



วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ISSN 0125-3832

ต.ค.-ธ.ค. 2527

ปีที่ 6 เล่มที่ 4

OCT. - DEC. 1984

VOL. 6 NO. 4

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

ปีที่ 6 เล่มที่ 4 ต.ค.-ธ.ค. 2527

Vol. 6 No.4 Oct.-Dec. 1984

ฉบับพิเศษ

การประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งที่ 7
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วันที่ 1-3 พฤษภาคม 2528
ณ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

Special Issue

7 th Annual Scientific Meeting of
THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

1-3 May 1985

Pramongkutklao College of Medicine

คณะที่ปรึกษาของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

2527-2528

1. หัวหน้าภาควิชา เภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
2. หัวหน้าภาควิชา เภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
3. หัวหน้าภาควิชา เภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า
4. หัวหน้าภาควิชา เภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
5. หัวหน้าภาควิชา เภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
6. หัวหน้าภาควิชา เภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
7. หัวหน้าภาควิชา เภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
8. หัวหน้าภาควิชา เภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์
9. หัวหน้าภาควิชา เภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์
10. ผู้อำนวยการกองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
11. ผู้อำนวยการกองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
12. พลตรี ศิลา เทพสิงห์
13. ศจ.ประสพ บุรณมานัส
14. รศ.น.พ.บุญเจือ ธรนิมร
15. รศ.ดร.จิรวรรณ สดาวงค์วิวัฒน์

ประธานกรรมการจัดการประชุมฯ แถลง

การจัดให้มีการประชุมวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยร่วมกับวิทยาลัยแพทย-
ศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ประจำปี 2527 ระหว่างวันที่ 1-3 พฤษภาคม 2528 ครั้งนี้ นับเป็นการจัด
ประชุมวิชาการครั้งที่ 7 ของสมาคมฯ ซึ่งมีความมุ่งหมายเพื่อเพิ่มพูนความรู้ความสามารถแก่บุคลากรที่
เกี่ยวข้องในวงการยาทั้งภาครัฐบาลและเอกชน นอกจากนี้ยังเป็นการพบปะสังสรรค์เพื่อแลกเปลี่ยน
ความรู้และประสบการณ์ เพื่อส่งเสริมให้เกิดความร่วมมือทางวิชาการระหว่างสมาชิกของสมาคมฯ กับ
นักวิชาการสาขาอื่น ๆ อีกด้วย

การจัดประชุมทางวิชาการครั้งนี้ คณะกรรมการจัดการประชุมฯ ได้รับความร่วมมือจาก
เพื่อนสมาชิกของสมาคมฯ และเพื่อนร่วมวิชาชีพเป็นอย่างมาก รวมทั้งบริษัทห้างร้านที่ให้ความอุปการ-
คุณในการจัดการประชุม ตลอดจนได้รับเกียรติจากวิทยากรซึ่งมาจากหลายสถาบันทั้งในและนอกประเทศ
อันได้แก่วิทยากรจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล คณะ-
วิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลง-
กรณ์มหาวิทยาลัย โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าพระยา ศูนย์อำนวยการแพทย์พระมงกุฎเกล้า และ
Faculty of Medicine, Medical University of Southern Africa ซึ่งจะมาเป็นผู้บรรยาย
และร่วมอภิปรายในเรื่องที่น่าสนใจ ตลอดจนเสนอผลงานวิจัยอีกด้วย ผมในนามคณะกรรมการจัดการ
ประชุมฯ ต้องขอขอบพระคุณไว้ ณ ที่นี้ด้วยเป็นอย่างยิ่ง

สุดท้ายนี้ใคร่ขออัญเชิญพระบารมีของล้นเกล้าล้นกระหม่อมรัชกาลที่หก และอภินิหารของ
ท่านท้าวติรอุณหาสูร (ฮู) ซึ่งเป็นที่เคารพสักการะของชาววังพญาไท โปรดดลบันดาลให้คณะกรรมการ
จัดการประชุมฯ และผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน จงประสบแต่ความสุขปราศจากโรคภัยไร้ความทุกข์ทั้งมวล
และขอให้กิจการของบริษัทห้างร้านที่กรุณาให้ความร่วมมือในการจัดการประชุมครั้งนี้จงเจริญก้าวหน้ายิ่งๆ
ขึ้นไป

เภสัชกร พันเอก

(สุนันท์ ไรจนวิภาค)

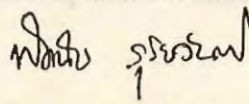
อาจารย์หัวหน้าภาควิชา เภสัชวิทยา
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

สารของนายกสมาคม เกษษวิทยาแห่งประเทศไทย

สมาคม เกษษวิทยาแห่งประเทศไทยกำเนิดจากความร่วมมือร่วมใจของนัก เกษษวิทยาจากสถาบันต่างๆ ในรูปของชมรม เกษษวิทยาตั้งแต่ปี 2520 ต่อมาชมรมฯ ได้รับการจดทะเบียนเป็นสมาคมฯ เมื่อวันที่ 2 เมษายน 2525 สมาคมฯ ได้เจริญเติบโตมาเป็นลำดับด้วยการสนับสนุนของท่านสมาชิก บุคคลและหน่วยงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องซึ่งกระผมขอขอบพระคุณด้วยความจริงใจไว้ ณ ที่นี้ด้วย

ในเกือบหนึ่งปีที่ผ่านมา คณะกรรมการบริหารชุดปัจจุบันได้จัดกิจกรรมทางวิชาการต่าง ๆ เพื่อเป็นบริการแก่สมาชิกและสังคม อาทิเช่น การจัดอบรมฟื้นฟู เกษษวิทยาครั้งที่ 2 การบรรยายพิเศษ การออกวารสารและจุลสาร รวมทั้งการจัดประชุมวิชาการในการประชุมใหญ่สามัญประจำปีครั้งที่ 7 แม้ว่าจะมีอุปสรรคนานัปการแต่คณะกรรมการบริหารก็ได้ท้อถอย โดยเฉพาะท่านบรรณาธิการ และคณะบรรณาธิการวารสาร เกษษวิทยา ซึ่งเป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมฯ ที่ได้พยายามผลักดันให้วารสารฯ ออกตามกำหนดและมีมาตรฐานทัดเทียมกับวารสารอื่นๆ ในเรื่องนี้สมาคมฯ ขอความร่วมมือจากท่านสมาชิกในการประคับประคองให้วารสารของเราได้มีอยู่ต่อไป แม้ว่าในปัจจุบันคุณค่าของวารสารนี้อาจยังด้อยอยู่ในความรู้สึกของบางท่านก็ตาม แต่ในอนาคตกระผมมั่นใจว่าวารสารของสมาคมฯ จะเป็นสิ่งหนึ่งที่ช่วยเชิดชูเกียรติคุณของนัก เกษษวิทยาไทย นอกจากเรื่องวารสารแล้วกระผมหวังเป็นอย่างยิ่งว่ากิจกรรมที่สมาคมฯ จะจัดขึ้นในโอกาสต่อไปคงได้รับการสนับสนุนจากท่านสมาชิกเป็นอย่างดี

ในวาระอันเป็นมงคลนี้ คณะกรรมการบริหารสมาคม เกษษวิทยาแห่งประเทศไทย ขออัญเชิญคุณพระศรีรัตนตรัย อีกทั้งพระบารมีปกเกล้าปกกระหม่อมแห่งพระบาทสมเด็จพระเจ้าอยู่หัวและสมเด็จพระนางเจ้าฯ พระบรมราชินีนาถ โปรดดลบันดาลให้สมาชิกทุกท่านและครอบครัวจงประสบความสำเร็จในกุศลกรรมจงทุกประการ

พันโท 
(ทัศนัย สุริยจันทร์)

นายกสมาคม เกษษวิทยาแห่งประเทศไทย

1 พฤษภาคม 2528

สารบัญ

ประธานแถลง	ก
สารของนายกสมาคม	ข
กำหนดการประชุม	ง
กำหนดการเสนอผลงานวิจัย	ฉ
การบรรยายพิเศษและการอภิปราย - Special Lectures and Symposia	
ปัญหาหลักแห่งชาติ - ปัญหาและแนวทางแก้ไข น.พ.สุจินต์ ผลากรกุล	161
Some New Thoughts on the Effects of Calcium Channel Blockers P.H.Joubert	162
Management of Peptic Ulcer	
Peptic Ulcer Disease รศ.น.พ.สวัสด์ หิตะนันท์	165
ยารักษาแผลเปื่อยเปปติก รศ.น.พ.ประเสริฐศักดิ์ ตู้จินดา	178
Trends in Drug Developments for Peptic Ulcers รศ.ดร.จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์	184
Drug-Receptor Update พ.ศ.ดร.บพิตร กลางกัลยา	195
Current Status of Some Anti-Atherosclerotic Agents ไลปิดและไลโปโปรตีน รศ.ภ.ญ.บังอร ณ ทัทลุง	215
ยาป้องกันและรักษาโรคไวรัส รศ.พ.ญ.จันทพงษ์ วะสี	219
Antifungal Drugs ศ.น.พ.ชาญ สถาปนกุล	230
บทคัดย่อ Abstracts	247
รายงานประจำปี	257
รายชื่อสมาชิก	263
ผู้มีอุปการคุณ	270

กำหนดการประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งที่ 7

ของ

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วันที่ 1 - 3 พฤษภาคม 2528

ณ ห้องประชุมวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

วันพุธที่ 1 พฤษภาคม 2528

- | | |
|------------------|---|
| 8.30 - 9.00 น. | ลงทะเบียนและรับเอกสาร |
| 9.00 - 9.30 น. | นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยกล่าวรายงาน
ประธานในที่ปรึกษากล่าวปราศรัยและเปิดการประชุม |
| 9.30 - 10.00 น. | พักรับประทานน้ำชา |
| 10.00 - 11.30 น. | การบรรยายพิเศษเรื่อง "ปัญหาหลักแห่งชาติ-ปัญหาและแนวทางแก้ไข"
โดย นพ.สุจินต์ ผลากรกุล |
| 11.30 - 12.00 น. | การประชุมธุรการของสมาคมฯ |
| 12.00 - 13.00 น. | พักรับประทานอาหารกลางวัน |
| 13.00 - 14.00 น. | การบรรยายพิเศษเรื่อง "Some new thoughts on the effects of
calcium channel blockers"
โดย Prof. P.H. Joubert |
| 14.00 - 14.15 น. | พักรับประทานน้ำชา |
| 14.15 - 16.30 น. | การอภิปรายเรื่อง "Management of peptic ulcer"
โดย รศ.นพ.สวัสดี หิตะนันท์
รศ.นพ.ประเสริฐศักดิ์ ตู้จินดา
รศ.ดร.จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์ |

วันพฤหัสบดีที่ 2 พฤษภาคม 2528

- | | |
|----------------|---|
| 8.30 - 9.30 น. | การบรรยายพิเศษเรื่อง "Drug-receptor update"
โดย พ.ศ.ดร.บพิตร กลางกัลยา |
| 9.30 - 9.45 น. | พักรับประทานน้ำชา |

วันพฤหัสบดีที่ 2 พฤษภาคม 2528 (ต่อ)

9.45 - 12.00น. การอภิปรายเรื่อง "Current status of some anti-atherosclerotic agents"

โดย รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด

ศ.นพ.วิชัย ดันไพจิตร

รศ.พญ.ขวัญฤดี เดชาติวงศ์ ณ อยุธยา

รศ.ภญ.บังอร ณ ัทลุง

12.00 - 13.00น. พักรับประทานอาหารกลางวัน

13.00 - 14.00น. การบรรยายพิเศษเรื่อง "Antiviral agents"

โดย รศ.พญ.จันทพงษ์ วะสี

14.00 - 14.15น. พักรับประทานน้ำชา

14.15 - 16.30น. การเสนอผลงานวิจัย

วันศุกร์ที่ 3 พฤษภาคม 2528

8.30 - 9.30 น. การบรรยายพิเศษเรื่อง "Antifungal drugs"

โดย ศ.นพ.ชาญ สถาปนกุล

9.30 - 9.45 น. พักรับประทานน้ำชา

9.45 - 12.00 น. การอภิปรายเรื่อง "Pharmacological basis of neuropsychiatric disorders"

โดย ผศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

รศ.พญ.นันทพร นิลวิเศษ

นพ.วิจารณ์ วิชัยยะ

พญ.ภัทรา นันทวัน

12.00 - 13.00 น. พักรับประทานอาหารกลางวัน

13.00 - 14.00 น. การบรรยายพิเศษเรื่อง "Chemical warfare"

โดย พล.ค.พล เปรมสมิท

14.00 - 14.15 น. พักรับประทานน้ำชา

14.15 - 16.00 น. การเสนอผลงานวิจัย

16.00 - 16.30 น. การสรุปผลการประชุม

กำหนดการ เสนอผลงานวิจัย

วันที่ 2 พฤษภาคม 2528

- 14.15-14.35 Effects of thiamine deficiency on the metabolism and toxicity of paracetamol
Auratai Aramphongphan, M.Ruchirawat, W.Churnsupanrat and V.Tanphaichitr
- 14.35-14.55 Comparative effects of alloxan and streptozotocin on hepatic drug metabolism *Mayuree Bhanthumkomol and Amnuay Thithapandha*
- 14.55-15.15 Pharmacokinetics of benzathine penicillin G
Sumarn Saraya, Arunee Saraya and Sirichai Thanasarnsombut
- 15.15-15.35 Non-therapeutic usage of paracetamol by opium addicts in hilltribe village
Tavipan Tantachamroon and Laddawan Sunyapridakul
- 15.35-15.55 Comparison of blood platelet thromboxane A_2 in normal and diabetic subjects
Supatta Temboonkiat and Kanchana Ketsa-ard
- 15.55-16.15 Arachidonic acid-induced platelet aggregation and production in washed human platelets
Wittaya Tonsuwonnont and Udom Chantharaksri

วันที่ 3 พฤษภาคม 2528

- 14.15-14.35 Effects of cadmium chloride on isolated rat hepatocytes
Pornpimol Chinaratanavech and Pornpen Pramyothin
- 14.35-14.55 The effects of 5-hydroxytryptamine on isolated right and left rat atria
Parimongkol Wongchuengam, Prasan Dhammaupkorn and Prakorn Chudapongse
- 14.55-15.15 Pharmacological effects of saponin from *Ratree* (*Cestrum nocturnum*, Linn.) leaves in rats
Amphawan C. Apisariyakul and Stripun Thanuspong
- 15.15-15.35 Effect on intestinal motility of some Thai traditional and herbal medicines used in the treatment of diarrhoea
Sopit Thamaree, Chantima Pachotikarn, Monthira Tankeyoon and Chandhanee Itthipanichpong

ปัญหาหลักแห่งชาติ - ปัญหาและแนวทางแก้ไข

นพ. สุจินต์ ผลากรกุล

รองเลขาธิการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

ยาเป็นสิ่งจำเป็นสำหรับชีวิต ซึ่งเมื่อใช้โดยถูกวิธีจะมีคุณอนันต์แต่หากใช้ไม่ถูกอาจมีโทษมหันต์ จึงต้องมีการควบคุมทั้งด้านกฎหมาย นโยบาย วิชาการ และการผลิต

ปัญหาหลักแห่งชาติมีความจำเป็นสำหรับประเทศที่กำลังพัฒนาหรือสำหรับด้านเศรษฐกิจและวิชาการเช่นประเทศไทยกระทรวงสาธารณสุขจึงได้มีบทบาทเกี่ยวกับการกำหนดปัญหาหลักแห่งชาติ โดยเริ่มดำเนินการตั้งแต่ก่อนปี พ.ศ.2515 เป็นต้นมา แม้การใช้ปัญหาหลักแห่งชาติจะมีอุปสรรคบางประการหากได้มีการดำเนินการตามแนวทางแก้ไขและกลวิธีที่เสนอ อาจสามารถจัด หรือลดอุปสรรคที่ดำรงอยู่ให้หมดหรือน้อยลงได้

ในการบรรยายนี้ผู้บรรยายจะได้สรุปสาระสำคัญในเรื่องต่อไปนี้

ยาคืออะไร

ยากับการบริหารประเทศ

การควบคุมยา

กำเนิดของปัญหาหลักแห่งชาติ

บทบาทของกระทรวงสาธารณสุข

ความสัมพันธ์ของปัญหาหลักแห่งชาติต่ออุตสาหกรรมของประเทศ

หลักการใช้นโยบายปัญหาหลักแห่งชาติ

อุปสรรคในการใช้ปัญหาหลักแห่งชาติในสภาพปัจจุบัน

การประเมินผลการใช้นโยบายปัญหาหลักแห่งชาติ สำหรับโรงพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุข

แนวทางการแก้ไขและกลวิธีในการเพิ่มความร่วมมือในปัญหาหลัก

(รายละเอียดโปรดดูในเอกสารประกอบการบรรยาย)

Some New Thoughts on the Effects of Calcium Channel Blockers

P.H. Joubert

*Department of Pharmacology and Therapeutics,
Medical University of Southern Africa,*

Calcium is a cation essential to life as we know it. It is unequally distributed in the body and a multitude of mechanisms are responsible for maintaining concentration gradients across various membranes. These mechanisms include voltage and receptor operated channels, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ exchange and $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ ATP-ase. These mechanisms ensure a very high extracellular calcium concentration relative to the intracellular concentration. The intracellular calcium is also unequally distributed and intracellular pools include the sarcoplasmic reticulum, mitochondria and binding sites on the inner side of the plasmalemma.

Interfering with calcium in a general way will consequently have such diverse effects that it has no potential benefit except in the presence of calcium overload. The calcium channel blockers represent a development which enables us to interfere selectively with certain processes affecting calcium movement and consequently altering certain calcium dependent processes. The processes affected by these drugs are mainly those concerned with action potential generation and the conduction of impulses in the heart and those concerned with excitation-contraction coupling in vascular smooth muscle. Therapeutically the calcium channel blockers have been established as anti-arrhythmic agents effective in the management of supraventricular tachyarrhythmias. Furthermore they are vasodilators and are widely used for the management of angina pectoris. The antianginal effect appears to be more than pre- and afterload reduction and evidence for antagonism of coronary artery spasm has emerged. The vasodilatory effects have also been applied in the management of hypertension and cardiac failure. There are also animal studies suggesting that calcium antagonists can prevent calcium accumulation characteristic of degenerative vascular disease.

Amongst the various calcium channel blockers there is a subdivision in terms of site of action. The best-known difference is that between nifedipine and verapamil. The latter has pronounced effects on the heart in terms of electrophysiology and contractility as well as on vascular smooth muscle. In contrast to this, the effect of nifedipine on these processes in the heart is negligible in relation to its effects on vascular smooth muscle. There are also indications that calcium channel blockers might differ with respect to their effects on blood vessels and it might become possible to selectively dilate blood vessels at specific sites such as the cerebral vasculature.

The effects of calcium channel blockers are however not limited to vascular smooth muscle, but effects are also seen in smooth muscle at other sites such as the respiratory tract. Investigating the effects of calcium-channel blockers on respiratory smooth muscle is important for two reasons. Firstly as potential bronchodilators in the management of asthma and secondly as they are used as alternatives to β -adrenergic blockers, we need to define their safety in the presence of a history of bronchospasm, as the latter is a contra-indication for the use of β -adrenergic blockers.

Nifedipine and verapamil are effective physiological antagonists of bronchospasm produced in vivo by methacholine and histamine, but differ in terms of their interaction with bronchodilators. Both tend to potentiate the bronchodilatory effect of theophylline. Although the bronchodilatory effect of β -adrenoceptor agonists such as isoprenaline is potentiated by verapamil, this effect is antagonised by nifedipine. This appears to be due to prevention of the increase in cyclic AMP induced by β -agonists.

It therefore seems that although the calcium channel blockers have potential as bronchodilators, there is also the possibility of adverse drug interactions between drugs such as nifedipine and certain bronchodilators.

The last word on calcium channel blockers has certainly not been spoken. These drugs are still inadequately understood and their full therapeutic potential has not yet been achieved.

อินนันทนาการ

จาก

บริษัท ไอศกรีม (เติกเฮงหยู) จำกัด

ถนนรามคำแหง กรุงเทพมหานคร 10120

โทร. 377-7121, 31.41.51

SYMPOSIUM : MANAGEMENT OF PEPTIC ULCER

I Peptic Ulcer Disease

รศ.น.พ.สวัสดิ์ หิตะนันท์

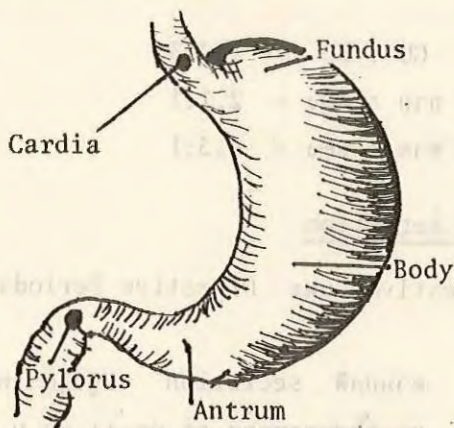
หน่วยทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

Topics

Gross Anatomy and Histology
Age and Sex Distribution
Regulation of Gastric Acid Secretion
Definition of Peptic Ulcer (PU)
Pathophysiology and Pathogenesis
Mucosal Defensive Factors
The Gastric Mucosal Barrier
Gastric Blood Flow
The Parietal Cell Mass
Vagal Stimulation

Hormonal Regulation
Diet, Alcohol, Nicotine
Drugs
Stress
Gastric ulcer
Duodenal Ulcer Diathesis
Clinical Manifestations
Diagnosis
Management
Drug Treatments

Gross anatomy and Histology (1)



รูปที่ 1 กระเพาะอาหาร แบ่งเป็น Cardia, Fundus, Body, Antrum และ Pylorus

Mucosa ของ Cardia มี mucous-secreting cells Fundus และ Body มี parietal cells, ซึ่งจะหลั่งกรด HCl และมี chief cells ซึ่งจะหลั่ง pepsinogen

เซลล์ในเยื่อกระเพาะอาหาร ประกอบด้วย

ก. Cardiac gland area เป็นบริเวณต่ำจาก Esophago gastric junction ส่วนใหญ่จะผลิต mucous และ pepsinogen

- ข. Oxyntic gland area บริเวณส่วนของ Fundus, Body จะมีเซลล์ที่สำคัญคือ parietal cells, chief cells, mucous neck cells ดังนั้นจะมีกรดและ Pepsinogen ออกมามาก
- ค. Pyloric gland area บริเวณ antrum และ pylorus มี mucous cells และ G-cells (Gastrin) นอกจากนั้นยังมี Endocrine cells ต่าง ๆ อีกมากมาย เช่น D cells (Somatostatin), A cells (gut glucagon), Vasoactive intestinal peptide (VIP)

Age and Sex Distribution

จำนวนผู้ที่เป็แผลเปื่อย เปptic มากขึ้น แผลดูโอดิน้มพบน้อยกว่าแผลในกระเพาะอาหาร พบในเพศชายมากกว่าเพศหญิง และผู้มีเศรษฐฐานะต่ำ แต่จากการศึกษาระยะหลังปีการเป็นแผล เปptic ได้ลดน้อยลงทั้งนี้ เพราะได้มีการบำบัดการรักษาทั้งทางยาและศัลยกรรมดีขึ้น

โดยทั่วไป ใน DU ชาย : หญิง = 2,2:1 ถึง 4,2:1

แต่ใน GU ชาย : หญิง = 1,3:1 ถึง 3,2:1

แต่ใน รพ.ศิริราช พบ

GU : DU = 1:2.3

GU ชาย : หญิง = 2.1:1

DU ชาย : หญิง = 4.3:1

Regulation of gastric acid secretion

แบ่งเป็น Interdigestive และ Digestive Periods

Interdigestive Period ตามปกติ secretion จะสูงสุดระหว่าง 14.00-01.00 น.
และต่ำสุดระหว่าง .05.00-11.00 น.

Digestive Period แบ่งเป็น 3 ระยะ

1. Cephalic phase จากสัมผัส คือ ตา, ลิ้น, จมูก การเคี้ยว การกลืนอาหาร จะมีการกระตุ้น vagus โดยสองกลไก กล่าวคือ

1.1 Direct cholinergic stimulation ต่อ Oxyntic glands

1.2 Cholinergic stimulation ต่อการหลั่ง Gastrin จาก Pyloric glands ดังนั้นการผ่าตัด antrectomy ทำให้การหลั่งกรดน้อยลง หรือการทำ vagotomy ก็จะทำให้ลดการกระตุ้นไปยัง Oxyntic glands

2. Gastric phase เช่นเดียวกันกับข้อ 1 กล่าวคือ มี 2 ส่วนที่กระตุ้น แต่ Gastrin หลัง นั้นเป็นผลการกระตุ้นเฉพาะที่, การขยายตัวของกระเพาะอาหาร, การกระตุ้นจากประสาทเวกัส การกระตุ้นจากสารต่าง ๆ เช่น กรดอะมิโน แอลกอฮอล์ และสารโปรตีนต่างๆ โดยเฉพาะเนื้อสัตว์ Bile salts และจะถูกยับยั้งการหลั่งกรด เมื่อ pH ใน antrum ถึง 3 สำหรับกรดอะมิโน และ 1.5 สำหรับกรดของ antral distension, vagal stimulation และแอลกอฮอล์ โดยขบวนการทั้ง Chemical process, nerve impulses และ Endocrine mechanism ที่จะทำให้มีการหลั่งกรดออกมา factors ที่สำคัญได้แก่ Parietal cell mass, Vagal tone และการหลั่งฮิสตามีนจาก antrum

3. Intestinal phase เมื่ออาหารลงสู่ลำไส้เล็ก จะมีการหลั่งฮิสตามีนต่าง ๆ ซึ่งจะไปยับยั้งการหลั่งของกรด Duodenal pH receptors, Endocrine feedback, alkaline production มีบทบาทสำคัญต่อการยับยั้งการหลั่งกรด

Definition

Chronic peptic ulcer เป็นแผลที่เกิดขึ้นในส่วนของทางเดินอาหาร ซึ่งมาสัมผัสกับน้ำหลังจากกระเพาะอาหาร Peptic ulcer อาจเกิดที่ส่วนล่างของหลอดอาหาร, กระเพาะอาหาร, ลำไส้ดูโอดิเนียม หรือแม้แต่ Jejunum เช่นในกรณีของ Gastroenterostomy, Zollinger-Ellison Syndrome, Meckel's diverticulum ซึ่งมี ectopic gastric mucosa

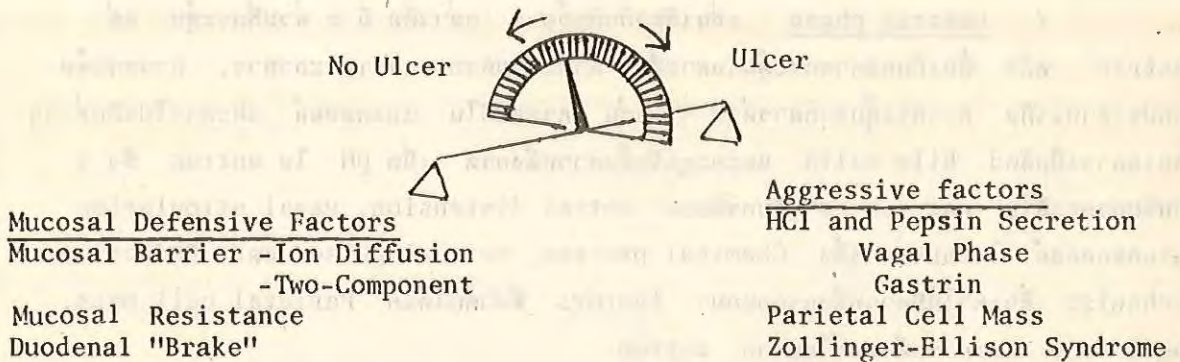
Pathophysiology and Pathogenesis

ภาวะที่มีกรด และ Pepsin หลั่งออกมายังกระเพาะอาหารเป็นตัวสำคัญทำให้เกิด peptic ulcer ถ้า acid-pepsin หลั่งออกมามากโอกาสจะเกิด Peptic ulcer ก็ยิ่งมากขึ้น (2) ดังนั้น Peptic ulcer เกิดจากการเสียสมดุลระหว่าง aggressive factors และ mucosal defensive factors กล่าวคือ มีการเพิ่ม factors อันแรกมากและมีการลดของ factor อันหลัง (ดังรูปที่ 2) (3)

Mucosal Defensive Factors

เป็นขบวนการที่จะป้องกันเยื่อบุกระเพาะอาหารลำไส้ เกิดเป็นแผลเปปติก มีอยู่หลายทฤษฎี เช่น .-

1. Mucosal Barrier to Ion-Diffusion Theorell⁽⁴⁾ และคณะ ในปี 1933 และต่อมา Davenport⁽⁵⁾ ในปี 1964 เป็นผู้สรุปสาระสำคัญ คือ barrier เป็นสิ่งสำคัญที่กระเพาะอาหารจะป้องกันเยื่อบุกระเพาะอาหารมิให้ถูกทำลายโดย (4) น้ำหลังของตัวเอง ส่วนประกอบที่สำคัญของ mucosal barrier ได้แก่



รูปที่ 2 แสดง Etiology ของ peptic ulcer

1.1 Apical plasma membrane ของ surface epithelium เป็นชั้นที่มีโปรตีนและไขมัน และมีช่อง (pores) ที่จะให้เกลือแร่และสารที่ละลายน้ำได้ เช่น กลูโคส และยูเรีย ผ่านได้

1.2 การมี cell membrane เชื่อมกันอย่างแน่นที่เรียกว่า "tight junction" จะช่วยป้องกันสารจากส่วนของ Lumen ในกระเพาะอาหาร diffuse ผ่านไปยัง Interstitial fluid

ดังได้กล่าวแล้วว่า salicylates, กรดไขมัน, ethanol, เกลื่อน้ำดื่มมีผลต่อการทำลายของ gastric mucosa H^+ diffuse จาก lumen เข้าไปใน mucosa และ Na^+ และ K^+ ก็จะ diffuse ผ่านจากเซลล์เข้าไปใน lumen มีการหลั่ง histamine กรด และ pepsinogen มากขึ้น capillary permeability เพิ่มขึ้น ทำให้เสียพลาสมาโปรตีนและเม็ดเลือดแดงออกมาได้ จาก capillary และ venules

2. Two-Component Mucous Barrier⁽⁶⁾ ส่วนที่เป็นเมือก (mucus) เป็นตัวสำคัญอันหนึ่งที่จะป้องกันเยื่อกระเพาะอาหารมิให้ถูกทำลาย ได้แก่

2.1 Layer of mucus secretion

2.2 มี Columnar และ Cuboidal cells ที่ขึ้นผิว และ Crypt ของ mucosa ซึ่งจะสร้าง mucus และเซลล์ใหม่ทดแทนส่วนที่เสียไป

การใช้ Anti-inflammatory drugs เช่น Steriod, Aspirin, Phenylbutazone ทำให้ mucus และ Carbohydrate ที่ติดกับ Protein ลดลง ส่วน ACTH & Cortisone ทำให้การสร้าง surface epithelial cell ทดแทนเข้าไป แต่ Aspirin และ phenylbutazone ทำให้ surface epithelial cell หลุดลอกออกเร็วขึ้น

3. Mucosal resistance (Nutrition) การศึกษาของ Shay และคณะพบว่าหนูที่ได้รับอาหารโปรตีนมากขึ้น ทำให้กระเพาะอาหารมีความต้านทานต่อ acid-pepsin digestion ดีขึ้น ในหนูที่ขาด Vit C, mucosal resistance จะลดลง และเชื่อว่ามีผลต่อหลอด-

เลือดเล็ก ๆ ในเยื่อบุกระเพาะอาหาร และใต้เยื่อบุกระเพาะ แต่ในคนที่ขาด Vit C, ไม่พบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว

4. Local Mucosal Blood Flow Virchow (1956) พบว่าการอุดตันของหลอดเลือดเล็ก ๆ ในชั้น mucosa และ submucosa ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารได้ ส่วน epinephrine และ serotonin ทำให้เลือดไปหล่อเลี้ยงน้อยลง ทำให้เกิดแผลได้ ดังนั้น Vascular factor เป็นส่วนสำคัญในการอธิบายการหายของแผลได้ช้าในผู้สูงอายุ⁽⁷⁾ ในภาวะเครียดจะมี spasm ของ pre-capillary sphincter ของ arteriole ทำให้ mucosal blood flow ลดลง

5. Intrinsic mechanisms that inhibit gastric secretion
GI-hormones จะลดกรดในกระเพาะอาหาร

5.1 Antrum เมื่อมีกรดมากจะทำให้พลาสมาแกสตรินลดลง

5.2 Duodenal Brake ลำไส้เล็กส่วนต้นจะมี Enterogastrone จะไปยับยั้งการหลั่งกรดลดลง ทั้ง Histamine- และ Gastrin-stimulated gastric secretion

6. Cytoprotection by prostaglandins (PG)⁽⁸⁾ PG เป็นกลุ่มของ Oxygenated fatty acid ในเยื่อทั่วไปของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม PG มีหลายชนิด มีฤทธิ์ต่างกัน ส่วนใหญ่จะทำให้กล้ามเนื้อหดตัว ในกระเพาะอาหารมีการสร้าง PG โดยเฉพาะ PGE₂ ซึ่งจะยับยั้ง Gastric secretion, ป้องกันการเกิดแผลและส่งเสริมให้แผลในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กส่วนต้นหายเร็วขึ้น

6.1 Intestinal cytoprotection จากการทดลองพบว่าการให้ PGE₂ จะสามารถป้องกันการเกิด necrosis ใน ileum ที่เกิดจากการให้ Prednisolone ได้

6.2 Gastric Cytoprotection⁽⁹⁾

6.2.1 Direct Cytoprotection

6.2.1.1 ป้องกันการเกิดแผลจากการให้ยา NSAID เช่น Aspirin, indomethacin, phenylbutazone . เป็นต้น

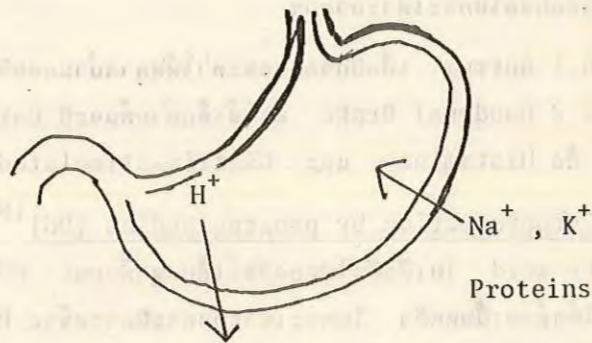
6.2.1.2 ป้องกันการเกิด necrotizing lesion ในกระเพาะอาหารจากสารบางชนิด เช่น absolute alcohol, 0.6 N HCl, 0.2 N NaOH, 25% NaCl solution

6.2.2 Adaptive cytoprotection⁽¹⁰⁾ จากการทดลองในหนู 2 พวก พวกแรกได้สาร mild irritants เช่น 10-20% ethanol ส่วนหนูพวกที่สอง เป็น control ปรากฏว่า เมื่อใช้ยา เช่น Absolute Alcohol ในพวกที่หนึ่ง จะไม่มีการทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหารเลย ตรงข้ามพวก control จะมีการทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหารและเมื่อให้ Indomethacin เพื่อไปขัดขวางการทำงานของ PG cyclo-oxygenase ปรากฏว่าในพวกแรก จะมีแผลเกิดขึ้น แสดงว่ามี adaptive cytoprotection

The Gastric Mucosal Barrier

ตามปกติเยื่อบุกระเพาะอาหารมี mucous ติดอยู่ซึ่งเป็นส่วนที่ป้องกันมิให้กรดผ่าน เยื่อบุกระเพาะอาหารเข้าไปทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหาร สารต่าง ๆ ที่เป็นตัวทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหาร ได้แก่

1. กรดต่าง ๆ เช่น HCl, Acetic เป็นต้น
2. Bile salts, lysolecithin
3. Ethanol 10%
4. Salicylic acids, Acetylsalicylic acids
5. Phospholipase บางตัว



ทฤษฎีของ Davenport⁽²⁾

ในภาวะปกติ H-ion จำนวนเล็กน้อยที่จะผ่านจาก lumen เข้าเยื่อบุกระเพาะอาหาร ในภาวะปกติมีการเพิ่มอัตราการผ่านของ H-ion มากขึ้น จะทำให้เกิดการทำลายของ Gastric Mucosal Barrier และเยื่อบุกระเพาะอาหารมีการหลั่ง Histamine ซึ่งจะไปกระตุ้น H_2 -receptor เพิ่มการหลั่งกรด และกระตุ้น H_1 receptor เกิด Capillary vasodilatation และเพิ่ม capillary permeability ต่อโปรตีน สารต่าง ๆ จาก interstitial fluid เข้าไปใน lumen โดยเฉพาะพลาสมาโปรตีน, โซเดียม และโปแตสเซียม และเพิ่มการหลั่งของ Pepsin เมื่อมีการทำลายมากขึ้น เม็ดเลือดแดงก็จะออกจาก submucosal capillary ด้วย นอกจากนั้นแล้วยังมี factors อื่น ๆ เช่น

อายุน้อย : ความต้านทานของเยื่อบุกระเพาะอาหารย่อมดีกว่า, แต่การหลั่งของกรดและเพิ่มเวกัสโทนมากขึ้น

อายุมาก : กรดน้อยลง แต่มีการใช้สารหรือยาต่าง ๆ ที่จะทำให้เกิดการทำลายเยื่อบุกระเพาะอาหารมากขึ้น

สงคราม, สังคม สิ่งแวดล้อม, การพักผ่อน ย่อมมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดแผลด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่ง การใช้ยาต่าง ๆ การดื่มสุรา และการสูบบุหรี่

Gastric Blood Flow

Gastric mucosal blood flow (GMBF) เพิ่มขึ้น เมื่อ

- Vagal nerve stimulation
- Beta-adrenergic agents
- Prostaglandins of E, A, 12 Types
- Secretagogues such as gastrin and histamine

GMBF ลดลง เมื่อ

- Splanchnic nerve stimulation
- Indomethacin
- Inhibitors of gastric secretion
- Cimetidine และ Somatostatin ลด GMBF แต่ระหว่างการกระตุ้นการหลั่งกรด

ด้วย pentagastrin ในหนู pirenzepine เพิ่ม GMBF

The Parietal Cell Mass

การหลั่งกรดจาก parietal cells ซึ่งส่วนใหญ่จากเยื่อกระเพาะอาหาร ส่วน fundus และ mid-part of the body, parietal cell mass มีการเปลี่ยนแปลงได้เมื่อมีสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ กัน และมีความแตกต่างกันในแต่ละคน ในปี 1960 Card และ Marks พบว่าจำนวน 10^9 parietal cell ภายใต้อิทธิพล maximum histamine stimulation จะสร้างกรดได้ 23 m mol H^+ ต่อชั่วโมง Functional parietal cell mass ต่างกันตามความสูง น้ำหนัก เพศ และเชื้อชาติ

Vagal Stimulation

มีบทบาทสำคัญที่สุดจะควบคุมการหลั่งกรดจากกระเพาะอาหาร ยังเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการหลั่ง และควบคุมอวัยวะข้างเคียงต่าง ๆ โดยเกี่ยวข้องทั้ง 3 phases ของการหลั่งกรด จะเห็นได้จาก Sham feeding, insulin induced hypoglycemia ซึ่งนำมาใช้กับ Hollander test

เมื่ออาหารสู่กระเพาะแล้ว fundus ของกระเพาะอาหารจะ distended, กรด และ pepsin ก็จะทำการย่อยอาหาร ซึ่งขบวนการนี้สามารถยับยั้งได้ด้วย atropine หรือการผ่าตัด Vagotomy เมื่อ Fundus มีขนาด 600 ml แล้ว ทำให้หยุดการหลั่งกรด

Hormonal Regulation

Edkins ได้ค้นพบ gastrin จาก antrum ของหนู ต่อมาได้มีการพบ gastrin producing tumor ทำให้เกิด Zollinger Ellison Syndrome (โดยมี Parietal cell hyperplasia, hyperacidity intractable peptic ulcer) การหลั่งของ gastrin จะถูกยับยั้งโดยกรดที่มาจาก antrum อีกครั้ง นอกจากนี้ยังมี D-cell จาก antrum (Somatostatin) ช่วยยับยั้งการหลั่งกรดด้วย

Diet, Alcohol, Nicotine and Drugs

- การรับประทานอาหารอย่างเร่งรีบโดยเฉพาะอาหารประเภทเผ็ดจัด การรับประทานอาหารมากไป มีส่วนสัมพันธ์กับการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร

- Caffeine มีส่วนกระตุ้นการหลั่งกรดมาก

- ผู้สูบบุหรี่มีโอกาสเป็นแผลเปปติคได้มากกว่าผู้ที่ไม่สูบบุหรี่ถึงสองเท่า และอัตราการตายในผู้เป็นแผลเปปติคในผู้สูบบุหรี่สูงกว่าผู้ไม่สูบ การสูบบุหรี่มีผลต่อ Pyloric function, Bile reflux, ทำให้ไบคาร์บอเนตลดลง, mucosal resistance น้อยลงด้วย

ยาต่าง ๆ ที่ใช้โดยเฉพาะ steroid, non-steroid anti-inflammatory, Aspirin และอื่น ๆ โดยเฉพาะใช้กับผู้ที่เป็น Rheumatoid arthritis, Alcoholism มีผลต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร

Stress

Emotional stress

Postsurgical operation

Personality ย่อมมีบทบาทด้วยเช่นกัน

Peptic ulcer ส่วนใหญ่จะเป็น Gastric ulcer (G U) และ Duodenal Ulcer (D U) ซึ่งทั้งสองอย่าง มี pathophysiology แตกต่างกัน ในรายที่เป็น GU ร่วมกับ DU Pathophysiology และการรักษาจะไปทางด้าน DU

Gastric Ulcer (GU)

แบ่งเป็นประเภทใหญ่ ๆ ได้ 2 ประเภท

1. ประเภทแรกเป็น Primary gastric peptic⁽¹¹⁾ (Johnson Type I) Ulceration หรือ G.U.

