



Thai Journal of Pharmacology

www.phartherst.or.th

วารสารเภสัชวิทยา

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Contents

Editorial

Letter to editors

Research articles

Lipid peroxidation and tocopherol in blood of patient with parkinson's disease

An evaluation of prescription writing and rational prescribing in third-year medical students, Faculty of medicine, Chulalongkorn university

Reviews

Genetic polymorphism of cytochrome P4502C19

Omega-3 fatty acids : the implication in cardiovascular disease

New drugs

Zafirlukast: a cysteinyl leukotriene receptor antagonist for asthma

Gabapentin: in epilepsy and neuropathic pain

Lornoxicam : a new alternative of choice for effective analgesia

Short communication

Pharmacological digest

May-Aug 2000, Vol. 22, No. 2

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 Chompootawee

Supeechea Wittayalertpanya

Watcharee Limpanasitikul

Wittaya Tonsuwonnont

Yupin Sanvarinda

Manager Supeechea Wittayalertpanya

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

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

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

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 22, No. 2, May- Aug 2000

CONTENTS

97 EDITORIAL

99 LETTER TO EDITORS

RESEARCH ARTICLES

- 103 Lipid peroxidation and tocopherol in blood of patient with parkinson's disease
S Pinweha, J Suwantamee, J Dangdounjai, P Boongird, U Chantharaksri, P Kovitrapong, L Phivthong-ngam, Y Sanvarinda

- 115 An evaluation of prescription writing and rational prescribing in third-year medical students, faculty of medicine, chulalongkorn university
D Wangsaturaka, V Wiwanitkit

REVIEWS

- 121 Genetic polymorphism of cytochrome P4502C19
W Tassaneeyakul, A Tawalee, W Tassaneeyakul

- 137 Omega-3 fatty acids : the implication in cardiovascular disease
L Phivthong-ngam

NEW DRUGS

- 149 Zafirlukast: a cysteinyl leukotriene receptor antagonist for asthma
P Khunawat, V Wamanutjinda, S Huabprasert

- 159 Gabapentin: in epilepsy and neuropathic pain
C Suthisisang

- 167 Lornoxicam: a new alternative of choice for effective analgesia
N Satyapan

177 SHORT COMMUNICATION

Search engine for laboratory test in pharmacology

V Wiwanitkit, S Nitithamyong

183 PHARMACOLOGICAL DIGEST

**Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand
Executive Committee
2000-2001**

Advisory Executive Committee	Amnuay Thithapandha Chavane Tongroach Dhasanai Suriyachan Kanchana Ketsa-ard Methi Sanpanich Orapan Matungkasomhat Pakdee Pothisiri Peerapol Euswas Prasan Dhumma-Upakorn Sumana Chompoothaweeep Sunan Rojanavipat Udom Chantraraksri Wanee Taweessap
President	Borpit Klangkalya
Pre-president	Srichan Pornjirasilp
Vice president	Surachai Unchern
Secretary General	Orapin Ratanachan
Academy	Kittima Sriwattanakul
Treasurer	Nisamanee Sayapan
Hospitality	Pornthip Supavilai
Editors	Supatra Srichairat
Register	Supeecha Wittayalertpanya
Committee	Chaicharn Sangdee Laddawal Phivthong-ngam Mathirut Mungthin Prapawadee Puapairoj Pravit Akarasereenont Warungkana Chidchuangchai

EDITORIAL

Dear members and readers of the Thai Journal of Pharmacology,

Over the last two years 4 issues per year of the Thai Journal of Pharmacology were published. Three issues were released every 4 months and one processing of our annual meeting will be given to the members and participants who joined the meeting. The rest of them were sent to the libraries and members who could not attend the meeting after that. Good news for our members in the North-East of Thailand's is that the next annual meeting of the Pharmacological Society and Therapeutic of Thailand is planned to be held at KhonKaen province with co-operation of the Pharmacological Department of the Faculty of Medicine, KhonKaen University and the Pharmacological Society and Therapeutic of Thailand. During that time, more oral and poster presentation from our members are expected. That will make me happy since research articles are still in need. I may use this opportunity to call for paper again. The new coming issues are expected to be stressed on the pharmacological researches in phytomedicine. The drug discovery from natural product is fortunate trend in this era. My demand is limited to the scientific studies for discovering from our traditional knowledge and treasures from our natural products. Firstly, I want to express my opinion that there are very few published papers in the pharmacological literatures about the use of phytomedicine. Although, there are a lot of researches in this field, most of them are still in research reports, dissertations and senior projects of many institutes. The lack of scientific data causes the conflicting and contradictory of using some useful herbal medicines. Even the unsupported consumption and conclusion can also confuse the public. There are few published scientific researches which supporters can use in arguing for their usefulness, in conjunction with their either harmful or benign results. All of these arguments should be proved by us, the pharmacologist. One way to help our national policy in phytomedicine development is sending your works for publication now. There should be no more overlapped researches, more co-operation and decreasing in unnecessary task. Send us now your publication and thanks in advance.

