Thai Journal of Pharmacology

www.phartherst.or.th

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Proceedings of 22nd Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand Meeting

27-28 th March 2000

Vol 22, Supplement 1, 2000 ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

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

Board of Editors

Editor Supatra Srichairat

Associate Editors Laddawal Phivthong-ngam

Pravit Akarasereenont

Suwat Wimolwattanapun

Editorial Board

Amnuay Thithapandha
Borpit Klangkalya
Chaicharn Sangdee
Chandhanee Itthipanichpong
Dhasanai Suriyachan
Kittima Sriwatanakul
Krongtong Yoovathaworn
Monthira Tankeyoon
Oranee Tangphao
Panya Khunawat
Pornpen Pramyothin
Prasan Dhumma-Upakorn
Prasert Songkittiguna
Sopit Thamaree
Sumana Chompootaweep
Supeecha Wittayalertpanya
Surachai Unchern
Srichan Phornchirasilp
Uthai Suvanakoot
Wittaya Tonsuwonnont

Manager Supeecha Wittayalertpanya

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

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

***Printed at** Ruen Kaew Press, 947 Arun-Amarin Road, Bangkok 10700, Thailand.*

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 22, Supplement 1, 2000

CONTENTS

S6	Preface	
S17	PL1	Understanding and predicting interindividual variability in drug metabolism in humans *John O. Miners*
S18	PL2	Bioequivalence study : Practical approach *Uthai Suvanakoot*
S21	PL3	Bioequivalence study : Practical approach *Sumana Chompootaweep*
S26	PL4	Antihypertensive drugs in the new millennium *ประสาท เหล่าถาวร*
S30	SY1	Problems of NSAIDs in clinical aspect *Narong Bunyaratavej*
S31	SY2	The COX-2 concept: An update *Pravit Akarasereenont*
S32	SY3	Clinical implication of COX-2 inhibitors in the treatment of arthritis *Worawit Louthrenoo*
S47	SY4	Drugs used in the treatment of Alzheimer's disease *Chaicharn Sangdee*
S58	SY5	Alzheimer's disease : From pathophysiology to pharmacological intervention *บพิตร กลางกัลยา, ชัยชาญ แสงดี, นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ*
S60	SY6	Comparison of Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Artemisinin Derivatives in Healthy Normal Volunteers and Uncomplicated Malaria Patients *Paktiya Teja-Isavadhar et al.*
S62	SY7	Mechanisms of drug resistance in *Plasmodium falciparum* *Mathirut Mungthin*

S74	O1	The effects of 25-hydroxycholesterol on cyclooxygenase expression in human umbilical vein endothelial cells: a possible role of cholesterol on cyclooxygenase expression in vascular endothelial cells at the early event of atherosclerosis *Duangporn Plasen, Pravit Akarasereenont, Kitirat Techatrisak, Sirikul Chotewuttakorn, Athiwat Thaworn*
S75	O2	A comparative effects of CU 763-16-04 and CU 763-15-13 on the smooth muscle contraction of isolated of stomach and effects of CU 763-16-04 on isolated rabbit aorta *Kanita Yemsresri, Prasarn Dhumma-Upakorn, Chamnan Patarapanich*
S76	O3	Caffeine clearance in hepatocellular carcinoma patients pre and post treatment with transcatheter oily chemoembolization *Lakhana Tumvijit, Supeecha Wittayalertpanya, Duangporn Thong-ngam, Akkawat Janchai, Pisit Tangkijvanich*
S77	O4	Effects of psychological stress on locomotor activity in ethanol-treated rats *Haruthai Thaidee and Noppamars Wongwitdecha*
S78	O5	The effects of *Ganoderma lucidum* extracts on P338 leukemic cells *Thanasak Teaktong, Porntipa Picha, Duangchai Limsakul, Kittima Sriwatanakul, Porntip Supavilai*
S79	P1	Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) in the Northeastern Thai population *Wichittra Tassaneeyakul, Arporn Tawalee, Veerapol Kukongviriyapan, Wongwiwat Tassaneeyakul*
S80	P2	The induction of Cox-2 in 17β-estradiol treated endothelial cells is mediated by protein kinase C *Pravit Akarasereenont, Kitirat Techatraisak, Athiwat Thaworn, Sirikul Chotewuttakorn*
S81	P3	The effects of cox-metabolites on cox-2 induction in Il-1β activated endothelial cells *Pravit Akarasereenont, Kitirat Techatraisak, Sirikul Chotewuttakorn, Athiwat Thaworn*
S82	P4	Research and development of tumeric oil isolated from *Curcuma longa* (Fam. Zingiberaceae) to help the HIV infected patients *Amphawan Apisariyakul, Duang Buddhasukh, Nongnuch Vanittanakom, Siri Chioeacharnwit, Noppamas Rojanasatien*

S83 P5 Effect of deferiprone (L1) on oxidative damages of lipoproteins in Thalassemia
Narumon Laohareungpanya, Udom Chantharaksri, Yupin Sanvarinda, Supeenun Unchern, Kovit Pattanapanyasat, Pensri Pootrakul

S84 P6 The inhibitory effects of extracts of some herbal medicines on the production of proinflammatory cytokines by *in vitro* stimulated human blood cells
Sopit Thamaree, Kiat Rugrungtham, Nijsiri Ruangrungsi, Nongnuch Thaworn, Wandee Kemsri

S85 P7 Primary cultures of cholangiocarcinoma established from bile fluid express insulin-like growth factor 1 and FAS
Adisak Wongkajornsilp, Yudhtana Sattawatthamrong, Sukit Huabprasert

S86 P8 The study of magnesium supplement in pregnant sows
Wilai Rattanatayarom, Kumpee Kortheerakul, Hans- Georg Classen

Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand
Executive Committee
1998-1999

Advisory Executive Committee	Amnuay Thithapandha Boonchua Dhorranintra Kanchana Ketsa-ard Monthira Tankeyoon Orapan Matungkasombat Sunan Rojanawipat All Heads of Pharmacological Departments in Thailand
President	Sumana Chompoothaweep
Pre-president	Borpit Klangkalya
Vice president	Srichan Phornchirasilp
Secretary General	Supeecha Wittayalertpanya
Academy	Kittima Sriwatanakul
Treasurer	Supen Patharagitwanich
Hospitality	Porntip Supavilai
Editors	Supatra Srichairat
Register	Nisamanee Satayapun
Newsletters	Wacharee Limpanasithikul
Councillors	Adisak Wongkajornsilp Benjamas Chanchawee Chaicharn Sangdee Dhasanai Suriyachan Laddawal Phivthong-ngam Peerapol Euswas Prapawadee Paupairoj Pravit Akarasereenont Supaporn Pongsakorn Surachai Unchern Udom Chantraraksri Wanee Taweesap Warangkana Chidchuangchai

รายนามคณะกรรมการจัดการประชุมวิชาการสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยครั้งที่ 22 วันที่ 27-28 มีนาคม 2543

กรรมการที่ปรึกษา	พล.ต.สุนันท์ โรจนวิภาต	พลตรี กอบโชค พัววิไล
	ศ.(พิเศษ)พญ. มณฑิรา ตัณฑ์เกยูร	ศ.ดร.อำนวย ถิฐาพันธ์
	ศ.นพ.บุญเจือ ธรณินทร์	รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
	ศ.ดร.ภักดี โพธิศิริ	
ประธาน	พ.อ.พิเศษ ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์	
รองประธาน	รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป	
เลขานุการ	รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล	
ผู้ช่วยเลขานุการ	รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล	
เหรัญญิก	พ.อ.หญิงสุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช	
ปฏิคม	พ.อ.หญิงอรพินท์ รัตนจันทร์	
ฝ่ายวิชาการ	รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล	รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
	รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี	รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
	รศ.น.สพ.พีระพล อยู่สวัสดิ์	รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล
	พ.อ.รศ.บพิตร กลางกัลยา	ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์
	ดร.อุดม จันทรารักษ์ศรี	ผศ.นพ.ประวิทย์ อัครเสรีนนท์
ฝ่ายลงทะเบียน	รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา	นางนงนุช ถาวร
	พ.อ.หญิงนิสามณี สัตยาบัน	นางวันดี เข็มศรี
	ผศ.ดร.วัชรี ลิมปนสิทธิกุล	
ฝ่ายเอกสาร	รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์	ผศ.นพ.ประวิทย์ อัครเสรีนนท์
	รศ.วณี ทวีทรัพย์	ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม
ฝ่ายหาทุน	รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี	รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
	พล.ต.สุนันท์ โรจนวิภาต	
ฝ่านสถานที่	พ.อ.รศ.บพิตร กลางกัลยา	พ.ต.บรรจบ วันไทย
	พ.ท.หญิงชูดาวดี รัตนจิตเกษม	ร.ท.หญิงจีรานุช สวัสดิ์เทพ
	พ.ท.ไพรัช หงษ์พงษ์	
ฝ่ายประชาสัมพันธ์	รศ.น.สพ.พีระพล อยู่สวัสดิ์	ผศ.ทญ.วรางคณา ชิดช่วงชัย
	รศ.วณี ทวีทรัพย์	ผศ.ดร.น.สพ.กมลชัย ตรงวานิชนาม
	ผศ.ดร.สุรชัย อัญเชิญ	ผศ.ดร.วัชรี ลิมปนสิทธิกุล
	ผศ.สุภาภรณ์ พงศกร	อ.ดร.เบญจมาศ จันทร์ฉวี
	ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์	อ.นพ.อดิศักดิ์ วงศ์ขจรศิลป์
	รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล	

คำกล่าวรายงานในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 22 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

โดย
พันเอก ทัศนัย สุริยจันทร์
ประธานกรรมการจัดการประชุมวิชาการ

กราบเรียน ท่านเจ้ากรมแพทย์ทหารบก

ในนามของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน กระผมขอขอบพระคุณ ท่านเจ้ากรมแพทย์ทหารบก ที่ได้สละเวลาและให้เกียรติมาเป็นประธานในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 22 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ในวันนี้ กระผมใคร่ขอกราบเรียนให้ทราบถึงความเป็นมาของการจัดประชุมโดยสังเขปดังนี้

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ถือกำเนิดจากชมรมนักเภสัชวิทยา ซึ่งก่อตั้งขึ้นเมื่อปี พ.ศ.2519 เพื่อเป็นศูนย์กลางในการประสานความสัมพันธ์ และส่งเสริมความร่วมมือทางวิชาการระหว่างนักเภสัชวิทยา และนักวิชาการสาขาอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องจากทั้งภาครัฐและภาคเอกชน เพื่อให้วิชาการในสาขานี้เป็นประโยชน์สูงสุดต่อการแพทย์และการสาธารณสุขของประเทศ การจัดประชุมวิชาการประจำปี เป็นกิจกรรมหลักอันหนึ่งของสมาคม ซึ่งได้จัดต่อเนื่องกันมาทุกปี เป็นเวลากว่า 20 ปีแล้ว

การประชุมครั้งนี้ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดีจากคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร กรมแพทย์ทหารบก ในการร่วมเป็นเจ้าภาพ การประชุมใช้เวลา 2 วัน กิจกรรมในการประชุมประกอบด้วย การบรรยายและการอภิปรายกลุ่มในเรื่องที่น่าสนใจ เช่น ยาบรรเทาการอักเสบที่มิใช่สเตียรอยด์ชนิดใหม่ กลุ่ม COX - 2 inhibitors , ยาที่ใช้ในโรคมาลาเรีย, โรคความดันโลหิตสูง และโรคอัลไซเมอร์ การศึกษาวิจัยเกี่ยวกับ Bioequivalence และการประยุกต์ใช้ทางคลินิก การเสนอผลงานวิจัยโดยนักศึกษาปริญญาโทและเอก นอกจากนี้ยังจัดให้มีปาฐกถาพิเศษ โดย Professor John O.Miners จากมหาวิทยาลัย Flinders ประเทศออสเตรเลีย ในหัวข้อ "Understanding and predicting interindividual variability in drug metabolism in humans" เพื่อรำลึกถึง รองศาสตราจารย์ ดร.จิรวัฒก์ สดาวงศ์วิวัฒน์ ผู้ล่วงลับ ซึ่งเป็นหนึ่งในผู้ก่อตั้งสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ในนามของคณะกรรมการจัดการประชุม กระผมขอขอบพระคุณท่านวิทยากรผู้ทรงคุณวุฒิ ผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน ตลอดจนบริษัทห้างร้านที่ให้การสนับสนุนการประชุมครั้งนี้ ขอขอบพระคุณ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ที่กรุณาเอื้อเฟื้อสถานที่ และสิ่งอำนวยความสะดวกต่าง ๆ บัดนี้ได้เวลาอันสมควรแล้ว กระผมขอกราบเรียนเชิญ ท่านเจ้ากรมแพทย์ทหารบก กรุณากล่าวเปิดประชุม และให้โอวาทแก่ผู้เข้าร่วมประชุมด้วยจักเป็นพระคุณยิ่ง

พันเอก ทัศนัย สุริยจันทร์
ประธานกรรมการจัดการประชุมวิชาการ

คำปราศรัย ของพลโท ปรียพาส นิลอุบล
เจ้ากรมแพทย์ทหารบก
เนื่องในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 22
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ท่านประธานจัดการประชุมฯ ท่านนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และท่านผู้มีเกียรติทุกท่าน

ผมรู้สึกเป็นเกียรติและยินดีอย่างยิ่ง ที่ได้มีโอกาสมาเป็นประธานในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 22 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ในวันนี้ ขอแสดงความยินดีที่สมาคมเภสัชวิทยาฯ ได้ก่อตั้งและประสบความสำเร็จในการดำเนินงานมาโดยตลอด

ปัจจุบัน วิชาการสาขาต่างๆ ได้ก้าวหน้าไปอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะอย่างยิ่งการวิจัยและพัฒนายาใหม่ๆ ออกสู่ท้องตลาดเป็นจำนวนมาก ซึ่งต้องอาศัยความรู้ทางเภสัชวิทยาเป็นหลัก ดังนั้น นักเภสัชวิทยาจะต้องตื่นตัวและติดตามให้ทันอย่างต่อเนื่อง และควรร่วมมือ ร่วมใจกันศึกษา ค้นคว้า เพื่อให้ได้ยาและเวชภัณฑ์ที่พัฒนาจากวัตถุดิบภายในประเทศ อันจะเป็นการสนองพระราชดำริในเรื่องเศรษฐกิจพอเพียงและการพึ่งพาตนเอง นอกจากนี้ สมาคมฯ ควรมีบทบาทในการส่งเสริมและสนับสนุนนักเภสัชวิทยารุ่นเยาว์ ให้มีโอกาสเรียนรู้ พัฒนาตนเอง และสั่งสมประสบการณ์ เพื่อให้วิชาการด้านนี้ได้เจริญก้าวหน้า และมีความทันสมัยเป็นที่ยอมรับในระดับสากล

บัดนี้ได้เวลาอันเป็นมงคลแล้ว ผมขอเปิดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 22 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และขออวยพรให้การประชุมประสบความสำเร็จสมดังเจตนารมณ์ที่ตั้งไว้ทุกประการ

พลโท ปรียพาส นิลอุบล
เจ้ากรมแพทย์ทหารบก

สารจากประธานจัดงานประชุมวิชาการ

เรียนท่านสมาชิกชาวเภสัชวิทยาและผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

การประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย เป็นกิจกรรมหลักอันหนึ่งของสมาคมฯ เพื่อเป็นเวทีสำหรับแลกเปลี่ยนความรู้ ความคิดเห็น และประสพการณ์ ระหว่างนักเภสัชวิทยาด้วยกันเอง และนักวิชาการสาขาอื่นที่เกี่ยวข้อง นอกจากนี้ยังเป็นโอกาสอันดีที่สมาชิกและผู้สนใจจะได้พบปะสังสรรค์ เชื่อมความสามัคคี อันจะนำไปสู่ความร่วมมือกันต่อไปในอนาคต กระผมอยากเห็นวิชาการสาขาเภสัชวิทยาในบ้านเรา มีความก้าวหน้าทัดเทียมกับประเทศชั้นนำในภูมิภาค และไม่ห่างไกลนักจากประเทศที่พัฒนาแล้ว ในระดับประเทศ กระผมอยากเห็นการเกื้อกูลซึ่งกันและกัน เพื่อให้สถาบันที่จัดการเรียนการสอน และการวิจัยทางเภสัชวิทยา ได้มีความเข้มแข็งและก้าวไปด้วยกันฉันพี่น้อง

ขอขอบคุณท่านผู้เข้าประชุม ท่านวิทยากร บริษัท ห้างร้าน และผู้ให้การสนับสนุนทุกฝ่าย หากมีข้อบกพร่องประการใด กระผมต้องขออภัยและขอน้อมรับไว้แต่ผู้เดียว

พันเอก ทัศนัย สุริยจันทร์
รองผู้อำนวยการสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร
กรมแพทย์ทหารบก

สารจากนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

เรียนท่านสมาชิกชาวเภสัชวิทยาและผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

ในการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 22 นี้ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ทหาร กรมแพทย์ทหารบก ได้ร่วมกันจัดขึ้นเพื่อเผยแพร่ความรู้และงานวิจัยทางด้านเภสัชวิทยาให้แก่สมาชิกและบุคลากรด้านสาธารณสุขที่สนใจ ประธานจัดการประชุม รองศาสตราจารย์ พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์ และคณะกรรมการจัดการประชุมฯ ได้จัดนำเสนอให้มีการบรรยายและอภิปรายในเรื่องต่างๆ ที่อยู่ในความสนใจทั้งวงการแพทย์และประชาชนทั่วไป ทั้งนี้ได้รับเกียรติจากวิทยากรที่เชี่ยวชาญในสาขาวิชานั้นๆ ทั้งชาวไทยและต่างประเทศ ซึ่งทางสมาคมหวังเป็นอย่างยิ่งว่า เนื้อหาทางวิชาการนี้จะเป็นประโยชน์แก่สมาชิกและเป็นโอกาสที่สมาชิกจะได้ร่วมแสดงความคิดเห็นกับวิทยากรและผู้เชี่ยวชาญอื่นๆ ด้วย ขณะเดียวกันสมาชิกและผู้เข้าร่วมประชุมจะได้มีโอกาสพบปะสังสรรค์แลกเปลี่ยนความคิดเห็นซึ่งกันและกัน ซึ่งอาจจะนำไปสู่ความร่วมมือทางด้านวิชาการร่วมกันต่อไปในอนาคตได้

ในนามของสมาคมเภสัชวิทยา ดิฉันขอแสดงความขอบคุณ ประธาน กรรมการการจัดประชุม และบุคลากรต่างๆ ที่ได้ร่วมแรงกายและใจ ในการจัดประชุมวิชาการครั้งนี้ให้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี อีกทั้งหน่วยงานภาคเอกชนที่ได้มีส่วนร่วมให้การสนับสนุนค่าใช้จ่ายในการจัดประชุมครั้งนี้

รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

บรรณาธิการแถลง

เรียนท่านสมาชิกชาวเภสัชวิทยาและผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

อีกครั้งหนึ่งที่เอกสารประกอบการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยได้มีการรวบรวมและจัดเข้าเป็นส่วนหนึ่งของวารสาร Thai Journal of Pharmacology ฉบับพิเศษ ดิฉันและทีมงานมีความภูมิใจและปลื้มใจที่มีโอกาสได้มามีส่วนร่วมบันทึก ความร่วมมือของชาวเภสัชวิทยาในการนำเสนอความก้าวหน้าทางเภสัชวิทยาของด้นสหัสวรรษนี้ เป็นนิมิตหมายที่ดีว่า การเตรียมงานและวางแผนงานล่วงหน้าเป็นระยะเวลาหลายเดือนก่อนหน้านี้ มีส่วนช่วยให้วารสารฉบับนี้เสร็จสมบูรณ์อย่างไม่น่าหนักใจนัก

ขอขอบพระคุณเพื่อนร่วมงานทุกท่านที่พยายามช่วยติดตามบทความประกอบการบรรยายและอภิปราย ขอขอบพระคุณท่านวิทยากรทุกท่านที่ช่วยกรุณาสละเวลาเขียนและส่งต้นฉบับให้ได้ทันเวลา ดิฉันเชื่อมั่นว่าข้อมูลที่มีอยู่ในวารสารฉบับพิเศษนี้จะมีส่วนช่วยให้ผู้เข้าร่วมประชุมตลอดจนเพื่อนสมาชิกที่พลาดการประชุมครั้งนี้ได้มีโอกาสรับรู้และบรรลุถึงจุดมุ่งหมายของการประชุมร่วมกัน

รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
บรรณาธิการ

กำหนดการประชุมวิชาการและประชุมสามัญครั้งที่ 22
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วันที่ 27-28 มีนาคม 2543

ณ. ห้องประชุมสดศรี วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

ถนนราชวิถี กทม.10400

วันจันทร์ที่ 27 มีนาคม 2543

08.00-09.00	ลงทะเบียน
09.00-09.15	พิธีเปิดการประชุม พลโท ปรียพาส นิลอุบล เจ้ากรมแพทย์ทหารบก
09.15-10.15	Dr.Chiravat Sadavongvivad Memorial Lecture entitled "Understanding and predicting interindividual variability in drug metabolism in humans" Professor John O. Miners (PL1)
10.15-10.45	พัก-น้ำชา
10.45-11.30	การบรรยายเรื่อง " Bioequivalence study : practical approach " รศ.ดร.อุทัย สุวรรณกูฏ (PL2) รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป (PL3)
11.30-12.15	ประชุมธุรการ
12.15-13.00	พัก-อาหารกลางวัน
13.00-13.30	Poster discussion
13.30-15.30	การอภิปรายกลุ่ม เรื่อง " COX - 2 inhibitors " ศ.คลินิก นพ.ณรงค์ บุณยะรัตเวช (SY1) ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสรีนนท์ (SY2) รศ.นพ.วรวิทย์ เลาห์เรณู (SY3)
15.30	พัก-น้ำชา

วันอังคารที่ 28 มีนาคม 2543

09.00-09.45	การบรรยาย เรื่อง "Antihypertensive drugs for the new millennium" พ.อ.นพ.ประสาท เหล่าถาวร (PL4)
09.45-10.30	Oral presentation
10.30-11.00	พัก-น้ำชา
11.00-12.30	การอภิปรายกลุ่ม เรื่อง "Current management of Alzheimer's disease" รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี (SY4) นพ.นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ (SY5) พ.อ.รศ.ดร.บพิตร กลางกัลยา (SY5)
12.30-13.30	พัก-อาหารกลางวัน
13.30-15.30	การอภิปรายกลุ่ม เรื่อง "Update on malarial management" โดย ดร.ภักทิยา เตชะอิศวธรรม (SY6) พ.ท.ดร.นพ. มหิรุทธ มุ่งถิ่น (SY7) พ.อ.หญิง จิราภา เอี่ยมศิลา นพ. จีรพัฒน์ ศิริชัยสินธพ
15.30	พิธีปิดการประชุม

รายงานสรุปผลการดำเนินงานของ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ประจำปี 2541 - 2542

โดยคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วันที่ 27 มีนาคม 2543
ณ ห้องประชุมสดศรี วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

เรียนท่านสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ในช่วง 2 ปีที่ผ่านมาคณะกรรมการบริหารสมาคมฯทุกท่าน ได้ร่วมแรงร่วมใจกันทำงานอย่างเต็มความสามารถเพื่อให้บรรลุสมดังเจตนารมณ์ของสมาคมฯ ในการเป็นสื่อกลางติดต่อระหว่างสมาชิกสมาคมและหน่วยงานอื่น ๆ การเผยแพร่ความรู้ความก้าวหน้าทางวิชาการ สนับสนุนกิจกรรมต่าง ๆ อันจะเป็นประโยชน์ต่อสมาชิกและสังคมโดยส่วนรวม และแลกเปลี่ยนความรู้ความคิดเห็นระหว่างสมาชิก กิจกรรมต่าง ๆ ที่สมาคมฯ ได้จัดให้มีขึ้นในวาระที่ รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป ดำรงตำแหน่งนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยนี้ มีดังต่อไปนี้

1. จัดการประชุมย่อยทางวิชาการอย่างสม่ำเสมอและต่อเนื่อง ซึ่งในแต่ละครั้งสมาคมฯ ได้รับเกียรติจากวิทยากรชาวต่างประเทศซึ่งเป็นผู้ทรงคุณวุฒิ และมีความรู้ความสามารถในการถ่ายทอดวิชาการได้อย่างดี

การจัดประชุมวิชาการย่อย สามารถรวบรวมได้ดังนี้

1.1 วันที่ 7 กรกฎาคม 2541 เรื่อง Neuropeptide : a Novel Co-transmitter in Sympathetic neurons : Receptor Subtypes and Signalling Mechanism โดย Prof. Thomas C. Westfall จาก St. Louis Univ., USA. ณ ห้องณีณา-นิรันดร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

1.2 วันที่ 3 สิงหาคม 2541 เรื่อง Methadone and 1-Alpha-Acetylmethadol (LAAM) Maintenance Treatment of Heroin Addiction โดย Prof. J. Edward Moreton จาก University of Maryland, USA. ณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

1.3 วันที่ 7 ตุลาคม 2541 เรื่อง The Use of Natural Products for Drug Discovery โดย Prof. Magdy N. Iskander จาก Monash Univ., Australia ณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

1.4 วันที่ 17 พฤศจิกายน 2541 เรื่อง The Mechanisms of Alcohol Addiction โดย Dr. Bruce J. Rounsaville จาก Yale Univ., USA. ณ ห้องณีณา-นิรันดร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

1.5 วันที่ 7 กันยายน 2542 เรื่อง Perspectives on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics โดย Prof. Frank J. Gonzalez จาก NIH, USA ณ ห้องณีณา-นิรันดร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

1.6 วันที่ 7 ธันวาคม 2542 เรื่อง Role of CYP2A6 and its Mutation on Human Lung Cancer โดย Prof. Tetsuya Kamataki จาก Hokkaido University, Japan. ณ ห้องณีณา-นิรันดร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

1.7 วันที่ 9 ธันวาคม 2542 เรื่อง Role of $5HT_4$ on GI motility โดย Dr. Luc ver Donck จาก Janssen Research Foundation, Belgium ณ ห้องณีณา-นิรันดร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

2. จัดประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 21 วันที่ 25, 26 มีนาคม 2542 ณ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล โดยมี รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ เป็นประธานจัดการประชุม เนื้อหาของการประชุมได้จัดทำไว้ใน Proceeding มีผู้เข้าร่วมประชุมประมาณ 120 คน

3. จัดพิธีแสดงความยินดีและมอบโล่เกียรติยศ แด่ ศ.ดร.อำนวย ถิฐาพันธ์ เนื่องในโอกาสที่อาจารย์ได้รับแต่งตั้งเป็น editorial board ในวารสาร Pharmacogenetic ได้รับเชิญเป็น guest lecturer ของ NIH และได้รางวัล Wellcome Trust Award for a Study of Rare Disease

4. จัดประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 22 วันที่ 27, 28 มีนาคม 2543 ณ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกฎเกล้า โดยมี รศ.พ.อ.ดร. ทัศนัย สุริยจันทร์ เป็นประธานจัดการประชุม เนื้อหาของการประชุมได้จัดทำไว้ใน Proceeding มีผู้เข้าร่วมประชุมประมาณ 150 คน

5. จัดทำวารสารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย (Thai Journal of Pharmacology) ทุกๆ 4 เดือน หรือปีละ 3 เล่ม ได้แก่ Vol. 20 No. 1-3, 1998 และ Vol. 21 No. 1-3, 1999 เนื้อหาของ วารสารประกอบด้วย บรรณาธิการแถลง Letter to Editors, Research articles, Reviews, New drugs และ Pharmacological digest ความสำเร็จนี้เกิดจากความมุ่งมั่น การร่วมแรงร่วมใจกัน การอุทิศตนและเวลา ของกองบรรณาธิการและทีมงาน

6. กองบรรณาธิการได้จัดทำ Web site ของสมาคมฯ ชื่อว่า www.phartherst.or.th

7. กองบรรณาธิการและทีมงานได้จัดทำ Proceeding Vol. 21 supplement 1, 1999 และ Vol. 22 supplement 1, 2000 ประกอบการประชุมประจำปี

8. สมาคมฯ และสมาชิกสมาคมได้รับเกียรติจากหน่วยงานอื่นๆ ทั้งในและต่างประเทศ ดังนี้

8.1 ศ.ดร.อำนวย ถิฐาพันธ์, รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป (นายกสมาคมฯ), รศ.ดร. พรเพ็ญ เปรมโยธิน และ รศ.ดร.ฉวีวรรณ จั่นสกุล ได้รับเชิญเป็นวิทยากรในงานประชุม SEA/WP RMP ที่ประเทศไต้หวัน และสมาคมได้รับเชิญเข้าร่วมการเสนอตัวเป็นเจ้าภาพจัดประชุม SEA/WP RMP ปี 2007

8.2 ได้รับเกียรติจากคณะกรรมการจัดการประชุม IUPHAR ปี 2002 ให้จัดหัวข้อการบรรยายแบบ symposium โดยสมาคมฯ ได้เสนอ 1 session เรื่อง Drug Metabolism

8.3 เป็นเจ้าภาพจัดการประชุมร่วมกับราชวิทยาลัยแพทย์ออร์โธปิดิกส์แห่งประเทศไทย ราชวิทยาลัยแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟูแห่งประเทศไทย และสมาคมรูมาติสซั่มแห่งประเทศไทย เรื่อง Specific COX-2 Inhibitors: A New Class Drug for Arthritis ในวันที่ 19 ตุลาคม 2542 ณ โรงแรมสยามซิตี้ และ ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสรีนนท์ ได้รับเชิญร่วมเป็นวิทยากรในการบรรยายครั้งนี้

8.4 ได้รับความร่วมมือกับบริษัทควอลิเมดในการจัดบริการวิชาการแก่สมาชิกและผู้สนใจ ในหัวข้อเรื่อง Minerals : Its Absorption and Roles in Human Health โดย Prof. Ashmead จากสหรัฐอเมริกา ในวันที่ 26 เมษายน 2542 ณ โรงแรมรีเจนท์

8.5 ให้การสนับสนุน ดร.อุดม จันทรารักษ์ศรี หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล เป็นตัวแทนนายกสมาคมฯ ไปประชุม IUPHAR ที่เมืองมิวนิค ประเทศเยอรมนี ช่วงเดือนกรกฎาคม 1998

8.6 ผศ.ดร.มยุรี ตันติสิระ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เป็นตัวแทนสมาคมฯ ในการประชุมด้านเภสัชวิทยาของยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อ *H. Pyroli* สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ในระหว่างวันที่ 27-29 มกราคม 2542 ณ ศูนย์อบรมธนาคารไทยพาณิชย์ จ.เชียงใหม่

9. จัดทำหนังสือ แคฟเฟอีน Facts & Issues โดย รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี และ ดร.อุดม จันทรารักษ์ศรี เป็นบรรณาธิการ จำนวน 2,000 เล่ม จำหน่ายหมดแล้ว และได้สั่งพิมพ์เพิ่มอีก 1,000 เล่ม ขณะนี้กำลังจัดจำหน่าย

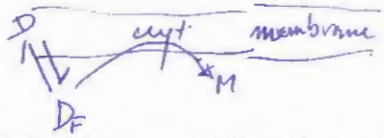
10. จำนวนสมาชิกของสมาคมฯ เพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่อง มีผู้สนใจขอสมัครเป็นสมาชิกสมาคมโดยตลอด ยอดจำนวนสมาชิกถึงเดือน มีนาคม 2543 มีทั้งหมด 363 คน

รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา
(เลขาธิการสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย)
ผู้สรุปรายงาน

PL1 UNDERSTANDING AND PREDICTING INTERINDIVIDUAL VARIABILITY IN DRUG METABOLISM IN HUMANS

John O. Miners

Department of Clinical Pharmacology, Flinders Medical Centre and Flinders University, Bedford Park, SA 5042, Australia.



ABSTRACT

Wide interindividual variability is a characteristic of drug metabolism in humans, and the metabolic clearances of some drugs may vary 100-fold or more in the population. It is now recognised that this variability arises from differences in the activities of drug metabolising enzymes. Individual isoforms of cytochrome P450 (CYP) and UGT-glucuronosyltransferase (UGT), which are quantitatively the most important drug metabolising enzymes, exhibit distinct substrate and inhibitor specificities and each *CYP* and *UGT* gene is regulated independently. Thus, rationalisation and prediction of altered metabolic drug clearance requires knowledge of both the isoform(s) responsible for drug elimination and factors which regulate isoform activity *in vivo*. Studies *in vivo* and *in vitro* with isoform-specific substrates indicate that drug-drug interactions (inhibition and induction) and polymorphism in the coding regions of CYP and UGT genes are the major determinants of variability in the elimination of compounds metabolised by these enzymes. This will be illustrated using the isoforms CYP2C9 and UGT2B7 as examples. The characterisation of isoform-selective inhibitors in this and other laboratories together with the availability of recombinant enzymes allows the identification of the individual isoform(s) responsible for the metabolism of any given drug, a process referred to as reaction phenotyping. When factors altering the activity of the isoform(s) *in vivo* are known, causes of variability in the clearance of the drug in defined population groups may then be predicted. *In vitro* drug metabolism kinetic data may also be used to predict key *in vivo* pharmacokinetic parameters such as hepatic clearance and extraction ratio and the magnitude of inhibitory drug interactions. Understanding and predicting drug interactions and the consequences of genetic polymorphisms are essential components of rational drug therapy and important considerations in the clinical development of newly discovered drugs.

