



Thai Journal of Pharmacology

www.phartherst.or.th

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Proceedings of
24th Pharmacological and
Therapeutic Society of Thailand
Meeting

21-22 March 2002

Vol 24, Supplement 1, 2002

ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

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

Board of Editors

Editor Supatra Srichairat

Associate Editors Laddawal Phivthong-ngam Suwat Wimolwattanapun
Pravit Akarasereenont Supeecha Wittayalertpanya

Website correspondent Nisamanee Satyapan

Editorial Board

Adisak Wongkajornsilp	Panya Khunawat
Amnuay Thithapandha	Pornpen Pramyothin
Borpit Klangkalya	Prasan Dhumma-Upakorn
Chaicharn Sangdee	Prasert Songkittiguna
Chandhanee Itthipanichpong	Sopit Thamaree
Dhasanai Suriyachan	Srichan Phornchirasilp
Kittima Sriwatanakul	Sumana Chompootaweep
Krongtong Yoovathaworn	Supeecha Wittayalertpanya
Monthira Tankeyoon	Watcharee Limpanasitikul
Nisamanee Satyapan	Wittaya Tonsuwonnont
Nongluck 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 herein are those of the authors and do not necessarily reflect the views of the editors or the publisher.

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 24, Supplement 1, 2002

CONTENTS

S6	Preface	
S21	PL1/1	เภสัชวิทยาของระบบการทรงตัว (Pharmacology of the vestibular system)
S38	PL1/2	แนวทางการรักษาใหม่ในผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะ (New therapeutic option in the treatment of vertigo dizziness)
S48	PL2	การรักษาโรคเบาหวานด้วยวิธียับยั้งการสร้างเส้นเลือด
S71	PL3	Antidiabetic drugs : current therapy and future opportunity
S78	SY1/1	New pharmacotherapies in ischemic heart disease:
S81	SY1/2	การรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ
S87	SY2/1	Exploring the new horizons beyond monoamine hypothesis in the management of depressive disorders
S91	SY2/2	Exploring the new horizons beyond MA-Hypothesis in the management of depressive disorders: Is there any clinical relevance?
S99	SY2/3	Overview of monoamine hypothesis of depression
S100	SY3/1	Update in antimicrobial agents new coming antibacterials in Thailand
S110	SY3/2	การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างคุ้มค่าโดยหลักเภสัชเศรษฐศาสตร์ (Pharmacoeconomic consideration of antibiotic therapy)
S119	SY3/3	New drug development in antimicrobial agents
S121	O1	Paraxanthine/cafeine ratio: as an index for CYP1A2 activity in polycyclic aromatic hydrocarbons exposed subjects

- S122 O2 Comparative *in-vitro* study of killing activities and morphological changes of cefpirome, cefepime, imipenem and meropenem alone and in combination against gram negative bacteria
- S123 O3 Inhibition of platelet aggregation and reduction of GpIIb/IIIa receptor by progesterone
- S124 O4 Effects of nitric oxide synthase inhibitor, L-NAME on the elevated plus maze behavior in isolation stress rats
- S125 O5 The effects of anticoagulants on cholangiocarcinoma cell induced platelet aggregation: a comparison between sodium citrate and heparin
- S126 P1 Effects of synthetic CU 18-08, CU 18-10 and CU 18-11 compounds on Ca^{2+} mobilization into smooth muscle of isolated rat aorta
- S127 P2 Prostaglandin E_2 inhibit cyclooxygenase-2 induction in LPS-treated endothelial cells through cAMP
- S128 P3 Antidiabetic effect of *Combretum decandrum* in streptozocin induced diabetic rats
- S129 P4 Bioequivalence test of the generic gliclazide (DIANID[®]) and the innovator (DIAMICRON[®]) in healthy Thai male volunteers
- S130 P5 Inhibition of reactive oxygen species production in rat peritoneal macrophages by ethanolic extract of *Morus alba*
- S131 P6 Subchronic effects of barakol on blood clinical biochemistry parameters in normal and high fat diet rats
- S132 P7 Effects of *Pueraria mirifica* on blood clinical biochemistry parameters in normal diet and high cholesterol diet-fed rats
- S133 P8 Inhibition of neutrophil function by *Barleria lupulina lindl* and *Clinacanthus nutans (BURM. F.) lindau*
- S134 P9 Utilization of restricted antibiotics in a university hospital in Thailand
- S135 P10 Genetic polymorphism of thiopurine s-methyltransferase in a northeastern Thai population

- | | | |
|------|-----|--|
| S136 | P11 | The effect of valproic acid and its amide derivative on extracellular glutamate and glutamine levels in the cerebral cortex of freely moving rats: An <i>in vivo</i> microdialysis study |
| S137 | P12 | Screening for naturally occurring inhibitors of arylamine N-acetyltransferase 1 activity |
| S138 | P13 | Induction of apoptosis by the extract from <i>Stephania venosa</i> (<i>BL.</i>) <i>Spreng</i> rhizome on lymphocyte |



กรรมการที่ปรึกษา	พลตรี สุนันท์ โรจนินทร	รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
	ศ.ดร.ภักดี โพธิศิริ	รศ.ดร.เมธี สรรพานิช
	พลตรี ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์	ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี
	ผศ.ดร.ชวณี ทองโรจน์	รศ.พญ.สุนา ชมพูทวีป
	ศ.ดร.อำนาจ ธิฐาพันธ์	
	คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
	คณบดีคณะแพทยศาสตร์ เกษศาสตร์ สัตวแพทยศาสตร์	
	ทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
	หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาทุกสถาบัน	
	นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย	
ประธาน	รศ.โสภิต ธรรมอารี	
รองประธาน	รศ.จันทน์ อธิพานิชพงศ์	รศ.ศิริภรณ์ พึ่งวิทยา
	รศ.นส.พ.ดร.สมเกียรติ ทาจำปา	ผศ.ทญ.ธาราทิพย์ โลกประดิษฐ์
เลขานุการ	รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา	
ฝ่ายวิชาการ	ผศ.ดร.สุรัชย์ อัญเชิญ	รศ.นพ.ดร.ประวิทย์ อัครเสรินนท์
	รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล	ผศ.พ.ท.ดร.มทิตุทธ มุ่งถิ่น
	รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์	ผศ.สพ.ญ.ดร.ศิรินทร หยิบโชคนันต์
	ผศ.ดร.วัชร ลิ้มปนลธิกุล	ผศ.ดร.ปัทมา ลีวัฒน
	รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี	รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
	อ.ดร.สุรีย์ เจริญมงคล	
ฝ่ายเอกสาร	รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์	รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา
	ผศ.พ.อ.หญิง นิสามณี สัตยาบัน	รศ.นพ.ดร.ประวิทย์ อัครเสรินนท์
	รศ.ดร.นงลักษณ์ สุขวณิชยศิลป์	

ฝ่ายหารายได้

รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
 รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
 รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

ฝ่ายเหรียญกษาปณ์และโลหะเบี้ยน

รศ.ดร.มยุรี ดันตีสิริระ
 อ.ร.ท.หญิง ดร.ภัสราภา ชัยกุล
 นางปิยดา สังฆะมณี

ผศ.พ.อ.หญิงนิสามณี สัตยาบัน
 อ.ดร.สุรีย์ เจียรณมงคล
 นางสาวกัลยา เทิดภูวดล

ฝ่ายสถานที่และจัดเลี้ยง

ผศ.ทญ.ธราทิพย์ โลกประดิษฐ์
 รศ.สพ.ญ.ดร.อนงค์ บิณฑวิหค
 รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล
 อ.พ.ด.ท.หญิง ดร.สมทรง ลาวัณย์ประเสริฐ

ฝ่ายโสตทัศนูปกรณ์

ผศ.อัจฉรา วัฒนสานต์
 ผศ.ทญ.วรางคณา ชิตช่วงชัย
 อ.นพ.จิตติศักดิ์ พูนสวัสดิ์

ฝ่ายประชาสัมพันธ์และต้อนรับ

ผศ.สพ.ญ.ดร.เนาวรัตน์ อรรถจินดา
 ผศ.สพ.ญ.ดร.ศิรินทร หยิบโชคอนันต์
 ผศ.สพ.ญ.ดร.ปิยะรัตน์ ศุภชลัสต์
 รศ.นส.พ.พีระพล อยู่สวัสดิ์
 ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์
 รศ.ดร.วีรวัฒน์ มหัทธนตระกูล

คำกล่าวรายงานในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 24 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

โดย

รศ.โสภิต ธรรมอารี

ประธานกรรมการจัดการประชุมวิชาการ

กราบเรียน ท่านอธิการบดี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

(รศ.ดร.ธัชชัย สุมิตร)

ดิฉันในนามสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย คณะกรรมการจัดประชุมวิชาการและผู้เข้าร่วมประชุม ใคร่ขอขอบพระคุณที่ท่านอธิการบดี ให้เกียรติมาเป็นประธานเปิดการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยในวันนี้

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ได้ก่อตั้งขึ้นเมื่อปีพุทธศักราช 2519 จากชมรมนักเภสัชวิทยา (นับถึงปัจจุบันมีอายุได้ 26 ปี) ทั้งนี้เพื่อให้เป็นศูนย์กลางในการประสานความสัมพันธ์และส่งเสริมความร่วมมือทางวิชาการระหว่างนักเภสัชวิทยาและนักวิชาการสาขาอื่นที่เกี่ยวข้องทั้งภาครัฐและภาคเอกชน กิจกรรมหลักอย่างหนึ่งของสมาคมฯ คือ การจัดประชุมวิชาการประจำปี เพื่อฟื้นฟูและเพิ่มพูนความรู้ทางวิชาการที่ทันสมัยให้แก่สมาชิกสมาคมฯ และบุคลากรทางด้านสาธารณสุขอื่นๆ เนื่องจากปัจจุบันเป็นยุคข้อมูลไร้พรมแดน การพัฒนาวิชาการในด้านต่างๆ พัฒนารวดหน้าและเปลี่ยนแปลงไปอย่างรวดเร็ว จำเป็นอย่างยิ่งที่นักเภสัชวิทยาและบุคลากรด้านการแพทย์และสาธารณสุขต้องติดตามให้ทันและพัฒนาตนเองทั้งด้านความรู้ความสามารถให้ทันสมัย ทันเหตุการณ์อยู่เสมอ จึงจะทำให้การทำงานในอาชีพประสบความสำเร็จสูงสุด เป็นประโยชน์ต่อทั้งสังคมและตนเอง

สำหรับการประชุมวิชาการประจำปี พ.ศ.2545 ครั้งนี้ เป็นการประชุมวิชาการครั้งที่ 24 ภาควิชาเภสัชวิทยา ของ 4 คณะประกอบด้วย คณะแพทยศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ และคณะทันตแพทยศาสตร์ แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้รับเกียรติให้ร่วมกันเป็นเจ้าภาพร่วมกับสมาคมเภสัชวิทยาฯ จัดการประชุมวิชาการ ครั้งนี้ระหว่างวันที่ 21-22 มีนาคม 2545 หัวข้อในการประชุมครั้งนี้มุ่งเน้นการเผยแพร่วิชาการ การใช้ยาโรคแนวใหม่ที่จะมีบทบาทต่อไปในอนาคต โดยมีหัวข้อการประชุมว่า New Frontiers in Pharmacotherapy ซึ่งจะมีวิทยากรผู้เชี่ยวชาญในสาขาต่างๆ มากมาย ทั้งในและต่างประเทศมาบรรยายและอภิปรายเนื้อหาจะเป็นความก้าวหน้าในการรักษาโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด โรคเมะเร็ง โรคเบาหวาน โรคเกี่ยวกับระบบประสาท และความก้าวหน้าในการค้นพบยาปฏิชีวนะชนิดใหม่ๆ และเพื่อเป็นการรำลึกถึง รศ.ดร.จิรวัดท์ สดางศิริวัฒน์ ผู้มีส่วนก่อตั้งสมาคมเภสัชวิทยาฯ ซึ่งล่วงลับไป

แล้ว จึงได้จัด Memorial Lecture เป็นประจำทุกปี โดยได้เชิญวิทยากรจากต่างประเทศมาบรรยาย ในหัวข้อ “Engineering animal models in cardiovascular research” นอกจากนี้ยังมีการเสนอ ผลงานวิชาการทั้งรูปแบบ oral และ poster โดยจัดให้มีการประกวดผลงานวิชาการของสมาชิก สมาคมอีกด้วย

การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 24 ได้รับความร่วมมือจากท่านวิทยากรผู้ทรงคุณวุฒิ มาร่วมบรรยายและอภิปราย ได้รับการสนับสนุนจากสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาและผู้สนใจ สมัคร เข้าร่วมประชุมจำนวน 200 ท่าน มาจากมหาวิทยาลัยและสถาบันภาครัฐและเอกชน ทั่วประเทศ ตลอดจนได้รับการสนับสนุนจากบริษัทห้างร้านต่างๆ ที่ทำให้การประชุมครั้งนี้สามารถดำเนินการ มาได้ด้วยดี ขณะนี้ได้เวลาอันสมควรแล้ว ดิฉันขอกราบเรียนเชิญท่านอธิการบดี จุฬาลงกรณ์-มหาวิทยาลัย กรุณากล่าวเปิดประชุมด้วย จักเป็นพระคุณยิ่ง

รศ.โสภิต ธรรมอารี
ประธานจัดการประชุมวิชาการ

คำกล่าวเปิดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 24

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

โดย

รศ.ดร.ธัชชัย สุมิตร

อธิการบดี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เรียน ท่านประธานจัดการประชุม ท่านนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ท่านคณบดี
และท่านผู้มีเกียรติทุกท่าน

กระผมรู้สึกยินดีเป็นอย่างยิ่งที่สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ได้จัดกิจกรรมทางวิชาการอย่างสม่ำเสมอติดต่อกันเป็นเวลายาวนาน ทำให้สมาชิกซึ่งถือได้ว่าเป็นชาวเภสัชวิทยาสามารถรวมตัวกันได้อย่างแน่นแฟ้น โดยที่พื้นฐานทางวิชาชีพมาจากหลากหลายสาขาได้แก่ คณะแพทยศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ คณะทันตแพทยศาสตร์ และนักวิทยาศาสตร์สาขาต่าง ๆ จากสถาบันทั่วประเทศ

การจัดประชุมวิชาการประจำปีจะช่วยให้ท่านทั้งหลายได้ติดตามความรู้ที่ก้าวหน้า ทันสมัย ทันเหตุการณ์ และทันโลก เพื่อให้เกิดการพัฒนาตนเอง ทั้งด้านงานสอน งานวิจัย และงานบริการ และเราจำเป็นต้องสร้างองค์ความรู้ทางเภสัชวิทยาที่เหมาะสมสำหรับนำไปใช้แก้ปัญหาของประเทศไทยได้

กระผมขออำนวยการให้การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 24 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยในครั้งนี้ บรรลุตามวัตถุประสงค์และสำเร็จตามที่คาดหวังของการจัดงานทุกประการ บัดนี้ได้เวลาอันสมควรแล้วกระผมขอเปิดการประชุมวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยครั้งที่ 24 ณ บัดนี้ ขอขอบคุณครับ

รองศาสตราจารย์ ดร.ธัชชัย สุมิตร

อธิการบดี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สาส์นจากประธานจัดการประชุมวิชาการ

เรียน ท่านสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา และผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

ในนามคณะกรรมการจัดการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 24 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ดิฉันมีความยินดีเป็นอย่างยิ่ง ที่ได้มีโอกาสเป็นเจ้าภาพร่วมกับสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย จัดประชุมวิชาการและประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งที่ 24 ในระหว่างวันที่ 21-22 มีนาคม 2545 นี้ คณะกรรมการจัดการประชุมฯ ขอต้อนรับสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาฯ และผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน และหวังเป็นอย่างยิ่งว่าการประชุมครั้งนี้ผู้เข้าประชุมทุกท่านจะได้รับความรู้ใหม่ๆ ความก้าวหน้าในแวดวงวิชาการเภสัชวิทยา ตลอดจนความก้าวหน้าเกี่ยวกับงานวิจัยที่สถาบันต่าง ๆ ดำเนินการ จึงขอให้ทุกท่านใช้โอกาสนี้ในการแลกเปลี่ยนความรู้ ประสบการณ์ และทัศนะพร้อมแง่คิดในหัวข้อต่าง ๆ เพื่อส่งเสริมให้มีการวิจัยที่ก้าวหน้าต่อไป และสร้างความร่วมมือระหว่างสถาบันอย่างกว้างขวาง

คณะกรรมการจัดการประชุมวิชาการและสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยขอถือโอกาสนี้ต้อนรับชาวเภสัชวิทยาและผู้เข้าร่วมประชุมโดยจัดงานเลี้ยงต้อนรับ เพื่อให้ทุกท่านได้สังสรรค์กัน ฉันท “เพื่อน-พี่-น้อง” เสมือนหนึ่งครอบครัวเดียวกัน เพื่อมิตรไมตรีให้คงอยู่ตลอดไป

ท้ายนี้ดิฉันขอแสดงความขอบคุณจากใจจริงแก่กรรมการรวมทั้งผู้ที่มีส่วนช่วยจัดการประชุมทุกท่าน ที่ได้อุทิศแรงกาย แรงใจ ในการจัดงานครั้งนี้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งรองศาสตราจารย์ ดร.ชัยชาญ แสงดี พี่ใหญ่ของเรา ที่ได้กรุณาติดต่อขอการสนับสนุนจากบริษัทห้างร้านเป็นประจำทุกปี และร่วมประชุมให้คำแนะนำแก่คณะกรรมการจัดการประชุมอย่างสม่ำเสมอ โดยที่ระยะทางมิได้เป็นอุปสรรคแม้แต่น้อย ความสำเร็จที่เกิดขึ้นคือผลงานของทุกท่านอย่างแท้จริง หากมีข้อผิดพลาดและข้อบกพร่องที่อาจเกิดขึ้นดิฉันต้องขออภัยไว้ล่วงหน้า และขอรับคำแนะนำด้วยความยินดี

รศ.โสภิต ธรรมอารี
ประธานจัดการประชุมวิชาการ

สารจากนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

เรียน ท่านสมาชิกสมาคมฯ และท่านผู้เข้าร่วมประชุมวิชาการทุกท่าน

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีนโยบายจัดการประชุมวิชาการประจำปีมาทุกปี ตั้งแต่เริ่มก่อตั้งเป็นชมรมเภสัชวิทยา (ซึ่งน่าจะเริ่มนับวันก่อตั้ง คือการประชุมเมื่อ 19 ธันวาคม 2520 ที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล) การประชุมวิชาการเพื่อเริ่มก่อตั้งชมรมครั้งแรก จัดเมื่อ 21 เมษายน 2521 ส่วนการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 1 เริ่มนับจากการประชุมใน 19-20 เมษายน 2522 ณ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ในช่วงเวลาที่ทำงานให้สมาคมมากบ้างน้อยบ้างมาทุกปีจนถึงปีนี้ ไม่น่าเชื่อว่าชมรม (และสมาคม) ได้ก่อตั้งมาจะครบ 25 ปี ใน 19 ธันวาคม 2545 นี้แล้ว และเราได้มีการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 24 ในปีนี้ ถ้าเป็นคนอายุ 25 ก็เรียกว่าวัยเบญจเพส ผ่านร้อนผ่านหนาวมาพอสมควรแล้ว ถึงเวลาที่ควรจะได้ประเมินผลการดำเนินงานที่ผ่านมา วิเคราะห์ และหาแนวทางที่จะพัฒนาภารกิจด้านต่างๆ ให้ก้าวหน้ายิ่งขึ้น

งานประชุมวิชาการประจำปี เป็นกิจกรรมหลักที่สมาคมฯ ร่วมกับเจ้าภาพจัดการประชุมฯ ซึ่งสมาชิกจากสถาบันต่างๆ ได้หมุนเวียนกันรับเป็นเจ้าภาพและแต่งตั้งคณะกรรมการจัดการประชุม ดำเนินงานเช่นนี้มาเป็นประจำ และประสบความสำเร็จด้วยดีมาโดยตลอด มีบริษัทห้างร้านที่มีอุปการะคุณสนับสนุนกันมายาวนานนับสิบปีอยู่หลายบริษัท นับเป็นความผูกพันที่ดี และนับเป็นภาระที่สมาคมฯ จะมีส่วนช่วยเหลือกันและกันในโอกาสต่อไปด้วย

สำหรับการประชุมประจำปี ครั้งที่ 24 นี้ คณะกรรมการบริหารของสมาคมฯ มีมติให้ รศ.โสภิต ธรรมอารี เป็นประธานคณะกรรมการจัดการประชุม โดยมีภาควิชาเภสัชวิทยาจาก 4 คณะ ในจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นเจ้าภาพ และได้รับความร่วมมือจากคณาจารย์จากภาควิชา ในจุฬาฯ และจากสถาบันอื่นๆ ด้วยดีเช่นเคย ขอถือโอกาสนี้ขอบคุณผู้บังคับบัญชาของทุกๆ ท่าน ที่อนุญาติให้เป็นกรรมการจัดการประชุม ขอขอบคุณกรรมการและเจ้าหน้าที่ส่วนต่างๆ ที่ได้มีส่วนช่วยจัดการประชุมอย่างแข็งขัน รวมทั้งขอบคุณบริษัท ห้างร้านที่ให้การสนับสนุนอย่างดียิ่ง ขอให้ทุกท่านประสบแต่ความสุขความสำเร็จตามที่ปรารถนาทุกประการเทอญ

ร.ศ.พ.อ.ดร. บพิตร กลางกัลยา
นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

บรรณาธิการแถลง

เรียนท่านสมาชิกสมาคมฯ นักเภสัชวิทยา และผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

ขอต้อนรับทุกท่านสู่จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สถาบันอุดมศึกษาที่เก่าแก่ที่สุดของประเทศไทย ในฐานะที่เป็นส่วนหนึ่งของเจ้าภาพและเป็นผู้จัดทำเอกสารประกอบการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมอีกครั้ง เป็นที่น่ายินดีอย่างยิ่งที่การประชุมในครั้งนี้เกิดจากการร่วมแรงร่วมใจกันของภาควิชาเภสัชวิทยาทั้ง 4 ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ทุกท่านให้ความร่วมมือกันอย่างน่าประทับใจ ดิฉันเองยังรู้สึกภูมิใจลึกๆที่เป็นส่วนหนึ่งของการทำงานร่วมกันในครั้งนี้ นับว่าเป็นสิ่งที่ดีและเป็นนิมิตหมายอันดีที่จะทำให้มีการทำงานร่วมกันเช่นนี้อีกตลอดไป

ดิฉันใคร่ขอขอบพระคุณเพื่อนร่วมงานทุกท่านที่ช่วยสนับสนุนติดตามบทความประกอบการประชุมวิชาการ ขอขอบพระคุณท่านวิทยากรทุกท่านที่กรุณาส่งต้นฉบับมาให้แต่เนิ่นๆ ทำให้ดิฉันรู้สึกกังวลกับการเตรียมต้นฉบับไม่ทันน้อยกว่าทุกปี ขอขอบพระคุณบริษัทต่างๆที่ช่วยสนับสนุนด้านการเงินและทำให้การประชุมวิชาการมีสีสันมากยิ่งขึ้น และขอขอบพระคุณผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่านที่ให้ความสนใจในการประชุมวิชาการครั้งนี้ ขอให้เอกสารประกอบการประชุมวิชาการฉบับนี้มีส่วนช่วยให้ท่านได้รับความรู้เพิ่มเติมอย่างสมบูรณ์ยิ่งขึ้น เหมือนเช่นทุกปีที่ผ่านมา

รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

บรรณาธิการวารสาร

รายงานสรุปผลการดำเนินงานของ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ประจำปี พ.ศ.2544-2545

ตามที่ได้รายงานผลการดำเนินงานของสมาคมฯ ประจำปี พ.ศ.2543-2544 ซึ่งได้ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชวิทยาฉบับพิเศษ (Proceedings) สำหรับการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 23 เมื่อ 21-23 มีนาคม 2544 ที่คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่นไปแล้วนั้น สรุปการดำเนินงานของสมาคมเป็น 4 กลุ่มกิจกรรม ซึ่งมีเป้าหมาย คือ

1. เพื่อความสัมพันธ์ระหว่างสมาชิก และความสัมพันธ์กับองค์กรอื่นๆ
2. เพื่อพัฒนาความรู้ความสามารถของสมาชิก
3. เพื่อบริการทางวิชาการต่อสังคม
4. เพื่อประสานงานกับนักวิทยาศาสตร์ และองค์การระหว่างประเทศ

การดำเนินงานในห้วง เมษายน 2544 ถึง มีนาคม 2545 ยังคงเน้นแนวทางของเป้าหมาย 4 ข้อ เช่นเดิม และมีผลการดำเนินงานโดยสังเขป ดังนี้

1. งานทะเบียนสมาชิก งานจุลสาร และการจัดทำ homepage ของสมาคมฯ ยังคงเดินหน้าต่อไป อาจจะช้าไปบ้าง เพราะทีมงานแต่ละคนมีภารกิจเพิ่มขึ้นอีกมาก
2. การจัดทำวารสารเภสัชวิทยา คณะบรรณาธิการได้จัดพิมพ์วารสารปี 2544 แล้ว 2 เล่ม และกำลังเร่งดำเนินการพิมพ์เล่มสุดท้ายให้ครบอยู่ ด้วยความสามารถของบรรณาธิการ ยังสามารถจัดพิมพ์วารสารให้มีรายรับมากกว่ารายจ่ายอยู่ ซึ่งจะหาได้ยากมาก สมาชิกควรปรบมือให้กำลังใจ
3. โครงการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสมุนไพร ซึ่งได้รับเงินสนับสนุนจากกระทรวงวิทยาศาสตร์ฯ จำนวน 161,200 บาท เมื่อ ส.ค. 2543 ได้จัดประชุมปฏิบัติการเมื่อ 18 มิถุนายน 2544 เพื่อพิจารณาข้อมูลของสมุนไพรที่ได้ศึกษามาก่อนประมาณ 60 รายการ มีผู้เข้าร่วมประชุมประมาณ 300 คน ใช้งบประมาณของโครงการไปแล้ว 109,889 บาท คงเหลืองบประมาณของโครงการอยู่ 51,311 บาท ซึ่งได้นำไปใช้ในการจัดพิมพ์เอกสารรายงานผลการศึกษาทั้งหมด 300 เล่ม ซึ่งขณะนี้กำลังดำเนินการแจกจ่ายให้ผู้เข้าร่วมประชุมปฏิบัติการทุกคน

อนึ่ง ในการประเมินผลของโครงการนี้ กระทรวงวิทยาศาสตร์ฯ ได้มอบหมายให้บริษัท คอนซัล-แทนท์ ออฟ เทคโนโลยี จำกัด เป็นผู้ติดตามประเมินผล ซึ่งสมาคมฯ ได้ตอบรายละเอียดไปครบถ้วนแล้ว

4. การดำเนินการเกี่ยวกับเรื่อง phenylpropanolamine (PPA) มีเรื่องสืบเนื่องจากที่ได้รายงานไว้ประจำปี 2543-2544 อีกเล็กน้อย กล่าวคือ ผลจากการตีพิมพ์ข้อความในจุลสารและวารสารของสมาคมฯ ทำให้ถูกอ้างถึงในกรณีที่มีผู้ฟ้องร้องศาลปกครองว่าการออกคำสั่งเพิกถอนยาฟีฟิเอของกระทรวงสาธารณสุข เป็นการดำเนินการโดยมิชอบ และศาลปกครองได้เรียกนายกสมาคมฯไปให้การเป็นพยาน ซึ่งได้ให้การในหลักการตามเอกสารที่ได้ตีพิมพ์แล้ว ซึ่งการพิจารณาของศาลปกครองในเรื่องนี้ยังไม่มีผลการตัดสินออกมา ในขณะที่ยวกันกระทรวงสาธารณสุขได้มอบหมายให้แพทยสภาแต่งตั้งคณะกรรมการขึ้นมาศึกษาเรื่องนี้ ซึ่งสมาชิกของสมาคมฯ หลายท่านร่วมอยู่ในคณะกรรมการด้วย ผลการศึกษาของแพทยสภาให้ข้อสรุปเป็นแนวทางเดียวกันกับที่สมาคมฯ ได้นำเสนอไปแล้ว ซึ่งถือว่าสมาคมฯ ได้พิจารณาปัญหาของสังคมในเชิงวิชาการเท่านั้น แต่รายละเอียดของมุมมองจากฝ่ายต่างๆ ที่ยังแตกต่างกันอยู่มากนั้น สมาคมฯ คงไม่ดำเนินการเพิ่มเติมแล้ว
5. ในโอกาสที่อาจารย์ผู้ใหญ่ที่เคยทำคุณประโยชน์ให้กับสมาคมจะเกษียณอายุราชการในปี พ.ศ. 2544 นี้ 4 ท่าน ได้แก่ ศ.ดร.อานวย ธิฐาพันธ์, รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ, รศ.พญ.ฉวีวรรณ พฤกษ์สุนันท์ และ รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ สมาคมฯ จึงมีนโยบายเป็นครั้งแรกที่จัดงานเลี้ยงและพิธีมอบของที่ระลึกสำหรับอาจารย์ผู้ใหญ่ทั้ง 4 ท่านไปเมื่อ 14 กันยายน 2544 ที่ห้องอาหารราชตฤณามัยสมาคม มีสมาชิกไปร่วมงานประมาณ 40 คน
6. รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคมฯ รับเป็นประธานจัดประชุมปฏิบัติการเกี่ยวกับวิธีการเตรียมและการบรรจุยาตำแน่งในนามของสมาคมฯและคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อ 29-30 พฤศจิกายน 2544 มีผู้เข้าร่วมประชุมประมาณ 150 คน ผลการประเมินนับว่าประสบผลสำเร็จอย่างดี
7. การเข้าเป็นสมาชิกสภาสมาคมวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย (สสวท.) ซึ่งเป็นองค์การที่ดำเนินการประสานงานระหว่างสมาคมทางวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี รวมทั้งจัดทุนและกิจกรรมสนับสนุนการพัฒนาด้านวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีด้วย สมาคมฯ ได้ส่งใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก เมื่อ ธันวาคม 2543 และได้รับตอบรับเป็นสมาชิกจากผลการประชุม สสวท. ครั้งที่ 2/2544 เมื่อ 20 กุมภาพันธ์ 2544 ทำให้สมาคมฯ ได้รับทราบข่าวคราวและสามารถเข้าร่วมกิจกรรมของ สสวท.ได้ ทั้งนี้นายกสมาคมฯ ได้รับแต่งตั้งให้เป็นสภามนตรีของ สสวท. ซึ่งสามารถเสนอแนะและกำกับดูแลการบริหารงานของ สสวท.ด้วย
8. การติดต่อประสานงานกับ IUPHAR ซึ่งเป็นองค์การระหว่างประเทศที่เราเป็นสมาชิกอยู่ มีการเตรียมการเพื่อส่งตัวแทนของสมาคมฯไปร่วมประชุม World Congress of Pharmacology in San Francisco, USA ใน 10 กรกฎาคม 2545 กรรมการบริหารสมาคมฯมอบหมายให้ รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล เป็นผู้แทนของสมาคมฯไปประชุมดังกล่าว
9. สรุปการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 23 เมื่อ 21-23 มีนาคม 2544 ณ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ประสบความสำเร็จเกินกว่าที่คาดหวังไว้มาก มีผู้เข้าร่วมประชุมประมาณ 130 คน มีผู้ให้ข้อคิดเห็นไว้ว่าเป็นการประชุมวิชาการประจำปีที่มีเนื้อหา

แน่นที่สุด(ถึง 18.00 น.) มีปาฐกถาและอภิปรายถึง 9 เรื่อง ใช้วิทยากรถึง 24 คน นำเสนอผลงาน 27 เรื่อง มีบรรยากาศการประชุมและงานสังคมที่สนุกสนาน มีทีมงานจัดประชุมดีเยี่ยม มีรายรับมากพอสมควร แต่ก็มียรายจ่ายมาก หักลบกลบหนี้แล้วยังมีกำไรเข้ามาสมความคาดหมาย

10. การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 24 ใน 21-22 มีนาคม 2545 คณะกรรมการจัดการประชุมได้ประชุมเตรียมงานหลายครั้งและมีการเตรียมพร้อมในทุกด้านแล้ว รวมทั้งได้มีการดำเนินการเพื่อให้ผู้เข้าร่วมประชุมสามารถขอการรับรองชั่วโมงการศึกษาต่อเนื่องได้ด้วย ซึ่งนโยบายในเรื่องนี้จะมีผลจำเป็นสำหรับการประเมินผลการปฏิบัติงานของชาวเภสัชวิทยาทุกวิชาชีพในระยะต่อไป
11. สรุปจนถึง 31 ธันวาคม 2544 สมาคมฯ มีสมาชิกตลอดชีพเพิ่มขึ้นเป็นสี่ร้อยกว่าคน มีสถานะทางการเงินเฉพาะส่วนเงินฝากในธนาคารรวมกันประมาณ 2 ล้านบาท เพิ่มขึ้นจาก 1.64 ล้านบาท ซึ่งได้รายงานให้ทราบแล้วในงบดุล ณ 31 ธันวาคม 2542 เมื่อรวมกับรายรับจากการประชุมประจำปี ครั้งที่ 24 นี้ ก็น่าจะมีมรดกยกไปให้คณะกรรมการบริหารสมาคมชุดใหม่ดำเนินการมากกว่า 2 ล้านบาท

นับเป็นเสมือนการยกภูเขาออกจากอก (รวมทั้งยกมรดก 2 ล้านดังกล่าว) ที่จะหมดวาระนายกสมาคมในการประชุมครั้งนี้ ขออนุญาตใช้โอกาสนี้แสดงความคิดเห็นส่วนตัวเกี่ยวกับงานของสมาคมที่จะดำเนินการต่อไปในบางเรื่อง ดังนี้

จุดเริ่มต้นของการเกิดชมรม (และสมาคม) เภสัชวิทยา นี้ เกิดจากความต้องการรวมตัวกัน เพื่อให้เป็นที่ยอมรับขององค์กรระดับนานาชาติ และสามารถดำเนินการจนประสบผลสำเร็จอย่างรวดเร็ว สามารถเสนอตัวจัดงานประชุมระดับนานาชาติ (3 rd SEA/WP Regional Meeting of Pharmacologists) และเป็นเจ้าภาพจัดงานดังกล่าวในปี 2525 ซึ่งเป็นการประชุมนานาชาติเพียงครั้งเดียวที่สมาคมเคยจัด หลังจากนั้นมา เราได้เสนอตัว (bid) หลายครั้ง แต่ยังสู้ไม่ได้ มีบทเรียนในการไปเสนออย่างไร เราควรจะมาคุยกันในระยะเฝ้าและเตรียมตัวเพื่อโอกาสข้างหน้า รวมทั้งการเสนอจัด Satellite Seminar สำหรับการประชุม IUPHAR ที่ปักกิ่ง ปี ค.ศ.2006 ด้วย ควรจะมีการเตรียมการอย่างดีไม่ให้เกิดการผิดพลาดได้

จากที่เกริ่นไว้ในตอนต้นว่า เป้าหมายการดำเนินงานของสมาคมมีเรื่องใหญ่ๆอยู่ 4 เรื่อง การประสานกับองค์กรระหว่างประเทศนั้นได้กล่าวถึงแล้ว กิจกรรมเพื่อความสัมพันธ์ระหว่างสมาชิกรุ่น ก็น่าจะหาทางให้มีการสื่อสารและร่วมมือกันมากขึ้น ส่วนการพัฒนาความรู้ความสามารถของสมาชิกรุ่นไม่น่าเป็นห่วงเท่าไร เพราะเรามีการจัดประชุมวิชาการมากพอสมควร ที่อาจพิจารณาจัดเพิ่มเติมก็ได้แก่ การบรรยายพิเศษโดยวิทยากรผู้เชี่ยวชาญจากต่างประเทศ ซึ่งเราต้องช่วยกันหาโอกาสที่มีผู้เชี่ยวชาญเหล่านั้นเดินทางมา แล้วจัดให้มาบรรยายสำหรับสมาชิกสมาคมฯ ซึ่งจะเป็นโอกาสให้พวกเราได้เปิดหูเปิดตามากขึ้น

สำหรับกิจกรรมที่คิดว่าน่าจะเน้นมากขึ้น คือการบริการทางวิชาการต่อสังคม ซึ่งนอกเหนือจากการให้ความรู้ เช่น การส่งวารสารกระจายไปยังห้องสมุดของหน่วยงานต่างๆแล้ว น่าจะได้

พิจารณาแสดงบทบาทของสมาคมในฐานะสมาคมทางวิชาการ ต่อเรื่องทางวิชาการที่สังคมต้องการ คำตอบที่ชัดเจน เช่นเรื่องยา และอาหารบางกลุ่มบางชนิด รวมทั้งยาสมุนไพร เรื่องสารเคมี และพิษวิทยาในสภาวะการทำงานและสิ่งแวดล้อม เป็นต้น ซึ่งสมาชิกที่เชี่ยวชาญหรือสนใจเฉพาะเรื่อง น่าจะเสนอตัวเข้ามาศึกษา โดยสมาคมอาจแสวงหาทุนสนับสนุนได้ไม่ยาก สิ่งที่ยากจะเห็นใน ประเด็นนี้ คือ ทำอย่างไรให้สมาคมได้มีโอกาสทำงานที่เป็นประโยชน์ต่อสังคมโดยรวมมากขึ้น ซึ่งจะช่วยให้เพิ่มความมีคุณค่าของสมาคมฯ ยิ่งๆ ขึ้นไป

ทั้งหมดนี้ กลไกที่จะผลักดันให้เกิดผลงานอย่างเป็นรูปธรรมย่อมได้แก่ คณะกรรมการ บริหารสมาคม เรามีผู้ที่มีความสามารถสูงอยู่มากมาย เรามีผู้ที่มีจิตใจพร้อมที่จะสละเพื่อส่วนรวม อยู่มากมาย และเรามีผู้ที่พอจะเจียดเวลามาร่วมมือในการบริหารกิจการของสมาคมได้อีกหลาย ท่าน แต่ผู้ที่มีครบทั้ง 3 ข้อนี้ มีไม่มากนัก ขอโอกาสให้สมาชิกรุ่นใหม่ๆ ที่ภารกิจในหน้าที่การงาน ไม่รัดตัวมากเกินไปมาร่วมรับผิดชอบงานของสมาคมฯ มากขึ้นก็น่าจะดี

ขอถือโอกาสนี้ขอบคุณคณะกรรมการที่ปรึกษา คณะกรรมการบริหารสมาคมชุดปี 2543-2545 ทุกท่าน ท่านสมาชิกและผู้เข้าร่วมกิจกรรมต่างๆ ของสมาคมฯ ตลอด 2 ปีที่ผ่านมา รวมทั้งบริษัทห้างร้านที่ได้สนับสนุนการดำเนินงานของสมาคมที่ผ่านมาด้วยดี หวังว่าเราจะได้ร่วมมือ กันในทุกๆ กิจกรรมในอนาคตด้วยความสุข และประสบความสำเร็จยิ่งๆ ขึ้นตลอดไป

รศ.พ.อ.ดร. บพิตร กลางกัลยา

นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

การประชุมวิชาการและงานประชุมสามัญประจำปีครั้งที่ 24
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วันที่ 21-22 มีนาคม 2545

ณ ห้องประชุมชั้น 2 อาคารสถาบัน 3 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
กรุงเทพมหานคร

วันพฤหัสบดีที่ 21 มีนาคม 2545

8.00-8.30 น.	ลงทะเบียน
8.30-9.00 น.	พิธีเปิดการประชุม ประธาน: อธิการบดีจุฬาฯ
9.00-10.00 น.	Chiravat Memorial Lecture: Engineering animal models in cardiovascular research โดย Prof. John J. Mullins
10.00-10.15 น.	พัก น้ำชา-กาแฟ
10.15-12.00 น.	Symposium 1: New pharmacotherapies in ischemic heart disease โดย รศ.นพ.สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์ SY1/1 ผศ.นพ.วสันต์ อุทัยเฉลิม ศ.(พิเศษ) นพ.เศวต นนทกานันท์ SY1/2
12.00-13.00 น.	อาหารกลางวัน
13.00-13.30 น.	ประชุมธุรการสมาคมฯ
13.30-14.30 น.	Plenary Lecture 1: Translating theory into new therapeutic option in the treatment of Vertigo-Dizziness โดย รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย PL1/1 ผศ.พญ.ขวัญชนก ยิ้มแต่ PL1/2
14.30-14.45 น.	พัก น้ำชา-กาแฟ
14.45-16.15 น.	Symposium 2: Exploring the new horizons beyond MA-Hypothesis in the management of depressive disorders โดย ศ.นพ.จำลอง ดิษยาณิษ SY2/1 รศ.พญ.ศิริรัตน์ คุปติวุฒิ SY2/2 ผศ.นพ.ปราโมทย์ สุคนิชย์ SY2/3

วันศุกร์ที่ 22 มีนาคม 2545

- 8.30-9.30 น. Plenary Lecture 2: Antiangiogenic and antivasular therapy in cancer
โดย พญ.จุฬารณณ์ จตุปาริสุทธิ์ PL2
- 9.30-10.30 น. Plenary Lecture 3: Antidiabetic drugs: current therapy and
future opportunity
โดย ผศ.ดร.นพ.อดิศักดิ์ วงศ์จรศิลป์ PL3
- 10.30-10.45 น. พัก น้ำชา-กาแฟ
- 10.45-12.00 น. Oral Presentation
- 12.00-13.00 น. อาหารกลางวัน
- 13.00-14.00 น. Oral/Poster Presentation
- 14.00-15.45 น. Symposium 3: Update in Antimicrobial agents
โดย ผศ.นพ.สุวัฒน์ วิมลวัฒนาภักดิ์ SY3/1
รศ.พญ.พรรณพิศ สุวรรณกุล SY3/2
รศ.ดร.นพ.กำพล ศรีวัฒนกุล SY3/3
- 15.45-16.00 น. ประกาศผลการประกวดผลงานวิจัย และมอบรางวัล
- 16.00-16.15 น. พิธีปิดการประชุม
- 16.15 น. น้ำชา

รายงานวิชาการ
การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 24
ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

21-22 มีนาคม 2545

Professor John J. Mullins

Department of Medical and Radiological
Science. The University of Edinburgh Medical
School. Teviot Place, Edinburgh, EH8 9JQ
e-mail: j.mullins@ed.ax.uk

รศ.นพ.สมเกียรติ แสงวัฒนโรจน์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผศ.นพ.วสันต์ อุทัยเฉลิม

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ศ.(พิเศษ) นพ.เสวต นนทกานันท์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์-
กรุงเทพและวชิรพยาบาล

รศ.ดร.จินตนา สัตยาภัย

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผศ.พญ.ขวัญชนก ยิ้มแต่

ภาควิชาโสต ศอ นาสิก และลารังษีวิทยา
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ศ.นพ.จำลอง ดิษยวณิช

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

รศ.พญ.ศิริรัตน์ คุปติวุฒิ

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราช-
พยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผศ.นพ.ปราโมทย์ สุนิษฐ์

ภาควิชาจิตศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
รพ.รามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

พญ.จุฬารัตน์ จตุปาริสุทธิ

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผศ. ดร.นพ.อดิศักดิ์ วงศ์จรศิลป์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราช-
พยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ผศ.นพ.สุวัฒน์ วิมลวัฒนาภรณ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราช-
พยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

รศ.พญ.พรรณพิศ สุวรรณกุล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รศ.ดร.นพ.กำพล ศรีวัฒนกุล

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะกรรมการพิจารณาการนำเสนอผลงาน

ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี

รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

รศ.ดร.วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์

รศ.โสภิต ธรรมอารี

ผศ.นพ.สุวัฒน์ วิมลวัฒนาภรณ์

ประกาศ

Thai Journal of Pharmacology เป็นวารสารของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ที่ดำเนินการมาแล้ว 24 ปี เราผลิตวารสารปีละ 4 เล่ม รวมทั้งฉบับพิเศษของการประชุมวิชาการประจำปีด้วย จึงขอเชิญชวนสมาชิกส่ง ผลงานวิจัย บทความ และจดหมายถึงบรรณาธิการเพื่อแลกเปลี่ยนข้อคิดเห็นเรื่อง ยาและที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพโดยทั่วไป โปรดอ่านคำแนะนำของผู้เขียนในท้ายเล่ม โดยส่งมายังบรรณาธิการตามที่อยู่ข้างล่างนี้

รศ.ดร. สุพัตรา ศรีไชยรัตน์ (บรรณาธิการ)

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ถนนอรัญญิก เขตปทุมวัน กทม. 10330

โทรศัพท์ 02-2189732, แฟกซ์ 02-2189731

e-mail: supatrasri@hotmail.com



หมายเหตุ วารสารนี้จัดส่งให้สมาชิกฟรีทางไปรษณีย์ตลอดชีพ แต่ก็ มีสมาชิกบางท่านที่อาจไม่ได้รับวารสาร เนื่องจากมีการเปลี่ยนแปลงที่อยู่และที่ทำงาน ทำให้มีการส่งกลับคืนมาบ้าง ดังนั้นสมาชิกท่านใดที่มีความประสงค์จะเปลี่ยนแปลงสถานที่ส่งวารสารใหม่หรือไม่ได้รับวารสารเล่มใด โปรดแจ้งมาที่บรรณาธิการ

PL1/1 เกสัชวิทยาของระบบการทรงตัว

(Pharmacology of the Vestibular System)

รองศาสตราจารย์ ดร. จินตนา สัตยาศัย

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ในช่วงไม่กี่ปีที่ผ่านมา การศึกษาทางด้าน neurochemistry และ neuropharmacology ของ vestibular system ทั้งในส่วนกลาง (central) และนอกส่วนกลาง (peripheral) ได้มีความก้าวหน้าไปอย่างมาก จากการเข้าใจถึงการทำงานของสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitters) สเตียรอยด์ (steroid) และเปปไทด์ฮอร์โมน (peptide hormones) ที่มีผลต่อการเกิดอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุน (vertiginous-dizziness) รวมทั้งสาเหตุที่ทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของระบบประสาทและการตอบสนองต่อสาเหตุดังกล่าวทำให้มีแนวทางของการใช้ยาเพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนเพิ่มมากขึ้น

อาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุน นับว่าเป็นอาการสำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากต้องไปพบแพทย์ ทั้งนี้อาการเวียนศีรษะ (dizziness) อาจเกิดร่วมกับอาการรู้สึกหมุน (vertigo) เรียกว่า vertiginous dizziness หรือไม่มีอาการรู้สึกหมุนเรียก non-vertiginous dizziness ก็ได้ ถ้ามีอาการรู้สึกหมุนรุนแรงมากขึ้นก็มักจะพบอาการคลื่นไส้ (nausea) และอาเจียน (vomiting) ร่วมด้วย ทั้งนี้มีการศึกษาจากประชากรกลุ่มต่างๆ พบว่าโอกาสเกิดอาการเวียนศีรษะจะเพิ่มขึ้นตามอายุและประชากรกลุ่มที่มีอายุมากกว่า 65 ปี จะมีโอกาสเกิดอาการเวียนศีรษะมากกว่าร้อยละ 30

multisensory & sensorimotor syndrome

อาการและสาเหตุของอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุน

อาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนอาจเกิดได้จากหลายสาเหตุ ทั้งจากการกระตุ้นทางสรีรวิทยา (physiological stimulation) ที่เกิดต่อ sensorimotor system และอาจเกิดความผิดปกติทางพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในส่วนใดส่วนหนึ่งของระบบประสาทที่เกี่ยวข้อง โดยเฉพาะที่ระบบทรงตัวในหูชั้นใน (vestibular system) ตัวอย่างของสาเหตุต่าง ๆ ที่พบได้ให้ดูในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวอย่างของสาเหตุการเกิดอาการเวียนศีรษะร่วมกับรู้สึกหมุน (Brandt, 1999)

Physiological stimulation	Height vertigo <i>จีนป๋อจีว.</i> Motion sickness Labyrinthine and vestibular nerve disorders
Pathological stimulation	Central vestibular disorders

อาการแสดงที่อาจพบเมื่อเวียนศีรษะร่วมกับรู้สึกหมุนจะเกี่ยวข้องทั้งการรับรู้ (perception) การเคลื่อนไหวของลูกตา (ocular motor) การทรงตัวและท่าของร่างกาย (postural) และอาการแสดงทางด้านระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic manifestations) ได้แก่

- อาการรู้สึกหมุน จากการที่มี cortical spatial disorientation
- อาการตากระตุก (nystagmus) เป็นอาการทุติยภูมิ (secondary) ที่เกิดจากความไม่สมดุลใน vestibulo-ocular reflex ซึ่งส่งผลไปกระตุ้นวงจรประสาทภายในก้านสมอง (brainstem)
- ภาวะกล้ามเนื้อเสียสหการ (ataxia) และการเสียดุลของท่าทาง (posture imbalance) อันเนื่องมาจากมีความผิดปกติของการทำงานของ vestibulospinal pathway
- การตอบสนองทางระบบประสาทอัตโนมัติในรูปแบบที่ไม่ต้องการเช่น รู้สึกคลื่นไส้ อาเจียน และวิตกกังวล (anxiety) ทั้งนี้เนื่องจากการส่งสัญญาณผ่าน vestibulo-autonomic pathway ไปกระตุ้นศูนย์อาเจียน (vomiting center) ในสมองส่วนเมดัลลา (medulla) อาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนสามารถแยกจัดกลุ่มได้หลายกลุ่มตามสาเหตุของการเกิด ตัวอย่างเช่น

(1) **Positional vertigo** เป็นอาการรู้สึกหมุนที่เกิดจากการกระตุ้น vestibular pathway อย่างเฉียบพลันอันเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงท่าทาง โดยอาจพบรอยโรค (lesion) ที่ otolith organs (ตัวรับในหูชั้นในที่ไวต่อการเปลี่ยนแปลงทิศทางของแรงโน้มถ่วง) หรือในส่วนที่เชื่อมโยงกับ vestibular nuclei และสมองน้อย (cerebellum) ตัวอย่างของกลุ่มอาการที่พบได้แก่ benign paroxysmal positioning vertigo

(2) ความผิดปกติของ vestibular nerve และห้องหูชั้นใน (labyrinth) เช่น Meniere's disease

(3) **Vascular vertigo** มีต้นเหตุมาจากหลอดเลือดส่งผลให้เกิดภาวะการขาดเลือดเฉพาะที่ (ischemia) ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดกลุ่มอาการทางการทรงตัว ตัวอย่างเช่นการเกิด stroke และโรคไมเกรน (migraine) เป็นต้น

(4) **Vertigo** ในกลุ่มผู้สูงอายุ มักพบว่ามีภาวะการขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack, TIA) เป็นสาเหตุสำคัญ ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากการทำงานของหัวใจที่มีประสิทธิภาพด้อยลง ความดันต่ำ หรือมีการอุดตันของระบบหลอดเลือด นอกจากนี้โดยกระบวนการเสื่อมตามวัย (aging) ก็ยังส่งผลให้การทำงานของระบบประสาทด้อยประสิทธิภาพด้วย

(5) **Traumatic vertigo** ตัวอย่างเช่นอาการรู้สึกหมุนที่เกิดจาก barotrauma ที่พบจากการดำน้ำ (diving) หรือขึ้นสู่ที่สูงจากการบิน (flying)

(6) อาการรู้สึกหมุนที่ไม่เกี่ยวกับการทรงตัว เช่นการอยู่ในที่สูงและ motion sickness

(7) **Psychogenic vertigo** พบได้ในผู้ที่มีความกลัวสิ่งใดสิ่งหนึ่งเป็นพิเศษ เช่น กลัวที่สูง (agoraphobia) และกลัวที่สูง (acrophobia) เป็นต้น

(8) ความผิดปกติทางกรรมพันธุ์ เช่นมีความผิดปกติของช่องทางไอออน (channelopathy) สำหรับ K^+ และ Ca^{2+} เป็นต้น

(9) Vertigo อันเกิดจากการใช้ยา ตัวอย่างเช่นได้รับยาที่มีพิษต่อหู หรือยาที่ทำให้เกิดพิษต่อสมองน้อย เป็นต้น

