEV=Levetiracetam, GBP=Gabapentin, TGB=tiagabine, VGB=Vigabatrin, LTG=Lamotrigine, TPM=Topiramate

ข้อบ่งใช้ ขนาดที่ใช้ และขนาดของเม็ดยา

Levetiracetam มีข้อบ่งใช้ในการรักษา partial epilepsy ทั้งชนิด simple partial และ complex partial epilepsy แบบ add-on therapy แม้จะมีแนวโน้มว่า levetiracetam อาจจะได้ผลสำหรับ generalized epilepsy และใช้เป็นยาเดี่ยวได้ก็ตาม แต่ขณะนี้ยังไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในสองกรณีหลังนี้ ขนาดของ levetiracetam ที่แนะนำคือ 500-5000 มก/วัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

Levetiracetam มีขนาดเม็ดยาให้เลือก คือ 250 มก (เม็ดสีน้ำเงิน), 500 มก (เม็ดสีเหลือง), 750 มก (เม็ดสีส้ม) และ 1000 มก (เม็ดสีขาว)

การศึกษาทางคลินิก

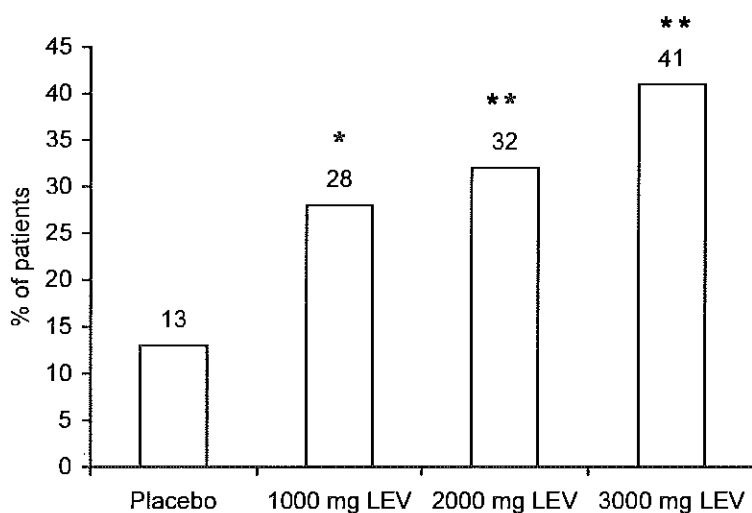
การประเมินประสิทธิผลของ levetiracetam

การประเมินประสิทธิผลทางคลินิก แบบ add-on therapy ของ levetiracetam เป็นเวลา 12-14 สัปดาห์ในผู้ป่วย partial epilepsy ที่ดื้อต่อการรักษา (refractory) 3 การศึกษาโดยการเพิ่ม levetiracetam ขนาดต่างๆเข้าไปในแผนการรักษาที่ใช้ยารักษาโรคลมชักชนิดอื่นอยู่ก่อนแล้ว การศึกษาแรก (N051) ทำในยุโรปโดยการเพิ่ม levetiracetam ขนาด 1000 มก/วัน และ 2000 มก/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁵ การศึกษาที่สอง (N132) ทำในสหรัฐ

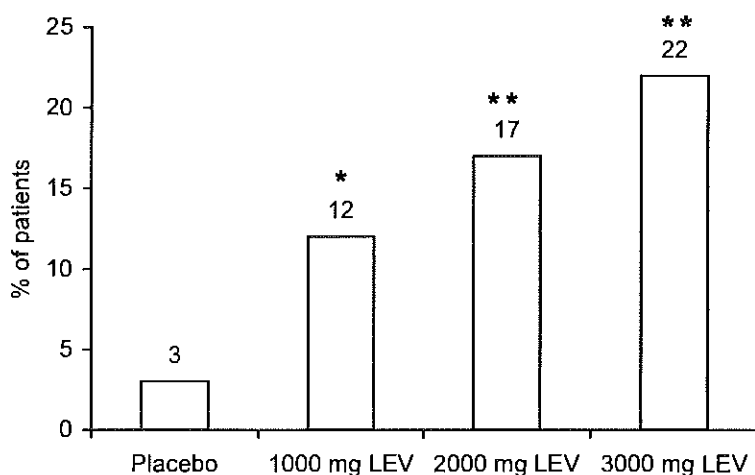
อเมริกาโดยการเพิ่ม levetiracetam ขนาด 1000 มก/วัน และ 3000 มก/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁶ และการศึกษาที่สาม (N138) ทำในยุโรปโดยการเพิ่ม levetiracetam ขนาด 3000 มก/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁷ ผลการศึกษาพบว่าเปอร์เซ็นต์ของผู้ป่วยที่มีอาการ partial seizures ลดลง $\geq 50\%$ และ $\geq 75\%$ ในการศึกษาเหล่านี้แสดงอยู่ในรูปที่ 1 และ 2 ตามลำดับ^{15,16,17}.

ประสิทธิผลใน partial seizures ชนิดต่างๆ

การประเมินประสิทธิผลทางคลินิกแบบ add-on therapy ของ levetiracetam ในผู้ป่วย partial seizures ชนิด IA (simple partial seizures), IB (complex partial seizures) และ IC (partial seizures with secondary generalization) ผลการศึกษาพบว่า levetiracetam ให้ประสิทธิผลสูงสุด



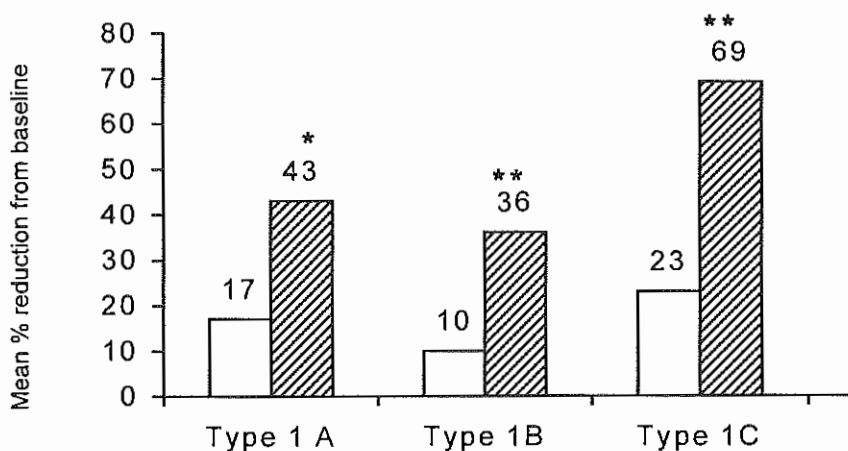
รูปที่ 1 เปอร์เซนต์ของผู้ป่วยที่มีอาการ partial seizures ลดลง $\geq 50\%$ ^{15,16,17}



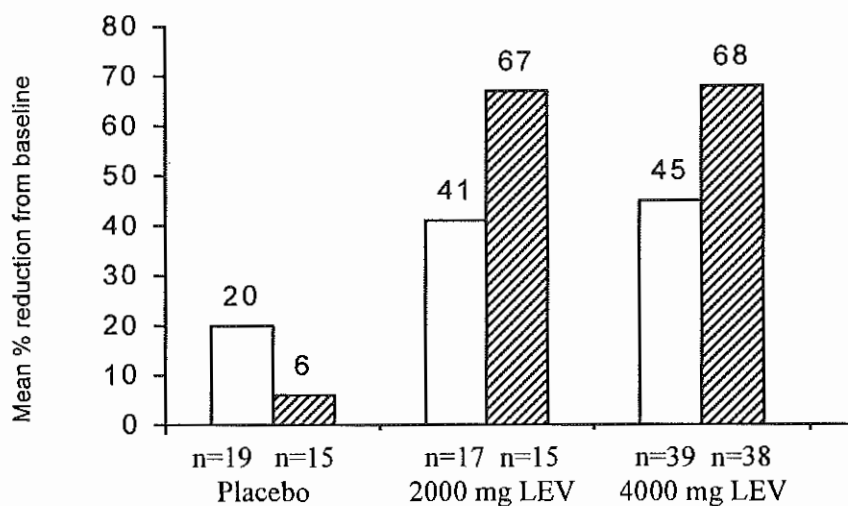
รูปที่ 2 เปอร์เซนต์ของผู้ป่วยที่มีอาการ partial seizures ลดลง $\geq 75\%$ ^{15,16,17}

ในผู้ป่วย partial seizures ชนิด IC รองลงมาคือ ชนิด IB และ IA ตามลำดับ รูปที่ 3 แสดงผลการรักษาเป็นค่ากลางของเปอร์เซ็นต์การลดลงของอาการที่ดีขึ้นกว่าก่อนการรักษาด้วย levetiracetam แบบ add-on เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁸

ประสิทธิภาพในการเป็นยาเดี่ยว มีการประเมินประสิทธิภาพทางคลินิกของ levetiracetam ในการเป็นยาเดี่ยว โดยเป็นการศึกษาต่อเนื่องจากการรักษาแบบ add-on therapy ผู้ป่วยที่ได้รับ levetiracetam แบบ add-on เป็นเวลา 12-14 สัปดาห์



รูปที่ 3 เปอร์เซ็นต์การลดลงของอาการที่ดีขึ้นกว่าก่อนการรักษาด้วย levetiracetam แบบ add-on ในผู้ป่วย partial seizures ชนิดต่าง ๆ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก¹⁸



รูปที่ 4 เปอร์เซ็นต์ค่ากลางของการลดลงของ partial seizures (คอลัมน์โปร่ง) และ generalized seizures (คอลัมน์เส้นทแยง) ตามขนาดของ levetiracetam ที่ให้แบบ add-on เมื่อเทียบกับยาหลอก (ดูรายละเอียดการศึกษาจากส่วนของเนื้อหา)²⁰

ดาห์และอาการของ refractory partial seizures สามารถควบคุมได้ $\geq 50\%$ จะได้รับการถอนยารักษาโรคลมชักอื่นอย่างช้าๆ ในช่วง 12 สัปดาห์ให้เหลือเพียงยา levetiracetam

ในการรักษา refractory partial seizures เพียงลำพังต่อไปอีก 12 สัปดาห์ การติดตามผลการรักษาพบว่า ผู้ป่วย 25% ที่ได้รับ levetiracetam ในการรักษาแบบยาเดี่ยวปราศจากอาการของโรคลมชักตลอดช่วงการรักษา¹⁹ อย่างไรก็ตาม levetiracetam ยังไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้ในการรักษา partial seizures แบบยาเดี่ยวในขณะนี้

ประสิทธิผลใน refractory seizures

การศึกษานี้ทำในผู้ป่วย refractory seizures ทั้งชนิด partial และ generalized seizures ที่ไม่สามารถควบคุมอาการได้ด้วยยารักษาโรคลมชัก 1-3 ตัวที่ผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาอยู่ก่อนแล้วอย่างน้อย 3 เดือนก่อนหน้านี้ ผู้ป่วยเหล่านี้จะถูกสุ่มให้ได้รับยาหลอกหรือ levetiracetam แบบ add-on วันละ 2000 มก และ 4000 มก ต่อไปเป็นเวลา 24 สัปดาห์ การศึกษาแสดงว่า levetiracetam ให้ประสิทธิผลที่ดีในการรักษาแบบ add-on สำหรับผู้ป่วย refractory seizures ทั้งชนิด partial และ generalized seizures²⁰ ดังแสดงในรูปที่ 4 แต่ขณะนี้ levetiracetam ยังไม่ได้รับอนุมัติให้ใช้รักษา generalized seizures แบบ add-on จนกว่าจะมีข้อมูลสนับสนุนประสิทธิผลมากกว่าที่มีอยู่ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wulfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998; 353:191-206.
2. Loscher W, Honack D. Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalised epilepsy in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 232:147-158.
3. International League Against Epilepsy. *Surgical Treatment for Epilepsy*. London: British Branch of the International League Against Epilepsy; 1991.
4. Loscher W, Honack D, Rundfeldt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284 (2): 474-79.
5. Roba J. Preclinical expert report on levetiracetam (Keppra). UCB Internal Report: RXLE 98L 3002. December 1998.
6. Noyer M, Gillard M, Matagne A, Henichart JP, Wulfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur J Pharmacol* 1995; 286:137-46.
7. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000; 85:77-85.
8. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wulfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998; 353:191-206.
9. Nicholas J-M, Collart P, Gerin B, Mather G, Trager W, Levy R, Roba J. In vitro evaluation of potential drug interactions with levetiracetam, a new antiepileptic agent. *Drug Metab Dispos* 1999; 27(2): 250-4.
10. Levy RH. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 1995 (Suppl. 5): S8-S13.
11. KeppraTM - Prescribing Information. UCB-Pharma AG, November 1999.
12. Kasteleijn-Nolst Trenite DGA, Marescaux C, Stodieck S, Edelbroek PM, Oosting J. Photosensitive epilepsy: a model to study the effects of antiepileptic drugs. Evaluation of the piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsy Res* 1996; 25:225-30.

13. Levetiracetam tablets (ucb L059). Safety update. UCB Internal Report: RXCE 99A 0802A. May 1999.
14. Levetiracetam tablets (ucb L059). Safety update. UCB Internal Report: RXCE 99A 0802A. May 1999.
15. Shorvon S. Clinical expert report on levetiracetam film-coated tablets. UCB Internal Report: RXCE 98M 1803. December 1998.
16. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F (deceased), Gauer LJ, Leppik I, the United States Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55:236-42.
17. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Loiseau P, for the European Levetiracetam Study Group. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. (Accepted in *Epilepsia* 2000).
18. UCB Internal Report: ARWE 00A 1121. January 2000.
19. Ben-Manachem E, Falter U, on behalf of all investigators in the European Levetiracetam Study Group. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. (Accepted in *Epilepsia* 2000).
20. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomised, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9:80-8-7.

SHORT COMMUNICATION

Serum Cholinesterase Activity in Spontaneously Hypertensive Rats

Jason Law¹, Iqbal Ramzan¹

¹*Faculty of Pharmacy, The University of Sydney, NSW 2006, Australia.*

Address correspondence and reprint requests to: Iqbal Ramzan, Faculty of Pharmacy, The University of Sydney, NSW 2006, Australia.

Key words: serum cholinesterase, spontaneously hypertensive rats

Introduction

Succinylcholine, a depolarising neuromuscular blocker, is used routinely to facilitate endotracheal intubation and provide muscle relaxation in surgery including in hypertensive patients¹. Succinylcholine being an ester drug is dependent entirely on hydrolysis by serum-(pseudo-or butyryl) cholinesterase for termination of its action². In spontaneously hypertensive rats (SHR), abnormalities in a number of hepatic enzymes have been noted³. Serum cholinesterase enzyme activity may thus be altered in spontaneously hypertensive rats (SHR) and in hypertension in general. The objective of this study was to examine the serum cholinesterase activity in SHR and in the related normotensive Wistar-Kyoto (WKY) rats. Specifically the hydrolysis rate of a model substrate of serum cholinesterase (acetylthiocholine) was determined⁴ in serum from SHR and WKY rats. In addition, the inhibition profile of a specific serum cholinesterase inhibitor, tetraisopropyl pyrophosphoramide, iso-OMPA⁵, was also examined in serum from these two groups of rats.

Materials and Methods

Two groups (n = 6) of rats were used: spontaneously hypertensive rats (SHR) and the related normotensive

Wistar-Kyoto (WKY) counterparts. Blood was obtained from these rats under brief ketamine/xylazine (50/3 mg/kg i.p.) anaesthesia and the harvested serum served as the source of the serum cholinesterase enzyme whose activity was estimated using a spectrophotometric technique⁴. Briefly this involved hydrolysis of a model substrate (acetylthiocholine) to yield thiocholine which reacted with a colour reagent (5,5-dithiobis-2-nitrobenzoic acid, DTNB) to form a yellow complex which was quantified at 412 nm. The rate of hydrolysis of the substrate over 10 min was thus a measure of the enzyme activity. The hydrolysis was carried out under various conditions as assay variables influence enzyme activity⁷. Inhibition profile of the enzyme from SHR and WKY rats was determined in the presence of 10, 100, 500 and 1000 μ M of the specific serum cholinesterase inhibitor, iso-OMPA; concentration eliciting 50 % inhibition (IC₅₀) was then calculated. Mean \pm SEM of the results are presented and P < 0.05 were considered statistically significant.

Results

One day prior to withdrawal of the blood sample for enzyme assay the blood pressure in SHR and WKY rats was 175 ± 4 and 146 ± 4 mm Hg respectively (P < 0.001). The hydrolysis of acetylthio-

choline was substantially faster in serum from SHR compared to WKY rats both at pH 7.4 and pH 8.0 (Table 1); thus the serum cholinesterase activity was higher in SHR. The elevated serum cholinesterase activity in SHR was not due to a novel or altered cholinesterase enzyme in SHR as the iso-OMPA inhibition profile of the enzyme was identical in SHR and WKY rats; iso-OMPA IC_{50} from SHR and WKY rats did not differ ($600 \pm 52 \mu M$ vs $620 \pm 47 \mu M$, $P > 0.05$).

Discussion

Spontaneously hypertensive rats (SHR) had elevated serum cholinesterase activity compared to normotensive Wistar-Kyoto rats. This finding is similar to a published report where SHR rats had

double the serum cholinesterase activity of WKY rats⁶. Thus the *in vivo* degradation of the ester depolarising neuromuscular blocker, succinylcholine, is likely to be faster leading to a greater requirement for this blocker. If these results are extrapolated to human hypertensive patients, then a resistance (higher dose requirements or more rapid recovery from paralysis) to the neuromuscular effects of succinylcholine and similar ester neuromuscular blockers like mivacurium may be expected. Clinical studies in hypertensive surgical patients undergoing anaesthesia and receiving succinylcholine or mivacurium are warranted to determine the clinical significance of this *in vitro* finding.