PL2 BIOEQUIVALENCE STUDY : PRACTICAL APPROACH

อุทัย สุวรรณกูฏ
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence) โดยวิธีการตรวจวัดความเข้มข้นของยา (Active drug) ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง (Unchanged form) หรือเมตาโบไลต์ จากของเหลวชีวภาพ ซึ่งอาจเป็นพลาสมา เซรัม หรือปัสสาวะที่เก็บจากอาสาสมัครหลังการให้ผลิตภัณฑ์ยาที่ต้องการศึกษาและผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบที่เวลาต่าง ๆ สามารถดำเนินการได้โดยง่าย เนื่องจากในปัจจุบันมีเครื่องมือวิเคราะห์ประสิทธิภาพสูงที่มีทั้งความไว ความเฉพาะเจาะจงสามารถแยกวิเคราะห์สารที่ต้องการแม้ในระดับความเข้มข้นน้อย ๆ ได้อย่างถูกต้อง เช่น LC/MS, GC/MS, HPLC และ GC อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติมีข้อที่ควรระมัดระวัง ได้แก่

1. ผลิตภัณฑ์ยาที่ศึกษามีความไม่สมมูลกันทางเภสัชกรรม (Non-pharmaceutical equivalence) ดังนั้นก่อนลงมือดำเนินการทางด้าน *In vivo* ต้องทำการพิสูจน์ Pharmaceutical equivalence of drug-product ก่อน โดยการตรวจวัดวิเคราะห์
   - 1.1 Potency หรือ percent labeled amount
   - 1.2 Content uniformity of dosage unit
   - 1.3 Dissolution profile
   - 1.4 *In vitro* testing อื่น ๆ
2. การศึกษา *In vivo*
   - 2.1 อาสาสมัคร $n \geq 12$
   - 2.2 การออกแบบการทดลอง
     - 2.2.1 Crossover design (Balance)
     - 2.2.2 Crossover design (Unbalance)
     - 2.2.3 Balanced incomplete block design
     - 2.2.4 Parallel design (Completely randomized design)
   - 2.3 จำนวนตัวอย่างและระยะเวลาที่เก็บตัวอย่าง
   - 2.4 การ Validate วิธีวิเคราะห์หาความเข้มข้นของยาในของเหลวชีวภาพ
     - 2.4.1 Stability of stored samples
     - 2.4.2 Range and Linearity of standard calibration curve
     - 2.4.3 Accuracy (relative recovery)
     - 2.4.4 Precision
       - 2.4.4.1 Within run / Intra-day (Repeatability)
       - 2.4.4.2 Between run / Inter-day (Reproducibility)

2.4.4.3 Sensitivity

2.4.5 Limit of quantitation

2.4.6 Specificity

2.5 Pharmacokinetic parameters data

2.5.1 การได้มาของข้อมูลพารามิเตอร์เภสัชจลนพลศาสตร์

2.5.2 Outlier consideration

2.5.3 Missing data

2.5.4 Logarithmic transformation of the data

2.6 การใช้สถิติวิเคราะห์ข้อมูล

2.6.1 Analysis of Variance (ANOVA)

2.6.2 90% Confidence Interval (Two One-Sided Test)

2.7 เกณฑ์การตัดสินชีวสมมูล

2.7.1 90% CI ของผลต่างค่าเฉลี่ย C_{max} & AUC = 80 – 120 % สำหรับข้อมูลปกติ

2.7.2 90% CI ของผลต่างค่าเฉลี่ย C_{max} & AUC = 80 – 125 % สำหรับข้อมูล Log-transformed

2.8 ตัวอย่างตาราง ANOVA

2.8.1 ANOVA สำหรับ Two way crossover design $\alpha = 0.05$, $n_1 = n_2 = n = 12$

Source of variation	df	Sum of squares	Mean square	F_c	F_t
Total	23	SST	-	-	-
Sequences	1	SSQ	MSQ = SSQ/1	MSQ/MSS	4.96
Subject (sequence)	10	SSS	MSS = SSS/10	MSS/MSE	2.98
Periods	1	SSP	MSP = SSP/1	MSP/MSE	4.96
Formulations	1	SSF	MSF = SSF/1	MSF/MSE	4.96
Error	10	SSE	MSE = SSE/1	-	-

2.8.2 ANOVA สำหรับ parallel design $\alpha = 0.05$, $n_1 = n_2 = n = 24$

Source of variation	df	Sum of squares	Mean square	F_c	F_t
Total	47	SST	-	-	-
Formulations	1	SSF	MSF = SSF/1	MSF/MSE	4.05
Error	46	SSE	MSE = SSE/4	-	-

2.9 ตัวอย่างสูตรคำนวณ 90% Confidence Interval

$$90\%\,CI = \left[\left\{\frac{\bar{X}_T - \bar{X}_R}{\bar{X}_R} \pm \frac{t_{0.1,\nu} S}{\bar{X}_R}\right\} + 1\right] \times 100$$

where ; X_i = mean observed response with formulation i, i = T, R
(where T and R denote the test and reference formulations)

S = standard error of the difference in formulation means using
The mean square error obtained from the analysis of variance

ν = degree of freedom for error

PL3 BIOEQUIVALENCE STUDY : PRACTICAL APPROACH

รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Bioequivalence study : เป็นการศึกษาผลิตภัณฑ์ยาตั้งแต่ 2 ตำรับขึ้นไป ที่มีตัวยาสำคัญ (active drug ingredient) ตัวเดียวกัน เมื่อให้ขนาดที่เท่ากันภายใต้เงื่อนไขการทดลองที่เหมือนกัน แล้วพบว่า อัตราเร็วและปริมาณการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตของร่างกาย (bioavailability) ไม่แตกต่างกัน จะถือว่าผลิตภัณฑ์เหล่านี้มีความเท่าเทียมกันทางชีวภาพ หรือมีชีวสมมูลยภาพ (bioequivalence) ซึ่งกันและกัน

ในประเทศไทย ปัจจุบันมียาแผนปัจจุบันที่ผลิตในประเทศมากกว่า 20,000 ตำรับ เกือบทั้งหมดเป็นยาเลียนแบบ (me-too drug products) ของผลิตภัณฑ์ที่นำเข้ามาจากต่างประเทศ (original or innovator products) ถึงแม้ผลิตภัณฑ์เหล่านี้จะได้รับการตรวจวิเคราะห์ว่ามีปริมาณตัวยาสำคัญ (active drugs) ถูกต้องตามเกสัชตำรับกำหนดและมีปริมาณเท่ากัน คือมี pharmaceutical equivalence จริง แต่อาจจะมีผลในการรักษาไม่เท่าเทียมกันได้ ดังนั้นได้เริ่มกำหนดให้มีการทดสอบ bioavailability ของผลิตภัณฑ์นั้นเทียบกับผลิตภัณฑ์ต้นแบบ (original หรือ innovator product) ถ้าพบว่ามีความเท่าเทียมกันทางชีวภาพ (bioequivalence) ก็ถือว่าควรให้ผลการรักษาที่เท่าเทียมกันด้วย (therapeutic equivalence) ซึ่งข้อมูลต่างๆ เหล่านี้ จะช่วยให้แพทย์และเภสัชกรตัดสินใจเลือกใช้ยาที่ เหมาะสม ที่มีประสิทธิภาพ และมีราคาพอสมควรแก่ผู้ป่วยด้วยความมั่นใจยิ่งขึ้น

สำหรับการศึกษาถึงการเอื้อประโยชน์ (bioavailability) ของยาตำรับต่างๆ เพื่อทดสอบว่าความเท่าเทียมทางชีวภาพ (bioequivalence) กับยาต้นแบบหรือไม่นั้น จะต้องอาศัยความรู้จากหลายสาขาวิชา เช่น เภสัชวิทยาคลินิก (clinical pharmacology), เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics), เภสัชกรรมทางชีวภาพ (biopharmaceutics) และทางสถิติ (statistic) โดยเฉพาะความรู้ทางด้านสถิติ จะมีความสำคัญมากในการออกแบบการศึกษาทดลองและการประเมินผล

การศึกษา bioequivalence ในคน มีขั้นตอนในการปฏิบัติดังนี้

1. ผลิตภัณฑ์ยาที่ทดสอบ

ตำรับยาที่จะนำมาศึกษา bioequivalence ในคนนั้น ต้องผ่านการตรวจวิเคราะห์คุณสมบัติตามเภสัชตำรับในหลอดทดลอง (*in vitro* studies) เพื่อที่จะหาความเท่าเทียมกันทางเภสัชกรรม (pharmaceutical equivalence) ก่อน คือจะต้องมี

1. ศึกษาคุณสมบัติในการกระจายตัวของเม็ดยา (disintegration test)
2. ศึกษาคุณสมบัติในการละลายตัวของเม็ดยา (dissolution test)

3. หาปริมาณของตัวยาในเม็ดยา (content of active ingredient)

4. ศึกษาความสม่ำเสมอของตัวยาในเม็ดยา (content uniformity)

จะเลือกรุ่นผลิต (lot) ที่ดีที่สุดมาศึกษา เช่น รุ่นผลิตที่มีความคงตัว ปริมาณและความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญรวมถึงอัตราการละลายดีที่สุด หลังจากนั้นในการผลิตครั้งต่อ ๆ มา เราจะใช้รุ่นผลิต ซึ่งผ่านการทดสอบ bioequivalence ในคนแล้วมาเป็นตัวเปรียบเทียบในการทดสอบในหลอดทดลอง (*in vitro*) โดยไม่ต้องทดสอบในคนซ้ำอีก

2. รูปแบบการศึกษา

การศึกษา bioequivalence นี้ เป็นการศึกษาวิจัยในคน โครงร่างในการศึกษานั้น จะต้องผ่านคณะกรรมการจริยธรรม (Ethics committee) ของกระทรวงสาธารณสุข หรือจากมหาวิทยาลัย ก่อนที่จะเริ่มทำการศึกษาได้

การศึกษา bioequivalence นี้ นิยมใช้การทดลองแบบข้าม หรือ crossover design มากที่สุด คืออาสาสมัครคนเดียวกันจะได้รับยาทั้ง 2 ตำรับนี้แต่ต่างเวลากัน ทำให้ลดความแปรผันระหว่างบุคคลออกไป ทำให้ผลของการทดลองมีความถูกต้องแม่นยำกว่า และจำนวนอาสาสมัครใช้น้อยกว่าแบบ parallel design ซึ่งอาสาสมัครจะถูกแบ่งออกเป็นกลุ่ม โดยแต่ละกลุ่มจะได้ยาต่างตำรับกัน และแต่ละคนได้รับยาเพียงครั้งเดียวเท่านั้น

การกำหนดจำนวนอาสาสมัครในการศึกษานี้ จำเป็นต้องอาศัยความรู้ทางสถิติ อาจจะขอคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญทางด้านนี้หรือจากตารางทางสถิติ การศึกษา bioequivalence ส่วนใหญ่มักจะใช้จำนวนอาสาสมัครเท่าที่จะหาได้ บางครั้งจำนวน (n) อาจจะน้อยกว่าค่าตามทฤษฎี อย่างไรก็ดีในหลายประเทศ เช่น ประเทศสมาพันธ์ยุโรปและออสเตรเลีย ได้กำหนดจำนวนอาสาสมัครขั้นต่ำที่ใช้ในการศึกษา bioequivalence ไว้ 12 คน

สำหรับเทคนิคในการทดสอบทางสถิติของการศึกษา bioequivalence ได้มีพัฒนาอยู่เสมอ ปัจจุบันตามคำแนะนำขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (USFDA) ให้เปรียบเทียบค่า pharmacokinetic parameters ว่าแตกต่างกันหรือไม่นั้น โดยใช้ analysis of variance (ANOVA) for two way crossover design ร่วมกับการพิจารณาร่วมกับค่า 90% confidence interval

3. การพัฒนาวิธีวิเคราะห์เพื่อหาความเข้มข้นของยาในเลือด

เป็นปัญหาที่สำคัญอีกอย่างหนึ่ง ของการศึกษาทาง bioequivalence ที่จะต้องเลือกและพัฒนาวิธีวิเคราะห์เพื่อหาความเข้มข้นของยาให้เป็นวิธีที่ไว (sensitivity) มีความจำเพาะ (specificity) มีความแม่นตรง (accuracy) และเที่ยงตรง (precision) ที่ยอมรับได้ นอกจากนั้นมีการควบคุมคุณภาพของการวัด (quality control) ด้วย

4. การคัดเลือกอาสาสมัคร inclusion criteria

อาสาสมัครที่มีร่างกายปกติ (healthy volunteers) ควรเป็นเพศชาย ยกเว้นในบางการศึกษายาที่ใช้ทดสอบ เช่น ยาคุมกำเนิด ก็ต้องใช้อาสาสมัครหญิง อายุควรอยู่ระหว่าง 18-55 ปี จะต้องได้รับการตรวจร่างกาย (physical examination) และตรวจทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งได้แก่ การตรวจเลือด (complete blood count, blood chemistry) เพื่อดูภาวะซีดจางของร่างกาย ดูการทำงานของตับ ไต ตรวจปัสสาวะ (chest-x-ray) บางการศึกษาอาจจะต้องมีการตรวจปอด หรือการตรวจคลื่นหัวใจด้วย (EKG)

อาสาสมัครทุกคนจะต้องได้รับการอธิบายถึงวัตถุประสงค์รูปแบบและขั้นตอนของการศึกษาทดลองนี้ รวมทั้งประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น โดยทุกคนจะต้องเซ็นใบยินยอม (consent form) ก่อนที่จะเริ่มการศึกษา ซึ่งอาสาสมัครทุกคนมีสิทธิ์จะบอกเลิกการร่วมการทดลองเมื่อใดก็ได้ good clinical practice (GCP) eg record forms.

5. สถานที่ศึกษา

ควรจะมีห้องพัก (metabolic ward) ที่จะทำการศึกษา มีเตียงหรือที่พักผ่อนให้อาสาสมัครได้พักผ่อนขณะที่อยู่ระหว่างในการศึกษา ในห้องที่ศึกษาควรเตรียมเครื่องมือฉุกเฉิน (emergency kit) ไว้ และควรมีแพทย์ผู้รับผิดชอบในการศึกษา เมื่อมีอาการข้างเคียงที่รุนแรงเกิดขึ้น จะได้ดูแลแก้ไขอาสาสมัครได้ environment ที่เหมาะสม เช่น TV., radio.

6. วิธีการศึกษา single dose ภายในกลุ่ม variation ต่ำ

การศึกษา single dose crossover study เป็นการศึกษา bioequivalence ที่นิยมมากที่สุด เนื่องจากสามารถควบคุมการทดลองได้ดีกว่าและค่าใช้จ่ายน้อยกว่าแบบ multiple dose study ในที่นี้จะขอกล่าวถึงแต่ single dose crossover study เท่านั้น

การศึกษาที่ใช้ยาขนาดเดียว (single dose study) นี้ ควรเลือกขนาดที่ใช้ในการรักษา ส่วนใหญ่จะใช้ขนาด (dose) ที่ระบุไว้ในหนึ่งหน่วย เช่น dose ในหนึ่งเม็ด โดยอาสาสมัครจะได้รับยาที่ต้องการทดสอบ (test) และยาต้นแบบ (reference product) ในขนาดยาหรือ dose ที่เท่ากัน แต่ต่างระยะเวลากัน และวิธีการให้ยาควรเป็น double blind โดยการสุ่ม

ก่อนเริ่มการศึกษาแต่ละช่วง อาสาสมัครควรงดอาหารตั้งแต่หลังเที่ยงคืนก่อนวันทดลองและงดต่อมาอีกประมาณ 4 ชั่วโมง ภายหลังจากการให้ยาแต่ละครั้ง ซึ่งควรเป็นเวลาเดียวกัน เช่น 7.00-8.00 น. โดยให้ยารับประทานพร้อมน้ำเปล่าประมาณ 100-200 ซีซี ควรพักอยู่ใน metabolic ward เพื่อเจาะเลือดเก็บตัวอย่างเลือดหรือปัสสาวะตามเวลาที่กำหนด wash out period (5-10 วัน) : ดูเภสัช

เงื่อนไขการทดลองต่างๆ เช่น อิริยาบถ อาหาร เครื่องดื่ม เวลาการให้ยา การเก็บตัวอย่างเลือดหรือปัสสาวะ หรือการให้ยาอื่นควบคู่กับยาที่ศึกษา จะต้องเป็นแบบเดียวกันในอาสาสมัครแต่ละคน ซึ่งเขียนระบุชัดเจนในระเบียบขั้นตอนของการศึกษา นอกจากนั้นอาสาสมัครจะต้องไม่ดื่มเหล้า สูบบุหรี่หรือได้รับยาอื่นๆ ระหว่างการศึกษาและควรงดสิ่งเหล่านี้อย่างน้อยหนึ่งสัปดาห์ก่อนเริ่มการทดลอง เพื่อควบคุมปัจจัยภายนอกต่างๆ ที่อาจจะมีผลต่อการศึกษาได้

ในการศึกษาแบบ crossover design นี้ ระยะเวลาห่างที่จะทดสอบยาแต่ละตำรับนั้นมีความสำคัญ คือต้องให้มี washout period ที่ถูกต้องและเพียงพอ คือต้องมีระยะเวลาให้ร่างกายขับยาจากการศึกษายาตำรับแรกให้หมดก่อนที่จะให้ยาตำรับต่อไป เพื่อไม่ให้ยาตำรับแรกมีผลต่อการศึกษาของตำรับหลัง คือมี carry over effect ก่อนที่จะให้ยาตำรับต่อไป หลักโดยทั่วไปจะกำหนดช่วงห่างระหว่างการให้ยาประมาณ 5-10 เท่าของค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) ของตัวยา

และในการศึกษา bioequivalence นี้ จะต้องมีการวัดระดับยาในเลือดหรือในปัสสาวะ ดังนั้นการวางแผนการเก็บตัวอย่างเลือดหรือปัสสาวะจึงมีความสำคัญมาก ความถี่ และระยะเวลาของการเก็บตัวอย่างจะต้องเพียงพอ เพื่อให้ได้กราฟของระดับยากับเวลา ที่ให้ได้ plasma drug profile ที่ดีสามารถจะให้รายละเอียดของระยะการดูดซึม หรือความเข้มข้นของระดับยา ตลอดจนระยะการขับยาออกจากร่างกายได้

การศึกษา bioequivalence นี้ ค่า pharmacokinetic parameters ที่ใช้มากที่สุด คือ

1. C_{max} (Peak drug concentration) ค่าระดับความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด
2. T_{max} (Time to peak drug concentration) ค่าเวลาที่ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุด
3. AUC (Area under the drug concentration - time curve) พื้นที่ใต้เส้นกราฟของระดับยาในเลือดกับเวลา

ค่า C_{max} และ T_{max} จะเป็นตัวบ่งบอกถึงอัตราเร็วในการดูดซึมของยา ขณะที่ AUC จะเกี่ยวข้องกับปริมาณในการดูดซึม

ค่า parameters อื่นๆ ที่อาจจะมีการเปรียบเทียบคือ ค่าคงที่ของอัตราเร็วของการดูดซึม (Ka = absorption rate constant), ค่าคงที่ของอัตราเร็วการขจัดออก (Ke = elimination rate constant), ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยา ($t_{½}$ = elimination half-life), ค่า clearance ของตัวยา หรือเมตาบอไลท์

การเก็บตัวอย่างเลือดระหว่างการให้ยาในแต่ละครั้งควรใช้เวลาอย่างน้อย 3 เท่าของค่าครึ่งชีวิตของตัวยา และเก็บถี่พอที่จะได้ absorption profile ที่ชัดเจน เช่น 1 จุดที่เวลาเริ่มต้น 3-4 จุดในช่วง absorption phase, 1 จุดที่บริเวณ Cmax และอย่างน้อย 4 จุดในช่วง elimination phase และระยะเวลาต่างๆ ที่จะเก็บตัวอย่างนั้นๆ ควรจะตรงกันระหว่างยาที่ต้องการทดสอบ (test) และยาต้นแบบ (reference products) โดยเฉพาะในการเปรียบเทียบยารับประทาน เพื่อให้การเปรียบเทียบความเข้มข้นที่เวลาต่างๆ สามารถทำได้

วิธีการเก็บตัวอย่างเลือดต้องศึกษาว่าวิธีที่วิเคราะห์นั้น จะใช้ลักษณะเป็นซีรั่มหรือพลาสมา เพราะในการที่จะต้องใส่ anticoagulant ในตัวอย่างเลือด อาจจะมีผลต่อยาที่ศึกษาได้ ตัวอย่างเลือดที่เก็บได้นั้นจะต้องมาปั่นแยกเม็ดเลือดออก และเก็บ serum ไว้ในตู้เย็นที่ต่ำกว่า -20°C เพื่อที่จะทำการวิเคราะห์หาระดับยาต่อไป

ถ้าตัวยามีการขับถ่ายในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ ในปริมาณที่สูงพอ เช่นมากกว่าร้อยละ 30 ของ dose ที่ให้ อาจจะใช้ปริมาณยาสะสมที่ขับออกมาในปัสสาวะ (cumulative amount excreted) เป็นตัวเปรียบเทียบ bioavailability ก็ได้ หรืออาจจะพล็อตกราฟระหว่างอัตราเร็วในการขับยาทางปัสสาวะ (urinary excretion rate) ในช่วงเวลาต่างๆ ก็จะได้กราฟที่มีลักษณะ

คล้ายคลึงกับการพล็อตระหว่างระดับของยาในเลือดกับเวลา เพราะส่วนใหญ่จะมีความสัมพันธ์กันในสองวิธีนี้ การเก็บตัวอย่างปัสสาวะอาจใช้วิธีแตกต่างกัน เช่นถ้าวิธี cumulative amount excreted ต้องเก็บตัวอย่างให้ครบและนานพอ โดยทั่วไปจะเก็บนานถึง 7 half-life ของตัวยา แต่วิธี urinary excretion rate อาจเก็บตัวอย่างแค่ 3 half-life ก็อาจเพียงพอ แต่วิธีนี้จะมีความแปรปรวนของข้อมูลมากกว่าการวัดระดับยาสะสมตามวิธีแรก

เมื่อได้ผลของระดับยาทางห้องปฏิบัติการแล้ว จะต้องมีกระบวนการการประเมินผลของการศึกษา bioequivalence ต่อไป

การศึกษานำร่อง (Preliminary or Pilot study) ก่อนการศึกษาจริง ๆ บางครั้งอาจจะต้องมีการศึกษาในอาสาสมัครเพียง 2-3 คนก่อน เพื่อจะให้ทราบถึงแนวทางในการเก็บตัวอย่างเลือดหรือปัสสาวะเพื่อให้ได้ลักษณะ profile ของยาในเลือดให้ใกล้เคียงความเป็นจริง และยังเป็นการตรวจสอบและพัฒนาวิธีวิเคราะห์ให้ดียิ่งขึ้น และยังให้ข้อมูลที่เกี่ยวกับความแปรปรวนของ parameters ต่าง ๆ ที่จะศึกษา สามารถนำไปใช้ในการคำนวณหาจำนวนอาสาสมัครที่เหมาะสมได้

เอกสารอ้างอิง

1. Guidelines for Bioavailability/Bioequivalence studies. Working group on the standardization of the General Guidelines for Bioavailability/Bioequivalence studies. Drug Analysis Division. Department of Medical Sciences. Ministry of Public Health. Thailand. August 1992.
2. ดร.ภาคภูมิ เด็งอำนวย การวางแผนการทดลองในการศึกษา Bioavailability/Bioequivalence. การสัมมนาเรื่องแนวทางการประเมินประสิทธิภาพยาโดยการศึกษา Bioavailability ณ โรงแรมเอเชีย ราชเทวี กรุงเทพฯ 7 สิงหาคม 2535.
3. ดร.เรณู โกยสุโข การประเมินประสิทธิภาพในการรักษาของยาโดยการศึกษา Bioavailability. การสัมมนาเรื่องแนวทางการประเมินประสิทธิภาพยาโดยการศึกษา Bioavailability ณ โรงแรมเอเชีย ราชเทวี กรุงเทพฯ 7 สิงหาคม 2535.
4. International consensus statement on bioavailability/bioequivalence testing. Drug Information Association Workshop on "Bioavailability and Bioequivalence of Medical Products : Harmonization of International Testing Requirements and Standards." Barcelona, Spain March, 1991.

Pilot study
- sample collected
- assay method
- variation : sample size

PL4 ยาลดความดันโลหิตในยุคสหัสวรรษใหม่

(Antihypertensive drugs in the new millennium)

ประสาท เหล่าถาวร
กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

ยาลดความดันโลหิตในยุคปัจจุบันเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมคือ มียาใหม่ๆมากขึ้น ความเปลี่ยนแปลงที่สำคัญคือ หลักการรักษา,หลักการใช้ยาและผลของยา ในปัจจุบัน คำแนะนำการใช้ยารักษาโรคความดันโลหิตสูงที่เรานิยมใช้กันมากคือ JNC 6 report และ 1999 WHO-ISH guidelines ทั้งสองรายงานมีหลักการรักษาที่น่าจะเน้นก็คือ ใช้หลักการพิจารณาความเสี่ยง(Risk stratification)

การคำนวณความเสี่ยง(risk stratification) ใช้ จำนวนปัจจัยเสี่ยง(risk factors) รวมกับผลร้ายที่เกิดกับอวัยวะต่างๆที่เรียกว่า Target organ damage(TOD), และอาการแสดงทางคลีนิก Associated clinical condition(ACC) : ปัจจัยเสี่ยงได้แก่ ระดับความดันโลหิตที่สูงขึ้น(Grade 1-3), อายุ-เพศ, การสูบบุหรี่, เบาหวาน, ประวัติในครอบครัว : Target organ damage(TOD) ได้แก่ การที่มีหัวใจซีกซ้ายโต, การตรวจพบไข่ขาวในปัสสาวะ, การตรวจพบ atherosclerotic plaque ของหลอดเลือดแดง, การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดแดงในนัยน์ตา : Associated clinical condition(ACC) ได้แก่ cerebrovascular disease, heart disease, renal disease, vascular disease, และ advanced retinopathy เมื่อนำทั้งสามปัจจัยมารวมกัน ทำให้แบ่งกลุ่มคนที่ความดันโลหิตสูงตามความเสี่ยง เพื่อพิจารณาการใช้ยาออกเป็น 4 กลุ่มคือ Low risk, medium risk, high risk,และ very high risk ในกลุ่ม Low risk อัตราการเกิดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด(major cardiovascular event) ในช่วง 10 ปีน้อยกว่า 15 เปอร์เซ็นต์ ในขณะที่กลุ่ม very high risk อัตราการเกิดปัญหาแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า 30 เปอร์เซ็นต์ในช่วงเวลา 10 ปีเท่ากัน

เป้าหมายของการรักษา(Goal of therapy) คือลดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำได้สองทาง คือ ลดความดันโลหิตให้ต่ำกว่า 140/90 มม. ปรอท และแก้ไขปัจจัยเสี่ยง วิธีการรักษาทำได้สองวิธี คือ Lifestyle modification, และ Pharmacologic treatment

การแบ่งชนิดของยาลดความดันโลหิต(Classification of antihypertensive agents) ใน JNC 6 ยังแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์เหมือนเดิม คือ

1) Diuretics
   - 1.1 Thiazide
   - 1.2 Loop diuretics
   - 1.3 Potassium-sparing diuretics
2) Adrenergic inhibitors
   - 2.1 Peripheral agents

2.2 Central alpha agonists

2.3 Alpha blockers

2.4 Beta blockers

2.5 Combined alpha and beta blockers

3) Direct vasodilators

4) Calcium antagonists

4.1 Nondihydropyridines

4.2 Dihydropyridines

5) ACE inhibitors

6) Angiotensin II receptors blockers

7) New drugs

7.1 Centrally acting drugs

7.2 Vasopeptidase inhibitors

7.3 Endothelin antagonists

แต่ใน WHO-ISH guidelines ไม่ได้เน้นยาตามกลไกการออกฤทธิ์ แต่กล่าวถึงยาเป็นกลุ่มย่อย ๆ 6 กลุ่มตามชนิดที่ใช้รักษา คือ Diuretics, beta-blockers, calcium antagonists, ACE inhibitors, angiotensin II antagonist, alpha adrenergic blockers และได้ให้หลักการในการรักษาไว้ดังนี้

1) Low dose: เริ่มการรักษาด้วยยาในขนาดน้อย ๆ ก่อน แล้วค่อย ๆเพิ่มขนาดยาขึ้น
2) Appropriate drug combinations: ถ้าคนไข้เริ่มมีอาการข้างเคียง ไม่เพิ่มยาต่อไป พิจารณาใช้ยาตัวที่สองร่วม แม้จะใช้ยาทั้งสองตัวในขนาดต่ำ ๆก็ตาม
3) Changing to different drug class if not response: เปลี่ยนยาทันทีถ้า คนไข้ไม่ตอบสนองต่อยาหรือมีอาการข้างเคียง โดยใช้ยาต่างกลุ่มออกไป
4) Long acting drugs: ยาที่ออกฤทธิ์ยาวเช่น 24 ชม น่าจะมีผลดีกว่าในแง่การควบคุมความดันโลหิตและป้องกัน TOC

ประโยชน์จากการรักษา ยาทุกกลุ่มมีทั้งข้อดีและข้อเสีย ดังนั้นยาแต่ละตัว มีที่ใช้เฉพาะในคนไข้บางกลุ่มต่างกัน เช่น

Diuretics	ใช้ในคนไข้ที่มีภาวะ heart failure, systolic hypertension
Beta blockers	ใช้ในคนไข้ที่มีภาวะ Angina, post myocardial infarction, cardiac tachyarrhythmia
ACE inhibitors	ใช้ในคนไข้ที่มีภาวะ heart failure, post myocardial infarction, LV dysfunction, diabetic nephropathy

Calcium antagonist	ใช้ในคนไข้ที่มีภาวะ angina, elderly patients, systolic hypertension
Alpha blockers	ใช้ในคนไข้ที่มี prosthetic hypertrophy
Angiotensin II antagonist	ใช้ในคนไข้ที่มี ACE inhibitor cough

ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่า ยาตัวใดดีกว่ากันในแง่ การลดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด(cardiovascular events) เชื่อว่าผลประโยชน์ทั้งหมดเกิดจาก การลดความดันโลหิต ข้อมูลที่สนับสนุนประโยชน์ของ diuretics และ beta blockers ในแง่การลดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือดมีมากมายเนื่องจากทั้งคู่เป็นยาเก่ามีมานาน มีการทดลองผลของยาในคนไข้มาก ข้อมูลที่สนับสนุนประโยชน์ของ calcium antagonists และ ACE inhibitors มีน้อย และยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสนับสนุนประโยชน์ในแง่การลดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ของ alpha blockers และ angiotensin II antagonists และที่สำคัญอีกอันหนึ่งคือ ไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่า ถ้าลดความดันโลหิตลงเท่า ๆกัน ยาตัวใดหรือกลุ่มใดดีกว่ากัน

Diuretics ยังคงเป็นยาหลัก เพราะ ราคาถูก ประสิทธิภาพสูง thiazides เป็นยาที่ใช้มากที่สุด ถ้าใช้ยาขนาดน้อย ๆอาการข้างเคียงต่ำมาก อาการข้างเคียงมักเกิดร่วมกันการใช้ยาขนาดสูง เช่น hydrochlorothiazide 50-100 มก ในปัจจุบันใช้ยาในขนาดน้อยลง(hydrochlorothiazide 12.5-25 มก)

Beta blckers เป็นยาอีกตัวที่ราคาถูก ประสิทธิภาพสูง มีข้อควรระวัง ในกรณีที่มี chronic obstructive lungs disease และ peripheral vascular disease ในปัจจุบันมีข้อมูลสนับสนุนว่าอาจมีประโยชน์และใช้ได้ในคนไข้ heart failure โดยเริ่มจากขนาดน้อย ๆก่อน

ACE inhibitors ปัจจุบันใช้มากขึ้นเนื่องจากถูกลง มีข้อมูลชัดเจนว่าลดอัตราตายในคนไข้ที่มีภาวะ heart failure และสามารถลดอัตราการเสื่อมของไตในคนไข้เบาหวานที่มีภาวะมีไขขาวในปัสสาวะ อาการข้างเคียงที่เป็นอันตรายถึงชีวิตคือ angioedema

Calcium antagonists ทุกตัวมีประสิทธิภาพในการลดความดันโลหิตดี คนไข้สามารถทนการใช้ยาได้ดี แนะนำให้ใช้ยาที่ออกฤทธิ์ยาวมากกว่ายาที่ออกฤทธิ์สั้นโดยเฉพาะในกลุ่มคนไข้ความดันโลหิตสูงที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วย

Angiotensin II antagonist เป็นยากลุ่มล่าสุดที่ออกมาในท้องตลาด ออกฤทธิ์ที่ angiotensin receptor type 1 ยาตัวแรกในกลุ่มนี้คือ losartan ปัจจุบันมีหลายตัว เช่น valsartan, irbesartan, candesartan มีลักษณะหลายอย่างคล้ายกับ ACE inhibitors รวมถึงที่ใช้ในภาวะ heart failure แต่อาการข้างเคียง เช่น angioedema, hyperkalemia น้อยกว่า ยาในกลุ่มนี้ไม่รบกวนการทำงานของ bradykinin

Alpha blockers ประสิทธิภาพดี แต่ยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนว่าสามารถลดอาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด มีข้อควรระวังที่พบบ่อยคือ postural hypotension ต้องระวังในคนสูงอายุ มีข้อดีในกรณีของ ต่อมลูกหมากโต(BPH), dyslipidemia, glucose intolerance

ยาตัวใหม่ที่อยู่ในขั้นทดลองหรือเริ่มออกว่าตลาดได้แก่

Centrally acting drugs	ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ที่ imidazoline receptor ยาเก่าๆในกลุ่มนี้คือ clonidine , methyldopa ยาสองตัวที่ออกมาในท้องตลาดคือ rilmenidine และ moxonidine มีประสิทธิภาพดี ที่สำคัญคือ สามารถกำจัดอาการข้างเคียงแบบเดิม ปากแห้ง ง่วงนอน ไปได้ ในอนาคตอาจใช้ตัวเลือกแรกๆได้
Vasopeptidase inhibitors	ยาในกลุ่มนี้มักเป็นลูกผสม ออกฤทธิ์ที่หลายตำแหน่ง
Nebivolol	ออกฤทธิ์กระตุ้น endothelial secretion ของ nitric oxide และมีฤทธิ์ beta blockers ร่วมด้วย
Omapatrilat	ออกฤทธิ์ inhibit ทั้ง enzyme ACE และสาร vasopeptidase ทำให้ การสร้าง angiotensin II ลดลง เพิ่ม circulating bradykinin เพิ่ม atrial natriuretic peptide และสารที่คล้ายคลึงกัน
Endothelin antagonists	
Bosetan	ออกฤทธิ์ endothelin antagonist ทำให้ nitric oxide ออกฤทธิ์เด่นขึ้น นอกจาก ลดความดันโลหิตแล้ว ยังมีผลต่อ vascular remodeling และ atherosclerosis

เมื่อมียาใหม่ๆเข้ามา ยาเก่าๆที่มีอาการข้างเคียงสูง ก็ถูกลดระดับความสำคัญลง ในกลุ่มนี้ได้แก่ central alpha agonists(clonidine, methyldopa) ยกเว้นในหญิงมีครรภ์ direct vasodilator(hydralazine, minoxidil) WHO-ISH วิจารณ์ไว้ว่าในปัจจุบันไม่น่าพิจารณาเป็น first-line drugs อย่างไรก็ดีในบ้านเราคงต้องคำนึงถึง สภาวะทั้งทางเศรษฐกิจและสังคมด้วย

JNC 6 =	The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure
1999 WHO-ISH Guidelines =	1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension

SY1 PROBLEMS OF NSAIDs IN CLINICAL ASPECT

Narong Bunyaratavej, MD.