2. Acute Gastric Mucosal Lesions (AGML) = Acute Erosive Gastritis

2.1 Stress Ulcer จาก Trauma, Sepsis, Head injuries, Burns, multiple complicated operation

2.2 Drug Induced Gastric Ulcer เช่น Steroidal and nonsteroidal anti-inflammatory agents ซึ่งมีอุบัติการณ์ของการตกเลือดและแผลทะลุได้สูง ซึ่งจะอธิบายไปทางด้าน Cytoprotective โดยมีความสัมพันธ์กับ Prostaglandins (PG) ยาเหล่านี้จะไปยับยั้งการสร้าง PG แต่จะกระตุ้นสร้างไบคาร์บอเนต จากเยื่อกระเพาะอาหาร, เพิ่มการไหลเวียนของโลหิตที่เยื่อกระเพาะอาหาร ลำไส้ เช่นเดียวกับ stress ulcer PG จะน้อยในเยื่อกระเพาะอาหารและลำไส้

Duodenal Ulcer diathesis (DU)

เป็นกลุ่มแผลที่มี pathologic physiology และการรักษาคล้ายกันโดยรวมไว้ทั้ง 3 อย่าง

1. Duodenal ulcer สาเหตุที่แท้จริงยังไม่ทราบ แต่ส่วนใหญ่จะมี hyperacidity ส่วนพยาธิสรีรวิทยาของการเกิด DU ขึ้นอยู่กับ local acid-peptic activity และ mucosal resistance

1.1 Secretory Activity and Luminal Bulb Conditions. ผู้ป่วยที่เป็น DU จะมีกรดมากกว่าคนปกติเป็นส่วนใหญ่ เนื่องจากมี Parietal cell mass มาก เป็นบทบาทที่สำคัญที่ทำให้เกิด DU นอกจากนั้นการมี Prolonged phase II หรือ motility ของดูโอเดนิ่มน้อยทำให้กรดมาสัมผัสกับเยื่อเมลาไส้ดูโอเดนิ่มนาน ก็อาจจะเป็นเหตุให้เกิด DU ได้ และเมื่อภายหลังรับประทานอาหารความล้มเหลวของการยับยั้งการหลั่งกรด ก็มีบทบาทสำคัญของการเกิด DU ได้

1.2 Mucosal Resistance Factors: mucus (glycoproteins), bicarbonate, blood flow, cell proliferation rates ที่ mucosa ต่างมีบทบาทต่อ mucosal resistance ตัว Prostaglandins จะเป็น cytoprotective โดยเพิ่ม resistance หรือ จำกัด mucosal necrosis ก็ยังไม่ทราบแน่ชัด

2. DU ร่วมกับ GU ซึ่ง Pathophysiology นั้น มักจะเกิดภายหลัง DU (Johnson Type II)

3. Prepyloric, channel ulcer (Johnson Type III)

Clinical manifestations

ใน uncomplicated DU อาการปวดท้องมักจะเป็นบริเวณ Epigastrium, ภายหลังอาหาร 1-3 ชั่วโมง และปวดตอนดึก ๆ อาการจะดีขึ้นภายหลังได้ antacids หรือ อาการใน complicated cases จะมีอาการอาเจียนเป็นเลือด และแผลทะลุมีอาการปวดมากใน GU นั้น อาการปวดท้องอาจจะไม่แน่นอน ส่วนใหญ่จะปวดก่อนอาหาร ที่สำคัญอันหนึ่งก็คือ 3-7% ที่ทางรังสีว่าเป็น Benign ulcer จะเป็น malignancy

Diagnosis

ส่วนใหญ่ใช้ Gastroscope จะได้ผลแม่นยำกว่าการใช้ถ่ายภาพทางรังสี ประมาณร้อยละ 3-7 ของ G.U. เป็นมะเร็ง ดังนั้น การทำ Biopsy ของ G.U. จึงมีความสำคัญ และการติดตามผลการรักษาด้วยการส่องกล้องดูแผลอีกครั้งภายหลัง 4 หรือ 6 สัปดาห์

Management

การรักษา โดยทั่วไปมีหลักการรักษาอยู่ 3 ประการ

1. การรักษาแผลให้หาย Ulcer healing

2. การรักษาเพื่อบรรเทาอาการปวด Relieve pain

3. การป้องกันการเกิดแผลซ้ำ Prevent recurrences

ประสาทจากสมองและประสาทเวกส์มีอิทธิพลต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ ดังนั้นการพักผ่อนทั้งร่างกายและจิตใจ รวมทั้งการพักผ่อนของกระเพาะอาหาร ย่อมมีส่วนทำให้การรักษาได้ผลดีขึ้น อาหารบางชนิดโดยเฉพาะจำพวกเนื้อสัตว์จะมีการกระตุ้นการหลั่งกรดในกระเพาะอาหารมาก และอาหารจำพวกไขมัน ย่อมจะอยู่ในกระเพาะอาหารนานกว่าอาหารชนิดอื่น กระเพาะอาหารจำเป็นต้องบีบตัว ไม่ได้พักผ่อนเพียงพอ ดังนั้นการให้อาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต ย่อมจะดีกว่าดังกล่าวแล้ว จึงควรหลีกเลี่ยงอาหารประเภทเนื้อสัตว์และไขมัน รวมทั้งเครื่องดื่มบางชนิดโดยเฉพาะสุรา, กาแฟ รวมทั้งงดของแข็ง รสจัด ระวังยาประเภทแก้ปวดแก้ไ้

Drug Treatments

ก. การใช้ยา anticholinergics ร่วมกับ antacids และบางครั้งการเพิ่มยาจำพวก Tranquilizer จะเข้าหลักเกณฑ์การรักษาได้ผลดี (12)

ตารางที่ 1 ยาต่าง ๆ ที่ใช้หรืออยู่ในระหว่างการทดลองรักษา Peptic Ulcer Disease (11)

Drug Classification	Examples	Mechanisms of Action
<u>Drugs that inhibit acid secretion</u>		
Histamine H ₂ -receptor antagonists ²	Cimetidine (Tagamet, Smith Kline and French Laboratories, Philadelphia, PA) Ranitidine (Zantac, Glaxo, Inc, Raleigh, NC) Oxmetidine* (Smith Kline and French Laboratories, Philadelphia, PA) Etintidine* (Ortho Pharmaceutical, Raritan, NJ)	Block the action of histamine on H ₂ -receptors on parietal cells
Muscarinic Receptor Antagonists	Classic Anticholinergic Drugs (These are listed Ref. 1) Pirenzepine* (Boehringer Ingelheim, Ltd., Ridgefield, CT) Trimipramine*+ (Surmontil Ives Labs, Inc., NY, NY) Doxepin*+ (Sinequan, Roerig Div of Pfizer, Inc, NY, NY; Adapin, Penwalt, Rochester, NY)	Block the action of acetylcholine on muscarinic receptors on parietal cells

Drug Classification	Examples	Mechanisms of Action
Substituted Benzimidazoles	Omeprazole	Inhibit a hydrogen/potassium adenosine triphosphatase enzyme located on the acid secretory surface of parietal cells
Gastrin Receptor Antagonists	Proglumide*	? Block action of gastrin
<u>Drugs that neutralize acid</u>		
Antacids	Commonly used antacids are described in Refs. 2 and 3	
<u>Drugs that coat ulcer craters</u>		
Sulfated Disaccharides	Sucralfate (Carafate, Marion Labs, Kansas City, MO) Ulsanic 2X3ac 1 hr and hs	Attaches to necrotic ulcer tissue in base of ulcer and prevents pepsin from further degrading ulcer tissue; prevents hydrogen ions from reaching ulcer base; adsorbs bile salts
Colloidal Bismuth Compounds	Tripotassium dicitrate bismuthate* (De-Nol; Brocades Ltd, Delft, Netherlands)	See sucralfate
<u>Drugs that enhance mucosal defense</u>		
Prostaglandins	Primarily E type*	Increase mucus and bicarbonate secretion; increase mucosal blood flow; reduce acid secretion
Licorice Extracts	Carbenoxolone++ (Biogastrone, Beck Pharmaceuticals, Ltd, Great Britain)	Increase mucus secretion; increase life span of gastric mucosal cells; reduce peptic activity

* Undergoing clinical trials either in the United States or other countries

+ Tricyclic compounds; these drugs are believed to be useful in treating ulcer disease primarily because of their antimuscarinic property

++ Marketed in several countries, but not in the United States

ข. H_2 -receptor antagonist เช่น Cimetidine (Tagamet), Ranitidine (Zantac)

ค. Drugs influencing mucosal resistance เช่น Sucralfate (Ulsanic), Cetraxate (Neuer), Prostaglandins, Colloidal bismuth compounds (De-Nol).

ในการรักษา Duodenal ulcer มี relapse มากน้อยเท่าไร

จาก Hirschowitz (13) ได้สรุปไว้ดังนี้

1. การรักษา D.U. นั้น มี healing 80% ใน 6 สัปดาห์ และจะมี relapse 80% ในหนึ่งปีแรก
2. ถ้าใช้ยา H_2 -antagonist รักษาต่อ เป็น maintenance จะมี relapse 45% ในหนึ่งปี และ 54% ใน 2 ปี
3. การผ่าตัดจะได้ผลดี ถ้าทำผ่าตัด selective vagotomy จะมี mortality 0.1% และมี recurrence 9.8%

การเปรียบเทียบการใช้ Cimetidine และ Sucralfate ในการรักษาการดกเลือดจากแผลเปื่อยเปปติก

จากการศึกษาของ Czaja (14) ในผู้ป่วยที่มีการดกเลือดจากแผลเปื่อยเปปติก ทั้งกระเพาะและดูโอดินัม ได้รับยา Cimetidine ขนาด 1800 มิลลิกรัมต่อวัน หรือยา Sucralfate ขนาด 8 กรัมต่อวัน จำนวนผู้ป่วยประมาณอย่างละ 10 คน ปรากฏว่า ค่า mean ของจำนวนเลือดที่ต้องให้ไม่แตกต่างกัน

ในกลุ่มที่ได้ Cimetidine ผู้ป่วย 2 รายที่ต้องมีการดกเลือดซ้ำ และอีก 2 ราย มีฤทธิ์ของยาข้างเคียงมาก แต่ในกลุ่มที่ใช้ยา Sucralfate มี 2 ราย ต้องได้รับการผ่าตัด แต่ไม่มีฤทธิ์ข้างเคียง

เอกสารอ้างอิง

1. Bockus HL. Diagnosis of uncomplicated chronic peptic ulcer. In: Bockus HL (Ed) Gastroenterology 3rd ed. Philadelphia WB:Saunders, 1974:619.
2. Isenberg J, Richardson CT, Fordtran JS. Pathogenesis of peptic ulcer. In: Slerisenger MH, Fordtran JS, eds. Gastrointestinal Disease. Philadelphia: WB Saunders Co, 1978:792-806.

3. จารุ อรรถไพศาลศิริ, สุรพล ชื่นรัตนกุล. Cytoprotective drugs. ใน: อุทกฤษ์ - เปล่งวาณิช และ อรรถพรณ ชินะภัก (บรรณาธิการ). Medical treatment of peptic ulcer, current concepts. สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร. 1984:81-106.
4. Shay H, Sun DCH. Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In: Bockus HL (Ed) Gastroenterology 3rd ed. Philadelphia WB:Saunders, 1974.
5. Davenport HW. Gastric mucosal injury by fatty and acetylsalicylic acids. Gastroenterology 1964;46:245-53.
6. Hollander F. The two-component mucous barrier. Its activity in protecting the gastroduodenal mucosa against peptic ulceration. Arch Intern Med 1954;93:107-20.
7. Moody FG. Role of mucosal blood flow in the pathogenesis of gastric ulcers. In International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Section 39 A, Vol 1, P. Holton (ed.) Oxford and New York Pergamon Press 1973.
8. Robert A. Prostaglandins and the GI Tract. In: Physiology of the Gastrointestinal Tract Johnson LR, (ed) Raven Press. New York 1981.
9. Chaudhury TK, Jacobson ED. Prostaglandin cytoprotection of gastric mucosa. Gastroenterology 1978;74:59-63.
10. Robert A, Lancaster C, Hanchar AJ, Nezamis JE. Mild irritants prevent gastric necrosis through prostaglandin formation; Histology study. Gastroenterology 1978;74:1086.
11. Postgraduate Course on Peptic Ulcer, Society for Surgery of the Alimentary Tract at The Shoreham Hotel, Washington, D.C., on May 22, 1983.
12. Plengvanit U, Viranuvatti V, Hitanant S, Chearanai O. Medical management of peptic ulcer: Report of 862 cases. J Med Ass Thailand 1966;49:104-23.
13. Hirschowitz BI. Natural history of duodenal ulcer (Editorial). Gastroenterology 1983;85:967-70.
14. Goldfarb JB and Czaja MJ. A comparison of cimetidine and sucralfate in the treatment of bleeding peptic ulcers. Amer J Gastroenterol 1985;80:5-7.

การอภิปราย

II ยารักษาแผลเปื่อยเปปติค

รศ. น.พ. ประเสริฐศักดิ์ ตูจันดา

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ในการรักษาแผลเปื่อยเปปติค ต้องการความเข้าใจเกี่ยวกับสาเหตุต่าง ๆ เพื่อความเหมาะสมในการเลือกใช้ยาใหม่ ๆ ที่สังเคราะห์ขึ้นมามากมายในปัจจุบัน แม้ว่าการเกิดแผลเปื่อยเปปติคยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจน แต่การให้ยาเพื่อระงับการหลั่งกรด-เปปซินหรือเพิ่มความต้านทานให้กับเยื่อผนังกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของแผล เป็นหลักใหญ่ในการใช้ยารักษา ยาที่ใช้รักษาแผลเปื่อยเปปติค แบ่งเป็น 4 ชนิด ดังนี้

1. ยาลดกรด (Antacids)
2. ยาลดปริมาณกรดและเปปซิน (Drugs affecting acid-pepsin aggression)
 - ก. Acid inhibitor : Anticholinergic drugs, H_2 -receptor antagonists
 - ข. Antipepsins : Carrageenin, amylopectin
 - ค. Antigastrin : Proglumide
3. ยาเพิ่มความต้านทานของ mucosa (Cytoprotective)
Carbenoxolone sodium, Sucralfate, Gefarnate, Prostaglandins, Solcoseryl, Cetraxate, Colloidal bismuth
4. พวกอื่น ๆ (Miscellaneous)
 - Drugs affecting gastric emptying time : Metoclopramide
 - Antiflatulence : Simethicone
 - Local anesthetics : Oxethazaine, Benzocaine
 - Drugs acting on hypothalamus : Sulpiride, Diazepam
 - Tricyclic antidepressant : Trimipramine
 - α_2 -adrenoceptor agonists
 - Medicinal plants : Plantain banana

ยาลดกรด

เป็นยาที่ช่วยลดความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร มีฤทธิ์เป็นด่าง และออกฤทธิ์เฉพาะที่ จุดประสงค์ที่สำคัญของการให้ยานี้ คือ ช่วยบรรเทาอาการต่าง ๆ เช่น ปวดท้อง แน่นท้อง แด่ยาไม่

ได้ช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น

แบ่งยาลดกรดออกเป็น 2 ชนิด

1. Potent antacids ได้แก่ NaHCO_3 CaCO_3 Magnesium salts
2. Non-potent antacids ได้แก่ Aluminium salts

Sodium bicarbonate ออกฤทธิ์ได้รวดเร็วและลดกรดได้ดีมาก แต่ออกฤทธิ์สั้นมาก เมื่อกระเพาะอาหารว่างจะออกฤทธิ์สั้นกว่า 30 นาที โดยปกติไม่ใช้ยานี้ในการรักษา แต่จะใช้เพื่อระงับอาการต่าง ๆ ให้ความสบายเร็วเท่านั้น ข้อเสียของยามีมาก เช่น ทำให้มีสภาวะเป็นด่าง systemic alkalosis, sodium retention, CO_2 formation เป็นต้น

Calcium carbonate ออกฤทธิ์ค่อนข้างยาว ลดกรดได้ดีและรวดเร็ว แต่มีข้อเสียมาก เช่น ท้องผูก acid-rebound, hypercalcemia, milk-alkali syndrome, nephrolithiasis เป็นต้น จึงทำให้ไม่เป็นที่นิยมใช้มากนัก

Magnesium salts เช่น magnesium hydroxide, magnesium carbonate, magnesium oxide, magnesium trisilicate ลดกรดได้ดีและเร็ว ออกฤทธิ์ได้นานพอควร ข้อเสีย คือ ทำให้ท้องเดิน ในรายที่ไตไม่ดีอาจเกิดพิษจากแมกนีเซียมได้ ไม่นิยมใช้ในรูปแบบของยาชนิดเดียว แต่จะใช้ร่วมกับเกลือของอะลูมิเนียม

Aluminium salts เช่น $\text{Al}(\text{OH})_3$ ออกฤทธิ์ค่อนข้างช้าและหมดฤทธิ์ค่อนข้างเร็ว ทำให้ท้องผูก ไม่ทำให้เกิด acid rebound หรือ systemic alkalosis ข้อเสียที่สำคัญ คือ ลดการดูดซึมของ phosphate ฤทธิ์ดูดซับยาต่าง ๆ และทำให้ gastric emptying time ช้าลง

Antacid Combinations เป็นการผสมยาลดกรดตั้งแต่ 2 ชนิดขึ้นไปเข้าด้วยกัน โดยมีจุดประสงค์เพื่อเสริมฤทธิ์ให้ดีขึ้นและลดฤทธิ์ข้างเคียงที่ไม่ต้องการให้น้อยลง เช่น Alum Milk เป็นส่วนผสมระหว่าง aluminium hydroxide กับ magnesium hydroxide ในอัตราส่วน 2 ต่อ 1

นอกจากนี้ยังมียาลดกรดที่ผสมเข้าด้วยกันเป็น stable monosubstance เช่น Aluminium magnesium hydroxide carbonate hydrate (Hydrotalcite)

Complex hydroxymagnesium aluminium (Magaldrate)

Hydrated aluminium-magnesium hydroxycarbonate (Almagate)

ยาเหล่านี้มีฤทธิ์ได้รวดเร็วและออกฤทธิ์ได้นานกว่ายาลดกรดที่ผสมกันแบบธรรมดา และยังสามารรถรักษาระดับ พี เอช ได้ 3-5 ไม่มี acid rebound ไม่ถูกดูดซึม และไม่ละลายน้ำ

หลักการบริหารยาลดกรดโดยทั่วไป

1. เลือกยาให้เหมาะสมกับผู้ป่วยและยามีฤทธิ์ลดกรดได้ดี
2. เป็นยาลดกรดที่ไม่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย
3. ยาน้ำดีกว่ายาเม็ด
4. คำนึงถึงระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา
ถ้ากระเพาะอาหารว่าง ยาจะอยู่ในกระเพาะได้นาน 20-40 นาที
ถ้ากระเพาะมีอาหารเต็ม ยาจะอยู่ในกระเพาะได้นาน 1-2 ชั่วโมง
5. ขนาดของยาและความถี่ของการให้ยา ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรคและอาการของผู้ป่วย โดยทั่วไปถ้าเป็นยาน้ำ ให้ยาครั้งละ 15-30 มล. 1 ชั่วโมง (และ 3 ชั่วโมง) หลังอาหาร และก่อนนอน
6. ระวังในรายที่จำกัดเกลือ
7. ถ้าเป็นยาน้ำ ต้องเขย่าขวดให้ยาผสมเข้ากัน
8. ยาที่เก็บไว้นาน เช่น เกลืออะลูมิเนียม มักเสื่อมคุณภาพลง

ลักษณะของยาลดกรดที่ดี

1. มีประสิทธิภาพการลดกรดดี
2. ออกฤทธิ์เร็วและระยะเวลาการออกฤทธิ์นาน
3. ลดกรดแล้ว ฟี เอช ไม่เกิน 4
4. มีรสดี
5. มีผลข้างเคียงน้อยที่สุดและไม่มีอันตราย
6. มีปริมาณของโซเดียมและโปแตสเซียมน้อย
7. ราคาถูกและหาซื้อได้ง่าย

ผลข้างเคียงของยาลดกรด

1. Disturbance of bowel function
2. Acid-rebound phenomenon
3. Metabolic alkalosis, CO_2 formation
4. Hypercalcemia
5. Milk-alkali syndrome
6. Renal calculi
7. Sodium toxicity
8. Hypermagnesemia
9. Phosphate deficiency

10. Intestinal obstruction

11. Alkaline urine

ปฏิกิริยากับยาอื่น ๆ

ยาลดกรดมีปฏิกิริยากับยาหลายกลุ่ม เช่น Tetracycline, Anticholinergic drugs, Barbiturate, Iron, PAS, INH, Phenylbutazone, Penicillin, Sulfonamide, Nalidixic acid, Nitrofurantoin, Propranolol, Phenothiazine, Digitalis, Diflunisal, Clorazepate, Ketoconazole เป็นต้น

ยาเพิ่มความดันทานของ mucosa

Carbenoxolone sodium

ได้จากการสกัดรากชะเอม (Licorice root) ยาสังเคราะห์มาจาก glycerhizic acid ใช้ได้ผลดีมากในแผลกระเพาะอาหาร มี half-life 1-2 ชั่วโมงและขับถ่ายทางน้ำดี 80%

กลไกการออกฤทธิ์

เพิ่มการสร้างเมือกในกระเพาะอาหาร โดยเพิ่มทั้งปริมาณ การหลั่ง ความเหนียว ช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น

ทำให้เซลล์ของกระเพาะอาหาร ลำไส้เล็กมีอายุยืนมากขึ้น ลดการอักเสบ

ป้องกันการผ่านกลับของ H^+

ด้านการออกฤทธิ์ของเปปซิน

ไม่มีผลต่อการหลั่งของน้ำหลั่งในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก

ขนาดรักษา ครั้งละ 100 มก. วันละ 3 ครั้ง ใน 1-2 สัปดาห์แรก

ครั้งละ 50 มก. วันละ 3 ครั้ง ในสัปดาห์ต่อมาจนครบ 6-8 สัปดาห์

ผลข้างเคียง

potentiate ฤทธิ์ของ aldosterone จึงทำให้มีการคั่งของโซเดียมและบวม มี hypokalemia ปวดศีรษะ แก้โดยให้โปแตสเซียมและยาขับปัสสาวะ ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจ electrolyte ทุก ๆ 2-3 อาทิตย์

ฤทธิ์ข้างเคียงข้างต้นพบมากเกือบครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ จึงเป็นเหตุที่ทำให้ความนิยมลดลง แม้ว่ายาจะให้ผลในการรักษาดีมากก็ตาม

ปฏิกิริยากับยาอื่น ปฏิกิริยาที่มีความสำคัญทางคลินิกได้แก่ปฏิกิริยากับ Spironolactone, Antacids, Anticholinergic drugs

ข้อควรระวัง ในโรคไต โรคหัวใจ โรคตับ ความดันโลหิตสูง ในคนสูงอายุและในรายที่จำกัดเกลือ

Cetraxate ใช้มากพอสมควรในทวีปเอเชีย ยังไม่มีการใช้ยานี้ในสหรัฐอเมริกาและยุโรป

กลไกการออกฤทธิ์ ช่วยเพิ่ม microcirculation ที่บริเวณแผล จึงได้ผลดีมากในรายที่มี decrease blood flow ใน stress ulcer

ช่วยกระตุ้นให้มีการหลั่ง mucous เพิ่มขึ้น

ยับยั้งการเปลี่ยน pepsinogen ให้เป็น pepsin

ยับยั้ง H^+ back diffusion

ยาถูกทำลายที่ตับและถูกขับออกทางไต

ขนาดรักษา 200 มก. วันละ 4 ครั้ง หลังอาหาร และก่อนนอน

ผลข้างเคียง, ท้องผูก คลื่นไส้ เบื่ออาหาร ผื่นตามตัว

Sucralfate เป็น basic aluminium salt ของ sulfate disaccharide ยาถูกดูดซึมได้น้อยมากจากระบบทางเดินอาหาร

กลไกการออกฤทธิ์ เมื่อยาถูกกับกรดในกระเพาะอาหาร จะเปลี่ยนสภาพเป็นสารที่ขึ้นเหนียวและติดแน่นกับแผล ยาจะรวมตัวกับ tissue protein เป็น polyvalent bridge ระหว่างยา (ประจุลบ) และโปรตีนที่แผล (ประจุบวก) จึงช่วยป้องกันการแทรกซึมผ่านของ กรด เปปซิน เกลื่อน้ำดี และ H^+

นอกจากนี้ยังสามารถดูดซับ เปปซินและ เกลื่อน้ำดีได้ด้วย

ผลการรักษา ได้ผลดีเท่ากับ H_2 -receptor antagonist

ขนาดรักษา ครั้งละ 1000 มก. วันละ 4 เวลา ก่อนอาหารครึ่งชั่วโมงถึงหนึ่งชั่วโมง และก่อนนอน ควรให้นาน 6-8 สัปดาห์

ผลข้างเคียง พบน้อยและไม่รุนแรง เช่น ท้องผูก คลื่นไส้ อาเจียน ลมพิษ มึนงง เวียนศีรษะ

Colloidal bismuth

เป็นเกลือเชิงซ้อนของบิสมัท การออกฤทธิ์แตกต่างกับยาลดกรดที่มีบิสมัทผสมอยู่ และยาไม่มีฤทธิ์ลดกรดเลย

กลไกการออกฤทธิ์ คล้าย sucralfate ในภาวะเป็นกรดยาจะแตกตัวได้ bismuth oxychloride และ bismuth citrate ใน พี เอช 2.5-3.5 และจะจับแน่นกับโปรตีนที่แผลเป็นสาร

เชิงซ้อน คือ bismuth mucoprotein complex ซึ่งสามารถป้องกันการแทรกซึมของกรด เปปซิน เกลื่อน้ำดี และ H^+ ได้

นอกจากนี้ยังสามารถจับกับโปรตีนในเปปซิน ทำให้เปปซินหมด proteolytic activity ผลการรักษา ได้ผลดีเท่ากับ H_2 -receptor antagonist และมีบางรายงานว่ามี relapse rate ช้า และต่ำกว่าด้วย

ขนาดรักษา มีทั้งยาน้ำและเม็ด ยาน้ำ ครั้งละ 5-10 มล.ผสมน้ำ 20 มล. วันละ 4 ครั้ง ครั้งชั่วโมงก่อนอาหารและก่อนนอน ข้อสำคัญในการบริหารยา จะต้องรับประทานยานี้เมื่อกระเพาะอาหารว่าง ห้ามยาลดกรดและอาหารประเภทนม ยาเม็ด ครั้งละ 1 เม็ด วันละ 4 ครั้ง เช่นเดียวกับยาน้ำทุกประการ และต้องเคี้ยวยาด้วย

ผลข้างเคียง ลื่นเป็นสีดำ อุจจาระดำ รสเฟื่อน กลิ่นแอมโมเนียจากยาซึ่งแก้ไข้โดยให้ยาเม็ดแทน นอกจากนี้มี คลื่นไส้ อาเจียน

บิสมีทถูกดูดซึม เข้าร่างกายและอาจทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทได้ แต่ยังไม่เคยพบในผู้ป่วยที่ใช้ยานี้รักษา ยาถูกขับถ่ายทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่ พบว่าในผู้ป่วยบางรายมีระดับของบิสมีทสูงขึ้นในเลือดและปัสสาวะเล็กน้อยแต่ในสมองมีระดับต่ำมาก

ข้อควรระวัง ในรายไตพิการ ดังครรภ์ ไม่ให้ยาพร้อมกับ tetracycline อย่าให้ยานานเกิน 4-6 สัปดาห์

Prostaglandins

เป็นกรดไขมันชนิดไม่อิ่มตัว มีหลายชนิด และออกฤทธิ์ต่ออวัยวะต่าง ๆ ที่ร่างกาย แต่ที่ออกฤทธิ์ต่อระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะเกี่ยวกับการหลั่งกรดและการหายของแผล ได้แก่ Prostaglandin- E_2 ซึ่งพบในระบบทางเดินอาหารโดยเฉพาะมีมากที่เยื่อกระเพาะอาหาร Prostaglandin analogues สามารถให้ได้ทางปากและออกฤทธิ์ได้ดีมาก การใช้ในการรักษาผู้ป่วย ยังอยู่ในขั้นทดลอง ตัวอย่าง เช่น 16,16-dimethyl PG E_2

15(R)-15-methyl PG E_2

15(S)-15-methyl PG E_2

กลไกการออกฤทธิ์

1. ออกฤทธิ์ลดการหลั่งกรด เปปซิน ทั้งในภาวะ basal และเมื่อถูกกระตุ้น
2. เพิ่ม gastric mucosal blood flow
3. เพิ่มปริมาณและความเหนียวของ gastric mucous
4. เป็น cytoprotective คือ สามารถป้องกันและยับยั้งไม่ให้เกิดแผลจากยาและภาวะต่าง ๆ เช่น aspirin, alcohol ภาวะเครียด น้ำเลือดและใช้ในขนาดที่ต่ำกว่าขนาดที่ลดกรดหลายเท่า
5. เพิ่ม gastric bicarbonate secretion

ผลข้างเคียง ที่พบน้อยมาก คือ ท้องเดิน ในบางรายอาจมีอาการปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน

III Trends in Drug Developments for Peptic Ulcers

รศ. ดร. จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Newer antisecretory agents for Peptic ulcer

นับตั้งแต่มีการค้นพบ H_2 -histamine antagonists เป็นต้นมา ก็มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางเพื่อหายาใหม่ๆ ที่มีคุณสมบัติในการระงับการหลั่งกรด กลุ่มยาที่ได้รับความสนใจกันมาก คือ ยาในกลุ่ม H_2 -histamine antagonists โดยมีการพัฒนาเพื่อให้ได้ยาที่มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยและเกิดอาการข้างเคียงน้อย ยาอีกกลุ่มที่ได้รับความสนใจมากคือ ยาพวก Selective antimuscarinic drugs เช่น Pirenzepine นอกจากนั้นก็มีพวก Proxiprine analogs ซึ่งยามีปัญหาในแง่ทำให้เกิด Diarrhea จึงทำให้การใช้ในทางคลินิกยังไม่แพร่หลาย

ยาพวก Tricyclic antidepressants เช่น Trimipramine ได้มีการนำมาใช้รักษาผู้ป่วย นอกจากนั้นก็มี Doxepine สำหรับพวก Dopamine agonist ก็มีการเชื่อว่าจะลดการหลั่งกรดได้ ส่วน Dopamine antagonists เช่น Metoclopramide และ Sulpiride เชื่อว่าจะลด gastric stasis และ bile reflux ยาทั้งสองกลุ่มนี้ได้มีการนำมาใช้รักษาโรคแผลในกระเพาะอาหาร แต่ผลที่ได้ไม่ค่อยแน่นอนพอที่จะสรุปได้ว่ามีประโยชน์อย่างจริงจัง

สำหรับยากลุ่มล่าสุดที่ยังอยู่ในขั้นทดลองทางคลินิกคือ พวก Substituted benzimidazoles นอกจากยาในกลุ่ม Antisecretory drugs แล้วได้มีการพัฒนายาจากสมุนไพรซึ่งพบว่า มี Ulcer healing property

1. Antimuscarinic drugs

เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า ACh มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นการหลั่งกรดตามธรรมชาติของร่างกาย แต่การใช้ยาซึ่งปิดกั้น muscarinic receptors ในระยะแรกๆ เพื่อจุดประสงค์ในการลดกรดในทางปฏิบัติพบว่า มีปัญหามากเพราะ ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของยาได้ ทำให้ได้รับยาไม่พอเพียงที่จะลดกรดได้ ดังนั้น Antimuscarinic drugs เช่น Atropine จึงไม่ใช่เป็นยาเดี่ยวๆ สำหรับการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร

Table 1, 2, 3 เป็นการแสดงถึงผลที่เกิดจากการกระตุ้น Muscarinic receptors และการแบ่งออกเป็นกลุ่มย่อยๆ ซึ่งนักวิจัยบางกลุ่มก็แบ่งเป็น M_1 & M_2 ส่วนบางกลุ่มแบ่งเป็น M_1 , M_2 และ M_3 จากการศึกษาต่อมาพบว่า Pirenzepine สามารถลดการหลั่งกรดได้ในขนาดยาซึ่งไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบ และเมื่อให้ในขนาดสูงๆ Atropine-like action เช่น ทำให้ปากแห้ง

TABLE I. Muscarinic responses

System	Effect
Adenylate cyclase	Inhibition
Guanylate cyclase	Activation
Regulation of phosphodiesterase	Activation
Polyphosphoinositide breakdown	Activation
Protein phosphorylation	Modulation
K ⁺ channels	Opened (conduction tissue of the heart)
K ⁺ channels (M-channels)	Closed (sympathetic ganglia, hippocampus)
Ca ²⁺ channels	Opened
Mobilization of intracellular calcium	Activation

(Ref. 2)

TABLE II. Different provisional nomenclatures for muscarinic receptor subtypes

	Selective antagonist	Selective agonist	Location	Reference
M ₁	Pirenzepine	McN-A-343	Sympathetic ganglia (neuronal tissue)	
M ₂	—	—	Smooth muscle, heart	14
M ₁	—	McN-A-343	Lower oesophageal sphincter (relaxation)	9
M ₂	—	Carbachol	Lower oesophageal sphincter (contraction)	
M ₁	—	—	Arteriole	
M ₂	Gallamine, Pancuronium	—	Cardiac cells	15
M ₃	—	McN-A-343	Sympathetic ganglia	
m ₁	4-Diphenylacetoxy-N-methylpiperidine	Acetylcholine ^a	Smooth muscle	
m ₂	Pancuronium ^a	—	Heart (rate)	16
m ₃	Pancuronium ^a	3-acetoxy-N-methyl piperidine methiodide	Heart (force)	
M ₁	Pirenzepine	^b	Forebrain	
M ₂	—	c, d	Medulla-pons, Cerebellum	17
m ₁	—	—	Ventricular muscle	
m ₂	3-Quinuclidinyl Xanthene-9-carboxylate	—	Caudate/putamen	18

^a Responses equally sensitive to pancuronium.^b Binding site has a low affinity for agonists.^c Binding site has a high affinity for agonists.^d Agonist binding regulated by guanine nucleotides.

