

PROVISION OF ESSENTIAL DRUGS

Pakdee Pothisiri and Chavanee Tongroach

Food and Drug Administration, Ministry of Public Health

Bangkok, Thailand

Most of the developing countries have limited resources for the provision of health services in the form of social welfare. This is also true in Thailand where by most of the patients had to sought for alternate means to alleviate their sufferings and the most important of all is, as one may expect, self medication. According to some of the latest studies, the figures showed that medical consumption in urban area is approximately 80% of the total cost for individual health care expenditure. This excessively high drug consumption may partially caused by either irrational drug utilization or usage of unnecessary drugs without proper justification and somehow misled by unreliable mass media advertisements or other sales promotion activities of pharmaceutical firms. At the same time, however, most of rural population, which is the country's majority, still have to face with the problems of inadequate supply essential drugs, those are indispensable for the prevention of contagious communicable diseases and curing of common ailments. While the needs of health care could be met simply by providing pharmaceutical products that are essential to the immediate welfare of the population which cannot be replaced by other products, the responsible agency has to materialize also the most optimal way to undertake such task.

In 1977, the World Health Organization has established the strategies of "Health for all by the year 2000" in the thirtieth World Health Assembly. The goal of these strategies is to promote the better health and well being of all the people particularly those in the developing countries, to the level that they can live in healthy condition and that they can take part as productive units of the society. In order to achieve such goal WHO has proposed to use new and fascinating approach which is so-called 'Primary Health Care' concept.

The basic strategy as adopted for "Primary Health Care" approach is to help people solving their health problems by themselves up to certain level. In principle, 8 elements are identified as basic needs in term of primary health care approach to be dealt with and one element among them is essential drugs. Although drug is not the only element to achieve the success of preventing or curing diseases, but it is accepted as the most important factor. To assure the provision of essential drugs it is recommended that there is a necessity for an establishment of "drug policy" and drug management both at the global and national level.

The concept of drug policy and management of essential drugs supply has been conceived and developed in WHO over the last ten years. For Thailand appropriate provision of essential drugs is obviously one of the most important factor to accomplish the goal of "Health For All." The development of essential drugs supply system of the country is aimed to assure that safe and good quality drug can be made available, at the lowest possible costs, right up to the remote rural area.

National Drug Policy

As drug is one of the most important components for the implementation of country's health services, leading to "Health for all by the year 2000", the Country's drug policy emphasized the following aspects

Pharmaceutical supply system : principles and approaches :

In developing efficient pharmaceutical supply system, four problem areas of management have to be considered, namely :

(1) Selection and determination of requirements of Essential Drugs. Ideally, the selection of drugs should be made only after determining the prevalent diseases being treated within the country, the characteristics of patients being treated and the level of training of the health personnel who treat the patients. As for Thailand health services pattern in the country can be classified into,

- | | | |
|--------------------------|-------------|------------------------------|
| - Primary health care | } | Community base programme |
| - Primary medical care | | |
| - Secondary medical care | | } various levels of hospital |
| - Tertiary medical care | | |

For primary health care level, factors affecting the selection of drugs are as follows:

- a) Existing systems of medicine. The establishment of primary health care services should result in adaptation and supplementation of the work of traditional healers in such a way as to ensure that the innovation is successfully integrated into existing systems of care.
- b) The national health infrastructure. The type of primary health care service that a country requires is dependent upon the proximity and nature of the first referral facilities. In Thailand primary health care is established to be a community base programme that rely mainly on the contribution of volunteers.
- c) Training and supplies. Whatever the circumstances, little can be accomplished unless continuity of essential supplies and information is assured.
- d) The pattern of endemic disease. Careful planning and, in some cases, epidemiological surveys are required to ensure that the most effective drugs are provided, and to obtain full benefit from limited resources.

(2) Procurement. This is the process of acquiring supplies. Three procurement sources which are purchase, donation and manufacture may be used individually or in combination to fill the entire range of drug needs for a public health programme. However, it is recommended that, subject to the infrastructure of health services in each country, there should be a central unit to deal specially with the function of procuring essential drugs for primary health care.

(3) Distribution. It is a cyclic process which includes drug procurement, port-clearing (if any), receipt and inspection, inventory control, storage, requisition of supplies, delivery, dispensing to patients

and consumption reporting. The system has to be designed to achieve population coverage in every levels. In order to get the highest efficiency, distribution should be done in the form of network. Storage points must be determined by considerations of distribution efficiency rather than by availability and historical exigencies.