Department of Orthopaedic Surgery , Faculty of Medicine, Siriraj Hospitol, Mahidol University.

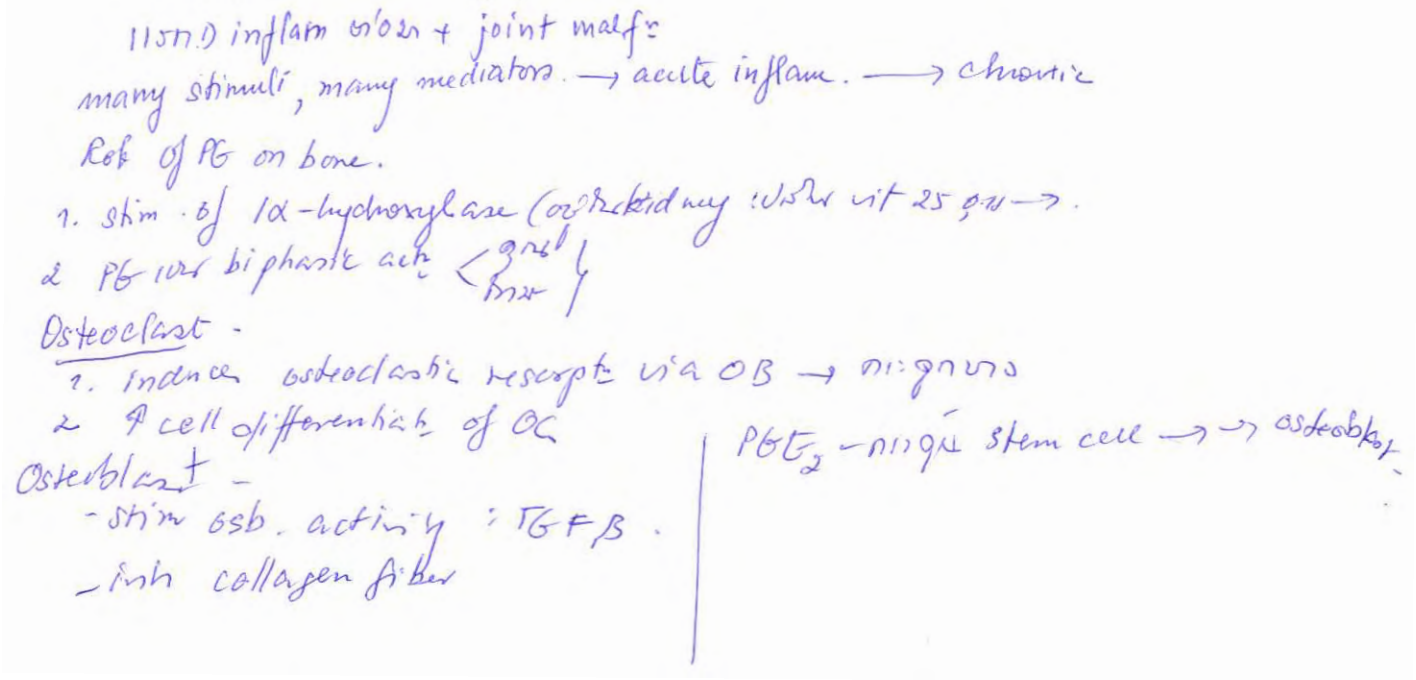
The inflammation process can be elicited by numerous stimuli which some are proved and some are unknown, at the present we recognized prostaglandin as main factor. If we interrupt the process of prostaglandin formation at any stage so we can decrease the process of inflammation that induced by this mediator. The most method use is to inhibit the process of prostaglandin formation considered enzymatic block such as the inhibition of inducible cyclooxygenase (COX-2), phosphaselipase A_2 (PLA_2) etc.

Unfortunately the process of inflammation can be induced by many mediators and chemical substances ie nitric oxide (NO), leukotriene (LT), platelet activating factor (PAF), some cytokines. These mediators, some, are related so if we inhibit one may be effect normal function of the others.

The principle use of NSAIDs can be summarized.

1. Use NSAIDs for process of inflammation not for pain killer or antipyretic.
2. Adjust dose as much as possible especially in long term use.
3. Duration of treatment should be short term, not more than three months.
4. Co-medication with NSAIDs should be avoid or consider drug interaction carefully.
5. Child and elderly people considered as contraindication.
6. Child bearing mother, breast feeding should not be used.
7. Evaluate the efficacy should be more than 3-5 day after medication.

NSAIDs can relieve symptoms and signs of inflammation but the process of disease may need combination of treatment such as physical therapy, rest and some conditions considered surgery.

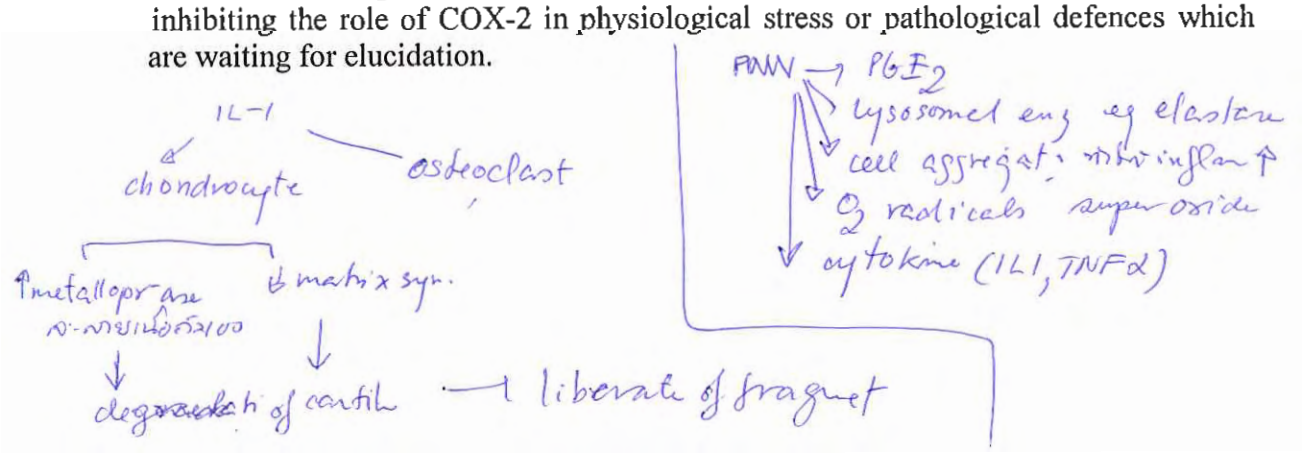


SY2 THE COX-2 CONCEPT: AN UPDATE

Pravit Akarasereenont, MD.Ph.D

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University

Cyclooxygenase (COX) is the first enzyme in the pathway in which arachidonic acid is converted to prostaglandins (PGs) which have numerous cardiovascular and inflammatory effects. COX exists in at least two isoforms, the constitutive (COX-1) and inducible isoforms (COX-2). COX-1, which is constitutively expressed in many tissues (including vascular endothelium, gastrointestinal tract, platelets, and kidney) is responsible for producing prostanoids that regulate normal physiological functions. In contrast, COX-2 is the inducible isoform responsible for the production of prostanoids in response to a variety of stimuli in different tissues and for mediation of inflammation and pain in certain diseases. Since the identification of COX-2, a lot of researches have been devoted to elucidating and understanding its molecular and physiologic characteristics. As a result of research into the differences between COX-1 and COX-2, new insights into the role of each isoform in normal homeostasis and in their responses to exogenous stimuli have emerged. Recent evidences suggest that COX-2 has diverse physiologic and pathophysiologic functions. It is expressed constitutively in the developing kidney and brain, playing a role in their proper maturation and function. Furthermore, COX-2 expression may be upregulated at certain sites besides its induction in cells at inflammatory sites. COX-2 is known to be induced in the kidney in response to sodium depletion or in hyperfiltration states; in postsynaptic excitatory neurons in the brain after electroconvulsive stimulation, in the ovary and uterus during ovulation and implantation; in intestinal epithelium after bacterial infection; as well as in colon adenoma and carcinoma cells. These findings have suggested a broader spectrum of biological activity of COX-2 and potential alterations of specific physiologic or protective mechanisms by inhibition of COX-2, as well as potential new clinical targets of therapy with COX-2 inhibitors. As COX-2 appears to play an important role in pathologic processes other than pain and inflammation, ongoing research is investigating the potential utility of COX-2 inhibitors in other conditions, such as colonic polyposis, colorectal cancer, and Alzheimer's disease. Despite this apparently optimistic outlook for future uses of COX-2 inhibitors, most of the findings supporting this perspective are based on in vitro and in vivo models and must be rigorously corroborated in human studies, some of which are already planned. Thus, the development of specific COX-2 inhibitors will clearly provide important advances in the therapy of pain and inflammation as well as a diverse array of other conditions. However, it is important to bear in mind for the side effects of COX-2 inhibitor from inhibiting the role of COX-2 in physiological stress or pathological defences which are waiting for elucidation.



SY3 CLINICAL IMPLICATION OF COX-2 INHIBITORS IN THE TREATMENT OF ARTHRITIS

Worawit Louthrenoo, M.D.

Division of Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

ABSTRACT

It is now recognized that the prostaglandin synthesis in humans is caused by the 2 cyclooxygenase (COX) enzymes, COX-1 and COX-2. The COX-1 enzyme is expressed constitutively, and is responsible for homeostasis of the body eg, vascular dilatation, mucous production in the stomach, platelet aggregation and the control of renal blood flow. The COX-2 enzyme, which is present in leukocytes, vascular smooth muscles and synoviocytes, is induced by a variety of stimulators including cytokines, endotoxins and mitogens. The prostaglandins produced by the COX-2 enzyme are responsible for inflammatory reaction. Inhibition of the COX-1 enzyme is responsible for adverse reactions, particularly in the gastrointestinal system (dyspepsia, ulcers and bleeding), while inhibition of the COX-2 enzyme will decrease inflammation. Traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) inhibit both COX-1 and COX-2 enzymes. The recent development of new drugs (both preferential COX-2 and specific COX-2 inhibitors), which have more selectivity to the COX-2 enzyme, possesses the same potency in decreasing pain and inflammation as non-specific COX inhibitors, but with a significant reduction in adverse GI reactions. These new classes of drugs might change the role of treatment for arthritis in the future.

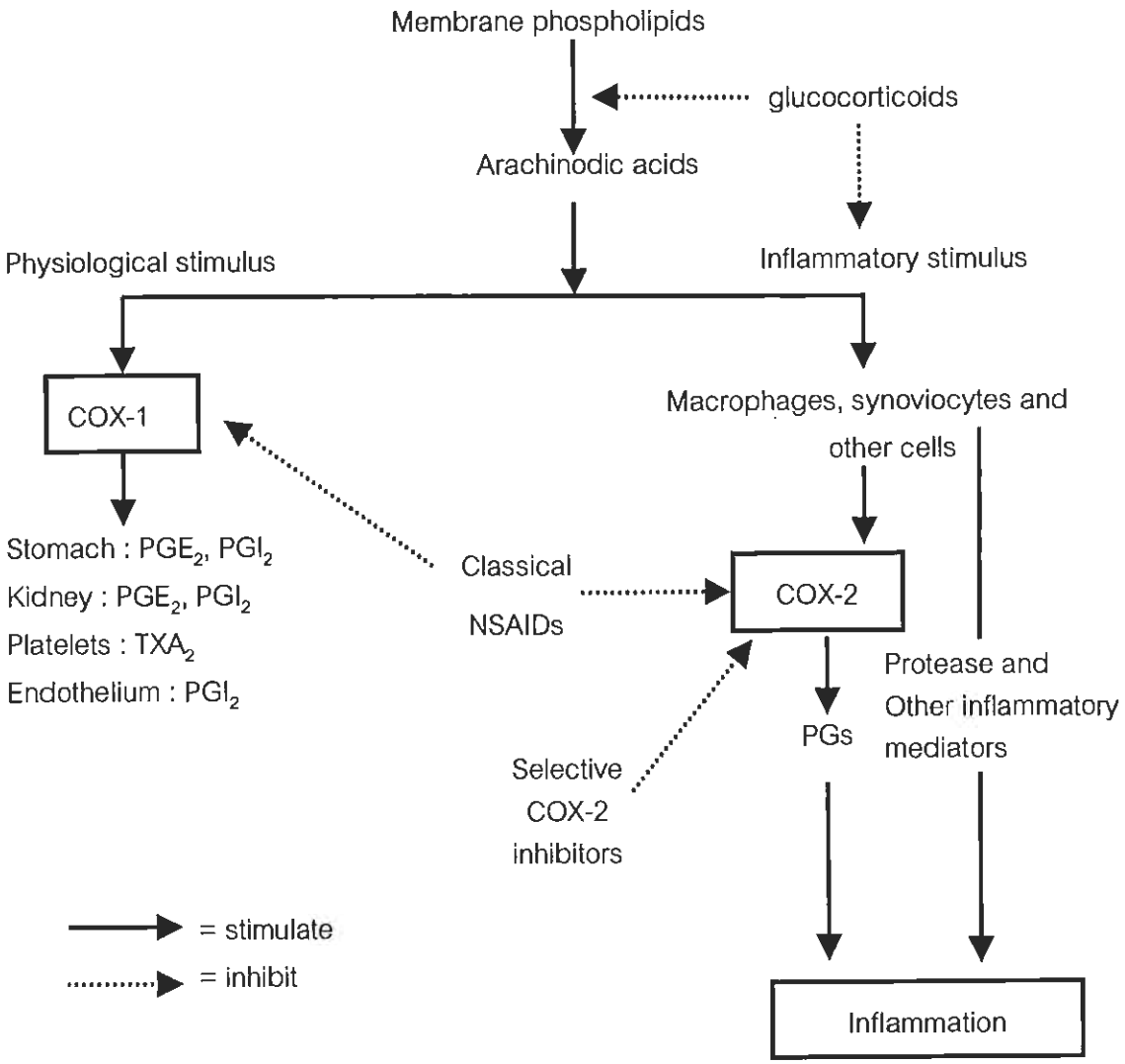
Key words: cyclooxygenase, prostaglandins, NSAIDs, arthritis

Address correspondence and reprint requests to: Worawit Louthrenoo, M.D., Division of Rheumatology, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand

ในปี ค.ศ. 1971 Vane และคณะ[1] ได้ตั้งสมมติฐานว่า ยา aspirin ที่สามารถใช้ในการระงับการอักเสบน่าจะเป็นผลมาจากการยับยั้งการทำงานของ prostaglandins ซึ่งเป็นสารสำคัญในการก่อการอักเสบ ต่อมาในปี ค.ศ. 1976 Hemler และคณะ[2] ค้นพบเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) หรือ prostaglandin endoperoxide synthetase (PGHS) ทำหน้าที่เปลี่ยน arachinodic acid ให้เป็นสารพวก prostanoids ซึ่ง ได้แก่ prostaglandins (PG) หลายชนิด เช่น PGG_2, PGH_2, PGF_2, PGI_2, PGD_2, PGE_2 และ thromboxane A_2 (TXA_2) จากการค้นพบเอนไซม์ COX นี้เอง ทำให้มีการค้นพบยาหลายขนาน ซึ่งมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ยาเหล่านี้ได้แก่ indomethacin, ibuprofen, phenylbutazone, diclofenac, mefenamic acid, naproxen และ piroxicam เป็นต้น เนื่องจากยาเหล่านี้มีคุณสมบัติในการระงับการอักเสบได้ดีเช่นยาคอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) แต่ลักษณะโมเลกุลของยาไม่ใช่สารพวกสเตียรอยด์ จึงทำให้เรียกยาในกลุ่มนี้ว่า ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal antiinflammatory drugs: NSAIDs) อย่างไรก็ตาม เมื่อได้มีการใช้ยากลุ่มนี้ไปเป็นระยะเวลานาน ก็เริ่มพบผลข้างเคียงจากการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ผลข้างเคียงทางด้านระบบทางเดินอาหาร ที่สำคัญคือ อาการระคายกระเพาะอาหาร กระเพาะอาหารเป็นแผล หรืออาจถึงขนาดกระเพาะอาหารทะลุ และอาการทางระบบไต ได้แก่ ไตอักเสบ (interstitial nephritis) อาการบวม ไตทำงานบกพร่อง และไตวาย

ในปี ค.ศ. 1990 Fu และคณะ[3] ได้ค้นพบว่าเอนไซม์ COX นั้นมีอยู่ 2 ชนิด คือ COX-1 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีอยู่ในสภาวะปกติและมีอยู่ในเซลล์ส่วนใหญ่ของร่างกาย ทำหน้าที่ควบคุมระบบสมดุลต่างๆ ของร่างกาย รวมทั้งการสร้างสารเมือกในกระเพาะอาหาร การควบคุมการไหลเวียนของเลือดผ่านไต และการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด ในขณะที่เอนไซม์ COX-2 ปกติจะไม่มีหรือมีอยู่น้อย แต่สามารถพบได้ในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด monocytes, macrophage และเซลล์เยื่อบุข้อ (synoviocytes) เมื่อเซลล์เหล่านี้ถูกกระตุ้นด้วย bacterial lipopolysaccharides หรือสาร cytokines ต่างๆ ก็จะมีการสร้างเอนไซม์ COX-2 เพิ่มมากขึ้น ซึ่งเอนไซม์ COX-2 นี้เองเป็นตัวสร้างสาร prostaglandins เช่นเดียวกัน แต่ prostaglandins ที่สร้างขึ้นมาจากเอนไซม์ COX-2 นี้จะมีบทบาทสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการเกิดการอักเสบ (**รูปที่ 1**) ดังนั้น การได้รับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ทั่วๆ ซึ่งยับยั้งการทำงานทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 จึงสามารถลดการอักเสบได้ดี แต่เนื่องจากยาไปลดการทำงานของเอนไซม์ COX-1 จึงก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่างๆ ข้างต้นมาแล้ว ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 มาก จะมีผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารและไตมาก ในขณะที่ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากก็จะมีความสามารถในการระงับการอักเสบได้ดี การวัดความสามารถของยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX ดูได้จากค่า IC_{50} (ค่า IC_{50} หมายถึงค่าที่ระดับความเข้มข้นของยาที่สามารถลดการทำงานของเอนไซม์ COX-1 หรือ COX-2 ได้ร้อยละ 50) ดังนั้นยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากกว่า COX-1 หรือ IC_{50} COX-2/COX-1 มีค่าน้อย ก็จะเป็นยาที่มีคุณสมบัติในการลดการอักเสบได้ดี แต่จะมีผลข้างเคียงต่อตับและไตน้อย ความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ของยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่ได้มีการศึกษาได้แสดงไว้ใน ตารางที่ 1

รูปที่ 1 แสดงบทบาทของเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ต่อการสร้างสาร prostaglandins(ดัดแปลงจาก Pairat M[4] และ Vane JR[5])



ตารางที่ 1 ค่า IC50 (uM/L)ของยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ชนิดต่าง ๆ ในการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 โดยการใช้ recombinant human enzyme[6,7]

NSAIDs	COX-1 (95% CI)	COX-2 (95% CI)	COX-1/ COX-2	COX-2/ COX-1
Naproxen	2.7 (1.9-3.4)	50	0.05	18.5
Ibuprofen	13.88 (6.13-21.63)	80	0.17	5.8
Indomethacin	0.10 (0.07-0.13)	0.35 (0.32-0.39)	0.28	3.5
Diclofenac	0.059 (0.033-0.085)	0.031 (0.022-0.040)	1.9	0.5
Nimesulide	50	9.4 (5.7-13.2)	5.3	0.2
Meloxicam	36.6 (26.4-6.8)	0.49 (0.39-0.57)	74.6	0.01
Celecoxib	15.0	0.04	375	0.002
Rofecoxib	15.0	0.018	833	0.001

จากการที่พบว่าเอนไซม์ COX-2 มีบทบาทในการเกิดการอักเสบนี้เอง ทำให้มีการสังเคราะห์ยากลุ่มใหม่ๆ ซึ่งมีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากขึ้น แต่ยับยั้งเอนไซม์ COX-1 น้อยลงหรือไม่ยับยั้งการทำงานเลย และจากการที่ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ต่างกันนี้เอง ทำให้มีการจัดกลุ่มยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์โดยอาศัยความสามารถในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ดังนี้[8]

1. **COX-1 specific** หมายถึงยาที่ยับยั้งแต่เฉพาะเอนไซม์ COX-1 ซึ่งในปัจจุบันยังไม่พบยาอะไรที่มีคุณสมบัติเช่นนี้ ยกเว้นยา aspirin ในขนาดต่ำเท่านั้น
2. **COX nonspecific** ได้แก่ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 ในอัตราส่วนที่ใกล้เคียงกันหรือยับยั้งเอนไซม์ COX-1 มากกว่าเอนไซม์ COX-2 ยาเหล่านี้ได้แก่ aspirin, ibuprofen, indomethacin, naproxen, ketoprofen, diclofenac, mefenamic acid, piroxicam และ nebumetone เป็นต้น
3. **COX-2 preferential** ได้แก่ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากกว่าเอนไซม์ COX-1 โดยความสามารถในการยับยั้งมากกว่าในระดับ 2-100 เท่า ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ meloxicam, nimesulide เป็นต้น
4. **COX-2 specific** ได้แก่ยาที่มีคุณสมบัติในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 ได้ดี โดยที่ไม่ยับยั้งเอนไซม์ COX-1 หรือยับยั้งเพียงเล็กน้อยเท่านั้น โดยความสามารถในการยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มากกว่าเอนไซม์ COX-1 เป็นระดับมากกว่า 100-1,000 เท่า ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ celecoxib, rofecoxib เป็นต้น

บทความนี้จะเป็นการทบทวนวารสารเกี่ยวกับการใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ทั้งกลุ่ม COX-2 preferential และ COX-2 specific ที่มีใช้ในประเทศไทย ในการรักษาโรคข้ออักเสบโดยเฉพาะข้อเสื่อมและข้ออักเสบรูมาตอยด์ เนื่องจากบทความเกี่ยวกับการใช้ยาต้าน

อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 มีมาก จึงทำการรวบรวมจากวารสารทางการแพทย์ที่มีการตีพิมพ์ใน Medline และการประชุมวิชาการที่สำคัญ เท่านั้น

Meloxicam

Meloxicam เป็นยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีลักษณะของโมเลกุลเป็นกรด enolic มีการดูดซึมได้ดีจากทางกระเพาะอาหาร มีระยะเวลาครึ่งชีวิตประมาณ 20 ชั่วโมง ทำให้สามารถรับประทานยาได้วันละครั้ง ระดับยาในเลือดจะถึงระดับสมดุลในระยะเวลา 3-5 วัน ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และมีการขับยาออกทางไตร้อยละ 50 และทางอุจจาระร้อยละ 50[9]

การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม

1. การศึกษาแบบเปิด (open study)

Prouse PJ และคณะ [10] ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบเปิดโดยการใช้ยา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าหรือข้อสะโพกเสื่อม จำนวน 139 ราย พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 83 ตอบสนองต่อยาได้ดีหรือดีมาก และร้อยละ 41 ของผู้ป่วยไม่มีอาการปวดเลยเมื่อสิ้นสุดการศึกษา มีเพียงร้อยละ 4 ที่ไม่ตอบสนองต่อยาในขนาดดังกล่าว ผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารจนทำให้ต้องหยุดการศึกษาพบได้ร้อยละ 11 แต่ไม่มีรายงานเลือดออกในทางเดินอาหารหรือกระเพาะอาหารทะลุ Bevis PJ และคณะ[11] ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบเปิด โดยใช้ยา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน เป็นระยะเวลา 28 วัน ในผู้ป่วยจำนวน 25 ราย (อายุเฉลี่ย 70 ปี) ที่มีปัญหาไตบกพร่องเพียงเล็กน้อย มีผู้ป่วย 22 ราย ที่สามารถใช้ยาจนสิ้นสุดการวิจัย พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงในค่า creatinine clearance และค่าอัตราส่วนระหว่าง N-acetyl-beta-glucosaminidase ต่อ creatinine เมื่อสิ้นสุดการศึกษา และไม่พบการเพิ่มขึ้นของค่า blood urea nitrogen และค่าโปแตสเซียม

2. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo)

Lund B และคณะ[12] ในปี ค.ศ. 1998 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน (double blind) เพื่อศึกษาผลของยา meloxicam ขนาด 7.5 และ 15 มก/วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 140, 134 และ 137 รายตามลำดับ เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา meloxicam ทั้งขนาด 7.5 และ 15 มก/วัน มีการลดลงของอาการปวดในขณะที่มีการใช้ข้ออย่างชัดเจน ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15 มก/วัน สามารถลดอาการปวดขณะพักได้ด้วย

3. การศึกษาเปรียบเทียบ (comparative study)

Carrabba M และคณะ[13] ในปี ค.ศ. 1995 ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบยา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน และยา piroxicam ขนาด 20 มก/วัน โดยการใช้ยาเหน็บก้นทั้งสองขนาน เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 325ราย โดยอัตราส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับยา meloxicam ต่อยา piroxicam เท่ากับ 2:1 ผู้ป่วยมากกว่าร้อยละ 90 ตอบสนองดีต่อยาทั้งสองขนานและไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านความสามารถในการลดอาการ

ปวดและการประเมินโดยรวม Hoise J และคณะ[14] ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วัน กับยา diclofenac SR ขนาด 100 มก/วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าหรือข้อสะโพกเสื่อมจำนวน 336 ราย พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในด้านความสามารถในการลดอาการปวด และการประเมินโดยรวม แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา meloxicam จะมีการใช้ยา paracetamol เพื่อลดอาการปวดร่วมด้วยน้อยกว่า และพบว่าผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารและการถอนตัวออกจากการศึกษาพบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา diclofenac Linden B และคณะ[15] ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบการใช้ยา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน กับยา piroxicam ขนาด 20 มก/วัน เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อสะโพกเสื่อมจำนวน 255 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในความสามารถในการลดอาการปวด และการประเมินโดยรวม พบว่ายาทั้งสองขนานมีผลข้างเคียงทางด้านระบบทางเดินอาหารเท่ากัน (ร้อยละ 21 และ 23 ตามลำดับ) แต่การประเมินผู้ป่วยมีแนวโน้มในการชอบใช้ยา meloxicam มากกว่า Goie The HS และคณะ[16] ในปี ค.ศ. 1997 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบระหว่างยา meloxicam ขนาด15 มก/วัน กับยา diclofenac SR ขนาด100 มก/วัน เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 258 ราย ไม่พบความแตกต่างทางสถิติระหว่างยา meloxicam และยา diclofenac ในการลดอาการปวดและการประเมินประสิทธิภาพโดยรวม ถึงแม้ว่ากลุ่มที่ได้รับยา meloxicam จะมีแนวโน้มที่ดีกว่าก็ตาม ผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารพบได้บ่อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับยา diclofenac (ร้อยละ 26) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา meloxicam (ร้อยละ 16)

การศึกษาในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

1. การศึกษาแบบเปิด

Huskisson EC และคณะ[17] ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบเปิดเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน เป็นระยะเวลา 18 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 357 ราย (อายุเฉลี่ย 56 ปี) ผู้ป่วยร้อยละ 66 สามารถรับประทานยาได้จนสิ้นสุดการศึกษา พบว่าอาการปวดข้อ อาการฝืดขัดในตอนเช้า จำนวนข้อที่ปวด ลดลง ในขณะที่การประเมินโดยรวมและความแข็งแรงของมือ (grip strength) ดีขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการศึกษา มีผู้ป่วยร้อยละ 11.4 ต้องหยุดการศึกษาก่อนกำหนดเนื่องจากไม่ได้ผลเท่าที่ควร ผู้ป่วยร้อยละ 28 มีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร ในจำนวนนี้ร้อยละ 3.9 จำเป็นต้องหยุดการศึกษา และพบผลข้างเคียงที่รุนแรงได้แก่กระเพาะอาหารเป็นแผล เลือดออกในทางเดินอาหาร และกระเพาะอาหารทะลุร้อยละ 0.8

2. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก

Lemmel EM และคณะ[18] ในปี ค.ศ. 1997 ได้ทำการศึกษาชนิดปิดสองด้าน เปรียบเทียบการใช้ยา meloxicam ขนาด 7.5 และ 15 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 468 ราย พบว่ายา meloxicam ขนาด 15 มก/วัน สามารถลดจำนวนข้อที่ปวดและข้อที่อักเสบ และมีการประเมินโดยรวมทั้งแพทย์และผู้ป่วยได้ดี

กว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกอย่างชัดเจน ยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วัน สามารถลดจำนวนข้อที่ปวดได้ดีกว่ายาหลอกเช่นกัน แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างยา meloxicam ขนาด 7.5 และ 15 มก/วัน แต่พบอุบัติการผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารในกลุ่มยา meloxicam 15 มก/วัน ร้อยละ 16 ในขณะที่กลุ่มยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วันและยาหลอกเพียงร้อยละ 11

3. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ

Wojtulewski JA และคณะ[19] ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบระหว่างยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วัน กับยา naproxen ขนาด 750 มก/วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 379 ราย ไม่พบความแตกต่างทางสถิติในด้านการลดลงของจำนวนข้อที่อักเสบและปวด และการประเมินโดยรวมโดยแพทย์และผู้ป่วย แต่จำนวนผู้ป่วยที่ต้องหยุดการศึกษาก่อนกำหนดเนื่องจากยาไม่ได้ผลดีเท่าที่ควรพบในกลุ่มที่ได้รับยา meloxicam มากกว่า อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา meloxicam พบผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารน้อยกว่า (ร้อยละ 33 เปรียบเทียบกับร้อยละ 45) และกลุ่มที่ได้รับยา naproxen มีการลดลงของความเข้มข้นของเลือดมากกว่า รวมทั้งมีการเพิ่มขึ้นของค่า blood urea nitrogen และ creatinine มากกว่า Reginster JY และคณะ[20] ในปี ค.ศ. 1996 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา meloxicam 2 ขนาดยา คือ 7.5 และ 15 มก/วัน เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 423 ราย พบว่าจำนวนข้อที่ปวดและอักเสบลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับยาทั้ง 2 ขนาดยา และไม่พบความแตกต่างในการประเมินโดยรวมระหว่างยาทั้ง 2 ขนาด แต่กลุ่มที่ได้รับยาขนาด 15 มก/วัน จะมีการลดลงของอาการฝืดขัดในตอนเช้า และมีกำลังของมือดีกว่า