Table 1 Acetylthiocholine hydrolysis by serum cholinesterase from spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive (WKY) rats

Assay Condition	Hydrolysis rate (mole/ L/min $\times 10^{-6}$)		
	SHR	WKY	p
pH 7.4 (37 °C)	3.60 ± 0.12	2.63 ± 0.07	< 0.001
pH 8.0 (37 °C)	4.19 ± 0.18	3.06 ± 0.11	< 0.001
pH 8.0 (25 °C)	3.33 ± 0.11	2.46 ± 0.08	< 0.001

Values are mean \pm SEM, n = 6 rats in each group
(mean of 3 determinations in each rat)

References

1. Fujii Y, Tanaka H, Toyooka H. Circulatory responses to laryngeal mask airway insertion or tracheal intubation in normotensive and hypertensive patients. *Can J Anaesth* 1995; 42:32-6.
2. Holst-Larsen H. The hydrolysis of suxamethonium in human blood. *Br J Anaesth* 1976; 48:887-92.
3. Watanabe HK, Hoskins B, Ho IK. Sensitivity difference to hepatotoxicity of cocaine in spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats. *Alcohol Drug Res* 1987; 7: 363-70.
4. Ellman GL, Courtney KD, Andres Jr V et al. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol* 1961; 7:88-95.
5. Thomsen T, Zende B, Fisher JP et al. In vitro effects of various cholinesterase inhibitors on acetyl- and butyrylcholinesterase of healthy volunteers. *Biochem Pharmacol* 1991; 41:139-41.
6. Lim DK, Ito Y, Hoskins B et al. Comparative studies of muscarinic and dopamine receptors in three strains of rat. *Eur J Pharmacol* 1989; 165:279-87.
7. Hunter AR. Determination of the serum cholinesterase. *Br J Anaesth* 1970; 42: 872-4.

SHORT COMMUNICATION

Interaction of Mivacurium with Vecuronium or Succinylcholine: Isobolographic Analysis

Sirichai Krabesri¹, Iqbal Ramzan¹, Barbara Brandom²

¹Faculty of Pharmacy, The University of Sydney, NSW 2006, Australia

²Department of Anesthesiology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA.

Address correspondence and reprint requests to: Iqbal Ramzan, Faculty of Pharmacy, The University of Sydney, NSW 2006, Australia.

Key words: Mivacurium, vecuronium, succinylcholine, isobolographic analysis

Introduction

Synergism between nondepolarising agents mivacurium and pancuronium has been observed in patients¹ and vecuronium potentiated mivacurium's action *in vivo*². However, interactions between mivacurium and other blockers were also simply additive^{3,4}. Depolarising agent succinylcholine intensified pancuronium⁵ and vecuronium⁶ block but also had no effect on mivacurium's action^{7,8}. Thus combinations of neuromuscular blockers may produce either additive or synergistic effects. This study specifically examined interactions between mivacurium-vecuronium and mivacurium-succinylcholine *in vitro* using the rat phrenic nerve-hemi-diaphragm muscle preparation.

Materials and Methods

Rat hemi-diaphragms with attached phrenic nerves were mounted in 37 °C organ baths containing pH 7.4 Krebs buffer⁹. Supramaximal electrical stimuli (0.1 Hz, 0.2 msec duration) were delivered to the nerve and paralysis-concentration curves were constructed for mivacurium (Mv), vecuronium (Vc) and succinylcholine (SCH) in three sets of eleven preparations to yield concentrations at 50% paralysis (EC₅₀), defined as one dose equivalent unit, after fit to sigmoid E_{max} (Hill) equations. Eight preparations were

then used to generate three points on the isobole for Mv-Vc and Mv-SCH combinations in ratios of 1:1, 1:3 and 3:1 of their EC₅₀. For each interaction study, individual drugs were also used in 24 preparations with concentrations of 0.2, 0.4, 0.8, 1.2 and 1.6 of their EC₅₀ to construct their concentration-response curves. EC₅₀ estimates (± SEM) for each blocker were compared using ANOVA and Fisher's LSD test. Neuromuscular blocker interactions were assessed by constructing isobolograms¹⁰ by plotting the fraction of EC₅₀ of the single drugs on the dose unit co-ordinates together with the EC₅₀ of the various blocker combinations in the chosen dose field. If the fraction of EC₅₀ of a combination fell on the theoretical additive line, the effect of the drug mixture was additive, if points fell below the additive line, the interaction was synergistic and if the points fell above the line an antagonistic interaction was postulated. Single drug EC₅₀ values were compared with the drug-drug EC₅₀ values by unpaired t-test, P<0.05 was considered significant.

Results and Discussion

Mivacurium, vecuronium and succinylcholine concentrations at 50% paralysis (EC₅₀) were 3.26 ± 0.07, 3.01 ± 0.13 and 9.76 ± 0.52 µM respectively.

Mivacurium and vecuronium were equipotent but succinylcholine was one-third as potent as mivacurium and vecuronium ($P < 0.001$).

Experimentally determined EC_{50} of a mivacurium-vecuronium combination at a dose ratio of 3:1 fell significantly below the corresponding theoretical additive point (Table 1), indicative of synergism between these two blockers at this dose ratio. Interactions of mivacurium and vecuronium at 1:1 and 1:3 dose ratios were simply additive (Table 1). EC_{50} ratios of mivacurium and succinylcholine at all three dose combinations did not deviate significantly from the corresponding theoretical additive points, indicating simple additive interactions between mivacurium and succinylcholine (Table 1).

Table 1 Fraction of EC_{50} values for Mv-Vc and Mv-SCh combinations

Blocker Combination	Fraction of EC_{50}	
	Theoretical	Experimental
Mv-Vc (1:1)	1.03 ± 0.03	0.98 ± 0.05
Mv-Vc (1:3)	1.05 ± 0.04	0.94 ± 0.04
Mv-Vc (3:1)	1.02 ± 0.03	$0.88 \pm 0.03^*$
Mv-SCh (1:1)	1.00 ± 0.03	1.05 ± 0.04
Mv-SCh (1:3)	1.01 ± 0.03	1.04 ± 0.03
Mv-SCh (3:1)	1.01 ± 0.03	1.06 ± 0.04

Values are mean \pm SEM; * $P < 0.05$ compared to theoretical additive value; $n = 8$ for each combination

A 3:1 dose ratio combination of mivacurium with vecuronium was synergistic but not at the 1:1 or 1:3 dose ratios. The synergism was, however, minor and unlikely to be clinically significant and may be due to binding at both pre- and post-synaptic sites at the neuromuscular junction¹¹. This *in vitro* result is generally consistent with similar observations *in vivo* where combinations of structurally dissimilar neuromuscular blockers (e.g. vecuronium and mivacurium) were synergistic^{1,2}. Interactions

between mivacurium and succinylcholine, both ester drugs, but the former a depolarising agent and the latter a non-depolarising agent were simply additive at all three dose ratios studied.

References

1. Rautoma P, Erkola O, Meretoja OA. Synergism between mivacurium and pancuronium in adults. *Acta Anaesth Scand* 1995; 39:733-7.
2. Jalkanen L, Meretoja OA, Taivainen T, et al. Synergism between atracurium and vecuronium compared with that between vecuronium and mivacurium. *Anesth Analg* 1994; 79:998-1002.
3. Naguib M. Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination. *Anesthesiology* 1994; 81: 388-95.
4. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, et al. Comparative potency of steroidal neuromuscular blocking drugs and isobolographic analysis of the interaction between rocuronium and other aminosteroids. *Br J Anaesth* 1995; 75: 37-42.
5. Dubois MY, Fleming NW, Lea DE. Effects of succinylcholine on the potency of pipecuronium and pancuronium. *Anesth Analg* 1991; 72:364-8.
6. Krieg N, Hendrickx HHL, Crul JE. Interaction of suxamethonium on the potency of ORG NC 45 in anaesthetised patients. *Br J Anaesth* 1981; 53:259-62.
7. Erkola O, Rautoma P, Meretoja OA. Interaction between mivacurium and succinylcholine. *Anesth Analg* 1985; 80: 534-7.
8. Naguib M, Abdulatif M, Selim M, et al. Dose-response studies of the interaction between mivacurium and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1995; 74:26-30.
9. Nguyen A, Ramzan I. In vitro neuromuscular effects of valproic acid. *Br J Anaesth* 1997; 78:197-200.
10. Tallarida RJ, Porreca F, Cowan A. Statistical analysis of drug-drug and site-site interaction with isobologram. *Life Sci* 1989; 45:947-61.
11. Bowman WC. Succinylcholine. In: *Pharmacology of Neuromuscular Function* 2nd ed, London: Wright, 1990: 225-6.