Supatra Srichairat
Editor

บทบรรณาธิการ

เรียนท่านสมาชิกและท่านผู้อ่าน

กว่า 2 ปีมาแล้วที่ วารสารเภสัชวิทยาได้นำเสนอ 4 เล่มต่อปี โดยที่ 3 ฉบับจะออกทุก 4 เดือน และอีก 1 ฉบับจะเป็นฉบับของเอกสารประชุมวิชาการที่รวบรวมเนื้อหาจากการประชุมทางวิชาการประจำปีของสมาคมฯ เอกสารการประชุมวิชาการนี้จะแจกให้แก่สมาชิกและผู้เข้าร่วมประชุมวิชาการในวันนั้น ส่วนที่เหลือก็จะจัดส่งให้แก่ห้องสมุดและสมาชิกที่ไม่สามารถเข้าร่วมประชุมได้ ขว่ดีสำหรับสมาชิกที่อยู่ทางภาคตะวันออกเฉียงเหนือคือการประชุมประจำปีของสมาคมเภสัชวิทยากรวหน้าจะจัดขึ้นที่จังหวัดขอนแก่นโดยได้รับความร่วมมือเป็นอย่างดีจากภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ได้ตอบรับเป็นเจ้าภาพร่วมกับทางสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ช่วงเวลานั้นคาดว่าจะมีการนำเสนอผลงานวิชาการมากกว่าทุกปี ซึ่งคงทำให้ดิฉันมีความสุขมากขึ้นเพราะยังมีความต้องการงานนิพนธ์ต้นฉบับอยู่เสมอ ขอถือโอกาสนี้เชิญชวนท่านส่งผลงานของท่านอีกนะคะ ฉบับที่จะออกต่อไปนั้นคาดว่าจะให้ความสำคัญและเน้นงานวิจัยทางเภสัชวิทยาเกี่ยวกับสมุนไพร เฝอญ่โชคดีที่แนวโน้มของการแสวงหาหายาจากธรรมชาติได้หวนกลับมาเป็นที่นิยมอีกครั้ง ความต้องการของดิฉันก็คงจำกัดไว้กับงานวิจัยที่เป็นข้อพิสูจน์อย่างวิทยาศาสตร์จากภูมิปัญญาท้องถิ่นและชุมชนทรัพยากรจากธรรมชาติที่ให้มีมา ก่อนอื่นคงต้องบอกว่า มีการตีพิมพ์ที่เกี่ยวกับยาจากพืชในวรรณกรรมต่างๆทางเภสัชวิทยาอยู่น้อยมาก แม้ว่าจะมีงานวิจัยกันออกมาอย่างมากมาย แต่ส่วนใหญ่แล้วยังคงอยู่ในรูปแบบของรายงานวิจัย วิทยานิพนธ์หรือรายงานจากโครงการของนักศึกษาระดับปริญญาตรีของแต่ละสถาบัน การขาดข้อมูลทางวิทยาศาสตร์ที่เปิดเผยอย่างทั่วถึง ทำให้เกิดข้อโต้แย้งและการหักล้างกันในการใช้ยาสมุนไพรอย่างมากมาย แม้กระทั่งการคาดการณ์และบทสรุปที่ไม่สนับสนุนก็มีส่วนทำให้ประชาชนรู้สึกสับสน มีการศึกษาที่ลงตีพิมพ์แล้วน้อยมากที่ผู้สนับสนุนการใช้จะสามารถนำไปอ้างอิงเพื่อชี้แจงถึงคุณประโยชน์ รวมถึงอันตรายหรือผลที่ไม่เป็นภัยของพืชสมุนไพรนั้นๆ ข้อถกเถียงทั้งหลายควรได้รับการพิสูจน์โดยเรา นักเภสัชวิทยา วิธีหนึ่งที่จะช่วยให้นโยบายระดับชาติด้านพัฒนายาจากสมุนไพรก็คือ ส่งผลงานของท่านมาตีพิมพ์ในวารสารตั้งแต่นี้ จะได้ไม่ต้องมีงานวิจัยที่ซ้ำซ้อน มีความร่วมมือกันมากขึ้น และลดปริมาณงานวิจัยที่ไม่จำเป็นต้องทำลงได้ รับส่งผลงานของท่านมาได้เลยคะ และขอขอบพระคุณมาล่วงหน้า ณ ที่นี้

สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

บรรณาธิการ

LETTER TO EDITORS

สถานการณ์ของ Cisapride

เรียน บรรณาธิการ

จากวารสารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ฉบับที่แล้ว Jan-Apr 2000, Vol. 22, No. 1 ในคอลัมน์เดียวกันนี้ซึ่งมีเรื่องเกี่ยวกับ cisapride (Prepulsid®) นั้น ดิฉันใคร่ขอให้ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับเรื่องนี้