(Ref. 2)

TABLE III. Properties of the three putative muscarinic receptors

	I	II	III
Selective competitive antagonists	Pirenzepine, 4-DAMP ^a	—	4-DAMP ^a
Pirenzepine affinity	High	Low	Low
Selective allosteric antagonists	—	Gallamine, Pancuronium(?)	—
Gallamine potency	++	+++	+
Selective agonists	McN-A-343 Pilocarpine	3-acetoxy-N-methylpiperidine methiodide(?)	Acetylcholine methiodide(?)
Regulation by Mg ²⁺ /GTP	++	++	? ^b
Effector system	M-channels(?)	Adenylate cyclase	(?)
Tissue location	Ganglia (neuronal tissue)	Myocardium	Smooth muscle

^a 4-Diphenylacetoxy-N-methylpiperidine methiodide.^b Binding studies in smooth muscle have shown the presence of some sites which are regulated by Mg²⁺/GTP.

(Ref. 2)

Table IV. Results of some controlled clinical trials of pirenzepine in duodenal ulcer

Reference	No. of patients treated	Total daily dose (mg)	Healing rate				
			pirenzepine	placebo	ranitidine (300 mg/day)	cimetidine (1000 mg/day)	getarnate (300 mg/day)
Barbara et al. (1979a)	79	75 (1 week) 50 (3 weeks)	23/44 (52%)	12/25 (34%)			
Barbara et al. (1979b)	92	100 (4 weeks)	32/42 (76%)	15/42 (36%)			
Osellaore et al. (1979)	45	75 (4 weeks)	9/15	6/15 (40%)			
		150 (4 weeks)	13/15				
Giacosa et al. (1982)	120	100 (4 weeks)	27/31 (87%)	9/29 (31%)	27/31 (87%)	25/30 (83%)	
Henry et al. (1982b)	47	100 (4 weeks)	14/24 (64%)			17/26 (68%)	
		100 (8 weeks)	18/24 (82%)			22/26 (88%)	
Kohli et al. (1982)	133	100 (8 weeks)	54/65 (83%)				35/68 (54%)

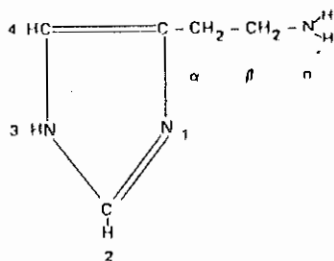
(Ref. 15)

คาพร่า อาจพบได้แต่น้อยกว่า atropine มาก ได้มีนักวิจัยหลายคนทำการทดลองประสิทธิภาพของ Pirenzepine ในการช่วยทำให้แผลหายเร็วขึ้น ดังสรุปไว้ใน Table 4 ซึ่งพบว่ายานี้ได้ผลดีพอสมควร

เมื่อได้รับประทาน ประมาณ 20-30% ของยานี้จะถูกดูดซึม เข้าสู่กระแสเลือด ซึ่งจะได้ระดับสูงสุดประมาณ 2 ชั่วโมง หลังรับประทานยา Pirenzepine มีค่ากึ่งชีวิตเฉลี่ย 11 ชั่วโมงโดยประมาณ

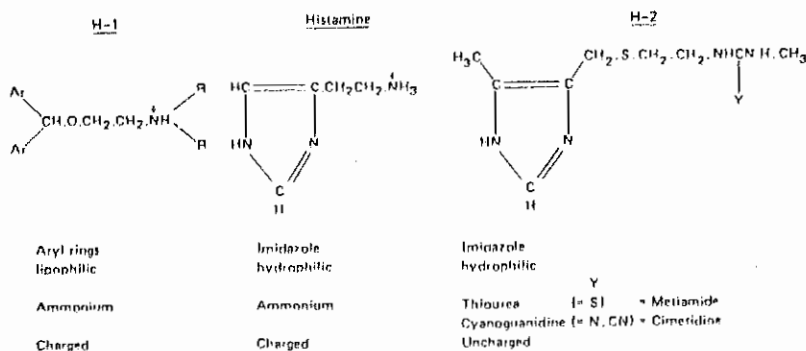
2. H_2 -Histamine antagonists

การค้นพบ H_2 -Histamine antagonists นับว่าเป็นความสำเร็จอันยิ่งใหญ่ทางด้านเภสัชวิทยา เพราะเป็นตัวอย่างของการพัฒนายาอย่างมีแผนงานที่รอบคอบโดยอาศัยความรู้พื้นฐานทางด้านเภสัชวิทยา รูปที่ 1,2 เป็นการแสดงถึงสูตรของ Histamine และการเปลี่ยนแปลงสูตรเพื่อให้ได้สารเคมีใหม่ๆ ที่มีคุณสมบัติเฉพาะเจาะจงต่อ Receptor ชนิด H_1 หรือ H_2 นอกจากจะได้สารที่เป็นทั้ง Agonists หรือ Antagonists ใหม่ ๆ หลายตัวแล้วแม้ในกลุ่มเดียวกันก็ยังมีคุณสมบัติต่างออกไปอีก เช่น H_1 -antagonist Astemizole ออกฤทธิ์ได้นานและไม่มีคุณสมบัติเป็น anti muscarinic หรือ antidopaminergic เหมือนกับยาในกลุ่มเดียวกันบางตัว ส่วนยาในกลุ่ม H_2 -receptor antagonists ก็ได้ยาซึ่งไม่มีผลในการ inhibit hepatic microsomal enzymes เหมือน Cimetidine ตัวอย่าง เช่น Ranitidine, Oxmetidine และ Tiotidine เป็นต้น



Substitute (Me)	none (Histamine)	1	2	3	4	α	β	N'(Me)	N'N'(Me) ₂	4, N'N'(Me) ₃	4, N'(Me) ₂	(Ref. 6)
H-1	++	0	++	0	$\pm$	0	0	++	++	0		
H-2	++	0	$\pm$	0	++	0	0	++	0	++		

รูป 1 Modification of histamine by methyl substitutions in various marked locations to illustrate the principles of H_1 and H_2 receptor-specific compounds.



(Ref. 6)

รูป 2 Essential chemical differences between histamine and its principal antagonists

Table 1 Lipid solubilities of some H₂-receptor antagonists in relation to oxidative drug metabolism (Ref. 15)

Drug	Lipid solubility ¹ (log P)	Inhibitor of hepatic microsomal enzyme activity	Ring structure
Ranitidine	0.20	No	Furan
Cimetidine	0.40	Yes	Imidazole
Tiotidine	0.68	No	Thiazole
AH 18801	1.19	Yes ²	Furan
Oxmetidine	2.11	No	Imidazole

¹ Octanol: water partition coefficient; the higher the figure the greater the degree of lipid solubility.² In rat studies.Histamine ReceptorsH₁
Agonist

Histamine

2-Methylhistamine

2-(2-Thiazolyl) Ethylamine

Antagonist

Mepyramine

Chlorpheniramine

Astemizole

Brompheniramine

H₂
Agonist

Histamine

4-Methylhistamine

Dimaprit

Antagonist

Cimetidine Famotidine

Etinidine Tiotidine

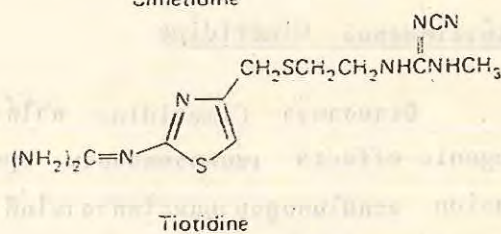
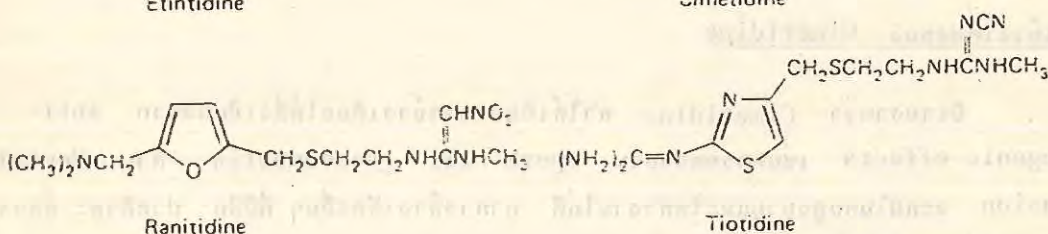
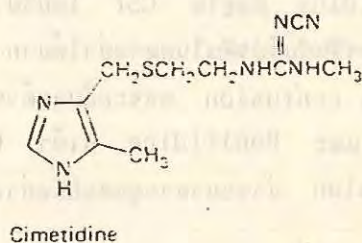
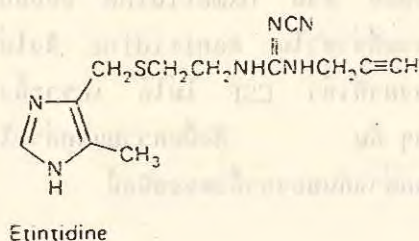
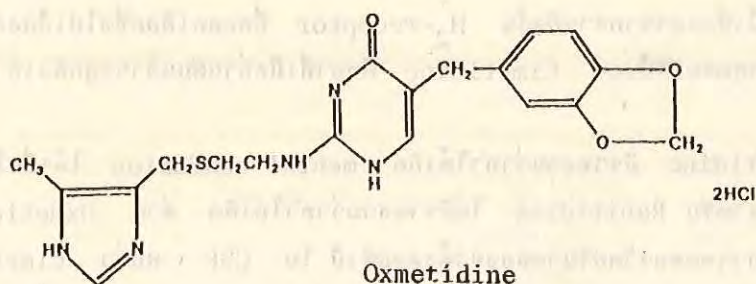
Ranitidine BMJ 25368

Oxmetidine BMJ 25405

RL 6341

TABLE 2 Management of Drug Interactions with Cimetidine (Ref. 11)

Drug	Management
Ketoconazole	Use antacids instead of cimetidine and administer ketoconazole two hours prior to doses of antacids. If cimetidine is required, give ketoconazole in an acidic solution and monitor antifungal serum concentration.
Warfarin	Monitor prothrombin times for two weeks after cimetidine administration is begun and adjust warfarin dose accordingly.
Diazepam, desmethyldiazepam, and chlordiazepoxide	Titrate dosage based on degree of sedation, or substitute oxazepam or lorazepam.
Theophylline	Initially halve theophylline maintenance dose and use serum concentration and clinical parameters as guides to therapy. No loading dose adjustment is required.
Phenytoin and carbamazepine	Reduce maintenance dosage by 33 percent. Observe patients for toxicity and monitor serum concentrations for 10 days after cimetidine administration is begun. Loading doses remain unchanged.
Lidocaine	Use standard loading dose followed by a 50 percent reduction of maintenance infusion rate. Adjust dosage according to clinical parameters and serum lidocaine concentration.
Propranolol, metoprolol, and labetalol	Reduce dosage based on clinical parameters, or avoid interaction by use of nadolol or atenolol.
Chlormethiazole	Reduce dosage based on degree of sedation.



Newer Antisecretory Agents for Peptic Ulcer

จากการค้นพบ H_2 -receptor antagonists และมีการนำยากลุ่มนี้มาใช้ในระยะเวลา 7-8 ปีที่ผ่านมาพบว่าทำให้มีการศึกษาวิจัยกันอย่างกว้างขวาง เพื่อให้ได้ยาในกลุ่มนี้ที่มีประสิทธิภาพดีขึ้นและอาการข้างเคียงลดน้อยลง สำหรับ Cimetidine ซึ่งเป็นยาตัวแรกที่มีบทบาทมากในการรักษาผู้ป่วยนั้นหลังจากการใช้กันอย่างแพร่หลายแล้วพบว่ายานี้มี Androgenic activity และมีผลต่อ Drug metabolising enzymes ซึ่งคุณสมบัติข้อหลังอาจเป็นสาเหตุทำให้เกิดปฏิกิริยาต่อกันกับยาบางชนิดที่รับประทานพร้อมกันกับ Cimetidine สำหรับรายงานเกี่ยวกับ Drug interaction ที่มีต่อ Cimetidine ได้แสดงไว้ใน Table. 2 พร้อมทั้งวิธีแก้ไข

ในแง่ปฏิกิริยาต่อกันกับยาอื่น Cimetidine อาจทำให้เกิดได้โดยกลไกต่อไปนี้

1. การลดการดูดซึมยา ผลจากการลดการหลั่งกรดของ Cimetidine จะทำให้ยาบางชนิดซึ่งดูดซึมได้ดีในสภาวะที่เป็นกรดถูกดูดซึมน้อยลง ตัวอย่างเช่นยาฆ่าเชื้อรา Ketoconazole เป็นต้น ในทางตรงกันข้ามยาบางชนิดซึ่งถูกทำลายด้วยกรดก็จะถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดได้มากขึ้นตัวอย่างเช่น Sodium benzylpenicillin
2. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพยา Cimetidine inhibit hepatic drug metabolism ทำให้ยาคงอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น นอกจากนั้น Cimetidine ยังมีผลลด hepatic

blood flow ทั้งนี้เนื่องมาจากการปิดกั้น H_2 -receptor ที่หลอดเลือดซึ่งไปเลี้ยงตับ ยาที่จะถูกกระทบกระเทือนจากคุณสมบัตินี้ของ Cimetidine คือยาที่เมื่อผ่านตับแล้วจะถูกดึงเข้าไว้ที่ตับมากกว่ายาทั่วไป

Cimetidine มีรายงานว่าทำให้เกิด mental confusion ได้เมื่อใช้ในคนสูงอายุ ซึ่งโคทำงานไม่ดี สำหรับ Ranitidine ไม่มีรายงานว่าทำให้เกิด ส่วน Oxmetidine เป็นยาค่อนข้างใหม่ จากการทดลองวัดปริมาณของยาทั้งสามตัวนี้ ใน CSF พบว่า Cimetidine และ Ranitidine มีอยู่ใน CSF ในปริมาณใกล้เคียงกัน ส่วน Oxmetidine มีน้อยมากซึ่งอาจเนื่องจากมีการจับกับโปรตีนในพลาสมาได้มาก ส่วนคำถามที่ว่าทำไม Ranitidine จึงไม่ค่อยทำให้เกิด Mental confusion คงจะอธิบายด้วยปริมาณของยาที่เข้า CSF ไม่ได้ เพราะทั้ง Cimetidine และ Ranitidine ก็เข้า CSF ได้พอๆ กัน ดังนั้นความแตกต่างในแง่ Mental confusion น่าจะมาจากคุณสมบัติอย่างอื่นๆ ที่แตกต่างกันของยาทั้งสองชนิดนี้

อาการข้างเคียงของ Cimetidine

มีรายงานว่า Cimetidine ทำให้เกิดอาการข้างเคียงได้ซึ่งเป็นผลจาก anti-androgenic effects เช่นการลดจำนวน sperm และ gynecomastia ส่วน Mental confusion จะพบในคนสูงอายุและโคทำงานไม่ดี อาการข้างเคียงอื่นๆ ที่มีคือ ปวดศีรษะ ท้องเดิน มึนงง ปวดเมื่อย เป็นต้น

3. Substituted benzimidazoles

ในระยะ 6-7 ปีที่ผ่านมา การรักษายู้วยที่เป็นแผลในระบบทางเดินอาหารได้มีการใช้ H_2 -receptor antagonists กันอย่างแพร่หลายเริ่มด้วยการใช้ Cimetidine และต่อมาก็มียาในกลุ่มเดียวกันอีกหลายตัวที่ถูกพัฒนาขึ้นมาใช้ เช่น Ranitidine, Oxmetidine เป็นต้น

หลังจากการให้ยาพวก H_2 -receptor antagonists แล้ว พบว่า Parietal cell สามารถถูกกระตุ้นให้มีการสร้างกรดเกลือได้อีกโดยการให้ dibutyryl-c-AMP ซึ่งเป็นสารที่ทำหน้าที่เหมือน c-AMP ต่างกันที่ว่า cAMP ที่ให้จากข้างนอกเซลล์ไม่สามารถเข้าเซลล์ได้ จึงต้องใช้ dibutyryl c-AMP แทน ผลการทดลองดังกล่าวแสดงให้เห็นว่ายังมีขั้นตอนหลังการกระตุ้น histamine receptor ที่ทำให้เกิดการหลั่งกรด และ cAMP มีความสำคัญในขั้นตอนเหล่านี้ เดิมมีความเชื่อว่า Proton ที่ถูกขับเข้าสู่กระเพาะอาหารเกิดจากการทำงานของปั๊มซึ่งเป็น bicarbonate-stimulated ATPase ต่อมาพบว่า มี ATPase ซึ่งอยู่ที่ Parietal cells มีคุณสมบัติพิเศษต่างไปจาก bicarbonate-stimulated ATPase และ Na^+/K^+ ATPase เอนไซม์ ATPase ที่พบใหม่นี้เมื่อทำการทดลองในห้องปฏิบัติการจะถูกกระตุ้นได้โดย K^+ เอนไซม์นี้มีชื่อว่า K^+/H^+ ATPase จากการตรวจสอบพบว่าเอนไซม์นี้จะอยู่ที่ผนังเซลล์ของ Parietal cell ปัจจุบันมีคนให้ความสนใจกับเอนไซม์นี้มาก ได้มีการพัฒนายาที่ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์นี้โดยเฉพาะเจาะจง

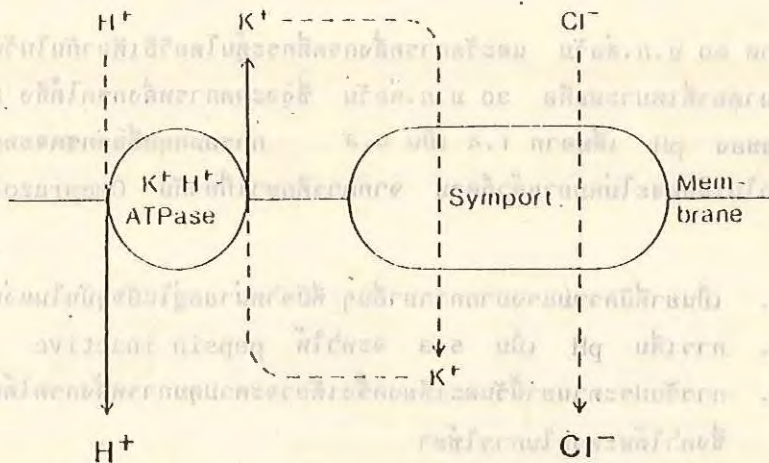


Fig. 1. Schematic drawing of secretion of hydrochloric acid into the gastric lumen.

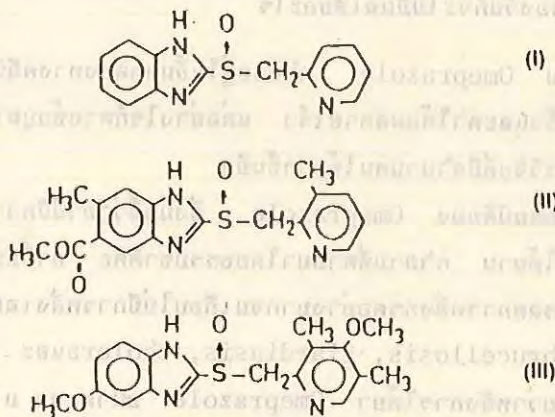


Fig. 2. Chemical structure of the three prototypes of substituted benzimidazoles: (I) timoprazole, (II) picoprazole and (III) omeprazole. (Ref. 12)

ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม Benzimidazoles ได้แก่ Timoprazole, Picoprazole และ Omeprazole ยาในกลุ่มนี้จะทำให้ลดการหลั่งกรดโดยใช้กลไกที่แตกต่างจากยาลดกรดที่มีใช้กันอยู่ในปัจจุบัน กล่าวคือยาเหล่านี้ขัดขวางการหลั่งกรดโดยปิดกั้นการกระตุ้น receptors ชนิดต่างๆ เช่น Muscarinic, Histamine-2 และ Gastrin receptors เป็นต้น ซึ่งเมื่อปิดกั้นก็จะทำให้ agonists ของ receptors เหล่านี้กระตุ้นการหลั่งกรดไม่ได้

Substituted benzimidazoles ลดการหลั่งกรดโดยการขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ K^+/H^+ ATPase (รูปที่ 1) ยาเหล่านี้มีสูตรโครงสร้างแสดงไว้ในรูป 2 ยาในกลุ่มนี้ที่มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางคือ Omeprazole (H 168/68)

เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานว่า Omeprazole ขนาด 60 mg/day เมื่อได้รับประทานครั้งเดียวจะลดการหลั่งกรดที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย pentagastrin ได้ถึง 95% และเกือบ 100%

เมื่อได้รับขนาด 60 ม.ก.ต่อวัน และวัดการหลั่งกรดที่กระตุ้นโดยวิธีเดียวกันในวันที่ 7 จากการศึกษาต่อมาพบว่าขนาดยาที่เหมาะสมคือ 30 ม.ก.ต่อวัน ซึ่งจะลดการหลั่งกรดได้ถึง 24 ชั่วโมง โดยทำให้ได้ค่าเฉลี่ยของ pH เพิ่มขึ้นจาก 1.4 เป็น 5.3 การออกฤทธิ์ลดกรดจะอยู่ได้นานแม้ว่าเมื่อตรวจวัดระดับยาในเลือดจะไม่พบยาแล้วก็ตาม จากการศึกษาเกี่ยวกับ Omeprazole พอสรุปได้ว่ายานี้มีข้อดีคือ

1. เป็นยาที่มีความแรงมากกว่ายาอื่นๆ ที่มีจำหน่ายอยู่ในปัจจุบันในแง่ฤทธิ์ลดการหลั่งกรด
2. การเพิ่ม pH เป็น 5.3 จะทำให้ pepsin inactive
3. การรับประทานยานี้วันละเพียงครั้งเดียวจะควบคุมการหลั่งกรดได้ตลอด 24 ชั่วโมง ซึ่งทำให้สะดวกในการใช้ยา
4. ยานี้จะออกฤทธิ์อยู่ได้อีกหลายวันหลังหยุดยา ดังนั้นการที่คนไข้ลืมรับประทานยาไปวันสองวันก็จะมีผลเสียอะไร

ปัจจุบัน Omeprazole กำลังอยู่ในขั้นตอนทดลองทางคลินิก ผลการทดลองเบื้องต้นชี้แนะว่ายานี้ออกฤทธิ์ได้เร็วและทำให้แผลหายเร็ว แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลเหล่านี้ยังไม่มากพอจะสรุปได้แน่ๆ จำเป็นต้องรอผลการวิจัยที่มีจำนวนคนไข้มากขึ้นอีก

จากคุณสมบัติของ Omeprazole ซึ่งบ่งชี้ว่ายานี้มีความแรงมากในการลดการหลั่งกรดออกฤทธิ์เร็วและอยู่ได้นาน ค่าตามที่ได้มาโดยธรรมชาติคือ ยานี้มีข้อเสียอะไรบ้างหรือเปล่า ถ้าคิดตามทฤษฎีก็คือการลดการหลั่งกรดอย่างมากจนเกือบไม่มีการหลั่งเลยจะทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย เช่น typhoid, brucellosis, giardiasis, cholera และ pseudomembranous colitis จากการศึกษาวิจัยพบว่าหลังการให้ยา Omeprazole ขนาด 30 ม.ก.ต่อวัน เป็นเวลา 14 วันพบว่าเมื่อตรวจนับจำนวนเชื้อแบคทีเรียในลำไส้พบว่ามียาเพิ่มขึ้น นอกจากนั้นปริมาณของ Nitrite และ N-Nitrosamine ก็เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญด้วย แต่ปริมาณที่เพิ่มขึ้นจะลดลงหลังจากหยุดยา 3 วัน

กล่าวโดยสรุปยาในกลุ่มนี้กำลังมีผู้ให้ความสนใจกันมากและคาดว่าในอนาคตอันใกล้จะมีข้อมูลต่างๆ เพิ่มขึ้นอีกเป็นจำนวนมาก

ยาที่ได้จากสมุนไพร

ยาที่ใช้ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารอยู่หลายชนิดที่ได้มาจากสมุนไพรก่อนแล้วต่อมาเมื่อทราบสูตรเคมีของสารออกฤทธิ์ก็มีการดัดแปลงสูตรเพื่อให้มีประสิทธิภาพดีขึ้น ตัวอย่างเช่น Carbenoxolone sodium และ Gefarnate เป็นต้น ปัจจุบันสมุนไพรที่มีรายงานว่ามียาประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยได้แก่

1. ชะเอมเทศ (Licorice root, *Glycyrrhiza glabra*)

2. กระหล่ำปลี (White-head cabbage, *Brassica oleracea*)

3. เปล้าน้อย (*Croton sublyratus*)

สำหรับชะเอมเทศนั้นสารออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ Glycyrrhizic acid ซึ่งต่อมาได้มีการเปลี่ยนแปลงสูตรโมเลกุลเล็กน้อยทำให้ได้ยาชื่อ Carbenoxolone sodium ส่วน Gefarnate เดิมสกัดได้จากกระหล่ำปลี

เปล้าน้อย เป็นสมุนไพรที่ปลูกในประเทศไทย ปัจจุบันบริษัทแซนเกียว (Sankyo) ของญี่ปุ่นได้พัฒนาขึ้นเพื่อใช้เป็นยารักษาโรคกระเพาะ ซึ่งอยู่ในขั้นตอนทดลองทางคลินิกในญี่ปุ่น สารที่ออกฤทธิ์เป็น Diterpene มีคุณสมบัติเป็น Anti-peptic ulcer ที่แรงกว่า Gefarnate

เมื่อเร็วๆ นี้มีรายงานที่น่าสนใจคือ การทดลองในสัตว์โดยใช้ผลกล้วยกล้วยดิบที่ตากแห้งแล้วมาทำเป็นผง สกัดโดยตัวทำละลายชนิดต่างๆ พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาแผลในกระเพาะอาหาร สารเคมีที่เข้าใจว่าเป็นสารออกฤทธิ์มีคุณสมบัติละลายได้ดีในน้ำ เปลี่ยนสภาพเมื่อถูกความร้อน ไม่มีคุณสมบัติในการลดการหลั่งกรดเกลือ เชื่อว่ากลไกในการออกฤทธิ์เกิดจากการกระตุ้นการเจริญเติบโตของ mucosal cells มากกว่าการกระตุ้นการหลั่งเมือกจากเซลล์เหล่านี้โดยตรง ผลการทดลองในขั้นแรกนับว่าสารสกัดจากกล้วยกล้วยดิบได้รับความสนใจ และเริ่มมีการทดลองในทางคลินิกในอินเดีย แพทย์แผนโบราณมีการใช้กล้วยกล้วยดิบรักษาแผลในกระเพาะอาหาร

References

1. Best, R., Lewis, D.A. and Nasser, N.: The anti-ulcerogenic activity of the unripe plantain banana (*Musa species*) Br. J. Pharmacol. 82:107-116, 1984.
2. Birdsall, N.J.M. and Hulme, E.C.: Muscarinic receptor subclasses. TIPS 4:459-463, 1983.
3. Cavanagh, R.L., Usakewicz, J.J. and Buyniski, J.P.: A comparison of some of the pharmacological properties of etintidine, a new histamine H₂-receptor antagonist, with those of cimetidine, ranitidine and tiotidine. JPET 224:171-179, 1983.
4. DiJoseph, J.F., Taylor, J.A. and Nabi Mir, G.: Alpha-2 receptors in the gastrointestinal system: A new therapeutic approach. Life Sci. 35:1031-1042, 1984.

5. Gustavsson, S., Adami, H.-O., Loof, L. Nyberg, A. and Nyren, O.: Rapid healing of duodenal ulcers with omeprazole : Double-blind dose-comparative trial. *Lancet* II, 124-125, 1983.
6. Hirschowitz, B.I.: H-2 Histamine receptors. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19:203-244, 1979.
7. Larsson, H., Carlsson, E., Junggren, U., Olbe, L., Sjostrand, S.E., Skanberg, I., and Sundell, G.: Inhibition of gastric acid secretion by omeprazole in the dog and rat. *Gastroenterology* 85:900-907, 1983.
8. Ogiso, A. et al.: Isolation and structure of antipeptic ulcer diterpene from Thai medicinal plant. *Chem. Pharm. Bull.* 26:3117-3123, 1978.
9. Pounder, R.E.: Duodenal ulcers that will not heal. *Gut* 25:697-702, 1984.
10. Prichard, P.J., Yeomans, N.E., Mihaly, G.W., Jones, D.B. Buckle, P.J., Smallwood, R.A. and Louis, W.J.: Omeprazole: A study of its inhibition of gastric pH and oral pharmacokinetics after morning and evening dosage. *Gastroenterology* 88:64-69, 1985.
11. Sedman, A.J.: Cimetidine-drug interactions. *Am. J. Med.* 76:109-113, 1984.
12. Sewing, K.-Fr.: Substituted benzimidazoles, a new prospective tool for the treatment of peptic ulcer disease. *TIPS* 5:263-264, 1984.
13. Sewing, K.-Fr., Harms, P., Schulz, G. and Hannemann, H. *Gut* : 24,557-560, 1983.
14. Soll, A.H. and Grossman, M.I.: Cellular mechanisms in acid secretion. *Ann. Rev. Med.* 29:495-507, 1978.
15. Somerville, K.W. and Langman, M.J.S.: Newer antisecretory agents for peptic ulcer. *Drugs* 25:315-330, 1983.
16. Wallmark, B., Sachs, G., Mardh, S., and Fellenius, E.: Inhibition of gastric ($H^+ + K^+$)-ATPase by the substituted benzimidazole, picoperazole. *Biochim. Biophys. Acta* 728:31-38, 1983.

DRUG - RECEPTOR UPDATE

บทคัดย่อ

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ผลงานวิจัยเกี่ยวกับ receptor ของยา ฮอร์โมน สารส่งสัญญาณประสาท และสารภายในร่างกายอีกหลายชนิดเป็นสิ่งที่ได้รับความสนใจเพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็วในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา ทั้งนี้เพราะมีขอบเขตกว้างขวางมาก ครอบคลุมทั้งสาขาวิชาเคมี ชีวเคมี ชีวฟิสิกส์ กายวิภาคศาสตร์ สรีรวิทยา เภสัชวิทยา พิษวิทยา และวิชาวิทยาศาสตร์การแพทย์อื่น ๆ ลักษณะความสนใจจากหลาย ๆ ด้านเช่นนี้ทำให้ได้รับความรู้ความเข้าใจเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วจนทำให้ยากที่จะติดตามข้อมูลใหม่ ๆ เหล่านี้ได้ในทุก ๆ ด้าน ในบทความนี้จะสรุปแนวทางของการศึกษาซึ่งเป็นที่สนใจกันมาก โดยพิจารณาอย่างกว้าง ๆ ว่ามีความมุ่งหมายอย่างไรและได้บรรลุผลไปแล้วมากน้อยเพียงใด และจะยกตัวอย่างซึ่งสรุปความก้าวหน้าในการศึกษา receptor ของยา หรือสารภายในร่างกายบางกลุ่มที่มีผู้ศึกษากันมากในปัจจุบัน

แนวทางในการศึกษา Receptor

ถ้านับจากที่มีผู้เสนอมาตั้งแต่ประมาณ ปี คศ.1900 ว่ายาออกฤทธิ์เฉพาะต่อจุดที่เป็น receptor หรือ receptive substance บัดนี้อายุของ receptor ก็นับได้กว่า 80 ปีแล้ว ในช่วง 70 ปีแรกของ receptor นั้น การศึกษาเกือบทั้งหมดเป็นการศึกษาจากการตอบสนองของร่างกาย (in vivo) หรือของเนื้อเยื่อที่แยกออกมาศึกษา (in vitro) เปรียบเสมือนเป็นการศึกษาจากภายนอกแล้วพยายามสืบเสาะหาเหตุผลและอนุมานเอาว่าลักษณะภายในจะเป็นเช่นไร ส่วนการศึกษาในระยะ 10 ปีหลังนี้ส่วนมากเป็นการศึกษาถึงปฏิกิริยาระดับโมเลกุล เช่นผลทางชีวเคมีที่เป็นขั้นตอนของการตอบสนองจากการกระตุ้นที่ receptor หรือลักษณะของโมเลกุล receptor โดยตรง ซึ่งศึกษาได้จาก radioligand binding วิธีการศึกษาระดับโมเลกุลนี้ได้ขยายขอบเขตออกไปอย่างมาก ทำให้มีแนวทางหลายทางที่จะนำไปสู่ความเข้าใจเกี่ยวกับ receptor นั้น ๆ ความมุ่งหมายและผลการศึกษาในแนวทางที่มีผู้สนใจกันมากได้สรุปไว้ในตารางที่ 1 และจะวิจารณ์เพิ่มเติมในบางเรื่องต่อไป

1. Receptor studies in isolated tissues

การศึกษาผลของยาในสัตว์ทดลองหรือในเนื้อเยื่อที่แยกออกมา นับเป็นแม่แบบของการศึกษา ลักษณะ ชนิด และการตอบสนองของ receptor ซึ่งยังคงเป็นวิธีการที่จำเป็นและศึกษามากในปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อต้องการพิสูจน์ว่าสารนั้น ๆ ออกฤทธิ์เป็น agonist หรือ antagonist ตัวอย่างการศึกษาในสมัยแรก ๆ ซึ่งเป็นผลงานที่ยอมรับกันว่าเป็นงานคลาสสิก คือ

ตารางที่ 1 ตัวอย่างแนวทางในการศึกษาเกี่ยวกับ receptor ที่ผู้ศึกษากันมาก (สรุปจาก 1-10)

1. Receptor studies in isolated tissues

- dose-response curve, affinity และ efficacy ของ agonist
- คุณสมบัติ Competitive antagonism
- ลำดับความแรงของยาต่างกันบ่งชี้ว่าเป็น receptor ที่ต่างกัน

2. Structure activity relationship (SAR) & Quantitative structure activity relationship (QSAR)

- หาสูตรโครงสร้างและลักษณะทาง physico-chemical ของสารที่จับกับ receptor ได้ดี

3. Radioligand-receptor binding & Autoradiographic receptor labeling

- พัฒนาเทคนิคในการศึกษาและความจำเพาะของวิธีการศึกษา

4. Receptor classification, multiple receptor subtypes

- เกณฑ์ในการแบ่งประเภทและความสัมพันธ์กับการตอบสนอง

5. Localization of receptors

- ลักษณะการกระจายในอวัยวะต่าง ๆ
- pre- หรือ postsynaptic receptors, autoreceptors
- plasma membrane, cytoplasmic, nuclear receptor

6. Receptor solubilization & purification

- ลักษณะของโมเลกุล เช่น subunits, ลำดับกรดอะมิโนในโมเลกุล
- antibody ต่อ receptor
- การนำ receptor กลับเข้าไปใน membrane (receptor reconstitution)

7. Consequences of receptor responses

- การกระตุ้นการสร้าง second messengers เช่น cyclic nucleotides
- การเปลี่ยนแปลง membrane permeabilities ต่อ ions
- calcium flux & mobilization
- การสังเคราะห์โปรตีน

8. Receptor adaptation, Receptor disorders

- การเปลี่ยนทางคุณภาพหรือปริมาณของ receptor ซึ่งเป็นผลจากยาหรือจากพยาธิสภาพ
- ความผิดปกติของ receptor ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิดพยาธิสภาพของโรคต่าง ๆ

การศึกษาของ Sir Henry Dale (1914) ซึ่งพบว่า acetylcholine มีผลเป็น 2 แบบ ซึ่งถูกยับยั้งโดย atropine และ nicotine ตามลำดับ ทำให้สามารถแบ่ง receptor ของ acetylcholine ออกเป็นแบบ muscarinic และ nicotinic ในระยะต่อมา และอีกตัวอย่างคือการศึกษาของ Ahlquist (1948) ซึ่งพบลำดับความแรงของสารเอมีนต่อ adrenergic receptor แบ่งเป็น 2 กลุ่ม จึงเรียกเป็น alpha- และ beta-adrenoceptors ซึ่งเป็นหลักการที่ยึดถือกันถึงปัจจุบัน

ข้อดีของการศึกษาการตอบสนองของเนื้อเยื่อคือสามารถเปรียบเทียบ efficacy ของ agonist ได้โดยตรง ซึ่งวิธีการ radioligand binding จะบอกได้เป็นเพียง affinity เท่านั้น แต่การศึกษาในเนื้อเยื่อก็ขึ้นอยู่กับข้อสมมุติหลายประการซึ่งจะต้องพยายามควบคุมสภาพของการทดลองให้ใกล้เคียงกับสภาพสมมุตินั้น ๆ จึงจะได้ข้อมูลที่เที่ยงตรง เช่นข้อสมมุติว่าสภาพการทำงานของเนื้อเยื่อที่ใกล้เคียงกับสภาพทางสรีรวิทยา (สารอาหาร, อุณหภูมิ, ออกซิเจน, pH, ions) มีสภาพคงที่ของระดับยาที่จะเข้าไปจับกับ receptor (ซึมผ่านเนื้อเยื่อได้อย่างอิสระ ไม่มีการกักจับหรือการทำลายยาโดยเนื้อเยื่อ ไม่ออกฤทธิ์โดยเพิ่มการหลั่งของสารนั้น ๆ จากเนื้อเยื่อ) และข้อสมมุติว่าการตอบสนองหรือการยับยั้งโดย antagonist นั้น ๆ เกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ที่ receptor อย่างเดียว (มิใช่จากทางอ้อมอื่น ๆ) และชนิดเดียว (มิใช่จากฤทธิ์ต่อ receptor หลายกลุ่ม) วิธีการศึกษาการตอบสนองจากเนื้อเยื่อที่แยกออกมาได้ใช้ประโยชน์มานานและยังใช้ประโยชน์ได้ต่อไปทั้งในด้านความรู้เกี่ยวกับ receptor การแบ่งประเภทตลอดจนการพัฒนาชนิดใหม่ รายละเอียดโปรดดูในบทความปริทัศน์ของ Kenakin (1).