การศึกษาผลข้างเคียงของยาต่อระบบทางเดินอาหาร

ถึงแม้ว่ารายงานที่กล่าวมานี้ จะแสดงให้เห็นว่ายา meloxicam ก่อให้เกิดผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารน้อยกว่ายา diclofenac และยา naproxen ก็ตาม[14,16,19] แต่การศึกษาถึงผลข้างเคียงและความปลอดภัยของการใช้ยา meloxicam ได้มีการศึกษาที่สำคัญ 2 การศึกษา คือ 1. The Safety and Efficacy Large Scale Evaluation of COX-2 Inhibiting Therapies (SELECT) ซึ่ง Dequeker J และคณะ[21] ได้ทำในปี ค.ศ. 1998 โดยทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วัน กับยา piroxicam ขนาด 20 มก/วัน เป็นระยะเวลา 28 วันในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 9656 ราย พบว่าประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ขนานในการลดอาการปวดเท่ากัน แต่กลุ่มที่ได้รับยา meloxicam พบผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารน้อยกว่าอย่างชัดเจน (ร้อยละ 22.5 เปรียบเทียบกับร้อยละ 27.9, $p < 0.001$) และอัตราเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกในระบบทางเดินอาหารหรือกระเพาะอาหารทะลุในกลุ่มยา piroxicam จะมากกว่ากลุ่ม meloxicam 1.4 เท่า ส่วนการศึกษาที่ 2 คือ Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment (MELISSA) ซึ่ง Hawkey C และคณะ[22] ทำในปี ค.ศ. 1998 โดยทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบระหว่างยา meloxicam ขนาด 7.5 มก/วัน กับยา

diclofenac SR ขนาด 100 มก/วัน เป็นระยะเวลา 28 วัน ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 9323 ราย พบว่ายา diclofenac สามารถลดอาการปวดและการประเมินโดยรวมได้ดีกว่ายา meloxicam แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารพบมากกว่าในกลุ่มยา diclofenac (ร้อยละ 19 เปรียบเทียบกับร้อยละ 13, $p < 0.001$) พบปัญหาเลือดออกในทางเดินอาหารและกระเพาะอาหารทะลุทั้ง 2 กลุ่มใกล้เคียงกัน (7 รายกับ 4 ราย) และผู้ป่วยถอนตัวออกจากการศึกษาอันเนื่องมาจากผลข้างเคียงพบในกลุ่มยา diclofenac มากกว่า (ร้อยละ 7.9 เปรียบเทียบกับร้อยละ 5.5, $p < 0.001$) อย่างไรก็ตามในการศึกษานี้พบผู้ป่วยถอนตัวออกจากการศึกษาเนื่องจากยาไม่ได้ผลในกลุ่ม meloxicam มากกว่า (ร้อยละ 0.02 เปรียบเทียบกับร้อยละ 1.04)

Nimesulide

ยา Nimesulide เป็นยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีคุณสมบัติเป็นกรดอ่อน มีโมเลกุลที่มี sulfonanilide เป็นส่วนประกอบ ยาสามารถดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี ได้ระดับยาในเลือดสูงสุดในระยะเวลา 1-2 ชั่วโมง มีระยะเวลาครึ่งชีวิตเท่ากับ 2-3 ชั่วโมง ทำให้ต้องให้ยาวันละ 2 ครั้ง ยาจะออกฤทธิ์นาน 6-8 ชั่วโมง ยาจะจับกับโปรตีนในเลือดสูงถึงร้อยละ 99 ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ (ร้อยละ 70) ที่เหลือขับออกทางอุจจาระ มีเพียงส่วนร้อยละ 1-3 เท่านั้นที่ขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิม

การศึกษาในโรคข้อเสื่อม

1. การศึกษาแบบเปิด

Reiner M[23] ในปี ค.ศ. 1982 ได้รายงานการใช้ยา nimesulide ขนาด 100-300 มก/วัน เป็นระยะเวลา 15 วัน ในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหากระดูกคอเสื่อมจำนวน 11 ราย พบว่าผู้ป่วยทุกรายตอบสนองต่อการรักษาดี และพบผลข้างเคียงน้อย Pochobradsky MG และคณะ[24] ในปี ค.ศ. 1991 ได้ทำการศึกษาการใช้ยา nimesulide แบบผู้ป่วยนอกในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 22,938 ราย ซึ่งได้รับยา nimesulide ขนาด 100-400 มก/วัน เป็นระยะเวลา 1-3 สัปดาห์ พบว่ายาสามารถลดอาการปวดได้มากกว่าร้อยละ 80 ของผู้ป่วย พบผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารร้อยละ 8 Dreiser RL และคณะ[25] ในปี ค.ศ. 1993 ได้ทำการศึกษาแบบเปิด ด้วยการให้ยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน เป็นระยะเวลานานกว่า 1 ปี ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 134 ราย พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนยาได้ดี มีผู้ป่วย 108 รายที่อยู่ครบการศึกษา ผู้ป่วยมีอาการปวดลดลงประมาณร้อยละ 50 เมื่อได้รับยาไปประมาณ 1 ปี พบผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารได้บ้าง แต่ไม่พบว่าอายุผู้ป่วยมีความสัมพันธ์กับผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารที่เกิดขึ้น

2. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอก

Blardi P และคณะ[26] ในปี ค.ศ. 1992 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบการใช้ยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 90 วัน ในการรักษาโรคข้อ

เสื่อม ในผู้ป่วยสูงอายุ จำนวน 40 ราย พบว่าอาการปวดขณะพักและการใช้ข้อลดลงอย่างชัดเจนในกลุ่มที่ได้รับยา nimesulide Bourgeois P และคณะ[27] ในปี ค.ศ. 1994 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบการใช้ยา nimesulide ขนาด 50, 100 และ 200 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 1 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 392 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nimesulide มีอาการปวดลดลงอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก แต่พบว่าผลข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหรือยาหลอก

3. การศึกษาเปรียบเทียบกับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ

Fossaluzza V และคณะ[28] ในปี ค.ศ. 1989 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน กับยา naproxen ขนาด 500 มก/วัน เป็นระยะเวลา 28 วัน ในการรักษาโรคข้อเข่าหรือข้อสะโพกเสื่อมในผู้สูงอายุจำนวน 40 ราย พบว่ายาทั้ง 2 ขนานลดอาการปวดในขณะหยุดพักและการใช้ข้อ รวมทั้งการเคลื่อนไหวข้อได้ดีเท่าเทียมกัน Dreiser RL และคณะ[29] ในปี ค.ศ. 1993 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน, ยา ketoprofen ขนาด 200 มก/วัน, ยา piroxicam ขนาด 20 มก/วัน และยาหลอก เป็นระยะเวลา 2-3 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าและข้อสะโพกเสื่อมจำนวน 60 ราย พบว่ายา nimesulide สามารถลดอาการปวดและมีการประเมินโดยรวมดีกว่ายา ketoprofen, piroxicam และยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Lucker PW และคณะ[30] ในปี ค.ศ. 1994 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบการใช้ยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน กับยา etodolac ขนาด 600 มก/วัน เป็นระยะเวลา 3 เดือน ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 200 ราย ไม่พบความแตกต่างทางสถิติในความสามารถลดอาการปวดระหว่างยาทั้ง 2 ขนาน แต่การประเมินโดยแพทย์ผู้รักษาพบว่ายา nimesulide ให้ผลในการรักษาดีกว่า

การศึกษาในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

เป็นที่น่าสนใจว่าถึงแม้ยา nimesulide จะมีการนำมาใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบมาเป็นเวลานานแล้วก็ตาม แต่ยังไม่พบการศึกษาในการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์อย่างชัดเจน

การศึกษาผลข้างเคียงของยาต่อระบบทางเดินอาหาร

Porto A และคณะ[31] ในปี ค.ศ. 1994 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านในการศึกษาผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารโดยการส่องกล้องตรวจกระเพาะอาหาร ระหว่างยา nimesulide ขนาด 200 มก/วัน กับยา diclofenac ขนาด 150 มก/วัน เป็นระยะเวลานานกว่า 1 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างกันในการเกิดแผลในกระเพาะอาหารระหว่างยาทั้ง 2 ขนาน

Celecoxib

เป็นยาในกลุ่ม specific COX-2 inhibitor ตัวแรก โมเลกุลของยาถูกจัดอยู่ในกลุ่ม pyrazole และมีส่วนของ sulfonamide เป็นส่วนประกอบ ยาจะถูกดูดซึมได้ดีจากระบบทางเดินอาหารได้ระดับยาในเลือดสูงสุดในระยะเวลาประมาณ 2-3 ชั่วโมง ยาจะจับกับโปรตีนในเลือดได้

ร้อยละ 97 ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ ระยะเวลาครึ่งชีวิตของยามีค่าประมาณ 8-12 ชั่วโมง ทำให้สามารถให้ยาได้วันละ 1-2 ครั้ง

การศึกษาในโรคข้อเสื่อม

การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกและยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ

Simon LS และคณะ[32] ในปี ค.ศ. 1998 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา celecoxib ขนาด 80, 200 และ 400 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 293 ราย พบว่า ยา clelcoxib ทุกขนาดมีความสามารถในการลดอาการปวด และมีการประเมินโดยรวมของผู้ป่วยและแพทย์ดีกว่ายาหลอกอย่างชัดเจน แต่ไม่พบความแตกต่างกันระหว่างยา celecoxib ในขนาดที่ต่างกัน Benson WG และคณะ[33] ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา celecoxib ขนาด 100, 200 และ 400 มก/วัน, ยา naproxen ขนาต 1000 มก/วัน และยาหลอก เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 1003 ราย พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา celecoxib ในทุกขนาดจะมีการตอบสนองต่อการรักษาดีตั้งแต่วันที่ 2 ของการได้รับยา และดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา celecoxib ขนาด 200 และ 400 มก/วัน จะสามารถลดอาการปวดได้ดีเทียบเท่ากับกลุ่มที่ได้รับยา naproxen Zhao SZ และคณะ[34] ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา celecoxib ขนาด 100, 200 และ 400 มก/วัน, ยา naproxen ขนาด 1000 มก/วัน และยาหลอก เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 1004 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาจะมีอาการดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะนี้กำลังมีการศึกษาแบบปิดสองด้านที่ทำพร้อมกันทั่วโลกเพื่อศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงทางด้านกระเพาะอาหารของยา celecoxib เปรียบเทียบกับยา diclofenac และ naproxen (Successive celecoxib efficacy and safety studies in osteoarthritis: SUCCESS) ผลการศึกษาคาดว่าจะสำเร็จภายในปี 2543 นี้

การศึกษาในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกและยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ

Simon และคณะ[32] ในปี ค.ศ. 1998 ได้ทำการศึกษาชนิดปิดสองด้าน เปรียบเทียบการใช้ยา celecoxib ขนาด 80, 400 และ 800 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 330 ราย พบว่ายา celecoxib ขนาด 400 และ 800 มก/วัน สามารถลดการอักเสบของข้อได้ดีเท่ากันและดีกว่ายาหลอก ในขณะที่ยา celecoxib ขนาด 80 มก/วัน ให้ผลไม่ต่างไปจากยาหลอก แต่พบว่าผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารจากการได้รับยา celecoxib ทั้ง 3 ขนาดจะไม่ต่างไปจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก Geis และคณะ[35] ในปี ค.ศ. 1998 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา celecoxib ขนาด 400 มก/วัน กับยา diclofenac ขนาด 150 มก/วัน เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 655 ราย พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการตอบสนองต่อการรักษาเหมือนกันและมีอัตราการ

ถอนตัวออกจากการศึกษาเท่ากัน (ร้อยละ 7 และร้อยละ 8 ตามลำดับ) Simon LS และคณะ[36] ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบยา celecoxib ขนาด 200, 400 และ 800 มก/วัน, ยา naproxen 1000 มก/วัน และยาหลอกเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 1149 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา celecoxib ทุกขนาดและยา naproxen มีการตอบสนองที่ดีเท่ากันและดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกตลอดระยะเวลาที่ทำการศึกษา

การศึกษาผลข้างเคียงของยาต่อระบบทางเดินอาหาร

Simon LS และคณะ[32] ในปี ค.ศ. 1998 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เพื่อศึกษาผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารของยา celecoxib ขนาด 200 และ 400 มก/วัน, ยา naproxen ขนาด 1000 มก/วัน และยาหลอก ในคนปกติจำนวน 128 รายที่ได้รับยาดังกล่าวเป็นเวลา 1 สัปดาห์ พบอัตราการเกิดแผลในกระเพาะอาหารเมื่อทำด้วยการส่องกล้องตรวจ ของกลุ่มยาหลอกและ celecoxib เท่ากับร้อยละ 9-13 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา naproxen พบได้สูงถึงร้อยละ 72 ในการศึกษาของ Geis และคณะ[35] ที่เปรียบเทียบยา celecoxib กับยา diclofenac พบการถอนตัวเนื่องจากปัญหาทางทางเดินอาหารในกลุ่ม diclofenac มากกว่าซัดเจน (ร้อยละ 16 เปรียบเทียบกับร้อยละ 6, $p < 0.001$) Goldstein JL และคณะ[36] ในปี ค.ศ. 1998 ได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับปัญหาด้านกระเพาะอาหารในการศึกษาโรคข้อเสื่อมและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ได้รับยา celecoxib ขนาด 25-400 มก/วัน จำนวน 6376 ราย เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา naproxen ขนาด 1000 มก/วัน, ยา diclofenac ขนาด 100-150 มก/วัน หรือยา ibuprofen ขนาด 2400 มก/วัน จำนวน 2768 ราย หรือยาหลอก 2864 ราย เป็นเวลา 2-24 สัปดาห์ พบอุบัติการของเลือดออกในทางเดินอาหาร กระเพาะอาหารอุดตัน หรือทะลุ ในกลุ่มยาหลอกเท่ากับร้อยละ 0 ต่อปี, ยา celecoxib เท่ากับร้อยละ 0.20 ต่อปี ในขณะที่กลุ่มยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ขนานอื่นพบได้สูงถึงร้อยละ 1.68 ต่อปี การศึกษาของ Simon และคณะ[37] ในปี ค.ศ. 1999 ที่เปรียบเทียบยา celecoxib กับยา naproxen พบแผลในกระเพาะอาหารในกลุ่มที่ได้รับยา celecoxib ทุกขนาดไม่ต่างไปจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (ร้อยละ 4-6) ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยา naproxen ตรวจพบแผลในกระเพาะอาหารสูงถึงร้อยละ 26

Rofecoxib

ยา rofecoxib ได้ถูกจัดเป็นยาในกลุ่ม specific COX-2 inhibitor ตัวที่สองที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ยามีลักษณะโมเลกุลเป็นสาร furanone

การศึกษาในโรคข้อโรคข้อเสื่อม

การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกและยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ

Ehrich EW และคณะ[38] ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา rofecoxib ขนาด 25 และ 125 มก/วัน กับยาหลอก เป็นระยะเวลา 6 สัปดาห์ ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib มีการลดลงของอาการปวดอย่างมีนัยสำคัญเมื่อ

เทียบกับยาหลอก และพบว่ายา rofecoxib ทั้งสองขนาดมีประสิทธิภาพเท่ากัน Acevedo E และคณะ[39] ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้าน เปรียบเทียบยา rofecoxib ขนาด12.5 และ 25 มก/วัน กับยา diclofenac ขนาด 150 มก/วัน เป็นระยะเวลา 1 ปี ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 693 ราย พบว่ายาทั้งสองขนานสามารถลดอาการปวดและช่วยให้ผู้ป่วยทำงานได้มากขึ้นได้เท่ากัน แต่กลุ่มที่ได้รับยา diclofenac มีอาการข้างเคียงทางกระเพาะอาหารมากกว่า Geba GP และคณะ[40] ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบระหว่างยา rofecoxib ขนาด 12.5 มก/วัน, ยา nebumetone ขนาด 1000 มก/วัน และยาหลอก เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ในการรักษาโรคข้อเสื่อมในผู้ป่วยจำนวน 1042 ราย พบว่าผู้ป่วยตอบสนองดีต่อยา rofecoxib, ยา nebumetone และยาหลอก ร้อยละ 55, 47.9 และ 26.8 ตามลำดับ ซึ่งการตอบสนองต่อยา rofecoxib และยา nebumetone ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบว่ายา rofecoxib มีประสิทธิภาพดีกว่ายา nebumetone Truitt K และคณะ[41] ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบการใช้ยา rofecoxib ขนาด 12.5 และ 25 มก/วัน, ยา nebumetone ขนาด 1500 มก/วัน และยาหลอกในการรักษาผู้ป่วยโรคข้อเข่าและข้อสะโพกเสื่อมที่มีอายุมากกว่า 80 ปีจำนวน 341 ราย พบว่าทั้งยา rofecoxib และยา nebumetone มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดและมีการประเมินโดยรวมดีเท่ากันและดีกว่ายาหลอก Day R และคณะ[42] ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบยา rofecoxib ขนาด 12.5 และ 25 มก/วัน, ยา ibuprofen 2400 มก/วัน และยาหลอก เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 809 ราย พบว่ายา rofecoxib และยา ibuprofen สามารถลดอาการปวดและสามารถทำให้ผู้ป่วยเดินได้ดีขึ้นเท่ากัน และดีกว่ายาหลอกอย่างชัดเจน

การศึกษาในโรคโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

การศึกษาเปรียบเทียบกับยาหลอกและยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่นๆ

Schnitzer TJ และคณะ[43] ในปี ค.ศ. 1999 ได้ทำการศึกษาแบบปิดสองด้านเปรียบเทียบการใช้ยา rofecoxib ขนาด 5, 25 และ 50 มก/วัน กับยาหลอกเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 658 ราย ที่เป็นมานาน 10 ปี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา rofecoxib ขนาด 25 และ 50 มก/วัน มีการลดลงของจำนวนข้อที่อักเสบและข้อที่ปวดมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างชัดเจน ในขณะที่ยา rofecoxib ขนาด 5 มก/วัน ให้ผลไม่ต่างไปจากยาหลอก และผู้ป่วยสามารถทนยา rofecoxib ได้ดี

การศึกษาด้านผลข้างเคียง

Laine L และคณะ[44] ในปี ค.ศ. 1999 ได้ศึกษาผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารด้วยการส่องกล้องตรวจ ในการศึกษาเปรียบเทียบการใช้ยา rofecoxib ขนาด 25 และ 50 มก/วัน กับยา ibuprofen ขนาด 2400 มก/วัน เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 742 ราย พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib มีรอยโรคในกระเพาะอาหารน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ibuprofen อย่างชัดเจน (ร้อยละ 9.6 ในกลุ่ม rofecoxib 25 มก, ร้อยละ14.7 ในกลุ่ม rofecoxib

50 มก, และร้อยละ 45.8 ในกลุ่มที่ได้รับยา ibuprofen) Lanza FL และคณะ[45] ในปี ค.ศ. 1999 ได้ศึกษาแบบปิดสองด้านในผู้ที่มีสุขภาพแข็งแรงจำนวน 170 ราย เปรียบเทียบผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหาร ระหว่างยา rofecoxib ขนาด 250 มก/วัน, ยา ibuprofen ขนาด 2400 มก/วัน, ยา aspirin ขนาด 2600 มก/วัน และยาหลอก เป็นเวลา 7 วัน ด้วยการส่องกล้องตรวจ พบว่าการตรวจพบรอยโรคในกระเพาะอาหารในกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib, ibuprofen, aspirin และยาหลอก เท่ากับ ร้อยละ 12, 71, 95 และ 8 ตามลำดับ ซึ่งกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib ไม่มีความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก Watson DJ และคณะ[46] ในปี ค.ศ. 1999 ได้รวบรวมรายงานการศึกษาการใช้ยารักษากระเพาะอาหารในผู้ป่วยที่ได้รับยา rofecoxib, ibuprofen, diclofenac และ nebumetone จำนวน 4921 ราย พบว่าอัตราการใช้ยารักษากระเพาะอาหารในกลุ่มที่ได้รับยา rofecoxib ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่นๆ อย่างชัดเจน (ร้อยละ 9.1 เปรียบเทียบกับร้อยละ 15.6)

โดยสรุป จากการศึกษาต่างๆ ข้างต้นได้แสดงให้เห็นว่ายาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ในกลุ่มที่ยับยั้งเอนไซม์ COX-2 (ทั้งในกลุ่ม preferential COX-2 และ specific COX-2 inhibitor) มีประสิทธิภาพในการลดอาการปวดและรักษาอาการอักเสบในโรคข้อเสื่อมและโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ได้ดีเท่ากับยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ที่มีใช้มาก่อนหน้านี้ (non-specific COX inhibitors) แต่พบว่าผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารน้อยกว่า อย่างไรก็ตามเมื่อใช้ยาในกลุ่ม preferential COX-2 inhibitor ในขนาดที่สูงขึ้นจะสามารถพบอุบัติการของผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารเพิ่มขึ้นได้บ้าง ซึ่งต่างไปจากกลุ่ม specific COX-2 inhibitor ที่ผลข้างเคียงทางกระเพาะอาหารไม่ต่างไปจากยาหลอกเมื่อใช้ในขนาดที่สูงขึ้น ดังนั้น ยาเหล่านี้จึงเป็นทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคข้ออักเสบโดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุ หรือในรายที่มีปัญหาหรือมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร

เอกสารอ้างอิง

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature New Biol 1971; 231: 232-5.
2. Hemler M, Lands WEM, Smith WL. Purification of the cyclo-oxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of the two forms of iron in the holoenzymes. J Biol Chem 1976; 251: 5575-9.
3. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, et al. The inductiou and suppression prostaglandin H2 synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. J Biol Chem 1990; 265: 16737-40.
4. Pairat M, Churchill L, Engelhardt G. Differential inhibition of cyclooxygenase 1 and 2 by NSAIDs. In: Bazen N, Botting J, Vane JR, editors. New targets in inflammation. Inhibitors of COX-2 or adhesion molecules. London: Kluwer Academic Publishers, 1996: 23-38
5. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflanunatory drugs. Scan J Rheumatol 1996; 25 (suppl): 9-12
6. Churchill L, Graham A, Shih CK, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 by meloxicam. Inflammopharmacology 1996; 4: 125-35.
7. Lipsky P, Abramson SB, Crofford L, et al. The classification of cyclooxygenase inhibitors. J Rheumatol 1998; 25: 2298-303.
8. Hawkey CJ. Cox-2 inhibitors. Lancet 1999; 353: 307-14
9. Turck D, Roth W, Busch U. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. Br J Rheumatol 1996; 35 Suppl 1:13-6

10. Prouse PJ, Bevis PJ, Bluhmki E, et al. Evaluation of the safety, tolerability, and efficacy of meloxicam tablets in patients with osteoarthritis. Clin Ther 1996; 18: 429-39
11. Bevis PJ, Bird HA, Lapham G. An open study to assess the safety and tolerability of meloxicam 15 mg in subjects with rheumatic disease and mild renal impairment. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl) 1: 56-60
12. Lund B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of efficacy and tolerance of meloxicam treatment in patients with osteoarthritis of the knee. Scand J Rheumatol 1998; 27: 32-7
13. Carrabba M, Paresce E, Angelini M, et al. A comparison of the local tolerability, safety and efficacy of meloxicam and piroxicam suppositories in patients with osteoarthritis: a single-blind, randomized, multicentre study. Curr Med Res Opin 1995; 13: 343-55
14. Hosie J, Distel M, Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double-blind comparison with diclofenac sodium. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1) : 39-43
15. Linden B, Distel M, Bluhmki E. A double-blind study to compare the efficacy and safety of meloxicam 15 mg with piroxicam 20 mg in patients with osteoarthritis of the hip. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1) : 35-8
16. Goei TH, Lund B, Distel MR, et al. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 1997; 5: 283-8
17. Huskisson EC, Ghozlan R, Kurthen R, et al. A long-term study to evaluate the safety and efficacy of meloxicam therapy in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1) : 29-34
18. Lemmel EM, Bolten W, Burgos-Vargas R, et al. Efficacy and safety of meloxicam in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1997; 24: 282-90
19. Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barcelo P, et al. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1): 22-8
20. Reginster JY, Distel M, Bluhmki E. A double-blind, three-week study to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and meloxicam 15 mg in patients with rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 1996; 35 (Suppl 1): 17-21
21. Dequeker J, Hawkey C, Kahan A, et al. Improvement in gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase (COX)-2 inhibitor, meloxicam, compared with piroxicam: results of the Safety and Efficacy Large-scale Evaluation of COX- inhibiting Therapies (SELECT) trial in osteoarthritis. Br J Rheumatol 1998; 37: 946-51
22. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998; 37: 937-45
23. Reiner M. Nimesulide in the short-term treatment of osteoarthrosis: a pilot study for assessing the minimal effective dose. J Int Med Res 1982; 10: 92-8
24. Pochobradsky MG. Post-marketing survey of nimesulide in the short-term treatment of osteoarthritis. Drugs Exp.Clin.Res. 1991;17(3):197-204.
25. Dreiser RL, Benevelli DC. Long term tolerability profile of nimesulide in the treatment of osteoarthritis. Drugs 1993; 46 (Suppl 1) : 270-4
26. Blardi P. Effectiveness and tolerability of nimesulide in the treatment of osteoarthritic elderly patients. Int J Tissue React 1992; 14: 263-8
27. Bourgeois P. Multi-centre double-blind study to define the most favorable dose of nimesulide in terms of efficacy/safety ratio in the treatment of osteoarthritis. Eur J Rheumatol Inflamm 1994; 14: 39-50
28. Fossaluzza V. Efficacy and tolerability of nimesulide in elderly patients with osteoarthritis: double-blind trial versus naproxen. J Int Med Res 1989; 17: 295-303
29. Dreiser RL, Riebenfeld D. Nimesulide in the treatment of osteoarthritis. Double-blind studies in comparison with piroxicam, ketoprofen and placebo. Drugs 1993; 46 (Suppl 1): 191-5
30. Lucker PW. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodalac in patients suffering from osteoarthritis of the knee. Eur J Rheumatol Inflamm 1994; 14: 29-38
31. Porto A. Double-blind study evaluating by endoscopy the tolerability of nimesulide and diclofenac on the gastric mucosa in osteoarthritic patients. Eur J Rheumatol Inflamm 1994; 14: 33-8
32. Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo- controlled trials in

osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. Arthritis Rheum 1998; 41: 1591-602
33. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. Mayo Clin Proc 1999; 74: 1095-105
34. Zhao SZ, McMillen JI, Markenson JA, et al. Evaluation of the functional status aspects of health-related quality of life of patients with osteoarthritis treated with celecoxib. Pharmacotherapy 1999; 19: 1269-78
35. Geis GS, Stead H, Morant S, et al. Efficacy and safety of celecoxib. A specific cox-2 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum1998; 41 (Suppl): S196
36. Goldstein JL, Agrawal NM, Silverstein F, et al. Celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, is associated with a lower incidence of serious upper gastrointestinal events in arthritis patients than comparator NSAIDS. Arthritis Rheum 1999; 42 (Suppl): S 280
37. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. JAMA 1999; 282: 1921-8
38. Ehrich EW, Schnitzer TJ, McIlwain H, et al. Effect of specific COX-2 inhibition in osteoarthritis of the knee: a 6 week double blind, placebo controlled pilot study of rofecoxib. Rofecoxib Osteoarthritis Pilot Study Group. J Rheumatol 1999; 26: 2438-47
39. Acevedo E, Romanowicz A, van der Heide D, et al. Rofecoxib, a COX-2 specific inhibitor, had clinical efficacy comparable to diclofenac in the treatment of knee and hip osteoarthritis in a one year clinical trial. Abstract book of the XIV EULAR 1999 meeting. Abstract no. 858
40. Geba GP, Polis AB, Dixon ME, et al. Rofecoxib results in superior clinical response compared to nebumetone in the treatment of osteoarthritis. Arthritis Rheum 1999; 42 (Suppl): S144
41. Truitt K, Ettinger Jr, Schnitzer T, et al. Rofecoxib, a COX-2 speicific inhibitor, had clinical efficacy and overall safety in treating osteoarthritis patients aged 80 years or older. Abstract book of the XIV EULAR 1999 meeting. Abstract no. 859
42. Day R, Luza A, Casteneda O, et al. Rofecoxib, a COX-2 specific inhibitor, had clinical efficacy comparable to ibuprofen in the treatment of knee and hip osteoarthritis (OA) in a 6-week controlled clinical trial. Abstract book of the XIV EULAR 1999 meeting. Abstract no. 860
43. Schnitzer TJ, Truitt K, Fleischmann R, et al. The safety profile, tolerability, and effective dose range of rofecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis. Phase II Rofecoxib Rheumatoid Arthritis Study Group. Clin Ther 1999; 21: 1688-702
44. Laine L, Harper S, Simon T, et al. A randomized trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase 2-specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis.Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Study Group. Gastroenterology 1999; 117: 776-83
45. Lanza FL, Rack MF, Simon TJ, et al. Specific inhibition of cyclooxygenase-2 with MK-0966 is associated with less gastroduodenal damage than either aspirin or ibuprofen. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 761-7
46. Watson DJ, Harper S, Zhao P, et al. Treatment with rofecoxib required less gastrointestinal (GI) co-medication and fewer GI procedures than non-specific cyclooxygenase inhibitors (NSAIDS). Arthritis Rheum 1999; 42 (Suppl): S403

SY4 ยารักษาโรคอัลไซห์เมอร์

(Drugs Used in the Treatment of Alzheimer's Disease)

รศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โรคอัลไซห์เมอร์ (Alzheimer's disease หรือ Alzheimer's dementia, AD) เป็นโรคที่เกิดจากการเสื่อมของสมองอย่างต่อเนื่อง (progressive, degenerative disease of brain) ซึ่งมีอาการที่เป็นลักษณะเฉพาะคือ

1. อาการทางสติปัญญา (Cognitive symptoms)
   - 1.1 ความจำ (Memory) ผู้ป่วยจะมีความจำเสื่อมซึ่งเป็นลักษณะที่เป็นเอกลักษณ์ของ AD โดยในระยะเริ่มจะมีความผิดปกติของความจำในเหตุการณ์ที่เกิดใหม่ๆ ความจำในเหตุการณ์ที่เกิดมานานแล้วมักจะไม่เสียไปจนกว่าโรคนี้จะดำเนินไปนานแล้วหรืออาการของโรคจัดอยู่ในระยะรุนแรงมาก
   - 1.2 ภาษา (Language) ผู้ป่วยมีปัญหาด้านการพูดและเขียน โดยพูดหรือเขียนได้ช้าลง ใช้คำไม่เหมาะสมหรือผิดความหมาย สื่อสารกับผู้อื่นได้ไม่ดี ทำให้เกิดความสับสนขึ้น
   - 1.3 ความสัมพันธ์ของการเห็นภาพและสถานที่ (Visuospatial) ผู้ป่วยจะลืมสถานที่เก็บของ วางของไปผิดที่ผิดทาง จำสถานที่และทิศทางไม่ได้ ดังนั้น ผู้ป่วยจะหลงทาง กลับบ้านไม่ถูก
2. อาการทางพฤติกรรม (Behavioral symptoms)
   - 2.1 อาการหลงผิด (Delusions) ผู้ป่วยจะมีความคิดและความเชื่อที่ผิด ไม่สามารถแยกแยะสิ่งที่เป็นจริง ไม่สามารถคิดอย่างมีเหตุผลได้ ไม่รับรู้ต่อการใช้เหตุผลในระยะนี้ บุคคลิกผู้ป่วยจะเปลี่ยนไปอย่างมากและพฤติกรรมที่แสดงออกเริ่มไม่เป็นที่ยอมรับในสังคม ลักษณะที่เคยเรียนรู้ในการเข้าสังคมจะเสียไปและเข้าสังคมยาก ชีวิตของผู้ป่วยเริ่มจะวนเวียนอยู่รอบตนเอง
   - 2.2 อาการซึมเศร้า (Depression) เมื่อผู้ป่วยเริ่มทราบว่าตนเองมีปัญหาหรือผิดปกติ แต่ไม่สามารถจัดการกับปัญหาหรือสิ่งผิดปกติที่เกิดขึ้นได้ ร่วมกับการที่ผู้ป่วยเริ่มไม่สามารถช่วยตนเองได้ จึงเกิดมีอาการซึมเศร้าตามมา
   - 2.3 อาการนอนไม่หลับ (Insomnia) หรือนอนผิดเวลา เช่น นอนกลางวันแต่ตื่นกลางคืนและเริ่มกิจวัตรประจำวันทันทีที่ตื่นขึ้นในตอนกลางคืน
3. ไม่สามารถช่วยตนเอง (Functional disability) เนื่องจากผู้ป่วยมีปัญหาทางด้านสติปัญญาและพฤติกรรมดังกล่าวข้างต้น ผู้ป่วยจะช่วยตนเองไม่ได้ ต้องมีผู้ดูแลและช่วยเหลือ เช่น การแต่งตัว การรับประทานอาหาร การเข้าห้องน้ำ และการดำรงชีวิตประจำวันอื่นๆ