ขณะนี้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของประเทศไทยได้จัดยาตัวนี้ไว้ในกลุ่มยาควบคุมพิเศษ ซึ่งกำลังจะดำเนินการออกประกาศ และโรงพยาบาลจุฬาฯ ได้ควบคุมการใช้ยานี้โดยให้แพทย์เฉพาะทางระบบทางเดินอาหารเท่านั้นที่สามารถสั่งจ่ายยานี้ได้ คนส่วนใหญ่เข้าใจผิดคิดว่ายานี้ถูกถอนออกจากตลาดแล้วไม่มีให้ใช้ แท้จริงแล้วไม่ใช่ เนื่องจากมีเหตุผลของความจำเป็นที่ยังต้องคงยารานี้ไว้ โดยให้ใช้ cisapride ในกรณี GI motility disorder ที่ไม่สามารถใช้ยาอื่นได้ผล ไม่เหมือนกับ terfenadine ซึ่งเกิดกรณีแบบนี้เหมือนกันแต่ FDA สหรัฐอเมริกาถอนยา terfenadine ออกจากตลาดเลย อาจเนื่องมาจากมียาอื่นในกลุ่มที่ใช้แทนกันได้และมีการผลิตยารานี้ใหม่ที่เป็น active metabolite ของ terfenadine คือยา fexofenadine ขึ้นมาแทนแล้ว

จากรายงานของสหรัฐอเมริกา นับแต่ปี 1993 พบผู้ป่วย 341 ราย ที่มีอาการ ventricular arrhythmia และ 80 รายเสียชีวิต

จากการใช้ cisapride ข้อห้ามใช้ ข้อควรระวัง และคำเตือนต่างๆของ cisapride จึงต้องออกมา สหรัฐอเมริกาได้จัดโปรแกรมเพื่อควบคุมการใช้ยานี้ การเกิด arrhythmia แบบ Torsades de pointes หรือ polymorphic ventricular tachycardia มักจะเกิดขึ้นได้จากยาที่ทำให้คลื่นไฟฟ้าหัวใจส่วน QT interval นานขึ้น ผู้ป่วยจะเกิดอาการหมดสติจากการที่โลหิตไปเลี้ยงสมองไม่พอ (syncope) ถ้ารุนแรงอาจเกิด ventricular fibrillation เป็นเหตุถึงตายได้ ซึ่งเกิดได้ทั้งจากยาที่ใช้รักษาโรคหัวใจ ได้แก่ ยา antiarrhythmic กลุ่ม IA quinidine กลุ่ม III sotalol และยากลุ่มอื่น (non-cardiac drugs) ได้แก่ erythromycin, terfenadine, astemizole, haloperidol รวมทั้ง cisapride มีงานวิจัยพบว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นนี้เกี่ยวข้องกับกลายพันธุ์ของ K⁺ channel genes ของเซลล์หัวใจ มีผลเพิ่ม susceptibility ต่อยาในการกดกระแสไฟฟ้าของหัวใจ

การใช้ยาที่มีผล prolong QT ร่วมกัน จะเสริมฤทธิ์กันได้ (pharmacodynamic interaction) หรือใช้ยาที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ที่ทำลายยาเหล่านี้ ทำให้ระดับยาสูงขึ้นและมีฤทธิ์ prolong QT มากขึ้น (pharmacokinetic interaction) ทั้งหมดนี้เป็นอันตรายถึงตายได้ สำหรับ cisapride ยาที่มีผลยับยั้ง

เอนไซม์ CYP 3A4 จะมีผลเพิ่มระดับ cisapride ในเลือด ยากลุ่มต่างๆที่มีผลยับยั้งเอนไซม์ตัวนี้ได้กล่าวไว้แล้วในวารสารฉบับก่อน ซึ่งไม่ควรใช้ร่วมกับ cisapride นอกจากนี้ยังมี amiodarone, cimetidine, diltiazem, verapamil, grapefruit juice, isoniazid, metronidazole, quinine ที่ควรหลีกเลี่ยงในการใช้ร่วมกับ cisapride ข้อมูลเหล่านี้ควรเขียนไว้ในคำเตือน ของ cisapride อย่างละเอียดและควรติดตามผลการใช้ยานี้ อย่างสม่ำเสมอต่อไป

รศ.ภญ.สุพีชา วิทเลย์ปัญญา
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สถานการณ์ยา cisapride