2. SAR & QSAR

การศึกษาทางด้านนี้มีักเป็นผลงานของนักเคมี โดยนักเภสัชวิทยาได้รับผลประโยชน์อย่างมากจากการนำยาใหม่ ๆ มาเป็นเครื่องมือในการศึกษาตลอดจนถึงผลในการรักษา แต่ในขณะเดียวกันนักเภสัชวิทยาก็ให้ความสนใจพื้นฐานทางเคมีเหล่านี้ค่อนข้างน้อย ใน 2nd Camerino Symposium on Recent Advances in Receptor Chemistry ที่ประเทศอิตาลีเมื่อเร็ว ๆ นี้มีข้อมูลสรุปความก้าวหน้าในเรื่องนี้ของ receptor ต่าง ๆ หลายกลุ่ม (2)

QSAR เป็นวิธีการศึกษา SAR โดยใช้คอมพิวเตอร์คำนวณหาค่าของโมเลกุลต่างๆ เป็นค่า extrathermodynamic จากค่าการละลายได้ในไขมัน (lipophilicity constant = octanol - water partitioning) ค่าการกระจายของประจุไฟฟ้า (Hammett σ constant) ขนาดของกลุ่ม (steric parameter) รวมเป็นลักษณะ physico-chemical ของยาที่เหมาะสมในการจับกับ receptor หรือในการทำให้เกิดการตอบสนอง

ตัวอย่างผลการศึกษา เช่นในเรื่อง dopamine receptor พบว่าการออกฤทธิ์เป็น agonist ที่ D_1 (รายละเอียดการแบ่งชนิดย่อย D_1 , D_2 โปรดดูหัวข้อ receptor classification) จำเป็นมากที่จะต้องมี catechol group และที่ N ต้องเป็น primary หรือ

secondary amine ส่วนการจับกับ D_2 ไม่จำเป็นต้องมี catechol group และมักเป็น tertiary amine ข้อมูลเช่นนี้เป็นประโยชน์ในการหาลักษณะรูปร่างของ receptor และทำนายที่ออกฤทธิ์เฉพาะ receptor กลุ่มย่อย ซึ่งอาจสามารถใช้ประโยชน์จากยาได้อย่างเฉพาะเจาะจงยิ่งขึ้นในอนาคต

ตัวอย่างอื่น ๆ ได้แก่การหาระยะและมุมระหว่าง functional group ที่จะจับกับ acetylcholine receptor แบบ nicotinic หรือ muscarinic การหาสูตรโครงสร้าง ที่มี selectivity คือ β_1 หรือ β_2 หรือ H_1 , H_2 เป็นต้น

3. Radioligand - receptor binding

วิธีการศึกษาซึ่งได้พัฒนาขึ้นในระยะแรก ๆ คือการวัดการจับของ 125 I- α -bungarotoxin ต่อ acetylcholine receptor ในอวัยวะที่ผลิตไฟฟ้าของปลาไหลหรือปลากระเบนไฟฟ้า (Torpedo) ข้อดีซึ่งทำให้สามารถพัฒนาวิธีนี้ได้สำเร็จเป็นเพราะจำนวนโมเลกุลของ receptor ซึ่งมีอยู่หนาแน่นมากในอวัยวะไฟฟ้าเหล่านี้ (ประมาณร้อยละ 20 ของ membrane proteins) และการที่ α -bungarotoxin มีความจำเพาะกับ receptor สูง มี affinity สูงมาก และเกาะจับเป็นแบบไม่แยกตัวกลับ (irreversible) ดังนั้นจึงสามารถติดตามได้เป็นอย่างดีว่าโปรตีนส่วนใดเป็น acetylcholine receptor แม้จะนำโปรตีนไปละลายด้วย detergents และนำไปแยกด้วยวิธีการทางชีวเคมีต่าง ๆ เพื่อทำให้บริสุทธิ์ (ดูหัวข้อ receptor solubilization & purification)

การศึกษา radioligand-receptor binding ในสัตว์ชั้นสูงมีปัญหาเนื่องจากมีจำนวนโมเลกุลของ receptor อยู่ต่ำ (เช่นในเนื้อเยื่อสมองอาจมีปริมาณเพียง 1 ในล้านของน้ำหนักเนื้อเยื่อนั้น ๆ) และไม่มี ligand สำหรับ receptor อื่น ๆ ที่จำเพาะเหมือน α -bungarotoxin วิธีการศึกษาจึงต้องหาทางลดการจับของ ligand กับโมเลกุลอื่น ๆ ลงให้เหลือน้อยที่สุด การพัฒนาเทคนิคดังกล่าวนี้สำเร็จได้โดยวิธีการของ membrane preparation ที่จับกับ radioligand อย่างรวดเร็วและล้างด้วย medium อย่างรวดเร็ว ซึ่งจะล้าง ligand ออกจากการจับกับส่วนที่ไม่ใช่ receptor (non-specific) ให้เหลือน้อยที่สุด โดยยังคงส่วนที่จับกับ receptor ไว้ได้ ความสำเร็จของวิธีดังกล่าวทำให้สูงสุดการจับของยาต่อ opiate receptor ในปี 1973 ซึ่งได้นำไปสู่การศึกษา receptor กลุ่มอื่น ๆ อีกมากมายในระยะต่อมา รวมทั้งนำไปสู่การค้นพบสารภายในร่างกายกลุ่มใหม่ ๆ อีกหลายกลุ่ม ซึ่งขยายความรู้เกี่ยวกับสรีรวิทยาของระบบต่าง ๆ ไปอย่างมากในปัจจุบัน การแบ่งประเภทของ receptor เป็นกลุ่มย่อยต่าง ๆ (ดูหัวข้อ Receptor classification) ก็มักอาศัยข้อมูลจากการศึกษา binding รายละเอียดเกี่ยวกับข้อสมมุติต่าง ๆ และข้อวิจารณ์เกี่ยวกับการพิจารณา receptor binding จากค่า specific binding เคยตีพิมพ์ในวารสารนี้แล้ว (11,12) และเป็นเรื่องที่มีผู้วิจารณ์ในรายละเอียดอีกมาก (เช่น 13-16) เพื่อให้สามารถแปลผลจากข้อมูลที่ศึกษาได้อย่างถูกต้องและแม่นยำยิ่งขึ้น

ตารางที่ 2 ตัวอย่างการแบ่งประเภทย่อยของ receptors และลักษณะของ receptor แต่ละประเภท
(จาก 3)

Subtype	Properties
<i>Opiate type</i>	
μ	Morphine-selective; localized in pain modulating brain regions.
μ_1	Identified by very high affinity binding of numerous opiates; blocked selectively by naloxonazine; meptazinol a specific agonist; implicated in analgesia but not respiratory depression.
δ	Enkephalin-selective; localized in limbic brain regions.
κ	Mediates sedating, less addicting analgesia; localized to deep layers of cerebral cortex; dynorphin has high affinity; mediates rabbit vas deferens contractions.
σ	Naloxone insensitive; mediates psychotomimetic opiate effects; concentrated in hippocampus.
ϵ	β -Endorphin selective; mediates rat vas deferens contractions.
Cough-suppressant	Dextromethorphan-selective; reversed stereospecificity; localized to fourth ventricle floor which regulates cough reflexes.
<i>Calcium antagonist type</i>	
Dihydro pyridine	Binding dependent on Ca^{2+} and blocked by ionic calcium antagonists; regulated allosterically by verapamil; localized to molecular layer dentate gyrus, external plexiform layer olfactory bulb.
Verapamil	Inhibited by physiologic Ca^{2+} levels; linked to behavioral activation by diphenylbutylpiperidine neuroleptics, sexual and cardiac effects of the phenothiazine thioridazine, and antidiarrheal actions of loperamide and diphenoxylate.
Diltiazem	Can involve same site as verapamil in part; allosterically regulated by dihydropyridines.
<i>Adenosine type</i>	
A_1	Labeled by [3H]cyclohexyladenosine, [3H]phenylisopropyladenosine, 2-[3H]chloroadenosine; lowers adenylate cyclase; adenosine analogs potent at nanomolar concentrations; stereospecific for phenylisopropyladenosine; localized to molecular layers of hippocampus and cerebellum, medial geniculate; contained on nerve terminals of cerebellar granule cells and retinal ganglion cell projections to superior colliculus.
A_2	Stimulates adenylate cyclase; adenosine analogs potent at micromolar concentrations; little stereoselectivity for phenylisopropyladenosine; labeled with 5'-N-[3H]ethylcarboxamide adenosine.
<i>GABA type</i>	
A	Muscimol-selective; postsynaptic to GABA neurons; inhibited by calcium; antagonized by convulsant bicuculline.
B	Baclofen-selective; on GABA and other nerve terminals; stimulated by calcium; bicuculline-resistant.
Sedative-convulsant	Labeled by convulsants [3H]dihydropicrotoxinin and [^{35}S]- γ -butylbicyclopentylphosphorothionate; regulated by chloride and barbiturates; linked to benzodiazepine and GABA $_A$ receptors.
<i>Dopamine type</i>	
D_1	Enhances adenylate cyclase; labeled by [3H]thioxanthenes; absent in pituitary; present in parathyroid.
D_2	Lowers adenylate cyclase; labeled by [3H]butyrophenones; present in anterior pituitary; responsible for antipsychotic and extrapyramidal actions.
<i>Serotonin (5-HT) type</i>	
5-HT $_1$	Labeled with [3H]5-HT, which is potent at nanomolar concentrations; classical 5-HT antagonists are weak; regulated by guanine nucleotides, possibly linked to adenylate cyclase; mediates contraction of dog basilar artery.
5-HT $_2$	Labeled with [3H]spiperone and [3H]ketanserin; micromolar 5-HT; less affected by guanine nucleotides; mediates behavioral "5-HT syndrome," contraction of estrous rat uterus, dog and rabbit femoral and rat caudal arteries, and rat and rabbit aorta and jugular vein.
<i>α-Adrenergic type</i>	
α_1	Postsynaptic in sympathetic system; prazosin- and indoramin-selective; acts through Ca^{2+} channels; little affected by guanine nucleotides.
α_2	Located on sympathetic nerve terminals to regulate norepinephrine release but also postsynaptic, especially in brain; clonidine selective agonist; yohimbine- and piperoxan-selective antagonists; lowers adenylate cyclase.
<i>β-Adrenergic type</i>	
β_1	Epinephrine and norepinephrine equally potent agonists; practalol-selective antagonist; more in heart than lung; regional variations in brain; neuronal localization.
β_2	Epinephrine more potent than norepinephrine; terbutaline- and salbutamol-selective agonists; more in lung than heart; few regional variations in brain; more on glia than neurons.
<i>Muscarinic cholinergic type</i>	
M_1	Concentrated in sympathetic ganglia, corpus striatum, and stomach; pirenzepine-selective antagonist; closes K^+ channels.
M_2	Concentrated in hindbrain, cerebellum, and heart; regulated by gallamine and GTP; inhibits adenylate cyclase.

ปัญหาซึ่งมีการวิจารณ์มากและเป็นข้อจำกัดของการใช้ข้อมูลจาก radioligand binding มีหลายข้อ เช่นการแบ่งประเภทย่อยของ receptor ออกไปซึ่งดูเหมือนจะมีเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ (ดู 3) โดยที่ส่วนหนึ่งอาศัยเพียงข้อมูลจากลำดับของ affinity ของสาร ซึ่งมีลักษณะต่างกัน การพิจารณาเช่นนี้อาจได้กลุ่มย่อยของ receptor ซึ่งเป็นค่าคง คือเป็น saturable binding ต่อจุดซึ่งไม่มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยา อีกข้อหนึ่งคือการใช้ ligand ซึ่งจับกับ receptor ได้หลายกลุ่มเนื่องจากยังไม่มี ligand ที่ selective ดีพอ ประกอบกับการศึกษาในระบบที่ต่างกันทำให้ได้ข้อมูลที่ไม่ตรงกันในบางประเด็นและแปลความหมาย เป็นการแบ่งกลุ่มย่อยของ receptor ไม่ตรงกัน การหา ligand ที่ selective เฉพาะ receptor กลุ่มย่อยจะช่วยลดปัญหานี้ได้

4. Receptor classification

การแบ่งประเภทของ cholinergic receptor โดย Dale ซึ่งอาศัยฤทธิ์ที่ต่างกัน และถูกยับยั้งโดยสารต่างชนิดกัน และการแบ่งประเภทของ adrenergic receptor โดย Ahlquist ซึ่งอาศัยลำดับความแรงของยาที่ต่างกัน เป็นหลักการที่ยึดถือเป็นเกณฑ์ในการแบ่งประเภทของ receptor จนถึงปัจจุบัน การแบ่งโดยใช้เกณฑ์อื่น ๆ จะทำให้สับสนได้ เช่นในระยะแรกมีการเรียก β -receptor ที่หลอดเลือดของหนูตะเภาเป็น β_2 -adrenoceptor และเรียกยาที่ออกฤทธิ์ที่เนื้อเยื่อเป็น β_2 ต่อมา (ตามเกณฑ์ลำดับความแรงของยา) พบว่าที่หลอดเลือดของหนูตะเภา มีทั้งแบบ β_1 และ β_2 หรืออีกตัวอย่างหนึ่ง เช่นเมื่อมีหลักฐานแสดงว่ามี α_2 -adrenoceptor ที่ปลายประสาท sympathetic ก็มีไม่ใช่เป็นเกณฑ์ที่ใช้เรียก presynaptic α -receptor ว่าเป็น α_2 เพราะต่อมา (ตามเกณฑ์ลำดับความแรงของยา) พบว่า α_2 มีทั้งแบบ pre- และ post-synaptic

ข้อมูลใหม่ ๆ เกี่ยวกับการแบ่งประเภทย่อยของ receptor หลายชนิดได้มีบทความที่กล่าวถึงโดยละเอียดหลายเรื่อง เช่นบทความของ Snyder (3) ซึ่งได้สรุปข้อมูลดังแสดงในตารางที่ 2 ส่วนข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับชนิดย่อย agonist, antagonist ขบวนการและการกระจายของ adrenergic และ dopamine receptors ได้สรุปในตารางที่ 3 และ 4 ตามลำดับ

5. Localization of receptors

การหาว่ามี receptor ของสารใดกระจายอยู่ในสมองส่วนใดบ้าง มากน้อยเพียงใด เป็นแนวทางหนึ่งที่มีผู้ศึกษากันมาก โดยพยายามที่จะอธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาต่อสมองและลักษณะการทำงานของสมอง ตลอดจนถึงพยาธิสภาพของโรคต่าง ๆ ตามระบบของสารเคมีที่ศึกษานั้น ๆ ตัวอย่างเช่นการกระจายของ opiate receptors ซึ่งศึกษากันมากในช่วงประมาณปี 1980 รวมทั้งผลการศึกษาของการกระจายของ opiate peptides ในสมอง บอกได้เพียงว่าระบบของสารเหล่านี้ทำหน้าที่อยู่ในสมองส่วนใดมากหรือน้อยเท่านั้น แต่ไม่สามารถบอกได้แน่ชัดว่ามีลักษณะการทำงานหรือมีผลต่อสารเคมีอื่น ๆ อย่างไร เมื่อมีข้อมูลเกี่ยวกับกลุ่มย่อยของ receptor เป็นหลายกลุ่ม

ตารางที่ 3 สรุปรายละเอียด การกระจาย และการตอบสนองของ adrenergic receptors

	α_1	$(\alpha_1 + \alpha_2)$	α_2	β_1	$(\beta_1 + \beta_2)$	β_2
Agonists	Methoxamine	Tramazoline	Dobutamine	Salbutamol		
	Phenylephrine(Phe)	Clonidine(Clo)	Tazolol	Orciprenaline		
	Metaraminol(Met)	Oxymetazoline	Prenalterol	Terbutaline		
	Epinephrine(EP)		Epinephrine			
	Norepinephrine(NE)		Isoproterenol(Iso)			
Potencies	Met>Phe>EP>NE	Clo>EP>NE>Phe	Iso>EP=NE>Phe	Iso>EP>>NE>Phe		
Antagonists	Ergotamine	Clozapine	Acetbutolol	Butoxamine		
	Phenoxybenzamine	Yohimbine	Atenolol	H 35/25		
	Prazosin	Rauwolscine	Metoprolol			
	Phentolamine		Pindolol			
			Practolol			
			Propranolol			
การตอบสนอง	Phosphoinositide breakdown	↓ Cyclic-AMP	↑ Cyclic-AMP	↑ Cyclic-AMP		
	Ca ²⁺ mobilization	↓ NE release	Cardiac stimulation	Bronchodilatation		
	Vasoconstriction	↓ Renin release	Fatty acid mobilization	Vasodepression		
		↓ Blood pressure				
การกระจาย*	Postsynaptic (CNS, smooth muscle)	Presynaptic (ANS)	Heart	Arterioles		
		Postsynaptic(CNS)	Kidney	Bronchial muscle		

* การกระจายซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการตอบสนองของอวัยวะหรือเซลล์นั้นๆ ต่อยาที่กระตุ้นที่ adrenergic receptor ในคน มีการกระจายที่นอกเหนือจากนี้ อีก และอาจมี receptor หลายชนิดอยู่ด้วยกันก็ได้ เช่น หัวใจมีทั้งชนิด β_1 และ β_2

ตารางที่ 4 สรุปชนิดย่อย การกระจาย และการตอบสนองของ dopamine receptors

	D ₁	D ₂
Selective agonists	SKF 38393, SKF 82526 Dihydroxy-nomifensine	RU 24926, RU 24213, N 0434, N 0437 LY 141865
Selective antagonists	SCH 23390	(-)-Sulpiride, YM 09151-2, Domperidone
Agonist affinity *	nM(high), μ M(low)	nM(high), μ M(low)
Antagonist affinity	μ M	nM
การกระจาย		
Striatum	Intrinsic neurons Nigro-striatal terminals	Intrinsic neurons Cortico-striate afferents?
Pituitary	-	+
การตอบสนอง	↑ Cyclic-AMP Phosphorylation of phospho- protein Relaxation of vascular smooth muscle in renal vessels	↓ Cyclic-AMP ↑ Prolactin and α -MSH release ↑ Acetylcholine and dopamine release(striatum) ↑ β -Endorphin release(rat hypothalamus) ↑ Firing rate of dopamine neurons ↑ NE release(certain peripheral sympathetic)

* มีบางรายงานที่แบ่งประเภทย่อยของ dopamine receptor ตามลักษณะการจับของ agonists(high & low affinity) ทำให้มี D₁, D₂, D₃, D₄ แต่บางกลุ่มไม่เห็นด้วย เช่น เห็นว่า D₃ คือ D₁(high affinity) เป็นต้น

ทำให้การแปลความหมายจากการกระจายของ receptor ที่ศึกษาอยู่ก่อนยุ่งยากขึ้นอีกเพราะไม่สามารถบอกได้ว่าเป็น receptor กลุ่มใด

แนวทางที่มีผู้สนใจมากอีกด้านหนึ่ง คือการพิสูจน์ว่าเป็น pre- หรือ post-synaptic receptor เริ่มจากผลงานของ Langer และเพื่อนร่วมงาน (ดู 6,17) ซึ่งศึกษาการหลั่งของ ^3H -norepinephrine จากตับอ่อนของแมวเมื่อมีการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าที่ประสาท sympathetic พบว่า α -adrenoceptor antagonists มีผลเพิ่มการหลั่ง ในขณะที่ α -agonist มีผลลดการหลั่ง แสดงว่ามี pre-synaptic receptor ซึ่งควบคุมการหลั่งของ norepinephrine ต่อมาพบว่า phenoxybenzamine มีผลยับยั้ง post-synaptic receptor ที่ความเข้มข้นต่ำกว่าผลเพิ่มการหลั่งของ norepinephrine (ยับยั้ง pre-synaptic receptor) ถึงเกือบ 100 เท่า และ agonist เช่น phenylephrine ก็มีผลกระตุ้นที่ post-synaptic ได้ดีกว่าที่ pre-synaptic α -adrenoceptor ในขณะเดียวกับ agonist บางตัว (clonidine, tramazoline) และ antagonist บางตัว (yohimbine) มีผลต่อ pre-synaptic มากกว่าผลต่อ post-synaptic α -adrenoceptor ข้อมูลเหล่านี้ทำให้ผู้วิจัยกลุ่มนี้และกลุ่มอื่น ๆ เสนอว่าลักษณะตามแบบ post-synaptic เป็น α_1 และลักษณะลำดับเหมือนการออกฤทธิ์คือ pre-synaptic เป็น α_2 ปัจจุบันพบว่าลักษณะของ receptor ทั้งแบบ α_1 และ α_2 พบได้ทั้งที่ post-synaptic และ pre-synaptic และข้อมูลเกี่ยวกับการมี pre-synaptic receptor อยู่ที่เซลล์ของสารนั้น ๆ เอง (เรียก autoreceptor) ได้รับการสนับสนุนจากผู้วิจัยจำนวนมาก ในหลายระบบ แม้ว่ายังจะมีเหตุผลหรือข้อโต้แย้งในรายละเอียดของวิธีการศึกษาอยู่บ้าง ซึ่งมีผู้นำมาคัดค้านทฤษฎีดังกล่าว (18)

การศึกษาเกี่ยวกับ steroid receptor โดยเฉพาะอย่างยิ่ง estrogen receptor เป็นอีกเรื่องหนึ่งที่มีผู้สนใจมากที่สุด หลักฐานในสิบปีที่ผ่านมาสนับสนุนกันอย่างแข็งขันว่าฮอร์โมนและยา กลุ่มที่ออกฤทธิ์โดยผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าไปจับกับ receptor ที่อยู่ใน cytoplasm เปลี่ยน receptor protein จาก 4S เป็น 5S แล้ว complex ที่เกิดขึ้นจึงผ่านเข้าไปใน nucleus ไปมีผลต่อ DNA กระตุ้นการสร้าง m-RNA และการสังเคราะห์โปรตีนตามลำดับ

ในปีหรือสองปีที่ผ่านมา มีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกับหลักการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนดังกล่าวแล้ว เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ โดยมีผู้สังเกตพบว่า medium ที่ใช้ทำ homogenization มีผลต่อการที่จะพบว่า receptor อยู่ใน cytoplasm หรือใน particle (nucleus) และในบางกรณีเช่น estrogen receptor ในตับไก่ก็พบว่าอยู่ใน nucleus การพิสูจน์ในเรื่องนี้ยังไม่เป็นที่สนใจกันมากนัก (ทั้งนี้อาจเป็นเพราะคิดว่าเป็นกรณีพิเศษ และ/หรือความสนใจเกี่ยวกับ estrogen receptor ในระยะหลังเบนไปยังจุดอื่น เช่นการแยกให้พิสูจน์ และหาสูตรโครงสร้างของ receptor และการหาไกลโคที่ receptor ออกฤทธิ์คือ DNA ใน nucleus) จนกระทั่งในปีที่ผ่านมา มีผลงานวิจัยตีพิมพ์หลายเรื่อง โดยใช้วิธีการศึกษาที่แตกต่างกัน แต่สรุปออกมาได้ว่า estrogen receptor น่าจะอยู่ใน nucleus มิใช่ cytoplasm King และ Greene (19) แห่งมหาวิทยาลัยชิคาโก

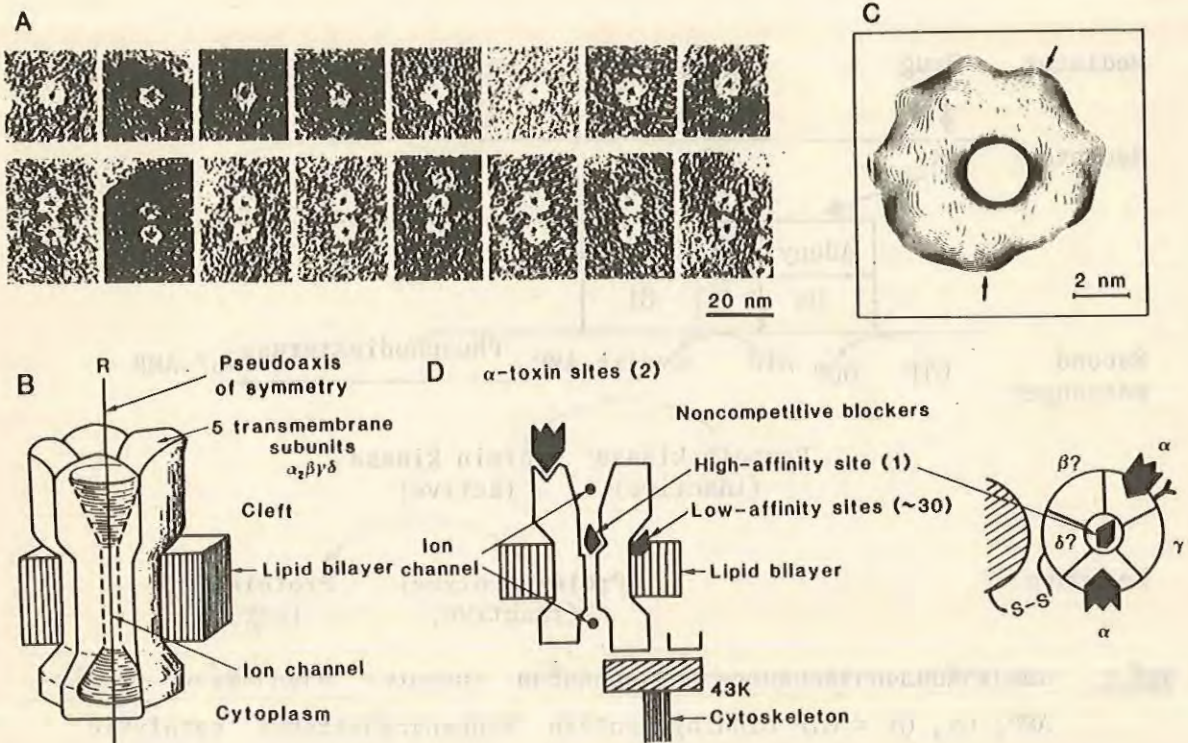
ใช้วิธีทำ monoclonal antibodies ต่อ estrogen receptor ของคน แล้วนำไปหา estrogen receptor ในเซลล์เพาะเลี้ยงและเซลล์ระบบสืบพันธุ์ส่วนที่เกิดปฏิกิริยาเฉพาะใน nucleus เท่านั้น Gorski และคณะ (20) ที่มหาวิทยาลัยวิสคอนซินใช้เซลล์เนื้องอกของต่อมไคสมอนร่วมกับ cytochalasin แยก cytoplasts กับ karyoplast (nucleus) พบว่าส่วน cytoplast มีปริมาณ estrogen receptor น้อยกว่าเซลล์ทั้งหมดประมาณ 10 เท่า ในขณะที่ estrogen receptor ของเซลล์เกือบทั้งหมดตรวจพบใน karyoplast ยังมีปัญหาอีกมากที่จะต้องศึกษารายละเอียดกันต่อไป และการวิพากษ์วิจารณ์ข้อมูลที่เกี่ยวข้องในเรื่องนี้คงจะมีอีกมากในปี

6. Receptor solubilization & purification

ตัวอย่างการศึกษาอย่างละเอียดที่สุดในเรื่องนี้คือการแยก acetylcholine receptor จันบริสุทธ์ หางำนวน subunit ได้ และหาสูตรโครงสร้างลำดับกรดอะมิโนในแต่ละ subunit ได้ ตลอดจนถึงมีหลักฐานว่าแต่ละ subunit ประกอบกันอยู่ในลักษณะใด เกี่ยวข้องกับการเปิด ion channels อย่างไร (ดูรูปที่ 1 และรายละเอียดในเอกสาร 4)

การแยก receptor ให้บริสุทธิ์ หามวลโมเลกุล และหาสูตรโครงสร้าง เป็นความหวังที่สำคัญสำหรับการยืนยันชนิดหรือชนิดย่อยของ receptor ซึ่งมีเพิ่มมากขึ้นเรื่อย ๆ ในขณะนี้ แต่ทางที่จะบรรลุความหวังนั้นยังอยู่อีกไกลมาก ประโยชน์ที่ได้จากการแยกโมเลกุลของ receptor ให้บริสุทธิ์เท่าที่ผ่านมามีหลายทาง รวมทั้งเทคนิคล่าสุดที่สามารถทำ monoclonal antibody ต่อ receptor นั้น ๆ แล้วใช้เป็นเครื่องมือในการศึกษาได้อย่างกว้างขวาง ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสภาพของโรคบางโรค เช่น Myasthenia gravis (มี autoantibody ต่อ nicotinic receptor ที่กล้ามเนื้อ) เกิดจากผลที่สามารถแยก acetylcholine receptor ให้บริสุทธิ์ดังกล่าวแล้ว

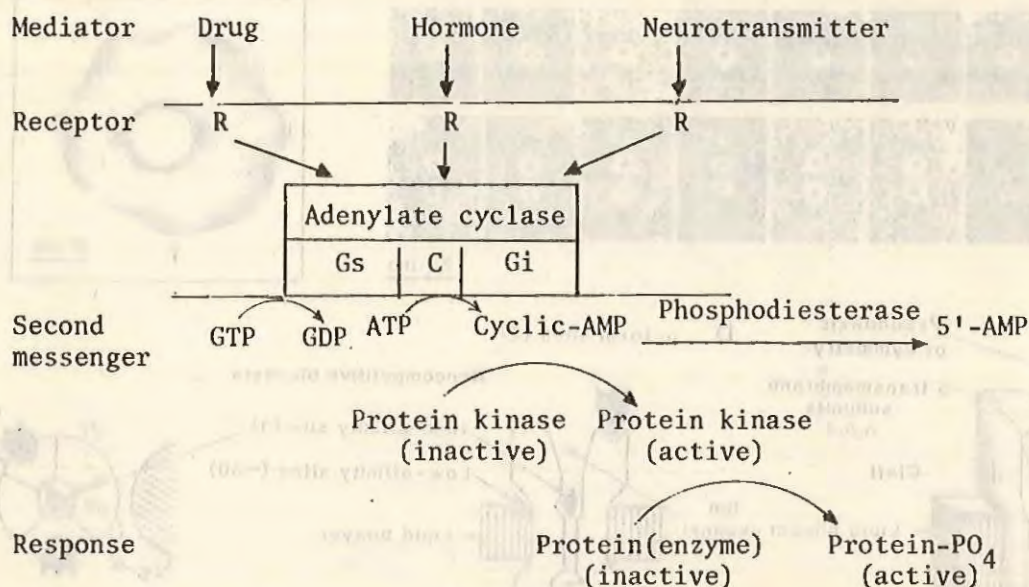
การละลายและแยก receptor ของสารอีกหลายกลุ่ม (เช่น insulin, estrogen, immunoglobulin E ตลอดจนสารส่งสัญญาณประสาท GABA, dopamine, β -adrenoceptor) ได้ผลก้าวหน้าไปมากในปัจจุบัน แต่ยังมีปัญหาเกี่ยวกับการพิสูจน์ว่าโมเลกุลที่แยกได้และจับกับ ligand ได้อย่างจำเพาะนั้นเป็นส่วนของการกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองได้ตามเกณฑ์ของ receptor หรือไม่ แนวทางที่น่าสนใจมากคือการพยายามใส่ receptor ที่แยกให้บริสุทธิ์แล้วนั้นกลับเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์เพื่อที่จะพิสูจน์ได้ว่าจะทำให้เซลล์นั้น ๆ มีการตอบสนองได้หรือไม่ ซึ่งมีผู้ทำสำเร็จแล้ว เช่น ผลงานของกลุ่ม Lefkowitz (21) ที่ได้แยก β -adrenoceptor จากเม็ดเลือดแดงของกบ (ได้โปรตีนที่มีการต่อของกรดอะมิโนเป็นเส้นเดี่ยวมวลโมเลกุลประมาณ 58,000) แล้วใส่โมเลกุลของ receptor ที่แยกบริสุทธิ์แล้วเข้าไปใน phospholipid vesicles ก่อนที่จะนำไป fuse เข้ากับเม็ดเลือดแดงของคางคกแอฟริกัน (African clawed toad) ซึ่งไม่มี β -adrenoceptor อยู่ ก่อนแต่มีกลไกในการสร้าง cyclic-AMP อยู่ หลังจากนั้นพบว่าเม็ดเลือดแดงของคางคกแอฟริกันสามารถตอบสนองต่อ catecholamine ซึ่งกระตุ้นให้สังเคราะห์ cyclic-AMP เพิ่มขึ้นได้



รูปที่ 1 แสดงรูปร่างและจุดที่สารต่าง ๆ ออกฤทธิ์ต่อ acetylcholine receptor ที่ได้จากปลากระเบนไฟฟ้า (จาก 4) (A) เป็นภาพจากกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนแสดง 290K pentameric ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) ที่อยู่โมเลกุลเดียว หรือ 2 โมเลกุล (B) รูปจำลองแสดงลักษณะโมเลกุลที่อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ มี ion channel อยู่กลาง (C) รูปจากเครื่องคอมพิวเตอร์แสดงลักษณะเฉลี่ยของรูป pentamer ใน (A) ส่วนหนูนที่มีลูกศรชี้มีขนาดเพิ่มขึ้นเมื่อจับกับ α -bungarotoxin แสดงว่าเป็น α -subunit (D) แสดงจุดที่สารต่าง ๆ ออกฤทธิ์โดย acetylcholine และ α -bungarotoxin จับกับ α -subunit ทั้งสองส่วน และ noncompetitive blockers จับที่กลาง ion channel และจุดรอบ ๆ โมเลกุลติดกับ lipid bilayer

7. Consequences of receptor responses

การตอบสนองของ receptor โดยผ่านการสร้าง second messenger เช่น cyclic-AMP นับได้ว่าเป็นระบบการตอบสนองที่มีการศึกษากันมากที่สุด และมีข้อมูลมากที่สุด จนทำให้งานวิจัยเกี่ยวกับเอนไซม์ adenylate cyclase, protein kinase และ phosphodiesterase เป็นแขนงที่ใหญ่มากที่สุดด้านหนึ่งของวิชาเภสัชวิทยาและชีวเคมี receptor ที่ศึกษากันมากที่สุด คือ β -adrenoceptor เมื่อยาหรือฮอร์โมนกระตุ้นที่ receptor จะมีผลกระตุ้นเอนไซม์ adenylate cyclase ให้เปลี่ยน ATP ไปเป็น cyclic-AMP ซึ่งจะเป็นตัวไปกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase ในแต่ละเซลล์ ทำให้มีการตอบสนองตามการทำงานของเซลล์นั้น ๆ (รูปที่ 2)