กลุ่มอาการดังกล่าวที่ยกตัวอย่างมาข้างบนนี้ ถึงแม้ว่าอาจมีสาเหตุของการเกิดที่แตกต่างกัน แต่กระบวนการที่นำไปสู่อาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนก็จะมีส่วนสัมพันธ์กันหลายประการ เช่นการที่เซลล์ประสาทหลอดเลือดหรือการขาดออกซิเจน (ภาวะ ischemia/hypoxia) และกระบวนการเสื่อมของเซลล์ประสาทที่เกิดจากการตอบสนองต่อภาวะเค้น (stress condition) หรือกระบวนการเสื่อมตามวัย นอกจากนี้ในกรณีที่เกิด vestibular damage ขึ้นแล้วยังพบว่าร่างกายสามารถเกิด vestibular compensation เพื่อให้มีอาการผิดปกติต่าง ๆ ลดน้อยลง ดังนั้นการศึกษาดังกล่าวที่เกี่ยวข้องจึงมีความสำคัญต่อการพัฒนายาเพื่อใช้ป้องกันและรักษาอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนได้

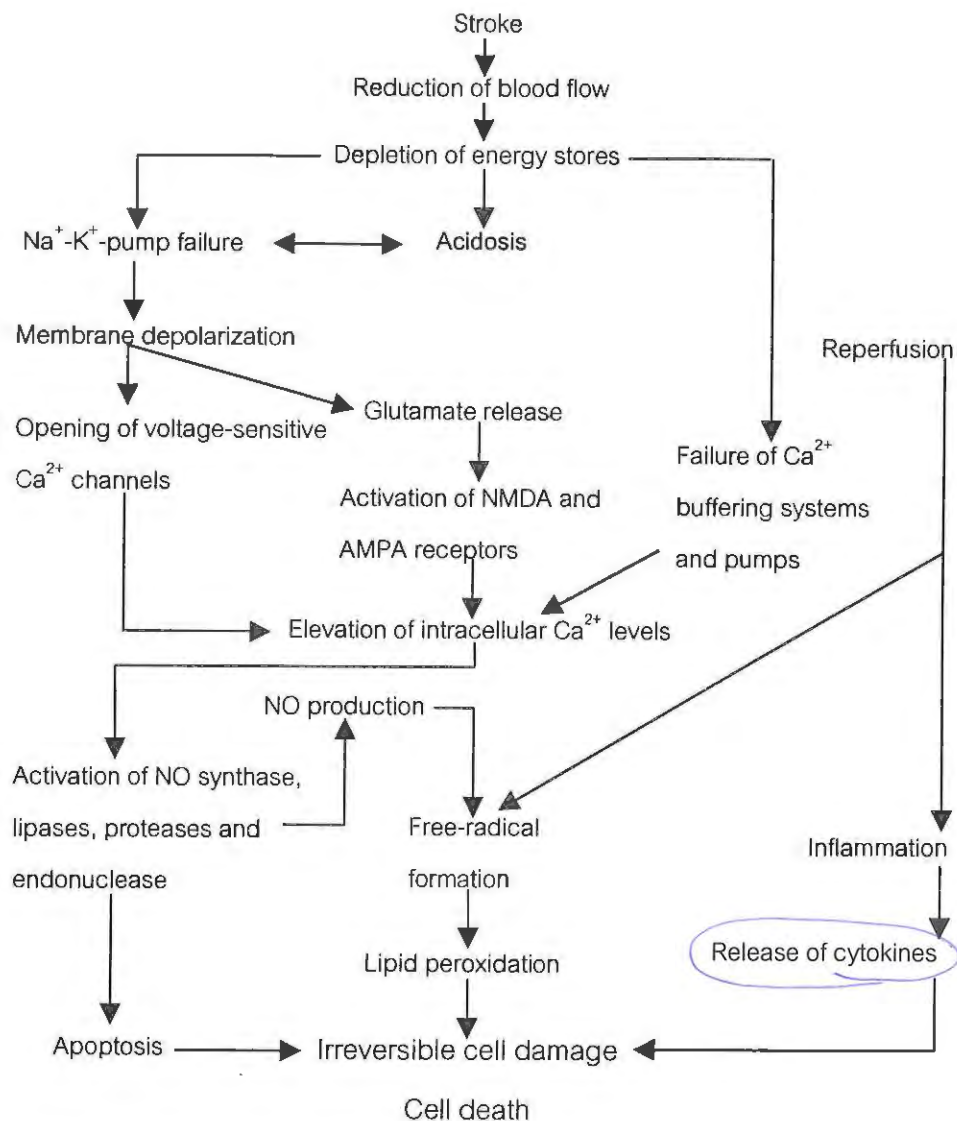
- 1) Pathophysiology - aging, ischemic/hypoxic condition & cell death.
2) Drugs in vertigo/dizziness -
- การเสื่อมตามวัย (aging) และภาวะขาดเลือด/ออกซิเจน (ischemia/hypoxia) : ผลต่อการทำงานของเซลล์ประสาท vascular pathology (defect) → ischemia

เป็นที่ทราบกันดีว่าเซลล์ประสาท เป็นเซลล์ที่มีความต้องการพลังงานสูงมากดังจะเห็นได้ว่าสมองของมนุษย์เราเป็นอวัยวะที่ใช้ออกซิเจนมากที่สุดจากปริมาณทั้งหมดที่ร่างกายใช้ เมื่อเกิดกระบวนการใดก็ตามที่ทำให้เกิดภาวะขาดเลือดหรือขาดออกซิเจน จึงมีผลกระทบต่อการทำงานของเซลล์ประสาทอย่างรวดเร็วจนอาจเกิดการตายของเซลล์ประสาท บาดเจ็บหรือการตายของเซลล์ประสาทได้ (รูปที่ 1)

สภาวะที่มีการเสื่อมตามวัยที่พบได้ในผู้สูงอายุ นั้น เป็นการเสื่อมที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ ซึ่งผลกระทบย่อมเกิดขึ้นได้ต่อทุกระบบของร่างกายไม่ว่าจะเป็นระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด ระบบต่อมไร้ท่อ ระบบประสาท ฯลฯ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าสาเหตุของการเสื่อมตามวัยนั้นจุดเริ่มต้นเกิดที่ระบบใด แต่จะพบการเสื่อมได้ในทุกๆ ระบบ สำหรับระบบประสาทนั้นมีรายงานว่าพบอัตราการเกิดการบาดเจ็บของเซลล์ประสาทอันเนื่องจากการขาดเลือดและออกซิเจนหรือที่เรียกว่า hypoxic-ischemic neuronal injury เพิ่มขึ้นตามอายุ

การตอบสนองของเซลล์ประสาทที่เกิดจากสภาวะขาดเลือด/ออกซิเจน อาจพบได้ทั้งในแบบ necrosis หรือ apoptosis ทั้งนี้ขึ้นกับความรุนแรงของสภาวะขาดเลือด/ออกซิเจน (ดูรูปที่ 2) ในกรณีภาวะขาดเลือด/ออกซิเจนไม่รุนแรงมากนักจะกระตุ้นการตายแบบช้าๆ ซึ่งเป็นกลุ่มของการตายแบบ apoptosis แต่ถ้าภาวะขาดเลือด/ออกซิเจน เกิดอย่างรุนแรงจะกระตุ้นการตายแบบรวดเร็วซึ่งเป็นกลุ่มของการตายแบบ necrosis การตอบสนองของเซลล์ประสาททั้งสองรูปแบบมีความสัมพันธ์กับการทำงานของกลูตาเมต (glutamate) ซึ่งเป็นสารส่งผ่านประสาทชนิดกระตุ้น เชื่อว่าการกระตุ้นตัวรับของกลูตาเมตจะกระตุ้นให้เกิดกระบวนการต่าง ๆ ที่ก่อให้เกิดการทำลายของเซลล์

dysf. of neurons (vertigo, imbalance, swim).
↓
neuronal cell death.
apoptosis
necrosis
↓
rapid degeneration



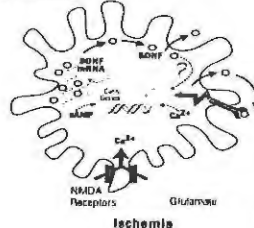
รูปที่ 1 แผนภูมิการเกิดการบาดเจ็บ และการตายของเซลล์ (จาก De Keyser *et al.*, 1999)

Cellular Responses to Ischemia

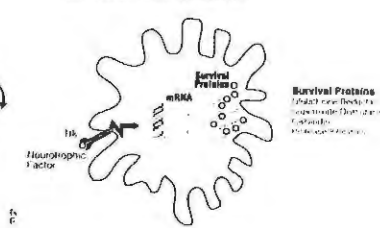
A. Response of Neurons to Ischemia



B. Response of Ischemia-Resistant Neurons Synthesis of Neurotrophins in Some Neurons



C. Actions of Neurotrophic Factors Which Lead to Neuron Survival



รูปที่ 2 การตอบสนองของเซลล์ต่อการเกิดภาวะขาดเลือด (ischemia) (จาก Lipton and Kalil, 1995)

การตอบสนองของเซลล์ประสาทต่อภาวะขาดเลือด/ออกซิเจนยังส่งผลให้เซลล์ประสาทมีการสร้าง neurotrophic factors เพิ่มมากขึ้น ซึ่งมีความสำคัญในการทำให้เซลล์ประสาทสามารถฟื้นตัวและคงอยู่ได้หลังจากเกิดการขาดเลือด/ออกซิเจน ผลในการช่วยป้องกันเซลล์ประสาทที่เกิดจากการเพิ่ม neurotrophic factors นั้น มีข้อมูลรายงานว่าอาจเกิดได้หลายทางเช่น การเพิ่มการสร้างสารยับยั้ง protease เพิ่มการสร้าง calbindin ซึ่งเป็นโปรตีนที่สามารถจับกับแคลเซียม และเพิ่มการสร้างเอนไซม์ที่สามารถจับอนุมูลอิสระเช่น superoxide dismutase และ glutathione reductase เป็นต้น

Vestibular compensation

โดยปกติแล้วเมื่อมีการบาดเจ็บหรือการทำลายของเซลล์ประสาทเกิดขึ้น ระบบประสาทจะมี post-lesional plasticity เพื่อเป็นการปรับสมดุลใหม่และลดอาการที่จะเกิดขึ้น ในระบบการทรงตัวก็เช่นเดียวกับระบบประสาทในสมองโดยพบว่าในกรณีที่เกิด unilateral labyrinthectomy จะส่งผลให้ลดการทำงานของเซลล์ประสาทด้านนั้นลง ในขณะที่เซลล์ประสาทจากหูชั้นในด้านตรงข้ามยังคงทำงานตามปกติจึงเกิดความไม่สมดุลระหว่างสัญญาณของทั้งสองด้าน ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการผิดปกติทางการทรงตัว เช่นอาการรู้สึกหมุนและคลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น อย่างไรก็ตามอาการเหล่านี้จะลดลงได้เมื่อเกิดกระบวนการ vestibular compensation

บทบาทของกลูตาเมตกับการเกิด vestibular compensation

จากการศึกษาในโมเดลของสัตว์ทดลอง ทำให้มีผู้เสนอแนะว่า การเกิด vestibular compensation นั้นน่าจะเกิดจาก lesion-induced plasticity ใน central vestibular pathways ทั้งนี้ อาจเกิดโดยมีการปรับเพิ่มขึ้น (up-regulation) ของตัวรับกลูตาเมต (glutamate receptor) ชนิด NMDA (N-methyl-D-aspartate) ภายใน medial vestibular nucleus (MVN) ของด้านที่มีรอยโรค และมีการปรับลดลง (down-regulation) ของการทำงานของตัวรับ GABA (GABA receptor) ใน MVN ด้านตรงข้ามกับรอยโรค ส่งผลให้เกิดความสมดุลของสัญญาณที่มาจากด้านที่มีรอยโรคและด้านปกติ

กลูตาเมตจัดเป็นสารส่งผ่านประสาทชนิดกระตุ้นที่สำคัญใน MVN โดยพบตัวรับทั้งชนิด NMDA, AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate) และ metabotropic (m GluR) ทั้งนี้ตัวรับ NMDA ที่พบใน MVN จะมีอย่างน้อย 2 ชนิด ได้แก่

NMDA R1/NMDA R2C เป็นชนิดที่มีความไวต่อ Mg^{2+} ต่ำ

NMDA R1/NMDA R2A เป็นชนิดที่มีความไวต่อ Mg^{2+} สูง

ทั้งนี้ NMDA R1/NMDA R2C จะเกี่ยวข้องกับการนำสัญญาณประสาทตามปกติ ส่วน NMDA R1/NMDA R2A มีความสำคัญในการก่อ long term potentiation (LTP) ซึ่งทำให้เกิด synaptic plasticity

ตัวรับกลูตาเมตชนิด mGluR ก็มีความสำคัญต่อการเกิด synaptic plasticity เช่นกัน โดยเฉพาะ mGluR-I ซึ่งเป็นตัวเร่งการหลั่งของกลูตาเมตโดยพบได้ที่ปลายประสาทด้าน presynaptic ตัวรับชนิดนี้จะถูกกระตุ้นเมื่อเกิด synaptic plasticity เท่านั้น

บทบาทของ PAF (platelet activating factor) กับการเกิด vestibular compensation

มี lipid mediators หลายตัวที่มีผู้เสนอแนะว่าน่าจะเป็นสารสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเกิด synaptic plasticity ซึ่งสารที่มีผู้สนใจมากที่สุดตัวหนึ่งได้แก่ PAF ซึ่งเป็น lipid mediator ที่มีประสิทธิภาพสูง ถูกสร้างขึ้นได้จากเซลล์หลายชนิด เช่น เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด macrophage เซลล์บุโพรง (endothelial cell) และเซลล์ประสาทเป็นต้น ทั้งนี้ PAF จะมีบทบาทเกี่ยวข้องทั้งในด้านสรีรวิทยาและพยาธิวิทยาของร่างกาย

ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมาได้มีการค้นพบตัวรับของ PAF ในเนื้อเยื่อหลายอย่าง โดยที่การกระตุ้นตัวรับ PAF จะทำให้มีการกระตุ้น phospholipase C, A₂ และ D และนำไปสู่การเพิ่ม Ca²⁺ ภายในเซลล์ บทบาทของ PAF ต่อ synaptic plasticity จะเกิดผ่านทางตัวรับโดยส่งผลให้มีการเพิ่มการหลั่งของกลูตาเมต ทั้งนี้การกระตุ้นตัวรับ NMDA ที่ postsynaptic จะเพิ่มการหลั่งของ arachidonic acid และ PAF ซึ่งจะทำหน้าที่เป็น retrograde messenger กลับไปกระตุ้น mGluRI ที่ presynaptic บทบาทของ PAF ต่อการเกิด vestibular LTP จะเด่นชัดในการทำให้เกิด full LTP expression แต่ไม่มีผลต่อการกระตุ้นให้เกิด vestibular LTP

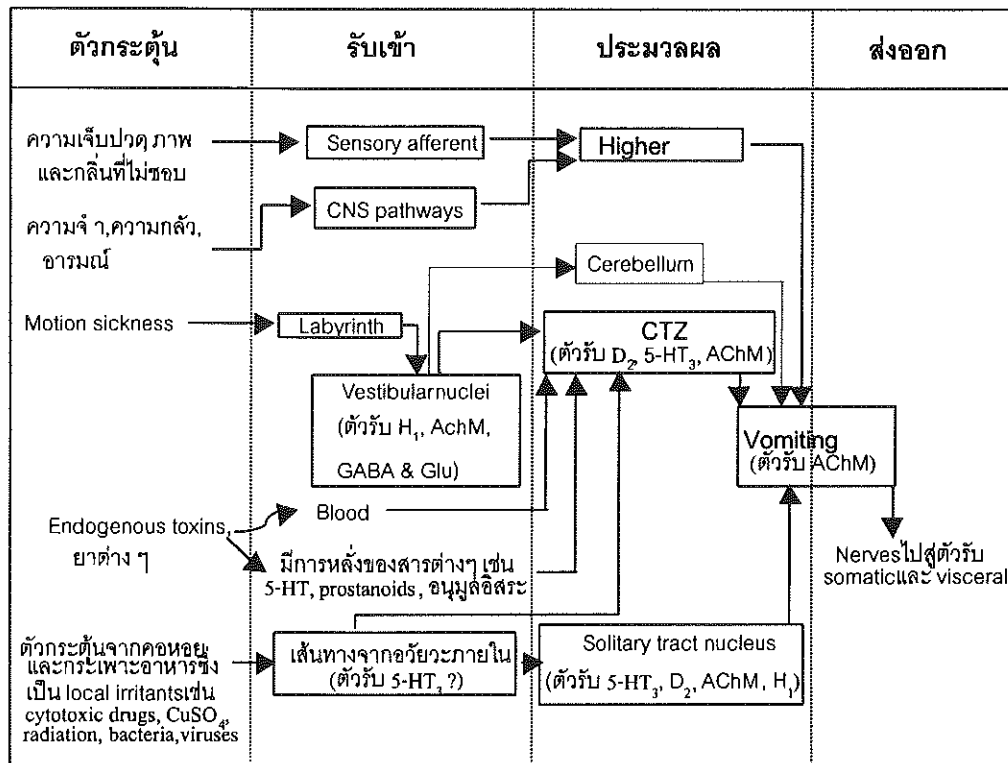
บทบาทของ nitric oxide (NO) กับการเกิด vestibular compensation

จากการที่ PAF ไม่มีบทบาทในการกระตุ้นให้เกิด vestibular LTP ในช่วงแรก ๆ ดังนั้นจึงมีผู้พยายามศึกษาหา retrograde messengers ตัวอื่นที่น่าจะเกี่ยวข้อง สารที่อาจจะเป็นตัวสำคัญได้แก่ NO (nitric oxide) ทั้งนี้มีข้อมูลว่า NO มีบทบาทสำคัญในการชักนำให้เกิด LTP ในสมองส่วนอื่น ๆ จากการศึกษาโดยใช้ NO scavenger และสารยับยั้ง NO-synthase พบว่าสารดังกล่าวสามารถยับยั้งการชักนำให้เกิด vestibular LTP ได้ ส่วนสารที่ให้ NO เช่น sodium nitroprusside ก็สามารถชักนำให้เกิด LTP ใน MVN ดังนั้นจึงน่าจะเชื่อได้ว่า NO เป็น retrograde messenger ที่สำคัญในการชักนำให้เกิด LTP ใน MVN

ยาที่ใช้สำหรับรักษาอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุน

จากการที่ทราบเกี่ยวกับบทบาทของสารส่งผ่านประสาทซึ่งมีความเฉพาะเจาะจง และเกี่ยวข้องกับการนำสัญญาณประสาททั้งในระบบการทรงตัวจากหูชั้นในเข้าสู่สมอง และการเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน (รูปที่ 3) รวมทั้งการเกิดการเสื่อม และการ compensate ของเซลล์ประสาท ทำให้มีการนำยาต่าง ๆ มาใช้ในการรักษาและป้องกันอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุน ทั้งที่มีคลื่นไส้และอาเจียนร่วมด้วยหรือไม่ก็ตาม นอกจากนี้ยังใช้เป็นแนวทางในการพัฒนายาใหม่อีกด้วย ทั้งนี้ยาที่มีการใช้กันอยู่ทั่วไปและยาที่มีแนวทางการพัฒนาอาจแบ่งออกได้เป็นกลุ่มหลัก ๆ 3

กลุ่ม ได้แก่ vestibular suppressants, antiemetics และกลุ่มลดหรือป้องกันอันตรายต่อเซลล์ประสาท



รูปที่ 3 แผนภาพแสดงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมการอาเจียน (ดัดแปลงจาก Brunton, 1996; Rang *et al.*, 1999)

Vestibular suppressants

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ในระดับ vestibular nuclei โดยการป้องกันการส่งผ่านของสัญญาณจากเส้นประสาท vestibular ไปสู่สมองน้อย ศูนย์อาเจียน และ autonomic centers อื่น ๆ ภายในก้านสมอง สารส่งผ่านประสาทที่เกี่ยวข้องในระบบนี้มีหลายชนิด ได้แก่ histamine (ผ่านตัวรับชนิด H₁) , acetylcholine (ผ่านตัวรับชนิด muscarinic), GABA (ผ่านตัวรับชนิด GABA-A), dopamine (ผ่านตัวรับชนิด D₂) และ กลูตาเมต (ผ่านตัวรับหลายชนิดดังกล่าวมาแล้ว) ยาในกลุ่ม vestibular suppressant ที่มีการใช้สามารถแบ่งเป็นกลุ่มย่อยได้หลายกลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ ได้แก่ antihistamines, anticholinergics, benzodiazepines และ dopamine antagonists ซึ่งยาทุกตัวจะมีฤทธิ์เป็น antiemetics ด้วยเช่นกัน (ดูรายละเอียดใน antiemetics) สำหรับยาซึ่งมีฤทธิ์สัมพันธ์กับกลูตาเมตจะได้พูดถึงในกลุ่มลดหรือป้องกันอันตรายต่อเซลล์ประสาท

การเลือกใช้ vestibular suppressants จะได้ประโยชน์เฉพาะในกรณีที่อาการรู้สึกหมุนนั้นเกิดขึ้นและคงอยู่ไม่น้อยกว่า 30 นาที เนื่องจากยาในกลุ่มนี้จะให้ฤทธิ์สูงสุดประมาณ 2 ชั่วโมง หลังได้รับยา ดังได้กล่าวแล้วว่าระบบประสาทการทรงตัวจะสามารถเกิด vestibular compensation ได้ในกรณีที่มีความผิดปกติที่ peripheral vestibular ข้างใดข้างหนึ่ง และผลจากการเกิด compensation จะทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น การใช้ยาในกลุ่ม vestibular suppressants อาจส่งผลกระทบต่อกระบวนการเกิด compensation ได้ ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจึงควรรับหยุดยา เกี่ยวกับการเกิด vestibular compensation นั้นมีการพบว่ายาหลายชนิดสามารถเร่งการเกิดกระบวนการนี้ได้ และนำมาใช้ในการลดอาการรู้สึกหมุนชนิดเฉียบพลัน ได้แก่ acetyl-DL-leucine ทั้งนี้โดยมีผลทำให้ membrane potential ของเซลล์ประสาทใน MVN กลับเข้าสู่ค่าปกติ (ประมาณ -65 ถึง -60 mV)

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเรื้อรังควรเลือกใช้ vestibular suppressants ซึ่งมีฤทธิ์สงบระงับ (sedate) ที่ค่อนข้างน้อย จะได้ไม่มีผลรบกวนการทำงานในชีวิตประจำวันของผู้ป่วยมากนัก ส่วนยาที่มีฤทธิ์สงบระงับสูงก็จะมีประโยชน์ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการรู้สึกหมุนที่รุนแรงและต้องการให้ผู้ป่วยได้พักผ่อน ฤทธิ์สงบระงับของ vestibular suppressants และแนวทางในการเลือกใช้แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ประโยชน์ใช้ของยาในกลุ่ม vestibular suppressants (จาก Baloh, 1998)

Type of Vertigo	← Less sedating More sedating →									
	Scopolamine	Meclizine	Cyclizine	Bucizine	Dimenhydrinate	Diphenhydramine	Promethazine	Diazepam	Lorazepam	Properidol
Acute peripheral vertigo							+	+	+	+
Chronic recurrent peripheral vertigo	+	+	+	+	+	+	+			
Central vertigo								+	+	+
Motion sickness	+	+	+	+	+	+	+			

can improve bc & protect neurons.

1. ↑ BF & O₂ availability

his analogs: betahistine-H₁
anti-hypertensive agent

Almitrine-raubacoline

Duxaril. ↓ ant

stim chemoreceptor
→ ↑ peripheral O₂ press. →

ยาแก้อาเจียน (Antiemetics)

ยาแก้อาเจียนหลายตัวเป็นยาที่มีฤทธิ์เป็น vestibular suppressants ร่วมด้วย ในกรณีที่ไม่มีฤทธิ์กด vestibular ก็ยังสามารถนำมารักษาอาการรู้สึกหมุนได้เช่นกัน ทั้งนี้โดยการออกฤทธิ์ที่เส้นทางภายในระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งจะมีประโยชน์อย่างมากในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้อาเจียนร่วมด้วยอย่างชัดเจน ตัวอย่างยาแก้อาเจียนดูได้ในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ตัวอย่างยาแก้อาเจียนที่มีใช้โดยแบ่งกลุ่มตามฤทธิ์หลัก (ดัดแปลงจาก Baloh, 1998)

กลุ่มยา/ตัวยา (ชื่อการค้า)	บัญชียาหลักแห่งชาติ* (พ.ศ. 2542)	ฤทธิ์เสริม
1. Antihistamine Diphenhydramine (BENADRYL®) Dimenhydrinate (DRAMAMINE®) Meclizine (ANTIVERT®) Cinnarizine (STUGERON®)	ก	} anticholinergic
2. Anticholinergic Promethazine (PHENERGAN®) Scopolamine (SCOPODERM TTS®)	ก	
3. Dopamine antagonist Chlorpromazine (CHLORPROMED®) Perphenazine (TRILAFON®) Prochlorperazine (STEMETIL®) Droperidol (DEHYDROBENZPERIDOL®)	ก	} anticholinergic
4. 5-HT antagonists Ondansetron (ZOFTRAN®) Granisetron (KYTRIL®)	ง	
5. Prokinetic Metoclopramide (PLASIL®)	ก	Anticholinergic, antidopaminergic และ antiserotonergic
Domperidone (MOTILUM®)	ข	
6. Benzodiazepine - GABA modulators Diazepam (VALIUM®) Lorazepam (ATIVAN®)		Anticholinergic และ antidopaminergic
7. Cannabinoids-opioids Dronabinol (MARINOL®)		
8. Steroids Dexamethasone, Methylprednisolone		

BDZ - antago-
↑

R → vasodilator

R antagonist
or presynaptic

go
vasodilator
↑
mt release

P.G. to neuron

- opioid - R

modify membrane

GABA

* บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542

บัญชี ก. หมายความว่า รายการยาที่มีความจำเป็นสำหรับสถานพยาบาลทุกระดับ

บัญชี ข. หมายความว่า รายการยาที่อาจจำเป็นต้องใช้ในสถานพยาบาลบางระดับ หรือจำกัดข้อบ่งใช้สำหรับอาการหรือโรคบางชนิดที่ใช้อยู่ในบัญชี ก. ไม่ได้ หรือไม่ได้ผล หรือเป็นยาที่ใช้แทนยาในบัญชี ก. ชั่วคราว ในกรณีที่จัดหาในบัญชี ก. นั้นไม่ได้

บัญชี ค. หมายความว่า รายการยาที่ต้องใช้โดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับมอบหมายจากผู้อำนวยการของสถานพยาบาลนั้น ๆ เนื่องจากเป็นยาที่มีอันตรายถ้าใช้ไม่ถูกต้องอาจเกิดพิษหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย หรือเป็นสาเหตุให้เกิดเชื้อมีได้ง่าย

บัญชี ง. หมายความว่า รายการยาที่อาจมีความจำเป็นต้องใช้สำหรับช่วยชีวิตผู้ป่วยบางราย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยหรือก่อปัญหาเชื้อมีที่ร้ายแรง และ/หรือมีราคาแพงมาก การสั่งใช้ยาซึ่งต้องให้สมเหตุสมผลเกิดความคุ้มค่าสมประโยชน์ จะต้องอาศัยการตรวจวินิจฉัยและพิจารณาโดยผู้เชี่ยวชาญที่ได้รับการฝึกอบรม ฉะนั้นในยาบัญชียังกล่าวจะสั่งใช้ได้โดยผู้เชี่ยวชาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรม หรือได้รับวุฒิบัตรหรือหนังสืออนุมัติจากแพทยสภาหรือทันตแพทยสภาเท่านั้น และโรงพยาบาลจะต้องมีระบบการกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา (ระบบ Drug Utilization Evaluation) โดยมีการเก็บข้อมูลการใช้เพื่อตรวจสอบในภายหลังได้

บัญชี จ. หมายความว่า รายการยาสำหรับใช้เฉพาะโครงการพิเศษของกระทรวง ทบวง กรม หรือเทียบเท่าที่ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการพัฒนายาบัญชียาหลักแห่งชาติ

Antihistamines

สารที่มีฤทธิ์เป็นตัวต้านที่ตัวรับของ histamine ชนิด H_1 มีคุณสมบัติในการแก้แพ้แเจียนอันเกิดจากการเคลื่อนที่ (motion sickness) ซึ่งเป็นอาการที่มักเรียกกันว่า เมารถ เมาเรือ นอกจากนี้ยังใช้ได้ผลในกรณีที่การอาเจียนเกิดจากสารซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะที่ที่กระเพาะอาหาร ตัวอย่างของสาร antihistamines ซึ่งใช้แก้แพ้แเจียนได้ เช่น cinnarizine, flunarizine, cyclizine, dimendydrinate สารเหล่านี้ทุกตัวจะมีฤทธิ์ anticholinergic ที่ตัวรับชนิด muscarinic ด้วย ซึ่งเชื่อว่าฤทธิ์ดังกล่าวมีส่วนช่วยเสริมในการแก้แพ้แเจียน ยา antihistamines บางตัวยังเป็นยาที่มีประโยชน์ในการรักษาอาการรู้สึกหมุนได้อย่างดี ตัวอย่างเช่น cinnarizine, flunarizine และ dimenhydrinate เป็นต้น ทั้งนี้ cinnarizine และ flunarizine ยังมีฤทธิ์เป็น Ca^{2+} -channel antagonist อีกด้วย การใช้ antihistamines จะก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่พบบ่อยได้แก่ มีอาการง่วงซึม และปากแห้ง เป็นต้น

Anticholinergics

ยาที่สามารถต้านฤทธิ์ของ acetylcholine (ACh) ที่ตัวรับชนิด muscarinic จะมีฤทธิ์แก้แพ้แเจียนได้ดีในกรณีที่มิสาเหตุอยู่ที่ห้องหูชั้นใน หรือมีการกระตุ้นเฉพาะที่ที่กระเพาะอาหาร เช่น scopolamine ซึ่งเป็นสารที่ใช้ป้องกันอาการของ motion sickness ได้ดีมากแต่ไม่ค่อยได้ผลถ้ามีอาการเกิดขึ้นแล้ว อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย ได้แก่ เกิดอาการง่วงซึม และปากแห้ง ในขนาดที่ใช้สำหรับแก้แพ้แเจียนจะไม่ค่อยพบผลเสียต่อการมองเห็นหรือทางเดินปัสสาวะ ยาเตรียม scopolamine เพื่อใช้ป้องกันการอาเจียนจะอยู่ในรูปของยาเตรียมที่ให้ผ่านทางผิวหนัง

Dopamine antagonists

สารหลายตัวที่มีคุณสมบัติเป็น dopamine antagonists โดยเฉพาะที่ตัวรับชนิด D_2 มีฤทธิ์เป็นยาแก้อาเจียนที่แรง dopamine antagonists บางตัวก็ถูกจัดกลุ่มอยู่ใน prokinetic agents เนื่องจากมีผลต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารโดยตรง dopamine antagonists ซึ่งถูกจัดอยู่ในกลุ่มยารักษาโรคจิตตัวอย่างเช่น chlorpromazine ก็สามารถใช้เป็นยาแก้อาเจียนได้เช่นกัน โดยใช้ในขนาดค่อนข้างต่ำ ซึ่งใช้ได้ดีในการควบคุมการอาเจียนที่พบในหลายๆ โรค รวมทั้งการอาเจียนที่เกิดจากการได้รับรังสี และยาเคมีรักษา

อาการข้างเคียงของ dopamine antagonists ที่อาจพบได้เช่น ความดันเลือดต่ำ ง่วงซึม และความผิดปกติของการเคลื่อนไหวในระบบ extrapyramidal เป็นต้น

5-HT antagonists

การหลั่ง serotonin หรือ 5-HT จะพบได้ทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและที่ทางเดินอาหารซึ่ง 5-HT จัดเป็นสารส่งผ่านประสาทสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการอาเจียน สารที่มีความเฉพาะเจาะจงในการต้านฤทธิ์ 5-HT ที่ตัวรับชนิด $5-HT_3$ เช่น ondansetron จะเป็นสารที่มีประโยชน์มากในการป้องกันและแก้การอาเจียนอันเกิดจากยาพวกที่เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxic drugs) การให้ ondansetron อาจกระทำได้โดยการให้ทางปากหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์ (bioavailability) ของการให้ทางปากมีประมาณ 60% และได้รับระดับยาออกฤทธิ์ภายใน 30-60 นาทีหลังได้รับยา ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยมีค่าระยะเวลาครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 3-4 ชั่วโมง การใช้ ondansetron โดยทั่วไปผู้ป่วยมักทนได้ดี อาจมีอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในช่วงสั้นๆ เช่น ปวดศีรษะ ท้องผูก และมึนงง

5-HT antagonists ตัวอื่นที่มีการนำมาใช้เป็นยาแก้อาเจียน เช่น granisetron และ tropisetron

Prokinetic agents

จากการที่ระบบประสาทซึ่งควบคุมการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารจะเกี่ยวข้องทั้งการกระตุ้นโดยเซลล์ประสาท cholinergic การยับยั้งโดยเซลล์ประสาท adrenergic และการปรับเปลี่ยนที่สลับซับซ้อนจากระบบประสาทภายในทางเดินอาหารซึ่งผ่านทาง dopamine และ 5-HT ดังนั้นการต่อต้านหรือยับยั้งตัวรับของ dopamine ชนิด D_2 และตัวรับ 5-HT ชนิด $5-HT_3$ รวมทั้งการกระตุ้นที่ตัวรับ $5-HT_4$ จะสามารถกระตุ้นการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารได้โดยผ่านทาง cholinergic ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ metoclopramide และ domperidone

ในทางเดินอาหารพบว่า metoclopramide จะเร่งการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อเรียบจากหลอดอาหารไปสู่ลำไส้เล็กส่วนต้น เร่งการเคลื่อนย้ายอาหารออกจากกระเพาะอาหารและลดการไหลกลับของอาหารจากลำไส้เล็กส่วนต้นเข้าสู่กระเพาะอาหารและหลอดอาหาร กลไกการออกฤทธิ์ของ metoclopramide ในการเป็น prokinetic agent ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดนัก เชื่อกันว่า

metoclopramide จะเสริมการปลดปล่อยของ ACh จากเซลล์ประสาท myenteric Metoclopramide เป็นยาที่มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดอาการคลื่นไส้ และอาเจียนจากสาเหตุต่างๆ รวมทั้งการตั้งครรภ์ อย่างไรก็ตามการจะเลือกใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์ควรพิจารณาถึงโอกาสที่อาจเกิดผลเสียต่อทารกในครรภ์ด้วย การให้ทางหลอดเลือดดำก็เป็นวิธีที่นิยมใช้แก้อาเจียนอันเกิดจากการได้รับเคมีรักษาในโรคมะเร็ง ซึ่งอาจให้ diphenhydramine หรือ lorazepam ร่วมด้วย เพื่อลดผลเสียต่อการเคลื่อนไหวระบบ extrapyramidal ของ metoclopramide ในกรณีที่การอาเจียนเกิดจากการได้รับสารที่มีฤทธิ์ก่อให้เกิดการอาเจียนที่รุนแรงอาจให้ metoclopramide ร่วมกับยากลุ่มอื่นๆ เช่น กลุ่มสเตียรอยด์, benzodiazepines, anticholinergic, antihistaminics และ cannabinoids Domperidone เป็นอนุพันธ์ของ benzimidazole ซึ่งมีฤทธิ์แก้อาเจียนและ prokinetic โดยมีคุณสมบัติเป็นตัวต้าน dopamine แต่เนื่องจากไม่สามารถผ่าน blood-brain barrier ผลของ domperidone จึงพบได้เฉพาะผลบริเวณรอบนอก การใช้ domperidone ยังคงพบสถานะที่มีระดับฮอร์โมน prolactin ในเลือดต่ำได้ แต่ผลต่อการเคลื่อนไหวระบบ extrapyramidal จะพบได้น้อยมาก ผลต่อการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารจะคล้ายคลึงกับผลที่พบจากการใช้ metoclopramide Motilin เป็นเปปไทด์ที่พบในทางเดินอาหาร ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น prokinetic agent โดย motilin จะกระตุ้นการกำจัดอาหารและการบีบตัวของทางเดินอาหาร ทั้งนี้โดยการที่ motilin จะเกิดอันตรกิริยากับตัวรับที่เฉพาะเจาะจงที่บริเวณกระเพาะส่วนปลาย (antrum) และลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) ยาปฏิชีวนะกลุ่ม macrolide ได้แก่ erythromycin ก็สามารถออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ตัวรับดังกล่าวได้ทำให้ erythromycin มีคุณสมบัติเป็น prokinetic agent เช่นกัน ซึ่งการปรับปรุงหาสารในกลุ่ม macrolide ที่มีหน้าที่คล้าย motilin ก็จะเป็นการทำให้ได้ prokinetic agents ตัวใหม่ๆ เพิ่มขึ้น

Benzodiazepines

Benzodiazepines เป็นยาที่มีฤทธิ์แก้อาเจียนอย่างอ่อนๆ โดยออกฤทธิ์ในระดับของ cerebral cortex ควบคุมสัญญาณเข้าสู่ศูนย์อาเจียน และลดอาการรู้สึกหมุนที่ระดับของ vestibular nuclei จากการที่ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดภาวะสงบ คลายความวิตกกังวล และเสียความจำช่วงสั้นๆ จึงอาจนำ benzodiazepines มาใช้ร่วมกับสารในกลุ่มสเตียรอยด์หรือ metoclopramide เป็นต้น ตัวอย่างในกลุ่มนี้ที่นำมาใช้ร่วมในการแก้อาเจียนได้แก่ diazepam, lorazepam และ alprazolam

Cannabinoids

สารสกัดจากกัญชา เช่น dronabinol และสารสังเคราะห์กลุ่ม cannabinoids เช่น nabilone สามารถลดการอาเจียนอันเกิดจากการกระตุ้นที่ chemoreceptor trigger zone (CTZ) ได้ ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวจะสามารถยับยั้งได้ด้วย naloxone แสดงว่าฤทธิ์แก้อาเจียนของ cannabinoids จะเกิดผ่านทางตัวรับ opioid ทั้งนี้ได้มีการพบตัวรับ opioid ทั้งชนิด δ และ μ ที่ศูนย์อาเจียน

การใช้ยาในกลุ่ม cannabinoids นั้นสามารถให้ทางปากได้ ซึ่งยานี้จะถูกดูดซึมได้อย่างดีจากทางเดินอาหาร และถูกเปลี่ยนแปลงได้ที่เนื้อเยื่อต่างๆหลายชนิด ค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาของยาประมาณ 2-4 ชั่วโมง และสารที่เกิดขึ้นจะถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ ผลเสียของยาในกลุ่มนี้ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ง่วงซึม มึนงง และปากแห้ง ในผู้ป่วยบางรายอาจพบการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ ประสาทหลอน (hallucination) และอาการทางโรคจิตคล้ายกับผลของ cannabinoids ได้

สเตียรอยด์

สารจำพวก glucocorticoids ในขนาดสูงจะมีฤทธิ์แก้อักเสบและลดอาการรู้สึกหมุนได้ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด มีรายงานว่า neuroactive steroid สามารถ modulate central vestibular system ได้โดยผ่านทาง GABA และ glutamatergic pathways จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า prednisolone สามารถกระตุ้นเซลล์ประสาทใน MVA ได้โดยออกฤทธิ์โดยตรงต่อ neuronal membrane อย่างไรก็ตามการใช้สเตียรอยด์ยังอาจรบกวนการเกิด vestibular compensation อีกด้วย ด้วยยาที่นำมาใช้ เช่น dexamethasone และ methylprednisolone โดยอาจใช้ตัวเดียวหรือใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม dopamine antagonists และ 5-HT antagonists

กลุ่มลดหรือป้องกันอันตรายต่อเซลล์ประสาท

จากความรู้เกี่ยวกับกระบวนการต่างๆ ที่มีผลกระทบต่อการทำงาน รวมทั้งการก่อเกิดการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาท ทำให้มียารักษาอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนหลายตัวที่สามารถอธิบายฤทธิ์การรักษาได้โดยอาศัยกระบวนการเหล่านี้

ยาเพิ่มการไหลเวียนเลือดและออกซิเจน

(1) ANTI-HYPOXIC AGENT

ยาผสม almitrine-raubasine (DUXARIL®)

ยาผสม almitrine-raubasine เป็นยาที่นิยมนำมาใช้ในการรักษาความผิดปกติของระบบประสาทในกลุ่มที่สัมพันธ์กับอายุ เช่น ความผิดปกติของระบบประสาทรับความรู้สึกและหลอดเลือดรวมทั้งความผิดปกติของ ประสาท vestibular ซึ่งมีอาการรู้สึกหมุนร่วมด้วย ทั้งนี้ almitrine จะมีผลต่อความพร้อมใช้ของออกซิเจน โดยทำให้ปริมาณออกซิเจนที่ละลายในเลือดแดงสูงขึ้น ส่วน raubasine มีผลต่อการไหลเวียนเลือดระดับฝอย (microcirculation) และเร่งขบวนการเมแทบอลิซึมในระดับไมโทคอนเดรียของเซลล์ประสาทแบบใช้ออกซิเจนทำให้ปริมาณพลังงานอิสระที่จำเป็นของเซลล์สูงขึ้นมาก

Almitrine เป็นสารซึ่งจัดอยู่ในกลุ่มกระตุ้นการหายใจและมีฤทธิ์ที่นอกส่วนกลางด้วย โดยจะกระตุ้น chemoreceptor ส่งผลให้ความดันของออกซิเจนในเลือดแดง (PaO_2) เพิ่มขึ้น ส่วน

raubasine เป็นอัลคาลอยด์ที่ได้จากรากระย้อม (*Rauwolfia serpentina*) สามารถต้านฤทธิ์ของ noradrenaline ที่ตัวรับชนิดอัลฟา1 ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและยังสามารถออกฤทธิ์เป็น agonist ที่บริเวณที่จับของ benzodiazepine ได้ด้วย

อาการข้างเคียงที่อาจพบได้เช่น น้ำหนักลด โรคเส้นประสาทหลายเส้น (peripheral neuropathy) และอาการเกี่ยวกับทางเดินอาหารเป็นต้น

(2) HISTAMINE ANALOGUE

Betahistine (MERISLON®) *

เป็นยาซึ่งใช้ในการรักษาความผิดปกติของ vestibular หลายชนิด ถึงแม้ betahistine จะถูกจัดว่าเป็นสารซึ่งคล้าย histamine แต่กลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เชื่อว่า betahistine จะมีฤทธิ์เป็นทั้งตัวต้านที่ตัวรับ histamine ชนิด H_3 และกระตุ้นตัวรับ histamine ชนิด H_1 ทั้งนี้ตัวรับชนิด H_3 จะเป็นตัวรับซึ่งอยู่ที่ presynaptic membrane มีหน้าที่ในการลดการหลั่ง histamine ดังนั้น betahistine จึงส่งผลเพิ่มการหลั่งของ histamine จากปลายประสาท เมื่อรวมกับฤทธิ์กระตุ้นตัวรับชนิด H_1 จึงทำให้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดโดยเฉพาะในส่วนของหูชั้นใน ส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดไปสู่ vestibular เพิ่มขึ้น จึงเป็นยาที่มีประโยชน์ในกรณีที่มีการขาดเลือดของหูชั้นในเข้ามาเกี่ยวข้อง เช่น ในโรค Meniere ซึ่งมีการสูญเสียการได้ยินอย่างทันทีทันใด ร่วมกับมีอาการรู้สึกหมุน แต่ไม่ค่อยได้ผลถ้าผู้ป่วยมีสภาวะหลอดเลือดแดงแข็งซึ่งจะจำกัดการไหลเวียนของเลือด นอกจากผลเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในหูชั้นในแล้ว betahistine ยังมีผลเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในสมองด้วย

อาการข้างเคียงที่อาจพบได้จากการใช้ betahistine ได้แก่ อาการคลื่นไส้อาเจียน รวมทั้งอาการจากความไวเกิน (hypersensitivity) นอกจากนี้ควรระมัดระวังในการใช้กับผู้ป่วยที่มีประวัติหรือกำลังมีอาการของโรคแผลในทางเดินอาหาร ผู้ป่วยที่มีโรคหอบหืด และผู้ป่วยโรค pheochromocytoma

(3) MISCELLANEOUS

สารสกัดจากใบจิงโกะ (*Ginkgo biloba* extract)

antioxidant, PAF (A BF) antagonist

สารสกัดจากใบจิงโกะ (Egb 761) จะมีสารจำพวก glycosides และ terpene lactones หลายชนิด ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอย่างหลากหลาย ทำให้มีประโยชน์ใช้ในกรณีที่เกิดภาวะขาดเลือดทั้งในสมอง จอตา หูชั้นใน หัวใจ และส่วนอื่นๆ นอกส่วนกลาง จากการศึกษาจำนวนมากมีข้อมูลสนับสนุนว่าสารสกัดจากใบจิงโกะมีคุณสมบัติเป็นตัวดักจับอนุมูลอิสระที่มีประสิทธิภาพสูง และยังสามารถต้าน PAF ได้อย่างดี ทำให้มีการนำสารสกัดจากใบจิงโกะมาใช้ในการแก้ไขปัญหาคือการเรียนรู้ ความตื่นตัว การเวียนศีรษะ รวมทั้งอาการรู้สึกหมุนด้วย

จากการที่สารสกัดจากใบจิงโกะมีผลต้าน PAF จึงควรระมัดระวังการใช้ยานี้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ป้องกันการแข็งตัวของเลือดและยาต้านการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด เช่น warfarin, aspirin, ticlopidine และ clopidogrel นอกจากนี้ยังเป็นที่น่าสนใจว่าจากฤทธิ์ดักจับอนุมูลอิสระ และต้าน PAF ของสารสกัดจากใบจิงโกะจะมีผลรบกวนกระบวนการของการเกิด vestibular compensation ได้หรือไม่ เนื่องจากกระบวนการดังกล่าวอาจเกี่ยวข้องกับ NO และ PAF ดังที่ได้กล่าวไปแล้ว อย่างไรก็ตามการศึกษาในผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะในประชากรกลุ่มใหญ่พบว่าผลของยาไม่แตกต่างจากยาหลอก

Nicergoline (SERMION®)

เป็นยาที่สามารถลดความต้านทานของหลอดเลือดทำให้การไหลเวียนของเลือดเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในระบบประสาทส่วนกลาง จึงมีการนำ nicergoline มาใช้แก้ไข้ปัญหาที่เกิดจากการไหลเวียนของเลือดไม่เพียงพอ เช่น ความจำเสื่อม อารมณ์ซึมเศร้า เบื่ออาหาร มีเสียงในหู และเวียนศีรษะ เป็นต้น เมื่อไม่นานมานี้จากการศึกษาถึงฤทธิ์ในการป้องกันเซลล์ประสาทของ nicergoline ยังมีข้อมูลสนับสนุนว่า nicergoline น่าจะมีผลเพิ่มระดับของ nerve growth factor และ brain-derived neurotrophic factor ในสมองได้ แต่ยังไม่มีการศึกษาที่เด่นชัดในผู้ป่วยโรคเวียนศีรษะ

Glutamate antagonists

จากการที่ทราบกันแล้วว่ากลูตาเมตเป็นสารส่งผ่านประสาทที่พบได้มากใน vestibular nuclei มีความสำคัญทั้งในการกระตุ้นทำให้เกิด vestibular compensation และยังเป็น excitotoxin ที่เกี่ยวข้องในการเกิดทั้ง necrosis และ apoptosis ดังนั้นการหาสารออกฤทธิ์ที่มีผลต่อตัวรับของ glutamate ก็น่าจะมีผลลดการทำลายเซลล์ประสาทได้ อย่างไรก็ตามการศึกษายาในกลุ่มนี้จำเป็นต้องหาที่มีความเฉพาะเจาะจงมิเช่นนั้นอาจมีผลกระทบการเกิด vestibular compensation ด้วย สารที่เป็น glutamate antagonists ที่มีแนวโน้มในการใช้ป้องกันการทำลายเซลล์ประสาท ได้แก่ lubeluzole (ใช้ใน acute ischemic stroke) และ riluzole (ใช้ใน amyotrophic lateral sclerosis) riluzole ยังมีฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง neurotrophic factors ได้อีกด้วย

→ but evident from death rate

บทสรุป

จากความรู้ทางด้าน neuroscience ที่ก้าวหน้าไปอย่างมากเกี่ยวกับการทำงาน และการควบคุมของระบบการทรงตัว รวมทั้งความสัมพันธ์กับส่วนอื่นๆ ของสมอง การเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพทั้งสาเหตุ และกระบวนการเกิด และการ compensate เพื่อแก้ไขความผิดปกติที่เกิดขึ้น ส่งผลให้มีความเข้าใจเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของยารักษาอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกรบกวนที่มีอยู่ในปัจจุบัน และมีแนวทางในการค้นคว้าหาวิธีใหม่เพื่อให้มีประสิทธิภาพที่ดี มี

costly^{inh} - vestibular compensation

balance
induces of
necrosis &
apoptosis

ความเฉพาะเจาะจง และมีข้อเสียที่น้อยที่สุด ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะร่วมกับอาการรู้สึกหมุนได้รับประโยชน์อย่างสูงสุดจากการรักษาด้วยยา

เอกสารอ้างอิง

1. Allain H, Bentue-Ferrer D. Clinical efficacy of almitrine-raubasine. An overview. *Eur Neurol* 1998; 39 Suppl 1: 39-44.
2. Baloh RW. Antiemetic and antivertigo drugs. In: Rowland LP, ed. *Current neurologic drugs* 2nd ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins 1998: 184-9.
3. Banasiak KJ, Xia Y, Haddad GG. Mechanisms underlying hypoxia-induced neuronal apoptosis. *Prog Neurobiol* 2000; 62: 215-49.
4. Brunton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman FG, eds. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutic* 9th ed. New York; McGraw-Hill 1996: 917-36.
5. Clostre F. Extrait de Ginkgo biloba (Egb 761). State of knowledge in the dawn of the year 2000. *Ann Pharm Fr* 1999; 57 Suppl 1: 1S8-88.
6. Brandt T. Vertigo. Its multisensory syndromes 2nd ed. London; Springer-Verlag 1999.
7. Darlington CL, Smith PF. Molecular mechanisms of recovery from vestibular damage in mammals: recent advances. *Prog Neurol* 2000; 62: 313-25.
8. De Keyser J, Sulter G, Luiten PG. Clinical trials with neuroprotective drugs in acute ischaemic stroke: are we doing the right thing? *Trends Neurosci* 1999; 22: 535-40.
9. Doble A. The role of excitotoxicity in neurodegenerative disease: implications for therapy. *Pharmacol Ther* 1999; 81: 163-221.
10. Dziadziola JK, Laurikeinen EL, Rachel JD, Quirk WS. Betahistine increases vestibular blood flow. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120: 400-5.
11. Ehrenberger K, Felix D. Receptorpharmacological models for the therapy of labyrinthine vertigo. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 189-91.
12. Giardino L, Giuliani A, attaglia A, Carfaga , Aloe L, Calza' L. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion ([reg])). *Neurosci* 2002; 109: 487-97.
13. Grassi S, Pettorossi VE. Synaptic plasticity in the medial vestibular nuclei: role of glutamate receptors and retrograde messengers in rat brainstem slices. *Prog Neurobiol* 2001; 64: 527-53.
14. Hunter AJ, Mackay KB, Rogers DC. To what extent have functional studies of ischaemia in animals been useful in the assessment of potential neuroprotective agents? *TIPS* 1998; 19: 59-66.
15. Kitahara T, Takeda N, Kiyama H, Kubo T. Molecular mechanisms of vestibular compensation in the central vestibular system--review. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 539: 19-27.
16. Lipton P, Kalil R. Neurotrophic factors-their role in development, trauma and disease. *Neural Notes* 1995; 1: 3-7.
17. Marini AM, Choi J, Labutta R. Synaptic deprivation and age-related vulnerability to hypoxic-ischemic neuronal injury. A hypothesis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 939: 238-53.
18. Mizuta I, Ohta M, Ohta K, Nishimura M, Mizuta E, Kuno S. Riluzole stimulates nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor synthesis in cultured mouse astrocytes. *Neurosci Lett* 2001; 310: 117-20.
19. Pauwels PJ, Leysen JE, Janssen PA. Ca⁺⁺ and Na⁺ channels involved in neuronal cell death. Protection by flunarizine. *Life Sci* 1991; 48: 1881-93.
20. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology* 4th ed. Edinburg; Churchill Livingstone 1999: 377-80.
21. Schmidt-Kastner R, Truettner J, Lin B, Zhao W, Saul I, Busto R, Ginsberg MD. Transient changes of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA expression in hippocampus during moderate ischemia induced by chronic bilateral common carotid artery occlusions in the rat. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 92: 157-66.
22. Seemungal BM, Gresty MA, Bronstein AM. The endocrine system, vertigo and balance. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 27-34.
23. Smith PF. Pharmacology of the vestibular system. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 31-7.