เรียนบรรณาธิการ

สถานการณ์ล่าสุดของยา cisapride เป็นเรื่องที่น่าสนใจ การเปิดเผยข้อมูลข่าวสารที่เป็นอิสระ ครบถ้วน และถูกต้อง เป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการตัดสินใจในหลายระดับ ไม่ว่าจะเป็นเรื่องนโยบาย หรือสำหรับผู้ประกอบวิชาชีพที่เกี่ยวข้องกับการตัดสินใจสั่งจ่าย จ่ายยา และติดตามประเมินผลการใช้ยา ตลอดจนผู้ที่สนใจความรู้เรื่องยา ดิจนิจจึงขอเสนอข้อมูลการตัดสินใจขององค์กรควบคุมยาในประเทศต่าง ๆ ดังนี้

1. สหรัฐอเมริกา องค์การอาหารและยา (US-FDA) ได้ออก FDA Talk Paper ลงวันที่ 23/3/2543 เรื่องที่บริษัทแจนเซนหยุด

เอกสารอ้างอิง

1. Michalets EL, Williams CR. Drug interactions with cisapride : clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 2000 Jul; 39(1):49-75.
2. Drici MD, Barhanin J. Cardiac K⁺ channels and drug acquired long QT syndrome. *Therapie* 2000 ; 55 (1):185-93.
3. Richter JE. Cisapride : Limited access and alternatives. *Cleve Clin J Med* 2000 ; 67(7):471-2.

จำหน่ายยา cisapride ในสหรัฐอเมริกาตั้งแต่วันที่ 14 กรกฎาคม 2543 เนื่องจากพบปัญหาหัวใจเต้นผิดปกติจากการใช้ยาถึงขั้นเสียชีวิตในผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง โดยเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาต่อกันกับยาร่วม หรืออาการผิดปกติของผู้ป่วย และบริษัทได้ปรึกษากับ US-FDA แล้วว่าการที่ให้นานี้ในลักษณะ general US prescription นั้นก่อให้เกิดความเสี่ยงที่รับไม่ได้ ทั้งนี้บริษัทจะยังคงกระจายยาให้แก่ผู้ป่วยที่มีความจำเป็นทางด้านคลินิกตรงตามกติกาที่ระบุไว้ใน limited-access protocol และต้องมีการตรวจวินิจฉัยและติดตามการใช้ยาอย่างใกล้ชิด โดยบริษัทได้ออกจดหมาย (วันที่ 12/4/2543) ถึงผู้ให้บริการสุขภาพทุกคนอีกด้วย

2. บังคลาเทศ คณะกรรมการด้านเทคนิคขององค์การควบคุมยาได้ลงมติ ห้ามจำหน่าย

ยา cisapride ในช่วงต้นปี 2543 โดยเสนอให้ คณะกรรมการควบคุมยารับรองมตินี้ อย่างไรก็ตาม การตัดสินใจนี้มีผลกระทบเพียงกลุ่มยาสามัญ (generic drugs) เพราะไม่มียาของบริษัทต้นแบบขึ้นทะเบียนจำหน่ายในประเทศนี้

3. แคนาดา กระทรวงสาธารณสุขได้ออกประกาศเมื่อวันที่ 31/5/2543 ให้ถอนยา cisapride มีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 7 สิงหาคม 2543 เนื่องจากเกิดปัญหาต่อหัวใจ (heart complications) ในผู้ที่ใช้นี้ ที่แม้จะพบไม่มากนักแต่ก็รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต ผู้ป่วยสามารถใช้อื่นทดแทนได้ นอกจากบางรายที่ไม่ตอบสนองต่อยาอื่น จึงให้ได้รับยา cisapride ผ่านโครงการ Special Access Programme ซึ่งในกรณีนี้แพทย์ผู้สั่งใช้ยามีความรับผิดชอบที่จะเสนอเหตุผลความจำเป็นในการขอใช้ยา กระทรวงสาธารณสุขจึงจะพิจารณาเพื่ออนุญาตให้บริษัทผู้ผลิตจัดหามาให้ ทั้งนี้ บริษัทได้ระบุว่าจะจำกัดการกระจายยาให้แก่ผู้ที่มีความจำเป็นจริงๆ ที่ไม่มีทางเลือกอื่น หรือมีทางเลือกน้อยมาก และการขาดยาจะมีปัญหารุนแรงถึงชีวิต นอกจากนี้กระทรวงสาธารณสุขได้ส่งจดหมาย (วันที่ 30/5/2543) ถึงผู้ประกอบการวิชาชีพบริการด้านสุขภาพ แจ้งเรื่องการถอนยา cisapride จากตลาด และจะมีการทบทวนข้อมูลยาใหม่อีก

4. อังกฤษ คณะกรรมการด้านความปลอดภัยของยา (the Committee on Safety of Medicines หรือ CSM ซึ่งมีหน้าที่ตามกฎหมายในการขึ้นทะเบียนตำรับยา ติดตามความปลอดภัย และการถอนยา) ได้ลงมติให้ถอนยา cisapride จากตลาด มีผลบังคับใช้ตั้งแต่ 28 กรกฎาคม 2543 กรณีนี้เป็นการแขวน

