



Thai Journal of Pharmacology

www.phartherst.or.th

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Proceedings of
23rd Pharmacological and
Therapeutic Society of Thailand
Meeting

21-23 March 2001

Vol 23, Supplement 1, 2001

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

Website correspondent Nisamanee Satyapan

Editorial Board

Adisak Wongkajornsilp

Amnuay Thithapandha

Borpit Klangkalya

Chaicharn Sangdee

Chandhanee Itthipanichpong

Dhasanai Suriyachan

Kittima Sriwatanakul

Krongtong Yoovathaworn

Monthira Tankeyoon

Nisamanee Satyapan

Oranee Tangphao

Panya Khunawat

Pornpen Pramyothin

Prasan Dhumma-Upakorn

Prasert Songkittiguna

Sopit Thamaree

Srichan Phornchirasilp

Sumana Chompootaweep

Supeecha Wittayalertpanya

Watcharee Limpanasitikul

Wittaya Tonsuwonnont

Yupin Sanvarinda

Manager Supeecha Wittayalertpanya

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

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

Thai Journal of Pharmacology

Vol.23, Supplement 1, 2001

CONTENTS

S6	Preface	
S19	PL1	The endothelin system as a therapeutic target in heart failure
S20	PL2	Clinical applications of botulinum toxin
S35	PL3	สารพิษต่อระบบประสาทที่อาจนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษา
S40	SY1	Natural products as drugs: evaluation of efficacy and safety
S43	SY2	Natural products as drugs: evaluation of efficacy and safety
S44	SY3	Natural products as drugs: evaluation of efficacy and safety
S45	SY4	Natural products for health and cosmetics: fact or myth
S46	SY5	New hypolipidemic agents
S47	SY6	ยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่มใหม่ (New antiplatelets)
S60	SY7	ยารักษาโรคเบาหวาน : มุมมองและประสบการณ์ทางคลินิก
S66	SY8	กลไกการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน: แนวโน้มการวิจัยในปัจจุบันและอนาคต
S71	SY9	Antidiabetic drugs
S77	SY10	Molecular modeling in drug design

- | | | |
|------|------|--|
| S86 | SY11 | Use of bioinformatics in drug discovery |
| S96 | SY12 | Nootropic drugs : evaluation on the safety and efficacy |
| S110 | O1 | An in vitro study for the activation of anti-tumor cytotoxicity between autologous dendritic cell alone, tumor cell alone, and fusion of autologous dendritic cell and tumor cell from a glioblastoma multiforme subject |
| S111 | O2 | Glutamate ameliorates pyridoxine-induced neuropathy :
A preliminary report |
| S112 | O3 | Arylamine N-acetyltransferase-2 genotype polymorphism in Thai population |
| S113 | O4 | Antioxidant and hepatoprotective effects of <i>Polygonum odoratum</i> |
| S114 | O5 | The protective effect of garlic oil on chloroform-induced toxicity in rats |
| S115 | O6 | Study of the extract from <i>Curcuma</i> spp. containing cobra venom inhibiting activity |
| S116 | O7 | Effects of angiotensin II and tumor necrosis factor- α on cardiac apoptosis and NOSII expression |
| S117 | O8 | Selective COX-2 inhibition with celecoxib inhibited atherosclerotic plaque development in cholesterol-fed rabbits |
| S118 | P1 | Gastroprotective effect of roselle mucilage |
| S119 | P2 | Pharmacological effect of curcuminoid from turmeric on the smooth muscle preparations |
| S120 | P3 | Could Mawaeng krueo fruits (<i>Solanum trilobatum</i> Linn) produce expectoration effect ? |

- | | | |
|------|-----|--|
| S121 | P4 | Cytochrome B-5 reductase activity and methemoglobinemia in human red blood cells of patients receiving nitroglycerin |
| S122 | P5 | Effect of (N-hydroxymethyl)-2-propylpentamide on rat hepatic cytochrome P450 |
| S123 | P6 | Effects of nitric oxide synthase inhibitor, L-NAME on locomotor activity in stress rats |
| S124 | P7 | Social isolation alters the behavioral effect of carbamazepine on the rat forced swimming test |
| S125 | P8 | Modulation of COX-2 expressed in LPS-treated endothelial cells by COX-metabolites. |
| S126 | P9 | Effects of Russell's viper venom proinflammatory cytokine production in cultured human umbilical vein endothelial cells |
| S127 | P10 | 1,2-Dimethyl-3-phenyl aziridine: An impurity in methamphetamine |
| S128 | P11 | Comparative pharmacokinetic study of two-postcoital contraceptive agents containing levonorgestrel |
| S129 | P12 | Effect of primary human cholangiocarcinoma cell on platelet functions |
| S130 | P13 | Short-term effects of branched-chain amino acids on liver function tests in cirrhotic patients |
| S131 | P14 | Drug utilization study before and after the managerial intervention at King Chulalongkorn Memorial Hospital |
| S132 | P15 | A pharmacokinetic study for single oral dosages of fexofenadine at different preparations (60, 120, and 180 mg tablets) in healthy Thai subjects |
| S133 | P16 | Bioequivalence study of the generic cefotaxime(Ceftaran [®]) and the innovator preparation(Claforan [®]) in healthy Thai male volunteers |
| S134 | P17 | Pharmacokinetics and the effects on psychomotor performance of caffeine in energy drinks in Thai healthy volunteers |
| S135 | P18 | Celecoxib restore endothelial function in hypercholesterolemic rabbits |
| S136 | P19 | Antioxidative effects of Pueraria mirifica in cholesterol-fed rabbits |

รายนามคณะกรรมการจัดการประชุมวิชาการสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยครั้งที่ 23
วันที่ 21-23 มีนาคม 2544

กรรมการที่ปรึกษา	พลตรี สุนันท์ โรจนินทร ศ.ดร.ภักดี โพธิศิริ พลตรี ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์ ผศ.ดร.ชวณี ทองโรจน์ คณบดีคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น คณบดีคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาทุกสถาบัน นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย	ศ.ดร.อำนาจ ธิฐาพันธ์ รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ รศ.ดร.เมธี สรรพานิช ดร.อุดม จันทรรักษ์ศรี
ประธาน	รศ.ดร.จินตนา สัตยาชัย	
รองประธาน	รศ.ดร.บุญเกิด คงยิ่งยศ	
เลขานุการ	นายปณต ตั้งสุจริต	
ฝ่ายวิชาการ	รศ.ดร.วีรพล คู่คงวิริยพันธ์ ผศ.ดร.วิจิตรา ทัศนียกุล รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสรีนนท์	รศ.ดร.บุญเกิด คงยิ่งยศ ผศ.สุพัตราชาติบัญชาชัย รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี
ฝ่ายเอกสาร	รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์ รศ.พ.อ. ดร.ชัยณรงค์ เชิดชู	ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์ ผศ.พ.ท.ดร.มทิรุทธ มุ่งถิ่น
ฝ่ายหารายได้	นายดนุ เกษรศิริ รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์ นายปณต ตั้งสุจริต	รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี นายสมรัก อิตถกุลพิศาล

ฝ่ายเหรียญกและลงทะเบียน

ผศ.ดร.พัชรวิทย์ ปั่นแห่งเพชร
 ผศ.พ.อ.หญิง นิสามณี สัตยาบัน
 นางดารณี กองบุญธรรม
 นางสาวสิริลักษณ์ แก้วศรีพจน์

รศ.สุพิดา วิทยเลิศปัญญา
 นางสาวคัชรินทร์ สมคุณา
 นางอังคณา หิรัญเกิด

ฝ่ายต้อนรับ

รศ.ดร.พิสมัย เหล่าภัทรเกษม

ผศ.ศิริพร เทียมเก่า

ฝ่ายสถานที่

นางสาวบุญหลาย มงคลชัย
 นายวิโรจน์ รอดสอน

นายวันชัย ไอรารัตน์
 นายบรรยาย นามแสง

ฝ่ายโสตทัศนูปกรณ์

นายปรมาน มุสิกโปดก
 นายสันติพงษ์ แสนรัก
 นายวันชัย กาญจนสุรัตน์

นางดุขฎี มุสิกโปดก
 นางทรงพล อุปชิตกุล
 นายสมบัติ บางใบ

ฝ่ายยานพาหนะและจัดเลี้ยง

นางจินตนา ไตรยพันธ์
 นางนราพร บุญเลิศ

นางสาวรุ่งราวีย์ แสนหล้า

ฝ่ายประชาสัมพันธ์

ผศ.สนธยา สิมะเสถียรโสภณ
 นางอังคณา หิรัญเกิด
 นางสาวนภาพร นารอง
 นางภัคณันท์ อุดันเทียะ
 นางสาวเสาวณีย์ อาษานอก
 นางสาวดวงสมร ชานกว้าง
 นางสาวบุหงา ต้นประสาธ
 นางสาวนฤมล เหล่าภักดี
 นางสาวจารุวรรณ เขตอนันต์
 นางอภิวันท์ มนิมการ
 นางสาวสุธันนี สิมะจาริก
 นางสาวชิราภรณ์ นรชาติยาพจน์

รศ.อรชุน วุฒิตวีโรจน์
 นางสาวสิริลักษณ์ แก้วศรีพจน์
 นางจินตนา สกุลคู
 นางยุภาภรณ์ อันตะศรี
 นางสาวปิยะวรรณ ลัดดางาม
 นางปัทมานนท์ สุจันทร์
 นางสาวรับพร ธำपालบุตร
 นายจ่านง บุตรพุด
 นางปณศพร วรรณานนท์
 นางสาวอรัทัย ต้นกำเนิดไทย
 นางสาวเอื้อมเดือน ประวาท

คำกล่าวรายงานในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปีครั้งที่ 23 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

โดย

รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย

ประธานกรรมการจัดการประชุมวิชาการ

กราบเรียน ท่านคณบดีคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
(ศ.นพ.พลศักดิ์ จีระวิบูลวรรณ)

ดิฉันในนามของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และผู้เข้าร่วมประชุม ใคร่ขอ
ขอบพระคุณที่ท่านคณบดี ให้เกียรติมาเป็นประธานเปิดการประชุมวิชาการประจำปีของสมาคม
เภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยในวันนี้

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ได้ก่อตั้งขึ้นเมื่อปีพุทธศักราช 2519 จากชมรมนัก
เภสัชวิทยา (นับถึงปัจจุบันมีอายุได้ 25 ปี) ทั้งนี้เพื่อให้เป็นศูนย์กลางในการประสานความ
สัมพันธ์และส่งเสริมความร่วมมือทางวิชาการระหว่างนักเภสัชวิทยาและนักวิชาการสาขาอื่นที่เกี่ยวข้อง
ทั้งภาครัฐ และภาคเอกชน กิจกรรมหลักอันหนึ่งของสมาคมฯ คือ การจัดประชุมวิชาการ
ประจำปี เพื่อฟื้นฟูและเพิ่มพูนความรู้ทางวิชาการที่ทันสมัยให้แก่สมาชิกสมาคมฯ และบุคลากร
ทางด้านสาธารณสุขอื่นๆ เนื่องจากปัจจุบันเป็นยุคข้อมูลไร้พรมแดน การพัฒนาวิชาการในด้าน
ต่างๆ พัฒนารุดหน้าและเปลี่ยนแปลงไปอย่างรวดเร็ว จำเป็นอย่างยิ่งที่นักเภสัชวิทยาและ
บุคลากรด้านการแพทย์และสาธารณสุขต้องขวนขวายพัฒนาความรู้ความสามารถให้ทันสมัย ทัน
เหตุการณ์อยู่เสมอ จึงจะทำให้การทำงานในอาชีพประสบความสำเร็จสูงสุด เป็นประโยชน์ต่อทั้ง
สังคมและตนเอง

สำหรับการประชุมวิชาการปีนี้นั้น ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย
ขอนแก่น ได้รับเกียรติให้เป็นเจ้าภาพร่วมกับทางสมาคมฯ ในการจัดประชุมวิชาการครั้งที่ 23 ขึ้น
โดยจัดขึ้นระหว่างวันที่ 21-23 มีนาคม 2544 นี้ หัวข้อในการประชุมครั้งนี้ได้หยิบยกเรื่อง
natural products ขึ้นมากล่าวในหลายแง่มุม เช่น การนำมาใช้ในด้านสุขภาพและความงาม
ตลอดจนการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของสารจากธรรมชาติที่นำมาใช้ทางเภสัช-
กรรม ซึ่งเป็นแนวโน้มและทางออกใหม่ของการค้นหาเภสัชภัณฑ์จากสมุนไพรที่เคยใช้กันมาแต่ยุค
โบราณ และยังมีการบรรยายความรู้ใหม่ ๆ ทาง molecular biology ที่สามารถนำมาประยุกต์
ใช้ในทางเภสัชกรรมด้วย อาทิเช่น "The endothelin system as a therapeutic target in heart

failure’ ซึ่งเป็น memorial lecture เพื่อเป็นเกียรติแก่ รศ.ดร.จิราวัฒน์ สดางศรีวัฒน์ ผู้ล่วงลับ การบรรยายเรื่อง ความรู้พื้นฐานและการประยุกต์ใช้ในทางคลินิกของ neurotoxins, การอภิปรายกลุ่มในเรื่องที่น่าสนใจอีกหลายหัวข้อ นอกจากนี้การประชุมวิชาการครั้งนี้ยังได้จัดให้มีการประกวดผลงานวิชาการของสมาชิกสมาคมอีกด้วย

ท้ายที่สุดนี้ ดิฉันในนามของคณะกรรมการจัดการประชุม ขอขอบพระคุณท่านวิทยากรผู้ทรงคุณวุฒิ ผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน ตลอดจนบริษัทห้างร้านต่าง ๆ ที่ให้การสนับสนุนการประชุมครั้งนี้ ขอขอบพระคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่กรุณาเอื้อเฟื้อสถานที่และสิ่งอำนวยความสะดวกต่าง ๆ ที่ทำให้การประชุมครั้งนี้สามารถดำเนินการมาได้ด้วยดี บัดนี้ได้เวลาอันสมควรแล้ว ดิฉันขอกราบเรียนเชิญท่านคณบดีคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น กรุณากล่าวเปิดประชุมด้วย จักเป็นพระคุณยิ่ง

รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย
ประธานจัดการประชุมวิชาการ

**คำปราศรัยของ ศ.นพ.พลศักดิ์ จีระวิพูลวรรณ
คณบดีคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น**

**เนื่องในพิธีเปิดการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 23
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย**

เรียน ท่านประธานจัดการประชุมฯ ท่านนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และท่านผู้มีเกียรติทุกท่าน

กระผมรู้สึกเป็นเกียรติและยินดีอย่างยิ่ง ที่ท่านทั้งหลายได้ให้เกียรติมาเยือน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และขอต้อนรับทุกท่านสู่จังหวัดขอนแก่น ดินแดนแห่งดอกคูณเสียงแคน จังหวัดขอนแก่นนั้น ถือว่าเป็นเมืองหลวงของภาคอีสาน โดยมีมหาวิทยาลัยขอนแก่นเป็นส่วนหนึ่งในการพัฒนาภาคอีสาน การพัฒนาความรู้ความสามารถในด้านวิชาการเป็นปณิธานอันหนึ่งของมหาวิทยาลัยและของคณะฯ กระผมจึงรู้สึกยินดีอย่างยิ่งที่สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยได้จัดการประชุมวิชาการขึ้นทุกปีเพื่อพัฒนาความรู้ทางวิชาการให้ก้าวไกลทันสมัยทันเหตุการณ์ และทันโลก เนื่องจากยุคนี้จัดว่าเป็นยุคโลกไร้พรมแดน ความก้าวหน้าด้านวิชาการและเทคโนโลยีก้าวรุดหน้าไปอย่างรวดเร็ว การประชุมวิชาการเป็นวิธีหนึ่งที่ทำให้นักวิชาการได้รับทราบข้อมูลข่าวสารใหม่ ๆ ได้รวดเร็วขึ้น กระผมขออำนวยพรให้การประชุมวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาในครั้งนี้ บรรลุตามวัตถุประสงค์และสำเร็จตามที่คาดหวังของการจัดงานทุกประการ บัดนี้ได้เวลาอันสมควรแล้วกระผมขอเปิดการประชุมวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 23 ณ บัดนี้ ขอขอบคุณครับ

ศ.นพ.พลศักดิ์ จีระวิพูลวรรณ
คณบดีคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

สารจากประธานจัดงานประชุมวิชาการ

เรียนท่านสมาชิกชาวเภสัชวิทยาและผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น มีความยินดีเป็นอย่างยิ่งที่ได้มีโอกาสร่วมเป็นเจ้าภาพกับสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ในการจัดประชุมวิชาการ และประชุมสามัญครั้งที่ 23 ในระหว่างวันที่ 21-23 มีนาคม 2544 นี้ ทั้งนี้พวกเราทุกคน (รวมทั้งบุคลากรอื่นอีกมากมายที่ได้สังกัดในภาควิชาเภสัชวิทยา) ได้พยายามอย่างเต็มกำลังความสามารถที่มีอยู่ เท่าที่จะกระทำได้ในระยะเวลาอันจำกัด และภาระงานประจำซึ่งมีอยู่อย่างมากมาย ทั้งนี้เพื่อให้การประชุมครั้งนี้ เป็นการประชุมที่จะก่อให้เกิดประโยชน์อย่างสูงสุดแก่ผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน เพื่อให้ได้ความรู้ใหม่ ๆ รับทราบความก้าวหน้าเกี่ยวกับงานวิจัย แลกเปลี่ยนความรู้ และ ทศนะพร้อมแง่คิดในหัวข้อต่าง ๆ

คณะกรรมการจัดการประชุมทุกท่าน ยังคาดหวังที่จะให้การประชุมประจำปีของสมาคม ฯ เป็นเวลาที่ชาวเภสัชวิทยา (รวมทั้งครอบครัว) และผู้สนใจในแวดวงใกล้เคียง ได้มีโอกาสพบปะสังสรรค์กัน ฉันท "เพื่อน-พี่-น้อง" เสมือนหนึ่งครอบครัวเดียวกัน เพื่อสมานมิตรไมตรีให้มียุติตลอดไป

ดิฉันใคร่ขอแสดงความขอบคุณจากใจจริงแด่กรรมการรวมทั้งผู้ที่มีส่วนช่วยจัดการประชุมทุก ๆ ท่าน ที่ได้อุทิศแรงกายแรงใจในการจัดงานครั้งนี้ ความสำเร็จที่เกิดขึ้นคือผลงานของทุก ๆ ท่านอย่างแท้จริง การประชุมครั้งนี้ยังได้รับการสนับสนุนจากบริษัทห้างร้านอีกจำนวนมากมายที่มีอาจกล่าวถึงได้หมด ทำให้การประชุมสามารถดำเนินไปได้ด้วยดี ข้อผิดพลาด และข้อบกพร่องต่าง ๆ ที่อาจเกิดขึ้นดิฉันต้องขออภัยไว้ล่วงหน้า และขอรับคำแนะนำด้วยความยินดี

รศ.ดร. จินตนา สัตยาชัย
ประธานกรรมการจัดการประชุมฯ

สารจากนายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

เรียน ท่านสมาชิกสมาคมฯ และท่านผู้เข้าร่วมประชุมวิชาการทุกท่าน

ในฐานะนายกสมาคมฯ รู้สึกปลื้มปิติเป็นอย่างยิ่งที่ท่านสมาชิกและท่านผู้มีเกียรติทุกท่านได้กรุณาให้ความสนใจต่อกิจกรรมของสมาคมและมาร่วมประชุมเป็นจำนวนเกินกว่าที่หลาย ๆ ฝ่ายเคยคาดหมายไว้ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง มีสมาชิกรุ่นใหม่ๆ ที่ให้ความร่วมมืออย่างแข็งขันจำนวนมาก และได้แสดงถึงศักยภาพทางวิชาการมากมายกว่าการประชุมวิชาการประจำปีครั้งใด ๆ ที่สมาคมฯ เคยจัดมาแล้วรวม 22 ครั้ง มีสาขางานวิจัยที่หลากหลายและลึกซึ้ง จากสถาบันต่างๆ เกือบครบทุกสถาบัน ทำให้มีความมั่นใจเต็มเปี่ยมว่า ภารกิจและการดำเนินงานต่างๆ ของสมาคมฯ ในอนาคตจะก้าวหน้าและประสบความสำเร็จตามวัตถุประสงค์ทุกประการ

เนื่องจากได้มีส่วนสนับสนุนให้ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น รับเป็นเจ้าภาพดำเนินการจัดการประชุมประจำปีในครั้งนี้ ทั้งที่มีข้อท้วงติงและวิตกกังวลกันมากมาย จึงรู้สึกว่าจะต้องเป็นผู้ร่วมรับผิดชอบ หากมีความไม่สะดวกบางประการเกิดขึ้น มีสิ่งใดไม่เหมาะสมหรือขาดตกบกพร่องก็หวังว่าจะได้รับทราบข้อมูลหรือข้อเสนอแนะอย่างกล้าหาญมิตร คือขอให้ถือว่าเป็นภารกิจที่พวกเราจะต้องช่วยเหลือกันทุกคน เป็นงานของสมาคมฯ โดยส่วนรวม ไม่มีใครเป็นเจ้าของ ไม่มีใครเป็นแขก แน่แน่นอนว่าภาระและความรับผิดชอบที่ต้องเพิ่มขึ้นมาอีกมาก เพื่อช่วยเหลืองานของสมาคมฯ ครั้งนี้ ตกอยู่กับฝ่ายขอนแก่น ได้แก่ อ.จินตนา สัตยาศัย, อ. วีรพล คู่คงวิริยพันธ์, อ.ประภาวดี พัวไพโรจน์, อ.พิสมัย เหล่าภัทรเกษม, อ.พัชรวิทย์ ปั่นแห่งเพ็ชร, อ.สนธยา ลิ้มเสถียรโสภณ และอีกหลายๆ ท่านที่ไม่สามารถกล่าวชื่อนามทั้งหมด ซึ่งในฐานะกรรมการบริหารสมาคมฯ และสมาชิกของสมาคมฯ ทุกคน ขอแสดงความขอบคุณอย่างเต็มหัวใจไว้ในโอกาสนี้ และพร้อมกันนี้ขอขอบคุณผู้บังคับบัญชาในคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น และเจ้าหน้าที่ทุกระดับที่ได้ช่วยเหลืองานนี้อย่างแข็งขัน ขอขอบคุณบริษัท ห้างร้าน และบุคคลต่างๆ ที่ได้กรุณาสับสนุนการจัดการประชุมจนสำเร็จลุล่วงด้วยดี ขอคุณพระศรีรัตนตรัย และสิ่งศักดิ์สิทธิ์ที่ทุกท่านเคารพนับถือ โปรดดลบันดาลให้ทุกท่านประสบแต่ความสุขความเจริญ และเดินทางกลับโดยสวัสดิภาพ เทอญ

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา

นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

บรรณาธิการแถลง

เรียนท่านสมาชิกชาวเภสัชวิทยาและผู้เข้าร่วมประชุมทุกท่าน

เป็นโอกาสที่ดีที่เราได้มาพบกันอีกครั้งที่ขอนแก่น ได้เปลี่ยนบรรยากาศจากที่เดิมๆทุกปี และเป็นที่น่ายินดีที่มีผู้ส่งผลงานวิชาการมานำเสนอมากกว่าทุกๆปี จะด้วยเหตุผลอันใดก็แล้วแต่ ดิฉันก็รู้สึกยินดีและเห็นแนวทางว่าปีนี้มีนิพนธ์ต้นฉบับส่งมาตีพิมพ์มากขึ้นด้วยเช่นกัน อาจจะค่อนข้างไม่ค่อยพร้อมนักในปีนี้ เนื่องจากภาระกิจที่ต้องรับผิดชอบมากขึ้นในมหาวิทยาลัย ทำให้ไม่สามารถทุ่มเทได้เต็มที่ วารสารในระยะหลังอาจจะออกได้ไม่ตรงเวลาดังที่ผ่านมา คงต้องทบทวนแนวทางบริหารจัดการ การประชาสัมพันธ์ให้พวกเราช่วยส่งเรื่องมาตีพิมพ์กันมากขึ้น

ขอเชิญชวนทุกท่านที่ส่งผลงานวิจัยมานำเสนอ ไม่ว่าจะอยู่ในรูปโปสเตอร์หรือนำเสนอในที่ประชุม ซึ่งจะมีเพียงบทความย่อตีพิมพ์อยู่ในวารสารฉบับ Proceeding นี้ ได้กรุณาส่งผลงานของท่านที่เตรียมขึ้นอย่างสมบูรณ์ (full paper) มาลงตีพิมพ์ในวารสาร Thai Journal of Pharmacology นี้อีกครั้งหนึ่งในรูปของนิพนธ์ต้นฉบับ รูปแบบของการเตรียมต้นฉบับจะอยู่ใน Instruction for Authors ของวารสารฉบับนี้

ขอขอบพระคุณเพื่อนร่วมงานทุกท่านที่พยายามติดตามและรวบรวมบทความประกอบคำบรรยายและอภิปราย ขอบพระคุณวิทยากรทุกท่านที่สละเวลาเขียนและส่งบทความมาให้ ถึงแม้ว่าจะรวบรวมได้ไม่หมด ขอขอบคุณ อ.ดร. ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม บรรณาธิการร่วม ที่ให้ความช่วยเหลือและสนับสนุนการจัดทำ Proceedings โดยไม่จำเป็นต้องมีตำแหน่งหน้าที่ใดๆ ในการจัดประชุมวิชาการครั้งนี้ ขอขอบคุณทุกท่านที่สนับสนุนด้านกำลังใจ และขอบพระคุณสปอนเซอร์ต่างๆที่ช่วยให้การประชุมครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยดี ดิฉันหวังว่า Proceedings ฉบับนี้คงมีส่วนช่วยให้การประชุมครั้งนี้บรรลุจุดมุ่งหมาย และเป็นสื่อกลางที่ช่วยให้สมาชิกที่พลาดการประชุมครั้งนี้ได้มีโอกาสรับรู้กิจกรรมของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยในปีนี้

รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

บรรณาธิการ

รายงานสรุปผลการดำเนินงานของ สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ประจำปี 2543-2544

ตามที่นายกสมาคมฯได้รับหน้าที่ เมื่อ 27 มีนาคม 2543 บัดนี้ผ่านมาเกือบ 1 ปีแล้ว ขอรายงานผลงานที่ดำเนินการไปแล้ว และงานที่จะทำต่อไป ดังนี้

1. การแต่งตั้งกรรมการสมาคม ได้เรียนเชิญ/ขออนุมัติผู้บังคับบัญชา/ส่งเรื่องขอรับรอง การแต่งตั้งกรรมการสมาคมขึ้นใหม่ จากกองบัญชาการตำรวจสันติบาล และได้รับจดทะเบียนจากนายทะเบียนสมาคมประจำกรุงเทพมหานครแล้ว ทะเบียนเลขที่ จ.1831/2543 ลงวันที่ 16 พ.ค.2543
2. การดำเนินงานของคณะกรรมการฯ ได้มีการประชุมคณะกรรมการสมาคมแล้ว 6 ครั้ง และมีการดำเนินงานสืบเนื่องต่าง ๆ ดังนี้
 - 2.1 สรุปการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 22 เมื่อ 27-28 มี.ค. 2543 มีสมาชิกและผู้สนใจเข้าร่วมประชุม 180 คน มีรายรับจากการประชุม 343,580.- บาท รายจ่าย 156,763.- บาท รายรับมากกว่ารายจ่าย 186,817.- บาท ซึ่งเมื่อรวมกับบัญชีเงินฝากธนาคารตามงบดุลเมื่อ 31 ธ.ค. 2542 แล้ว สมาคมฯ มีเงินยกมา 1.64 ล้านบาท
 - 2.2 พิจารณาแผนการดำเนินงานปี 2543-2545 แบ่งเป็น 4 กลุ่มกิจกรรมใหญ่ คือ
 - 1) กิจกรรมเพื่อความสัมพันธ์ระหว่างสมาชิกและความสัมพันธ์กับองค์กรอื่นๆ ได้แก่ งานทะเบียน งานจุลสาร และ home page หรือเว็บของสมาคม
 - 2) กิจกรรมเพื่อพัฒนาความรู้ความสามารถของสมาชิก เช่น การจัดบรรยายพิเศษ การสัมมนา ประชุมปฏิบัติการ การสนับสนุนการวิจัย การให้รางวัล การนำเสนอผลงาน และการตีพิมพ์ผลงานในวารสารของสมาคม เป็นต้น
 - 3) กิจกรรมเพื่อบริการทางวิชาการต่อสังคม เช่น การจัดทำหนังสือ วารสารเภสัชวิทยา แจกจ่ายตามหน่วยงานและห้องสมุด การวิจัยหรือศึกษาปัญหาเฉพาะเรื่อง เพื่อแก้ปัญหาหรือเพื่อการพัฒนาประเทศ
 - 4) กิจกรรมเพื่อประสานงานกับนักวิทยาศาสตร์และองค์กรต่างประเทศ เช่น การแลกเปลี่ยนอาจารย์/นักวิจัย การวิจัยร่วมกัน และการเข้าร่วมประชุมกับองค์กรนานาชาติ เป็นต้น
 - 2.3 แต่งตั้งอนุกรรมการดำเนินการเกี่ยวกับเว็บไซต์ของสมาคมซึ่งมี พ.อ.หญิงนิสา-มณี สัตยาบัน รับเป็นประธาน มอบนโยบายการดำเนินงานและงบประมาณสนับสนุน (ประมาณ 30,000.- บาทต่อปี) ซึ่งการจัดทำเว็บไซต์ของสมาคมนี้ได้ดำเนินการก้าวไปหลายขั้นตอนแล้ว ดังบทความแนะนำที่ อ. นิสาณัติ สรุปไว้ในจุลสารฯ

2.4 การจัดทำจุลสารของสมาคม ซึ่งหลายปีก่อนเคยพิมพ์ปีละหลายฉบับ แต่ที่ผ่านมาเมื่ออุปสรรคมากจึงชะงักไปบ้าง คณะกรรมการฯ เห็นว่าควรจัดพิมพ์อย่างประหยัดในรูปจดหมายข่าว เพื่อวัตถุประสงค์หลักคือการแจ้งข่าวของสมาคมให้สมาชิกได้รับทราบ อาจมีเกร็ดความรู้ต่างๆบ้าง (ถ้ามี) ได้จัดทำแล้ว 3 ฉบับ และจะพยายามพิมพ์ส่งสมาชิกให้บ่อยที่สุดเท่าที่จะทำได้

2.5 การจัดทำวารสารเภสัชวิทยา มีการปรับเปลี่ยนคณะบรรณาธิการบ้างเล็กน้อย โดยบรรณาธิการเดิม ซึ่งทำงานมีประสิทธิภาพมาก สมาชิกทุกท่านคงได้รับทราบจากวารสารโดยตรงแล้ว ใครที่ไม่ได้รับกรุณาแจ้งที่คณะบรรณาธิการ

2.6 กิจกรรมบรรยายพิเศษ จัดไปแล้ว 1 ครั้ง เมื่อ 18 ก.ย. 2543 โดย Prof. David C.Y. Kwan จากมหาวิทยาลัย McMaster เป็นเรื่องเกี่ยวกับ free radical ที่มีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหลอดเลือด และแนวทางการพัฒนาที่มีผลต่อระบบเหล่านี้ นอกจากการบรรยายแล้วยังมีการปรึกษาแนวทางให้ความร่วมมือที่น่าสนใจ ซึ่งอาจมีสมาชิกที่สนใจได้ไปฝึกศึกษาที่ McMaster ในโอกาสต่อไป

2.7 โครงการการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสมุนไพร เป็นโครงการที่นายกฯ นำเสนอในนามของสมาคมฯ เพื่อขอรับทุนจากกระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี โครงการดังกล่าวได้รับอนุมัติทุน และนำเงินเข้าบัญชีสมาคมแล้ว 161,200.- บาท จะดำเนินการศึกษาข้อมูลและจัดประชุมสัมมนา เพื่อสรุปรายงานส่งกระทรวงฯ ภายใน สิงหาคม 2544 (การสัมมนาหัวข้อนี้จะจัดเป็นส่วนหนึ่งของการประชุมประจำปีของสมาคมใน 21 มีนาคม 2544) ผู้ที่สนใจจะช่วยเหลือในการประเมินสมุนไพรชนิดใด กรุณาติดต่อ อ.บพิตร (โทร. 2458272) หรือ อ. นงลักษณ์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ ม.มหิดล (โทร. 6448677-91)

2.8 การดำเนินการเกี่ยวกับเรื่อง phenylpropanolamine (PPA) สมาชิกส่วนมากคงได้รับทราบข้อมูลที่กระทรวงสาธารณสุขได้มีคำสั่งให้เพิกถอนตำรับยาที่มีสารพีพีเอทุกตำรับภายในเดือนมิถุนายน 2544 นี้แล้ว สมาชิกสมาคมหลายท่านได้สอบถามว่าสมาคมจะดำเนินการในเรื่องนี้อย่างไรบ้าง ที่ประชุมคณะกรรมการบริหารสมาคม เมื่อ 15 ธ.ค. 2543 มีมติให้นายกสมาคมรวบรวมข้อมูล เรียบเรียงข้อคิดเห็น เวียนให้กรรมการแก้ไข แล้วส่งข้อคิดเห็นถึงเลขาธิการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งได้ส่งไปเมื่อ 21 ธ.ค. 2543 ดังข้อมูลที่ได้ตีพิมพ์ไว้ในจดหมายข่าวสมาคมฯ ฉบับที่ 1/2544 หลังจากนั้น 3 สัปดาห์ คณะกรรมการสาธารณสุข วุฒิสภา ได้เชิญนายกสมาคมฯ ไปให้ข้อมูลทางวิชาการ นายกฯ จึงเรียบเรียงข้อมูลและข้อคิดเห็นเพิ่มเติม และได้ส่งตีพิมพ์ในวารสารเภสัชวิทยาเล่มที่ 3/2543 ซึ่งสมาชิกฯ คงจะได้รับแล้ว ทั้งหมดนี้คือการดำเนินการในนามของสมาคมฯ หากมีผลกระทบต่องสังคม และมีผลย้อนกลับต่อสมาคมฯ อย่างไร ในฐานะนายกสมาคมฯ ยินดีน้อมรับและรับฟังข้อคิดเห็นเพิ่มเติมจากสมาชิกตลอดเวลา

2.9 การประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 23 คณะกรรมการสมาคมฯ มีมติให้ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น รับเป็นเจ้าภาพดำเนินการจัดการประชุม

โดยได้เรียนเชิญ รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย เป็นประธานจัดการประชุม ซึ่งได้ดำเนินการด้านการขอ
อนุมัติ การแต่งตั้งกรรมการฝ่ายต่างๆ หลังจากนั้น การดำเนินการต่างๆ จะอยู่ที่ทางขอนแก่น
เกือบทั้งหมด โดยมี อ.ชัยชาญ จากเชียงใหม่ยังเป็นหลักสำคัญในการขอรับการสนับสนุนจาก
บริษัทห้างร้านต่างๆ และ อ.สุพัตรา จากสัตวแพทย์จุฬา อ.ลัดดาวัลย์ จาก มศว. เป็นหลักสำคัญ
ในการจัดทำเอกสารวารสารฯ เล่ม Proceeding

2.10 ข่าวนั้นๆ ที่จะเรียนให้สมาชิกรับทราบ คือข่าวการเสียชีวิตของเลขาธิการ
สมาคม พ.อ.หญิงอรพินท์ รัตนจันทร์ เมื่อ 2 ต.ค.2543 พระราชทานเพลิงศพแล้วเมื่อ 8 ต.
ค.2543 นายกสมาคมฯ ได้เสนอให้ พ.อ.รศ.ดร.ชัยณรงค์ เชิดชู สมาชิกหมายเลข 044 รับทำ
หน้าที่เลขาธิการสมาคมแทน และจะขอการรับรองจากสมาชิกในการประชุมประจำปีของสมาคม
ต่อไป

2.11 กิจกรรมด้านความสัมพันธ์กับองค์กรอื่นที่ดำเนินการอยู่ คือการสมัครเป็น
สมาชิกสภาสมาคมวิทยาศาสตร์ฯ (สสวท) ซึ่งจะทำให้เราได้รับข้อมูลข่าวสารและสามารถเข้า
ร่วมกิจกรรมต่างๆ ของสภาฯ และสมาคมอื่นๆ ได้ต่อไป

2.12 ด้านการเงินของสมาคม สมาชิกฯ สามารถตรวจสอบได้จากบัญชีงบการเงินที่
แจกจ่ายในการประชุม

2.13 ด้านการรับสมัครใหม่และทะเบียนสมาชิก ขณะนี้ (ก.พ. 44) มีสมาชิกตลอด
ชีพของสมาคมเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนประมาณ 400 คนแล้ว และกำลังปรับปรุงแก้ไขทำเนียบสมาชิก
ให้ถูกต้องที่สุดอยู่ เพื่อที่จะได้พิมพ์ฉบับสมบูรณ์ แจกจ่ายทุกท่านต่อไป

บพิตร กลางกัลยา
นายกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
ผู้สรุปรายงาน

กำหนดการประชุมวิชาการและประชุมสามัญประจำปีครั้งที่ 23 สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วันที่ 21-23 มีนาคม 2544

**ณ ห้องประชุม 1 อาคารเรียนรวม คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
อ. เมือง จ. ขอนแก่น**

วันพุธ ที่ 21 มีนาคม 2544

08.00-09.00 ลงทะเบียน

09.00-09.20 พิธีเปิด

09.20-10.30 ปาฐกถาพิเศษ ดร.จิรวัฒน์ สดางศ์วิวัฒน์ "The Endothelin System as a
Therapeutic Target in Heart Failure" โดย Prof. G.G. Gray (PL1)

10.30-10.45 พักรับน้ำ

10.45- 12.00 ปาฐกถา 1 : Neurotoxins : From Basic to Clinical Applications
ศ.นพ.สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ (PL2)
รศ.ดร.จินตนา สัตยาภัย (PL3)

12.00-13.00 อาหารกลางวัน

13.00-14.15 อภิปราย 1: Natural Products as Drugs : Evaluation of Efficacy and Safety
รศ.ดร.จุฑามาศ สัตยาวิวัฒน์ (SY1)
ดร.ฉลอง เลาจริยกุล (SY2)
รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล (SY3)

14.15-16.15 Oral Presentation / พักรับน้ำ

16.15-17.30 อภิปราย 2: Natural Products for Health and Beauty: Facts or Myths
รศ.ดร.อัมพวัน อภิสริยะกุล
ผศ.ดร.ชยันต์ พิเชียรสุนทร (SY4)
นพ.ดนุ เกษรศิริ

18.00-22.00 Welcome Dinner

วันพฤหัสบดีที่ 22 มีนาคม 2544

- 08.30-09.45 ปาฐกถา 2 : Cellular Signal Transduction Systems as the (Novel) Drug Targets
ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี
- 09.45-10.30 Poster Presentation
- 10.30-10.45 พัก-น้ำชา
- 10.45-12.00 อภิปราย 3 : Drug Evaluation I (Lipid Lowering Drugs and Cardiovascular System)
ศ.นพ.ปิยทัศน์ ทศนาวิวัฒน์
รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ (SY5, SY6)
ผศ.ดร.พัชรวิทย์ ปั่นเหน่งเพชร
- 12.00-13.00 พัก-อาหารกลางวัน
- 13.00-14.15 อภิปราย 4 : Drug Evaluation II (Antidiabetic Drugs)
ผศ.นพ.สมพงษ์ สุวรรณลัยกร (SY7)
สพญ.ดร.ศรินทร์ หยิบโชคนันต์ (SY8)
พ.อ.หญิงสุเพ็ญ ภักธิกิจวานิช (SY9)
- 14.15-15.30 อภิปราย 5 : Bioinformatics in Drug Development
ผศ.ดร.จิราภรณ์ อังวิทยาธร (SY10)
รศ.ดร.สุรศักดิ์ วงศ์รัตนชีวิน (SY11)
รศ.ดร.วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์
- 15.30-15.45 พัก-น้ำชา
- 15.45-17.00 อภิปราย 6 : Drug Evaluation III (Nootropic Drugs)
รศ.ดร.จุฑามณี สุทธิสีสังข์
รศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า (SY12)
รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา (SY12)
- 17.00-18.00 ชมมหาวิทยาลัยขอนแก่นและบึงแก่นนคร
- 18.30-22.00 Dinner Party

วันศุกร์ที่ 23 มีนาคม 2544

- 08.30-09.30 ประชุมธุรการของสมาคมฯ
- 09.30-10.45 สัมมนากลุ่มย่อยตามความสนใจ
- 10.45-11.00 พัก-น้ำชา
- 11.00-11.30 พิธีมอบรางวัล Oral/Poster Presentation Awards
- 11.30-12.00 พิธีปิด

รายนามวิทยากร
การประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
21-23 มีนาคม 2544

Prof. G.G. Gray	Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Division of Biomedical and Clinical Laboratory Sciences, George Square, Edinburgh EH8 9XD, Scotland, UK
ศ.นพ.สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.จินตนา สัตยาชัย	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.จุฬามาศ สัตยาวิวัฒน์	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ดร.ฉลอง เลาเจริญกุล	บริษัทผลิตภัณฑ์สมุนไพรไทย จำกัด
รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
รศ.ดร.อัมพวัน อภิสริยะกุล	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
ผศ.ดร.ชยันต์ พิเชียรสุนทร	คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
นพ.ดนุ เกษรศิริ	คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ศ.นพ.ปิยทัศน์ ทัศนาวินัย	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
ผศ.ดร.พัชรวิทย์ ปั่นเหน่งเพชร	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
ผศ.นพ.สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร	ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
สพญ.ดร.ศิรินทร หยิบโซคอนันต์	ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.อ.หญิงสุเพ็ญ ภักธกิจวานิช

ผศ.ดร.จิราภรณ์ อังวิทยาธร

รศ.ดร.สุรศักดิ์ วงศ์รัตนชีวิน

รศ.ดร.วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์

รศ.ดร.จุฑามณี สุทธิสีสังข์

รศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกล้า

ภาควิชาปาราสิตวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระ
มงกุฎเกล้า

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย
ขอนแก่น

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย
มหิดล

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย
ขอนแก่น

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระ
มงกุฎเกล้า

ประธานและกรรมการประกวดการนำเสนอผลงาน

รศ.ดร. ชัยชาญ แสงดี

รศ.ดร. วงศ์วิวัฒน์ ทศนียกุล

รศ.พ.อ.ดร. ชัยณรงค์ เชิดชู

PL1 THE ENDOTHELIN SYSTEM AS A THERAPEUTIC TARGET IN HEART FAILURE

Gillian A Gray

Centre for Cardiovascular Science, University of Edinburgh, Division of Biomedical and Clinical Laboratory Sciences, George Square, Edinburgh EH8 9XD, Scotland, UK

ABSTRACT

Chronic heart failure (CHF) is common condition in Western countries, often resulting from coronary artery disease and hypertension. Both of these risk factors are increasing in prevalence in developing Eastern countries and it is expected that this will be followed by an increased incidence of CHF. Although there have been many recent developments in the treatment of CHF, including the introduction of angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-adrenoreceptor blocking agents and aldosterone receptor antagonists, this remains a disabling and fatal condition. Several new therapeutic targets are emerging in CHF and among the most promising is the endothelin system. Endothelin-1 (ET-) is a potent vasoconstrictor peptide, primarily produced by the vascular endothelium. ET-1 is also a potent co-mitogenic factor and modulates natriuresis, making it a potentially important player in the progression of CHF. Infact plasma levels of ET-1 and of its precursor peptide big ET-1 are increased in line with the severity of this disease. The effects of ET-1 are mediated by 2 receptor subtypes ET_A and ET_B, and early trials indicate that antagonists of these receptors are beneficial in CHF. This lecture will cover the mechanisms of ET-1 in CHF, and discuss receptor blockade and inhibition of synthesis as potential modes of treatment in CHF.