24. Tusa RJ. Vertigo. *Neurol Clin* 2001; 19: 23-55.
25. Vibert N, Vidal PP. In vitro effects of acetyl-DL-leucine (tanganil) on central vestibular neurons and vestibulo-ocular networks of the guinea-pig. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 735-48.
26. Walton M, Conner B, Lawlor P, Young D, Sirimanne E, Gluckman P, Cole G, Dragunow M. Neuronal death and survival in two models of hypoxic-ischemic brain damage. *Brain Res Rev* 1999; 29: 137-68.
27. Yamagata K, Tagami M, Ikeda K, Tsumagari S, Yamori Y, Nara Y. Differential regulation of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mRNA expression during hypoxia and reoxygenation in astrocytes isolated from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Glia* 2002; 37: 1-7.
28. Yamamoto T, Yamanaka T, Matsunaka T. The effect of stress application on vestibular compensation. *Acta Otolaryngol* 2000; 120: 504-7.
29. Yamanaka T, Amano T, Sasa M, Matsunaka T. Prednisolone excitation of medial vestibular nucleus neurons in cats. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 112-8.

PL1/2 แนวทางการรักษาใหม่ในผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะ

(New Therapeutic Option in the Treatment of Vertigo Dizziness)

ผศ.พญ.ขวัญชนก ยิ้มแต่

ภาควิชาโสต ศอ นาสิก และลาริงซ์วิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

อาการเวียนศีรษะเป็นความรู้สึกหลอนของการเคลื่อนไหว (illusion หรือ hallucination of movement) ที่เกิดขึ้นเนื่องจากการรับรู้เกี่ยวกับการทรงตัวที่ผิดปกติไป ซึ่งอาจเป็นผลมาจากการกระตุ้นอวัยวะรับรู้เกี่ยวกับการทรงตัวที่มากเกินไปจนเกินขีดความสามารถในการทำงาน เช่น อาการเมาเรือ (motion sickness) หรืออาจเกิดจากการทำงานที่ผิดปกติของอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับการทรงตัว เป็นต้น อาการเวียนศีรษะจะประกอบด้วยอาการแสดงทางคลินิกที่สำคัญ 4 อย่าง ได้แก่ การรับรู้ของการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ (vertigo, disorientation) การกระตุกของลูกตา (nystagmus) การเสียสมดุลของการทรงตัว (ataxia, fall) และการกระตุ้นการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติ (nausea, vomiting, anxiety) อาการเวียนศีรษะพบเป็นอาการนำของผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ในเวชปฏิบัติทั่วไปได้ประมาณร้อยละ 5-10 และพบในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจรักษาด้วยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านหู คอ จมูก และประสาทวิทยา ประมาณร้อยละ 10-20¹ สาเหตุของอาการเวียนศีรษะส่วนใหญ่เกิดจากความผิดปกติของระบบ vestibular โดยเฉพาะส่วนของ peripheral vestibular system ซึ่งได้แก่อวัยวะทรงตัวในหูชั้นใน (vestibular apparatus) และเส้นประสาท vestibular พบเป็นสาเหตุของอาการเวียนศีรษะถึงร้อยละ 60-80²⁻⁴ นอกจากนั้นอาการเวียนศีรษะอาจมีสาเหตุมาจากความผิดปกติของสมองส่วนกลาง (central vestibular system) โรคทางจิตเวช และความผิดปกติของอวัยวะทรงตัวอื่น ๆ

การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะ

วิธีการที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะแบ่งออกได้เป็น 3 วิธี ได้แก่

1. การรักษาทางยา (Medical therapy) ซึ่งอาจแบ่งย่อยได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่
 - 1.1 การรักษาเฉพาะโรคที่เป็นสาเหตุของอาการเวียนศีรษะ (Specific treatment)
 - 1.2 การรักษาอาการเวียนศีรษะ (Symptomatic treatment)
2. การรักษาด้วยการผ่าตัด (Surgical therapy) ซึ่งอาจแบ่งย่อยได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่
 - 2.1 การผ่าตัดหูชั้นในหรือประสาทหูบางส่วน (Non-ablative surgery) เช่น การ

อนม. - vertigo
- nystagmus
- ataxic
- N & V

ผ่าตัดใส่ที่ระบายที่ Endolymphatic sac (Endolymphatic sac decompression or shunt), สำหรับโรค Meniere หรือการผ่าตัดอุดท่อ posterior semicircular canal (posterior canal occlusion) และการผ่าตัดเส้นประสาท singular ที่เลี้ยง Posterior Semicircular canal (singular neurectomy) ในผู้ป่วยที่มีอาการเวียนหมุนที่เกิดจากการเปลี่ยนท่า (benign paroxysmal positional vertigo) เป็นต้น

2.2 การผ่าตัดทำลายหูชั้นในหรือประสาทหูทั้งหมด (Ablative surgery) เช่น labyrinthectomy, vestibular neurectomy สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะรุนแรง และไม่ตอบสนองต่อการรักษาทางยา

3. การฟื้นฟูสมรรถภาพการทรงตัว (Rehabilitative therapy) ซึ่งอาจแบ่งย่อยได้เป็น 3 ประเภท ได้แก่

3.1 การบริหารร่างกายเพื่อรักษาอาการเวียนศีรษะแบบทั่วไป ตัวอย่างเช่น Cawthorne-Cooksey exercise

3.2 การบริหารร่างกายเพื่อรักษาอาการเวียนศีรษะบ้านหมุนที่เกิดจากการเปลี่ยนท่า ตัวอย่างเช่น Brandt-Daroff exercise หรือ การทำ Canalith repositioning maneuvre

3.3 การบริหารร่างกายเพื่อรักษาอาการเวียนศีรษะเฉพาะบุคคล ตัวอย่างเช่น Shepard หรือ Herdman exercise ซึ่งวิธีการนี้จำเป็นต้องประเมินผู้ป่วยแต่ละรายว่า ผู้ป่วยขาดสมรรถภาพในการทรงตัวจากการทำงานของอวัยวะส่วนใด แล้วจึงฟื้นฟูเฉพาะส่วนที่เป็นปัญหา

การเลือกใช้วิธีการใดในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะขึ้นอยู่กับสาเหตุของโรค และการดำเนินของโรคนั้นๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบผลการรักษาทางยา รักษาด้วยการผ่าตัด และการฟื้นฟูสมรรถภาพการทรงตัวสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะจากสาเหตุทาง vestibular⁵

Lesion	Example	Medical RX	Surgical Rx	Rehab
Fluctuating unilateral	BPPV, acute neuritis, Meniere's disease, fistula	+++	+++	+++ (repositioning for BPPV)
Stable unilateral	Chronic neuritis, end stage Meniere's disease, trauma	+	+	+++
Fluctuating bilateral	Meniere's disease, autoimmune	+++	+	N/A
Stable bilateral	Ototoxicity, age-related loss, trauma, autoimmune	+	N/A	+++
Mixed peripheral/central	Acoustic neuroma, migraine, vascular insufficiency, CNS/ear trauma	+++ (migraine)	+++ (neuroma)	++ (trauma)
Central	MS, CNS tumor, seizure, CVA, trauma	++	++	+

↓ 5: อัตราการเกิดผลข้างเคียง

ยาที่ใช้รักษาอาการเวียนศีรษะ

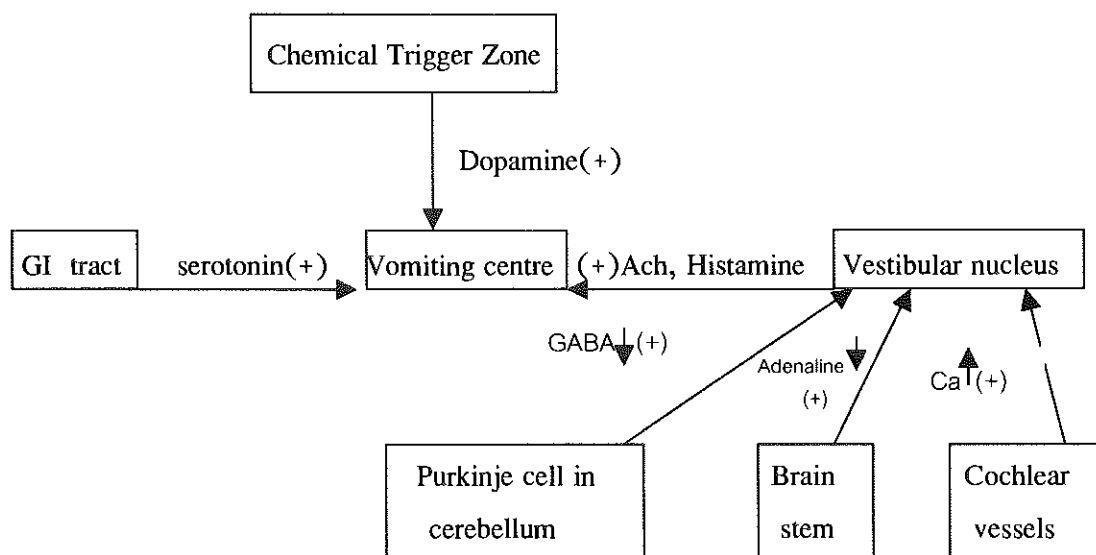
ศูนย์การอาเจียน (vomiting centre-VC) ในสมองน้อย (cerebellum) อาจถูกกระตุ้นได้จาก

1) Dopamine หลังจาก chemoreceptor trigger zone (CTZ) ใน area postrema ที่ก้านสมองส่วน medulla มักพบในการอาเจียนที่เกิดจากการกระตุ้นของยา รวมถึงการฉายรังสี (radiation) และความผิดปกติทางเมตาบอลิซึม (metabolic disorders)

2) Histamine และ Ach ซึ่งหลังจาก histaminergic receptors (H1) และ cholinergic receptors ใน vestibular nuclei

3) Serotonin ซึ่งหลังจาก serotonic receptors จากความผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร

4) นอกจากนี้แล้วสารสื่อประสาทบางตัวที่ลดลงอย่างเช่น GABA จาก cerebellum หรือ adrenaline ที่เพิ่มขึ้นจากก้านสมอง หรือ calcium ที่เพิ่มขึ้น จะกระตุ้นการทำงานของ vestibular nuclei ทำให้มีผลกระตุ้นศูนย์การอาเจียนได้ กลไกการอาเจียนและสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้อง⁶ แสดงสรุปได้ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงกลไกการอาเจียนและสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้อง

โดยทั่วไปยาที่ใช้รักษาอาการเวียนศีรษะออกฤทธิ์ได้มากกว่าหนึ่งอย่าง และบางครั้งยานางตัวก็มีฤทธิ์ที่ขัดแย้งกัน ดังนั้นการเลือกใช้ยาตัวใด จึงจำเป็นต้องทราบถึงเภสัชวิทยาและข้อบ่งชี้ของยาชนิดนั้น อาจแบ่งยาที่ใช้ในการรักษาอาการเวียนศีรษะได้ดังนี้

1. Vestibular suppressants แบ่งเป็นกลุ่มย่อยตามกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของยาเหล่านี้ได้แก่⁷⁻⁸

- 1.1 Anticholinergic drugs ยากลุ่ม anticholinergic ช่วยลดอัตราการส่งสัญญาณประสาทของเซลล์ประสาทจาก vestibular nerve โดยปิดกั้นที่บริเวณปลายประสาท postganglionic muscarinic ทำให้ออกฤทธิ์ด้านการอาเจียน กล่อมประสาท และหลงลืมได้ ที่นิยมใช้กัน ได้แก่
 - Atropine⁸ 0.4 mg รับประทานทุก 4-6 ชั่วโมง
 - Scopolamine⁹ 0.6 mg รับประทานทุก 4-6 ชั่วโมง หรือ 0.5 mg แปะหลังใบหูทุก 3 วัน
- 1.2 Antihistamine drugs สาร histamine เป็นทั้ง local hormone และ neurotransmitter มี receptor 3 subtype ได้แก่ H1, H2, H3 receptor การปิดกั้นที่ H1 receptor โดย classic antihistamine ทำให้ปริมาณ histamine ลดลง มีผลด้านการอาเจียน ทำให้เกิดอาการง่วงซึมที่รุนแรงจนหลับได้ ส่วน H2 receptor ส่วนใหญ่อยู่ที่ GI tract จะถูกกระตุ้นโดย analogues ของ histamine โดยมี cAMP เป็น 2nd messenger การปิดกั้นที่ H receptor ที่สมองของคนพบว่าเมื่อถูกกระตุ้นจะลดการสร้างและปล่อยของ histamine ยา antihistamines ที่นิยมใช้กันออกฤทธิ์ปิดกั้น H1 receptor และเกือบทุกขนานมีฤทธิ์ calcium antagonism แต่ฤทธิ์ antihistamine จะใช้ความเข้มข้นน้อยกว่าฤทธิ์ calcium antagonism (และมีฤทธิ์ anticholinergic ร่วมด้วย) ยาที่นิยมใช้ได้แก่
 - Promethazine⁷ 25-50 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเส้นเลือดทุก 6-8 ชั่วโมง
 - Dimenhydrinate⁹⁻¹¹ 50 mg รับประทานหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 6-8 ชั่วโมง
- 1.3 Antidopaminergic ออกฤทธิ์โดยตรงที่ CTZ มากกว่าที่ VC มีฤทธิ์เป็น anti-histaminic, anticholinergic และ α -adrenoreceptor blocking อย่างอ่อน ทำให้ลดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และคลายเครียดได้ แต่ผลข้างเคียงจะพบได้บ่อยกว่า โดยเฉพาะผลด้านระบบประสาทอัตโนมัติ เช่น postural hypotension ปากแห้ง ท้องผูก และ extrapyramidal side effect เช่น dystonia โดยเฉพาะในเด็กและคนสูงอายุ ยาที่ออกฤทธิ์ antidopaminergic แบ่งได้เป็น
 - 1.3.1 Phenothiazine group ได้แก่
 - Chlorpromazine^{7,8} 5-10 mg รับประทานหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 4-8 ชั่วโมง หรือ 25 mg สำหรับทางทวารทุก 8-12 ชั่วโมง
 - Prochlorpromazine^{7,8} 25 mg รับประทานหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 6-8 ชั่วโมง

1.3.2 Butyrophenone group ได้แก่

- Droperidol¹² ขนาด 2.5-10 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำทุก 4-6 ชั่วโมง
- Haloperidol⁸ ขนาด 1-2 mg รับประทานหรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 6-8 ชั่วโมง

1.4 Monoaminergic drugs เมื่อ monoaminergic system ถูกกระตุ้น จะไปยับยั้งการทำงานของ reticulo-vestibular pathway มีผลทำให้ยับยั้งการทำงานของ vestibular nuclei ยาในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้ได้แก่

- Amphetamine⁷⁻⁸ ขนาด 5-10 mg รับประทานทุก 4-6 ชั่วโมง
- Ephedrine⁸ ขนาด 25 mg รับประทานทุก 4-6 ชั่วโมง

1.5 GABA agonist การเพิ่มการทำงานของระบบประสาท GABA ในระบบประสาทส่วนกลางหรือสมองน้อย จะช่วยยับยั้งการทำงานของ vestibular nuclei ทำให้ resting activity ลดลง โดยการลด reticular facilitatory system ข้างปกติ และมีผลขยายสัญญาณประสาทของ vestibular nuclei ข้างที่ผิดปกติ ยาในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้ได้แก่

- Diazepam^{13,14} ขนาด 5-10 mg รับประทานทุก 8 ชั่วโมง หรือ 10-20 mg ฉีดเข้ากล้ามเนื้อทุก 8 ชั่วโมง
- Lorazepam^{11,13} ขนาด 1-2 mg รับประทานหรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง
- Phenobarbital ขนาด 15-30 mg รับประทานทุก 8 ชั่วโมง

1.7 Calcium antagonists มีฤทธิ์ป้องกันการไหลเข้าของแคลเซียมสู่เซลล์ ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบและเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจไม่หดตัว จึงมีฤทธิ์ด้านการหดตัวของเส้นเลือด ทำให้ความต้านทานของเส้นเลือดย้อนกลับลดลง ยาแต่ละตัวจะออกฤทธิ์ด้วยความไวต่างกัน在线เลือดแต่ละตำแหน่ง ตัวที่นิยมใช้กัน ได้แก่ cinnarizine และ flunarizine มีฤทธิ์ที่ไม่เจาะจงต่อ myocardium แต่มีฤทธิ์ที่เฉพาะต่อเนื้อเยื่อประสาท จึงใช้ได้ผลดีในโรคทางระบบประสาท นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์เป็น vestibular suppressant ด้วย

- Cinnarizine^{10,15} ขนาด 25 mg รับประทานทุก 8 ชั่วโมง
- Flunarizine¹⁸⁻¹⁹ ขนาด 5-10 mg รับประทานวันละครั้ง

2. Vasodilators ที่นิยมใช้กัน ได้แก่ histamine analog มีคุณสมบัติเป็น H1 และ H2-receptor agonist อย่างอ่อน แต่เป็น H3 receptor antagonist ที่รุนแรง^{18,20-22} ทำให้เกิด vasodilation ของ capillaries, arteriole และ arteriovenous ใน stria vascularis และ spiral ligament และมีผลต่อ cerebral blood flow²³ ยาที่นิยมใช้ได้แก่

- Betahistine dihydrochloride^{15-16,18,21} ขนาด 8 mg รับประทานทุก 6-8 ชั่วโมง
- Betahistine mesylate ขนาด 6 mg รับประทานทุก 4-6 ชั่วโมง

3. Nootropic drugs

3.1 Ergoline derivatives ได้แก่

- Nicergoline⁸ ออกฤทธิ์โดยเพิ่ม neuronal energy metabolism, dopamine turn over, protein synthesis และ phosphatidyl inositol turn over ขนาดที่ใช้คือ 10 mg รับประทาน 3 เวลาหลังอาหาร
- Dihydroergocristine²⁴⁻²⁵ ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นระบบ adrenergic และ dopaminergic และยังสามารถทำให้เม็ดเลือดแดงปรับเปลี่ยนรูปร่างเพื่อผ่านไปยังหลอดเลือดที่ตีบแคบ รวมทั้งมีฤทธิ์ขยายเส้นเลือดสมอง ขนาดที่ใช้คือ 1.5 mg รับประทาน 3 เวลาหลังอาหาร

3.2 ยาที่ใช้ช่วยการไหลเวียนเลือด ได้แก่

- Pentoxifylline²⁶ ออกฤทธิ์โดยการลดความหนืดของเลือด ยับยั้งการเกาะกันของเกล็ดเลือด และเพิ่มการสร้าง prostacyclin ทำให้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ขนาดที่ใช้คือ 400 mg รับประทานทุก 8 ชั่วโมง
- Piracetam²⁷⁻²⁸ ออกฤทธิ์โดยการลดความหนืดของเลือด ยับยั้งการเกาะกันของเกล็ดเลือด เพิ่ม neurotransmission, neuronal metabolism ทำให้เพิ่มการไหลเวียนเลือดที่สมอง ขนาดที่ใช้คือ 800 mg รับประทาน 3 เวลาหลังอาหาร

3.3 ยาที่ช่วยเพิ่มออกซิเจนในสมอง ได้แก่

- Almitrine/raubasine²⁹⁻³⁰ ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม arterial oxygen partial pressure และเพิ่ม saturated oxygen ให้แก่อวัยวะ neurosensory ที่ระดับ mitochondria นอกจากนี้ยังรบกวนการทำงานของ peroxidative stress action ที่ระดับ cytochrome อีกด้วย ขนาดที่ใช้คือ รับประทานครั้งละ 1 เม็ด 2 เวลา หลังอาหาร

3.4 ยาที่ช่วยกำจัด free radical ได้แก่

- Ginkgo biloba³¹⁻³² ออกฤทธิ์เป็น oxygen free radical scavengers และยับยั้ง platelet activating factor (PAF) ทำให้เพิ่มการไหลเวียนของเลือดเฉพาะที่สมอง และทำให้การ recovery ของเซลล์สมองดีขึ้น ขนาดที่ใช้คือ 60 mg รับประทาน 3 เวลาหลังอาหาร

ข้อควรพิจารณาในการเลือกใช้ยารักษาอาการเวียนศีรษะมีดังนี้

1. ในกรณีที่ทราบสาเหตุของอาการเวียนศีรษะ ควรใช้ยารักษาโรคที่เป็นสาเหตุของอาการเวียนศีรษะโดยตรง เพื่อกำจัดสาเหตุและป้องกันการเกิดซ้ำของอาการ ดังแสดงในตารางที่ 2

2. ในกรณีที่เลือกยาที่กด vestibular compensation ไม่ควรใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน ควรใช้ในระยะเฉียบพลันเท่านั้น ตัวอย่างยาที่มีผลต่อ vestibular compensation แสดงดังตารางที่ 3

ไม่ใช้ยา : เพราะจาก แก้วเวียนศีรษะ (vest. compensat.)

3. การศึกษาประสิทธิภาพของยารักษาอาการเวียนศีรษะทางคลินิกที่เป็น Evidence-base ยังมีไม่มากนัก ส่วนใหญ่เป็นการเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาของยาแต่ละชนิดกับ placebo

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยารักษาอาการเวียนศีรษะที่เป็นชนิด randomized double-blind controlled trial จากการทบทวนวรรณกรรมสรุปได้ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 2 ยาที่ใช้รักษาเฉพาะสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการเวียนศีรษะ

Lesion	Disease	Drugs
Peripheral vestibular disorders	Meniere's disease	Diuretics, Betahistine ^{15,16,18,21,22} , Flunarizine ¹⁶⁻¹⁹ , Aminoglycosides <i>toxic</i>
	Otosyphilis	Penicillin, Doxycycline, Tetracycline, Erythromycin, Steroids
	Viral neurolabyrinthitis	Antiviral agents ³¹ , <i>steroids</i>
	Autoimmune	Steroids, Immunosuppressants ³⁴
	Bacterial labyrinthitis	Antibiotics
Central vestibular disorders	Vestibulo-basilar insufficiency	Antiplatelet, Anticoagulant, Neuronal protection, Nimodipine, Flunarizine ¹⁷ , Piracetam ^{27,28} , Pentoxifylline ²⁶
	Migraine	Benzodiazepines, Tricyclic antidepressants, Beta blocker ³⁵ , Flunarizine ^{17,19}
	Post concussion syndrome	Piracetam ²⁸
	Cerebral ischemia	Vasodilators, Anticoagulants, Ergot alkaloid ²⁴⁻²⁶ , Calcium antagonists ¹⁷ , Ginkgo-biloba ³¹⁻³² , Almitrine / raubasine ²⁹
	Alcoholic organic brain syndrome	Benzodiazepine, Gamma-hydroxybutyric acid ³⁶
Psychogenic disorders	Familial ataxia syndromes	Acetazolamide ⁸
	Anxiety neurosis	Benzodiazepine, Tricyclic antidepressants, Monoamine oxidase inhibitors ³⁷
Ocular disorders	Panic disorders	
	Motion sickness	Dimenhydrinate ⁹ , Diazepam ¹⁴ , Scopolamine ⁹

ตารางที่ 3 ยาที่มีผลต่อ vestibular compensation

Delayed compensation	Accelerated compensation
Burbiturates	Betahistine
Benzodiazepine	Calcium antagonist (Flunarizine, Cinnarizine)
Antihistamine	Ginkgo biloba
Neuroleptics	Almitrine-Raubasine *

สรุป

การรักษาอาการเวียนศีรษะควรมุ่งเน้นการรักษาสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการเวียนศีรษะเป็นหลัก การรักษาตามอาการจะใช้เฉพาะในรายที่มีอาการเวียนศีรษะเฉียบพลันหรือในรายที่ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นเมื่อได้รับการรักษาด้วยยา มีเพียงร้อยละ 10 เท่านั้น

ที่ยังคงมีอาการเวียนศีรษะอยู่ ซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยวิธีอื่น เนื่องจากการศึกษาเปรียบเทียบถึงประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิดในการรักษาอาการเวียนศีรษะยังไม่มากพอที่จะสรุปได้ว่ายาใดได้ผลดีกว่ากัน ดังนั้นกลไกการออกฤทธิ์ของยา ปัจจัยด้านราคาและผลข้างเคียงของยาจึงเป็นส่วนสำคัญที่ต้องคำนึงถึงในการพิจารณาเลือกให้ยาให้เหมาะสมในการรักษาผู้ป่วยที่มีอาการเวียนศีรษะ

ตารางที่ 4 การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยารักษาอาการเวียนศีรษะ

	สาเหตุ	ผู้ศึกษา	ยาที่ใช้ศึกษา	ผลการรักษา	อาการข้างเคียง
Acute	Motion sickness	McClure et al, 1982 ¹⁴	Dimenhydrinate Diazepam	NS	NS
		Pyykko et al, 1985 ⁹	Dimenhydrinate Scopolamine - transdermal 15 2	NS	NS
	Peripheral vestibular	Marill et al, 2000 ¹¹ *	Lorazepam 10 Dimenhydrinate	NS	DH < LZP sedate = ง่วงนอน
Chronic	Peripheral vestibular	Deering et al, 1986 ¹⁵ *	Betahistine Cinnarizine	BH > CZ	NS CZ - แสบคอ. BH - GI disturbance
		Frayssse et al, 1991 ¹⁸	Betahistine Flunarizine	BH > FZ	NS drowsiness
		Schremmer et al, 1999 ¹⁰ db blind randomized.	Arlevert Cinnarizine 20 mg Cinnarizine 50 mg Dimenhydrinate 40 mg - 100 mg Dimenhydrinate 100 mg Betahistine 12 mg	ARL > CZ 50, DH 100, BH	NS
	Cerebral ischemia	Hartmann & Tsuda, 1988 ²⁶	Pentoxifylline Co-dergocrine	PF > HG	NS
		Cesarani et al, 1998 ³²	Ginkgo biloba Betahistine	NS	NS

หมายเหตุ DH = Dimenhydrinate, TS = Scopolamine, LZP = Lorazepam, BH = Betahistine, CZ = Cinnarizine, FZ = Flunarizine, ARL = Arlevert®, (Cinnarizine 20 mg/Dimenhydrinate 40 mg), PF = Pentoxifylline, HG = Co-dergocrine, GB = biloba, NS = no statistic significance.

เอกสารอ้างอิง

1. Brandt T. *Vertigo: its multisensory syndrome*. 2nd ed. London: Springer-Verlag London, 1999.
2. Bath AP, Walsh RM, Ranalli P, Tyndel F, Bance ML, Mai R, Rutka JA. Experience from a multidisciplinary dizzy clinic. *Am J Otol* 2000; 21: 92-7.
3. สุจิตรา ประสานสุข. อาการรู้สึกหมุน. *คลินิก* 2530;3: 80-8

4. นิรมล นาวาเจริญ. Vertigo ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่. ใน: วัฒนา นาวาเจริญ, นิรมล นาวาเจริญ, ดำรงค์ดี บุลยเลิศ, จรัส กังสนารักษ์, บรรณาธิการ. *Vertigo*. กรุงเทพฯ: พีบีฟอเรนส์บุคส์, 2537:71-4.
5. Goebel JA. Management options for acute versus chronic vertigo. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33:483-93.
6. Smith PF. Pharmacology of vestibular system. *Curr Opin Neurol* 2000;13:31-7.
7. Rascol O, Hain TC, Brefel C, et al. Antivertigo medications and drug-induced vertigo. *Drugs* 1995; 50:771-91.
8. จันทรัชย์ เจริญประเสริฐ. Pharmacotherapy in vertigo. *จุลสารสมาคมประสาทวิทยา* 2538; 11:25-33.
9. Pykko I, Schalen L, Jantti V. Transdermally administered scopolamine vs dimenhydrinate. I. Effect on nausea and vertigo in experimentally induced motion sickness. *Acta Otolaryngol* 1985; 99: 588-96.
10. Schremmer D, Bogner-Steinberg, Pyle J. Efficacy and tolerability of a fixed combination of cinnarizine and dimenhydrinate in treatment of vertigo. *Clin Drug Invest* 1999; 18:355-68.
11. Marill KA, Walsh MJ, Nelson BK. Intravenous lorazepam versus dimenhydrinate for treatment of vertigo in the emergency department: a randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2000; 36:310-9.
12. Johnson WH, Fenton RS, Evans S. Effects of droperidol in management of vestibular disorders. *Laryngoscope* 1976; 86:946-54.
13. McClure JA, Willett JM. Lorazepam and diazepam in the treatment of benign paroxysmal vertigo. *J Otolaryngol* 1980; 9: 472-7.
14. McClure JA, Lycett P, Baskerville JC. Diazepam as an anti-motion sickness drug. *J Otolaryngol* 1982; 1: 253-9.
15. Deering RB, Prescott P, Simmons RL, et al. A double blind crossover study comparing betahistine and cinnarizine in the treatment of recurrent vertigo in patients in general practice. *Curr Med Res Opin* 1986; 10: 209-14.
16. Elbaz P. Flunarizine and betahistine. Two different therapeutic approaches in vertigo compared in a double-blind study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988; 460: 143-8.
17. Todd PA, Benfield P. Flunarizine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in neurological disorders. *Drugs* 1989; 38:481-99.
18. Frayse B, Bebear JP, Dubreuil C, et al. Betahistine dihydrochloride versus flunarizine. A double-blind study on recurrent vertigo with or without cochlear syndrome typical of Meniere's disease. *Acta Otolaryngol Suppl* 1991; 490:1-10.
19. de Bock GH, Eelhart J, van Marwijk HW, et al. A postmarketing study of flunarizine in migraine and vertigo. *Pharm World Sci* 1997; 19: 269-74.
20. Kingma H., Bonink M, Meulenbroeks A, et al. Dose-dependent effect of betahistine on the vestibulo-ocular reflex: a double-blind, placebo controlled study in patients with paroxysmal vertigo. *Acta Otolaryngol* 1997; 117: 641-6.
21. Mira E. Betahistine in the treatment of vertigo. History and clinical implications of recent pharmacological researches. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2001; 21 suppl 66: 1-7.
22. Botta L, Mira E, Valli S, et al. Effects of betahistine and its metabolites on vestibular sensory organs. *Acta Otorhinolaryngol Ita* 2001; 21 suppl 66: 2-30.
23. Krishma BA, Kirtane MV, Sangeeta T, et al. Pre and post betahistine therapy 99m Tc – HMPAO brain spect studies in patients with vertigo. *Neurol India* 2000; 48: 255-9.
24. Huber F, Koberle S, Prestele H, et al. Effects of long-term ergoloid mesylates administration in healthy pensioners: 5-year results. *Curr Med Res Opin* 1986; 10: 256-79.
25. Jimenez-Cervantes Nicolas J, Amoros Rodriguez LM. Hydergine in pathology of the inner ear. *An Otorhinolaryngol Ibero Am* 1990; 17: 85-98.
26. Hartmann A, Tsuda Y. A controlled study on the effect of pentoxifylline and ergot alkaloid derivative on regional cerebral blood flow in patients with chronic cerebrovascular disease. *Angiology* 1988; 39: 449-57.
27. Oosterveld WJ. The effectiveness of piracetam in vertigo. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32 suppl 1 : 54-60.
28. Hakkarginen H, Hakamies L. Piracetam in the treatment of post-concussional syndrome. A double-blind study. *M Eur Neurol* 1978; 17: 50-5.
29. Allain H, Bentue-Ferrer D. Clinical efficacy of almitrine-raubasine. An overview. *Eur Neurol* 1998; 39 suppl 1: 39-44.

30. Benzi G. Pharmacological features of an almitrine-raubasine combination. *Eur Neurol* 1998; 39 suppl 1: 31-38.
31. Haguénaver JP, Cantenot F, Koskas H, et al. Treatment of equilibrium disorders with *Ginkgo biloba* extract. A multicenter double-blind drug vs. placebo study. *Presse Med* 1986; 25: 1569-72.
32. Cesarani A, Meloni F, Alpini D, et al. *Ginkgo biloba* (Egb 761) in the treatment of equilibrium disorders. *Adv Ther* 1998; 15: 291-304.
33. Stokross RJ, Albers FW, Tenvergert EM. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta otolaryngol* 1998; 118: 488-95.
34. Harris JP. Autoimmune diseases affecting the inner ear. *Adv Otol Laryngol Head Neck Surg* 1993; 7: 59-77.
35. Johnson GD. Medical management of migraine-related dizziness and vertigo. *Laryngoscope* 1998; 108 (1pt 2): 1-28.
36. Addolorato G, Balducci G, Capristo E, et al. Gamma-hydroxybutyric acid (GAB), in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized comparative study versus benzodiazepine. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 1596-604.
37. Staab JP. Diagnosis and treatment of psychologic symptoms and psychiatric disorders in patients with dizziness and imbalance. *Otolaryngol Clin North Am* 2000; 33: 617-35.

PL2 การรักษาโรคมะเร็งด้วยวิธียับยั้งการสร้างเส้นเลือด

รองศาสตราจารย์นายแพทย์ นรินทร์ วรวิทย์

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาของอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขั้นตอนที่จำเป็นในการเจริญเติบโตและการแพร่กระจายของโรคมะเร็งคือการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้างเส้นเลือดมาเลี้ยงก้อนมะเร็ง¹⁻³ มะเร็งที่มีขนาดเล็กกว่า 0.5 มิลลิเมตร สามารถรับสารอาหาร และออกซิเจนโดยวิธีซึมผ่าน (diffusion) มาจากเส้นเลือด ของสารเหล่านี้โดยตรงแต่ มะเร็งมีขนาดโตกว่า 0.5 มิลลิเมตร อยู่ไกลเกินกว่าที่สารอาหารจะซึมผ่านมาถึงเซลล์มะเร็งได้จึง ต้องอาศัยเส้นเลือดและเซลล์เยื่อบุผนังเส้นเลือด (endothelial cell) ในการส่งผ่านสารอาหารและ ออกซิเจนมาสู่เซลล์มะเร็ง² ขบวนการสร้างเส้นเลือดประกอบด้วยขั้นตอนต่างๆ หลายขั้นตอนที่เป็นอิสระต่อกันและต่อเนื่อง เริ่มต้นจากการทำลายชั้นพื้นฐาน (basement membrane) ที่ล้อมรอบเส้นเลือดจิว (capillaries) ติดตามด้วยการลุกลามของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดเข้าไปในเนื้อเยื่อ (stroma) เมื่อได้รับสัญญาณกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดการเดินทางของเซลล์เยื่อบุผนัง หลอดเลือดรวมกับการเพิ่มจำนวนของเซลล์ดังกล่าว และการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างกลายเป็น เส้นเลือดใหม่ที่เชื่อมต่อกันเป็นร่างแห เพื่อนำสารอาหารและออกซิเจนไปเลี้ยงเซลล์มะเร็งในที่สุด

สารช่วยสร้างและยับยั้งการสร้างเส้นเลือด

จุดเริ่มต้นของการสร้างเส้นเลือดเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงสมดุลระหว่างสารช่วย สร้างและสารที่ยับยั้งการสร้างเส้นเลือด^{1,5} (ตารางที่ 1) สารเหล่านี้กระตุ้นขบวนการสร้างเส้นเลือด หลายขั้นตอนและอาจมีผลต่อการทำงานของเซลล์หลายชนิดไม่จำกัดเฉพาะเซลล์ที่สร้างเส้นเลือด เท่านั้น นิยามที่เหมาะสมสำหรับสารช่วยสร้างเส้นเลือดคือปัจจัยที่ออกฤทธิ์จำเพาะในการเปลี่ยนแปลงลักษณะของเซลล์บุผนังหลอดเลือดและโครงสร้างของเส้นเลือด ได้แก่ เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ของเส้นเลือด และเซลล์ pericytes เป็นต้น แต่ไม่มีผลต่อหน้าที่ของเซลล์อื่นๆ

ปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตและการซึมซาบของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (vascular endothelial grow factor-vascular permeability factor, VEGF/VPF) ค้นพบครั้งแรกในสารที่ หลั่งจากเซลล์มะเร็งในน้ำเพาะเลี้ยงเซลล์และน้ำในช่องท้อง (ascitic fluid) ในร่างกาย⁶ เป็น โปรตีนที่จับกับเฮพาริน (heparin-binding protein) มีขนาดอนุ 34 ถึง 42 กิโลดาลตัน เรียก ชื่อย่อว่า VPF ต่อมาพบว่าสาร VPF นี้สามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์บุผนังหลอดเลือดได้ มีผู้ค้นพบโปรตีนที่หลั่งจากเซลล์บุผนังหลอดเลือดที่เพาะเลี้ยงและมีฤทธิ์ที่จำเพาะในการกระตุ้น การแบ่งเซลล์บุผนังหลอดเลือด เรียกชื่อย่อว่า VEGF^{8,9} เมื่อเปรียบเทียบวิเคราะห์กรดอะมิโน

และลำดับของดีเอ็นเอของ VEGF และ VPF พบว่าเป็นโปรตีนชนิดเดียวกัน¹⁰ ต่อมานิยมเรียกปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดชนิดนี้ว่า VEGF มากกว่าชื่อ VPF

VEGF เป็นกลัยโคโปรตีนที่จับกับเฮพารินเป็น Homodimer มีโครงสร้าง (isoform) อย่างน้อย 4 ชนิด ขึ้นอยู่กับการสลับลำดับ (alternative splicing) ของ messenger RNA (mRNA) ระหว่างการถ่ายทอดรหัส (transcript) ในการสร้างโปรตีน โปรตีน 4 รูปแบบที่พบคือ VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ และ VEGF₂₀₅ ตามจำนวนกรดอะมิโนที่เป็นส่วนประกอบของโปรตีน¹⁰ การกระตุ้นการซึมซาบผ่านผนังเส้นเลือด (vascular permeability) โดย VEGF แรงเป็น 50,000 เท่าของสารฮีสตามีนซึ่งเป็นสารมาตรฐานที่ใช้เปรียบเทียบการซึมซาบ (permeability)¹¹ การกระตุ้นการซึมซาบโดย VEGF ช่วยให้โปรตีนซึมผ่านจากเส้นเลือดไปสู่เนื้อเยื่อโดยรอบ (interstitium) ซึ่งเซลล์บุผนังหลอดเลือดเคลื่อนที่ไป ในระหว่างการสร้างเส้นเลือด

ตารางที่ 1 Proangiogenic Growth Factors

Factor	Receptor
Vascular endothelial growth factor vascular permeability factor ¹⁴	Flk-1/KDR (VEGFR-2), Flt-1 (VEGFR-1) (both present on activated endothelium)
Placental growth factor ¹⁴⁹	Flt-1 (VEGFR-1)
Basic fibroblast growth factor ^{149,150} (bFGF/FGF-2)	FGF-R1-4
Acidic fibroblast growth factor ^{149,150} (aFGF/FGF-1)	FGF-R1-4
Fibroblast growth factor3 ^{149,150} (FGF-3/int-2)	FGF-R1-4
Fibroblast growth factor4 ^{149,150} (FGF-4/hst/K-FGF)	FGF-R1-4
Transforming growth factor- α ¹⁵¹ (TGF- α)	Epidermal growth factor-R
Edidermal growth factor ¹⁵² (EGF)	Epidermal growth factor-R
Hepatocyte growth factor/scatter factor ¹⁵³ (HGF/SF)	C-Met
Transforming growth factor- β ¹⁵⁴ (TGF- β)	Transforming growth factor- β -RI, II, III
Tumor necrosis factor- α ¹⁵⁵ (TNF- α)	TNF-R55
Platelet-derived growth factor ¹⁵⁶	Platelet-derived growth factor-R
Granulocyte colony-stimulating factor ¹⁵⁷	Granulocyte colony-stimulating factor
Interleukin-8 ⁴⁸	Interleukin-8R presence on endothelial cells remains uncertain
Pleiotropin ¹⁵⁸	Proteoglycan
Thymidine phosphorylase (TP)-platelet-derived endothelial cell growth factor ³⁸ (PD-ECGF)	Unknown
Angiogenin ⁴⁷	170-kD angiogenin receptor
Proliferin ¹⁵⁹	Unknown

เซลล์บุผนังหลอดเลือดมีตัวรับ VEGF (VEGF receptor) แต่อาจพบตัวรับ VEGF ในเซลล์ชนิดอื่นๆ ได้บ้างแต่พบเป็นส่วนน้อย ได้แก่ เซลล์ที่เกิดจากเซลล์ประสาท เซลล์มะเร็ง Kaposi's sarcoma เซลล์ตัวอ่อนของเม็ดเลือด^{12,13} ตัวรับ VEGF (VEGFR) มี 3 ชนิด ดังต่อไปนี้

1. (VEGFR-1) (Flt-1 receptor) มีชื่อเต็มว่า fms-like tyrosine kinase receptor เป็นตัวรับที่จับ VEGF/VPF ได้อย่างแน่นหนา ประกอบด้วยส่วนนอกเซลล์ (extracellular domain) ที่มีส่วนคล้ายอิมมูโนโกลบูลิน 7 ส่วน (immunoglobulin-like domain) และส่วนในเซลล์ที่เป็นเอนไซม์ไทโรซีนไคเนส (intracellular tyrosine kinase domain)⁸ Flt-1 receptor มีความสำคัญในการสร้างเส้นเลือด (vasculogenesis) รวมทั้งสรีรวิทยาของการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis)
2. VEGFR-2 (Flk-1/KDR receptor) มีชื่อเต็มว่า fetal liver kinase1/kinase insert domain-containing จับ VEGF/VPF อย่างแน่นหนา เช่นเดียวกัน Flk-1 มีบทบาทสำคัญในการสร้างเส้นเลือดเช่นเดียวกับ Flt-1 receptor แต่มีความสำคัญในการสร้างเส้นเลือดในโรคมะเร็งมากกว่า เนื่องจากเป็นปัจจัยสำคัญที่กระตุ้นการทำงานของ VEGF/VPF ได้เต็มที่⁸ สารประกอบหลายชนิดที่พัฒนาขึ้นเพื่อยับยั้งการทำงานของ VEGF/VPF ผ่านทาง Flk/KDR สามารถยับยั้งการสร้างเส้นเลือดในสัตว์ทดลองได้¹⁴
3. VEGFR-3 (Flt-4) receptor เป็นตัวรับ (receptor) สำหรับ VEGF-C ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้างหลอดน้ำเหลือง (lymph angiogenesis)¹⁴

สำหรับ VEGF มีอย่างน้อย 5 ชนิด ประกอบด้วย VEGF-A VEGF-B VEGF-C และ VEGF-D สำหรับ VEGF-A และ VEGF-B มีความสำคัญในการสร้างเส้นเลือดแต่มีหน้าที่อย่างอื่นด้วย ได้แก่ กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ของเซลล์บุผนังหลอดเลือด^{14,15} VEGF-C เกี่ยวข้องกับการสร้างหลอดน้ำเหลือง (lymph angiogenesis) เมื่อไม่นานมานี้พบว่า VEGF-C เกี่ยวข้องกับการสร้างเส้นเลือดของโรคมะเร็งด้วย¹⁶⁻¹⁹ VEGF-C จับกับ VEGFR-3 บทบาทของ VEGF-D ไม่ทราบแน่ชัด แต่โปรตีนนี้อาจจับกับ VEGFR-2 และ VEGFR-3 และกระตุ้นการสร้างเส้นเลือด^{20,21} VEGF-E จับกับ VEGFR-2 และสามารถกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์บุผนังหลอดเลือด และการสร้างเส้นเลือด^{22,23}

Angiopoietin (Ang) เป็นอนุที่เกี่ยวกับเซลล์บุผนังหลอดเลือดในการสร้างเส้นเลือด ในปัจจุบันนี้พบ 4 ชนิดคือ Ang-1 Ang-2 Ang-3 และ Ang-4 พบว่า Ang-1 และ Ang-2 จับกับ tyrosine kinase receptor (Tie-2) อย่างจำเพาะที่ผิวของเซลล์บุผนังหลอดเลือด Ang-1 ออกฤทธิ์โดยทำให้เกิดพัฒนาการของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell differentiation) และเกิดเสถียรภาพของเซลล์²⁴ (endothelial cell stabilization) ในทางตรงกันข้าม Ang-2 จับกับ Tie-2 receptor และยับยั้งการจับของ Ang-1 กับตัวรับ (receptor) นี้²⁵ การจับกันดังกล่าวนำไปสู่ความไม่มีเสถียรภาพของเซลล์บุผนังหลอดเลือดและเส้นเลือดฝ่อ (vascular regression)²⁶ ถึงแม้ว่าจะพบ Tie-1 receptor แล้วก็ตามแต่ยังไม่พบว่าตัวจับ (ligand) ของตัวรับ (receptor) นี้คือสารใด

การศึกษาหน้าที่ของยีนต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเส้นเลือดทำได้โดยศึกษาในเหล่านีในหนูทดลองเล็กที่ยีนถูกยับยั้งหน้าที่ (knockout mice) ถ้ายับยั้งยีนทั้ง 2 alleles (homozygous knockout) ของยีน VEGF หรือ VEGF receptor พบว่าหนูทดลองเสียชีวิตตั้งแต่เป็นตัวอ่อน (embryo) ในครรภ์²⁷ การวิเคราะห์ในตัวอ่อนที่เสียชีวิตเหล่านี้พบว่าการพัฒนาของเส้นเลือดผิดปกติ ในทำนองเดียวกันยีน Ang-1 Ang-2 Tie-1 และ Tie-2 ทำให้หนูทดลองเสียชีวิตเช่นเดียวกันและการพัฒนาของเส้นเลือดในหนูดังกล่าวผิดปกติ^{28,29} ดังนั้นยีนเหล่านี้มีหน้าที่ในการสร้างเส้นเลือดในภาวะปกติ และน่าจะมียับยั้งบทบาทสำคัญในการสร้างเส้นเลือดในโรคมะเร็งด้วยเช่นกัน

นอกจากนี้ยังมีอีกหลายชนิดที่มีผลไม่เฉพาะต่อการเจริญเติบโตของเซลล์บุผนังหลอดเลือดแต่มีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์อื่นๆ ด้วย เช่น fibroblast growth factors (FGF) ทั้งชนิด acidic และ basic transforming growth factor- α (TGF- α) epidermal growth factor (EGF) platelet-derived growth factor (PDGF) platelet-derived endothelial cell growth factor (PD-ECGF) angiostatin และ CXC chemokines interleukin-8 (IL-8) macrophage inflammatory protein-1 (MIP) platelet factor-4 (PF-4) และ growth-related oncogene- α (GRO- α)³⁰

การสร้างเส้นเลือดเป็นกระบวนการที่สลับซับซ้อนและต่อเนื่อง จากการศึกษาพบว่าขั้นตอนทั้งหมดของการสร้างเส้นเลือดควบคุมโดยปัจจัยสร้างเส้นเลือดหลายชนิดแตกต่างกัน³¹ ตัวอย่างเช่น basic FGF (bFGF) เป็นตัวกระตุ้นการเจริญเติบโตของเจริญเติบโตบุผนังหลอดเลือดที่แรงที่สุดติดตามด้วย VEGF และ PD-ECGF VEGF และ bFGF เป็นตัวกระตุ้นที่แรงที่สุดในการมีชีวิตรอดของเซลล์บุผนังหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม bFGF เป็นตัวกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดร่วมกับการเพิ่มการทำงานของเอ็นซัยม์ย่อยสลายผนังเส้นเลือดและเนื้อเยื่อ hepatocyte growth factor เพิ่มการเคลื่อนที่ของเซลล์บุผนังหลอดเลือดมากกว่าปัจจัยอื่นๆ ที่ศึกษา การที่พบว่า Ang-1 และ Ang-2 เกี่ยวข้องกับความมีชีวิตของเซลล์บุผนังหลอดเลือดแสดงว่าน่าจะมียับยั้งบทบาทสำคัญในการอยู่รอดของเซลล์บุผนังหลอดเลือด²⁶

การสร้างเส้นเลือดโดย lymphocyte

การสร้างเส้นเลือดถูกควบคุมโดย lymphoid cells เช่น T lymphocytes macrophages และ mast cells³²⁻³⁵ ปฏิกริยาอีกเสบเฉพาะที่จากเซลล์ T lymphocytes และ macrophages มักเกิดร่วมกับโรคมะเร็งเซลล์สีของผิวหนังระยะลุกลาม (invasive cutaneous melanoma) และภาวะการอักเสบที่เป็นมากเกี่ยวข้องกับความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการแพร่กระจายโรคมะเร็ง แสดงว่าการสร้างเส้นเลือดที่ถูกกระตุ้นโดยการอักเสบอาจทำให้โรคมะเร็งเซลล์สีลุกลามและแพร่กระจาย

กลไกทางภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับการสร้างเส้นเลือดนำไปสู่การหายของบาดแผล³³ การที่ยาเคมีบำบัดทำให้แผลหายช้าอาจเกี่ยวข้องกับการที่ยับยั้งการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันส่วนที่จะเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดหรือไม่นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด³⁶ มีการศึกษา

ถึงความสัมพันธ์ระหว่างผลของภูมิคุ้มกันต่อการสร้างเส้นเลือดและการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งในสัตว์ทดลอง พบว่าเซลล์มะเร็งเซลล์สีบี16 (B 16 melanoma) เมื่อนำไปฉีดเข้าในหนูทดลองที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องกลับมีการเจริญเติบโตที่ช้ากว่าในหนูปกติ³⁵

การศึกษาพบว่าการศึกษาที่ภูมิคุ้มกันบกพร่องจะลดการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งและการสร้างเส้นเลือดในหนูทดลองโดยการนำหนูทดลองที่ได้รับยาเคมีบำบัด doxorubicin มาก่อน แล้วฉีดเซลล์ของมะเร็งปอดก่อนฉีดเซลล์มะเร็งพบว่าหนูทดลองดังกล่าวมีก้อนมะเร็งที่เจริญเติบโตไม่ต่างกลุ่มควบคุม³⁵ แม้แต่ในหนูทดลองที่ไม่มีต่อมไทมัส (athymic nude mice) ก็ได้ผลการทดลองแบบเดียวกัน แสดงว่าเส้นเลือดที่สร้างใหม่ในก้อนมะเร็งในหนูทดลองที่ได้รับยาเคมีบำบัด adriamycin มาก่อน และให้เซลล์ของมะเร็งปอดเพื่อเพิ่มภูมิคุ้มกัน แสดงว่าไม่ได้เกิดจาก T lymphocyte โดยตรง การแก้ไขภูมิคุ้มกันบกพร่องจากยาเคมีบำบัด adriamycin โดยให้เซลล์ของมะเร็งปอดในหนูทดลองทำให้การสร้างเส้นเลือดที่ก้อนมะเร็ง B16 melanoma เพิ่มขึ้น ผลการทดลองเหล่านี้กล่าวข้างต้นชี้บ่งว่ายาเคมีบำบัดที่ยับยั้งภูมิคุ้มกันสามารถยับยั้งการสร้างเส้นเลือดได้ และสนับสนุนความเชื่อที่ว่ามะเร็งที่กำลังเจริญเติบโตสามารถเปลี่ยนแปลงกลไกการควบคุมการทำงานของร่างกายเพื่อให้เกิดประโยชน์ต่อเซลล์มะเร็งเอง³⁷

บทบาทของเซลล์ปกติที่แทรกซึมปะปนในก้อนมะเร็งลำไส้ใหญ่ของมนุษย์พบการเพิ่มขึ้นของ PD-ECGF โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเซลล์ macrophages และ lymphocytes ในขณะที่เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่เองกลับพบ PD-ECGF เพียงเล็กน้อย³⁸ ความเข้มข้นของการย้อมติด PD-ECGF ในเซลล์ที่ปะปนกับเซลล์มะเร็งมีความสัมพันธ์กับจำนวนเส้นเลือดที่มาเลี้ยงก้อนมะเร็ง แสดงว่าเซลล์เหล่านี้เกี่ยวข้องกับการสร้างเส้นเลือดของมะเร็งลำไส้ใหญ่ของมนุษย์

เป็นที่ทราบมานานแล้วว่าเซลล์ macrophage เกี่ยวข้องกับการสร้างเส้นเลือดใหม่^{32,33} โดยมีบทบาทหลายประการต่อการเจริญเติบโตของเส้นเลือดจืดที่เกิดขึ้นใหม่ ดังนี้

1. macrophage สร้างปัจจัยที่กระตุ้นการทำหน้าที่ของเซลล์บุผนังหลอดเลือด การศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า macrophage สร้างปัจจัยที่กระตุ้นการเจริญเติบโต การเคลื่อนที่ และวิวัฒนาการของเซลล์บุผนังหลอดเลือดมากกว่า 20 ชนิด³² และกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดในร่างกาย
2. macrophage ปรับแต่งขบวนการสร้างเส้นเลือดโดยการเปลี่ยนแปลงสารโครงสร้างนอกเซลล์ (extracellular matrix) ส่วนประกอบของสารโครงสร้างนอกเซลล์มีอิทธิพลต่อรูปร่างและลักษณะของเซลล์บุผนังหลอดเลือดและอาจมีผลต่อการเจริญเติบโตของหลอดเลือดจืด³⁹ macrophage ออกฤทธิ์โดยการสร้างโปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของสารโครงสร้างนอกเซลล์ และสร้างเอนไซม์ proteases ย่อยสลายปรับแต่งโครงสร้างและส่วนประกอบของสารโครงสร้างนอกเซลล์³³
3. macrophage สร้างปัจจัยยับยั้งการสร้างเส้นเลือด thrombospondin-1 (TSP-1) เมื่อรักษาด้วยยาป้องกันมะเร็ง retinoic acid³⁹⁻⁴¹