(suspend) ทะเบียนตำรับยาจนกว่าจะมีประกาศเปลี่ยนแปลง โดย CSM ได้เสนอว่าผู้ป่วยทุกคนต้องหยุดยานี้ เพราะสามารถใช้ยาที่เป็นทางเลือกอื่นแทนได้ นอกจากนี้พบว่า การใช้ในเด็กทั้งที่ยังไม่มีการรับรองหรืออนุญาตสรรพคุณในเด็กอังกฤษ ซึ่งต้องมีการหยุดใช้เช่นกัน อย่างไรก็ตามหน่วยงานของประชาคมยุโรปกำลังทบทวนถึงความเสี่ยงและประโยชน์ที่ได้ โดยเฉพาะเรื่องข้อบ่งใช้ คาดว่า จะแล้วเสร็จในปี 2544 ซึ่งจะนำไปสู่การประเมินซ้ำในอังกฤษอีกครั้ง

5. ฝรั่งเศส ได้มีการติดตามการใช้ยาอย่างเข้มงวด และแก้ไขข้อมูลยา ตลอดจนการส่งจดหมายถึงผู้ประกอบการวิชาชีพหลายครั้ง ในช่วงปี 2538-2540 จากการประเมินยาซ้ำทำให้มีการจัดยา cisapride เป็นยาในบัญชี 1 ของ poisonous substances และมีการจำกัดข้อบ่งใช้ในผู้ใหญ่เหลือเพียงการรักษา symptomatic gastroparesis เมื่อพิสูจน์ได้ว่าใช้วิธีการรักษาอื่นไม่ได้ผล โดยประเมินว่าความเสี่ยงไม่คุ้มประโยชน์ใน GERD (Gastro-esophageal reflux disease) และ esophagitis ส่วนเด็กแรกเกิดจนถึง 3 ขวบนั้น เนื่องจากยังไม่มียาทดแทนจึงยังอนุญาตให้ใช้ในโรค Complicated gastro-esophageal reflux เช่นทำให้เกิด respiratory pathology, ulcerated esophagitis หรือ growth disorders ทั้งนี้ได้มีการปรับปรุงข้อมูลยาในหัตถ์ ข้อห้ามใช้ คำเตือน ข้อควรระวัง ปฏิกริยาต่อกันของยา และอาการข้างเคียง พร้อมทั้งบริษัทต้องส่งเอกสารให้แพทย์และเภสัชกรอีกครั้ง

6. เยอรมัน องค์การอาหารและยา (BfArM) ได้ออกคำสั่งพักการใช้ยา cisapride ทันทีเป็นเวลา 1 ปี และในเวลาเดียวกันได้ขอให้หน่วย

งาน European Medicine Evaluation Agency (EMA) ทำการประเมินซ้ำให้เป็นแนวปฏิบัติเดียวกันทั้งยุโรป ดังนั้นในช่วงที่มีการพักการใช้ cisapride นี้จะไม่มีการอนุญาตให้ใช้ยา cisapride ไม่ว่ากรณีใด ๆ ทำให้ปลอดภัยจากยาดังกล่าว และบริษัทผู้ผลิตก็มีโอกาสทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลและความปลอดภัย และเสนอข้อมูลล่าสุดเกี่ยวกับปัญหาการเดินของหัวใจผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับยา cisapride

7. ประเทศไทย คณะกรรมการยาเสพติดเมื่อวันที่ 29/6/2543 ให้ยา cisapride เป็นยาควบคุมพิเศษ จ่ายได้ในโรงพยาบาลเท่านั้น และมอบให้สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (อย.) พิจารณากำหนดแนวทางปฏิบัติในการติดตาม กำกับการใช้ยาและควบคุมการจำหน่ายยา แล้วนำเสนอคณะกรรมการยาปราบปราม พร้อมแจ้งคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาข้อมูลดังกล่าว ซึ่งคณะอนุกรรมการฯ ได้พิจารณาตัดออกจากบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว เมื่อวันที่ 8 สิงหาคม 2543

8. ประเทศอื่นๆ หลายประเทศได้มีการดำเนินการแก้ไขเปลี่ยนแปลงสถานภาพของยา cisapride เช่นถอนยา พักการใช้ เข้มงวดการกระจาย หรือแก้ไขข้อมูลยา