PHARMACOLOGICAL DIGEST

Laddawal Phivthong-ngam

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

Painless way of seeing into body wins Nobel Prize

Two scientists, Paul Lauterbur of the United States and Peter Mansfield of Britain, who developed a non-invasive method of imaging internal human organs (magnetic resonance imaging: MRI) that has revolutionized medical diagnosis won the 2003 Nobel prize for medicine. Lauterbur's and Mansfield's discoveries led to the development of modern MRI, a painless method yielding three-dimensional images of organs inside the human body. The now-routine technique makes it possible to see the extent of a tumor, localize an inflammation in the nervous system, or even see a beating heart. MRI has helped replace invasive examinations and reduced risk and discomfort for millions of people going through medical tests ahead of surgery. The laureates' innovations are based on the discovery of the magnetic resonance phenomenon, or how atomic nuclei rotate in a magnetic field, 30 years earlier. Felix Bloch and Edward Mills Purcell won the Nobel physics prize on this finding in 1952. Until Lauterbur's and Mansfield's studies in the early 1970s, which lead to practical applications a decade later, magnetic resonance was used mainly for studying the chemical structure of substances. Lauterbur found a way to create two-dimensional pictures by introducing gradients in the magnetic field and build pictures of structures that could not be visualized with other methods. Mansfield, a professor of physics at the University of Nottingham in England, showed the signals could be analyzed mathematically, which made it possible to develop an imaging technique. More than 60 million MRI examinations are carried out each year and there are some 22,000 MRI cameras globally.

[<http://www.reuters.com/newsArticle.jhtml?type=topNews&storyID=3562605>]

Flu vaccine safe for asthma patients

A shot of the flu vaccine doesn't seem to cause serious side effects in patients with asthma or

with another lung condition called chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Use of the influenza vaccine in patients with chronic lung diseases is suboptimal, in part, because of concerns that it may induce flare-ups. Although a few studies have provided reassuring safety data, various issues have limited their ability to reach definitive conclusions. The new findings are based on a study of 12,000 older patients with asthma or COPD who did or did not receive the flu vaccine in the UK between 1991 and 1994. Vaccinated patients often had a lung diagnosis recorded or received an asthma drug on the day of vaccination. However, there was no evidence of an increased risk of lung problems within two weeks of vaccination. The researchers conclude that routine influenza vaccination in the general UK population of older individuals with asthma or COPD did not increase the short term rate of lung problems or the need for related drugs.

[*Thorax* 2003;58:835-9]

Selenium may raise skin cancer risk

In patients with a history of skin cancer other than melanoma, the use of selenium supplements does not appear to prevent the recurrence of two other types of skin cancer--basal cell and squamous cell cancer--and may actually raise the risk of squamous cell cancer. The initial results from the Nutritional Prevention of Cancer Trial reported in 1996 showed that selenium use did not influence the rate of nonmelanoma skin cancer in individuals who were at risk for this type of cancer. However, the new findings, which are based on three additional years of follow-up, suggest that use of the selenium, an antioxidant, may promote certain cancers. These findings run counter to the results of animal studies that indicate a protective effect for selenium and other antioxidants. The study involved 1312 patients with a history of nonmelanoma skin cancer who were randomly assigned to receive daily supplementation with selenium 200 micrograms or placebo ("sugar pill"). In agreement with the initial results, selenium use was not associated with the risk of basal cell cancer. However, use

of the antioxidant seemed to raise the risk of squamous cell cancer. Selenium users were 25% more likely to develop this malignancy than nonusers. These findings should be viewed along with the overall impact of selenium supplementation as a potential cancer-preventing agent, the authors note. Prostate cancer prevention trials that are now underway, including one testing selenium supplementation in men with precancerous cells in the prostate.

[*J Natl Cancer Inst* 2003;95:1477-81]

U.S. FDA approves radiation contamination drug

The U.S. Food and Drug Administration approved a German company's drug treatment for certain kinds of radiation contamination. Radiogardase, known as Prussian blue, could be used to treat people exposed to harmful levels of cesium-137 or thallium. The agency has been asking for companies to come up with treatments for potential chemical, biological and nuclear weapons. The approval of Radiogardase was part of FDA's continuing efforts to provide the American public with medical countermeasures in the event of a terrorist attack. Cesium-137 or thallium can be eaten, inhaled, get into wounds, and fatal in high doses. Lower doses can cause cancer. Its potential use as a component of a conventional explosive device containing radioactive material, commonly called a 'dirty bomb'. It had also found that pentetate calcium trisodium (Ca-DTPA) and pentetate zinc trisodium (Zn-DTPA) can safely decontaminate people exposed to radioactive isotopes of the elements plutonium, americium and curium.

[<http://www.medscape.com/viewarticle/462519>]

Compound slows Parkinson's Disease in mice

An organic chemical called a ketone body protects brain neurons in a mouse model of Parkinson's disease. Parkinson disease occurs when specific kinds of brain cells die. Patients with the disorder develop involuntary movements and tremor that progress over time because the brain cells no longer produce a chemical called dopamine. Although there is no evidence yet that treatment with ketone bodies would be safe or feasible in humans, related strategies may someday be used to slow the progression of Parkinson's disease. According to the report, the neurotoxin MPTP causes symptoms similar to those of Parkinson's disease when injected into mice. It does so by preventing brain neurons from using oxygen. However, when the mice were

treated continuously with infusion of the ketone D-beta-hydroxybutyrate (DBHB), beginning prior to treatment with MPTP, the neurons could use oxygen by using a different chemical pathway, and not as many brain neurons died. The mice could keep their balance better and run longer. Another way to increase ketone levels in the body is to follow a "ketogenic" diet that results in production of the compounds and is sometimes used to help treat epilepsy. The diet begins with a period of fasting to simulate starvation during which time water or sugar-free beverages are consumed. After that, a highly restricted diet is started. Because the diet involves eating a lot of fat, patients are at risk for developing dangerously high cholesterol levels, which can trigger heart disease. These diets should only be tried while under the supervision of a doctor

[*J Clin Invest* 2003;112: 892-901]

Effective methadone dose does not harm newborns

Treating heroin-addicted pregnant women with the most effective dose of methadone does not increase their infants' symptoms of withdrawal after they are born. Instead, methadone appears to reduce risks to both mother and infant by preventing illicit drug use. Methadone is often substituted for heroin and other opiates when patients are treated for their addiction. When the methadone dose is high enough, it blocks the effects of heroin and reduces addicts' craving for the drug. Many physicians believe that methadone doses should be kept no higher than 20 milligrams per day when women are pregnant. But effective doses for pregnant women range from 50 to 200 mg daily. Therefore, the researchers examined the records of 100 mother-newborn pairs treated in their comprehensive program for drug-addicted pregnant women. Methadone doses ranged from 20 to 200 mg per day. Their study differed from previous research, because it examines higher average doses and the last dose prior to delivery. They also scored the newborns' withdrawal problems using an objective measure of clinical signs and symptoms, called the Newborn Abstinence Score (NAS). Birth weight, highest NAS, presence of neonatal withdrawal, and average duration of treatment for withdrawal did not differ significantly between the higher doses and lower doses of methadone. Prior research demonstrated that methadone has no long-term effects on the fetus, just short-term withdrawal, which occurred in 60 percent of the babies. Effective maintenance prevents drug hunger and

craving and blocks the euphoric effect of illicit drugs. As a result, the fetus is not exposed to erratic maternal opioid levels, protecting it from repeated episodes of withdrawal. Furthermore, by preventing drug-seeking behavior, women are less likely to engage in prostitution or other behaviors that increase their risk of HIV, hepatitis infection, and other sexually transmitted diseases. Heroin-addicted women should check into a program that not only helps them with their symptoms of withdrawal, but also addresses psychological and social issues.

[*Am J Obstet Gynecol* 2003;189:312-7]

Spinal fluid proteins may help identify Alzheimer's

The ratio of one protein to another in spinal fluid may help diagnose Alzheimer's disease (AD). The two proteins, phosphorylated tau protein (phospho-tau) and beta-amyloid peptide-42 (A-beta-42), have already been linked to Alzheimer's disease. Measuring levels of either one in spinal fluid has not proven useful in diagnosing AD. However, it is possible that calculating the ratio of one to the other could be helpful in diagnosing the condition. To investigate, the researchers determined the ratio of phospho-tau to A-beta-42 in 100 patients being evaluated for mental decline and 31 healthy control subjects. 30 patients were diagnosed with non-AD mental decline, 19 with other nerve disorders and 51 with AD. The protein ratio was much higher in AD patients than in the other subjects. At least 80 percent of the time the ratio correctly identified people with AD, while at least 73 percent of the time it correctly identified people without AD. The investigators maintain that multiple areas of research are required before the potential role of the ratio in clinical practice can be defined. If clinical diagnoses and those based on the marker have similar accuracy, the relative cost and convenience of the biomarker and clinical assessment should be compared.