การสร้าง angiostatin โดยเซลล์มะเร็งปอดสาย Lewis Lung Carcinoma⁴² ต้องประกอบด้วยเซลล์ macrophages และการสร้างเอ็นไซม์ metalloproteinase⁴³ ตัวอย่างเช่นถ้าใส่ plasminogen ในเซลล์เพาะเลี้ยง Lewis Lung carcinoma ไม่พบว่ามีการสร้าง angiostatin แต่ถ้าใส่ plasminogen ร่วมกับเซลล์ macrophage ในเซลล์เพาะเลี้ยง Lewis Lung carcinoma จะกีดการสร้าง angiostatin เอ็นไซม์ elastase เพิ่มขึ้นโดย granulocyte-macrophage-stimulating factor (GM-CSF) หลังจากเซลล์มะเร็ง Lewis Lung carcinoma ซึ่งกระตุ้นการสร้างและหลั่งเอ็นไซม์ elastase จากเซลล์ macrophage และเพิ่มการสร้าง angiostatin จาก plasminogen⁴³ ข้อมูลเหล่านี้แสดงว่า elastase ซึ่งหลั่งมาจากเซลล์ macrophage ที่แทรกซึมปะปนกับเซลล์มะเร็ง เกี่ยวข้องกับการสร้าง angiostatin ในมะเร็งระบบนี้ และเกี่ยวข้องกับบทบาทการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดของเซลล์ macrophage

การควบคุมการสร้างปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดในก้อนมะเร็ง

เซลล์มะเร็งสามารถสร้างปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดได้เองหรือจากการกระตุ้นให้สร้างจากภายนอกตัวกระตุ้นจากภายนอกที่แรงที่สุดคือภาวะขาดออกซิเจน^{44,45} (hypoxia) ภาวะขาดออกซิเจนเป็นผลจากการที่เนื้อเยื่อขาดเลือดมาเลี้ยง และแสดงถึงการตอบสนองของเซลล์ที่พยายามจะมีชีวิตรอด ภาวะขาดออกซิเจนเพิ่มการสร้างปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดโดยการเหนี่ยวนำสัญญาณเพิ่มการสร้าง VEGF และทำให้ mRNA Transcript มีเสถียรภาพ ปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดอื่นๆ ได้แก่ angiogenin PD-ECGF และ IL-8 ถูกกระตุ้นด้วยภาวะขาดออกซิเจนเช่นเดียวกัน⁴⁶⁻⁴⁸ ปัจจัยแวดล้อมอื่นๆ ที่เพิ่มการตอบสนองของการสร้างเส้นเลือด ได้แก่ cytokines และ growth factors insulin-like growth factor-1 insulin like growth factor-2 EGF hepatocyte growth factor IL-1 และ PDGF เพิ่มการสร้าง VEGF⁴⁹⁻⁵¹ การรักษาด้วยการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดอาจทำได้โดยการยับยั้งปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ นอกเหนือไปจากการยับยั้งที่ปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดโดยตรง^{52,53} นอกจากนี้ยังพบว่าโปรตีนจากยีนต้านมะเร็ง Van Hippel-Lindau (VHL) หรือยีน p53 สามารถควบคุมการสร้างเส้นเลือดได้เช่นเดียวกัน^{54,55}

ปัจจัยยับยั้งการสร้างเส้นเลือดจากภายใน

โปรตีนหลายชนิดสามารถยับยั้งการสร้างเส้นเลือดได้ เช่น TSP-1^{56,57} interferon (IFN- α , - β และ - γ)^{58,59} 16-k D fragment ของ prolactin⁶⁰ angiostatin⁴² endostatin⁶¹ vascular endothelial cell growth inhibitor⁶² vasostatin⁶³ METH-1 และ METH-2⁶⁴ ผลิตภัณฑ์ของ platelet factor 4⁶⁵ หรือ antithrombin III⁶⁶ (ตารางที่ 2) โปรตีนเหล่านี้บางชนิดเป็นชิ้นส่วนของโปรตีนซึ่งในสภาพครบสมบูรณ์จะไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเส้นเลือด⁶⁷ ตัวอย่างเช่น ส่วนที่ออก

ฤทธิ์ของ angiostatin เป็นส่วนประกอบของ plasminogen⁴² และ endostatin เป็นส่วนประกอบของ collagen ชนิด X V III⁶¹

ตารางที่ 2 ปัจจัยยับยั้งการสร้างเส้นเลือดในร่างกาย

Thrombospondin-1 และชิ้นส่วนของ thrombospondin 1⁵⁷

Angiostatin⁴²

Endostatin⁶¹

Vasostatin⁶³

Vascular endothelial growth factor inhibitor⁶²

ชิ้นส่วนของ platelet factor-4⁶⁵

ชิ้นส่วนของ prolactin⁶⁰

Restin¹⁶⁰

Proliferin-related protein¹⁵⁹

SPARC cleavage product⁶⁴

Osteopontin cleavage product¹⁶¹

Interferon- α - β ⁵⁹

METH-1⁶⁴ และ METH-2¹⁶¹

Angiopoietin-2^{25,162}

Antithrombin III fragment⁶⁶

Interferon-inducible protein-10¹⁶³

ในปัจจุบันเชื่อว่า การเริ่มต้นการสร้างเส้นเลือดเป็นผลมาจากสมดุลระหว่างตัวกระตุ้นและตัวยับยั้งการสร้างเส้นเลือด⁵ เมื่อสัดส่วนนี้ต่ำการสร้างเส้นเลือดจะถูกยับยั้งและเกิดขึ้นน้อย ในทางตรงกันข้ามถ้าสัดส่วนนี้สูงการสร้างเส้นเลือดจะเกิดขึ้น มีหลักฐานหลายอย่าง que แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างพันธุกรรมของโรคมะเร็งและการสร้างเส้นเลือด Dameron และคณะ⁵⁶ พบว่าเมื่อยีนต้านมะเร็ง p53 สูญเสียการทำงานไปจะทำให้ยีนยับยั้งการสร้างเส้นเลือดชื่อ TSP ไม่ทำงาน ยีนมะเร็งบางชนิดเกี่ยวข้องกับการสร้างเส้นเลือด เช่น ยีนมะเร็ง ras หรือ src โดยเพิ่มการสร้างปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือด เช่น VEGF^{52,68,69}

การประยุกต์ใช้ทางคลินิก

ความรู้เรื่องการสร้างเส้นเลือดของมะเร็งสามารถประยุกต์ใช้ในการพยากรณ์โรคมะเร็งเพื่อทำนายการดำเนินโรคของผู้ป่วยและพัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งได้

การพยากรณ์โรคจากการสร้างเส้นเลือดของมะเร็ง

เนื้องอกไม่ร้ายแรงมีเส้นเลือดมาเลี้ยงน้อยและโตช้า ในขณะที่เนื้องอกมะเร็งมีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากและเจริญเติบโตเร็ว^{1,2,4} จำนวนเส้นเลือดที่มาเลี้ยงก้อนมะเร็งที่เพิ่มขึ้นมีผลทำให้มะเร็งแพร่กระจายไปสู่ส่วนอื่นๆ ของร่างกายได้ง่ายขึ้น³ การตรวจนับจำนวนเส้นเลือดที่มาเลี้ยงมะเร็งเต้านมในผู้ป่วยด้วยการย้อม factor VIII ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งในการห้ามเลือดและอยู่บนผิวเซลล์หลอดเลือด พบว่าจำนวนความหนาแน่นเส้นเลือดในก้อนมะเร็งที่ตรวจดูด้วยกล้องจุลทรรศน์ มีความสัมพันธ์โดยตรงกับการแพร่กระจาย และมีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วย กล่าวคือถ้าตรวจพบเส้นเลือดหนาแน่นในก้อนมะเร็งเต้านมผู้ป่วยมีโอกาสรอดชีวิตที่โรครุนแรงมากน้อยและมีอัตราและอัตราการรอดชีวิตสั้นลง

การศึกษาส่วนใหญ่พบการเพิ่มความหนาแน่นของเส้นเลือดในตำแหน่งที่มีการสร้างเส้นเลือดมากในก้อนมะเร็งเป็นดัชนีพยากรณ์โรคอิสระในมะเร็งเต้านมระยะแรก⁷⁰⁻⁸⁰ การศึกษาในมะเร็งอื่นๆ เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งเซลล์สีของผิวหนัง มะเร็งรังไข่ มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งลำไส้ใหญ่ยืนยันข้อสรุปที่ว่า ดัชนีการสร้างเส้นเลือดในก้อนมะเร็งเป็นปัจจัยพยากรณ์โรคที่มีประโยชน์⁸¹⁻⁸⁶ อย่างไรก็ตามการคาดหวังว่าดัชนีการสร้างเส้นเลือดในก้อนมะเร็งสามารถทำนายถึงการแพร่กระจายโรคนั้นไม่เป็นความจริงเสมอไปด้วยเหตุผลต่างๆ หลายประการดังนี้⁸⁷

1. โรคมะเร็งมีความหลากหลาย (heterogenous) ประกอบด้วยเซลล์ต่างๆ ที่มีคุณสมบัติแตกต่างกัน⁸⁸⁻⁹² เมื่อไม่นานมานี้มีรายงานถึงความแตกต่างของอนุที่สร้างเส้นเลือดที่แตกต่างกันในโรคมะเร็งไตและมะเร็งลำไส้ใหญ่^{93,94}
2. ขบวนการแพร่กระจายของโรคมะเร็ง เป็นลำดับและขั้นตอนที่จำเพาะที่เกี่ยวข้องกันแต่เป็นอิสระต่อกัน^{89,92} การที่โรคมะเร็งจะแพร่กระจายได้เซลล์มะเร็งต้องผ่านขบวนการต่างๆ จนครบถ้วนเซลล์มะเร็งที่สามารถกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดได้ แต่ไม่สามารถมีชีวิตอยู่ในกระแสเลือดได้หรือไม่สามารถจะเจริญเติบโตในอวัยวะที่แพร่กระจายไปได้ จะไม่สามารถแพร่กระจายโรคได้สำเร็จ^{89,92} เช่นเดียวกับขั้นตอนอื่นๆ ในการแพร่กระจายโรคมะเร็งการสร้างเส้นเลือดเป็นขั้นตอนที่จำเป็นแต่ไม่เพียงพอสำหรับพยากรณ์กำเนิดของการแพร่กระจายโรคมะเร็ง
3. ถึงแม้ว่าเซลล์มะเร็งที่มีการสร้างเส้นเลือดมาเลี้ยงมากจะมีการแพร่กระจายโรคเสมอไป การยับยั้งการสร้างเส้นเลือดสามารถป้องกันการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งที่ตำแหน่งต้นกำเนิดโรคมะเร็งและตำแหน่งที่โรคแพร่กระจายไป ดังนั้นจึงสามารถป้องกันการแพร่กระจายของโรคมะเร็งได้^{42,61,67}

การศึกษาการสร้างเส้นเลือดในชิ้นเนื้อมะเร็งต้องอาศัยการตรวจทางพยาธิวิทยาตามมาตรฐานในการวิเคราะห์ชิ้นเนื้อมะเร็งทำได้โดยการแยกเซลล์บุผนังหลอดเลือดจากเซลล์อื่นๆ ด้วยการย้อมพิเศษด้วย antibody ที่จำเพาะ antibody ที่ใช้ ได้แก่ factor VIII - RA (F VIII - RA) CD31/PECAM CD34 CD36 TEC-11 และ ulex europaeus (UEA) ปัจจุบันนี้

antibodies ที่นิยมใช้คือ F VIII – RA CD31 และ CD34 antibodies เมื่อเตรียมเนื้อเยื่อเพื่อการตรวจเรียบร้อยแล้วจำเป็นต้องมีการนับจำนวนเส้นเลือดภายในก้อนมะเร็ง ควรวิเคราะห์การสร้างเส้นเลือดแบบเป็นระบบ ตัวอย่างเช่น เลือกตำแหน่งที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากที่สุดโดยตรวจหาด้วยเลนซ์กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายต่ำก่อน และนับจำนวนเส้นเลือดด้วยเลนซ์กำลังขยายสูง ในมะเร็งบางชนิดเช่นมะเร็งลำไส้ และมะเร็งกระเพาะอาหาร จำเป็นต้องกำหนดตำแหน่งของก้อนมะเร็งที่นับเส้นเลือด เนื่องจากการนับที่ตำแหน่งของก้อนมะเร็งอาจแตกต่างจากการนับบริเวณที่อยู่ห่างจากขอบก้อนมะเร็ง^{82,83} จำนวนเส้นเลือดที่นับได้ในก้อนมะเร็งแต่ละก้อนสามารถนับจำนวนในเลนซ์กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายสูงเพียงตำแหน่งเดียวหรือเฉลี่ยจำนวนจากหลายตำแหน่งก็ได้

นอกเหนือจากการนับจำนวนเส้นเลือดในเลนซ์กำลังขยายสูง อาจให้คะแนนจำนวนเส้นเลือดตั้งแต่ 0 ถึง 3+ โดยที่คะแนน 3+ แสดงถึงจำนวนเส้นเลือดมากที่สุดแน่นอนว่าวิธีนี้ขึ้นกับคนตรวจวัด และอาจมีปัญหาที่นับได้ไม่เหมือนกันในผู้ตรวจสอบแต่ละคน วิธีการตรวจนับจำนวนเส้นเลือดในก้อนมะเร็งอีกวิธีหนึ่งที่ใช้อยู่คือ การย้อมเซลล์บุผนังหลอดเลือดด้วย antibody ที่จำเพาะและนับจำนวนเส้นเลือดที่ย้อมติดสีโดยการวิเคราะห์ภาพด้วยคอมพิวเตอร์ (computer image analysis) อาศัยเลนซ์กล้องจุลทรรศน์กำลังขยายสูง และวิเคราะห์ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์วิธีที่สามที่ใช้วัดจำนวนเส้นเลือดคือการนับจำนวนแขนงของเส้นเลือด ภายในก้อนมะเร็งและวิธีที่นิยมมากในยุโรปคือวิธี Chalkley-Grid⁹⁶ วิธีนี้ใช้เลนซ์ที่เป็นตารางเพื่อบันทึกจำนวนเส้นเลือดในก้อนมะเร็งที่ย้อมติดสีด้วย antibody ที่จำเพาะต่อเซลล์บุผนังหลอดเลือด โดยนับบริเวณที่เซลล์บุผนังหลอดเลือดตัดกับตาราง และผลรวมของบริเวณที่ตรวจด้วยเลนซ์กล้องจุลทรรศน์กำลังสูงดังนั้น คิดเป็นคะแนน (Chalkley score)

การที่ผู้ป่วยมะเร็งมีดัชนีการสร้างเส้นเลือดสูงอาจเกิดการแพร่กระจายโรคในอนาคต แสดงว่าผู้ป่วยดังกล่าว น่าจะได้ประโยชน์จากการรักษาเสริมหลังการผ่าตัด ในผู้ป่วยมะเร็งปอดระยะเป็นมาเฉพาะที่ การรักษาเสริมได้ประโยชน์ในการเพิ่มการรอดชีวิต ของผู้ป่วยในรายที่มีจำนวนเส้นเลือดมากแต่ไม่ได้ผลในรายที่จำนวนเส้นเลือดในก้อนมะเร็งต่ำ⁹⁷ อย่างไรก็ตามข้อสังเกตที่ว่าผู้ป่วยที่มีจำนวนเส้นเลือดในก้อนมะเร็งมากจะได้ประโยชน์จากการรักษาเสริมไม่จริงเสมอไป ในการศึกษาหลายรายงานในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมที่กระจายเข้าต่อมน้ำเหลือง ที่รักษาด้วยการรักษาเสริมหลังผ่าตัดด้วยยาเคมีบำบัดหรือฮอร์โมนบำบัด รายที่มีความหนาแน่นของเส้นเลือดมากกลับมีการพยากรณ์โรคที่แย่กว่า ผู้ป่วยที่มีความหนาแน่นของเส้นเลือดน้อย^{98,99} การศึกษาอีก รายงานพบว่าผู้ป่วยที่มี VEGF ต่ำมีการพยากรณ์โรคดีกว่าต่อการรักษาเสริม¹⁰⁰ มะเร็งที่มีดัชนีการสร้างเส้นเลือดสูง อาจมีการดำเนินโรคที่รุนแรงทำให้การรักษาเสริมไม่ได้ประสิทธิภาพ อาจเป็นไปได้ว่าการรักษายังยั้งการสร้างเส้นเลือดอาจมีความจำเป็นในผู้ป่วยดังกล่าว ควรออกแบบการศึกษาวิจัยทางคลินิกที่ควบคุมอย่างดี เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยายับยั้งการสร้างเส้นเลือด ในการรักษาเสริมสำหรับผู้ป่วยมะเร็งที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมาก

หลักการยับยั้งการสร้างเส้นเลือด

ยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดที่ใช้ในทางคลินิกในปัจจุบันนี้ แบ่งได้เป็นหลายชนิดตามคุณสมบัติทางชีววิทยา ดังนี้

1. Metalloproteinase inhibitors ยับยั้งการย่อยชั้นพื้นฐานของเส้นเลือด ยาในกลุ่มนี้ ส่วนใหญ่อยู่ระหว่างการศึกษากทางคลินิกระยะที่ 1 (phase I) พบว่าผลข้างเคียงส่วนใหญ่ คือ อาการปวดกล้ามเนื้อ กระตุก และข้อเนื่องจากการปรับโครงสร้างคอลลาเจน (collagen remodelling)

2. ยายับยั้งหน้าที่ของเซลล์บุผนังหลอดเลือด ได้แก่ TNP-470 thalidomide squalamine ยา combrestatin A-4 prodrug และ endostatin กลไกออกฤทธิ์ทางชีววิทยา น้อยกว่ายาในกลุ่มแรก การศึกษากทางคลินิกส่วนใหญ่อยู่ระหว่างการศึกษาระดับ 1 และ 2 ยังไม่ทราบแน่ชัดว่ายาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเส้นเลือดในร่างกายอย่างไรในขณะนี้ อาจเป็นไปได้ที่การศึกษากทางคลินิกที่ออกแบบดีอาจช่วยให้เข้าใจถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่มนี้

3. ยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ยายับยั้งเอนไซม์ tyrosine kinase ของตัวรับ (receptor) ของปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือด เช่น VEGF bFGF และ PDGF antibodies ต่อตัวรับปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดหรือต่อปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือดอยู่ระหว่างการศึกษากทางคลินิก หรืออยู่ระหว่างขั้นตอนของการพัฒนายาสำหรับการวิจัยทางคลินิกการศึกษาก่อนคลินิกในสัตว์ทดลองพบว่ายาเหล่านี้ ส่วนใหญ่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้แต่ส่วนน้อยเท่านั้นที่ทำให้ก้อนมะเร็งเล็กลง แสดงว่าการวัดผลการตอบสนองต่อการรักษาของยาด้วยการวัดการเล็กลงของก้อนมะเร็ง ซึ่งเป็นวิธีที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด อาจเป็นวิธีที่ไม่เหมาะสมกับการประเมินผลการรักษาด้วยยายับยั้งการสร้างเส้นเลือด ดังนั้นจึงมีความจำเป็นในการนิยามการวัดผลการรักษาสำหรับการรักษาทางชีวภาพ

เมื่อไม่นานมานี้พบว่า การมีชีวิตของเซลล์บุผนังหลอดเลือดเป็นลักษณะสำคัญของการพัฒนาของเส้นเลือดใหม่ที่มาเลี้ยง ดังนั้นจึงเริ่มมีการนำยาที่ออกฤทธิ์ต่อปัจจัยการมีชีวิตของเซลล์บุผนังหลอดเลือดมาศึกษาทางคลินิก ยาเหล่านี้ได้แก่ ยาต้าน integrin ซึ่งอยู่ที่ผิวเซลล์บุผนังหลอดเลือด VEGF เป็นทั้งปัจจัยมีชีวิตของเซลล์ผนังหลอดเลือดและเป็นปัจจัยสร้างเส้นเลือด ดังนั้นยายับยั้ง VEGF อาจมีผลต่อการรอดชีวิตของเซลล์ผนังหลอดเลือดของเซลล์มะเร็ง เซลล์หลอดเลือดของมะเร็งแตกต่างจากเซลล์หลอดเลือดปกติ

การค้นพบตัวรับปัจจัยกระตุ้นการสร้างเส้นเลือด (VEGF receptor) และการเพิ่มปริมาณมากขึ้นในเส้นเลือดที่สร้างใหม่ เป็นความแตกต่างที่สำคัญระหว่างเส้นเลือดที่เจริญเติบโตเต็มที่และไม่แบ่งตัว กับเส้นเลือดใหม่ที่กำลังสร้างขึ้นใหม่ ความแตกต่างดังกล่าวทำให้ยาต้านการสร้างเส้นเลือดไม่มีผลข้างเคียงต่อเส้นเลือดปกติทำให้ดัชนีการรักษา (therapeutic index) ปลอดภัยเพียงพอ ลักษณะที่แตกต่างระหว่างเซลล์หลอดเลือดมะเร็งและเซลล์ปกติเป็นที่ทราบดี รวมทั้งการเพิ่มจำนวนของ integrins avb3 และ avb5^{101,102} ในมะเร็งเต้านมการยับยั้งเซลล์หลอดเลือดด้วย

antibody ต่อ avb3 จะติดเฉพาะเส้นเลือดของมะเร็งเป็นส่วนใหญ่ เส้นเลือดปกติกลับยอมไม่ติด avb3 แสดงว่า avb3 เป็นเครื่องหมายที่แสดงถึงเซลล์หลอดเลือดที่ถูกกระตุ้น (activated endothelium)¹⁰³

ความสำคัญของการใช้ยับยั้งการสร้างเส้นเลือดขึ้นอยู่กับความจริงที่ว่า เซลล์หลอดเลือดของมะเร็ง แต่ละตำแหน่งและของมะเร็งต่างชนิดกัน อาจมีลักษณะที่แตกต่างกัน เซลล์หลอดเลือดของมะเร็งมีความหลากหลายในความสามารถในการจับกับลำดับ peptide ที่จำเพาะ¹⁰⁴ สิ่งอื่นๆ ที่เพิ่มขึ้นในเซลล์หลอดเลือดที่ถูกกระตุ้น ได้แก่ adhesion molecules เช่น E selectin¹⁰⁵ endoglin¹⁰⁶ กลัยโคโปรตีน เช่น prostate-specific membrane antigen¹⁰⁷ ED-B domain ของ fibronectin¹⁰⁸ และเอนไซม์ proteases ชนิดต่างๆ¹⁰⁹ ลักษณะที่เฉพาะตัวของเซลล์หลอดเลือดมะเร็งมีประโยชน์ไม่ใช่ แต่ในการใช้เป็นเป้าหมายของการรักษา แต่ยังใช้ในการตรวจวินิจฉัยโรคมะเร็งด้วยวิธีการทางรังสีวินิจฉัยได้อีกด้วย

การยับยั้งการสร้างเส้นเลือดโดยอินเตอเฟียร์รอน

อินเตอเฟียร์รอนแบ่งเป็น 3 ชนิด และมีความจำเพาะต่อสิ่งมีชีวิตแต่ละ species ประกอบด้วย อินเตอเฟียร์รอนอัลฟา สร้างโดยเซลล์เม็ดเลือดขาว อินเตอเฟียร์รอนเบต้าสร้างโดยเซลล์พังพืด (fibroblast) และอินเตอเฟียร์รอนแกมมาสร้างจากเซลล์ภูมิคุ้มกันถึงแม้ว่าอินเตอเฟียร์รอนอัลฟา และ เบต้า มีตัวรับประกัน (type I IFN receptor) และสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดรูปแบบการตอบสนองของเซลล์แบบเดียวกัน ปฏิกริยาของเซลล์บางชนิดถูกกระตุ้นโดยอินเตอเฟียร์รอนเบต้าเท่านั้นเนื่องจากการเติมกลุ่มฟอสเฟต (phosphorylation) ของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับตัวรับอินเตอเฟียร์รอน ทำให้เกิดการตอบสนองที่จำเพาะต่ออินเตอเฟียร์รอนเบต้าดังกล่าว¹¹⁰ นอกเหนือจากฤทธิ์ต้านไวรัสของอินเตอเฟียร์รอนที่ทราบกันดีแล้ว อินเตอเฟียร์รอนยังควบคุมการทำงานของชีววิทยาหลายประการ ได้แก่ การเจริญเติบโตของเซลล์¹¹¹ การวิวัฒนาการของเซลล์¹¹² การทำงานของยีนมะเร็ง¹¹³ ภูมิคุ้มกันของร่างกาย¹¹⁴ และการเกิดมะเร็ง¹¹⁵⁻¹¹⁷ อินเตอเฟียร์รอนสามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือดหลายขั้นตอน อินเตอเฟียร์รอนสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง^{118,119} ผลดังกล่าวพบเช่นเดียวกันต่อการแบ่งตัวของเซลล์หลอดเลือดในร่างกาย อินเตอเฟียร์รอนอัลฟายับยั้ง การกระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์หลอดเลือดโดย fibroblast growth factor¹²⁰ อินเตอเฟียร์รอนแกมมาสามารถยับยั้ง การแบ่งตัวของเซลล์หลอดเลือดได้เช่นเดียวกัน¹²¹ อินเตอเฟียร์รอนอัลฟา และเบต้า สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์หลอดเลือดขนาดเล็กของชั้นผิวหนัง¹²² และเซลล์หลอดเลือดหัวใจของมนุษย์

การใช้ยาอินเตอเฟียร์รอนที่ผลิตโดยวิธีพันธุวิศวกรรมศาสตร์ (recombinant IFNs) สามารถยับยั้งการสร้างเส้นเลือดในโรคต่างๆ อย่างไรก็ดี ได้แก่ เนื้องอกเส้นเลือด รวมทั้งเนื้องอกเส้นเลือดในทารก (infantile hemangioma)^{59,124,125} มะเร็ง Kaposi's sarcoma¹²⁶ เนื้องอกเซลล์ยักษ์ของขากรรไกร (giant cell tumor of the mandible)¹²⁷ และมะเร็งกระเพาะปัสสาวะ¹²⁸ เนื้อ

งอกเหล่านี้สร้างปัจจัยการกระตุ้นการสร้างเส้นเลือด bFGF จำนวนมากตรวจพบได้บ่อยในน้ำปัสสาวะหรือเลือดของผู้ป่วย^{129,130} อินโดเพียรอนอัลฟาและเบต้า แต่ไม่ใช่อินโดเพียรอน-แกมมา สามารถลดการสร้าง mRNA และโปรตีนของ bFGF ในเซลล์มะเร็งของมนุษย์ได้⁸ ยิ่งไปกว่านั้นพบว่าการฉีดอินโดเพียรอนอัลฟาสามารถลดการสร้าง bFGF ลดความหนาแน่นของเส้นเลือด และยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งกระเพาะปัสสาวะที่ปลูกเลี้ยงในหนูทดลองเล็ก (nude mice)¹³¹

การรักษาโดยการยับยั้งการสร้างเส้นเลือด

ความเข้าใจถึงการที่การสร้างเส้นเลือดในโรคมะเร็งมีความจำเป็นต้องการเจริญเติบโตของก้อนเนื้ออกและการแพร่กระจายโรคได้นำไปสู่การค้นพบสารประกอบหลายชนิดที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเส้นเลือด หนึ่งจำเป็นต้องเข้าใจว่าการสร้างเส้นเลือดไม่ได้เกิดเฉพาะในชบวนการเกิดโรค แต่เกิดในภาวะปกติเช่นเดียวกัน การสร้างเส้นเลือดในภาวะปกติจำเป็นในการสืบพันธุ์ การหายของแผล การมีรอบเดือน รวมทั้งโรคของเส้นเลือดหลายชนิด เช่นโรคเส้นเลือดหัวใจ โรคเส้นเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease) ดังนั้นการรักษาโรคมะเร็งด้วยการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดจึงต้องสร้างสมดุลระหว่างการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดของมะเร็ง และผลข้างเคียงที่อาจเกิดกับร่างกายผู้ป่วย

นอกเหนือจากผลข้างเคียงของการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดที่อาจเกิดต่อร่างกายแล้ว การรักษาวิธีนี้เป็นการรักษาแบบเรื้อรัง เนื่องจากการรักษาด้วยการยับยั้งเส้นเลือดออกแบบเพื่อยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ดังนั้นจึงจำเป็นต้องนิยามจุดหมายปลายทางที่วัดความสำเร็จของการรักษา ในการวัดการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดวิธีหนึ่งที่เป็นมาตรฐานคือ การวัดขนาดของก้อนมะเร็งที่ลดลงเกินร้อยละ 50 ภายในระยะเวลาไม่เกินเดือนที่รักษา อย่างไรก็ตามการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดมักให้ผลการตอบสนองแบบคงที่ (stable disease) ซึ่งในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดอาจถือว่าเป็นผลการรักษาที่ไม่ดีพอ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องกำหนดหลักการทางคลินิก หรือทางห้องปฏิบัติการในการวัดประสิทธิภาพของการรักษาแบบยับยั้งการสร้างเส้นเลือด

การที่การรักษาแบบยับยั้งการสร้างเส้นเลือด อาจไม่ลดขนาดของก้อนมะเร็งให้เล็กลงเหมือนที่พบในการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาเคมีบำบัด ดังนั้นจึงต้องให้การรักษาแบบต่อเนื่องเรื้อรัง ดังนั้นยาที่ใช้การบริหารยาได้ง่าย เช่น ในรูปยารับประทาน และมีผลข้างเคียงระยะยาวต่ำ การวัดประสิทธิภาพของยายับยั้งเส้นเลือดต้องใช้ระยะเวลาติดตามประเมินผลยาวนานกว่ายาเคมีบำบัด เนื่องจากการตอบสนองแบบคงที่อาจบอกได้ยากถ้าติดตามผลการรักษาในระยะเวลาสั้น

แน่นอนว่ามีรายงานการตอบสนองต่อยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดแบบสมบูรณ์ (complete remission) กล่าวคือก้อนมะเร็งหายหมดหลังการรักษาในสัตว์ทดลอง^{61,132} อย่างไรก็ตามผลการตอบสนองแบบสมบูรณ์พบได้น้อยมาก และการศึกษาส่วนใหญ่พบว่ายายับยั้งการสร้างเส้นเลือดนำไปสู่การยับยั้งการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็ง^{133,134} ดังนั้นผู้อ่านจึงควรวิเคราะห์

และแปลผลการศึกษาต่างๆ อย่างเหมาะสม และระวังการสร้างความคิดหวังที่ไม่เป็นจริง ตัวอย่างเช่น ตำแหน่งที่ฉีดเซลล์มะเร็งในการทดลองการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดของมะเร็งมีความสำคัญในการแปลผลการทดลองเซลล์หลอดเลือดในอวัยวะต่างๆ มีลักษณะแตกต่างกัน¹⁰⁴ และการรักษาที่ได้ผลที่อวัยวะหนึ่งอาจไม่ได้ผลในตำแหน่งอื่นๆ ยิ่งไปกว่านี้ยังพบว่าลักษณะการเจริญเติบโตของมะเร็งในการทดลองขึ้นกับตำแหน่งที่ฉีดเซลล์มะเร็งเข้าไป¹³⁵ ดังนั้นแบบของการศึกษาประเมินผลการยับยั้งการสร้างเส้นเลือดจึงควรเป็นแบบ orthotopic ซึ่งมะเร็งเจริญเติบโตในสิ่งแวดล้อมที่เหมาะสมของสัตว์ทดลอง นอกจากนี้การออกแบบการทดลองหรืออ่านจากวารสารจำเป็นต้องพิจารณาว่าการศึกษาดทดลอง การรักษาแบบยับยั้งเส้นเลือดนั้นเป็นแบบไหน ได้แก่

1. ยาป้องกันมะเร็ง (chemopreventive agent) ให้ยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดก่อนฉีดเซลล์มะเร็งเข้าไปในสัตว์ทดลอง
2. การรักษาเสริม (adjuvant therapy) ให้ยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดในสัตว์ทดลองที่มีปริมาณเซลล์มะเร็งเพียงเล็กน้อย เช่น ให้ยาทันทีหลังการฉีดเซลล์มะเร็งเข้าไปในสัตว์ทดลอง
3. การรักษา (therapeutic modality) เป็นการศึกษาทดลองวัดผลของยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดในสัตว์ทดลองที่เซลล์มะเร็งที่ฉีดเข้าไปเจริญเติบโตเป็นก้อนมะเร็งเรียบร้อยแล้ว

การศึกษาก่อนการตอบสนองต่อการรักษาแบบยับยั้งการสร้างเส้นเลือดจำเป็นต้องกำหนดจุดหมายปลายทาง (end points) ของการรักษาก่อนจะเริ่มต้นการศึกษา นิยามวัดขนาดของก้อนมะเร็งก่อนการให้ยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดและเมื่อการศึกษาสิ้นสุด การวัดผลระหว่างทำการศึกษามีสามารถตัดสินเนื้อมะเร็งที่ได้รับยามาตรวจวิเคราะห์นับจำนวนเส้นเลือด

ข้อมูลการศึกษาก่อนคลินิกพบว่าสามารถเพิ่มประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัดเมื่อใช้ร่วมกับยายับยั้งการสร้างเส้นเลือด¹³⁶ การศึกษาทางคลินิกในปัจจุบันนี้มักออกแบบการศึกษาผลของยาเคมีบำบัดเปรียบเทียบกับการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยายับยั้งการสร้างเส้นเลือด ความสำเร็จของการศึกษาการใช้ยายับยั้งยีนมะเร็ง her-2 ในมะเร็งเต้านมที่ชื่อยา herceptin ร่วมกับยาเคมีบำบัดในผู้ป่วยมะเร็งเต้านมระยะที่เป็นมาก¹³⁷ ทำให้เป็นแนวคิดในการศึกษาการใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกับยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดในโรคมะเร็ง การศึกษาการใช้ยาร่วมกันแบบนี้ทำให้สามารถวัดประสิทธิภาพของยาเคมีบำบัด เช่น การยุบตัวเล็กลงของก้อนมะเร็ง และเพิ่มการมีชีวิตของผู้ป่วยทำให้สามารถวัดผลของยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดได้รวดเร็วขึ้น (ตารางที่ 3)

วิธีการอื่นที่ยับยั้งการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งอาจทำได้โดยพัฒนาที่มีเป้าหมายยับยั้งเส้นเลือดโดยตรง (antivascular targeting strategies) ตัวอย่างเช่น ยายับยั้งการจับ tubulin (tubulin-binding agents)¹³⁸ เช่นยา combrestatin A-4^{139,140} antibodies ที่จับ tissue factor ของเส้นเลือดที่สร้างใหม่ ทำให้เกิดการแข็งตัวเป็นลิ่มเลือดในเส้นเลือดนั้นๆ¹⁴¹ ยาทำลายเซลล์หลอดเลือดที่สร้างใหม่ด้วยกลไกต่างหลายวิธี¹³⁹ มีผลทำให้เส้นเลือดฝ่อและเซลล์มะเร็งที่เลี้ยงโดยเส้นเลือด เหล่านี้ตายไปด้วยเพราะขาดเลือดมาเลี้ยง วิธีดังกล่าวต้องแก้ปัญหาที่ยาอาจมีพิษหรือผล

ตารางที่ 3 ตัวอย่างยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดมะเร็งที่อยู่ในระหว่างการวิจัยทางคลินิก

กลไกการยับยั้งการสร้างเส้นเลือด	การออกฤทธิ์จำเพาะ	รายละเอียด
ยายับยั้งการสลาย matrix Marimastat ยายับยั้งเซลล์หลอดเลือดโดยตรง Thalidomide Squalamine Endostatin TNP - 40 ยายับยั้งตัวกระตุ้นการสร้างเส้นเลือด SU 5416 SU 6668 Interferon - alpha C 225 Anti - VEGF antibody	ยับยั้งเอนไซม์ matrix metalloproteinase ทุกชนิด ไม่ทราบแน่นอน ยับยั้ง NHE 3 ซึ่งเป็นตัวกลางแลกเปลี่ยนออกซิเจนและไฮโดรเจน ยับยั้งโปรตีนที่ต่อต้านการตายของเซลล์ Bcl - 2 และ Bcl - X _L ยับยั้งเอนไซม์ methionine aminopeptidase - 2 ทำให้ วัฏจักรของเซลล์หยุดในเซลล์หลอดเลือด ยับยั้งสัญญาณจาก VEGF ยับยั้งสัญญาณจากตัวรับ VEGF FGF และ PDGF กระตุ้นเซลล์ NK ลดการสร้าง bFGF และ VEGF ยับยั้งตัวรับ epidermal growth factor (EGFR) ยับยั้งการสร้างเส้นเลือดทางอ้อม จับและยับยั้ง VEGF	ยาที่ได้จากการสังเคราะห์ สังเคราะห์จากกรดกลูตามิคสารสกัดจากตับปลาหมา (dog fish) (ปัจจุบันสังเคราะห์ได้แล้ว) แยกมาจากเซลล์เนื้องอกเส้นเลือดของหนู murine hemangioendothelioma cell) สามารถผลิตจากยีสต์ Pichia Pastori ได้โดยวิธีพันธุวิศวกรรมศาสตร์ ได้จาก Fumagillin Tyrosine kinase inhibitor Tyrosine kinase inhibitor ผลิตจากเซลล์เม็ดเลือดขาวเพาะเลี้ยงที่กระตุ้นด้วยไวรัส Monoclonal antibody Monoclonal antibody

ตัวย่อ : VEGF vascular endothelial growth factor

FGF fibroblast growth factor

PDGF platelet - derived growth factor

NK natural killer

BFGF basic fibroblast growth factor

EGFR epidermal growth factor re

ข้างเคียงต่อเส้นเลือดปกติ¹⁴¹ วิธีที่อาจได้ประโยชน์ คือการใช้วิธีการทางและอนุชีววิทยา ศึกษา ค้นหายีนที่จำเพาะต่อเซลล์หลอดเลือดที่สร้างใหม่ในก้อนมะเร็งและใช้เป็นเป้าหมายในการรักษา เช่น ผลิต antibody ที่จำเพาะที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ

ยาเคมีบำบัดมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเส้นเลือดในร่างกาย ในสัตว์ทดลองทำได้ง่ายโดยตัดชิ้น เนื้อมาตรวจและวัดความเปลี่ยนแปลงต่างๆ ที่เกิด ได้แก่ จำนวนของเส้นเลือด ลักษณะของเส้น เลือดการมีชีวิตของเซลล์หลอดเลือด หรือการตาย (apoptosis) ของเซลล์หลอดเลือด เครื่อง หมายแสดงการสร้างเส้นเลือด เช่น VEGF bFGF และ IL-8 การตัดชิ้นเนื้อตรวจเป็นระยะๆ ใน ผู้ป่วยอาจทำได้ลำบากหรือไม่เหมาะสม ดังนั้นจึงมีการพัฒนาวิธีการตรวจอย่างอื่นที่วัดผลของยา ยับยั้งเส้นเลือดในผู้ป่วย ได้แก่ การตรวจทางรังสีวินิจฉัย เช่น การตรวจสนามแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging) และการตรวจคลื่นเสียงสะท้อนแรงสูง (doppler ultrasound) เพื่อวัดการเปลี่ยนแปลง เพื่อวัดการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดที่มาเลี้ยงก้อนมะเร็ง โครงสร้างของ เส้นเลือด และการซึมซาบ (permeability) ของหลอดเลือด วิธีต่างๆ เหล่านี้อาจมีประโยชน์ในการ วัดประสิทธิภาพของยายับยั้งการสารเส้นเลือด¹⁴²⁻¹⁴⁵

ผลข้างเคียงของการรักษาระยะยาวด้วยยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดอาจไม่ปรากฏใน ระหว่างการศึกษาทางคลินิกหรือในสัตว์ทดลองในระยะแรก แต่อาจปรากฏในภายหลังเมื่อให้ยา เป็นเวลายาวนานก็ได้ตัวอย่างเช่น การพบการเกิดการเกร็งของแขนขา (spastic diplegia) ในเคส ที่เป็นโรคเนื้องอกของเส้นเลือดของทารก (infantile hemangioma) ที่รักษาด้วยยาอินเดอเฟียรอน อัลฟานานกว่าหนึ่งปี¹⁴⁶ การพบความสัมพันธ์ระหว่างระบบแข็งตัวและสลายตัวของลิ่มเลือดและ การสร้างเส้นเลือด⁶⁶ ทำให้อาจเป็นไปได้ที่ยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดอาจมีผลต่อระบบแข็งตัวหรือ สลายตัวของลิ่มเลือด ทำให้อาจเกิดผลข้างเคียงเลือดแข็งตัวผิดปกติหรือเลือดออกง่ายก็ได้และ อาจทำให้ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดกำเริบได้โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ ผลในผู้ป่วย มะเร็งที่รักษาด้วยยายับยั้งการสร้างเส้นเลือด อาจร้ายกว่าปกติ การสร้างเส้นเลือดของระบบสืบ พันธุ์ผิดปกติไป เช่น การพัฒนาของ corpus luteum ในผู้หญิง และการสร้างเส้นเลือดของทารกใน ครรภ์ผิดปกติการเจริญเติบโตของเด็กที่รักษาด้วยยายับยั้งการสร้างเส้นเลือดอาจมีผิดปกติ¹⁴⁷ ดังนั้นจึงควรพัฒนายายับยั้งการสร้างเส้นเลือดที่จำเพาะต่อเส้นเลือดของมะเร็ง โดยอาศัยหลักการที่ ว่าลักษณะโครงสร้างของเส้นเลือดมะเร็งแตกต่างจากเส้นเลือดปกติ

การใช้การยับยั้งการสร้างเส้นเลือดรวมกับการรักษาโรคมะเร็งอื่น ๆ

การใช้ยายับยั้งการสร้างเส้นเลือด เช่น TNP- 470 ร่วมกับยาเคมีบำบัด เช่น ยาซีสพลา- ดิน พาคลิแทกเซล และ ซียคลอเฟอสฟาไมด์ สามารถเสริมฤทธิ์รักษาโรคมะเร็งของยาเคมีบำบัด¹³⁶ ประสิทธิภาพของการรักษาร่วมกันยังพบได้ในการใช้ยาร่วมกับรังสีรักษา

วิธีการพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งวิธีใหม่คือค้นหาการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในการเจริญ เติบโตของเซลล์มะเร็ง การสร้างเส้นเลือดเป็นเพียงขั้นตอนหนึ่งในการเจริญเติบโตและแพร่

กระจายของโรคมะเร็งควรค้นหาการเปลี่ยนแปลงของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต การป้องกันการตายของเซลล์มะเร็ง และการลุกลามแพร่กระจายโรค เพื่อพัฒนาใช้เป็นเป้าหมายในการรักษาโรค การค้นพบการวิเคราะห์ยีนด้วยเทคโนโลยี genechip ทำให้การศึกษาความแตกต่างระหว่างเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติโดยวิเคราะห์ รอยนิ้วมือ (fingerprint) ของดีเอ็นเอ ได้สะดวกและรวดเร็ว และใช้พัฒนาวิธีการรักษาโรคมะเร็งที่จำเพาะเจาะจงต่ออณูที่เกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งโดยตรง ย้ายยีนการสร้างเส้นเลือดอาจเป็นวิธีการรักษาทางชีวบำบัดวิธีหนึ่งร่วมกับการรักษาอื่นๆ เช่น การรักษาโรคโดยการยับยั้งปัจจัยกระตุ้นการเจริญเติบโตของมะเร็ง (anti-growth factor therapy) หรือยาที่กระตุ้นการตาย (apoptosis) ของเซลล์มะเร็งและเซลล์หลอดเลือดของมะเร็ง

บทสรุป

การสร้างเส้นเลือดเป็นขบวนการที่จำเป็นสำหรับการเจริญเติบโตของก้อนมะเร็งต้นกำเนิด (primary tumor) และมะเร็งที่แพร่กระจาย รวมทั้งมะเร็งของเม็ดเลือดความเข้าใจถึงหลักการพื้นฐานทางชีววิทยาของการสร้างเส้นเลือด นำไปสู่การพัฒนาวิธีการพยากรณ์โรค tumor markers เทคนิคทางรังสีวินิจฉัย และวิธีการรักษาโรคมะเร็งต่างๆ ความท้าทายของเรื่องนี้อยู่ที่การรวบรวมผสมผสานความรู้เหล่านี้ไปสู่การดูแลผู้ป่วยมะเร็งทุกชนิดในระยะต่างๆ ของโรค ความเข้าใจถึงพื้นฐานทางชีววิทยาของการสร้างเส้นเลือดและชีววิทยาโรคมะเร็ง จะนำไปสู่วิธีใหม่ๆ ในการรักษาโรคมะเร็ง

References :

1. Fidler IJ, Ellis L.M. The implications of angiogenesis to the biology and therapy of cancer metastasis. *Cell* 1994;79:185.
2. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nature Med* 1995;1:27.
3. Liotta LA, Steeg PS, Stetler-Stevenson WG. Cancer metastasis and angiogenesis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cell* 1991;64:327.
4. Anerbach W, Auerbach R. Angiogenesis inhibition: a review. *Pharmacol Ther* 1994;63:265.
5. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 1996;86:353.
6. Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983.
7. Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 1989;84:1470.
8. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;84:1470.
9. Gospodarowicz D, Abraham JA, Schilling J. Isolation and characterization of a vascular endothelial cell mitogen produced by pituitary-derived folliculo stellate cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:7311.
10. Thomas KA. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. *J Biol Chem* 1996;271:603.
11. Dvorak HF, Nagy JA, Berse B, et al. Vascular permeability factor, fibrin, and the pathogenesis of tumor stroma formation. *Ann NY Acad Sci* 1992;667:101.
12. Ziegler BL, Valtieri M, Porada GA, et al. KDR receptor: a key marker defining hematopoietic stem cells. *Science* 1999;285:1553.
13. Ferrer FA, Muller LJ, Lindquist R, et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptors in human prostate cancer. *Urology* 1999;53:567.
14. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res* 2000;60:203.
15. Olofsson B, Korpelainen E, Pepper MS, et al. Vascular endothelial growth factor B (VEGF-B) binds to VEGF receptor-1 and regulates plasminogen activator activity in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:11709.
16. Tsurusaki T, Kanda S, Sakai H, et al. Vascular endothelial growth factor-C expression in human prostatic carcinoma and its relationship to lymph node metastasis. *Br J Cancer* 1999;80:309.
17. Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors, and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 1999;9:211.
18. Salven P, Lymboussaki A, Heikkila P, et al. Vascular endothelial growth factors VEGF-B and VEGF-C are expressed in human tumors. *Am J Pathol* 1998;153:103.
19. Lymboussaki A, Partanen TA, Olofsson B, et al. Expression of the vascular endothelial growth factor C receptor VEGFR-3 in lymphatic endothelium of the skin and in vascular tumors. *Am J Pathol* 1998;153:395.
20. Marconcini L, Marchio S, Morbidelli L, et al. c-Fos-induced growth factor / vascular endothelial growth factor D induces angiogenesis in vivo and in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:9671.
21. Achen MG, Jeltsch M, Kukk E, et al. Vascular endothelial growth factor D (VEGF-D) is a ligand for the tyrosine kinases VEGF receptor 2 (Flk1) and VEGF receptor 3 (Flt4). *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:9671.
22. Meyer M, Clasuss M, Lepple-Wienhues A, et al. A novel vascular endothelial growth factor encoded by Orf virus, VEGF-E, mediates angiogenesis via signaling through VEGFR-2 (KDR) but not VEGFR-1 (Flt-1) receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 1999;18:363.
23. Ogawa S, Oku A, Suwano A, et al. A novel type of vascular endothelial growth factor, VEGF-E (NZ-7 VEGF), preferentially utilizes KDR/Flk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain. *J Biol Chem* 1998;273:31273.
24. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Dengler TJ, et al. Direct actions of angiopoietin-1 on human endothelium: evidence for network stabilization, cell survival, and interaction with other angiogenic growth factors. *Lab Invest* 1999;79:213.
25. Davis S, Yancopoulos GD. The angiopoietins: Yin and Yang in angiogenesis. *Curr Topics Microbiol Immunol* 1999;237:173.

26. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, et al. Vessel cooperation, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF, *Science* 1999;284:1994.
27. Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev* 1999;13:1055.
28. Patan S, TIE1 and TIE2 receptor tyrosine kinases inversely regulate embryonic angiogenesis by the mechanism of intussusceptive microvascular growth. *Microvasc Res* 1998;56:1.
29. Suri C, Jones PF, Patan S, et al. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE 2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell* 1996;87:1171.
30. Moore BB, Arenberg DA, Addison CL, Keane MP, Strieter RM. Tumor angiogenesis is regulated by CXC chemokines. *J Lab Clin Med* 1998;132:92.
31. Kumar R, Yoneda J, Bucana CD, Fidler IJ. Regulation of distinct steps of angiogenesis by different angiogenic molecules. *Int J Oncol* 1998;12:749.
32. Polverini PJ, Leibovich JS. Induction of neovascularization in vivo and endothelial proliferation in vitro by tumor-associated macrophages. *Lab Invest* 1984;51:635.
33. Sunderkotter C, Steinbring K, Goebeler M, et al. Macrophages and angiogenesis. *J Leukoc Biol* 1994;55:410.
34. Leek RD, Harris AL, Lewis CE. Cytokine networks in solid human tumors: regulation of angiogenesis. *J Leukoc Biol* 1994;56:423.
35. Gutman M, Singh RK, Yoon S, et al. Leukocyte-induced angiogenesis and subcutaneous growth of B13 melanoma. *Cancer Biother* 1994;9:163.
36. Noh R, Karp GI, Devereaux DF. The effect of doxorubicin and mitoxanthrone on wound healing. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;29:141.
37. Fidler IJ. Modulation of the organ microenvironment for the treatment of cancer metastasis (Editorial). *J Natl Cancer Inst* 1995;84:1588.
38. Takahashi Y, Bucana CD, Liu W, et al. Platelet derived endothelial cell growth factor in human colon cancer angiogenesis: role of infiltrating cells. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1146.
39. Polverini PJ. How the extracellular matrix and macrophages contribute to angiogenesis dependent diseases. *Eur J Cancer* 1996;32A:2430.
40. DiPietro LA, Polverini PJ. Angiogenic macrophages product the angiogenic inhibitor thrombospondin I. *Am J Pathol* 1993;143:678.
41. Lingen MW, Polverini PJ, Bouck N. Retinoic acid induces cells cultured from oral squamous cell carcinomas to become antiangiogenic. *Am J Pathol* 1996;149:249.
42. O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 1994;79:315.
43. Dong Z, Kumar R, Yang X, Fidler IJ. Macrophage-derived metalloelastase is responsible for the generation of angiostatin in Lewis lung carcinoma. *Cell* 1997;88:801.
44. Shweiki D, Itin A, Stoffer D, Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843.
45. Levy AP, Levy NS, Wegner S, Goldberg MA. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J Biol Chem* 1995;270:13333.
46. Griffiths L, Dachs GU, Bicknell R, Harris AL, Stratford IJ. The influence on oxygen tension and pH on the expression of platelet-derived endothelial cell growth factor-thymidine phosphorylase in human breast tumor cells grown in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1997;57:570.
47. Hartmann A, Kunz M, Kostlin S, et al. Hypoxia-induced up-regulation of angiogenin in human malignant melanoma. *Cancer Res* 1999;59:1578.
48. Desbaillets I, Diserens AC, Trobolet N, Hamou MF, Meir EGV. Upregulation of interleukin 8 by oxygen-deprived cells in glioblastoma suggests a role in leukocyte activation, chemotaxis, and angiogenesis. *J Exp Med* 1997;186:1201.
49. Akagi Y, Liu W, Wie K, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by insulin-like growth factor-I. *Cancer Res* 1998;58:4008.
50. Akagi Y, Liu W, Xie K, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human colon cancer by interleukin-1. *Br J Cancer* 1999;80:150b.
51. Tsai JC, Goldman CK, Gillespie GY. Vascular endothelial growth factor in human glioma cell lines: induced secretion by EGF, PDGF-BB, and bFGF. *J Neurosurg* 1995;82:864.