เนื่องจาก AD เป็นโรคเรื้อรังของสมอง ความรุนแรงของโรคจะเพิ่มขึ้นตามเวลาที่เป็นโรคนี้ อาการของโรคที่กล่าวมาข้างต้นจะรุนแรงมากขึ้นตามวันที่ผ่านไป และต้องมีผู้ดูแลและคอยช่วยเหลือ ซึ่งพฤติกรรมเหล่านี้ทำให้ผู้ที่ต้องดูแลผู้ป่วยเหน็ดเหนื่อยมาก ในที่สุดผู้ป่วยอาจต้องอยู่ประจำในสถานพยาบาล

ความจำเสื่อมชนิดอัลไซห์เมอร์ (dementia of Alzheimer type) เป็นคำที่ใช้สำหรับความจำเสื่อมที่คล้ายกับ AD มาก แต่ไม่ครบเกณฑ์ตามที่บ่งไว้สำหรับ AD

ในอดีตมีการใช้คำว่า presenile หรือ senile dementia ซึ่งหมายถึงอาการความจำเสื่อมซึ่งเกิดจากกระบวนการความชราตามปกติ (senile dementia) หรือเกิดจากกระบวนการความชราที่ดำเนินเร็วกว่าปกติ (presenile dementia) อย่างไรก็ตาม ความชราที่ดำเนินไปตามปกติไม่ทำให้เกิดความจำเสื่อม ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงคำเหล่านี้เพื่อไม่ให้เกิดความสับสนหรือการเข้าใจผิดขึ้น

แม้ว่าการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของผู้ป่วยอาจเกิดขึ้นตั้งแต่อายุยังน้อย แต่อาการของ AD มักไม่แสดงออกมาก่อนอายุ 50 ปี แม้ว่าการประเมินอุบัติการณ์ของโรคนี้จะแตกต่างกัน แต่ส่วนใหญ่จะเห็นพ้องกันว่าอุบัติการณ์ของโรคอัลไซห์เมอร์คือเกิดขึ้นประมาณ 5-10% ในผู้ที่มีอายุมากกว่า 65 ปี และในผู้ที่อายุมากกว่า 85 ปีจะเกิดขึ้นได้ 40-50% ผู้หญิงจะเกิดโรคนี้ได้มากกว่าผู้ชาย ประชากรทั่วโลกอาจเป็น AD ประมาณ 20 ล้านคน

AD อาจพบมากในผู้ที่มีประวัติญาติสายตรงเป็นโรคนี้ เช่น บิดามารดา มีการศึกษาหนึ่งที่คำนวณว่าผู้ป่วย 26% ที่เป็น AD อาจมีสาเหตุจากปัจจัยทางพันธุกรรม นอกจากนั้น ผู้ป่วย 5-7% สัมพันธ์กับการเกิดจากอาการบาดเจ็บที่ศีรษะ

AD เป็นโรคที่ทำให้มีการสูญเสียทั้งทางสังคมและทางเศรษฐกิจอย่างมาก การดูแลผู้ป่วยเป็นงานที่ต้องใช้เวลา 24 ชั่วโมงและความพยายามอย่างต่อเนื่อง ในประเทศอเมริกา ประเมินว่ามีการใช้จ่ายในการดูแลรักษาผู้ป่วยอัลไซห์เมอร์ประมาณปีละ 6 หมื่นล้านดอลล่าร์ ซึ่งเป็นค่าดูแลรักษาโดยตรง เช่น ค่ายา ค่าโรงพยาบาล การสูญเสียยังรวมถึงการขาดรายได้ของผู้ดูแลและของผู้ป่วย ในประเทศไทยยังไม่มีการเก็บข้อมูลในเรื่องดังกล่าว แต่ปัญหาคงรุนแรงมากขึ้นเหมือนกับทุกประเทศเนื่องจากประชากรของประเทศไทยมีอายุยืนขึ้น

ขณะนี้ยังไม่มีวิธีการตรวจสอบทางห้องปฏิบัติการที่จะช่วยทำนายหรือยืนยันว่าผู้ป่วยเป็น AD มีการเสนอวิธีการทางห้องปฏิบัติการหลายวิธีสำหรับการวินิจฉัยโรคอัลไซห์เมอร์และเพื่อประเมินการทำนายโรค (prognosis) แต่ขณะนี้ยังไม่มีวิธีการใดที่มีความน่าเชื่อถือเพียงพอที่จะนำมาใช้ในงานตรวจรักษาประจำวัน งานวิจัยทางพันธุกรรมพบความสัมพันธ์ระหว่างความผิดปกติของยีน (gene) หลายชนิดกับความเสี่ยงต่อการเป็น AD โดยเฉพาะยีนที่ควบคุมการสังเคราะห์ apolipoprotein E (ApoE)

พยาธิสภาพของ AD

ผู้ป่วย AD มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของสมองที่เป็นลักษณะเฉพาะของโรคนี้เกิดขึ้นหลายอย่าง ทั้งในด้านกายวิภาค ในด้านชีวเคมี และในระดับเซลล์

ในด้านมหกายวิภาคของสมองผู้ป่วย AD พบว่ามีการฝ่อของ guri ส่วน sulci จะกว้างขึ้น มีการขยายของ ventricle ต่างๆ และมีการฝ่อของเนื้อสมองบางส่วน โดยเฉพาะที่ amygdala, hippocampus และ temporal lobe

ในด้านชีวเคมีพบว่าผู้ป่วย AD มีความผิดปกติของ glucose metabolism ในสมองอย่างเรื้อรัง ซึ่งอาจทำให้การใช้พลังงานของสมองของสมองผิดไปจากปกติ นอกจากนั้น ยังพบว่าผู้ป่วย AD มีสารสื่อประสาท ACh และเอนไซม์ choline acetyl transferease (CAT) ลดลงอย่างมาก โดยเฉพาะที่ hippocampus, cortex และ amygdala CAT เป็นเอนไซม์ที่พบในเซลล์ประสาท cholinergic และมีหน้าที่สังเคราะห์ ACh การลดลงของ ACh และ CAT สัมพันธ์จำนวนของเซลล์ประสาท cholinergic ที่ตายไป

ในระดับเซลล์ พบมีการสะสมของ amyloid plaques ที่ภายนอกเซลล์ประสาทที่สมองส่วน cortex และ hippocampus Amyloid plaques นี้เป็นแผ่นของ insoluble β-amyloid protein (β AP) ซึ่งเมื่อสะสมกันมากขึ้นจะขัดขวางการทำงานของเซลล์ประสาท ทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทบริเวณดังกล่าว ปกติ amyloid precursor protein (APP) ในเซลล์ astrocytes จะถูกตัดโดยเอนไซม์ protease ให้เป็น βAP ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโนประมาณ 40-42 ตัว หลังจากนั้น βAP จะจับกับ ApoE ใน astrocytes และส่งออกไปภายนอกเซลล์เพื่อส่งต่อไปยังเซลล์ประสาท βAP-ApoE complex นี้จะจับกับ LDL-related protein (LRP) ที่พื้นผิวของเซลล์ประสาท และเกิดกระบวนการ endocytosis เพื่อนำ βAP-ApoE-LRP complex นี้เข้าไปในเซลล์ประสาท เมื่อเข้าไปในเซลล์ประสาท βAP-ApoE-LRP complex จะปลดปล่อย βAP ออกมา ซึ่ง βAP จะทำหน้าที่เป็น neurotrophic factor ในเซลล์ประสาท หลังจากนั้น ApoE-LRP complex จะถูกนำออกจากเซลล์ประสาทโดยวิธีการ exocytosis และ ApoE และ LRP จะแยกออกจากกันเพื่อนำกลับมาใช้ในการขนส่ง βAP เข้าไปในเซลล์ประสาทอีก กระบวนการนี้เรียกว่า non-amyloidogenic pathway

ในคนปกติ ApoE จะอยู่ในรูปของ ApoE ε2 7%, ApoE ε3 78% และ ApoE ε4 15% ในผู้ป่วย AD จะพบ ApoE ε4 ใน astrocyte และเซลล์ประสาทมากกว่าปกติ ซึ่งประกอบกับความผิดปกติของเอนไซม์ protease ที่ตัด APP ให้เป็น βAP ที่มีกรดอะมิโนยาวกว่า 42 ตัว การรวมตัวกันระหว่าง ApoE ε4 กับ βAP ที่ยาวกว่าปกติให้เป็น ApoE ε4-βAP complex ที่ทำงานผิดไปจากปกติโดย ApoE ε4 จะจับกับ βAP ได้เหนียวแน่นกว่าปกติมาก และทำให้ complex นี้จับกับ LRP ได้ลดลง ทำให้ ApoE ε4-βAP complex นี้ไม่สามารถจับกับ LRP และไม่สามารถผ่านเข้าไปในเซลล์ประสาทได้ จึงตกค้างอยู่ภายนอกเซลล์ประสาทและก่อให้เกิด amyloid plaque ขึ้น นอกจากนี้ ยังทำให้เซลล์ประสาทขาด neurotrophic factor (βAP) แม้ว่าในคนปกติสามารถพบ amyloid plaque ได้ แต่มักพบในปริมาณต่ำ ส่วนผู้ป่วย AD จะพบ amyloid plaque ในปริมาณมาก กระบวนการสังเคราะห์ amyloid plaque นี้เรียกว่า amyloidogenic pathway

เชื่อกันว่า non-amyloidogenic pathway ถูกควบคุมโดยแบบ positive feedback จาก cholinergic system ดังนั้น เมื่อมีการตายของเซลล์ประสาท cholinergic ในผู้ป่วย AD การทำงาน

ของ non-amyloidogenic pathway จึงลดลง ทำให้มีการสังเคราะห์ neurotrophic factor (βAP) ลดลงด้วย ขณะนี้ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าตัวกระตุ้นการทำงานของ amyloidogenic pathway คืออะไร แต่เชื่อกระบวนการอักเสบมีผลกระตุ้น amyloidogenic pathway โดยตรง นอกจากนั้น การอักเสบยังทำให้เกิด free radicals ซึ่งทำลายเซลล์ประสาท cholinergic ส่งผลให้ positive feedback จากระบบ cholinergic ลดลงอีกด้วย มีหลักฐานทางอ้อมทางระบาดวิทยาที่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่ม NSAIDs ระยะยาวมีอัตราการเกิด AD น้อยกว่าประชากรทั่วไป ขณะนี้มีนักวิจัยหลายกลุ่มกำลังศึกษาความเป็นไปได้ในการใช้ NSAIDs หรือ free radical scavengers ในการรักษา AD ร่วมกับยาอื่น

นอกเหนือจากการพบ amyloid plaque ในสมองส่วน cortex และ hippocampus แล้ว ยังพบว่าที่สมองบริเวณดังกล่าวจะมี neurofibrillary tangles สะสมอยู่ภายในเซลล์ประสาทเป็นจำนวนมาก ในเซลล์ประสาทปกติจะพบมีการสังเคราะห์ ApoE ε2, ApoE ε3 และ ApoE ε4 ในสัดส่วนพอ ๆกับที่พบใน astrocyte ApoE ε2 และ ApoE ε3 จะจับกับโปรตีน tau ได้ดีมาก การที่ ApoE ε2 และ ApoE ε3 รวมตัวกับโปรตีน tau จะช่วยป้องกันไม่ให้โปรตีน tau ถูก phosphorylate และป้องกันไม่ให้โปรตีน tau รวมตัวกันเองแล้วเกิดเป็น paired helical filament (PHF) ขึ้น การรวมตัวกันระหว่าง ApoE ε2 และ ApoE ε3 กับโปรตีน tau เป็นการนำโปรตีน tau ไปส่งให้ β-tubulin เพื่อประกอบกันขึ้นให้เป็น microtubule เซลล์ประสาทใช้ microtubule ในการขนส่งสารที่จำเป็นต่าง ๆรวมทั้งโปรตีนจาก cell body ไปยังส่วนปลายประสาท ในผู้ป่วย AD พบมี ApoE ε4 ในปริมาณมากและ ApoE ε4 นี้จับกับโปรตีน tau ได้ไม่ดีนัก จึงทำให้มีโปรตีน tau ในรูปอิสระมากและถูก phosphorylated แล้วรวมตัวกันเองให้เป็น PHF ซึ่งไม่สามารถไปรวมกับ β-tubulin ให้เป็น microtublue ทำให้เซลล์ประสาทไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ ส่วนปลายประสาทขาดสารที่จำเป็นในการทำงานและดำรงชีวิต จึงเกิดการตายของเซลล์ประสาทขึ้น PHF เหล่านี้สะสมกันแน่นอยู่ในเซลล์ประสาทในรูปของ NFT ซึ่งสามารถตรวจพบได้จาก autopsy

ดังนั้น การเกิด amyloid plaque และ NFT เชื่อว่าเป็นสาเหตุสำคัญของการตายของเซลล์ประสาทในสมองส่วน cortex และ hippocampus ของผู้ป่วย AD เซลล์ประสาทที่มีการตายมากที่สุดคือ cholinergic neuron ที่มี cell body อยู่ที่ nucleus basalis of Meynert และส่งใยประสาทไปเลี้ยงสมองส่วน cortex และ hippocampus ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับความจำและพฤติกรรมต่าง ๆ การตายของ cholinergic neuron จึงทำให้สมองบริเวณดังกล่าวขาด ACh และcholine acetyl transferase (CAT) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ ACh ความรุนแรงของอาการผู้ป่วยจะสัมพันธ์โดยตรงกับจำนวนเซลล์ประสาท cholinergic ที่ตายไป ปริมาณของ ACh ที่ลดลง และความหนาแน่นของ NTF และ amyloid plaque

ยาที่ใช้รักษา AD ในขณะนี้มีอยู่ 3 กลุ่มคือ 1. กลุ่มที่เพิ่มระดับของ ACh ในสมองโดยการยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase (Anticholinesterase inhibitors, AChEI) 2. กลุ่มที่ซ่อม

แซมหรือปรับปรุงการทำงานของเซลล์ประสาท (Neurotrophic drugs, Nootropic drugs) และ 3. กลุ่มอื่น ๆ

CHOLINESTERASE INHIBITORS (ChEI)

เนื่องจากในสมองของผู้ป่วย AD มีการตายของเซลล์ประสาท cholinergic ทำให้มีการขาด ACh ซึ่งเป็นสารสื่อประสาทจะเกี่ยวข้องกับด้านความจำที่สมองส่วน hippocampus และ cortex ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น จึงมีความพยายามที่จะหายาหรือวิธีการที่จะเพิ่มการทำงานของระบบ cholinergic ที่สมองบริเวณดังกล่าว เช่น การให้สารต้นกำเนิดในการสังเคราะห์ ACh (choline, phosphatidylcholine, lecithin) การให้ยาที่กระตุ้น muscarinic receptors โดยตรง หรือการให้ยากลุ่ม nonselective ChEI (physostigmine, organophosphates) แต่ยาเหล่านี้ไม่สามารถนำมาใช้ทางคลินิกได้เนื่องไม่ได้ผลหรือมีพิษมากเกินไป

เอนไซม์ cholinesterase ในร่างกายมีอยู่ 2 ชนิดคือ acetylcholinesterase (AChE) ที่พบที่บริเวณปลายประสาท cholinergic ซึ่งรับผิดชอบในการทำลาย ACh ที่หลั่งออกจากปลายประสาท และเอนไซม์ butyrylcholinesterase (BuChE) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า pseudocholinesterase ซึ่งทำลายได้ทั้ง butyrylcholine และ ACh BuChE พบมากในเลือด ตับ และเนื้อเยื่ออื่น ๆ การที่ยากลุ่ม nonselective ChEI มีความเป็นพิษสูงเนื่องจากยากลุ่มนี้ยับยั้งทั้ง AChE และ BuChE ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ ACh ทั้งภายในและภายนอกสมองอย่างมาก เกิดภาวะ cholinergic crisis และ ACh เหล่านี้จะกระตุ้น muscarinic และ nicotinic receptors ทั่วร่างกาย ผู้ป่วยจึงเกิดอาการเหมือนกับการได้รับยาฆ่าแมลง แต่ยากลุ่มที่เป็น selective ChEI (หรือ AChEI) จะยับยั้งเฉพาะ AChE ที่ปลายประสาท cholinergic จึงเป็นการเพิ่ม ACh ที่บริเวณปลายประสาท ส่วน ACh ที่ล้นเข้าสู่กระแสเลือดจะถูกทำลายโดย BuChE ทำให้ไม่มีการคั่งของ ACh เหมือนกับกลุ่ม nonselective ChEI

AChEI

AChEI ตัวแรกที่ได้นำมาใช้รักษา AD ได้ผลคือ Tacrine โดยทำให้ความจำของผู้ป่วยดีขึ้นและมีอาการข้างเคียงอยู่ในระดับที่ยอมรับได้ แต่ยานี้มีข้อเสียที่สำคัญคือมีพิษต่อตับ ประกอบกับในขณะนี้มีการพบ ACHEI อีก 2 ตัวที่ได้ผลในการรักษา AD ความนิยมของ Tacrine จึงลดลงอย่างมาก

DONEPEZIL (ARICEPT®) และ RIVASTIGMINE (EXELON®)

Donepezil และ rivastigmine เป็น AChEI ที่มีข้อดีเหนือกว่า tacrine อย่างมากคือไม่มีพิษต่อตับ ยาทั้งสองมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยารวมทั้งผลข้างเคียงที่เหมือนกัน

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ฤทธิ์ของ donepezil และ rivastigmine เกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ AChE โดยยับยั้งเอนไซม์ BuChE น้อย ดังนั้นเนื้อเยื่อในบริเวณที่มีเซลล์ประสาท cholinergic ไปเลี้ยงจะทำให้มี ACh ออกฤทธิ์ได้มากขึ้นรวมทั้งในสมองส่วน hippocampus และ cortex ซึ่งเป็นสมองส่วนที่เกิดพยาธิสภาพขึ้นในผู้ป่วย AD

AChE มีหลายชนิดย่อย ในสมองคนปกติจะมี AChE ชนิด G_4 จำนวนมากซึ่งทำหน้าที่ในการสลาย ACh ให้เป็น choline และ acetate ในสมองของผู้ป่วย AD ปริมาณของเอนไซม์ G_4 ลดลงอย่างมาก แต่ปริมาณของเอนไซม์ชนิด G_1 ไม่เปลี่ยนแปลง มีหลักฐานว่า rivastigmine สามารถยับยั้งเอนไซม์ G_1 ได้ ทำให้ป้องกันการทำลาย ACh ได้ดีกว่า AChEI อื่น และอาจเป็นเหตุผลของการพบ rivastigmine ที่สมองส่วน hippocampus และ cortex มากกว่าที่สมองส่วนอื่น

ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

Donepezil และ rivastigmine ทำให้อาการของผู้ป่วย AD ดีขึ้นทั้งในด้าน cognitive symptoms, behavioral symptoms และ funtional disability แต่ฤทธิ์รักษานี้อาจเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ และใช้เวลานานถึง 4-12 สัปดาห์ก่อนที่จะเห็นผลชัดเจน ซึ่งขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการของผู้ป่วยก่อนรับการรักษาและปริมาณของ ACh ในสมองที่ลดลงโดยเฉพาะที่ส่วนของ cortex และ hippocampus การเพิ่มปริมาณของ ACh ในสมองโดย donepezil และ rivastigmine จะต้องใช้เวลา และยิ่งมีปริมาณของ ACh ลดลงมากก่อนรักษาจะยิ่งต้องใช้เวลานานขึ้น ในบางรายอาการอาจดีขึ้นเพียงเล็กน้อยและบางรายการรักษาอาจไม่ได้ผลเลย มีผู้ป่วยประมาณ 60% ที่การรักษาจะดีขึ้นในระดับที่น่าพอใจ แต่ส่วนใหญ่แล้วยาทั้งสองนี้ไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยกลับมาเหมือนปกติได้อย่างสมบูรณ์

ผลต่อระบบอื่น ๆ

Donepezil และ rivastigmine กระตุ้นทางเดินอาหารทำให้คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง ท้องเดิน แสบท้อง ปวดหน้าท้อง และเพิ่มการหลั่งกรดและน้ำย่อย อาการเหล่านี้จะเกิดขึ้นในระยะแรกของการใช้ยาและสัมพันธ์กับขนาดของยา

ยาทั้งสองนี้กระตุ้นการหลั่งของ secretions จากต่อมต่าง ๆ และกระตุ้นและทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัว เช่น ที่หลอดลม มดลูก เป็นต้น ยกเว้นที่หลอดเลือดซึ่งทำให้ขยายตัว ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวจะเกิดเช่นเดียวกับการได้รับ Ach หรือ nonselective ChEI เช่น physostigmine หรือยาฆ่าแมลงกลุ่ม organophosphate

Donepezil และ rivastigmine มักทำให้หัวใจเต้นช้าลงและความดันเลือดลดลง ในขนาดสูงหรือขนาดเป็นพิษอาจทำให้เกิดผลตรงข้ามคือหัวใจกลับเต้นเร็วขึ้นและความดันเลือดสูงขึ้นได้จากการที่ ACh กระตุ้นการหลั่ง epinephrine จาก adrenal medulla

เภสัชจลนศาสตร์

ทั้ง donepezil และ rivastigmine ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร โดยที่ rivastigmine ให้ระดับยาสูงสุดในเลือดที่ประมาณ 1 ชั่วโมง การได้รับ rivastigmine พร้อมอาหารจะชะลอการดูดซึมของยาได้ ทำให้ระดับยาสูงสุดในพลาสมาเกิดที่ประมาณ 1.5-2 ชั่วโมง Donepezil จับกับพลาสมาโปรตีนประมาณ 96% และถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ที่ตับประมาณ 65% และขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิมประมาณ 17% ส่วน rivastigmine จับกับพลาสมาโปรตีนประมาณ 40% และถูกทำให้หมดฤทธิ์โดยเอนไซม์ AChE ในทำนองเดียวกับ ACh เพียงแต่ว่าการปล่อยให้เอนไซม์ AChE เป็นอิสระเกิดขึ้นค่อนข้างช้า ครึ่งชีวิตของ donepezil จะประมาณ 70 ชั่วโมงในขณะที่ของ rivastigmine จะประมาณ 1 ชั่วโมง แต่ฤทธิ์ของ rivastigmine จะนานกว่าค่าครึ่งชีวิตของยาเนื่องจากยานี้จับกับเอนไซม์ AChE ได้นานหลายชั่วโมง ซึ่งทำให้เรียก rivastigmine ว่าเป็น pseudo-irreversible AChEI และยานี้มักให้วันละ 2 ครั้ง ส่วน donepezil สามารถให้ยาเพียงวันละครั้ง

การเกิดปฏิกิริยากับยาอื่น

เนื่องจาก donepezil ถูกทำให้หมดฤทธิ์โดยเอนไซม์ P450 ที่ตับ ดังนั้นจึงอาจมีปฏิกิริยากับยาที่ถูกทำให้หมดฤทธิ์โดยเอนไซม์ชุดเดียวกันนี้ เช่น ketoconazole และ quinidine จะยับยั้งการทำลาย donepezil และทำให้ระดับของ donepezil ในเลือดสูงขึ้นได้ ส่วน rivastigmine ไม่ถูกทำลายที่ตับ แต่ถูกทำลายโดยเอนไซม์ AChE ดังนั้น rivastigmine จึงไม่เกิดปฏิกิริยากับยาอื่นที่ใช้ร่วมกัน

ผลข้างเคียงและพิษของยา

Donepezil และ rivastigmine ทำให้เกิดผลข้างเคียงที่คล้ายคลึงกันและเป็นผลต่อเนื่องจากการยับยั้งเอนไซม์ AChE ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง ท้องเดิน ถ่ายปัสสาวะบ่อย บางรายอาจมีอาการนอนไม่หลับ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ในขนาดสูงอาจมีอาการคล้ายกับได้รับพิษจากยาฆ่าแมลง โดยอาการที่กล่าวมาข้างต้นจะรุนแรงมากขึ้น หัวใจเต้นเร็ว ความดันเลือดสูง กล้ามเนื้อกระตุก ขนาดที่เป็นพิษอาจจะทำให้ชักได้และอาจทำให้เสียชีวิตจากระบบหายใจและไหลเวียนเลือดล้มเหลวได้

ประโยชน์ในการรักษา

Donepezil (ขนาด 6-12 มก/วัน) และ rivastigmine (ขนาด 2-12 มก/วัน) ใช้รักษาผู้ป่วย AD โดยได้ผลในผู้ป่วยที่มีอาการน้อยถึงปานกลาง แต่มักได้ผลน้อยในผู้ที่มีอาการรุนแรงมากหรือเป็นมานานแล้ว การใช้ยาทั้งสองนี้รักษา AD เป็นการรักษาตามอาการโดยบันเทาอาการของ AD ให้รุนแรงน้อยลง แต่ไม่สามารถรักษาที่ต้นเหตุของโรคได้ นอกจากนั้น การรักษาจะได้ผลดีในช่วงแรกเช่นเดียวกับการรักษาโรคสมองเสื่อมอื่นๆเนื่องจากการดำเนินของโรคไม่ได้ถูกขัดขวาง การเกิด NFT และ amyloid plaque ยังดำเนินต่อไป โดยยังมีการตายของเซลล์ประสาท

cholinergic และมีการฝ่อของเนื้อสมองอย่างต่อเนื่อง เมื่อถึงจุดหนึ่งที่เซลล์ประสาท cholinergic ถูกทำลายมากเกินไปจนกระทั่งมี ACh น้อยมากและการได้รับยากลุ่มนี้ไม่สามารถทำให้ ACh เพิ่มได้มากเพียงพอ ยาเหล่านี้จะไม่ได้ผลอีกต่อไป แต่การทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้นอย่างน้อย 2-4 ปีจะมีค่ามาก และเป็นการลดภาระด้านค่าใช้จ่าย ภาระการดูแลผู้ป่วยในชีวิตประจำวัน และลดการสูญเสียรายได้จากการทำงานนับว่าคุ้มมาก

NEUROTROPHIC DRUGS

CEREBROLYSIN®

Cerebrolysin ได้จากการย่อยโปรตีนที่ทำให้บริสุทธิ์ของสมองหมูด้วยเอนไซม์ให้เป็นกรดอะมิโน (85%) และเปปไทด์ขนาดสั้นหลายชนิด (15%) โดยวิธีเทคโนโลยีชีวภาพมาตรฐาน (biotechnological standardized enzymatic breakdown of purified porcine brain proteins) ยานี้เตรียมอยู่ในรูปยาน้ำปราศจากเชื้อเพื่อให้เข้าทางหลอดเลือดดำหลอดละ 30 มล โดยใน 1 มล จะประกอบด้วยเปปไทด์ที่ได้จากสมองหมู 215.2 มก

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

มีการกล่าวอ้างว่า Cerebrolysin ออกฤทธิ์ 3 ประการดังนี้

1. Neurotrphic stimulation โดยป้องกันการตายของเซลล์ประสาท ทำให้เซลล์ประสาทมีการแบ่งตัว และทำให้เซลล์สามารถมีชีวิตรอดจากภาวะที่ไม่เหมาะสมได้ มีการทดลองโดยตัดเซลล์ประสาท cholinergic ที่เชื่อมต่อระหว่าง frimbia และ fornix และพบว่า Cerebrolysin สามารถป้องกัน degeneration ของเซลล์ประสาทนี้ได้

2. Neuromodulation โดยปรับให้เซลล์ประสาทและบริเวณ synapse ทำงานได้ดีขึ้น เป็นผลให้พฤติกรรม ความจำ และการเรียนรู้สิ่งใหม่ๆดีขึ้น โดยพบว่า Cerebrolysin ทำให้มีการงอก spines ของเซลล์ประสาทเพิ่มขึ้นในสัตว์ทดลอง และทำให้สัตว์ทดลองอายุมากเรียนรู้เร็วขึ้นและลืมช้าลง

3. Metabolic regulation โดยป้องกันเซลล์ประสาทจากภาวะ lactate acidosis และเพิ่มการใช้ออกซิเจนภายในเซลล์ พบว่า Cerebrolysin เพิ่มการใช้ออกซิเจนของสมอง ทำให้เพิ่มการสังเคราะห์โปรตีนและเพิ่มการทำงานของ pumps ต่างๆในสมองที่ต้องอาศัยพลังงาน นอกจากนั้น Cerebrolysin ยังลดปริมาณ lactate ในสมอง ทำให้ยานี้อาจป้องกันภาวะขาดออกซิเจนของสมอง ซึ่งช่วยลดการเกิด free oxygen radicals ในบริเวณที่มีการทำลายของเนื้อสมอง

เภสัชจลนศาสตร์

แม้ว่า Cerebrolysin จะมีลักษณะเป็นเปปไทด์ แต่เชื่อว่ายานี้สามารถผ่านเข้าสมองได้ แต่ยังไม่ทราบกลไกการผ่านเข้าสมองของยานี้ เนื่องจากยานี้ประกอบด้วยกรดอะมิโนและเปปไทด์หลายชนิด เภสัชจลนศาสตร์ของยานี้จึงยังไม่ทราบในขณะนี้ รวมทั้งกระบวนการ metabolism ของยา

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงของ Cerebrolysin ที่สำคัญคืออาจมีอาการแพ้ยาเกิดขึ้นได้

ประโยชน์

Cerebrolysin เป็นยาน้ำสำหรับฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยมีขนาดบรรจุ 10 มล/แอมพูล การรักษา AD จะให้ยาวันละ 3 แอมพูลโดยผสมกับน้ำเกลือประมาณ 100 มล แล้ว infuse เข้าหลอดเลือดดำอย่างช้าๆ (ประมาณ 10-20 นาที) โดยให้สัปดาห์ละ 5 วันเป็นเวลา 4 สัปดาห์ และให้ซ้ำทุก 2 เดือน

ขณะนี้ มีการใช้ Cerebrolysin ในผู้ป่วย stroke และ brain injuries ต่างๆ (acute craniocerebral trauma, trauma rehabilitation, postoperative care in neurosurgery) โดยให้ 30-50 แอมพูล ตามความรุนแรงของโรค และให้วิธีเดียวกับที่ใช้รักษา AD

ACTOVEGIN®

Actovegin เป็นสารสกัดของเลือดจากลูกวัวที่ผ่านกระบวนการ ultrafiltration (cut off 4 Kda) โดยมีส่วนประกอบของ trace elements, electrolytes, nucleosides, peptides, amino acids, intermediates of carbohydrate and lipid metabolism, glycolipids และ oligosaccharides แต่ปราศจากโปรตีน

ฤทธิ์ของ Actovegin ที่สัมพันธ์กับการรักษา AD เข้าใจว่าเกิดจาก

1. Glycolipid fraction ของ Actovegin มี insulin-like action โดยเพิ่มการนำ glucose เข้าสมองและเซลล์ประสาท และเพิ่มการใช้ glucose เพื่อทำให้เกิดพลังงานสำรองในรูปของ ATP ที่จำเป็นสำหรับการทำงานของเซลล์ประสาท

2. เพิ่มการนำออกซิเจนเข้าเซลล์ประสาท ทำให้กระบวนการ oxidative metabolism มีประสิทธิผลเพิ่มขึ้น และลดอันตรายจาก ischemic damage ของเซลล์ประสาท

3. เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ pyruvate dehydrogenase complex ที่เปลี่ยน pyruvate ให้เป็น acetyl~CoA มากขึ้น ซึ่งเป็นการลดการสังเคราะห์ lactate จาก pyruvate ลง Acetyl~CoA ที่เกิดขึ้นส่วนใหญ่จะเข้าสู่ Kreb's Cycle เพื่อให้เกิด ATP และ acetyl~CoA อีกส่วนหนึ่งจะนำไปฝช้สังเคราะห์สารสื่อประสาท ACh ของระบบประสาท cholinergic ที่มีน้อยอยู่แล้ว

4. Glycolipid fraction ของ Actovegin มีฤทธิ์ในการเพิ่มการสังเคราะห์ไขมัน (lipogenesis)

ขนาดของ Actovegin ที่ใช้ขึ้นกับความรุนแรงของ AD

1. ในรายที่อาการรุนแรงน้อย: Actovegin infusion 10% วันละครั้งเป็นเวลา 14 วัน ตามด้วย iv Actovegin ampoule 10 ml วันละครั้งหรือ Actovegin forte coated tab ครั้งละ 3 tab วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 เดือน และให้ Actovegin infusion 20% ทุก 3 เดือน ครั้งละ 3 วัน