PL2 CLINICAL APPLICATIONS OF BOTULINUM TOXIN

ศ.นพ.สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

E-mail: suthip-j@md.kku.ac.th

บทนำ

โบทูลินัม ทอกซินเป็น neurotoxin ซึ่งสร้างโดยเชื้อแบคทีเรีย *Clostridium botulinum* เป็นทอกซินที่มีฤทธิ์รุนแรงที่สุดเมื่อฉีดต่อน้ำหนักโมเลกุล มีผลทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงโดยออกฤทธิ์ลดการหลั่ง acetylcholine ที่ neuromuscular junction & autonomic n. ending

โบทูลินัม ทอกซินทำให้เกิดโรค botulism ในคนโดยการรับประทานอาหารที่มีโบทูลินัม ทอกซินนี้อยู่ อาการสำคัญคือ ปากแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน ตามัว มองเห็นภาพซ้อน กลืนลำบาก อ่อนแรงตามบริเวณต่างๆ เช่น กล้ามเนื้อกลอกตา กล้ามเนื้อแขน ขา และบางรายอ่อนแรงมากจนเกิดภาวะการหายใจล้มเหลว นอกจากนี้ยังมีอาการของระบบประสาทอัตโนมัติร่วมด้วย ตั้งแต่ปี พ.ศ.2520 เป็นต้นมา โบทูลินัม ทอกซินได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาอย่างกว้างขวาง ในผู้ป่วยที่มีอาการเคลื่อนไหวหรือกล้ามเนื้อเกร็งผิดปกติ ซึ่งพบว่าได้ผลดีมาก เช่น โรค dystonia โรคตากะปริบ (blepharospasm) โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก (hemifacial spasm) เป็นต้น นับว่าเป็นความก้าวหน้าครั้งสำคัญครั้งหนึ่งในการรักษาโรคที่รักษาไม่ได้ในอดีต ให้กลายเป็นโรคที่รักษาได้ ในปัจจุบัน นอกจากโรคทางจักษุวิทยา ประสาทวิทยาแล้ว ขณะนี้ได้มีการนำทอกซินไปใช้รักษาโรคอื่นๆ อีก เช่น โรคทางเดินอาหาร โรคผิวหนัง เป็นต้น

ประวัติความเป็นมา

ในช่วงปี พ.ศ.2513 Alan Scott แห่งสถาบัน Smith-Kettlewell, Institute of Visual Sciences ที่เมืองซานฟรานซิสโก ประเทศสหรัฐอเมริกา เป็นคนแรกที่มีแนวคิดนำสารโบทูลินัม ทอกซินมาใช้รักษาผู้ป่วยและเป็นผู้บุกเบิกการนำสารโบทูลินัม ทอกซินมาใช้ในการรักษาอาการตาเหล่ (strabismus) เนื่องจากการรักษาโดยการผ่าตัดยังไม่ค่อยได้ผลดี และอาจต้องผ่าตัดซ้ำ จึงเกิดความคิดว่าน่าจะนำสารบางอย่างมาฉีดเข้ากล้ามเนื้อมัดที่ตึงเพื่อให้เกิดความสมดุลขึ้น

ในระยะปี พ.ศ.2515 Scott ได้ทำการศึกษาผลของโบทูลินัม ทอกซินในลิงอย่างละเอียด ตีพิมพ์ผลการวิจัยในปี พ.ศ.2516 ซึ่งจากงานนี้ทำให้ทราบว่าผลของโบทูลินัม ทอกซินทำให้กล้ามเนื้ออ่อนแรงลงเฉพาะมัดที่ฉีด ไม่มีผลต่อส่วนอื่นของร่างกาย ซึ่งน่าจะนำไปรักษาอาการตาเหล่ และโรคตากะปริบได้ ข้อดีอื่น ๆ ของโบทูลินัม ทอกซินคือ มีความจำเพาะออกฤทธิ์เฉพาะที่ neuromuscular junction ไม่เกี่ยวข้องกับส่วนของประสาทรับรู้ ออกรู้อยู่ได้นาน ระยะเวลาที่กล้ามเนื้ออ่อนแรงจนกลับมาปกติใช้เวลาประมาณ 6 เดือน และได้เริ่มนำสารนี้มาใช้ในมนุษย์

เป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2520 ต่อมาได้รายงานผลการใช้รักษาตาเหล่เป็นครั้งแรกในวารสาร Ophthalmology ในปี พ.ศ.2523² และรายงานอีกครั้ง 1 ปีต่อมา³ หลังจากนั้นได้มีการนำโบ툴ูโนม ทอกซินนี้มาใช้ในโรคต่าง ๆ เพิ่มมากขึ้น

ผลต่อกล้ามเนื้อ

ผลต่อกำลังของกล้ามเนื้อ

โบ툴ูโนม ทอกซินทำให้กล้ามเนื้ออ่อนกำลังลงเล็กน้อย แต่ไม่อ่อนกำลังทั้งหมด จึงสามารถนำมาใช้รักษาได้ดีในโรคที่มีการเกร็ง มีการเคลื่อนไหวผิดปกติ หรือเคลื่อนไหวมากเกินไป มีหลักฐานว่า โบ툴ูโนม ทอกซินจับตัวเป็นปริมาณมากใน nerve terminal ที่ active ที่สุด⁴ ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อที่ทำให้เกิดการเคลื่อนไหวผิดปกติ กล้ามเนื้อนั้นอ่อนกำลังลงทำให้อาการดีขึ้น

กลไกของการได้ผลจากการรักษา

Geller และคณะ⁵ พบว่าผลการรักษาจากโบ툴ูโนม ทอกซิน เกิดจากการอ่อนกำลังของกล้ามเนื้อ และได้ผลการรักษาตรงเท่าที่เกี่ยวกับการอ่อนกำลังและยังตรวจพบว่ามีคามผิดปกติของสรีรวิทยา ไฟฟ้ากล้ามเนื้อในขณะที่อาการทางคลินิกไม่พบการกระตุก ส่วนกล้ามเนื้อที่ไม่รับการฉีดยังมีการกระตุกอยู่ synkinesia ยังคงมีอยู่หลังการฉีดยา ดังนั้นการที่ฉีดยาแล้วได้ผลควรเกิดจากผลที่ทำให้เกิดกล้ามเนื้ออ่อนกำลังมากกว่าอย่างอื่น

แหล่งผลิตยา

ยาโบ툴ูโนม ทอกซินชนิด A ในปัจจุบันมีการผลิตมาจาก 2 แหล่งคือ

1. Botox[®] เป็นโบ툴ูโนม ทอกซินที่ผลิตในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยบริษัท Allergan ได้รับการจดทะเบียนยาแล้วในประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศอังกฤษ และประเทศไทย มีการใช้แพร่หลาย

2. Dysport[®] ผลิตในประเทศอังกฤษ โดยบริษัท Speywood Pharmaceuticals ใช้แพร่หลายในยุโรป สำหรับประเทศไทยได้นำเข้ามาทำวิจัยตั้งแต่ปี พ.ศ.2532⁵⁰ ได้รับการจดทะเบียนยาในประเทศไทยวันที่ 25 ตุลาคม 2543 และมีใช้ในประเทศสิงคโปร์ ประเทศฮ่องกง

การใช้โบ툴ูโนม ทอกซินทางคลินิก

โบ툴ูโนม ทอกซิน ได้มีการนำมาใช้รักษาอาการตาเหล่ (Strabismus) เป็นภาวะแรก ซึ่งในเวลาต่อมาได้นำมาใช้รักษาโรคระบบประสาทอย่างกว้างขวางโดยเฉพาะโรคที่มีการเคลื่อนไหว หรือกล้ามเนื้อเกร็งผิดปกติ ซึ่งพบว่าได้ผลดี สมาคมและสถาบันการแพทย์หลายแห่งให้การยอมรับและแนะนำให้ใช้ในการรักษาโรคต่าง ๆ⁶

ข้อดีของการใช้ยานี้คือ

1. ไม่ต้องเสี่ยงกับการดมยาสลบ การรักษาไม่เกี่ยวข้องกับส่วนหนึ่งส่วนใดของสมอง
2. สามารถปรับปริมาณยาตามความรุนแรงของโรคหรือตามความต้องการของผู้รักษาได้
3. มีผลข้างเคียงเล็กน้อยและเป็นชั่วคราว
4. ได้รับการยอมรับในการรักษามาก เนื่องจากมีความสะดวกและสามารถทำได้ทั้งที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอก
5. ไม่มีความเจ็บปวดแต่ประการใด
6. ไม่มีผลข้างเคียงต่อระบบอื่น ๆ ของร่างกาย

ข้อด้อยได้แก่

1. ผลดีจากการรักษาอยู่ได้ไม่นาน ประมาณ 3-4 เดือน
2. อาจมีอาการอ่อนกำลังของกล้ามเนื้ออื่นที่ไม่ต้องการ
3. อาจเกิดภูมิคุ้มกัน (antibody) ต่อทอกซิน
4. ราคาแพง

นอกจากใช้ในการรักษาโรคระบบประสาทแล้วข้อบ่งชี้ในทางคลินิกได้ขยายเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เช่น โรคทางเดินอาหาร โสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา orthopedics และในด้านความสวยความงาม ในสหรัฐ Botox[®] ได้รับการขึ้นทะเบียนกับคณะกรรมการอาหารและยาเมื่อปี พ.ศ.2532 ในประเทศอังกฤษ Dysport[®] ขึ้นทะเบียนในปี พ.ศ.2534 ส่วนในประเทศไทย Botox[®] ได้รับการจดทะเบียนเมื่อวันที่ 19 มกราคม พ.ศ.2539 และ Dysport[®] ได้รับการจดทะเบียนเมื่อวันที่ 25 ตุลาคม 2543

การใช้รักษาโรคระบบประสาท

โบทูไลนัม ทอกซิน เริ่มต้นนำมาใช้ในการรักษาโรคทางจักษุวิทยา ต่อมาได้มีการนำมาใช้ในโรคประสาทวิทยา เช่น โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก โรคตากะปริบ spasticity เป็นต้น ลักษณะสำคัญของโรคที่ใช้ยานี้ได้ผลมักเป็นโรคที่มีการเกร็งหรือกระตุกของกล้ามเนื้อมากเกินปกติ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

Dyskinesia

ก.ญ.-เป็นโรค

โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก⁷

ภาวะการเคลื่อนไหวตัวกันของกล้ามเนื้อใบหน้า (facial synkinesia)

อาการตาเขม่น (benign eyelid twitching)

Tics

อาการสั่น (tremor : เสี่ยง⁸ ศีรษะ แขน ขา^{9, 10})

Dystonia

โรคตากะปริบ¹¹

Cervical dystonia (spasmodic toricollis^{12, 13, 14, 15})

Spasmodic dysphonia

Oromandibular dystonia¹⁶

Occupational cramps (writer's cramps^{17, 18, 19})

อื่น ๆ

Rigidity²⁰

Spasticity^{21, 22, 23, 24, 25, 26}

Cerebellar tremors²⁷

Stiff-person syndrome²⁸

Bruxism²⁹

Migraine prevention³⁰

ตะคริว (cramps)³¹

Detrusor sphincter dyssynergia

Drooling saliva³²

การใช้รักษาโรคทางเดินอาหาร

Achalasia

Achalasia คือภาวะที่ lower esophageal sphincter ไม่คลายตัวทำให้เกิดอาการกลืนลำบาก Pasricha และคณะในปี 2538³³ ได้ใช้โบทูลินัม ทอกซิน ในการรักษา achalasia โดยฉีด 4 จุดเข้าที่ lower esophageal sphincter ในผู้ป่วยจำนวน 10 ราย พบว่า 7 รายอาการหายไป ต่อมาได้มีการทำ double-blind placebo-controlled พบว่าได้ผลอย่างชัดเจน ได้ผลยาวนาน 6 เดือน Cuilliere และคณะรายงานผู้ป่วย 55 ราย ฉีดยา intrasphincteric injection พบว่าได้ผลดี อาการดีขึ้นในจำนวน 60% เป็นเวลา 6 เดือน ในขณะนี้เชื่อว่าโบทูลินัม ทอกซิน กำลังจะกลายเป็นการรักษาที่ดีและปลอดภัย โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการทำการรักษาแบบ invasive³⁴ จากการศึกษาโดย Annese และคณะในปี 2543 ศึกษาโดยทำเป็น multicentre randomized study ผู้ป่วย 118 ราย พบว่าผู้ป่วยได้รับยาแบบ 100 หน่วย 2 ครั้งห่างกัน 1 เดือน ได้ผลในการรักษาดีที่สุด ผู้ป่วย 68% ยังได้ผลจากการฉีดทอกซิน ในระยะเวลา 12 เดือน³⁵

toxin ฉีด sphincter → weak.

Anal sphincter disorders

Maria และคณะในเดือนมกราคม 2541³⁶ ได้ตีพิมพ์งานวิจัยการศึกษาด้วยวิธี double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วย chronic anal fissure จำนวน 30 ราย ฉีดยา โบทูไลนัม-ทอกซิน 20 หน่วย เข้าที่ internal anal sphincter เทียบกับการฉีด saline พบว่ากลุ่มที่ฉีดโบทูไลนัมทอกซิน ได้ผลอย่างชัดเจน

การใช้รักษาโรคผิวหนัง

การรักษา focal hyperhidrosis

Focal hyperhidrosis เป็นภาวะที่มีอาการเหงื่อออกที่ฝ่ามือ ฝ่าเท้า หรือรักแร้ อาการที่ฝ่ามือทำให้เหมือนกับผู้ป่วยตื่นเต้น ขาดความน่าเชื่อถือ ทำให้จับสิ่งของได้ไม่แน่น กระดาษเปียก Schnider และคณะ ในปี 2540³⁷ ได้ศึกษาการใช้ Dysport[®] ในการรักษาผู้ป่วยจำนวน 11 คน โดยวิธี double-blind เป็นคนแรก ทำการฉีดทอกซิน 120 หน่วยแบ่งฉีดเป็น 6 จุดที่มีมือข้างหนึ่ง โดยเปรียบเทียบกับฉีดด้วย saline ที่มีมืออีกข้าง วัดผลด้วยการใช้ Ninhydrin sweat tests พบว่าที่เหงื่อลดลง 26%, 26%, 31% ที่ 3, 8, 13 สัปดาห์ เมื่อใช้ subjective assessment เหงื่อลดลง 38%, 40%, 61% ตามลำดับ Naumann และคณะ³⁸ ในปี 2541 ฉีดในผู้ป่วย focal hyperhidrosis ที่รักแร้ ฝ่ามือ ฝ่าเท้า ใช้น้ำยา 3 หน่วยต่อ 4 ตร.ซม. วัดผลด้วย Minor iodine-starch test ได้ผลทุกราย ไม่พบว่ามี recurrent ในระยะเวลา 5 เดือน ใน Solomon และ Hayman ในปี 2543 รายงานการใช้ทอกซินในผู้ป่วย 20 ราย ที่มีเหงื่อออกมากที่ฝ่ามือและนิ้ว พบว่าทำให้เหงื่อลดลงได้นานถึง 12 เดือน³⁹

การรักษา recurrent gustatory sweating (Frey syndrome)

Frey syndrome คือกลุ่มอาการที่ประกอบด้วย การมีเหงื่อออกและ flushing ที่ผิวหนัง แก้ม หน้าผาก และบริเวณ submandibular เหงื่อออกเกิดขึ้นขณะรับประทานอาหาร เกิดตามหลังการผ่าตัดต่อมน้ำลาย parotid, radical neck dissection, diabetic neuropathy อุบัติการณ์ตามหลังการผ่าตัดต่อมน้ำลาย parotid ออกอาจสูงถึง 100% เกิดตามหลังการผ่าตัดประมาณ 6 เดือน ที่มีรายงานการรักษาด้วย โบทูไลนัม ทอกซิน ได้ผลถึง 100% ได้ผลนานอาจถึง 12 เดือน Drobik et al⁴⁰ เป็นคนแรกที่ใช้รักษาในกลุ่มอาการนี้ในปี 2538 ต่อมา Bjerkhoel⁴¹ ในปี 2540 ศึกษาผู้ป่วย 31 ราย การฉีด 0.5 หน่วย ต่อ 1 ตร.ซม. หรือฉีด 2.5 หน่วย ต่อ ตร.ซม. จำนวน 31 ราย เฉลี่ยใช้น้ำยา 37.7 หน่วย ประเมินการมีเหงื่อออกด้วย Minor's starch test ได้ผล 30 จาก 31 ราย Naumann และคณะในปี 2540⁴² รายงานการรักษา Frey syndrome จำนวนผู้ป่วย 45 ราย ฉีด 1-2 หน่วย ต่อ 2.25 ตร.ซม. พบว่าได้ผลทุกราย ได้ผลเกิน 6 เดือน ใช้น้ำยาเฉลี่ย 21.1 หน่วย ต่อราย Laskawi และคณะ⁴³ รายงานผู้ป่วย 19 ราย พบว่าทุกรายได้ผล ได้ผลนานถึง 17.3 เดือน Laccourreye⁴⁴ ในปี 2542 รายงานผู้ป่วย Frey syndrome จำนวน 33

ราย พื้นที่ใบหน้าที่มี gustatory sweating เป็นเฉลี่ย 49 ตร.ซม. ใช้ Botox เฉลี่ย 86 หน่วย ได้ผลดีขึ้นถึงร้อยละ 70 Dulguerou และคณะในปี 2543⁴⁵ รายงานผู้ป่วย 15 ราย โดยฉีดโบทูลินัม ทอกซิน 5 หน่วยต่อ 1 ตร.ซม. พบว่าได้ผล 100% ในสถานปัจจุบันการใช้ใน Frey syndrome ได้ผลดีมาก

เพิ่มขนาด ถัดมา → ↓ secretin

การใช้รักษา Pain syndrome

Porta ในปี 2543⁴⁶ ได้ศึกษาเปรียบเทียบการใช้ โบทูลินัม ทอกซิน กับการใช้ methylprednisolone ฉีดใน myofascial pain syndrome และ pain จาก chronic muscle spasm พบว่าในกลุ่มที่ได้โบทูลินัม ทอกซิน จะสามารถลดอาการปวดได้มากและนานกว่าอีกกลุ่ม

หลักการใช้โบทูลินัม ทอกซิน

1. การชี้แจงต่อผู้ป่วย ควรชี้แจงให้ผู้ป่วยเข้าใจเรื่องการรักษาอย่างชัดเจนถึงผลดีและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น
2. การประเมินอาการทางคลินิกและการวินิจฉัยก่อนฉีดทอกซินผู้ป่วยทุกรายควรได้รับการประเมินและตรวจดูให้แน่ชัดว่าวินิจฉัยถูกต้องและเหมาะสมกับข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยโบทูลินัม ทอกซิน
3. การบันทึกความรุนแรงของอาการ ควรประเมินอาการ ความรุนแรงของโรค แล้วบันทึกไว้เพื่อใช้ติดตามผลการรักษา
4. การปรับเปลี่ยนการฉีด โดยทั่วไปการฉีดโบทูลินัม ทอกซินไม่ได้ฉีดเหมือนกันทุกราย จำเป็นต้องเปลี่ยนแปลงไปตามอาการของผู้ป่วยแต่ละรายและเปลี่ยนแปลงตามผลการฉีดครั้งก่อนหน้า เพื่อให้ได้ผลดีที่สุด
5. การกำหนดตำแหน่งฉีด เนื่องจากโบทูลินัม ทอกซินออกฤทธิ์ที่กล้ามเนื้อที่ฉีดเป็นส่วนใหญ่ มีผลต่อกล้ามเนื้ออื่นไม่มาก ดังนั้นในขั้นแรกแพทย์จะต้องเลือกกล้ามเนื้อที่มีอาการมากที่สุดให้ถูกมัด เพื่อจะได้ฉีดให้ถูกที่ การเลือกกล้ามเนื้อสามารถทำได้โดยการถามอาการ การดู การคลำกล้ามเนื้อ เป็นต้น มักจะฉีดเข้าที่ตรงกลางของกล้ามเนื้อ ซึ่งเชื่อว่าได้ผลดีที่สุด
6. ขนาดยาที่ใช้ ปริมาณยาที่ใช้ขึ้นกับขนาดของกล้ามเนื้อ ถ้ากล้ามเนื้อขนาดใหญ่ก็ต้องใช้ยาเป็นปริมาณที่มากกว่ากล้ามเนื้อขนาดเล็ก กล้ามเนื้อที่มีอ่อนกำลังอยู่แล้วต้องลดขนาดลง
7. ควรใช้ขนาดยาต่ำสุดที่ได้ผลดี ไม่ควรฉีดซ้ำในเวลาอันใกล้จนเกินไป โดยทั่วไปการฉีดแต่ละครั้งควรห่างอย่างน้อย 2 เดือน ถ้าต้องการฉีดเพิ่มควรฉีดในครั้งต่อไป เพื่อเป็นการประหยัดและลดโอกาสเกิดภูมิคุ้มกันต่อทอกซิน

การผสม

Botox[®] เมื่อจะใช้ให้ผสมกับน้ำเกลือปกติ 0.9% ห้ามเขย่าขวด ต้องผสมเบา ๆ เพราะอาจทำให้ยาเสื่อมฤทธิ์ เมื่อผสมแล้วต้องใช้ให้หมดใน 4 ชั่วโมง สัดส่วนการผสมอาจผสมด้วยน้ำ

ตารางที่ 1 การผสมและความเข้มข้นของโบ툴ินูม ทอกซินชนิด A

ปริมาณของน้ำเกลือ	ความเข้มข้นที่ได้/0.1 ลบ.ซม.
Botox [®]	
1 ลบ.ซม.	10 หน่วย
2 ลบ.ซม.	5 หน่วย
4 ลบ.ซม.	2.5 หน่วย
Dysport [®]	
2.5 ลบ.ซม.	20 หน่วย

เกลือ 1 หรือ 2 ลบ.ซม. ซึ่งจะได้ความเข้มข้นของยา 10 หรือ 5 หน่วยต่อ 0.1 ลบ.ซม. ตามลำดับ เมื่อผสม แล้วจะได้น้ำยาใส ๆ ผู้เขียนนิยมผสมให้ได้ความเข้มข้น 5 หน่วยต่อ 0.1 ลบ.ซม. เพื่อจะได้เหลือที่ก้นขวดน้อยที่สุด (ตารางที่ 1)

Dysport[®] เมื่อจะใช้ให้ผสมกับน้ำเกลือปกติ 0.9% ปริมาตร 2.5 ลบ.ซม. ใน 1 ขวด จะได้ส่วนผสม 20 หน่วยต่อ 0.1 ลบ.ซม. ต้องใช้น้ำเกลือปกติ 0.9% เท่านั้น ถ้าใช้ 5D/W ผสม เมื่อฉีดผู้ป่วยจะมีอาการเจ็บแสบบริเวณที่ฉีด

การกำจัดและการใช้ทอกซินที่เหลือ

ตามคำแนะนำของทั้งบริษัท Allergan และบริษัท Speywood Pharmaceuticals ทอกซินเมื่อผสมแล้วถ้าใช้ไม่หมดให้ทิ้งที่เหลือทันที แต่จากประสบการณ์ของผู้เขียนและจากรายงานอื่น⁴⁷ พบว่ายาที่เหลือ เมื่อเก็บแช่แข็งไว้สามารถนำมาใช้ได้อีกแต่ฤทธิ์ของยาอาจลดลงไปบางส่วนตามระยะเวลาที่เก็บ จากการศึกษาโดยใช้ mouse LD₅₀⁴⁸ ทอกซินที่แช่แข็งไว้ 2 สัปดาห์ เมื่อนำมาละลายใช้อีกครั้งทำให้ฤทธิ์ของยาลดลงเหลือร้อยละ 69.8 แต่ถ้าใช้ทันทีใน 6 ชั่วโมงฤทธิ์ยายังไม่เปลี่ยนแปลง แต่การใช้ LD50 อาจแตกต่างกับเมื่อใช้ในมนุษย์ จากงานวิจัยของ Sloop และคณะ⁴⁹ พบว่าเมื่อนำมาใช้ใน 2 สัปดาห์ พบว่าฤทธิ์ของทอกซินยังคงเท่ากับทอกซินที่ผสมขึ้นมามีใหม่

ขนาดยาที่ใช้

ขนาดยาที่ใช้ แตกต่างกันไปในแต่ละโรค ความไวต่อทอกซินของผู้ป่วย และชนิดของ โบ툴ินูม ทอกซิน ซึ่งแตกต่างกัน โบ툴ินูม ทอกซินที่นิยมใช้ได้แก่ Botox[®] และDysport[®] มีรายละเอียดตามตารางดังนี้

ตารางที่ 2 ขนาดยา Botox[®] ที่ฉีดในกล้ามเนื้อต่างๆ (ที่มา: ปรับปรุงจาก Jankovic, 2540⁵³)

กล้ามเนื้อ	ขนาดเริ่ม (ฟิสิกส์) (หน่วย/กล้ามเนื้อ)
กล้ามเนื้อคิ้ว	5 (5-10)
เปลือกตาบน	5 (5-10)
เปลือกตาล่าง	10 (5-15)
Masseter	25 (10-75)
Stemocleidomastoid (SCM)	50 (15-75)
Scalenus complex	35 (15-50)
Splenius capitis	50 (50-150)
Longissimus capitis	75 (50-150)
Trapezius	75 (50-100)
Levator scapulae	50 (25-100)
Submental complex	10 (5-25)
Thyroarytenoid**	10 (5-30)
Forearm flexors	50 (20-75)
Forearm extensors	15 (10-25)

*เมื่อฉีด 2 ข้างให้ลดขนาดลงร้อยละ 50

**เมื่อฉีด 2 ข้างให้ลดขนาดลงร้อยละ 75

ขนาดยา Botox⁵⁰ (ตารางที่ 2) และขนาดยา Dysport (ตารางที่ 3)^{51, 52} ที่ใช้ในกล้ามเนื้อแต่ละมัด จะแตกต่างกันไปตามขนาดของกล้ามเนื้อ ซึ่งผู้เขียนได้ปรับปรุงปริมาณยาให้เหมาะสมสำหรับคนไทยแล้ว

การเกิดภูมิคุ้มกัน (antibodies to botulinum toxin)

โบทูลินัม ทอกซินเป็นสารที่ทำให้เกิด antibody ดังนั้น ในผู้ป่วยบางรายเมื่อฉีดทอกซินไป นานๆ อาจไม่ตอบสนองต่อการรักษา ตรวจพบว่าในรายเหล่านั้นมี antibody เกิดขึ้น วิธีการตรวจหา antibody ต่อโบทูลินัม ทอกซิน มีหลายวิธีเมื่อใช้การตรวจแบบ mouse bioassay ซึ่งถือว่าเป็นวิธีมาตรฐาน อัตราการพบ antibody อยู่ระหว่างร้อยละ 0-10 แต่ในรายงานของ Jankovic และ Schwartz⁵³ ในผู้ป่วย cervical dystonia จำนวน 86 ราย พบว่าให้ผลบวกต่อ antibody จำนวน 20 ราย คิดเป็นร้อยละ 23.3 และพบความสัมพันธ์กับทางคลินิกอย่างชัดเจน กลุ่มที่ให้ผลบวกต่อ antibody เป็นผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาทุกราย

ตารางที่ 3 ขนาดยา Dysport[®] ที่ฉีดในกล้ามเนื้อต่างๆ (ที่มา : ปรับปรุงจาก Moore, 2538⁵⁵ สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ และคณะ, 2541⁵⁴)

กล้ามเนื้อ	ขนาดเริ่ม (ฟิสิกซ์) (หน่วย/กล้ามเนื้อ)
กล้ามเนื้อคิ้ว	20 (10-20)
เปลือกตาบน	20 (10-40)
เปลือกตาล่าง	40 (20-60)
Masseter	100 (50-200)
Sternocleidomastoid (SCM)*	200 (100-200)
Splenius Capitis	200 (100-300)
Longissimus Capitis	75 (50-150)
Trapezius	100 (100-200)
Levator scapulae	200 (100-300)
Thyroarytenoid**	10 (5-30)
Forearm flexors	200 (200-400)
Forearm extensors	100 (100-200)

*เมื่อฉีด 2 ข้างให้ลดขนาดลงร้อยละ 50

**เมื่อฉีด 2 ข้างให้ลดขนาดลงร้อยละ 75

การตรวจที่มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกเป็นชนิดที่สำคัญที่สุด ซึ่งตรวจพบได้โดยวิธี mouse neutralization bioassay เท่านั้น⁵⁴ พบว่าในผู้ป่วยตรวจพบ antibody โดยวิธีนี้ทุกรายไม่ตอบสนองต่อการฉีดทอกซิน แต่ในขณะเดียวกันผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาบางรายตรวจไม่พบ antibody ซึ่งแสดงว่าวิธีนี้ยังมีความไวในการตรวจไม่พอเพียง

ผลข้างเคียงอื่น ๆ

การแพ้ยา การแพ้ยาแบบ anaphylaxis จนถึงปี พ.ศ. 2540 ยังไม่มีรายงาน anaphylaxis ใน ผู้ป่วยที่ได้รับการฉีดยานี้ มีผู้ป่วยบางรายอาจแสดงการแพ้ยาเป็นผื่นหรือลมพิษได้ ส่วนการเกิด brachial plexus neuropathy จนถึงปี พ.ศ. 2540 มีรายงาน brachial plexus neuropathy จำนวน 5 ราย^{55, 56, 57, 58} อาการสำคัญคือ อาการอ่อนกำลังและปวดแขน เป็นขึ้นอย่างเฉียบพลันหลังจากฉีดโบทูลินัม ทอกซินภายใน 10 วัน สรีรวิทยาไฟฟ้ากล้ามเนื้อพบว่ามีการ denervation ที่รากประสาท C5-C6 ผู้ป่วยส่วนใหญ่หายเป็นปกติใน 6 สัปดาห์ ถึง 6 เดือน ความสัมพันธ์นี้ยังไม่เป็นที่แน่ชัด Guillain-Barre' syndrome มีรายงานเพียง 1 รายโดย Haug และคณะ⁵⁹ ในการฉีดผู้ป่วยโรคตากะปริบ

ข้อควรระวังในการฉีดโบทูลินัม ทอกซิน

การใช้ทอกซินในผู้ป่วยต้อกระจก ยังไม่มีการพิสูจน์หรือหลักฐานแน่ชัดว่าทอกซินปลอดภัยในผู้ป่วยต้อกระจก จึงยังไม่แนะนำให้ฉีดในผู้ป่วยต้อกระจกหรือกำลังให้มนบุตร แต่อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยต้อกระจกแล้วได้รับการฉีดทอกซินจำนวนอย่างน้อย 13 รายจนถึงปี พ.ศ.2537 ทารกที่คลอดปกติทุกราย⁶⁰

ข้อห้าม

ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคบางชนิดอยู่แล้ว เช่น myasthenia gravis, Lambert-myasthenic syndrome, motor neuron disease เป็นต้น โดยเฉพาะในกรณีที่ต้องใช้ยาในขนาดสูง⁶¹ มีรายงาน 1 รายที่การฉีดโบทูลินัม ทอกซินทำให้อาการ subclinical Lambert-Eaton myasthenic syndrome มีอาการ ชัดเจนขึ้น⁶²

นอกจากนี้ในผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาที่รบกวนการทำงานของ neuromuscular junction ควรหลีกเลี่ยงการฉีดทอกซิน

คำแนะนำสำหรับผู้ป่วย

เมื่อผู้ป่วยได้รับการฉีดยาเรียบร้อยแล้ว แพทย์ผู้ฉีดควรให้เอกสารแนะนำเกี่ยวกับยาและการปฏิบัติตน เพื่อให้ผู้ป่วยมีความเข้าใจเกี่ยวกับการรักษามากยิ่งขึ้น เช่น การออกฤทธิ์ของยา ผลข้างเคียง การกลับมาฉีดยา สถานที่ การเบิกคืนจากราชการ เป็นต้น (ตารางที่ 4)⁶³

อนาคตของโบทูลินัม ทอกซิน

ในสถานภาพปัจจุบัน ได้มีการประยุกต์ใช้โบทูลินัม ทอกซินในการรักษาโรคต่างๆ มากมาย ซึ่งได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางโดยทั่วไป แต่ยังมีคำถามที่เกี่ยวข้องกับทิศทางและอนาคตของการใช้ยาชนิดนี้อีกหลายประการ ได้แก่⁶⁴

1. ข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน ควรมีการศึกษาและกำหนดข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนขึ้น เพื่อใช้ในการตัดสินใจเลือกการรักษาแบบต่าง ๆ เช่น ยารับประทาน ยาฉีด หรือการผ่าตัด เป็นต้น
2. การรักษาพร้อมกัน การศึกษาที่ผ่านมาเน้นการรักษาด้วยโบทูลินัม ทอกซิน เพียงอย่างเดียว จึงเป็นที่น่าสนใจว่าถ้าให้การรักษาร่วมกันระหว่างโบทูลินัม ทอกซินกับการรักษาชนิดอื่น ๆ เช่น ยารับประทานจะมีผลการรักษาอย่างไร แตกต่างกับการรักษาเพียงอย่างเดียวหรือไม่
3. การกำหนดตำแหน่งการฉีดและขนาดยาให้เป็นมาตรฐาน ในขณะนี้อย่างมีความแตกต่างกันมากทั้งตำแหน่งและขนาดยาในระหว่างแพทย์ผู้ใช้ทอกซิน อนาคตน่าจะมีการกำหนดสิ่งเหล่านี้ให้ชัดเจนขึ้น
4. วิธีการลดผลข้างเคียง ควรมีการศึกษาวิจัยการใช้โบทูลินัม ทอกซินที่เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด

ตารางที่ 4 คำแนะนำสำหรับผู้ป่วยหลังรับการฉีดโบทูลินัม ทอกซิน

1. ยา ยาที่ใช้เป็นสารทอกซินที่สกัดได้จากเชื้อคลอสติเดียม โบทูลินัม ออกฤทธิ์โดยทำให้กล้ามเนื้ออ่อนกำลังลง จึงทำให้กล้ามเนื้อบริเวณที่ฉีดคลายตัวและไม่กระตุก ขณะนี้ยาได้รับการจดทะเบียนกับคณะกรรมการอาหารและยาในประเทศไทย และมียาในห้อยยาโรงพยาบาล ศรินครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
2. การออกฤทธิ์ โดยทั่วไปยาชนิดนี้จะเริ่มออกฤทธิ์ประมาณวันที่ 4-7 หลังจากฉีด ออกฤทธิ์อยู่ได้นานตั้งแต่ 2-9 เดือนแล้วแต่รายผู้ป่วยจะรู้สึกว่าการกระตุกลดลงเรื่อยๆ ในตอนแรกเมื่อยาเริ่มหมดฤทธิ์จะเริ่มมีอาการกระตุกมากขึ้นเรื่อยๆ
3. ผลข้างเคียง อาจมีหนังตาตก น้ำเข้าตา น้ำตาไหล ปากตก โดยทั่วไปพบได้น้อย เป็นเพียงชั่วคราวในระยะแรกของการฉีด ซึ่งอาการจะหายไปเอง ดังนั้น เมื่อผู้ป่วยได้รับการฉีดยาไปใหม่ๆ ให้ระมัดระวังเป็นพิเศษเมื่ออาบน้ำหรือฟอกใบหน้าด้วยสบู่
4. การกลับมาฉีดยา เนื่องจากยานี้เป็นยารักษาอาการเพียงระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์อยู่ เมื่อยาหมดฤทธิ์ผู้ป่วยจะกลับมามีอาการกระตุกได้อีก ดังนั้น เมื่ออาการกระตุกกลับมาเป็นมากขึ้นจนรู้ว่าทนไม่ไหวต้องการฉีด ให้ดูในตารางวันเวลาที่แพทย์นัดยาซึ่งจะได้จัดส่งมาให้เป็นระยะ
5. เงื่อนไขรับประทาน ควรงดยาเกี่ยวกับโรคที่ทำการรักษาด้วยโบทูลินัม ทอกซินไปก่อนเนื่องจากอาจจะไม่ได้ประโยชน์อะไรและอาจจะรบกวนการประเมินผลการรักษา ส่วนยาอื่นๆที่ไม่เกี่ยวกับโรคที่ฉีดทอกซิน เช่น ยารักษาโรคความดันเลือดสูง ยาโรคเบาหวานไม่จำเป็นต้องงด
6. ข้อข้อใจเกี่ยวกับยาหรือโรค ถ้าท่านมีปัญหาหรือมีข้อข้อใจใดๆ ให้สอบถามได้ที่ ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ หรือรองศาสตราจารย์นายแพทย์สมศักดิ์ เทียมเก่า ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โทรศัพท์ (034) 347542, 237-686 โทรสาร (043) 243-064 หรือจะสอบถามทาง E-mail ได้ที่ suthip-j@md.kku.ac.th
7. สถานที่และเวลาทำการฉีดยา คณะผู้วิจัยได้เปิดคลินิกพิเศษ โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีกที่ “คลินิกนอกเวลาราชการ” ผู้ป่วยใหม่ให้มาระหว่างเวลา 9.00-11.00 น. และคลินิกโบทูลินัม ทอกซิน ณ ห้องตรวจหมายเลข 4 ระหว่างเวลา 13.00-15.00 น. สำหรับผู้ป่วยเก่าตรวจทุกวันจันทร์เว้นวันหยุดราชการ
8. การเบิกคืนจากราชการ ให้แจ้งให้แพทย์ทราบเพื่อจะเขียนใบสั่งยา แล้วให้ผู้ป่วยนำใบสั่งยานี้ไปห้องยาเพื่อชำระเงิน ทางห้องยาจะออกใบเสร็จรับเงินและใบค่างยาให้ นำใบฉีดยามาให้แพทย์ที่ห้องฉีดยาจะได้ดำเนินการฉีดยาต่อไป ส่วนใบเสร็จรับเงินนั้นให้นำไปตั้งเบิก ณ ต้นสังกัดผู้มีสิทธิ์เบิก

5. ระยะเวลาการออกฤทธิ์ ควรมีการศึกษาเพื่อทำให้ทอกซินออกฤทธิ์อยู่ได้นานขึ้น อันเป็นการลดค่าใช้จ่ายและลดการเสียเวลาที่ต้องกลับมาฉีดซ้ำ
6. การประเมินหาต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness) เนื่องจากยาราคาแพง ควรมีการศึกษาในแง่ของผลที่ได้ และค่าใช้จ่ายของยามีความคุ้มค่าในการรักษาหรือไม่
7. การลดราคา ยา ควรหาวิธีการที่จะทำให้ราคาโบ툴ินัม ทอกซินลดลงกว่าปัจจุบัน
8. ผลระยะยาว ควรมีศึกษาผลของทอกซิน ต่อร่างกายเมื่อใช้เป็นระยะเวลานาน เช่น 10-20 ปี
9. ควรมีศึกษาดูว่ามีผลในระบบประสาทส่วนกลางหรือไม่
10. ศึกษาหาปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาแตกต่างกัน

สรุป

บทบาทของโบ툴ินัม ทอกซินในการรักษาโรคต่างๆ ทางระบบประสาท โรคทางเดินอาหารและโรคผิวหนังได้รับการยอมรับโดยทั่วไปซึ่งพบว่าผลการรักษาได้ผลดีอย่างชัดเจน มีผลข้างเคียงน้อย ในหลายๆ โรคกลายเป็นการรักษาที่ควรใช้เป็นอันดับแรก เช่น โรคใบหน้าที่กระตุก ครึ่งซีก โรคตากระปริบ เป็นต้น ก่อนฉีดทอกซินแพทย์ผู้รักษาต้องให้การวินิจฉัยโรคนั้นให้ถูกต้อง และต้องมีความรู้ในโรคที่ทำการรักษาอย่างละเอียด ต้องทราบว่าการรักษาโรคนั้นๆ การรักษาอะไรเป็นสิ่งที่ดีที่สุดสำหรับผู้ป่วย ผู้ทำการรักษาควรต้องได้ผ่านการฝึกอบรมจนมีความรู้ความชำนาญในการใช้นี้ด้วย ทราบข้อบ่งชี้ ผลข้างเคียง และอื่นๆ

ยาโบ툴ินัม ทอกซินที่มีใช้อย่างแพร่หลายในโลกในปัจจุบันมี 2 แห่่ง มีชื่อการค้าคือ Botox[®] และ Dysport[®] ประสิทธิภาพในการรักษาและค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง เพื่อความประหยัดควรนัดผู้ป่วยมาพร้อมกันทีเดียวหลาย ๆ ราย ในขณะที่ปัจจุบันเรามีความรู้ความเข้าใจในโบ툴ินัม ทอกซินมาก แต่ขณะเดียวกันก็มีคำถามเกิดขึ้นอีกมากที่ต้องการคำตอบในอนาคต ข้อด้อยของโบ툴ินัม ทอกซิน เช่น การรักษาได้ผลเพียงชั่วคราวประมาณ 3-4 เดือนเท่านั้น ผลเสียจากการอ่อนกำลังของกล้ามเนื้อที่อยู่ใกล้กับที่ฉีด และค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง

เอกสารอ้างอิง

1. Scott AB. Foreword. In : Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York : Marcel Dekker, 1994: vii-ix.
2. Scott AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery. *Ophthalmology* 1980; 10: 1044-9.
3. Scott AB. Botulinum toxin injection of eye muscles to correct strabismus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 734-70.
4. Hallett M. Clinical mode of action : critical review of potential mechanisms. *Mov Disord* 1995; 10: 362-70.
5. Geller BD, Hallett M, Ravits J. Botulinum toxin therapy in hemifacial spasm : clinical and electrophysiologic studies. *Muscle Nerve* 1989; 12: 716-22.
6. Jankovic J. Use of botulinum toxin in neurology. In : Kennard C, ed. *Recent advances in clinical neurology No 8*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1995: 89-110.

7. สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ. การรักษาด้วยยาและการรักษาโดยไม่ผ่าตัด. ใน : สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ, บก. โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีกและโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นๆ ของใบหน้า (Hemifacial spasm and other movement disorders of the face). กรุงเทพมหานคร : ໒໒໒໒໒໒ ໒໒໒໒໒໒ 2541: 125-43.
8. Hertegard S, Granqvist S, Lindestad PA. Botulinum toxin injections for essential voice tremor. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 204-9.
9. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin treatment of tremors. *Neurology* 1991; 41: 1185-8.
10. Jankovic J. Treatments of tremors with botulinum toxin. In : Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York : Marcel Dekker, 1994: 493-509.
11. สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ. โรคตากระปิบ. ใน : สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ, บก. โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีกและโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติอื่นๆ ของใบหน้า (Hemifacial spasm and other movement disorders of the face). กรุงเทพมหานคร : ໒໒໒໒໒໒ ໒໒໒໒໒໒ 2541: 173-90.
12. Tsui JKC, Eisen A, Stoessl AJ, Calne S, Calne DB. Double-blind study of botulinum toxin in spasmodic torticollis. *Lancet* 1986; i: 245-6.
13. Stell R, Thompson PD, Marsden CD. Botulinum toxin in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 920-3.
14. Jankovic J, Schwartz K. Botulinum toxin injections for cervical dystonia. *Neurology* 1990; 40: 277-80.
15. Pongvarin N, Viriyavejakul A. Botulinum A toxin treatment in spasmodic torticollis : report of 56 patients. *J Med Assoc Thai* 1994; 77: 464-70.
16. Jankovic J, Orman J. Botulinum A toxin for cranialcervical dystonia : a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1987; 37: 616-23.
17. Cohen LG, Hallett M, Geller BD, Hochberg F. Treatment of focal dystonias of the hand with botulinum toxin injections. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 355-63.
18. Pongvarin N. Writer's cramp : the experience with botulinum toxin injections in 25 patients. *J Med Assoc Thai* 1991; 74: 239-47.
19. Wissel J, Kabus C, Wenzel R, et al. Botulinum toxin in writer's cramp : objective response evaluation in 31 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 172-5.
20. Grazko MA, Polo KB, Jabbari B. Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology* 1995; 45: 712-7.
21. Dunne JW, Heye N, Dunne SL. Treatment of chronic limb spasticity with botulinum toxin A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 232-5.
22. Simpson DM, Alexander DN, O'Brien CF, et al. Botulinum toxin type A in the treatment of upper extremity spasticity : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1306-10.
23. Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, Chamberlain MA. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 30-5.
24. Pongvarin N, Vachalathiti R. Botulinum treatment for post stroke spasticity : low dose regimen (abstract). *Eur J Neurol* 1996; 3: 23.
25. Hyman N, Barnes M, Bhakta B, et al. Botulinum toxin (Dysport) treatment of hip adductor spasticity in multiple sclerosis: a prospective, randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 707-12.
26. Smith SJ, Ellis E, White S, Moore AP. A double-blind placebo-controlled study of botulinum toxin in upper limb spasticity after stroke or head injury. *Clin Rehabil* 2000; 14: 5-13.
27. Pullman SL, Greene P, Fahn S, Pedersen SF. Approach to the treatment of limb disorders with botulinum toxin A : experience with 187 patients. *Arch Neurol* 1996; 53: 617-24.
28. Davis D, Jabbari B. Significant improvement of stiff - person syndrome after paraspinal injection of botulinum toxin A. *Mov Disord* 1993; 8: 371-3.
29. Tan EK, Jankovic J. Treating severe bruxism with botulinum toxin. *J Am Dent Assoc* 2000; 131: 211-6.
30. Silberstein S, Mathew N, Saper J, Jenkins S. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000; 40: 445-50.
31. Bertolasi L, Priori A, Tomelleri G, et al. Botulinum toxin treatment of muscle cramps : a clinical and neurophysiological study. *Ann Neurol* 1997; 41: 181-6.
32. Pal PK, Calne DB, Calne S, Tsui JK. Botulinum toxin A as treatment for drooling saliva in PD. *Neurology* 2000; 11: 244-7.

33. Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, et al. Intrashincteric botulinum toxin for the treatment of achalasia. *N Eng J Med* 1995; 332: 774-8.
34. Hoogerwerf WA, Pasricha PJ. Achalasia: treatment options revisited. *Can J Gastroenterol* 2000;14: 406-9.
35. Annese V, Bassotti G, Coccia G. et al. A multicentre randomised study of intrasphincteric botulinum toxin in patients with oesophageal achalasia. GISMAD Achalasia Study Group. *Gut* 2000; 46: 597-600.
36. Maria G, Cassetta E, Gui D, et al. A comparison of botulinum toxin and saline for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 1998;338:217-20a.
37. Schnider P, Binder M, Auff E, Kittler H, Berger T, Wolff K. Double-blind trial of botulinum A toxin for the treatment of focal hyperhidrosis of the palms. *Br J Dermatol* 1997; 136: 548-52.
38. Naumann M, Hofmann U, Bergmann I, Hamm H, Toyka K, Teiners K. Focal hyperhidrosis: Effective treatment with intracutaneous botulinum toxin. *Arch Dermatol* 1998; 134: 301-4.
39. Solomon BA, Hayman R. Botulinum toxin type A therapy for palmar and digital hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 1026-9.
40. Drobik C, Laskawi R. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *Acta Otolaryngol* (Strochh) 1995; 115: 459-61.
41. Bjerkhoel A, Trobbe O. Frey's syndrome: treatment with botulinum toxin. *J Laryngol Otol* 1997; 111: 839-44.
42. Naumann M, Zellner M, Toyka KV, Reiners K. Treatment of gustatory sweating with botulinum toxin. *Ann Neurol* 1997;42:973-5.
43. Laskawi R, Brobik C, Schonebeck C. Up-to-date report of botulinum toxin type A treatment in patients with gustatory sweating (Frey's syndrome). *Laryngoscope* 1998; 108: 381-4.
44. Laccourreye O, Akl E, Gutierrez-Fonseca R, Garcia D, Brasnu D, Bonan B. Recurrent gustatory sweating (Frey syndrome) after intracutaneous injection of botulinum toxin type A. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 283-6.
45. Dulguerov P, Quinodoz D, Cosendai G, Piletta P, Lehmann W. Frey syndrome treatment with botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122: 821-7.
46. Porta M. A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain* 2000;85:101-5
47. Greene P. Potency of frozen/thawed botulinum toxin type A in the treatment of torsion dystonia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 109: 968-9.
48. Gartlan MG, Hoffman HT. Crystalline preparation of botulinum toxin type a Botox : degradation in potency with storage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 108: 135-40.
49. Sloop RR, Cole BA, Escutin RO. Reconstituted botulinum toxin type A does not lose potency in humans if it is refrozen or refrigerated for 2 weeks. *Neurology* 1997; 48: 249-53.
50. Jankovic J. Treatment of dystonia. In : Watts RL, Koller WC, eds. *Movement disorders : neurologic principles and practice*. New York : McGraw-Hill, 1997: 443-54.
51. Jitpimolmard S, Tiamkao S, Laopaiboon M. Long term results of botulinum toxin type A
52. Dysport in the treatment of hemifacial spasm : a report of 175 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 751-7.
53. Moore P, ed. *Handbook of botulinum toxin treatment*. Oxford : Blackwell Science, 1995: 94, 122, 139.
54. Jankovic J, Schwartz K. Response and immunoresistance to botulinum toxin injections. *Neurology* 1995; 45: 1743-6.
55. Hatheway CL, Dang C. Immunogenicity of the neurotoxins of clostridium botulinum. In : Jankovic J, Hallett M, eds. *Therapy with botulinum toxin*. New York : Marcel Dekker, 1994; 93-108.
56. Glanzman RL, Gelb DJ, Drury I, Bromberg MB, Truong DD. Brachial plexopathy after botulinum toxin injection [Letter]. *Neurology* 1990; 40: 1143.
57. Sampaio C, Castro Caldas A, Sales Luis ML, Alves M, Pinto L, Apolinario P. Brachial plexopathy after botulinum toxin administration for cervical dystonia [Letter]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 220.
58. Sheean GL, Murray NMF, Marden CD. Pain and remote weakness in limbs injected with botulinum toxin A for writer's cramp. *Lancet* 1995; 346: 154-6.
59. Tarsy D. Brachial plexus neuropathy after botulinum toxin injection [Letter]. *Neurology* 1997; 49: 1176-7.

60. Haug BA, Dressler D, Prange HW. Polyradiculoneuritis following botulinum toxin therapy. *J Neurol* 1990; 237: 62-3.
61. Greene P, Fahn S, Brin MF, Blizter A. Botulinum toxin therapy. In : Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders 3*. Oxford : Butterworth Heinemann, 1994: 477-501.
62. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment : the clinical usefulness of botulinum toxin A in treatment of neurologic disorders. *Neurology* 1990; 40: 1332-6.
63. Erbguth F, Claus D, Engelhardt A, et al. Systemic effect of local botulinum toxin injections unmasks subclinical Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1235-6.
64. สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ. การใช้โบทูลินัม ทอกซิน ทางคลินิก. ใน : สุทธิพันธ์ จิตพิมลมาศ, บก. โรคใบหน้ากระตุกครึ่งซีก และโรคการเคลื่อนไหวผิดปกติ อื่นๆ ของใบหน้า (Hemifacial spasm and other movement disorders of the face). กรุงเทพมหานคร : โชลิสติค พันธิชิ่ง 2541: 254.
65. Brin MF. Botulinum toxin : perspective on clinical uses. *Mov Disord* 1995; 10: 362-70.