52. Ellis LM, Staley CA, Liu W, et al. Downregulation of vascular endothelial growth factor in a human colon carcinoma cell line transfected with an antisense expression vector specific for c-src. *J Biol Chem* 1998;273:1052.
53. Bouvet M, Ellis LM, Nishizaki M, et al. Adenovirally mediated wild-type p53 gene product inhibits vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor expression in renal cell carcinoma by blocking protein kinase C pathway. *J Biol Chem* 1997;272:27509.
54. Pal S, Claffey KP, Dvorak HF, Mukhopadhyay D. The von Hippel-Lindau gene product inhibits vascular permeability factor-vascular endothelial growth factor expression in renal cell carcinoma by blocking protein kinase C pathway. *J Biol Chem* 1997;272:27509.
55. Levy AP, Levy NS, Goldberg MA. Hypoxia-induce protein binding to vascular endothelial growth factor mRNA and its modulation by the von Hippel-Lindau protein. *J Biol Chem* 1996;271:25492.
56. Dameron KM, Volpert OV, Tainsky MA, Bouk N. Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of thrombospondin-1. *Science* 1994;265:1502.
57. Tolsma SS, Volpert OV, Good DJ, et al. Peptides derived from two separate domains of the matrix protein thrombospondin-1 have anti-angiogenic activity. *J Cell Biol* 1993;122:497.
58. Singh RK, Gutman M, Bucana CD, et al. Interferons alpha and beta downregulate the expression of basic fibroblast growth factor in human carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:4562.
59. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alpha-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-1463.
60. Clapp C, Martial JA, Guzman RC, Rentier-Delrue F, Weiner RI. The 16-kilodalton N-terminal fragment of human prolactin is a potent inhibitor of angiogenesis. *Endocrinology* 1993;133:1292.
61. O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 1997;88:277.
62. Zhai Y, Ni, Jiang GW, et al. VEGI, a novel cytokine of the tumor necrosis factor family, is an angiogenesis inhibitor that suppresses the growth of colon carcinomas in vivo. *FASEB J* 1999;13:181.
63. Pie SE, Yao L, Jones KD, et al. Vasostatin, a calreticulin fragment, inhibits angiogenesis and suppresses tumor growth. *J Exp Med* 1998;188:2349.
64. Vasquez F, Hastings G, Ortega MA, et al. METH-1, a human ortholog of ADAMTS-1, and METH-2 are members of a new family of proteins with angiogenic activity. *J Biol Chem* 1999;274:23349.
65. Gupta SK, Hassel T, Singh JP. A potent inhibitor of endothelial cell proliferation is generated by proteolytic cleavage of the chemokine platelet factor 4. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7799.
66. O'Reilly MS, Pirie-Shepherd S, Lane WS, Folkman J. Antiangiogenic activity of the cleaved conformation of the Serpin antithrombin III. *Science* 1999;285:1926.
67. Folkman J. Angiogenesis inhibitors generated by tumors. *Mol Med* 1995;1:120.
68. Rak J, Mitsuhashi Y, Bayko L, et al. Mutant ras oncogenes upregulate VEGF/VPF expression: implications for induction and inhibition of tumor angiogenesis. *Cancer Res* 1995;55:4575.
69. Vitoria-Petit AM, Rak J, Hung MC, et al. Neutralizing antibodies against EGF and ErbB-2/neu receptor tyrosine kinases downregulate VEGF production by tumor cells in vitro and in vivo: angiogenic implications for signal transduction therapy of solid tumors. *Am J Pathol* 1997;151:1523.
70. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1.
71. Gasparini G, Weidner N, Bevilacqua P, et al. Tumor microvessel density, p53 expression, tumor size, and peritumoral lymphatic vessel invasion are relevant prognostic markers in node-negative breast carcinoma. *J Clin Oncol* 1994;12:454.
72. Weidner N, Folkman J, Pozza F, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1875.
73. Toi M, Dashitani J, Tominaga T. Tumor angiogenesis is an independent prognostic indicator in primary breast carcinoma. *Int J Cancer* 1993;55:371.
74. Obermair A, Czerwenka K, Kurz al, Kaider A, Sevela P. Tumoral vascular density in breast tumors and their effect on recurrence-free survival. *Chirurg* 1994;65:611.
75. Visscher DW, Smilantetz S, Drozdowicz S, Wykes SM. Prognostic significance of image morphometric microvessel enumeration on breast carcinoma. *Anal Quant Cytol. Histol* 1993;15:88.

76. Horak ER, Leek R, Dlenk N, et al. Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as an indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 1992;340:1120.
77. Bosari S, Lee AKC, DeLellis RA, et al. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 1992;23:755.
78. Axelsson K, Ljung BM, Moore DH 2nd, et al. Tumor angiogenesis as a prognostic assay for invasive ductal breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992;87:997.
79. Hall N, Fish D, Hunt N, et al. Is the relationship between angiogenesis and metastasis in breast cancer real? *Surg Oncol* 1992;1:223.
80. Van Hoef ME, Knox WF, Dhesi SS, Howell A, Schor AM. Assessment of tumour vascularity as a prognostic factor in lymph node negative invasive breast cancer. *Eur J Cancer* 1993;29A:1141.
81. Weidner N, Carroll PR, Flax J, Flumenfeld W, Folkman J, Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate carcinoma. *Am J Pathol* 1993;143:401.
82. Takahashi Y, Cleary KR, Mai M, et al. Significance of vessel count and vascular endothelial growth factor and its receptor (KDR) in intestinal-type gastric cancer. *Clin Cancer Res* 1996;2:1679.
83. Takahashi Y, Kitadai Y, Bucana CD, Cleary KR, Ellis LM. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res* 1995;55:3964.
84. Maeda K, Chung YS, Takatsuka S, et al. Tumour angiogenesis and tumour cell proliferation as prognostic indicators in gastric carcinoma. *Br J Cancer* 1995;72:319.
85. Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, Rothenberg ML, Meriono MJ. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 1995;147:33.
86. Graham CH, Rivers J, Derbel RS, Stankiewicz KS, White WL. Extent of vascularization as a prognostic indicator in thin (<0.75 mm) malignant melanomas. *Am J Pathol* 1994;145:510.
87. Ellis LM, Fidler IJ. Angiogenesis and breast cancer metastasis. *Lancet* 1995;346:388.
88. Fidler IJ. Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis. *Cancer Res* 1978;38:2651.
89. Fidler IJ. Critical factor in the biology of human cancer metastasis: twenty-eighth GHA Clowes Memorial Award Lecture. *Cancer Res* 1990;50:6130.
90. Fidler IJ, Hart IR. Biological diversity in metastatic neoplasms: origins and implications. *Science* 1982;217:998.
91. Liotta LA, Stetler-Stevenson WG. Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation [Review]. *Cancer* 1991;51L5054s.
92. Poste G, Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis. *Nature* 1979;283:139.
93. Kitadai Y, Ellis LM, Takahashi Y, et al. Multiparametric in situ mRNA hybridization analysis to detect metastasis-related genes in surgical specimens of human colon carcinomas. *Clin Cancer Res* 1995;1:1095.
94. Singh RK, Bucana CD, Gutman M, et al. Organ site-dependent expression of basic fibroblast growth factor in human renal cell carcinoma cells. *Am J Pathol* 1994;145:365.
95. Vermeulen PB, Gasparini G, Fox SB, et al. Quantification of angiogenesis in solid human tumours: an international consensus on the methodology and criteria of evaluation. *Eur J Cancer* 1996;32A:2474.
96. Makris A, Powles TJ, Kakolyris S, et al. Reduction in angiogenesis after neoadjuvant chemoendocrine therapy in patients with operable breast carcinoma. *Cancer* 1999;85:1996.
97. Angeletti CA, Lucchi M, Fontanini G, et al. Prognostic significance of tumoral angiogenesis in completely resected late stage lung carcinoma (stage IIIA-N2): impact of adjuvant therapies in a subset of patients at high risk of recurrence. *Cancer* 1996;78:409.
98. Viens P, Jacquemier J, Bardou VJ, et al. Association of angiogenesis and poor prognosis in node-positive patients receiving anthracycline-based adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1999;54:205.
99. Gasparini G, Harris AL. Clinical importance of the determination of tumor angiogenesis in breast carcinoma: much more than a new prognostic tool. *J Clin Oncol* 1995;13:765.
100. Gasparini G, Toi M, Miceli R, et al. Clinical relevance of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase in patients with node-positive breast cancer treated with either adjuvant chemotherapy or hormone therapy. *Cancer J Sci Am* 1999;5:101.

101. Brooks PC, Toi M, Miceli R, et al. Integrin $\alpha_v\beta_3$ antagonists promote tumor regression by inducing apoptosis of angiogenic blood vessels. *Cell* 1994;79:1157.
102. Stromblad S, Cheresh DA. Cell adhesion and angiogenesis. *Trends Cell Biol* 1996;6:462.
103. Gasparini G, Brooks PC, Biganzoli E, et al. Bascular integrin $\alpha_v\beta_3$: a new prognostic indicator in breast cancer. *Clin Cancer Res* 1998;4:2625.
104. Pasqualini R, Ruoslahti E. Organ targeting in vivo using phage display peptide libraries. *Nature* 1996;380:364.
105. Bischoff J. Approaches to studying cell adhesion molecules in angiogenesis. *Trends Cell Biol* 1995;5:69.
106. Burrows FJ, Derbyshire EJ, Tazzari PI, et al. Upregulation of endoglin vascular endothelial cells in human solid tumors: implications for diagnosis and therapy. *Clin Cancer Res* 1995;1:1623.
107. Chang SS, Recuter VE, Heston WD, et al. Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. *Cancer Res* 1999;59:3192.
108. Neri D, Carmemolla B, Nissim A, et al. Targeting by affinity-matured recombinant antibody fragments of an angiogenesis associated fibronectin isoform. *Nat Biotechnol* 1997;15:1271.
109. Hiraoka N, Allen E, Apel IJ, Gyetko MR, Weiss SJ. Matrix metalloproteinases regulate neovascularization by acting as pericellular fibrinolysins. *Cell* 1998;95:365.
110. Uze G, Lutgalla G, Morgensen KE. α and β Interferons and their receptors and their friends and relations. *J Interferon Cytokine Res* 1995;15:3.
111. Tamm I, Lin SL, Pfeffer LM, et al. Interferons α and β as cellular regulatory molecules. In: Gresser I, ed. *Interferon* 9 London: Academic Press, 1987:13.
112. Rossi G. Interferons and cell differentiation. In: Gresser I, ed. *Interferon* 6 London: Academic Press, 1985:31.
113. Reznitzky D, Yarden A, Zipori D, et al. Autocrine β -related interferon controls c-myc suppression and growth arrest during hematopoietic cell differentiation. *Cell* 1986;46:31.
114. Strander H. Interferon treatment of human neoplasia: effects on the immune system. *Adv Cancer Res* 1986;46:36.
115. Ferrantini M, Proietti E, Santodonato L, et al. α 1-Interferon gene transfer into metastatic Friend leukemia cells abrogated tumorigenicity in immunocompetent mice: antitumor therapy by means of interferon-producing cells. *Cancer Res* 1993;53:1107.
116. Gresser I, Belardelli F, Maury C, et al. Injection of mice with antibody to interferon enhances the growth of transplantable murine tumors. *J Exp Med* 1983;158:2095.
117. Gutterman JU. Cytokine therapeutics: lessons from interferon α *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91:1198.
118. Johns TG, Mackay IR, Callister KA, et al. Antiproliferative potencies of interferons on melanoma cell lines and xenografts; higher efficacy of interferon- β *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1185.
119. Sica G, Gabbroni L, Castagnetta L, et al. Antiproliferative effect of interferons on human prostate carcinoma cell lines. *Urol Res* 1989;17:111.
120. Heyns AP, Eldor A, Vlodavsky I, et al. The antiproliferative effect of interferon and the mitogenic activity of growth factors are independent cell cycle events. *Exp Cell Res* 1985;161:297.
121. Friesel R, Komoriya A, Maciag T. Inhibition of endothelial cell proliferation by gamma interferon. *J Cell Biol* 1987;104:689.
122. Ruszczak Z, Detmar M, Imcke E, Imcke E, et al. Effects of rIFN- α , β , γ On the morphology, proliferation, and cell surface antigen expression of human dermal microvascular endothelial cells in vitro. *J Invest Dermatol* 1990;95:693.
123. Hicks C, Breit SN, Penny R. Response of microvascular endothelial cells to biological response modifiers. *Immunol Cell Biol* 1989;67:271.
124. Orchard PJ, Smith GM, Woods WG. Treatment of hemangioendothelomas with interferon- α . *Lancet* 1989;2:565.
125. White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, et al. Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon α -2a *N Engl Med* 1989;320:1197.
126. Mitsuyasu RT. Interferon α in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Br J Haematol* 1991;79:69.
127. Kaban LB, Muliken JB, Ezekowitz RA, et al. Antiangiogenic therapy of a recurrent giant cell tumor of the mandible with interferon α -2a. *Pediatrics* 1999;103:1145.

128. Stadler WM, Kuzel TM, Raghavan D, et al. Metastatic bladder cancer: advances in treatment. *Eur J Cancer* 1997;33:23.
129. Nguyen M, Watanabe H, Budson AE, et al. Elevated levels of an angiogenic peptide, basic fibroblast growth factor, in the urine of patients with a wide spectrum of cancers. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:356.
130. Nanus DM, Schmitz-Drager BJ, Motzer RJ, et al. Expression of basic fibroblast growth factor in primary human renal tumors: correlation with poor survival. *J Natl Cancer Inst* 1994;85:1597.
131. Dinney CPN, Bielenberg DR, Reich R, et al. Inhibition of basic fibroblast growth factor expression, angiogenesis, and growth of human bladder carcinoma in mice by systemic interferon-alpha administration. *Cancer Res* 1998;58:808.
132. Lode HN, Moehler T, Xiang R, et al. Synergy between an antiangiogenic integrin alpha antagonist and an antibody-cytokine fusion protein eradicates spontaneous tumor metastases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;95:1789.
133. Warren RS, Yuan H, Matli MR, Gillett NA, Ferrara N. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver metastasis. *J Clin Invest* 1995;95:1789.
134. Shaheen RM, Davis DW, Liu W, et al. Antiangiogenic therapy targeting the tyrosine kinase receptor for vascular endothelial growth factor receptor inhibits the growth of colon cancer liver metastasis and induces tumor and endothelial cell apoptosis. *Cancer Res* 1999;59:5412.
135. Takahashi Y, Mai M, Wilson MR, et al. Site-dependent expression of vascular endothelial growth factor, angiogenesis and proliferation in human gastric carcinoma. *Int J Oncol* 1996;8:701.
136. Teicher BA. Potentiation of cytotoxic cancer therapies by antiangiogenic agents. In: Teicher BA, ed. *Antiangiogenic agents in cancer therapy*. Totowa, NJ: Humana Press, 1999;277.
137. Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor-enhanced chemosensitivity using recombinant humanized anti-p 185HER2/neu monoclonal antibody plus cis-platin in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998;16:2659.
138. Chaplin DJ, Pettit GR, Parkins CS, Hill SA. Antivascular approaches to solid tumour therapy: evaluation of tubulin binding agents. *Br J Cancer* 1996;74(Suppl 27):S86.
139. Dark GG, Hill SA, Prise VE, et al. Combretastatin A-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature. *Cancer Res* 1997;57:1829.
140. Iyer S, Chaplin DJ, Rosenthal DS, et al. Induction of apoptosis in proliferating human endothelial cells by the tumor-specific antiangiogenesis agent combretastatin A-4. *Cancer Res* 1998;58:4510.
141. Huang X, Molema G, King S, et al. Tumor infarction in mice by antibody-directed targeting of tissue factor to tumor vasculature. *Science* 1997;275:547.
142. Frouge C, Guinebretiere JM, Contesso G, Di Paola R, Blery M. Correlation between contrast enhancement in dynamic magnetic resonance imaging of the breast and tumor angiogenesis. *Invest radiol* 1994;29:1043.
143. Cohen FM, Kuwatsuru R, Shames DM, et al. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging estimation of altered capillary permeability in experimental mammary carcinomas after X-irradiation. *Invest Radiol* 1994;29:970.
144. Pham CD, Roberts TP, van Bruggen N, et al. Magnetic resonance imaging detects suppression of tumor vascular permeability after administration of antibody to vascular endothelial growth factor. *Cancer Invest* 1998;16:225.
145. Wu CC, Lee CN, Chen TM, et al. Incremental angiogenesis assessed by color Doppler ultrasound in the tumorigenesis of ovarian neoplasms. *Cancer* 1994;73:1251.
146. Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB, et al. Spastic diplegia as a complication of interferon alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr* 1998;132:527.
147. Gerber HP, Hillan KJ, Ryan AM, et al. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. *Development* 1999;126:1149.
148. Mauceri HJ, Hanna NN, Beckett MA, et al. Combined effects of angiostatin and ionizing radiation in antitumor therapy. *Nature* 1998;394:287.
149. Baird A, Klagsbrun M. The fibroblast growth factors, proteins with a broad spectrum of biological activities. *Neurol Res* 1994;16:313.
150. Gimenez-Gallego G, Cuevas P. Fibroblast growth factors. *Cancer Cells* 1991;3:239.

151. Schmitt FC, Soares R, TGF-7a and angiogenesis. *Am J Surg Pathol* 1999;23:358.
152. Mooradian DL, Diglio CA, Effects of epidermal growth factor and transforming growth factor-B1 on rat heart endothelial cell anchorage-dependent and independent growth *Exp Cell Res* 1990;186:122.
153. Lamszus K, Laterra J, Westphal M, Rosen EM, Scatter factor/hepatocyte growth factor (SF/HGF) content and function in human gliomas. *Int J Dev Neurosci* 1999;17:517.
154. Pepper MS. Transforming growth factor-beta: vasculogenesis, angiogenesis, and vessel wall integrity. *Cytokine Growth Factor Rev* 1997;8:21.
155. Yoshida S, Ono M, Shono T, et al. Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. *Mol Cell Biol* 1997;17:4015.
156. Kuwabara K, Ogawa S, Matsumoto M, et al. Hypoxia-mediated induction of acidic/basic fibroblast growth factor and platelet-derived growth factor in mononuclear phagocytes stimulates growth of hypoxic endothelial cells. *Proc Natl acad Sci U S A* 1995;92:4606.
157. Bussolino F, Ziche M, Wang JM, et al. In vitro and in vivo activation of endothelial cells by colon-stimulating factors. *J Clin Invest* 1991;87:986.
158. Choudhuri R, Zhang HT, Donnini S, Ziche M, Bicknell R, An angiogenic role for the neurokinin midkine and pleiotrophin in tumorigenesis. *Cancer Res* 1997;57:1814.
159. Jackson D, Volpert OV, Bouck N, Linzer DI. Stimulation and inhibition of angiogenesis by placental proliferin and proliferin-related protein. *Science* 1994;266:1581.
160. Ramchandran R, Dhanabal M, Volk R, et al. Antiangiogenic activity of restin, NC10 domain of human collagen XV: comparison to endostatin. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;255:735.
161. Sage EH, Pieces of eight: bioactive fragments of extracellular proteins as regulators of angiogenesis. *Trends Biol Sci* 1999;7:182.
162. Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, et al. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997;277:55.
163. Moore BB, Arenberg DA, Addison CL, Keane MP, Strieter RM, Tumor angiogenesis is regulated by CXC chemokines. *J Lab Clin Med* 1998;132:97.
164. Dedhar S, Hannigan GE, Rak J, Kerbel RS. Extracellular environment and cancer. In: Tannock I, Hill RP (eds). *Basic science of oncology*. New York: McGraw-Hill, 1998;197.

PL3 ANTIDIABETIC DRUGS: CURRENT THERAPY AND FUTURE OPPORTUNITY

Adisak Wongkajornsilp

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

Type 2 diabetes mellitus is characterized by high plasma glucose resulting from a dynamic interaction between defects in insulin secretion and insulin action. K_{ATP} channel plays a role in depolarization-response coupling and its genetic defects are associated with impaired insulin secretion.

In normal person, pancreatic β cells in the presence of >5.5 mM glucose will be depolarized and release insulin. The increase in carbohydrate metabolism leads to an increase in the ratio of ATP/ADP that leads to the closure of the ATP-sensitive K^+ (K_{ATP}) channels followed by depolarization. The membrane depolarization leads to the activation of voltage-dependent Ca^{2+} channels. The Ca^{2+} ion influx activates Ca^{2+} -regulated exocytosis of insulin-containing secretory granules to fuse with the plasma membrane. The mechanism of depolarization response coupling is maintained by: (1) The $Na^+-K^+-ATPase$ pump and open K_{ATP} channels maintain the resting membrane potential. (2) K_{ATP} channels close as a consequence of the increase in ATP/ADP ratio. (3) A depolarization of the cell membrane leads to the activation of voltage-dependent Ca^{2+} channels. (4) The ensuing rise in the free intracellular concentration of Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) initiates the release of insulin by exocytosis.

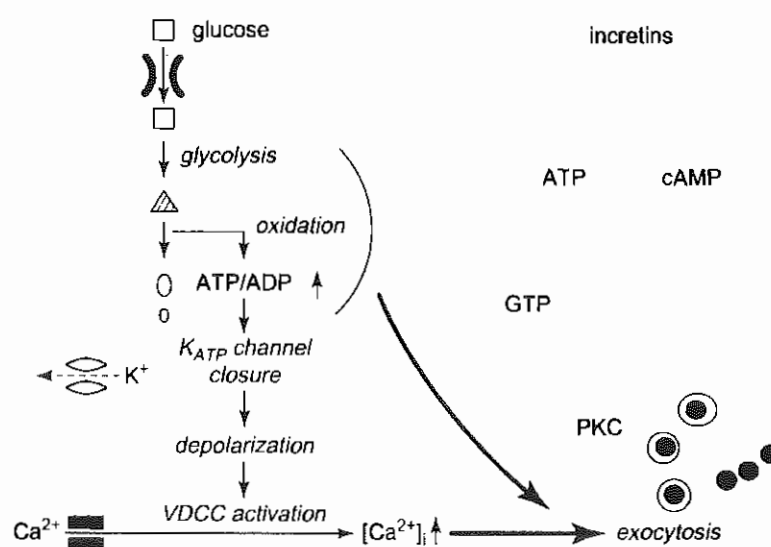


Figure 1 The control of insulin release from human pancreatic β cells (adapted from Aizawa et al., 1998).

K⁺ Channels and Sulphonylurea Receptors

The selective inhibition of K_{ATP} channel with sulphonylureas will mimic the actions of glucose and promote insulin release, while diazoxide, and voltage-gated Ca²⁺ channel blockers, such as nifedipine, open K_{ATP} channel and inhibit insulin secretion. K_{ATP} channel complex in β cells composed of 2 interdependent different groups of subunits:

1. Kir6.2, a member of the inward rectifier K⁺ channel family, forms the K⁺-selective pore or tunnel. Kir6.2 shares ~70% homology with Kir6.1, consists of 390 amino acids, and has two α -helical transmembrane domains linked by a highly conserved sequence of amino acids homologous with the Por H5-region of voltage-gated K⁺ channels. Kir6.2 determines biophysical properties such as ion selectivity, rectification and gating of the complex.

2. SUR1, a high affinity 1581-amino acid sulphonylurea receptor, is a member of the superfamily of ATP-binding cassette (ABC) proteins that include the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), and multi-drug resistance associated proteins. This superfamily shares common structure with numerous transmembrane sequences and nucleotide binding domains. Two closely related genes encode two sulphonylurea receptors, SUR1 and SUR2. Three splice variants of the SUR2 protein include SUR2A, SUR2B and SUR2C. SUR1 affects the trafficking and distribution of Kir6.2. The SUR1 gene consists of 39 exons and is clustered with the *KIR6.2* gene, a single open reading frame lying immediately 3' of the *SUR1* gene, separated by only 4.5 kilobase pairs. The gene location is on the short arm of chromosome 11.

The K_{ATP} channel is an octameric complex formed by four Kir6.2 subunits coupled to four SUR1 subunits. K_{ATP} channels in other tissues are octameric complexes of other Kir6.x and SUR proteins: cardiac Kir6.2 + SUR2A, smooth muscle Kir6.2 + SUR2B, and the smooth muscle nucleotide-activated channel Kir6.1 + SUR2B. The K⁺ channel is sensitive to adenine and guanosine nucleotides. ATP can activate Kir6.2, whereas either ADP or GDP binds one of the nucleotide-binding folds of SUR1 and antagonizes the effects of ATP. Therefore, SUR1 regulates Kir6.2 by conferring sensitivity to metabolic signals and to other pharmacological agents, such as diazoxide, somatostatin and the sulphonylureas.

Sulphonylureas, in addition to closing K_{ATP} channels, inhibit the Na⁺-K⁺-ATPase and both inhibit and activate swell-activated Cl⁻ channels, potentiate Ca²⁺-dependent exocytosis in β cells. α -endosulfine, a 13-kDa peptide ligand of sulphonylurea receptors, was expressed in muscle, brain and endocrine cells. It can stimulate insulin release through the inhibition of K_{ATP} channels.

Pharmacological approaches of diabetes mellitus can be either monotherapy or in various combinations to improve glucose homeostasis via different modes of action (Fig. 3). Sulphonylureas stimulate insulin secretion. Biguanides promotes glucose utilization and reduces hepatic glucose production. α -glucosidase inhibitors decelerate carbohydrate absorption from the gut, reduce postprandial glucose fluctuations and improve glycemic stability that can be used during pregnancy. Thiazolidinedione enhances cellular insulin action on glucose and lipid metabolism through its action on PPAR- γ .

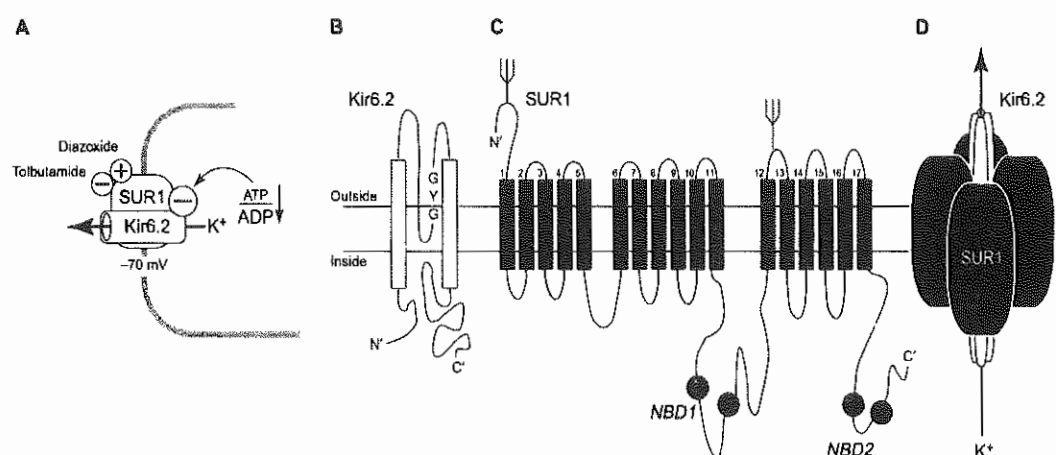


Figure 2 The structure of ATP-sensitive K⁺ (K_{ATP}) channels in pancreatic β cells (adapted from Dunne et al., 1999). (A) The key regulatory and pharmacological influences on K_{ATP} channels. (B) The topology of the K⁺ channel subunit Kir6.2. (C) The topology of the SUR1 gene product. (D) The octameric structure of K_{ATP} channel complex (Kir6.2-SUR1) × 4.

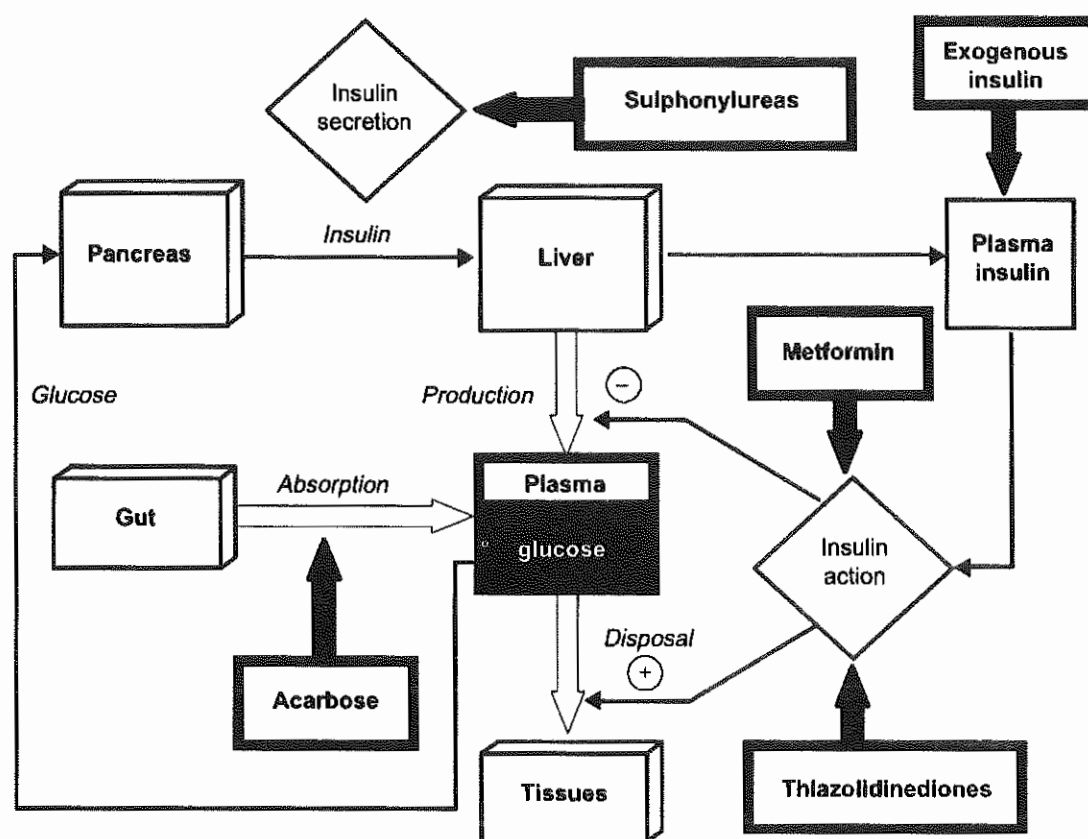


Figure 3 Sites of action of antidiabetic drugs (adapted from Scheen and Lefèbvre, 1998)

The selection of oral anti-hyperglycemic agents is based on both the pharmacological properties of the compounds (mode of action, efficacy, adverse effects, and safety profile) and the clinical characteristics of the patient (the degree of hyperglycemia, bodyweight, age, renal function, etc.).

(a) Mildly hyperglycemic patients should preferably be treated with metformin, acarbose or thiazolidinediones since they are not associated with any hypoglycemic risk.

(b) moderately hyperglycemic patients, sulphonylureas should be preferred in nonobese patients while metformin, and probably also thiazolidinediones, should have priority in obese insulin-resistant type 2 diabetic patients.

(c) More severely hyperglycemic individuals should receive a sulphonylurea.

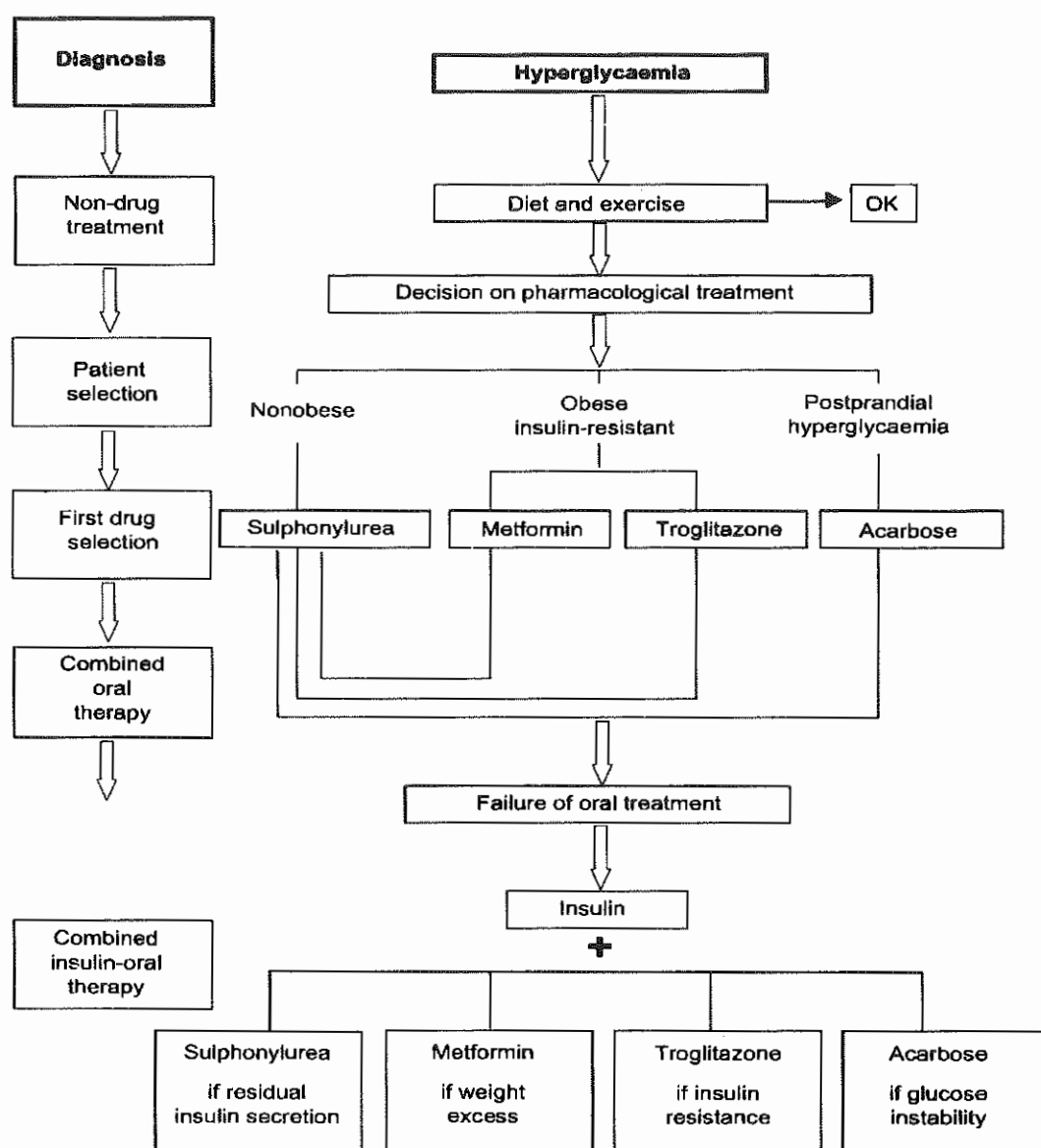


Figure 3 Stepwise treatments of type 2 diabetes (Adapted from Scheen and Lefèbvre, 1998)

Table 1 Commercially available oral anti-hyperglycemic drugs**Sulphonylureas**

First generation

carbutamide, tolazamide, tolbutamide, chlorpropamide

Second generation

glibenclamide (glyburide), glipizide (conventional and extended release), gliclazide, gliquidone, glimepiride, etc.

Biguanides

metformin, phenformin

 α -Glucosidase inhibitors

acarbose

Thiazolidinediones

rosiglitazone, pioglitazone

Sulphonylureas

Sulphonylureas essentially stimulate insulin secretion. Less than 60 - 70% of patients achieve good glycemic targets. Patients with high fasting plasma glucose and severe obesity usually have high initial failure rate. About 10% of those initially responders per year will fail to respond to subsequent treatment (secondary drug failure). The main adverse effect of sulphonylurea derivatives is hypoglycemia. This adverse effect is most often associated with chlorpropamide and glibenclamide. Other adverse effect includes weight gain of several kilograms, chlorpropamide-induced hyponatremia secondary to inappropriate anti-diuretic hormone activity, alcohol disulfiram-like facial flushing. Second-generation drugs (glibenclamide, glipizide, gliclazide, gliquidone, glimepiride) have shorter half-life and are preferred to first-generation drugs. Gliquidone is excreted via liver and is therefore preferred in patients with mild renal impairment. Glibenclamide should be avoided in patients with renal disease since it carries a higher risk of hypoglycemia. All initial dosages should be reduced by at least a half to avoid hypoglycemia especially in only mildly to moderately hyperglycemia. All sulphonylureas should be administered 30 minutes before meal to control early postprandial hyperglycemia. The secondary drug failure usually results from progressive β cell failure since sulphonylureas rely on insulin-producing capacity of β cells. Chlorpropamide and gliclazide have less secondary failure rates than glibenclamide or glipizide. Gliclazide has a favorable effect toward improving retinopathy since it can reduce thrombotic tendency, enhance fibrinolysis, and scavenge free radicals.

Metformin

Metformin does not stimulate insulin secretion, but enhanced both non-insulin-mediated and insulin-mediated glucose metabolism with unclear underlying mechanisms. Metformin decreases hepatic glucose output, stimulate peripheral glucose uptake and increase intestinal glucose use. Metformin can improve insulin sensitivity and reduce hyperinsulinemia and is indicated as a first-line antidiabetic drug in obese diabetic patients. Metformin has favorable action on biochemical

disorders associated with insulin resistance, such as high triglyceride levels, low levels of high-density lipoprotein (HDL) and high plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels. Metformin does not cause bodyweight gain, reduces plasma insulin levels and only rarely causes hypoglycemia. The drug should be taken with meals to improve digestive tolerance. The major potential adverse effect is lactic acidosis. Metformin should be avoided in patients with decreased renal function, liver disease and cardiac or respiratory insufficiency. Minor adverse effects include abdominal discomfort, nausea and loose bowel actions during the initiation of therapy, malabsorption of cyanocobalamin (vitamin B12) and folic acid with long term use.

α -Glucosidase Inhibitors

α -Glucosidase inhibitors such as acarbose and voglibose competitively inhibit small intestinal α -glucosidase enzymes. This enzyme normally hydrolyzes non-absorbable complex carbohydrates into absorbable monosaccharides including glucose. The enzyme blockade leads to a delayed rising in postprandial plasma glucose, and consequently plasma insulin concentrations. The treatment can improve HbA1c levels, reduce bodyweight, and decrease the incidence of hypoglycemic episodes. Since this class of drug is not absorbed, systemic adverse effects rarely occur but the major adverse effect is dose-related and transient gastrointestinal intolerance (flatulence, soft stools or diarrhea, mild abdominal pain), due to osmotic effect and bacterial fermentation of undigested carbohydrates in the distal bowel. The dosage should be gradually increased to limit gastrointestinal symptoms.

Thiazolidinediones

Thiazolidinediones include pioglitazone and rosiglitazone are known as "insulin sensitizer". This class of drug does not stimulate insulin secretion, but enhances insulin action and promotes glucose utilization in peripheral tissues by stimulating non-oxidative glucose metabolism in muscle, and suppressing gluconeogenesis in the liver. Drug action is attributed to the stimulation of nuclear receptors, peroxisome proliferator activated receptors (PPAR- γ) that in turn enhance the expression of a number of genes encoding proteins involved in glucose and lipid metabolisms. This class of drug can improve insulin resistance, glucose tolerance without inducing bodyweight gain or hypoglycemia, lipid abnormalities, arterial hypertension. Cardiac output and stroke volume are enhanced secondary to a decrease in mean arterial pressure and peripheral vascular resistance. The onset of action for initial plasma glucose- and insulin-lowering effects is 1 to 4 weeks while the maximal responses (mean reduction of 20% in plasma glucose concentrations and of 30% in plasma insulin levels) is 6 to 8 weeks.

Repaglinide

Repaglinide is a carbamoylmethyl benzoic acid derivative that reduces blood glucose by stimulating insulin release from pancreatic β -cells in similar fashion to sulphonylureas. Repaglinide is different from sulphonylureas in the structure, binding profile, short duration of action, and mode of excretion. The drug dosage and meal timetable can be varied and customized before each meal. The overall incidence of

hypoglycemia was similar to that of sulphonylureas, but with less severity due to its short duration of action.

Therapeutic Strategy in Type 2 Diabetes

First Choice Drug Treatment

1. Diet treatment will be started for 1-3 months.
2. Treatment with one of the 4 available oral anti-hyperglycemic drugs when diet treatment fails.
 - 2.1 Obese patients with a fasting plasma glucose level of 7-7.8 mmol/L (126-140 mg/dL) should be treated with metformin since obese people are often hyperinsulinemic as well as insulin-resistant and therefore do not require further sulphonylurea-induced stimulation of insulin secretion. An alternative choice in this group can be a thiazolidinedione in those with severe insulin resistance.
 - 2.2 Non-obese or modestly overweight patients with fasting plasma glucose between 7.8 and 11.1 mmol/L (140 and 200 mg/dL) should be treated with low dose sulphonylureas that can stimulate insulin release and promote bodyweight gain.
 - 2.3 Severely hyperglycemic patients [fasting plasma glucose exceeding 11.1 mmol/L (200 mg/dL)] should be treated with a sulphonylurea in the first instance.
 - 2.4 Modest fasting hyperglycemia with high postprandial glucose or elderly patient can be treated with acarbose as monotherapy.

References :

1. Barman Balfour JA, and Plosker GL, Rosiglitazone, *Drugs* 1999; 57 (6): 921-930.
2. Dunne MJ, Cosgrove KE, Shepherd RM, and Ämmälä C, Potassium channels, sulphonylurea receptors and control of Insulin release, *Trends Endocrinology and Metabolism* 1999; 10(4): 146-152.
3. Gilbert RE, Cooper ME, and Krum H, Drug administration in patients with diabetes mellitus: Safety considerations, *Drug Safety* 1998; 18 (6): 441-455.
4. Harrower ADB, Comparative tolerability of sulphonylureas in diabetes mellitus, *Drug Safety* 2000; 22 (4): 313-320.
5. Scheen AJ, and Lefebvre PJ, Oral Antidiabetic Agents: A Guide to Selection, *Drugs* 1998; 55 (2): 225-236.
6. Gillies PS, and Dunn CJ, Pioglitazone, *Drugs* 2000; 60 (2): 333-343.
7. Culy CR, and Jarvis B, Repaglinide: A review of its therapeutic use in type 2 diabetes Mellitus, *Drugs* 2001; 61 (11): 1625-1660.
8. Aizawa T, Komatsu M, Asanuma N, Sato Y, and Sharp GWG, Glucose action 'beyond ionic events' in the pancreatic β cell, *Trends Pharm Sci* 1998; 19: 496-9.

SY 1/1 NEW PHARMACOTHERAPIES IN ISCHEMIC HEART DISEASE: ANGIOGENESIS AND PHARMACOGENOMICS

Somkiat Sangwatanaroj MD.

*Division of Cardiology, Department of Medicine,
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University*

Angiogenesis in ischemic heart disease

More than 6 millions world population died from ischemic heart disease in 1990 (1). It remains the leading cause of morbidity and mortality worldwide beyond 2000. The improvements in survival of patients with acute myocardial infarction, mainly by coronary reperfusion and revascularization interventions, and of the aging population cause increasing the numbers of patients who suffered from chronic myocardial ischemia. Many of them are not candidates for any conventional revascularization treatments including coronary artery bypass graft surgery and percutaneous coronary intervention (2). These patients comprised 5-15% of patients underwent coronary angiography. New treatment modalities for myocardial ischemia has been recently developed and one of these most promising interventions is therapeutic angiogenesis.

Angiogenesis is the growing of new collateral vessels from pre-existing blood vessels. It is one of the processes for developing coronary collateral circulation which provide perfusion to ischemic myocardium. The new therapies for ischemic heart disease to enhance angiogenesis are therapeutic angiogenesis by gene or angiogenic growth factors therapy to stimulate the growth of collateral vessels and transmyocardial or direct myocardial revascularization (TMR or DMR) using lasers to punch holes in the myocardium and promote channels or induce collateral circulation.

Many angiogenic growth factors have been demonstrated to generate angiogenesis in animal models; however, only vascular endothelial growth factor (VEGF) and fibroblast growth factor (FGF) have been focused on recent clinical trial in ischemic heart disease. Intramyocardial, intracoronary, intrapericardial or intravenous administration of VEGF-A, VEGF-C or FGF-2, FGF-4 genes (naked DNA, plasmid-liposome complexes, adenovirus mediated gene transfer systems) or recombinant proteins (VEGF or b-FGF; FGF-2) in myocardial ischemia patients has resulted in successful therapeutic angiogenesis (3-6). The 3-yr follow-up after intramyocardial injection of human FGF in ischemic myocardium showed an increase in left ventricular ejection fraction and improvement in clinical appearance (7). However the first randomized controlled study :VEGF in Ischemic for Vascular Angiogenesis (VIVA) trial has not demonstrated clinical benefit (8). Recent trial on direct myocardial injection of VEGF gene in chronic myocardial ischemia patients who refractory to conventional treatments showed improvement of ischemia by clinical and perfusion scan studies. The average ischemic area decreased from 6.45 ± 1.37 to 0.95 ± 0.41 cm² at day 60 after therapy ($p = 0.001$). The numbers of angina free patients increased from 0 to 62%, the angina episodes decreased from 48.1 ± 4.9 to 2.0 ± 0.8 episodes per week after 180 days of gene therapy ($p < 0.0001$) (9).

One of the major concerns on growth factors therapy in human is the possible increase risk of malignancy, or proliferative retinopathy especially in diabetic patients.

Therefore all patients eligible for angiogenesis trial must have no evidence of malignancy, renal insufficiency or proliferative retinopathy and so far there is no report of such complications in the patients after the therapy. However the long term efficacy and safety of this new intervention still have to be close monitored.

In canine model of chronic ischemia, transmyocardial laser revascularization (TMLR) significantly enhances angiogenesis and increased blood flow capacity during stress.(10) The results of clinical trials on TMLR either by surgical or percutaneous procedures has been controversial (11-13) related to the disproportion of symptoms and myocardial perfusion improvement, placebo effect and the unproven mechanism of action. However TMR using holmium:yttrium-aluminium-garnet (YAG) and carbon dioxide lasers has been recently approved by the United States Food and Drug Administration for the treatment of medically refractory angina in patients without conventional options (14).

Despite the promising early clinical results, there are still so many questions to be answered before therapeutic angiogenesis and TMR can be prescribed for ischemic heart disease patients. These unresolved issues are the biology of angiogenesis, the selection of appropriate patients, choice of end points and means of assessments (clinical outcome or coronary angiographic study or perfusion scan etc.), choice of treatment strategy (gene or protein, which gene or peptide, naked DNA or liposome or viral vector), route of administration (intracoronary or intravascular or intramyocardium) and side effect profile. The large-scale clinical trails are needed to validate these therapies which will be the new way for refractory coronary ischemic syndrome treatment in the near future.

Pharmacogenomics in cardiovascular disease:

Thanks to Human Genome Project that accelerate the progression of population genetics and polymorphism. The numbers of publications indexed in MEDLINE which related to genetic polymorphism were more than 6000 in the year 2000. These gave rise to the increase important in clinical practice of "pharmacogenomics". Pharmacogenomics are the studies of molecular and genetic factors that determine drug efficacy and toxicity. The response of drug in each individual is depended on the heterogeneity of pharmacokinetic and pharmacodynamic determined by genetic polymorphism. For example, heart failure patients who carried the *ACE* gene polymorphism of *DD* genotype had a significantly better event-free survival when treated with beta-blockers than those not received therapy ($p = 0.007$) but the *II* and *ID* genotype patients did not show these survival benefit with beta-blockers(15). Regarding adverse drug reaction (ADR), pharmacogenomics also play an important future role: for example, CYP2C19 polymorphism that produced the poor metabolizer in 16-23% of Chinese and Japanese people may determine the ADR of isoniazid in Asian population, CYP2C9 polymorphism which associated with lower CYP2C9 enzyme may increase the prevalence of warfarin overdose ADR (16). In the near future, we may have to screen for genotype of certain gene to determine the most appropriate drug with the most effective and least ADR for each individual.

References:

1. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
2. Henry TD. Therapeutic angiogenesis. *BMJ* 1999; 318: 1536-9.
3. Schumacher MD, Pecher MD, von Sprecht BU, Stegmann T. Induction neoangiogenesis in ischemic myocardium by human growth factors: clinical results of a new treatment of coronary heart disease. *Circulation* 1998;97:645-50.
4. Sellke FW, Laham RJ, Edelman ER, Pearlman JD, Simons M. Therapeutic angiogenesis with basic fibroblast growth factor: technique and results. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1540-4.
5. Henry TD, Singh RK, Isner JM, Kereiakes DJ, Giordano FJ, Simons M, et al. Results of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor (rhVEFG) administration trial. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:65A.
6. Losordo DW, Vale PR, Symes JF, et al. Gene therapy for myocardial angiogenesis: initial clinical with direct myocardial injection of phVEGF165 as sole therapy myocardial ischemia. *Circulation* 1998;98:2800-4.
7. Peter P, and Schumacher BA. Angiogenesis in ischemic human myocardium: Clinical Results After 3 Years. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1414 -9.
8. Henry, T.D. et al. Double blind, placebo controlled, trial of recombinant human vascular endothelial growth factor: the VIVA trial. *J Am Coll Cardiol*. 33, 384A 874 (1999).
9. Vale PR, Losordo DW, Milliken CE, Maysky M, Esakof DD, Symes JF, Isner JM. Left ventricular electromechanical mapping to assess efficacy of phVEGF165 gene transfer for therapeutic angiogenesis in chronic myocardial ischemia. *Circulation*. 2000;102:965-974.
10. Yamamoto N, Kohmoto T, Gu A, DeRosa C, Smith CR, Burkhoff D. Angiogenesis is enhanced in ischemic canine myocardium by transmyocardial laser revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31: 1426-33.
11. Schofield PM, Sharples LD, Caine N, et al. Transmyocardial laser revascularisation in patients with refractory angina: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:519-24.
12. Allen KB, Dowling RD, Fudge TL, et al. Comparison of transmyocardial revascularization with medical therapy in patients with refractory angina. *N Engl J Med* 1999;341:1029-36.
13. Frazier OH, March RJ, Horvath KA. Transmyocardial revascularization with a carbon dioxide laser in patients with end-stage coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999;341:1021-8.
14. Allen KB, Shaar CJ. Transmyocardial laser revascularization: surgical experience overview. *Semin Interv Cardiol* 2000 Jun;5(2):75-81.
15. McNamara DM, Holubkov R, Janosko K, Palmer A, Wang JJ, MacGowan GA, Murali S, Rosenblum WD, London B, Feldman AM. Pharmacogenetic interactions between β - blocker therapy and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with congestive heart failure *Circulation*. 2001;103:1644-1648.
16. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. *JAMA* 2001;286:2270-279.