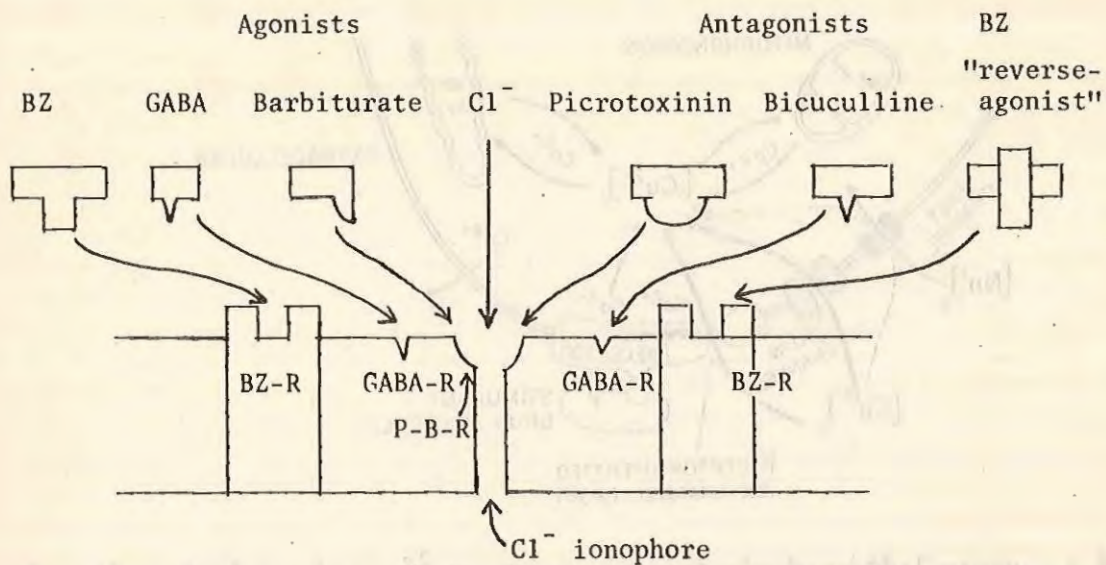


รูปที่ 2 แสดงลำดับของการตอบสนองจากการออกฤทธิ์คือ receptor ผ่านการสร้าง cyclic-AMP; Gs, Gi = GTP binding protein ซึ่งมีผลกระทบและยับยั้ง catalytic unit (C) ตามลำดับ

รายละเอียดของกลไกการควบคุมที่ adenylate cyclase และข้อมูลเกี่ยวกับ phosphorylation ที่โปรตีนต่าง ๆ ซึ่งทำให้เกิดการตอบสนองในเซลล์แต่ละกลุ่มมีบทความที่ตีพิมพ์อยู่แล้วเป็นจำนวนมากในปีที่ผ่านมา (เช่น 22,23)

การตอบสนองผ่าน cyclic-AMP นี้เกี่ยวข้องกับขบวนการของเซลล์หลายเรื่อง เช่น เปลี่ยน membrane permeability, ion movements, glycogenolysis, lipolysis, การสังเคราะห์ การหลั่งและการหดตัวของเซลล์ เป็นต้น

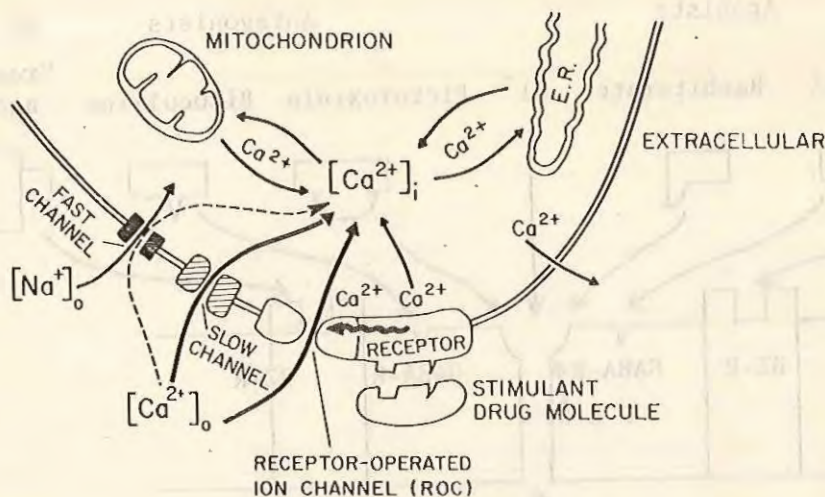
สารส่งสัญญาณประสาทและยาหลายชนิดจับกับ receptor ซึ่งอยู่ติดกับหน่วยของเยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งทำหน้าที่ควบคุมการส่งผ่านของ Na^+ , K^+ หรือ Cl^- เรียกว่า ionophores หรือ channels การจับกับ receptor มีผลทำให้ ionophore ของ ion ชนิดใดชนิดหนึ่งเปิดและเกิด depolarization หรือ hyperpolarization ของเยื่อหุ้มเซลล์ เช่นในกรณีของ acetylcholine (nicotinic) การจับกับ receptor ทำให้เปิด Na^+ - ionophores และเกิด membrane depolarization ในกรณีของสารส่งสัญญาณประสาท γ -aminobutyric acid (GABA) การจับกับ receptor ทำให้เปิด Cl^- - ionophores และเกิด membrane hyperpolarization ซึ่งการส่งสัญญาณประสาทชนิดนี้ทำให้เกิดการยับยั้งที่เซลล์ฝ่ายรับ เช่นการทำหน้าที่เป็นฝ่ายยับยั้งในสมอง



รูปที่ 3. แสดงลักษณะ complex ระหว่าง benzodiazepine receptor (BZ-R), GABA receptor (GABA-R), picrotoxinin-barbiturate receptor (P-B-R) และ Cl^- ionophore การแยก receptor ไว้ 2 ด้านเป็นเพียงข้อสมมุติเท่านั้น ยังไม่มีข้อมูลว่าที่ Cl^- ionophore มี receptor และ subunit ต่างๆจำนวนเท่าใด

การควบคุมที่ Cl^- ionophore อาจมีกลไกหลายอย่างและยาหลายกลุ่มอาจออกฤทธิ์ผ่านทางกลไกนี้ เช่น ยาระงับชัก ยากดสมองกลุ่ม barbiturates, benzodiazepines (รูปที่ 3) ในกรณีของ benzodiazepines เมื่อ 7-8 ปีที่ผ่านมาสามารถพิสูจน์ได้ว่ามี specific binding ของยากลุ่มนี้ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาทจากสมองซึ่งมีลักษณะแตกต่างไปจาก receptor ของสารอื่น ๆ ที่พบแล้วจึงเรียกเป็น benzodiazepine receptor ผลการศึกษาทาง electrophysiology แสดงว่ายากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยเร่งการออกฤทธิ์ของ GABA ที่การเปิด Cl^- ionophores การศึกษา ligand binding ในระยะต่อมายืนยันได้ว่า benzodiazepine receptor อยู่ติดกับ GABA receptor และการจับของ benzodiazepine ทำให้การจับของ GABA ดีขึ้น และเปิด Cl^- ionophores ได้ดีขึ้น การละลายและแยก receptor ให้บริสุทธิ์พบว่า benzodiazepine และ GABA receptors จะอยู่ด้วยกันเสมอและ Cl^- ionophores ก็อาจเป็น complex เดียวกัน (รูปที่ 3) GABA และ Cl^- มีผลเพิ่ม benzodiazepine binding และ benzodiazepine มีผลเพิ่ม low affinity GABA binding

การออกฤทธิ์ของ benzodiazepine ที่สังเคราะห์ขึ้นใหม่บางตัว และการออกฤทธิ์ของสารกลุ่ม β -carboline-3-carboxylate ester (β -CCE) ให้ผลตรงกันข้ามกับยากลุ่ม benzodiazepine ที่ทราบมาก่อน (ลด GABA binding, ลดการเปิด Cl^- ionophore อย่างที่

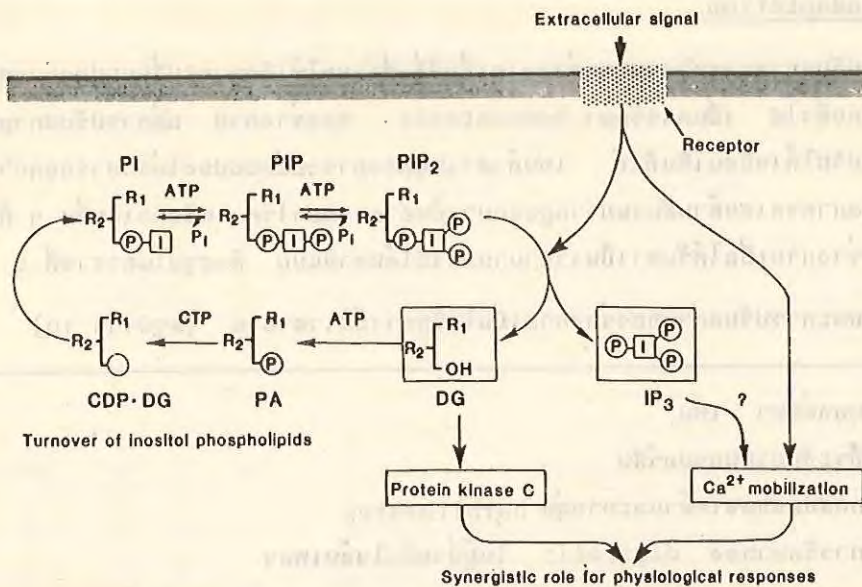


รูปที่ 4 แสดงกลไกที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมระดับ Ca^{2+} ภายในเซลล์ ซึ่งรวมทั้งการผ่านของ Ca^{2+} ที่ fast channel, slow channel และ receptor-operated channel และการปล่อย Ca^{2+} ที่จับอยู่ภายในเซลล์ (จาก 25)

benzodiazepine binding และทำให้เกิดอาการวิตกกังวลหรือชักได้ง่าย) ทำให้มีการเรียกสารกลุ่มนี้เป็น benzodiazepine antagonist มีผู้เสนอว่าน่าจะเรียกเป็น contra-agonist หรือ reverse-agonist เพราะมี activity ในทางตรงกันข้าม (24) การพบยาในกลุ่มนี้ทำให้มีแนวคิดเสนอว่า benzodiazepine receptor น่าจะมีหลายจุดที่ ligand เข้าไปจับซึ่งทำให้เปลี่ยน conformation ในทางที่จะกระตุ้นหรือยับยั้ง GABA binding และการเปิด Cl^- ionophores (24)

การควบคุมการผ่านของ Ca^{2+} ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (Ca^{2+} flux) หรือการปล่อย Ca^{2+} ที่จับอยู่กับเยื่อภายในเซลล์ (Ca^{2+} mobilization) เป็นกลไกที่สำคัญที่ยาหลายกลุ่มไปออกฤทธิ์ ทั้งนี้เพราะ Ca^{2+} มีบทบาทต่อการทำงานของเซลล์อย่างกว้างขวาง (ดู 25) การผ่านของ Ca^{2+} เมื่อมีการกระตุ้นที่เยื่อหุ้มเซลล์ในระยะแรกเกิดขึ้นเร็วผ่าน fast channel มีลักษณะเช่นเดียวกับการผ่านของ Na^+ จึงเชื่อว่าเกิดผ่าน Na^+ channels การผ่านระยะต่อมาเกิดขึ้นช้าเรียก slow channel ซึ่งต่างจาก Na^+ channel แต่ถูกยับยั้งโดย Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} และยากลุ่ม calcium antagonists นอกจากนี้ยังมี Ca^{2+} flux ที่เกิดขึ้นได้แม้ไม่มีการกระตุ้นหรือ depolarization แต่เกิดจากยาหรือสารภายในร่างกายออกฤทธิ์คือ receptor ที่เยื่อหุ้มเซลล์ซึ่งมีผลควบคุมการผ่านของ Ca^{2+} จึงเรียกเป็น receptor-operated ion channel (รูปที่ 4)

มีรายละเอียดของขั้นตอนการตอบสนองอีกหลายทางซึ่งอาจเกิดขึ้นก่อนและเป็นตัวกระตุ้นให้มีการปล่อย Ca^{2+} ที่จับอยู่ภายในเซลล์ หรืออาจเกิดขึ้นหลังจากมีการปล่อย Ca^{2+} หรือต่างมีผล



รูปที่ 5 กลไกระหว่างการกระตุ้นที่ receptor กับ การเปลี่ยนแปลง inositol phospholipid ซึ่งมีผลต่อ Ca^{2+} mobilization และการตอบสนองของเซลล์ตามลำดับ (จาก 26)

ควบคุมซึ่งกันและกัน เช่นการสร้าง cyclic-AMP หรือ prostaglandins (ดู 25) ในปีที่ผ่านมา มีรายงานอีกด้านหนึ่ง ที่เพิ่มขึ้นอย่างมากและทำให้เข้าใจเพิ่มขึ้นเกี่ยวกับกลไกที่ควบคุมการปล่อย Ca^{2+} ภายในเซลล์ อันเป็นการตอบสนองต่อยาและสารภายในร่างกาย นั่นคือกลไกเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงสารกลุ่ม Inositol phospholipids (ดู 26,27) แรกทีเดียว Hokin และ Hokin(28) พบว่า acetylcholine มีผลกระตุ้นการเพิ่ม ^{32}P เข้าไปใน phospholipids ในตับอ่อน ต่อมา มีหลักฐานอีกมากแสดงว่าเซลล์หลายกลุ่มมีการตอบสนองต่อการกระตุ้นโดยมีการเปลี่ยนแปลง phospholipids กลุ่ม inositol และพบว่ากลไกนี้เกี่ยวกับ Ca^{2+} mobilization ข้อมูลในระยะหลัง แสดงได้ว่าเมื่อมีการกระตุ้นที่ receptor จะทำให้มีการสลายของ phosphatidylinositol biphosphate (PIP_2) ให้เป็น 1,2-diacylglycerol (DG) และ inositol 1,4,5-tri-phosphate (IP_3) DG มีผลกระตุ้น protein kinase C ในขณะที่ IP_3 อาจเป็น second messenger ที่ส่งผลให้เกิด Ca^{2+} mobilization (รูปที่ 5)

การออกฤทธิ์ของฮอร์โมนและยา steroid ต่อการสังเคราะห์โปรตีนได้กล่าวถึงแล้วในหัวข้อ localization of receptors ถ้ามีการยืนยันได้จริงว่า receptor ในรูปอิสระของสารกลุ่มนี้อยู่ใน nucleus จริงและไม่ได้อยู่ใน cytoplasm คงจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงตำรา เอกสาร โปสเตอร์ สไลด์ ฯลฯ ในที่ต่าง ๆ ทั่วโลก นับเป็นเรื่องสำคัญทีเดียว งานอีกด้านหนึ่งเกี่ยวกับเรื่อง ที่ซึ่งมีผู้พยายามศึกษาอยู่หลายกลุ่มคือการหาว่ากลไกที่ receptor เข้าไปจับกับ DNA เพื่อกระตุ้นให้มีการสร้าง m-RNA

8. Receptor adaptation

การปรับสภาพการทำงานของร่างกายเมื่อมีสิ่งที่มีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาเป็นกลไกที่พบได้โดยทั่วไป เป็นการรักษา homeostasis ของร่างกาย แต่การปรับสภาพดังกล่าวนี้อาจมิใช่เป็นการปรับให้เหมือนเดิมก็ได้ เช่นถ้าสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงไม่สามารถถูกกำจัดไป ร่างกายก็อาจปรับสภาพชดเชยด้านอื่นจนปรากฏออกมาเป็นอาการของโรค หรือผลเสียอื่น ๆ ก็ได้ เช่น การปรับสภาพของร่างกายเมื่อได้รับยาเป็นเวลานานอาจมีได้หลายแบบ ดังสรุปในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ลักษณะการปรับสภาพของร่างกายเมื่อได้รับยาเป็นเวลานาน (สรุปจาก 10)

1. ลดการตอบสนองต่อยา เช่น
 - ลดฤทธิ์ระงับปวดของมอร์ฟีน
 - ลดผลกดสมองของ เหล้าและยากลุ่ม barbiturates
 - ลดผลการรักษาของ digitalis ในผู้ป่วยหัวใจล้มเหลว
2. อาจเป็นผลในการรักษา หรือเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดผลในการรักษา เช่น
 - การเปลี่ยนแปลงของ receptor หลายชนิดจากการทำ ECT หรือใช้ยารักษาอาการซึมเศร้าเป็นเวลานาน
 - การเพิ่ม 5-HT receptor ใน platelet จากการใช้ยารักษาโรคจิตเป็นเวลานาน
 - การเปลี่ยน adrenoceptor sensitivity จากการใช้ยาลดความดันเลือด
3. แสดงอาการถอนยาเมื่อหยุดให้ยา
 - อาการถอนยาเสพติดต่าง ๆ (opioids, barbiturates, benzodiazepines, etc.)
 - อาการถอนยาอื่น ๆ (clonidine, β -blockers, corticosteroids)
4. แสดงผลเสียของยา
 - อาการ tardive dyskinesia จากการใช้ยารักษาโรคจิต
5. อื่น ๆ เช่น
 - การเปลี่ยน monoamine receptor (α_2 , 5-HT) ใน platelet หลังจากการได้รับยาคุมกำเนิด

การปรับสภาพการทำงานที่เกิดขึ้นในระดับเซลล์ประสาท มีกลไกซับซ้อนและอาจเกิดกับ receptor หลายชนิดที่ทำงานเกี่ยวข้องกันอยู่ เช่นกลไกของการลดการตอบสนองต่อยากลุ่ม opioids และการเกิดอาการถอนยา มีข้อมูลที่แสดงว่าอาจเกิดจากการปรับสภาพของการตอบสนองที่ระบบ adenylate cyclase ต่อ opiate receptor หรือการหลั่งของ catecholamines หรือการตอบสนองที่ postsynaptic receptors ของ catecholamine หรือที่ระบบ adenylate cyclase ซึ่งตอบสนองต่อ catecholamines (ดู 29) เป็นต้น

อีกตัวอย่างหนึ่งซึ่งมีผู้สนใจศึกษากันมากคือการตอบสนองต่อยา หรือ ECT ซึ่งเป็นผลในการรักษาผู้ป่วยอารมณ์ซึมเศร้า ความจริงเกี่ยวกับการใช้ยารักษาซึ่งอธิบายเหตุผลที่ชัดเจนยังไม่ได้ คือประสิทธิภาพในการรักษาของยาเหล่านี้จะเริ่มปรากฏก็ต่อเมื่อใช้ยาดังกล่าวไปประมาณ 2 สัปดาห์ การออกฤทธิ์ของยาเช่น tricyclic antidepressants ซึ่งยับยั้ง uptake ของ norepinephrine และ/หรือ serotonin เกิดภายในวันแรกที่ได้รับยา มีเหตุการณ์ต่อเนื่องอย่างไรจึงต้องรอถึง 2 สัปดาห์เพื่อจะเกิดผลในการรักษา ยากลุ่มใหม่หลายตัวที่ทดลองทางคลินิกแล้วว่าได้ผลในการรักษาผู้ป่วยอารมณ์ซึมเศร้า พบว่ามีกลไกการออกฤทธิ์โดยมิได้เพิ่มระดับ amine หรือยับยั้ง uptake เลย ข้อมูลเหล่านี้ทำให้เป็นที่สงสัยว่าทั้ง ECT, tricyclic antidepressants และยากลุ่มใหม่ดังกล่าวแล้วนี้มีผลในระยะยาวอย่างไรซึ่งสัมพันธ์กับผลในการรักษา ข้อมูลเท่าที่มีอยู่มีลักษณะที่ยืนยันได้ในบางเรื่องเช่น การลดจำนวน β -adrenoceptor ในสมองบางส่วน α_2 -adrenoceptor และ 5-HT receptor ก็อาจลดลง (ดู 10,30) แสดงว่าอาจมีการปรับสภาพการทำงานของ receptors ในลักษณะประสานกันระหว่างระบบของ norepinephrine, serotonin, ฮอร์โมนและสารที่หลั่งออกมาพร้อมกับ amine เหล่านี้ รวมทั้งลักษณะทางเคมี-ฟิสิกส์ของเยื่อหุ้มเซลล์เองด้วย (30)

กลไกระดับโมเลกุลที่เกิดขึ้นเมื่อมีการปรับสภาพการทำงานของ receptor ก็มีผู้ศึกษากันมาก (ดู 4,22,31,32) ตัวอย่างเช่นการควบคุมที่ β -adrenoceptor-adenylate cyclase พบว่าแม้ในการทดลองระดับเซลล์ การเพิ่ม cyclic-AMP โดย agonist จะแสดงได้เพียงชั่วคราวเท่านั้น ถึงจะยังคงมีระดับ agonist เท่าเดิม แต่ระดับของ cyclic-AMP จะลดลงมาเกือบเท่าระดับปกติภายในเวลา 30-60 นาที (รายละเอียดการควบคุมการทำงานของ adenylylase โปรดดูเอกสาร 22) การเปิด ion channels เนื่องจากการกระตุ้นที่ acetylcholine receptor ก็พบว่าเกิดการปรับสภาพการทำงานได้เช่นกันและลดการตอบสนองต่อ agonist ภายในเวลาทั้งแบบสั้น (นาที) และยาวได้ นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงได้ที่ขั้นตอนการสังเคราะห์โมเลกุลของ receptor การนำโมเลกุลเข้าไปในเยื่อหุ้มเซลล์ เมตาโบลิซึมเพื่อรักษาสภาพการทำงานของ receptor และขั้นอื่น ๆ ซึ่งทั้งหมดนี้อาจเกี่ยวข้องกับการทำงานหลายอย่างของสมอง เช่น เรื่องเกี่ยวกับการเรียนรู้ต่าง ๆ น่าจะอธิบายได้โดยการควบคุมการทำงานของ receptor เหล่านี้ (4)

บทสรุป

ตัวอย่างการศึกษาเกี่ยวกับ receptor ที่ได้กล่าวมาแล้วนี้ เป็นเพียงการพิจารณาอย่างกว้าง ๆ ว่ามีผลการศึกษาด้านใดบ้างที่มีข้อมูลเพิ่มขึ้นอย่างมากในระยะสิบกว่าปีที่ผ่านมา ทั้งนี้ยังมีการศึกษาในอีกหลายด้านที่มีได้น่ามากล่าวถึง และแน่นอนที่สุด จาก ปริมาณงานมหาศาลเหล่านี้ก็ย่อมมีคำถามได้ว่า ทั้งหมดนี้ได้ทำให้มีความรู้ความเข้าใจที่นำมาใช้ประโยชน์ได้แล้วนักน้อยเพียงใด เช่น ได้นำมาพัฒนายาใหม่ วิธีการรักษาโรคแบบใหม่ หรือการใช้ยาที่มีอยู่แล้วในการรักษาโรคอย่างมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นหรือไม่ คำตอบในเรื่องเหล่านี้ในตัวอย่างบางเรื่องที่ได้กล่าวมาแล้วจะเห็นได้ชัดเจน เช่น การแสวงหา agonist และ antagonist ที่มีเฉพาะหรือเลือกออกฤทธิ์ต่อ receptor

กลุ่มย่อยตามที่ต้องการ ซึ่งจะทำให้สามารถเลือกรักษาหรือแก้ไขเฉพาะอาการที่สัมพันธ์กับ receptor กลุ่มย่อยนั้น ๆ เป็นต้น แต่สิ่งที่สำคัญไม่น้อยไปกว่าการใช้ประโยชน์ทางการรักษาจากยา คือ การใช้ยาเพื่อเป็นเครื่องมือในการศึกษาทางสรีรวิทยา ซึ่งเราต้องยอมรับว่าได้ทำให้เราเข้าใจลักษณะการทำงานของระบบต่าง ๆ ภายในร่างกายเราเพิ่มขึ้นอย่างมากในไม่กี่ปีที่ผ่านมา แต่ก็ยังมีรายละเอียดอีกมากที่ท้าทายความสามารถของมนุษย์ให้ศึกษาต่อไป โดยหวังว่าเราจะสามารถเข้าใจมนุษย์ด้วยกันได้ดีขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Kenakin, T.P. The classification of drugs and drug receptors in isolated tissues. *Pharmacol. Rev.* 36:165-222, 1984.
2. Melchiorre, C. Highlights in receptor research. *Trends Pharmacol. Sci.* 5:253-256, 1984.
3. Snyder, S.H. Drug and neurotransmitter receptors in the brain. *Science* 224:22-31, 1984.
4. Changeux, J-P., Devillers-Thiery, A. and Chemouilli, P. Acetylcholine receptor : an allosteric protein. *Science* 225:1335-1345, 1984.
5. McKinney, M. and Richelson, E. The coupling of the neuronal muscarinic receptor to responses. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 24:121-146, 1984.
6. Salama, A.I. Editor : Presynaptic Modulation of Postsynaptic Receptors in Mental Diseases. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* Vol. 430, 1984.
7. Molinoff, P.B. α - and β -adrenergic receptor subtypes : properties, distribution and regulation. *Drugs* 28 (Suppl.2):1-15, 1984.
8. Stoof, J.C. and Kebabian, J.W. Two dopamine receptors : biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci.* 35:2281-2296, 1984.
9. Goldstein, A and James, I.F. Multiple opioid receptors : criteria for identification and classification. *Trends Pharmacol. Sci.* 5:503-505, 1984.
10. Grahame-Smith, D.G. Pharmacological adaptive responses occurring during drug therapy and in disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 6:38-41, 1985.
11. มติตร กลางกัลยา. Basic assumptions in the analysis of drug-receptor interaction. *วารสารเภสัชวิทยา* 3:1-4, 1981.
12. มติตร กลางกัลยา. หลักการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระบบสารส่งสัญญาณประสาทในสมอง. *วารสารเภสัชวิทยา* 6:145-150, 1984.

13. Laduron, P. More binding, more fancy. *Trends Pharmacol. Sci.* 4:333-335, 1983.
14. Burgisser, E. Radioligand-receptor binding studies : what's wrong with the Scatchard analysis ? *Trends Pharmacol. Sci.* 5:142-144, 1984.
15. Fowler, C.J. Receptor binding studies : yet more cause for caution. *Trends Pharmacol. Sci.* 5:498-499, 1984.
16. Bielkiewicz, B. and Cook, D. Specificity in nonspecific binding. *Trends Pharmacol. Sci.* 6:93-94, 1985.
17. Langer, S.Z. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol. Rev.* 32:337-362, 1981.
18. Laduron, P.M. Lack of direct evidence for adrenergic and dopaminergic autoreceptors. *Trends Pharmacol. Sci.* 5:459-461, 1984.
19. King, W.J. and Greene, G.L. Monoclonal antibodies localize oestrogen receptor in the nuclei of target cells. *Nature* 307:745-747, 1984.
20. Welshons, W.V., Lieverman, M.E. and Gorski, J. Nuclear localization of unoccupied oestrogen receptors. *Nature* 307:747-749, 1984.
21. Cerione, R.A., Strulovici, B., Benovic, J.L., Lefkowitz, R.J. and Caron, M.G. Pure β -adrenergic receptor : the single polypeptide confers catecholamine responsiveness to adenylate cyclase. *Nature* 306:562-566, 1983.
22. Schramm, M. and Selinger, Z. Message transmission : receptor controlled adenylate cyclase system. *Science* 225:1350-1356, 1984.
23. Nestler, E.J., Walaas, I. and Greengard, P. Neuronal phosphoprotein : physiological and clinical implications. *Science* 225:1357-1364, 1984.
24. Martin, I.L. The benzodiazepine receptor : functional complexity. *Trends Pharmacol. Sci.* 5:343-347, 1984.
25. Rubin R.P. Calcium and Cellular Secretion. Plenum Press, New York, 1982.
26. Nishizuka, Y. Turnover of inositol phospholipids and signal transduction. *Science* 225:1365-1370, 1984.
27. Berridge, M.J. and Irvine, R.F. Inositol triphosphate, a novel second messenger in cellular signal transduction. *Nature* 312:315-321, 1984.
28. Hokin, M.R. and Hokin, L.E. Enzyme secretion and the incorporation of p^{32} into phospholipides of pancreas slices. *J. Biol. Chem.* 203:967-977, 1953.

29. มหิตร์ กลางกัลยา. การใช้ยารักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟิน. วารสารเภสัชวิทยา 4:95-114, 1981.
30. Racagni, G. and Brunello, N. Transynaptic mechanisms in the action of antidepressant drugs. Trends Pharmacol. Sci. 5:527-531, 1984.
31. Harden, T.K. Agonist-induced desensitization of the β -adrenergic receptor-linked adenylate cyclase. Pharmacol. Rev. 35:5-32, 1983.
32. Black, I.B., Adler, J.E., Dreyfus, C.F., et al. Neurotransmitter plasticity at the molecular level. Science 225:1266-1270, 1984.

วารสารเภสัชวิทยา

วารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ตีพิมพ์ทุก 3 เดือน

ท่านสมาชิกทุกท่านเป็นเจ้าของวารสาร โปรดช่วยกันเสริมสร้างวารสารของเราให้ได้มาตรฐาน เพื่อเป็นผลงานและชื่อเสียงของสมาคมโดยส่วนรวม วารสารจะมีประโยชน์ต่อสมาชิกเพียงใด ขึ้นอยู่กับความร่วมมือจากท่าน วิชาเภสัชวิทยาและนักเภสัชวิทยาจะมีประโยชน์ต่อสังคมเพียงใด ขึ้นอยู่กับการกระทำของเราทุกคน

โปรดส่งบทความทางวิชาการ ข้อเสนอแนะ หรือข้อคิดเห็น อันจะเป็นประโยชน์ต่อการจัดทำวารสาร มาถึงคณะบรรณาธิการได้ตลอดเวลา สำหรับท่านที่ต้องการส่งต้นฉบับเพื่อตีพิมพ์ในวารสาร โปรดอ่าน "คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร" เพื่อที่เรื่องของท่านจะได้รับการตีพิมพ์โดยเร็ว เรื่องที่ได้รับการพิจารณาของคณะบรรณาธิการอย่างน้อยสองท่าน และจะแจ้งให้ผู้เขียนทราบภายใน 1 เดือน ถึงการรับตีพิมพ์ และ/หรือ ข้อควรแก้ไข

การอภิปราย

ไลปิด และ ไลโปโปรตีน

รศ.ภ.ญ.บังอร ณ พัทลุง

ภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ ม.มหิดล

ไลปิดหรือไขมันในกระแสโลหิต แบ่งตามสูตรโครงสร้างทางเคมี เป็น 4 ชนิด ได้แก่

1. กรดไขมัน (free fatty acid)
2. โคเลสเตอรอลและโคเลสเตอรอลเอสเทอร์ (cholesterol and cholesterol esters)
3. ไตรกลีเซอไรด์ (triglycerides)
4. ฟอสโฟไลปิด (phospholipids)

ไลโปโปรตีน คือ สารประกอบเชิงซ้อนของไขมันกับโปรตีน ทำหน้าที่ขนส่งไขมันไปสู่กระแสโลหิต และเนื้อเยื่อต่าง ๆ ของร่างกาย

ไลโปโปรตีน แบ่งออกเป็นชนิดต่าง ๆ ขึ้นอยู่กับวิธีการแยก

Electrophoresis

Ultracentrifugation

*Chylomicron

Beta (β -) lipoprotein

Prebeta (pre- β -) lipoprotein

Alpha (α -) lipoprotein

*Chylomicron

Low density lipoprotein (LDL)

Very low density lipoprotein (VLDL)

High density lipoprotein (HDL)

* ใน normal fasting serum ไม่มี chylomicron

ส่วนประกอบของไขมันและโปรตีนในไลโปโปรตีนแต่ละชนิด

Lipoprotein Fractions	ส่วนประกอบของไขมัน (%)				ส่วนประกอบโปรตีน (%)	Electrophoretic mobility
	C	CE	TG	PL		
Chylomicron	1-3	2-4	80-95	3-5	1-2	point of applications
LDL	8	37	10	22	25	β -globulin
VLDL	10	5	50-70	15-20	10	α_2 -globulin
HDL	15	22	1-5	30	45-50	α_1 -globulin

C = Cholesterol, CE = Cholesterol ester, TG = Triglycerides,

PL = Phospholipids

เอโปโปรตีน (Apoprotein) คือ ส่วนของโปรตีนที่จับอยู่กับไขมันในไลโปโปรตีน มีหลายชนิด ได้แก่ apo AI, AII, apo CI, CII, CIII, apo D และ apo E เอโปโปรตีน มีความสำคัญต่อเมตาบอลิซึมของไลโปโปรตีน

แหล่งกำเนิดและ เมตาบอลิซึมของไลโปโปรตีน

Chylomicron

สร้างที่ลำไส้เล็กจากอาหารไขมันที่ร่างกายได้รับ ทำหน้าที่ขนส่ง triglycerides ที่ได้รับจากอาหาร (exogenous triglycerides) เข้าสู่กระแสโลหิต เนื่องจากมีขนาดใหญ่ จึงทำให้พลาสมาขุ่น เริ่มปรากฏในพลาสมาภายหลังรับประทานอาหารไม่นาน ดังนั้นเมื่อเจาะเลือด ภายหลังรับประทานอาหารจะเห็นพลาสมาขุ่นเหมือนน้ำมัน chylomicron จะอยู่ในกระแสโลหิตระยะ หนึ่ง หลังจากนั้นจะถูกย่อยโดยเอ็นไซม์ post heparin lipolytic activity (PHLA) หรือ lipoprotein lipase ซึ่งจะกำจัด triglycerides ออกไป ทำให้ขนาดโมเลกุลเล็กลงและ เหลือแต่ cholesterol เป็นส่วนใหญ่ และถูกส่งไปยังตับเพื่อเผาผลาญต่อไป

VLDL และ LDL

ส่วนใหญ่สังเคราะห์ที่ตับ มีบางส่วนสังเคราะห์ที่ลำไส้เล็ก ทำหน้าที่เป็นพาหนะนำไตรกลีเซอไรด์ที่ตับสังเคราะห์ (endogenous triglycerides) เข้าสู่กระแสโลหิต VLDL จะถูกย่อยเพื่อ กำจัดเอา triglycerides ออกจากโมเลกุลในตัวเองเดียวกันกับ chylomicrons ได้ IDL (intermediate density lipoproteins) เกิดขึ้น แต่ IDL ไม่คงทนจะถูกเปลี่ยนเป็น LDL เกือบทั้งหมด

สำหรับ LDL เป็นไลโปโปรตีนที่มี cholesterol ปริมาณสูงกว่าไลโปโปรตีนชนิดอื่นๆ LDL ทำหน้าที่ขนส่ง cholesterol ไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ เพื่อใช้สร้าง cell membrane, สังเคราะห์ steroid hormones เป็นต้น

HDL

เป็นไลโปโปรตีนที่มีขนาดเล็กที่สุดมีปริมาณของไขมันและโปรตีนในอัตราส่วนที่เท่า ๆ กัน สังเคราะห์ที่ตับและที่ลำไส้เป็นบางส่วน ทำหน้าที่ขนถ่าย cholesterol จาก peripheral tissues มาสู่ตับเพื่อเปลี่ยนเป็นกรดน้ำดี และกำจัดออกจากร่างกาย มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับ เมตาบอลิซึมของ chylomicron, VLDL และ LDL

ความสำคัญทางคลินิกของ LDL และ HDL

LDL และ HDL มีหน้าที่ร่วมกันในการควบคุมสมดุลของโคเลสเตอรอลในเซลล์ LDL ทำหน้าที่ส่ง cholesterol มาให้เซลล์ถ้ามีความผิดปกติเกี่ยวกับ catabolism ของ LDL บางประการจะทำให้มี cholesterol ester สะสมอยู่ภายในเซลล์ ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิด

atherosclerosis เพิ่มอัตราเสี่ยงต่อการเกิด coronary heart disease ดังนั้น LDL จึงเป็น atherogenic factor เมื่อมีระดับสูงในเลือด ส่วน HDL ทำหน้าที่ตรงกันข้าม กำจัด cholesterol ที่เกินความต้องการออกจากเซลล์ถ้ามีระดับสูงจะเป็น protective factor แต่เมื่อมีระดับต่ำจะมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด atherosclerosis

Hyperlipidaemia and Hyperlipoproteinemia

Hyperlipidaemia ภาวะที่มีไขมันสูงในเลือด อาจเนื่องจากมี cholesterol สูง หรือ triglycerides สูงก็ได้ หรือสูงทั้งสองชนิด

Hyperlipaemia หมายถึง พลาสมามีลักษณะขุ่นหรือขาวเหมือนนํ้านม (lactescent)

Hyperlipoproteinemia ภาวะที่มีไลโปโปรตีนสูงในเลือด อาจสูงเพียงชนิดเดียว หรือมากกว่าหนึ่งชนิดก็ได้

Dyslipoproteinemia ภาวะที่มีไลโปโปรตีนในกระแสโลหิตผิดปกติมักแสดงให้เห็นได้หลายแบบ เช่น มีระดับไลโปโปรตีนสูงกว่าปกติ อาจเป็นชนิดเดียวหรือมากกว่าหนึ่งชนิด (Hyperlipoproteinemia), พหุไลโปโปรตีนที่มีส่วนประกอบและคุณสมบัติผิดปกติ (เช่น obstructive jaundice) หรือมีไลโปโปรตีนบางชนิดพร่อง (Hypolipoproteinemia)

สาเหตุของ Hyperlipoproteinemia มี 2 ประการ คือ

1. Primary hyperlipoproteinemia หรือ Familial hyperlipoproteinemia เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้มีระดับไลโปโปรตีนสูงในเลือด มักเป็นในหมู่เครือญาติ

2. Secondary hyperlipoproteinemia เกิดจากสาเหตุหลายประการ เช่น เกิดจากโรคบางอย่าง เช่น โรคไต ได้แก่ nephrotic syndrome, chronic renal failure นอกจากนี้ยังมีโรคอื่นๆ อีก เช่น hypothyroidism, gout, acute hepatitis, และโรคเบาหวาน เป็นต้น และยังพบว่าการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานเป็นระยะเวลานาน ก็เป็นสาเหตุหนึ่ง นอกจากนี้การรับประทานอาหารที่มีไขมันสูงเป็นประจำก็มีผลทำให้ระดับไลโปโปรตีนเพิ่มสูงขึ้นด้วย

ชนิดของ Hyperlipoproteinemia

องค์การอนามัยโลกได้แบ่งชนิดของภาวะ hyperlipoproteinemia ตามแบบของ Fredrickson ออกเป็น 6 ชนิด จากการแยกโดยวิธี electrophoresis

Type I Hyperchylomicronemia มี chylomicron ซึ่มีขุ่นเหมือนนํ้านม ระดับ cholesterol ในซีรัมปกติหรือลดลง ระดับ triglyceride เพิ่มขึ้นมาก

Type IIa มี beta lipoprotein เพิ่มขึ้นอย่างเดียว เป็นผลให้มีระดับ cholesterol สูงในเลือด สำหรับระดับ triglycerides ปกติ

Type IIb มีทั้ง beta- และ prebeta lipoprotein เพิ่มขึ้นผิดปกติเป็นผลให้มีทั้ง cholesterol และ triglycerides เพิ่มขึ้นกว่าปกติ อาจพบซีรัมขุ่น

Type III "Floating beta" หรือ "broad beta" pattern เกิดจากมี abnormal lipoprotein คือ IDL เมื่อแยกโดยวิธี electrophoresis จะเห็นแถบของ beta- และ prebeta lipoprotein รวมเป็นแถบเดียวกัน type นี้จะพบทั้ง cholesterol และ triglycerides เพิ่มขึ้นทั้งสองชนิด ซีรัมมีลักษณะขุ่น

Type IV มี prebeta lipoprotein เพิ่มขึ้น เป็นผลให้มีระดับ triglycerides เพิ่มขึ้น ส่วนระดับ cholesterol ปกติ ซีรัมมีลักษณะขุ่น

Type V Prebeta-hyperlipoproteinemia and Hyperchylomicronemia ตรวจพบ chylomicron และมี prebeta เพิ่มขึ้นผิดปกติ เป็นผลให้มีระดับ triglycerides สูงมาก

สำหรับ Type I, III, V พบน้อยมาก Types ที่พบบ่อยคือ Type IV, IIb และ IIa

สำหรับการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันและไลโปโปรตีนที่พบในโรคต่างๆ จะเสนอในที่ประชุม

การวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการ

การวินิจฉัยภาวะ Hyperlipoproteinemia ควรทำการทดสอบดังต่อไปนี้

1. ดูลักษณะซีรัมและทำ chylomicron test
2. ทหาระดับ cholesterol และ triglycerides
3. ทำ lipoprotein electrophoresis ในรายที่สงสัย familial hyperlipoproteinemia
4. ทหาระดับ HDL-cholesterol, LDL-cholesterol เพื่อดูอัตราความเสี่ยงต่อการเกิดโรค coronary heart disease

บรรณานุกรม

1. Davidsohn I, Henry RJ. Todd-Sanford. Clinical Diagnosis By Laboratory Methods. Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1974, 15th Ed.
2. Greten H., Lang PD, Schettler G. Lipoproteins and Coronary Heart Diseases. Gerhard Witzstrock Publishing, New York, 1980.
3. Havel RJ. Symposium on Lipid Disorder. The Medical Clinics of North America. W.B. Saunder Philadelphia, 66,2, 1982.
4. บังอร ฅ พัทลุง ไลปิดและไลโปโปรตีน. พิมพ์ที่คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2526.