เอกสารอ้างอิง

1. Anon. (2000) Update on cisapride. *E-Drug Conference*. (issued date: 20/7/00).
2. Breckenridge A. (2000) Suspension of cisapride (Prepulsid) licences: Product withdrawal, Health Professional Letter from chairman of CSM (issued date: 19/7/00). <http://www.open.gov.uk/mca/csm/urgent.htm> (retrieved date: 29/8/00).
3. FDA (2000a) Retyped text by US-FDA of a letter (dated 12/4/00) from Janssen Pharmaceutica to healthcare provider on Propulsid. <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2000/propul1.htm> (retrieved date 31/8/00).
4. FDA (2000b) Janssen Pharmaceutical Stop Marketing Cisapride in the US-FDA Talk Paper T00-14 (dated 23/3/00). <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS01007.html> (retrieved date 31/8/00).
5. Health Canada (2000) Warning: Prepulsid® to be withdrawn as a result of cardiac complications (issued date: 31/5/00). http://www.hc-sc.gc.ca/english/archives/warnings/2000/2000_56e.htm (retrieved date 31/8/00).
6. Rahman S. (2000) Bangladesh: the pioneer regarding withdrawal of cisapride. *E-Drug Conference* (issued date: 26/4/00).

ผศ.ภญ.ดร. นียดา เกียรติยิ่งอังศุลี
ภาควิชาชีวเคมี คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

RESEARCH ARTICLES

LIPID PEROXIDATION AND TOCOPHEROL IN BLOOD OF PATIENT WITH PARKINSON'S DISEASE

Sirinthorn Pinweha¹, Jithanorm Suwantamee², Jeerawan Dangdounjai³, Prasert Boongird⁴, Udom Chantharaksi¹, Piyarat Kovitrapong⁵, Laddawal Phivthong-ngam⁶, Yupin Sanvarinda¹

¹Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, ²Department of Neuropsychiatry, Pramongkutlao Medical College, Royal Thai Army, ³Laboratory of Pathobiology, Chulabhorn Research Institute, ⁴Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, ⁵Neuro-Behavioral Biology Center, Institute of Science and Technology for Research and Development, Mahidol University, ⁶Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

ABSTRACT

Free radicals and oxidative stress have been suggested in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD). Free radicals exert their cytotoxic effect by peroxidation of lipid membrane resulting in the formation of malondialdehyde (MDA). This condition has been found to occur in the substantia nigra (SN). The present study was designed to investigate whether oxidative stress extended beyond the CNS. Therefore, the levels of lipid peroxidation and tocopherol in plasma and erythrocytes of the patients were measured. Twelve idiopathic PD patients with early or non-motor fluctuation (NF-PD), ten idiopathic patients with severe motor fluctuations (MF-PD), and seventeen age-matched healthy subjects (NM), were included in this study. The lipid peroxidation was determined by thiobarbituric acid test and reported as thiobarbituric acid reactive substance (TBARS), and the level of tocopherol was determined by HPLC. The results showed that the plasma TBARS was significantly increased in MF-PD patients compared to control group (0.721 ± 0.124 and 0.538 ± 0.124 nmol/ml respectively, $p < 0.05$) but not NF-PD group (0.662 ± 0.156 nmol/ml). There was no significant difference between NF-PD patients and control group. The erythrocyte susceptibility to hydrogen peroxide induced-oxidation, as well as the level of tocopherol in plasma and erythrocytes were not significantly different among the three groups. The correlation between ages of the patients, the duration of disease and those markers were not evident in this study, but there was positive relationship between severity of the disease manifested as motor fluctuation and plasma TBARS. Our finding clearly indicated that oxidative stress was present in systematic circulation of PD patients with severe motor fluctuations and it was tissue specific.

Keyword : Parkinson's disease, oxidative stress, lipid peroxidation , tocopherol,

Address correspondence and reprint requests to: Yupin Sanvarinda, Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

ปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมันและ tocopherol ในเลือดของผู้ป่วยปาร์กินสัน

สิรินธร พินเวหา¹, จิตนอม สุวรรณเดมย์², จีรพรรณ แดงดวงใจ³, ประเสริฐ บุญเกิด⁴, อุดม จันทารักษ์ศรี¹, ปิยรัตน์ โกวิทพงศ์⁵, ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม⁶, ยุพิน สังวรินทร์¹

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, ²ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า, ³ห้องปฏิบัติการพยาธิวิทยา สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์, ⁴ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี, ⁵โครงการวิจัยชีววิทยาระบบประสาทและพฤติกรรม สถาบันวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยมหิดล, ⁶ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