SY1/2 การรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ

Clinical Management of Coronary Artery Disease and
New Intervention

ศาสตราจารย์พิเศษนายแพทย์ เศวต นนทกานันท์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์ กรุงเทพฯและศิริพยาบาล
สามเสน เขตดุสิต กทม. 10300

โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ (coronary artery disease มีชื่อย่อว่า CAD) ที่พบในผู้ใหญ่และผู้สูงอายุมีสาเหตุจากภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) มากกว่า 90% ภาวะหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจ (coronary artery) ซึ่งเป็นหลอดเลือดแดงแข็งและก่อให้เกิด การพอกพูนของไขมันรวมทั้งสารอื่นๆตามกระบวนการกำเนิดของหลอดเลือดแดงแข็งทำให้ทางเดินของหลอดเลือดภายในหลอดเลือดตีบ หรือตัน จากเดิมซึ่งปกติ เลือดจะไหลเวียนได้ดีกลายเป็นเลือดไหลเวียนน้อยลงหรือไหลผ่านไม่ได้เซลล์บริเวณตีบตันก็จะขาดออกซิเจนและอาหาร จึงตั้งชื่อว่าหัวใจขาดเลือดหรือโรคหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart Disease มีชื่อย่อว่า IHD) ดังนั้น CAD และ IHD จึงบางครั้งอาจใช้แทนกันได้ เมื่อ CAD ที่มีหลอดเลือดเส้นใดเส้นหนึ่งหรือหลายเส้นตีบมากพอ จะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดไปเลี้ยงระดับใดระดับหนึ่ง แต่ถ้า CAD ไม่รุนแรงก็ไม่อาจทำให้กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การจะทราบว่ากล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดไปหล่อเลี้ยงหรือไม่ขึ้นอยู่กับอาการ อาการแสดง การตรวจคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ในขณะพัก ขณะมีกิจกรรมประจำวัน หรือขณะออกกำลังกายด้วยวิธีใดวิธีหนึ่ง การตรวจหัวใจด้วยคลื่นเสียงสะท้อนความถี่สูง ในขณะพัก ขณะออกกำลังกาย หรือขณะที่มีการเร่งการทำงานของหัวใจ ด้วยยาบางชนิดเช่น dobutamine Dipyridamole เป็นต้น การสวนหัวใจ และฉีดสารทึบแสงเพื่อดู รอยตีบตันของหลอดเลือดหัวใจ จากภาพถ่ายของ เอกเรย์ เป็นวิธีการที่ให้ข้อมูล การตีบตันของหลอดเลือดได้ดีที่สุด แต่ก็ไม่สามารถบอกได้ว่ามีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (ischemia) หรือไม่ ในบางราย จึงต้องพึ่งวิธีการตรวจอื่นๆ เพื่อพิจารณาตัดสินใจแนวทางการรักษาในลำดับต่อไป เช่น Dobutamine echocardiography หรือ การใช้หลักกัมมันตภาพรังสีได้แก่ การตรวจ cardiac scan ชนิดต่างๆ

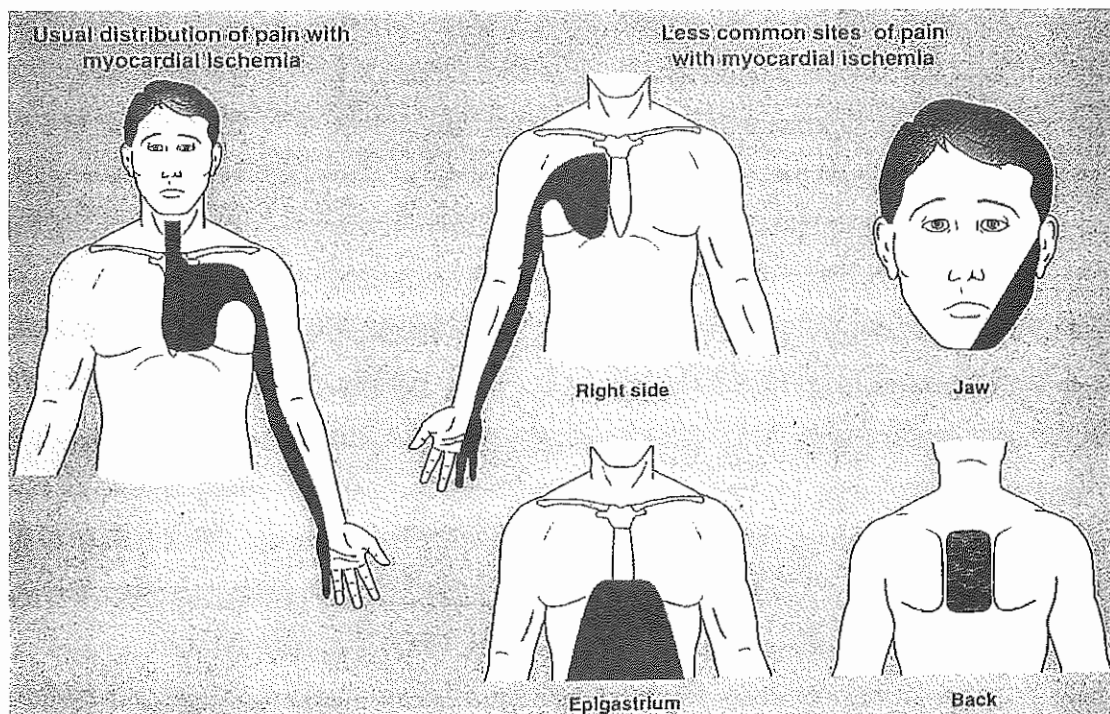
อาการและข้อมูล ปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยยังถือว่าเป็นสิ่งสำคัญมากในการเริ่มต้นในการวินิจฉัย และเป็นตัวกำหนดในการพิจารณาให้ส่งตรวจพิเศษและแนวทางการรักษาด้วย

อาการของ IHD ที่พบบ่อยมากที่สุดได้แก่อาการเจ็บแน่นหน้าอกที่เรียกว่า angina pectoris ลักษณะเฉพาะของอาการดังกล่าว เป็นลักษณะแน่นๆ จุกๆ อึดอัดเหมือนมีอะไรกดทับหรือกดรัด ตรงบริเวณกลางหน้าอกค่อนข้างไปด้านข้างเล็กน้อยประมาณกว่าครึ่งหนึ่งของอาการเจ็บแน่น จะร้าวไปที่ไหล่ซ้ายและอาจเรื่อยไปจนถึงข้อศอกและปลายนิ้วก้อยและนิ้วนาง บางราย

②

①
เจ็บแน่นๆ
ไม่เจ็บ
แล้ว
GTNC
อว
นย.

จะร้าวไปที่กรามด้านซ้ายด้วย ทำให้เข้าใจว่าเป็นโรคฟัน มีน้อยรายที่จะร้าวไปด้านขวา มีบางรายลามไปที่บริเวณลิ้นปี่ทำให้เข้าใจว่าเป็นโรคภายในช่องท้อง อาการเหล่านี้มักเกิดขณะต้องใช้กำลังกาย หรือมีอาการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วเช่นดีใจตกใจ หรือเสียใจอย่างมาก อาการมักเป็นอยู่นานราว 2-5 นาที บางรายอาจนานกว่านั้น แต่มักไม่นานเกิน 15-20 นาที อาการมักจะหายไปเองถ้าได้พักโดยนั่งหรือนอนก็ตาม แต่ถ้ายังไม่หาย แสดงว่าหัวใจขาดเลือดอยู่ในขั้นรุนแรง ต้องรีบไปพบแพทย์หรือไปโรงพยาบาลทันที นอกจากลักษณะอาการดังกล่าวอาการ angina pectoris ยังมักมีอาการร่วมด้วย เนื่องจากในเวลาที่หัวใจขาดเลือด จะมีอาการของหัวใจล้มเหลวในเบื้องต้น เพราะแรงบีบและแรงคลายตัวของหัวใจห้องล่างลดลง จึงมีอาการ ใจสั่น วิงเวียน คลื่นไส้ เหงื่อซึมร่วมด้วยได้



รูปแสดงอาการเจ็บแน่นหัวใจที่เกิดจากอาการหัวใจขาดเลือด

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ ได้แก่ ผู้มีโรค,ภาวะ และพฤติกรรมดังต่อไปนี้

- ความดันโลหิตสูง
- ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ
- ผู้ที่สูบบุหรี่
- เบาหวาน
- อายุ เพศ และพันธุกรรม
- ผู้มีอาการและจิตใจเครียด
- ผู้ที่ไม่ออกกำลังกาย

เมื่อผู้ป่วยมีอาการเจ็บแน่นหน้าอก แพทย์ต้องมีขั้นตอนในการ ดูแลผู้ป่วย ดังนี้

พิสูจน์ว่าอาการเจ็บแน่นหน้าอกนั้น มีสาเหตุจากโรคหัวใจขาดเลือดหรือไม่ โดยอาศัยอาการที่เป็นแบบฉบับ พร้อมกับประเมินปัจจัยเสี่ยงว่ามีความเป็นไปได้มากน้อยเพียงใด การตรวจเพิ่มเติมตามปกติ เช่นการตรวจเลือด เพื่อเสาะหาโรคหรือภาวะเกี่ยวข้อง เช่น เบาหวาน ระดับไขมันในเลือด และอื่นๆ การฉายภาพทางรังสีของหัวใจและปอด หรือบางครั้งจำเป็นต้อง ฉายที่ช่องท้องด้วยเพื่อการวินิจฉัยแยกโรค การประเมินของหัวใจโดยเฉพาะมีห้องล่างของหัวใจโตหรือไม่ มีการคั่งของเลือดในปอดหรือไม่ ซึ่งเป็นข้อมูลก่อนการรักษาเพื่อเปรียบเทียบภายหลังรักษาได้ดีด้วยการตรวจด้วยคลื่นไฟฟ้าหัวใจ (EKG) อาจช่วยยืนยันว่ามีภาวะขาดเลือดของกล้ามเนื้อหัวใจ ถ้าไม่มีก็ใช้เป็นข้อเปรียบเทียบกับกรให้ผู้ป่วยตรวจด้วยการออกกำลังกายและบันทึก EKG ในขณะที่ออกกำลังกาย ซึ่งจะมีการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้า เด่นชัดขึ้น การตรวจด้วย echocardiography เพื่อดูการบีบตัวและคลายตัวของผนังห้องหัวใจล่าง ซึ่งมักเปลี่ยนแปลงไป และอาจตรวจด้วย cardiac scan เพื่อดูระดับการขาดเลือด

การสวนหัวใจและการฉีดสารทึบรังสี เพื่อดูเงาของหลอดเลือดหัวใจที่เรียกว่า coronary angiography รวมทั้งการตรวจผนังหลอดเลือดด้วย ultrasound ที่เรียกว่า intravascular ultrasonography (IVUS) ช่วยประกอบการวินิจฉัยเพื่อการรักษาต่อไป

การรักษา CAD ประกอบด้วย

1. การรักษาด้วยยา
2. การรักษาด้วยการขยายหลอดเลือดด้วยวิธีการผ่านผิวหนังเข้าไปที่เรียกว่า Percutaneous Coronary Intervention (PCI)
3. การรักษาด้วยการผ่าตัดทำทางเบี่ยง coronary artery bypass graft (CABG)
4. การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม Life Style Modification

การรักษาด้วยยา

การรักษาด้วยยาเป็นการรักษาขั้นพื้นฐานซึ่งผู้ป่วยทุกรายมักต้องรับประทานยาจะมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับอาการผู้ป่วยและสาเหตุหรือปัจจัยเสี่ยงของผู้ป่วยรายนั้นๆ ไม่ว่าผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย PCI หรือ CABG หรือไม่

ยาที่ใช้ในการรักษาได้แก่

ยาลดอาการจุกแน่นหน้าอก (Anti angina Drug) ได้แก่

ยากลุ่ม nitrates

ยากลุ่ม Beta adrenergic blocking agent (BBs)

ยากลุ่ม Calcium channel blocking agents (CCBs)

ยาอื่นๆ ได้แก่

ยาเบอาหวาน

ยาลด และปรับไขมันในเลือด

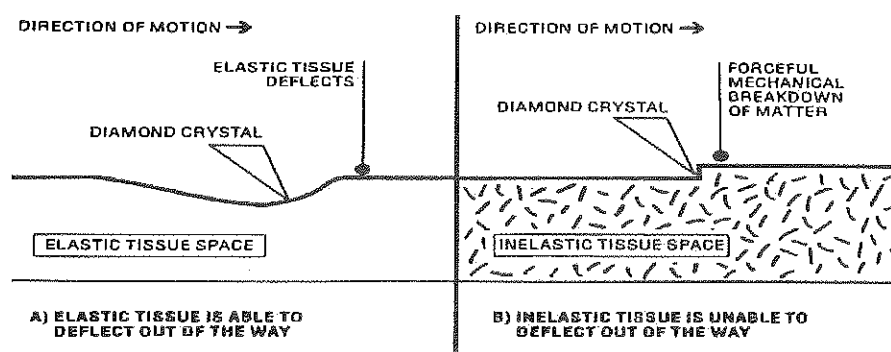
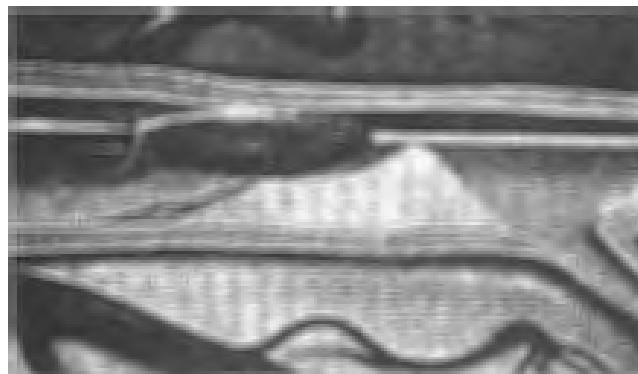
ยาลดความดันโลหิต

ยาลดการเกาะกันของเกร็ดเลือด เป็นต้น

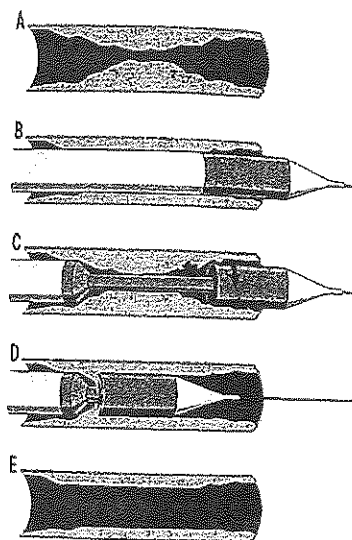
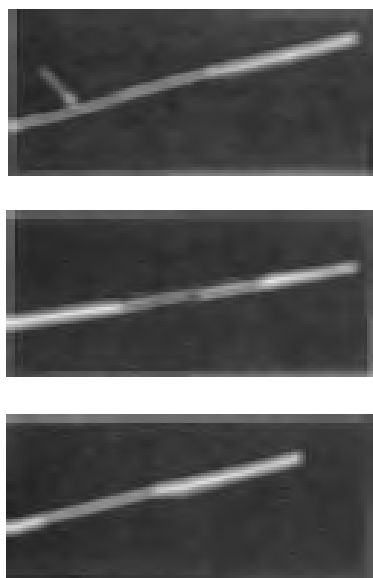
การรักษาด้วย PCI

เป็นการรักษาหลอดเลือดหัวใจตีบตันโดยการขยายด้วยบอลลูน (balloon dilatation) การกรอด้วยหัวกรอ (rotablation) การครูดด้วยสว่านหรือตัดก้อนไขมัน (coronary atherectomy) และ laser angioplasty

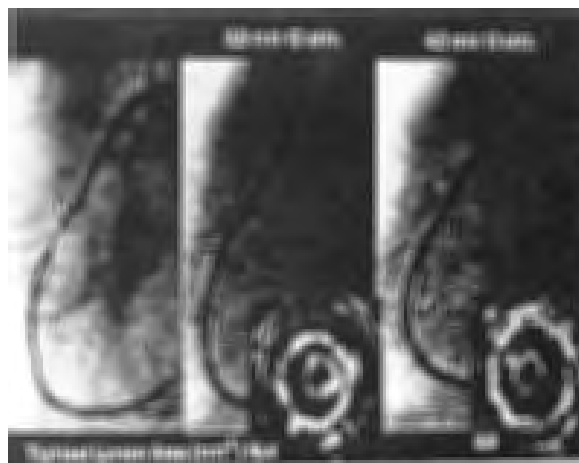
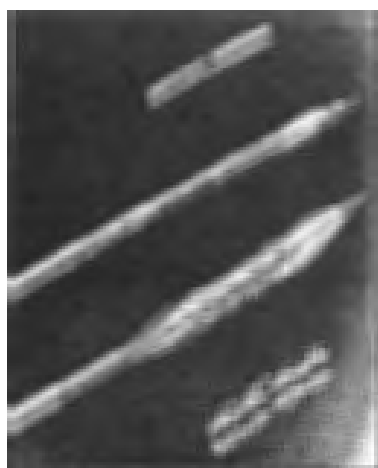
ปัญหาของการรักษาด้วย PCI ในระยะเริ่มแรก มีปัญหา restenosis จึงมีการพัฒนาการใส่ขดลวด (stent) เข้าไปค้ำไว้ แต่ก็ยังมีปัญหาเรื่องการอุดตันซ้ำ (reclosure) ซึ่งต้องอาศัยการลดการเกาะตัวของเกร็ดเลือด กลุ่มยา anti platelet agents นอกจาก aspirin แล้วก็ได้แก่ยารุ่นใหม่ จนกระทั่ง 2b/3a receptor antagonist ซึ่งสามารถลดการอุดตันซ้ำได้มาก



รูปแสดง rotablation



รูปแสดง Coronary atherectomy



รูปแสดง ลักษณะของขดลวด

Improved luminal geometry after final dilatation

การผ่าตัด CABG

การทำผ่าตัด CABG ได้เริ่มต้นมาก่อนที่มีการรักษาด้วย PCI ผู้ป่วยประมาณ 80-90% CAD จะรักษาด้วยยา และ PCI ผู้ป่วย 10-20% ที่พิจารณาให้การรักษาด้วย CABG มีดังนี้

- Left main lesion
- Triple vessel disease

ทั้ง 2 กรณี เป็นกรณีที่เสี่ยงต่อการทำ PCI มากไป

ไม่ว่าการรักษาด้วย PCI + CABG จะประสบผลสำเร็จอย่างไรถ้าการบริหารยา และการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมไม่ดี โอกาสที่จะเกิดการอุดตันซ้ำ หรือเกิดรอยตีบตันของหลอดเลือดหัวใจ ในตำแหน่งอื่นๆได้เสมอ ดังนั้น ความสำคัญในการดูแลผู้ป่วยจึงอยู่ที่การปรับยา และต้องให้ ปฏิบัติการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมให้สำเร็จ

SY2/1 EXPLORING THE NEW HORIZONS BEYOND MONOAMINE HYPOTHESIS IN THE MANAGEMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS

ศาสตราจารย์นายแพทย์ จำลอง ดิษยวณิช

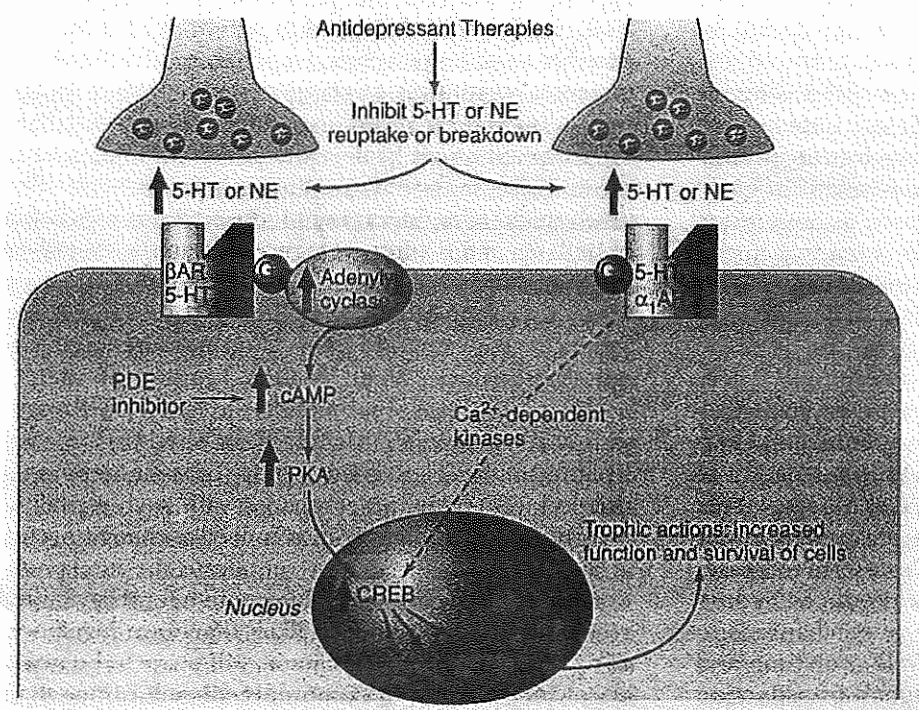
ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200

เป็นที่ยอมรับกันว่า monoamine hypothesis มีบทบาทสำคัญมากในการอธิบายสาเหตุของภาวะซึมเศร้าและกลไกของการออกฤทธิ์ของยาแก้ซึมเศร้าเป็นเวลานานนับตั้งแต่ monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), tricyclic antidepressants (TCAs) จนกระทั่ง selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) และตัวใหม่ที่เพิ่งออกมาเมื่อเร็วๆ นี้คือ selective noradrenaline reuptake inhibitors (NARI) ซึ่งได้แก่ reboxetine อย่างไรก็ตาม monoamine hypothesis ยังไม่สามารถอธิบายกลไกของการออกฤทธิ์ได้ชัดเจน โดยเฉพาะอย่างยิ่งประสิทธิผลของยา TCAs และอื่นๆ ที่ต้องใช้เวลานาน 10-14 วัน นอกจากนั้นยาบางตัวก็มีกลไกของการออกฤทธิ์ตรงกันข้าม เช่น selective serotonin reuptake enhancer (ตัวอย่าง : tianeptine)

ปัจจุบันมีโมเดลใหม่เกี่ยวกับภาวะซึมเศร้า เรียกว่า a molecular and cellular theory of depression มีการค้นพบว่าการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าเป็นระยะเวลานานจะก่อให้เกิดการกระตุ้นของระบบ cyclic adenosine 3, 5-monophosphate (cAMP) ในส่วนของสมองที่จำเพาะ รวมทั้งการเพิ่มขึ้นในหน้าที่และการแสดงออกของ transcription factor cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein (CREB) การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวจะมีผลต่อการควบคุม target genes ที่จำเพาะและยังมีการเพิ่มขึ้นของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ในเซลล์ประสาทบางส่วนบริเวณ hippocampus และ cerebral cortex นอกจากนั้นยังมีการค้นพบว่าความเครียดสามารถลดการแสดงออกของ BDNF และจะนำไปสู่การฝ่อหรือการตายของเซลล์ประสาทบางส่วนใน hippocampus ได้

แนวคิดใหม่ทางชีวภาพของภาวะซึมเศร่ายังเกี่ยวข้องกับ overactivity of hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neural plasticity ของ hippocampus ในการตอบสนองต่อความเครียด ความสัมพันธ์ระหว่าง inflammatory response กับภาวะซึมเศร้าและอื่นๆ สมมุติฐานใหม่เหล่านี้ช่วยให้เกิดความรู้และความเข้าใจในเรื่องของภาวะซึมเศร้าได้ดีขึ้น และยังสามารถนำไปสู่การค้นคว้ายาแก้ซึมเศร้าตัวใหม่ๆ ซึ่งมีประสิทธิภาพดีกว่าที่มีอยู่ในเวลานี้

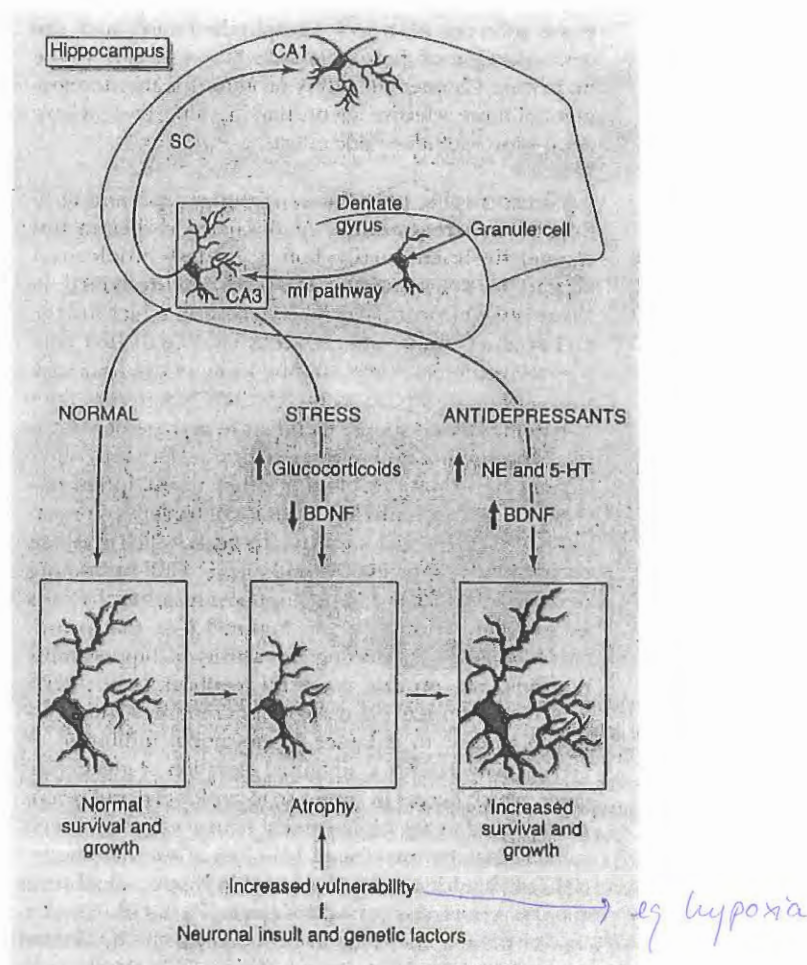


รูปที่ 1 ตัวแบบสำหรับกลไกการออกฤทธิ์เชิงโมเลกุลของการรักษาโรคซึมเศร้าด้วยยาแก้ซึมเศร้า

ยาแก้ซึมเศร้าทำให้มีการเพิ่มขึ้นในระดับของ serotonin และ norepinephrine (NE) เพียงช่วงสั้นๆ โดยการยับยั้งการดูดกลับ (reuptake) หรือการทำลายของ monoamines เหล่านี้ ส่วนการบริหารยาแก้ซึมเศร้าระยะยาวจะลดหน้าที่และการแสดงออกของ serotonin และ NE receptors บางอย่าง (เช่น β -adrenergic receptor หรือ βAR และ serotonin₂) แต่กลับทำให้ cAMP signal transduction pathway เพิ่มขึ้น รวมทั้งการเพิ่มขึ้นของระดับ adenylyl cyclase และ cAMP-dependent protein kinase (PKA) และการเคลื่อนที่ของ PKA ไปยัง nucleus ของเซลล์

ยิ่งกว่านั้นการศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้ได้สาธิตให้เห็นว่าการแสดงออกและหน้าที่ของ transcription factor cAMP response element-binding protein (CREB) จะเพิ่มขึ้นโดยการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าชนิดต่างๆ ซึ่งเป็นสิ่งที่บอกว่า CREB เป็น a common postreceptor target สำหรับยาแก้ซึมเศร้า CREB ถูกควบคุมได้โดย monoamine receptors ซึ่งจับคู่กับ cAMP-PKA cascade (serotonin_{4,6,7} และ βAR) หรือผ่าน receptor ที่จะนำไปสู่การกระตุ้นของ Ca²⁺-dependent kinases (เช่น serotonin₂ และ α -adrenergic receptors หรือ $\alpha_1 AR$) การออกฤทธิ์ของ cAMP signal transduction cascade บ่งชี้ว่า functional output ของ serotonin และ NE เพิ่มขึ้นอย่างน้อยที่สุดในบางส่วนของสมอง แม้ว่าระดับของ serotonin และ NE receptors บางอย่างกลับลดลงเพียงบางส่วน (partial down-regulation)

การสรุปดังกล่าวได้รับการสนับสนุนโดยการค้นพบว่าการแสดงออกของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) และ trkB (ซึ่งเป็น 2 potential targets ของ CREB) จะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการรักษาเป็นช่วงยาวด้วยยาแก้ซึมเศร้า Up-regulation ของ BDNF และ trkB สามารถมีอิทธิพลต่อหน้าที่ของเซลล์ประสาทใน hippocampus หรือเซลล์ประสาทที่มาเลี้ยงสมองส่วนนี้ เช่น serotonin และ NE neurons ผลที่ตามมาก็คือการเพิ่มขึ้นของการอยู่รอด หน้าที่และการสร้างรูปแบบใหม่ของ โครงสร้างที่บริเวณจุดสื่อสารประสาท (synapses) หรือ เซลล์ (ดัดแปลงจาก Duman RS, Heninger GR, Neslter EJ. 1997. Arch Gen Psychiatry 54: 600.)



รูปที่ 2 ตัวแบบเชิงโมเลกุลและเซลล์สำหรับการออกฤทธิ์ของการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้าและพยาธิสรีรวิทยาของความผิดปกติที่สัมพันธ์กับความเครียด

Dentate gyrus cell

Glucocorticoid ↑ → ↓ expression of BDNF → เซลล์ฝ่อ

ตัวแบบนี้เกี่ยวข้องกับเซลล์ที่สำคัญใน hippocampus รูปที่ 2. แสดงให้เห็นว่าความเครียดและการรักษาด้วยยาแก้ซึมเศร้ามีอิทธิพลอย่างไรต่อ CA3 pyramidal cells ใน hippocampus มีเซลล์ที่สำคัญอยู่ 3 ชนิด คือ CA3 และ CA1 pyramidal cells และ dentate gyrus cells เซลล์ทั้ง 3 ชนิดถูกเชื่อมโยงโดย mossy fiber และ Schaffer collateral pathways. การศึกษาเมื่อเร็วๆ นี้สาธิตให้เห็นว่าความเครียดเรื้อรัง จะลดการแสดงออกของ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ใน hippocampus ปรากฏการณ์ดังกล่าวมีส่วนทำให้เกิดการฝ่อหรือการตายของเซลล์ประสาทใน CA3 pyramidal cell layer ของ hippocampus

การที่ glucocorticoid มีระดับสูงขึ้นเป็นเวลานานยังสามารถทำให้เซลล์ประสาทเหล่านี้ตายได้เร็วขึ้น การบาดเจ็บต่อเซลล์ประสาทอย่างอื่นเช่น การขาดออกซิเจน การขาดเลือด น้ำตาลในเลือดต่ำ neurotoxins และการติดเชื้อไวรัสสามารถทำให้เกิดการฝ่อหรือการตายของเซลล์ประสาทและยังทำให้คนเราเกิดความผิดปกติทางสมองได้ง่ายขึ้นเมื่อมีการบาดเจ็บอย่างอื่นตามมา การกระทบกระทั่งกันของปัจจัยเหล่านี้อาจสังเกตได้จากการที่หน้าที่และปริมาตรของ hippocampus ลดลงในผู้ป่วยที่เป็นโรคอารมณ์แปรปรวน (mood disorders) และสามารถอธิบายได้ว่าทำไมบางคนจึงเกิดมีความโน้มเอียงอย่างจำเพาะเจาะจงที่จะเกิดเป็นโรคซึมเศร้า

การรักษาระยะยาวด้วยยาแก้ซึมเศร้าจะเพิ่มการแสดงออกของ BDNF รวมทั้ง trkB และป้องกัน the down-regulation ของ BDNF ที่เกิดจากความเครียด จึงสามารถทำให้ความงอกงามหรือความอยู่รอดของเซลล์ประสาทเพิ่มขึ้น หรือช่วยซ่อมแซมหรือป้องกันเซลล์ประสาทไม่ให้ถูกทำลายมากขึ้น การแสดงออกของ BDNF และ trkB เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับระดับของ serotonin และ norepinephrine ที่สูงขึ้นและคงอยู่นาน รวมทั้งลำดับชั้นของ cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ด้วย การรักษาระยะยาวด้วยยาแก้ซึมเศร้าจะทำให้ glucocorticoid คืนสู่ระดับปกติและยังสามารถทำให้เซลล์ประสาท CA3 ใน hippocampus ฟื้นตัวได้ด้วย (ดัดแปลงจาก Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. 1997. Arch Gen Psychiatry 54: 603)

SY2/2 EXPLORING THE NEW HORIZONS BEYOND MA-HYPOTHESIS IN THE MANAGEMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS : IS THERE ANY CLINICAL RELEVANCE ?

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง ศิริรัตน์ คุปติวุฒิ

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

เริ่มตั้งแต่มียา imipramine เกิดขึ้นเป็น antidepressant ตัวแรกเมื่อประมาณ 40 ปี ก่อน ทำให้เกิดสมมุติฐานของ monoamine ได้แก่ norepinephrine และ serotonin ว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคซึมเศร้า และได้มีการพัฒนายา antidepressant ต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน ซึ่งการพัฒนายานี้ส่วนใหญ่ยังยึดในหลักการของ monoamine hypothesis antidepressant ตัวใหม่ที่เกิดขึ้นมาเรื่อยๆ ส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าได้เท่าเดิม แต่ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์หรืออาการข้างเคียงลดลง และมีความปลอดภัยในการใช้เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยพยายามฆ่าตัวตายด้วยการกินยา antidepressant เกินขนาด ในปัจจุบันมียา atypical antidepressant เกิดขึ้นใหม่ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของยาไม่ได้เป็นไปตามสมมุติฐานของ monoamine ต่อการเกิดโรคซึมเศร้า แต่ไปออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับ neural plasticity ของสมองส่วน hippocampus ในการตอบสนองต่อความเครียด และกลไกอื่นๆ อีก อย่างไรก็ตามยารักษาโรคซึมเศร้าตัวใหม่ ก็ยังคงมีประสิทธิภาพในการรักษาเท่าเดิม และยังต้องรอเวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ หลังจากเริ่มต้นกินยาอย่างต่อเนื่องจึงจะทำให้อาการของโรคซึมเศร้าลดลงหรือผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ยา antidepressant กลุ่มใหม่ๆ จะมีฤทธิ์อื่นไม่พึงประสงค์ลดลง ความแตกต่างของยา antidepressant แต่ละกลุ่มขึ้นกับอาการข้างเคียงและฤทธิ์อื่นไม่พึงประสงค์ของยา ส่วนประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร่ายังมีประสิทธิภาพพอๆกัน และยังไม่มีการวิจัยที่บ่งชี้ชัดเจนว่า ผู้ป่วยลักษณะใดจะตอบสนองดีต่อยากลุ่มใด antidepressant ที่กำลังอยู่ในขั้นตอนของการวิจัยเพื่อพัฒนาให้ดีขึ้นนั้นคุณสมบัติของยาที่ต้องการก็คือ ยาควรมี onset of action ที่เร็วกว่า 2-8 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นที่ทำให้ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจำนวนมากกว่าร้อยละ 67% มีอาการดีขึ้นจนเป็นปกติ และอยู่ในช่วงของ remission ได้นานต่อเนื่อง โดยไม่ย้อนกลับมาป่วยด้วยโรคซึมเศร้าอีก

การดูแลรักษาผู้ป่วยซึมเศร้าในยุคหลังสมมุติฐาน monoamine

สมมุติฐานที่อธิบายพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรคซึมเศร้าเริ่มขึ้นตั้งแต่การเกิดขึ้นของยาต้านเศร้า (Antidepressant) ตัวแรกเมื่อประมาณ 40 ปีก่อน ซึ่งก็คือสมมุติฐานที่อธิบายว่ามีการลดลงของสาร monoamine ได้แก่ serotonin และ norepinephrine ที่บริเวณ synapse ในสมอง ในปัจจุบันได้มียา Antidepressants ใหม่เกิดขึ้นอีกหลายตัวที่ไม่สามารถอธิบายด้วยพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรคซึมเศร้าตามสมมุติฐานที่เกี่ยวข้องกับ monoamine นี้ ซึ่งมักถูกเรียกว่า Atypical Antidepressants

ก่อนที่จะกล่าวถึงยาต้านเศร้า จะขอกล่าวถึงภาวะซึมเศร้า โรคซึมเศร้า และอาการของโรคซึมเศร้าก่อน

Depressive Disorders ประกอบด้วยโรคดังต่อไปนี้

1. โรคซึมเศร้า (Major Depressive Disorder)
2. Dysthymic Disorder
3. Depressive Disorder Not Otherwise Specified
4. Mood Disorder Due to General Medical Conditions
5. Substance induced Mood Disorder, Substance intoxication or withdrawal.
Symptoms of the mood disturbance must develop during or within a month of the substance use.
6. Depression Associated with Dementia
7. Covert, Masked, or Somatized Depression (Somatothymic Depression)
8. Adjustment Disordered with Depressed Mood
9. Schizoaffective Disorder, Depressive Type
10. Grief Reactions in the Medically Ill
11. Complicated Grief Disorder
12. Bipolar I or II Disorder, depressive episode
13. Bipolar Disorder Not Otherwise Specified, depressive episode
14. Cyclothymic Disorder

อาการของโรคซึมเศร้า (Major Depressive Disorder) (ดัดแปลงจาก DSM-IV; สมาคมจิตแพทย์อเมริกัน, ค.ศ.1994) มีอาการ 3 ด้านดังต่อไปนี้

1. อาการทั่วไป (General symptoms)*

- อารมณ์ซึมเศร้า (Depressed mood)
- ไม่ยินดีในร้าย ไม่สนใจในกิจกรรมต่าง ๆ หรือไม่รู้สึกมีความสุขกับกิจกรรมต่าง ๆ (Anhedonia)

*การวินิจฉัยโรคซึมเศร้าต้องมีอย่างน้อย 1 อาการของอาการทั่วไปนี้

2. อาการทางกาย (Physical symptoms)

- นอนไม่หลับหรือหลับมากเกินไป
- น้ำหนักลด เบื่ออาหาร หรือในทางตรงข้ามคือ รับประทานอาหารมากขึ้นและน้ำหนักเพิ่มขึ้น อย่างชัดเจน
- กระสับกระส่ายหรือการเคลื่อนไหว การนึกคิดช้าลงมาก (Psychomotor agitation or retardation)
- อ่อนเพลีย ไม่มีแรง (Fatigue or loss of energy)

3. อาการทางจิตใจ (Psychological symptoms)

- รู้สึกไร้ค่าหรือรู้สึกผิดอย่างมากหรือไม่เหมาะสม
- ความสามารถในการคิดหรือการมีสมาธิลดลง หรือไม่สามารถตัดสินใจได้ ลังเลใจ
- มีความคิดอยากตายหรืออยากฆ่าตัวตายบ่อย ๆ

ซึมเศร้า (depression) เป็นกลุ่มอาการ (syndrome)

ประกอบด้วยกลุ่มอาการในด้านต่าง ๆ ต่อไปนี้

1. กลุ่มอาการของสิ่งมีชีวิต (Vegetative features) ได้แก่ การนอน ความอยากอาหาร น้ำหนัก และความต้องการทางเพศ
2. กลุ่มอาการด้านความนึกคิด (Cognitive features) ได้แก่ สมาธิ ความอดทนต่อความเครียด ความจำ ความคิดในแง่ลบ
3. กลุ่มอาการด้านความยับยั้งชั่งใจ (Impulse control features) ได้แก่ ความคิดฆ่าตัวตาย (suicide) และ ความคิดที่จะฆ่าผู้อื่น (homicide)
4. กลุ่มอาการด้านพฤติกรรม (Behavioral features) ได้แก่ แรงจูงใจ ความพึงพอใจความสนใจในสิ่งต่าง ๆ ความอ่อนเพลีย
5. กลุ่มอาการทางกาย (Physical features) ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดท้อง กล้ามเนื้อตึงเครียด

Antidepressants ที่ใช้ในปัจจุบัน แบ่งออกเป็นกลุ่มต่าง ๆ ดังต่อไปนี้

1. Tricyclic and Tetracyclics

- Tertiary amine tricyclics ได้แก่ Amitriptyline, Clomipramine, Doxepin, Imipramine
- Secondary amine tricyclics ได้แก่ Nortriptyline

-Tetracyclics ได้แก่ Maprotiline, Mianserin

2. MAOIs

-Irreversible MAOI ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

-Reversible MAOI-A ได้แก่ Moclobemide

3. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRIs) ได้แก่ Fluoxetine, Citalopram, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline

4. Noradrenergic and Specific Serotonergic antidepressant (NaSSa) or Norepinephrine-Serotonin modulator ได้แก่ Mirtazapine

5. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI) ได้แก่ Venlafaxine, extended release

6. Serotonin modulators or Serotonin Antagonist/Reuptake Inhibitors (SARIs) ได้แก่ Trazodone, Nefazodone

7. Selective Serotonin Reuptake Enhancer (SSRE) ได้แก่ Tianeptine

8. Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor (NDRI) ได้แก่ Bupropion

9. Noradrenaline Selective Reuptake Inhibitor (NRI) : Reboxetine ยาตัวนี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

หมายเหตุ - ข้อ 4-9 อาจเรียกได้ว่าเป็น Atypical Antidepressants

ข้อบ่งใช้หลักของยาในกลุ่ม Antidepressants ในปัจจุบัน คือ โรคซึมเศร้า (major depressive episode)

การเลือกใช้ยาด้านเศร้า

1. มักจะเลือกใช้ยาตัวที่ผู้ป่วยหรือคนในครอบครัวของผู้ป่วยเคยตอบสนองดีมาก่อน
2. มักพิจารณาถึงฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของยา (adverse effects)
3. มักพิจารณาถึงอาการข้างเคียงของยา ความปลอดภัยของยา ความสามารถที่ผู้ป่วยจะทนต่อยาได้ และราคา
4. ยาด้านเศร้าในกลุ่มเดียวกันและต่างกลุ่มกันมีประสิทธิภาพเท่า ๆ กัน
5. ปัจจุบันยังไม่สามารถคาดการณ์ได้ว่าผู้ป่วยคนใดจะตอบสนองดีต่อยาตัวใดและจะดีขึ้นมากน้อยเพียงใด
6. 67% ของผู้ป่วยเท่านั้นที่จะตอบสนองดีต่อยาด้านเศร้า
7. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการ atypical จะตอบสนองดีต่อ SSRIs และ MAOIs มากกว่า Tricyclic antidepressants

Treatments of choice for depressive subtypes**1. โรควึมเศร้า (Major depression)**

- antidepressants ทุกตัวมีประสิทธิภาพเท่ากัน และมีอัตราการตอบสนอง 67%
- การเลือกใช้ยามักพิจารณาถึง side effects, โรคทางกายที่เกิดขึ้นร่วมด้วย และมักใช้ยาตัวที่ผู้ป่วยหรือคนในครอบครัวของผู้ป่วยเคยตอบสนองดีมาก่อน

2. Atypical depression

- MAOIs และ SSRIs มีประสิทธิภาพเหนือกว่า Tricyclic Antidepressants (TCAs)

3. Delusional depression

- การใช้ Antidepressant อย่างเดียวมักไม่ได้ผล
- การใช้ Antidepressant และ antipsychotic ร่วมกัน จะได้ผลดีในการรักษา

4. Bipolar depression

- Antidepressants ทุกตัวอาจทำให้เกิด mania หรือ hypomania
- Lithium อาจมีประสิทธิภาพเหนือกว่าในการรักษา unipolar depression
- การใช้ Lithium ร่วมกับ carbamazepine อาจมีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory)

5. Dysthymic disorder

- ประสิทธิภาพของ Antidepressant อาจลดลงเมื่อเทียบกับการใช้รักษาโรควึมเศร้า (major depression)
- SSRIs มีประสิทธิภาพดีและมีอัตราการตอบสนอง 60%

6. Geriatric depression

- การเลือกใช้ยามักขึ้นกับอาการข้างเคียงของยาแต่ละตัว
- มักเลือกยาที่ไม่มีหรือมีฤทธิ์ anticholinergic น้อย ได้แก่ nortriptyline, SSRIs
- มักเลือกยาที่ไม่มีหรือมี cardiovascular adverse effects น้อย ได้แก่ nortriptyline, SSRIs, bupropion
- โดยทั่วไปมักใช้ยาในขนาดต่ำ

7. Comorbid psychiatric disorder

- Panic disorder - SSRIs, RIMA (Moclobemide), Clomipramine, Imipramine, Mirtazapine, Venlafaxine, Nefazodone เป็น drug of choice
- OCD - SSRIs เป็น drug of choice
- Eating disorder - SSRIs อาจเป็น drug of choice.

ตารางแสดง Antidepressant และอาการข้างเคียงที่พบบ่อย

Antidepressants	อาการข้างเคียงที่พบบ่อย	ประเด็น การใช้ทางคลินิก
I. Norepinephrine reuptake inhibitors - Nortriptyline - Maprotiline	- drowsiness, cardiac arrhythmia, weight ↑, anticholinergic, (orthostatic hypotension – เฉพาะ nortriptyline)	- overdose อาจทำให้ตายได้, dose titration
II. 5-HT reuptake inhibitors - Citalopram - Fluoxetine - Fluvoxamine - Paroxetine - Sertraline	SSRI's ทุกตัวอาจทำให้เกิด insomnia, agitation, sedation, GI distress, <u>sexual dysfunction</u>	- SSRI's ทุกตัว ถูก metabolized โดยระบบ cytochrome P450 enzyme - ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีกว่ากลุ่ม TCAs และมีความปลอดภัยสูงในกรณีที่ยินยาเกินขนาด
III. 5-HT – norepinephrine reuptake inhibitors - Amitriptyline - Doxepin - Imipramine - Trimipramine - Venlafaxine	- drowsiness, orthostatic hypotension, cardiac arrhythmia, weight gain, anticholinergic, (insomnia/agitation, <u>GI distress</u> เฉพาะ imipramine) - sleep changes, GI distress สำหรับ venlafaxine	- dose titration - สำหรับ Amitriptyline, Doxepin, Imipramine และ Trimipramine การ overdose อาจทำให้ตายได้ - สำหรับ venlafaxine การใช้ขนาดสูงอาจทำให้เกิด hypertension
IV. Presynaptic and postsynaptic active agents - Nefazodone - Mirtazapine	- sedation * - sedation, weight ≥	- no sexual dysfunction, (dose titration เฉพาะ nefazodone)
V. Dopamine reuptake inhibitor - Bupropion	- insomnia, agitation, cardiac arrhythmia, GI distress	- bid dosing with sustained release, no sexual dysfunction
VI. Mixed – action agents - Clomipramine - Trazodone * ระวังการกดจิต/หัวใจ	- drowsiness, weight ↑, (orthostatic hypotension, GI distress, cardiac arrhythmia เฉพาะ trazodone)	- dose titration - สำหรับ trazodone อาจทำให้เกิด priapism
VII. 5-HT reuptake enhancer - Tianeptine	- GI distress, headache, dizziness, dry mouth (low incidence of anticholinergic effects)	- dose titration, no sexual dysfunction, no sedation ปลอดภัยกับ cognitive

SARI trazodone

NDRI NE & DA RI : bupropion (S/E : ↑ sex, mania)

Tianeptine

- เพิ่ม serotonin uptake ในสมอง
- ลด stress-induced atrophy ของ neuronal dendrites
- ไม่มีฤทธิ์อื่นไม่พึงประสงค์ทางด้าน cognitive, psychomotor, sleep, cardiovascular หรือน้ำหนักตัว
- ไม่ถูก metabolized โดย hepatic cytochrome P450 system
- มีประสิทธิภาพเท่ากับ classical antidepressant เช่น amitriptyline, clomipramine, imipramine, mianserin และ SSRIs
- มีประสิทธิภาพในการลดความกังวล (anxiolytic efficacy) คล้ายคลึงกับ TCAs หรือ tetracyclic antidepressants และ fluoxetine ในผู้ป่วยที่มีอาการทั้ง depression และ anxiety
- ไม่รบกวน sexual function

คุณสมบัติที่ต้องการของ Antidepressant ตัวใหม่ที่อยู่ในระหว่างการพัฒนา

- มี onset of action ที่เร็วกว่า 2 to 8 สัปดาห์
- มีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยจำนวนมากกว่า 2/3 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด 60-70%
- มีประสิทธิภาพดีมาก ทำให้ผู้ป่วยหายจากโรค (remission) ไม่ใช่เพียงแค่ทำให้อาการดีขึ้นเท่านั้น และทำให้ผู้ป่วยสบายดีเป็นช่วงเวลายาวนานกว่า antidepressants ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Compendium 2000. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
2. Hindmarch I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2001; 16: 203-218.
3. Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry. Eighth edition. Baltimore: William & Wilkins, 1998.
4. Rundell JR, Wise MG. Concise Guide to Consultation Psychiatry. Third edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 2000.
5. Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Seventh edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
6. Schatzberg AF, Nemroff CB, editors. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. Second edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 1998.
7. Stahl SM. Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

8. Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB, editors. Psychiatric Care of the Medical Patient. Second edition. New York: Oxford University Press, Inc., 2000.
9. Taylor D, Mc Connell D, Mc Connell H, Abel K, Kervin R. The Bethlem & Maudsley NHS Trust Prescribing Guidelines. Fifth edition. London: Martin Dunitz Ltd., 1999.
10. Tyrer P. The case for cothymia: mixed anxiety and depression as a single diagnosis. Br J Psych 2001; 179: 191-193.
11. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: A review of its use in depressive disorders. CNS Drugs 2001; 15(3): 231-259.
12. ดวงใจ กษานติกุล. โรคซึมเศร้ารักษาหายได้และโรคอารมณ์ผิดปกติ. กรุงเทพฯ: นวัตกรรมการพิมพ์, 2542.
13. พิเชฐ อุตมรัตน์. โรคตื่นตระหนก (Panic disorder). สงขลา: บริษัทอัลลายด์เพรสจำกัด, 2544.
14. สมพร บุขราทิจ, เขียรชัย งามทิพย์วัฒนา. จิตเวชปฏิบัติ 43. กรุงเทพฯ: เรือนแก้วการพิมพ์, 2542.
15. สมภพ เรืองตระกูล. โรคซึมเศร้าและการฆ่าตัวตาย. กรุงเทพฯ: เรือนแก้วการพิมพ์, 2543.
16. สุรัชย์ เกื้อศิริกุล, วรัญ ตันชัยสวัสดิ์, สรยุทธ วาสิกนันทน์. สิ่งควรรู้เกี่ยวกับโรคซึมเศร้า. สงขลา: มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2540.

SY2/3 OVERVIEW OF MONOAMINE HYPOTHESIS OF DEPRESSION

นพ.ปราโมทย์ สุคนิชย์

ภาควิชาจิตศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ รพ.รามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

นับตั้งแต่มีการค้นพบประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าของยากลุ่ม tricyclic และ monoamine oxidase inhibitors เมื่อเกือบห้าสิบปีก่อน วงการจิตเวชก็มองหาแต่ยาที่จะเพิ่มปริมาณสารกลุ่ม monoamine ในสมอง ซึ่งมักจะเป็น serotonin และ norepinephrine โดยมีบทบาทของ dopamine เป็นส่วนเสริม และเมื่อความรู้ทางระบบ receptors ของสารเหล่านี้เพิ่มมากขึ้นเมื่อสามสิบปีก่อน เราจึงพบว่า การเกิด down regulation ของ postsynaptic receptor หลังจากมีการเพิ่มของสาร monoamine แล้วราวสองสัปดาห์ มีความสอดคล้องกับผลการรักษา มากกว่า ทำให้มีความสนใจที่จะพัฒนายาที่มีผลกับ receptor เพิ่มขึ้นควบคู่กับการที่พยายามสร้างยาที่มีลักษณะเจาะจงกับการทำงานของ monoamine ชนิดใดชนิดหนึ่งเท่านั้น ตัวอย่างเช่น selective serotonin reuptake inhibitors ซึ่งกล่าวได้ว่ามิได้เพิ่มประสิทธิภาพและความเร็วของการรักษาขึ้นอย่างชัดเจนนัก จึงเป็นไปได้ว่าพัฒนาการของการรักษาโรคซึมเศร้าด้วยยาในช่วงต่อไปนี้จะก้าวไปเกินกว่าการขุดบ่อทองของ monoamine ไปสู่ระดับการรักษาภายในเซลล์มากขึ้น

SY3/1 UPDATE IN ANTIMICROBIAL AGENTS NEW COMING ANTIBACTERIALS IN THAILAND

Suwat Wimolwattanapun, M.D.

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

ในปี พ.ศ. 2544 ที่ผ่านมามียาต้านจุลชีพขนานใหม่ในกลุ่มต้านแบคทีเรียที่ออกฤทธิ์เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตในประเทศไทย กับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข 3 รายการ ซึ่งมีแนวโน้มว่าจะได้รับอนุญาตให้จำหน่ายในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2545 ยาที่น่าสนใจมี 3 รายการ คือ

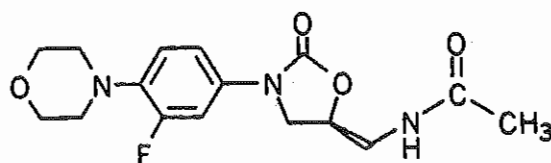
1. Linezolid (ZYVOX[®]) ของบริษัท Pharmacia
2. Quinupristin/dalfopristin (SYNERCID[®]) ของบริษัท Aventis Pharma
3. Telithromycin (Ketek[®]) ของบริษัท Aventis Pharma

ในที่นี้จะกล่าวถึงข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยาทั้ง 3 ขนาน โดยสังเขป

LINEZOLID

Linezolid เป็นยาขนานแรกของยาต้านจุลชีพกลุ่มใหม่ที่ไม่เคยมีใช้ในการแพทย์มาก่อน คือ กลุ่ม oxazolidinones

ยากลุ่มนี้ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยวิธีการทางเคมีและมีโครงสร้างเคมีแตกต่างไปจากยาต้านจุลชีพกลุ่มอื่นๆ ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างเคมีของ linezolid

ฤทธิ์ต้านจุลชีพ

Linezolid มีฤทธิ์เป็น bacteriostatic ต่อเชื้อในกลุ่ม enterococci และ staphylococci แต่มีฤทธิ์เป็น bacteri-cidal สำหรับเชื้อส่วนใหญ่ในกลุ่ม streptococci มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของเชื้อแบคทีเรียตั้งแต่ในขั้นต้นๆ (initial phase) โดยเข้าไปจับกับ binding site บน 23S ribosomal RNA ของ 50S ribosome subunit มีผลยับยั้งการสร้าง 70S ribosome-mRNA-fMet-tRNA initiation complex

ยานี้มีวงฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกเป็นหลัก เชื้อที่ไวต่อยา ได้แก่ staphylococci, streptococci, enterococci, เชื้อ gram-positive rods เช่น *Corynebacterium* spp. และ *Listeria monocytogenes*, gram-positive anaerobes เช่น *Cl. perfringens*, *Cl. difficile* และ peptostreptococcus spp.