ยาป้องกันและรักษาโรคไวรัส

รศ.พ.ญ. จันทพงษ์ วะลี

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

วิธีการป้องกันโรคไวรัสที่ได้ผลดีที่สุด คือ การใช้วัคซีน วัคซีนจะกระตุ้น protective antibody ซึ่งเป็นแอนติบอดีต่อส่วนประกอบชั้นนอกสุดของไวรัส การให้วัคซีนจะต้องให้ไว้ล่วงหน้าประมาณ 1 เดือน เพื่อให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีเตรียมไว้ เมื่อได้รับเชื้อเข้าสู่ร่างกาย แอนติบอดีจะจับกับไวรัสทำให้เชื้อไวรัสไม่สามารถเข้าในเซลล์ ไม่มีการติดเชื้อ แต่ถ้าให้วัคซีนช้าเกินไป เชื้อไวรัสเข้าเซลล์แล้วก็จะกันการติดเชื้อต่อไปไม่ได้ วัคซีนตัวเป็นจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันผ่านเซลล์ร่วมด้วย เมื่อเชื้อไวรัสเข้าสู่เซลล์ จะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ ยีนของไวรัสจะควบคุมให้เซลล์สร้างโปรตีนและเอนไซม์ต่างๆ ที่จำเป็นในการเพิ่มจำนวนของไวรัส สร้างโปรตีนและเพิ่มกรดนิวคลีอิกที่เป็นยีนของไวรัส แล้วประกอบส่วนต่างๆ เข้าด้วยกันเป็นไวรัสตัวใหม่ออกจากเซลล์ไปยังเซลล์อื่นต่อไป ถ้าเป็นไวรัสชนิดที่มีซองหุ้ม (enveloped virus) ก็จะออกจากเซลล์โดยได้ nuclear membrane หรือ cytoplasmic membrane เป็นซองหุ้ม

ในระยะเวลาที่ไวรัสเข้าไปเพิ่มจำนวนในเซลล์ จนถึงเดินทางออกจากเซลล์เดิมไปสู่เซลล์ใหม่ สามารถจะป้องกันหรือรักษาได้โดยสารบางอย่าง ที่สำคัญคือ interferon (IFN) และยารักษาโรคไวรัส (antiviral drugs)

การใช้สารอินเตอร์เฟอรอนในการป้องกันและรักษาโรคไวรัส

อินเตอร์เฟอรอนเป็นสารกลัยโคโปรตีนโมเลกุลเล็กๆ ที่เซลล์สร้างขึ้นเมื่อมีตัวชักนำ เช่น มีการติดเชื้อไวรัสหรือจุลินทรีย์ชนิดอื่นหรือได้รับการกระตุ้นด้วยสารเคมีบางชนิดโดยเฉพาะสารที่มีโครงสร้างเป็นอาร์เอ็นเอสายคู่

คุณสมบัติที่สำคัญของอินเตอร์เฟอรอนก็คือ สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสได้กว้างขวางหลายชนิด โดยไม่ทำอันตรายต่อเซลล์ อินเตอร์เฟอรอนนี้เป็นตัวที่มีบทบาทสำคัญในการทำให้เราห่างไกลจากโรคไวรัส นอกจากนี้อินเตอร์เฟอรอนยังมีฤทธิ์อื่นๆ อีก เช่น กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันให้ทำหน้าที่กำจัดเซลล์แปลกปลอมได้ดีขึ้น ดังในตารางที่ 1

ข้อจำกัดของอินเตอร์เฟอรอนก็คือ อินเตอร์เฟอรอนจะออกฤทธิ์ป้องกันหรือยับยั้งการติดเชื้อไวรัสได้เฉพาะ เซลล์สปีชีส์เดียวกับที่สร้างอินเตอร์เฟอรอนเท่านั้น ดังนั้นถ้าจะนำมาเป็นยารักษาหรือป้องกันโรคในคนก็จะต้องใช้อินเตอร์เฟอรอนที่ผลิตจากเซลล์ของคนเท่านั้นและต้องให้ในปริมาณสูง

ปัจจุบันแบ่งตามลักษณะแอนติเจนของอินเตอร์เฟอรอนได้เป็น 3 ชนิด คือ

α interferon สร้างโดย lymphocyte และ null cell เตรียมจากเซลล์เม็ดเลือดขาวของคนปกติหรือเตรียมจากเซลล์เพาะเลี้ยงพวก lymphoblastoid cell line

ตารางที่ 1. การออกฤทธิ์ของ IFN

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1. Antiviral action | 7. Enhancement of cytotoxicity of lymphocytes |
| 2. Antitumor action | 8. Influence on subsequent production of interferon |
| 3. Immunoregulatory action | 9. Hormone-like activation of cells |
| 4. Cell growth inhibition | |
| 5. Alteration of cell membranes | |
| 6. Macrophage activation | |

β interferon สร้างโดย epithelial cell และ fibroblast cell
เตรียมจากเซลล์เพาะเลี้ยงประเภท human fibroblast

γ interferon สร้างโดย T lymphocyte ร่วมกับ macrophage เตรียมได้
จากการกระตุ้น T lymphocyte ที่นำมาเพาะเลี้ยงต่อเนื่อง

การพัฒนาอีกขั้นหนึ่งของการผลิตอินเตอร์เฟอรอนก็คือ การแยก mRNA มาสังเคราะห์
DNA ส่วนที่เป็นยีนสร้างอินเตอร์เฟอรอน แล้วนำชิ้น DNA นั้นมาใส่ในแบคทีเรียพวก E. coli หรือ
yeast หรือเซลล์เพาะเลี้ยงอื่นๆ ให้มีการผลิตอินเตอร์เฟอรอนจำนวนมากๆ ขึ้นแต่ละทุนน้อย

ระยะนี้ยังเป็นระยะของการทดลองรักษาด้วยอินเตอร์เฟอรอนสำหรับโรคไวรัสและมะเร็ง
บางโรค ใช้ป้องกันโรคติดเชื้อบางอย่างโดยเฉพาะไวรัสระบบหายใจ การใช้อินเตอร์เฟอรอนจำนวนมากและนาน
จะมีข้อไม่พึงประสงค์บางอย่าง เช่น ไข้ เม็ดเลือดขาวต่ำ อ่อนเพลีย

การสร้างตัวชักนำอินเตอร์เฟอรอนเพื่อนำมาใช้กระตุ้นให้ร่างกายสร้างอินเตอร์เฟอรอนนั้น
เคยมีผู้สนใจศึกษา แต่พบว่าไม่ได้ผล

การป้องกันรักษาด้วยยาด้านไวรัส

ความรู้เรื่องยาด้านไวรัสค่อนข้างพัฒนาช้า ทั้งนี้เพราะความสำเร็จส่วนใหญ่เกิดจากการใช้
วัคซีน การศึกษาค้นคว้าจึงมุ่งไปทางด้านวัคซีนมากกว่า แต่ก็มีบางโรคที่มีปัญหาในการผลิตวัคซีน ดัง
เช่น ไวรัสกลุ่มเฮอร์ปีส ซึ่งมีระยะแฝงตัวสงบในเซลล์ และทำให้เกิดอาการโรคเป็นๆ หายๆ ซ้ำยังมี
หลักฐานว่าอาจเป็นสาเหตุของมะเร็ง ความพยายามผลิตยาส่วนใหญ่จึงเป็นยาสำหรับรักษาโรคติดเชื้อ
ไวรัสกลุ่มเฮอร์ปีส

ในเรื่องไวรัสระบบหายใจก็เช่นกัน แม้จะมีวัคซีนสำหรับไขหวัดใหญ่ แต่เชื้อไขหวัดใหญ่ก็
มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะแอนติเจนอยู่ตลอดเวลา วัคซีนป้องกันไขหวัดใหญ่จะต้องเปลี่ยนเชื้อสายให้ทันสมัย
มิฉะนั้นจะไม่สามารถคุ้มกันโรคได้ การใช้ยาด้านไวรัสจึงอาจได้ประโยชน์กว่า

เชื้อไวรัสก่ออาการหวัด มีสาเหตุเป็นร้อยละ 89 หักป นอกจากนี้อาจมีโคโรนาไวรัส, อะดีโน, พาราอินฟลูเอนซ่า และเอนเทอโรไวรัส หักปต่างๆ การผลิต วัคซีนจึงทำได้ยาก การศึกษาจึงมุ่งไปในทางใช้อินเตอร์เฟอรอนหรือยาต้านไวรัสใหม่ๆ

คุณสมบัติของยาต้านไวรัสที่ดีควรมีดังนี้

1. มีประสิทธิภาพฆ่าเชื้อไวรัสได้สูง โดยมีอาการข้างเคียงน้อย
2. เลือกทำลายหรือยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสเท่านั้น ไม่ทำให้เซลล์ของโฮสต์ผิดปกติหรือมีอันตราย
3. สามารถละลายได้ดี ซึมซาบเข้าในส่วนต่างๆ ของร่างกายได้
4. มีฤทธิ์กระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายน้อยมากหรือไม่มี
5. ออกฤทธิ์กว้างขวางต่อไวรัสได้หลายชนิด

ในปัจจุบันยาที่อยู่ในอุดมคติดังกล่าวยังไม่มี ที่ใช้กันอยู่และได้ผลคือ ยาสำหรับรักษาและ ป้องกันไข้หวัดใหญ่ "อะแมนตาดีน", ยารักษาโรคกลุ่มเฮอร์พีส์ ได้แก่ "ไอโดอกูรีดีน", "อะรา-เอ" และ "อะซัยโคลเวีย" สำหรับกลุ่มที่เลิกใช้ไปแล้วคือ "เมโธซาโซน" ซึ่งเคยใช้ป้องกันไข้ทรพิษและ รักษาอาการแทรกซ้อนจากการปลูกฝี

อะแมนตาดีน และริแมนตาดีน

(Amantadine : 1-adamantanamine hydrochloride)

(Rimantadine : 2-methyl-1-adamantane methylamine hydrochloride)

ยานี้เป็นสารสังเคราะห์ที่ออกฤทธิ์ป้องกันการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่หักปเอ โดยขัดขวางการ ปลดปล่อยกรดนิวคลีอิก จากโปรตีนที่หุ้ม (uncoating) ยานี้ถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้ทางปากและถูก ขับถ่ายออกทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง

ประโยชน์ที่ใช้

ใช้ป้องกันโรคที่เกิดจากไข้หวัดใหญ่หักปเอ (Influenza A virus) โดยให้กินทันทีใน ขณะที่มีการระบาดหรือเมื่อไปสัมผัสใกล้ชิดกับผู้ป่วยไข้หวัดใหญ่ ยานี้จะออกฤทธิ์ป้องกันได้ทันทีและสามารถ ป้องกันการติดเชื้อได้แม้จะเป็นเชื้อสายใหม่ ในขณะที่ถ้าติดเชื้อจะต้องเลือกวัคซีนที่ตรงกับเชื้อที่ระบาด และต้องฉีดให้ 1-2 เดือน จึงจะมีภูมิคุ้มกันเกิดขึ้น

ในรายที่ป่วยเป็นไข้หวัดใหญ่ ถ้าให้รับประทานยานี้จะช่วยให้ทุเลาเร็วขึ้น

พบว่าเชื้อไข้หวัดใหญ่เชื้อสาย H_3N_2 บางสายพันธุ์คือยานี้

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

อาการที่ไม่พึงประสงค์จากยานี้ไม่รุนแรง ส่วนมากพบอาการผิดปกติของระบบประสาทส่วน กลาง ได้แก่ นอนไม่หลับ ตามืด ตาพร่า ซึมเศร้า มือสั่น บางรายมีคลื่นไส้ อาเจียน ปากแห้ง ปัส-

สาวะบ่อย อาจเกิดผื่นผิวหนัง อาการมักจะเกิดขึ้นในสัปดาห์แรกของการใช้ยา และถ้ามีอาการแล้วหยุดยาก็จะหาย

รูปของยา ขนาด และวิธีใช้

อะแมนตาดีน ฮัยโดรคลอไรด์ มีชื่อการค้าว่า ซิมเมเทริล (Symmetrel) และอะแมนตาดีน ชนิดแคปซูลขนาด 100 มก. ชนิดน้ำเชื่อมมี 50 มก. คือ 5 ซีซี

ถ้าใช้เพื่อหวังผลป้องกันไข้หวัดใหญ่ เช่นในระหว่างที่มีการระบาด ให้พร้อมกับฉีดวัคซีน และให้ติดต่อกันอย่างน้อย 30 วัน

ข้อควรระวัง

ไม่ควรใช้ในคนตั้งครรภ์ คนชรา และคนที่เป็โรคประสาทอยู่เดิม

ยายับยั้งฟิริมิดีนและพิวรีนนิวคลีโอไซด์ (Pyrimidine and purine nucleoside inhibitors)

ในการเพิ่มจำนวนของไวรัสพหุคีเอนเอ จำเป็นต้องมีการนำสารพวกพิวรีน (purine) และฟิริมิดีน (pyrimidine) เข้าไปประกอบเป็นดีเอ็นเอ ของไวรัส อาจใช้ยาบางอย่างที่มีลักษณะคล้ายกับพิวรีนหรือฟิริมิดีนในการยับยั้งการสังเคราะห์ดีเอ็นเอของไวรัสได้ สารกลุ่มนี้มีหลายตัวที่เวลานำมารักษาโรคติดเชื้อไวรัสกลุ่มเฮอร์ปีส

ไอดอกูริดีน (Idoxuridine)

ไอดอกูริดีนเป็นสารอนุพันธ์ของธัยมิดีน (thymidine) ที่มีกลุ่มฮาโลเจน คือ ไอโอ-โดคอยู่ด้วย ยาที่เป็นยาตัวแรกที่ทำให้ผลดีในการรักษาการอักเสบและแผลที่กระจกตาซึ่งเกิดจากการติดเชื้อเฮอร์ปีส เหมาะที่จะใช้เป็นยาภายนอกเท่านั้น เคยมีผู้ศึกษาฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำหวังผลในการรักษาโรคสมองอักเสบจากเชื้อเฮอร์ปีส หรือโรคอื่นที่มีอาการรุนแรงแต่พบว่ามิได้มีพิษข้างเคียงสูงและไม่เห็นผลในการรักษา

ยาไอดอกูริดีนเมื่ออยู่ในรูปสารละลายจะคงทนอยู่ได้ประมาณ 6 เดือน ที่อุณหภูมิห้อง ยาอาจถูกทำลายได้ง่ายถ้าถูกแสงสว่างและความร้อน จึงควรเก็บในตู้เย็น ถ้ายาอยู่ในรูปขี้ผึ้งจะเก็บไว้ได้นานถึง 2 ปี โดยไม่ต้องเก็บไว้ในตู้เย็น

ประโยชน์ที่ใช้

ยาที่ใช้สำหรับรักษาการอักเสบที่บริเวณกระจกตา (keratitis) ที่เกิดจากเชื้อเฮอร์ปีส ซึ่งจะมีลักษณะเฉพาะเมื่อหยอดสีเรืองแสง จะเห็นแผลที่กระจกตาเป็นรอยมีกิ่งก้านเหมือนรากไม้ (dendritic ulcer)

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

ยานี้อาจทำให้เกิดการอักเสบเพื่อให้หยอดหรือป้ายตา มีอาการบวมแดง คัน แสบเคืองตา ยาจะกีดการเจริญของเซลล์อีพิเทลิอัล (epithelial cell) แผลหายช้าลงเมื่อใช้ไปนานๆ เชื้อ-
เฮอร์ปีส์อาจเกิดต้อมาได้

ถ้าให้เข้าหลอดเลือดดำ จะมีพิษค่อนข้างรุนแรง กีดการทำงานของไขกระดูก ทำให้ซีด
จำนวนเม็ดเลือดขาวลดลง หม่วรง มีพิษต่อดับ และมีผลต่อตัวอ่อนในครรภ์ได้

รูปของยา

ไอดอกยูริดีน ชนิดน้ำหยอดตา (Idoxuridine eye solution) มีในขนาดความเข้ม
ขึ้น 0.1% ถ้าเป็นชนิดขี้ผึ้งมีขนาด 0.5%

ชื่อการค้า คือ เดนดริด (Dendrid), เฮอร์พิดู (Herpedu) และเฮอร์เพล็กซ์
(Herplex) มีสารละลายไอดอกยูริดีนอยู่ 0.1%

ถ้าเป็นชนิดขี้ผึ้ง (Herplex) มีไอดอกยูริดีนอยู่ 0.5%

ถ้าเป็นเฮอร์พิดูซี (Herpidu C) ชนิดขี้ผึ้ง ประกอบด้วยยาไอดอกยูริดีน 0.25% และ
และคลอแรมเฟนิคอล (chloramphenicol) 1%

ขนาดและวิธีใช้

ถ้าใช้ไอดอกยูริดีนชนิดสารละลาย 0.1% ให้ใช้หยอดตา 1 หยดทุกชั่วโมงในเวลากลาง-
วัน และทุก 2 ชั่วโมงในเวลากลางคืน จนกระทั่งอาการดีขึ้นชัดเจน หลังจากนั้นให้หยอด 1 หยดทุก
2 ชั่วโมงในเวลากลางวันและทุก 4 ชั่วโมงในเวลากลางคืน

ถ้าใช้ในรูปแบบขี้ผึ้งให้ป้ายตาทุก 4 ชั่วโมงในเวลากลางวัน ป้ายครึ่งหนึ่งก่อนนอนและควรใช้ยา
ป้ายต่อไปอีก 3-5 วันหลังจากที่แผลหายแล้ว

ข้อควรระวัง

ยานี้อาจมีผลต่อทารกในครรภ์ ไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์ และในผู้ป่วยที่เป็นแผลลึกที่ในกระ-
จกตา (deep stromal corneal ulcer)

อะดีนิน อะราบินอไซด์, หรือ ไวดาราบิน, หรือ อะรา-เอ

(Adenine arabinoside; Vidarabine; Ara-A (9-β-D-arabinofuranosyladenine))

ยานี้เป็นยาที่ให้ผลในการรักษาเชื้อไวรัสกลุ่มเฮอร์ปีส์ได้ดีมาก ออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์
ดีเอ็นเอโพลีเมอเรสของไวรัส (viral DNA polymerase) ยานี้จะละลายน้ำได้ยากเพื่อเข้าสู่ร่างกาย
แล้วจะถูกเปลี่ยนเป็นสารอะรา-ฮัยโปแซนทีน (Ara-hypoxanthine) ซึ่งละลายได้ดี แต่มีฤทธิ์ต่อ-
ต้านไวรัสน้อยกว่า อะรา-เอ

ประโยชน์ที่ใช้

ใช้ได้ผลดีในการติดเชื้อไวรัสกลุ่มเฮอร์ปีส ทั้งในรายที่เป็นแผลที่กระจัดกระจาย รายที่มีการติดเชื้อทั่วร่างกายรุนแรงโดยเฉพาะในทารกแรกเกิดและในผู้ป่วยที่ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง และให้ผลดีมากในรายที่สมองอักเสบจากเชื้อเฮอร์ปีส ซิมเพล็กซ์

ในโรคสุกใส งูสวัดที่มีอาการรุนแรง หรือทารกที่ป่วยจากการติดเชื้อไซโตเมกัลโล ไวรัสนี้จะช่วยในการรักษาได้

ในโรคไวรัสตับอักเสบบี พบว่าได้ผลในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสเช่นกัน

ฤทธิ์และการไม่พึงประสงค์

มีน้อยเมื่อเทียบกับไอโดอกูรีดิน หรือซิดอราบินที่เคยใช้กันมาก่อน แต่อาจพบได้ถ้าใช้อะรา-เอเป็นจำนวนมากและให้อยู่นาน คือ อาการเบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน อ่อนเพลีย ยานี้กดการทำงานของไขกระดูก และอาจทำให้มีการอักเสบของหลอดเลือดดำในบริเวณที่หย่า

รูปของยา

อะรา-เอ หรือชื่อการค้าว่า ไวรา-เอ (Vira-A) มี 2 รูป คือ

ชนิดเป็นขี้ผึ้งป้ายตา มีตัวยาอะรา-เอ อยู่ 3% และชนิดสารละลายขวดละ 500 มก.

เป็นน้ำขุ่นสีขาวสำหรับผสมกับน้ำเกลือหยดเข้าหลอดเลือด

ขนาดและวิธีใช้

ถ้าเป็นขี้ผึ้งป้ายตา ใช้ในกรณีเดียวกับไอโดอกูรีดิน แต่ยานี้จะให้ผลดีกว่า ไม่ใคร่มีอาการข้างเคียง แผลหายเร็วขึ้น วิธีใช้เช่นเดียวกับไอโดอกูรีดิน ระยะแรกให้ป้ายตาบ่อยๆ ทุก 2-4 ชั่วโมง จนทุเลา และควรใช้ยาต่อหลังจากที่แผลหายแล้ว 3-7 วัน รวมเวลารักษาจะนานราว 2-3 สัปดาห์

ถ้าเป็นชนิดสารละลาย ยานี้ละลายน้ำยากจึงต้องผสมน้ำเกลือหยดเข้าหลอดเลือดๆ ขนาดในน้ำเกลือ ไม่เกิน 5 มก./มล. ขนาดที่ใช้ 15 มก./น้ำหนักตัว 1 กก./วัน แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง ให้นานราว 10 วัน

อย่างไรก็ดี การใช้ยาในระยะแรกของโรคจะช่วยให้ผลการรักษาดี ถ้าเริ่มให้ยาเมื่อผู้ป่วยมีอาการมากแล้ว จะได้ผลน้อยลง

ข้อควรระวัง

ยาชนิดเข้าหลอดเลือด ไม่ควรใช้กับหญิงมีครรภ์ และผู้ป่วยที่มีกรดยูริกสูง เช่น เป็นโรคเก๊าท์, ผู้ป่วยที่มีไตผิดปกติต้องระวังเป็นพิเศษ

อะซัยโคลเวีย หรือ อะซัยโคลกัวโนซีน

(Acyclovir; acycloguanosine (9-[2-hydroxyethoxy methyl] guanine))

ยานี้เป็นยารักษาโรคติดเชื้อเฮอร์ปีส์ที่ค้ำคอที่สุดตัวหนึ่งที่มีใช้กันในเวลานี้ ยาจะออกฤทธิ์ผ่านเข้าสู่เซลล์ที่ติดเชื้อได้ดีกว่าเซลล์ปกติ, อะซัยโคลเวียจะถูกเปลี่ยนรูปเป็นอะซัยโคลเวีย โมโนฟอสเฟต, -ไดฟอสเฟต และ -ไตรฟอสเฟตด้วยเอนไซม์ที่มีในเซลล์ของไวรัส ยาที่เปลี่ยนรูปนี้จะออกฤทธิ์โดยยับยั้งเอนไซม์ดีเอ็นเอโพลีเมอเรสของไวรัส (viral DNA polymerase) ดังนั้นจึงสามารถออกฤทธิ์ต่อไวรัสโดยไม่ทำอันตรายต่อเซลล์ปกติ

ประโยชน์ที่ใช้

ยานี้ใช้ได้ดีกับการติดเชื้อไวรัสกลุ่มเฮอร์ปีส์ ใช้ในการรักษาแผลที่กระจุกตาซึ่งเกิดจากการติดเชื้อเริม และงูสวัดบริเวณตา ใช้รักษาการติดเชื้อไวรัสกลุ่มเฮอร์ปีส์ที่มีอาการรุนแรงในผู้ป่วยที่ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องอยู่เดิม และในทารกแรกเกิด, ในรายที่มีอาการสมองอักเสบจากเชื้อเฮอร์ปีส์, และอาจใช้ได้ในการติดเชื้อเริมบริเวณอวัยวะสืบพันธุ์และผิวหนัง

ฤทธิ์และอาการไม่พึงประสงค์

มีน้อยมาก เมื่อเทียบกับยาดูอื่น แต่อาจมีอาการข้างเคียง มีการอักเสบของผิวหนังบริเวณที่ทายาหรือยาซึมจากหลอดเลือด เนื่องจากยาที่ละลายมีฤทธิ์เป็นด่างแรง (pH.11) อาจมีผลต่อการทำงานของไต, ตับ, มีอาการทางสมอง และการกดไขกระดูก พบได้ในคนไข้ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง แต่ยังไม่ได้ยืนยันว่าเป็นผลจากยานี้

รูปของยา

อะซัยโคลเวีย มีชื่อการค้าว่า โซวีแรกซ์ (zovirax) ปัจจุบันในบ้านเรามีขายอยู่ 4 รูป คือ ขี้ผึ้ง 3% บ้ายตา, ผงแห้งสำหรับละลายน้ำผสมน้ำเกลือฉีดเข้าหลอดเลือดดำขนาดหลอดละ 100 มก., ยาเม็ดกินขนาดเม็ดละ 200 มก. และครีม 5% ทาผิวหนัง ขนาดหลอดละ 10 กรัม

ขนาดและวิธีใช้

การใช้ขี้ผึ้งบ้ายตา เช่นเดียวกับอะรา-เอ คือให้ป้ายตามบ่อยๆ ทุก 2-3 ชั่วโมง ในสัปดาห์แรก แล้วป้ายห่างเป็น 3-4 ชั่วโมงจนทุเลา ควรป้ายต่อเมื่อแผลหายแล้วอีกราว 1 สัปดาห์

อะซัยโคลเวียในรูปผงแห้งทนทานในอุณหภูมิห้องและที่เย็น แต่ถ้าละลายน้ำแล้วจะเสื่อมคุณภาพง่าย ต้องรีบใช้ภายใน 8 ชั่วโมง ขนาดที่ใช้ คือ 15 มก./น้ำหนักตัว 1 กก./วัน หรือ 1500 มก./ขนาดผิวหนัง 1 ตารางเมตร/วัน ผสมในน้ำเกลือ แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง นาน 5-7 วัน

ยากิน แนะนำให้ใช้สำหรับรายที่เป็นเริมที่อวัยวะสืบพันธุ์มาไม่เกิน 5 วัน จะช่วยให้โรคหายเร็ว และระยะเวลาการเกิดโรคซ้ำห่างออกไป แต่ในการศึกษาบางแห่งพบว่าไม่มีผลต่อการเกิด

โรคซ้ำ ให้กินครั้งละ 1 เม็ด วันละ 5 ครั้ง ทุก 4 ชั่วโมง โดยเว้นในช่วงเวลาพักผ่อนนอนหลับให้นาน 5 วัน ถ้าอาการรุนแรงอาจต้องให้นานกว่านี้ หรือถ้าคนไข้ทำอะไรที่ทำหน้าที่ไม่ปกติ อาจต้องลดขนาดยาลง

ยาทาผิวหนังในรูปครีม ใช้ได้ทั้งเริ่มที่อวัยวะสืบพันธุ์ ริมฝีปากและผิวหนังส่วนอื่น พบว่าทำให้รอยโรคหายเร็วขึ้น

ยากลุ่มนี้ ยังมีราคาสูงในปัจจุบัน การแนะนำสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย จึงต้องพิจารณาเศรษฐกิจของผู้ใช้เป็นสำคัญ โดยเฉพาะในเรื่องยากิน และยาทาผิวหนัง ในรายที่มีได้มีอาการรุนแรง

การใช้ยาสำหรับไวรัสกลุ่มเฮอร์ปีส แสดงไว้ในตารางที่ 2

ยาด้านไวรัสที่เคยใช้แต่เวลาที่ไม่ใช่แล้ว

เมธิซาโซน (Methisazone)

ยานี้เดิมทีเคยใช้เป็นยารักษาโรคเรื้อน ต่อมาใช้สำหรับป้องกันโรคฝีดาษ และใช้รักษาอาการแทรกซ้อนรุนแรงที่เกิดขึ้นหลังปลูกฝี

เนื่องจากปัจจุบัน องค์การอนามัยโลกได้ประกาศว่า ได้กำจัดไข้ทรพิษได้โดยเด็ดขาด และไม่ต้องปลูกฝีแล้ว ยานี้จึงไม่ได้ใช้

ซัยโตซีน อะราบินโนไซด์ หรือ ซัยตารามีน

(Cytosine arabinoside; Cytarabine)

ยานี้เป็นยารักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว และมีฤทธิ์ในท้องทดลองสามารถทำลายเชื้อไวรัสกลุ่มดีเอนเอ จึงมีผู้ศึกษาทดลองรักษาโรคติดเชื้อเฮอร์ปีส แต่ขนาดที่ใช้รักษาและขนาดเป็นพิษใกล้เคียงกันมาก ในปัจจุบันมีอะซัยโคลเวียและอะราเอทีดีผลดีกว่า ยานี้จึงไม่ใช้รักษาโรคไวรัส

ยารักษาโรคไวรัสตัวอื่นๆ

ยาเหล่านี้บางอย่างมีจำหน่ายในท้องตลาดบางอย่างยังอยู่ในระยะศึกษาทดลอง แต่ผลการศึกษาทดลองยังไม่เป็นที่ยอมรับกันกว้างขวาง

ไรบาวิริน หรือ ไวราโซล

(Ribavirin; Virazole (1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide)

เป็นยาที่สังเคราะห์ขึ้น และพบว่าออกฤทธิ์ต่อไวรัสทั้งชนิดดีเอนเอ และอาร์เอนเอ ขนาดที่ใช้ให้กินขนาดวันละ 600 มก.-1000 มก. สามารถป้องกันไข้หวัดใหญ่ได้ ยานี้ยังอยู่ระหว่างการศึกษา

ตารางที่ 2 ยารักษาโรคไวรัสกลุ่มเฮอร์ปีส

โรค	ยาที่ใช้
อีสุกอีใส ผู้ที่ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง	ACV 1500 mg/m ² เข้าหลอดเลือดแบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง ทุกวันนาน 7 วัน หรือ Ara - A 10 mg/kg เข้าหลอดเลือด แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง ทุกวันนาน 5 วัน หรือ/และ IFN α 3.5 X 10 ⁵ μ /kg เข้ากล้ามเนื้อทุก 12 ชั่วโมง 2 วัน และ 1.75 X 10 ⁵ μ /kg ทุกวัน 3 วัน
งูสวัด คนปกติ ผู้ที่ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง	40% IDU ใน DMSO ทาที่รอยแผลจนกว่าไม่มีรอย ใหม่ขึ้น (ยังไม่ใช้กันทั่วไป) Ara - A 10 mg/kg หยดเข้าหลอดเลือดทุก 12 ชั่วโมง ทุกวัน 5 วัน หรือ ACV 1500 mg/m ² เข้าหลอดเลือด แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง 7 วัน หรือ/และ IFN α 5.1 X 10 ⁵ μ /kg เข้ากล้ามเนื้อ แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง 2 วัน และ 2.6 X 10 ⁵ μ /kg เข้ากล้ามเนื้อทุกวัน 5 วัน
เริม แผลอวยวะสืบพันธุ์, ผิวหนัง ตาอักเสบจากเชื้อเริมหรืองูสวัด	5% ครีม ACV ทาวันละ 5 ครั้ง 5 วัน 3% ขี้ผึ้ง ACV หรือ 3% ขี้ผึ้ง Ara - A บ้ายตาทุก 2 ชั่วโมง 7 วัน หรือ 2 - 3 สัปดาห์ หรือ 0.1% ยาหยอดตา IDU ทุก 1 - 2 ชั่วโมง 7 วัน หรือ 2 - 3 สัปดาห์ หรือ 0.5% ขี้ผึ้ง IDU บ้ายตาทุก 2 - 4 ชั่วโมง 7 วัน หรือ 2 - 3 สัปดาห์
การติดเชื้อเริมรุนแรง, สมองอักเสบ หรือในผู้ที่ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่อง	AVC 250 mg/m ² เข้าหลอดเลือดทุก 8 ชม. นาน 7 วันหรือ Ara - A 10 mg/kg เข้าหลอดเลือดทุกวัน 7 วัน

โทรมันตาดีนไฮโดรคลอไรด์ (Tromantadine hydrochloride)

ยาที่มีฤทธิ์ในการขัดขวางขบวนการผ่านเข้าสู่เซลล์ของไวรัส มีบางรายงานว่าใช้รักษาโรคเริ่มที่ผิวหนังได้ มีชื่อการค้าว่า ไวรูเมซ (Virumerz) เป็นรูปครีมทาภายนอกรักษาโรคเริ่ม

ฟอสคาร์เน็ต หรือ ไตรโซเดียมฟอสโฟโนฟอร์เมต
(Foscarnet; Trisodium phosphonoformate)

ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ดีเอ็นเอโพลิเมอเรสของไวรัส มีผู้ศึกษาทำเป็นครีม 2-4% ทาภายนอกรักษาโรคเริ่มที่ผิวหนัง

โมรอกซิดีนไฮโดรคลอไรด์ (Moroxydine hydrochloride)