[*Arch Neurol* 2003;60:1202-6]

Baclofen helpful in GERD refractory to proton pump inhibitors

Baclofen may treat gastroesophageal reflux disease (GERD) refractory to proton pump inhibitor (PPI) therapy, even in patients with duodenal reflux. Acute administration of the gamma-aminobutyric acid_B (GABA_B) receptor agonist baclofen can inhibit the occurrence of

transient lower esophageal sphincter relaxations, thereby significantly decreasing acid reflux after a meal. It seems conceivable therefore that treatment with baclofen might also reduce exposure of the distal esophagus to duodenal reflux. This study enrolled 16 patients with persistent heartburn or regurgitation for at least three months despite PPI therapy. There were 11 women and five men; mean age was 46 ± 3 years; and seven patients had erosive esophagitis, including five with grade 1 and two with grade 2. While continuing PPI therapy, patients received baclofen 5 mg three times daily, and the dosage was increased by 5 mg every fourth day to a maintenance dose of 20 mg three times daily. During PPI therapy alone, all patients had normal acid exposure (0.3% of the time; range, 0.05%-2.2%) but pathological duodenal reflux exposure (13.8% of the time; range, 11.8%-15.5%). After addition of baclofen 20 mg three times daily, acid exposure was similar (0.4% of the time; range, 0.15%-2.3%; $P = \text{N.S.}$) but duodenal reflux was significantly less (6.1% of the time; range, 0.8%-10.3%; $P < .05$). The total number of duodenal reflux episodes decreased from 23 (range, 14.5-34) to 12 (range, 5-21; $P = .06$), while the number of duodenal reflux episodes lasting longer than five minutes decreased from 5 (range, 3-8) to 2 (range, 0.5-4.5; $P < .05$). The cumulative severity score for 14 reflux symptoms decreased from 10.3 ± 1.7 to 5.8 ± 1.3 ; $P < .01$). Four patients reported mild adverse events of nausea or drowsiness. The GABA_B receptor agonist baclofen improves duodenal reflux and associated reflux symptoms that persist during PPI therapy. These observations confirm that baclofen can inhibit reflux during repeated administration and suggest a therapeutic potential as an add-on in GERD patients with incomplete relief by acid suppression.

[*Gut* 2003;53:1397-1402]

Continuous GLP-1 infusion maintains glycemic control in elderly

Continuous infusion of glucagon-like peptide (GLP-1) successfully maintained glycemic control in elderly patients who were previously controlled on oral hypoglycemic agents. The treatment group had fewer hypoglycemic events, greater insulin release in response to glucose, and greater rate of glucose disposal. GLP-1 is an insulintropic gut hormone that, when given exogenously, may be a useful agent in the treatment of type 2 diabetes. The investigators previously demonstrated that GLP-1 has

insulinotropic activity in elderly diabetic patients and it enhances their insulin- and non-insulin-mediated glucose uptake. Because of its ability to ameliorate multiple metabolic defects and because hypoglycemia might not be an issue, GLP-1 and its analogs may prove to be valuable therapeutic agents in this population. Of 16 patients with type 2 diabetes who were being treated with oral hypoglycemic agents, eight patients continued on their usual treatment and eight patients discontinued hypoglycemic medications and received a continuous subcutaneous infusion of GLP-1 for 12 weeks at a maximum dose of 120 pmol/kg/hour. Primary end points were HbA1c levels and capillary blood glucose (CBG) determinations. HbA1c levels (7.1%) and body weight were stable in both groups. Although the usual-treatment group had 87 CBG measurements of 3.6 mmol/L during the study, the GLP-1 group had only one such measurement (3.5 mmol/L). GLP-1 infusion did not affect fasting plasma ghrelin levels, but it enhanced glucose-induced insulin secretion (from 119 ± 21 pmol/L to 202 ± 51 pmol/L; $P < .05$) and insulin-mediated glucose disposal (from 29.8 ± 3.3 μ mol/kg/min to 35.9 ± 2.3 μ mol/kg/min; $P < .01$). A GLP-1 compound is a promising therapeutic option for elderly diabetic patients. Long-term administration of GLP-1 by subcutaneous infusion using currently available pumps is impractical for many patients. To allow this therapy to have broader clinical utility, newer delivery systems, dipeptidyl peptidase IV resistant analogs, or agonists of the GLP-1 receptor need to be developed.

[*Diabetes Care* 2003;26:2835-2841]

Once-daily levofloxacin effective for chronic bacterial prostatitis

Once-daily levofloxacin is as effective as ciprofloxacin taken twice daily for 28 days for the treatment of chronic bacterial prostatitis. Aerobic gram-negative enteric bacteria (eg, *Escherichia coli*) have been recognized as the most prevalent etiologic agents of bacterial prostatitis, and the role of gram-positive bacteria has been controversial. Because of their broad spectrum activity and preferential accumulation in prostatic fluid, fluoroquinolones have become the standard of care for chronic bacterial prostatitis. In this active-control trial, 377 men with a history of chronic bacterial prostatitis, current clinical signs and symptoms, and laboratory evidence of prostatitis were randomized to treatment with levofloxacin 500 mg once daily or ciprofloxacin 500 mg twice daily for 28 days. The primary end point was

microbiologic efficacy. The rate of clinical success, defined as cured plus improved patients, was 75% for levofloxacin and 72.8% for ciprofloxacin (95% confidence interval [CI] for the difference in the success rates, -13.27 to 8.87). Microbiologic eradication rates were also similar in both groups (75% for levofloxacin and 76.8% for ciprofloxacin; 95% CI for the difference, -8.98 to 12.58). The most common isolates were *Enterococcus faecalis* and *E. coli*. Both regimens were well tolerated, with similar rates of adverse events and of relapse by six months. Study limitations include continued symptoms in some patients in each treatment group despite eradication of the pathogen at the posttherapy visit, and isolation of bacteria in some patients who were considered to have clinical success. This suggests that in chronic bacterial prostatitis, clinical cure and eradication of pathogens may not always correlate. Isolation of a high proportion of gram-positive organisms, as well as gram-negative pathogens, underscores the necessity of choosing an antimicrobial agent with broad-spectrum activity.

[*Urology* 2003;62:537-541]

Gamma vinyl-GABA may be effective in cocaine addiction

The antiepileptic drug gamma-vinyl-GABA (GVG; vigabatrin) may be effective for the treatment of cocaine addiction. Based on animal models suggesting that GVG blocks the rise in dopamine levels produced by cocaine, nicotine, and other addictive substances, the state of Baja California and the Mexican federal government approved an investigator-initiated clinical trial. In the first week of this eight-week trial, 20 addicts (19 men and one woman) who had been using cocaine five to seven days weekly for three to 15 years received escalating doses of GVG up to a maximum of 3 g daily, followed by a daily maintenance dose of 4 g. To continue in the study, subjects had to remain free of cocaine for 28 consecutive days. The dose of GVG was then tapered by 1 g per day per week for each of the following three weeks. Subjects received twice-weekly urine drug testing and regular psychosocial counseling. Eight subjects dropped out in the first 10 days of the trial to resume cocaine use. Of the 12 remaining subjects, eight (40% of enrollees) completed the trial and were tapered off GVG. All eight of these subjects remained cocaine-free for at least 46 to 58 days after treatment ended, and they reported that their craving for cocaine was eliminated within two to three weeks and did not return even after they tapered off GVG. They showed profound

behavioral improvements in self-esteem, family relationships, and work activities. Of the four subjects who remained in the study more than 10 days but did not withdraw from cocaine, three reduced their cocaine use by 50% to 80%. The results suggested that this drug, in combination with psychosocial therapy, offers a potential treatment for cocaine addiction. Although visual field defects are reported in 30% to 40% of patients on long-term therapy with GVG, none of the subjects in this study developed this adverse event. Daytime sleepiness and headaches associated with GVG use occasionally persisted for several weeks but did not cause subjects to drop out of the study. All subjects who withdrew from cocaine gained weight. A large double-blind, placebo-controlled trial are need to confirm and extend these results.

[*Synapse* 2003;50:261-265]

Higher dose, longer use of inhaled steroids linked to cataract risk

Higher dose and longer use of inhaled steroids increases the risk of cataracts, according to the results of a population-based case-control study published in the October issue of the British Journal of Ophthalmology. The authors emphasize the importance of being aware of this complication and using the lowest effective dose to prevent asthma symptoms. Using the U.K.'s General Practice Research Database, the investigators identified 15,479 patients with cataract older than 40 years and 15,479 control patients without cataract matched for age, sex, medical practice, and observation period. Among those with cataract, nearly 11.5% had been prescribed inhaled steroids compared with nearly 7.5% of controls. The risk of cataract increased in a dose-related fashion, with little or no apparent increased risk for those taking a daily dose less than 400 µg (adjusted odds ratio [OR], 0.99; 95% confidence interval [CI], 0.87 - 1.13), but with an increased risk of 69% for those taking doses greater than 1600 µg a day (adjusted OR, 1.69; 95% CI, 1.17 - 2.43). Risk of cataract also rose with increased duration of inhaled steroid use. These risks need to be considered in the light of the large beneficial effects value of inhaled corticosteroids to many patients with asthma and to some patients with chronic obstructive pulmonary disease. While lower doses have not been shown to be completely without risk, there is good evidence to suggest that lower doses are associated with a reduced risk of adverse effects. The risk of cataract

associated with high doses of inhaled corticosteroids needs to be more widely recognized.