เชื้อในกลุ่ม staphylococci ที่สำคัญ ที่ไวต่อยา ได้แก่ *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hemolyticus* ซึ่งรวมถึงเชื้อในกลุ่ม methicillin-resistant และ glycopeptide-intermediate *S. aureus* (GISA) ด้วย

เชื้อ streptococci ที่สำคัญ ที่ไวต่อยา ได้แก่ *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans* ซึ่งรวมถึงเชื้อ *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อ penicillins ด้วย

ในกลุ่ม enterococci เชื้อที่สำคัญ ที่ไวต่อยา คือ *Enterococcus faecium* และ *E. faecalis* ซึ่งรวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ vancomycin (VRE) ด้วย

สำหรับแบคทีเรียในกลุ่มแกรมลบส่วนใหญ่ โดยเฉพาะเชื้อในกลุ่ม enterobacteriaceae และ *Pseudomonas aeruginosa* ดื้อต่อยา ส่วนเชื้อ *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* และ *Legionella* spp. ไวต่อยาแต่ไม่ดื้อนัก

ยานี้มีค่า post-antibiotic effect สำหรับเชื้อ *S. aureus* 1.7-2.0 ชั่วโมง ใน in vitro model และ 3.6-3.9 ชั่วโมง ใน in vivo

เภสัชจลนศาสตร์

Linezolid ถูกดูดซึมในทางเดินอาหารได้ดีและรวดเร็ว มีค่า absolute oral bioavailability เกือบ 100% อาหารมีผลลดอัตราเร็วของการดูดซึมยาเล็กน้อย แต่ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดใน 1-2 ชั่วโมง โดยมีความเข้มข้นสูงสุดเป็น 14 mcg/mL เมื่อกินยาในขนาด 600 mg ครั้งเดียว และเป็น 20 mcg/mL ที่ steady state เมื่อกินยาในขนาดเดียวกัน ทุก 12 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 31% กระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี และมีค่า volume of distribution ประมาณ 40-50 L

ยานี้ถูก oxidised ที่ morpholine ring ได้ inactive metabolites คือ aminoethoxyacetic acid metabolite และ hydroxyethyl glycine metabolite เมตาบอลิซึมของยาไม่ได้อาศัย cytochrome P450 system ยาส่วนใหญ่ คือ ประมาณ 80% ถูกขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งอยู่ในรูป

เต็มประมาณ 30% ส่วนน้อยถูกขับออกทางอุจจาระ Half-life ของยามีค่าประมาณ 4.5-5.5 ชั่วโมง

ประโยชน์ทางคลินิก

Linezolid ได้รับการศึกษายืนยันประสิทธิผลทางคลินิกในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อต่าง ๆ ที่ไวต่อยา เปรียบเทียบกับยาหลักสำหรับการรักษาโรคติดเชื้อต่าง ๆ เช่น vancomycin, ceftriaxone, cefpodoxime proxetil, oxacillin, dicloxacillin, clarithromycin เป็นต้น มากพอสมควร และได้รับการอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนจำหน่ายแล้วในสหรัฐอเมริกาและสหราชอาณาจักร โดยมีข้อบ่งชี้สำหรับโรคต่าง ๆ ต่อไปนี้

1. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* (VREF) infections
2. Methicillin-resistant staphylococcus spp. (MRSS) infections
3. Nosocomial pneumonia ที่เกิดจากเชื้อ *S. aureus* ทั้งที่ไวและดื้อต่อ methicillin (methicillin-susceptible or methicillin-resistant *S. aureus*)
4. Community-acquired pneumonia ที่เกิดจากเชื้อ *S. pneumoniae* (penicillin-susceptible)
5. Skin and skin structure infections ที่เกิดจากเชื้อ streptococci, methicillin-susceptible และ methicillin-resistant *S. aureus* ทั้งชนิดที่เป็น uncomplicated และ complicated infections

ขนาดและวิธีใช้

- Linezolid มีในรูปสารละลายยาที่เจือจางไว้เรียบร้อยแล้วในภาชนะบรรจุเสร็จ สำหรับหยดเข้าหลอดเลือดดำ และมีในรูปยาเม็ด และ powder for oral suspension สำหรับกิน
- ขนาดที่ใช้ คือ 600 mg ทุก 12 ชั่วโมง เท่ากันทั้งกินและฉีด สำหรับการติดเชื้อทั่วปอด ยกเว้นใน uncomplicated skin and skin structure infections ที่ไม่ได้เกิดจากเชื้อ methicillin-resistant *S. aureus* ที่อาจใช้ในขนาด 400 mg ทุก 12 ชั่วโมงได้ ระยะเวลาในการให้ยาโดยทั่วไป คือ 10-14 วัน ยกเว้นใน VREF infections ที่ควรให้นาน 14-28 วัน

ฤทธิ์แทรกแซงของยา

โดยทั่วไป linezolid จัดเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ฤทธิ์แทรกแซงที่พบบ่อยตามลำดับคือ ท้องเดิน ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน นอนไม่หลับ ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ท้องผูก ผื่นผิวหนัง มึนงง และ เป็นไข้

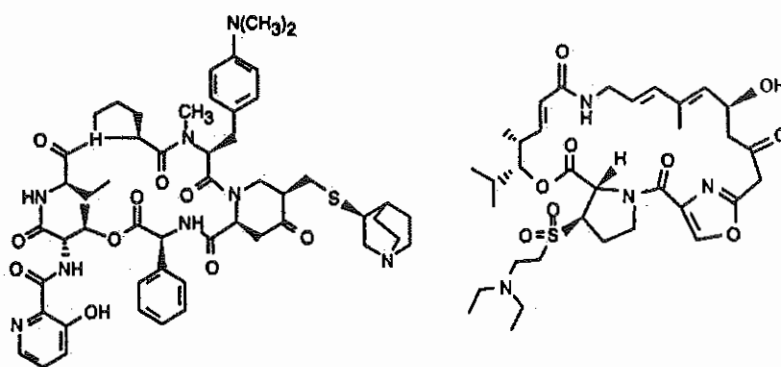
ข้อพึงระวังในการใช้ยา

เนื่องจากผลการศึกษาใน *in vitro* พบว่า linezolid มีฤทธิ์เป็น weak, nonselective monoamine oxidase inhibitor (MAOI) ดังนั้นจึงต้องระวังการเกิด interaction กับยาในกลุ่ม sympathomimetics เช่น pseudoephedrine และ phenylephrine และยาในกลุ่ม antidepressants โดยเฉพาะพวก serotonin reuptake inhibitors เช่น fluoxetine และควรหลีกเลี่ยงการกินอาหารที่มีปริมาณ tyramine สูงร่วมด้วย เพื่อหลีกเลี่ยงความเสี่ยงของการเกิดภาวะความดันเลือดสูง และภาวะ serotonin syndrome

ในผู้ป่วยที่ได้รับยานานกว่า 2 สัปดาห์ หรือในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ควรตรวจนับจำนวนเกล็ดเลือดเป็นระยะๆ เนื่องจากมีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะ thrombocytopenia ซึ่งขึ้นกับระยะเวลาของการให้ยาได้

QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN

Quinupristin/dalfopristin เป็น combination ของยาต้านจุลชีพในกลุ่ม streptogramins ซึ่งได้จากการนำยา pristinamycin ที่สังเคราะห์ขึ้นจากจุลชีพ *Streptomyces pristinaespiralis* มาสังเคราะห์ทางเคมีต่อสัดส่วนของ quinupristin และ dalfopristin ที่เหมาะสมที่สุดเพราะมีประสิทธิภาพในการกำจัดเชื้อได้ดีที่สุด คือ 30:70 (w/w) ยาทั้งสองมีโครงสร้างเคมีดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 โครงสร้างเคมีของ quinupristin และ dalfopristin

ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย

ทั้ง quinupristin และ dalfopristin ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย โดยมีตำแหน่งออกฤทธิ์อยู่ใน 50S ribosome เหมือนกัน แต่มีขั้นตอนการออกฤทธิ์ต่างกันเล็กน้อย

น้อย คือ dalbopristin ออกฤทธิ์ขัดขวางในขั้นตอนที่ aminoacyl-tRNA และ peptidyl-tRNA จะเข้าไปจับกับ ribosome ส่วน quinupristin ขัดขวางในขั้นตอนการเชื่อมต่อของ peptide side chain Combination ของยาทั้งสองทำให้ฤทธิ์ต้านจุลชีพของยาแรงขึ้นกว่าการใช้ยาแต่ละขนานตามลำพังได้ถึง 16 เท่า และทำให้มีผลเป็น bactericidal กับเชื้อหลายชนิดที่ไวต่อยา เช่น *S. aureus*, *S. epidermidis*, และ streptococci อย่างไรก็ดี ยานี้ยังคงมีฤทธิ์เป็นเพียง bacteriostatic สำหรับเชื้อบางชนิด เช่น *E. faecium*

วงฤทธิ์ของยาครอบคลุมเชื้อแกรมบวกเป็นหลัก ได้แก่ เชื้อ staphylococci ทั้งหมด ซึ่งรวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ methicillin (methicillin-resistant staphylococcus spp.), เชื้อ streptococci เช่น *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* ซึ่งรวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ penicillins และ erythromycin, เชื้อ *E. faecium* ซึ่งรวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ glycopeptide, *Listeria monocytogenes* เป็นต้น อย่างไรก็ตาม เชื้อแกรมบวกบางชนิดก็ดื้อต่อยา เช่น *E. faecalis*, *E. avium*, *S. bovis* เป็นต้น

สำหรับแบคทีเรียแกรมลบ เชื้อในกลุ่ม enterobacteriaceae, acinetobacter spp., non-fermenting bacilli และ anaerobic gram-negative bacteria ทั้งหมด ดื้อต่อยา แต่ก็มีแบคทีเรียแกรมลบบางชนิดที่ไวต่อยา เช่น *L. pneumo-philae*, *Legionella* spp., *M. catarrhalis*, *N. gonorrhea* และ *N. meningitidis* เป็นต้น สำหรับเชื้อ *H. influenzae* ไวต่อยาไม่ดื้อหรือดื้อต่อยา

Quinupristin/dalbopristin ยังได้ผลต่อเชื้อพวก atypical intracellular organisms ที่สำคัญทางคลินิก ได้แก่ เชื้อ *C. pneumoniae* และ *M. pneumoniae* แต่ฤทธิ์ต่อเชื้อทั้งสองอ่อนกว่าฤทธิ์ของ erythromycin ประมาณ 4 เท่า

ยานี้มี post-antibiotic effect ต่อเชื้อที่ไวต่อยา อยู่ในช่วง 4-10 ชั่วโมง ขึ้นกับชนิดของเชื้อ ขนาดยาที่ใช้ และรูปแบบของการทดลอง

เภสัชจลนศาสตร์

ยามีเฉพาะในรูปแบบหยดเข้าหลอดเลือดดำ เมื่อบริหารยาในขนาด 7.5 mg/kg ทุก 8 ชั่วโมง ได้ค่า peak serum concentration ที่ steady state ของ quinupristin 3 mcg/mL และของ dalbopristin 7 mcg/mL ยานี้มีการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ดี ยกเว้นในระบบประสาทกลางที่ยาเข้าไปได้น้อย ค่า volume of distribution ของ quinupristin เท่ากับ 0.87 L/kg และของ dalbopristin เท่ากับ 0.71 L/kg ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 55-78% สำหรับ quinupristin และประมาณ 11-26% สำหรับ dalbopristin

ยาส่วนใหญ่ถูก metabolised ที่ตับ โดยที่ quinupristin ถูก metabolised โดยวิธี conjugation ได้ metabolites 2 ตัว คือ glutathione conjugate กับ cysteine conjugate ส่วน dalbopristin ถูก metabolised โดย hydrolysis ได้เป็น pristnamycin IIA เมตาบอลิซึมเหล่านี้เกิดขึ้นโดย non-enzymatic reactions ไม่ได้อาศัยเอนไซม์ cytochrome P450

Metabolites ต่างๆ เหล่านี้ ยังมีฤทธิ์ต้านจุลชีพซึ่งสามารถเสริมฤทธิ์ของ parent compounds ได้ด้วย

ยาและ metabolites ของยาส่วนใหญ่ถูกขับออกมาทางน้ำดี แล้วถูกขับออกจากร่างกายทางอุจจาระ (ประมาณ 75-80%) ที่เหลือถูกขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งประมาณ 35% ของ quinupristin อยู่ในรูปที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง

Quinupristin มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 0.85 ชั่วโมง ส่วน dalfopristin มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 0.7 ชั่วโมง แต่ถ้ารวม active metabolites ด้วย จะมีค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นเป็นประมาณ 3 ชั่วโมง และ 1 ชั่วโมง ตามลำดับ

ประโยชน์ทางคลินิก

ยานี้ได้รับการรับรองและขึ้นทะเบียนยาในสหรัฐอเมริกาและยุโรปแล้ว ข้อบ่งใช้ที่เหมาะสมสำหรับยานี้คือโรคติดเชื้อรุนแรงที่เกิดจากเชื้อกรัมบวกที่ดื้อต่อยาส่วนใหญ่ (multiple drug-resistant gram-positive bacteria) เช่น vancomycin-resistant *E. faecium* (VREF) infections, methicillin-resistant staphylococcal infections และ nosocomial pneumonia ที่เกิดจากเชื้อกรัมบวกที่ดื้อต่อยาอื่นรวมทั้ง *S. pneumoniae* ที่ดื้อต่อทั้ง penicillins และ erythromycin

ขนาดและวิธีใช้

ยามีในรูป powder for injection ซึ่งสารละลายที่ใช้สำหรับการละลายยา ให้ใช้ 5% D/W หรือ sterile water for injection ส่วนการเจือจางยา ให้ใช้ ได้เฉพาะ 5% D/W ห้ามใช้ saline solution เพราะจะเกิด drug incompatibility ขึ้นได้ ปริมาตรของสารละลายที่ใช้ไม่ควรน้อยกว่า 250 mL และความเข้มข้นของยาไม่ควรเกิน 2 mg/mL

ขนาดยาที่ใช้โดยทั่วไป คือ 7.5 mg/kg หยดเข้าหลอดเลือดดำให้หมดภายในเวลาไม่น้อยกว่า 60 นาที ให้ทุก 8 ชั่วโมง สำหรับ VREF infections และทุก 12 ชั่วโมง สำหรับการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้ออื่นๆ ที่ไวต่อยา

ฤทธิ์แทรกแซงของยา

Local venous reactions ของหลอดเลือดดำตำแหน่งที่หยดยา เป็นฤทธิ์แทรกแซงที่พบได้บ่อย ทำให้เกิดอาการ ปวด บวม แสบร้อนและการอักเสบของหลอดเลือดดำ (thrombophlebitis) ฤทธิ์แทรกแซงนี้สามารถหลีกเลี่ยงหรือลดลงได้หาก Infuse ยาเข้าทาง central venous line แทน peripheral vein และ flush infusion line ด้วย 5% D/W หลังบริหารยาหมดแล้ว

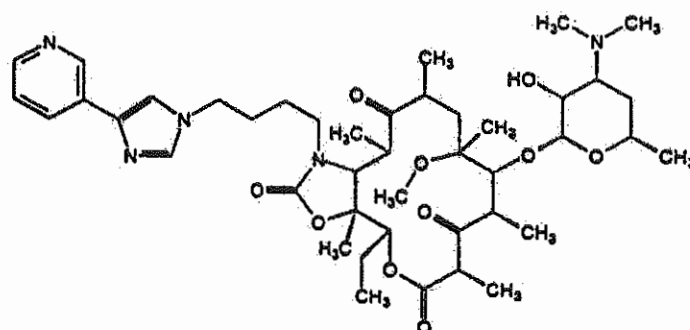
ฤทธิ์แทรกแซงอื่นๆ ที่พบได้ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ผื่นผิวหนัง คัน ปวดศีรษะ ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ และความผิดปกติของการทำงานของตับเป็นต้น สำหรับอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ ที่เกิดจากยา เข้าใจว่าอาจเกิดจากการสะสมของ metabolites ในข้อและกล้ามเนื้อ ซึ่งอาจแก้ไขหรือบรรเทาได้โดยลดความถี่ของการให้ยา จากทุก 8 ชั่วโมง เป็นทุก 12 ชั่วโมง

ข้อพึงระวังในการใช้ยา

Quinupristin/dalfopristin มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) การให้ยาอื่นที่ถูก metabolised โดยเอนไซม์นี้ร่วมด้วย จึงต้องระมัดระวังการเกิดพิษจากยาและปรับขนาดยาให้เหมาะสม ตัวอย่างยาที่อาจเกิด interaction กับ quinupristin/dalfopristin ได้แก่ terfenadine, astemizole, indinavir, ritonavir, nevirapine, cyclosporine, midazolam, diazepam, carbamazepine, calcium channel blockers เช่น nifedipine, ยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitors เช่น lovastatin, cisapride, corticosteroids, lidocaine, quinidine, disopyramide เป็นต้น

TELITHROMYCIN

Telithromycin เป็นยาใหม่ในกลุ่ม macrolides มีโครงสร้างเคมีเป็น macrocyclic lactone ring ที่มีสมาชิกในวงแหวนอยู่ 14 ตัว (14-membered ring) เช่นเดียวกับ erythromycin ยานี้อาจเรียกเป็นยาในกลุ่ม ketolides เนื่องจากมี 3-keto group แทนที่ L-cladinose moiety บนตำแหน่งที่ 3 ของโมเลกุล นอกจากนี้ยังมี methoxy group แทนที่ hydroxyl group ของ erythromycin ที่ตำแหน่งที่ 6 และมี carbamate side chain ที่ C-atom ตำแหน่งที่ 11 และ 12 ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 โครงสร้างเคมีของ telithromycin

ฤทธิ์ต้านแบคทีเรีย

ยานี้มีฤทธิ์และกลไกการออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ในกลุ่ม macrolides มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนของแบคทีเรีย โดยมีตำแหน่งออกฤทธิ์อยู่ที่ 50S ribosome แต่สามารถจับกับ ribosome ได้แน่นกว่า erythromycin และ clarithromycin เป็น 10 และ 6 เท่า

ตามลำดับและมีฤทธิ์เป็น bactericidal สำหรับเชื้อหลายชนิด เช่น *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae* และ *C. pneumoniae*

วงฤทธิ์ของยาครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกพวก streptococci เช่น *S. pyogenes* และ *S. pneumoniae* รวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อ penicillins และ erythromycin ด้วย, staphylococci เช่น *S. aureus* ที่ไวต่อ methicillin สำหรับเชื้อพวก methicillin-resistant staphylococci ส่วนใหญ่ดื้อต่อยา ฤทธิ์ต้านเชื้อแกรมบวกเหล่านี้ส่วนใหญ่แรงกว่า erythromycin และ azithromycin

สำหรับเชื้อแกรมลบ เชื้อที่ไวต่อยา ได้แก่ *H. influenzae* ซึ่งมีฤทธิ์ใกล้เคียงกับ azithromycin แต่ถ้านี้ดื้อต่อ cefuroxime แล้ว ก็มักจะดื้อต่อ telithromycin ด้วย เชื้อแกรมลบอื่นที่ไวต่อยาที่สำคัญ คือ *Moraxella catarrhalis* ซึ่งมีฤทธิ์ใกล้เคียงกับ azithromycin, clarithromycin และ levofloxacin

นอกจากนี้ เชื้อในกลุ่ม atypical microorganisms ส่วนใหญ่ก็ไวต่อยานี้ ได้แก่ mycoplasma ทั้งหลาย (ยกเว้น *M. hominis*), *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* เป็นต้น

ยานี้มี post-antibiotic effects ที่ถือว่ามีความสำคัญทางคลินิกสำหรับเชื้อส่วนใหญ่ที่ไวต่อยามีค่าอยู่ในช่วงระหว่าง 0.8-7 ชั่วโมง เมื่อใช้ยาในระดับความเข้มข้นเป็น 4 เท่าของค่า MIC (minimal inhibitory concentration)

เภสัชจลนศาสตร์

ยาถูกดูดซึมในทางเดินอาหาร มีค่า oral bioavailability ประมาณ 57% อาหารไม่มีผลขัดขวางการดูดซึมยาในภาวะ steady state เมื่อกินยาในขนาด 800 mg วันละครั้ง ระดับยาในเลือดขึ้นถึงระดับสูงสุด คือ 1.84-2.27 mg/L ใน 1-2 ชั่วโมง ยากระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อของทางเดินหายใจได้ดี ให้ระดับในทอนซิลเป็น 3-13 เท่า ใน bronchopulmonary epithelial lining fluid เป็น 4.8-14.4 เท่า ใน bronchial mucosa เป็น 2.1-12.1 เท่า และใน alveolar macrophage เป็น 37.2-2,159.6 เท่า ของระดับในพลาสมา ในเซลล์เยื่อหุ้มชั้นกลาง โปร่งโซนัส น้ำลาย ยา ก็เข้าไปได้ดี ยานี้แทรกซึมเข้าภายในเซลล์เม็ดเลือดขาวได้มากโดยเฉพาะใน polymorphonuclear neutrophil ซึ่งอาจมีระดับยาสูงกว่าในพลาสมาได้ถึง 300 เท่า

ประมาณ 70% ของยาถูก metabolised ในร่างกาย โดย 33% ถูก metabolised ก่อนเข้าสู่กระแสเลือด (presystemic) เอนไซม์หลักที่ใช้ในการ metabolise ยาที่สำคัญ คือ CYP3A4 การใช้ยาอื่นที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์นี้ร่วมด้วย เช่น ketoconazole, itraconazole จึงมีผลเพิ่มระดับยา telithromycin ในเลือดได้

ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางอุจจาระ ส่วนน้อยขับออกทางปัสสาวะ ซึ่งประมาณ 13% อยู่ในรูปเดิม การกำจัดยาเกิดในลักษณะเป็น biphasic มีค่า initial half-life ประมาณ 2 ชั่วโมง และ terminal half-life ประมาณ 11-13 ชั่วโมง เมื่อให้ยาแบบ single dose เมื่อให้ยาแบบ multiple dose ค่า terminal half-life จะเป็น 9.81 ชั่วโมง ที่ steady state

ประโยชน์ทางคลินิก

จากการศึกษาทางคลินิก พบว่ายานี้รักษาโรคติดเชื้อของทางเดินหายใจต่าง ๆ ได้ผลดีมาก กว่า 70% เมื่อเทียบกับยามาตรฐานอื่นๆ ในการรักษา เช่น amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid, cefuroxime, clarithromycin เป็นต้น ก็พบว่าให้ผลในการรักษาที่ทัดเทียมกัน

ยานี้ได้รับการยอมรับและอนุมัติให้ใช้ในการรักษา community-acquired respiratory tract infections ในบางประเทศในยุโรปแล้ว แต่ยังไม่ได้รับการอนุมัติให้จำหน่ายในสหรัฐอเมริกา ข้อบ่งใช้ของยานี้ ได้แก่

1. Mildly to moderately severe community-acquired pneumonia
2. Acute exacerbation of chronic bronchitis
3. Acute sinusitis
4. Tonsillitis/pharyngitis ที่เกิดจากเชื้อ group A beta-hemolytic streptococci ในกรณีที่ไม่สามารถใช้ยาในกลุ่ม betalactams ได้

ขนาดและวิธีใช้

ยามีในรูปแบบ oral tablet เม็ดละ 400 mg ขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 800 mg (2 เม็ด) กินวันละ 1 ครั้ง ติดต่อกันนาน 5 วัน สำหรับ tonsillitis, pharyngitis, acute sinusitis และ acute exacerbation of chronic bronchitis และนาน 7-10 วัน สำหรับ community-acquired pneumonia

ฤทธิ์แทรกแซงของยา

ฤทธิ์แทรกแซงที่พบบ่อยที่สุด คือ ท้องเดิน ซึ่งพบบ่อยกว่ายาอื่นที่ใช้ในการศึกษาเปรียบเทียบ แต่มักมีอาการไม่รุนแรง ฤทธิ์แทรกแซงที่พบบ่อยรองลงมาตามลำดับ คือ คลื่นไส้ มึนงง และอาเจียน นอกจากนี้อาจทำให้เกิด dyspepsia, ความรู้สึกในการรับรสผิดปกติ และความผิดปกติของการทำงานของตับ เป็นต้น ยังไม่มีรายงานว่ายานี้ทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อหัวใจ หรือทำให้เกิดความผิดปกติของ QT interval

ข้อพึงระวังในการใช้ยา

Telithromycin มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ได้เช่นเดียวกับ erythromycin การใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่นที่ถูก metabolised ด้วยเอนไซม์นี้ เช่น cisapride, simvastatin, midazolam เป็นต้น จึงต้องระวังการเกิดพิษและปรับขนาดยาให้เหมาะสม

RECENTLY APPROVED ANTIMICROBIALS IN THAILAND

นอกจากยา 3 ชนิดที่กล่าวข้างต้น ในช่วง 1-2 ปีก่อนหน้านี้ ยังมียาใหม่อีกกลุ่มหนึ่งที่ น่าสนใจ และเพิ่งได้รับการขึ้นทะเบียนในประเทศไทยเมื่อไม่นานมานี้ ยาดังกล่าวได้แก่ กลุ่ม fourth generation quinolones ซึ่งที่สำคัญคือพวก 8-methoxyquinolones ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ได้ แก่ moxifloxacin และ gatifloxacin

ยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะ moxifloxacin มีวงฤทธิ์ต้านจุลชีพครอบคลุมเชื้อบางชนิดที่ยาใน กลุ่ม fluoroquinolones รุ่นก่อน ๆ ใช้ไม่ได้ผล คือ ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียในกลุ่ม streptococci เช่น *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* และเชื้อในกลุ่ม anaerobes บางชนิดได้ด้วย เมื่อผนวกกับวง ฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกรัมลบต่าง ๆ และเชื้อในกลุ่ม atypical microorganisms เช่น mycoplasma, chlamydia ที่ยาในกลุ่ม fluoroquinolonesทั้งหลายได้ผลดีอยู่แล้ว จึงทำให้ยาในกลุ่ม 8-methoxyquinolones มีข้อบ่งใช้ทางคลินิกพิเศษเพิ่มขึ้นมา คือนำมาใช้รักษาโรคติดเชื้อในทางเดิน หายใจทั้งส่วนบนและส่วนล่างได้ด้วย

สำหรับข้อมูลทางเภสัชวิทยาของยา moxifloxacin นี้ผู้เขียนได้เคยรวบรวมไว้แล้วในวาร สารเภสัชวิทยา ฉบับเดือนมกราคม-เมษายน 2544

เอกสารอ้างอิง

1. American Society of Health-System Pharmacists. Linezolid. AHFS Drug Information 2001. Maryland : American Society of Health-System Pharmacists Inc.; 2001 : 835-7.
2. American Society of Health-System Pharmacists. Quinupristin and dalfopristin. AHFS Drug Information 2001. Maryland : American Society of Health-System Pharmacists Inc.; 2001 : 468-9.
3. Aventis Pharma. Quinupristin-dalfopristin scientific monograph. Adis International, 2000.
4. Balfour JAB, Figgitt DP. Telithromycin. Drug 2001, 61 : 815-29.
5. Carbon C. Ketolides : An innovative solution to an evolving world of respiratory pathogens. Clin Microbiol Infect 2001, 7 (suppl. 3) : 1-38.
6. Chambers HF. Linezolid. In : Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York : McGraw Hill, 2001 : pp.1260-1.
7. Chambers HF. Quinupristin and dalfopristin. In : Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York : McGraw Hill, 2001 : pp. 1258-60.
8. Diekema DJ, Jones RN. Oxazolidinones antibiotics. Lancet 2001, 358 : 1975-82.
9. Perry CM, Jarvir B. Linezolid; A review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs 2001, 61:525-51.
10. Wimolwattanapun S. Moxifloxacin: A new fluoroquinolone for respiratory tract infections. Thai J Pharmacol 2001,23:49-60.

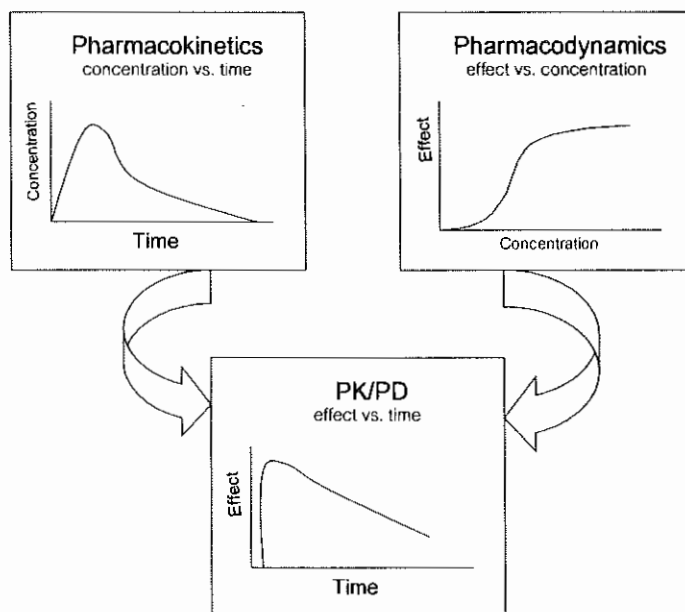
SY3/2 การใช้ยาปฏิชีวนะอย่างคุ้มค่าโดยหลักเภสัชเศรษฐศาสตร์ (Pharmacoeconomic Consideration Of Antibiotic Therapy)

พญ.พรรณพิศ สุวรรณกุล

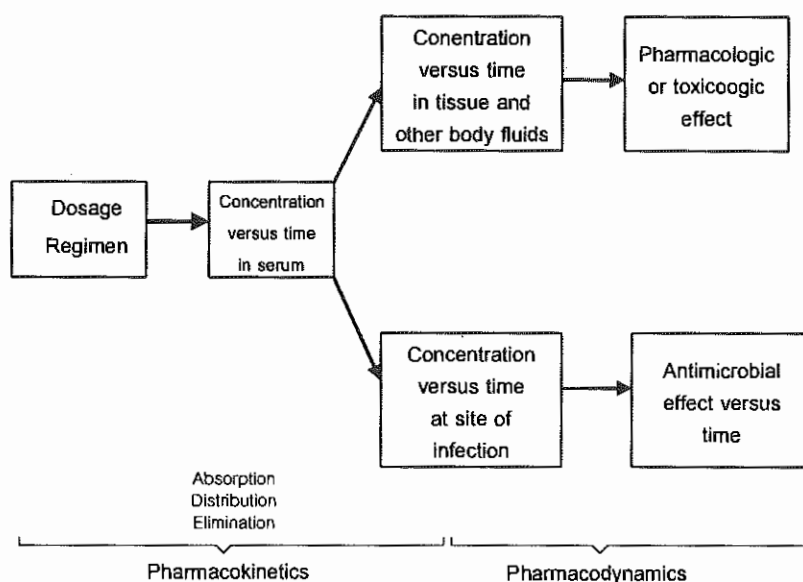
ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กทม. 10330

ยาปฏิชีวนะหลายชนิดมีคุณสมบัติคล้ายกันในเรื่องของฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ (antibacterial activity-spectrum) หลายชนิดเหมือนกันที่เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ได้แก่ระดับยาและ/หรือการกระจายยาเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกายรวมถึงผลข้างเคียงต่างๆ แต่อาจมีความแตกต่างในเรื่องของเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ได้แก่ ความสัมพันธ์ (correlation) ของวิธีการหรือความสามารถในการฆ่าเชื้อและระดับความเข้มข้นของยา

ความรู้และการศึกษาวิจัยในเรื่องของ pharmacokinetics มีมากมายมาช้านานแล้ว¹ แต่ในเรื่องของ pharmacodynamics เพิ่งจะมีการศึกษาและนำมาประยุกต์หรือใช้วัดผลการรักษาเมื่อประมาณ 4-5 ปีที่ผ่านมา การเลือกใช้ยาปฏิชีวนะโดยอาศัยคุณสมบัติทั้ง pharmacokinetics และ pharmacodynamics (PK-PD) จะทำให้ประสิทธิผลของการรักษาดีขึ้น



รูปที่ 1 เภสัชจลนศาสตร์-เภสัชพลศาสตร์



รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ของเภสัชจลนศาสตร์, เภสัชพลศาสตร์และผลต่อผู้ป่วย (Correlation of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters with Efficacy)

ตัวชี้วัดความสามารถในการฆ่าเชื้อของยาปฏิชีวนะ (Parameters of antibiotic activity)²⁻⁷

1. Potency โดยวัดจากระดับยาต่ำสุดที่ยับยั้งเชื้อได้ (Minimum inhibitory concentration = MIC) หรือระดับต่ำสุดที่ยาฆ่าเชื้อได้ (Minimum bactericidal concentration = MBC) ยาปฏิชีวนะส่วนใหญ่ค่า MIC และ MBC จะต่างกันไม่มาก ทว่าไปจึงนิยมวัดเพียงค่า MIC เพราะสิ้นเปลืองน้อยกว่า

2. Time course of activity หมายถึง ความเร็วหรือระยะเวลาในการฆ่าเชื้อ โดยเทียบกับความเข้มข้นของยาปฏิชีวนะด้วย (rate of killing and effect of increasing antibiotic concentrations) นอกจากนี้ยังรวมไปถึงผลต่อแบคทีเรียหลังจากยาได้สัมผัสแบคทีเรียเมื่อระดับยาดำหรือหมดไปจากเนื้อเยื่อแล้ว (persistent effect-post antibiotic effect)²⁻⁶

รูปแบบของการฆ่าเชื้อของยาปฏิชีวนะ (Pattern of antibiotic killing activity)⁸⁻¹⁰

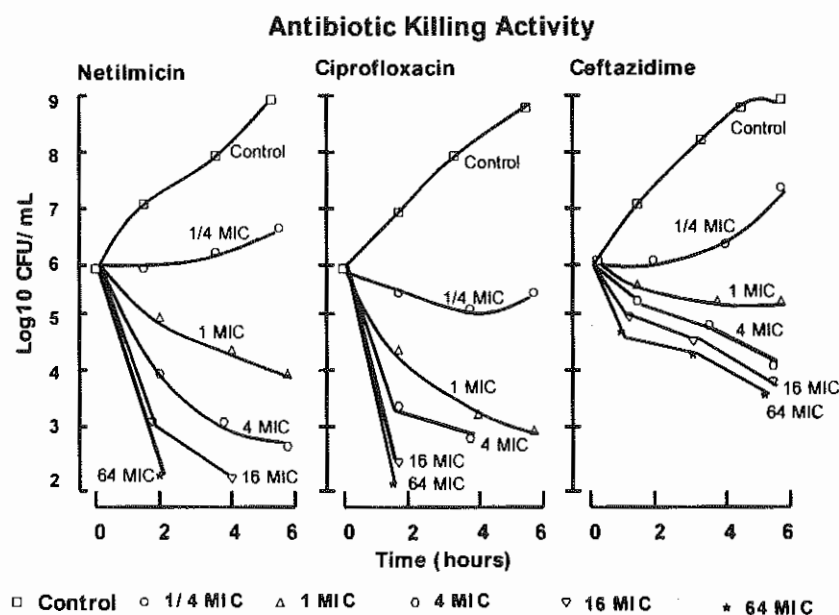
1. Marked concentration-dependent killing (แบบพึ่งความเข้มข้น) ได้แก่ ยาปฏิชีวนะที่มีฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อเร็วและแรงเมื่อระดับความเข้มข้นของยาสูงขึ้น (rate and effect of killing เพิ่มตามความเข้มข้นของยา) เช่น netilmicin 100 มิลลิกรัมฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้จำนวนหนึ่ง เมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น 3 เท่า จะฆ่าเชื้อได้เร็วและจำนวนมากขึ้นเป็น 5-10 เท่า ของขนาดยาเดิมโดยไม่เพิ่มผลข้างเคียง

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ aminoglycosides, fluoroquinolones, metronidazole, azalide (ได้แก่ azithromycin), ketolide (ได้แก่ telithromycin), oxazolidinone (ได้แก่ linezolid) และ quinupristin-dalfopristin

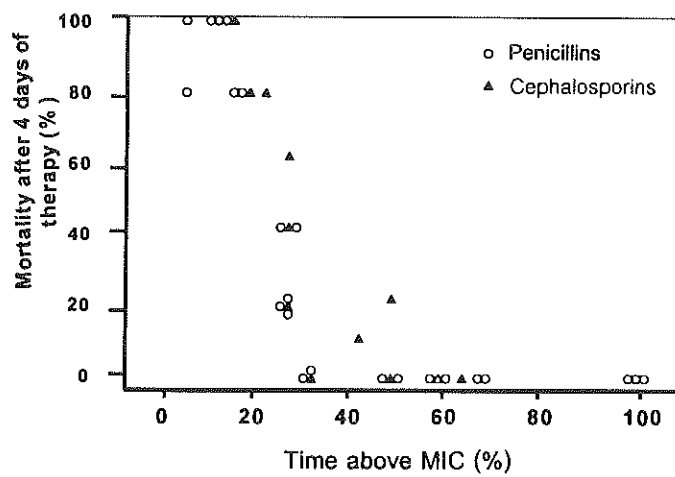
2. Minimal or non concentration-dependent killing (แบบไม่พึ่งความเข้มข้น) ยาในกลุ่มนี้ฆ่าเชื้อได้เมื่อระดับยาเหนือ MIC ไม่มากและการเพิ่มขนาด (ความเข้มข้นของยา) จะไม่มีผลต่อการฆ่าเชื้อมากนักหรือไม่มีผลเพิ่มเลย (increased dose-same or slight increased bactericidal effect) หรืออาจเรียกได้ว่าเป็น flat-dose killing antibiotic แต่ยาในกลุ่มนี้มีความสำคัญอยู่ที่ระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาที่อยู่เหนือ MIC (เล็กน้อย) เรียกว่า Time-above MIC ($T > MIC$) ซึ่งโดยทั่วไป $T > MIC$ นี้จะต้องมีค่าน้อย 40-50%

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ β -lactams ได้แก่ penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, macrolides, lincosamides และยาในกลุ่ม glycopeptides

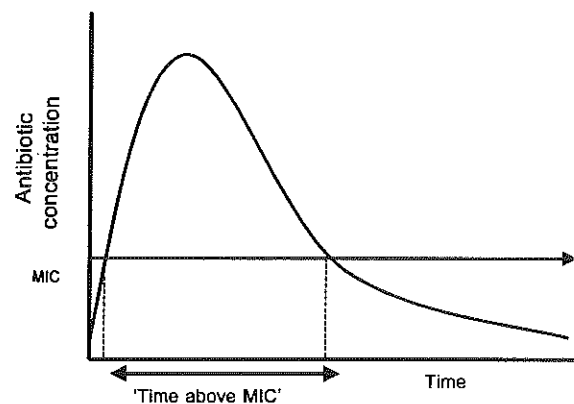
ความสำคัญของการบริหารยาในกลุ่มนี้คือให้ยาขนาดที่ควรไม่จำเป็นต้องสูงมากเพราะไม่เกิดประโยชน์ ไม่คุ้มค่า



รูปที่ 3 Killing Activity



รูปที่ 4 รูปแบบการฆ่าเชื้อของ β -lactams (Relationship between “Time above MIC” and mortality in studies investigating the effects of penicillins and cephalosporins against infection in animal models)



รูปที่ 5 Time above MIC

‘Time above MIC’ = the time that serum concentrations of free antibiotic exceed MIC, expressed as a percentage of the dosing interval

Persistent effect (Post antibiotic suppression effect-PAE)

หมายถึงปรากฏการณ์ที่มีการยับยั้งการแบ่งตัวหรือเจริญเติบโตของแบคทีเรียต่อไปอีกช่วงเวลา หลังจากแบคทีเรียได้มีปฏิกิริยากับยาชั่วระยะเวลาหนึ่งและหลังจากที่ระดับยาปฏิชีวนะได้ลดต่ำลงจากค่าสูงสุดหรือลดต่ำกว่า MIC จนถึงอาจไม่พบยาปฏิชีวนะในเนื้อเยื่อของร่างกายแล้ว การเกิด PAE จะมีความแตกต่างกันระหว่างชนิดของยาปฏิชีวนะและกลุ่มแบคทีเรีย

Mechanism ของ PAE

การศึกษาในหลอดและสัตว์ทดลองพบว่ามีหลายกลไก ที่ทำให้มีผลของ PAE เกิดขึ้นในปฏิกิริยาระหว่างยาและแบคทีเรีย ได้แก่ จากการที่กลไกการออกฤทธิ์ของยาปฏิชีวนะต่อ metabolic pathways มีผลขัดขวางหรือยับยั้งการเติบโตของแบคทีเรีย (multiple mechanisms and/or metabolic pathways are involved and result in bacterial inhibitory effect) เช่น ยากลุ่ม β -lactams การทำงานมีผลต่อการสร้าง PBP's ของแบคทีเรีย (time takes to resynthesize new bacterial protein-new PBP's) ผลต่อยากลุ่ม aminoglycosides ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงหรือแตกตัวของโปรตีน ดังนั้นแบคทีเรียก็ต้องการเวลาในการสังเคราะห์โปรตีนเหล่านี้ (time to resynthesize these proteins) จึงเกิดผล PAE นอกจากนี้ก็เป็นผลของกลไกการป้องกันของร่างกาย เช่น จาก phagocytic cells

ผลของ PAE ต่อแบคทีเรียและยา

1. แบคทีเรียแกรมบวก (Gram-positive bacteria) พบได้ในยาปฏิชีวนะทุกชนิดที่ไวต่อแบคทีเรียนั้น ๆ (all antibiotics with susceptible Gram-positive bacteria)

2. แบคทีเรียแกรมลบ

2.1 ยาปฏิชีวนะที่มีกลไกการออกฤทธิ์เป็นแบบยับยั้งการสร้างโปรตีนหรือ nucleic acid เช่น aminoglycosides, fluoroquinolones จะให้ผล PAE ที่ยาวมาก โดยเฉพาะถ้าขนาดยาสูงเหนือ MIC มาก (concentration-dependent PAE)

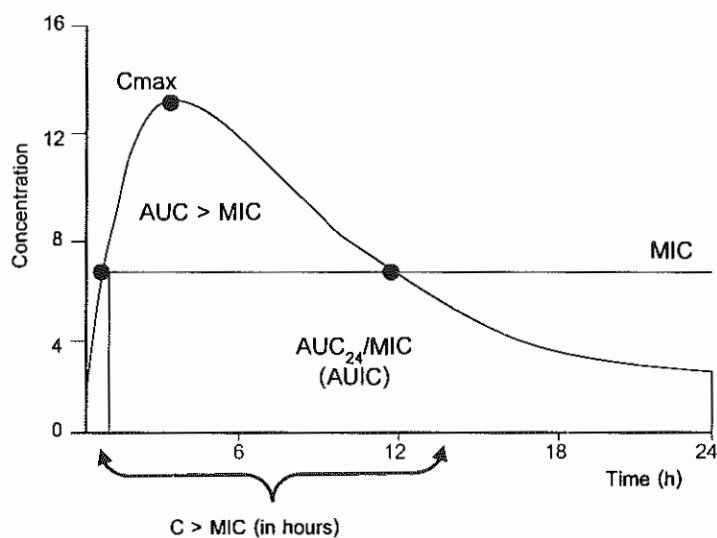
2.2 ยาปฏิชีวนะที่มีกลไกการออกฤทธิ์ไม่เหมือน 2.1 จะเกิด PAE สั้น ได้แก่ กลุ่มยา β -lactams (ยกเว้น carbapenems ต่อเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa*)

การประยุกต์ความรู้เรื่อง Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK/PD) และการบริหารยา

จากหลักฐานการศึกษาวิจัยเรื่อง potency, time course of activity, pharmacokinetics, PAE และคุณสมบัติอื่น ๆ ของยาปฏิชีวนะ ทำให้มีความเข้าใจและปรับเปลี่ยนการบริหารยาด้วยความมั่นใจขึ้น (ตารางที่ 1 และรูปที่ 6)

ตาราง ที่ 1 PK/PD Parameter Predictive of Outcome

	Time above MIC	$\frac{AUC}{MIC}$	$\frac{C_{max}}{MIC}$
Organism killing	β -lactams	Quinolones	Aminoglycosides
	Erythromycin	Azithromycin	Quinolones
	Roxithromycin	Ketolides	Ketolides
	Clarithromycin	(Telithromycin)	(Telithromycin)
	TMP-SMX		
	Time-dependent	Concentration - dependent	Concentration - dependent + prolonged PAE
Therapeutic goal	Optimize duration of exposure, often less than dosing interval (40-50%)	Maximize concentration (Peak and/or AUC)	Maximize concentration (Peak and/or AUC)



รูปที่ 6 Pharmacokinetics และ MIC

Conventional pharmacokinetic variables for assessing the effectiveness of antibiotics.

ค่า PK/PD และจุดตัดของยาปฏิชีวนะ

จากองค์ความรู้ในเรื่อง PK/PD ที่มีมากขึ้นเรื่อยๆ ทำให้การกำหนดค่าจุดตัด (breakpoints) ของยาปฏิชีวนะมีความชัดเจนและปรับเปลี่ยนให้สอดคล้องกับการนำไปใช้ทางคลินิกมากขึ้น และในปี ค.ศ. 1998 สมาคมจุลชีววิทยาของสหรัฐอเมริกาได้กำหนดค่าจุดตัดโดยยึดหลักข้อมูล 4 ประการคือ

การบริหารยาปฏิชีวนะให้ได้ผลอย่างคุ้มค่า

จากการศึกษาการใช้ยาอย่างเหมาะสม พบว่ายาที่ให้ขนาดสูงเกินความจำเป็นคือ กลุ่มยา cephalosporins และยาที่ให้ขนาดต่ำไปจนผู้ป่วยไม่ตอบสนอง คือ กลุ่มยา aminoglycosides และ fluoroquinolones ยาที่ไม่จำเป็นต้องให้บ่อยครั้งคือยาในกลุ่ม β -lactams เช่น amoxicillin, amoxicillin-clavulanate การให้ผู้ป่วยกินยาวันละ 2 ครั้งจะดีกว่าให้วันละ 3-4 ครั้ง²⁰⁻²²

เอกสารอ้างอิง

1. Vogelmann B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr* 1984;108 (part 2):835-40.
2. Craig WA, Gudmundsson S. The postantibiotic effect. In: *Antibiotics in Laboratory Medicine* 1991; 3rd Edition. V Lorian editor. Williams & Wilkins, Baltimore, MD, pp.403-31.
3. Craig WA, Vogelmann B. The postantibiotic effect. *Ann Intern Med* 1987;106:900-2.
4. Vogelmann B, Gudmundsson S, Turnidge J, Leggett J, Craig WA. In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. *J Infect Dis* 1988;157:287-298.
5. Fantin B, Ebert S, Leggett J, Vogelmann B, Craig WA. Factors affecting duration of in-vivo postantibiotic effect for aminoglycosides against gram-negative bacilli. *J Antimicrob Chemother* 1991;27:829-36.
6. McDonald PJ, Wetherall B.L, Pruul H. Postantibiotic leukocyte enhancement: increased susceptibility of bacteria pretreated with antibiotics to activity of leukocytes. *Rev Infect Dis* 1981;3:38-44.
7. Odenholt-Tornqvist I, Holm SE, Cars O. Pharmacodynamic effects of subinhibitory antibiotic concentrations. *Scand J Infect Dis* 1991;Suppl 74:94-101.
8. Craig WA, Ebert SC. Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis* 1991;Suppl 74:63-70.
9. Craig WA, Redington J, Ebert SC. Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections. *J Antimicrob Chemother* 1991;27(suppl C):29-40.
10. Craig WA, Ebert S, Watanabe Y. AUC/MIC ratio is unifying parameter for comparison of in-vivo activity among aminoglycosides. Presented at the 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim CA, October 1992 (Abstract #49)
11. Craig WA. Animal models for determination of breakpoints. Presented at the 6th International Congress for Infectious Diseases, Prague, Czech Republic, April 1994 (Abstract#938).
12. Craig WA, Ebert S, Watanabe Y. Differences in time above MIC (T>MIC) required for efficacy of beta-lactams in animal infection models. Presented at the 33rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, LA, October 1993 (Abstract #86).
13. Fu KP, Foleno BD, Laffredo SC, LoCoco JM, Isaacson DM. In vitro and in vivo antibacterial activities of FK0.7, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:301-7.
14. Azoulay-Dupuis E, Bedos JP, Vallee E, Hardy DJ, Swanson RN, Pocidalo JJ. Antipneumococcal activity of ciprofloxacin, ofloxacin, and temafloxacin in an experimental mouse pneumonia model at various stages of the disease. *J Infect Dis* 1991;163:319-34.
15. Kimura M, Kishimoto T, Niki Y, Soejima R. In vitro and in vivo antichlamydial activities of newly developed quinolone antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:801-3.
16. Swanson RN, Hardy DJ, Chu DTW, Shipkowitz NL, Clement JJ. Activity of temafloxacin against respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:423-9.
17. Fu KP, Hilliard J, Isaacson D, Tobia AJ, Rosenthal ME, McGuire JL. In-vivo evaluation of ofloxacin in *Salmonella typhimurium* infection in mice. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:263-8.
18. Butler T, Cartagenova M, Dunn D. Treatment of experimental *Salmonella typhimurium* infection in mice with lomefloxacin. *J Antimicrob Chemother*. 1990;25:629-34.
19. Kemmerich B, Small GL, Pennington JE. Comparative evaluation of ciprofloxacin, enoxacin, and ofloxacin in experimental *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:395-9.

20. Woodnuff G, Burry V. Two pharmacodynamic models for assessing the efficacy of amoxicillin-clavulanate against experimental respiratory tract infection caused by strains of infection caused by strains of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43 (1):29-33.
21. Calver AD, Walsh NS, Quinn PE, et al. Dosing of amoxicillin-clavulanate every 12 hours is as effective as dosing every 8 hours for treatment of lower respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 1997;24:570-4.
22. Hoberman A, Paradise JL, Burch DJ, et al. Equivalent efficacy and reduced occurrence of diarrhea from a new formulation of amoxicillin/clavulanate potassium (Augmentin) for treatment of acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(5):463-70.

SY3/3 NEW DRUG DEVELOPMENT IN ANTIMICROBIAL AGENTS

Kampon Sriwatanakul, M.D., PhD.,

*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University,
Rama 6 Road, Bangkok 10400, Thailand.*

A number of pharmaceutical research approaches can be taken to combat the problems of emerging antibiotic resistance. One of the most important strategies has been synthetic improvement of known antibiotic classes in order to produce analogues that circumvent existing resistant mechanisms. This approach has been successfully applied to producing additional quinolone, beta-lactam, tetracycline, glycopeptide, macrolide and rifamycin antibiotics. In this presentation several new drugs for the treatment of bacterial infections that have been developed along this line will be discussed.

The development of new fluoroquinolones with expanded antimicrobial activity is currently an area of interest. While the predecessor fluoroquinolone agents ciprofloxacin and levofloxacin demonstrate excellent Gram-negative activity and borderline Gram-positive activity, newer agents offer broader spectrums of activity with greater in vitro potency against Gram-positive organisms, particularly *S.pneumoniae* and even *S.aureus*. Levofloxacin was the first quinolone to be approved for the treatment of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) in community-acquired pneumonia. In late 1999, the respiratory quinolones namely moxifloxacin and gatifloxacin were approved by the US FDA for clinical use. Each of these drugs contains a C-8-methoxy group which is thought to confer better bactericidal activity against staphylococci compared with the analogous C-8-H or C-8-ethoxy compounds. The glycylcyclines or the 9-glycinyltetracyclines have been developed to overcome bacterial resistance mechanisms that emerged to earlier members of the tetracycline class. Peptidic antibiotics have generated much interest as novel antibacterial agents. Among the peptide antibiotics in clinical evaluation is the protegrin IB-367, which has entered Phase III clinical trials, particular treating oral mucositis.

The oxazolidinones represent a new structural class of antibiotics. They have a unique mechanism of action involving inhibition of the initiation step of protein synthesis and are not cross-resistant to other classes of antibiotics.. Linezolid is the first of a new class of antibacterial agents, known as the oxazolidinones. In early 2000, the oral and parenteral dosage forms of linezolid were approved for treatment of community-and hospital-acquired pneumonia and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). It may represent a significant advance in the treatment of MRSA, PRSP and vancomycin-resistant enterococci (VRE). Ketolides are semi-synthetic macrolide antibiotics with improved activity against several erythromycin-resistant pathogens. Telithromycin is the first ketolide having activity against staphylococci expressing inducible macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance and many enterococcal strains. The synthetic streptogramin combination of quinupristin/dalfopristin was approved for limited use for the treatment of infections caused by VRE.