ยาที่ออกฤทธิ์ขัดขวางการเพิ่มจำนวนของไวรัสทั้งชนิดดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ จะให้ผลในแง่ป้องกันดีกว่ารักษา มีผู้ใช้สำหรับไข้หวัดใหญ่ และการติดเชื้อเริ่ม แต่การศึกษายังไม่กว้างขวางนัก ยาที่จำหน่ายในชื่อการค้าว่า ไบโมลิน (Bimolin) ชนิดกินวันละ 3 ครั้ง ครั้งละ 200-400 มก. นาน 5-7 วัน

ยากระตุ้นระบบภูมิคุ้มอินโนซิเพลกซ์ (Inosiplex)

ยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นเซลล์ระบบภูมิคุ้ม อาจมีผลช่วยทำให้โรคไวรัสทุเลาเร็วขึ้น แต่ก็ยังอยู่ในระยะศึกษาบริษัทผู้ผลิตอ้างว่าได้ผลต่อไวรัสหลายตัวทั้งอาร์เอ็นเอและดีเอ็นเอ

ยาที่จำหน่ายในชื่อการค้าว่า ไอโซพรีโนซีน (Isoprinosine) มีในรูปแคปซูล หลอดละ 500 มก. และน้ำเชื่อมมียา 250 มก. ใน 5 มล. ขนาดใช้ 50 มก./น้ำหนักตัว 1 กก./วัน แบ่งให้ 3-4 ครั้ง

เลวาไมโซล (Levamisole)

ยาที่มีฤทธิ์เป็นยาถ่ายพยาธิ แต่พบว่าออกฤทธิ์กระตุ้นเซลล์ระบบภูมิคุ้ม จึงมีผู้นำมาใช้สำหรับโรคไวรัสบางโรค แต่ผลก็ยังอยู่ในการทดลอง บางรายงานว่ารักษาเริ่มที่ผิวหนัง และกระดูกทุเลาเร็วขึ้น แต่ไม่ได้ผลในด้านป้องกัน

ยาที่มีชื่อการค้าว่า เดคาริส (Decaris)

กรดไลโปนิวคลีอิก (Liponucleic acid)

ยาที่มีโครงสร้างกระตุ้นให้เซลล์สร้างอินเตอร์เฟอรอน จึงมีผู้นำมาใช้รักษาและป้องกันโรคไวรัส แต่ผลของยายังต้องศึกษาต่อไป ยาที่มีชื่อการค้าว่า เรติคูลอส (Reticulose)

บทสรุป

โรคไวรัสเป็นโรคที่พบบ่อย โดยทั่วไปไม่ต้องการการรักษาที่จำเพาะ นอกจากโรคที่มีอาการรุนแรง หรืออาจก่ออันตรายแทรกซ้อนตามมา

การป้องกันโรคไวรัสที่ดีที่สุด คือ การฉีดวัคซีน แต่ในบางกรณีวัคซีนออกฤทธิ์คุ้มกันโรคไม่ทัน จำเป็นต้องให้ยาลดภูมิคุ้มกัน หรือยาต้านเชื้อไวรัสร่วมด้วย

วัคซีนไวรัสหลายชนิด เช่น หัด หัดเยอรมัน คางทูม โปลิโอ ได้รับการพัฒนาจนมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยสูง สมควรที่บุคคลที่ยังไม่มีภูมิคุ้มกันโดยเฉพาะเด็กจะได้รับวัคซีนเหล่านี้ เช่นเดียวกับวัคซีนป้องกันโรคแบคทีเรียพวกคอตีบ, ไอกรณ, บาดทะยัก, และวัณโรค

วัคซีนไวรัสบางอย่างยังมีอาการข้างเคียงหลังฉีดรุนแรง จะฉีดเมื่อมีข้อบ่งชี้หรือสัมผัสโรค แม้ว่าวัคซีนกลุ่มนี้บางตัวจะพัฒนาได้ดีขึ้นแล้ว แต่ก็ยังมีราคาสูงสำหรับบุคคลทั่วไป

ในขณะนี้ เป็นระยะที่กำลังมีการผลิตยารักษาโรคไวรัสตัวใหม่ๆ ที่ได้ผลดี โดยเฉพาะไวรัสกลุ่มเฮอร์ปีส ซึ่งจะมีการคิดเชื้อแพร่หลายทั่วโลก อาการจากการติดเชื้อไวรัสกลุ่มนี้จะพบแตกต่างกันมาก บางรายรุนแรงถึงชีวิต ยาที่นับว่าดีสำหรับโรคไวรัสเฮอร์ปีสเวลานี้คือ อะซัยโคลเวียและอะร่า-เอ อย่างไรก็ตามยาก็ต้านไวรัสส่วนใหญ่ยังมีราคาแพง

ยาหลายตัวอยู่ระหว่างการศึกษาคทดลอง ผลจากรายงานหลายแห่งยังขัดแย้งกันอยู่ อย่างไรก็ตามก็มีความหวังในการป้องกันและรักษาโรคไวรัสด้วยยาและสารอินเตอร์เฟอรอนคงจะประสบความสำเร็จในอนาคต

เอกสารแนะนำอ่านเพิ่มเติม

1. จันทพงษ์ วะสี, พิไลพันธ์ พุฒินนะ. ยาป้องกันและรักษาโรคไวรัส ในคู่มือการใช้ยา ฉบับสมบูรณ์ บรรณาธิการ กำพล ศรีวัฒนกุล บริษัทเมดิคัล จำกัด พ.ศ.2527 หน้า 112-127.
2. Nicholson KG. Antiviral agents in clinical practice : Properties of antiviral agents. Lancet 1984; 2:503-506, 562-564.
3. Nicholson KG. Antiviral agents in clinical practice : Antiviral therapy-Varicella-zoster virus infections, herpes labialis and mucocutaneous herpes and cytomegalovirus infections. Lancet 1984; 2:677-68.
4. นิวัติ พลนิกร. โรคติดเชื้อ herpes simplex virus ของอวัยวะสืบพันธุ์ และการรักษาด้วยยา acyclovir. วารสารโรคติดเชื้อและยาต้านจุลชีพ 2527; 1: 97-104.
5. Acyclovir symposium. Amer J Med 1982; 73. Supplement.
6. Interferons : from molecular biology to clinical application. Ed. Burke D.C., Morris A.G. Thirty-fifth symposium of the society for general microbiology. Cambridge University Press. Cambridge. 1983.

ANTIFUNGAL DRUGS

ศ. น.พ.ชาญ สถาปนกุล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

TREATMENTS OF FUNGAL INFECTIONS

Superficial Fungal Infections

Tinea versicolor

Dermatophytoses

Candidiasis

These fungal infections account for 15-20 % of skin diseases.

General Principles of Treatments

1. The anatomic area involved was a major factor in both diagnosis and therapy.

The character and quantity of the keratinized and cornified skin vary so greatly from one anatomic site to another.

2. A single species may produce very different signs and symptoms depending on the anatomic site infected.

In contrast, many different species produce similar changes in the same anatomic site.

3. The severity : Intensity of inflammation

 Degree of skin damage

The extent of the infection over the skin surface.

These are important variables that must be considered in therapy.

4. Duration of the fungal infection or the frequency of recurrence is influenced by

- 1) the character of the host response

- 2) the portion of the anatomy and integument infected

Host Response, Clinical Manifestations and Therapy in Dermatomycoses

Parameter	Cell-mediated immunity to the infecting fungi	
	Present and Intense	Absent or Compromised
Pathologic Presentation	Acute intense dermatitis Few fungi	Chronic dermatitis Abundant fungi
Symptoms and signs	Bright erythema, vesicles, pustules, oozing, weeping, tenderness	Mild erythema, scaling, hyperkeratosis, fissures, dryness, and pruritus
Typical response to therapy	Excellent	Poor, relapsing

5. Factors influencing selection of an antifungal drug

- 1) Antifungal sensitivity testing
- 2) Age, sex, habitus, occupation and general health
- 3) Compliance, cosmetic considerations, practicality for the particular individual
- 4) Concurrent therapy for other diseases, adverse effects the patient may have previously experienced from an antifungal drug
- 5) Cost of a course of therapy

Symptomatic Treatment

1. Nature of infection dictates what should be done

- 1) Acute, severely inflamed skin which is denuded and weeping responds to soothing compresses much more rapidly than to a specific antifungal agent
- 2) Keratolytic agents are of value in thick, chronic lesions

2. The anatomic location of the infected part

- 1) Strong, irritating topical medication should never be used on

Antifungal drugs and fungal infection for which they are primarily indicated

	Tinea versicolor	Dermato- phytes	Candida
Moderate potency			
Castellani's paint		+	+
Gentian violet		+	+
8-hydroxyquinoline		+	+
Selenium sulfide	+		
Sodium thiosulfate	+		
Thymol in chloroform		+	+
Fatty acids		+	
Whitfield's ointment		+	
Higher potency			
Amphotericin B			+
Clotrimazole	+	+	+
Haloprogin		+	
Miconazole	+	+	+
Nystatin			+
Tolnaftate		+	
Systemic agents			
Orally administered agents			
5-Fluorocytosine			+
Griseofulvin		+	
Ketoconazole	+	+	+
Intravenous agents			
Amphotericin B			+
Miconazole		+	+

delicate, sensitive skin such as the mouth, eyes, or eyelids

- 2) Formulation : An ointment is unacceptable on the scalp and a lotion is a poor choice for the foot
- 3) Lesions on the lower leg or foot almost always respond more slowly than lesions on the trunk or face
3. Evidence of bacterial infection necessitated local cleansing and possibly antibiotic coverage
4. Allergic manifestations, and its eruption, or a kerion celsi can usually be controlled with a short course of corticosteroids plus the appropriate antifungal agent

TINEA VERSICOLOR

General Recommendations

1. Use the topical agents for an adequate length of time
2. The topical treatment should be applied to the entire torso from the neck to the waist
3. The pigmentary changes resolve much more slowly (months)
4. In spite of seemingly adequate therapy, relapse or reinfection is common
5. Tinea versicolor does not respond to griseofulvin
6. Maintenance therapy : therapy is continued for 2 consecutive nights each month for 1 year.

Topical Treatment

1. Rx 20-25 % sodium thiosulfate solution

Rx sodium thiosulfate	25 %
salicylic acid	1 %
Alcohol	10 %

The agents should be applied to the lesion bid for several weeks.

2. Selenium sulfide suspension (Selsun)

It should be applied to the affected areas, allowed to dry, and then allowed to remain for 15 min for 7-14 consecutive days or alternate days for 2 weeks.

Irritating to the intertriginous skin.

3. Zinc Pyrithione

An antifungal and antibacterial agent incorporated into shampoos, is very effective against lipophilic yeasts such as *P. orbiculare*.

Shampoos containing this chemical could be applied 5 min nightly for 14 days.

4. Clotrimazole, miconazole, haloprogin, or tolnaftate

More expensive and not more effective than any of the foregoing.

5. Keratolytic creams, ointments, or lotions containing

3-6 % salicylic acid

3-6 % sulfur and salicylic acid ointment

3 % salicylic acid in 70 % alcohol,

applied overnight for 1-2 weeks.

6. Propylene glycol 50 % in water applied bid for 2 weeks

A slight burning sensation may occur.

7. Retinoic acid cream applied bid for 2 weeks.

It is more useful in those particularly embarrassed by the hyperpigmentation of infected skin.

Systemic Treatment

Ketoconazole 1 tablet (200 mg) before meal. once daily, for 3 weeks.

Maintenance therapy for recalcitrant infections : periodic monthly, one tablet 3 days per month.

DERMATOPHYTE INFECTIONS

(Dermatophytoses; Tinea; Ringworm)

General Principle

Humans may acquire dermatophyte infections from three sources :

1. Organisms that live in soil
2. Animal fungi
3. Pathogens that infect only humans and cannot survive elsewhere

All dermatophytes which are members of the genera *Microsporum*, *Epidermophyton* and *Trichophyton* grow only within the keratin layers of the epidermis, in nails and in hair.

Predisposing factors :

1. Poor nutrition and hygiene
2. A tropical climate
3. Debilitating diseases
4. Contact with infected animals, persons, or fomites

Clinical Types of Infection

1. Tinea capitis (Ringworm of the scalp)

Children upto puberty are more susceptible. Boys are infected more often than girls.

Patchy hair loss and broken hairs, inflammation and scaling are characteristic.

A kerion appears as a pustular folliculitis within an area of purulence and swelling. Scarring can result.

2. Tinea corporis (Infection of the nonhairy skin)

Children are most susceptible.

The typical lesions start as erythematous macules or papules that spread outward and develop into annular and arciform lesions with sharp, scaling or vesicular, advancing borders and healing centers.

3. Tinea cruris (Ringworm of the groin; jock itch)

Heat, friction, and maceration predispose to this infection.

The lesions affects both the groin and upper inner thigh symmetrically and often has a butterfly appearance with clearly defined, raised borders. Lesions often extend into the gluteal folds and onto the buttocks.

4. Tinea manuum (Tinea of the hands)

Mild erythema with hyperkeratosis and scaling, mainly over the palmar surfaces.

5. Tinea pedis (Tinea of the feet)

Tinea pedis may take several forms

- 1) Mild to severe interdigital scaling and maceration with fissures is the most common form
2. Widespread fine scaling in "moccasin-foot" distribution is very frequent. The scaling usually extends up onto the sides of the feet and lower heel, when it exhibits a characteristic clearly defined, fine polycyclic scaling border.
3. Vesicular or bullous erryption with large blisters.

6. Onychomycosis (Fungal infection of the nails)

Infection starts at the free margin or lateral boarders of the nail as a white or yellow discoloration and progresses proximally.

The nail may become thickened, distorted, and crumbly, and may be lifted up by an accumulation of subungual keratin and debris.

Investigative Diagnosis

1. Microscopic identification of hyphae and spores in scales or hair.
2. Fungal culture
3. Examination of infected areas with long-wave ultraviolet light (Wood's lamp).

Prophylactic Measures

1. Intertriginous or interdigital areas should be dried thoroughly after bathing and a simple talcum powder or antifungal powder should be

applied then and each morning.

2. Footwears should fit well and be nonocclusive (leather shoes or sandals are best; avoid plastic footwear or sneakers).
3. Patients with hyperhidrosis should wear absorbent cotton socks and avoid synthetic fibers. Use antiperspirants.
4. Clothing and towels should be changed frequently and be well laundered in hot water.

Local Therapy

1. Acute, inflammatory lesions with blistering and oozing should be treated with intermittent (4-6 times a day) open wet compresses.

Blisters should be decompressed but roofs left intact.

2. Most topical antifungal agents listed for dermatophytes have a high initial cure rate (80-90 %) but relapse or reinfection is very common.

The solution or cream applied tid. will cause involution of most superficial scaling lesions within 1-3 weeks. Treatment should be continued for at least 4 weeks in order to decrease the relapse rate.

3. Overnight application of appropriate keratolytic agents, such as Keralyt gel (60 % propylene glycol in water, 6 % salicylic acid, 20 % ethyl alcohol) for 1-2 weeks, is effective for toe-web infection, presumably by removing the stratum corneum in which the fungi are growing.
4. Thick hyperkeratotic involvement, as on the palms or soles may require keratolytic agents which will cause softening and exfoliation of the skin.

1) Apply Keralyt gel (or the like) under occlusion overnight or for 2-3 hours in the evening, and to use an antifungal agent at other times.

2) 3 and 5 % sulfur and salicylic acid ointment, and half-or full-strength Whitfield's ointment may be applied bid. or alternated with an antifungal agent.

5. Interdigital tinea pedis in its more severe macerated form is associated with an enormous overgrowth of aerobic bacteria.

30 % aluminium chloride hexahydrate applied bid. for 7-10 days will:

- 1) produce resolution of odor, itching, and maceration
 - 2) dry the web space and kill bacteria
6. Topical treatment of the nails will rarely, if ever, result in total cure of onychomycosis.

1) 40 % urea ointment may be employed as a painless technique for avulsing symptomatic dystrophic nails. The ointment facilitates treatment with antifungal solutions.

2) Surgical avulsion of the toenails, concomitant with systemic griseofulvin therapy, is often the only treatment that will clear toenail onychomycosis.

3) Local application of clotrimazole, miconazole, tolnaftate or haloprogin solutions may be helpful occasionally.

Griseofulvin

It is only effective against all dermatophyte fungi.

1. Tinea pedis

Microsized griseofulvin 1.0 gm every day for 3 months. Within the next 3 months the final cure rate should be about 70 %.

Clotrimazole used alone would yield a final "cure" rate of 18 % and there appears to be no advantage to using the two drugs simultaneously.

For *intertriginous tinea pedis* combined griseofulvin-clotrimazole treatment would be expected to yield about a 90 % 3-month "cure" with a final rate of 80 % after 3 subsequent months without treatment.

Griseofulvin alone or clotrimazole are less effective.

2. Infection of nonhairy skin

Usually responds to the use of griseofulvin, but it is needed only for *extensive, recalcitrant, or recurrent* lesions.

Use microsized griseofulvin 1 gm every day for 3-4 weeks.

Avoid terminating therapy until there is definite evidence of a cure, *complete clearing* of lesions, *negative fungal scrapings*, and a *negative culture*.

3. Tinea capitis

Use 0.5-1.0 gm microsized griseofulvin every day for a period of 6-8 weeks. Approximately 20 mg/kg of body weight for children.

Patients should be treated for 2 weeks beyond the time that Wood's light or KOH preparations are negative.

Trichophyton tonsurans infection require longer treatment than M. canis and M. audouinii infections.

Local antifungal remedies add little to the results obtained from griseofulvin alone.

4. Onychomycosis

Relapse is common.

Fingernails respond more readily than toenails.

Infection of the first toenail responds hardly at all unless the nail is first removed.

The starting dose of microsized griseofulvin should be 1.5-3.0 gm every day for the first month, with gradual lessening of the dose to 1 gm every day.

Duration of therapy

- for fingernails 6-9 months
- for toenails 9-18 months

Local therapy adds little.

Side effects at these higher drug levels are most commonly headache, mild G.I. discomfort, and photosensitivity.

Ketoconazole (Nizoral)

A new broad-spectrum oral imidazole antifungal agent, is an effective and safe treatment for recalcitrant and chronic dermatophytosis as well as other cutaneous and systemic fungal infections.

The cure rate for ketoconazole was 83 % with a relatively low relapse rate.

One 200-mg tablet is taken once daily at the beginning of a meal. Initial improvement takes place in one week.

CANDIDIASIS

The yeastlike fungus *Candida albicans* can normally be found on mucous membranes, skin, in the gastrointestinal tract, and in the vaginal vault.

Factors that predispose to infection include

1. A local environment of moisture, warmth, maceration, and/or occlusion.
2. The systemic administration of antibiotics, corticosteroids, or birth control pills.
3. Pregnancy
4. Diabetes
5. Cushing's disease
6. Debilitated states
7. Reduction of immune reactivity to *Candida*
 - in infants upto 6 months of age
 - in patients with certain neoplastic diseases of the blood and reticuloendothelial systems
 - in patients on immunosuppressive therapy

Clinical pattern

1. Paronychia and onychia

Rounding and lifting of the posterior nail fold and erythema and swelling of the distal digit (usually without overt purulence).

The nail becomes ridged and may have a green or brown discoloration.

C. albicans can activate complement and induce epidermal neutrophilic *microabscesses* in acute infections.

2. Intertrigo

Intertriginous lesions (inframammary, axillary, groin, perianal, interdigital) are moist and red, with occasional scaling, and are often macerated in the folds.

Well-defined, peeling borders surrounded by *satellite erythematous papules or pustules* are characteristic of *Candida* infections.

3. Thrush

White plaques loosely attached to oral or vaginal mucous membranes. The underlying mucosa is bright red and moist.

Lesions start as pinpoint spots and may extend to the corners of the mouth or into the esophagus.

4. Perlèche

A cracked and fissured erythematous and moist area in the corners of mouth.

5. Vulvovaginitis

Vulvar erythema and edema, vaginal discharge, and white plaque.

Therapy

1. Paronychia

1) All wet work must be stopped. Gloves and cotton liners must be worn to protect the hands.

2) Apply imidazole compounds cream or solution, or nystatin cream to nail folds frequently.

If there is associated pain or edema, a steroid-imidazole or steroid-nystatin cream or ointment are used.

If paronychia is severe, oral nystatin 500,000 units PO 3-4 times a day, and imidazole compounds under occlusion, is often helpful.

3) Amphotericin B lotion or cream or 1 % alcoholic solution of gentian violet may also be of value.

Do not use amphotericin B along with imidazole agents as their effects may counteract each other.

4) The use of 2-4 % thymol in chloroform (or absolute alcohol) applied 2-3 times a day, often works in those who cannot stop wet work.

2. Intertrigo

1) Conditions leading to moisture and maceration must be eliminated or countered.

2) If lesions are inflammatory, compress 3-4 times a day with water

or Burow's solution to cool and soothe as well as to remove the irritant endotoxin substance.

3) After compresses and thorough drying, apply one of the topical antifungal agents given for paronychia to affected areas.

4) Gentian violet 1-2 % or Castellani's paint (fuchsin, phenol, resorcinol).

3. Thrush

1) Nystatin oral suspension 4-6 ml (400,000-600,000 units) qid. should be held in the mouth for several minutes before swallowing (2 ml for infants).

2) Gentian violet solution 1-2 %.

4. Vulvovaginitis

1) Cotrimazole or miconazole vaginal tablet or cream should be inserted intravaginally once daily for 7 days.

2) Nystatin vaginal suppositories (100,000 units) twice daily for 7-14 days, then nightly for an additional 2-3 weeks.

3) In severe Candida vulvitis, addition of a topical corticosteroid for the first 3-4 days will speed resolution.

ANTIFUNGAL DRUGS

Griseofulvin

It was first isolated in the 1930s from *Penicillium griseofulvum* and later from *P. jancezewskii*.

It was first introduced to medicine in 1958.

The compound is practically insoluble in water.

The absorption of the drug is poor, and only low blood levels are achieved. Absorption may be increased :

1. with the use of the microsized and ultramicrosized forms. The latter has been found to almost double the bioavailability.

2. possibly when oral dosages are accompanied by a fatty meal.

The majority of the drug is excreted unchanged in the feces.

The drug is delivered to the skin

1. by disposition in the keratin-producing epidermal cells of the skin, hair and nails.

2. via sweat. Sweat evaporation concentrates the drug in the stratum corneum. With excessive sweating in hot, humid climates, the amount of griseofulvin in skin is likely to be reduced, and more of the drug should be taken.

Mode of Action

Griseofulvin resembles colchicine structurally.

It is taken up by the dermatophytes and bound to cellular lipids. It causes metaphase arrest in rapidly dividing cells by interfering with nuclear mitotic division through interaction with the microtubule spindle apparatus.

Clinical Uses

Griseofulvin, a fungistatic and fungicidal antibiotic, is effective against all dermatophyte fungi, but is of no value against bacteria, *Malassezia furfur* and *Candida albicans*.

Resistant and relatively resistant strains of dermatophytes have been found.

Griseofulvin has the following cure rates :

- Tinea capitis	93.1 %
- Tinea of the glabrous skin	64.8 %
- Tinea of the palms and soles	53.3 %
- Tinea of the fingernails	56.9 %
- Tinea of the toenails	16.7 %

Dosage and administration

Up to 2 gm microsize griseofulvin per day.

Length of treatment varies with the site, magnitude, and chronicity of the infection.

Failure of treatment may occur because of

1. inadequate dosage
2. poor compliance
3. inadequate absorption
4. microsomal enzyme inactivation
5. drug interaction
6. failure of griseofulvin to enter the site of infection or diminished activity within that site
7. infection with an organism not sensitive to griseofulvin (such as *T. rubrum*)

Contraindication

1. Acute intermittent porphyria
2. Hepatocellular failure

Adverse reactions

Headache, peripheral neuritis, lethargy, mental confusion, vertigo, blurred vision

Fatigue, syncope

Oral thrush, nausea, vomiting, epigastric distress, thirst, diarrhea, heartburn

Leukopenia, neutropenia

Albuminuria, cylinduria

Skin rashes, photosensitivity eruptions

Drug Interaction

1. Anticoagulation with sodium warfarin (Coumadin) is reduced with griseofulvin therapy, apparently because of induced microsomal enzymes (drug-metabolizing liver enzymes), that accelerate break down of warfarin-type anticoagulants.
2. Patients taking barbiturates absorb griseofulvin poorly. The poor absorption is an intraluminal effect of the two drugs interacting.

Ketoconazole

Ketoconazole is a dibasic water-soluble imidazole compound.

Its solubility is dependent on dissolution of the tablet in an acid stomach. Absorption is increased when the agent is taken just prior to a meal.

Ketoconazole does not appear to induce hepatic microsomal enzymes.

Mode of Action

Similar to the other imidazole compounds, the drug affects fungi by mechanisms involving increased membrane permeability, inhibition of uptake of precursors of RNA and DNA, and synthesis of oxidative and peroxidative enzymes.

Clinical uses

The drug is supplied as 200 mg tablet

The first truly broad-spectrum oral antifungal, against

- pityrosporum orbiculare (tinea versicolor)

- Dermatophytes

- Candida

- Systemically invasive fungi : Cryptococcus neoformans, Coccidioides immitis, Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis

The drug should be reserved for

1. extensive lesions
2. recalcitrant cases
3. resistant to other treatments
4. frequent relapses
5. questionable compliance

Dosage and administration

Ketoconazole, 200 mg tablet, is administered orally once daily (or twice daily in some exceptional cases), at a beginning of meal

The dose need not be modified for renal failure.

It penetrates poorly into the cerebrospinal fluid.

Adverse effects

Mild nausea and occasional vomiting

Rare reports of :

- rash, pruritus - gynecomastia
- hypoesthesias - photophobia

Abnormal liver function tests, hepatitis, and several cases of hepatic necrosis. Liver function tests should be monitored in patients on ketoconazole therapy.

Contraindications

- Hepatic failure
- History of viral hepatitis

Bibliography

- 1) Jones, H.E. Therapy of Superficial Fungal Infection. Med.Clin.N Amer. 66: 873-894, 1982.
- 2) Arndt, K.A. Manual of Dermatologic Therapeutics. 3 rd Ed, pp 79-92, 258-266. Little, Brown and Company, Boston, 1983.

บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 7 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

EFFECTS OF THIAMINE DEFICIENCY ON THE METABOLISM AND TOXICITY OF PARACETAMOL

Auratai Aramphongphan⁺, M. Ruchirawat⁺, W. Churnsupanrat⁺
and V. Tanphaichitr^{*}

⁺Department of Pharmacology, Faculty of Science and ^{*}Department of
Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University.

Effect of thiamine deficiency on the metabolism of paracetamol was studied in male and female rats. Deficiency of thiamine enhanced the rate of disappearance of the drug from the plasma and the liver. An increase in the level of water soluble metabolites, characterized as glucuronide and sulfate conjugates was also observed.

The effect of thiamine deficiency could be overcome by supplementation with thiamine by intraperitoneal injection. A single large dose of thiamine (650 µg) could decrease the rate to the control level within 24 hours. However, a series of 5 low doses (260 µg/dose/day) was required to produce the same effect. The level of covalently bound metabolites of paracetamol was 30% higher in thiamine deficient rats. Serum transaminase enzyme levels, (SGOT and SGPT), indicated that thiamine deficient rats were more susceptible to hepatotoxic action of paracetamol. These findings suggested that thiamine deficiency increased the rate of metabolism as well as acute toxicity of paracetamol.

COMPARATIVE EFFECTS OF ALLOXAN AND STREPTOZOTOCIN ON HEPATIC DRUG METABOLISM

*Mayuree Bhanthumkomol and Amnuay Thithapandha**Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.*

The acute and chronic effects of alloxan (120 mg/kg,sc) and streptozotocin (55 mg/kg,ip) on the activities of four hepatic drug-metabolizing enzymes in male Wistar rats were compared over a period of 2 weeks (1,4,7, 11 and 14 days). The optimum condition for the induction of hyperglycemia in rats was found by fasting the animals for 24 hr before and 6 hr after either diabetogen. When compared with control, a significant decrease by 10-40% in the activity of aminopyrine N-demethylase was seen both in alloxan and in streptozotocin diabetes. Aniline hydroxylase activity was increased by about 20% at day 7th after alloxan and by about 80% at day 4th after streptozotocin. In contrast, a 15-40% reduction in this enzymatic activity was found in these two groups of diabetic animals at the remaining days. p-Chloro-N-methylaniline N-demethylase activity was decreased by 17% in alloxan but increased by 17% in streptozotocin chemical diabetes. Furthermore, p-nitroanisole O-demethylase activity was increased in both groups of the animals, 42% in alloxan and 62% in streptozotocin, respectively. Kinetic studies using Lineweaver-Burk plots have suggested that the enhanced aniline hydroxylase activity from streptozotocin-treated rats was due to a quantitative change in the enzyme. Such observed alterations in the activities of hepatic drug-metabolizing enzymes could not be mediated by a change in the circulating testosterone level, which was found to be unaffected by either alloxan or streptozotocin. In agreement with the findings of previous investigators, the microsome was most likely to be the major site of action of these two drugs, since SDS polyacrylamide gel electrophoresis protein profiles of microsome from chemical diabetic rats exhibited a marked difference for the normal microsome.

บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 7 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

PHARMACOKINETICS OF BENZATHINE PENICILLIN G

Sumarn Saraya, Arunee Saraya and Sirichai Thanasarnsombut

Faculty of Pharmacy, Mahidol University, and Rajavithi Hospital, Bangkok
10400, Thailand.

Benzathine penicillin G kinetics were studied in patients with rheumatic heart disease after single intramuscular injection of 1.2 million units of benzathine penicillin G. Penicillin G plasma concentrations were measured by microbiological assay and fitted by least squares linear regression analysis to a monoexponential equation. Calculated elimination half-life ($t_{0.5}$) and rate constant (k_{el}) were 16.5 ± 3.8 day and $0.0532 \pm 0.011 \text{ day}^{-1}$, respectively. Body clearance (Cl) was $570 \pm 50.9 \text{ litre.day}^{-1}$ and the area under the curve ($AUC_{0 \text{ to } \infty}$) was $1.66 \pm 0.19 \mu\text{g.ml}^{-1}.\text{day}$. The result shows that monthly intramuscular injection for rheumatic fever prophylaxis may be adequate.

Note: Pharmacokinetic parameters were shown as mean $\pm$ sem.

บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 7 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

NON-THERAPEUTIC USAGE OF PARACETAMOL BY OPIUM ADDICTS IN HILLTRIBE VILLAGE

Tavipan Tantachamroon and Laddawan Sunyapridakul***

*Department of * Pathology and **Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50000, Thailand.*

Paracetamol, the most prescribed analgesic-antipyretic drug among hilltribes by the visiting volunteer medical team, was employed by opium addicts for non-therapeutic purpose. Ban Longluang is a Kareng's village, located at the attitude above sea level of 2000 feet, where-which the Visiting Medical Team visited there by helicopter transportation. Two middle aged males among the 200 villagers seen at the mobile clinic were found that they frequently used paracetamol mixing with opium for smoking. Paracetamol was melted by heat and it was mixed with opium powder to make the opium a better uniformly formed substance and more easier for preparation and smoking. They demonstrated their procedure and informed that the mixture did not render a more superior pleasurable feeling than the use of opium alone. Hence, primarily paracetamol is used for obtaining a better mixing of opium powder and for better smoking. Whether or not that this type of paracetamol-opium abuse may interfere any physiological, pathological or pharmacological processes remains to be elucidated.

บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 7 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

COMPARISON OF BLOOD PLATELET THROMBOXANE A₂ IN NORMAL AND DIABETIC SUBJECTS

Supatta Temboonkiat* and Kanchana Ketsa-ard**

*Department of Pharmacy, Pramongkutklao Hospital and **Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

The superfusion bioassay of thromboxane A₂ (TXA₂) in blood platelets of normal subjects, diabetic patients with and without diabetic retinopathy was studied. The patients with diabetic retinopathy were on aspirin for treatment of their retinopathy. The washed platelet suspension was prepared from platelet-rich plasma (PRP). Bioassay of TXA₂ in thrombin-treated platelet suspension was carried out using the rabbit aorta superfusion technique at 37°C. Estimated TXA₂ was a relative value by assuming the TXA₂ level of normal subjects to be 1.00. The diabetics without aspirin treatment had high concentrations of TXA₂ (2.27 ± 1.69), while the TXA₂ concentration of the diabetics with aspirin-intake was low (0.66 ± 0.40). The relative TXA₂ concentrations of normal and diabetic with aspirin-intake groups were significantly different from that of the diabetic without aspirin group ($p < 0.001$). The difference of the relative TXA₂ concentrations in normal and diabetic with aspirin-intake groups was also statistically significant ($p < 0.05$). This indicated that diabetic patients tended to have higher concentration of TXA₂ than normal subjects and this might be a cause of several vascular complications in diabetes mellitus. In addition, aspirin does reduce the TXA₂ concentrations.

บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 7 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ARACHIDONIC ACID-INDUCED PLATELET AGGREGATION AND THROMBOXANE PRODUCTION IN WASHED HUMAN PLATELETS

Wittaya Tonsuwonnont and Udom Chantharakasri

Department of pharmacology, Faculty of science, Mahidol University.
Bangkok 10400, Thailand.

Enhanced platelet aggregation has been implicated in the pathogenesis of many thromboembolic-related diseases. Though it's a rather complex process; as many platelet and tissue 'mediators' are involved, platelet function seems to have a pivotal role on the initial microthrombus formation. Conventionally platelet rich plasma has been successfully used for the assessment of platelet function so far, while the method suffers the insensitivity to detect the fine controlling mechanism of the involved mediators. We anticipate to see a better insight into the roles of the platelets in a well defined medium and delineate further the relationship of those mediators with platelet aggregatability to various related diseases.

Washed human platelet suspension (adjusted to 0.2 million/microliter) in isotonic tris-buffer, pH 7.4, was prepared from citrate treated blood of human volunteers. Platelet derived thromboxane A-2, a known potent mediator taking part in the aggregatory process was followed in the medium by a radioimmunoassay method for thromboxane B-2 (the representative stable metabolite of thromboxane A-2). Platelet aggregation was monitored by a turbidometric method. Incubation of arachidonic acid with platelet suspension was carried out for five minutes at room temperature. Arachidonic acid caused platelet aggregation and thromboxane production in a dose dependent manner. The dose-response curve of arachidonic acid on thromboxane production appeared to be of characteristic bell-shape; i.e., up to 100 micromolars arachidonic acid progressively increased thromboxane production, while the inverse response was shown in higher doses. The aggregatory response of the platelets to arachidonic acid ran parallel to the bell-shape curve of thromboxane, except that the former peaked at 1000 micromolars while the levels of the latter were declining.

The data clearly indicates that arachidonic acid can induce platelet aggregation in a dose dependent manner and presumably thromboxane is its mediator. The suppressive effect of arachidonic acid on the platelet thromboxane production preceeds its suppressive effect on platelet aggregation reemphasizing the closely mediating role of thromboxane in the aggregatory process. These findings further suggest that arachidonic acid metabolism in the platelets involves not only in the pro-aggregatory pathway but a more complex modulating role could be foreseen.

บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 7 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

EFFECTS OF CADMIUM CHLORIDE ON ISOLATED RAT HEPATOCYTES

Pornpimol Chinaratanavech and Pornpen Pramyothin

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10500, Thailand.

The cytotoxic effects of cadmium chloride was studied in isolated rat hepatocytes. Cadmium chloride appeared to have the direct toxic effects on plasma membrane integrity as shown by the leakage of cytoplasmic enzymes and intracellular potassium. The metabolic capability of isolated cells was also affected by cadmium chloride. There was the sign of inhibition on carbohydrate metabolism especially the gluconeogenesis. These toxic effects of cadmium chloride were dose-related and could be detected as early as 30 minutes of incubation.

บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 7 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

THE EFFECTS OF 5-HYDROXYTRYPTAMINE ON ISOLATED RIGHT AND LEFT RAT ATRIA

Parimongkol Wongchuengam*, Prasan Dhummaupakorn** and Prakorn Chudapongse**

* Buddhachinaraj Nursing College, Phitsanulok and ** Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University.

Male albino rats weighing 250-300 gm were killed and the left and right atria were separated. The rate and contractile force were recorded with isometric force transducer connected to a recorder. The frequency of stimulation was kept constant at 250 beats per minute. The 5-hydroxytryptamine (5-HT) produced the dose dependent positive chronotropic and inotropic effects on the right and left atria respectively. Cyproheptadine (0.02 $\mu\text{g/ml}$) and methysergide (0.47 $\mu\text{g/ml}$) reduced the positive chronotropic effect of 5-HT (2 $\mu\text{g/ml}$) to about 50% of controls, but completely abolished the positive inotropic effect of 5-HT on the left atria. Propranolol (0.15 $\mu\text{g/ml}$) attenuated the positive chronotropic effect of 5-HT similar to those of methysergide and cyproheptadine. However, propranolol did not reduce the positive inotropic effect on the left atria. Combination of two antagonists, cyproheptadine and propranolol, or methysergide and propranolol significantly depressed the positive chronotropic effect of 5-HT on the right atria. The percentage of the reduction in left atrial isometric contraction was similar to those produced by either cyproheptadine or methysergide alone. The positive chronotropic and inotropic effects of 5-HT in reserpinized rats (5 mg/kg/day i.p. for two consecutive days) were slightly less than those observed in nonreserpinized rats. However, cyproheptadine or methysergide dramatically reduced the positive chronotropic effects which significantly differed from nonreserpinized rats.