PL3 สารพิษต่อระบบประสาทที่อาจนำมาใช้ประโยชน์ในการรักษา

รศ.ดร.จินตนา สัตยาชัย

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ประวัติศาสตร์ของสารกลุ่ม neurotoxins หรือสารพิษต่อระบบประสาทรุนแรง มีมายาวนานควบคู่กับความเจริญก้าวหน้าของการแพทย์และ neuroscience ในปัจจุบัน neurotoxins จำนวนมากได้กลายมาเป็น experimental tools ที่สำคัญในการนำมาศึกษาเกี่ยวกับระบบประสาททั้งส่วนกลางและส่วนปลายทำให้เข้าใจถึงการทำงานในสภาพปกติและการเกิดความผิดปกติที่ก่อให้เกิดโรคต่าง ๆ อีกมากมาย นอกจากนี้ จากการที่เข้าใจถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ neurotoxins ยังทำให้สามารถนำ neurotoxins มาใช้ในทางคลินิกเพื่อรักษาอาการผิดปกติทางระบบประสาทบางชนิดได้อีกด้วย

สารกลุ่ม neurotoxins ที่รู้จักกันโดยทั่วไปจะมีอยู่มากมายหลายชนิดและมีคุณสมบัติที่แตกต่างกันไป อย่างไรก็ตามอาจแบ่งกลุ่มของ neurotoxins ตามแหล่งที่มาออกได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่

1. Intrinsic neurotoxins หมายถึง สารพิษต่อระบบประสาทที่โดยธรรมชาติแล้วจะมีอยู่ภายในระบบประสาทของมนุษย์ สำหรับ intrinsic neurotoxins ที่มีผู้ศึกษากันมากได้แก่ อนุมูลอิสระ (free radicals) และ excitatory amino acids (EAAs)

2. Extrinsic neurotoxins หมายถึง สารพิษต่อระบบประสาทที่ไม่พบในกายเรา ซึ่งในปัจจุบันนี้มีการรู้จัก neurotoxins ในกลุ่มนี้มากมายหลายชนิด ทั้งจากพืช จุลชีพ และสัตว์ รวมทั้งสารเคมีสังเคราะห์และกึ่งสังเคราะห์อีกด้วย

ในที่นี้จะขอกล่าวถึง neurotoxins เพียงบางชนิดที่มีนำมาใช้ประโยชน์ในทางคลินิกอย่างกว้างขวาง และที่มีความเป็นไปได้ที่จะมีประโยชน์ในทางคลินิกในอนาคตอันใกล้ อันได้แก่ glutamic acid (intrinsic neurotoxins) และ botulinum toxin (extrinsic neurotoxins)

Glutamic acid (GLU)

เป็นกรดอะมิโนซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญในอาหาร และเกี่ยวข้องกับกระบวนการทางด้านเมแทบอลิซึมอีกหลายอย่าง ภายในสมองจะพบว่า glutamic acid เป็นกรดอะมิโนที่พบได้มากที่สุดและมีความสามารถในการกระตุ้นเซลล์ประสาทได้สูง ในปัจจุบันเป็นทราบกันดีแล้วว่า glutamic acid เป็นสารสื่อประสาทชนิดกระตุ้น (excitatory neurotransmitter) ที่สำคัญ นอกจากนี้ยังจัดเป็นสารพิษต่อระบบประสาท (neurotoxin) ซึ่งน่าจะเกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดโรคเสื่อมสลายของระบบประสาท (neurodegenerative diseases) อีกมากมาย

Glutamic acid จะทำให้เซลล์ประสาทเกิดการ depolarize โดยผ่านทางตัวรับซึ่งมีทั้งชนิดที่เป็น ionotropic คือเชื่อมโยงกับไอออนชนิดต่าง ๆ และ metabotropic คือเชื่อมโยงกับระบบ protein G และสารอื่น ๆ ในกลุ่ม secondary messengers จากการที่ glutamic acid เป็นสารสื่อประสาทที่พบได้ในธรรมชาติ เป็นสารพิษต่อเซลล์ประสาท และยังเป็นสารแต่งรสในอาหารที่นิยมใช้โดยอยู่ในรูปของ monosodium glutamate ทำให้มีผู้นิยมนำ glutamic acid และอนุพันธ์มาใช้ในการศึกษาทางด้านประสาทวิทยาศาสตร์เป็นอย่างมาก

จากการศึกษาโดยใช้เรตินาเป็น model พบว่า glutamic acid ซึ่งเป็น retinal transmitter ที่สำคัญตัวหนึ่ง สามารถทำลายเซลล์ประสาทในเรตินาได้หลายชนิด นอกจากนี้ยังมีผลกระทบการเจริญเติบโตของลูกตาอีกด้วย โดยมีผลทำให้ลูกตามีขนาดโตกว่าข้างควบคุม เมื่อตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงของ retinal protein พบว่าโปรตีนขนาดน้ำหนักโมเลกุล 42 kDa จะมีความไวต่อฤทธิ์ของ glutamic acid โดยจะเริ่มลดลงอย่างเด่นชัดในขนาดของ glutamic acid ที่ทำให้ลูกตาโตขึ้น จึงคาดว่าโปรตีนดังกล่าวน่าจะเป็น GLU-sensitive protein ตัวหนึ่ง (Sattayasai et al., 1995; 1996 a, c; 1997)

จากการตรวจสอบหาโปรตีน 42 kDa ในตัวอ่อนไก่ ทำให้ทราบว่าโปรตีนดังกล่าวจะเริ่มเห็นชัดตั้งแต่ตัวอ่อนไก่ อายุ 18 วัน (E18) และมีปริมาณเพิ่มมากขึ้น เมื่อตัวอ่อนมีอายุมากขึ้น จนกระทั่งออกจากไข่ (Sattayasai et al., 1996b) และเพิ่มถึงจุดสูงสุดประมาณอายุ 6 วัน หลังจากออกจากไข่ จากการที่โปรตีน 42 kDa นี้มีการสร้างมากในช่วงใกล้ออกจากไข่อย่างเห็นได้ชัด ทำให้เราเชื่อได้ว่าโปรตีน 42 kDa อาจเป็นโปรตีนที่ไวต่อแสง และอาจไวต่อฤทธิ์ของ GLU ด้วย ดังนั้นจึงเป็นที่น่าสนใจว่าเราอาจจะสามารถศึกษาถึงการทำงานของ GLU ในสิ่งมีชีวิตโดยอาศัยการติดตาม protein 42 kDa

กลุ่มวิจัยของเราได้ทำการกระตุ้น antibody ต่อ protein 42 kDa ซึ่ง antibody ที่ได้จะจับกับโปรตีน 42 kDa ได้อย่างเฉพาะเจาะจง เมื่อนำ antibody ที่ได้ไปตรวจสอบโดย immunocytochemistry ใน retinal cell culture ทำให้ทราบว่าโปรตีน 42 kDa จะพบได้มากที่ neural membrane ตรวจสอบเพิ่มเติมกับเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั้งโดยวิธี Western immunoblotting และ immunohistochemistry ทำให้พบว่านอกจากเรตินาแล้วโปรตีน 42 kDa ยังสามารถพบได้ในเนื้อเยื่ออื่นโดยเฉพาะอย่างยิ่งที่สมองและตับ ส่วนที่กล้ามเนื้อหัวใจ, ตับ และไขมัน จะพบได้เล็กน้อย จึงเป็นที่น่าสนใจว่า GLU อาจมีฟังก์ชันต่อการทำงานของอวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจากระบบประสาทด้วย

เมื่อไม่นานมานี้ได้มีรายงานว่า glutamate สามารถลดความรุนแรงของการเกิด neuropathy ที่เกิดจากพิษของ chemotherapeutic agents หลายตัว เช่น vincristine (Boyle et al., 1996), cisplatin และ paclitaxel (Boyle et al., 1999) ทั้งที่ยาเหล่านี้ออกฤทธิ์ผ่านกลไกที่ต่างกัน และ glutamate ยังไม่มีผลรบกวนฤทธิ์ด้านมะเร็งของยาเหล่านี้อีกด้วย จากการที่กลุ่มวิจัยของเราได้ศึกษาถึง neuropathy ที่เกิดจาก pyridoxine ในขนาดสูง (Sattayasai et al., 2000) จึงทำการทดลองว่า glutamate จะสามารถลดความรุนแรงของการเกิด pyridoxine-induced

neuropathy ได้หรือไม่ ซึ่งจาก preliminary results แสดงว่า glutamate สามารถลดความรุนแรงของการเกิด pyridoxine-induced neuropathy ได้ด้วยเช่นกัน ทำให้ glutamate กลายเป็น neurotoxin อีกตัวหนึ่งที่น่าจะมีประโยชน์ในการนำมาใช้ลดความรุนแรงของ neuropathy อันเกิดจากสาเหตุต่าง ๆ โดยเฉพาะที่น่าสนใจอีกประการหนึ่งคือ diabetic neuropathy สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของ glutamate ในการที่มี protective effect นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดนัก อย่างไรก็ตามได้มีรายงานมากมายเกี่ยวกับผลของ glutamate ที่มีต่อ microtubule formation โดยผ่านทาง glutamate receptor และ microtubule-associated protein (MAP)2 (Lopez et al., 1984; Bigot & Hunt, 1991; Rosenmund & Westbrook, 1993; Huang & Hampson, 2000) ผลของ glutamate ต่อ cytoskeletal proteins อาจมีผลช่วยในการทำให้เกิด balancing ของ monomeric, dimeric และ polymeric forms ของ actin และ tubulin และลดการเกิดการทำลายของ neurons ได้

Botulinum toxins (BTXs)

Botulinum toxins (BTXs) เป็นสารพิษต่อระบบประสาทที่สร้างจาก anaerobic gram positive bacterium *Clostridium botulinum* และ strain อื่น ๆ โดยสามารถทำให้เกิด neuromuscular syndrome ที่เรียกว่า "botulism" ได้ BTXs ที่ได้จะมี 7 serotypes ได้แก่ A, B, C, D, E, F และ G สำหรับ serotypes ที่พบว่ามีส่วนสัมพันธ์กับการเกิด food-borne botulism ในมนุษย์ได้แก่ A, B, E และ F โดยที่ BTX type A (BTX-A) จะทำให้เกิดอาการรุนแรงที่สุด มีผู้ศึกษามากที่สุด และเป็นตัวที่นำมาใช้ในการรักษาโรคอีกด้วย (Kessler & Benecke, 1997) โมเลกุลของ BTXs จะถูกสร้างขึ้นในรูป single chain จากนั้นจึงถูก cleaved เป็นโมเลกุลที่มี 2 chains เชื่อมต่อกันด้วย disulfide bridge สารพวก BTXs ทุกตัวจะมีผลยับยั้งการหลั่งของ acetylcholine (ACh) จากปลายประสาท โดยไม่มีผลต่อการสังเคราะห์หรือการเก็บ ทั้งนี้การออกฤทธิ์ของ BTX-A จะสามารถอธิบายได้โดย four-step model (Gracies & Simpson, 2000) ได้แก่

1. เชื่อมจับกับ high affinity ectoacceptors ซึ่งอยู่ที่ presynaptic membrane ของ cholinergic terminals โดยใช้ heavy chain เป็นตัวจับ จากการที่การจับของ BTX กับ ectoacceptors เป็นแบบ high affinity ทำให้เป็นเหตุผลที่ใช้อธิบายว่าเหตุใด BTX จึงเข้าสู่ systemic circulation ได้น้อยมากเมื่อนี้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
2. เกิด internalization ซึ่งเกิดโดย acceptors ผ่าน presynaptic membrane โดยอาศัย lysosomal vesicle pathway ทั้งนี้กระบวนการดังกล่าวจะต้องอาศัยพลังงาน และเร่งเสริมได้โดยการกระตุ้นเส้นประสาท
3. เกิด pH-induced disulfide reduction และ translocation ทำให้ light chain เข้าสู่ cytosol และออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งของ ACh

4. intracellular metalloendoprotease นั่นคือ N-terminal ของ light chain ร่วมกับ zinc ions จะมี proteolytic activity ทำให้เกิด cleavage ของ peptides ซึ่งมีความสำคัญในกระบวนการหลั่งของสารสื่อประสาทซึ่งเป็น calcium-dependent สำหรับ BTX-A จะมีผลเด่นชัดต่อ synaptosome-associated protein-25 (SNAP-25) นอกจากนี้ยังอาจมีผลต่อโปรตีนตัวอื่นได้อีกด้วย เช่น synaptobrevin, syntaxin และ synaptotagmin เป็นต้น (Montecucco & Schiavo, 1995; Raciborska & Charlton, 1999; Pelizzari et al., 1999)

การที่ BTX-A ยับยั้งการหลั่งของ ACh ที่ peripheral nervous system ทำให้พบว่า จะเกิดการยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อไม่ว่าตัวกระตุ้นจะเป็นแบบ voluntary activation หรือ electrical nerve stimulation โดยปกติแล้วผลทางคลินิกจะเริ่มพบได้ประมาณ 24-72 ชั่วโมง หลังได้รับยา และ motor recovery จะเกิดขึ้นหลังจากมี sprouting ของ motor nerves และเกิดการสร้าง endplates ใหม่ การทดลองในหนูถีบจักรจะพบกระบวนการ sprouting เริ่มเกิดตั้งแต่ 48 ชั่วโมงหลังได้รับ BTX และดำเนินต่อไปเรื่อย ๆ ในช่วงหลายสัปดาห์

เอกสารอ้างอิง

1. Bigot D, Hunt SP. The effects of quisqualate and nocodazole on the organization of MAP2 and neurofilaments in spinalcord neurons in vitro. *Neurosci Lett* 1991; 131: 21-26.
2. Boyle FM, Wheeler HR, Shenfield GM. Amelioration of experimental cisplatin and paclitaxel neuropathy with glutamate. *J Neurooncol* 1999; 41: 107-116.
3. Boyle FM, Wheeler HR, Shenfield GM. Glutamate ameliorates experimental vincristine neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279: 410-415.
4. Gracies J, Simpson DM. Botulinum toxin therapy. *Neurologist* 2000; 6: 98-115.
5. Huang XP, Hampson DR. Inhibition of microtubule formation by metabotropic glutamate receptors. *J Neurochem* 2000; 74: 104-113.
6. Kessler KR, Benecke R. Botulinum toxin : from poison to remedy. *Neurotoxicology* 1997; 18: 761-770.
7. Lopez-Colome AM, Casas A. Kainate reversibly aggregates brain tubulin in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 122: 925-931.
8. Montecucco C, Schiavo G. Structure and function of tetanus and botulinum neurotoxins. *Q Rev Biophys* 1995; 28: 423-472.
9. Pelizzari R, Rossetto O, Schiavo G, Montecucco C. Tetanus and botulinum neurotoxins : mechanism of action and therapeutic uses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354: 259-268.
10. Raciborska DA, Charlton MP. Retention of cleaved synaptosome-associated protein of 25 kDa (SNAP-25) in neuromuscular junctions : a new hypothesis to explain persistence of botulinum A poisoning. *Can J Physiol Pharmacol* 1999; 77: 679-688.
11. Rosenmund C, Westbrook GL. Calcium-induced actin depolymerization reduces NMDA channel activity. *Neuron* 1993; 10: 805-814.
12. Sattayasai J, Puchongkavarin H, Sattayasai N. Abnormal growth in the glutamate-treated chick eyes. Fourteenth International Australasian Winter Conference on Brain Research. 26-30 August 1996, Queenstown, New Zealand, 26.
13. Sattayasai J, Puchongkavarin H, Sattayasai N. Study of retinal protein patterns in developing chick retina. 1st FAONS Congress, IBRO Regional Congress, 20-23 October 1996, Pattaya, Thailand, P. 203.
14. Sattayasai J, Sattayasai N, Puchongkavarin H. Visual deprivation and retinal changes in chick's eyes. XXXIII International Congress of Physiological Sciences, 30 June - 5 July 1997, St. Petersburg, Russia, P. 082.13.

15. Sattayasai J, Wattanathorn J, Tiamkao S. Ineffectiveness of primrose oil in correction of nerve conduction abnormalities in pyridoxine megadose-treated rats. 6th International Symposium on Pharmaceutical Sciences. 27-29 June 2000, Ankara, Turkey.
16. Sattayasai N, Puchongkavarin H, Sattayasai J. Glutamate-sensitive proteins in the chick retina. Fourteenth International Australasian Winter Conference on Brain Research. 26-30 August 1996, Queenstown, New Zealand, 27.
17. Sattayasai N, Suwanphaiboon Y, Sattayasai J. Sulfhydryl-containing proteins and abnormal eye growth. In, Biopolymers and Bioproducts : Structure, function and applications. (Svasti J, et al., eds.) 1995, Samakkhisan Public Company, Bangkok, PP. 443-447.

SY1 NATURAL PRODUCTS AS DRUGS: EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY

Jutamaad Satayavivad^{1,2}

¹*Department of Pharmacology, and Toxicology Graduate Program, Office of the Dean, Faculty of Science, Mahidol University, Rama 6 Road, Bangkok 10400*

²*Laboratory of Pharmacology, Chulabhorn Research Institute, Lak Si, Bangkok 10210*

Since 1980, the Office of Primary Health Care System, Ministry of Public Health, had proposed herbal drugs as Essential Drugs which can be used as one of the strategies to achieve "Health for All for the year 2000". A medicinal plants demonstration garden had been set up at the health station and information about the selected medicinal plants for simple illnesses, for example, constipation, dyspepsia, and insect bites was disseminated. Most of these medicinal plants are prepared and used in the traditional style. The selection of these plants is based on folklore supported by scientific research and can be easily found in the community.

Since the last decade, there has been a resurgence of interest in herbal medicines in western societies. It is generally believed by the lay public that herbal remedies are safer and less toxic to the human body than synthetic drugs. The medicinal plant industries have become billion dollar businesses. There is an urgent need for good quality products worldwide. However, a large variety of medicinal plants continues to be gathered from their wild form in the country of their origin both for local consumption and export. The large-scale exploitation of plants to meet the sudden surges in demand of selected herbs and herbal products results in the threat of virtual extinction, at least in easily accessible forest ranges. Cultivation of medicinal plants is obviously needed. Decisions on the priority species to be cultivated must depend on factors such as the climate conditions, the most abundantly used species, species that have export potential, species utilized for curing diseases for which modern therapy is disproportionately costly, and species utilized for curing diseases which have no effective therapy in modern medicine. The aim of medicinal plant cultivation is to obtain produce with high yields of active chemicals and acceptable limits of trace metals. In addition to the selection of the best species, environmental factors are also important. Soil (type, texture, pH, fertility and drainage) altitude, seasonal variation in temperature, atmospheric humidity, day-light hours, rainfall pattern, and time of harvesting play significant roles. For example, *Mentha* species demand a minimum of 14 h. day light at harvest time to produce a high methanol content in the oil. The menthol is converted into menthone under cloudy weather which spoils the quality of the oil for commercial purposes; the most appropriate time to harvest *Andrographis paniculata* to obtain high yield of andrographolide is before flowering.

From these examples, it can be realized that even under controlled conditions, the contents of bioactive compounds can vary. Undoubtedly, medicinal plants obtained from different localities are expected to have varied percentages of active compounds. In Thailand, most medicinal plants are collected from natural sources and the majority are used without further analysis of the active ingredients.

Therefore, it is anticipated that their therapeutic efficacy can be variable. The first step in evaluation of the therapeutic efficacy of herbal drugs is quality control of medicinal plant materials. WHO has recently published internationally recognized guidelines for assessing the quality of medicinal plant materials. Herbal medicines have been used for thousand of years. Their popularity has declined in many countries due to the inconvenient dosage form and variable therapeutic effectiveness. However, in some countries both modern drugs and herbal drugs have been offered to patients at the same hospitals.

Since herbal drugs have been used by humans for so long, it has led to the assumption that they are relatively safe and effective. It is true that the majority of herbal drugs have been used by humans for generations, so their efficacy and safety have been confirmed by their continued uses. However, precautions should be taken in herbal drug preparation by using new methods that may affect the efficacy and safety of the traditional herbal drugs. Furthermore, concurrent use of herbal drugs may mimic, magnify, or oppose the effect of modern drugs, for example, bleeding when warfarin is combined with ginkgo (*Ginkgo biloba*), and exacerbation of extrapyramidal effects with neuroleptic drugs and betel nut (*Areca catechu*).

To evaluate the efficacy of herbal drugs requires suitable testing models so that the results can be extrapolated to humans. There are several semipurified compounds and pure chemicals that exhibit antimalarial activities in the *in vitro* culture of *Plasmodium falciparum* but which are toxic in rodent models (*P. berghei*). Some herbal preparations do not exhibit antimalarial activity in *in vitro* testing but can prolong the survival time of *P. berghei*-infected mice. During the past three decades, most pharmacological studies of natural products emphasize the testing and finding of pure compounds isolated from herbal drugs. It is anticipated that these new chemicals may be the lead for discovery of new classes of drugs for specific diseases. This approach is not a successful way to confirm the efficacy of herbal drugs, especially, antimalarial drugs. There is a need to develop research on the pharmacology of traditional medicine, to identify which preparations provide optimal bioavailability of traditional herbal drugs with minimal side effects.

References:

1. กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือสมุนไพรเพื่อการ สาธารณสุขมูลฐาน; 2531.
2. Anulakanapakorn K, Bunyapraphatsara N, Satayavivad J. Phytochemical and Pharmacological Studies of the Flowers of *Millingtonia hortensis* Linn, F. *J Sc Soc Thailand*. 1987; 13: 71-83.
3. Gad S.C. Edit. Safety Assessment for Pharmaceuticals. Van Nostrand Reinhold, International Thomson Publishing Inc., New York, 1995.
4. Hostettmann R, Marston A, Maillard M, Hamburger M, Editors, Proceedings of the Phytochemical Society of Europe. 37, Phytochemistry of Plants Used in Traditional Medicine, Oxford Science Publications, Oxford, 1995.
5. Fugh-Berman A. Herb-drug Interactions. *Lancet* 2000; 355: 134-138.
6. Report: International Conference on Traditional Medicine in HIV / AIDS and Malaria, Abuja, Nigeria, December 2000; 5-7.
7. Report: First International meeting of the Research Initiative on Traditional Antimalarials (RITAM), Moshi, Tanzania, December 1999; 8-11.
8. Satayavivad J, Bunyapraphatsara N, Kitisiripornkul S, Tanasomwong N. Analgesic and Anti-inflammatory Activities of *Clinacanthus nutans* (Burm.f.) Lindau. *Thai J Phytopharmacy* 1996; 3: 7-17.

9. Satayavivad J, Bunyapraphatsara N, Thiantanawat A, Kositchaiwat U. Hypoglycemic Activity of the Aqueous Extract of *Schefflera leucantha* Virguier in rats. *Thai J Phytopharmacy* 1996; 3: 1-5.
10. Satayavivad J, Soonthornchareonnon N, Somannabandhu A, Thebtaranonth Y. Toxicological and Antimalarial Activity of Eurycomalactone and *Eurycoma longifolia*. Jack Extracts in Mice. *Thai J. Phytopharmacy* 1998; 5:14-27.
11. Subcommittee on the Establishment of the Thai Herbal Pharmacopoeia, Ministry of Public Health. Thai Herbal Pharmacopoeia. 1995.
12. Wijesekera ROB, Edi. The Medicinal Plant Industry, CRC Press, London, 1991.
13. Williamson EM, Okpako DT, Evans FJ. Editors, Pharmacological Methods in Phytotherapy Research, Vol. I. Selection, Preparation and Pharmacological Evaluation of Plant Material. John Wiley & Sons, Chichester England, 1996.
14. World Health Organization, Geneva. Quality Control Methods for Medicinal Plant Materials, 1998.
15. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, Manila. Research Guidelines for Evaluating the Safety and Efficacy of Herbal Medicines, 1999.

SY2 NATURAL PRODUCTS AS DRUGS: EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY

Chalong Laochariyakul

Thai Herbal Products Co., Ltd., Rachathevee, Bangkok 10400

The market for herbal medicines or herbal supplement varies greatly from countries to countries, with consumer acceptance and awareness, delivery forms, availability of products and regional regulations playing roles in influencing the growth of the market. In Thailand, there has been a much greater interest in herbal medicine. The consumption of Thai herbs as natural means for improving health and beauty is increasing tremendously year after year. Several herbs have been introduced for various indications including the exotic one such as Kwao Krew. In addition, the burden of health care expenditure coupled with economic crisis, provide strong incentives for government to encourage the population to maintain health by means of disease prevention and using Thai herbal products to substitute western medicine, which will decrease import drugs.

Even though, product safety and efficacy are paramount concern to general public, manufacturer and the government, the control and register of traditional drugs that are mostly from nature are less stringent than those of the modern drugs in the latest Drug Act 1987 (B.E. 2530). Herbs listed in the official pharmacopoeia of Thai traditional medicine may be registered without having to submit product efficacy and safety data. The guidelines for registration only require proofs that they have been employed in the Thai traditional medicine in the past. This kind of acceptance is to take it for grant that all claims that have been made are valid, which is not always true. The utilization of crude extraction and modern delivery forms pose another problem in terms of registration and question of efficacy and safety. It is not clear about how to deal with this type of formulations. At least some reasonable guidelines are needed to regulate and control of these herbs formulated in modern forms. This coupled with a prevailing assumption that "natural" is safe, a long history of "traditional" use and economic factors such as cost, time and lack of proprietary protection have led to lack of motivation and laissez-faire passion attitude toward safety assessment. However, Thai FDA has set criteria and standard to GMP evaluation for manufacturers of traditional medicines using ASEAN Guidelines. The major objective is to ensure that consumers will receive efficacious, safe and good quality products. The question still remains that this GMP standard is voluntary not an enforcement. Nevertheless, as the industry continues to grow and the use of natural products accelerates, there is an increasing likelihood that these products will come under greater scrutiny by consumer advocates, regulators and the public at large.

SY3 NATURAL PRODUCTS AS DRUGS: EVALUATION OF EFFICACY AND SAFETY

Kittima Sriwatanakul

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

The new millennium has seen much greater interest in finding new remedies from natural products. The utilization of herbs in prevention and treatment of illness has a long history of development dated back to more than 5,000 years. Several important drugs have been successfully developed in the past, including quinidine from cinchona tree, aspirin from willow bark, paclitaxel from Pacific yew tree, artemisinin from Qinghaosu and vincristine from periwinkle plant. Herbal remedies suggested around 400-500 B.C. are still used today. For example, ephedra (Ma Huang) was recommended for the treatment of asthma. Today, physicians use the drug ephedrine, originally extracted from this herb, for a wide range of respiratory problems. In ancient days, there was no real understanding of human anatomy and physiology, physicians could only use external information to guess at the inner workings of the body. It is, therefore, necessary to use modern scientific evaluation to determine the efficacy and safety of natural products as being employed as drugs. The quest for newer compounds derived from plants is being sought after by pharmacologists worldwide. In Thailand, many academic and government agencies have initiated herbal drug development programs. However, since drug development is still at its infancy stage in Thailand, several obstacles have contributed to the delay in the process of herbal drug development. The safety issues need to be addressed in a more scientific manner even though most people seem to regard natural products as being devoid of toxicity. Examples of serious side effects have been observed with several plants such as Maklua. Many of the herbal products are widely recommended despite the fact that toxicity testings are not adequately performed. Attempts should be made to employ minimal toxicity testings to evaluate the safety aspects before allowing these products to be freely distributed. Regarding the efficacy, clinical trials to demonstrate the efficacy and safety of the herbal products are still lacking. In order to improve the efficiency of herbal drug developments, all weak points and major obstacles should be minimized. It is an undeniable fact that Thai herbal medicines have played important roles in improving health of Thai people in the past. It is our responsibility to carry on making the old wisdom into modern drugs with the hope for being self-reliance and decreasing imports of western drugs and raw materials. Co-operation between all government and private sectors concerned needs to be encouraged. Even though registration of herbal medicine is less restricted than the western medicine, drug development program should comply with international guidelines to a certain extent. Natural products must at least undergo considerable evaluations for their efficacy and safety before they are allowed to be distributed in the market.

SY4 NATURAL PRODUCTS FOR HEALTH AND COSMETICS: FACT OR MYTH

ชยันต์ พิเชียรสุนทร

ภาควิชาเภสัชพฤกษศาสตร์และเภสัชวินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
อำเภอเมือง จังหวัดขอนแก่น ๔๐๐๐๒ และ สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสถาน
ในพระบรมมหาราชวัง, ถนนหน้าพระลาน, กรุงเทพมหานคร ๑๐๒๐๐

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเพื่อสุขภาพและเครื่องสำอางกำลังได้รับความนิยมอย่างกว้างขวางทั่วโลก หลายชนิดมีข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่เชื่อถือได้ยืนยันผลและสรรพคุณที่ใช้ บางชนิดก็ยังคงเป็นเพียงความเชื่อว่าจะมีสรรพคุณ การบริโภคผลิตภัณฑ์เหล่านี้จึงเป็นดุลยพินิจและวิจารณญาณของผู้บริโภค ในที่นี้จักได้ยกตัวอย่างผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดที่มีวัตถุประสงค์การใช้เพื่อสุขภาพหรือเป็นเครื่องสำอาง ทั้งที่น่าเชื่อถือและไม่น่าเชื่อถือ

สรี, antiwrinkle skin lightener, antiaging.

สรี จีเอ็มเอ็ม ๑๐๐ ๑๐๐ ๑๐๐

- Growth factors
- ↓ receptor of growth factor

AHA พว.ใน

tartaric acid มีฤทธิ์กัดกร่อน
กรดอินทรีย์ชนิดนี้

① กรดอะซิติก 1% ในครีม

② ยับยั้ง tyrosinase → inh melanin production eg ascorbic acid

③ free radical scavenger

④ cytotoxic eff on melanocytes eg hydroquinone highly toxic to skin

• ชะเอมจีน (Glycyrrhiza uralensis Fisch) Licorice extract
glabridin → inh tyrosinase

• สารสกัดจากเปลือกถั่วลิสง - inh tyrosinase &

• chamomile extract - anti-oxidant
(ET → ↑ DNA synthesis → ↑ melanin formation)

SY5 NEW HYPOLIPIDEMIC AGENTS

Srichan Phornchirasilp

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok.

Many lipoprotein and nonlipid parameters have been identified as risk factors for coronary artery disease. Lipoprotein parameters include elevated Lp(a), increased triglyceride, reduced HDL, oxidized LDL, whereas nonlipid parameters are increased levels of homocysteine and fibrinogen, decreased endothelial-derived nitric oxide production. Among these parameters, lipoproteins remain the primary target for promoting the development of new therapeutic agents for the prevention of coronary artery disease. A new group of lipid lowering agents that are currently introduced for clinical use is HMG CoA reductase inhibitors, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin and cerivastatin. The newer synthetic HMG CoA reductase inhibitors, atorvastatin and cerivastatin are more potent on a milligram basis, exhibit improved activity for reducing lipoproteins and improving tissue selectivity. As the result of HMG CoA reductase inhibition, the reduced intrahepatic cholesterol synthesis induces upregulation of LDL receptor in the liver, thereby enhancing removal of LDL and VLDL remnant particles from circulation. They also modestly increase HDL. In addition, the statins possess other pharmacological effects that are categorized as antiatherosclerotic and antithrombogenic effects (regulate coronary arterial tone by improving endothelial dysfunction, interfere with smooth muscle cell proliferation and migration, inhibit monocyte-macrophages and their inflammatory cytokine activity, diminish proinflammatory component, inhibit platelet activating factors and platelet aggregation, reduce fibrinogen level). Another group of lipid lowering agent is fibric acid derivatives. Fibrates are more capable in reducing VLDL and are recommended for the treatment of hypertriglyceridemia. But, newer fibric acid derivatives (bezafibrate, fenofibrate) could also lower serum LDL to levels comparable to the level that achieved by statins. Moreover, fenofibrate was demonstrated to reduce proinflammatory mediators (cytokines, TNF- α and IFN- γ) and fibrinogen levels. These fibrates as well as gemfibrozil also increase HDL level. Other lipid lowering agent that are recently available are colestesrelam (bile acid sequestrant). In addition to these agents, there are many lipid lowering agents that are under clinical evaluation, ciprofibrate and lifibrol (the fibrates), rosuvastatin, nisvastatin (HMG CoA reductase inhibitors), tiqeside and pamaqueside (synthetic saponin as bile acid sequestrant), acylCoA:cholesterol acyltransferase inhibitors (ACAT inhibitors).

SY6 ยาต้านเกร็ดเลือดกลุ่มใหม่ (New Antiplatelets)

รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ปัจจุบัน aspirin เป็นยาที่ใช้กันอย่างกว้างขวางเพื่อลดการทำงานของเกร็ดเลือดเพราะมีประสิทธิภาพดีและราคาถูกมาก นอกจากนี้ aspirin ยังเป็นยาเก่าแก่ที่ใช้กันมานาน จึงมีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของยานี้มากมาย ทำให้ง่ายต่อการพิจารณาสั่งจ่ายยา แต่ขนาดยาที่เหมาะสมยังไม่มี การสรุปแน่นอน การใช้ aspirin ขนาดต่ำเชื่อว่าจะได้ผลยับยั้งเฉพาะ cyclo-oxygenase ของเกร็ดเลือดทำให้ TXA_2 ลดลง โดยไม่มีผลต่อเอนไซม์ cyclo-oxygenase ของผนังหลอดเลือด ทั้งนี้เพราะเอนไซม์ cyclo-oxygenase ของเกร็ดเลือดมีความไวต่อยานี้มากกว่า cyclo-oxygenase ของผนังหลอดเลือด เมื่อใช้ aspirin ในขนาดต่ำๆ จึงยังคงมี PGI_2 สังเคราะห์จากผนังหลอดเลือดมาช่วยขยายหลอดเลือดและยับยั้งการทำงานของเกร็ดเลือด

แต่ในความเป็นจริงแล้วเชื่อว่า เราไม่สามารถแยกสองปฏิกิริยานี้ออกจากกันโดยสิ้นเชิง และ PGI_2 ก็เป็นสารสำคัญซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะที่บริเวณที่มันถูกหลั่งออกมา เพื่อลดการเกาะของเกร็ดเลือดบนผนังหลอดเลือด¹ จึงต้องคำนึงถึงผลเสียที่อาจเกิดขึ้น เนื่องจากมี PGI_2 ลดลงด้วย อย่างไรก็ดีมีการทดสอบผลของ aspirin ขนาดต่ำ โดยให้อาสาสมัครสุขภาพสมบูรณ์และผู้ที่เคยเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดรับประทาน aspirin วันละ 20-40 มก. ติดต่อกันเป็นเวลานานๆ ปรากฏว่าเมตาบอลิซึมของ PGI_2 ที่ขับออกทางปัสสาวะไม่เปลี่ยนแปลง^{2,3} แต่ระดับ TXB_2 ในเลือดและการทำงานของเกร็ดเลือดที่เกิดเนื่องจาก TXA_2 ลดลง⁴ จึงเชื่อว่าการให้ aspirin ขนาดต่ำๆ เพื่อป้องกันการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดมีประโยชน์ในการช่วยลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิด stroke หรือลดอัตราตายในผู้ป่วยหัวใจขาดเลือดชั่วคราวหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายได้

ในทางปฏิบัติมีการให้ aspirin ในขนาดต่างๆ กันเช่น 100-200 มก. ทุก 2-3 วัน จนถึงขนาดสูงมากคือ 650 มก. วันละ 2 ครั้ง หรือ 320 มก. วันละ 4 ครั้ง การใช้ aspirin ในกรณีนี้แม้ว่าขนาดยาที่ใช้ค่อนข้างต่ำแต่ก็อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่างๆ ได้เช่นเดียวกับการใช้ aspirin ในขนาดเพื่อลดไข้และบรรเทาปวด เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย ระคายเคืองเยื่อเมือกเพาะอาหาร มีเสียงในหู เป็นต้น

ในรายที่เมื่อใช้ยาชนิดเดียวแล้วได้ผลไม่เป็นที่น่าพอใจ อาจใช้ยาต้านเกร็ดเลือดหลายชนิดร่วมกันได้แต่พึงระลึกเสมอว่าการที่จะใช้ cyclo-oxygenase inhibitor ให้ได้ผลจะต้องให้ยาในขนาดที่สามารถไปยับยั้งเฉพาะที่เอนไซม์ของเกร็ดเลือดเท่านั้น หากให้ยาขนาดสูงจนเกิดผลรบกวนการสร้าง PGI_2 จากผนังหลอดเลือดด้วย การป้องกันการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดย่อมจะไม่ได้ผล ในทางปฏิบัติการควบคุมขนาดยาให้เหมาะสมนั้นทำได้ยากเพราะเกร็ดเลือดของแต่ละคนไวต่อยาต่างกัน จึงมีผู้สังเคราะห์ cyclo-oxygenase inhibitor ใหม่ ๆ ขึ้นเพื่อใช้เป็นยาต้านเกร็ด

เลือด คือ indobufen⁵, ditazole⁶ เป็นต้น สารเหล่านี้มีคุณสมบัติพิเศษคือ ออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะ cyclo-oxygenase ของเกร็ดเลือดเท่านั้น โดยเป็น reversible inhibitor การสร้างโปรสตาแกลนดินอื่นๆ และ PGI₂ จะถูกรบกวนแต่เพียงเล็กน้อย อาการข้างเคียงเนื่องจากการขาดโปรสตาแกลนดินที่เนื้อเยื่อบริเวณอื่นจึงเกิดไม่รุนแรงเท่า cyclo-oxygenase inhibitor ที่ใช้อยู่เดิม

อาการข้างเคียงเนื่องจากการใช้ cyclo-oxygenase inhibitor คือ เกิดแผลในทางเดินอาหารได้ง่าย ปวดศีรษะ มึนงง ท้องผูก เลือดออกง่าย หลอดลมหดเกร็ง ผื่นตามผิวหนัง เป็นต้น

เนื่องจากการใช้ cyclo-oxygenases มีข้อจำกัดด้านขนาดยาและผู้ป่วยบางคนอาจทนต่ออาการข้างเคียงบางอย่างไม่ได้ จึงมีการพัฒนายาต้านเกร็ดเลือดอื่นมาใช้ ยากลุ่มที่ได้รับอนุญาตจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของไทย คือ

1 Platelet ADP-receptor antagonists

ADP⁷ คือสารกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดตัวแรกที่ถูกค้นพบ สารนี้เกี่ยวข้องกับเกร็ดเลือดคือทำให้เกิด

(1) การเปลี่ยนรูปร่างของเกร็ดเลือด เมื่อเกร็ดเลือดถูก ADP กระตุ้นให้เกาะกลุ่ม ใน 2-3 วินาทีแรกจะเกิดการเปลี่ยนรูป ให้เป็นลักษณะมีขายื่นหลายขา ทำให้เกร็ดเลือดเชื่อมต่อกันได้ง่าย ขั้นตอนนี้ต้องการพลังงาน ซึ่งเชื่อว่าได้จาก phosphorylation ของ myosin

(2) การเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด เกิดขึ้นภายใน 1 นาทีหลังจากถูกกระตุ้นด้วย ADP หรือสารจำพวก fibrinogen, thrombospondin เป็นการจับกันระหว่าง glycoprotein IIb/IIIa บนผนังเกร็ดเลือดกับ fibrinogen โดยทันทีที่เกร็ดเลือดมีการเปลี่ยนรูปร่าง ADP จะกระตุ้นให้ fibrinogen จับกับ GP IIb/IIIa การจับนี้จะส่งผลต่อเนื่องให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น

(3) การหลั่งสารสื่อ ADP กระตุ้นให้มีการหลั่งสารสื่อจาก granule ภายในเกร็ดเลือด เช่น มีการหลั่ง ADP เพิ่มขึ้น หลั่ง calcium, serotonin จาก dense granule นอกจากนี้ ADP ยังเสริมฤทธิ์ของสารกระตุ้นเกร็ดเลือด เช่น collagen, thrombin

Ticlopidine^{8,9}

เมื่อทดสอบฤทธิ์ของ ticlopidine กับเกร็ดเลือดโดยตรงจะพบว่ายานี้สามารถห้ามการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย ADP ได้ ซึ่งผลดังกล่าวนี้คล้ายกับปรากฏการณ์ที่เกิดเมื่อฉีด PGI₂ เข้าหลอดเลือดดำ แต่ฤทธิ์ของ PGI₂ จะคงอยู่เฉพาะขณะฉีดยาเข้าเท่านั้น ส่วน ticlopidine นั้น ผลต้านเกร็ดเลือดจะคงฤทธิ์อยู่นานหลายวัน นอกจากนี้ผู้ที่ได้รับ ticlopidine ยังมี bleeding time ยาวนานขึ้นและ platelet survival สั้นลง แต่ระดับ cAMP และ arachidonic acid metabolism ไม่มีการเปลี่ยนแปลง Caea และคณะ¹⁰ พบว่าเกร็ดเลือดของผู้ที่ได้รับยา ticlopidine จะตอบสนองต่อการกระตุ้นของ ADP เช่นเดียวกับเกร็ดเลือดของผู้ป่วยโรค Glanzman's thrombasthenia (เกร็ดเลือดทำงานผิดปกติแต่กำเนิด) กล่าวคือ เมื่อกระตุ้นการเกาะกลุ่มของ

เกร็ดเลือดด้วย ADP เกร็ดเลือดของผู้ป่วยสองกลุ่มนี้จะมีการจับของ fibrinogen บน platelet receptor อย่างผิดปกติ จึงเชื่อว่า ticlopidine คงจะยับยั้ง ADP receptor บนเกร็ดเลือดทำให้ ADP ไม่สามารถเหนี่ยวนำกระบวนการทำงานของเกร็ดเลือดดังกล่าวแล้วข้างต้น

Balsano และคณะ¹¹ ทดสอบประโยชน์ของ ticlopidine ในผู้ป่วย unstable angina 652 คน ที่เข้าโรงพยาบาล โดยเปรียบเทียบการรักษาผู้ป่วยด้วยวิธีเดิมคือให้ยา β -blocker, calcium antagonist และ nitrates เท่านั้น หรือให้ ticlopidine ร่วมกับการรักษาแบบเดิม โดยให้ ticlopidine 250 มก. วันละ 2 ครั้งภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากเข้าโรงพยาบาลและให้ยาติดต่อกันนาน 6 เดือน ผลปรากฏว่าการให้ ticlopidine ร่วมด้วยลดอัตราเสี่ยงต่อการตายหรือการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายลง 46% เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ยาแบบเดิม ยานี้จึงมีประโยชน์อย่างยิ่งในผู้ป่วยที่แพ้ aspirin¹²

อาการข้างเคียงที่เกิดเนื่องจากการใช้ ticlopidine คือ อาการในระบบทางเดินอาหาร (ท้องเสีย 20%) อาการทางผิวหนัง เช่น ผื่น คัน ความผิดปกติของระบบเลือด เช่น เม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดต่ำ และมีเลือดออกง่ายผิดปกติ แต่อาการข้างเคียงต่างๆ มักไม่รุนแรงและหายได้เมื่อหยุดยา ยกเว้นความผิดปกติของระบบเลือดจึงควรตรวจเลือดผู้ป่วยเป็นระยะๆ ระหว่างใช้ยานี้ โดยเฉพาะในช่วง 12 สัปดาห์แรกของการเริ่มใช้ยา นอกจากนี้มีรายงานว่ายานี้อาจทำให้ระดับ cholesterol ในเลือดสูงขึ้นด้วย ข้อห้ามใช้ของยานี้คือ ห้ามใช้ในผู้ที่กำลังได้รับยา heparin ขนาดสูง ผู้ที่มีความผิดปกติของระบบเลือด มีแผลในทางเดินอาหาร มีเลือดออกอย่างเฉียบพลันหรือมีเลือดออกในสมอง

ขนาดทั่วไปของ ticlopidine คือ 250 มก. วันละ 2 ครั้ง แต่อาจเพิ่มขนาดยาได้ถึง 1,000 มก./วัน ในระยะสั้นๆ และมีแพทย์ดูแลอย่างใกล้ชิด

Clopidogrel¹³⁻²⁰

เป็นอนุพันธ์ของ ticlopidine ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง ADP-receptor ของเกร็ดเลือดแรงกว่า ticlopidine และก่อให้เกิดอาการข้างเคียงน้อยกว่า ticlopidine

เมื่อ clopidogrel ยับยั้งการจับของ ADP บน platelet receptor จะเป็นผลให้ ADP ไม่สามารถกระตุ้นการเปลี่ยนแปลงที่ glycoprotein GPIIb/IIIa complex ซึ่งปกติเมื่อจะเกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด ADP หรือตัวเหนี่ยวนำอื่นจะก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ GPIIb/IIIa ทำให้ fibrinogen สามารถจับกับ GPIIb/IIIa ได้ง่าย จึงเกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดขึ้น โดยมี fibrinogen เป็นตัวเชื่อม ดังนั้น clopidogrel จึงมีผลยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด และพบว่าผลนี้เกิดอย่างถาวรด้วย อย่างไรก็ดี เชื่อว่าก่อนที่ clopidogrel จะแสดงผลต่อเกร็ดเลือด ยานี้ต้องถูกเปลี่ยนรูปในร่างกายให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ก่อน แต่จนถึงปัจจุบัน เรายังไม่สามารถตรวจแยกสารออกฤทธิ์ดังกล่าวได้ นอกจาก ADP แล้ว clopidogrel จะยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดที่เหนี่ยวนำด้วยตัวกระตุ้นอื่นด้วย โดยจะไปขัดขวางกระบวนการกระตุ้นเกร็ดเลือดที่เกิดอย่างต่อเนื่องที่ขั้นตอนการหลั่ง ADP แต่พบว่า clopidogrel ไม่มีผลต่อการทำงานของ phosphodiesterase

จากการศึกษาประสิทธิภาพของ clopidogrel ทางคลินิกใน CAPRIE trial ซึ่งมีผู้ป่วยเข้าร่วมในโครงการนี้ 19,185 คน ทำการศึกษาร่วมกันถึง 384 สถาบันในประเทศต่าง ๆ เปรียบเทียบการใช้ยา clopidogrel (วันละ 75 มก.) กับการใช้แอสไพริน (วันละ 325 มก.) ในผู้ที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดภายใน 35 วันที่ผ่านมา หรือผู้ที่เป็น ischemic stroke ภายใน 6 เดือน และมีอาการผิดปกติของระบบประสาทน้อย 1 สัปดาห์ หรือผู้ที่มีอาการที่เกิดเนื่องจากความผิดปกติของหลอดเลือดแดงส่วนปลาย โดยติดตามการใช้ยาของผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องนานเฉลี่ย 1.6 ปี (ระยะเวลายาวที่สุดที่ผู้ป่วยได้รับยา คือ 3 ปี) ผลปรากฏว่า clopidogrel ลดอัตราการเกิด ischemic stroke ใหม่ อัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายใหม่ และอัตราการตายเนื่องจากความผิดปกติของหลอดเลือดได้มากกว่าแอสไพรินและเมื่อคิดคำนวณ clinical end-point เหล่านี้รวมกัน จะพบว่า clopidogrel ลดอัตราเสี่ยงของการเกิดความผิดปกติเหล่านี้ได้มากกว่าแอสไพริน แต่ผลต่างทางสถิติไม่ชัดเจนนัก (อัตราการเกิดความผิดปกติในกลุ่ม clopidogrel = 9.78% กลุ่มแอสไพริน = 10.64%)

เภสัชจลนศาสตร์¹⁸⁻²⁰

เมื่อรับประทาน clopidogrel 75 มิลลิกรัม ซ้ำกันหลายครั้ง ยาจะถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว แต่ยานี้เป็น prodrug ดังนั้นเมื่อเข้าสู่ร่างกายต้องถูกออกซิไดซ์เป็น 2-oxo-clopidogrel โดย CYP2B6 และ 3A4 ก่อน จากนั้นจะถูกไฮโดรไลซ์ต่อเป็น thiol derivative จึงจะอยู่ในรูปที่สามารถจับกับ platelet receptor ได้อย่างถาวรและรวดเร็ว นอกจาก active metabolite ที่กล่าวแล้วนี้ ยังพบว่า clopidogrel ในร่างกายส่วนใหญ่ (85% ของยาที่อยู่ในกระแสเลือด) จะถูกเปลี่ยนรูปที่ตับเป็น carboxylic acid derivative ซึ่งเป็นรูปที่หมดฤทธิ์ โดยจะตรวจพบ inactive metabolite นี้ในปริมาณสูงสุดในเลือดหลังรับประทานยา 1 ชั่วโมง

Clopidogrel และเมตาบอไลต์สำคัญของมันจับกับพลาสมาโปรตีนได้ 98% และ 94% ตามลำดับ 50% ของยาในร่างกายจะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ ส่วนอีก 46% ถูกขับออกทางอุจจาระ โดยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา 8 ชั่วโมง

อาการข้างเคียง

จากการประเมินผู้ใช้ clopidogrel ขนาด 75 มก./วัน พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่ออาการข้างเคียงของยาได้ดี โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ใช้ยาแอสไพริน ดังนี้

การมีเลือดออกผิดปกติ มีอัตราการเกิด 9.3% โดยกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel มีอัตราการเกิดอาการรุนแรง 1.4% ส่วนกลุ่มที่ได้รับแอสไพริน มีอัตราการเกิดอาการรุนแรง 1.6%

ผู้ใช้ clopidogrel มีอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร 2.0% และ 0.7% ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ส่วนผู้ใช้แอสไพริน มีอัตราการเกิดเลือดออกในทางเดินอาหาร 2.7% และ 1.1% ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล อัตราการมีเลือดออกในสมองในกลุ่มที่ได้รับ clopidogrel = 0.4% ส่วนผู้ได้รับแอสไพรินมีอัตรา 0.5%

นอกจากอาการเลือดออกผิดปกติแล้ว มีรายงานว่า การใช้ clopidogrel อาจเกิดเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ต่ำมาก (4 คน) พบ 1 คน เกิด aplastic anemia เกร็ดเลือดต่ำมาก ปวดท้อง อาหารไม่ย่อย กระเพาะอาหารอักเสบ ท้องผูก ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน แผลในทางเดินอาหาร (0.7% แต่ แอสไพริน พบได้ 1.2%) ผิวหนังผิดปกติ ผื่นผิวหนัง คัน ปวดศีรษะ วิงเวียน การรับรู้ความรู้สึกผิดปกติ

2. Platelet glycoprotein IIb/IIIa Receptor Antagonists

เมื่อเกร็ดเลือดถูกกระตุ้น GP IIb/IIIa receptor บนผนังเกร็ดเลือดก็จะถูกกระตุ้นด้วย receptor นี้เป็น adhesive receptor (integrins) family ประกอบด้วย 2 transmembrane protein คือ α_{IIb} และ β_3 units และเป็น glycoprotein ที่เฉพาะสำหรับเกร็ดเลือดเท่านั้น บนผนังเกร็ดเลือดแต่ละอัน จะมี GP IIb/IIIa receptor อยู่ 50,000–80,000 receptors

การกระตุ้นเกร็ดเลือดจะทำให้ receptor นี้เปลี่ยนแปลงรูปร่าง ligand ธรรมชาติของ receptor นี้ (เช่น fibrinogen, vWF) จึงเข้าจับกับ receptor ได้ง่ายขึ้น นอกจากนี้การกระตุ้น GP IIb/IIIa receptor ที่อยู่บนผนังเกร็ดเลือด ยังทำให้ GP IIb/IIIa receptor ที่เก็บอยู่ภายในเกร็ดเลือดเคลื่อนออกมาที่ผนังเกร็ดเลือดด้วย ผลเหล่านี้ทำให้มีการปรากฏของ GP IIb/IIIa receptor บนผนังเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น

Fibrinogen เป็น dimeric molecule ที่ประกอบด้วย α , β , γ chain บน α chain มี RGD sequence (ซึ่งเป็น amino acid 3 ตัว ต่อกันคือ arginine-glycine-aspartic acid) และที่ carboxyl terminal ของ γ chain มี 6 amino acid ต่อกันเป็น KQAGDV sequence (คือ lysine-glutamic acid-alanine-glycine-aspartic acid-valene)

จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบว่า 85% ของ GP IIb/IIIa ของเกร็ดเลือดจะจับกับ fibrinogen ที่ RGD region ส่วนอีก 15% ของ GP IIb/IIIa จะจับที่บริเวณอื่น

vWF มีความสำคัญเช่นเดียวกับ fibrinogen ในการเหนี่ยวนำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด สารนี้จับกับ GP IIb/IIIa receptor ได้มากกว่า 1 receptor และทำหน้าที่คล้าย fibrinogen คือ เป็นตัวเชื่อมระหว่างเกร็ดเลือด ทำให้เกิดโครงสร้างตาข่ายในกลุ่มเกร็ดเลือดที่มาเกาะกัน

GP IIb/IIIa receptor antagonists ที่มีใช้ในปัจจุบัน แบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ

2.1 Noncompetitive antagonist

เป็น monoclonal antibody ซึ่งเป็น glycoprotein GP IIb/IIIa receptor antagonist ตัวแรกที่พบ และเป็น murine monoclonal antibody จากนั้นมีการปรับปรุงโครงสร้างเพื่อลดข้อเสีย ด้าน immunogenicity จนในที่สุดได้สารซึ่งนำมาใช้ในปัจจุบัน คือ abciximab

Abciximab

เป็น Fab fragment ของ chimeric-human-murine monoclonal antibody, 7E3 ส่วนที่สามารถจับอย่างจำเพาะกับ glycoprotein IIb/IIIa receptor บนผนังเกร็ดเลือด โมเลกุลของ abciximab ประกอบด้วยกรดอะมิโน 439 ตัว โดยมี 50% เป็น murine sequence และอีก 50% เป็น human sequence ตรวจไม่พบคาร์โบไฮเดรตในโมเลกุล abciximab²¹⁻²³

เนื่องจาก abciximab คือ chimeric-monoclonal antibody ในส่วนของ Fab fragment ซึ่งมีความจำเพาะในการจับกับ glycoprotein IIb/IIIa receptor บนผนังเกร็ดเลือด เมื่อ abciximab จับบน receptor นี้จะส่งผลยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดอย่างเด่นชัด โดยขั้นตอนการออกฤทธิ์นี้เป็นขั้นตอนสุดท้ายของกระบวนการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด ทั้งนี้เพราะโดยปกติเมื่อเกร็ดเลือดถูกกระตุ้นด้วยสารที่เหนี่ยวนำให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดจะเกิด conformational change ทำให้ GP IIb/IIIa receptor ถูก adhesive molecules (สารที่ก่อให้เกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด เช่น fibrinogen, von Willebrand factor เป็นต้น) จับได้ง่ายขึ้น และมีการหลั่งสารสื่อต่าง ๆ ออกจากเกร็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นแล้ว เพื่อไปกระตุ้นเกร็ดเลือดอื่นเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ fibrinogen จะเกาะบน GP IIb/IIIa receptor ทำให้เกร็ดเลือดรวมกลุ่มกันโดยมี fibrinogen เป็นตัวเชื่อม ผลคือเกิดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด แต่ abciximab จะทำให้เกิด steric hindrance และ/หรือ conformational change ที่ GP IIb/IIIa receptor ทำให้ adhesive molecule ไม่สามารถจับกับรีเซปเตอร์นี้ จึงยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดได้²⁴⁻²⁵

จากการศึกษาในขั้นตอนก่อนคลินิก²⁶⁻²⁸ พบว่า abciximab มีประสิทธิภาพสูงกว่า aspirin ในการยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด ทั้งเมื่อทำการทดสอบนอกห้อง และเมื่อศึกษาผลการเกิด acute occlusion เนื่องจาก platelet thrombus โดยใช้ canine anterior left descending coronary angioplasty model นอกจากนี้ abciximab ยังลดระยะเวลาการเกิด reperfusion ลดขนาดของ tPA ที่ต้องใช้เพื่อให้เกิด reperfusion และป้องกัน reocclusion ใน acute myocardial infarction models ด้วย

การทดลองใช้ abciximab ทางคลินิกใน multicenter study ที่สำคัญ มี 3 การทดลอง คือ EPIC, CAPTURE และ EPILOG study

EPIC study²⁹⁻³⁰ เป็นการศึกษาแรก มีอาสาสมัครมากถึง 2,099 คน เป็นผู้ที่คาดว่าจะมีความเสี่ยงสูงต่อการทำ percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) โดยดูจากอาการและรอยโรค ผู้ป่วย 696 คนได้รับยาหลอก 695 คนได้รับ abciximab แบบ bolus (25 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) 708 คนได้รับ abciximab แบบ bolus ตอนเริ่มทำ PTCA ตามด้วยรับยาอย่างต่อเนื่องโดยหยดเข้าทางหลอดเลือดดำอีก 12 ชั่วโมง ทั้งนี้ผู้ป่วยทุกคนได้รับแอสไพริน และ heparin ด้วย ผลปรากฏว่า primary end-point (การตาย การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การรับ การผ่าตัดฉุกเฉินภายใน 30 วันหลังการทำ PTCA) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ได้รับ abciximab แบบ bolus ร่วมกับ infusion (อุบัติการณ์ของ primary endpoint = 8.3%) เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้ที่ได้รับยาหลอก (อุบัติการณ์ primary end-point = 12.8%) ส่วนกลุ่มที่ได้รับแบบ

bolus อย่างเดียวพบว่า อุบัติการณ์ primary end point ลดลงเล็กน้อย (11.4%) แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติกับกลุ่มได้รับยาหลอก

EPILOG³¹ study ศึกษาในผู้ป่วย 2,792 คน เป็นผู้ป่วยที่คัดเลือกแล้วว่าต้องทำ PTCA และผู้ที่รับการทำให้ PTCA อย่างฉุกเฉิน ผู้ป่วย 918 คนได้รับ abciximab ร่วมกับ heparin ขนาดมาตรฐาน 935 คนได้รับ abciximab ร่วมกับ heparin ขนาดต่ำ 939 คนได้รับยาหลอกร่วมกับ heparin ขนาดมาตรฐาน ขนาดยา abciximab ที่ใช้คือ 0.25 มก./กก. แบบ bolus ตามด้วยการหยดเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องในขนาด 0.125 มก./กก./นาที่ ผลปรากฏว่าอัตราการเกิด primary end point = 5.4% ในกลุ่มที่ได้รับ abciximab ร่วมกับ heparin ขนาดมาตรฐาน 5.2% ในกลุ่มที่ได้รับ abciximab ร่วมกับ heparin ขนาดต่ำ และ 11.7% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ heparin ขนาดต่ำ

เมื่อติดตามผู้ป่วยต่อไปอีก 6 เดือน พบว่าใน EPIC study อัตราการเกิด primary end point ในกลุ่มที่เคยได้รับ abciximab ยังคงต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ใน EPILOG study ไม่พบข้อดีประการนี้

CAPTURE study³² ศึกษาในผู้ป่วย 1,265 คน ใช้ยาหลอก 635 คน และรับการรักษาด้วย abciximab 630 คน โดยผู้ป่วยทั้งหมดมีกำหนดแน่นอนว่าจะรับการทำให้ coronary angioplasty เพราะเป็นผู้ที่ได้รับการรักษาด้วย heparin และไนเตรตอยู่ก่อนแต่การตอบสนองต่อยาไม่ดีพอ (ดื้อยา) จึงมีอาการของกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ผลการศึกษาพบว่าเมื่อฉีด abciximab ขนาด 0.25 มก./กก. แบบ bolus แก่ผู้ป่วยก่อนรับการผ่าตัด 18-24 ชั่วโมง ตามด้วยการหยดยาเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 10 มก./นาที่ อย่างต่อเนื่องจนหลังผ่าตัด 1 ชั่วโมง primary end point (การตาย การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การรับการผ่าตัดฉุกเฉินภายใน 30 วันหลังการทำ PTCA) ลดลงจาก 15.9% (กลุ่มยาหลอก) เหลือ 11.3% (กลุ่ม abciximab)

เภสัชจลนศาสตร์^{23,33-34}

เมื่อฉีด abciximab แบบ bolus เข้าหลอดเลือดดำในขนาด 0.25 มก./กก. ตามด้วยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องอีก 12 ชั่วโมง ในขนาด 10 มก./นาที่ abciximab จะออกฤทธิ์ด้านการทำงานของเกร็ดเลือดและสามารถตรวจพบความเข้มข้นของยานี้ในพลาสมาได้ทันทีที่ยาเข้าสู่ร่างกาย 60% ของขนาดยา 0.25 มก./กก. หรือ 90% ของ 0.15 มก./กก. ที่ให้แบบ bolus ไปจับกับเกร็ดเลือด ผลการยับยั้ง GP IIb/IIIa receptor เกิดมากถึง 80% หลังให้ bolus dose ของ abciximab 0.25 มก./กก. และหากให้ยาต่อไปการยับยั้งที่รีเซพเตอร์นี้จะคงอยู่ต่อไปในระดับนี้ จนเมื่อหยุดยา ฤทธิ์ยับยั้งรีเซพเตอร์จะค่อย ๆ ลดลงและการทำงานของเกร็ดเลือดจะกลับสู่ปกติบางส่วนภายในไม่กี่ชั่วโมง หลังหยุดยา 1 สัปดาห์จะมีรีเซพเตอร์ 10-20% ที่ยังคงถูกยับยั้งอยู่ ค่าครึ่งชีวิตของ abciximab น้อยกว่า 10 นาที ส่วนค่าครึ่งชีวิตช่วงหลัง (second phase) 30 นาที

จากการศึกษาแบบ *in vivo* พบว่าการให้ยาแบบ bolus ในขนาด 0.1–0.3 มก./กก. จะให้ผลการตอบสนองต่อยาแปรผันตามขนาดยาที่ให้ จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาอย่างละเอียดเกี่ยวกับการกำจัด abciximab ออกจากร่างกาย แต่เนื่องจาก abciximab เป็นโปรตีนประเภทเดียวกับ Fab ของ immunoglobulin จึงเชื่อว่าสารนี้จะถูกกรองดูดกลับ และสลายที่ไต และตรวจไม่พบเมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ abciximab

อาการข้างเคียง

อาการที่พบบ่อยที่สุด คือ การมีเลือดออกผิดปกติ ซึ่งจากการทดลองทางคลินิกทั้ง 3 การทดลองที่กล่าวแล้วข้างต้น ได้สรุปว่าเมื่อใช้ abciximab ร่วมกับ heparin จะเพิ่มอัตราการเกิดเลือดออกผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ abciximab ยังทำให้เกร็ดเลือดต่ำ (พบได้ 165 คน จาก 5,461 คน) โดย 4 จาก 575 คน เกิดเกร็ดเลือดต่ำภายใน 24 ชั่วโมง หลังได้รับ abciximab ครั้งแรก

อาการอื่นที่พบบ่อย (เกิด $\geq 5\%$ ของผู้ให้ยา) คือ ปวดหลัง 17.6% ความดันโลหิตต่ำ 14.4% คลื่นไส้ 13.6% ปวดหน้าอก 11.4% อาเจียน 7.3% ปวดศีรษะ 6.4% และปวด 5.4%

ยังไม่มีรายงานการแพ้ยานี้

2.2 Competitive antagonists

เป็นสารพวก peptide และ peptidemimetics

GP IIb/IIIa receptor antagonist ที่เป็นสาร peptide คือ eptifibatide สารนี้สังเคราะห์ขึ้นโดยให้มี amino acid sequence คล้าย RGD sequence ของ fibrinogen คือเป็น KGD sequence แทน (lysine-glycine-aspartic acid) แต่ข้อเสีย คือถูกกำจัดออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว และได้มีการปรับปรุงสูตรโมเลกุลเป็น cyclic form แต่พบว่ายังคงมี ระยะครึ่งชีวิต สั้นอยู่นั่นเอง ทั้งนี้ เพราะ การกำจัดสารประเภทนี้ทางไตเกิดรวดเร็วมาก

ส่วน GP IIb/IIIa receptor antagonist ที่เป็น nonpeptide นั้น เป็นสารที่สังเคราะห์ให้มี charge conformation คล้าย RGD sequence เช่น tirofiban lamifiban นอกจากนี้มี GP IIb/IIIa receptor antagonists ที่เป็น prodrug ด้วย เช่น xemilofiban, orbofiban, sibrafiban, lefradafiban ซึ่ง prodrug เหล่านี้ สามารถให้โดยการรับประทาน และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวนานกว่า จึงเชื่อว่าจะจะเป็นยาด้านเกร็ดเลือดที่มีประโยชน์ในอนาคต

ส่วน GP IIb/IIIa receptor antagonist ที่เป็น nonpeptide นั้น เป็นสารที่สังเคราะห์ให้มี charge conformation คล้าย RGD sequence เช่น tirofiban lamifiban นอกจากนี้มี GP IIb/IIIa receptor antagonists ที่เป็น prodrug ด้วย เช่น xemilofiban, orbofiban, sibrafiban, lefradafiban ซึ่ง prodrug เหล่านี้ สามารถให้โดยการรับประทาน และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวนานกว่า จึงเชื่อว่าจะจะเป็นยาด้านเกร็ดเลือดที่มีประโยชน์ในอนาคต

แต่เนื่องจากในขณะนี้ มีเพียง eptifibatide และ tirofiban เท่านั้นที่ได้รับอนุญาตให้จำหน่ายในประเทศไทย จึงจะกล่าวโดยละเอียด เฉพาะยาทั้งสองนี้เท่านั้น

Eptifibatide³⁵⁻³⁹

เป็น cyclic peptide ที่มีความจำเพาะสูงในการจับกับ GP IIb/IIIa receptor ของเกร็ดเลือด ทำให้ fibrinogen ไม่สามารถจับกับ receptor นี้ จึงยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดได้ภายใน 1 ชั่วโมง หลังเริ่มให้ยาทางหลอดเลือดดำ ยานี้ต้องให้ด้วยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus หรือหยดเข้าหลอดเลือดดำเท่านั้น ยังไม่พบมีการเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกาย แต่พบว่า eptifibatide ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตอย่างรวดเร็ว มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา 2-3 ชั่วโมง

เมื่อหยุดให้ยา การทำงานของเกร็ดเลือดจะค่อยๆ กลับสู่ภาวะปกติ โดย bleeding time จะมีค่าเท่ากับก่อนให้ยาภายใน 15-30 นาที และการทำงานของเกร็ดเลือดจะเท่ากับ 60% ของค่าปกติหลังหยุดยา 4 ชั่วโมง eptifibatide จับกับพลาสมาโปรตีนได้เพียง 25%

มีการทดลองใช้ eptifibatide ทางคลินิกอยู่หลายการทดลอง การทดลองที่สำคัญ คือ IMPACT³⁸ และ PURSUIT³⁹ trial ซึ่งผลการทดลองปรากฏว่า จาก IMPACT trial แม้ว่า eptifibatide จะช่วยลดอัตราการตายและอัตราการเกิด myocardial infarction แต่ผลที่ได้ไม่แตกต่างกันทางสถิติ ส่วนใน PURSUIT trial ผู้วิจัยรายงานว่า eptifibatide ช่วยลดอัตราการตายและอัตราการเกิด MI ได้ อย่างมีนัยสำคัญ โดยเห็นผลต่างชัดเจนหลังให้ยาแล้ว 72 ชั่วโมง และเมื่อติดตามผลต่อไปจนครบ 30 วัน clinical endpoint นี้ลดลงจาก 15.7 % (กลุ่มได้รับยาหลอก) เป็น 14.2 % (กลุ่มได้รับ eptifibatide) นอกจากนี้ผลต่างอย่างมีนัยสำคัญยังคงอยู่แม้หลังให้ยาแล้ว 6 เดือน อัตราตายและอัตราการเกิด MI ก็ยังคงต่ำกว่ากลุ่มได้รับยาหลอก (13.6% ในกลุ่มได้รับยาหลอก และ 12.1% กลุ่มได้รับ eptifibatide) จากประโยชน์ของ eptifibatide ดังกล่าว ยานี้จึงได้รับอนุญาตให้ใช้ใน

(1) รักษาผู้ป่วย unstable angina หรือ non Q-wave MI (ฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus ขนาด 180 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ตามด้วยหยดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 2 มคก./กก./นาที จนออกจากโรงพยาบาล แต่ไม่เกิน 72 ชั่วโมง) รวมทั้งผู้ป่วยที่เตรียมรับการทำการ PCI (ให้ยาขนาด 0.5 มคก./กก./นาที ระหว่างผ่าตัดและให้นาน 20-24 ชั่วโมง ห้ามเกิน 90 ชั่วโมง)

(2) ผู้ป่วยที่กำลังจะทำ PCI ให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus ขนาด 135 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ทันทีที่เริ่มผ่าตัด ตามด้วยหยดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 0.5 มคก./กก./นาที นาน 20-24 ชั่วโมง

อย่างไรก็ดี การใช้ eptifibatide ต้องระวังอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น คือการมีเลือดออกผิดปกติ ซึ่งรวมถึงการมีเลือดออกในสมอง และ stroke

ใน PURSUIT trial พบอัตราการมีเลือดออกผิดปกติในกลุ่มผู้ได้รับ eptifibatide 10.6% ส่วนผู้ได้รับยาหลอกพบ 9.1% และ 11.6 % ของกลุ่มที่ได้รับ eptifibatide ต้องรับการให้เลือดแดงเพิ่มเติม แต่กลุ่มได้รับยาหลอกมีเพียง 9.2% เท่านั้นที่ต้องรับเลือดแดงเพิ่มเติม ส่วนใน IMPACT II trial ผู้ที่ได้รับ eptifibatide 10.6% เกิดอาการเลือดออกผิดปกติและอาการนี้พบในผู้ได้รับยาหลอก 5.1%

สำหรับอาการข้างเคียงอื่นที่มีรายงานในระหว่างการให้ eptifibatide ในการศึกษาทางคลินิก เช่น การมีเกร็ดเลือดต่ำ และความดันโลหิตต่ำนั้น มีอัตราการเกิดไม่แตกต่างจากกลุ่มได้รับยาหลอก ส่วนอาการอื่นๆ ที่มีรายงาน เชื่อว่าอาจเกิดเนื่องจากอาการของโรค

Tirofiban^{38,40-41}

เป็น non-peptide tyrosine derivative ออกฤทธิ์แรงและออกฤทธิ์เจาะจงที่ platelet fibrinogen receptor คือ ที่ GP IIb/IIIa receptor ดังนั้น tirofiban จึงห้ามมิให้ fibrinogen ไปเชื่อมระหว่างเกร็ดเลือด

ต้องให้ tirofiban ด้วยการฉีดหรือหยดเข้าหลอดเลือดดำ ในผู้ป่วย unstable angina แนะนำให้หยดยาในขนาด 0.4 มก./กก./นาที่ นาน 30 นาที ตามด้วย 0.1 มก./กก./นาที่ อีก 96 ชั่วโมง ส่วนผู้ป่วย percutaneous transluminal coronary angioplasty ให้ฉีดขนาด 10 มก./กก. โดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำแบบ bolus ตามด้วยหยดยาเข้าหลอดเลือดดำขนาด 0.5 มก./กก./นาที่ อีก 36 ชั่วโมง tirofiban มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา 0.9-3.2 ชั่วโมง (เฉลี่ย 1.6 ชั่วโมง) พบยาขับออกทางปัสสาวะ 37 %

การศึกษาผลการใช้ tirofiban ทางคลินิก มีรายงานสำคัญ 3 รายงาน คือ PRISM, PRISM-PLUS และ RESTORE trials

PRISM ศึกษาผลการใช้ยาในผู้ป่วย unstable angina pectoris โดยให้ผู้ป่วยรับ tirofiban หรือ heparin นาน 48 ชั่วโมง ร่วมกับการให้ผู้ป่วยรับประทาน aspirin ด้วย เมื่อหยุดยาที่ 48 ชั่วโมง ปรากฏว่า tirofiban ลดอัตราการตายและการเกิด MI เข้าได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (พบ 3.8% ในกลุ่มที่ได้รับ tirofiban และ 5.6% ในกลุ่มที่ใช้ heparin) แต่เมื่อติดตามผลต่อไป 7 วัน ปรากฏว่า ไม่พบความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม แม้ว่า tirofiban จะยังคงลดอัตราการตายและการเกิด MI เข้า ได้อย่างมีนัยสำคัญ หลังให้ยาแล้ว 30 วัน (2.3% ในกลุ่ม tirofiban และ 3.6% ในกลุ่ม heparin)

PRISM-PLUS ศึกษาผลของการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด unstable angina และ ischemic ECG change โดยให้รับ heparin หรือ tirofiban อย่างเดียว หรือ heparin ร่วมกับ tirofiban ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มผู้ใช้ tirofiban เดี่ยวๆ เลิกการทดลองไปเนื่องจาก มีอัตราการตายของผู้ป่วยสูง แต่อีก 2 กลุ่ม หลังเริ่มการทดลอง 7 วัน กลุ่มที่ได้รับ tirofiban ร่วมกับ heparin มีอัตราการตายและการเกิด MI เพียง 12.9% ส่วนกลุ่มที่ได้รับ heparin เดี่ยวๆ มีอัตราสูงกว่าคือ 17.9% แสดงว่า tirofiban ช่วยลดอัตราการตายและการเกิด MI เข้าได้ในผู้ป่วยเหล่านี้ ผลติดังกล่าว คงอยู่นาน 30 วัน (18.5% เทียบกับ 22.3%) และ 6 เดือน (27.7% เทียบกับ 32.1%)

RESTORE trial ศึกษาในผู้ป่วย unstable anginaที่กำลังจะทำ PCI และพบว่า การให้ tirofiban จะให้ผลดีในทำนองเดียวกัน เมื่อประเมินผลของยาในวันที่ 7 (7.6% เทียบกับ 10.4%) แต่ผลดังกล่าวไม่เด่นชัด เมื่อประเมินผลของยาในวันที่ 30 หลังใช้ยา (10.3% เทียบกับ 12.2%)

การใช้ tirofiban นอกจากจะมีประโยชน์ต่อผู้ป่วย unstable angina คือ ช่วยลดอัตราการตาย และการเกิด MI ชั่ว tirofiban ก็ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงด้วย อาการข้างเคียงที่มีรายงานคือ การมีเลือดออกผิดปกติในอัตรา 5.3% และเกร็ดเลือดต่ำ ในอัตรา 1.5% แต่ผลดังกล่าว แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญกับกลุ่มควบคุม (ได้รับยาอื่นร่วมด้วย) กลุ่มควบคุม (placebo) มีอัตราการเกิดเลือดออกผิดปกติ 3.7%

ที่กล่าวมาแล้วข้างต้น คือ competitive และ non competitive inhibitor ที่ GP IIb/IIIa receptor ซึ่ง ความแตกต่าง ของ inhibitor สองกลุ่มนี้ คือ competitive inhibitor มีความเฉพาะเจาะจงต่อ GP IIb/IIIa receptor มาก แต่ non competitive inhibitor ซึ่งเป็นสารพวก antibody นอกจากจับกับ GP IIb/IIIa receptor แล้ว ยังจับกับ adhesive receptor (integrins) ด้วย เช่น vitronectin receptor

Vitronectin receptor พบใน cell หลายชนิด เช่น vascular endothelial cell การ block receptor นี้ อาจมีผลต่อการควบคุมกระบวนการ cell adhesion, migration และ proliferation และเชื่อว่าอาจเกี่ยวข้องกับ angiogenesis ด้วย แต่ปัจจุบันยังมีข้อมูลเกี่ยวกับบทบาทของ receptor นี้ไม่มากพอ

นอกจากยากกลุ่มต่างๆที่กล่าวแล้วข้างต้นยังมียาที่อยู่ในระหว่างการทดลองทางคลินิก ยาที่กำลังปรับปรุงพัฒนาให้มีคุณสมบัติดีขึ้น เช่น thromboxane synthetase inhibitors (dazoxiben, dazmegrel), thromboxane receptor antagonists (sulotroban, daltroban, vapiprost), Adenyl cyclase stimulators (PGE_1 , PGD_2 , PGI_2) และ ยาที่ใช้กันอยู่ในปัจจุบันเพื่อลดการทำงานของเกร็ดเลือด แต่มักใช้ร่วมกับยาด้านเกร็ดเลือดอื่น เช่น cAMP phosphodiesterase inhibitors (dipyridamole, cilostrol)

สำหรับ Eicosapentaenoic acid⁴² ซึ่งเป็น polyunsaturated fatty acid ที่พบมากในอาหารทะเล เช่น ปลาทะเล อาหารของชาวเอสกิโมมีปริมาณ eicosapentaenoic acid : arachidonic acid เป็นสัดส่วน 40:1 แต่อาหารที่เรารับประทานส่วนใหญ่จะมี polyunsaturated fatty acid สองชนิดนี้ในอัตราส่วน 1:1 จากการที่พบว่า ชาวเอสกิโมมีสถิติ ของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดต่ำกว่าประชากรโลกแถบอื่น จึงมีการศึกษาถึงสาเหตุดังกล่าว และพบว่าเมื่อชาวเอสกิโมรับประทาน eicosapentaenoic acid ปริมาณสูงกว่าเรา สารนี้จะผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมเดียวกับ arachidonic acid แต่แทนที่จะได้ TXA_2 และ PGI_2 กลับได้ TXA_3 และ PGI_3 PGI_3 มีฤทธิ์และความแรงเช่นเดียวกับ PGI_2 แต่ TXA_3 แม้จะมีผลทางชีวภาพเช่นเดียวกับ TXA_2 แต่ฤทธิ์อ่อนกว่า TXA_2 มากเกร็ดเลือดของชาวเอสกิโมจึงเกาะกลุ่มกันไต่ยากกว่าเกร็ดเลือดของคนที่ไม่ได้รับประทานอาหารทะเลประเภทเดียวกับเขา แต่ถ้าเรารับประทาน eicosapentaenoic acid ในขนาดวันละ 2-6 กรัม ติดต่อกันบ้างโอกาสเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดก็ลดลงได้ เพราะจากการศึกษาในอาสาสมัครที่รับประทานอาหารตามกำหนด ปรากฏว่าผู้ที่รับประทานอาหารที่มี eicosapentaenoic acid ประกอบอยู่ในปริมาณสูงติดต่อกันเป็นเวลานานระยะหนึ่ง จะเกิดการเปลี่ยนแปลงของ fatty acid component บนผนังเกร็ดเลือดและการทำงานของเกร็ดเลือดก็ลดลง

ด้วย⁴³⁻⁴⁴ ต่อมาผู้รายงานเพิ่มเติมว่าการรับประทานปลาในปริมาณพอเหมาะช่วยลดอัตราตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันได้ อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์นี้ยังต้องการข้อมูลสนับสนุนเพิ่มเติม

สรุป

ปัจจุบัน cyclo-oxygenase inhibitor และ ticlopidine เป็นยาต้านเกร็ดเลือดที่นิยมใช้กันมากที่สุด เพราะมีข้อมูลมากเพียงพอ และประสิทธิภาพการใช้ยาก็มีมากพอที่จะให้ผู้ป่วยใช้ยาได้โดยก่อให้เกิดผลเสียที่น้อยที่สุด แต่ abciximab, clopidogrel, tirofiban และ eptifibatide ซึ่งเพิ่งได้รับการขึ้นทะเบียนและอนุญาตให้ใช้ได้ในประเทศไทยเมื่อไม่นานมานี้เองก็มีการนำมาใช้กับผู้ป่วยแล้วซึ่งประสิทธิภาพการใช้ยาเหล่านี้ในคนไทยยังมีน้อย จึงควรติดตามผลการใช้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Patrono C, Preston FE, Vermeylen J. Platelet and vascular arachidonic acid metabolites: can they help detect a tendency towards thrombosis? *Br J Haematol* 1984; 57:209-12.
2. FitzGerald GA, Oates JA, Hawiger J et al. Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983; 71:676-88.
3. Patrignani P, Filabozzi P, Patrono C. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69:1366-72.
4. de Caterina R, Giannessi D, Bernini W et al. Low-dose aspirin is a selective inhibitor of thromboxane-related platelet function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1982; 66 (suppl 2):322.
5. Bergamaschi M, Ceserani R, Pierucci L, Pogliani E, Spelta A. Indobufen, a new inhibitor of platelet aggregation: studies in guinea pigs. *Pharmacol Res Commun* 1979; 11:279-94.
6. Patrono C, Ciabattini G, Grossi-Belloni D. Release of prostaglandin F_{1α} and F_{2α} from superfused platelets: quantitative evaluation of the inhibitory effects of some aspirin-like drugs. *Prostaglandins* 1975; 9:557-68.
7. Savi P, Herbert JM. ADP receptors on platelets and ADP-selective antiaggregating agents. *Med Res Rev* 1996; 16:159-79.
8. Panak E, Maffrand JP, Picard-Fraire C et al. Ticlopidine: a promise for the prevention and treatment of thrombosis and its complications. *Haemostasis* 1983; 13(suppl 1):1-54.
9. McTavish d, Faulds D, Gao KL. Ticlopidine: an updated review of its pharmacology and therapeutic use in platelet-dependent disorders. *Drugs* 1990; 40:238-59.
10. Caen JP, Castaldi PA, Leclerc JC et al. Congenital bleeding disorders with long bleeding time and normal platelet count. I. Glanzmann's thrombasthenia (report of fifteen patients). *Am J Med* 1966; 41:4-26.
11. Balsana F, Rizzon P, Violi F. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. *Circulation* 1990; 82:17-26.
12. Kar S, Wakida Y, Nordlander R. The high risk unstable angina patient: an approach to treatment. *Drugs* 1992; 43:837-48.
13. Gardell SJ. Ticlopidine and clopidogrel: antithrombotic agents that block ADP-mediated platelet activation. *Perspect in Drug Design* 1993; 1:521-6.
14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329-39.
15. Savi P, Herbert JM. ADP receptors on platelets and ADP-selective antiaggregating agents. *Med Res Rev* 1996; 16:159-79.
16. Herbert JM, Frehel D, Vallee E et al. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1993; 11:180-98.
17. Schrorck. Antiplatelet drugs. A comparative review. *Drugs* 1995; 50:7-28.

18. Peeteers PAM, Crijns WJ, Tammings WJ et al. Absence of pharmacokinetic interaction between the novel antiplatelet agent, clopidogrel, and digoxin. *Eur Heart J* 1996; 17(suppl):160.
19. McEwen J, Strauch G, Perles P et al. Clopidogrel bioavailability is unaffected by food or antacids. *J Clin Pharmacol* 1996; 36:856.
20. Guillin MC, Bonnet G, Sissmann J et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the novel antiplatelet agent, clopidogrel, in the young and the elderly with and without symptomatic atherosclerosis. *Eur Heart J* 1996; 17(suppl):161.
21. Knight DM, Wagner C, Jordan R et al. The immunogenicity of the 7E3 murine monoclonal Fab antibody fragment variable region is dramatically reduced in humans by substitution of human for murine constant regions. *Mol Immunol* 1995; 32:1271-81.
22. Plow EF, Ginsberg MH. Cellular adhesion: GP IIb/IIIa as a prototypic adhesion receptor. *Prog Hemost Thromb* 1989; 9:117-56.
23. Colin Dollery, ed. Abciximab. Therapeutic Drugs vol 1. London: Churchill Living, 1999:A1-A4.
24. Collier BS. Inhibitors of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor as conjunctive therapy for coronary artery thrombolysis. *Coron Artery Dis* 1992; 3:1016-29.
25. Nichols AJ, Ruffolo RR Jr, Huffinan WF, Poste G, Samanen J. Development of GP IIb/IIIa antagonists as antithrombotic drugs. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:413-17.
26. Bates ER, McGillem MJ, Mickelson JK, Pitt B, Mancini GBJ. A monoclonal antibody against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor complex prevents platelet aggregation and thrombosis in a canine model of coronary angioplasty. *Circulation* 1991; 84:2463-9.
27. Collier BS, Scudder LE. Inhibition of dog platelet function by *in vivo* infusion of F(ab): fragments of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor. *Blood* 1985; 66:1456-59.
28. Collier BS, Folts JD, Scudder LE, Smith S. Antithrombotic effect of a monoclonal antibody to the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in an experimental animal model. *Blood* 1986; 68:783-6.
29. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330:956-61.
30. Aguirre FV, Topol EJ, Ferguson JJ et al for the EPIC Investigators. Bleeding complications with the chimeric antibody to platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1995; 91:2882-90.
31. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade on low- dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336:1689-96.
32. The CAPTURE Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE trial. *Lancet* 1997; 349:1429-35.
33. Collier BS, Scudder LE, Beer J et al. Monoclonal antibodies to platelet glycoprotein IIb/IIIa as antithrombotic agents. *Ann NY Acad Sci* 1991; 614:193-213.
34. Christopoulos C, Mackie I, Lahiri A, Machin S. Flow cytometric observations on the *in vivo* use of Fab fragments of a chimaeric monoclonal antibody to platelet glycoprotein IIb-IIIa. *Blood Coag Fibrinol* 1993; 4:729-37.
35. Goa KL, Noble S. Eptifibatide. A review of its use in patients with acute coronary syndromes and/or undergoing percutaneous coronary intervention. *Drugs* 1999; 57:439-62.36.
36. Phillips DR, Scarborough RM. Clinical pharmacology of eptifibatide. *Am J Cardiol* 1997; 80:11-20B.
37. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GP IIb/IIIa blockers. *Lancet* 1999; 353:227-31.
38. Adgrey AAJ. An overview of the results of clinical trials with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. *Am H J* 1998; 135:S43-S55.
39. The PURSUIT trial investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339:436-43.
40. Kumar A, Herrmann HC. Tirofiban: an investigational platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6: 1257-67.
41. Ferguson JJ, Zaqqa Munir. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonist. Current concepts and future directions. *Drugs* 1999; 58:965-82.
42. Dyeberg J, Bang HO, Stoffersen E, Moncada S, Vane JR. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? *Lancet* 1978; 2:117-9.
43. Siess W, Roth P, Scherer B et al. Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* 1980; 1:441-4.
44. Throngren M, Shafi S, Born GVR. Delay in primary hemostasis produced by a fish diet without change in local thromboxane A₂. *Br J Haematol* 1984; 58:567-78.

SY7 ยารักษาโรคเบาหวาน : มุมมองและประสบการณ์ทางคลินิก

ผศ. นพ. สมพงษ์ สุวรรณวัลย์กร

หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การักษาโรคเบาหวานชนิดที่สองซึ่งเป็นเบาหวานชนิดที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทยในปัจจุบันนั้น ประกอบไปด้วยการควบคุมดูแลทางด้านอาหาร การออกกำลังกาย และการใช้ยา ในทางปฏิบัติจะพบว่า อาหารและการออกกำลังกายเป็นสิ่งที่ยังเป็นปัญหาในการดูแลรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งความสม่ำเสมอและความต่อเนื่อง ผู้ป่วยส่วนใหญ่ รวมทั้งแพทย์ผู้ให้การรักษายังคงมุ่งที่จะรักษาเบาหวานด้วยยาเป็นหลักใหญ่ ยารักษาเบาหวานที่มีในอดีตมีข้อจำกัดทางคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาทำให้การรักษาเบาหวานไม่ได้ผลดีเท่าที่ควร ยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรียที่ออกฤทธิ์นานหรือออกฤทธิ์ปานกลางจะกระตุ้นเบต้าเซลล์ของตับอ่อนให้หลั่งอินซูลินออกมาในปริมาณมากตลอดเวลา เกิดอาการน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อย ทำให้แพทย์ผู้รักษาสวนใหญ่ไม่กล้าควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ลดลงจนใกล้เคียงกับคนปกติ ยาในกลุ่มไบทัวไนด์มักจะถูกนำมาใช้เป็นยาตัวที่สองหลังจากที่รักษาด้วยซัลโฟนิลยูเรียในขนาดที่สูงแล้วไม่ได้ผล ผู้ป่วยจำนวนมากมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงแม้ว่าจะใช้ยาหลายชนิดร่วมกันก็ไม่ได้เปลี่ยนเป็นยาฉีดอินซูลินจนกระทั่งเกิดภาวะแทรกซ้อนอย่างรุนแรง เช่นภาวะไตวาย เป็นต้น ในระยะสิบปีที่ผ่านมา ความรู้โรคเบาหวานได้มีการพัฒนาไปอย่างมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเทคโนโลยีทางด้านพันธุวิศวกรรมทำให้เข้าใจกลไกของการเกิดภาวะต้านอินซูลิน และความผิดปกติของเบต้าเซลล์ในการหลั่งอินซูลินในผู้ป่วยเบาหวาน ได้มีการคิดค้นยาเบาหวานชนิดใหม่ๆ ซึ่งมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ดีขึ้นกว่าแต่ก่อนมาก จนสามารถที่จะควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานให้ใกล้เคียงกับคนปกติ เชื่อกันว่า ในทศวรรษหน้าโรคเบาหวานน่าจะเป็นโรคที่รักษาได้หายขาด ผู้ป่วยเบาหวานอาจไม่จำเป็นต้องรับยาไปตลอดชีวิตและทนทุกข์ทรมานจากปัญหาโรคแทรกซ้อนจากเบาหวานต่อไปอีก

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ดีและใกล้เคียงกับคนปกตินั้นเป็นสิ่งที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าป้องกันหรือลดอุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากโรคเบาหวานได้^{1,2} ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงในผู้ป่วยเบาหวานนั้นอาจแบ่งตามเวลาได้เป็นสามเวลา คือ ระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าขณะอดอาหาร (fasting) ระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังรับประทานอาหาร (postprandial) และระดับน้ำตาลในเลือดก่อนรับประทานอาหาร (preprandial) ในอดีตนั้นแพทย์ส่วนใหญ่จะให้ความสำคัญเฉพาะระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าขณะอดอาหารเท่านั้น ปัจจุบันเริ่มมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าระดับน้ำตาลในเลือดที่เวลาใดๆ รวมทั้งภายหลังรับประทานอาหาร

อาหารก็มีความสำคัญและมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวานต่างๆ เช่น กัน^{3,4}

การดูแลทางด้านโภชนาบำบัดในผู้ป่วยเบาหวานนั้น ถือว่าเป็นหัวใจสำคัญของการรักษาโรค⁵ ผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมได้ไม่ดีเกือบทุกคนจะพบว่ามีปัญหาในเรื่องการควบคุมอาหาร ปัญหาที่สำคัญในประเทศไทยขณะนี้คือยังไม่มีนักกำหนดอาหารและโภชนากรที่มีความรู้ความสามารถอย่างพอเพียง แพทย์ผู้รักษาเองก็ไม่มีความรู้ความสามารถทางด้านโภชนาบำบัดที่จะให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเบาหวานได้ดี ผู้ป่วยและแพทย์ที่ดูแลจึงมักจะมองข้ามปัญหานี้ไป มุ่งแต่จะใช้ยาในการควบคุมระดับน้ำตาลอย่างเดียว ทั้งที่การควบคุมอาหารที่ดีนั้นเป็นการรักษาที่ประหยัดและมีความคุ้มค่าที่สุด

การออกกำลังกายในผู้ป่วยเบาหวานเป็นสิ่งจำเป็น⁶ เนื่องจากสามารถลดภาวะต้านอินซูลินลงได้ รวมทั้งช่วยควบคุมน้ำหนักตัวของผู้ป่วยเบาหวานซึ่งส่วนใหญ่มีน้ำหนักเกินได้ด้วย ผู้ป่วยที่ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอจะควบคุมอาหารได้ง่ายขึ้นกว่าคนที่ไม่ได้ออกกำลังกาย ปัญหาที่สำคัญคือผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะบอกว่าไม่มีเวลา เหนื่อยจากงานประจำที่ทำอยู่แล้ว เป็นต้น

ยารักษาเบาหวานในปัจจุบันอาจแบ่งตามกลไกของการออกฤทธิ์ได้เป็นสามกลุ่มใหญ่ๆ คือกลุ่มที่หนึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นเบต้าเซลล์ของตับอ่อนให้สร้างและหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น (insulin secretagogue) กลุ่มที่สองเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยลดภาวะต้านอินซูลิน (insulin sensitizer) และกลุ่มที่สามเป็นยาที่ออกฤทธิ์โดยเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของน้ำตาลกลูโคสจากลำไส้ (glucosidase inhibitor) ยาในกลุ่มแรกเป็นยาที่ใช้กันมากที่สุดทั้งในอดีตและปัจจุบัน เนื่องจากลดระดับน้ำตาลในดีและรวดเร็ว ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการดีขึ้นเร็วภายหลังได้รับยา ข้อเสียของยาในกลุ่มนี้คือ จะทำให้เกิดอาการหิวบ่อย น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น และมีโอกาสเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อย โดยเฉพาะในผู้ที่รับประทานอาหารไม่เป็นเวลา กล่าวกันว่า ถ้าจะใช้ยาในกลุ่มนี้เพียงตัวเดียวโดยรักษาให้ระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารตอนเช้าลดต่ำลงจนเท่ากับคนปกติแล้ว จะมีโอกาสเกิดน้ำตาลในเลือดต่ำเฉลี่ย 1-3 ครั้งต่อสัปดาห์ นอกจากนี้ยังพบว่ายาในกลุ่มนี้ลดระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังรับประทานอาหารได้ไม่มาก ยาในกลุ่มนี้ที่สำคัญและใช้กันบ่อยคือยาในกลุ่ม sulfonylurea⁷ ซึ่งใช้กันมานานหลายสิบปี ตัวอย่างเช่น ยา chlorpropamide เป็นยาที่ออกฤทธิ์นาน ขับออกจากร่างกายทางไต ทำให้ระดับเกล็ดเลือดต่ำในร่างกายน้อย ปัจจุบันจัดว่าเป็นยาที่ไม่น่าใช้ แม้ว่าจะมีราคาถูกมากก็ตาม เนื่องจากมีอาการข้างเคียงจากยามากเกินไป ยา glibenclamide เป็นยาที่ออกฤทธิ์ระยะปานกลาง ขับออกจากร่างกายทางตับเป็นส่วนใหญ่ เป็นยาที่ใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน ข้อเสียคือทำให้ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นและเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้บ่อยพอสมควร ยังถือว่าเป็นยาที่ใช้ได้ดีและมีราคาถูกเช่นกัน ยา glipizide⁸ เป็นยาที่ออกฤทธิ์สั้น ขับออกจากร่างกายทางตับเป็นส่วนใหญ่ จัดว่าเป็นยาในกลุ่ม sulfonylurea ที่น่าใช้มากที่สุดในปัจจุบัน เนื่องจากเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้น้อยกว่ายาที่ออกฤทธิ์ยาว แต่มีราคาแพงกว่ายาในสองกลุ่มแรก ยา sulfonylurea อื่นๆ มีคุณสมบัติพิเศษบางอย่างแตกต่างกันออกไป gliclazide⁹ มีฤทธิ์ในการยับยั้งการจับกลุ่มเกาะกันของเกล็ด

ใช้มากที่ผิด

↑

เลือด จึงอาจป้องกันลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดฝอยได้ ยา glimepiride¹⁰ มีความจำเพาะในการจับกับ sulfonylurea receptor ของตับอ่อน ทำให้มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจน้อยกว่า sulfonylurea ตัวอื่นๆ เป็นต้น ยาในสองกลุ่มหลังจะมีราคาแพงกว่ายาในสองกลุ่มแรกมาก ในระยะ 2-3 ปีมานี้ได้มียาใหม่ที่ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นเบต้าเซลล์ให้หลั่งอินซูลินเช่นกันแต่ออกฤทธิ์เร็วและหมดฤทธิ์เร็วกว่าได้แก่ยา repaglinide¹¹ และ nateglinide¹² ข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหารได้ดี และเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำก่อนอาหารมีน้อย ไม่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นมากเหมือนยาในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย ข้อเสียคือยังมีราคาแพง และจำเป็นต้องรับประทานก่อนอาหารทุกมื้อ และผู้ป่วยเบาหวานบางรายยังอาจมีภาวะน้ำตาลในเลือดสูงตอนเช้าได้ จำเป็นต้องได้รับยาตัวอื่นๆร่วมด้วย

ยาในกลุ่ม insulin sensitizer ที่มีฤทธิ์ลดภาวะต้านอินซูลินได้แก่ metformin^{13,14} และ thiazolidinediones¹⁵ ยา metformin เป็นยาในกลุ่มไบกัวไนด์ ที่มีฤทธิ์ในการลดภาวะต้านอินซูลินโดยอ้อม โดยมีกลไกสำคัญคือลดการปลดปล่อยน้ำตาลกลูโคสจากตับ จึงลดระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหารตอนเช้าได้ดี และลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหารได้ดีปานกลาง ยานี้มีใช้ในประเทศไทย รวมทั้งหลายๆ ประเทศในยุโรปมานาน แต่โดยมากมักใช้เป็นยาเสริมหรือเป็นยาตัวที่สองหลังจากที่ใช้ยาในกลุ่ม sulfonylurea ในขนาดสูงแล้วไม่ได้ผล ปัจจุบันนิยมนำมาใช้เป็นยาตัวแรกกันมากขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบาหวานที่อ้วนหรือมีน้ำหนักตัวเกิน และมีระดับน้ำตาลในเลือดไม่สูงมากนัก ข้อจำกัดของการใช้ยานี้คือ ความรู้สึกเบื่ออาหาร และอาการท้องเดิน ซึ่งพบได้ค่อนข้างบ่อย โดยเฉพาะเมื่อใช้ยาในขนาดที่สูงขึ้น จัดว่าเป็นยาที่ดีและมีความคุ้มค่าน่าใช้เนื่องจากมีราคาถูก ในระยะ 4-5 ปีที่ผ่านมาได้มีการค้นพบยาในกลุ่ม thiazolidinediones ซึ่งมีฤทธิ์ลดภาวะต้านอินซูลินโดยตรง ยาตัวแรกคือ troglitazone ได้ถูกยกเลิกไปเนื่องจากพบมีอาการข้างเคียงจากยาที่รุนแรงคือ ภาวะตับวายจนถึงแก่ชีวิต ปัจจุบันได้มียาในรุ่นที่สองที่ปลอดภัยกว่าคือ rosiglitazone¹⁶ และ pioglitazone¹⁷ ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลได้ดีทั้งน้ำตาลในเลือดตอนเช้าก่อนรับประทานอาหารและน้ำตาลในเลือดภายหลังรับประทานอาหาร สามารถใช้ร่วมกับยาเบาหวานในกลุ่มอื่นๆ หรือยาฉีดอินซูลินโดยเสริมฤทธิ์กันได้ดี และยังสามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ดีพอสมควร ข้อเสียของยาในกลุ่มนี้คือต้องรอระยะเวลาในการออกฤทธิ์นาน ประมาณ 4-6 สัปดาห์จึงจะเห็นผลของยา ทำให้เกิดน้ำคั่งในร่างกาย เกิดอาการบวม หรือหัวใจวายในผู้ที่เป็โรคหัวใจได้ ข้อสำคัญที่สุดคือมีราคาแพงมากในปัจจุบัน ในอนาคตคาดว่ายาในกลุ่มนี้จะเป็ยาที่ได้รับความนิยมมากที่สุด

ยาในกลุ่ม alpha-glucosidase inhibitor¹⁸ ซึ่งออกฤทธิ์โดยลดระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังการรับประทานอาหาร สามารถใช้เป็นยารักษาเพียงตัวเดียวในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นน้อยไม่มีอาการ โดยที่ระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าไม่สูงนัก หรืออาจใช้ร่วมกับยาเบาหวานอื่นๆ ในกรณีที่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าลดลงดีแล้ว แต่ระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังรับประทานอาหารยังสูงอยู่ ข้อเสียของยาในกลุ่มนี้คือ มีราคาแพง และมีอาการข้างเคียงที่พบได้เสมอและค่อนข้างบ่อยคือ มีแก๊สในท้อง ถ่ายอุจจาระเหลว ผายลมบ่อย โดยเฉพาะอย่างยิ่งใน

หมายเหตุ
Obesity
โรคหัวใจ
โรคไต

ระยะ แรกของการใช้ยา อาการเหล่านี้จะลดลงหรือหายไปในระยะต่อ ๆ มาเมื่อผู้ป่วยปรับเปลี่ยนนิสัยการบริโภค

แนวทางในการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน¹⁹ แนะนำให้เลือกใช้ยาในกลุ่มของ sulfonylurea หรือ metformin เป็นยาตัวแรกสำหรับผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการควบคุมอาหาร ออกกำลังกาย ลดน้ำหนักตัวลงแล้วยังควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ เมื่อเพิ่มขนาดของยาจนกระทั่งถึงขนาดสูงสุดแล้วยังควบคุมระดับน้ำตาลไม่ได้ผล ก็ให้เพิ่มยาตัวที่สอง หรือตัวที่สามเข้าไป และถ้ายังไม่ได้ผลอีกแนะนำให้เปลี่ยนไปใช้ยาฉีดอินซูลินแทน โดยอาจตั้งต้นด้วยการเพิ่มอินซูลินฉีดเฉพาะตอนกลางคืนร่วมกับยารับประทานต่อไป²⁰ หรือจะหยุดยารับประทานทั้งหมดหรือบางตัวและฉีดยาอินซูลินร่วมไปด้วยกัน ความรู้ใหม่ทางด้านกลไกของการเกิดโรคเบาหวานในปัจจุบัน รวมทั้งการค้นพบยาใหม่ๆ ทำให้อายุรแพทย์จำนวนมากเริ่มใช้ยาในกลุ่มอื่นๆ เป็นยาตัวแรกในการรักษาผู้ป่วยเบาหวานกันมากขึ้น รวมทั้งมีการใช้ยาเบาหวานสองหรือสามชนิดร่วมกันในการควบคุมระดับน้ำตาลตั้งแต่เริ่มให้การรักษา²¹ โดยไม่ต้องรอให้ยาตัวใดตัวหนึ่งจนถึงขนาดสูงสุดเสียก่อน การจะเลือกใช้ยาเบาหวานชนิดใดชนิดหนึ่งหรือร่วมกันหลายชนิดนั้น ควรพิจารณาเลือกใช้ให้ผู้ป่วยเบาหวานเป็นรายๆ ไป โดยพิจารณาจากระดับน้ำตาลในเลือดที่เวลาต่างๆ ซึ่งหมายถึงผู้ป่วยจะต้องมีการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดเองที่บ้านที่เวลาต่างๆ ร่วมกับระดับของ HbA1c การปรับเปลี่ยนเพิ่มหรือลดขนาดของยาหรือชนิดของยานั้นควรพิจารณาถึงปัจจัยและสาเหตุของระดับน้ำตาลที่สูงหรือต่ำเกินไปอย่างรอบคอบ พิจารณาถึงอาการข้างเคียงและปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา รวมทั้งพิจารณาถึงค่าใช้จ่ายต่างๆ ที่ต้องเพิ่มขึ้น ยารักษาเบาหวานชนิดใหม่ๆ แม้ว่าจะคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ดีกว่ายาที่มีอยู่เดิม ก็ไม่ได้หมายความว่าผู้ใช้แล้วได้ผลดีกว่าเสมอไป ผู้ป่วยที่ใช้ยาเดิมอยู่แล้วยังได้ผลดี โดยไม่มีอาการข้างเคียงจากยา ก็ไม่ควรจะไปปรับเปลี่ยนยา ขณะเดียวกันการเลือกใช้ยาใหม่ที่มีราคาแพงกว่ามากนั้น ควรเลือกใช้ยาในรายที่จำเป็นเนื่องจากเบาหวานยังเป็นโรคที่ยังรักษาไม่หายขาด ผู้ป่วยต้องรับภาระค่ายาที่แพงนี้ไปอีกนานหรืออาจตลอดชีวิต ผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่มักเป็นผู้สูงอายุ ที่มีโรคอื่นๆ ที่พบร่วมกันอีกมากมาย ยังต้องมีค่าใช้จ่ายสำหรับยาอื่นๆ อีกมาก การสั่งจ่ายยาเบาหวานแก่ผู้ป่วยจึงควรคำนึงถึงปัจจัยต่างๆ เหล่านี้ด้วยเสมอ การจะเลือกใช้ยา original หรือ brand name ซึ่งเป็นยาสำเร็จรูปนำเข้าจากต่างประเทศที่มีราคาแพง หรือเลือกใช้ยา local ซึ่งผลิตในประเทศที่มีราคาต่ำกว่ามากนั้น เป็นเรื่องที่ต้องใช้วิจารณญาณ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสถานการณ์ปัจจุบัน ยังขาดข้อมูลจากองค์กรกลางเช่น คณะกรรมการอาหารและยา หรือหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในมหาวิทยาลัยต่างๆ ที่จะเป็แหล่งข้อมูลถึงประสิทธิผลของตัวยาชนิดต่างๆ เปรียบเทียบกันอย่างไม่มียอคติและผลประโยชน์เข้ามาเกี่ยวข้อง

การใช้ยารักษาเบาหวานในทางที่ผิด เช่น ใช้ยาซัลโฟนิลยูเรียเพื่อเพิ่มน้ำหนัก หรือใช้ยา metformin หรือ alpha-glucosidase inhibitor เพื่อลดน้ำหนักนั้นไม่ถูกต้องอย่างยิ่ง นอกจากจะไม่ได้ผลแล้วยังอาจเกิดโทษได้

โดยสรุป หลักสำคัญที่สุดของการพิจารณาเลือกใช้ยารักษาโรคเบาหวานคือ ใช้เมื่อจำเป็นเท่านั้น และจะต้องเน้นย้ำเรื่องการควบคุมอาหารและออกกำลังกายควบคู่ไปด้วยเสมอ การเลือกชนิดของยา ควรพิจารณาจากระดับน้ำตาลในเลือดที่สูง โดยลดระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าก่อนรับประทานอาหารเช้าให้อยู่ในระดับที่ดีเสียก่อน แล้วจึงตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดที่เวลาอื่นๆ เลือกใช้ยาเม็ดลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังอาหารในรายที่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังรับประทานอาหารเช้า หรือในรายที่ระดับน้ำตาลในเลือดตอนเช้าดี แต่ระดับ HbA1c ยังสูงกว่าเกณฑ์ เป็นต้น ควรเลือกยาที่มีราคาถูกลงกว่า แม้ว่าจะมีอาการข้างเคียงที่พบได้มากกว่ายาที่มีราคาแพง เนื่องจากอาการข้างเคียงส่วนใหญ่ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ สิ่งสำคัญคือการปรับเปลี่ยนขนาดยาทุกครั้ง ควรพิจารณาให้ถี่ถ้วนว่าสาเหตุที่น้ำตาลในเลือดยังสูงหรือต่ำเกินไปนั้นเกิดจากยาหรือปัจจัยอื่นๆ เช่นการรับประทานอาหารเช้าไม่เป็นเวลาไม่สม่ำเสมอ หรือการออกกำลังกายหรือมีกิจกรรมที่ไม่สัมพันธ์กับอาหารและยา เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. UK Prospective Diabetes Study Group : Intensive blood glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes UKPDS 33: *Lancet* 1998; 352: 837-53.
2. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Isami S, Motoyoshi S, et al : Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diab Res Clin Prac* 1995; 28: 103-17.
3. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 1998; 21 (suppl, 1): S23-31.
4. deVeciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, et al: Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 1237-41.
5. American Diabetes Association: Nutrition Recommendations and Principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1999; 21 (suppl, 1): S42-45.
6. Campaigne BN, Lampman RM: Exercise in the Clinical Management of Diabetes. Champaign, IL, Human Kinetics, 1994
7. Zimmerman BR: Sulfonylureas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 511-22.
8. Ostman J, Christenson I, Janssou B, Weiner L The antidiabetic effect and pharmacokinetic properties of glipizide. *Acta Med Scan* 1981; 210: 173-80.
9. Palmer KJ, Brogden RN Gliclazide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in non-insulin dependent diabetes. *Drugs* 1993; 46: 92-125.
10. Goldberb RB, Holvey SM, Schneider J, the Glimepiride Study Group : A dos-response study of glimepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. *Diabetes Care* 1996; 19: 849-56.
11. Wolffenbuttel BHR, Nijst L., Sel JPJE., Menheere PPCA, Muller PG, et al: effects of a new oral hypoglycemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulfonylurea treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 113-116.
12. Hirschberg Y, Pietri AO, Karara AH, McLeod JF Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin. *Diabetes Care* 2000; 23: 349-353.
13. DeFronzo RA, Goodman AM, the Multicenter Metformin Study Group : Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-49.
14. Bell PM, Hadden DR: Metformin, *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 523-37.
15. Henry RR : Thiazolidinediones. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 553-73.