2. ในรายที่อาการรุนแรง: Actovegin infusion 20% วันละครั้งเป็นเวลา 28 วัน ตามด้วย iv Actovegin ampoule 10 ml วันละครั้งหรือ Actovegin forte coated tab ครั้งละ 3 tab วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 2 เดือน และให้ Actovegin infusion 20% ทุก 3 เดือน ครั้งละ 3 วัน

ผลข้างเคียง

ผลข้างเคียงของ Actovegin ที่สำคัญคืออาจมีอาการแพ้ยาเกิดขึ้นได้เช่นเดียวกับ Cerbrolysin

PIRACETAM (Nootropil®)

Piracetam มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ γ-aminobutyric acid (GABA) แต่ไม่มีฤทธิ์คล้ายกับ GABA เลย ฤทธิ์ในการรักษา AD ของ Piracetam เกิดจากการจับกับ polar heads ของ phospholipids ของ membrane ทำให้เพิ่ม fluidity ของ membrane ที่เสื่อมลงในผู้สูงอายุและผู้ป่วย AD เป็นผลให้การทำงานของ membrane ของเซลล์รวมทั้งเซลล์ประสาทและ mitochondria กลับคืนสู่สภาพปกติ ผลของ Piracetam จะเห็นชัดเจนในผู้สูงอายุหรือผู้ที่มีความผิดปกติอยู่ก่อนแล้ว

GINKGO BILOBA

มีการนำสารสกัดพิเศษจากใบของต้นแปะก๊วย (*Ginkgo biloba special extract EGb 761*) มาผลิตเป็นยารักษา AD (Tanakan®) รวมทั้งการใช้ใบแปะก๊วยในรูปของอาหารเสริมสำหรับโรคนี้ด้วย

สารสำคัญในใบแปะก๊วยที่เชื่อว่ามีฤทธิ์ในการรักษา AD คือ Ginkgolide B, C, J, M และ Bilobalide ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารเหล่านี้ที่สัมพันธ์การฤทธิ์รักษา AD คือ

1. Antioxidation โดยสามารถป้องกัน oxidative damage ที่เกิดขึ้นจาก peroxide formation ใน mitochondria ของเซลล์สมองและเซลล์ตับในหนูที่อายุมาก สารสกัดจากแปะก๊วยยังกระตุ้นให้การทำงานของเอนไซม์ superoxide dismutase และ catalase เพิ่มขึ้นในเซลล์ต่าง ๆของหนูขาว นอกจากนั้น สารสกัดจากแปะก๊วยยังลดการเกิด malondialdehyde (เป็นตัวบ่งชี้ของ lipid peroxidation) ที่เหนี่ยวนำโดย hydrogen peroxide ได้

2. ฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในสมองผ่านทาง nitric oxide

3. ลดการเกาะของ neutrophil ที่ endothelium ของหลอดเลือดดำในภาวะที่มีการขาดออกซิเจน

ในการศึกษาทางคลินิกจากหลายสถาบัน (North American EGb Study Group, 1997; Maurer K et al., 1997) พบว่าสารสกัดจากแปะก๊วยทำให้อาการของผู้ป่วย AD ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

เอกสารอ้างอิง

1. Arnould T, Michiels C, Janssens D, et al. Effect of Ginkor Forte on hupoxia-induced neutrophil adherence to human saphenous vein endothelium. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 3: 456-63.
2. Anderson KJ. Basic fibroblast growth factor prevents death of lesioned cholinergic neurons in *vivo*. *Nature* 1988; 332: 360-1.
3. Chen X, Salwinski S, Lee TJ. Extracts of Ginkgo biloba and ginsenosides exert cerebral vasorelaxation via a nitric oxide pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 958-9.
4. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriat Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.
5. Cutler NR, Sramek JJ. Tolerability of AChEIs: a critical component of care for Alzheimer's disease patients. *Int J Geriat Psychopharmacol* 1998; 1 (Suppl 1): S20-S25.
6. Farlow MR, Hake AM. Mechanism of action and metabolism of acetylcholinesterase inhibitors: implication for treatment. *Int J Geriat Psychopharmacol* 1998; 1 (Suppl 1): S2-S6.
7. Giacobini E. Cholinomimetic therapy of Alzheimer's disease: does it slow down deterioration? In: Racagni G, Brunello N, Langer SZ, editors. *Recent Advances in the Treatment of Neurodegenerative Disorders and Cognitive Dysfunction*. Acad Biomed Res. Basel: Karger, 1994; 51-57.
8. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997; 278: 1327-32.
9. Machicao F, Mushack J, Seffer E, et al. Mannose, glucosamine and inositol monophosphate inhibit the effect of insulinon lipogenesis. *Biochem J* 1990; 266: 909-16.
10. Maurer K, Ihl R, Dierks T, et al. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 645-55.
11. Muhlbacher C, Obermaier-Kusser B, Schmidt F, et al. The glucose transport activity of rat fat cells is regulated by two independent mechanisms: GTP-binding proteins and phospholipase C modulate intrinsic carrier activity. *Diabetologia* 1988; 21: 525.
12. Muller WE, Eckert GP, Eckert A. Piracetam: Novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32 (Suppl): 2-9.
13. Nitsch RM, Growdon JH. Role of neurotransmission in the regulation of amyloid beta-protein precursor processing. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1275-84.
14. Ogane N, Giacobini E, Struble R. Differential inhibition of acteylcholinesterase molecular forms in normal and Alzheimer disease brain. *Brain Res* 1992; 589: 307-12.
15. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al. Clinical trial of ondomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1609-11.
16. Rogers S, Friedorff L. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: an onterim analysis of the reults of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8: 67-75.
17. Ruther E, Ritter R, Apecechea M, et al. Efficacy of the peptidergic nootropic drug Cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 32-40.
18. Schneider LS, Anand R, Farlow MR. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriat Psychopharmacol* 1998; 1 (Suppl 1): S26-S34.
19. Shimazu S. The neurotrophic action and brain protective effect of Cerebrolysin®. *Neurobiol Aging* 1992; 13 (Suppl 1): 50.
20. Sorbi S, Bird ED, Blass JP. Decreased pyruvate dehydrogenase complex activity in Huntington and Alzheimer brain. *Ann Neurol* 1983; 13: 72-78.
21. Takahashi M. A clinical study of Cerebrolysin® (FPF 1070) on Alzheimer's disease and cerebrovascular dementia. In: Corain B, et al. editor. *Alzheimer's Disease: Advance in Clinical and Basic Research*. 1993; John Wiley & Sons Ltd. p. 597-601.
22. Tucek S. Regulation of acetylcholine synthesis in the brain. *J Neurochem* 1985; 44: 11-24.

SY5 ALZHEIMER'S DISEASE : FROM PATHOPHYSIOLOGY TO PHARMACOLOGICAL INTERVENTION

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา[1], รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี[2], นพ.นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ[3]

[1]ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทย์พระมงกุฎเกล้า, [2]ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทย-ศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, [3]ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Pathophysiology

1. สมองเล็กลง น้ำหนักสมองลดลง เนื้อสมองแคบลง ร่องสมองกว้างขึ้น ventricle กว้างขึ้น
2. เนื้อสมองมี neurofibrillary tangle, amyloid protein, neural plaque
3. ความผิดปกติทางพันธุกรรม – human chromosome 21 & β - amyloid encoding
4. β - amyloid synthesis pathway – amyloid precursor protein (APP) & protease inhibitor
5. Acetylcholine (ACh) deficiency
   - low choline acetyltransferase & ACh synthesis
   - ACh receptor responses & β - amyloid synthesis
6. Other abnormalities
   - Aluminium, Toxin
   - Brain circulation & metabolism
   - Other neuroregulators : dopamine, norepinephrine, serotonin, GABA, glutamate, peptides, growth factor, steroids

Pharmacological intervention

1. Increase ACh synthesis : choline, lecithin, phosphatidylcholine
2. Inhibit ACh degradation (AChEIs) : tacrine, donepezil, galantamine, heptastigmine, rivastigmine, metrifonate
3. ACh receptor agonists : sabcomeline, xanomeline
4. Alter ACh receptor signal transduction and β - amyloid synthesis ; drugs acting at G proteins, proteins kinase C, phaspholipase C: phorbol esters, staurosporine, tyrphostin A25, genistein
5. Non-specific: nootropics, gangliosides, anti-oxidants, vitamins, etc.

Effects of AChEIs in Alzheimer' disease

1. **Tacrine** (tetrahydroaminoacridine) เป็น AChEI รุ่นแรกที่ผลิตโดยบริษัท Parke Davis ได้รับการรับรองจาก FDA สหรัฐอเมริกาเป็นยารักษาผู้ป่วยอัลไซห์เมอร์ในปี ค.ศ. 1993 นับเป็นยาต้นแบบที่ทำให้มีการศึกษาผลของยากลุ่มนี้อีกหลายตัวในเวลาต่อมาและเป็นการยืนยันว่าการยับยั้งที่ AChE มีประสิทธิผลในการเพิ่มความสามารถของผู้ป่วยในหลาย ๆวิธีที่ใช้วัด (memory, orientation, language, praxis) ยานี้มีประสิทธิผลระดับปานกลาง แต่ภายหลังการใช้ยาไป 2 ปี โดยนับจำนวนผู้ป่วยได้กว่า 190,000 คน พบว่าผู้ป่วยประมาณครึ่งหนึ่งมีผลข้างเคียงมาก จำนวนประมาณหนึ่งในสี่มีผลเสียถึงขั้นต้องหยุดยา ผลเสียที่พบมากคือระดับเอนไซม์ transamines ของตับสูงขึ้นมาก และผลกระตุ้นระบบ cholinergic เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง
2. **Donepezil** (Aricept® - Eisai ; Pfizer) ถือเป็น AChEI รุ่นที่ 2 ซึ่งมีข้อมูลว่ามีประสิทธิผลต่อเนื่องเป็นเวลานาน แต่เมื่อหยุดยาพบว่าผลของยาหายไปอย่างรวดเร็วและกลับไปมีอาการเท่า ๆกับกลุ่มที่ไม่ได้รับยา
3. **Rivastigmine** (Exelon® - Novartis) ยับยั้ง AChE ได้นานมาก และ claim ว่ามีผล selective ต่อ cortex และ hippocampus ผลการศึกษาในผู้ป่วยมากกว่า 3000 ราย พบว่ามีประสิทธิผลสูง และมีผลเสียน้อย แม้ในผู้ป่วยสูงอายุ
4. **Metrifonate** (-Bayer) มีลักษณะเป็น prodrug ให้ active metabolite ซึ่งยับยั้ง AChE ได้นาน การศึกษาในผู้ป่วย 12-26 สัปดาห์พบว่าได้ผลดี
5. **Galantamine** (Reminyl□ - Janssen) มีผลยับยั้ง AChE แบบ competitive มีฤทธิ์สั้นจึงต้องให้ยาวันละ 2 ครั้ง ซึ่งเป็นข้อที่อ้างว่าทำให้ปรับขนาดยาได้เหมาะสมและลดผลข้างเคียงของยา

Key Questions

1. How selective is the selective CNS AChE inhibition ?
2. How to assess efficacy ?
3. Are the adverse effects tolerable ?
4. How long would the efficacy persist ?

เอกสารอ้างอิง

1. Kelly JS. Alzheimer's disease: the tacrine legacy. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 127-129.
2. Racchi M, Govoni S. Rationalizing a pharmacological intervention on the amyloid precursor protein metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 418-423.
3. Parnetti L, Senin U, Mecocci P. Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease. *Drugs* 1997; 53: 752-768.

SY6 COMPARISON OF PHARMACOKINETICS-PHARMACODYNAMICS OF ARTEMISININ DERIVATIVES IN HEALTHY NORMAL VOLUNTEERS AND UNCOMPLICATED MALARIA PATIENTS

Paktiya Teja-Isavadharm[1], Supornchai Kongpatanakul[3], Kesara Na-Bangchang[1], Duangsuda Keeratithakul[1], Maneerat Rasameesoraj[1], Srivicha Krudsood[2], Udomsak Silachamroon[2], Sornchai Looareesuwan[2], Nicholas J White[4], Thomas G Brewer[1]

[1]Armed Forces Research Institute of Medical Science, Rajviti Road, Phayathai, Bangkok, Thailand, [2]Hospital for Tropical disease, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, [3]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University, [4]Wellcome-Mahidol University-Oxford Research Programme, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University

ABSTRACT

The Artemisinin class of compounds is the most rapidly acting of all antimalarials. Two artemisinin derivatives, artemether and artesunate have been most widely used in the treatment of multi-drug resistant falciparum malaria. Artesunate (AS) and most other artemisinin derivatives (artemether, arteether) are biotransformed to dihydroartemisinin (DHA), the major active metabolite. Dihydroartemisinin is the most potent member of the class in *in vitro* test system. It is synthesized by chemical reduction of artemisinin extracted from the Chinese herb and is used as the starting material for the manufacture of artesunate, artemether, and arteether. Since DHA is the most potent and least expensive to manufacture, it has the potential to be developed as an antimalarial drug in the market.

Artesunate is readily biotransformed to dihydroartemisinin and, therefore, measurement of antimalarial activity in blood provides a critical pharmacodynamic endpoint. Quantitative determination of plasma total antimalarial activity can be performed by the use of an *in vitro Plasmodium falciparum* bioassay method, which has been validated to measure drug in serum or plasma samples from patients given artemisinin compounds. The plasma antimalarial activity is reported as the concentration equivalent to DHA. In other words, the antimalarial activity of AS is reported as the concentration of DHA that produces the same antimalarial activity as AS. Data from the bioassay provides information on the pharmacokinetic-pharmacodynamic or the effect kinetic profile of the drugs.

As part of the drug development process, the pharmacokinetic-pharmacodynamic properties of oral dihydroartemisinin were compared with oral artesunate (4 mg/kg) in a crossover study in Thai healthy volunteers (n=20) and in patients with acute, uncomplicated malaria (n=20) admitted to the Hospital of Tropical diseases, Bangkok. The drugs were given sequentially once daily (day 1 DHA, day 2 AS or vice versa). For patients, mefloquine (MQ) 25 mg/kg was administered as a split dose on the third day to complete the treatment.

The maximum effect (C_{max}) associated with DHA (1,576 nM) is less than that of AS (4,042 nM) in normal volunteers ($p < 0.001$), but it is comparable to AS in patients

(3,377 vs 5,400 nM, p 0.04). The time to reach maximum effect (t_{max}) for both drugs in normal volunteers and patients are 0.5 – 3 and 0.5 - 8 hr respectively. The elimination half-live's ($t_{½,z}$) of the effect associated with both drugs are between 1 - 2.6 hr in volunteers. Although in patients, the half-live's of DHA are not different than in volunteers ($p > 0.05$), there are wide variation in the half-live's associated with AS in patients compared to volunteers (0.5 - 4.0 h). The areas under the effect-time curves corrected for molar dose (AUC/D) of DHA in both volunteers and patients (0.394 and 0.804 $h.kg.L^{-1}$, respectively) are less than AS (0.654 and 1.114 $h.kg.L^{-1}$, respectively; $p < 0.001$). The relative bioavailability of the effect associated with DHA is 70% and 80% of AS in volunteers and patients, respectively.

The apparent volume of distribution (Vz/f) of the effect associated with DHA is 2 fold greater than AS (6.8 VS 2.7 $L.kg^{-1}$ in normal volunteers, $p = 0.001$; and 2.6 VS 1.6 $L.kg^{-1}$ in patients, $p = 0.005$). The clearance (Cl/f) of the DHA effect is faster than that of AS in normal volunteers (3.0 VS 1.7 $L.kg^{-1}.h^{-1}$, $p < 0.001$) but it is not clinically different in patients (1.3 VS 1.0 $L.kg^{-1}.h^{-1}$, $p = 0.01$). The volume of distribution and clearance associated with DHA are reduced by half in patients with malaria compared to volunteers (6.79 VS 2.57 $L.kg^{-1}$ and 3.03 VS 1.33 $L.kg^{-1}.h^{-1}$, $p = 0.001$ and < 0.001, respectively). Both parameters for AS are also reduced in patients but to a lesser extent than DHA (2.68 VS 1.59 $L.kg^{-1}$ and 1.72 VS 1.01 $L.kg^{-1}.h^{-1}$, $p = 0.004$ and $= 0.006$, respectively).

In summary, effect kinetic bioavailability of oral DHA is 80% of oral AS in patients. If the production cost of DHA is, in fact significantly less than AS, DHA can be regarded as comparable to or economically better than AS.

SY7 MECHANISMS OF DRUG RESISTANCE IN *PLASMODIUM FALCIPARUM*

Mathirut Mungthin

Department of Parasitology, Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok, Thailand

A major obstacle to the treatment and control of malaria is the emergence of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. Drug resistance has been defined as 'the ability of a parasite isolate to survive and/or multiply despite the administration and absorption of a drug in doses equal to or higher than those usually recommended but within limits of tolerance of the subject'[1-2].

The intensity and frequency of resistance from each foci varies substantially. These factors are dependent upon such variables as the amount of local drug pressure, the rate of active malaria transmission in the area and the length of time that drug resistance has been acquired within that area. The emergence of drug resistance is thought to have come about by the selection of existing resistant mutants through drug pressure, although it is accepted that parasite isolates expressing natural variations in drug susceptibility do exist[3]. This selective drug pressure has most likely been applied by the unsupervised use of subcurative doses of antimalarials that have been made widely available to the public in many parts of the world, but may also be due to non-compliance, vomiting and/or diarrhoea after drug intake. As drug resistance is genetically determined, it will be spread by active malaria transmission, as gametocytes from resistant isolates will produce resistant offspring. Antimalarial resistance has been shown to be a stable phenotype maintained in *in vitro* culture for many years in the absence of continued drug pressure[4].

Chloroquine (CQ) resistance in *P. falciparum* was first reported in the late 1950's from 2 separate foci; South America[5] and Southeast Asia[6]. Today CQ resistance effects most areas of the world in which the drug has been used[7-8]. Indeed, in some areas CQ is now almost completely ineffective. Parasite resistance is not confined to CQ. There have been recent reports which suggest that amodiaquine (AQ), a more active analogue of CQ, commonly used in Africa in the therapy of CQ treatment failures is also subject to resistance mediated treatment failures[9-10]. The increasing problem of parasite resistance to CQ had prompted the use of combinations of existing drugs, in addition to the development of novel antimalarials. During the 1970's a combination of pyrimethamine and sulphadoxine, named Fansidar, was employed. However, the development of resistance to this combination and adverse reactions has limited its use in many areas[11-13]. Furthermore, parasite resistance to the new generation of antimalarial drugs has been reported. Resistance to mefloquine (MQ) in *P. falciparum* was observed as early as in 1982 in Southeast Asia and 1983 in Africa[14-15] and clinical resistance persists despite an increasing of the therapeutic dose[16]. Early clinical failure to new drugs such as MQ and halofantrine (HF) may be explained by cross-resistance[17-20]. Further compounding the situation is the continued drop in the sensitivity to quinine (QN)[17], which now has to be routinely administered together with tetracycline[21]. Artemisinin and its derivatives are highly effective for treatment of multidrug-resistant falciparum malaria. To date, a few

treatment failures have been reported[22]; however, actual parasite resistance to these drugs has not been documented.

Clinical resistance to CQ in *P. vivax* has been recently reported particularly from Southeast Asia and Oceania[23-25] and resistance to pyrimethamine is also well known[26]. However, because of the difficulty of *in vitro* culture, mechanism of drug resistance in *P. vivax* is less explored.

Mechanism of resistance to antifolate drugs in *P. falciparum*

Pyrimethamine binds and inhibits malarial dihydrofolate reductase (DHFR) and sulphadoxine acts on dihydropteroate synthase (DHPS). The combination of pyrimethamine and sulphadoxine gives a synergistic action against *P. falciparum*. Resistance to this combination has long established particularly in Southeast Asia[11-12]. Specific mutations in both target enzymes can evade the action of these drugs. Kinetic studies of DHFR showed that resistance in *P. falciparum* was associated with a reduced affinity binding between drug and target enzyme[27-28]. It is well established that pyrimethamine resistance is a result of the mutations in the *P. falciparum dhfr* gene. A single point mutation on codon 108 from Ser to Arn is linked to pyrimethamine resistance. Additional changes in codons 59 (Cyst to Arg) and/or 51 (Asn to Ile) confer higher level resistance[29-31]. Different mutations on this gene conferring pyrimethamine resistance in *P. falciparum* have been reported[32]. Interestingly, with these 3 mutations, changing at codon 164 (Ile to Leu) confers cross-resistance between pyrimethamine and cycloguanil, the active metabolite of proguanil (a DHFR inhibitor). While changing of codon 108 (Ser to Thr) and 16 (Ala to Val) is only associated with resistance to cycloguanil[33-34]. The importance of the mutations associated with pyrimethamine resistance has been confirmed by the experiments using both homologous and heterologous transformation[35-36].

The gene encoding *P. falciparum* DHPS has been sequenced. Specific point mutations on this gene have been linked to sulphadoxine resistance *in vitro*. Mutations associated with decreased susceptibility to sulphadoxine include codon 436 (Ser to Phe/Ala), 437 (Ala to Gly), 540 (Lys to Glu), 581 (Ala to Gly) and 631 (Ala to Thr/Ser)[37-38].

Mechanism(s) of resistance to quinolines in *P. falciparum*

Unlike antifolate drugs, the mechanism(s) underlying quinoline resistance is/are less clarified. However, the studies performed so far, mainly involving CQ, have produced a number of important, and widely accepted, insights into these resistance mechanisms.

Chloroquine resistance

Proposed mechanisms for CQ resistance have been based on the evidence that CQ-resistant parasite accumulates less drug than its susceptible counterpart[39-42]. Therefore most of the proposed mechanisms have usually been linked to the reduction of drug available to the site of action; the food vacuole of the parasite.

As the major driving force for 4-aminoquinoline accumulation in the parasite is the transmembrane proton gradient[43], changing in the magnitude of this proton gradient can alter parasite susceptibility. Resistance in *P. falciparum* could therefore result from an elevation of basal vacuolar pH in the resistant parasite. Based upon these ideas, Williams and Fanimo (1974) suggested that the lower steady state level of drug seen in resistant

parasites might be due to alterations in the regulation of vacuolar pH in resistant isolates[44]. It is accepted that vacuolar pH in *P. falciparum* is maintained by a balance between an inward proton transporter, the vacuolar ATPase pump, and outward proton leak[45]. Therefore, an increased intravacuolar pH in resistant parasites could be due to either an increased proton leak or reduced vacuolar ATPase activity. Indirect support for this hypothesis using a mathematical model showed that the discrepancy between steady state drug levels seen in CQ-resistant and -susceptible isolates could be explained simply due to a reduced force for uptake in the resistant isolates[46]. Further evidence in support of this hypothesis was that CQ-resistant parasites were more sensitive to the effects of bafilomycin A1, a specific vacuolar proton pumping ATPase inhibitor, than their susceptible counterparts[47]. Two subunits of the vacuolar ATPase from *P. falciparum* have been cloned and the proteins characterised which showed significant sequence homology with the A and B subunit of those found in a variety of organisms. However no differences have been identified between CQ-resistant and CQ-sensitive parasite in either of these subunits that could explain CQ resistance phenotype[48-49]. It must be noted that although direct measurement of the intravacuolar pH of resistant and susceptible isolates has been attempted (independently), none of the studies described have compared absolute vacuolar pH values of resistant and susceptible isolates within the same study[50-53].

Based on the finding that resistant parasites released pre-accumulated CQ 40-50 times more rapidly than their susceptible counterparts and verapamil (VP) was able to inhibit this enhanced efflux and increase steady state levels of drug[41], it was then suggested that rapid efflux was responsible for CQ resistance in *P. falciparum.* Since VP is a classical chemosensitiser that can reverse drug efflux in multidrug-resistant tumour cells. However, these findings have since been questioned by a number of workers who failed to show differences in efflux rates between resistant and susceptible isolates[42, 54]. Furthermore, the study using mathematical model derived for the time course CQ accumulation by Ginsburg and Stein (1991) concluded that the differences in CQ accumulation between resistant and sensitive parasites could be explained purely by the differences in uptake force[46]. The observations that differences in drug activity correlated more favourably with rates of drug uptake rather than drug efflux have been confirmed in later studies[54-56]. According to Ginsburg and Stein's model, Bray *et al.* (1994) suggested that the resistant isolates may have an enhanced efflux capacity for CQ, this is however only at very low external drug concentrations which is possibly therapeutically irrelevant[55].

The level of CQ accumulation in malaria parasites could be due, at least in part, to the presence of a specific drug importer or 'permease'. Warhurst (1988) hypothesised that the differences seen in levels of CQ accumulation between resistant and susceptible isolates could be due to differences in the quantity, affinity for substrate and/or location of the 'permease' in resistant isolates[57]. It was also suggested that the permease could be situated on both the plasma membrane and the food vacuole membrane, but working in reverse to export drug from the vacuole, into the cytoplasm and then out of the parasite. This hypothesis is consistent with the earlier observations of Moreau *et al.* (1986) who showed that a closely related analogue of CQ was accumulated predominantly in the acid compartments of CQ susceptible *P. berghei*, whereas in resistant isolates this compound was highly localised in the cytoplasm also[58].

Recent work from Sanchez *et al.* (1997) based on the inhibition of saturable CQ uptake by the amiloride analogue, EIPA (a specific blocker of the plasma membrane Na^+/H^+ exchanger)[59] in the progeny of a genetic cross between CQ-resistant and CQ-sensitive clone[60] suggested that CQ is actively imported into the parasite by the Na^+ binding domain of the Na^+/H^+ exchanger, in exchange of protons. With modification, it was later suggested that CQ is carried through the Na^+/H^+ exchanger in a burst of self-stimulated sodium/proton exchange[61]. These authors then suggested that changes in the CQ importer could generate CQ resistance. However several evidences contradict this hypothesis, Bray *et al.* (1999) showed that CQ uptake by free parasites was identical when the extracellular sodium was replaced by either choline or glucamine. Moreover EIPA could compete for CQ accumulation simply by binding to haem which has been demonstrated to be vital for CQ accumulation[62]. Although the gene responsible for CQ resistance in these progeny has been identified and postulated to encode for a transporter, Su *et al.* (1997) could find no meaningful sequence with any ion channel or Na^+/H^+ exchanger[63].

Finally, it has been suggested that CQ resistance may be due to a reduced affinity of the intraparasitic binding site for CQ in resistant isolates[64]. Using a mathematical model based on the hypothesis that the high-affinity drug accumulation, rather than whole-cell accumulation, is responsible for its pharmacological activity, it has been shown that the apparent K_a for high-affinity uptake is significantly increased in resistant isolates and this apparent K_a can be reduced in the presence of VP without any effect on low-affinity uptake[65]. Further, it has been demonstrated that CQ-resistant and -sensitive isolates accumulate similar amounts of CQ at high affinity when external concentrations correspond to their respective IC_{50} values. The low-affinity uptake is equivalent in both isolates, however, because of the increased K_a of the high-affinity process in resistant isolates, the contribution of low-affinity accumulation is greater. This model can explain the observations that differences in CQ accumulation between sensitive and resistant isolates are not as great as the differences in their dose-response to CQ[42, 54-55] and that the increased CQ accumulation brought by VP is insufficient to explain the increased susceptibility to CQ also seen in the presence of VP[42, 55].

Mefloquine/halofantrine resistance

The mechanism of action of and resistance to MQ and HF remain unclear. It has been shown that drug susceptibility to MQ and HF correlate with accumulation. By the analysis as Bray *et al.* (1998) did[65], the activity of both MQ and HF depend on specific accumulation at a high affinity site with in the parasite[66]. Although there are a number of candidate accumulation sites[67], haem would appear to be a good candidate. Using a specific inhibitors of plasmepsin and a cysteine proteinase inhibitor suggest that MQ and HF exert their effect by an haem dependent mechansim[68].

Penfuridol can reverse MQ and HF resistance in *P. falciparum*[69-70], similar to the effect of VP on the CQ resistance. The ability of penfuridol to enhance susceptibility in resistant isolates is associated with an enhancement of drug accumulation[66].

Molecular characterisation of quinoline resistance

The demonstration that CQ resistance in *P. falciparum* could be partially reversed by VP led to the investigations at the molecular level[71]. This phenomenon had been linked

to that of mammalian multidrug-resistant (MDR) cancer cells where drug resistance is also associated with the reduction of intracellular drug accumulation. In cancer cells, VP is able to reverse the resistance phenotype by competing with the cytotoxic drug for an active efflux component on the cell membrane. This protein namely P-glycoprotein is encoded by the *mdr* gene[72-74]. Therefore, by analogy, it was suggested that VP exerted its chemosensitisation effects, in *P. falciparum*, by inhibiting the actions of an efflux pump[71]. In cancer cells, selection for MDR usually coincides with an over-expression of a P-glycoprotein and amplification of the *mdr* genes that encode this protein[75]. P-glycoprotein belongs to the family of Adenine nucleotide Binding Cassette (ABC) transporters. The classical P-glycoproteins are large plasma membrane glycoproteins consisting of two similar halves; each containing six putative transmembrane segments and an ATP-binding site. Drug resistance is caused by the ability of P-glycoprotein to extrude drugs against a concentration gradient, resulting in a decrease of the intracellular drug concentration available to the drug target. Studies with *P. falciparum* have resulted in the isolation and characterisation of three P-glycoprotein homologues, namely *pfmdr*1, *pfmdr*2 and *pfgcn*20[76-78]. Of these three *mdr*-like genes, only the *pfmdr*1 gene has been linked to the quinoline resistance phenotype.

_pfmdr_1 and Chloroquine resistance

Stronger evidence has been forwarded to implicate a possible role for *pfmdr*1 in drug resistance in *P. falciparum*. The *pfmdr*1 gene, which is situated on chromosome 5, has been shown to encode a 162 kDa protein, P-glycoprotein homologue 1 (Pgh1) which belongs to the ATP binding cassette (ABC) transporter family and shows 54 % homology with mammalian P-glycoprotein[79]. The protein consists of two homologous halves and an asparagine-rich hinge region; each half molecule contains 6 transmembranous domains and a nucleotide binding fold. The protein is present throughout all the asexual intraerythrocytic stages of the parasites life cycle and is located mainly on the membrane of the digestive acid food vacuole and to a lesser extent on the plasma membrane of the parasite[80]. More recent studies also localised this protein to other membrane structures in the parasite[81].

Original studies involving a limited number of *P. falciparum* isolates of varying susceptibility, suggested that CQ resistance might be linked to amplification of *pfmdr*1 and overexpression of Pgh1[79]. However, subsequent studies have failed to correlate amplification of *pfmdr*1 and parasite sensitivity to CQ[80]. Indeed these studies have indicated that not only can similar levels of Pgh1 be observed in both CQ-resistant and -susceptible isolates, but also that certain susceptible isolates could have higher levels of expression than the resistant parasites. In fact, subjecting moderately CQ resistant strains of *P. falciparum* to CQ to produce a higher level of CQ resistance resulted in deamplification of the *pfmdr1* gene from 3 copies to 1[82].

The lack of a correlation between Pgh1 expression and CQ resistance led investigators to speculate whether specific mutations in *pfmdr*1 might be responsible for CQ resistance. Studies by Foote *et al.* (1990) suggested that resistance to CQ might indeed be correlated with amino acid differences in the *pfmdr*1 gene[83], although again, these findings are not without controversy. In this study, the authors identified two 'alleles' that appeared to be related to CQ resistance. The authors were able to predict the sensitivity status of 34 out of 36 isolates of *P. falciparum* based solely upon whether or not they possessed these

alleles. One of the alleles (termed the K1 type) involved a single amino acid change (Asn^{86} to Tyr^{86}), the second (termed the 7G8 type) involved three amino acid substitutions (Ser^{1034} to Cys^{1034}, Asn^{1042} to Asp^{1042} and Asp^{1246} to Tyr^{1246}). Further studies, involving sequencing *pfmdr*1 from *P. falciparum* isolates from Africa, have also reported a strong relationship between the K1-type mutation and CQ resistance[84-85]. However, several reports failed to identify a complete linkage between any of the mutations and CQ-resistance phenotype in both field isolates and culture-adapted isolates[86-94].