(4) Utilization. Rationalization of drug utilization is considered to be one of the most crucial factor to determine the success of drug management system. Obviously, availability of essential drugs is the highest priority to attend to, but, it is also indispensable that available drugs are used to their full potentials. Information on pattern of drug utilization, particularly, those categories of drugs frequently not responsibly dispensed (antibiotics, psychotropic agents, analgesics etc.) would be of significant benefit in dealing with the problems of irrational drug uses especially in self-medication.

In conclusion, successful provision of essential drug for primary health care services can be accomplished through an improvement of all four basic functions in drug management system. The Thai government has tried to solve current problems by way of implementing a series of action programmes on essential drug in accordance with the National Drug Policy since the beginning of Fifth National Economic and Social Development Plan in 1982. Subsequent revisions of action programmes had helped to successfully overcoming the obstacles confronted. In the near future the implementation of the National Drug Policy will be adequately extended to cover all necessary activities which are deemed necessary for assuring self-reliance in the provision of essential drugs.

หลักการศึกษากการเปลี่ยนแปลงของระบบ สารส่งสัญญาณประสาทในสมอง

เนื่องจากมีบทความในวารสารปีนี้หลายเรื่อง ซึ่งได้กล่าวถึงบทบาทของสารส่งสัญญาณประสาทต่อการทำงานของสมอง ผู้เขียนจึงใคร่เสนอข้อมูลและข้อคิดเห็นเพิ่มเติมในบางประเด็น ซึ่งเกี่ยวข้องกับหลักของการศึกษาอันเป็นความรู้พื้นฐานในเรื่องนี้

วิธีการศึกษาหลายประการซึ่งทำให้ได้ข้อมูลที่นำมาอ้างอิงในการสนับสนุนทฤษฎีว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระบบสารส่งสัญญาณประสาทอย่างไรในสัตว์ทดลองและ/หรือในผู้ป่วย หลักการพื้นฐานของการศึกษาเหล่านี้มีข้อสมมุติหลายประการที่จำเป็นต้องนำมาพิจารณาประกอบกับรายละเอียดของวิธีการศึกษาในรายงานต่าง ๆ ว่าตรงกับข้อสมมุตินั้น ๆ หรือไม่ และทำให้เป็นเหตุผลที่สนับสนุนว่าการทำงานของสารส่งสัญญาณประสาทเปลี่ยนแปลงไปจริงหรือไม่

1. การวัดระดับของสารส่งสัญญาณประสาทในสมอง หรือในบางส่วนของสมอง ข้อสมมุติหลักคือระดับที่ได้แสดงว่าสัตว์หรือผู้ป่วยที่ศึกษานั้น ๆ มีระดับของสารดังกล่าวอยู่ในที่ซึ่งพร้อมจะทำหน้าที่ของมันมากหรือน้อย ซึ่งจะแสดงว่ามีการทำงานมากหรือน้อย สภาพที่อาจทำให้ข้อสมมุตินี้ไม่เป็นจริงได้แก่

ก. การเปลี่ยนแปลง (การทำลาย) สารนั้น ๆ หลังจากสัตว์หรือผู้ป่วยเสียชีวิต หรือวิธีการฆ่าสัตว์ทดลองซึ่งทำให้เกิดสภาพเครียด การป้องกันการเปลี่ยนแปลง เช่นนี้ในสัตว์ทดลองสามารถทำได้โดยฆ่าสัตว์ทดลองทันทีด้วยเครื่องส่งล่ำแสง Microwave ซึ่งจะหยุดการทำงานของเอนไซม์ต่าง ๆ ทันที แต่ยังไม่มียวิธีแก้ไขในการศึกษาในคน เท่าที่มีรายงานมักจะได้รับสมองของผู้ป่วยภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากเสียชีวิต

ข. การที่สารนั้นมีการกระจายอยู่ในหลายลักษณะเป็นส่วน ๆ (Compartments) ซึ่งค่าที่วัดได้เป็นค่ารวมอาจไม่เป็นตัวแทนระดับการส่งสัญญาณประสาทซึ่งอาศัยเพียงส่วนย่อยส่วนหนึ่งของสารนั้น ลักษณะการกระจายเป็นส่วน ๆ เช่นนี้ มีรายงานว่าอาจเป็นจริงสำหรับสารส่งสัญญาณประสาททั้งหมด เช่น Acetylcholine, Dopamine, Norepinephrine และมีข้อมูลว่าไมเลกุลที่สังเคราะห์ใหม่ที่ปลายประสาทมีโอกาสถูกหลั่งออกมาได้มากกว่าไมเลกุลที่มีอยู่ก่อน สารพวกกรดอะมิโนยิ่งเป็นปัญหามากเพราะส่วนหนึ่งของสารเหล่านี้ (ซึ่งอาจเป็นส่วนข้างมาก) เกี่ยวข้องอยู่ในวัฏจักร เมตาโบลิซึมของเซลล์ประสาทและเซลล์ Glial ข้อสมมุติคือไปเพื่อแก้ปัญหานี้คือสมมุติว่าปริมาณของสารที่ปลายประสาทซึ่งเกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณประสาทมีมากกว่าปริมาณสารในส่วนอื่น ๆ ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงที่พบจึงน่าจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงระดับของสารในปลายประสาทดังกล่าว

ค. ระดับของสารนั้น ๆ แม้จะวัดได้ที่ปลายประสาท ก็อาจไม่เป็นตัวแทนระดับการส่งสัญญาณประสาท ถ้ามีปัจจัยอื่นเป็นตัวตัดสิน เช่นการหลั่ง การรับกลับเข้าปลายประสาท และการทำลายตัวอย่าง เช่นถ้ามีการสังเคราะห์มากพร้อมกับการหลั่งมาก (การส่งสัญญาณประสาทมาก) และการ

ทำลายมากด้วยก็อาจทำให้มีระดับของสารนั้น ๆ คงที่ได้ หรือถ้ามีการยับยั้งการหลั่งของสาร (ซึ่งลดการส่งสัญญาณประสาท) ก็อาจมีการคั่งของสารนั้น ทำให้มีระดับเพิ่มขึ้นซึ่งอาจเป็นเพียงชั่วคราวหนึ่งตามด้วยผลกดการสังเคราะห์ (Feedback) ซึ่งในที่สุดก็อาจทำให้ระดับคงที่ เหตุผลข้อนี้ทำให้มีแนวความคิดที่จะศึกษาอัตราการเปลี่ยนแปลง (Turnover rate) ซึ่งจะเป็นค่าที่บอกถึงระดับการทำงานของระบบนั้น ๆ ได้ดีกว่าข้อมูลที่ได้จากการวัดระดับของสารส่งสัญญาณประสาท (1)

2. การวัดระดับของสารส่งสัญญาณประสาทในน้ำร่วมสมองและไขสันหลัง ในพลาสมา หรือในปัสสาวะ ระดับที่ได้ในกรณีเช่นนี้มีขีดจำกัดอย่างยิ่งที่จะนำไปตีความว่ามี การเปลี่ยนแปลงในสมอง เช่นไร ข้อสมมุติก็มีโอกาสผิดจากสภาพจริงได้มาก เช่นสมมุติว่าสารที่ได้ส่วนมากมาจากสมอง มาจากการหลั่งจากปลายประสาท และเป็นอัตราส่วนโดยตรงกับระดับที่มีอยู่ สารจากร่างกายส่วนอื่น ๆ มีปริมาณน้อยกว่าและไม่มีผลต่อระดับของสารที่วัดได้ ปัจจัยอื่น ๆ เช่น อาหาร น้ำ สภาพร่างกายอื่น ๆ ฯลฯ ไม่มีผลสำคัญ

3. การวัดอัตราการเปลี่ยนแปลง ซึ่งโดยเหตุผลดังกล่าวมาแล้วน่าจะบอกถึงระดับการส่งสัญญาณประสาทได้ดี ปัญหาหลักในข้อนี้คือวิธีการศึกษาว่าจะใช้ค่าของอะไรเป็นดัชนีบอกการเปลี่ยนแปลง แนวทางการศึกษาที่ใช้กันอยู่แบ่งได้เป็น 2 ทาง (2) คือ

ก. ศึกษาในขณะที่ระดับสารคงที่ (Steady state methods) เช่นให้สารกัมมันตรังสีเข้าไปเพียงเล็กน้อย แล้วติดตามอัตราการเปลี่ยนไปเป็นสารส่งสัญญาณประสาท หรืออัตราที่สารส่งสัญญาณถูกทำลายไป ข้อสมมุติของวิธีนี้ คือ สารที่ให้นั้น ๆ เข้าไปรวมเป็นส่วนเดียวกัน (Homogenous) กับสารที่มีอยู่แล้วในร่างกาย มีอัตราการเปลี่ยนแปลงเท่ากันและเท่ากับอัตราการเปลี่ยนแปลงของสารที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณประสาท ในข้อนี้ถ้าสารภายในร่างกายมีอัตราการเปลี่ยนแปลงต่างกันเป็นกลุ่ม ๆ เช่นกลุ่มที่สังเคราะห์ใหม่มีการเปลี่ยนแปลงเร็ว และกลุ่มที่สะสมอยู่อาจเปลี่ยนแปลงช้ากว่ามาก เช่นนี้ค่าที่ได้อาจใกล้เคียงกับการเปลี่ยนแปลงของกลุ่มที่สร้างใหม่ (ได้รับใหม่)