อนุมูลอิสระและภาวะเครียดออกซิเจนเป็นปัจจัยหนึ่งที่น่าไปสู่การเกิดพยาธิสภาพของโรคปาร์กินสัน ในสมองส่วน substantia nigra อนุมูลอิสระนำไปสู่การเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์ทำให้เกิดการสร้าง malondialdehyde การทดลองนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงภาวะเครียดออกซิเจนในระบบประสาทส่วนกลาง โดยติดตามระดับของการเกิดออกซิเดชันของไขมันและ tocopherol ในน้ำเลือดและเม็ดเลือดแดงของผู้ป่วยปาร์กินสัน อาสาสมัครที่เข้าร่วมในการศึกษาประกอบด้วย ผู้ป่วยปาร์กินสันที่ไม่ทราบสาเหตุมีอาการไม่รุนแรง ยังไม่ได้รับยาลีโวโดปาหรือได้รับยาลีโวโดปาและตอบสนองต่อยาดี (NF-PD) จำนวน 12 คน ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงได้รับยาลีโวโดปาและตอบสนองต่อยาลดลงหรือมีอาการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติอันเนื่องมาจากการใช้ยาลีโวโดปา (MF-PD) จำนวน 10 คน และอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีอายุใกล้เคียงกับผู้ป่วย (NM) จำนวน 17 คน ติดตามการเกิดออกซิเดชันของไขมันโดยวัดระดับสารที่ทำปฏิกิริยากับกรดไทโอบาพิทริก (TBARS) และวัดระดับสาร tocopherol โดยใช้ HPLC จากผลการทดลองพบว่า ในผู้ป่วยกลุ่ม MF-PD มีค่าของระดับ TBARS สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (NM) แต่ไม่พบความแตกต่างของค่าดังกล่าวระหว่างกลุ่มของ MF-PD และ NF-PD รวมทั้งระหว่างกลุ่ม NF-PD และกลุ่ม NM ระดับของ tocopherol ในน้ำเลือดและเม็ดเลือดแดงและโอกาสที่เม็ดเลือดแดงจะถูกออกซิเดชันโดยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ ไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 3 กลุ่ม มีความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคซึ่งบ่งชี้โดยความผิดปกติของการเคลื่อนไหวกับระดับ TBARS ในน้ำเลือด แต่ไม่พบความสัมพันธ์ใด ๆ ระหว่างอายุของผู้ป่วย, ระยะเวลาของการเกิดโรค กับตัวบ่งชี้ทุกค่า การศึกษาครั้งนี้ชี้ให้เห็นว่ามีภาวะเครียดออกซิเจนในระบบไหลเวียนของผู้ป่วยปาร์กินสันระยะรุนแรงที่มีความผิดปกติของการเคลื่อนไหวมาก โดยภาวะนี้พบจำเพาะเจาะจงในเนื้อเยื่อบางชนิด

คำสำคัญ: ปาร์กินสัน, ภาวะเครียดออกซิเจน, ปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมัน, tocopherol

INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder characterized mainly by a loss of nigrostriatal dopamine neuron¹. The causative factor responsible for the neuronal loss remains unknown. However, results from recent studies have demonstrated that oxidative stress could be a major cause of nigral cell death in PD²⁻⁴. It is assumed that the loss of nigral cells is a direct consequence of excessive oxidative stress due to an excess of generation or a defective removal of free radicals and reactive oxygen species (ROS). These ROS are normally generated in dopamine metabolism^{5,6} and able to react with polyunsaturated fatty acids of cell membrane, which ultimately destroy the cell membrane and neuron. Several experiments have demonstrated excessive concentrations of the lipid peroxidation products including malondialdehyde (MDA)⁷ lipid hydroperoxide⁸, and 4-hydroxynonenal⁹ in the postmortem substantia nigra (SN) of PD patients. Within the last few years, many lines of evidence demonstrated that oxidative stress also occurred in systemic circulation¹⁰⁻¹⁴. Most studies have reported an increase in the concentration of MDA in serum¹⁵, plasma and erythrocytes¹¹ of patients with PD, while, others reported dissimilar result¹⁶. The exact significance of these finding is unclear and still controversial. However, these have led some investigators to recommend treating patients with antioxidant tocopherol.

Alfa-tocopherol is the principal lipid soluble, chain breaking antioxidant and radical scavenger in human tissue¹⁷. It has been postulated that antioxidants may have a role in the prevention and/or management of PD¹⁸. However, alteration of tocopherol concentrations in the SN and serum of PD patients has not been reported^{19,20}. The Deprenyl and Tocopherol Antioxidant Therapy of Parkinson (DATATOP) trial demonstrated that tocopherol could not delay the disability associated with the need for levodopa therapy and could not lessened motor impairment in patients with early, otherwise untreated PD²¹.