Following the observation that application of CQ pressure to laboratory isolates of *P. falciparum*, resulting in an increase in CQ resistance, was accompanied by a deamplification of the *pfmdr*1 gene[82]. It was suggested that the Pgh1 might be involved in the accumulation of CQ in the food vacuole of the parasite. This hypothesis has been examined by transfection the *pfmdr*1 gene into Chinese hamster ovary cells (CHO), it has been shown that those cells expressing the wild-type Pgh1 are hypersensitive to CQ as a result of increased CQ accumulation[95]. However the transfected cells with the double mutant *pfmdr*1 gene with amino acid replacements at positions 1034 and 1042, showed neither CQ hypersensitivity nor the ability to accumulate CQ. Following work has indicated that cells expressing the wild-type Pgh1 have a lower intravacuolar pH compared to cells expressing the mutant Pgh1 or non-transfected cells[96]. It was proposed therefore that Pgh1 mediated increased CQ accumulation by decreasing vacuolar pH. Further, the author hypothesised that Pgh1 may be acting as a chloride channel, although no direct evidence was forwarded. This work has therefore strengthened the hypothesis that *pfmdr*1 may play a role in concentrating CQ within the malaria parasite's food vacuole, by reducing intravacuolar pH and thus increasing the force for drug accumulation in this cell type.

cg2 and Chloroquine resistance

The studies described above provide a rather confusing picture as to whether or not the *pfmdr*1 gene is involved in CQ resistance in *P. falciparum*. However, studies involving the analysis of a single genetic cross between a CQ-resistant and CQ-susceptible isolate of *P. falciparum* appear to provide the strongest evidence so far that the *pfmdr*1 gene is not involved in CQ resistance[60, 97]. The progeny exhibited the phenotypic characteristics of either the resistant or susceptible parent; this was seen as evidence that a single genetic locus may be responsible for the drug phenotype. In the initial study, inheritance of parental *pfmdr*1 did not segregate with the drug response. Further work by Su *et al.* (1997) identified *cg2*, a gene on chromosome 7 which encodes CG2 a unique ~300 kDa protein with complex polymorphism[63]. The polymorphism of this gene was linked to the CQ-resistant phenotype in these progeny. It must be noted that chromosome 7 contains no *pfmdr* genes (*pfmdr*1 is situated on chromosome 5). The CG2 protein was localised to the peripheral membrane and in association with haemozoin of the food vacuole prompting speculation that CG2 is a drug trafficking protein. However the experiments of genetic transformation by the same group indicated that CG2 may not play a role in CQ resistance[98]. Recently a novel, complex polymorphic gene named *pfcrt* has been identified and linked to CQ resistance in the genetic cross progeny and field isolates[99]. Further studies of mechanistic role of this gene has to be done.

*Pfmdr*1 and Mefloquine/Halofantrine resistance

Although the role of the *pfmdr*1 gene in CQ resistance is unclear, several studies have identified a link between the amplification of *pfmdr*1 and MQ and HF resistance. A number of workers have shown that the selection of MQ-resistant isolates by subjecting parent lines to sequentially increasing MQ concentrations was associated with an amplification of *pfmdr*1[76, 100-101]. It must also be noted that in the studies described the decrease in MQ susceptibility obtained in these drug pressure experiments was accompanied by cross-resistance to HF and QN and also an increase in CQ susceptibility. Conversely, both Barnes *et al.* (1992) and Peel *et al.* (1994) have shown that CQ resistance selected by CQ pressure, was accompanied by a deamplification of *pfmdr1* and an increase in susceptibility to MQ and HF[82, 101]. These observations have further strengthened the link between MQ and by implication HF (which share similar cross-resistance patterns to MQ) resistance and *pfmdr*1 gene expression. In addition, work by Wilson *et al.* (1993) involving the analysis of a number of resistant field isolates from Thailand, appeared to confirm that both MQ and HF resistance is indeed linked to *pfmdr*1 amplification[86]. Experiments in a heterologous yeast system showed that Pgh1 can act as a transporter, expression of *pfmdr*1 has been shown to functionally complement the *ste6* mutation in *Saccharomyces cerevisiae*[102]. The yeast *ste6* gene encodes a P-glycoprotein that exports the yeast a-type mating factor, mutants being unable to export this peptide[103]. These workers provided further evidence for the functional importance of amino acid differences in the *pfmdr*1 gene. Cells expressing Pgh1 containing 2 of 3 7G8-type mutations were unable to complement the *ste6* mutation. Using this yeast model, it has been demonstrated that the *pfmdr*1 gene confers resistance in yeast cells to MQ, HF, QN and mepacrine[104]. Drug resistance in *pfmdr*1 transformants was associated with decreased drug accumulation and an increase in drug release from preloaded cells. Again it was also reported that mutations associated with the 7G8 CQ-resistant allele resulted in loss of function.

However recent reports question the role of *pfmdr*1 in aminoalcohol resistance. Studies of a HF-resistant isolate (K1Hf), selected by intermittent drug exposure, has indicated that the decrease in HF susceptibility obtained, which is accompanied by a decrease in MQ susceptibility and an increase in CQ susceptibility, is not accompanied by an amplification of *pfmdr*1[105]. Furthermore, similar findings have been reported for cloned lines selected for MQ resistance by the application of MQ drug pressure[106]. Recent work also shows no association between reduced sensitivity to MQ and HF and the level of *pfmdr*1 amplification and expression in recently adapted and fresh Thai isolates[70, 107-108]. These studies indicate that the acquisition of MQ and HF resistance need not always be accompanied by an amplification of *pfmdr*1.

References

1. WHO. Resistance of malaria parasites to drugs. *WHO Tech Rep Ser No 296*, World Health Organisation, Geneva 1965.
2. WHO. Chemotherapy of malaria and resistance to antimalarials. *WHO Tech Rep Ser No 529*, World Health Organisation, Geneva 1973.
3. Peters W. Drug resistance in malaria - a perspective. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1969; 63: 25-45.

4. Le Bras J, Deloron P, Ricour A, et al. *Plasmodium falciparum*: drug sensitivity of *in vitro* isolates before and after adaptation to continuous culture. *Exp Parasitol* 1983; 56: 9-14.
5. Maberti, S. Desarrollo de resistencia a la pirimetamina. Presentacion de 15 casos estudiados en Trujillo, Venezuela. *Arch Venez Medi Trop Parasitol Medica* 1960; 3: 239-259.
6. Harinasuta, T, Migasen, S, Boonnag, D. Chloroquine resistance in Thailand. *UNESCO 1st Regional Symp on Sci Knowledge of Trop Parasites,* University of Singapore, 1962; 143-153.
7. WHO Advances in malaria chemotherapy. *WHO Tech Rep Ser No 711*, World Health Organisation, Geneva 1984.
8. WHO. World malaria situation in 1994. *Weekly Epidemiol Rep* 1997; 72: 269-276.
9. Hall AP, Segal HE, Pearlman EJ, et al. Amodiaquine resistant *falciparum* in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1975; 24: 575-580.
10. Childs GE, Boudreau EF, Milhous WK, et al. A comparison of the *in vitro* activities of amodiaquine and desethylamodiaquine against isolates of *Plasmodium falciparum. Am J Trop Med Hyg* 1989; 40: 7-11.
11. Chongsuphajaisiddhi T, Sabchareon A. Sulphadoxine and pyrimethamine resistant falciparum malaria in Thai children. *Southeast Asain J Trop Med Public Health* 1981; 12:418-421.
12. Johnson DE, Roendej P, Williams F. Falciparum malaria acquired in the area of Thai-Khmer border resistant to treatment with Fansidar. *Am J Trop Med Hyg* 1982; 31:907-912.
13. WHO. Development of recommendations for the protection of short stay travellers to malaria endemic areas: memorandum from two WHO meeting. Bull. WHO 1988; 66:177-196.
14. Oduola AMJ, Milhous W, Salako LA, et al. Reduced *in vitro* susceptibility to mefloquine in West African isolates of *Plasmodium falciparum. Lancet* 1987; 2: 1304-1305.
15. Karwacki JJ, Webster HK, Limsomwong N, et al. Two cases of mefloquine resistant malaria in Thailand. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 152-153.
16. Karbwang J, Na Bangchang K, Thanavibul A, et al. Comparison of oral artemether and mefloquine in acute uncomplicated falciparum malaria. *Lancet* 1992; 340:1245-1248
17. Suebsaeng L, Wernsdorfer WH, Rooney W. Sensitivity to quinine and mefloquine of *Plasmodium falciparum* in Thailand. *Bull WHO* 1986; 64: 759-765.
18. Webster HK, Thaithong S, Pavanand K, et al. Cloning and characterization of mefloquine-resistant *Plasmodium falciparum* from Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34: 1022-1027.
19. Wongsrichanalai C, Webster MK, Wimonwattrawatee T, et al. Emergence of multi-drug resistant *Plasmodium falciparum* in Thailand. *In vitro* tracking. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 47: 112-116.
20. Knowles G, Davidson WL, Jolley D, et al. The relationship between the *in vitro* response of *Plasmodium falciparum* to chloroquine, quinine and mefloquine. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984; 78: 146-150.
21. Bunnag D, Harinasita T. Quinine and quinidine in malaria in Thailand. *Acta Leiden* 1987; 55: 163-166.
22. Luxemburger C, Brockman A, Silamut K, et al. Two patients with falciparum malaria and poor in vivo responses to artesunate. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 668-669.
23. Rieckmann KH, Davis DR, Hutton DC. *Plasmodium vivax* resistance to chloroquine? *Lancet* 1989; 334: 1183-1184.
24. Baird JK, Nalim MFS, Basri H, et al. Survey of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Indonesia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1996; 90: 409-411.
25. Marlar-Than, Myat-Phone-Kyaw, Aye-Yu-Soe, et al. Development of resistance to chloroquine by *Plasmodium vivax* in Myanmar. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 307-308.
26. Peters W. *Chenotherapy and Drug resistance in Malaria.* London: Acadamic Press.
27. McCutchan TF, Welsh JA, Dame JB, et al. Mechanism of pyrimethamine resistance in recent isolates of *Plasmodium falciparum. Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 656-659.
28. Walter RD. Altered dihydrofolate reductase in pyrimethamine-resistant *Plasmodium falciparum. Mol Biochem Parasitol* 1986; 19: 61-66.
29. Peterson DS, Walliker D, Wellems TE. Evidence that a point mutation in dihydrofolate reductase-thymidylate synthase confers resistance to pyrimethamine in falciparum malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9114-9118.
30. Cowman AF, Morry MJ, Biggs BA, et al. Amino acid changes linked to pyrimethamine resistance in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene of *Plasmodium falciparum. Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 9109-9113.

31. Zolg JW, Plitt JR, Chen GX, et al. Point mutations in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene as the molecular basis for pyrimethamine resistance in *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1989; 36: 253-262.
32. Plowe CV, Cortese JF, Djimde A, et al. Mutations in *Plasmodium falciparum* dihydrofalate reductase and dihydropteroate synthase and epidemiologic patterns of pyrimethamine-sulfadoxine use and resistance. *J Infect Dis* 1997; 176: 1590-1596.
33. Peterson DS, Milhous WK, Wellems TE. Molecular basis of differential resistance to cycloguanil and pyrimethamine in *Plasmodium falciparum* malaria. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3018-3022.
34. Foote SJ, Galatis D, Cowman AF. Amino acids in the dihydrofolate reductase-thymidylate synthase gene of *Plasmodium falciparum* involved in cycloguanil resistance differ from those involved in pyrimethamine resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 3014-3017.
35. Wu Y, Kirkman LA, Wellems TE. Transformation of *Plasmodium falciparum* malaria parasites by homologous integration of plasmids that confer resistance to pyrimethamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1130-1134.
36. Wooden JM, Hartwell LH, Vasquez B, et al. Analysis in yeast of antimalaria drugs that target the dihydrofolate reductase of *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1997; 85: 25-40.
37. Wang P, Read M, Sim PF, et al. Sulfadoxine resistance in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* is determined by mutations in dihydropteroate synthetase and an additional factor associated with folate utilisation. *Mol Microbiol* 1997; 23: 979-986.
38. Wang P, Lee C-H, Bayoumi R, et al. Resistance to antifolates in *Plasmodium falciparum* monitored by sequence analysis of dihydropteroate synthetase and dihydrofolate reductase alleles in a large number of field samples of diverse origins. *Mol Biochem Parasitol* 1997; 89: 161-177.
39. Fitch CD. Chloroquine resistance in malaria: a deficiency of chloroquine binding. *Proc Nat Acad Sci USA* 1969; 64: 1181-1187.
40. Verdier F, Le Bras J, Clavier F, et al. Chloroquine uptake by *Plasmodium falciparum*-infected human erythrocytes during *in vitro* culture and its relationship to chloroquine resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 561-564.
41. Krogstad DJ, Gluzman IY, Kyle DE, et al. Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum*: mechanism of chloroquine resistance. *Science* 1987; 235: 1283-1285.
42. Bray PG, Howells RE, Ritchie GY, et al. Rapid chloroquine efflux phenotype in both chloroquine-sensitive and chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 1317-1324.
43. Yayon A, Cabantchik ZI, Ginsburg H. Susceptibility of human malaria parasites to chloroquine is pH dependent. *Proc Acad Sci USA* 1985; 82: 2784-2788.
44. Williams SG, Fanimo O. Malaria studies *in vitro* IV: chloroquine resistance and the intracellular pH of erythrocytes parasitised with *P. berghei*. *Ann Trop Med Parasito* 1974; 69: 303-309.
45. Ginsburg H. Antimalarial drugs: is the lysosomotropic hypothesis still valid? *Parasitol Today* 1990; 6: 334-337.
46. Ginsburg H, Stein WD. Kinetic modelling of chloroquine uptake by malaria infected erythrocytes. *Biochem Pharmacol* 1991; 41: 1463-1470.
47. Bray PG, Howells RE, Ward SA. Vacuolar acidification and chloroquine sensitivity in *Plasmodium falciparum*. *Biochem Pharmacol* 1992; 43: 1219-1227.
48. Karcz SR, Herrman VR, Cowman AF. Cloning and characterisation of a vacuolar ATPase A subunit homologue from *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Parasitol* 1993; 58: 333-334.
49. Karcz SR, Herrmann VR, Trottein F, et al. Cloning and characterisation of the vacuolar ATPase B subunit from *Plasmodium falciparum*. *Mol Biochem Pharmacol* 1994; 65: 123-133.
50. Ohkuma S, Poole B. Fluorescence probe measurement of the intralysosomal pH and the perturbation of pH by various agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 3327-3331.
51. Yayon A, Cabantchik ZI, Ginsburg H. Identification of the acidic compartment of *Plasmodium falciparum*-infected human erythrocytes as the target of the antimalarial drug chloroquine. *EMBO J* 1984; 3: 2695-2700.
52. Krogstad DJ, Schlesinger PH, Gluzman IY. Antimalarials increase vesicle pH in *Plasmodium falciparum*. *J Cell Biol* 1985; 101: 2302-2309.
53. Geary TG, Jensen JB, Ginsburg H. Uptake of ^{3}H chloroquine by drug sensitive and resistant strains of the human malarial parasite *Plasmodium falciparum*. *Biochem Pharmacol* 1986; 35: 3805-3812.

54. Martiney JA, Cerami A, Slater AFG. Verapamil reversal of chloroquine resistance in the malaria parasite *Plasmodium falciparum* is specific for resistant parasites and independent of the weak base effect. *J Biol Chem* 1995; 270: 22393-22398.
55. Bray PG, Boulter MK, Ritchie GY, et al. Relationship of global chloroquine transport and reversal of resistance in *Plasmodium falciparum. Mol Biochem Parasitol* 1994; 63: 87-94.
56. Bray PG, Hawley SR, Mungthin M, et al. Physicochemical properties correlated with drug resistance and the reversal of drug resistance in *Plasmodium falciparum. Mol Pharmacol* 1996; 50: 1559-1566.
57. Warhurst DC. Mechanism of chloroquine resistance in malaria. *Parasitol Today* 1988; 4: 211-213.
58. Moreau S, Prensier G, Maalla J, et al. Identification of distinct accumulation sites of 4-aminoquinolines in chloroquine sensitive and resistant *Plasmodium berghei. Eur J Cell Biol* 1986; 42: 207-210.
59. Sanchez CP, Wunsch S, Lanzer M. Identification of a chloroquine importer in *Plasmodium falciparum*: differences in import kinetics are genetically linked with the chloroquine-resistant phenotype. *J Biol Chem* 1997; 272: 2652-2658.
60. Wellems TE, Panton LJ, Gluzman IY, et al. Chloroquine resistance not linked to mdr-like gene in a *Plasmodium falciparum* cross. *Nature* 1990; 345: 253-255.
61. Wunsch S, Sanchez CP, Gekle M, et al. Differential stimulation of the Na^+/H^+ exchanger determines chloroquine uptake in *Plasmodium falciparum. J Cell Biol* 1998; 26: 335-345.
62. Bray PG, Janneh O, Raynes KJ, et al. Cellular uptake of chloroquine is dependent of NHE activity in *Plasmodium falciparum. J Cell Biol* 1999; 145:363-376.
63. Su X, Kirkman LA, Fugioka H, et al. Complex polymorphisms in an ~330 kDa protein are linked to chloroquine-resistant *P. falciparum* in Southeast Asia and Africa. *Cell* 1997; 91: 593-603.
64. Fitch CD. Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum*: a difference in the handling of ^{14}C-amodiaquine and ^{14}C-chloroquine. *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 3: 545-548.
65. Bray PG, Mungthin M, Ridley RG, et al. Access to haematin: the basis of chloroquine resistance. *Mol Pharmacol* 1998; 54: 170-179.
66. Mungthin M, Bray PG, Ward SA. Studies on the basis of mefloquine and halofantrine resistance in Plasmodium falciparum. Proceeding of the 9th annual Asia-Pacific Military Medicine conference; 1999; Mar 7-12; Bangkok Thailand.
67. Desneves J, Thorn G, Berman A, et al. Photoaffinity labelling of mefloquine-binding proteins in human serum, uninfected erythrocytes and Plasmodium falciparum-infected erythrocytes. Mol Biochem Parasitol 1996; 82:181-194.
68. Mungthin M, Bray PG, Ridley RG, et al. Central role of hemoglobin degradation in mechanisms of action of 4-aminoquinolines, quinoline methanols and phenanthrene methanols. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:2973-2977.
69. Oduola AMJ, Omitowoju GO, Gerena L, et al. Reversal of mefloquine resistance with penfluridol in isolates of Plasmodium falciparum from south-west Nigeria. Trans R Soc Trop Med Hyg 1992; 87:81-83.
70. Mungthin M, Bray PG, Ward SA. Phenotypic and genotypic characteristics of recently adapted isolates of Plasmodium falciparum from Thailand. Am J Trop Med Hyg 1999; 60:469-474.
71. Martin SK, Oduola AMJ, Milhous WK. Reversal of chloroquine resistance in Plasmodium falciparum by verapamil. Science 1987; 235: 899-901.
72. Slater LM, Murray SL, Wetzel MW, et al. Verapamil restoration of daunorubicin-resistant Ehrlich ascites carcinoma. J Clin Invest 1982; 70: 1131-1134.
73. Rogan AM, Hamilton TC, Young RC, et al. Reversal of adriamycin resistance by verapamil in human ovarian cancer. Science 1984; 244: 994-996.
74. Fojo AT, Aikiyama S, Gottesman MM, et al. Reduced drug accumulation in multiple drug-resistant human KB carcinoma cell lines. Cancer Res 1985; 45: 3002-3007.
75. Gottesman MM, Pastan I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. Ann Rev Biochem 1993; 62: 385-427.
76. Wilson CM, Serrano AE, Wasley A, et al. Amplification of a gene related to mammalian mdr genes in drug resistant *P. falciparum. Science* 1989; 244: 1184-1186.
77. Zalis MG, Wilson CM, Zhang Y, et al. Characterisation of the *pfmdr2* gene for *Plasmodium falciparum. Mol Biochem Parasitol* 1993; 62: 83-93.

78. Bozdech Z, Delling U, Volkman SK, et al. Cloning and sequence analysis of a novel member of the ATP-binding cassette (ABC) protein gene family from *Plasmodium falciparum. Mol Biochem Parasitol* 1996; 81: 41-51.
79. Foote SJ, Thompson JK, Cowman AF, et al. Amplification of the multidrug resistance gene in some chloroquine resistant isolates of *Plasmodium falciparum. Cell* 1989; 57: 921-930.
80. Cowman AF, Karcz S, Galatis D, et al. A P-glycoprotein homologue of *Plasmodium falciparum* is localised on the digestive vacuole. *J Cell Biol* 1991; 113: 1033-1045.
81. Volkman SK, Wirth DF. Functional analysis of *pfmdr1* gene of *Plasmodium falciparum. Methods Enzymol.* 1998; 292: 174-181.
82. Barnes DA, Foote SJ, Galatis D, et al. Selection for high-level chloroquine resistance results in deamplification of the *pfmdr1* gene and increased sensitivity to mefloquine in *Plasmodium falciparum. EMBO J* 1992; 11: 3067-3075.
83. Foote SJ, Kyle DE, Martin RK, et al. Several alleles of the multidrug resistance gene are closely linked to chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum. Nature* 1990; 345: 255-258.
84. Basco LK, Le Bras J, Rhoades Z, et al. Analysis of *pfmdr1* and drug susceptibility in fresh isolates of *Plasmodium falciparum* from sub-Saharan Africa. *Mol Biochem Parasitol* 1995; 74: 157-166.
85. Adagu IS, Warhurst DC, Carucci DJ, et al. *Pfmdr1* mutations and chloroquine -resistance in *Plasmodium falciparum* isolates from Zaria, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 132.
86. Wilson CM, Volkman SK, Thaithong S, et al. Amplification of *pfmdr1* associated with mefloquine and halofantrine resistance in *Plasmodium falciparum* from Thailand. *Mol Biochem Parasitol* 1993; 57: 151-160.
87. Awad-El-Kariem FM, Miles MA, Warhurst DC. Chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* isolates from the Sudan lack two mutations in the *pfmdr1* gene thought to be associated with choroquine resistance. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1992; 86: 587-589.
88. Haruki K, Bray PG, Ward SA, et al. Chloroquine-resistance of *Plasmodium falciparum*: further evidence for lack of association with mutations of the *pfmdr1* gene. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88: 694.
89. Cox-Singh J, Singh B, Alias A, et al. Assessment of the association between three *pfmdr1* point mutations and chloroquine resistance *in vitro* of Malasian *Plasmodium falciparum* isolates. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1995; 89: 436.
90. Basco LK, Depecoulas PE, Le Bras J, et al. *Plasmodium falciparum*: molecular characterization of multidrug-resistant Cambodian isolates. *Exp Parasitol* 1996; 82: 97-103.
91. von Seidlein L, Duraisingh MT, Drakeley CJ, et al. Polymorphism of the *pfmdr1* gene and chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* in the Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 450-453.
92. Grobusch MP, Adagu IS, Kremsner PG, et al. *Plasmodium falciparum : in vitro* chloroquine susceptibility and allele-specific PCR detection of *pfmdr1* $^{Asn}86^{Tyr}$ polymorphism in Lambarene, Gabon. *Parasitology* 1998; 116: 211-217.
93. Povoa MM, Adagu IS, Oliveira SG, et al. *Pfmdr1* $^{Asn}1042^{Asp}$ and $^{Asp}1246^{Tyr}$ polymorphisms, thought to be associated with chloroquine resistance, are present in chloroquine-resistant and -sensitive Brazilian field isolates of *Plasmodium falciparum. Exp Parasitol* 1998; 88: 64-68.
94. Basco LK, Ringwald P. Molecular epidemiology of malaria in Yaounde(, Cameroon.III. Analysis of chloroquine resistance and point mutations in the multidrug resistance 1 (*pfmdr1*) gene of *Plasmodium falciparum. Am J Trop Med Hyg* 1998; 59: 577-581.
95. Van Es, HHG, Karcz S, Chu F, et al. Expression of the plasmodial *pfmdr1* gene in mammalian cells is associated with increased susceptibility to chloroquine. *Mol Cell Biol* 1994; 14: 2419-2428.
96. Van Es HHG, Renkema H, Aerts H, et al. Enhanced lysosomal acidification leads to increased chloroquine accumulation in CHO cells expressing the *pfmdr1* gene. *Mol Biochem Parasitol* 1994; 68: 209-215.
97. Wellems TE, Walker-Jonah A, Panton LJ. Genetic mapping of the chloroquine resistance locus on *Plasmodium falciparum* chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 3382-3386.
98. Cooper RA, Fidock DA, Nomura T, et al. Investigations of the large, low complexity CG2 protein of *Plasmodium falciparum. Proceeding of the 48th annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene*; 1999; Nov28-Dec2; Washington DC. *Am J Trop Med Hyg* 1999.
99. Talley AK, Fidock DA, Nomura T, et al. Transfection based studies defining the chloroquine resistance determinant in *Plasmodium falciparum. Proceeding of the 48th annual meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene*; 1999; Nov28-Dec2; Washington DC. *Am J Trop Med Hyg* 1999.

100. Cowman AF, Galatis D, Thompson JK. Selection for mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* is linked to amplification of the *pfmdr1* gene and cross-resistance to halofantrine and quinine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 1143-1147.
101. Peel SA, Bright P, Yount B, et al. A strong association between mefloquine and halofantrine resistance and amplification, overexpression, and mutation in the P-glycoprotein gene homologue (*pfmdr1*) of *Plasmodium falciparum. Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 648-658.
102. Volkman SK, Cowman AF, Wirth DF. Functional complementation of the *ste6* gene of *Saccharomyces cerevisiae* with the *pfmdr1* gene of *Plasmodium falciparum. Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 8921-8925.
103. Michaelis S, Kistler A, Sapperstein S, et al. Molecular analysis of STE6, the yeast a-factor transporter. *FASEB J* 1993; 7: A1195.
104. Ruetz S, Delling U, Brault M, et al. The *pfmdr1* gene of *Plasmodium falciparum* confers cellular resistance to antimalarial drugs in yeast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 9942-9947.
105. Ritchie GY, Mungthin M, Bray PG, et al. *In vitro* selection of halofantrine resistance in *Plasmodium falciparum* is not associated with increased expression of Pgh1. *Mol Biochem Parasitol* 1996; 83: 35-46.
106. Lim ASY, Galatis D, Cowman AF. *Plasmodium falciparum*: amplification and overexpression of *pfmdr1* is not necessary for increased mefloquine resistance. *Exp Parasitol* 1996; 83: 295-303.
107. Chaiyaroj SC, Buranakiti A, Angkasekwinai P, et al. Analysis of mefloquine resistance and amplification of *pfmdr*1 in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* isolates from Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 61:780-783.
108. Price RN, Cassar C, Brockman A, et al. The pfmdr1 gene is associated with a multidrug-resistant phenotype in *Plasmodium falciparum* from the western border of Thailand. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:2943-2949.

O1 THE EFFECTS OF 25-HYDROXYCHOLESTEROL ON CYCLOOXYGENASE EXPRESSION IN HUMAN UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELLS: A POSSIBLE ROLE OF CHOLESTEROL ON CYCLOOXYGENASE EXPRESSION IN VASCULAR ENDOTHELIAL CELLS AT THE EARLY EVENT OF ATHEROSCLEROSIS

Duangporn Plasen[1], Pravit Akarasereenont[1], Kitirat Techatrisak[2], Sirikul Chotewuttakorn[1], Athiwat Thaworn[1]

[1]*Department of Pharmacology and* [2]*Department of Obstetric and Gynecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Bangkok 10700*

ABSTACT

25-hydroxycholesterol is the most abundant of cholesterol oxidative products which has been shown to be injurious to many types of mammalian cells including vascular endothelial cells and smooth muscle cells both *in vitro* and *in vivo*. Prostacyclin (PGI_2) is the most potent inhibitor of monocyte activation, platelet activation, secretion and aggregation. Cyclooxygenase (COX) is the rate-limiting step of PGI_2 synthesis. Constitutive and upregulated constitutive COX (COX-1) expression and inducible COX (COX-2) expression are important in PGI_2 production required for physiological and pathological defense of blood vessels. It is not known whether cholesterol oxidative products, one of the causes of atherosclerosis, effects on cyclooxygenase expression in vascular endothelial cells. Here we have investigated the effects of 25-hydroxycholesterol on cyclooxygenase expression in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). HUVEC was obtained from babies born to normal pregnancy and grown as standard technique. The medium in the third passage was replaced with fresh medium (control) and fresh medium containing 25-hydroxycholesterol (0.1, 1 and 10 μg/ml). Cells were then incubated at 37°C under 5% CO_2 concentration for variable periods of times (6, 12 and 24 hours). After which time, the release of 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ (a stable metabolite of PGI_2) in medium was measure by enzyme immunoassay (EIA) technique and the remained cells were extracted to detect COX protein expression by Western blot technique. The effects of 25-hydroxycholesterol on cell viability were also investigated using MTT assay. All concentrations of 25-hydroxycholesterol (0.1, 1 and 10 μg/ml) and incubation times (6, 12, 24) used did not effect either cell viability or COX-1 expression. 0.1 μg/ml of 25-hydroxycholesterol up to 24h-incubation period could not induce COX-2 expression. However, at the higher doses (1 μg/ml for 24h and 10 μg/ml for 12 to 24h) incubation could induce COX-2 expression. The cyclooxygenase activities, measured from 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ level in medium supplemented with 10 μM arachidonic acid, were also increased in HUVEC treated with 25-hydroxycholesterol at the dose of 10μM for at least 12 h and at the dose of 1 μM for at least 24h. Because of no change in COX-1 expression, the increase in COX activity should be due to the induction of COX-2. This may be the physiological defense of endothelial cells against vascular insults.

O2 A COMPARATIVE EFFECTS OF CU 763-16-04 AND CU 763-15-13 ON THE SMOOTH MUSCLE CONTRACTION OF ISOLATED RAT STOMACH AND EFFECTS OF CU 763-16-04 ON ISOLATED RABBIT AORTA.

Kanita Yemsresri[1], Prasarn Dhumma-Upakorn[1], Chamnan Patarapanich[2]

[1]*Department of Pharmacology,* [2]*Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok 10330*

ABSTRACT

The effects of CU 763-16-04 and CU 763-15-13, of which main structure was similar to synthetic K^+-channel opener on the smooth muscle contraction of isolated rat stomach, rabbit aorta, rat aorta and vasdeferens had been studied. CU 763-16-04 as well as CU 763-15-13 reduced the smooth muscle contractions of rat stomach, which induced by 5-HT, Ach, $CaCl_2$ and $BaCl_2$ in high potassium depolarizing solution and TEA; but less stronger than papaverine. Pre-incubation with CU 763-16-04 reduced the smooth muscle contractions of rat stomach which induced by 5-HT in Ca^{2+} –free Krebs buffer. CU 763-16-04 as well as CU 763-15-13 reduced the smooth muscle contractions of rat aorta and vasdeferens, but CU 763-16-04 increase the smooth muscle contractions of rabbit aorta induced by 5-HT. CU 763-16-04 reduced the smooth muscle contractions of rat vasdeferens, of which different from CU 763-15-13 induced by NE. These results suggested that CU 763-16-04 and CU 763-15-13 produced non-specific relaxing effect on isolated smooth muscle. The mechanism of action of CU 763-16-04 and CU 763-15-13 may interfere with the release of intracellular calcium from SR and calcium movement through calcium channel, probably involve by opening K^+-channel.

O3 CAFFEINE CLEARANCE IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS PRE AND POST TREATMENT WITH TRANSCATHETER OILY CHEMOEMBOLIZATION

Lakhana Tumvijit [1], Supeecha Wittayalertpanya[1], Duangporn Thong-ngam [2], Akkawat Janchai[3], Pisit Tangkijvanich [4]

[1] *Department of Pharmacology,* [2] *Department of Physiology,* [3] *Department of Radiology,* [4]*Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*

ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate caffeine clearance, a quantitative liver function assessment, in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). Liver function test both conventional test and caffeine clearance were evaluated in twelve patients pre and post treatment with Transcatheter Oily Chemoembolization (TOCE). Each patient took a 3.5 mg/kg single oral dose of caffeine solution at pre TOCE treatment and 1 day and 5 weeks post treatment. Blood samples were subsequently collected at 0.5, 1.5, 3, 5, 10 and 24 hours after caffeine administration. Clearance, Vd and half life were determined by the pattern of pharmacokinetic study. It was found that caffeine clearance decreased ($P = 0.06$) and decreased significantly ($P = 0.03$) at 1 day and 5 weeks after TOCE treatment, respectively. No significant change ($P > 0.05$) in alanine transaminase (AST) and aspartate transaminase (ALT) were observed neither on 1 day nor 5 weeks post treatment. It can be concluded that post TOCE treatment patients have impaired hepatic metabolic activity demonstrated by measuring caffeine clearance. Liver function assessment in HCC patients with caffeine clearance looks more sensitive than conventional liver function test.

Key words: caffeine clearance, hepatocellular carcinoma, transcatheter oily chemoembolization

O4 EFFECTS OF PSYCHOLOGICAL STRESS ON LOCOMOTOR ACTIVITY IN ETHANOL-TREATED RATS

Haruthai Thaidee [1] and Noppamars Wongwitdecha[2]

[1]Toxicology Program, Faculty of Science, [2]Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

ABSTRACT

Early life stress has been shown to alter the behavior of the adult animals and modify the effects of various addictive agents[1-4]. The objectives of the present experiments were to study the effects of psychological stress in the early stage of life (social isolation, rearing from weaning) on locomotor activity, and to compare the effect of ethanol on this behavior in rats reared with different psychological stress conditions (socially and isolation reared rats).

Methods: Male Wistar rats were obtained from weaning (21 days of age) and housed either alone (isolation rearing) or groups of five rats/cage (social rearing). After four weeks, these rats were placed individually into an open field arena (an animal model of locomotor activity) either without drug pretreatment or following intraperitoneal injection of saline or ethanol (60 and 240 mg/kg) 30 min before a 5 min test.