ข. ศึกษาโดยทำให้มีการเปลี่ยนแปลงระดับของสารในร่างกาย (Non-steady state methods) เช่นการยับยั้งเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์หรือทำลายสารส่งสัญญาณประสาทแล้ววัดอัตราการลดลงหรือการเพิ่มขึ้นตามลำดับ หรือวัดอัตราการเพิ่มของ Dopa หลังจากให้ยายับยั้งเอนไซม์ Dopa decarboxylase หรือวัดระดับการเพิ่มของเมตาไบโกล์ ใน น้ำร่วมสมองและไขสันหลังภายหลังการใช้ยา Probenecid ยับยั้งการขับเมตาไบโกล์ออกไปสู่กระแสโลหิต วิธีเหล่านี้ทำให้มีผลรบกวนภาวะสมดุลของร่างกายโดยสมมุติว่าอัตราการเปลี่ยนแปลงโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเวลาที่สูงที่สุด (Initial rate of rise or decline) เป็นดัชนีบอกอัตราการเปลี่ยนแปลงที่เกิดตามปกติ โดยการรบกวนภาวะสมดุลดังกล่าวไม่มีผลเปลี่ยนอัตราการเปลี่ยนแปลงที่วัดได้ ในข้อนี้เป็นที่ทราบกันดีว่ากลไก Feedback ของร่างกาย ซึ่งรวมทั้งการสังเคราะห์สารส่งสัญญาณประสาทต่าง ๆ เกิดขึ้นได้เร็ว การคั่งของสารส่งสัญญาณประสาทมักมีผลยับยั้งการสังเคราะห์ได้ทันที

4. การศึกษาการหลั่งและการรับกลับเข้าปลายประสาท (Release & Reuptake) มีข้อสมมุติทั้งที่ได้แก้ไขสภาพการทดลองให้ใกล้เคียงกับสภาพสภานัตินันได้และที่ยังแก้ไขไม่ได้หลายข้อ เช่น สมมุติว่าการหลั่งหรือการรับกลับที่ศึกษา in vitro นั้น มีอัตราใกล้เคียงกับที่เกิดขึ้นจริงในภาวะสรีรวิทยาปกติ ไม่มีการทำลายสารกัมมันตรังสีที่ใช้ Load เพื่อศึกษาการหลั่ง (ค่าที่ได้คือการหลั่งของสารนั้น ๆ มิใช่ค่ากัมมันตรังสีที่ได้จากเมตาโบไลต์) สารที่ Load นั้น เข้าไปรวมเป็นส่วนเดียวกันกับสารที่มีอยู่แล้วในร่างกาย (ดูข้อ 3. ก.) และถูกหลั่งด้วยอัตราเดียวกันและหลังจากปลายประสาทเท่านั้น ไม่มีการหลั่งจาก Glial ไม่มีการรับกลับเข้าไปใหม่ หรือในการศึกษาการรับกลับเข้าปลายประสาทก็ไม่มีการรับกลับเข้าไปใน Glial ไม่มีการทำลายสารกัมมันตรังสีที่รับกลับเข้าไปแล้ว (ถ้ามี เมตาโบไลต์ถูกขับออกไปจะทำให้ได้ค่าการรับกลับน้อยกว่าที่เป็นจริง) ไม่มีการแลกเปลี่ยน (Exchange) ของสารที่อยู่ภายในกับภายนอกเซลล์ ถ้าเป็นเช่นนั้นสารกัมมันตรังสีที่เข้าไปภายในเซลล์แล้วอาจกลับออกมาอีก จึงต้องใช้อัตราการสะสมของสารกัมมันตรังสีในระยะแรก ๆ (Initial rate of accumulation) เป็นค่าสมมุติของระดับการรับกลับเข้าปลายประสาท (Net uptake)