16. Kreider M, Miller E, Patel J, Rosiglitazone is safe and well tolerated ad monotherapy or combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1999; 48 (supp 1).
17. Ikeda H, Taketomi S, Sugiyama Y, et al. Effects of pioglitazone on glucose and lipid metabolism in normal and insulin resistance animals. *Arzneimittel forschung* 1990; 40: 156-62.
18. Levovitz HE: Alphaglucoisidase inhibitors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 539-51.
19. วราภณ วงศ์ถาวรวัดน์ วิทยา ศรีตมา สมพงษ์ สุวรรณวลัยกร อิติ สันบุญ แนวทางการรักษาโรคเบาหวาน ใน Clinical Practice Guideline ทางอายุรกรรม พศ. 2544 วิทยา ศรีตมา บรรณาธิการ หน้า 373-384
20. Shank ML, DelPrato S, DeFronzo RA: Bedtime insulin/daytime glipizide: effective therapy for sulfonylurea failures in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 165-72.
21. Lebovitz HE. Combination Therapy for Hyperglycemia, Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorder, 3rd Ed., 1998; 211-9.

chlorpropamide

- 1. เป็นยาขับปัสสาวะ
- 2. ยาลดความดันโลหิต
- 3. ยาลดน้ำตาลในเลือด
- 4. ยาลดไขมันในเลือด
- 5. ยาลดการอักเสบ

glibenclamide

- 1. เป็นยาขับปัสสาวะ
- 2. ยาลดความดันโลหิต
- 3. ยาลดน้ำตาลในเลือด
- 4. ยาลดไขมันในเลือด
- 5. ยาลดการอักเสบ

glipizide

- 1. ยาลดน้ำตาลในเลือด
- 2. ยาลดไขมันในเลือด
- 3. ยาลดการอักเสบ
- 4. ยาลดความดันโลหิต
- 5. ยาลดการอักเสบ

gliclazide

- 1. ยาลดน้ำตาลในเลือด
- 2. ยาลดไขมันในเลือด
- 3. ยาลดการอักเสบ
- 4. ยาลดความดันโลหิต
- 5. ยาลดการอักเสบ

glinapiptide

- 1. ยาลดน้ำตาลในเลือด
- 2. ยาลดไขมันในเลือด
- 3. ยาลดการอักเสบ
- 4. ยาลดความดันโลหิต
- 5. ยาลดการอักเสบ

repaglinide, nateglinide : ยาลดน้ำตาลในเลือด

- 1. ยาลดน้ำตาลในเลือด
- 2. ยาลดไขมันในเลือด
- 3. ยาลดการอักเสบ
- 4. ยาลดความดันโลหิต
- 5. ยาลดการอักเสบ

SY8 กลไกการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน: แนวโน้มการวิจัยในปัจจุบันและอนาคต

อ.สพ.ญ.ดร.ศิรินทร หยิบโซคอนันต์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

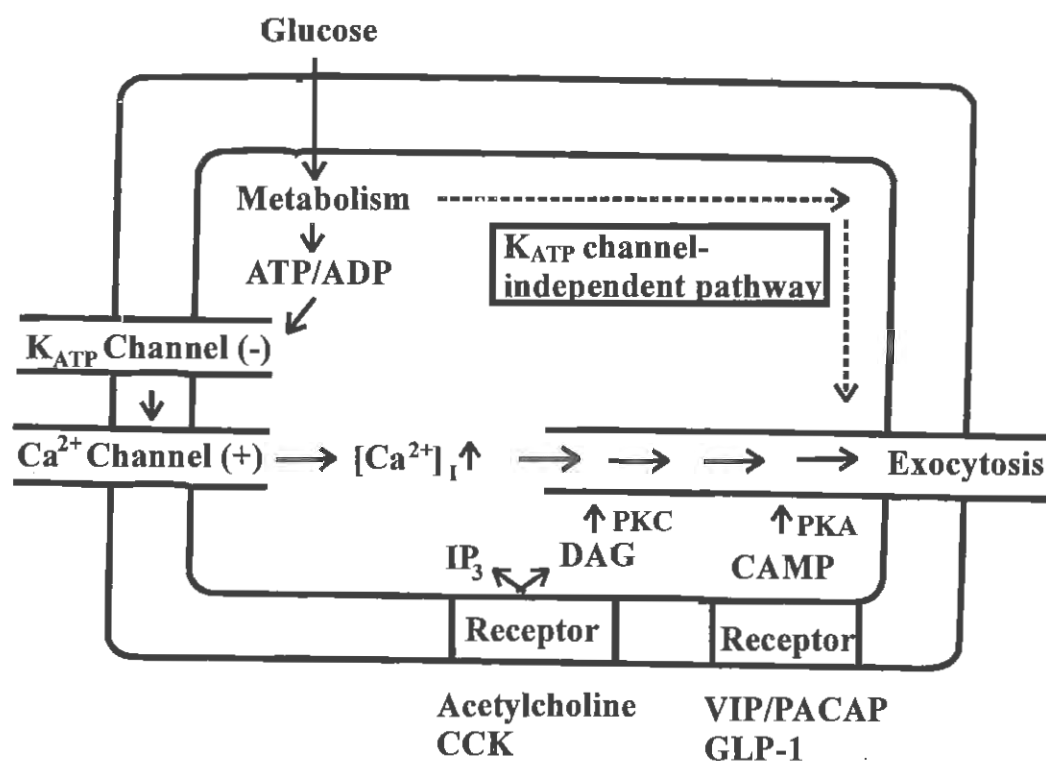
การกระตุ้นหรือยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจาก β -cell ของตับอ่อน ขึ้นอยู่กับสิ่งที่มีมากระตุ้น น้ำตาลกลูโคสเป็นตัวกระตุ้นตามธรรมชาติที่สำคัญที่สุดที่ทำให้เกิดการหลั่งอินซูลิน นอกจากนี้ฮอร์โมน สารสื่อประสาท หรือ ออกตาซอยส์บางชนิด เช่น กลูคาگون, glucagon-like peptide (GLP) acetylcholine และ β -adrenergic agonist มีผลกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน ในขณะที่ฮอร์โมน somatostatin epinephrine หรือ norepinephrine ที่ออกฤทธิ์ต่อตัวรับชนิด α_2 -adrenergic, PGE_2 , Pancreastatin และ peptide YY ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน ปัจจุบันกลไกการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินที่สำคัญอย่างน้อย 4 ชนิด (รูปที่ 1) คือ

1. กลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิด depolarization ของผนัง β -cell โดยภาวะที่มีน้ำตาลในเลือดสูงจะส่งผลทำให้เพิ่มระดับของ ATP ในเซลล์ ทำให้ ATP-Sensitive Potassium channel (K_{ATP}) ปิด ส่งผลให้โปแตสเซียมเคลื่อนเข้าสู่เซลล์ได้ลดลงเกิด depolarization ของ β -cell และเกิดการเปิดของ Voltage Dependent L-type Calcium Channel (VDCC) ตามมาทำให้แคลเซียมเคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้นระดับของแคลเซียมที่เพิ่มสูงขึ้นจะกระตุ้นให้มีการหลั่งของฮอร์โมนอินซูลินจาก islet vesicles เข้าสู่กระแสเลือด ด้วยกระบวนการ exocytosis

นอกจากนี้กรดอะมิโนบางชนิด เช่น arginine จะกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน โดยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเกิด depolarization ของ β -cells โดยการเคลื่อนตัวของกรดอะมิโนซึ่งเป็นประจุบวกจำนวนมากเข้าสู่ภายในเซลล์ส่งผลทำให้เกิด depolarization ของ β -cells และเกิดการเคลื่อนของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง VDCC ที่เปิดออกโดยไม่เกี่ยวข้องกับการปิดของ K_{ATP} channels ระดับแคลเซียมที่เพิ่มสูงขึ้นจะกระตุ้นให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน

สำหรับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดกลุ่ม sulfonylureas เช่น tolbutamide, tolazamide, glipizide, glyburide, glicazide และ glimepiride ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินด้วยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการปิด K_{ATP} channel ดังกล่าวข้างต้น

2. กลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับการปิดของ K_{ATP} channel ของน้ำตาลกลูโคสหรือเรียกอีกอย่างหนึ่งว่า การออกฤทธิ์ที่ปลายทาง (distal effect) ของน้ำตาลกลูโคส โดยน้ำตาลกลูโคสจะกระตุ้นการหลั่งของฮอร์โมนอินซูลินได้โดยกระบวนการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมภายในเซลล์ หรือเกิดขึ้นภายหลังจากการเพิ่มระดับของแคลเซียม และการเพิ่มของตัวนำข่าวสารที่สอง (2^{nd} messenger) เช่น protein kinase C (PKC) และ adenosine 3', 5'-cyclic monophosphate (cAMP) เป็นต้น การที่กล่าวว่าน้ำตาลกลูโคสสามารถกระตุ้นการหลั่งของฮอร์โมนอินซูลินได้โดยผ่านกระบวนการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการปิดของ K_{ATP} channel ได้นั้นเนื่องจาก sulfonylurea ซึ่งออก



รูปที่ 1 แสดงกลไกการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินที่สำคัญ 4 ชนิด

ฤทธิ์เป็นตัวปิด K_{ATP} channel และ diazoxide ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการเปิดของ K_{ATP} channel ไม่มีผลใดๆ ต่อการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินของน้ำตาลกลูโคสในภาวะที่เซลล์ขาดแคลเซียมอย่างรุนแรง กลไกที่แท้จริงของกระบวนการนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ยกเว้นเพียงแต่ว่าต้องมีการกระตุ้นจากน้ำตาลกลูโคส อย่างไรก็ตาม กลไกนี้จะกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินด้วยกระบวนการ exocytosis ตามปกติ เพราะสามารถถูกยับยั้งโดย norepinephrine

นอกจากน้ำตาลกลูโคสที่สามารถกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินได้โดยผ่านกลไกนี้แล้วฮอร์โมนบางชนิดเช่น vasoactive intestinal peptide (VIP), pituitary adenylyl cyclase-activating peptide (PACAP) และ carbachol รวมทั้งกรดไขมัน ชนิด arachidonic ก็สามารถกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินผ่านกลไกนี้ได้เช่นกัน

3. กลไกการกระตุ้นเอนไซม์ phospholipase C- β โดยผ่านทาง pertussis toxin (PTX)-insensitive G proteins ซึ่งจะมีผลทำให้เพิ่มการสร้างตัวนำข่าวสารที่สองคือ inositol trisphosphate (IP_3) และ diacyl glycerol (DAG) IP_3 ที่เพิ่มขึ้นจะกระตุ้นให้มีการหลั่งแคลเซียมออกจากแหล่งเก็บแคลเซียมภายในเซลล์ หรือ endoplasmic reticulum มีผลทำให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มสูงขึ้น ส่วน DAG จะกระตุ้น PKC ซึ่งอาจจะมีผลทำให้ยับยั้งหรือ

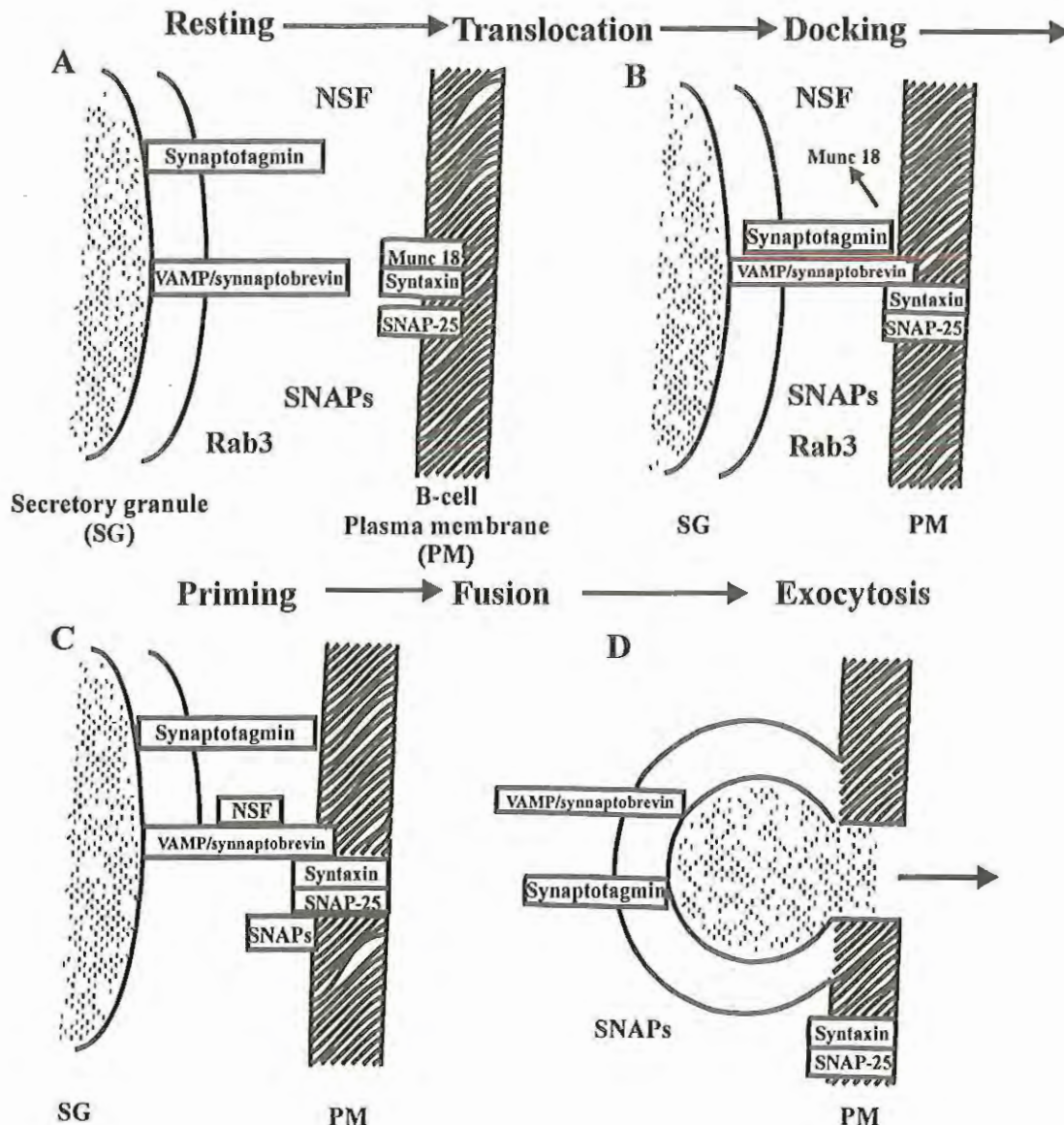
กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินเพิ่มมากขึ้น ตัวอย่างฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกนี้ คือ acetylcholine และ cholecystokinin

4. กลไกการกระตุ้นเอนไซม์ adenylyl cyclase โดยผ่านทาง cholera toxin-sensitive G proteins หรือ G_s มีผลทำให้ cAMP เพิ่มจำนวนขึ้น จากนั้น cAMP จะทำหน้าที่เป็นตัวนำข่าวสารที่สองไปกระตุ้น protein kinase A (PKA) ให้ active จากนั้น PKA ที่ active จะทำให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มสูงขึ้นเล็กน้อย และทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินจำนวนมากออกมาจาก islet vesicles ตัวอย่างฮอร์โมนที่ออกฤทธิ์ผ่านทางกลไกนี้ คือ VIP, PACAP และ GLP-1

ยากลุ่ม Oral hypoglycemic agents ที่มีใช้ในปัจจุบัน เช่น sulfonylureas (glimepiride, tolbutamide และ glipizide เป็นต้น) และ nonsulfonylurea (Repaglinide) ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นผ่านกลไกการปิด K_{ATP} channel ส่วนยาในกลุ่มอื่น เช่น Acarbose จะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ α -glucosidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการย่อยแป้ง และน้ำตาลโมเลกุลใหญ่ให้เป็นน้ำตาลโมเลกุลเดี่ยวในลำไส้เล็ก ทำให้การดูดซึมคาร์โบไฮเดรตช้าลง ส่งผลลดระดับน้ำตาลในเลือดภายหลังจากรับประทานอาหาร ยากลุ่มอนุพันธ์ของ Biguanide เช่น Metformin จะออกฤทธิ์โดยลดการสร้างน้ำตาลกลูโคสในตับ เพิ่มความไวของเนื้อเยื่อต่อฮอร์โมนอินซูลิน และการดูดซึมน้ำตาลในลำไส้เล็ก ส่วนยากลุ่มสุดท้ายที่มีใช้ในปัจจุบันเป็นยากลุ่มใหม่ที่กำลังอยู่ระหว่างการศึกษาวิจัยทางคลินิก เช่น ciglitazone troglitazone, pioglitazone และ englitazone ซึ่งยาเหล่านี้จะทำให้เนื้อเยื่อเป้าหมายเพิ่มความไวต่ออินซูลิน ยาจะเสริมฤทธิ์ของอินซูลินในการเพิ่มการจับกลูโคส ทั้งในกล้ามเนื้อ และเนื้อเยื่อไขมัน และจะลดการสร้างกลูโคสจากตับด้วย โดยฤทธิ์เหล่านี้จะไม่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มการหลั่งของฮอร์โมนอินซูลิน

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นมีเพียงยากลุ่มเดียวที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน และการออกฤทธิ์ก็เป็นการออกฤทธิ์โดยผ่านทางกลไกเดียว คือ กลไกการปิด K_{ATP} channel ทำให้เกิด depolarization ของ ผนัง β -cells ตามมา ดังนั้นแนวโน้มการวิจัยในปัจจุบันรวมทั้งในอนาคตจึงมุ่งเน้นการศึกษา และทำความเข้าใจให้ลึกซึ้งยิ่งขึ้นเกี่ยวกับกลไกอื่น ๆ อีก 3 ชนิดของการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน ซึ่งจำเป็นต้องอาศัยเครื่องมือ และ model ของสัตว์หรือเซลล์ที่เหมาะสมสำหรับการศึกษา model ยกตัวอย่างเช่น การศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของ PKC ชนิดต่าง ๆ ในการกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินที่สำคัญ คือการ down regulation PKC ชนิด conventional และ novel isoforms ด้วยการ treat cells หรือ islets เป็นระยะเวลานานด้วยสาร phorbol esters ซึ่งทราบว่าออกฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ PKC หรือการ transfect β -cells ด้วย antisense nucleotide sequences เพื่อป้องกันไม่ให้ PKC ชนิดนั้น ๆ ทำงานหรือปรากฏบนเซลล์ที่ต้องการศึกษา รวมทั้งการใช้ transgenic animal models ที่ถูกดัดยีนส์ที่ express PKC ออกไป

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับกลไกการกระตุ้นผ่านทาง G_s ซึ่งเป็น cholera toxin sensitive G proteins ส่งผลไปกระตุ้น cAMP/PKA signal ใน β -cells นั้น จะอาศัยการใช้สารเคมีที่สามารถยับยั้งการทำงานของ cAMP หรือ PKA โดยตรง รวมทั้งการให้เซลล์ หรือ islets ได้รับการกระตุ้นด้วย cholera toxin เป็นระยะเวลานาน ๆ จนทำให้ G_s ไม่ทำงานได้



รูปที่ 2 แสดงขบวนการเกิด exocytosis ภายใน β - cells ของตับอ่อน

การศึกษาเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ที่ปลายทางของ agonist หรือ การกระตุ้นโดยตรงที่ขบวนการ exocytosis ทำให้เกิดการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินออกมานั้นเป็นข้อมูลล่าสุดเพิ่มเริ่มมีการศึกษากันได้ไม่นานนัก โดยอาศัยข้อมูลพื้นฐานจากการทำงานของระบบประสาทในยีสต์ ซึ่งเป็นสัตว์เซลล์เดียวขนาดใหญ่ จึงพอสรุปได้ว่าขบวนการเกิด exocytosis ประกอบด้วยขั้นตอนหลัก 4 ประการ (ดังรูปที่ 2) คือ

1. เมื่อ β -cells ถูกกระตุ้นแล้ว granules ที่เก็บสะสมอินซูลินภายในจะเคลื่อนตัวมาใกล้กับ plasma membrane (Translocation)
2. เมื่อ granule เคลื่อนตัวมาใกล้กับผนังเซลล์แล้ว จะมีการรวมตัวกันของโปรตีนบางชนิดที่ผนังเซลล์ และ granule (Docking)
3. granules จะอยู่ในสภาพที่เตรียมพร้อมที่จะหลั่งฮอร์โมนอินซูลิน (Priming)

4. มีการรวมตัวของ granule เข้ากับผนังเซลล์ (Fusion) และเกิดการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินออกจากเซลล์ (Exocytosis)

ภายหลังจากขั้นตอนที่ 4 แล้ว จะเกิดการ endocytosis ของ granules กลับเข้าไปภายในเซลล์ และมีสร้างฮอร์โมนอินซูลินเพื่อเก็บสะสมฮอร์โมนไว้ภายใน granule ขึ้นอีกครั้ง เพื่อรอการกระตุ้นครั้งต่อไป ในขบวนการเกิด exocytosis นี้เกี่ยวข้องกับโปรตีนมากมายหลายชนิดซึ่งจะไม่สามารถกล่าวในที่นี้ อย่างไรก็ตามการวิจัยที่เกี่ยวข้องกับกลไกการกระตุ้นโดยตรงที่ ขบวนการ exocytosis นี้จะเป็นการศึกษาถึงบทบาทหน้าที่ของโปรตีนต่าง ๆ เหล่านี้ รวมถึงการกระตุ้นหรือยับยั้งที่โปรตีนตัวใดตัวหนึ่งหรือหลายตัวที่เกี่ยวข้องแล้วมีผลทำให้เกิดการยับยั้งหรือกระตุ้นการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินตามมา

การศึกษาและความพยายามที่จะเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการหลั่งฮอร์โมนอินซูลินนี้จะเป็นความรู้พื้นฐานไปสู่การพัฒนาและวิธีการรักษาโรคเบาหวานที่มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Jones P, persaud S. Protein Kinases, Protein Phosphorylation , and the regulation of insulin secretion from panereatic β -cells. *Endoorine Reviews* 1998; 19 : 429 - 461.
2. Armstrong L. An evaluation of new Oral hypoglycemic agents. *Topics in Drug Therapy* 1996; 38: 1 - 18
3. Sharp Gw. Mechanisms of inhibition of insulin release. *AM J Physiol* 1996; 271 : C1781-C1799.
4. Sudhoff TC. The synaptic vesicle cycle : a cascade of protein - protein interaction. *Nature Lond*, 1995; 375 : 645 - 653.
5. Howell, SL. Regulation of insulin secretion. In : *Dialeetes Clinical Science in Practice* (Eds. Leslie , R.D.G.& Robbins , D.C.) Cambridge University Press , 1-14.

SY9 ANTIDIABETIC DRUGS

พ.อ.หญิงสุเพ็ญ ภักธกิจวานิช

วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

1. การแบ่งกลุ่ม Antidiabetic drugs :

1.1 Insulin preparations :

- Ultrashort-acting : Insulin lispro (Humalog), Insulin aspart (Novorapid)
- Short-acting : Regular insulin e.g. Actrapid HM, Humalin-R
- Intermediate-acting : Lente insulin, Neutral protamine Hagedron (NPH) or Isophane insulin e.g. Humalin-N
- Long-acting : Ultralente, protamine zinc insulin (PZI)
- Premixed insulin : ส่วนผสมของ Intermediate-acting + Short-acting insulin e.g. 70% NPH + 30% Regular insulin

1.2 Oral hypoglycemic drugs :

1.2.1 Insulin secretagogues

A. Sulfonylureas :

- First generation
 - short acting : Tolbutamide
 - long acting : Chlorpropamide
- Second generation
 - short acting : Glipizide, glicazide, glimeperide
 - long acting : Glibenclamide

B. Meglitinide analogues : Repaglinide, nateglinide

1.2.2 Insulin sensitizers

- Biguanides : Metformin
- Thiazolidinediones : Troglitazone (เพิกถอนปี43), rosiglitazone, pioglitazone

1.2.3 Alpha-glucosidase inhibitors : Acarbose, voglibose

2. Insulin preparations คืออะไร และแต่ละชนิดแตกต่างกันอย่างไร

Insulin preparations (อินซูลิน) เป็นยาที่ใช้ในการควบคุมระดับน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวาน Type 1 ทุกรายและผู้ป่วยเบาหวาน Type 2 บางรายที่ไม่ตอบสนองต่อ Oral hypoglycemic drugs

อินซูลิน เป็นยาเตรียมที่ได้จากการสกัดจากตับอ่อนของสัตว์ เช่น หมู วัว ฯ อินซูลินจากหมูมีการเรียงตัวของกรดอะมิโนใกล้เคียงคนมากกว่าอินซูลินจากวัว จึงทำให้เกิดอาการแพ้ น้อยกว่า แต่ยาเตรียมเหล่านี้ยังมีสิ่งเจือปนหลงเหลืออยู่มาก ต่อมาจึงได้หากรรมวิธีแยกสิ่งเจือปนออกเกือบหมด ทำให้ได้อินซูลินบริสุทธิ์เกือบ 99% เรียกว่า Monocomponent insulin ซึ่งทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้น้อยลง

ในปัจจุบันนิยมผลิตและใช้ Human insulin ซึ่งเป็นยาเตรียมที่มีการเรียงตัวของกรดอะมิโนเหมือนของคนทุกประการ การเตรียมมีหลายวิธี เช่น การสังเคราะห์ทางเคมี วิธีการทางพันธุวิศวกรรม โดยใช้ recombinant DNA techniques เป็นต้น แล้วนำมาทำให้บริสุทธิ์ ทำให้ได้อินซูลินในรูปของยาฉีดรักษาโรคเบาหวานที่ให้ผลดีในการรักษา และทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการแพ้น้อยลงกว่าการใช้อินซูลินจากสัตว์

Insulin lispro ในปี 1996 FDA ยอมรับ Insulin lispro injection ซึ่งเป็นยาเตรียมที่ออกฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลได้เร็วกว่า Regular insulin และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์สั้นกว่า เมื่อใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังจึงสามารถให้ยาในเวลาใกล้กับเวลาอาหารได้ คือ ประมาณ 15 นาที ซึ่งต่างจาก Regular insulin ที่ต้องให้ก่อนอาหาร 30 นาที (ตามตาราง) วิธีการให้ยาควรใช้การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เช่นเดียวกับอินซูลินชนิดอื่น นอกจากนั้น Insulin lispro อาจให้ร่วมกับอินซูลินที่มีฤทธิ์นานได้เช่นเดียวกับ Regular insulin

Regular insulin ถูกดูดซึมช้าและออกฤทธิ์นานกว่าการหลั่งอินซูลินธรรมชาติ การฉีดยาเข้าใต้ผิวหนัง จะออกฤทธิ์ภายในเวลาประมาณ 30 นาที ยาให้ผลในการควบคุมระดับกลูโคส

TYPE OF INSULINS	ONSET(hr)	DURATION (hr)	PEAK PLASMA CONC. (hr)
Ultrashort-acting			
Insulin lispro	0.25	5	0.5-1.5
Short-acting			
Regular insulin (RI)	0.5-1	6-8	2-3
Intermediate-acting			
NPH	2-4	14-18	6-10
Long-acting			
Ultralente insulin	6-10	20-24	10-16

ได้ดีตลอดเวลา โดยการฉีดวันละ 3-4 ครั้งก่อนอาหาร และฉีด Long-acting insulin ก่อนนอน หรืออาจใช้ Regular insulin ร่วมกับ Intermediate-acting insulin ก็ให้ผลดีเช่นเดียวกัน

โดยทั่วไป Insulin preparations นิยมวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังมากกว่าการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรืออาจใช้ Intensified insulin therapy e.g. multiple sc. insulin injection, continuous sc. insulin infusion หรือวิธีอื่น เช่น Nasal spray, oral insulin, intraperitoneal insulin, implantation insulin pump etc.

3. Insulin & oral hypoglycemic drugs ออกฤทธิ์ต่างกันอย่างไร

3.1 อินซูลิน ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ โดย การเข้าจับกับ insulin receptors (α -subunit) ซึ่งอยู่ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของร่างกายและทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง tyrosine autophosphorylation (β - subunit) จึงมีผลเพิ่ม tyrosine kinase activity ของ insulin receptors

เชื่อกันว่า การกระตุ้น tyrosine kinase activity ของ insulin receptors จะมีผล

- เร่ง phosphorylation ของโปรตีนใน target cells ทำให้การทำงานของเอนไซม์ ATP-citrate lyase, acetyl CoA carboxylase และ ribosomal protein S6 เพิ่มขึ้น
- เร่ง dephosphorylation ของโปรตีนใน target cells มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ glycogen synthetase & pyruvate dehydrogenase

อินซูลินควบคุมการสร้าง second messenger โดยกระตุ้นให้เอนไซม์ phosphatidyl inositol specific phospholipase C ทำหน้าที่ hydrolysed substrateที่อยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ให้กลายเป็น PI-glycan & 1,2 diacylglycerol ซึ่งเป็นสารที่ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเอนไซม์ภายในเซลล์

นอกจากนั้นยังพบว่า อินซูลินมีผลกระตุ้นการสร้าง glucose transporters และกระตุ้น intrinsic activity ของ transporters ซึ่งช่วยในการนำกลูโคสผ่าน เข้าไปในเซลล์

3.2 Sulfonylureas ฤทธิ์เด่นคือ กระตุ้นให้อินซูลินหลั่งออกมาจากตับอ่อนผ่านทาง sulfonylurea receptors นอกจากนั้นยังช่วยเสริมฤทธิ์ของอินซูลิน โดยเพิ่มความสามารถของอินซูลินในการจับกับ insulin receptors (insulin sensitivity) และลด hepatic glucose output

3.3 Meglitinide analogues ออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินเช่นเดียวกับ sulfonylureas แม้จะมีสูตรโครงสร้างต่างกัน โดย block ATP-sensitive K^+ channel ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของ β -cell ทำให้เกิด depolarization & Ca^{2+} influx ข้อดีของยากลุ่มนี้คือออกฤทธิ์เร็ว และมีระยะเวลาออกฤทธิ์สั้น จึงกระตุ้นการหลั่งอินซูลินหลังอาหารได้ใกล้เคียงกับสภาวะปกติ ให้ผลลดน้ำตาลในเลือดได้ดี และพบว่าทำให้ผู้ป่วยเกิด hypoglycemia น้อยลง

3.4 Biguanides ลดการสร้างกลูโคสจากตับ เพิ่มการใช้กลูโคสของกล้ามเนื้อ ลดการดูดซึมกลูโคสจากทางเดินอาหาร และขัดขวาง oxidative phosphorylation ในเนื้อเยื่อต่างๆ

3.5 Thiazolidinediones ไม่มีฤทธิ์กระตุ้นให้ตับอ่อนหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น แต่สามารถเพิ่มความไวในการตอบสนองต่ออินซูลินโดยกระตุ้น insulin receptor kinase activity นอกจาก

นั้นยาจะช่วยยับยั้งการสร้างกลูโคสในเซลล์ตับ โดยยับยั้ง oxidation ของ long chain fatty acid และลดการทำงานของเอนไซม์ phosphoenolpyruvate carboxykinase ซึ่งมีความสำคัญในขบวนการสร้างกลูโคสของตับ

Thiazolidinediones มีผลเพิ่มการใช้กลูโคสของเนื้อเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะเนื้อเยื่อไขมัน กล้ามเนื้อและตับโดยยาจะจับกับ nuclear transcriptor factor ที่เรียกว่า peroxisome proliferator activated receptor (PPAR) มีผลให้ transcriptional activity ของ insulin-responsive genes เพิ่มขึ้นรวมทั้งยาจะกระตุ้นให้เกิดการแสดงออกของยีนที่ควบคุมการสร้างตัวนำพากลูโคสเข้าเซลล์ (GLUT1 & GLUT4 glucose transport expression) เพิ่มขึ้นด้วย

จากการทดลองยังพบว่า Thiazolidinedione derivatives บางตัวสามารถเพิ่มการกระตุ้นเอนไซม์ glycogen synthetase โดยเป็นผลผ่านทาง phosphatidylinositol 3-kinase (PI-3 kinase) จึงทำให้มีการสร้างไกลโคเจนเพิ่มขึ้น

3.6 Alpha-glucosidase inhibitors ลดการดูดซึมกลูโคสจากทางเดินอาหาร เนื่องจากมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ glucosidase ที่ผนังลำไส้

4. Oral hypoglycemic drugs ให้ผลลดน้ำตาลต่างกันหรือไม่

Oral hypoglycemic drugs กลุ่ม Sulfonylureas, Meglitinide analogues และ Biguanides ให้ผลดีในการลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน Type 2 ใกล้เคียงกัน

ปริมาณ fasting plasma glucose ที่ลดลง (มก/ดล)	
Sulfonylureas & Meglitinide analogues	60-70
Biguanides	60-70
Thiazolidinediones (Rosiglitazone 8 mg)	35-40
Alpha-glucosidase inhibitors	20-30

5. Antidiabetic drugs ทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่างกันอย่างไร

อินซูลิน อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงจากสาเหตุต่างๆ ได้แก่ การที่ร่างกายตอบสนองอย่างผิดปกติต่ออินซูลิน การแพ้สารที่ไม่บริสุทธิ์ที่ปนในตัวยา หรืออาการแทรกซ้อนจากการแพ้ยา ผู้ป่วยจึงอาจเกิด lipohypertrophy or lipoatrophy, hypoglycemia, insulin allergy, insulin resistance, insulin edema, Somogyi effects etc.

Sulfonylureas อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ hypoglycemia เมื่อใช้ยากกลุ่มนี้โดยเฉพาะอย่างยิ่งสำหรับยาที่ออกฤทธิ์นาน ควรระวังการเกิดอาการข้างเคียงนี้ในผู้สูงอายุ

นอกจากนั้น Sulfonylureas อาจมี primary failure or secondary failure คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องร่วง cholestatic jaundice อาการแพ้ยา มีผื่นขึ้นตามตัว มีไข้ แพ้แสง Meglitinide analogues อาการที่พบบ่อยที่สุดคือ hypoglycemia แต่พบน้อยกว่า Sulfonylureas อาการข้างเคียงอื่นๆได้แก่การติดเชื้อในทางเดินหายใจ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก Biguanides ทำให้เกิดคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน lactic acidosis ในขนาดยาสูงอาจเกิด intestinal malabsorption, prolonged hypoglycemia อาจเกิดได้ในบางรายโดยเฉพาะผู้ที่มี renal insufficiency

Thiazolidinediones (Rosiglitazone) พบว่าทำให้เกิดการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน ปวดศีรษะ อาการบวม ระดับไขมันในเลือดเพิ่มขึ้น ภาวะโลหิตจาง

6. ข้อแตกต่างระหว่าง First- & second-generation sulfonylureas มีอะไรบ้าง

First- generation sulfonylureas เช่น chlorpropamide

- มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาว และมีอุบัติการณ์การเกิด hypoglycemia บ่อยกว่า second generation sulfonylureas
- ทำให้เกิดอาการข้างเคียง เช่น cholestatic jaundice, syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH)
- เกิด drug interaction มากกว่า

7. ผู้ป่วยที่ได้รับ Antidiabetic drugs สามารถใช้ยาอื่นร่วมด้วยได้หรือไม่

ควรใช้อย่างระมัดระวัง เนื่องจากยาบางตัวอาจเกิดการเสริมฤทธิ์หรือต้านฤทธิ์กัน จนเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยได้ เช่น

- แอลกอฮอล์, MAOIs - เสริมฤทธิ์ลดน้ำตาลของอินซูลิน
- Phenytoin, glucagon, corticosteroids, oral contraceptives, thiazide diuretics - ต้านฤทธิ์ของอินซูลิน และ sulfonylureas
- Aspirin, sulfonamides - เพิ่มฤทธิ์ของ sulfonylureas
- β -blockers - ทำให้เกิด pharmacodynamic interaction กับ Oral hypoglycemic drugs โดยรบกวน glycogenolysis จึงทำให้เกิด prolonged hypoglycemia
- ยากลุ่ม cytochrome P-450 CYP 3A4 inhibitors เช่น ketoconazole, cyclosporin, erythromycin, steroids etc. อาจมีผลลด repaglinide metabolism

บรรณานุกรม

1. Bailey CJ. Potential new treatments for type 2 diabetes. *TIPS* 2000; 21: 259-265.
2. Berger J, Leibowitz MD et al. Novel peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) gamma and PPARdelta ligands produce distinct biological effects. *J Biol Chem* 1999; 274: 6718-6725.
3. DeFronzo R. Pharmacological therapy for type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1999; 17: 281-303.
4. Eichebly M, Payette P et al. Increased insulin sensitivity and obesity resistance in mice lacking the protein tyrosine phosphatase-1B gene. *Science* 1999; 283: 1544-1548.
5. Murakami K. et al. A novel insulin sensitizer acts as a coligand for peroxisome proliferator-activated receptor - α (PPAR- α) and PPAR- γ . *Diabetes* 1998; 47: 1841-1847.
6. Patel J. et al. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week randomised, placebo-controlled study. *Diabetes Obesity Metab* 1999; 1: 165-172.
7. Wild SH. Et al. Glycaemic control and cardiovascular disease in type 2 diabetes: a review. *Diabetes Metab Rev* 1999; 15: 197-204.
8. Zhang BB, Moller DE. New approaches in the treatment of type 2 diabetes. *Current Opinion in Chem Biol* 2000; 4: 461-467.

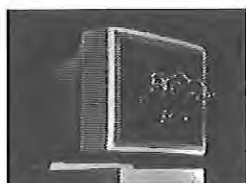
SY10 MOLECULAR MODELING IN DRUG DESIGN

ผศ.ดร.จิราภรณ์ อังวิทย์ธาร

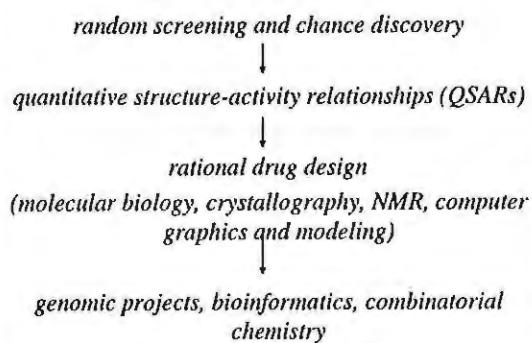
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

Molecular Modeling in Drug Design

Jiraporn Ungwitayatorn



Traditional Approaches



2-Dimensional QSAR

-classical QSAR studies have related the biological activity of the drug to physicochemical properties, e.g., lipophilicity, electronic property, molar refractivity, etc

-results are usually summarized in equation

3-Dimensional QSAR

-stereochemistry has major influence in the biological activity of the drugs
-drug binding site is a chiral environment and performs discrimination between the different enantiomers of an optically active drugs

3-Dimensional QSAR

-drugs must have a 3-D structural feature which is complementary to the binding site to exert higher affinity with the target and may be result in higher activities

-molecular modeling techniques are used to understand the 3-D requirements

- 3-D structural features, e.g., molecular fields, spatial arrangement of pharmacophoric atoms

Molecular Modeling in Drug Design

"interlinked activities"

1. Molecular Graphics

display 3D-structures of molecules
display molecular properties, etc.

2. Computational Chemistry

calculate atomic and molecular properties through equations

Molecular Modeling in Drug Design

3. Statistical Modeling

perform QSAR (MLR, PLS)

4. Chemical Data/ Information Management

molecular structures database

organic synthetic methods database

molecular properties database

Bioinformatics and Computer-Aided Drug Design

-bioinformatics offers a means to get to a structure through sequence

-computer-aided drug design offers a means to get to a drug through structure

Bioinformatics and Computer-Aided Drug Design

-once a disease target molecule is identified typically a protein, the protein can be used to screen libraries of molecules produced by combinatorial chemistry techniques

-computers and computer-operated robots are essential to the process of screening the molecules and tracking the large volume of data generated by high throughput screening

Combinatorial Chemistry

-elaborate extension of the solid phase peptide synthesis (SPPS)

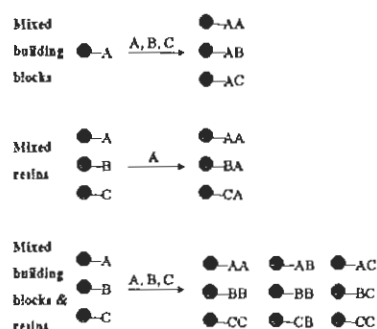
-simultaneously produce many compounds with desired structure (products should be as diverse as possible)

Combinatorial Chemistry

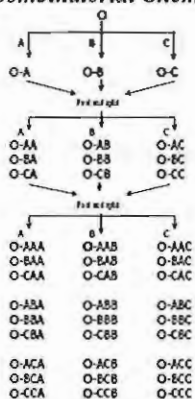
-the technology used in combinatorial synthesis is dominated by robots designed to greatly accelerate the rate at which compounds can be produced.