It is concluded that 5-HT mediates the positive chronotropic and inotropic effects on isolated rat right and left atria respectively by different mechanisms. The effect on right atria may be due to the combined direct effect on 5-HT receptor and indirect effect which is most likely the release of catecholamine from the adrenergic nerve in right atria. The positive inotropic effect is mainly due to a direct action of 5-HT and does not involve endogenous catecholamine release.

บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 7 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF SAPONIN FROM RATREE (CESTRUM NOCTURNUM, LINN.) LEAVES IN RATS

Amphawan C. Apisariyakul and Stripun Thanuspong

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University,
Chiang Mai 50000, Thailand.

The pharmacological effects of Ratree (*Cestrum nocturnum* Linn.) was studied in both in vivo and in vitro preparations. The extract from the leaves of this indigenous plant initially produced a slight twitch potentiation and followed by the decrease in twitch amplitude in nerve-muscle preparations. This effect was synergized by neuromuscular blocking drugs; but could not be antagonized by physostigmine, TEA and Ca^{++} . The neural PTP was inhibited by this extract. High doses of the extract from this plant were shown to produce marked muscle contraction, followed by muscle weakness, respiratory depression.

The extract of Ratree leaves was fractionated by column chromatography and the phytochemical test was also done. It was found that the fractions produce the same effects as the crude extract. The important active principle producing these effects was saponin. The isolation of saponin from Ratree leaves was performed and tested in comparison of standard saponin. From the pharmacological screening, this saponin was found to produce fasciculation, following by muscle weakness. The action was proposed to be neuromuscular blocking effect similar to succinylcholine. Besides this effect, it could produce hypotension and decreasing in intestinal motility in rats.

บทคัดย่อ การประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 7 สมาคมเภสัชวิทยานแห่งประเทศไทย

EFFECT ON INTESTINAL MOTILITY OF SOME THAI TRADITIONAL AND HERBAL MEDICINES USED IN THE TREATMENT OF DIARRHOEA

Sopit Thamaree, Chantima Pachotikarn, Monthira Tankeyoon and Chandhanee Itthipanichpong

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

Four Thai traditional and some herbal medicines formerly employed in the treatment of diarrhoea were studied for their in vitro antispasmodic activity, on the smooth muscle preparation of the guinea pig ileum. Yagrisanaglun (ยาฤษณากลั่น), Yakumtat (ยาคุมธาตุ), Gratumkeemu (กระทุ่มขี้หนู, *Mitragyna javanica*), Kamin (ขมิ้นชัน, *Curcuma longa*), Kaminooy (ขมิ้นอ้อย, *Curcuma zedoaria*) and Fahtalychone (ฟ้าทะลายโจร, *Andrographis paniculata*) were able to inhibit the responses of isolated guinea pig ileum to acetylcholine, histamine, barium chloride and dimethyl-4-phenyl-piperazinium iodide (DMPP). Yathatbunchob (ยาธาตุบรรจบ), Yahomgrisana (ยาหอมกฤษณา) and tea were able to inhibit the ileal response to only 3 of those spasmogens but not to barium chloride. The log dose-response curves shifted downward; these results indicated that the antispasmodic mechanism of most tested drugs being studied was nonspecific and non-competitive antagonism. It was a direct alteration of the physical conditions of the lipid-containing interface in the smooth muscle cell membrane and receptors, as well as an indirect action through the nerve supply similar to the inhibitory effect of tea infusion on the isolated ileum. The degree of inhibition was dependent on the strength, amount of the medicinal solution prepared and the time of immersion of the ileum in the tested solution before the application of the spasmogens,

Thai traditional and herbal medicines being studied have a high potential to be used as antidiarrheal drug if their toxicity and safety are carefully studied.

สรุปผลการดำเนินงานของคณะกรรมการบริหาร

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ในช่วงพฤษภาคม 2527 - มีนาคม 2528

คณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย วาระ พ.ศ.2527-2528 ได้รับมอบหน้าที่จากคณะกรรมการบริหารชุดก่อน เมื่อเดือนพฤษภาคม 2527 ในเกือบขบวนการที่ผ่านมาได้ดำเนินงานต่าง ๆ ตามวัตถุประสงค์ของสมาคมฯ พอสรุปได้ดังนี้

1. ในด้านวิชาการ

1.1 การบรรยายพิเศษ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ได้จัดให้มีการบรรยายพิเศษเรื่อง Role of selective calcium entry blocker and brain hypoxia โดย Dr.M.Borgers ซึ่งเป็น Head of Life Sciences Department, Janssen Research, Belgium เมื่อวันที่ 25 กุมภาพันธ์ 2528 ณ ห้องสัมมนาภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

1.2 การจัดอบรมฟื้นฟูเภสัชวิทยา ครั้งที่ 2 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ได้จัดอบรมฟื้นฟูเภสัชวิทยา ครั้งที่ 2 ระหว่างวันที่ 28 - 29 มกราคม 2528 ณ ห้องประชุมตึกอำนวยการ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า โดยมีหัวข้อและวิทยากรผู้บรรยายและอภิปราย ดังนี้

(1) การบรรยายเรื่อง Cephalosporins โดย ผศ.พญ.บุญมี สถาปัตยกรรมศาสตร์

(2) การอภิปรายเรื่อง Drugs in sexually transmitted diseases โดย รศ.นพ.นิวัติ พลนิกร ผศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ โดยมี รศ.ดร.อรพรรณ มาตั้งคสมบัติ เป็นผู้ดำเนินการอภิปราย

(3) การอภิปรายเรื่อง Drugs in common parasitic diseases โดย พ.อ.พญ.ศรีวัฒนา ชิตช่วง รศ.นพ.ปรีชา เจริญลาภ และ รศ.นพ.ประเสริฐศักดิ์ ตู้จินดา โดยมี รศ.ดร.นพ.กำพล ศรีวัฒนกุล เป็นผู้ดำเนินการอภิปราย

(4) การอภิปรายเรื่อง New indications for the uses of conventional drugs โดย รศ.พญ.พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์ รศ.นพ.ประพันธ์ ภาณุภาค รศ.ดร.จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์ โดยมี ดร.อุดม จันทราภิรักษ์ เป็นผู้ดำเนินการอภิปราย

(5) การอภิปรายเรื่อง Use of drugs in children, elderly, pregnancy and disease state โดย รศ.พญ.ฉวีวัฒน์ จุฑานนท์ รศ.นพ.สมเกียรติ ศรีสุพรรณดิษฐ์ ผศ.นพ.สมิง เก้าเจริญ โดยมี รศ.ดร.อำนาจ ถิรพันธุ์ เป็นผู้ดำเนินการอภิปราย

มีผู้เข้าร่วมประชุมทั้งสิ้น 84 คน แบ่งเป็น อาจารย์ 45 คน ผู้แทนบริษัท 21 คน เภสัชกรโรงพยาบาล 7 คน อื่น ๆ 11 คน จากการประเมินผลในด้านวิชาการได้ผลเป็นที่น่าพอใจ มีข้อบกพร่องบ้างในเรื่อง สถานที่ ระบบแสง - เสียง ซึ่งคณะกรรมการจัดการประชุมฯ จะได้ปรับปรุงแก้ไขหากมีการจัดอบรมคราวต่อไป

1.3 การประชุมใหญ่สามัญ ครั้งที่ 7 ประจำปี 2527 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ได้รับเกียรติจากภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ในการรับเป็นเจ้าภาพจัดประชุมใหญ่สามัญ ครั้งที่ 7 ประจำปี 2527 ระหว่างวันที่ 1 - 3 พฤษภาคม 2528 โดยมี พันเอก สุนันท์ โรจนินทร อาจารย์หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า เป็นประธานจัดการประชุมฯ การประชุมใหญ่สามัญ แบ่งเป็น 2 ภาค คือ ภาควิชาการและภาคธุรการ

สำหรับรายนามกรรมการที่ปรึกษา และกรรมการจัดการประชุมฝ่ายต่าง ๆ มีดังต่อไปนี้

คณะกรรมการที่ปรึกษา

ศ.นพ.อวย เกตุสิงห์	ศ.นพ.โกมล เพ็งศรีทอง
พลตรี ศิลา เทพสิงห์	รศ.นพ.บุญเจือ ธรนิทร์
รศ.ดร.จิรวัดก์ สดวาศรีวัฒน์	
ผู้อำนวยการวิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า	
ผู้อำนวยการกองวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	
ผู้อำนวยการกองควบคุมยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา	
ผู้อำนวยการกองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์	
หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล	
หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	
หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์	
หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	

คณะกรรมการจัดการประชุม

<u>ประธานกรรมการ</u>	ภก.พ.อ.สุนันท์ โรจนินทร
<u>เลขาธิการ</u>	ดร.ชานี ทองโรจน์
<u>ผู้ช่วยเลขาธิการ</u>	ภญ.ยุพิน ลาวัณย์ประเสริฐ
<u>เหรัญญิก</u>	พ.ด.หญิง สุเพ็ญ ภักธกิจวานิช
<u>ฝ่ายวิชาการ</u>	

ประธาน	รศ.ดร.นพ.กำพล ศรีวัฒนกุล	
กรรมการ	รศ.นพ.ไพโรจน์ ศิริวงษ์	รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด
	ผศ.ภญ.อุษณา หงส์วาริวัณ	รศ.ดร.อำนวยการ ถิฐาพันธ์
	รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ	ดร.ภักดี โพธิศิริ

ผศ. พญ. นงลักษณ์ ชินสมบูรณ์ ผศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี
 รศ. ดร. จุฑามาศ ลัดยวีวัฒน์ ดร. อุดม จันทราภักดิ์ศรี
 พ.ท. ดร. ทศนัย สุริยจันทร์ พ.ศ. ดร. บพิตร กลางกัลยา

ฝ่ายหารายได้

ประธาน ญ. ศรีคารา วิจิโน
 กรรมการ ภก. พ.อ. สมนึก วิชาวรรณ ญ. นวลดา หาญสมบูรณ์
 ญ. ส่งศรี สุขทรศนีย์ ญ. สุณี ชลาภิรมย์

ฝ่ายเอกสาร

ประธาน พ.ศ. ดร. บพิตร กลางกัลยา
 กรรมการ พ.ท. หญิง สุมิตรา ไชยเสนะ รศ. ดร. ประกร จุฑะหงษ์
 ผศ. ไสภิต ธรรมอารี ผศ. ดร. ปราโมทย์ อีรพงษ์
 ดร. กรองทอง ยุทธาวร

ฝ่ายลงทะเบียน

ประธาน ผศ. ยุคลพร สิ้นรัชตานันท์
 กรรมการ พ.ศ. หญิง สุเพ็ญ ภักธกิจวานิช ผศ. อรทัย อร่ามพงษ์พันธ์
 ดร. กรองทอง ยุทธาวร

ฝ่ายประชาสัมพันธ์

ประธาน รศ. น.สพ. คาณิศ ทวีติยานนท์
 กรรมการ ผศ. ทพ. วิจิตร ลาภาเกษมทิพย์ ผศ. พญ. ลัดดาวัลย์ สัตยบุปผากุล
 ดร. ปิติ ทฤษฎีกุล ผศ. ดร. ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
 ผศ. พิศมัย เหล่าภักธเกษม ผศ. จันทนี อธิพาณิชพงศ์
 อ. สุรัชย์ อัญเชิญ

ฝ่ายประเมินผล

ประธาน รศ. ดร. น.สพ. สมเกียรติ ทาจำปา
 กรรมการ ผศ. ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน ผศ. ดร. ส.พญ. วรา หานิชเกรียงไกร
 พ.ศ. หญิง พนิดา กังวานพณิชย์

ฝ่ายสถานที่

ประธาน พ.ท. จำลอง ชมเชย
 กรรมการ นพ. เบญจ ดังเดชะหิรัญ ร.อ. สุรินทร์ แผลมทอง
 ร.อ. คีระ ปิ่นแก้ว ร.ท. คำรง บำรุงศักดิ์

1.4 การจัดสรรทุนสนับสนุนการเข้าร่วมประชุมวิชาการ สืบเนื่องจากการประชุมเภสัชวิทยาประจำภาคพื้นเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ และปาซิฟิกตะวันตก ครั้งที่ 3 (Third Southeast Asian and Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists) ระหว่างวันที่ 25-28 พฤษภาคม 2525 ณ กรุงเทพมหานคร ซึ่งจัดโดยสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ในการนี้สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยขอเสนอเงินช่วยเหลือการจัดประชุมฯ จำนวน 1,000 เหรียญออสเตรเลีย โดยมีข้อแม้ว่าให้ส่งเงินคืนหากการประชุมมีกำไร ปรากฏว่าการประชุมดังกล่าวมีกำไร กรรมการบริหารของสมาคมฯ ได้พยายามส่งเงินคืนให้ทางออสเตรเลีย แต่ไม่ประสบผลสำเร็จเนื่องจากขัดกับระเบียบของทางราชการ ผู้แทนของสมาคมฯ ได้หารือเรื่องนี้กับ Prof. M.J. Rand ซึ่งเป็นกรรมการบริหารของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยขอเสนอเงินช่วยเหลือในการประชุม International Congress of Pharmacology ครั้งที่ 9 ณ กรุงลอนดอน ทางออสเตรเลียได้มอบหมายให้สมาคมฯ จัดสรรเงินจำนวนดังกล่าวสนับสนุนนักเภสัชวิทยาจากประเทศไทย เข้าร่วมประชุมเภสัชวิทยาประจำภาคพื้นฯ ครั้งที่ 4 ณ ประเทศมาเลเซีย โดยให้พิจารณาให้นักเภสัชวิทยารุ่นเยาว์และนักศึกษาปริญญาโท/เอก ที่มีผลงานวิจัยไปเสนอในที่ประชุมเป็นอันดับแรก สมาคมฯ ได้จัดสรรทุนดังกล่าวโดยแบ่งเป็น 5 ทุน ๆ ละ 5,000 บาท และได้ประกาศให้สมาชิกผู้สนใจสมัครขอรับทุน ปรากฏว่ามีผู้สมัครขอรับทุน 3 ราย คือ

1. ดร.กรทอง ทองถาวร
2. นพ.วิทยา ดันสุวรรณนท์
3. ผศ.ดร.อัมพวัน อภิสิริยะกุล

คณะกรรมการบริหารฯ ได้พิจารณามอบทุนให้ทั้ง 3 ราย สำหรับทุนที่เหลือจะได้ออมให้สมาชิกของสมาคมฯ ทุกท่าน ที่เข้าร่วมในการประชุมดังกล่าว สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยขอแสดงความขอบพระคุณสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยขออวยพรให้ทุกท่านประสบความสำเร็จ

1.5 การจัดทำวารสารและจุลสาร

ในการประชุมคณะกรรมการบริหารของสมาคมฯ ครั้งแรกในกลางปี 2527 ได้มีการปรึกษาหารือและทบทวนนโยบายเกี่ยวกับการจัดทำวารสารและจุลสารของสมาคมอีกครั้งหนึ่ง ในที่สุดได้ตกลงในหลักการให้ยังคงจัดทำวารสารและจุลสารเช่นเดิม กล่าวคือ ให้ตีพิมพ์วารสารปีละ 4 เล่ม โดยได้รับงบประมาณจากสมาคมฯ ปีละไม่เกินสองหมื่นบาท และให้จัดทำจุลสาร 2 เล่มต่อ 1 เล่ม

ในการจัดทำวารสารได้มีการเปลี่ยนแปลงคณะกรรมการและผู้จัดการ ตามความเหมาะสมดังรายชื่อที่ปรากฏในวารสารนี้แล้ว

การจัดทำวารสารของปี 2527 ได้สำเร็จและแจกจ่ายสมาชิกไปแล้ว 2 เล่มคือปีที่ 6 เล่มที่ 1 และ 2 ส่วนเล่มที่ 3 และ 4 ได้จัดทำและแจกจ่ายสมาชิกในงานประชุมประจำปีของสมาคมฯ หนึ่ง เพื่อเป็นการประหยัดรายจ่ายของสมาคมฯ คณะกรรมการบริหารของสมาคมฯ จึงเห็นควรให้นำรายงานประจำปี บทความและบทความต่าง ๆ ที่จะเสนอในงานประชุมประจำปีทั้งหมดจัดพิมพ์ในวารสาร

ของสมาคม ซึ่งเป็นผลให้วารสารเล่มที่ 4 ของปี 2527 เป็นฉบับพิเศษของงานประชุมวิชาการของสมาคมฯ ดังที่ปรากฏแก่ท่านสมาชิกอยู่แล้ว

เนื่องจากวารสารรับจัดพิมพ์รายงานประจำปีและบทความในการประชุมดังกล่าว จึงได้รับงบประมาณเพิ่มเติมได้บ้าง ประกอบกับที่ได้รับแจ้งโฆษณาไม่มากนักในปีที่ผ่านมา ทำให้ค่าใช้จ่ายในการจัดทำวารสารทั้งหมดที่เบิกจากงบประมาณประจำปีของสมาคมประมาณ 25,000.- บาท

การจัดทำจุลสารของสมาคมในปี 2527 ได้จัดพิมพ์แล้ว 3 เล่ม (ปีที่ 7 ฉบับที่ 1-3, 4 และ 5-6) และปี 2528 อีก 1 เล่ม (ปีที่ 8 ฉบับที่ 1-2) โดยยังคงจัดพิมพ์ที่ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล และมีเนื้อหาสาระเช่นเดิม มีข่าวและข้อคิดเห็นจากสมาชิกบ้าง แต่ยังไม่มากเท่าที่ควร

คณะผู้รับผิดชอบในการจัดทำจุลสารของสมาคมได้แก่

บรรณาธิการ	อรทัย อร่ามพงษ์พันธ์
กองบรรณาธิการ	กรองทอง ยุวถาวร
	จุฑามณี จารุจินดา
	ชาวดี ทองโรจน์
	ยุติน ลาวัณย์ประเสริฐ
	อรพิน รัตนจันทร์
ฝ่ายการพิมพ์	สมคิด จีบงาม
	วินัย ปัทมนาวัน
	เจริญ นิตทิม
	พรชัย สังเวียนวงศ์

2. ในด้านการทะเบียนและสมาชิกสภา คณะกรรมการบริหารฯ ได้พยายามชักชวนให้ผู้สนใจเข้าร่วมเป็นสมาชิกของสมาคมฯ โดยเฉพาะการเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ และการเปลี่ยนสภาพจากสมาชิกรายปีเป็นสมาชิกตลอดชีพเนื่องจากมีปัญหามากในการเก็บค่าบำรุง ในช่วงตั้งแต่คณะกรรมการบริหารฯ ชุดปัจจุบันเข้ารับหน้าที่จนถึงเดือนมีนาคม 2528 ได้รับสมาชิกตลอดชีพเพิ่มขึ้น 10 ท่าน สมาชิกรายปี 8 ท่าน ปัจจุบันมีสมาชิกตลอดชีพจำนวน 90 ท่าน สมาชิกรายปีจำนวน 61 ท่าน

ในการสมัครเข้าเป็นสมาชิกตลอดชีพ ท่านชำระเงินเพียงครั้งเดียวจำนวน 1,000 บาท หรือผ่อนชำระเป็นรายเดือน ๆ ละ 100 บาท เป็นเวลา 10 เดือน สำหรับท่านผู้สนใจติดต่อขอรับใบสมัครเป็นสมาชิกของสมาคมฯ ได้ที่

นายทะเบียน

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ถนนราชวิถี กท.10400 โทร.245-8272

สำหรับสมาชิกรายปีที่ต้องการเปลี่ยนสภาพเป็นสมาชิกตลอดชีพ กรุณาส่งธนาคัติหรือตัวแลกเงินส่งจ่ายไปรษณีย์ประติพัทธ์ ในนาม สุเพ็ญ ภักธกิจวานิช หากส่งเป็นเช็คกรุณายัดพร้อมเข้าบัญชี "สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย"

3. ในด้านอื่น ๆ

3.1 การเข้าร่วมในโครงการระหว่างประเทศว่าด้วยความปลอดภัยในการใช้เคมีวัตถุ
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ได้รับเชิญจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข ให้เข้าร่วมในโครงการระหว่างประเทศว่าด้วยความปลอดภัยในการใช้เคมีวัตถุ (International Programme on Chemical Safety ; IPCS) นโยบายของโครงการดังกล่าวเพื่อป้องกันภัยอันตรายจากการใช้เคมีวัตถุ ยกเว้นยา ตลอดจนหาแนวทางในการควบคุมให้ประชาชนได้รับความปลอดภัยในการใช้ทุกแง่มุม และส่งเสริมความร่วมมือระหว่างหน่วยงานที่เกี่ยวข้องกับการใช้เคมีวัตถุในประเทศด้วย สำหรับความคืบหน้าและกิจกรรมต่าง ๆ ของโครงการดังกล่าวสมาคมฯ จะได้แจ้งให้สมาชิกทราบต่อไป

3.2 อภินันทนาการจาก IUPHAR IUPHAR ยังคงส่งวารสาร Trends in Pharmacological Sciences (TIPS) เป็นอภินันทนาการสำหรับภาควิชาเภสัชวิทยา สถาบันต่าง ๆ จำนวน 10 แห่ง ต่อไปอีก 2 ปี ตามที่สมาคมฯ ได้ร้องขอไป

ข้อบังคับ

สมาคม เภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

โปรดดูใน

รายงานประจำปี 2526 การประชุมวิชาการครั้งที่ 6

หน้า 89-94

หรือ

วารสารเภสัชวิทยา ปีที่ 6 เล่มที่ 3 2527

รายชื่อสมาชิก

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

(ถึงเดือนมีนาคม 2528)

สมาชิกกิตติมศักดิ์

1. ศ.นพ.โกมล เพ็งศรีทอง 192 ซอยนาวศรี 12 ถนนรามคำแหง 21
กท.10310 โทร.314-2552
2. ศ.นพ.อวย เกตุสิงห์ 16 ซอยพระราชครู ถนนพหลโยธิน
กท.10400 โทร.279-9646
3. ศ.พญ.อุไร จิระเจริญ 23 ซอยพระนาง ถนนราชวิถี กท.10400
โทร.245-4011

สมาชิกตลอดชีพ

รายชื่อ (หมายเลขสมาชิก)	ที่ทำงาน
1. ภ.ก.กมล สวัสดิมงคล (057)	กองวิจัยการแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถ.บำรุงเมือง กท.10100 โทร.223-1444 ต่อ 237
2. ^{วธ.} ศ.ดร.กรทอง ยุกถาวร (075)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.พระราม 6 กท.10400 โทร.282-0197 246-1378
3. ผศ.ดร.ไขแสง โรจน์สถาพร (049)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002 โทร.23-8755 ต่อ 1973 ← check name
4. ผศ.ดร.จงกล เพ็ญคำห์ (045)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-4126-8, 281-5226
5. ผศ.พญ.จวงจันทร์ ชัยธวัชวงศ์ (016)	ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.ราชดำริ กท.10500 โทร.252-7854
6. รศ.ดร.จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์ (020)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.พระราม 6 กท.10400 โทร.282-0197
7. รศ.ดร.จิรวัดก์ สดววงศ์วิวัฒน์ (003)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.พระราม 6 กท.10400 โทร.282-0197
8. รศ.พญ.จันทิมา ปโชติการ (005)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.ราชดำริ กท.10500 โทร.251-1965
9. ผศ.พญ.จันทิมา อธิพานิชพงศ์ (008)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.ราชดำริ กท.10500 โทร.251-1965

รายชื่อ (หมายเลขสมาชิก)	ที่ทำงาน
10. รศ.ภ.ญ. เฉลิมศรี ภูมิมางกูร (065)	ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-4126-8
11. ร.อ.ชัยณรงค์ เขิตขุ (044)	ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถ.ราชวิถี กท.10400 โทร.245-8272
12. ศส.ดร.ชัยชาญ แสงดี (014)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50000 โทร.22-1122 ต่อ 1278
13. ศส.ชัชวดี ทองทาบ (072)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50000 โทร.22-1122 ต่อ 1278
14. อ.ชะอรสิน สุขศรีวงศ์ (058)	ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-4126-8
15. ดร.ชาณี ทองไรจน์ (088)	กองวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข กท.10200 โทร.282-4180-5 ต่อ 24, 37
16. รศ.น.สพ.ดาณิศ ทวีติยานนท์ (039)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหา- วิทยาลัย ถ.อังรี ดูนังต์ กท.10500 โทร.251-8939
17. ศส.ดร.ดวงตา กาญจนโพธิ์ (032)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50000 โทร.22-1122 ต่อ 1277, 1278
18. ภ.ญ.ดวงกมล จันทรางศุ (086)	แผนกเภสัชกรรมคนไข้นอก-คนไข้ใน โรงพยาบาลสงฆ์ ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-0105, 281-6402
19. พ.ท.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์ (040)	ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถ.ราชวิถี กท.10400 โทร.245-8272
20. ศส.ท.ญ.ธาราทิพย์ สุอำพัน (066)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์- มหาวิทยาลัย ถ.อังรี ดูนังต์ กท.10500 โทร.252-5151 ต่อ 88, 89
21. ศส.พ.ญ.นงลักษณ์ ชินสมบูรณ์ (081)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล กท.10700 โทร.411-5026
22. อ.ดร.นงลักษณ์ สุวาณิชศิลป์ (089)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-4126-8

รายชื่อ (หมายเลขสมาชิก)	ที่ทำงาน
23. ภ.ญ.นิยดา เกียรติยิ่งอังศุลี (054)	กองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถ.บำรุงเมือง กทม.10100 โทร.223-1444 ต่อ 237
24. ศส.ภ.ญ.บุญเกิด คงยิ่งยศ (031)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002 โทร.23-8755 ต่อ 1973
25. พ.ศ.ดร.บพิตร กลางกล้ายา (041)	ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถ.ราชวิถี กทม.10400 โทร.245-8272
26. รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ (021)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กทม.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239
27. รศ.ดร.ประกร จุฑะพงษ์ (022)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กทม.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239
28. ศส.ดร.ประเสริฐ ทรงกิตติคุณ (019)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์- มหาวิทยาลัย ถ.อังรี ดูนังค์ กทม.10500 โทร.252-5151 ต่อ 88, 89
29. รศ.ดร.ประโชติ เปล่งวิทยา (067)	ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กทม.10500 โทร.251-1871-7
30. ภ.ญ.ปราณี ขวลิธอํารง (052)	บ้านพักนายด่านศุลกากร อ.เมือง จ.สงขลา 90000
31. รศ.ภ.ญ.ปราณี ใจอาจ (059)	ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กทม.10400 โทร.282-4126-8
32. ศส.ดร.ปราโมทย์ ชีรพงษ์ (046)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กทม.10400 โทร.282-4126-8
33. ศส.ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน (024)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กทม.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239
34. รศ.ท.ญ.พวงเพ็ชร เดชะปทุมวัน (017)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์- มหาวิทยาลัย ถ.อังรี ดูนังค์ กทม.10500 โทร.252-5151 ต่อ 89
35. พ.ศ.หญิง ฝนดา กังวานพิชัย (042)	ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถ.ราชวิถี กทม.10400 โทร.245-8272
36. ศส.ดร.พาลาภ สิงหเสนี (023)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กทม.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239

รายชื่อ (หมายเลขสมาชิก)	ที่ทำงาน
37. ผศ.ดร.พักตร์พริ้ง แสงดี (010)	ภาควิชาชีวเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50000 โทร.22-1263
38. พล.ต.พล เปรมสมิทธิ์ (071)	ศูนย์อำนวยการแพทย์พระมงกุฎเกล้า ถ.ราชวิถี กท.10400 โทร.282-8181-190 ต่อ 492, 115
39. รศ.น.พ.ไพโรจน์ ศิริวงษ์ (007)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.ราชดำริ กท.10500 โทร.251-1965
40. ภ.ญ.เพ็ญศรี สัมปัตตะวนิช (073)	ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระประแดง จ.สมุทรปราการ 10130 โทร.394-0916-8
41. ดร.ภักดี โพธิศิริ (068)	กองควบคุมอาหาร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข กท.10200 โทร.282-4855
42. อ.พ.ญ.ภัทรา นันทวัน (001)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.ราชดำริ กท.10500 โทร.251-1965
43. ผศ.มุกดา จิตต์เจริญธรรม (015)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002 โทร.23-8755 ต่อ 1973
44. ผศ.ภ.ญ.มยุรี ดันติสโร (033)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กท.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239
45. รศ.พ.ญ.มณฑิรา ตัณฑ์เกตุ (013)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.ราชดำริ กท.10500 โทร.251-1965
46. ผศ.บุศพลพริ้ง สันธิ์ตานันท์ (074)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.พระราม 6 กท.10400 โทร.282-0197
47. อ.ยุวดี วงษ์กระจ่าง (064)	ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-4126-8
48. ภ.ญ.ยุพิน ลาวัณย์ประเสริฐ (076)	กองวิชาการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข กท.10200 โทร.282-4180-5 ต่อ 24, 37
49. ดร.เรณู ไกยสุโข (055)	กองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถ.บำรุงเมือง กท.10100 โทร.223-1444 ต่อ 298
50. ผศ.พ.ญ.ลัดดาวัลย์ สันตพรศิริกุล (011)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50000 โทร.22-1122 ต่อ 1277, 1278

รายชื่อ (หมายเลขสมาชิก)	(ที่ทำงาน)
51. ผศ.ดร.ส.พญ.วรา พานิชเกรียงไกร (036)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์- มหาวิทยาลัย ถ.อังรี ดูนังค์ กท.10500 โทร.251-8939
52. อ.น.พ.วิทยา ต้นสุวรรณนท์ (083)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50000 โทร.22-1122 ต่อ 1277
53. ผศ.ภ.ก.วิทยา จันทสูตร (025)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กท.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239
54. รศ.ดร.วิไลลักษณ์ อิ่มอุดม (035)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กท.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239
55. ท.พ.ดร.วัฒนา คนธคาม (030)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหา- วิทยาลัย ถ.อังรี ดูนังค์ กท.10500 โทร.252-5151 ต่อ 88
56. ภ.ญ.วณิ ทวีทรัพย์ (062)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์- มหาวิทยาลัย ถ.อังรี ดูนังค์ กท.10500 โทร.252-5151 ต่อ 88
57. ผศ.ท.พ.วิจิตร ลาภาเกษมทิพย์ (077)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.โยธี กท.10400 โทร.281-7800 ต่อ 34
58. อ.ศศิมา ศรีธาววงศ์สกุล (061)	ภาควิชาการพยาบาลอายุรศาสตร์และจิตเวชศาสตร์ คณะพยาบาลศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กท.10700
59. ภ.ญ.ศศิธร วสุวัต (050)	สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ถ.พหลโยธิน กท.10900 โทร.579-5515
60. ผศ.ภ.ญ.ศิริพร พึ่งวิทยา (034)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กท.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239
61. ผศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ (078)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-4126-8
62. อ.สุลิมาศ โคมทอง (070)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ขอนแก่น 40002 โทร.23-8755 ต่อ 1973
63. ผศ.ภ.ญ.สดใส อัสววิไล (026)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กท.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239

รายชื่อ (หมายเลขสมาชิก)	ที่ทำงาน
64. ผศ.ท.ญ.สมศรี รัศมิทัต (018)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.อังรีดูนังต์ กท.10500 โทร.252-5151 ต่อ 88
65. รศ.ดร.น.สพ.สมเกียรติ ทาจำปา (087)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.อังรีดูนังต์ กท.10500 โทร.251-8939
66. รศ.พ.ญ.สำรวล สุทธิสีสังข์ (008)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.ราชดำริ กท.10500 โทร.251-1965
67. คุณสำเริง วิทยารมภ์ (079)	อยุธยาฟาร์มาซี ค.119 ถ.อุ่มทอง อ.เมือง อยุธยา 13000
68. พ.อ.สุนันท์ ไวจนวิภาค (043)	ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถ.ราชวิถี กท.10400 โทร.245-8272
69. พ.ท.หญิง สุนิตรา ไชยเสนะ (037)	ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถ.ราชวิถี กท.10400 โทร.245-8272
70. พ.ต.หญิง สุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช (038)	ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถ.ราชวิถี กท.10400 โทร.245-8272
71. ผศ.ภ.ญ.สุภาภรณ์ พงศกร (048)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.281-5015 ต่อ 19
72. ผศ.ภ.ญ.สุกีนันท์ อัญเชิญ (084)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.พระราม 6 กท.10400 โทร.282-0197
73. คุณสุชาดา กิตติศิริพรกุล (082)	120/161 ถ.ราชปรารภ เขตพญาไท กท.10400 โทร.251-2433
74. อ.ภ.ก.สุรัชย์ อัญเชิญ (085)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กท.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239
75. ผศ.ดร.สุวรรณ ชีระวรพันธ์ (063)	ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-4126-8 ต่อ 27
76. ภ.ญ.สุทิศศรี รัตนสิน (051)	แผนกเภสัชกรรม โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์ ถ.แจ้งสนิท อ.เมือง อุบลราชธานี 34000 โทร.25-4093
77. ดร.อุดม จันทรารักษ์ศรี (002)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.พระราม 6 กท.10400 โทร.282-0197

รายชื่อ (หมายเลขสมาชิก)	ที่ทำงาน
78. ศศ.ภ.ญ.อุษณา หงส์วาริวัณ (027)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กท.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239
79. ศศ.ภ.ญ.อุมา กิตติยาณี (029)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กท.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239
80. รศ.ภ.ญ.อารี สุขประเสริฐ (028)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถ.พญาไท กท.10500 โทร.251-1871-7 ต่อ 239
81. รศ.ดร.อำนาจ ธิฐาพันธ์ (004)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.พระราม 6 กท.10400 โทร.282-0197
82. ศศ.ดร.อัมพวัน อภิสิทธิ์ะกุล (012)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50000 โทร.22-1122 ต่อ 1278
83. ศศ.ดร.อำไพ ปั่นทอง (009)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ เชียงใหม่ 50000 โทร.22-1122 ต่อ 1278
84. รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ (069)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-4126-8
85. ภ.ญ.อุไรวรรณ เพิ่มพิพัฒน์ (053)	กองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ถ.บำรุงเมือง กท.10100 โทร.223-1444 ต่อ 237
86. ภ.ก.อรรถพล บุรณะศรีเวทย์ (056)	บริษัทไอสดสภา (เด็กเซงหนู) จำกัด 2100 ถ.รวมคำแหง เขตบางกะปิ กท.10240 โทร.377-7121
87. ศศ.ภ.ญ.อรุณี สาระยา (047)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-4126-8
88. ศศ.ภ.ญ.อโนชา อุทัยพัฒน์ (080)	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-4126-8
89. ศศ.ภ.ญ.อาภาพรพรณ เณลิ้มเตียรณ (060)	ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ถ.ศรีอยุธยา กท.10400 โทร.282-4126-8
90. ภ.ญ.อังศรา ธรรมเถกิงกิจ (090)	ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลสมเด็จพระเจ้าพระยา ถ.สมเด็จพระเจ้า เจ้าพระยา เขตคลองสาน กท.10600 โทร.466-4050

ผู้มีอุปการคุณ

1. บริษัท แกมม่าตัน จำกัด
2. ห้างหุ้นส่วนจำกัด ชัยชัย
3. บริษัท เซริง (เยอรมัน) จำกัด
4. บริษัท แซนดอส (ประเทศไทย) จำกัด
5. บริษัท ดิทแฮล์ม จำกัด แผนกยาแซนดอส
6. บริษัท ดิทแฮล์ม จำกัด แผนกยาโรช
7. บริษัท บีแอม จำกัด
8. บริษัท บริสคอลล-ไมเยอร์ (ประเทศไทย) จำกัด
9. บริษัท บีแอล ฮีว จำกัด
10. บริษัท เบอริงเกอร์ อินเกลไฮม์ (ประเทศไทย) จำกัด
11. บริษัท เบอร์ลี ยุคเกอร์ จำกัด
12. บริษัท ไบโอฟาร์ม
13. บริษัท ไบเออร์ไทย จำกัด
14. บริษัท พาร์ค-เดวิส จำกัด
15. บริษัท ที เอส ดี บี กรุป จำกัด
16. บริษัท เฟรนชิป จำกัด
17. บริษัท ไฟเซอร์ อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด
18. บริษัท เมย์แอนด์เบเกอร์ จำกัด
19. บริษัท เมอร์คซาร์ฟ แอนด์ โคห์ม จำกัด
20. บริษัท เยนเนอราลดรีกส์เฮาส์ จำกัด
21. บริษัท เวลคัม (ประเทศไทย) จำกัด
22. บริษัท สควิบบ์ ฟาร์อีส จำกัด
23. บริษัท สหไอสถ จำกัด
24. บริษัท ออร์กานอน (ประเทศไทย) จำกัด
25. บริษัท อีสต์เอเชียติก (ประเทศไทย) จำกัด แผนกยาไอซีโอ
26. บริษัท แอดแลนติกเทรคคิง จำกัด
27. บริษัท แอสตรา (ประเทศไทย) จำกัด
28. บริษัท แอลแอนด์อาร์เอ็นเตอร์ไพรส์ จำกัด
29. บริษัท เอ็กซ์ไทย จำกัด
30. บริษัท Hausmann จำกัด