[*Br J Ophthalmol* 2003;87:1247-51]

Alfacon-1 plus steroids leads to rapid improvement in SARS

First use of an interferon drug approved for treating hepatitis C, administered with steroids, led to more rapid improvement in many of the patients among the first 19 who received it during the Toronto outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS). Previous in vitro work by U.S. Army researchers had demonstrated that the consensus interferon alfacon-1 was the most active of the interferons against SARS. So when the second wave of SARS hit, the Toronto team elected "to cautiously treat" patients with probable SARS with alfacon-1 in combination with steroids, and evaluate the drug combination for safety and possible efficacy. Patients had to have progressive deterioration of their respiratory status in the proceeding 48 hours" and confirmed radiologic deterioration during the same period. Dosing consisted of 9 µg of alfacon-1 administered subcutaneously on a daily basis for 10 days. Patients who did not exhibit clinical signs of improvement after day 2 were increased to a dose of 15 µg per day. The steroid component followed the Hong Kong protocol, using a high dose of 500 mg of methylprednisolone for three days, followed by a round of taper. The first nine patients were compared with a historic control group of 13 patients in the first outbreak who had received only steroids. Baseline characteristics of the groups were similar. The researchers presented a Kaplan-Meier analysis of time to 50% resolution from peak chest radiograph abnormality. The group receiving only steroids required 11.5 days to reach that milestone, while those receiving combination therapy took four days ($P = .001$, Log rank). They also had higher oxygen saturation compared to controls, and had a more rapid resolution of the need for supplemental oxygen ($P = .02$, Log rank). There was a predictable drop in absolute neutrophil count associated with use of interferon, "which was not clinically significant and resolved after drug cessation. After those positive preliminary results, 10 additional patients were treated with the alfacon-1 and methylprednisolone combination. A salvage effort with six intubated patients in intensive care raised concerns of the risk of cytokine blast. The invesgitors decided to

begin with a low dose and then escalated the dose. Therefore, there was no clinical evidence of cytokine blast or serious adverse events. Four of the six ICU patients treated late in disease died, while those treated earlier survived. So any antiviral used should be used early in disease. No adverse effects commonly associated with the use of interferon concomitant with steroids was not seen. The results suggest that interferon alfacon-1 warrants further prospective investigation as a treatment for SARS. Because the drug is approved for sale as a treatment for hepatitis C, there should be no question of availability for off-label use in the event of subsequent outbreaks of SARS.

[<http://www.medscape.com/viewarticle/461698>]

Glucose-insulin-potassium infusion saves some lives after myocardial infarction

Glucose-insulin-potassium (GIK) infusion saves some lives after myocardial infarction. As adjunctive therapy to primary coronary transluminal angioplasty (PTCA), this treatment reduced mortality in patients without heart failure, but not in all patients. Since the early 1960s, GIK infusion has been advocated as therapy in the early hours after acute myocardial infarction. The main effect of the GIK infusion was considered to be the beneficial effect of administration of glucose to the ischemic myocardium. From April 1998 to September 2001, 940 patients with acute myocardial infarction eligible for PTCA were randomized to receive continuous GIK infusion for 8 to 12 hours or no infusion. Mortality at 30 days was 23 (4.9%) of 476 patients in the GIK group and 27 (5.8%) of 464 patients in the control group (relative risk [RR], 0.82; 95% confidence interval [CI], 0.46 - 1.46). In a subgroup of 856 patients (91.1%) in Killip class 1 who had no signs of heart failure, 30-day mortality was 5 (1.2%) of 426 patients receiving GIK and 18 (4.2%) of 430 patients not receiving GIK (RR, 0.28; 95% CI, 0.1 - 0.75). In 84 patients (8.9%) who had signs of heart failure and were in Killip class 2 or greater, 30-day mortality was 18 (36%) of 50 patients who received GIK infusion and 9 (26.5%) of 34 controls (RR, 1.44; 95% CI, 0.65 - 3.22). Other than possible volume overload in patients with heart failure, there were no adverse effects of GIK infusion. Study limitations include insufficient power to detect a significant difference in mortality based on relatively small sample size in some subgroups, lack of correction for multiple comparisons, and open-label design. GIK as adjunctive therapy to PTCA in acute MI did not result in a significant mortality reduction

in all patients. The effect of GIK infusion in patients with signs of heart failure (Killip class ≥ 2) at admission is uncertain. In the subgroup without heart failure, a significant reduction was seen. Relatively high infusion rate of GIK may explain the lack of benefit of this therapy in patients with heart failure. Additional research to resolve the issues of whether GIK infusion is beneficial in all patients with acute myocardial infarction and in subgroups with shock or congestive heart failure.

[*J Am Coll Cardiol* 2003;42:784-91]

Pharmacologic blockade of the renin-angiotensin system: vascular benefits beyond commonly understood pharmacologic actions

Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor blockers (ARBs) are recognized primarily for their use in hypertension, in heart failure, and after myocardial infarction. New evidence, particularly with ACE inhibitors, has shown their ability to reduce acute coronary events associated with atherosclerosis in patients without a history of the aforementioned cardiac conditions. This is likely due to inhibitory effects on the renin-angiotensin system -- a system that adversely influences fibrinolytic balance, vascular endothelial function, and vascular inflammation, all key components of atherosclerotic progression and adverse coronary outcomes. Results of various studies suggest favorable effects of ACE inhibitors and ARBs on markers of these components, including effects on plasminogen activator inhibitor-1, endothelin-1, and nitric oxide by ACE inhibitors, and effects on vascular cell adhesion molecule-1 and C-reactive protein by ARBs. Although early evidence suggests that ACE inhibitors may provide a greater beneficial effect on some of these markers compared with ARBs, and that certain ACE inhibitors may provide greater vascular benefits than others, further investigation is required to verify such findings. Overall, understanding the distinct coronary vascular benefits of these agents will emphasize the importance of using them, particularly ACE inhibitors, to improve outcomes in patients with coronary atherosclerotic disease.

[*Pharmacotherapy* 2003;23:1141-1152]

Acetaminophen intoxication and length of treatment: How long is long enough?

The currently recommended dosing scheme for treating acetaminophen overdose in the United States consists of a loading dose of oral *N*-

acetylcysteine 140 mg/kg, followed by 70 mg/kg every 4 hours for 17 doses, for a total of 72 hours of oral *N*-acetylcysteine therapy. This protocol has been both effective and safe. We critically evaluated the evidence that supports reducing the course of *N*-acetylcysteine therapy from 72 hours to 24 or 36 hours. This shorter regimen offers important benefits for both the patient and the patient's family, such as increased drug tolerability and reduced hospital stay. Patients who intentionally ingested acetaminophen with harmful intent could receive appropriate psychosocial treatment more quickly. In addition, shorter courses of *N*-acetylcysteine therapy have positive financial ramifications by reducing the hospital stay by 1 or 2 days. Clearly, a shorter treatment regimen would not be appropriate for all patients, particularly those who seek treatment late (> 24 hrs after ingestion) and those with evidence of organ toxicity. In order to provide the necessary evidence to support a change in accepted clinical practice, further investigation on the safety and efficacy of a shorter *N*-acetylcysteine regimen should be conducted by clinical researchers in a controlled manner.

[*Pharmacotherapy* 2003;23:1052-1059]

Smoking marijuana lowers fertility, study shows

Sperm in men who smoke marijuana regularly lose stamina and burn out which may prevent conception. The study by the State University of New York in Buffalo, New York, is the first to focus on the swimming patterns of sperm in men who smoke marijuana, and found that the sperm from marijuana smokers were moving too fast too early. To attach itself to the egg, the sperm has to swim like mad, that's hyper activation, and they have to be vigorous at the right time. Smoking marijuana messes up the natural regulatory system. These sperm will experience burnout before they reach the egg and would not be capable of fertilization. The study, released at the annual conference of the American Society of Reproductive Medicine in San Antonio, found that men who smoke marijuana have less sperm because of lower quantities of seminal fluid compared to fertile men. One of the ingredients of marijuana, tetrahydrocannabinol, or THC, is the psychoactive chemical that causes people to feel "high." The speed, volume, shape, density, movement and count of sperm were studied in both men whose sperm is fertile and marijuana smokers. A previous study found that the enzyme cap of human sperm changed when

exposed to high levels of THC. As a result, the sperm has a harder time attaching to the egg before fertilization. Even if people stop smoking marijuana, THC gets stored in the body fat and may take several months before leaving the body.