การศึกษาการหลั่งและการรับกลับของสารส่งสัญญาณประสาทกลุ่มกรดอะมิโน (เช่น GABA, Glutamate, Aspartate) มักมีปัญหาจากบทบาทของ Glial ในขบวนการเหล่านี้ นอกจากนั้น ขบวนการที่เกิดขึ้นที่ปลายประสาทเองก็มีหลายรูปแบบ รวมทั้งการวิ่งเข้าและออกโดยอิสระ (Influx, Efflux) การแลกเปลี่ยนกันเองและการแลกเปลี่ยนกับกรดอะมิโนอื่น ๆ (3) ส่วนการศึกษาสารเอมินก็มักมีปัญหาการถูกทำลาย (เนื่องจากใช้เวลานาน) และการแยกเป็นหลายขบวนการหรือแยกกันกระจายเป็นส่วนต่าง ๆ ดังกล่าวมาแล้ว

5. การศึกษาการจับกับ Receptor (Radioligand binding) ข้อสมมุติและบทวิจารณ์ในเรื่องนี้เคยตีพิมพ์ในวารสารนี้แล้ว (4) แต่ยังมีรายละเอียดอีกหลายด้านที่ยังไม่ได้นำมาพิจารณา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนที่เกี่ยวกับการแปลความหมายของข้อมูลที่ได้รับ

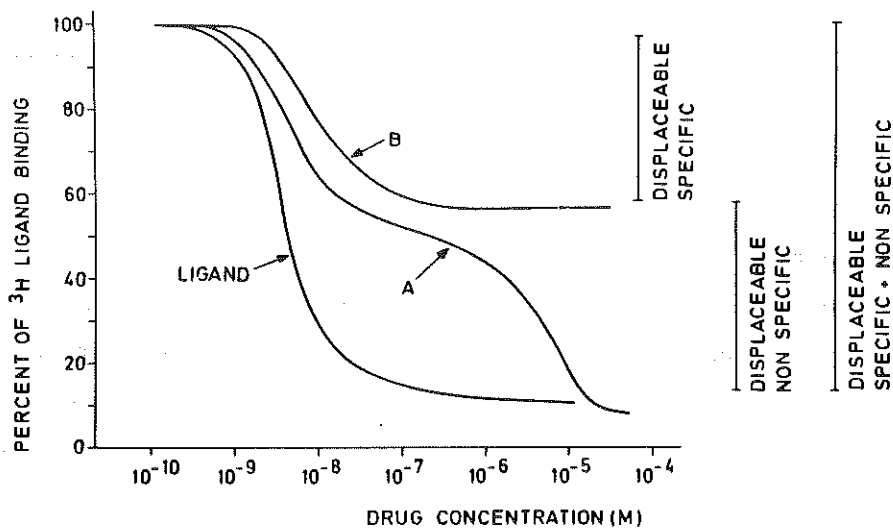
จุดสำคัญที่สุดของการแปลความหมายคือการคำนวณหาว่าปริมาณของ Ligand binding ส่วนใดที่จะนับเป็นการจับกับ Receptor และจะใช้เกณฑ์ใดตัดสิน หลักการที่ได้นำมาใช้คำนวณคือการพิจารณาว่าส่วนของ Receptor มีปริมาณจำกัด จำนวนของสารกัมมันตรังสีที่จับกับ Receptor จึงอิ่มตัวได้ (Saturable) และถูกแทนที่ได้เมื่อเติมสารเดียวกันที่ไม่มีกัมมันตรังสี (หรือสารอื่นซึ่งออกฤทธิ์ที่จุดเดียวกัน) ในปริมาณที่สูงกว่า (มากกว่า 100 เท่า) ส่วนการจับของสารกัมมันตรังสีกับจุดอื่นๆ ซึ่งไม่ใช่ Receptor นั้น สมมุติว่ามีปริมาณไม่จำกัดจึงไม่อิ่มตัวและไม่ถูกแทนที่โดยสารไม่มีกัมมันตรังสีที่เติมเข้าไป ปริมาณการจับในประการหลังนี้จึงถูกเรียกเป็น Non-specific binding และเมื่อนำไปลบจากปริมาณการจับทั้งหมด (เมื่อมีเฉพาะสารกัมมันตรังสีซึ่งจับได้ทั้งส่วนที่เป็น Receptor และที่ไม่ใช่ Receptor) ได้ค่าที่เรียกเป็น Specific binding

หากพิจารณาข้อมูลที่ได้จากการทดลองดังหลักการที่กล่าวมานี้ และแปลความหมายว่าค่า Specific binding ใช้แทนปริมาณการจับกับ Receptor จะเห็นได้ว่ายังมีข้อสงสัยอยู่มาก แรก