-the chance of finding active compounds in a library increases with diversity and dissimilarity of the compound set

Combinatorial Chemistry



Combinatorial Chemistry



Direct Drug Design

new molecules are conceived either:

- on the basis of similarities with known references structures
- on the basis of their complementarity with the 3D structure of known active sites ("docking")

Direct Drug Design

require

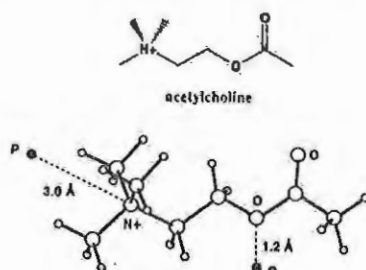
X-ray crystal structure of receptor

X-ray crystal structure of receptor-ligand complex

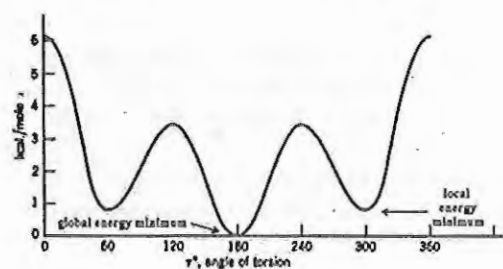
→ receptor binding site



Conformational Analysis



Conformational energy



Bioactive Conformations

- not necessarily the lowest energy conformation of the molecule in solution, in crystal or in the gas phase
- can be identified by:
 - observed conformations of ligands in crystal structures of ligand-receptor complexes
 - making conformational restriction analogues

Bioactive Conformations

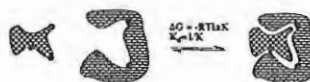
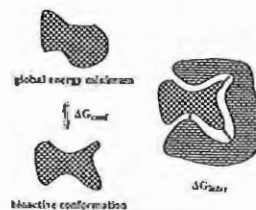


Figure 1.18 The equilibrium between the ligand and its receptor and the ligand-receptor complex

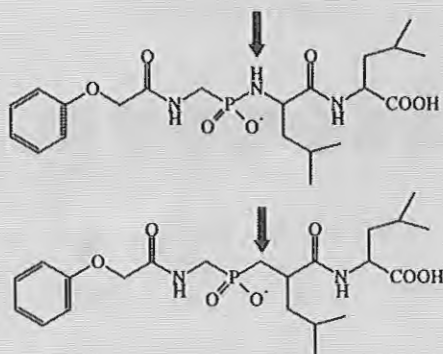


Solvation Effects

molecular modeling

- in vacuo
- no solvent effects
- solvation energy should be added

Solvation Effects



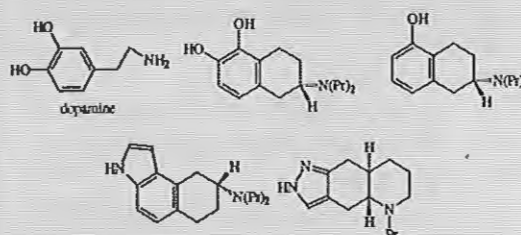
Indirect Drug Design

- shape and electronic complementarity between the receptor and the ligand
 - > 3-D pharmacophore study
 - > volume operations

3D-Pharmacophore Study

- select common pharmacophore for all active compounds
- conformational analysis to identify low-energy conformations of each active molecule
- molecular superimposition to find a common 3D-pharmacophore for all active compounds

Dopamine-2 receptor agonists



Molecular Superimposition

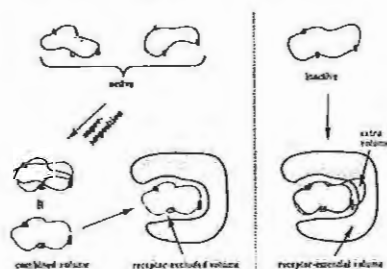
superimposed based on

- atoms or site points
→ shape complementarity to the binding sites
- electronic properties
electronic complementarity
→ e.g., electrostatic fields

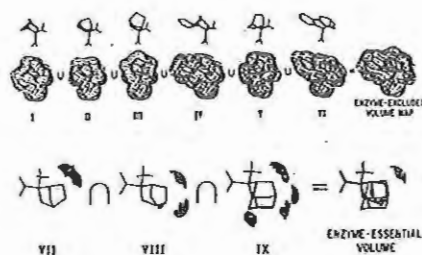
Volume Operations

- to find receptor (enzyme) excluded volumes and receptor (enzyme) essential volume
→ information about the dimensions of the receptor cavity
- an inactive compound may fit the 3D-pharmacophore model but may have extra volume which interferes with binding to the receptor

Volume Operations



Volume Operations

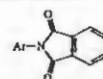
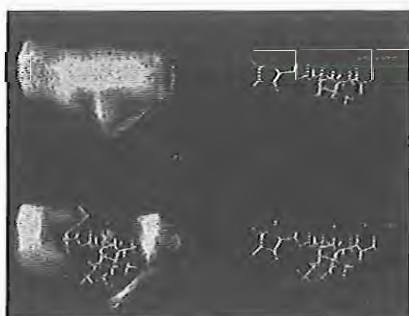


CoMFA Methods

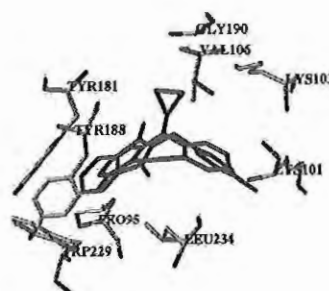
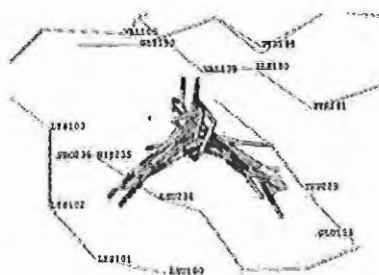
- most widely used 3-D QSAR, developed by Cramer, et al.
- biological properties of molecules are related to their electrostatic and steric fields
- can be applied to a broad variety of biological systems and also to noncongeneric series of molecules

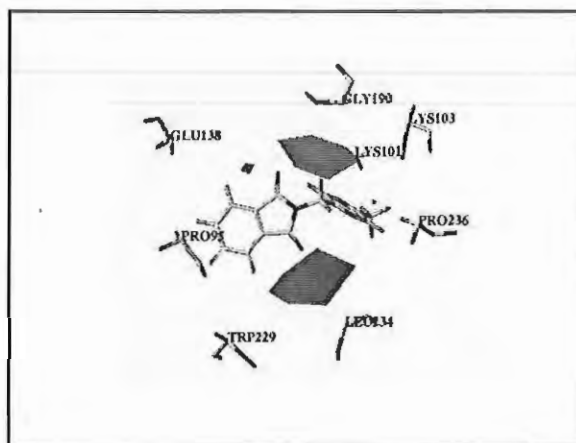
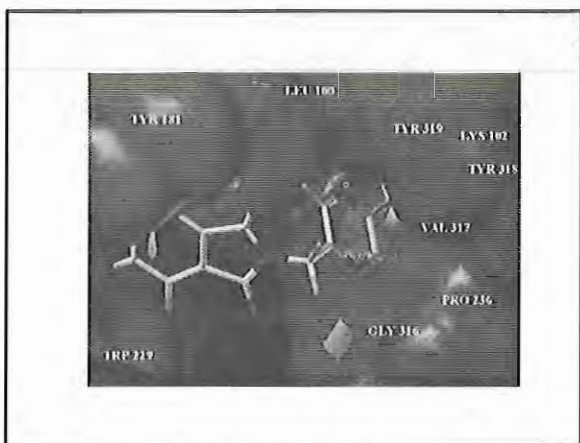
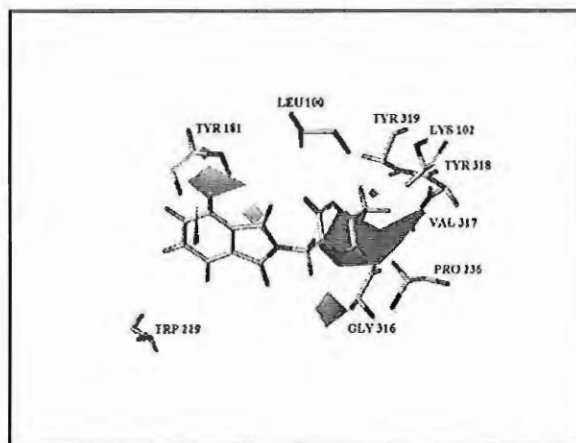
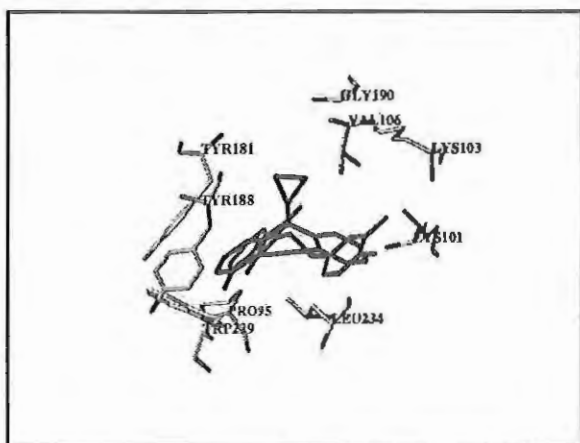
CoMFA

- power of CoMFA technique
- needs no direct knowledge of the geometries of the target molecules
- is a good tool for predicting activity of synthetic candidates and proposing new synthetic candidates



Compound	% Inhibition	Compound	% Inhibition
	62		11
	84		8
	21		41
	32		20
	76		78
	3		





References

- Hoeltje, H.-D., and Flokers G. Molecular Modeling: Basic Principles and Applications, vol 5, VCH, New York, 1996.
- Hopfinger, A.J., 'Computer-Assisted Drug Design', J Med Chem 1985, 28, 1133-1139.
- Cohen, N.C., Guidebook on Molecular Modeling in Drug Design, Academic Press, New York, 1996.
- Kubinyi, H. 3D QSAR in Drug Design: Theory Methods and Applications, Escm, Leiden, 1993.
- van de Waterbeem, H., Testa, B., Folkers G. Computer-Assisted Lead Finding and Optimization, Wiley-VCH, New York, 1997.

Web resources

- Introduction to Molecular modeling
<http://www.netscl.org/Science/Compchem/feature01.html>
<http://www.netscl.org/Science/Cheminform/>
- Practise in Molecular Modelling
<http://www.ch.cam.ac.uk/SGTL>
- The Representation of Molecular Models Rendering Techniques.
<http://scsg9.unique.ch/fn/eng/toc.html>
- Molecular Modeling Information
<http://cmm.info.nih.gov/modeling>

Web resources

- Molecular Modeling Lecture Notes
<http://www.nd.edu/~chem647/outline.html>
- Basic Modeling Concepts
<http://www.amber.ucsf.edu/amber/0Net/index.html>
- Molecular Modeling: History, Links
<http://sugar.chem.utk.edu/~bakergrp/modeling.htm>
- Molecular Modeling Information
<http://cmm.info.nih.gov/modeling/>

SY11 USE OF BIOINFORMATICS IN DRUG DISCOVERY

รศ.ดร.สุรศักดิ์ วงศ์รัตนชีวิน

ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Use of Bioinformatics in Drug Discovery

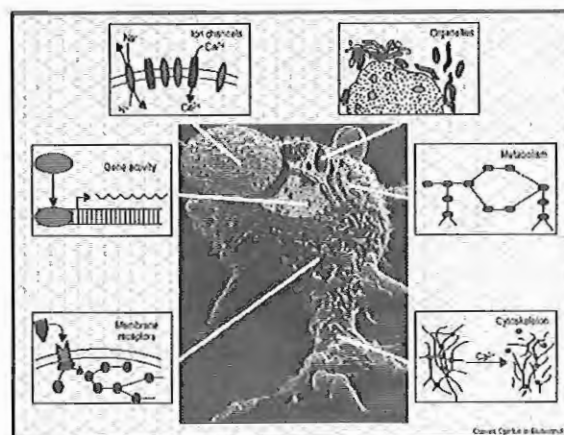
Surasak Wongratanaheewin, Ph.D.

Department of Microbiology,

Faculty of Medicine, KKU

http://web.kku.ac.th/~sura_wng/lecture.html

E-mail:sura_wng.kku.ac.th



Bacteria or Human



Tissue or Cells



DNA



DNA Sequencing



Gene Annotation



Functional analysis by Bioinformatics or Proteomics

In vitro
In vivo
In silico

What is Bioinformatics

Bioinformatics

- is a science of recent creation that uses biological data and knowledge stored in computer databases, complemented by computational methods, to derive new biological knowledge.

Bioinformatics

- is making a key contribution to the organization and analysis of the massive amount of biological data from genome sequencing projects and, increasingly, from other areas of 'high-throughput', 'massively parallel', robotized and miniaturized methods of biological experimentation.

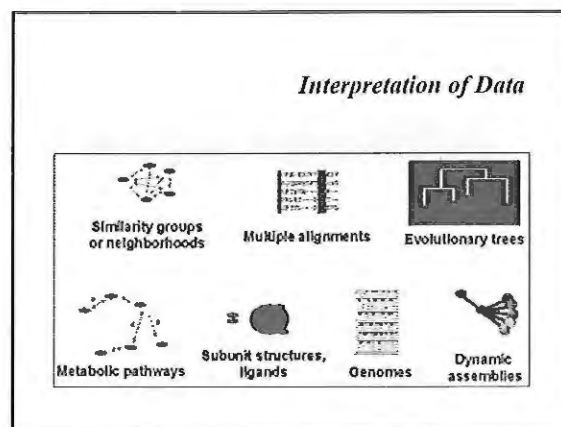
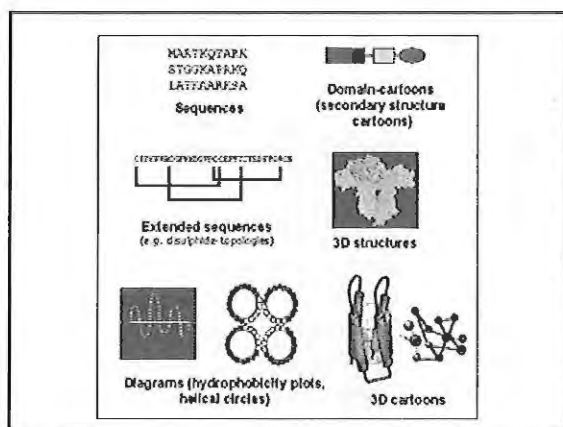
Bioinformatics Goals

The ultimate goal of the field is

- to enable the discovery of new biological insights as well as to create a global perspective from which unifying principles in biology can be discerned.
- There are three important sub-disciplines within bioinformatics:

Sub-disciplines within bioinformatics

- The development of new algorithms and statistics with which to assess relationships among members of large data sets.
- The analysis and interpretation of various types of data including nucleotide and amino acid sequences, protein domains, and protein structures; and
- The development and implementation of tools that enable efficient access and management of different types of information.



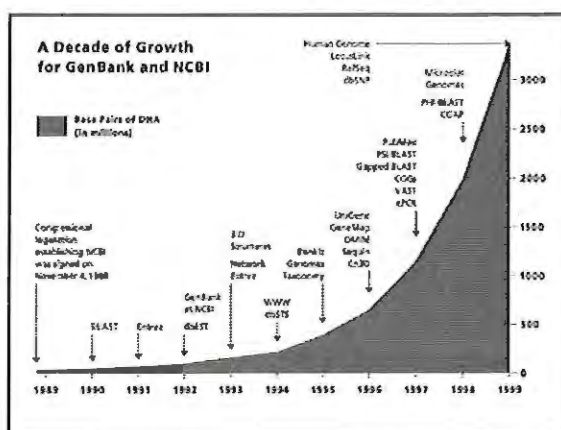
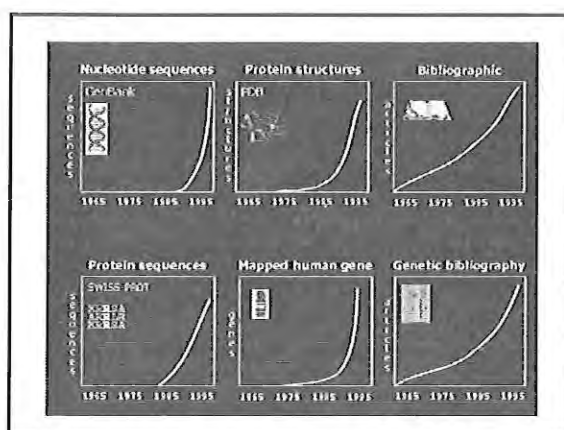
Why use Bioinformatics

The rationale for applying computational approaches to problems in biology include:

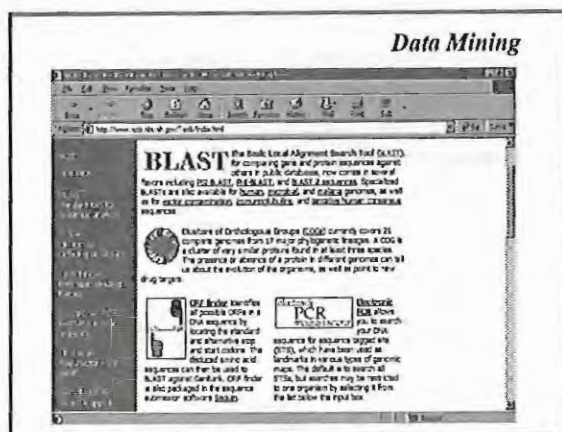
- an explosive growth in the amount of biological information which necessitates the use of computers for information cataloging and retrieval.
- a more global perspective in experimental design. As we move from the one scientist-one gene/protein/disease paradigm of the past to a consideration of whole organisms, we gain opportunities for new insights into health and disease.

Why use Bioinformatics

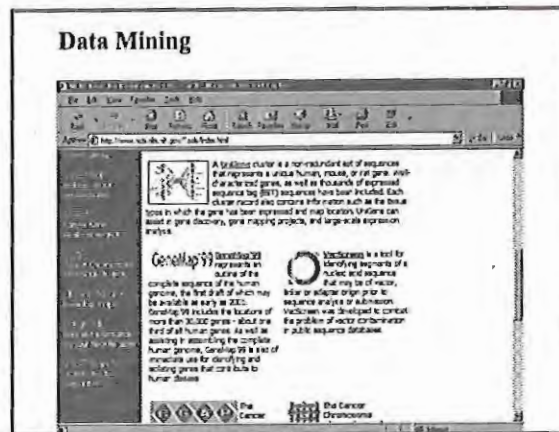
- Data-mining - the process by which testable hypotheses are generated regarding the function or structure of a gene or protein of interest by identifying similar sequences in better characterized organisms. For example, new insight into the molecular basis of a disease may come from investigating the function of homologs of the disease gene in model organisms. Equally exciting is the potential for uncovering phylogenetic relationships and evolutionary patterns



Data Mining



Data Mining



Data Mining



The Bioinformatics Gold Rush

Genomic Projects

- generating gigantic databases containing the details of
- When and in which tissue of the body various genes are turned on.
- The shapes of the proteins the genes encode
- How the proteins interact with another and the role those interactions play in disease.

The Bioinformatics Gold Rush

- Gene Myers, Jr., Vice president of informatics research at Celera Genomics :: The new discipline of bioinformatics—a marriage between computer science and biology. It is destined to change the face of biomedicine.
- The race and competition will be who can mine it best. There will be such a wealth of riches.

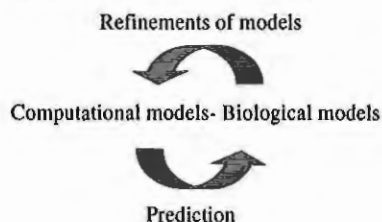
Bioinformatics and Drug Companies

The reason drug companies are so willing to line up and pay for bioinformatics are.

- It offer the prospect of finding better drug targets earlier in the drug development process. It could mean you could grab maybe \$500 million in sales.
- It significantly decreasing overall costs.
- It lengthening the time a drug is on the market before its patent expires.

Bioinformatics In data integration

Bioinformatics will establish "wet-dry" cycles.



Bioinformatics In data integration

Data Integration

1. Expressed sequence tags (ESTs)
2. Microbial sequences
3. Human genome sequences
4. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs)

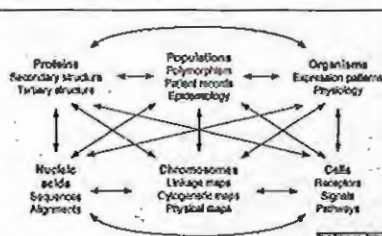


Figure 4. The ultimate challenge to the bioinformatics community is the intelligent integration of data from many interrelated sources, which will be necessary to take greatest advantage of the knowledge available in the data. This figure attempts to capture the complexity of this challenge by displaying the various domains of bioinformatics that come at many scales and embody many forms of data, suggesting that every domain relates to every other. Thus, for example, it could be used to examine how the expression pattern of a certain receptor varies with regard to a coding region polymorphism that might affect the binding site of the protein and might cause a certain disease locus. How can this knowledge best be accessed from the myriad data available?

Expressed sequence tags (ESTs)

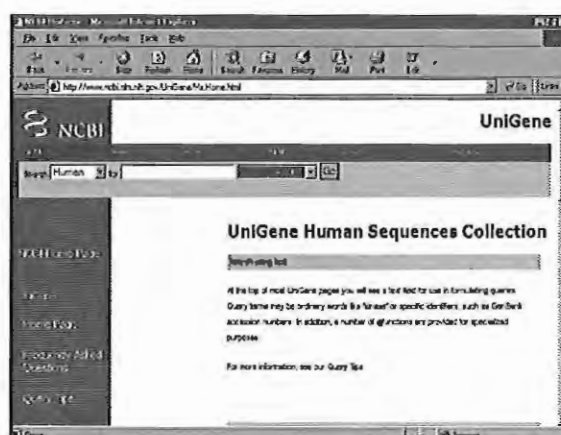
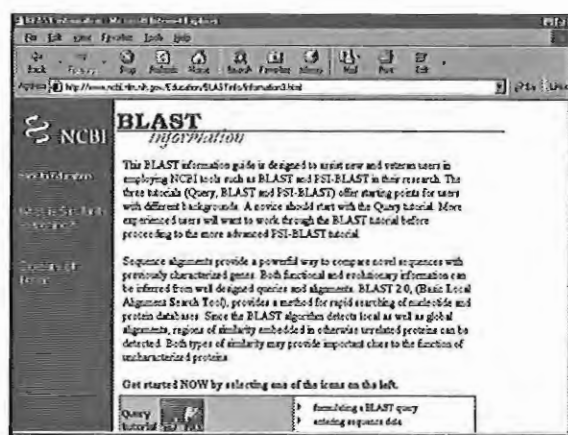
The immediate challenge that faced the industry in making use of these data was that of data management.

build a computational infrastructure

rapidly identify interesting homologues
BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) database searches
and then present the results to biologists for evaluation.

ESTs

clustering or (even better) by assembling
overlapping fragments to create a dataset that more closely
represented the actual underlying genes (public Unigene
resource)



Bacterial genome sequencing and drug discovery

- 1928, Alexander Fleming first demonstrated that a fungal extract could inhibit the growth of the bacterial pathogen.
- The development of Penicillin required 13 years.
- 1995, *Haemophilus influenzae* genome complete.
- 1996, *Saccharomyces cerevisiae*. 1997, *Escherichia coli*
- The drug discovery paradigm has shift away from finding compound active against whole cells to identifying compound that are active against selected protein targets.

Factors influencing the need for new antibiotics.

- **Drug resistance** multiple resistance systems are particularly damaging, often severely limiting options for effective treatment. Many resistance mechanisms are also mobile and have spread rapidly through bacterial species.
- **More immunocompromised patients.** Numbers of patients more susceptible to infection are growing, partly due to an ageing population but also as a result of advances in other areas of medicine.
- **Advances in surgery.** Patients with any sort of indwelling device, from hip joints to mechanical assisted hearts are more prone to infection.

Factors influencing the need for new antibiotics.

• **Greater awareness.** There are now numerous of the role numerous examples of bacterial of infectious agents may bacterial infection being play in other examples implicated in various diseases conditions, the best documented being *Helicobacter pylori* and peptic ulcers and probably stomach cancer.

• **Advances in diagnostics.** More powerful bacterial diagnostics are just on the horizon, however, the ability to detect more 'unusual' pathogens, such as *Mycoplasma* and *Chlamydia*, have already demonstrated a high association with community acquired pneumonia cases in the US.

Factors influencing the need for new antibiotics.

Advances in diagnostics. More powerful bacterial diagnostics are just on the horizon, however, the ability to detect more 'unusual' pathogens, such as *Mycoplasma* and *Chlamydia*, have already demonstrated a high association with community acquired pneumonia cases in the US.

Comparison of the relevant properties of potential antibacterial targets.

Decision matrix

Essential	Known, likely to be, unknown?
Novel	At least not associated with Known resistance mechanisms
Spectrum	Conservation of target sequence and function in RTI, UTI, STD pathogens etc.
Selective	Comparison against nearest human homologue and function

Comparison of the relevant properties of potential antibacterial targets.

Function	Known, likely to be, unknown?
Chemically tractable	Enzyme or macromolecular binding site
Assay	Know, likely to be, unknown?
Accessible	Inside or outside cell membrane
Patient position	
Structural information	

Microbial genomes

- Data management
- Large scale annotation of genome identifying gene
- Phylogenetic distribution of genes
- High degree of similarity across bacteria.
- Putative targets must also be essential for the survival of the pathogens etc citric acid cycles in 19 complete genomes.
- Conservation of the gene, lateral gene transfer.

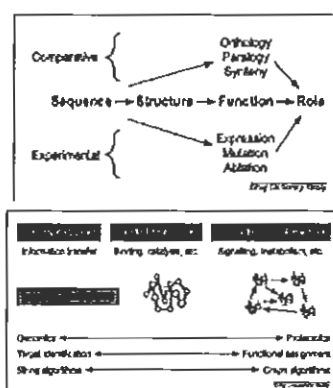
Genome Sequence

- 10-20% are missing from EST.
- Low abundance when expressed or a highly specific pattern of expression.
- Best drug targets precisely.
- The potential to predict more full-length genes. This will be useful for screening mutations, analysis of promoters and regulatory regions, cluster of related genes, relationship to model-organism genome and candidate genes from mapping studies.

Polymorphisms

- Genetic markers in the human genome.
- Microsatellite markers
- SNPs and the mapping of disease associations
- underlying genes

This all information will need bioinformatics to manage and interpretation leading to candidate genes for drug development



Proteomics

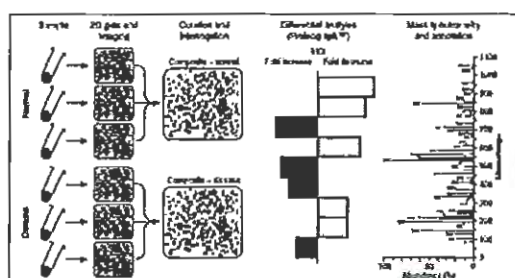
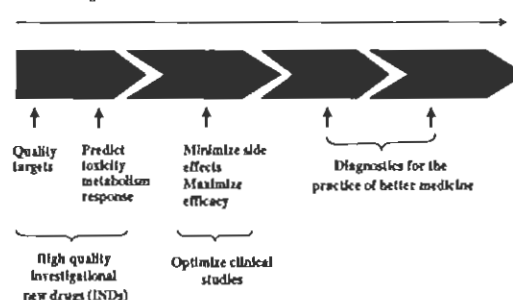
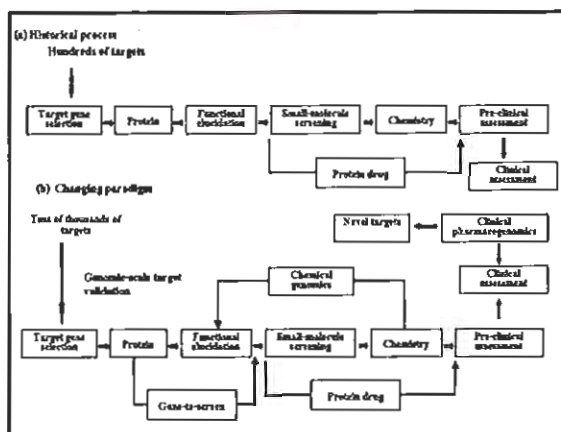


Figure 1. Stages involved in analyzing a biological sample by proteomics. MS/MS analysis of protein data.

60 Targets 20 Candidates 3 New chemical entities





Genomic for target identification and validation

- Tenet of genomics-based drug discovery is
- Sequence database searching that can separate organism's genes into several broad classifications
 1. Genes that are conserved amongst all/many living organisms.
 2. Genes conserved within a particular phylogenetic Kingdom.
 3. Genes conserved within a particular Order or Genus.
 4. Organism-specific gene.

Genomics for target identification and validation

The information will be useful for target identification.
Valid drug targets are

Those gene that encode proteins (structural/catalytic RNA molecules) required for the cell to grow. These can be done by screening for temperature-sensitive mutation, transposon mutagenesis. Extensive analysis of bacterial and the *S. cerevisiae* genome have found that roughly 25% of the genes are required for normal growth.

Genomic for target identification and validation

- After comparing with mammalian, from these genes, less than 10% of microbe's genes is a potential selective agents for antimicrobials.
- For *E. coli*, this translates into 400 potential target genes.
- Genetic-based "generic" assay used to screen the targets.
- Cell-free assay formats for genomic targets.
- Genomic target prioritization.

Searching for anti-microbial drug targets

- Identify conserved genes.
- Select the ones, essential for survival of the bacteria.
- Find out the cellular function(s) of it.
- Design or select an inhibitor.
- Determine the active dosage *in vitro*
- Check for toxicity
- Check for activity *in vivo*

Clinical properties translated to molecular target characteristics

Clinical profile

Molecular target

Essential

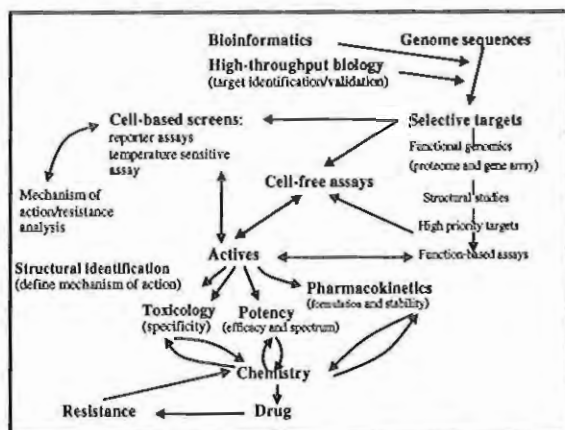
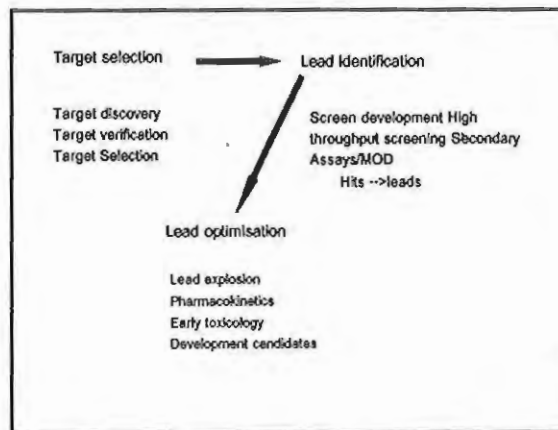
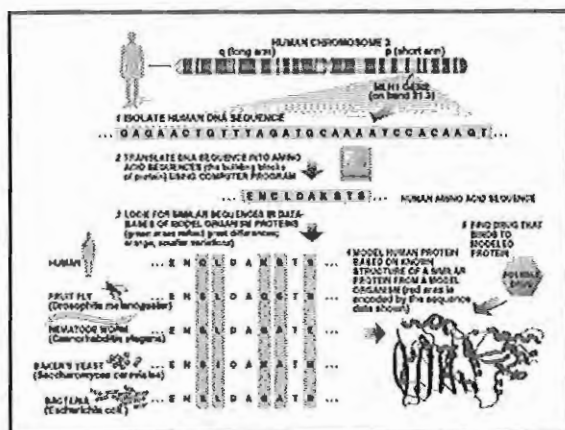
- Broad spectrum → **Present in all target species
- Required function → *Essential or growth modifier
- Not associated with known resistance mechanisms → **Novel target
- Selective (no inherent toxicity) → **Absent from host or substantially different

Desirable

- Lethal → Not saved by transient expression

Practical

- Accessible
- Function easily established
- Chemically tractable



Acknowledgements

- Faculty of Medicine, Khon Kaen University
- Bruno A Gaeta (Australian National Genomic Information System, ANGIS)
- International Center for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) Trieste, Italy
- Associate Prof. Dr. Rasana Wongratanchewin, KKU

SY12 NOOTROPIC DRUGS : EVALUATION ON THE SAFETY AND EFFICACY

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา¹ และ รศ.นพ.สมศักดิ์ เทียมเก่า²

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า¹

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น²

ในปัจจุบันนี้ ประชาชนทั่วไปให้ความสนใจต่อปัญหาสุขภาพของตนเองและครอบครัวมากขึ้น ประกอบกับสภาพการทำงาน สิ่งแวดล้อม การใช้ยารักษาโรค ฯลฯ มีผลต่อสุขภาพของคนมากขึ้น อีกทั้งอัตราส่วนของประชาชนกลุ่มสูงอายุเพิ่มขึ้นมาก ทำให้มีการแสวงหาวิธีการต่างๆ ที่จะมาช่วยป้องกันหรือแก้ปัญาสุขภาพของแต่ละคน โดยมีวัตถุประสงค์ที่สำคัญแตกต่างกันไป เช่น ให้มีชีวิตที่ยืนยาวแต่ไม่แก่ชรา เพื่อให้กินได้แต่ไม่อ้วน เพื่อให้ผิวพรรณดี สมรรถภาพทางเพศดี สมองดี เป็นต้น หนึ่งในวิธีการที่มีการแสวงหากันมากที่สุดคือเรื่องยาบำรุงสมอง ตั้งแต่เด็กเล็กจนถึงผู้สูงอายุต่างปรารถนาที่จะมีสมุนไพรหรือยาวิเศษ ที่สามารถใช้เพิ่มสติปัญญา การเรียนรู้และการจำตั้งแต่เด็ก เพิ่มไอคิว ลดภาวะหลงลืม ชะลอความชรา รักษาโรคความจำเสื่อม รักษาอาการอัลไซเมอร์ ฯลฯ มีข้อเท็จจริงในเรื่องนี้อย่างไร อะไรเท็จ อะไรจริง บางครั้งจะตอบได้ยาก ในบทความประกอบการอภิปรายนี้ จะพยายามสรุปข้อมูลตั้งแต่ประเด็นกว้าง ๆ ไปจนถึงข้อมูลของยาที่มีคนสนใจกันมากบางชนิด ว่ามีข้อควรพิจารณาอย่างไร มีข้อสรุปเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยานั้น ๆ อย่างไร

คำจำกัดความ

Nootropics มาจากภาษากรีกคือคำ Noos แปลว่า จิต (mind) + troepin แปลว่า ข้างหน้า (forward) ความหมายทั่วไปหมายถึงยาที่มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของสมอง เนื่องจากมีคำต่างๆ ที่มีความหมายใกล้เคียงกัน หรือเหลื่อมกันอยู่จำนวนมาก ความหมายที่ใช้ในตำราและเอกสารต่างๆ อาจไม่ตรงกัน ในที่นี้จะใช้คำรวมๆ คือ **nootropics** หมายถึงยาบำรุงสมองทั้งหมด โดยกลไกอะไรก็ตาม ที่มีข้อมูลหรือมีการใช้เพื่อบำรุงสมอง โดยรวมถึงกลุ่มที่ใช้กระตุ้นสมอง (neurotonics, cerebral activators) ใช้เพิ่มสติปัญญาการเรียนรู้ (cognitive enhancers) กลุ่มที่ใช้เป็นยาลดอาการสมองเสื่อม (antidementia drugs) ยารักษาอาการอัลไซเมอร์ รวมถึงสมุนไพรอีกหลายชนิดที่ใช้ในรูปผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (dietary supplements) หรืออาหารบำรุงสุขภาพ (functional food, medical foods, nutraceuticals)

ข้อพิจารณา

ในการตั้งเป้าหมายว่าการใช้ยาหรือสารอาหารชนิดใดชนิดหนึ่ง จะไปมีผลต่อการทำงานของสมองหรือไปแก้ไขภาวะผิดปกติของสมองนั้น มักมีการสรุปหรือกล่าวอ้างด้วยทฤษฎีหรือ

สมมุติฐานง่าย ๆ ไม่มีเหตุผลทางวิชาการสนับสนุนอย่างเพียงพอ และนำไปสู่การฉวยโอกาสทางธุรกิจจากผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากกระแสความเชื่อที่ผิดหรือถูกต้องเพียงบางส่วนได้ง่าย วิธีการคิดอย่างง่าย ๆ เพื่อตอบคำถามสำหรับการกล่าวอ้างสรรพคุณของผลิตภัณฑ์แต่ละอย่างได้ น่าจะพิจารณาจากเหตุผลต่อไปนี้

1. การทำหน้าที่ของสมอง หรือพยาธิสภาพที่สำคัญของสมองที่อ้างถึง (ที่ยาจะเข้าไปแก้ไขปัญหา) คืออะไร มีกลไกที่อธิบายได้อย่างไร

2. ผลิตภัณฑ์ที่อ้างถึงมีผลอะไรบ้าง มีกลไกอย่างไร และผลที่เกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์นั้น เป็นเหตุผลสำคัญที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของข้อ 1 หรือไม่

3. ข้อมูลการศึกษาประสิทธิผลของยาในผู้ป่วย หรือข้อมูลทางระบาดวิทยา มีวิธีการศึกษาเชื่อถือได้เพียงใด สามารถสรุปข้อมูลได้มากน้อยแค่ไหน เช่นมีความสัมพันธ์กันมากน้อยเพียงใดระหว่างการบริโภคผลิตภัณฑ์นั้น ๆ กับระดับของสารในร่างกายกับการลดความเสี่ยงของการเกิดโรค และลดไปมากน้อยเพียงใด สัมพันธ์กับปริมาณที่บริโภคหรือไม่ เป็นต้น

ยกตัวอย่างเช่น ถ้าพยาธิสภาพในสมองเกิดจากหลอดเลือดในสมองตีบ เลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอ จนมีอาการหลงลืม (vascular dementia) แต่กลับไปใช้ยารักษาอาการหลงลืมแบบอัลไซเมอร์ ซึ่งพยาธิสภาพที่สำคัญเกิดจากการเสื่อมของเซลล์ประสาท acetylcholine และยาที่ใช้คือยาที่สามารถเพิ่มสาร acetylcholine ได้ ยานี้ก็จะไม่ได้ผลต่อผู้ป่วยในกรณีแรกดังกล่าว

หรือในกรณีที่พยาธิสภาพเกิดจากการขาดสารส่งกระแสประสาทชนิดหนึ่ง การให้อาหารหรือยาที่ต้องพิจารณาเหตุผลด้วยว่าจะสามารถไปเพิ่มสารส่งกระแสประสาทชนิดนั้น ๆ ในสมองส่วนที่ต้องการได้จริงหรือไม่ เพราะมีขั้นตอนที่เกี่ยวข้องหลายสิบขั้นตอนในการดูดซึม การเปลี่ยนแปลง การสังเคราะห์ การเก็บ การหลั่ง และการออกฤทธิ์ของสารส่งกระแสประสาทแต่ละชนิด มีรายละเอียดของกลไกการควบคุมในแต่ละขั้นตอนซึ่งปรับเปลี่ยนไปตามภาวะการทำงานของสมองหรือการมีปัจจัยต่าง ๆ (ระดับการทำงานของเอนไซม์ การมี Co-factor ออกซิเจน และแร่ธาตุที่จำเป็น เป็นต้น) ที่แตกต่างกัน ทำให้คำตอบอาจไม่แน่นอนเสมอไป เช่น ถ้าถามว่าการบริโภค lecithin จะสามารถเพิ่ม acetylcholine ในสมองได้หรือไม่ การได้รับ tyrosine มีผลต่อการสังเคราะห์ dopamine และ noradrenaline เพียงใด การบริโภค tryptophan หรือ hydroxytryptophan มีผลต่อการทำหน้าที่ของระบบ serotonin มากน้อยแค่ไหน melatonin แก้ไขอาการผิดปกติต่าง ๆ ได้จริงหรือไม่ อย่างไร เป็นต้น

สำหรับกลไกที่สารอาหารหรือยาจะไปมีผลต่อการทำงานหรือแก้ไขความผิดปกติของสมองได้นั้น มีได้หลากหลายวิธี และสารบางอย่างก็มีผลต่อกลไกต่าง ๆ ได้หลายแบบ ซึ่งอาจสรุปได้เป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ได้ดังนี้.-

1. ผลต่อการทำหน้าที่ของสารส่งกระแสประสาทโดยตรง เช่น เป็นสารเริ่มต้น (precursor) ในการสังเคราะห์ หรือเป็นสารที่กระตุ้นระบบนั้น ๆ โดยตรง เช่น กระตุ้นตัวรับ (receptors) หรือยับยั้งการรับกลับเข้าปลายประสาท (reuptake) หรือยับยั้งการทำลาย (เช่น

acetylcholine esterase inhibitor ใช้เพิ่ม acetylcholine, MAOB inhibitors ใช้เพิ่ม dopamine) มียาหลายกลุ่มมากที่อยู่ในข้อนี้ ซึ่งในการอภิปรายนี้ไม่สามารถครอบคลุมไปถึงได้

2. ผลต่อการไหลเวียนเลือดไปยังสมอง มีผลิตภัณฑ์ที่อ้างสรรพคุณในข้อนี้จำนวนมาก โดยกลไกที่เกิดขึ้นอาจเป็นผลจากการขยายหลอดเลือด (เช่นกลุ่ม ergots, papaverine, isoxsuprine, naftidrofuryl, flunarizine, cinnarizine calcium antagonists และยาที่ออกฤทธิ์เพิ่ม nitric oxide) หรือลดการเกาะกันของเกล็ดเลือด หรือการจับของเม็ดเลือดแดงที่ผนังหลอดเลือด (ginkgo biloba, piracetam, pentoxifylline)

3. ผลเสริมการทำงานของเซลล์ประสาททางอ้อมหรือโดยกลไกที่ไม่ทราบแน่ชัด เช่น hemodialysate, brain hydrolysate, piracetam, pyritinol, flunarizine, cinnarizine, โสมและสมุนไพรอีกหลายชนิด

4. ผลจากการลดปริมาณสารที่เกิดพิษต่อสมอง ได้แก่ฤทธิ์แบบ antioxidants หรือ free radical scavengers แนวโน้มของการค้นพบหรือมีข้อมูลสนับสนุนว่าสารชนิดใดบ้างที่ออกฤทธิ์เช่นนี้มีเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วมากและในขณะเดียวกันก็ถูกนำไปแอบอ้างและใช้ประโยชน์ในการโฆษณาผลิตภัณฑ์สุขภาพและความสวยงามเป็นจำนวนมาก ในทางการแพทย์ก็ถือเป็นวิธีการที่น่าสนใจในการรักษาโรค เช่นในการรักษาโรคสันนิบาตพาร์กินสัน เดิมเคยเน้นเฉพาะวิธีการเพิ่มหรือกระตุ้นระบบ dopamine แต่วิธีการดังกล่าวเป็นเพียงการรักษาอาการเท่านั้น ไม่สามารถป้องกันการเสื่อมของเซลล์สมองที่มีมากขึ้นอยู่เรื่อยๆ ได้ การใช้สารที่มีฤทธิ์แบบ antioxidants ซึ่งสามารถป้องกันการทำลายเซลล์สมองเพิ่มขึ้น จึงได้รับความสนใจอย่างรวดเร็ว เรียกเป็นกลุ่มที่มีฤทธิ์ป้องกันสมอง (neuroprotectives) ยาบางตัวที่ใช้มาก่อนด้วยกลไกอื่น แต่มีข้อมูลเพิ่มเติมว่ามีฤทธิ์เป็น neuroprotective ด้วย (เช่น deprenyl หรือ selegiline, bromocriptine, NMDA antagonists, NOS inhibitors) ก็พลอยได้รับความสนใจและบางตัวมีการใช้เพิ่มขึ้นอย่างมากด้วย

กลุ่มยา

ข้อมูลกลุ่มยาและรายชื่อยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้สรุปจาก MIMS (เล่มที่ 2 ปี 2000) ไว้ในตารางที่ 1 โดยได้พยายามสรุปข้อมูลเกี่ยวกับการออกฤทธิ์และผลที่สำคัญของยานั้นๆ ไว้ แต่เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูลที่มีอยู่ รวมทั้งการที่ยามีฤทธิ์ผสมกันหลายแบบ ข้อสรุปดังกล่าวอาจไม่ตรงกับตำราอื่นๆ ก็ได้ สำหรับยากลุ่มอื่นๆ ที่มีข้อมูลในวารสารต่างๆ มากขึ้น ได้สรุปไว้ในตารางที่ 2 ข้อมูลรายละเอียดเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาที่สนใจกันมากๆ จะได้สรุปไว้ในหัวข้อต่อไป

ตารางที่ 1 กลุ่มยาที่มีการใช้ (หรือมีข้อมูลสนับสนุนว่ามีผล) บำรุงสมอง

Drugs	Trade names	Actions & effects
I. Nootropics & Neurotonics (MIMS Thailand 2000)		
GABA	Bainto, Gammalon	ยับยั้งการส่งกระแสประสาทในสมอง
Hemodialysate,	Actovegin, Salsoceryl	เพิ่มสารอาหาร, neuroprotective
Isoniazid	Isoniazid Atlantic	MAO inhibitor, เพิ่มสารเอมีน
Mecobalamin	Methycobal, Neuromet, Sicobal, etc.	Vitamin B12, neuroprotective
Nimodipine	Nimotop	Calcium antagonist, ขยายหลอดเลือด
Piracetam	Embol, Mempel, Noocetam, Nootropil, etc.	Membrane action, กระตุ้น metabolism ลดการเกาะกันของเกล็ดเลือด
Pyritinol	Encephabal, Memonol	กระตุ้นเซลล์ประสาท ACh, neuroprotective
Sulbutamine	Arcalion	เพิ่มวิตามิน บี1, membrane actions
Vinpocetine	Cavinton	Sodium channel inhibition, antioxidant, ขยายหลอดเลือด
II. Cerebral activators (MIMS Thailand 2000)		
Bencyclane	Fludilat	Calcium antagonist, ขยายหลอดเลือด
Cilostazol	Pletaal	Antiplatelet, ขยายหลอดเลือด
Cinnarizine	Stugeron (Many)	Calcium antagonist, ขยายหลอดเลือด
Co-dergocrine	Codergine, Hydergine, etc.	กระตุ้นระบบ adrenergic & dopamine
Dihydroergotoxine	Redergin	กระตุ้นระบบ adrenergic & dopamine
Etilefrine	Hyprosia	กระตุ้นระบบ adrenergic
Flunarizine	Sibelium (Many)	Calcium antagonist, ขยายหลอดเลือด
Ginkgo biloba	Tanakan	Antioxidant, ลดการเกาะกันของเกล็ดเลือด
Hydrolysate (brain)	Cerebrolysin, Socoseryl, Tricortin	เพิ่มสารอาหาร, neuroprotective
Isoxsuprine	Duvadilan	ขยายหลอดเลือด
Nicergoline	Sermion	Antioxidant, กระตุ้นระบบ dopamine
Nimodipine	Nimotop	Calcium antagonist, ขยายหลอดเลือด
α -Tocopherol	Hijuven	Vitamin E, antioxidant

ตารางที่ 1 กลุ่มยาที่มีการใช้ (หรือมีข้อมูลสนับสนุนว่ามีผล) บำรุงสมอง (ต่อ)

Drugs	Trade names	Actions & effects
III. Neurodegenerative diseases (MIMS Thailand 2000)		
Almitrine bismesylate	Duxaril	กระตุ้นการหายใจเพิ่มกลูโคสและออกซิเจนไปสมอง
Donepezil	Aricept	AChE inhibitor เพิ่ม ACh
Riluzole	Rilutek	Antiglutamate, neuroprotective
Rivastigmine	Exelon	AChE inhibitor เพิ่ม ACh
IV. Haemorrhologicals (MIMS Thailand 2000)		
Bencyclane	Fludilat	Calcium antagonist ขยายหลอดเลือด
Buflomedil	Irrodan	เพิ่มการไหลเวียนเลือด, ขยายหลอดเลือดฝอย
Naftidrofuryl	Praxilene	เพิ่มการไหลเวียนเลือด, ขยายหลอดเลือดฝอย
Oxpentifylline	Herden	Phosphodiesterase inhibitor, ขยายหลอดเลือด
Pentoxifylline	Elastab, Flexitol, Penlol Sipental, Trental	Phosphodiesterase inhibitor, endothelium-protective, ขยายหลอดเลือด, ลดการเกาะของเกล็ดเลือด

ตารางที่ 2 ยาอื่นๆซึ่งมีข้อมูลสนับสนุนว่ามีผลบำรุงสมองหรือชะลอหรือลดอาการเสื่อมของสมอง

I. Antioxidants, Free radical scavengers

- Co-enzyme Q10, Idebenone
- GP1-1046; immunophilin ligand
- Glutathione, Glutathione peroxidase
- Melatonin
- Superoxide dismutase (SOD)

II. Hormones

- Estrogens, Conjugated estrogen (Premarin)
- Dehydroepiandrosterone (DHEA)
- Melatonin
- Testosterone

III. Neurotransmitters & modulators

- Cholinergic drugs (Tacrine, Donepezil, Rivastigmine, Metrifonate, Galantamine)
- Dopaminergics : Deprenyl (Selegiline), Bromocriptine, Apomorphine, Ergots, Ergoloid mesylate
- 5-Hydroxytryptophan, Tryptophan
- Lecithin (Phosphatidylserine, PS)

IV. Vitamins & minerals

- Vitamin A(betacarotene), Vitamin B1(thiamine), B6(pyridoxine), B12(methcobalamin)
- Vitamin C(ascorbic acid), Vitamin E(alpha-tocopherol)
- Nicotinamide
- Selenium

V. NSAIDs: Aspirin, Indomethacin, Ibuprofen

VI. สมุนไพร

- ชาเขียว นมผึ้ง (อาหารสำหรับผึ้งตัวอ่อนและนางพญาผึ้ง) บี พอลเลน (น้ำหวานผสมเกสรดอกไม้)
 - น้ำมันปลา, น้ำมันตับปลาฉลาม, กระดุกฉลาม
 - เปะก๊วย (Ginkgo biloba)
 - เม็ดองุ่น (ส่วนประกอบในไวน์)
 - โสม (Ginseng)
 - หม่าฮวง (Ephedra)
 - เห็ดหลินจือ
 - Evening primrose oil (EPO)
 - Yohimbine
-

การใช้ยา *nootropics* ในโรกระบบประสาท

ยา *nootropics* ที่มีการนำมาใช้ในผู้ป่วยโรกระบบประสาทมีหลายชนิดดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ในบทความส่วนนี้จะกล่าวเฉพาะยาที่นำมาใช้รักษาโรคทางระบบประสาท 2 กลุ่มใหญ่ๆ ได้แก่

1. โรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ ยา Cavinton[®], Nootropil[®], Trental[®] Actovegin[®] และ Duxaril[®]

2. ภาวะความจำเสื่อม ได้แก่ ยา Sermion[®], Encephabol[®], Actovegin[®], Duxaril[®], Stugeron[®], Tanakan[®], Hydergine[®] และ Nootropil[®]

พบว่ามียาหลายชนิดที่อ้างว่าฤทธิ์ของยามีผลดีต่อทั้งโรคหลอดเลือดสมองและภาวะความจำเสื่อม การที่จะประเมินว่ายามีผลดีต่อผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบประสาทหรือไม่นั้น ต้องพิจารณาถึงเครื่องมือที่ใช้ทดสอบและรูปแบบการศึกษาวิจัย