Combinations of beta-lactams and beta-lactamase inhibitors have become one of the most successful antibacterial strategies in the treatment of bacterial infections. The clinical situation now indicates that second-generation beta-lactamase inhibitors capable of encompassing both class A and class C enzymes would combat emerging resistance and provide a vital addition to the lists of hospital antibiotics. However, there are the complications of developing a combination product; such as selecting appropriate beta-lactam partner and achieving compatible pharmacodynamics and pharmacokinetics.

Genetics has provided a major preoccupation for researchers in infectious disease susceptibility for almost a century. A range of clinical phenotypes associated with infectious diseases, racial differences in susceptibility, and twin studies all contributed to the view that the host genotype contributes to disease severity. Population studies also contributed to the view that infectious diseases can act as a strong selective influence in molding human evolution and population genetic structure. Novel bacterial targets that have been examined on the basis of their essentiality or their contributions to susceptibility, *in vitro*, include lipid A, sortase, deformylase, efflux pumps, and two-component regulatory systems. Recently described inhibitors of these targets include carboxyhydroxamido-oxazolidinones that inhibited the second step of lipid A biosynthesis with an IC₅₀ value as low as 30nM, and minimum inhibitory concentrations of 1 to 3 µg/ml against *Escherichia coli*. Cell-wall-active inhibitors such as vancomycin and moenomycin were shown to be effective inhibitors of the staphylococcal sortase. Efforts are also being made to identify genes that are essential during the infection process, with the hope of finding novel targets expressed *in vivo*, but possibly not *in vitro*.

The current epidemic of bacterial resistance is attributed, in part, to the overuse of antibiotics leading to development of the new compounds circumventing the problems of bacterial resistance. Antibiotics can decrease patient morbidity due to infections and can be life saving drugs as well. However, their high efficacy and relative lack of adverse effects has resulted in overuse in many situations, and increasing resistance to available drugs has become a worldwide problem. A reduction in antibiotic use is a critical component to reduce rates of resistance. International efforts to improve antimicrobial prescribing should be encouraged. Novel agents that have been recently approved should only be reserved for treatment of infections caused by resistant pathogens.

O1. PARAXANTHINE/CAFFEINE RATIO : AS AN INDEX FOR CYP1A2 ACTIVITY IN POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS EXPOSED SUBJECTS

Yaowarat Hinsui¹, Supeecha Wittayalertpanya¹, Somsong Lawanprasert²

¹*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,* ²*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*

ABSTRACT

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are ubiquitous in the environment and originated from incomplete combustion process of organic materials. This compounds are bioactivated to reactive metabolites which bind covalently to DNA initiating carcinogenesis. PAHs have been well established as an enzyme inducer of cytochrome P450 (CYP) such as CYP1A1 and CYP1A2. Caffeine is primarily metabolized by CYP1A2 to paraxanthine, so it has been used as a specific probe for assessing CYP1A2 activity. The purpose of this study was to compare CYP1A2 activity in female subjects between smoke and non- smoke exposure using serum paraxanthine/caffeine ratio. Each subject took a 180 mg single oral dose of caffeine solution. Blood samples were collected before and 5 hours after caffeine intake. The serum was separated by centrifugation and stored at -20 °C until analysis by HPLC. Carbonmonoxide (CO) level in blood was also detected using spectrophotometer. The results showed that serum paraxanthine/caffeine ratio in exposed subjects was significantly higher than non-exposed subjects (mean $\pm$ SD of 0.45 ± 0.18 and 0.33 ± 0.12 , respectively; $P < 0.05$). CO level in exposed subjects was also significantly higher than non-exposed subjects (mean $\pm$ SD of 4.02 ± 0.83 and 3.00 ± 0.72 , respectively, $P < 0.05$). Conclusion: By using paraxanthine/caffeine ratio as a probe, CYP1A2 activity is increased in smoke exposed subjects. The result implies that these subjects has exposed to PAHs and has more risk of carcinogenesis.

Key words : paraxanthine /caffeine, PAHs, CYP1A2

O2 COMPARATIVE IN-VITRO STUDY OF KILLING ACTIVITIES AND MORPHOLOGICAL CHANGES OF CEFPIROME, CEFEPIME, IMIPENEM AND MEROPENEM ALONE AND IN COMBINATION AGAINST GRAM NEGATIVE BACTERIA

Phisit Khemawoot¹, Siriporn Fungwittaya¹, Naline Aswapokee²
and Surapee Tiengrim²

¹Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Chulalongkorn University, ²Department of Internal Medicine, Faculty of
Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

ABSTRACT

The β -lactam antibiotics are generally regarded as the bactericidal agents. The mechanism of action is inhibiting of the enzymes in the late stage of peptidoglycan synthesis namely Penicillin binding proteins (PBPs). The inhibitions of PBPs cause morphological changes leads to bacteriolysis and cell death. The relationship among PBPs, morphological changes and bactericidal activities by the β -lactam antibiotics has been evaluated in this research. Cefpirome, Cefepime, Imipenem and Meropenem were tested against susceptible strain of *P. aeruginosa*, *E. cloacae* and *E. coli* by time kill method. Cefpirome and Cefepime have demonstrated bactericidal properties in *E. coli* above concentration 4MIC, whereas *E. cloacae* have shown regrowth to both drugs concentration range from $\frac{1}{4}$ MIC-128MIC after 24 hours of exposure. For morphological changes, both drugs have established filamentous cells in both Enterobacteriaceae, which related to PBP3 binding as primary target of cephalosporins. Interestingly, Cefepime above 32MIC has established filamentous with bulge cells that correlated to PBP2 and 3 binding with an increase of bactericidal property. Imipenem and Meropenem have manifested bactericidal properties in *E. coli* above concentration 1MIC, whereas *P. aeruginosa* required concentration up to 4MIC for this property after 24 hours of exposure. For morphological changes, both drugs have established ovoid cells that related to PBP2 binding as primary target of carbapenems while Meropenem required concentration above 4MIC to established the filamentous with bulge cells that correlated to PBP2 and 3 binding in *E. coli*. For synergy testing, the combination between Cefpirome (PBP3 attacker) and Imipenem (PBP2 attacker) at $\frac{1}{4}$ MIC and 2 MIC was done in *E. coli*. The synergism has been detected in $\frac{1}{4}$ MIC combination, whereas the regrowth was observed in both combinations after 24 hours of exposure. Conclusion, drugs/concentrations that attack to many types of essential PBPs can increase bactericidal properties and morphological changes of the susceptible bacteria, which may be the useful data to eradicate bacteria for clinical application.

Key words : PBPs, bactericidal activity, morphological change and gram negative bacteria

O3 INHIBITION OF PLATELET AGGREGATION AND REDUCTION OF GPIIB/IIIA RECEPTOR BY PROGESTERONE

Sanga Boonsoda¹, Napaporn Archararit^{2*}, Katcharin Aryurachai^{2*},
Vichai Atichartakarn^{3*}, Surapon Worapongpaiboon^{4*}, Payong Wanikiat¹

¹Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University.

²Department of Research Center, ³Department of Medicine, ⁴Department of Pathology * Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University.

ABSTRACT

Several studies have suggested that hormone replacement therapy (HRT) may attenuates the increased risk of cardiovascular disease in postmenopausal woman. The effects of progestin in the combined HRT is widely used to attenuate the endometrial-cancerogenic effect of estrogen. However the effects of progesterone on the atherogenic process have not been understood. In the preliminary study, *in vitro* effects of progesterone (P) and medroxyprogesterone acetate (MPA) on ADP-and collagen-induced-platelet aggregation were examined using impedance aggregometry. As well as the quantification of the expression of CD41 antigen, a marker of platelet GP IIb-IIIa receptor which play a critical role for platelet aggregation and pathogenesis of atherosclerosis. Preincubation of citrated whole blood from Thai male healthy volunteers 3 minutes with P(1-1000 nM) or MPA (1-1000 nM) caused a concentration-dependent inhibition of ADP (50uM) and collagen (0.3mg/ml) induce-platelet aggregation. Furthermore P and MPA also reduced CD41 expression in dose-dependent manner, assessed by using a single-color FACS cell analysis. These results suggesting that the reduction of GP IIb/IIIa receptor expression by P and MPA may contributed, in part, to its anti-aggregatory effect and that its anti-aggregatory effect might be one of the factors involved in the decrease of the incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in postmenopausal HRT.

Key words : platelet aggregation, GP IIb-IIIa receptor, progesterone

04 EFFECTS OF NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITOR, L-NAME ON THE ELEVATED PLUS MAZE BEHAVIOR IN ISOLATION STRESS RATS

Sompop Soo-ampon, Noppamars Wongwitdecha

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

ABSTRACT

Previous studies from our laboratory have demonstrated that social isolation is anxiogenic and may change the effects of many psychotropic drugs (1-4). These effects are generally attributed to "isolation stress". However, there is no report concerning the role of nitric oxide in isolation stress rats. Therefore, the present experiments were designed to investigate the effects of a nitric oxide synthase inhibitor, nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME) on the elevated plus-maze behavior in social isolation stress rats. Male Wistar rats were obtained from weaning (21 days of age) and reared in groups of five or six rats/cage (social rearing) or singly (isolation rearing). After five weeks, each rat was placed individually onto the elevated plus-maze following intraperitoneal injection with either saline or L-NAME 30 min before a 5 min test. The results showed that pretreatment with L-NAME (5, 10 and 50 mg/kg i.p.) in isolation reared rats produced a dose-related anxiolytic profile (increase in the percentage of open arm entries and time spent) on the elevated plus-maze. However, the anxiolytic-like property of L-NAME was not observed in socially reared rats. The present results indicate that nitric oxide synthase inhibitor possesses anxiolytic property in social isolation stress rats, and may represent a novel class of therapeutics for anxiety disorders.

Key words: nitric oxide synthase inhibitor, L-NAME, elevated plus maze, isolation stress rats.

References :

1. Soo-ampon, S. and Wongwitdecha, N. (2001) World J. Psychiatry, 2 (1)S, 218-219S.
2. Threenet, E. and Wongwitdecha, N. (2000) Intern. J. Neuropsychopharmacology, 3 (Suppl 1), S295-296.
3. Wongwitdecha, N., and Marsden, C.A. (1996) Behav. Brain Res., 75, 27-32. Wongwitdecha, N., and Yoopan, N. (1997) Biol. Psychiatry, 42 (Suppl 1), S24-25.

ip
non-specific
NOS inhibitor

$\frac{1}{2}$ L-NAME ?

- 1st brain for NOS for
- growth NOS inhibitor. inter

CCA มานาน 8 ปี

05 THE EFFECTS OF ANTICOAGULANTS ON CHOLANGIOCARCINOMA CELL INDUCED PLATELET AGGREGATION: A COMPARISON BETWEEN SODIUM CITRATE AND HEPARIN

Tipsuchon Aiamsa-ard, Pravitt Akarasereenont, Sirikul Chotewuttakorn, Athiwat Thaworn

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

thrombin receptor antagonist - hirudin.
man 20 ya - induced aggregation

ABSTRACT

During the transport of tumor cells in the blood, a variety of interactions can occur with host blood cells. Many studies showed that platelet activation by tumor cells could lead to the formation of tumor microthrombi. However, different results have been reported. Here, we examined whether anticoagulants, sodium citrate and heparin, using in platelet rich plasma (PRP) preparation affected platelet aggregation induced by Human Cholangiocarcinoma (HuCCA). Platelet aggregation was measured by aggregometer. PRP was prepared from either sodium citrated- or heparinized- blood. Primary HuCCA cells were cultured in our laboratory. Cells were cultured in T-75 Flasks with Dulbecco Modified Eagle's Medium (DMEM) containing 15 % fetal bovine serum, 100 units/ml penicillin G and 100 µg/ml streptomycin. Cells were grown to confluence until uses, after which cells were detached and, then, resuspended in DMEM to yield a concentration of 1×10^7 cells/ml. 150 µl of cell suspension or DMEM (control), therefore, were added to 850 µl of either sodium citrated PRP (sPRP) or heparinized PRP (hPRP). To study cellular mechanisms by which HuCCA induced platelet aggregation, signaling agents such as apyrase, indomethacin, EDTA and hirudin will be used. HuCCA is able to induced platelet aggregation in a direct tumor cell-platelet contacts. Interestingly, HuCCA induced platelet aggregation was different in sPRP and hPRP. HuCCA could induce platelet aggregation in some subjects of sPRP whereas induced in all subjects of hPRP. Moreover, EDTA and indomethacin inhibited platelet aggregation induced by HuCCA in both sPRP and hPRP. Hirudin inhibited platelet aggregation induced by HuCCA in hPRP but not in sPRP whereas apyrase inhibited platelet aggregation induced by HuCCA in sPRP but not in hPRP. Thus, this finding suggested that anticoagulants used for platelet function studies could affect on signaling mechanism of tumor cells induced platelet aggregation (TCIPA).

15-17 CA pt → develop episode of clinical thrombosis

106 mucin secreting adenocarcinoma.

CCA = recurrent thrombosis an.

thrombosis 1- coagulate p'way : sod. citrate, heparin
2- plt
3- fibrinolytic system

P1 EFFECTS OF SYNTHETIC CU 18-08, CU 18-10 AND CU 18-11 COMPOUNDS ON Ca^{2+} MOBILIZATION INTO SMOOTH MUSCLE OF ISOLATED RAT AORTA

Patummas Puechprom¹, Suree Jianmongkol¹, Chamnan Patarapanich²,
Prasan Dhummaupakorn¹

¹Department of Pharmacology and ²Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

ABSTRACT

Previously, we demonstrated that CU 18-08, CU 18-10, acyl aniline derivatives as well as CU 18-11, an acyl aminopyridine derivative reduced the spontaneous contraction of rat duodenum. In this study, we investigated the effect of these three synthetic compounds on the Ca^{2+} entry into aortic smooth muscle cells after noradrenaline-induced depletion of intracellular Ca^{2+} . Thoracic aortic strips were isolated from male Wistar rats (250-300g), denuded the endothelium layer, and suspended in a 15 ml organ bath containing physiological solution. To deplete intracellular Ca^{2+} , noradrenaline (1 μM) was added to stimulate the aortic contraction in the Ca^{2+} -free medium. After the intracellular Ca^{2+} was completely depleted, the aortic strips were washed 3 times with Ca^{2+} -free medium. Upon addition of Ca^{2+} , the spontaneous contraction or resting tone (RT) of rat aortic strip was observed again. This process was inhibited by prazosin (1 μM) (α -adrenoceptor antagonist) and nifedipine (1 μM) (Ca^{2+} entry blocker). Our results showed that CU 18-08 (10 μM) and CU 18-10 (10 μM) significantly inhibited the RT while CU 18-11 did not. These findings suggested that CU 18-08 and CU 18-10 interfered the mechanical refilling process of into intracellular pools. It is possible that these two compounds may have pharmacological effect on voltage-operated Ca^{2+} channels or Ca^{2+} entry due to α -adrenoceptor activation.

Key words : CU 18-08, CU 18-10, CU 18-11, aortic smooth muscle, increase in the resting tone (IRT)

P2 PROSTAGLANDIN E₂ INHIBIT CYCLOOXYGENASE-2 INDUCTION IN LPS-TREATED ENDOTHELIAL CELLS THROUGH cAMP

Pravit Akarasereenont¹, Kitirat Techatrisak², Athiwat Thaworn¹,
Sirikul Chotewuttakorn¹

¹*Department of Pharmacology, ²Department of Obstetric and Gynaecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Prannok Rd., Bangkok 10700, Thailand.*

ABSTRACT

Cyclooxygenase (COX), which exists as COX-1 and COX-2 isoforms, is the first enzyme in the pathway in which arachidonic acid is converted to prostaglandins (PGs). PGE₂ is one of the PGs which have numerous cardiovascular and inflammatory effects. PGE₂ also exerts a variety of biological activities for the maintenance of local homeostasis in the body. Elucidation of PGE₂ involvement in the signalling molecules such as COX could lead to potential therapeutic interventions. Here, we have investigated the effects of PGE₂ on the induction of COX-2 in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) treated with lipopolysaccharide (LPS; 1 µg/ml). COX activity was measured by the production of 6-keto-PGF_{1α}, PGE₂, PGF_{2α} and TXB₂ in the presence of exogenous arachidonic acids (10 µM for 10 min) using enzyme immunoassay (EIA). COX-1 and COX-2 protein was measured by immunoblotting using specific antibody. Untreated HUVEC contained only COX-1 protein while LPS treated HUVEC contained COX-1 and COX-2 protein. PGE₂ (3 µM for 24 h) did not affect on COX activity and protein in untreated HUVEC. Interestingly, PGE₂ (0.003, 0.03 and 3 µM for 24h) can inhibit COX-2 protein, but not COX-1 protein, expressed in HUVEC treated with LPS (1 µg/ml) in a dose dependent manner. Moreover, this inhibition was reversed by coincubation with forskolin (cAMP activator; 100 µM). The increased COX activity in HUVEC treated with LPS was also inhibited by PGE₂ (0.03, 0.3 and 3 µM for 24h) in a dose dependent manner. Similarly, forskolin (10, 50 or 100 mM) can also reverse the inhibition of PGE₂ on increased COX activity in LPS treated HUVEC. The results suggested that i) PGE₂ can be negative feedback regulation in the induction of COX-2 elicited by LPS in endothelial cells, ii) the inhibition of PGE₂ on COX-2 protein and activity in LPS treated HUVEC was mediated through cAMP and iii) the therapeutic uses of PGE₂ in the pathological conditions which COX-2 has been involved may have roles.

P3 ANTIDIABETIC EFFECT OF *COMBRETUM DECANDRUM* IN STREPTOZOTOCIN INDUCED DIABETIC RATS

Ratikon Chatchanayeenyong¹, Patchareewan Pannangpetch¹,
Veerapol Kukongviriyapan¹, Upa Kukongviriyapan²

¹Departments of Pharmacology and ²Physiology, Faculty of Medicine,
Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand.

ABSTRACT

Leaves of Sa-Gae-Krur (*Combretum decandrum* Roxb.) have been used as an traditional medicine for diabetes mellitus, especially in Northeast of Thailand. However, there is no experimental evidence of its hypoglycemic effect. Therefore, this study has an objective to evaluate the antidiabetic activity of the extract of Sa-Gae-Krur both in normal and diabetic rats. 50% ethanolic extract of dried Sa-Gae-Krur leaves was used in all experiments. Adult male rats (250-330 g) were made diabetic by injection of streptozotocin intraperitoneally at dose of 45 mg/kg. One week after streptozotocin injection, the fasting blood glucose was determined by glucose oxidase test. Rats with fasting blood glucose above 180 mg/100ml were considered as diabetic and included in the experiment. The diabetic rats were randomly given either distilled water, various doses of extract or insulin for 3 consecutive days. The orally administration of Sa-Gae-Krur at doses of 0.5, 0.75 and 1 g/kg/d significantly ($P<0.05$) decreased the glucose plasma level by 43.6 ± 8.43 (n=4), 58.78 ± 12.72 (n=5) and 37.0 ± 5.45 (n=6) % respectively. In the insulin treated group (Mixtard HM[®], 4U/kg/d), the plasma glucose were drastically decreased by 87.67 ± 2.15 (n=6) %. Interestingly, the extract of Sa-Gae-Krur at doses of 1 g/kg/d had no hypoglycemic effect on normal rats. These results suggest that the Sa-Gae-Krur leave extract possesses antidiabetic effects in streptozotocin-induced diabetic rats.

Key words : *Combretum decandrum* Roxb, antidiabetic activity, medicinal plant

P4 BIOEQUIVALENCE TEST OF THE GENERIC GLICLAZIDE (DIANID®) AND THE INNOVATOR (DIAMICRON®) IN HEALTHY THAI MALE VOLUNTEERS

Chiraporn Sugunta, Noppamas Rojanasthien, Sukit Rung-Apinan,
Chaichan Sangdee, Boonyium Kumsorn

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiangmai university,
Chiangmai 50200, Thailand.*

ABSTRACT

The purpose of this study was to compare the bioequivalence of 80 mg oral hypoglycemic gliclazide preparations between a generic (Dianid® The Biolab Company, Thailand), and the inovator (Diamicron® Les laboratoires, Servier Industrie, France). The pharmacokinetics and bioequivalence test were studied in 12 healthy male subjects. A single oral dose of each preparation was given to the subjects in a randomized double-blind, two period crossover design with 2 weeks washout period. Blood samples were collected before and at 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 24, 30, 36, 48, 60 hours after drug administration. Serum gliclazide concentrations were determined by using high - performance liquid chromatography. Individual concentration time profiles were depicted and the pharmacokinetic parameters were analyzed by noncompartmental pharmacokinetic method with the use of TOPFIT, a pharmacokinetic data analysis program. Statistical analysis comparing the parameters between the test and reference preparations was performed by three-way ANOVA. No significant differences in area under the serum concentration-time curves at time 0 to infinity ($AUC_{0-\infty}$), maximal gliclazide concentrations (C_{max}) and time to the C_{max} (T_{max}) were observed between the test and reference preparations. The means and 90% confidence intervals (90% CI) of the Dianid®/Diamicron® ratios of $AUC_{0-\infty}$ and the C_{max} were 1.08 (0.98-1.18) and 1.09 (0.89-1.34), respectively. These values were well within the acceptable bioequivalence ranges of 0.8-1.25 proposed by the United States Food and Drug Administration (USFDA) and 0.70-1.43 proposed by the commission of the European Community of Food and Drug Administration (ECFDA), respectively. The means and 90% CI of the difference in T_{max} between Dianid® and Diamicron® were 0.08 [(-1.44) -1.61] hour. This value was within the stipulated bioequivalence range of ± 2.30 hours ($\pm 20\%$ of the T_{max} of the reference formulation). Thus, the test product Dianid® was considered bioequivalent to the reference Diamicron® regarding the rate of absorption (C_{max} and T_{max}) and the extent of absorption (AUC).

P5 INHIBITION OF REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION IN RAT PERITONEAL MACROPHAGES BY ETHANOLIC EXTRACT OF *MORUS ALBA*

Rapeeporn Phromgate¹, Bunkerd Kongyingyoes¹, Patchareewan Pannangpetch¹, Veerapol Kukongviriyapan¹, Yupa Kukongviriyapan².

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University,

²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand.

ABSTRACT

Free radicals and reactive oxygen species are known to implicate in the pathogenesis of various human diseases such as atherosclerosis, diabetes and ischaemia-reperfusion injury. Numerous plant constituents have been shown to have free radical scavenging or antioxidant activity. Mulberry (*Morus alba*) leaves have been used to feed the silk worms and now they are also widely prepared as a beverage for healthy, mulberry tea. It has been reported that the extract of mulberry leaves had many pharmacological effects including antioxidant activity. However, most of the information of antioxidant activity of mulberry leaves was evaluated in cell free system. In order to obtain an additional important information for implementing the mulberry leaves in therapeutic intervention, therefore, we examined the intracellular antioxidative activity of mulberry leaves. An ethanolic extract of dried leaves of *M. alba* var. Nakhonrajchasma 60 was used in all investigations. The effect of the extract on superoxide produced within the rat peritoneal macrophages was tested by using H₂DCFDA (2',7'-dichlorodihydro fluorescein diacetate) probe. The production of H₂O₂ was stimulated by phorbol-12-myristate-13- acetate. The fluorescence intensity is proportional to the amount of H₂O₂ produced by cells. The extract of *M. alba* of 100 µg/ml significantly inhibited the production of peroxide (n=5, P<0.05). The free radical scavenging and the reductive activities of the extract of *M. alba* were also investigated. The free radical scavenging activity was determined by a method based on the reduction of coloured stable free radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). The *M. alba* extract (1-300 µg/ml) scavenged the DPPH in the dose-dependent manner with the IC₅₀ of 20.1 µg/ml. The reductive activity was examined by using the ferric reducing/antioxidant power (FRAP) assay. The extract was able to reduce ferric complex to ferrous form in a dose-dependent mode. The extract at 10 µg/ml had the ferric reducing activity equivalent to vitamin C 1.2 µg/ml. It can be concluded that the ethanolic extract of *M. alba* var. Nakhonrajchasma 60 has the free radical scavenging and the reducing activities in cell free system together with the intracellular antioxidant activity.

Key words : free radical, antioxidant, *morus alba*

P6 SUBCHRONIC EFFECTS OF BARAKOL ON BLOOD CLINICAL BIOCHEMISTRY PARAMETERS IN NORMAL AND HIGH CHOLESTEROL DIET RATS

Rawiwan Maniratanachote¹, Pompiamol Kijsanayotin¹, Laddawal Phivthong-ngam², Watchareewan Thongsaard², Nuansri Niwattisaiwong¹, and Somsong Lawanprasert¹

¹Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, ²Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok, Thailand.

ABSTRACT

Barakol is a major constituent extracted from flowers and young leaves of *Cassia siamea*. This study examined subchronic effects of barakol on blood clinical biochemistry parameters in rats fed with normal and high cholesterol diet. Thirty-two male Wistar rats were randomly divided into 4 treatment groups. First and second treatment groups were fed with normal diet and high cholesterol diet, respectively. Third and fourth treatment groups were given barakol orally at a dosage of 30 mg/kg/day for 90 days. Both latter treatment groups were fed with normal diet and high cholesterol diet, respectively. Blood was collected by heart puncture and serum was tested for biochemistry parameters. Normal diet rats treated with barakol demonstrated a significant decrease of TG but an increase of total and direct bilirubin comparing to its corresponding normal diet control group. Normal diet rats treated with barakol shown no effects on these following blood clinical biochemistry parameters: SGOT, SGPT, ALP, BUN, SCr, Hb, Hct, WBC count, differential WBCs, cholesterol, LDL/HDL ratio, and glucose. An increase of some blood clinical biochemistry parameters such as SGOT, SGPT, ALP, cholesterol and LDL/HDL ratio were found in high cholesterol diet rats. No changes of total and direct bilirubin were found in this group of animals. High cholesterol diet rats administered with barakol showed a significant decrease of SGPT and ALP comparing to the corresponding high cholesterol diet control group. This findings were conceivable that both high cholesterol diet and barakol administration cause a liver injury but in the different manner. Further study on the mechanism of which barakol induced liver injury was suggested. Moreover, effect of various doses of barakol on blood clinical biochemistry parameters should be further investigated.

Key words: Barakol, *Cassia siamea*, High cholesterol diet, Blood clinical biochemistry parameters

P7 EFFECTS OF *PUERARIA MIRIFICA* ON BLOOD CLINICAL BIOCHEMISTRY PARAMETERS IN NORMAL AND HIGH CHOLESTEROL DIET - FED RATS

Kittiya Charoenkul¹, Laddawal Phivthong-ngam², Amphawan Apisariyakul³, Yupin Sanvarinda⁴, Nuansri Niwattisaiwong¹, Pornpimol Kijsanayotin¹, Supatra Srichairat⁵, Somsong Lawanprasert¹

¹ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, ² Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, ³ Faculty of Medicine, Chiang Mai University, ⁴ Faculty of Science, Mahidol University, ⁵ Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.

ABSTRACT

Pueraria mirifica Airy Shaw and Suvatabandhu, known locally as Kwao Keur, is considered to be a rejuvenating folk medicine. In this study, we investigated the effects of *P.mirifica* on blood clinical biochemistry parameters in the male Wistar rats. Rats were randomly divided into four treatment groups as following: normal diet-fed group; high cholesterol diet-fed group; normal diet-fed supplemented with *P.mirifica* group; high cholesterol diet-fed supplemented with *P.mirifica* group. Each group consisted of 10 rats. *P.mirifica* was administered orally at a dosage of 100 mg/kg/day for 90 consecutive days. At the end of the treatment, animals were sacrificed and blood samples were collected by heart puncture. Serum was determined for clinical biochemistry parameters. The results showed that body weights of rats either fed with normal diet or high cholesterol diet along with *P.mirifica* administration were significantly lower than their corresponding control groups. There were no significant difference in the following blood clinical biochemistry parameters: hemoglobin, hematocrit, WBC count, percent differential WBC, platelet count, RBC morphology, glucose, SGOT, SGPT, ALP, total bilirubin, direct bilirubin, BUN and SCr in all experimental groups. *P.mirifica* significantly decreased serum cholesterol in either normal diet-fed or high cholesterol diet-fed rats, whereas significantly increased serum triglyceride in normal diet-fed rats but trended to decrease this parameter in high cholesterol diet-fed rats. Serum LDL and HDL of either normal diet or high cholesterol diet-fed rats were significantly decreased by supplementation with *P.mirifica*. Interestingly, the improvement in the LDL/HDL ratio which is a predictor of vascular risk was observed in the hypercholesterolemic rats supplemented with *P.mirifica*. Although, *P.mirifica* demonstrated a benefit on lipid profile and did not show any toxic effects on blood, liver and kidney system in this study. An increment of serum triglyceride in normal rat receiving *P.mirifica*, however, is not favorable. Therefore, the study of its effects at various dose and long term uses including mechanism of effects should be further investigated.

Key words : *Pueraria mirifica*, blood clinical biochemistry, cholesterol-lowering effect, LDL/HDL ratio, toxicity

P8 INHIBITION OF NEUTROPHIL FUNCTION BY *BARLERIA LUPULINA* LINDL AND *CLINACANTHUS NUTANS* (BURM. F.) LINDAU

Payong Wanikiat¹, Pacharawan Sujayanont¹, Chalobon Yoosook²,
Vichai Reutrakul³

¹Department of Pharmacology, Faculty of Sciences, ²Department of Microbiology, Faculty of Sciences, ³Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

ABSTRACT

Barleria lupulina Lindl and *Clinacanthus nutans* (Burm. f.) Lindau, both belonging to the family *Acanthaceae*, have been widely used in Thai folklore medicine as anti-inflammatory agents and for the treatment of insect bite, allergic response and herpes infection. However, the mechanisms underlying their activities in these treatments have never been reported. In the present study, extracts from the leaves and twigs of *B. lupulina* and *C. nutans* were investigated for their inhibitory activities on neutrophil functions, including neutrophil chemotaxis, superoxide anion generation (SAG) and degranulation. It was found that *B. lupulina* (10-1000 µg/ml) and *C. nutans* (10-1000 µg/ml) inhibited fMLP-induced neutrophil chemotaxis in a concentration-dependent manner with $IC_{50} = 8.0 \pm 2.2$ µg/ml and $IC_{50} = 11.9 \pm 2.2$ µg/ml, respectively. Both *B. lupulina* and *C. nutans* (10-1000 µg/ml) caused a concentration-related inhibition of fMLP-induced SAG with IC_{50} for *B. lupulina* was 42.4 ± 10.7 µg/ml and for *C. nutans* 62.2 ± 9.2 µg/ml. These concentrations of both herbs also inhibited fMLP-induced elastase release in a concentration-dependent manner with $IC_{50} = 145.7 \pm 15.1$ µg/ml and $IC_{50} = 86.1 \pm 18.5$ µg/ml, respectively. The results also showed the inhibitory effects of *B. lupulina* (10-1000 µg/ml) and *C. nutans* (10-1000 µg/ml) on neutrophil MPO production, giving $IC_{50} = 64.1 \pm 10.2$ µg/ml and $IC_{50} = 48.2 \pm 11.1$ µg/ml, respectively. These findings suggest that inhibition of neutrophil activation by these herbs may be attributed, in part, to their anti-inflammatory activities.

Key words : *Barleria lupulina* Lindl, *Clinacanthus nutans* (Burm. f.) Lindau, neutrophil chemotaxis, superoxide anion generation, neutrophil elastase, neutrophil myeloperoxidase

P9 UTILIZATION OF RESTRICTED ANTIBIOTICS IN A UNIVERSITY HOSPITAL IN THAILAND

Sasima Kusuma Na Ayuthya, Oraphan P Matangkasombut¹, Sayomporn Sirinavin, Boonmee Sathapatayavongs, Kumthorn Malathum²

¹Faculty of Pharmacy, ² Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

ABSTRACT

Antibiotic resistance, a major negative consequence of antibiotic overuse, is one of the mainstay problems worldwide. Various means have been used to control antibiotic usage including the use of an antibiotic order form (AOF), restricted antibiotic formularies and provision of educational information. The present study was designed to evaluate the use of antimicrobial in a 1,000-bed university hospital. Antimicrobial agents which are likely to be abused namely ceftazidime, cefepime, cefoperazone/sulbactam, imipenem/cilastatin, meropenem, ciprofloxacin, netilmicin, vancomycin, azithromycin and clarithromycin were selected for evaluation. A simple AOF with educational information was used as a mean to follow-up the treatment. The investigator collected data from the filled AOF and the patient's charts, Department of Internal Medicine from June – November 2000, and all relevant data were assessed. The appropriateness of antibiotic use was assessed according to the criteria specified in the AOF showed that 74% of these antibiotics were prescribed appropriately. This may prove the effectiveness of the system used in the present study. However, 348 of the 430 prescriptions (80.9%) were prescribed empirically at the initial stage for treatment of nosocomial infections in patients with serious conditions like pneumonia, sepsis and febrile neutropenia. Drugs that were frequently used empirically were ceftazidime (37.9%), imipenem/cilastatin or meropenem (19.3%), and cefoperazone/sulbactam (12.1%) respectively. Ceftazidime and imipenem/cilastatin or meropenem were also frequently used inappropriately among 111 prescriptions that were classified as an inappropriate prescribing. The most common misuses were prescriptions of the drug that did not follow the specified indications (70 prescriptions), no dosage adjustment in patients with renal impairment (39 prescriptions), improper dose (12 prescriptions) and improper dosing interval (9 prescriptions). The results suggested overuse of certain antibiotics remain to be an unsolved problem. A better monitoring and strictly control the use of the problematic antibiotics, i.e. ceftazidime, imipenem/cilastatin or meropenem and vancomycin are essential to promote the rational drug use as well as to reduce drug resistance.

P10 GENETIC POLYMORPHISM OF THIOPURINE S-METHYLTRANSFERASE IN A NORTHEASTERN THAI POPULATION

Somrudee Srimartpirom¹, Wongwiwat Tassaneeyakul², Veerapol Kukongwiriyan¹, Wichitra Tassaneeyakul¹

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, ²Department of Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand.

ABSTRACT

Genetic polymorphism of Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) is a cytosolic enzyme that preferentially catalyzes the S-methylation of thiopurine drugs including azathioprine, 6-mercaptopurine and thioguanine. TPMT activity exhibits autosomal codominant genetic polymorphism and patient inheriting TPMT deficiency are at high risk of potentially fatal hematopoietic toxicity. To date, more than eight mutant alleles have been reported, with TPMT*2, TPMT*3A and TPMT*3C being the most common mutant alleles. These variant alleles results from point mutations in the TPMT open reading frame leading to decrease in enzymatic activity. Ethnic differences in the frequency of mutant alleles are now recognized. TPMT*3A is the most prevalent mutant allele in Caucasians, with TPMT*3C and TPMT*2 being rare allele whereas TPMT*3C is the most prevalent mutant allele in East Asians. The aims of the present study were to elucidate the genetic basis for the TPMT polymorphism in a Northeastern Thai population. TPMT*1 to TPMT*3 were analyzed using the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and allele specific PCR. Among the 200 Northeastern healthy Thai subjects genotyped, 181 subjects (90.5%) were homozygous wild type allele (TPMT*1/TPMT*1), 18 subjects (9.0%) were heterozygotes (TPMT*1/TPMT*3C) and 1 subject (0.5%) was homozygous mutant (TPMT*3C/TPMT*3C). Only TPMT*3C variant allele was found in this population and the frequency of this mutant allele accounts for 5%. This study confirms ethnic differences in TPMT allele frequency and about 9.5% of a Northeastern Thai population have an increased risk for thiopurine-induced toxicity.

Key words: Thiopurine S-methyltransferase, TPMT, Thai, genetic polymorphism

P11 THE EFFECT OF VALPROIC ACID AND ITS AMIDE DERIVATIVE ON EXTRACELLULAR GLUTAMATE AND GLUTAMINE LEVELS IN THE CEREBRAL CORTEX OF FREELY MOVING RATS: AN IN VIVO MICRODIALYSIS STUDY

Sumittra Gomonchareonsiri¹, Boonyong Tantisira¹, Mayuree Tantisira²,
chamnan Patarapanich³, Watanabe Hiroshi⁴

¹Department of Physiology, Faculty of Pharmaceutical Science, ²Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Science, ³Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand, ⁴Department of Pharmacology, Research Institute of Natural Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama, Japan

ABSTRACT

The effect of intraperitoneal administration of the anticonvulsant valproic acid (VPA) on the extracellular levels of glutamate and glutamine in the cerebral cortex as a reference of its amide derivative, (N-Hydroxymethyl)-2propylpentamide (HPP) was studied in freely moving rats. Male Wistar rats were implanted with microdialysis probes into the cerebral cortex. The experiments were performed in conscious rats 24 h after surgery. The microdialysis probe was perfused with an artificial cerebrospinal fluid at a flow rate of 2 µl/min. Following an initial 60-min equilibration period, 12 consecutive 20-min dialysates were collected. Injection of either saline, PEG-400, VPA (220 and 440 mg/kg) or HPP (80 and 160 mg/kg) were made intraperitoneally in a volume of 1 ml/kg of body weight. Dialysates were analyzed for glutamate and glutamine content by HPLC with Electrochemical detection (ECD). Samples mixed with homoserine, an internal standard, were automatically injected by HPLC autosampler. Dialysates were pre-column derivatised with *o*-phthalaldehyde (OPA). The mobile phase consisted of 70% 0.1M phosphate buffer solution and 30% methanol with flow rate 1 ml/min. VPA (220 mg/kg) did not alter basal glutamate level but in high dose (440 mg/kg), there was significant decrease on basal glutamate level. In contrast, HPP (80 mg/kg and 160 mg/kg) caused reduction in basal glutamate level. Similarly, basal glutamine level after HPP administration has been changed significantly by both low and high doses, whereas only the high dose of VPA has affected the basal glutamine level. These results suggest that HPP induced a decrease in the basal release of glutamate and glutamine in cerebral cortex may underlie the mechanism of anticonvulsant of HPP.

Key words : Valproic acid, (N-Hydroxymethyl)-2propylpentamide, glutamate, glutamine, microdialysis

P12 SCREENING FOR NATURALLY OCCURRING INHIBITORS OF ARYLAMINE N-ACETYLTRANSFERASE 1 ACTIVITY

Ninatthanan Phromsopha¹, Veerapol Kukongviriyapan¹, Wichitra Tassaneeyakul¹, Upa Kukongviriyapan²

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, ²Department of Physiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

ABSTRACT

Most chemical carcinogens are not active in their original forms but required bioactivation to highly reactive metabolites. The phase I and phase II enzymes play important role in carcinogen activation. Arylamine N-acetyltransferases (NATs) are phase II enzymes existed as two isoforms, NAT1 and NAT2. NAT enzymes catalyse the biotransformation of many primary amines, hydrazines and their N-hydroxylated metabolites, thereby play role in both the detoxification and metabolic activation of numerous xenobiotics. Chemoprotection strategies against cancers usually include the inhibition of various steps in metabolic activation. There were many reports demonstrated that flavonoid had tumor prevention effect. In this study, the chemopreventive agents of interest were focused primarily on some abundant natural products which are found in fruits, vegetables, and teas as part of normal human diets. The chemical classes employed in this study include polyphenol of small molecules i.e. caffeic acid and ferulic acid; flavonoids i.e. quercetin, genistein, silymarin, tea catechin and coumarins. Some nonsteroidal anti-inflammatory drugs which were previously reported possessing NAT1 inhibition activity such as aspirin, paracetamol and diclofenac were also included. This study was aimed to screen the inhibitory action of these compounds *in vitro* on NAT1, since NAT1 enzyme is expressed widely in the body. The sources of enzymes were from human extra-hepatic bile duct carcinoma cell line (KMBC) and surgical liver specimens from cholangiocarcinoma patients. NAT1 activity was determined by using para-aminobenzoic acid (PABA) as a test substrate and was analysed by the high performance liquid chromatography method. This study showed that caffeic acid, (-)epigallocatechin gallate, quercetin and taxifolin showed strong NAT1 inhibition activity, whereas, tyramine and tryptamine, the substrates of alkylarylamine N-acetyltransferase had only slightly inhibitory effects. This study suggest that natural products with potent NAT inhibitory activity may be useful in cancer chemoprevention.

Key words : N-acetyltransferase; polyphenol; flavonoids; chemoprophelaxis

Acknowledgement : This work was supported by the Faculty of Medicine Research Fund, Khon Kaen University.

P13 INDUCTION OF APOPTOSIS BY THE EXTRACT FROM *STEPHANIA VENOSA* RHIZOME ON LYMPHOCYTE

Tipsuda Plumchai¹, Tada Sueblinvong², Wacharee Limpanasitthikul¹,
Pathama Leewanich³

¹Department of Pharmacology, ²Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, ³Department of Pharmacology, Faculty of medicine, Srinakharinviroj University, Bangkok, Thailand.

ABSTRACT

It is widely accepted that apoptosis is a new therapeutic target of cancer research. A variety of new anticancer drugs can inhibit the growth of carcinoma cells by inducing cell apoptosis. *Stephania venosa* (Bl.) Spreng. is a herb of Thai folk medicine. Its rhizome has been used for various disease including cancer. This study aims to investigate the effect of *Stephania venosa* rhizome on apoptotic activity in human circulating lymphocytes. Lymphocytes were collected and separated from peripheral blood of healthy female donors from National Blood Bank, the Red Cross Society and cultured in RPMI medium at the density of 4×10^5 cells/ml. Cells were culture in a 96-multi-well plate and treated with the water extracted compound from the herb at the final concentration of 0, 18.75, 37.5, 75, 150, 300 and 600 $\mu\text{g/ml}$. After 48 hours incubation, the cytotoxic effects of the extracts were determined by trypan blue dye exclusion method. Apoptotic activity was compared between 4 conditions: control, water extract at IC_{50} (300 $\mu\text{g/ml}$) and lower concentration (100 $\mu\text{g/ml}$), and radiation exposure using 0.5 Gys. ^{60}Co gamma ray as positive control groups. The apoptotic cells were detected by using *in situ* terminal deoxynucleotidyl transferase assay. Furthermore, the stability of this compound was also determined by cell viability assay and pH measurement for 12 weeks. The results revealed that the water extract of *S.venosa* possessed cytotoxic effect, with 50% inhibitory concentration (IC_{50}) at 300 $\mu\text{g/ml}$. The extract solution was stable at least 12 week at -20°C . Its apoptotic activity on cultured lymphocytes was similar to low dose radiation, with % apoptotic index at 9.8 ± 0.97 , 17.9 ± 2.25 , 28.1 ± 1.48 and 27.5 ± 2.17 ; for negative control, the extract at 100 and 300 $\mu\text{g/ml}$, and radiation, respectively. These data suggest that the water extract of *S.venosa* exhibited cytotoxic and apoptotic activity on lymphocytes. These results may encourage for future investigations on the effects of *S.venosa* as an anticancer agent.

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 footnote all non-standard abbreviation that are used. Illustrations should be professionally drawn and photographed or produced on a laser printer.

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

Research articles

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

The title page: Should contain the title of the article, author(s) name and affiliation (s) laboratory or institute of origin and address. Name and complete address of author responsible for correspondence about the manuscript should be also placed at the foot of the title page.

An abstract: Limited to approximately 250 words should be carried in this page. It should be informative and state concisely what was done, results obtained and conclusion.

Keywords: Three to ten keywords or short phrases appropriate for subject indexing should be typed at the bottom of abstract.

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

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

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

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

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

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

Examples

Articles in journals

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

You CH, Lee KY, Chen RY, et al. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, blotting and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79:311-314.

(2) Organisation as author

The Royal Marsden Hospital Bone-marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in post-hepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977;2:742-744.

(3) No author given

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981;283-286.

(4) Volume with supplement

Magni F, Borghi S, Berti F. BN-52021 protects guinea-pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 suppl 5:75-78.

(5) Books and other monographs

5.1 Personal author(s)

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

5.2 Editor(s), compiler as author

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

5.3 Chapter in a book

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

5.4 Conference proceedings

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

(6) Dissertation

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

(7) In press

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

Reviews

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

Short communication

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

Manuscript submission

All manuscripts are to be submitted to editor or associate editors, Thai Journal of Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Chulalongkorn Hospital, Rama IV Road, Bangkok 10330, Thailand. All papers will be critically reviewed by invited referees.

Reviewers' comments are usually returned to the authors. The editorial board will decide upon the time of publication and retain the right to modify the style of contribution. However, major changes will be agreed with the authors. Authors will receive 25 reprints free.

Copyright

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

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

วันที่.....

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า

ที่อยู่

.....โทรศัพท์

e-mail:

มีความประสงค์จะรับ วารสารเภสัชวิทยา ปีที่ ฉบับที่เป็นต้นไป เป็นเวลา ปี

พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนบัตรในนาม “ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา”

ส่งจ่าย ป.ณ. จุฬาฯ เป็นจำนวนเงิน บาท มาเป็นค่าสนับสนุนการจัดทำวารสารด้วยแล้ว

ลงชื่อ.....

()

หมายเหตุ อัตราค่าบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

1. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา

ไม่ต้องชำระค่าวารสาร

2. สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา

อัตราบอกรับปีละ 200 บาท (3 ฉบับ)

3. นิสิต/นักศึกษา (แสดงสำเนาบัตรประจำตัวนักศึกษา)

อัตราบอกรับปีละ 100 บาท (3 ฉบับ)



สมาคมเวชศาสตร์วัยชราแห่งประเทศไทย ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่

วันที่ เดือน พ.ศ.

นาย

ข้าพเจ้า นาง ชื่อสกุล

นางสาว

อาชีพ ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเวชศาสตร์วัยชราแห่งประเทศไทยและขอรับรอง
ว่าจะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีที่จะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย

☐ เป็นรายปี ปีละ 200 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกรายปี

☐ ครั้งเดียว 1,000 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกตลอดชีพ

มีความประสงค์จะรับ วารสารเวชศาสตร์วัยชรา ปีที่ ฉบับที่ เป็นต้นไป เป็นเวลา ปี

พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนบัตรในนาม “ผู้จัดการวารสารเวชศาสตร์วัยชรา”

ส่งจ่าย ป.ณ. จุฬาฯ เป็นจำนวนเงิน บาท มาเป็นค่าสนับสนุนการจัดทำวารสารด้วยแล้ว

ลงชื่อ

()

เรียน

รศ.สุพิชา วิทยเลิศปัญญา

ภาควิชาเวชศาสตร์วัยชรา

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330



ทะเบียนประวัติ

- นาย
1. ชื่อ ชื่อสกุล
- นางสาว
- ชื่อภาษาอังกฤษ (ตัวพิมพ์ใหญ่)
2. เกิดวันที่ เดือน พ.ศ.
3. ตำแหน่งหน้าที่หรือตำแหน่งทางวิชาการในปัจจุบัน
-
4. สถานที่ทำงาน
-
- โทรศัพท์/แฟกซ์
- e-mail:
5. ที่อยู่ปัจจุบัน
-
- โทรศัพท์/แฟกซ์
6. ประวัติการศึกษาชั้นอุดมศึกษา (เรียงลำดับจากวุฒิสูงสุด)
- | ปี พ.ศ. | ชื่อสถานศึกษา | วุฒิที่ได้รับ |
|---------|---------------|---------------|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
7. สาขาหรือแขนงวิชาที่สนใจหรือเชี่ยวชาญเป็นพิเศษ
-
-
-
-

**ขอขอบพระคุณบริษัทที่ให้การสนับสนุน
การประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
21-22 มีนาคม 2545**

บริษัทเซอร์เวีย (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทไบเออร์ไทย จำกัด

บริษัทแกลกโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท ยู.ซี.บี. (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทสยามฟาร์มาซูติคอล จำกัด

บริษัทโอสธสกา จำกัด

บริษัท ไฟเซอร์ อินเตอร์เนชั่นแนล (ประเทศไทย) จำกัด แผนกเวชภัณฑ์

บริษัทบี.แอล.เอช.เทรคคิง จำกัด

บริษัทอัลคอนแลบอราทอรีส์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท โนวาร์ตีส (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัท แอสตราเซนเนกา (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทโคคา-โคล่า (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทเนสเลย์ (ประเทศไทย) จำกัด

บริษัทเครื่องคัมกระหิงแดง จำกัด

บริษัทไทยนครพัฒนา จำกัด

**Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand
Executive Committee
2000 - 2002**

Advisory Executive Committee

Amnuay Thithapandha
Chavane Tongroach
Dhasanai Suriyachan
Kanchana Ketsa-ard
Methi Sanpanich
Orapan Matungkasombat
Pakdee Pothisiri
Peerapol Euswas
Prasan Dhumma-Upakorn
Sumana Chompoothaweep
Sunan Rojanavipat
Udom Chantrarakasri
Wanee Taweesap

President

Borpit Klangkalya

Pre-president

Srichan Phornchirasilp

Vice president

Surachai Unchern

Secretary General

Chainarong Cherdchu

Academy

Kittima Sriwattanakul

Treasurer

Nisamane Sayapan

Hospitality

Pornthip Supavilai

Editors

Supatra Srichairat

Register

Supeeche Wittayalertpanya

Committee

Chaicharn Sangdee
Laddawal Phivthong-ngam
Mathirut Mungthin
Prapawadee Puapairoj
Pravit Akarasereenont
Warungkana Chidchuangchai

รายนามคณะกรรมการที่ปรึกษาและบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระประจำปี พ.ศ. 2543-2545

คณะกรรมการที่ปรึกษา

พล.ต.สุนันท์ โรจนวิภาต
รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด
ศ.ดร.อำนวย ถิราพันธ์
รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์
รศ.พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
รศ.นสพ.พีระพล อยู่สวัสดิ์
รศ.ดร.เมธี สรรพานิช
รศ.วณิ ทวีทรัพย์
รศ.ดร.ชวณี ทองโรจน์
ดร.อุดม จันทรรักษ์ศรี

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา

อุปนายก

ผศ.ดร.สุรัชย์ อัญเชิญ

ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม

รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

เลขาธิการ

รศ.พ.อ.ดร.ชัยณรงค์ เชิดชู

ฝ่ายวิชาการ

รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล

เหรียญกษาปณ์

ผศ.พ.อ.หญิงนิสาณีย์ สัตยาบัน

ปฏิคม

รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล

บรรณาธิการวารสาร

รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

นายทะเบียน

รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

กรรมการกลาง

รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์

ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสรินนท์

ผศ.ทญ.วรางคณา ชิตช่วงชัย

ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม

ผศ.พ.ท.ดร.มทิตุทธ มุ่งถิ่น

STABLON®

Tianeptine

First-line antidepressant¹

- For all depressed patients
- Young active and elderly
- Even with associated anxiety

Proven efficacy versus SSRIs²

- In a meta-analysis
- 1348 depressed patients
- 2 out of 3 are outpatients

Remarkable acceptability profile

- Excellent tolerance in comparative trials^{3,4}
- Preserves sexual drive⁵

1. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. *CNS Drugs*. 2001;15(3):231-259.

2. Olié JP, Poirier MF. *World J Biol Psychiatry*. 2001;2:342S.

3. Lepine JP, Altamura C, Ansseau M, et al. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2001;16:219-227.

4. Loo H, Saiz-Ruiz J, Costa-e-Silva JA et al. *J Affect Disord*. 1999;56:109-118.

5. Ducrocq F. *L'encephale*. 1999;XXV:515-516.

Indications: Major depressive episodes (mild, moderate, or severe). **Properties:** In man, tianeptine is characterized by an action on anxious symptomatology associated with depression. **Dosage and administration:** The recommended dosage is 3 tablets daily, 1 in the morning, 1 at midday, and 1 in the evening before the main meals of the day. In chronic alcoholics, whether cirrhotic or not, no alteration of dosage is necessary. In subjects over 70 years of age, and in subjects with renal insufficiency, the dosage should be restricted to 2 tablets per day. **Contraindications:** Children under 15 years of age; combination with MAOIs; pregnancy; lactation. **Precautions:** Given the inherent suicide risk in depressed patients, patients should be carefully monitored, especially at the beginning of treatment; precautions in case of anesthesia; the attention of drivers and machine-operators should be drawn to the risk of drowsiness; as with all psychotropic agents, if the treatment is to be interrupted, the dosage should be gradually reduced. **Drug interactions:** With nonselective MAOIs. **Side effects:** Rare and generally not severe: epigastric pain, abdominal pain, dry mouth, anorexia, nausea, vomiting, constipation, flatulence; insomnia, drowsiness, nightmares, asthenia; tachycardia, extrasystoles, precordial pain; vertigo, headache, lipothymia, tremor, hot flushes; respiratory discomfort, lump in the throat; myalgia, back pain. **How supplied:** Coated tablets of 12.5 mg tianeptine sodium salt per tablet. As prescribing information may vary from country to country, please refer to the complete data sheet supplied in your country. **Les Laboratoires Servier** - France.



1 Tablet tid,
right from the start