ที่เดียวคือการสมมุติว่าการจับกับส่วนที่ไม่ใช่ Receptor นั้นไม่อึดตัวและไม่ถูกแทนที่ ในข้อนี้ตัวอย่างผลการศึกษาแม้ในระยะแรก ๆ ก็แสดงให้เห็นว่าการจับของสารกัมมันตรังสีหลายกรณีต่อสารซึ่งไม่ใช่ Receptor แต่มีลักษณะอึดตัวได้และถูกแทนที่ได้ เช่นการจับของ Insulin ต่อแป้งฝุ่นและการจับของสารกลุ่มมอร์ฟีนต่อใยแก้ว ซึ่ง Stereospecific ด้วย เป็นต้น นั่นคือ ในส่วนของค่าการจับของสารกัมมันตรังสีซึ่งถูกแทนที่ได้ด้วยสารไม่มีกัมมันตรังสีนั้น อาจมีส่วนหนึ่งที่มีใช้การจับกับ Receptor แต่เป็นส่วน Non-specific binding ที่ถูกแทนที่ได้เพราะอึดตัวได้ ดังนั้นการที่จะแสดงว่าค่า Specific binding นั้น ๆ เกี่ยวข้อง (relevant) กับ Receptor ของสารใดๆ จึงต้องมีเกณฑ์เกี่ยวกับลำดับของการจับของสารนั้นๆ ว่ามี Affinity สัมพันธ์กับความแรงที่ทำให้ มีการตอบสนองหรือไม่

การเปรียบเทียบผลจาก Specific binding กับการตอบสนอง เป็นวิธีที่ทำได้ไม่ยากนักและสิ้นเปลืองค่อนข้างมาก ดังนั้นจึงมักเปรียบเทียบเฉพาะในกรณีที่เป็นการศึกษาเริ่มต้น เพื่อแสดงว่าเป็น Receptor binding ในเรื่องนั้น ๆ เท่านั้น ผู้ศึกษาบางกลุ่มซึ่งได้ศึกษาเพิ่มเติมต่อมาอาจเปลี่ยนใช้ Ligand ชนิดอื่น และเปลี่ยนใช้สารต่างๆ มาแทนที่การจับของ Ligand โดยยังยึดหลักว่าส่วน Specific binding ที่ได้คือการจับกับ Receptor เมื่อเป็นเช่นนั้นบทความที่ตีพิมพ์จำนวนมากจึงอ้างถึงการแบ่งประเภทของ Receptor โดยอาศัยเพียงเกณฑ์ลำดับ Affinity ของ Agonist หรือ Antagonist ในการแย่งที่กันที่ Specific binding นั้น ๆ แต่ไม่สามารถแสดงความสัมพันธ์ระหว่างประเภทย่อยของ Receptor บางชนิดกับการตอบสนองที่เกิดขึ้น ข้อผิดพลาดที่อาจเป็นไปได้เมื่อแบ่งประเภทของ Receptor โดยพิจารณาเฉพาะ Affinity ของการจับดังกล่าวแล้วคืออาจได้ประเภทของ Receptor ซึ่งเป็นเพียงการจับกับบางโมเลกุลซึ่งถูกแทนที่ได้และมีลักษณะ Stereospecific แต่ไม่ทำให้เกิดการตอบสนอง