1. เครื่องมือที่ใช้ทดสอบ ประกอบด้วย

1.1 Specific disease scales (SDS) เป็นสิ่งสำคัญประการแรกเพราะการที่จะบอกได้ว่ายามีผลดีหรือไม่นั้น เครื่องชี้วัดต้องตรงกับโรคนั้นๆ เช่น การใช้ Barthel index score ในโรคหลอดเลือดสมอง และเครื่องชี้วัดนั้นต้องเป็นเครื่องชี้วัดมาตรฐานที่ใช้และได้รับการยอมรับโดยทั่วไป

1.2 Functional outcomes เป็นเครื่องชี้วัดหนึ่งที่สำคัญที่บ่งบอกผลที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย การใช้เครื่องชี้วัดที่ดีและตรงกับโรค แต่ไม่ได้บอกถึงผลที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยว่ายานชนิดนั้นสามารถทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจริงๆ ก็เป็นการยากที่จะบอกว่ายานั้นดีจริง เช่น ในการศึกษาชนิดหนึ่งว่า มีผลทำให้การอุดตันของหลอดเลือดที่เลี้ยงสมองลดลงหรือไม่ ถึงแม้ว่าผลการศึกษาจะพบว่าสามารถลดการอุดตันของหลอดเลือดได้ แต่อาการของผู้ป่วยไม่ดีขึ้น ดังนั้นประโยชน์ของยาที่จะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยก็ยากที่จะบอกได้ว่าดีจริง

1.3 Quality of life เป็นเครื่องชี้วัดที่จำเป็นและควรประเมินด้วยเสมอ ในยาที่พบว่าการศึกษาเบื้องต้นได้ผลดีจริง เพราะบางครั้งพบว่ายาได้ผลดีแต่คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอาจไม่ดีขึ้น เนื่องจากเกิดผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นจากการรักษา เช่น ยาสามารถเพิ่มความจำ ความฉลาด การเรียนรู้หรือการใช้ภาษาได้ดีขึ้น แต่คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอาจไม่ได้ดีขึ้นตามผลของยานั้นๆ หรือยากันชักสามารถลดการชักได้ดีมาก แต่มีผลข้างเคียงจากยากันชักทำให้เดินเซ ง่วงนอน ซึ่งก็ไม่ได้ทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น

1.4 Global assessments เป็นวิธีการประเมินโดยภาพรวมของผู้ป่วยว่าดีขึ้นหรือไม่ เช่น การประเมินผลของยาในผู้ป่วยความจำเสื่อม ซึ่งนอกจากจะอาศัยตัวชี้วัดหลายแบบ เช่น ความจำ ความฉลาด การเรียนรู้ ความสามารถในการใช้ภาษาแล้ว ยังมีการประเมินในภาพรวมซึ่งไม่ได้แยกแยะเป็นแต่ละหมวด แต่จะเป็นการประเมินภาพรวมว่าผู้ป่วยดีขึ้นจริงหรือไม่

1.5 Cost – effectiveness คือความคุ้มค่าของการรักษา เป็นการเปรียบเทียบระหว่างยาที่มีหลายชนิดว่าชนิดใดให้ผลคุ้มค่าต่อการรักษามากกว่ากัน หรือยาที่ว่าได้ผลดีนั้นคุ้มค่าจริงหรือไม่ ซึ่งเป็นสิ่งที่ประเมินค่อนข้างยาก เพราะปัจจัยที่จะนำมาประเมินความคุ้มค่าของการรักษานั้นมีมากมาย ทั้งที่สามารถนำมาคิดได้และไม่สามารถที่จะนำมาคิดได้ เช่น ความพึงพอใจ เป็นต้น

2. รูปแบบการศึกษา การศึกษาที่เหมาะสมควรเป็น double-blind randomised controlled trial (RCT) ยาใดที่มีการศึกษาแบบ open trial นั้น จะมีความเชื่อถือค่อนข้างต่ำ

ดังนั้นก่อนที่จะสรุปว่ายามีผลดีหรือไม่อย่างนั้น ควรพิจารณาถึงเครื่องมือที่ใช้ทดสอบและรูปแบบการศึกษาข้างต้น ต่อไปนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดของยา nootropic บางชนิดที่มีการใช้บ่อยเรียงตามลำดับมูลค่าของการใช้ยาในโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ได้แก่

1. Trental[®] (Pentoxifylline) ออกฤทธิ์โดยการลดความหนืดของเลือด ยับยั้งการเกาะกันของเกร็ดเลือด และเพิ่มการสร้าง prostacyclin ทำให้มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ส่งผลให้มีการไหลของเลือดและการเคลื่อนผ่านของเม็ดเลือดแดงได้ดีขึ้น จากการศึกษาหนึ่ง RCT โดยการให้ยาภายใน 12 ชั่วโมงหลังเกิดอาการหลอดเลือดสมองตีบตัน และให้ติดต่อกันนาน 25 วัน ผลการศึกษาพบว่าไม่สามารถลดอัตราการเสียชีวิตและไม่มีผลต่อการฟื้น ตัวของเซลล์สมอง

2. Stugeron[®] (Cinnarizine) ออกฤทธิ์เป็น calcium antagonist ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ได้ผลดีแน่ชัดในผู้ป่วย vestibular disorder เช่น peripheral vertigo หรือ dizziness ส่วนผลต่อ cognitive ยังไม่มีการศึกษาที่ได้ผลชัดเจน

3. Encephabol[®] (Pyrithinol) ออกฤทธิ์โดยเพิ่มการสร้าง acetylcholine, เพิ่ม cholinergic transmission และการนำไปใช้ รวมทั้งเพิ่มพลังงานต่อเซลล์สมองมากขึ้น และเพิ่มการใช้ glucose ของเซลล์สมองมากขึ้นเช่นกัน จากการศึกษา 3 RCT การศึกษาแรกในผู้ป่วย senile dementia 26 ราย (mild to moderate) พบว่าสามารถเพิ่มเลือดไปเลี้ยงสมองและ cognitive function ดีขึ้น การศึกษาที่สองในผู้ป่วยสูงอายุ 120 ราย ที่มีปัญหา cerebral insufficiency โดยใช้ Sandoz Clinical Assessment Geriatric scale (SCAG) พบว่าสามารถเพิ่ม cognitive function และการศึกษาสุดท้ายในผู้ป่วย moderate dementia จำนวน 40 ราย พบว่าเพิ่ม cognitive function โดยใช้ Crichton Geriatric Behavioural Rating scale

4. Hydergine[®] (Co-dergocrine) ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นระบบ adrenergic และ dopamine และยังสามารถทำให้เม็ดเลือดแดงปรับเปลี่ยนรูปร่างเพื่อผ่านไปยังหลอดเลือดที่ตีบแคบได้ดียิ่งขึ้น รวมทั้งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดสมอง มีการศึกษาในมนุษย์ 2 การทดลอง พบว่าสามารถเพิ่มความสามารถในการพูด การเข้าสังคม ความเข้าใจ เพิ่มสมาธิและความจำ รวมทั้งการควบคุมอารมณ์ของเด็กที่มีความผิดปกติทางการเรียนรู้ และอีกการศึกษาหนึ่งพบว่าในผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหา mild to moderate cerebral insufficiency อาจเพิ่มความสามารถด้าน cognitive ได้บ้าง

5. Tanakan[®] (Ginkgo) เป็นสารสกัดจากใบแปะก๊วยออกฤทธิ์เป็น oxygen free radical scavengers และยับยั้ง platelet activating factor (PAF) ทำให้สามารถเพิ่ม local cerebral blood flow และทำให้การ recovery ของเซลล์สมองดีขึ้น มีรายงานว่าได้ผลในผู้ป่วย cerebral insufficiency และ Alzheimer disease ชนิด multi-infarction dementia

6. Actovegin[®] (Hemodialysate) เป็น deproteinised hemoderivative จาก calf blood ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม glucose transport เพิ่มการใช้ glucose เพิ่ม oxygen uptake กระตุ้นการ regenerate และ proliferative ของเซลล์สมอง มีการศึกษาระหว่างปี พ.ศ. 2531 – พ.ศ. 2535 จำนวน 7 double-blind placebo controlled trial ในผู้ป่วย mild to moderate dementia จำนวน รวมทั้งหมด 368 ราย พบว่ายาสามารถเพิ่มความจำได้ดีขึ้น

7. Sermion[®] (Nicergoline) ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม neuronal energy metabolism, dopamine turn over, protein synthesis และ phosphatidyl inositol turn over มีการศึกษา ระหว่างปี พ.ศ.2530-พ.ศ.2535 จำนวน 8 double-blind placebo controlled trial ในผู้ป่วย mild to moderated chronic cerebral insufficiency จำนวนรวมทั้งหมด 980 ราย โดยศึกษาถึง คลื่นไฟฟ้าสมอง (electroencephalography :EEG) และ brain mapping พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ คลื่นไฟฟ้าสมองชนิด delta, theta และมีการลดลงของคลื่นไฟฟ้าสมองชนิด alpha ในปี พ.ศ. 2540 มีการศึกษาในผู้ป่วย multi-infarct dementia จำนวน 121 ราย ประเมินเมื่อ 6 เดือนหลัง เกิดโรค โดยใช้ Mini-Mental State examination (MMSE) และ SCAG พบว่ายาสามารถเพิ่ม cognitive function

8. Duxaril[®] (Almitrine bismesylate) ออกฤทธิ์โดยการเพิ่มออกซิเจนต่อสมอง เพิ่ม 2,3 diphosphoglycerate และเพิ่ม glucose metabolism ต่อเซลล์สมอง มีการศึกษาในระหว่างปี พ.ศ.2523-2531 จำนวน 3 double-blind placebo controlled trial ใน ผู้ป่วย mild to moderate cognitive impairment จำนวนรวมทั้งหมด 117 ราย และจำนวน 1 open-trial ในผู้ป่วย 60 ราย พบว่ายาสามารถเพิ่มความจำและสมาธิได้

9. Nootropil[®] (Piracetam) ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม neurotransmission ลดความหนืดของ เลือด เพิ่ม cerebral microcirculation ยับยั้งการเกาะกันของเกร็ดเลือดและเพิ่ม neuronal metabolism มีการศึกษาพบว่าได้ผลดีในผู้สูงอายุที่ความจำไม่ดี ขาดสมาธิ ภาวะซึม ขาดความสนใจ ผู้ป่วย coma จากอุบัติเหตุที่ศีรษะ และโรคหลอดเลือดสมองรวมทั้งเพิ่มการเรียนรู้ของเด็กที่มีปัญหาการเรียนในกลุ่มเด็กสมาธิสั้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในผู้ป่วย age-associated memory impairment จำนวน 162 ราย พบว่าการใช้ยาร่วมกับการฝึกฝนความจำ สามารถเพิ่มความจำได้มากขึ้น รวมทั้งการ ศึกษาความคุ้มค่าของการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่ดูแลรักษาที่บ้านและได้รับยาเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ รับการรักษาในโรงพยาบาลแต่ไม่ได้ใช้ยา พบว่าสามารถลดค่าใช้จ่ายในการรักษาได้ ส่วนการศึกษา แบบ systematic review ในโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลันในผู้ป่วย 501 ราย พบว่าไม่ได้ประโยชน์

10. Cavinton® (Vinpocetine) ออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม cerebral metabolism, glucose และ oxygen utilization, cyclic-AMP level, ATP และเพิ่ม cerebral microcirculation รวมทั้งมีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกันของเกร็ดเลือด มีการศึกษาในผู้ป่วย mild to moderated organic psychosyndrome จำนวน 203 ราย พบว่าเพิ่ม Global Assessment and Cognitive performance และในผู้ป่วย chronic vascular senile cerebral dysfunction จำนวน 42 ราย พบว่า Clinical Global Assessment เพิ่มขึ้น

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ของยาในกลุ่ม nootropic สรุปดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ของ nootropics

ยา	ข้อควรระวังหรือข้อห้ามใช้
Actovegin	อาจเกิดการแพ้ยาได้ ห้ามใช้ในผู้ป่วยเบาหวาน, หัวใจล้มเหลว (CHF) และโรคไต
Cavinton	อาจเกิดความดันเลือดต่ำ และ tachycardia
Duxaril	อาจทำให้น้ำหนักลด คลื่นไส้อาเจียน วิดกกังวล นอนไม่หลับ และมีรายงานเกิด peripheral neuropathy ห้ามใช้ร่วมกับ MAO inhibitors
Encephabol	ห้ามใช้ในผู้ป่วย myasthenia gravis, rheumatoid arthritis, auto-immune disease- SLE, โรคไต และโรคตับที่รุนแรง
Hydergine	อาจมีอาการท้องอืด ปวดศีรษะ คัดจมูก ผื่นคัน ตาพร่า วิงเวียน และ orthostatic hypotension
Nootropil	อาจมีอาการคลื่นไส้อาเจียน กระวนกระวาย นอนไม่หลับ ห้ามใช้ในผู้ป่วยโรคไตที่รุนแรง
Tanakan	อาจมีอาการผื่นคัน คลื่นไส้อาเจียน ปวดศีรษะ และมีรายงานการเกิดภาวะเลือดออกในสมอง
Trental	อาจเกิดการแพ้ยา คลื่นไส้อาเจียน ปวดศีรษะ หน้าแดง ความดันเลือดต่ำ และ tachycardia ห้ามใช้ในผู้ป่วยภาวะเลือดออกในสมอง โรคหัวใจขาดเลือด (MI) โรคไต และโรคตับ

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นจะพบว่ายา nootropic เกือบทั้งหมดมีการศึกษาที่เป็น double-blind placebo controlled trial น้อยมาก เป็นการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนน้อย ยานางชนิดไม่มีการศึกษาที่เป็น double-blind placebo controlled trial และเครื่องมือวัดที่ใช้จะพบว่าเป็นเครื่องมือวัดที่ไม่เป็นที่นิยมใช้กัน เช่น Syndrome-Kurz test score (attention and memory), Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale score (disease severity), Information processing speed

ซึ่งเครื่องชี้วัดที่เป็นมาตรฐานและนิยมใช้ในการประเมิน cognitive function ได้แก่ Wechsler adult intelligence scale, revised (WAIS-R), Verbal memory, language, spatial memory, visual perception และ mini-mental state examination (MMSE)

ข้อจำกัดของการแปลผลการศึกษาขึ้นกับเครื่องชี้วัด วิธีการศึกษา จำนวนผู้ป่วยที่มีจำนวนน้อย และยังไม่มียาชนิดใดที่มีการศึกษาถึงความคุ้มค่าในการรักษา (cost-effectiveness) ซึ่งเป็นสิ่งที่จำเป็นในการประเมินว่ายาชนิดนั้นควรใช้หรือไม่ นอกจากนี้ลักษณะการดำเนินโรคของโรคหลอดเลือดสมองและภาวะความจำเสื่อมซึ่งเป็นโรคที่เรื้อรัง มีหลายปัจจัยที่ส่งผลต่อการรักษา ทำให้ยากต่อการวางแผนในการประเมินผลการรักษา ไม่ว่าจะเป็นยาในกลุ่มใดก็ตาม ดังนั้นจึงไม่เป็นที่น่าแปลกใจว่ายาในกลุ่ม nootropic นั้น เกือบทั้งหมดจะไม่ได้ถูกกล่าวถึงว่าเป็นยามาตรฐานที่ใช้รักษาโรคดังกล่าวในหนังสือที่ใช้อ้างอิงเลย ยกเว้น Trental[®] ที่ใช้รักษา peripheral vascular disease, Hydergine[®] ใช้รักษาพฤติกรรมที่ผิดปกติของผู้ป่วย Alzheimer disease และ Stugeron[®] ในผู้ป่วย vestibular dysfunction

การใช้ยา nootropics ในโรงพยาบาลศรีนครินทร์

ถึงแม้ว่ายาดังกล่าวอาจกล่าวได้ว่าแทบจะไม่มีการศึกษาใดสรุปได้ว่ามีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน ในการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองและภาวะความจำเสื่อม แต่ก็พบว่ามีการใช้ยา กลุ่มดังกล่าวค่อนข้างมาก คือในปี พ.ศ. 2542 มีมูลค่าการใช้ยาดังกล่าวในราคาต้นทุนรวม 1,683,849 บาท ประมาณร้อยละ 50 เป็นค่าใช้จ่ายของยา Trental[®] (880,481 บาท) และในปี พ.ศ. 2543 ค่าใช้จ่ายรวมของยาในกลุ่มนี้คือ 1,133,146 บาท และประมาณร้อยละ 75 เป็นยา Trental[®] สาเหตุหลักที่ทำให้ค่าใช้จ่ายของยาในกลุ่มนี้ลดลงเพราะยาส่วนใหญ่อยู่นอกบัญชียาหลักแห่งชาติ ยกเว้น Trental[®]

จากการสอบถามอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกรในโรงพยาบาลศรีนครินทร์จำนวน 27 ท่าน 18 ท่านและ 12 ท่าน ตามลำดับ โดยร้อยละ 70 ของอาจารย์แพทย์ทำงานนานกว่า 10 ปี แพทย์ร้อยละ 90 ทำงานนานกว่า 3 ปี และเภสัชกรร้อยละ 60 ทำงานนานกว่า 6 ปี พบว่าอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกรเคยใช้ยาดังกล่าวร้อยละ 96, 90 และ 67 ตามลำดับ ซึ่งเป็นตัวเลขที่สูงมาก เมื่อถามถึงข้อบ่งชี้ในการใช้ยาพบว่ามีการใช้ในกรณีที่ข้อบ่งชี้แน่ชัดในกลุ่มอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกรเพียงร้อยละ 19, 6 และ 25 โดยส่วนใหญ่ที่ใช้ยาดังกล่าวด้วยเหตุผลที่ว่าเห็นอาจารย์หรือเพื่อนๆ ใช้จึงใช้ตาม (ร้อยละ 35, 72 และ 25 ตามลำดับ) ผู้ป่วยเคยได้รับยามาก่อนจึงใช้ตามผู้ที่เคยให้มาแล้ว (ร้อยละ 23, 28 และ 33 ตามลำดับ) นอกจากนี้ยังพบว่าใช้โดยไม่ทราบเลยว่าผลการรักษาของยาเป็นอย่างไร (ร้อยละ 27, 33 และ 16 ตามลำดับ) ทราบผลว่าไม่ดีแต่ก็ยังใช้เพราะไม่ทราบว่าให้ยาอะไร (ร้อยละ 12, 17 และ 24 ตามลำดับ) (ผู้ส่งยาบางท่านใช้ยาด้วยหลายข้อบ่งชี้)

ผลการรักษาพบว่า มีเพียงร้อยละ 7 ของอาจารย์แพทย์ และร้อยละ 8 ของเภสัชกรที่ตอบว่าได้ผลดี ร้อยละ 59 ของอาจารย์แพทย์ไม่แน่ใจในผลการรักษา ร้อยละ 67 ของแพทย์ตอบว่าได้ผลปานกลาง และร้อยละ 33 ของเภสัชกรตอบว่าไม่แน่ใจในผลการรักษาและร้อยละ 26 ของเภสัชกรตอบว่าไม่ได้ผลเลย

จากประสบการณ์การใช้ยาของอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกร ได้มีข้อเสนอแนะว่ายาในกลุ่มนี้เป็นกลุ่มที่ยังมีผลการศึกษาไม่ชัดเจน ดังนั้นควรพิจารณาใช้ในเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้แน่ชัดเท่านั้น ซึ่งเรื่องนี้ควรต้องมีการสอนและเน้นกับนักศึกษาแพทย์ด้วยว่าการใช้ยาในกลุ่มนี้ควรใช้ในเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้แน่ชัดเท่านั้น ไม่ควรใช้ยาเนื่องจากผู้ป่วยขอยาหรือเห็นว่าผู้อื่นใช้มาก่อน นอกจากนี้บัญชียาหลักแห่งชาติควรมีระเบียบในการคัดกรองยาที่เหมาะสมกว่าในปัจจุบัน

เมื่อพิจารณาข้อมูลข้างต้นจะพบว่าอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกรยังมีการใช้ยา กลุ่มนี้อย่างฟุ่มเฟือย เกินความจำเป็นซึ่งอาจเพราะปัจจัยดังต่อไปนี้

1. ปัจจัยทางด้านแพทย์และเภสัชกร เช่น ความรู้เกี่ยวกับโรคและการใช้ยาก่อนนี้ไม่เพียงพอ ซึ่งอาจเกิดจากหลักสูตรที่เรียนนั้นไม่ได้ครอบคลุมถึงยาก่อนนี้ แพทย์เองก็ไม่ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมและพิจารณาข้อมูลให้ละเอียดก่อนใช้ เวลาที่ใช้ในการดูแลผู้ป่วยที่ห้องตรวจผู้ป่วยนอกแต่ละรายค่อนข้างสั้น (1-10 นาทีต่อราย) จึงทำให้ไม่สามารถอธิบายรายละเอียดของโรคและวิธีการรักษาที่ถูกต้องได้ รวมทั้งการดูแลผู้ป่วยที่คลินิกส่วนตัวจะพบว่ามีการใช้ยาดังกล่าวมากกว่าในโรงพยาบาลเพราะเกี่ยวกับค่ารักษา ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองตีบ ยาที่จำเป็นต้องใช้จริง ๆ คือ Aspirin 1 เม็ด ราคาประมาณ 25 สตางค์ต่อเม็ด เมื่อมารับยานาน 1 เดือนราคายาจะถูกมากประมาณ 7.50 บาท/เดือน ถ้าแพทย์คิดค่ารักษาตามราคาและเพิ่มค่าตรวจซึ่งยังไม่เป็นที่นิยมจากแพทย์และไม่เป็นที่ยอมรับของผู้ป่วยก็จะทำให้ราคาถูกมาก ผู้ป่วยเองก็ขาดความมั่นใจว่าการรักษาจะดีจริงหรือไม่ เพราะราคาถูกมาก แพทย์จึงต้องใช้ยาอย่างอื่นเพิ่มเติม ซึ่งเป็นสิ่งที่ไม่ถูกต้อง

2. ปัจจัยด้านผู้ป่วย ซึ่งส่วนใหญ่ยังมีความเข้าใจที่ไม่ถูกต้องมาตลอดว่าการรักษาที่ดีต้องมียาหลายชนิด ราคาแพง เมื่อเกิดเลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอก็เข้าใจว่าต้องได้ยาเพิ่มเลือดไปเลี้ยงสมอง เมื่อความจำไม่ดีก็ต้องได้ยาเพิ่มความจำ ซึ่งความเข้าใจ ความเชื่อและค่านิยมที่ไม่ถูกต้องต่าง ๆ เหล่านี้เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยได้รับการรักษาที่ไม่ถูกต้อง แต่จริง ๆ แล้วที่สำคัญที่สุดน่าจะเป็นตัวแพทย์ที่ต้องมีความรู้ที่ดี มีหลักการใช้ยาที่ถูกต้องและต้องแก้ไขความเข้าใจที่ไม่ถูกต้องของประชาชนให้ถูกต้อง กระจายความรู้สู่แพทย์ บุคลากรด้านสาธารณสุขในวงกว้างรวมทั้งนำความรู้สู่ประชาชนและการสร้างมาตรฐานการรักษาที่มีคุณภาพ

สรุป

การใช้ยา nootropic ของอาจารย์แพทย์ แพทย์และเภสัชกรส่วนใหญ่มีหลักการที่ไม่ถูกต้อง รวมทั้งผลการศึกษาของยาก่อนนี้ก็ยังมีขาดเครื่องมือชีวิตที่ตีพอ ทำให้ไม่สามารถประเมินได้ว่าผลของยาดีจริงหรือไม่ และยังขาดการศึกษาในด้านความคุ้มค่าของการรักษาดังนั้นสิ่งที่แพทย์และ

เภสัชกรต้องกระทำคือ การเผยแพร่ความรู้ที่ถูกต้องต่อแพทย์ เภสัชกร บุคลากรด้านสาธารณสุข
อื่นๆ และผู้ป่วย เพื่อลดปัญหาการใช้ยาที่ไม่เหมาะสมและเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา

เอกสารอ้างอิง

1. Sadock BT, Sadock VA. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 7 th edn. Lippincott Williams & Wilkins 2000.
2. Dennehy CE, Tsourounis C. Botanicals ("herbal medications") & nutritional supplements. In: Katzung BG ed. *Basic & Clinical Pharmacology*. 8th Edn. Lange Medical Book/McGraw-Hill New York, 2001; 1088-1103.
3. Emre M, Hanagasi HA. Evidence-based pharmacological treatment of dementia. *Eur J Neurol* 2000; 7: 247-53.
4. Emilien G, Beyreuther K, Masters CL, Maloteaux JM. Prospects for pharmacological intervention in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 454-9.
5. MIMS Annual Thailand TIMS 2000.
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Ginkgo biloba

7. Grassel E. Effect of Ginkgo biloba extract on mental performance. Double-blind study using computerized measurement conditions in patients with cerebral insufficiency. *Fortschr Med* 1992;110:73-6.
8. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, et al. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996; 29: 47-56.
9. 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.

Hemodialysate

10. Double-blind, placebo-controlled studies: Actovegin: Over view pharmacology, clinical efficacy and safety drug profile from the company.

Almitrine

11. Double-blind, placebo-controlled studies: Daxaril: Over view pharmacology, clinical efficacy and safety drug profile from the company.
12. Allain H, Bentue-Ferrer D. Clinical efficacy of almitrine-raubasine. An overview. *Eur Neurol* 1998; 39 suppl 1: 39-44.

Nicergoline

13. Double-blind, placebo-controlled studies: Sermion: Over view pharmacology, clinical efficacy and safety drug profile from the company.
14. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, Apeceche M. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patient with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8: 9-17.
15. Sortino MA, Battaglia A, Pamparana F, et al. Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. *Eur J Pharmacol* 1999;368:285-90.

Co-dergocrine

16. Tareen KI, Bashir A, Saeed K, Hussain T. Clinical efficacy of codergocrine mesylate in children with learning difficulties. *J Int Med Res* 1988;16:204-9.
17. Capildeo R, Wallace MG, Clifford Rose F. Identification, evaluation and treatment of dementia patients in society. *Press Med* 1983; 12: 3176-8.
18. Olin J, Schneider L, Novit A, Luczak S. Hydergine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2): CD000359.

Pentoxifylline

19. Hsu CY, Norris JW, Hogan EL, et al. Pentoxifylline in acute nonhemorrhagic stroke. A randomised, placebo-controlled double-blind trial. *Stroke* 1998;19:16-22.
20. Kruuse C, Jacobsen TB, Thomsen LL, et al. Effects of the non-selective phosphodiesterase inhibitor pentoxifylline on regional cerebral blood flow and large arteries in healthy subjects. *Eur J Neurol* 2000; 7: 629-38.

Pyritinol

21. Knezevic S, Mubrin Z, Risberg J, et al. Pyritinol treatment of SDAT patient: evaluation by psychiatric and neurological examination, psychometric testing and rCBF measurement. *Int Clin Psychopharmacol* 1989; 4: 25-38.
22. Hermann WM, Kern U, Rohmel J. On the effect of pyritinol on functional deficits of patients with organic mental disorders. *Pharmacopsychiatry* 1986; 19: 378-85.
23. Cooper AJ, Magnus RV. A placebo-controlled study of pyritinol in dementia. *Pharmatherapeutica* 1980; 2: 317-22.

Piracetam

24. Ricci S, Celani MG, Cantisani TA, Righetti E. Piracetam in acute stroke: a systematic review. *J Neurol* 2000; 247: 263-7.
25. Israel L, Myslinski M, Dubos G, Melac M. Combine therapies in family practice and hospitals. A controlled clinical study of a population of 162 patients with criteria of age-related memory disorder. *Press Med* 1997; 26: 1186-91.
26. Flicker L, Grimley EJ. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001011.

Vinpocetine

27. Hindmarch I, Fuchs HH, Erzigkeit H. Efficacy and tolerance of vinpocetine in ambulant patients suffering from mild to moderate organic psychosyndrome. *Int Clin Psychopharmacol* 1991; 6: 31-43.
28. Balesteri R, Fontana L, Astengo F. A double-blind placebo controlled evaluation of the safety and efficacy of vinpocetine in the treatment of patients with chronic vascular senile cerebral dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 425-30.
29. Bonoczk P, Gulyas B, Adam-Vizi V, et al. Role of sodium channel inhibition in neuroprotection : effect of vinpocetine. *Brain Res Bull* 2000; 53: 245-54.

01 AN IN VITRO STUDY FOR THE ACTIVATION OF ANTI-TUMOR CYTOTOXICITY BETWEEN AUTOLOGOUS DENDRITIC CELL ALONE, TUMOR CELL ALONE, AND FUSION OF AUTOLOGOUS DENDRITIC CELL AND TUMOR CELL FROM A GLIOBLASTOMA MULTIFORME SUBJECT

Adisak Wongkajornsilp, Apirak Teeralapnanon, Sukit Haubprasert

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

ABSTRACT

Dendritic cell (DC) is the most potent antigen-presenting cell that is specialized for the induction of T lymphocyte response. It can process both intracellular and extracellular antigens. The abundant expression of MHC class I, class II, costimulatory and adhesion molecules on cell surface provide potent T lymphocyte stimulation. Moreover, it secretes various cytokines that signalize T lymphocyte proliferation. Fusion of dendritic cell and tumor cell is proposed as an alternative method for better tumor antigen presentation. Expressing a variety of tumor associated antigens and dendritic cell-derived costimulatory molecules, the derived fusion cell (FC) retains the functional potency of dendritic cell and capability to stimulate autologous T lymphocyte proliferation. We investigated whether priming with FC provided an advantage over DC alone or tumor cell alone in cytotoxicity against autologous tumor cells. In our study, dendritic cells were generated from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in the presence of GM-CSF and IL-4. Using polyethylene glycol, DCs and tumor cells were fused to obtain the FCs. The dendritic cells, tumor cells and fusion cells are coincubated with naive T lymphocytes to gain the effector cell populations. Each T effector lymphocyte population is harvested, and then assayed for their cytotoxic activity. Priming with FC generate a frequency of CTL of 1/66667; while priming with DC alone or tumor cell alone generated frequencies of 1/80000 and 1/52273 respectively. The priming with tumor cell alone provided the highest frequency of effector cells. Our subject has been immunized with tumor vaccine for months, so tumor specific memory and cytotoxic T lymphocyte may already circulate in his body. Therefore priming tumor cells alone can generate the highest frequency of CTL because of its richest tumor associated antigen. Our finding provides the information for the efficacy of using the cellular product from this experiment as potential tumor vaccines for clinical trial.

O2 GLUTAMATE AMELIORATES PYRIDOXINE-INDUCED NEUROPATHY : A PRELIMINARY REPORT.

Tarinee Arkaravichien¹, Jintana Sattayasai¹, Nison Sattayasai², Sakda Daduang².

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, and ²Department of Biochemistry Faculty of Science*, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002.

ABSTRACT

Ingestion of pyridoxine or vitamin B6 (B6) megadose seems to be one of the important causes of drug-induced neuropathy. Although a certain numbers of reports concerning pyridoxine-induced neuropathy have been published, the mechanism of toxicity is still unclear and there is no known therapeutics against the degeneration has been found. Interestingly, glutamate (GLU), one of the excitatory neurotoxin, has been recently reported to have neuroprotective effects against neuropathy induced by many cancer chemotherapeutic agents, based on different mechanisms. In this study, the possibility for using GLU as a neuroprotectant against B6-induced neuropathy was studied. In addition, as hepatocytes seem to have high expression of GLU-sensitive proteins, levels of ALT and AST represent the liver functions were determined. Sprague-Dawley rats were used and divided into 4 groups receiving either; 1) water for injection IP and orally, twice daily, 2) 250 mg/Kg GLU orally, twice daily, 3) 400 mg/Kg B6 IP, twice daily, or 4) 400 mg/Kg B6 IP and 250 mg/Kg GLU orally, twice daily. Feeding of GLU was started 1 day before starting the experiment. Everyday of treatment, rats were tested for pain threshold, muscle power score and gait abnormality. Nerve conduction velocity (NCV) of sciatic nerve and AST and ALT levels were determined on D0 and D15. Rats treated with B6 alone showed a significant decrease ($p < 0.05$) in muscle power score and movement score (represent gait disturbances) from D10 through D15. A significant decrease in NCV was also observed at D15 without any significant changes in tail-flick test in B6-treated rats. No significant changes in all parameters for peripheral neuropathy in rats treated with either GLU alone or B6 and GLU. Liver enzymes were not affected by any treatment in this experiment. Our results show that GLU has the ability to ameliorate B6-induced neuropathy.

References

1. Boyle FM, Wheeler HR, Shenfield GM. Amelioration of experimental cisplatin and paclitaxel neuropathy with glutamate. *J Neuro Oncol* 1999; 41: 107-116.
2. Sattayasai J, Wattanathorn J, Tiamkao S. Ineffectiveness of pinrose oil in correction of nerve conduction abnormalities in pyridoxine megadose-treated rats. Proceeding of the 6th International Symposium on Pharmaceutical Sciences; 2000; Jun 27-29; Ankara: Turkey.

O3 ARYLAMINE N-ACETYLTRANSFERASE-2 GENOTYPE POLYMORPHISM IN THAI POPULATION.

Auemduan Prawan, Veerapol Kukongviriyapan, Wichitra Tassaneeyakul, Bunkerd Kongyingyose.

Department of Pharmacology, Faculty of medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002.

ABSTRACT

The *N*-acetyltransferase enzymes (EC 2.3.1.5) encoded by the *NAT* genes are responsible for the human polymorphic acetylation of numerous arylamines or hydrazine-containing chemicals. Enzymes are consisted of 2 isoforms: NAT1 and NAT2. They are expressed in different tissues and possess different substrate specificity. The classical *N*-acetyltransferase is NAT2, where phenotype and genotype are well recognized to be polymorphism. Frequency distribution of the polymorphic forms varies widely among ethnic groups and this polymorphism may be implicated in drug toxicity and cancer susceptibility. There is no previous report on the *NAT2* genotype in Thai population. The aim of this study was to determine the allele frequencies of *NAT2* gene in Thai population. *NAT2* genotyping was investigated in 236 unrelated Thais by use a method of polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms (PCR-RFLP). The analysis was carried out in the major four mutation point found in Asian populations namely, C282T, C481T, G590A, and G857A. The results showed that alleles associated with slow acetylation were identified to be 61.65% (95% CI: 57.27 to 66.04). The frequencies of particular *NAT2* alleles were *4(wild-type), 38.35%; *5(C481T), 3.81%; *6(G590A), 32.20%; *7(G857A), 20.55%; *13(C282T), 5.08%. *NAT2* genotypes consisted of 12.71% of homozygotes of *NAT2**4, 51.27% of heterozygotes of *NAT2**4 and other mutant alleles, and 36.02% of combinations of mutant alleles. The most common genotypes found were *NAT2**4/*6A, *4/*7B and *4/*4 with frequencies of 0.23, 0.15 and 0.13 respectively. Although *NAT2* genotype in Thai population are in similar patterns with other Asian populations, *NAT2**4 is significantly lower than Japanese, Chinese and Korean populations ($P < 0.001$). The prevalence of slow acetylation status predicted by genotyping in Thais was consistent with our phenotyping study (0.64 (95% CI: 0.58-0.70) and 0.63 (95% CI: 0.51-0.75), respectively). The data obtained may be pertinent to epidemiological studies of the influence of acetylator status in association with drug toxicity and carcinogenesis.

Acknowledgement. This work was supported by Khon Kaen University.

O4 ANTIOXIDANT AND HEPATOPROTECTIVE EFFECTS OF POLYGONUM ODORATUM.

Atika Jaruchotikamol¹, Patchareewan Pannangpetch², Veerapol Kukongviriyapan², Wiboonchai Yutanaviboonchai³, Bunkerd Kongyingyoes², Sontaya Simasathiensoon²

¹Faculty of Pharmacy and Health Science, Mahasarakham University, Mahasarakham, Thailand 44150

²Departments of Pharmacology and ³Pathology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002. .

ABSTRACT

Oxidative stress has been implicated in the pathology of a variety of human diseases, such as ischaemic-reperfusion injury, atherosclerosis, diabetes mellitus and hepatic injury. A potential therapeutic intervention may include natural antioxidants¹. Therefore we examined the antioxidant activity and hepatoprotective effect of *Polygonum odoratum* Lour. An ethanolic extract of dried whole plant of *P. odoratum* was used in all investigations. The free radical scavenging activity of the extract of *P. odoratum* was determined by a method based on the reduction of the stable free radical DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl). The extract (0.01-1000 µg/ml) was found to scavenge DPPH in the dose-dependent manner with the maximum scavenging activity of $90.9 \pm 1.01\%$ and IC₅₀ of 14.5 µg/ml. The scavenging effect of *P. odoratum* on H₂O₂ production within the rat white blood cells was investigated by using 2-7-dichlorodihydro fluorescein diacetate. The production of H₂O₂ was stimulated by phorbol-12 myristate-13 acetate (0.65 µM). The extract (10 and 100 µg/ml) significantly inhibited the fluorescent signal of H₂O₂ (n=5, p<0.05). In order to examine the hepatoprotective effect, ICR mice were pretreated with the extract (0.5, 1 and 2 g/Kg/d) for 3 days before an induction of hepatic injury by an injection of paracetamol 200 mg/kg, intraperitoneally. The plasma levels of liver enzymes, ALT and LDH in the control group (no treatment but given paracetamol) were 14587 ± 1293 and 29187 ± 2469 U/L respectively (n=23). Only the group received 1 g/Kg/d of the extract had the level of ALT and LDH (7726 ± 1452 and 14285 ± 2565 U/L respectively, n=16) significantly lower than the control group. It was concluded that the ethanolic extract of *P. odoratum* has the free radical scavenging activity, the inhibitory effect on the production of peroxide in cells and the hepatoprotective effect.

Reference

1. Maxwell SRJ. Prospects for the use of antioxidant therapies. Drugs 1995; 49: 345-361.

O5 THE PROTECTIVE EFFECT OF GARLIC OIL ON CHLOROFORM-INDUCED TOXICITY IN RATS.

Panot Tangsucharit¹, Krongtong Yoovathaworn², Amnuay Thithapandha², Kittima Sriwatanakul², Suda Riengrojpitak³

¹*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand 40002.*

²*Department of Pharmacology and* ³*Department of Pathology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand 10400.*

ABSTRACT

The aim of this investigation was to study the protective effect of garlic oil against chloroform-induced toxicity in rats. Administration of male adult Sprague-Dawley rats with chloroform intragastrically at the doses of 50, 100 and 200 mg/kg caused both hepatotoxic as well as nephrotoxic effects in a dose- and time-dependent manner. A significant increase in either alanine transferase (ALT) or aspartate transferase (AST) was observed at 12 h following chloroform administration. The activities of these two enzymes reached its peak within 24 h and then gradually declined at 48 and 72 h after the administration of chloroform. An increase in the dose of chloroform resulted in an elevation of ALT up to 10 folds and AST up to 3 folds. These results were supported by the findings from light microscopic studies of the liver cells which revealed centrilobular necrosis after chloroform treatment. The indicators of kidney function such as serum creatinine and blood urea nitrogen (BUN) showed the same pattern as that seen with ALT and AST but to a much lesser extent. To investigate its protective effect against chloroform-induced toxicity, garlic oil was given intragastrically to rats at the doses of 50 and 100 mg/kg at 1, 6 and 12 h before chloroform. It was found that the administration of garlic oil (100 mg/kg) at 12 h before chloroform treatment could offer only partial protection against the chlorinated hydrocarbon as seen by a decrease in AST, ALT as well as a decrease in serum creatinine. After chloroform treatment, the activity of hepatic aniline hydroxylase was significantly reduced to only 20% of the control. With the pretreatment with garlic oil, the activity of this enzyme was increased but not to the control level, because garlic oil itself could also inhibit the activity of these enzymes, presumably resulting in a decrease in the bioactivation of chloroform to a toxic metabolite. Histopathological study showed less severe hepatotoxic effect caused by chloroform after garlic oil pretreatment. It was concluded that garlic consumption might afford protection against chemical-induced toxicity, especially if the toxic effect was mediated through the metabolite formed via cytochrome P450 2E1 (CYP2E1).

O6 STUDY OF THE EXTRACT FROM CURCUMA SPP. CONTAINING COBRA VENOM INHIBITING ACTIVITY

Pattara Tophrom¹, Sakda Daduang¹, Nison Sattayasai¹, Jintana Sattayasai², Achra Thammathaworn³

¹Departments of Biochemistry and ³Biology Faculty of Science and
²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University,
Khon Kaen, Thailand 40002.

ABSTRACT

Aqueous extract of *Curcuma* sp. (Wanphayangoo-tuamea), a plant believed as snakebite antidote as well as the aqueous extracts of other plants in this genus were tested for their effects on the binding between cobra venom and antivenom antibodies by using ELISA. Incubation of crude cobra venom with the extracts for 1 hr at room temperature demonstrated that the extracts of *Curcuma* sp. (Wanphayangoo-tuamea), *C. parviflora* Wall. (Khamin-khaow) and *C. domestica* Valetton [Khamin-tatua (short rhizome)] could decrease the binding of cobra venom to antivenom antibodies. The maximum effects of the extracts on the binding were approached at the dilution between 1:50 and 1:12.5. At dilution of 1:12.5, the extracts of *Curcuma* sp. (Wanphayangoo-tuamea), *C. parviflora* Wall. (Khamin-khaow) and *C. domestica* Valetton [Khamin-tatua (short rhizome)] could significantly reduce the binding between cobra venom and antivenom antibodies to 26.56 ± 3.97 , 47.27 ± 5.91 and 71.64 ± 5.18 %, respectively, when compared to the absence of the extracts. The extract of *Curcuma* sp. (Wanphayangoo-tuamea) could also decrease the binding between NTx and antivenom antibodies when tested on ELISA. Western immunoblotting showed the decrease in the intensity of 14, 20 and 21 kDa proteins in purified fraction of NTx. The extracts of *Curcuma* sp. (Wanphayangoo-tuamea), *C. parviflora* Wall. (Khamin-khaow) and *C. domestica* Valetton [Khamin-tatua (short rhizome)] were tested for the antagonistic effects against the inhibitory effect of cobra venom on isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations. The cobra venom was incubated with the extracts at the ratio 1:5 (by volume) for 1 hr at 37° C before added to the organ bath. The complete inhibition time was prolonged when the venom was incubated with the extracts when compared to the extract alone. The increase in complete inhibition time caused by the extracts of *Curcuma* sp. (Wanphayangoo-tuamea), *C. parviflora* Wall. (Khamin-khaow) and *C. domestica* Valetton [Khamin-tatua (short rhizome)] were 242.15 ± 32.55 , 139.28 ± 18.88 and 32.29 ± 44.55 %, respectively. The potency of the 3 extracts tested by using isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations was go along with the potency observed by ELISA technique. Without killing any experimental animals and time-saving in screening many samples, thus, the ELISA method may be a useful technique in screening snakebite antidote.

O8 SELECTIVE COX-2 INHIBITION WITH CELECOXIB INHIBITED ATHEROSCLEROTIC PLAQUE DEVELOPMENT IN CHOLESTEROL-FED RABBITS.

Supath Srisawat¹, Yupin Sanvarinda¹, Laddawal Phivthong-ngam², ,
Supeenun Unchern¹, Udom Chantharakasri¹

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

²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok, Thailand

ABSTRACT

Inflammatory phenomena at site of atherosclerotic plaque are thought to be major determinants of the progression and clinical outcome of atherosclerotic disease. Cyclooxygenase-2 (COX-2) is involved in the inflammatory response via the generation of prostanoids, and the expression of COX-2 was found in atherosclerotic vascular wall. This study aimed to investigate the effects of selective COX-2 inhibitor on atherosclerotic plaque development in cholesterol fed rabbits. Rabbits were fed diet containing no additive (control), 1%cholesterol (cholesterol group) or 1% cholesterol with 30 mg/kg/day celecoxib (celecoxib group). Blood cholesterol, LDL, HDL, platelet aggregation, and urinary 2,3 dinor TXB2, 6-keto PGF2, and 8-iso PGF excretion were measured 4 week intervals. After 12 weeks the rabbits were sacrificed and the severity of atherosclerosis in the thoracic aorta was measured. Urinary levels of 2,3 dinor TXB2, and 8-iso PGF and ex vivo platelet aggregation in response to ADP were elevated , whereas the level of 6-keto PGF2 was decreased in cholesterol-fed rabbits. Supplementation with celecoxib restored urinary 6-keto PGF2 level to the normal control, and increased urinary 8-iso PGF level but had no significant effect on dinor TXB2 and platelet aggregation. Cholesterol feeding significantly increased aortic intima/media ratio (2.97 ± 0.25), and celecoxib reduced the intimal thickening (0.82 ± 0.08). The results indicate that celecoxib is effective in the retardation of atherosclerotic plaque development which shows the involvement of COX-2 in the progression of atherosclerosis.

สารสกัดจากพืช antioxidant eff

1 Pyggonon สารสกัดจากใบชาเขียว → potent antioxidant eff

2 สารสกัดจากชา

3 green tea

4

P1 GASTROPROTECTIVE EFFECT OF ROSELLE MUCILAGE

Chaiyong Rujjanawate, Duangporn Amornlerdpison, Duangta Kanjanapothi

Laboratory of Natural Products, Chulabhorn Research Institute, Research Center at Chiangmai University, Faculty of Medicine, Chiangmai University, Chiangmai, Thailand 50200.

ABSTRACT

In Thai traditional medicine roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) is used for the treatment of various diseases and disorders including hypertension, hyperlipidemia, bladder stone and gastric ulceration¹. It was demonstrated that roselle can be used as fragrant, antispasmodic drink and anti-hypertensive as well as anthelmintic in taeniasis and anti-bacterial agent². An aqueous extract of roselle was reported to be an effective diuretic in patients with urologic disorders³. The present study was undertaken to evaluate roselle for its anti-ulcer activity. Roselle mucilage fraction (RMF) was isolated and examined in experimentally ulcerated rats. Oral administration of the RMF from 125 - 500 mg/kg significantly inhibited gastric ulcer formation induced by indomethacin, ethanol and hypothermic restraint-stress. Anti-gastric secretory effect of the RMF in pylorus-ligated rats was not clearly demonstrated since the gastric volume, pH and acidity output were not affected by the RMF pretreatment in a dose-related manner. In ethanol-induced ulcerated rats, gastric wall mucus content was markedly preserved by the RMF pretreatment. The findings indicate that roselle mucilage possesses gastroprotective potential.

References

1. Bunyapraphastsara N, ed Al. Kao-pai-kup-samun-prai, Vol. 3. Bangkok: Dhamma Kamol Printing Co.,1987: 10-18.
2. Muangmun V. Roselle in the treatment of kidney and urinary diseases. *Ramathibodi* 1982; 13: 14-16.
3. Sharaf A. The pharmacological characteristics of *Hibiscus sabdariffa* L. *Planta medica* 1962; 10: 48-52.

P2 PHARMACOLOGICAL EFFECT OF CURCUMINOID FROM TURMERIC ON THE SMOOTH MUSCLE PREPARATIONS.

Chandhanee Itthipanichpong¹, Nijsiri Ruangrunsi², Wandee Kemsri¹, Anugool Sawasdipanich¹

¹*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine,* ²*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical science, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand 10330*

ABSTRACT

Curcuminoid compound extracted from turmeric (*Curcuma longa* Linn) was evaluated for the effect on isolated smooth muscle. In guinea-pig ileum smooth muscle, curcuminoid at the concentration of 12 µg/ml significantly inhibited the contraction induced by acetylcholine (ACh) 5×10^{-7} M and histamine 5×10^{-7} M. (Force of contraction was $62.84 \pm 4.66\%$ and $75.60 \pm 2.77\%$ of the control respectively) and the effect was prominently observed when the concentration of curcuminoid was increased to 36 µg/ml (force of contraction was $42.79 \pm 1.98\%$ and $44.93 \pm 4.33\%$ of the control). In potassium depolarizing Tyrode solution, curcuminoid 4 µg/ml and 20 µg/ml reduced the contraction induced by calcium chloride (CaCl_2) 1.8 mM significantly. The contraction was $63.31 \pm 1.80\%$ and $36.87 \pm 3.25\%$ respectively. The smooth muscle relaxant effect was confirmed in isolated rat uterine smooth muscle, curcuminoid 8 µg/ml and 16 µg/ml significantly reduced force and frequency of contraction induced by oxytocin 1×10^{-2} IU/ml. Curcuminoid 8 µg/ml produced $54.68 \pm 3.34\%$ force of contraction and $79.09 \pm 2.29\%$ frequency of contraction. Curcuminoid 16 µg/ml caused more relaxation of rat uterine smooth muscle. (Force of contraction was $42.34 \pm 3.16\%$ and frequency of contraction was $71.18 \pm 1.89\%$). In acetylcholine (2 µg/ml) induced contraction, curcuminoid 8 µg/ml also reduced force and frequency of contraction. (Force of contraction was $73.01 \pm 4.10\%$ and frequency of contraction was $76.33 \pm 3.94\%$). The effect could clearly observed when curcuminoid 16 µg/ml was applied. (Force of contraction was $43.38 \pm 3.56\%$, frequency of contraction was $49.96 \pm 5.20\%$) Curcuminoid 8 and 16 µg/ml significantly reduced force of contraction induced by KCl 50 mM. (Force of contraction was $57.10 \pm 4.92\%$ and $36.60 \pm 2.99\%$ respectively) The results obtained from this study suggested that curcuminoid produced smooth muscle relaxation effect on isolated guinea-pig ileum and rat uterus by non specific inhibitory mechanism.