[<http://www.reuters.com/newsArticle.jhtml?type=healthNews&storyID=3604610>]

Stem cells repair heart attack damage

After a heart attack, infusing stem cells into the coronary arteries that supply blood to the heart muscle leads to a reduction in the area of heart damage. Moreover, heart function improves after the treatment. Stem cells are early-stage cells that can go on to become several different types of tissue. The investigators isolated stem cells from the bone marrow or blood of 28 heart attack patients and about four days later infused the cells into the coronary artery that caused the heart attack. The size of the damaged area of the heart fell significantly over the following four months. The reduction in damage size related directly to improvements in cardiac function. Prior to the infusions, the investigators had assessed the capacity of the stem cells to migrate in response to chemical signals produced by the body. They found that migratory capacity, but not the number, of infused cells strongly predicted the reduction in size of the area of heart damage. Therefore, it might be useful to evaluate migratory capacity in order to predict functional improvement after infusion of the cells into patients' hearts. Risk factors for heart disease, such as high cholesterol and age, have a negative effect on the migratory capacity of the circulating stem cells, but lipid-lowering statin drugs can improve cell function. Therefore, current studies are focusing to determine the molecular mechanisms regulating the migratory capacity in order to optimize stem cell function. In addition, the investigators have a large ongoing program to treat patients with chronic heart failure in a similar way. Large randomized trials are required to unequivocally demonstrate long lasting effects of this treatment.

[*Circulation* 2003 Oct 13 [Epub ahead of print].

Magnesium in diet may alter heart disease risk

Greater intake of magnesium, one of the minerals recommended in a healthy diet, appears to reduce the risk of heart disease, a study of more than

7,000 men shows. Although magnesium deficiency is believed to be detrimental for the heart, the association "has not been clearly identified." In order to do so, the researchers examined dietary magnesium intake in 7172 men who took part in the Honolulu Heart Program. At enrollment, the average daily dietary magnesium intake was 268 milligrams, with a range of 50 to 1138 mg. During 30 years of follow-up, 1431 cases of coronary heart disease were identified. Within 15 years of the first dietary assessment, the rate of heart disease was significantly lower in those with the highest daily magnesium intake (340 mg or more) compared with those with the lowest intake (186 mg or less). The researchers calculate that the rate of heart disease was the equivalent of 4 cases per 1000 people per year for those in the high magnesium group, versus 7 cases among those with the lowest intake. Further work needs to be undertaken to explore the value of magnesium supplementation.

[*Am J Cardiol* 2003;92:665-9]

Levitra may help when Viagra lets you down

Nearly half of men who did not respond to Viagra achieved successful sexual intercourse when given rival drug Levitra. Results of their 463-patient study showed that 46.1 percent of men who had failed at least four of the last six attempts at intercourse while on Viagra were successful when given Levitra. That success rate was three times greater than the 16.1 percent seen among men taking placebo. Study investigator reported the findings showed many men could rely on Levitra to improve erectile function when other treatments had not worked. Levitra was launched in the United States in September, ahead of another challenger to Viagra, called Cialis, from Lilly-Icos. All three drugs are already competing in Europe, where Cialis was launched ahead of Levitra earlier this year.

[<http://www.reuters.com/newsArticle.jhtml?type=healthNews&storyID=3586522>]

Antibiotic-resistant infections on the rise

More and more people are becoming infected with antibiotic-resistant "superbugs," even when they have no risk factors that would make them prone to such infections. The reason for the steep increase appears to be improper dosing of antibiotics as well as cumulative exposure to the drugs. The proportion of resistant infections by a bacterium called *Streptococcus pneumoniae* has increased from 5 percent in 1992 to almost 24 percent in 2002. The problem is even worse for children, among whom resistance is almost 35 percent. Although there are still effective antibiotics available. If resistance to antibiotics continues to increase, within 5 years, it could be that children will die of pneumonia because of resistant strains for which no therapy is available. Another study, looked at 60 otherwise healthy children who were hospitalized between 2000 and 2001 with *Staphylococcus aureus* infections. 27 infections (45 percent) were resistant to methicillin antibiotics. In the ensuing 2 years, the incidence has just about doubled, to nearly 70 percent. Results of a chart review conducted at the UC Davis School of Medicine and Medical Center are also being presented at the IDSA meeting. In that study, 20.5 percent of 1637 *Staph aureus* infections were resistant, and nearly 60 percent of these resistant infections were not acquired in the hospital. Moreover, about 20 percent of patients had no identifiable risk factors for becoming infected. The investigators maintain that the most important way to combat the rising rate of resistance is to prescribe antibiotics at the correct dose for the proper duration. The solution is not to restrict antibiotics, but to use them appropriately.

[<http://www.reuters.com/newsArticle.jhtml?type=healthNews&storyID=3588382>]

Thai Journal of Pharmacology

Instruction for Authors

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

Manuscripts

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

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

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

Research articles

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

The title page: Should contain the title of the article, author(s) name and affiliation (s) laboratory or institute of origin and address. Name and complete address of author responsible for correspondence about the manuscript should be also placed at the foot of the title page. **An abstract** limited to approximately 250 words should be carried in this page. It should be informative and state concisely what was done, results obtained and conclusion. Three to ten **keywords** or short phrases appropriate for subject indexing should be typed at the bottom of abstract.

Introduction: State clearly the purpose of article, the rationale for the study or observation. Relevant previous study should be cited and do not review the subject extensively.

Materials and Methods: Describe the sufficient detail of the method, experimental subjects (patients or experimental animals, including controls) clearly. Identify the method, apparatus (manufacturer's name and address in parenthesis). Give references to established method, study design and statistical method.

Results: Present your results in logical sequence in the text, tables, and illustrations. Only important observations should be summarized and emphasized. Do not repeat in the text all the data in the table or illustrations.

Discussion: Comment on the results and integrate them with the existing knowledge and point out the field. Recommendation may also be included.

Acknowledgment: Persons, financial or technical helps which have contributed to the paper should be acknowledged in a paragraph.

References: Place the number references consecutively in the order in which they are first mention in the text. Use the style of the examples below:

Examples

Articles in journals

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

You CH, Lee KY, Chen RY, et al. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, blotting and vomitting . *Gastroenterology* 1980; 79:311-4.

- (2) Organisation as author

The Royal Marsden Hospital Bone-marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977;2:742-4.

- (3) No author given

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981;283-628.

- (4) Volume with supplement

Magni F, Borghi S, Berti F. BN-52021 protects guinea-pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 suppl 5:75-8.

- (5) Books and other monographs

5.1 Personal author(s)

Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment*. 2nd rev ed. London: S Paul, 1986.

5.2 Editor(s), compiler as author

Diener HC, Wilkinson M, editors. *Drug-induced headache*. New York Springer-Verlag, 1988.

5.3 Chapter in a book

Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, editors. *The Pharmacological basic of therapeutics*. 6th ed. New York: MacMillan Publishing, 1980:494-543.

5.4 Conference proceedings

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

(6) Dissertation

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

(7) In press

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

Reviews

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

Short communication

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

Manuscript submission

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

Copyright

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

แผนการศึกษาโท - เอก

(ทุนเฉลิมฉลอง 72 พรรษา)

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บัณฑิตวิทยาลัย ได้จัดสรรทุนอุดหนุนการศึกษาระดับบัณฑิตศึกษาของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งตั้งขึ้นเพื่อเฉลิมฉลองในวโรกาสที่พระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวทรงเจริญพระชนมายุครบ 72 พรรษา ประจำปีการศึกษา 2547 สำหรับนิสิตที่กำลังศึกษาอยู่ในการศึกษาสุดท้าย ระดับปริญญาตรีหรือโท หรือผู้ที่สำเร็จการศึกษามาแล้ว จำนวนประมาณ 20 - 25 ทุน แบ่งเป็นระดับปริญญาเอก ประมาณ 10 ทุน ปริญญาโท ประมาณ 10 - 15 ทุน จำนวนเงินทุนตลอดหลักสูตรระดับปริญญาเอก 360,000 บาท และระดับปริญญาโท 180,000 บาท

สำหรับผู้ที่ได้เข้ารับการสัมภาษณ์ทุน 72 พรรษา ดังกล่าว แต่ไม่ได้รับทุนนี้อาจจะได้รับการพิจารณาคัดเลือกให้ได้รับทุนอุดหนุนการศึกษาเฉพาะค่าเล่าเรียนตลอดการศึกษา ประมาณ 10 - 15 ทุน

สนใจจะสมัครรับทุนนี้ โปรดติดต่อขอทราบรายละเอียด ขอรับใบสมัครและยื่นใบสมัครได้ที่ หน่วยส่งเสริมและพัฒนาทางวิชาการ งานบริการการศึกษา บัณฑิตวิทยาลัย โทร. 0-2218 - 3502 ตั้งแต่วันที่ 27 ตุลาคม ถึง วันที่ 17 พฤศจิกายน 2546

สมาคมเกษตรวิทยาแห่งประเทศไทย

ใบขอรับวารสาร

เขียนที่

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

เรียน ผู้จัดการวารสารเกษตรวิทยา

นาย

ข้าพเจ้า นาง ชื่อสกุล.....