ตัวอย่างของปัญหาซึ่งจะต้องพิจารณาว่าจะใช้เกณฑ์ใดตัดสินส่วนที่เป็น Specific binding ได้แก่ข้อมูลการแทนที่การจับของสารกัมมันตรังสี (Displacement curve) ที่มีลักษณะเป็น 2 ตอน (Biphasic) ดังแสดงในรูปที่ 1 ข้อมูลเช่นนี้พบได้บ่อยจากการศึกษาทั้งในเรื่อง Receptor ของ Dopamine, Opiate และอื่น ๆ (รายละเอียดดูใน 5) การแทนที่ Ligand กัมมันตรังสีด้วยสารเดียวกันคือ Ligand ที่ไม่มีกัมมันตรังสี (Ligand ในรูปที่ 1) เกิดได้มากที่สุด นั่นคือแทนที่ได้ทั้งหมดในส่วนของการจับที่อึดตัวได้ ในขณะที่สาร B แทนที่ได้เพียงประมาณครึ่งหนึ่ง ในลักษณะเช่นนี้ถ้าใช้ค่า Non-specific binding จากส่วนที่ไม่แทนที่ด้วย Ligand หรือสาร B จะได้ค่า Specific binding ที่แตกต่างกันอย่างมาก การที่จะพิจารณาใช้ค่าใดจึงต้องใช้ข้อมูลจากการแทนที่ด้วยสารอื่น ๆ ซึ่งให้ค่า IC_{50} สัมพันธ์กับความแรงของยาในการทำให้เกิดผลตอบสนอง เช่นถ้ายาส่วนมากมีลักษณะการแทนที่เหมือนสาร B และเมื่อใช้ค่า Non-specific binding จากส่วนที่ไม่แทนที่ด้วยสาร B แล้วให้ค่า IC_{50} สัมพันธ์กับผลของสารนั้น ก็อาจบอกได้ว่าส่วนที่เหลือซึ่งแทนที่ได้ด้วย Ligand นั้นเป็นส่วน Displaceable non-specific แต่ลักษณะการแทนที่ของสารจำนวนมากพบว่า เป็น 2 ตอนเหมือนสาร A ซึ่งทำให้ต้องพิจารณาว่าเป็นไปได้หลายทางคือ ก. การแทนที่ทั้ง 2 ตอนเป็นการแทนที่ Specific binding ต่อ Receptor 2 กลุ่ม ข. การแทนที่ตอนแรกซึ่งมี Affinity สูงกว่าเกิด



รูปที่ 1. กราฟแสดงการแทนที่การจับของสารกัมมันตรังสีโดยสารที่ต่างกัน 3 ชนิด (Ligand ที่ไม่มีกัมมันตรังสี, สาร A และ B) (จาก 5)

จากการแทนที่ที่ Receptor แต่การแทนที่ในตอนที่ 2 เป็นการแทนที่ Non-specific binding และ ค. ลำดับการแทนที่อาจตรงข้ามกับข้อ ข. คือ Non-specific binding อาจมี Affinity สูงกว่าหรือเท่า ๆ กับการจับที่ Receptor ก็ได้ อาจมีกรณีที่ทำให้ยุ่งยากมากกว่าลักษณะการแทนที่ของ สาร A อีกเช่นการแทนที่อาจไม่เห็นเป็น 2 ตอน แต่มี Slope ที่ลาดต่อเนื่องกันเพราะมีการจับกับ Binding site หลายกลุ่มโดยมี Affinity ใกล้เคียงกัน ในกรณีเช่นนี้แม้จะใช้วิธีทางสถิติหาจำนวน เส้นที่เหมาะสมที่สุดใน Scatchard plot ได้ แต่จะไม่สามารถแยก Label แต่ละ Site ได้ดีพอ และยากที่จะหาความสัมพันธ์เฉพาะแต่ละ Site กับการตอบสนองที่เกิดขึ้นได้ ดังนั้น ในการทดลองจึงมัก หลีกเลี่ยงการใช้ Ligand ที่จับกับ Binding site หลายกลุ่ม

จากตัวอย่างที่ได้กล่าวมาแล้ว จะเห็นได้ว่าการที่จะบอกว่ามีการเปลี่ยนแปลงอย่างไรต่อ Receptor ของสารส่งสัญญาณประสาทชนิดใดชนิดหนึ่งนั้น จำเป็นต้องพิจารณาว่าใช้สารใดเป็น Ligand และค่า Specific binding ที่ได้เปรียบเทียบกับ Receptor กลุ่มย่อยใด นอกจากนี้เมื่อ พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงจำนวน Receptor (Bmax) หรือ Affinity ก็ยังมีปัญหาที่ต้องพิจารณาอีกว่า มีสาเหตุจากสภาพการวัด (เช่น ปริมาณ Ions หรือสารอื่น ๆ ที่มีอยู่) หรือการเปลี่ยนแปลงที่ไม่เลกุล ของ Receptor และการเปลี่ยนของ Receptor นั้น ๆ เป็นผลจากพยาธิสภาพ หรือเป็นเหตุแห่ง พยาธิสภาพ หรือเป็นผลจากการใช้ยา

อนึ่งการเปรียบเทียบ Affinity ของยาซึ่งยับยั้งหรือกระตุ้นที่ Receptor ชนิดใด ชนิดหนึ่งกับความแรงหรือขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาอาการของผู้ป่วย หรือที่ทำให้เกิดพฤติกรรมอย่าง ใดอย่างหนึ่งในสัตว์ทดลองนั้น จะใช้ได้เฉพาะเมื่อสมมุติว่ายาเหล่านั้นมีการออกฤทธิ์ต่อ Receptor ที่ศึกษาเพียงอย่างเดียวที่จะทำให้ได้ผลที่เปรียบเทียบกันอยู่ ถ้ายาใดมีการออกฤทธิ์หลายทางซึ่งนำไปสู่ผล การรักษาหรือพฤติกรรม เช่นเดียวกันได้ ก็อาจไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างการออกฤทธิ์ที่ Receptor หนึ่ง ๆ