Results: The results showed that isolation reared rats exhibited hyperlocomotion (as indicated by increasing total zone transitions), had significantly more number of rears than socially reared rats. Both socially and isolation reared rats spent longer time in the outer zone ($P<0.05$), however, isolation reared rat demonstrated more entries and spent more time in the inner zone than the social reared rats. Pretreatment with ethanol (60 and 240 mg/kg i.p.) had no marked effect on total zone transitions in both socially and isolation reared rats. However, ethanol significantly reduced the number of inner zone entries and time spent in a dose related manner only in isolation reared rats.

Conclusion: These results indicate that psychological stress during the early stage of life alters locomotor activity and modifies the effect of ethanol in the adult rats. This abnormality may reflect alterations of central neurotransmitters such as GABA etc.

References:

1. Wongwitdecha, N., and Yoopan, N. (1997) Biol. Psychiatry, 42(1)S, 24-25.
2. Wongwitdecha, N., and Marsden, C.A. (1996) Behav. Brain Res., 75, 27-32.
3. Wongwitdecha, N., and Marsden, C.A. (1996) Pharmacol. Biochem. Behav., 53, 531-534.
4. Wongwitdecha, N., and Marsden, C.A. (1995) Eur. J. Pharmacol., 279, 99-103.

O5 THE EFFECTS OF *GANODERMA LUCIDUM* EXTRACTS ON P388 LEUKEMIC CELLS.

Thanasak Teaktong[1], Porntipa Picha[2], Duangchai Limsakul[3], Kittima Sriwatanakul[4] and Porntip Supavilai[4]

[1]Faculty of Pharmacy, Narasuan University, [2]National Cancer Institute, [3]Department of Science Service, Ministry of Science, Technology and Environment, [4]Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand

ABSTRACT

GANODERMA LUCIDUM (GL) is an herbal medicine with antitumor activity capable of suppressing the growth of various tumors *in vivo*. The exact mechanism of GL against tumor cells is not clearly understood. The present study aimed to evaluate the direct cytotoxic effect of crude polysaccharide fractions (FO and FA) of GL extracts from both Thai and Japanese strains in P388 mouse leukemic cells (P388 cells). In addition, the activity of various antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH) peroxidase, and catalase) were measured in P388 cells both in the absence and in the presence of GL extracts.

GL had no cytotoxic effect, though it inhibited the growth of P388 cells in a concentration dependent manner. The potency of inhibition was FA Thai > FO Japanese > FA Japanese and FO Thai. The SOD, GSH peroxidase and catalase activities in P388 cells were 19.04 U/mg protein, 0.00126 U/mg protein and 0.00000483 sec^{-1} mg $protein^{-1}$, respectively. FA Thai and FO Japanese fractions of GL extracts significantly increased SOD activity 29.78 % and 20.69 %, respectively. FA Thai and FA Japanese fractions significantly increased GSH peroxidase activity. None of the GL extracts altered catalase activity.

These data thus indicated that GL extracts exhibited no cytotoxic effect in P388 cells but they could inhibit the growth of P388 cells. The growth inhibition of P388 cells was not correlated with GSH peroxidase and catalase enzymes. This inhibition may result from the increased SOD activity.

Key words: *Ganoderma lucidum*, antioxidant enzymes, P388 leukemic cell, cytotoxic effect

P1 GENETIC POLYMORPHISM OF CYTOCHROME P450 2C19 (CYP2C19) IN THE NORTHEASTERN THAI POPULATION

Wichittra Tassaneeyakul[1], Arporn Tawalee[1], Veerapol Kukongviriyapan[1], Wongwiwat Tassaneeyakul[2]

[1]*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and* [2]*Department of Toxicology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002*

ABSTRACT

Cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) is a polymorphically expressed enzyme responsible for the metabolism of several drugs including barbiturates, carisoprodal, diazepam, mephenytoin, omeprazole, lansoprazole, proguanil and propranolol. Genetic polymorphism of this enzyme shows marked interracial differences with the poor metabolizer (PM) phenotype representing 2-5 % of Caucasian and 13-23 % of Oriental populations. More than 99 % of the PM in Asian populations are defined by two defective alleles, *CYP2C19*2* and *CYP2C19*3*. In the present study, the phenotype and genotype of CYP2C19 was investigated in 55 Northeastern Thai subjects using omeprazole hydroxylation index and polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism technique, respectively. The distribution of omeprazole hydroxylation index in these subjects was biomodal. Four of these subjects (7.3 %) were identified as PM with omeprazole hydroxylation index higher than 7 (8.31-29.59). Analysis of CYP2C19 genotype in these 55 subjects revealed that the allele frequencies of *CYP2C19*1*, *CYP2C19*2* and *CYP2C19*3* were 72.72, 22.72 and 2.72 %, respectively. The frequencies of the defective *CYP2C19*2* and *CYP2C19*3* alleles in the Northeastern Thai PMs were 50 % and 25 %, respectively. It is noteworthy that one of our four PMs appeared to be an outlier whose phenotype could not be explained by the two major defective alleles. Whether this PM representing a novel defective allele need to be further investigated.

Key words: cytochrome P450 2C19, CYP2C19, genetic polymorphism, phenotype, genotype, Thai

P2 THE INDUCTION OF COX-2 IN 17β-ESTRADIOL TREATED ENDOTHELIAL CELLS IS MEDIATED BY PROTEIN KINASE C.

Pravit Akarasereenont[1], Kitirat Techatraisak[2], Athiwat Thaworn[1], Sirikul Chotewuttakorn[1]

[1]Department of Pharmacology and [2]Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Bangkok 10700, THAILAND.

ABSTRACT

Cyclooxygenase (COX), which exist as COX-1 and COX-2 isoform, is the first enzyme in the pathway in which arachidonic acid is converted to prostaglandins including PGI_2. Previously, we showed that 17β-estradiol stimulates the production of prostacyclin (PGI_2), a potent vasodilator and platelet inhibitor, through the induction of COX-2 in endothelial cells. However, the signalling mechanism of COX-2 induced in 17β-estradiol activated endothelial cells has not been clearly identified. Here, we have used protein kinase inhibitor (staurosporine) as pharmacological tool to investigated the signalling mechanism of COX-2 induced in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) treated with 17β-estradiol. COX activity was measured by the production of 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ (stable metabolites of PGI_2) using enzyme immunoassay. COX-2 protein expression was detected by using immunoblotting. 17β-estradiol (0.001, 0.01, 0.1 and 1 nM) increased COX activity by the production of 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ in a dose dependent manner. Interestingly, COX-2, but not COX-1, was induced in 17β-estradiol treated HUVEC. This induction was increased in a dose dependent manner. Moreover, the induction of COX-2 in 17β-estradiol treated HUVEC was inhibited when cells were coincubated with staurosporine (protein kinase C inhibitor; 0.01, 0.1 and 1 μM). This inhibition was inhibited in a dose dependent manner. The increased COX activity in HUVEC treated with 17β-estradiol was also inhibited by staurosporine (0.01, 0.1 and 1 μM) in a dose dependent manner. These results suggested that the increased COX activity in 17β-estradiol treated HUVEC was mediated COX-2 induction via protein kinase C.

P3 THE EFFECTS OF COX- METABOLITES ON COX-2 INDUCTION IN IL-1β ACTIVATED ENDOTHELIAL CELLS.

[1]Pravit Akarasereenont, [2]Kitirat Techatraisak, [1]Sirikul Chotewuttakorn, [1]Athiwat Thaworn.

[1]Department of Pharmacology and [2]Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Bangkok 10700, THAILAND.

ABSTRACT

Objectives

To investigated the effects of COX-metabolites (PGI_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ and TXA_2) on COX-2 expressed in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) treated with IL-1β.

Materials & methods

Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) were obtained from babies born to normal pregnant women (HUVEC) and cultured in 96-well/6-well plates as standard techniques. Cells were grown to confluent and replaced with fresh medium containing no addition, IL-1β alone, COX-metabolites alone and IL-1β plus COX-metabolites (0.001, 0.01, 0.1 or 1 μg/ml) for 24h. Then, the medium was removed and replaced with fresh medium containing arachidonic acid (10 μM for 10 min). After which time, the medium was collected to measured COX activity by the production of 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ (stable metabolites of PGI_2) using enzyme immunoassay. The remained cells were extracted and detected COX isoform expression by using immunoblotting.

Results

PGI_2, PGE_2, $PGF_{2\alpha}$ or TXA_2, did not affect on basal COX activity in untreated HUVEC (24h incubation). Untreated HUVEC contained COX-1 protein but not COX-2 protein. When HUVEC were treated with IL-1β (1 ng/ml for 24h), COX activity and COX-2 protein was increased in a dose dependent manner. The increased COX activity in IL-1β (1 ng/ml) treated HUVEC was inhibited with PGE_2 (0.03, 0.3 or 3 μM), but not PGI_2, $PGF_{2\alpha}$ or TXA_2 in a dose dependent manner. Similary, COX-2 protein expression in IL-1β treated HUVEC was also inhibited with PGE_2, but not PGI_2, $PGF_{2\alpha}$ or TXA_2 in a dose dependent manner.

Conclusion

These results suggested that PGE_2, but not PGI_2, $PGF_{2\alpha}$ or TXA_2 is a key in feedback regulation of COX-metabolites produced in HUVEC.

P4 RESEARCH AND DEVELOPMENT OF TURMERIC OIL ISOLATED FROM CURCUMA LONGA (FAM. ZINGIBERACEAE) TO HELP THE HIV INFECTED PATIENTS.

Amphawan Apisariyakul[1], Duang Buddhasukh[2], Nongnuch Vanittanakom[3], Siri Chioeacharnwit[4], Noppamas Rojanasatien[1]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, [2]Department of Chemistry, Faculty of Sciences, [3]Department of Microbiology, Faculty of Medicine, [4]Department of Medicine Chiang Mai University, Chiang Mai 50200 Thailand.

ABSTRACT

The HIV virus infection is the important problem of Thailand. The patients infected with HIV-1 virus were spread out all over the world, the HIV-2 infected patients were found in west Africa but it is not severe as HIV-1 infection. The AIDS patients having immune deficiency, may induce undesirable symptoms such as fever, nausea vomiting, cramp, dizziness, headache and may cause severe disease such as tuberculosis. The objective of this research in to prove the antifungal activity of turmeric oil against *Penicillium marneffei*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* which are the fungi isolated from HIV patients. Another objective of this study is to observe and follow up the HIV patients after giving vitamins and turmeric oil cream preparation. We also studied the effect of turmeric oil cream in normal volunteers and with fungal infection. From this study, turmeric oil isolated from turmeric by steam distillation is clear pale yellow liquid, soluble in 70-80% ethanol yield average 1-3% of raw material, and possesses 20 chemicals structure by Gas Chromatography analysis. The sensitivity test of turmeric oil on the different fungi microorganisms was studied in comparison to standard drug, amphotericin B in different doses. Turmeric oil in the dilution of 1:160-1:20 could inhibit growth of *Candida albicans* 34 isolates (strains) from 37 isolates, dilution of 1:160-1:10 could inhibit growth of *Cryptococcus neoformans* 33 isolates and dilution of 1:160-1:40 could inhibit *Penicillium marneffei* all of isolates 37 isolates. In this study, the researchers will give counselling to HIV patients, give the knowledge of health care, health promotion informations about how to use medicinal plants, medicine, home care, food every month, and giving vitamin C, Vitamin B, B_2, Vitamin B complex. Turmeric oil cream were prepared and the patients need to receive this new drug preparation for skin rash, the results was found that turmeric oil cream was good for them, and they need more for skin therapy.

Key words : Research and Development Turmeric oil HIV patients

---

This research was supported by grant from Ministry of University Affairs (MUA) year 1999-2000

P5 EEFFECT OF DEFERIPRONE (L1) ON OXIDATIVE DAMAGES OF LIPOPROTEINS IN THALASSEMIA

Narumon Laohareungpanya[1], Udom Chantharaksri [2], Yupin Sanvarinda [2], Supeenun Unchern [2], Kovit Pattanapanyasat[3], Pensri Pootrakul [4]

Pathobiology Laboratory, Chulabhorn Research Institute[1], Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University [2], Devision of Instruments for Research office and for Reseach and Development Siriraj Hospital[3], Thalassemia Research Center, Institute of Science and Technology for Research and Development, Mahidol University.[4]

ABSTRACT

Iron overload, is closely associated with pathophysiological changes in thalassemia. An oral iron chelator, deferiprone (L1) should be on trial to prevent the oxidative damage in thalassemic patient. The preliminary study the effect of L1 on biochemical compositions (total cholesterol, total protein, and total iron) and lipid peroxidation markers (conjugated diene, lipid hydroperoxide and malondialdehyde) in lipoproteins (VLDL, LDL, HDL_2 and HDL_3) was performed in 3 thalassemic patients. They took the daily dose of L1 (50-75 mg/kg) for several weeks (20-50 weeks). The time course of L1 on the changes of biochemical compositions and lipid peroxidation markers in their lipoproteins were widely fluctuated. However, the statistic data showed a significant therapeutic effectiveness in mobilizing iron and progressive decline in the level of initial phase oxidative markers (CD and LOOHs) with $r \geq 0.8$ ($p < 0.05$). This finding indicates that the overloaded iron is one of the initial factors for pathophysiological changes in thalassemia.

Key words : deferiprone, thalassemia, lipoproteins, lipid peroxidation

P6 THE INHIBITORY EFFECTS OF EXTRACTS OF SOME HERBAL MEDICINES ON THE PRODUCTION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES BY IN VITRO STIMULATED HUMAN BLOOD CELLS

Sopit Thamaree[1], Kiat Rugrungtham[1], Nijsiri Ruangrungsi[2], Nongnuch Thaworn[1], Wandee Kemsri[1]

[1]*Faculty of Medicine,* [2]*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand*

ABSTRACT

Purpose : *Andrographis paniculata*, *Clinacanthus nutans*, *Gynura pseudo-china* and *Gynura integrifolia* had been widely used as antiinflammatory herbs in Chinese and Thai traditional medicine. TNF-α, IL-1-β and IL-6 are proinflammatory cytokines produced mainly by blood monocytes and tissue macrophages. They play crucial role in the processes of inflammation. Interference with the production of proinflammatory cytokines may be responsible for their biological activity. It is therefore, the purpose of this study to investigate the effects of test compounds including, andrographolide; an active principle isolated from the leaf of *Andrographis paniculata*, ethanol extracts from *Clinacanthus nutans*; *Gynura pseudo-china*; and *Gynura integrifolia* on the production of proinflammatory cytokines by lipopolysaccharide (LPS)-stimulated human blood cells.

Methods : Heparinized human blood obtained from normal volunteers was stimulated with LPS in the presence or absence of test compounds. After a 6-24 hour incubation, supernatant levels of IL-1, IL-6 and TNF-α were measured by ELISA.

Results : Andrographolide at a concentration of 20 μg/ml caused a decrease in the production of TNF-α by LPS-stimulated blood cells down to 3.7% of the level in the control group, while the production of IL-1-β and IL-6 were slightly increased. The ethanol extracts of *Clinacanthus nutans* and *Gynura pseudo-china* dose dependently (20 μg/ml) and significantly suppressed the LPS-stimulated whole blood generation of IL-1-β but not the production of IL-6 and TNF-α. The ethanol extract of *Gynura integrifolia* did not inhibit the production of TNF-α, IL-1-β and IL-6 by the LPS-stimulated blood cells.

Conclusion : Although the production of IL-1-β and IL-6 are slightly increased, the data clearly indicates that andrographolide possesses the inhibitory effect on TNF-α production by LPS-stimulated human blood cells. This activity may contribute to the antiinflammatory activity previously reported. This effect may be dose-dependent and may also be involved the inhibition of inflammatory mediators of arachidonic acid pathway. The inhibitory effects of ethanol extracts of *Clinacanthus nutans* and *Gynura pseudo-china* on the production of IL-1-β indicate the activity contributing to the antiinflammatory action.

P7 PRIMARY CULTURES OF CHOLANGIOCARCINOMA ESTABLISHED FROM BILE FLUID EXPRESS INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR I AND FAS

Adisak Wongkajornsilp, Yudhtana Sattawatthamrong, Sukit Huabprasert

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

ABSTRACT

Cholangiocarcinoma cells were isolated from biliary fluid aspirated from the lumen of bile duct upstream from the intrahepatic obstruction in subjects inflicted with cholangiocarcinoma using endoscopic retrograde cholecystopancreatomy (ERCP). These established cultured cells were confirmed for their epithelial origin by their intensely staining with primary antibody against cytokeratin. By using flow cytometric analysis, these cultured cells were positively stained for insulin-like growth factor 1 (IGF-1) and Fas (CD95) using the respective specific monoclonal antibodies. The findings of IGF-1 expression suggested that IGF-1 could mediate an autocrine action in the proliferation of these cells. The downregulation of IGF-1 within these cells may have a therapeutic potential in the respective subjects. The observation of Fas on these cells suggested that these cancer cells could enter into apoptotic stage in responsive to contact with Fas ligand (CD95L).

P8 THE STUDY OF MAGNESIUM SUPPLEMENT IN PREGNANT SOWS

Wilai Rattanatayarom[1], Kumpee Kortheerakul[2], Hans- Georg Classen[3]

[1]Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok, Thailand, [2]Integration pig-farm consultance, Thailand, [3]Deparment of Pharmacology and Toxicology of Nutrition, University of Hohenheim, Stuttgart, Germany.

ABSTRACT

Magnesium (Mg) in the form of magnesium L-aspartate hydrochloride (MAH) 20 g per sow per day equivalent to dose 13 mg of Mg/Kg body weight per sow per day was given to pigs n=24, compared to control group n=24 (totally purebred 47, crossbred 1) body weight amounted to 150 kg and daily food consumption to 2.4 kg, Mg was given at starting 0 to 4 days before mating for all pregnant period ca. 117 days and after delivery for 4 days. Blood collection from jugular vein were done 5 times at weeks 0, 4, 8, 12, 16 of experiment weeks 0 was before pregnant, weeks 4, 8, 12 were during pregnant and week 16 was after parturition 4 days. Plasma magnesium and calcium were measured by atomic absorption spectrophotometer. The level of Mg on weeks 0, 4, 8, 12, 16 were 0.84±0.05, 0.62±0.1, 0.65±0.05, 0.74±0.07, 0.85±0.12 mmol/l respectively in control group and were 0.87 ±0.1, 0.71±0.08, 0.77±0.17, 0.81± 0.05, 0.90±0.09 mmol/l respectively in Mg treated group. The level of plasma magnesium in Mg treated group were increased significantly ($p<0.01$) during week 4, 8,12 while plasma calcium were slightly decreased ($p>0.05$) in Mg treated group. During gestation both plasma Mg and plasma Ca in the same group were decreased significantly ($p<0.01$) from starting week (Week 0), and after parturition plasma Mg was increased to nearly the same level as Week 0 while plasma Ca slightly increased during Week 12 and Week 16 but were still lower than Week 0. Blood glucose preserved in NaF were detected within 24 hrs after blood collection by GOD-PAP method enzymatic colorimetric method. Blood glucose in Mg-treated group was not different from control group (level between 70 to 90 mg/100ml). The pattern of blood sugar during gestation in the same group were also decreased significantly from week 0 ($p<0.01$) in both control and Mg treated group but after delivery the level of glucose were increased nearly the same level in Week 0. Mean pregnant period were 116±3 days in control group and were 117±2 days in Mg treated group. Percent abortion were 8.3 in control group and were 12.5 in Mg treated group. Totally piglets consume were 184 in control and were 186 in Mg treated group. After statistic analysis, it was found that mean little size, birth weights, abnormality, mummified foetues, and stillbirths were not significant different from control group. But the figures of mean mummified foetuses and stillbirths were more prominent better in Mg treated group than control. In conclusion, these data showed that MAH 20 g/sow/day equivalent to Mg dose 13 mg/Kg per day for long term treatment in pregnant pig can fullfill achieve a significance rise in magnesium levels, but the increased plasma Mg did not change the level of blood glucose in pregnant sow. This supplementation of Mg did not delay parturition and be safe to do on whole pregnant period, some benefit on decrease of mummified foetuses and stillbirths were observed .

Key words : Magnesium, Supplementation, Pregnant pigs, Blood glucose, Stillbirths, Mummified foetuses

Thai Journal of Pharmacology

Instruction for Authors

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

Manuscripts

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

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

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

Research articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Examples

Articles in journals

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

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

(2) Organisation as author

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

(3) No author given

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

(4) Volume with supplement

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

(5) Books and other monographs

5.1 Personal author(s)
Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment.* 2nd rev ed. London: S Paul, 1986.

5.2 Editor(s), compiler as author
Diener HC, Wilkinson M, editors. *Drug-induced headache.* New York: Springer-Verlag, 1988.

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

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

(6) Dissertation

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

(7) In press

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

Reviews

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

Short communication

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

Manuscript submission

All manuscripts are to be submitted to editor or associate editors, Thai Journal of Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Chulalongkorn Hospital, Rama IV Road, Bangkok 10330, Thailand. All papers will be critically reviewed by invited referees. Reviewers' comments are usually returned to the authors. The editorial board will decide upon the time of

publication and retain the right to modify the style of contribution. However, major changes will be agreed with the authors. Authors will receive 25 reprints free..

Copyright

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

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

วันที่ .....

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า .....
ที่อยู่ .....
..... โทรศัพท์ .....

มีความประสงค์จะรับ วารสารเภสัชวิทยา ปีที่ ..... ฉบับที่ ..... เป็นต้นไป เป็นเวลา ..... ปี
พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาณัติในนาม "ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา"
สั่งจ่าย ป.ณ. ปทุมวัน เป็นจำนวนเงิน ..... บาท มาเป็นค่าสนับสนุนการจัดทำวารสารด้วยแล้ว

ลงชื่อ.....
( )

หมายเหตุ อัตราค่าบอกรับวารสาร เภสัชวิทยา

1. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา	ไม่ต้องชำระค่าวารสาร
2. สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา	อัตราบอกรับปีละ 200 บาท (3 ฉบับ)
3. นิสิต/นักศึกษา (แสดงสำเนาบัตรประจำตัวนักศึกษา)	อัตราบอกรับปีละ 100 บาท (3 ฉบับ)

ทะเบียนประวัติ

1. ชื่อ นาย นาง นางสาว ..... ชื่อสกุล .....

   ชื่อภาษาอังกฤษ (ตัวพิมพ์ใหญ่) .....

2. เกิดวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

3. ตำแหน่งหน้าที่หรือตำแหน่งทางวิชาการในปัจจุบัน

   .....

   ที่อยู่ / อีเมล์ .....

   .....

4. สถานที่ทำงาน

   .....

   ..... โทรศัพท์/แฟกซ์ .....

5. ที่อยู่ปัจจุบัน

   .....

   ..... โทรศัพท์/แฟกซ์ .....

6. ที่อยู่ถาวร

   .....

   ..... โทรศัพท์/แฟกซ์ .....

7. ประวัติการศึกษาขั้นอุดมศึกษา (เรียงลำดับจากวุฒิสูงสุด)

   ปี พ.ศ. ชื่อสถานศึกษา วุฒิที่ได้รับ

   .....

   .....

   .....

8. สาขาหรือแขนงวิชาที่สนใจหรือเชี่ยวชาญเป็นพิเศษ

   .....

   .....

   .....

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่ .....
วันที่ ..... เดือน .....พ.ศ. .....

ข้าพเจ้า นาย / นาง / นางสาว ..... ชื่อสกุล .....

อาชีพ .....ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยและขอรับรองว่าจะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีที่จะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย

- ☐ เป็นรายปี ปีละ 200 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกรายปี
- ☐ ครั้งเดียว 1,000 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกตลอดชีพ
  (ผ่อนชำระได้ 2 งวด งวดละ 500 บาท)

ลงชื่อผู้สมัคร .....
( )

ชมรมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย

ขอเชิญ ประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 11 เรื่อง

Pain Management for The Year 2000

ณ อาคารเฉลิมพระบารมี ๕๐ ปี แพทยสมาคม ซอยศูนย์วิจัย เพชรบุรีตัดใหม่

วันพุธที่ 26 เมษายน 2543

07.00-08.30	ลงทะเบียนประชุมเชิงปฏิบัติการ
08.30-08.45	พิธีเปิด โดย นพ. สถาพร ลีลานันทกิจ
09.00-16.0	ประชุมเชิงปฏิบัติการ (รับจำนวนจำกัดไม่เกินเรื่องละ 40 ท่าน)
	1 Myofascial Pain: Assessment and Management
	2. Acute Pain Management for GP

วันพฤหัสบดีที่ 27 เมษายน 2543

07.30-08.15	ลงทะเบียน
08.15-08.30	พิธีเปิด โดย ศาสตราจารย์ นายแพทย์ สิระ บุณยะรัตเวช
08.30-09.30	การบรรยายพิเศษ: The Treatment of Acute and Chronic Back Pain
	JR Wedley
09.30-10.30	การบรรยายพิเศษ: Current Status of Myofascial Trigger Point
	Theory and Research: relationship to clinical presentation
	Robert Gerwins
10.30-11.15	รับประทานน้ำชา กาแฟ
11.15-12.00	การบรรยายพิเศษ: The Role of Interventional Techniques in
	Modern Pain Management
	JR Wedley
12.00 -13.30	Luncheon lecture: COX-2 inhibitors as analgesics
13.30-15.30.1.1	Symposium: TMJ and Masticatory Muscle Pain
	พญ. วรรณี เกตุมาลาศิริ, อ.ทญ. อดินุช ลัดพลี, อ.นพ. นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ
	ผศ.ทญ. พนมพร วาณิชานนท์

วันศุกร์ที่ 28 เมษายน 2543

09.00-10.0	Acute Pain Management in Pediatric *รศ.พญ.วรรณา สมบูรณ์วิบูลย์*
10.00-10.45	รับประทานน้ำชา กาแฟ
10.45-11.15	การบรรยาย: Migraine Headache *ผศ. พญ. นิจศรี สุวรรณเวลา*
11.15-12.00	การบรรยาย: Drug Use in Migraine *รศ.ดร. จุฑามณี สุทธิสีสังข์*
12.00-13.30	Luncheon lecture: Antiepileptic Drug as Analgesics
13.30-15.30	Symposium: Common Pain Problems in The Elderly
	รศ.พญ. วิไล คุปต์นิรัติศัยกุล, ผศ.พญ. นิจศรี สุวรรณเวลา
	ผศ.พญ. จอมใจ วิจิตรานนท์, รศ.พญ. อรพรรณ ทองแตง
	ผศ.นพ.ประดิษฐ์ ประทีปวณิช
15.30 - 15.45	พิธีปิด โดย นพ.สถาพร ลีลานันทกิจ

ใบสมัครลงทะเบียนประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 11

ชมรมการศึกษาเรื่องความปวดแห่งประเทศไทย

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN THAI CHAPTER

1. ชื่อ-นามสกุล.....

2. คำนำหน้าชื่อ/ยศ .....

3. สถานะทางอาชีพ ☐ แพทย์ ☐ เภสัชกร ☐ พยาบาล
☐ ทันตแพทย์ ☐ อื่นๆ (ระบุ) .....

4. สถานที่ทำงาน.....

.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....E-mail.....

5. สถานที่ติดต่อ (ถ้าไม่ใช่ที่ทำงาน) .....

.....

โทรศัพท์.....โทรสาร.....E-mail.....

6. อัตราค่าลงทะเบียน

☐ ประชุมเชิงปฏิบัติการฟื้นฟูวิชาการ วันที่ 26 เมษายน 2543(เลือกอย่างใดอย่างหนึ่ง)

☐ Workshop I(Myofascial Pain) 1,500 บาท

☐ Workshop II (Acute pain Management) 1,000 บาท

☐ ประชุมวิชาการประจำปี วันที่ 27-28 เมษายน 2543

☐ สมาชิกชมรมฯ 1,000 บาท

☐ ไม่ใช่สมาชิกชมรมฯ 1,200 บาท

พร้อมกันนี้ได้จัดส่งค่าลงทะเบียน จำนวนเงิน ..... บาท โดยจ่ายเป็น

☐ ธนาณัติ (สั่งจ่าย ปณ.จุฬาลงกรณ์ 10332 สั่งจ่าย พญ. สุปราณี นิรุตติศาสน์)

☐ ตั๋วแลกเงิน

☐ อื่นๆ (ระบุ) .....

ลงชื่อ..... .....ผู้สมัคร

วันที่.....

ส่งใบสมัครมาที่ หน่วยระงับปวด ภาควิชาวิสัญญีวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ม.มหิดล
บางกอกน้อย กทม. 10700 โทร. 419-7842, 411-3713 FAX : 411-3713

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ขอขอบพระคุณ
ผู้ให้การสนับสนุนการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 22
ดังต่อไปนี้

บริษัท โคคาโคล่า (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัทเชอร์เวียร์ (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัทโอสถสภา จำกัด
บริษัท แอสตร้าเซนเนก้า (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัทแจนเซ่นฟาร์มาซูติก้า จำกัด
บริษัท โนวาร์ติส (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัทวอร์เนอร์-แลมเบิร์ต (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัทอเวนทีส ฟาร์ม่า (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัทยู.ซี.บี. จำกัด
บริษัท บี. เอ็ล.เอช เทรดดิ้ง จำกัด
บริษัทเอไซ (ประเทศไทย) มาร์เก็ตติ้ง จำกัด
บริษัท จี.ดี. เซอร์ล (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัท เบอริงเกอร์ อินเกลไฮม์ (ไทย) จำกัด
บริษัททาเกด้า (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัทสยามฟาร์มาซูติคัลจำกัด
บริษัทไบโอแนกซ์ จำกัด
บริษัทซูมิตร จำกัด
บริษัทเครื่องดื่มกระทิงแดง จำกัด
มูลนิธิอะยิโนะโมะโต๊ะ
บริษัท เบอลี่ ยุคเกอร์ จำกัด
บริษัทเนสท์เลย์ (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัทไทยนครพัฒนาจำกัด

รายนามคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระประจำปี พ.ศ. 2541-2542

กรรมการที่ปรึกษา	พล.ต.สุนันท์ โรจนวิภาต
	ศ.(พิเศษ)พญ. มณฑิรา ตัณฑ์เกยูร
	รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด
	ศ.นพ.บุญเจือ ธรณินทร์
	ศ.ดร.อำนวย ถิฐาพันธ์
	รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
	หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาทุกสถาบัน
นายกสมาคม	รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม	พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา
อุปนายก	รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
เลขาธิการ	รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา
ฝ่ายวิชาการ	รศ.ดร.กิดติมา ศรีวัฒนกุล
เหรัญญิก	พ.อ.หญิงสุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช
ปฏิคม	รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล
บรรณาธิการวารสาร	รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
ทะเบียน	พ.อ.หญิงนิสามณี สัตยาบัน
จุลสาร	ผศ.ดร.วัชรี ลิมปนสิทธิกุล
กรรมการกลาง	รศ.ตร.ชัยชาญ แสงดี
	รศ.น.สพ. พีระพล อยู่สวัสดิ์
	ดร.อุดม จันทรารักษ์ศรี
	พ.อ.พิเศษ ดร.ทัศนัย สุรียจันทร์
	ผศ.วณี ทวีทรัพย์
	ผศ.ดร.สุรชัย อัญเชิญ
	ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์
	ผศ.สุภาพร พงศกร
	ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสรีนนท์
	อ.นพ.อดิศักดิ์ วงศ์ขจรศิลป์
	อ.ดร.เบญจมาศ จันทร์ฉวี
	อ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม
	ผศ.ทญ.วรางคณา ชิดช่วงชัย

BREAKTHROUGH THERAPY FOR BOTH OA AND RA

INTRODUCING

CELEBREX™ (CELECOXIB)

COX-2 SPECIFIC INHIBITOR

CELEBREX is contraindicated in patients with known hypersensitivity to any ingredient of the product or who have had allergictype reactions to sulfonamides, aspirin, or other NSAIDs.

Among the 5285 patients on CELEBREX at ≥ 200 mg/d, only 2 (0.04%) experienced significant upper GI bleeding.[1]

Most common side effects included dyspepsia, diarrhea, and abdominal pain, and were generally mild to moderate.

*GI safety profile defined as endoscopic ulcers, GI bleeding, perforation, and gastric outlet obstruction.
†Diclofenac SR (up to 150 mg/d), ibuprofen (2400 mg/d), and naproxen (1000 mg/d).

Reference:
1. U.S.labelling for CELEBREX™ (celecoxib capsules) as of December 31, 1998.

SO IN ACTION...

- At full therapeutic doses, CELEBREX inhibits only COX-2

SO SAFE...

- GI safety profile to widely prescribed NSAIDs at full therapeutic doses*†
- Fewer gastroduodenal ulcers seen in placebo-controlled endoscopy studies vs the most widely prescribed NSAIDs†
- No effect on platelet aggregation and bleeding time

SO EFFECTIVE...

- Powerful relief of the pain and inflammation of osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA)—as effective as diclofenac (50-75 mg bid), ibuprofen (800 mg tid), and naproxen (500 mg bid)

SO CONVENIENT IN DOSING...

- OA - 100 mg b.i.d. or to 200 mg once daily
- RA - 200 mg b.i.d

CELEBREX™ (CELECOXIB)

FOR STRENGTH, FOR LIVING

SEARLE Pfizer

ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ ฆศ. 219/2542