นางสาว

ที่อยู่.....

โทรศัพท์ที่อยู่อีเมล.....

มีความประสงค์จะรับวารสารเกษตรวิทยาปีที่ ฉบับที่เป็นต้นไป เป็นเวลาปี
พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาคารในนาม “ผู้จัดการวารสารเกษตรวิทยา” สั่งจ่าย ป.ณ.
ปทุมวัน เป็นจำนวนเงินบาท มาเป็นค่าสนับสนุนการจัดทำวารสารด้วยแล้ว

ลงชื่อ

()

หมายเหตุ อัตราขอรับวารสาร เกษตรวิทยา

1. สมาชิกสมาคมเกษตรวิทยา ไม่ต้องชำระค่าวารสาร
2. สมาชิกวารสารเกษตรวิทยา อัตราขอรับปีละ 200 บาท (3 ฉบับ)
3. นิสิต/นักศึกษา (แสดงสำเนาบัตรประจำตัวนักศึกษา) อัตราขอรับปีละ 100 บาท (3 ฉบับ)

เรียน

รศ.สมใจ นครชัย

ภาควิชาเกษตรวิทยา คณะเกษตรศาสตร์

มหาวิทยาลัยมหิดล

ถนนศรีอยุธยา

กทม. 10400

ทะเบียนประวัติ

นาย

1. ชื่อ ชื่อสกุล.....

นางสาว

ชื่อภาษาอังกฤษ (ตัวพิมพ์ใหญ่)

2. เกิดวันที่เดือน.....พ.ศ.....

3. ตำแหน่งหน้าที่หรือตำแหน่งทางวิชาการในปัจจุบัน

4. สถานที่ทำงาน

.....
.....
..... โทรศัพท์/ แฟกซ์

e-mail address

5. ที่อยู่ปัจจุบัน

.....
.....

6. ประวัติการศึกษาชั้นอุดมศึกษา (เรียงลำดับจากวุฒิสูงสุด)

ปี พ.ศ.

ชื่อสถานศึกษา

วุฒิที่ได้รับ

.....
.....
.....

7. สาขาหรือแขนงวิชาที่สนใจหรือเชี่ยวชาญเป็นพิเศษ

.....
.....
.....
.....

รายนามคณะกรรมการที่ปรึกษาและบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระประจำปี พ.ศ. 2545-2547

คณะกรรมการที่ปรึกษา

ภก.พลตรี สุนันท์ โรจนินาท
ศ.ดร.อำนวย ธิฐาพันธ์
รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกลียา
รศ. พลตรี ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
ดร.อุดม จันทรรักษ์ศรี
ผศ.ดร.เมธี สรรพานิช
รศ.น.สพ.พีระพล อยู่สวัสดิ์

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

ภญ.รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

อุปนายก

ภญ.รศ.ดร.ยุพิน สังวรินทะ

ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม

ภก.รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

เลขาธิการ

ภญ.รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

ฝ่ายวิชาการ

ภญ.รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

เหรียญก

ภญ.รศ.ดร.จงกล เทียงดาห์

ปฎิคม

ผศ.ดร.พยงค์ วัฒนเกียรติ

นายทะเบียน

ภญ.รศ.สมใจ นครชัย

บรรณาธิการวารสาร

ภญ.รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

กรรมการกลาง

ภญ.รศ.ดร.ไชแสง โรจนสถาพร

ผศ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม

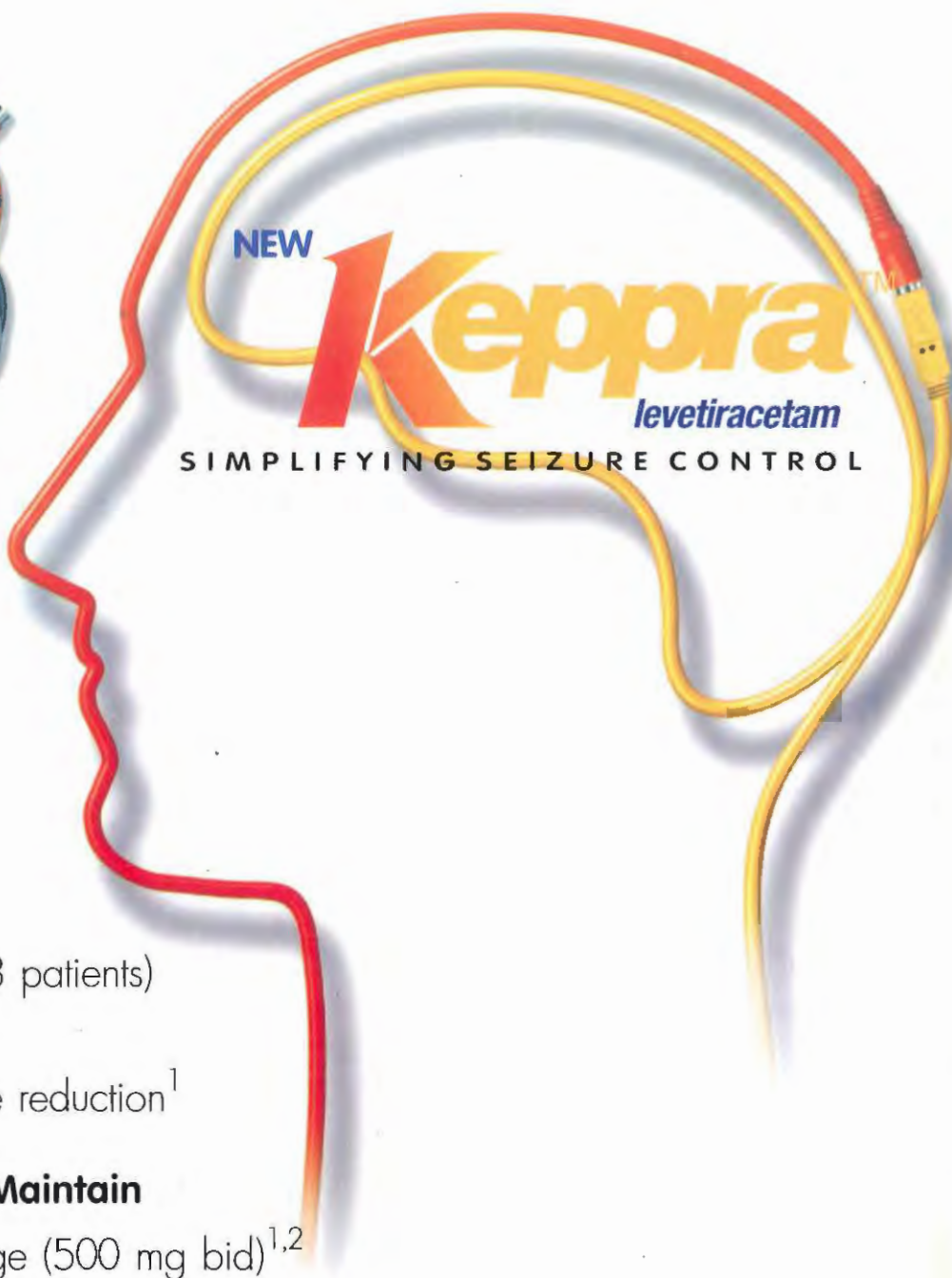
รศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสรินนท์

ภญ.ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์

ภญ.รศ.ดร.มยุรี ดันตีสระ

ผศ.ทพญ.วรางคณา ชิตช่วงชัย

FROM UNCONTROLLED..... TO CONTROL



- **Highly effective**

up to : 39.8% (39 of 98 patients)
with 3000 mg/day
had >50% partial seizure reduction¹

- **Easy to start, Easy to Maintain**

an effective initial dosage (500 mg bid)^{1,2}

MAKES TREATING AND LIVING WITH EPILEPSY EASIER

REFERENCES. 1. Cereghino JJ. et al. levetiracetam for Partial Seizures, Results of a double - blind, Randomized clinical trial. *Neurology*; 55; 236-242 : 2000.
2. Dooley M & Plosker G.L. Levetiracetam. A Review of its Adjunctive Use in the Management of Partial Onset Seizures. *Drugs*; 60(4); 871 - 893 : 2000.

Full prescribing information available upon request.

โปรดอ่านรายละเอียดเพิ่มเติมในเอกสารอ้างอิงฉบับสมบูรณ์และเอกสารกำกับยา
หมายเหตุ : เป็นยาใหม่ใช้เฉพาะสถานพยาบาล แพทย์ควรติดตามผลการใช้ยา



Tel. 02-681-0322

LEV/THA/0703/01

ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ ศส 451/2546