กับผลของยา เช่นผลในการรักษาผู้ป่วยจิตเภทของยา Clozapine ไม่สัมพันธ์กับฤทธิ์ยับยั้งที่ Dopamine receptor(D-2) (ซึ่งมีน้อยมาก) ทั้งนี้เพราะยาดังกล่าวอาจมีกลไกอื่น ๆ อีกหลายทาง เช่นการยับยั้งที่ Muscarinic receptors, Histamine receptors และ α -Adrenergic receptors (6)

ยังมีวิธีการศึกษาอื่น ๆ อีกหลายวิธี ซึ่งไม่สามารถนำมากล่าวถึงทั้งหมดได้ แต่ละวิธีก็มีข้อดีข้อเสียแตกต่างกันไป เช่นวิธีการศึกษาทาง Electrophysiology อาจนำมาศึกษาขบวนการส่งสัญญาณประสาทได้ทั้งที่ขั้นตอนการหลั่ง และการออกฤทธิ์ต่อ Receptor แต่ก็มีข้อจำกัดในการตีความให้จำเพาะลงไปว่าการตอบสนองที่วัดได้นั้นเกิดจากสารส่งสัญญาณประสาทชนิดใดหรือเป็นผลเฉพาะต่อเซลล์กลุ่มใด ความเจริญทางเทคโนโลยีในระยะหลังทำให้มีการปรับปรุงหรือเปลี่ยนแปลงวิธีการศึกษาอยู่ตลอดเวลา เช่นการศึกษา Uptake หรือการจับกับ Receptor หลังจากการให้สารกัมมันตรังสีในสัตว์ที่มีชีวิต การถ่ายภาพจากกัมมันตภาพรังสีซึ่งสามารถแสดงถึงลักษณะหรือระดับการทำงานของสารส่งสัญญาณประสาท ฯลฯ นอกเหนือจากปัญหาของหลักการและเหตุผลของข้อสมมุติต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้ว การศึกษาโดยวิธีทั้งหมดนี้ยังมีปัญหาจากวิธีการวัดโดยตรงอีก เช่นที่เกี่ยวกับความไวของการวัด ความแม่นยำ ความถูกต้องหรือจำเพาะกับสิ่งที่ต้องการวัด จำนวนขั้นตอนของการทดลองและความยากง่ายของขั้นตอนต่าง ๆ ซึ่งจะทำให้สามารถทำซ้ำได้ผลเช่นเดิมเสมอไปหรือไม่ เป็นต้น การที่จะนำวิธีการเหล่านี้มาใช้ทดลอง หรือการตีความหมายของข้อมูลที่ได้จากการศึกษาดังกล่าววิธีใดวิธีหนึ่ง จึงต้องพิจารณาให้ถ่องแท้ว่าแต่ละวิธีมีขอบเขตแห่งเหตุผลและข้อจำกัดในเรื่องใดบ้าง เพื่อที่จะสามารถใช้ประโยชน์จากผลการศึกษาได้อย่างถูกต้องต่อไป

บพิตร กลางกัลยา
ภาควิชาเภสัชวิทยา
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

เอกสารอ้างอิง

1. Brodie, B.B., Costa, E., Dlabac, A., Neff, N.H. and Smookler, H.H. Application of steady state kinetics to the estimation of synthesis rate and turnover time of tissue catecholamines. J.Pharmacol. Exp. Ther. 154 : 493-498, 1966.
2. Weiner, N. A critical assessment of methods for the determination of monoamine synthesis turnover rates in vivo. Adv. Biochem. Psychopharmacol. 12 : 143-159, 1974.
3. Levi, G. and Raiteri, M. Synaptosomal transport processes. Intern. Rev. Neurobiol. 19 : 51-74, 1976.
4. บพิตร กลางกัลยา Basic assumptions in the analysis of drug-receptor interaction. วารสารเภสัชวิทยา 3 : 1-4, 2524.
5. Laduron, P. More binding, more fancy. Trends Pharmacol. Sci. 4:333-335, 1983.
6. Richelson, E. Neuroleptic affinities for human brain receptors and their use in predicting adverse effects. J.Clin.Psychiatry 45:331-336, 1984.