Acknowledgement : This research work was supported by Rachada Piseksompod Fund, Chulalongkorn University

P3 COULD MAWAENG KRUEO FRUITS (*SOLANUM TRILOBATUM* LINN) PRODUCE EXPECTORATION EFFECT ?

Suporn Klyprayong¹, Punsup Wongsurakiat², Pimolvann Tappayuthpijarn¹,
Boonchua Dhorranintra¹

¹*Departments of Pharmacology and* ²*Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand.*

ABSTRACT

To evaluate the effects of Mawaeng krueo fruits syrup, simple syrup and bromhexine syrup on the increase sputum volume and viscosity reduction in chronic bronchitis patients. This study was performed in 12 chronic bronchitis patients with productive cough. They were 6 males 6 females, age ranged 23-70 years, weight 33-75 kg. The expectoration effects of 85% syrup of the crude extract were compared with those of the simple and bromhexine syrups. 10 ml syrups were administered three times a day after meal for three days in a single blind cross over design. The patients were evaluated on the third day after each trial in pulmonary function tests, the sputum volume and the sputum viscosity. The frequency and severity of day time and night time cough were assessed subjectively by the patients. As expected, Mawaeng krueo fruits syrup could not decrease the frequency and severity of the cough during the day and night time. The PEFR, %FEV1 and FVC remained unchanged. The sputum volume were slightly increased with some decrease of the viscosity. However, there was no significant difference of the change of the sputum volume and viscosity between Mawaeng krueo fruits and bromhexine syrup regimens. The study should be performed by increasing the dose of the extract in more bronchitis patients to obtain the significant results. In summary, Mawaeng krueo fruits syrup could increase the sputum volume and decrease the viscosity in chronic bronchitis patients.

**P4 CYTOCHROME B-5 REDUCTASE ACTIVITY AND
METHEMOGLOBINEMIA IN HUMAN RED BLOOD CELLS OF
PATIENTS RECEIVING NITROGLYCERIN**

Supatra Srichairat , Vanida Rujirasereechai, Vanee Taweessup

*Inter-Department of Pharmacology, Graduate School, Chulalongkorn
University, Bangkok, Thailand 10330.*

ABSTRACT

Nitroglycerin and other organic nitrates have been used routinely in the therapy of angina pectoris and congestive heart failure. Clinical significant methemoglobinemia during administration of organic nitrates, including intravenous nitroglycerin has been occasionally reported as a serious complication. In normal individuals, methemoglobin in red blood cell is maintained at a very low level (<1%). It is immediately reduced by cytochrome b₅ reductase to the normal hemoglobin moiety. Since acquired methemoglobinemia is not only resulted from exposure to a variety of oxidizing agents but also related to cytochrome b₅ reductase deficiency, the present study was aimed to investigate the relationship of cytochrome b₅ reductase activity and methemoglobinemia. 114 normal blood samples from male and female healthy volunteers with 20–65 years old were used as control group and 40 blood samples of patient receiving 24,000–104,000 µg (0.5–3.0 µg/kg/min) intravenous nitroglycerin were collected. The concentration of methemoglobin in 57 men and 57 women healthy volunteers were 0.05 ± 0.02 and 0.08 ± 0.02 % of total hemoglobin (mean $\pm$ SE) respectively. The cytochrome b₅ reductase activity in male were statistic significantly lower ($p < 0.05$) than female. No severe methemoglobinemia was found in these patients. However, the methemoglobin concentration and cytochrome b₅ activity in the treatment group were significantly higher ($P < 0.05$) than the normal group. Our results showed that methemoglobin content of erythrocyte was independent on the activity of cytochrome b₅ reductase. It was found that intravenous nitroglycerin administration in the total doses of 24,000–104,000 µg can produce not only slightly increasing of methemoglobin content but also the significant increasing of their cytochrome b₅ reductase activity. However, the increased methemoglobin level of these patients were found to be within an acceptable level of normal conditions. In conclusion, clinically significant methemoglobinemia was uncommon with low doses of intravenous nitroglycerin administration. In addition, the correlation of cytochrome b₅ reductase elevation and nitroglycerin administration should be further investigated.

P5 EFFECT OF (N-HYDROXYMETHYL)-2-PROPYLPENTAMIDE ON RAT HEPATIC CYTOCHROME P450

Nareerat Ruksuntorn¹, Somsong Lawanprasert¹, Nuansri Niwattisaiwong², Mayuree H. Tantisira¹, Chamnan Patarapanich², Pornpimol Kijsanayotin¹

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

ABSTRACT

The effect of (N-hydroxymethyl)-2-propylpentamide (HPP), a novel valproic acid (VPA) derivative possessing anticonvulsant activity¹, on rat hepatic cytochrome P450 was studied in *ex vivo* and *in vitro* system. In *ex vivo* study, HPP at a dosage of 100 and 200 mg/kg/day and VPA 250 mg/kg/day were given intraperitoneally to male Wistar rats once daily for 7 days. On the day after, rat liver microsomes were prepared and determined for total CYP contents and CYP activities (ethoxyresorufin *O*-dealkylase for CYP1A1, methoxyresorufin *O*-dealkylase for CYP1A2, benzyloxy- & pentoxyresorufin *O*-dealkylase for CYP2B1&2B2 and aniline 4-hydroxylase for CYP2E1). In *in vitro* study, inhibitory effects of HPP at final concentrations of 0.1, 1, 10, 100 and 1000 μ M on β -naphthoflavone-induced CYP1A1&1A2, phenobarbital-induced CYP2B1&2B2 and ethanol-induced CYP2E1 activities were studied. The results showed that VPA at the dose studied did not have any effect on total CYP contents and CYP activities. Whereas HPP 100 and 200 mg/kg/day significantly induced CYP1A1 and CYP2B1&2B2 activities. In addition, HPP at 100 and 1000 μ M significantly inhibited CYP2B1&2B2 activities *in vitro* with IC₅₀ about 1000 μ M. These results suggested that the inhibitory effect of HPP on CYP2B1&2B2 activities may be in part responsible for the increasing effect on barbiturate sleeping time after single dose administration¹. The induction effect of HPP, but not VPA, on CYP1A1 and CYP2B1&2B2 activities after administration for 7 days may result from direct effect of HPP or its metabolites. Further studies are needed to clarify the metabolic pathways of HPP and the CYP involved as well as the effect of HPP on human CYP. *In vivo* studies to verify the potential of drug interaction and carcinogenic risk are also needed.

Reference

1. Pataranich C, Tantisira MH, Tantisira B. Pharmacological evaluation of anticonvulsant activity of (N-hydroxymethyl)-2-propylpentamide. Final report to the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University. 1998.

P6 EFFECTS OF NITRIC OXIDE SYNTHASE INHIBITOR, L-NAME ON LOCOMOTOR ACTIVITY IN STRESS RATS

Sompop Soo-ampon, Noppamars Wongwitdecha

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

ABSTRACT

Nitric oxide (NO) has been known to play an important role in the central nervous system (CNS). In an attempt to investigate the relation between locomotor activity and NO in stress rats, the present experiments employed male Wistar rats at 21 days of age (weaning). In order to induce psychological stress, these rats were reared in social isolation (one rat/cage), and the controls were reared in groups of five rats/cage (social rearing). After five weeks, both socially and isolation reared rats were placed individually into a circular open field arena under bright light condition (500 lux) following systemic administration with either saline or a nitric oxide synthase inhibitor, L-NAME 30 min before a 5 min test. The results showed that under bright light condition, the saline treated isolation reared rats exhibited locomotor hypoactivity (indicated by reduction of total zone transitions) and reared less than the saline treated socially reared rats. Both group of rats spent more time in the outer zone ($P < 0.05$), however, isolation reared rats spent longer time in the inner zone than the socially reared rats. Pretreatment with L-NAME (10 and 25 mg/kg i.p.) produced hypolocomotion in socially reared rats, but had no effect on the isolation reared rats. L-NAME significantly decreased the number of reared and time spent on the inner zone of the circular open field arena in both socially and isolation reared rats, however, these effects were greater in the isolation reared rats. It was concluded that psychological stress in the early stage of life altered the effects of L-NAME on locomotor activity in the adult rats. This abnormality may reflect alteration of NO in the CNS of the

P7 SOCIAL ISOLATION ALTERS THE BEHAVIORAL EFFECT OF CARBAMAZEPINE ON THE RAT FORCED SWIMMING TEST

Noppamars Wongwitdecha¹, Ekawit Threenet²

¹*Department of Pharmacology, ²Toxicology Program, Faculty of Science, Mahidol University, Rama VI Road, Bangkok 10400, Thailand*

ABSTRACT

The present experiments were undertaken to determine whether rearing rats in social isolation from weaning alters the behavioral response produced by carbamazepine when these rats are exposed to the forced swimming test. Isolation and socially reared rats were compared for their response in the two aversive situations, either without drug pretreatment or following sub-chronic administration of carbamazepine or vehicle (2% Tween 80). Male Wistar rats were raised from weaning either alone (isolation rearing) or in groups of six rats/cage (social rearing). Six weeks later, these rats were tested for their sensitivity to carbamazepine using the forced swimming test (Porsolt et al., 1978, Eur J Pharmacol 47, 379-391). The results demonstrated that untreated isolation reared rats showed significantly less immobility and more struggling in the forced swimming test than socially reared rats. Sub-chronic administration with carbamazepine (10, 20 and 40 mg/kg i.p.) 24, 5 and 1 h to both isolation and socially reared rats caused a dose-related decrease in immobility time but increase struggling compared to the vehicle treated rats. However, these effects did not occur in isolation reared rats. The present data indicate that social isolation rearing from weaning alters the response to aversive stimuli and that sub-chronic treatment with carbamazepine reduces these effects in the adult rats.

P8 MODULATION OF COX-2 EXPRESSED IN LPS-TREATED ENDOTHELIAL CELLS BY COX-METABOLITES.

Pravit Akarasereenont¹, Kitirat Techatraisak², Sirikul Chotewuttakorn¹,
Athiwat Thaworn¹

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

ABSTRACT

Here, we have investigated the effects of COX-metabolites (PGI₂, PGE₂, PGF_{2α} and TXA₂) on COX-2 expressed in human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) treated with lipopolysaccharide (LPS). 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, LPS alone, COX-metabolites alone and LPS 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 measure COX activity by the production of 6-keto-PGF_{1α} (stable metabolites of PGI₂) using enzyme immunoassay. The remained cells were extracted and detected COX isoform expression by using immunoblotting. PGI₂, PGE₂, PGF_{2α} or TXA₂ 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 LPS (1 µg/ml for 24h), COX activity and COX-2 protein was increased in a dose dependent manner. The increased COX activity in LPS (1 µg/ml) treated HUVEC was inhibited with PGE₂, but not PGI₂, PGF_{2α} or TXA₂ in a dose dependent manner. Similarly, COX-2 protein expression in LPS treated HUVEC was also inhibited with PGE₂, but not PGI₂, PGF_{2α} or TXA₂ in a dose dependent manner. These results suggested that PGE₂, but not PGI₂, PGF_{2α} or TXA₂ is a key in feedback regulation of COX-metabolites produced in HUVEC.

P9 EFFECTS OF RUSSELL'S VIPER VENOM PROINFLAMMATORY CYTOKINE PRODUCTION IN CULTURED HUMAN UMBILICAL VEIN ENDOTHELIAL CELLS

Sopit Thamaree¹, Visith Sitprija², Pravitt Akarasereenont³, Narumol Puckmanee², Orawan Khaw², Nongnuch Thaworn¹

¹Department of Pharmacology Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, ²Queen Saovabha Memorial Institute, The Thai Red Cross Society, ³Department of Pharmacology Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

ABSTRACT

Hemodynamic alterations in Russell's viper envenomation are the result of interactions of various vasoactive mediators and perhaps proinflammatory cytokines. Since vascular endothelium is likely to be exposed to high concentrations of the venom and endothelial cell itself not only plays an important role in physiologic control of the circulation, but also play a role in inflammation with the synthesis and secretion of proinflammatory cytokines. It is therefore, the objective of this study to determine the effects of Russell's viper venom (RVV) on proinflammatory cytokine production by cultured human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). Endothelial cells were isolated from freshly obtained human umbilical cords and grown in tissue culture to confluence as a homogeneous population. Cells were then incubated at 37 °C under 5 % CO₂ with RVV (0.2, 1.0, 5.0, and 25.0 µg/ml) or lipopolysaccharide (LPS, 10 µg/ml) for 3,6,12 and 24 hours. After indicated time, the levels of tumor necrosis factor-α (TNF-α); interleukin-1β (IL-1β) ; and interleukin-6 (IL-6) in supernatants were measured by using ELISA or EIA. The effect of RVV or LPS on cell viability was also measured using MTT assay. The results showed slight increase of IL-1β level together with TNF-α level indicating that endothelial cell activation by LPS or RVV is not sufficient per se to elevate levels of the major endothelial cell-derived cytokine. The level of endothelial cell-derived cytokine. The level of endothelial cell-derived IL-6 was higher than that of TNF-α. Endothelial cell-derived IL-6 may be produced through other way apart from production via a cascade of cytokines. However, TNF-α and IL-6 productions were not different among these groups. The levels of IL-1β were very low, although IL-1β was detectable in the group treated with RVV at concentration of 25.0 µg/ml. In conclusion, RVV upto 25.0 µg/ml has no effect on prominent proinflammatory cytokine production by HUVEC. However, In the body and blood circulation, EC is not the single type of cells that produce cytokines. The major sources of cytokines are monocyte-macrophage lineage cells. It is possible that RVV which contains various constituents may activate the production of cytokines from those cells other than the EC and subsequently induce production of other mediators of inflammation that are responsible for the pathogenesis of RVV-induced toxicity.

P10 1,2-DIMETHYL-3-PHENYL AZIRIDINE: AN IMPURITY IN METHAMPHETAMINE.

Veeravan Lekskulchai

*Department of Pathology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University,
Vajira Hospital, Samsen, Dusit, Bangkok, 10300, Thailand*

ABSTRACT

Methamphetamine is a potent sympathomimetic amine. Its pleasant effects that lead to abusing are mood elevation, increase in wakefulness, and decrease in appetite¹. It is easily synthesized in clandestine laboratories. Methamphetamine can be produced from reduction of ephedrine². One of impurities reported in methamphetamine synthesized from ephedrine is 1,2-dimethyl-3-phenyl aziridine, which comes from internal substitution of chloroephedrine³. This impurity may have toxicity since there are aziridine-containing compounds that have shown diverse biological activities including alkylation of DNA and cellular macromolecules^{4,5}. In this presentation, cis- and trans-1,2-dimethyl-3-phenyl aziridine were analyzed by Gas Chromatography/Mass Spectrometry. These two stereoisomeric forms of aziridine are completely separated from each other as well as from methamphetamine and its metabolite, amphetamine. Because both isomeric forms have similar 2-dimensional molecular structure, they give similar mass spectra. The lower limit of detection of this method is 3 microgram/milliliter, which is not enough to detect these compounds in a biological specimen. To increase sensitivity, their molecules must be derivatized in order to increase their molecular weight and volatility. The results showed that during derivatization, unstable aziridine ring was opened and then reacted with surrounded water, forming ephedrine. Thus, when ephedrine is detected in a methamphetamine tablet, it may be derived from contaminated aziridine in addition from left over-ephedrine precursor or added ephedrine during packaging. It is still in doubt about the stability and toxicity of this aziridine in human body after taken.

Reference

1. Miller NS, Millman RB, Gold M.S. Amphetamine: Pharmacology, abuse, and addiction. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1989; 8: 53-69.
2. Allen AC, Kiser WO. Methamphetamine from ephedrine. I. Chloroephedrines and aziridines. *J Forensic Sci* 1987; 32: 953-962.
3. Allen A, Cantrell TS. Synthetic reductions in clandestine amphetamine and methamphetamine laboratories: A review. *Forensic Sci Int* 1989; 42: 183-197.
4. Szmigiero L, Erickson LC, Ewig RA, Kohn KW. DNA strand scission and cross-linking by diaziridinylbenzoquinone (Diaziquone) in human cells and relation to cell killing. *Cancer Res* 1984; 44: 4447-4452.
5. Li Y, Eiseman JL, Sentz DL. Synthesis and antitumor evaluation of a high potent cytotoxic DNA cross-linking polyamine analogue, 1,12-diaziridinyl-4,9-diazadodecane. *J Med Chem* 1996; 39: 339-341.

P11 COMPARATIVE PHARMACOKINETIC STUDY OF TWO-POSTCOITAL CONTRACEPTIVE AGENTS CONTAINING LEVONORGESTREL

Sumana Chompootawee, Samai Leepipatpibul

*Department of Pharmacology and Department of Obstetric & Gynaecology,
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand.*

ABSTRACT

The pharmacokinetic study was carried out on levonorgestrel tablets from two different sources (Hungarian-and Thai-made). Both preparations contained 0.75 mg levonorgestrel and had been used for postcoital contraception. Twelve-female subjects were given a single oral dose of 0.75 mg tablets in a crossover design. Plasma levonorgestrel concentration were determined via radio-immunoassay technique. The pharmacokinetic analysis of the levonorgestrel data was performed on the basis of a two-compartment open model using a M.K. model programme. Absorption and bioavailability of the Hungarian-made tablets were slightly higher as evidenced by higher serum concentrations of levonorgestrel in the first 2 hours. Thai-made tablets showed a slightly greater area under the concentration-time curve (AUC) during the first 24 hours. The volume distribution (Vd), the clearance (CL) and elimination half-life ($T_{1/2}$) of both preparations were closely. Comparing the pharmacokinetic parameters (C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, CL, Vd, AUC) by using t-test were not statistically significant difference. It implied that both preparations (Hungarian-and Thai-made) were bioequivalent with each other.

P12 EFFECT OF PRIMARY HUMAN CHOLANGIOCARCINOMA CELL ON PLATELET FUNCTIONS.

Tipsuchon Chunngam, Pravit Akarasereenont, Adisak Wongkajornslip,
Sirikul Chotewuttakorn, Athiwart Thaworn, Sukit Haubprasert

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

ABSTRACT

Tumor cell induced platelet aggregation (TCIPA) played an importance role in early state of thrombosis in cancer patients. In addition, TCIPA was recognized as one important step in metastatic cascade. Many investigations in the past were found that the ability of tumor cells to activate platelets depend on type and state of cancer cells. Several mechanisms of TCIPA have been described, such as adenosine diphosphate (ADP), thrombin, thromboxane-dependent mechanism and secretion of proteinase. Cholangiocarcinoma, one of the most cancer in the north-eastern part of Thailand, associated with thrombosis have been reported. However, the mechanism by which cholangiocarcinoma facilitated platelet function is unknown. Here, we have investigated how cholangiocarcinoma cell from cell culture effect on platelet function as measured by platelet aggregation. Primary human cholangiocarcinoma (HuCCA) cells were established in our laboratory. Cells were cultured in T-75 Flasks with Dulbecco Modified Eagle's Medium (DMEM) containing 15 % fetal bovine serum, 100 unit/ml penicillin G, 100 µg/ml streptomycin and grown to confluence until uses. After which cell were replaced with fresh medium (DMEM) without serum for 24, 48 and 72 hours. Then, the conditioned medium (CM) was collected. To study the whole cell effect, HuCCA were grown to confluence and extracted using trypsinization. Cells were resuspended in DMEM to yield a concentration 10^7 cells/ml. 150 µl of cell suspension or CM, therefore, were added to 850 µl of platelet rich plasma (PRP) and platelet aggregation was measured by aggregometer. CM from HuCCA failed to aggregate in PRP, whereas direct HuCCA pellets induced platelet aggregation and potentiated platelet aggregation induced by submaximal concentration of thrombin. Interestingly, the effect of HuCCA induced platelet aggregation were varied in each groups of platelet status of subject (63.76, 47.41 and 44.71 % maximum aggregation in groups hyper, normal and dis-aggregation, respectively). This finding suggest that cholangiocarcinoma cell is able to induced platelet aggregation in a direct tumor cell-platelet contacts. This results might explain the pathogenesis of thrombosis in cholangiocarcinoma and support metastasis in this cancer. However, the actual mechanism remains to further elucidated.

P13 SHORT-TERM EFFECTS OF BRANCHED-CHAIN AMINO ACIDS ON LIVER FUNCTION TESTS IN CIRRHOTIC PATIENTS

Pisit Tangkijvanich¹, Varocha Mahachai², Supeecha Wittayalertpanya³,
Vilailuk Ariyawongsopon², Sachapan Isarasena²

¹*Department of Biochemistry, ²Department of Internal Medicine and
³Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn
University, Bangkok 10300, Thailand*

ABSTRACT

A randomized study was conducted in 29 ambulatory cirrhotic patients to determine the short-term effects of branched-chain amino acids (BCAA) on nutritional status, biochemical liver function tests and caffeine clearance. Each patient received a 4-week period of isonitrogenous and isocaloric regimens, either a standardized diet contained 40 gm protein with supplementation of BCAA 150 gm daily (group I) or only a standardized diet contained 80 gm protein daily (group II). At the end of treatment, only group I showed significant improvements in transaminase levels as well as the caffeine clearance test compared with those of the pre-treatment levels. Nonetheless, significant improvements in nutritional parameters and additional liver function tests were not yet detected. We conclude that the short-term nutritional supplementation of BCAA is well tolerated and leads to improvement in hepatic metabolic capacity assessed by the caffeine clearance test.

Acknowledgement: We would like to thank Thai Otsuka Pharmaceutical Co. for providing Aminoleban-EN.

**P14 DRUG UTILIZATION STUDY BEFORE AND AFTER THE
MANAGERIAL INTERVENTION AT KING CHULALONGKORN
MEMORIAL HOSPITAL**

Oranee Tangphao, Wacharee Limpanasithikul, Danai Wangsaturaka, Pathra
Nunthawan, Chandhane Itthipanichapong, Sopit Thamaree, Supeecha
Wittayalertpunya, Nungnuch Taworn, Wandee Kemsri, Thammarat
Kusolsomboon

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn
University, Thailand.*

ABSTRACT

Economic crisis in Thailand during 1997 had a major impact in all section of the country including health care. There were several suggestions for reducing drug expenditure budget including restriction of hospital formulary, generic prescribing and generic dispensing. At King Chulalongkorn Memorial hospital, the new hospital formulary was established and implemented on March 1998. The generic dispensing policy was also in place at the same time. This study aimed to evaluate the impact of the new implementation by comparing the prescription patterns in out patient departments (OPDs) of the hospital before and after the new hospital formulary implementation. The prescriptions from several OPDs were systematically stratified sampling 5 weeks before and 5 weeks after March 1st, 1998. The information from the prescriptions including drug category, drug name, amount of dispensed drug, drug cost, etc.) was collected and analyzed. The total number of the prescriptions and the average number of drug items/prescription before and after the implementation were similar (2049 vs 2052, and 2.52 ± 0.048 vs 2.45 ± 0.03 respectively). The total cost of the prescription, the cost/prescription and the cost/item seemed to be different (1,6090,484 Bath vs. 1,282,343 Bath, 844 ± 54.04 vs. 633 ± 41.11 and 332.58 ± 29.59 vs. 255.29 ± 19.98 respectively) After the implementation, physicians in the hospital increasingly prescribed drugs by generic name (37.1% vs. 44.85%). Local made drugs were also prescribed by the physicians and received by patients more than before (9.56% vs. 84.27% and 28.15% vs. 60.72% respectively). Anti-infective agents were studied in depth as they contribute to significant amount of drug expenditure. The total cost of prescribed anti-infective agents and the cost/prescription were increased after the implementation (223,529 vs. 274,435 Bath and 585.38 ± 102.84 vs. 772.71 ± 147.59). The increased cost mainly came from the cost of anti-HIV drugs. Our data indicate that the new hospital formulary can reduce drug expenditure budget and change prescribing attitude of the physicians in King Chulalongkorn Memorial hospital.

References

1. Hospital Formulary March 1998.
2. Drug expenditure data of King Chulalongkorn Memorial hospital 1997-1998.

P15 A PHARMACOKINETIC STUDY FOR SINGLE ORAL DOSAGES OF FEXOFENADINE AT DIFFERENT PREPARATIONS (60, 120, AND 180 MG TABLETS) IN HEALTHY THAI SUBJECTS

Supornchai Kongpatanakul, Panya Khunawat, Suwat Wimolwattanapun, Pravit Akarasereenont, Adisak Wongkajornsilp, Pornpong Kingwattanakul, Piyapat Pongnarin

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

ABSTRACT

Fexofenadine hydrochloride is a nonsedative, selective H_1 -receptor antagonist that relieves allergic symptoms associated with histamine-mediated disorders such as allergic rhinitis and chronic urticaria. Pharmacokinetic study of orally administered 60, 120 and 180 mg dosages in 12 healthy Thai volunteers were performed using a randomized, single blinded, three-arm cross-over design. Plasma concentrations of fexofenadine HCl were assayed by LC-MS/MS method. All pharmacokinetic parameters were analyzed using a one-compartment model with first order kinetics and then examined for the difference among 3 doses of treatment using the three-way analysis of variance with 90% confidence interval. The mean peak plasma concentrations for subjects receiving 60, 120, and 180 mg fexofenadine were 249.19 ± 390.20 , 397.21 ± 195.51 and 571.83 ± 538.21 ng/mL respectively. AUCs were $1,343.66 \pm 718.70$, $3,177.87 \pm 1,407.32$ and $4,579.27 \pm 2,124.70$ ng.h/mL respectively. T_{max} 's were 1.79 ± 0.58 , 1.63 ± 0.64 and 1.92 ± 0.79 h respectively. C_{max} 's were 290.46 ± 390.02 , 443.10 ± 183.93 and 716.63 ± 506.18 ng/mL respectively. High variation in plasma drug concentrations after administering 180-mg dosage was observed and suggested that this oral dosage could generate plasma drug concentrations that came near zero-order elimination kinetics especially in the first few hours after the ingestion. The pharmacokinetic parameters that have a linear relationship with the studied doses were C_{max} and AUC. The parameters that were relatively constant included t_{max} , $t_{1/2}$, clearance and volume of distribution. No gender difference in all studied pharmacokinetic parameters of fexofenadine HCl was observed. No adverse drug reaction nor any significant change in vital signs, ECG (rate and QT_c intervals) was observed throughout the study. This study showed that a single oral dose of fexofenadine HCl at either 60, 120, or 180 mg was well tolerated and safe in Thai healthy volunteer.

P16 BIOEQUIVALENCE STUDY OF THE GENERIC CEFOTAXIME (CEFTARAN[®]) AND THE INNOVATOR PREPARATION (CLAFORAN[®]) IN HEALTHY THAI MALE VOLUNTEERS

Werawath Mahatthanatrakul¹, Benjamas Janchawee¹, Malinee Wongnawa¹, Wibool Ridditid¹, Suthep Jaruratsirikul²

¹*Department of Pharmacology, Faculty of Science,* ²*Department of Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Songkhla, Thailand 90112*

ABSTRACT

Cefotaxime is one of the most commonly used third generation cephalosporins against many gram negative aerobic bacteria. Recently, generic preparations of cefotaxime have been introduced into markets. Bioequivalence of the generic preparations and the innovator preparation has been questioned by medical doctors and the Food and Drug Administration(FDA) of Thailand. Therefore, the objective of this study was to investigate the bioequivalence of a generic preparation of cefotaxime(Ceftaran[®]), manufactured by the Thai Nakorn Patana Co. Ltd. (Bangkok, Thailand) and the innovator preparation (Claforan[®]), manufactured by the Hoechst AG, Frankfurt am Main, Germany in 12 healthy Thai male volunteers. The study was a randomised, double blind, two-period crossover study with a washout period of 7 days. Each volunteer received a single intramuscular dose(1 g.) of either the generic or innovator preparation during each visit. Serum concentrations of cefotaxime were determined by HPLC. No statistically significant difference was found in the AUC, C_{max} and T_{max} of both preparations. Both preparations fulfilled the bioequivalence criteria based on the 90% confidence intervals. In conclusion, the two preparations could be considered to be bioequivalent both the rate and extent of drug absorption into systemic circulation, suggesting that they would produce the same therapeutic results. However, comparative clinical studies should also be carried out further.

Acknowledgement : This study was supported by a grant from the Thai Nakorn Patana Co., Ltd., Bangkok, Thailand.

References :

1. Hwang TR, Drexler PG and Meyer MC. High-performance liquid chromatographic determination of ceftazidime in serum, urine and peritoneal dialysis fluid. *J Liq Chromatogr* 1984; 7: 979-87.

P17 PHARMACOKINETICS AND THE EFFECTS ON PSYCHOMOTOR PERFORMANCE OF CAFFEINE IN ENERGY DRINKS IN THAI HEALTHY VOLUNTEERS

Dumrongsak Pekthong¹, Kampon Sriwatanakul², Krongtong Yoovathaworn², Kittima Sriwathanakul²

¹*Faculty of Pharmaceutical Science, Naresuan University,* ²*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University,*

ABSTRACT

Caffeine is a widely consumed psychoactive substance found in a variety of beverages, foods, and medicines. In Thailand, the effects of caffeine on general health of laborers have been considered as one of the health problems. However, the safe limit of consumption per day is not generally well accepted. The purpose of this study was to determine the pharmacokinetic parameters of caffeine in popular energy drinks and its effects on psychomotor performance. The pharmacokinetic studies in 12 healthy male subjects indicated $C_{\max} = 5.45 \pm 0.57$ $\mu\text{g/ml}$, $T_{\max} = 0.92 \pm 0.39$ hr, $t_{1/2} = 4.57 \pm 0.37$ hr. AUC_{0-8} and $AUC_{0-\infty}$ values were 26.04 ± 4.28 and 38.94 ± 8.41 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, respectively. V_d was 0.60 ± 0.12 L/kg and CL was 1.53 ± 0.31 ml/min.kg. It was suggested that caffeine is rapidly absorbed and distributed throughout the body. It is also rapidly eliminated from the body. To investigate the effects of caffeine on psychomotor performance by determining changes over the pre-dose reaction time (RT) of the simple reaction time (SRT) and choice reaction time (CRT), another 12 subjects received placebo, 200 mg and 400 mg of caffeine in a crossover study. It was found that the administration of low dose of caffeine (200 mg) improved performance as the increment over the pre-dose values of SRT, 3CRT, 6CRT and 9CRT were significantly different from placebo ($p < 0.05$). High dose of caffeine (400 mg) produced less performance enhancement than that of the lower dose. The peak performance was observed around 1.5-2 hr with the lower dose, whereas the peak was generally observed between 0.5-1 hr with the higher dose of caffeine. About 65 % of subjects in this study complained of palpitation, nervousness and restlessness after taking 400 mg of caffeine, which none of the subject taking 200 mg of caffeine reported any adverse effects. The overall findings of the present study did not implicate the adverse effects of a single dose administration of 200 mg of caffeine containing in the popular energy drinks in the Thai healthy male subjects. It is reasonable to assume that the consumption of caffeine-containing beverages not exceeding 200 mg of caffeine per day should not pose a serious health risk to the Thai population at large. However, long term intake of caffeine should be rigorously assessed using well-controlled studies in order to determine the long-term effects of caffeine consumption on human health.

P18 CELECOXIB RESTORE ENDOTHELIAL FUNCTION IN HYPERCHOLESTEROLEMIC RABBITS

Laddawal Phivthong-ngam¹, Yupin Sanvarinda², Supath Srisawat², Supeenun Unchern², Udom Chantharaksri²

¹*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University,* ²*Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand*

ABSTRACT

Abnormalities in endothelium dependent arterial relaxation develop early in atherosclerosis/hypercholesterol. Prostaglandins and their metabolic precursors by cyclooxygenase enzyme (COX) are involved in the regulation of endothelial function and inflammatory process which is an important component of atherosclerotic plaque development. COX exists in two isoforms, COX-1 being responsible for physiological prostanoid synthesis, and COX-2 associated with proinflammatory cytokines. We investigated the effect of selective cox-2 inhibitor, celecoxib, on endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic rabbits. Rabbits were fed diet containing no additive (control), 1%cholesterol (cholesterol group) or 1% cholesterol with 30 mg/kg/day celecoxib (celecoxib group). After 12 weeks, endothelium-dependent vascular relaxations were assessed in isolate aortic rings and urinary nitrate excretions were assessed in 4 weeks interval. Acetylcholine- and ADP-mediated endothelium-dependent relaxations were significantly impaired in the cholesterol group, but preserved in the celecoxib group. Cholesterol feeding significantly reduced urinary nitrate excretion, urinary 6-keto PGF₂ and increased urinary 8-iso PGF excretion. Treatment with celecoxib has no effect on plasma total-, LDL-, or HDL-cholesterol and urinary nitrate excretion but significantly reduced urinary 8-iso PGF excretion and restored urinary 6-keto PGF₂ level to the control group. These data indicate that dietary treatment with selective COX-2 inhibitor, celecoxib, preserves endothelial vasodilator function in cholesterol-fed rabbits.

P19 ANTIOXIDATIVE EFFECTS OF PUERARIA MIRIFICA IN CHOLESTEROL-FED RABBITS

Piyanee Ratanachamnong¹, Amphawan Apisariyakul², Laddawal Phivthong-ngam³, Yupin Sanvarinda¹

¹Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok, Thailand, ²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiangmai University, ³Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

ABSTRACT

White Kwao Krua (*Pueraria mirifica*) is a thai rejuvenating folk medicine which contains many phytoestrogens including miroestrol, deoxymiroestrol and isoflavonoid group like kwakhurin, kwakhurin hydrate, daidzein, genistein which posses estrogenic-like activities. This study aimed to investigate the effect of White Kwao Krua on cholesterol level and the resistance of low density lipoprotein (LDL) to oxidation promoted by copper ion ex vivo in cholesterol-fed rabbits. Rabbits were fed diet containing no additive (control), 1% cholesterol (cholesterol group) or 1% cholesterol with 10 mg/kg/day extracted-White Kwao Krua (White Kwao Krua group) for 12 weeks. Plasma total cholesterol level (T-chol), LDL-cholesterol (LDL-chol), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-chol) and triglyceride were measured before treatment and every 4 weeks thereafter. White Kwao Krua reduced plasma T-chol (6% lower), LDL-chol (7% lower) and triglyceride (6% lower) significantly, but no altered HDL-chol level. Supplementation with White Kwao Krua significantly decreased the susceptibility of LDL to Cu^{2+} -mediated oxidation ex vivo by prolong the lag time from 121.8 ± 5.1 min in cholesterol group to 185.2 ± 3.5 min in White Kwao Krua group. The present studies indicate that dietary treatment with White Kwao Krua can improve blood lipid parameter in hypercholesterolemic rabbits and increase the oxidation resistance of LDL ex vivo.

Thai Journal of Pharmacology

Instruction for Authors

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

Manuscripts

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

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

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

Research articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Examples

Articles in journals

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

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

(2) Organisation as author

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

(3) No author given

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

(4) Volume with supplement

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

(5) Books and other monographs

5.1 Personal author(s)

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

5.2 Editor(s), compiler as author

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

5.3 Chapter in a book

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

5.4 Conference proceedings

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

(6) Dissertation

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

(7) In press

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

Reviews

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

Short communication

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

Manuscript submission

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

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

Copyright

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

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

วันที่

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า

ที่อยู่

..... โทรศัพท์

e-mail:

มีความประสงค์จะรับ วารสารเภสัชวิทยา ปีที่ ฉบับที่ เป็นต้นไป เป็นเวลา ปี

พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนบัตรในนาม “ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา”

ส่งจ่าย ป.ณ. ปทุมวัน เป็นจำนวนเงิน บาท มาเป็นค่าสนับสนุนการจัดทำวารสารด้วยแล้ว

ลงชื่อ.....

(.....)

หมายเหตุ อัตราค่าบอกรับวารสาร เภสัชวิทยา

1. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา
2. สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา
3. นิสิต/นักศึกษา (แสดงสำเนาบัตรประจำตัวนักศึกษา)

ไม่ต้องชำระค่าวารสาร

อัตราบอกรับปีละ 200 บาท (3 ฉบับ)

อัตราบอกรับปีละ 100 บาท (3 ฉบับ)

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่

วันที่ เดือน พ.ศ.

นาย

ข้าพเจ้า นาง ชื่อสกุล

นางสาว

อาชีพ ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยและ
ขอรับรองว่าจะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีที่จะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย

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

ลงชื่อผู้สมัคร

()

วันพฤหัสบดี ที่ 5 เมษายน 2544

07.00-08.30 ลงทะเบียนอบรมฟื้นฟูวิชาการ

08.30-09.00 พิธีเปิด โดย นพ. ประดิษฐ์ ประทีปะวณิช

การอบรมฟื้นฟูวิชาการ I เรื่อง “Contemporary Pain Management”

09.00-09.45 Basic Mechanisms of Pain นพ. ประวิทย์ อัครเสริณนท์

09.45-10.30 Current Trends in Pain Management พญ. วรณี เล็กประเสริฐ

10.30-10.45 พักรับประทานอาหารว่าง

10.45-11.30 Common Pain Behavior and Management นพ. ประดิษฐ์ ประทีปะวณิช

11.30-12.15 Palliative Care Concept นพ. เต็มศักดิ์ พึ่งรัมย์

12.15-13.00 พักรับประทานอาหารกลางวัน

13.00-13.45 Pain measurement for Pain Research Nurses ดร. สายพิน เกษมกิจวัฒนา

13.45-15.30 การอภิปรายหมู่

เรื่อง “Nurse Roles in Pain Management: Where are we now ?”

กุศลศรี ตอเลียบ, เจือกุล อโนธารมณ, ชูลีพร ลิมานุวัฒน์, ดร.ดรณี ชุมหวี

15.30-16.00น. อภิปรายและสรุปผลการประชุม

การอบรมฟื้นฟูวิชาการ II เรื่อง “A Basic Science & Clinical Update on Mechanisms of Pain”

9.000-12.00 Prof. Barry Sessle, BDS, MDS, Ph.D, FRSC.

The IASP President

Professor & Dean of Dentistry, Faculty of Dentistry,

Professor of Physiology, Faculty of Medicine, University of Toronto,

Ontario, CANADA

Prof. Allan Basbaum Ph.D

The IASP Visiting Professor

Professor & Chairman, Department of Anatomy, Department of Physiology

W.M. Keck Center for Integrative Neuroscience. University of California,

San Francisco, USA



Thai Pain Society
12th Annual Scientific Meeting:
Diversity in Pain Management
 3rd-5th April 2001
 Royal Golden Jubilee 50 Years Building
 Soi Soonvijai, New Petchaburi Rd. Bangkok

แบบฟอร์มลงทะเบียน

ชื่อภาษาอังกฤษ.....

(กรุณาเขียนด้วยตัวพิมพ์ใหญ่)

ชื่อภาษาไทย.....

(กรุณาเขียนตัวบรรจง)

คำนำหน้าชื่อ หรือ ตำแหน่ง

ต้องการให้เขียนป้ายชื่อว่า

(กรุณาเขียนตัวบรรจง)

ที่อยู่ที่ต้องการให้ติดต่อทางไปรษณีย์

.....

.....รหัสไปรษณีย์.....

โทรศัพท์.....แฟกซ์.....

อีเมลล์

ข้าพเจ้าต้องการลงทะเบียนประชุมวิชาการดังต่อไปนี้

- | | | |
|------------------------|-------------------|-----------|
| 1. ลงทะเบียนเต็ม 2 วัน | สมาชิกชมรมฯ | 1,000 บาท |
| | ไม่ใช่สมาชิกชมรมฯ | 1,200 บาท |

2. ลงทะเบียน 1 วัน วันที่.....เมษายน 2544

สมาชิกชมรมฯ 500 บาท

ไม่ใช่สมาชิกชมรมฯ 600 บาท

3. ลงทะเบียนประชุมเชิงปฏิบัติการ (เลือกได้เพียง 1 ข้อ)

Contemporary Pain Management for Nurse 1000 บาท

Basic Science & Clinical Update on Mechanisms of Pain 1000 บาท

4. ต้องการสมัครเป็นสมาชิกชมรมฯ 500 บาท

แบบใบสมัคร มาด้วย ไม่ได้แบบใบสมัครมาด้วย

ข้าพเจ้าได้แบบ.....ส่งจ่าย ชมรมการศึกษาเรื่อง

ความปวดแห่งประเทศไทย จำนวนรวมทั้งสิ้นบาท
 มาด้วยแล้ว

ลงชื่อ.....

วันที่

หมายเลข.....

หมายเหตุ อัตราค่าลงทะเบียนนี้เป็นอัตราพิเศษ เฉพาะคนไทย ซึ่งผู้ลงทะเบียนจะได้รับเอกสารประกอบการประชุม สามารถเข้าประชุมวิชาการในวันทีระบุ เช่นชมรมการแสดงผลงานทาง การแพทย์ อาหารกลางวัน และนำชากาแฟตามทีระบุในโปรแกรม
 *** ผู้ทีลงทะเบียนประชุมวิชาการและประชุมเชิงปฏิบัติการจะได้เอกสารประกอบการประชุม เพียงชุดเดียว

**** การลงทะเบียนในอัตรานี้จะไม่สามารถขอคืนค่าลงทะเบียนไม่ว่าด้วยเหตุใดๆ

ติดต่อขอลงทะเบียนหรือสอบถามข้อมูลเพิ่มเติมติดต่อได้ที่

คุณ นิภา ตั้งสมบุญ

หน่วยระงับปวด ภาควิชาวิสัญญีวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ถนนพหลโยธิน อ. บางกอกน้อย กทม 10700

โทร. 419-7842 , 4113713

e-mail: thaiiasp@hotmail.com

Home page-http://www.geocities.com/thaiiasp

แบบฟอร์มจองห้องพัก

ชื่อ

คำนำหน้าชื่อ / ชศ / ตำแหน่ง

ที่อยู่ที่สามารถติดต่อทางไปรษณีย์.....

.....

.....

.....รหัสไปรษณีย์.....

E-mail add.....

		จำนวนห้องพัก
Classic Place Hotel	ห้องเดี่ยว 800 บาท	
	ห้องคู่ 900 บาท	
Radisson Hotel	ห้องเดี่ยว 1200 บาท	
	ห้องคู่ 1500 บาท	

ได้แนบค่าจองห้องพัก จำนวน 1 คืน / ห้อง มาด้วยแล้ว

รวม บาท

กำหนดเข้าพักวันที่ถึงวัน.....

กำหนดออกจากที่พักวันที่.....ถึงวัน.....

ข้าพเจ้าได้รับทราบระเบียบการจองห้องพักแล้วว่า หากจะมีการยกเลิกจะต้องกระทำก่อนวันที่ 1 มีนาคม 2544 และจะได้รับค่าจองห้องพักเพียง 50 เปอร์เซ็นต์ของจำนวนที่จ่ายไว้เท่านั้น .

ลงชื่อ

วันที่

**ขอขอบคุณบริษัทที่ให้การสนับสนุน
การประชุมวิชาการประจำปีของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
21-23 มีนาคม 2544**

บริษัท ยู.ซี.บี (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัท สยามฟาร์มาซูติคอล จำกัด
บริษัท โอสดสภา จำกัด
บริษัท ไฟเซอร์ อินเตอร์เนชั่นแนล จำกัด แผนกเวชภัณฑ์
บริษัท บี.แอล.เอส.เทรดิ้ง จำกัด
มูลนิธิอานันทมหิดล
บริษัท Novartis (ประเทศไทย) จำกัด แผนกเวชภัณฑ์
บริษัท โคคา-โคล่า (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัท เนสท์เล่ (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัท แอสตราเซนเนกา (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัท เซอร์เวียร์ (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัท เครื่องดื่มกระดังงา จำกัด
บริษัท แจนเซน-ซีล็ก จำกัด
บริษัท ไทยนครพัฒนา จำกัด
บริษัท โรช (ประเทศไทย) จำกัด
บริษัท สิทธิพร แอสโซซิเอท จำกัด



ประกาศ

รับสมัครเข้าศึกษาต่อใน
หลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิต
 สาขาวิชาเภสัชวิทยา
 บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
 ประจำปีการศึกษา 2544

คุณสมบัติของผู้สมัคร

สำหรับผู้สำเร็จปริญญาตรี

1. สำเร็จปริญญาบัณฑิตในสาขาวิทยาศาสตร์ด้านสุขภาพ ชีวภาพ และเคมี จากสถาบันอุดมศึกษา
ที่ทบวงมหาวิทยาลัยรับรอง และได้รับเกียรตินิยม
2. คุณสมบัติอื่น ๆ เป็นไปตามประกาศซึ่งบัณฑิตวิทยาลัยจะประกาศให้ทราบเป็นปี ๆ ไป หรือ
คณะกรรมการบริหารหลักสูตรพิจารณาแล้ว เห็นสมควรให้มีสิทธิ์เข้าสมัครศึกษาได้

สำหรับผู้สำเร็จปริญญาโท

1. สำเร็จปริญญาโทในสาขาวิชาเภสัชวิทยา และสาขาวิทยาศาสตร์ชีวภาพอื่น ๆ
2. คุณสมบัติอื่น ๆ เป็นไปตามประกาศซึ่งบัณฑิตวิทยาลัยจะประกาศให้ทราบเป็นปี ๆ ไป หรือ
คณะกรรมการบริหารหลักสูตรพิจารณาแล้ว เห็นสมควรให้มีสิทธิ์เข้าสมัครศึกษาได้

ติดต่อขอรายละเอียดและข้อใบสมัคร ได้ที่บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

โทรศัพท์ 2183501-3506 ตั้งแต่วันที่ 16- 30 เมษายน 2544

ติดต่อขอรายละเอียดได้ที่ รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์ โทรศัพท์ 2189732

หรือทาง e-mail: supatrasri@hotmail.com

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

Advisory Executive Committee	Amnuay Thithapandha Chavane Tongroach Dhasanai Suriyachan Kanchana Ketsa-ard Methi Sanpanich Orapan Matungkasombat Pakdee Pothisiri Peerapol Euswas Prasan Dhumma-Upakorn Sumana Chompoothaweeep Sunan Rojanavipat Udom Chantrarak Sri Wanee Taweesap
President	Borpit Klangkalya
Pre-president	Srichan Pornjirasilp
Vice president	Surachai Unchern
Secretary General	Chainarong Cherdchu
Academy	Kittima Sriwattanakul
Treasurer	Nisamane Sayapan
Hospitality	Pornthip Supavilai
Editors	Supatra Srichairat
Register	Supeeche Wittayalerpanya
Committee	Chaicharn Sangdee Laddawal Phivthong-ngam Mathirut Mungthin Prapawadee Puapairoj Pravit Akarasereenont Warungkana Chidchuangchai

รายนามคณะกรรมการที่ปรึกษาและบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระประจำปี พ.ศ. 2543-2545

คณะกรรมการที่ปรึกษา

พล.ต.สุนันท์ โรจนวิภาต
รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด
ศ.ดร.อำนาจ ถิฐาพันธ์
รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุกรณ์
รศ.พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
รศ.พญ.สุนา ชมพูทวีป
รศ.นสพ.พีระพล อยู่สวัสดิ์
รศ.ดร.เมธี สรรพานิช
รศ.วณิ ทวีทรัพย์
รศ.ดร.ชวนี ทองโรจน์
ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา

อุปนายก

ผศ.ดร.สุรัชย์ อัญเชิญ

ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม

รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

เลขาธิการ

รศ.พ.อ.ดร.ชัยณรงค์ เชิดชู

ฝ่ายวิชาการ

รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล

เหรียญกษาปณ์

ผศ.พ.อ.หญิงนิสสามณี สัตยาบัน

ปฎิคม

รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล

บรรณาธิการวารสาร

รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

นายทะเบียน

รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

กรรมการกลาง

รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์

ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสรินนท์

ผศ.ทญ.วรางคณา ชิดช่วงชัย

ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวกองงาม

ผศ.พ.ท.ดร.มัทริทธิ์ มุ่งถิ่น

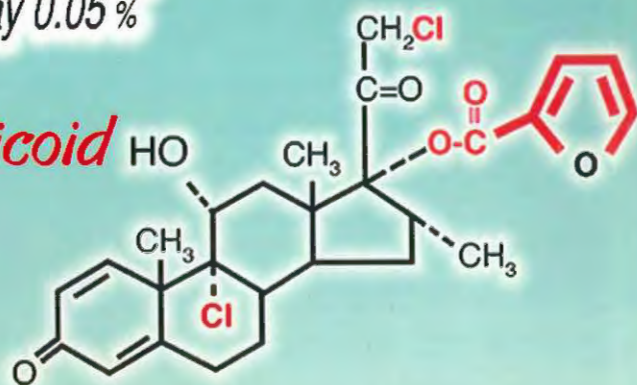
ONCE A DAY
Nasonex[®]



mometasone furoate monohydrate

Aqueous Nasal Spray 0.05 %

*A structurally unique glucocorticoid
designed to optimize
local anti-inflammatory
potency*



Rx
Nasonex
Nasal Spray, 50 mcg
Sig : 2 sprays per nostril
q.d.

Further information available on request



Schering-Plough Ltd.

10th fl. Maneeya Centre Building, 518/5 Ploenchit Road, Patumwan, Bangkok 10330 Tel. 254-4484-5, 254-8367, 254-8870-1 Fax 254-8367

ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ รศ. 681/2543