Therefore, the purpose of this study is to investigate whether there is any difference in the degree of oxidative stress reflected as changes in the level of lipid peroxidation and tocopherol concentration occur in blood of patients with different severity stages of the Parkinson's disease.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

The experiments were performed on three groups of subjects, the idiopathic PD patients with non-motor fluctuation (NF), those with motor fluctuation (MF) and healthy subjects as control (NM). The diagnosis of parkinsonism was based on the presence of at least two or three cardinal features of PD, i.e. resting tremor, bradykinesia, and rigidity. The patients were not included in this study if the causes of the disease were identified. Twelve patients were in the early stage. They did not have clinically appreciable fluctuations in motor performance while receiving levodopa-carbidopa nor never been treated with levodopa or other dopaminergic agonists, and they were grouped as non-motor fluctuated Parkinson's disease (NF-PD). Ten patients manifested abnormal movements. These mobility complications occurred as predictable "wearing-off" fluctuations, unpredictable "on-off" fluctuations or dyskinesia, and they were grouped as motor fluctuated Parkinson's disease (MF-PD). Seventeen healthy and age matched normal volunteers were included as control group in the study. The protocol was reviewed and approved by The Committee in Human Rights Related to Human Experimentation of Mahidol University. All participants both healthy volunteers and PD patients understood the scope and objective of this study before giving the informed consents. They were interviewed comprehensively about their medical history and drug history and were asked not to take any medication or vitamin supplement, except their daily antiparkinsonian drug, at least 1 month before blood drawing. All patients and control subjects underwent a complete blood count (CBC) and serum chemistry profile study to confirm the absence of any clinically significant medical complication. PD patients were received a complete physical examination, evaluated by using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and determined the stage by using the Hoehn and Yahr scale²². The demographics of all subjects were shown in Table 1.

To obtain clinical CBC and blood chemistry profile data, fasting blood was drawn in the morning; and glucose, triglyceride, cholestrol, liver function and renal function were routinely analyzed by Department of Pathology, Ramathibodi Hospital. The blood

Table 1 Characteristics of subjects

Group	Male : Female	Age (years)	Age at onset (years)	Stage ^a	Dose of levodopa (mg/day)	Duration of (years)		
						PD	Tx	MF
NM (N=17)	7:10	56 ± 6 (42-60)	-	-	-	-	-	-
NF-PD (N=12)	9:3	55 ± 7 (41-66)	52 ± 8 (40-65)	1.33 (1-2)	220 ± 130 (100 - 450)	4 ± 3 (1-11)	2.91 ± 3.23 (0.17-11)	-
MF-PD (N=10)	8:2	60 ± 10 (48-75)	48 ± 9 (37-61)	3 (2-5)	628.75 ± 249 (400 - 1200)	13 ± 4 (8 - 20)	11.4 ± 4.14 (7-20)	4.63 ± 3.42 (0.33-10)

Values are expressed as mean ± SD. The numbers in parentheses indicate the range of values.

a = stage determined by Hoehn and Yahr scale ²²; NM = normal volunteer; NF = Parkinson's disease with non-motor fluctuation; MF = Parkinson's disease with motor fluctuation; PD = Parkinson's disease; Tx = treatment; MF = motor fluctuation

sample was centrifuged at 2500 x g for 15 minutes at 4° C. Plasma was removed and determined for the level of thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) and tocopherol. Erythrocytes were prepared and determined for the level of tocopherol and their susceptibility to hydrogen peroxide induced-oxidation.

Measurement of lipid peroxidation in plasma

The lipid peroxidation product in plasma was determined by thiobarbituric acid test (TBA test) and expressed as TBARS²³. One milliliter of sample or standard solution was mixed with 50 µl of 100 µM butyl hydroxy toluene (BHT), 1.0 ml of 10 % trichloroacetic acid, 0.5 ml of 5 mM EDTA, 0.5 ml of 8.1% sodium dodecyl sulfate and 1.5 ml of 0.6 % thiobarbituric acid. Control experiments were performed by using the same amount of normal saline solution instead of sample or standard solution. The reaction mixtures were well mixed and incubated in water bath at 90°C for 1 hour. After cooling, they were centrifuged at 2500 x g for 10 minutes. Supernatant was collected and transferred to a cuvette. The TBARS complex had characteristic fluorescence excitation and emission maxima at 515 nm and 553 nm, respectively. The fluorescence intensity of the product was determined at 553 nm by a

spectrofluorometer. 1,1,3,3 Tetra-ethoxypropane was used to serve as a standard.

Determination of tocopherol

Level of tocopherol in plasma was determined by a reverse phase high performance liquid chromatography (HPLC)²⁴. A NovaPak C18 (4 mm; 3.9 x 150 mm) column was used for the separation of tocopherol. The HPLC grade (100%) methanol was used as mobile phase. Flow rate was set at 1 ml/min and the pumping pressure was 1,000 psi. This condition was performed at ambient temperature. The fluorescence detector was operated at the wavelengths of excitation (295 nm) and emission (370 nm). A 500 µl of plasma was extracted with 1.0 ml of sodium dodecyl sulfate (0.1M), 2.0 ml of ethanol and 2.0 ml of hexane. The supernatant was collected and evaporated to dryness by nitrogen gas and redissolved in 500 µl of ethanol. Five µl aliquot of samples or standards was injected into the column.

Susceptibility to autoxidation of erythrocytes

Susceptibility to autoxidation of erythrocytes was determined by the procedure of Stocks et al.²⁵. Freshly withdrawn

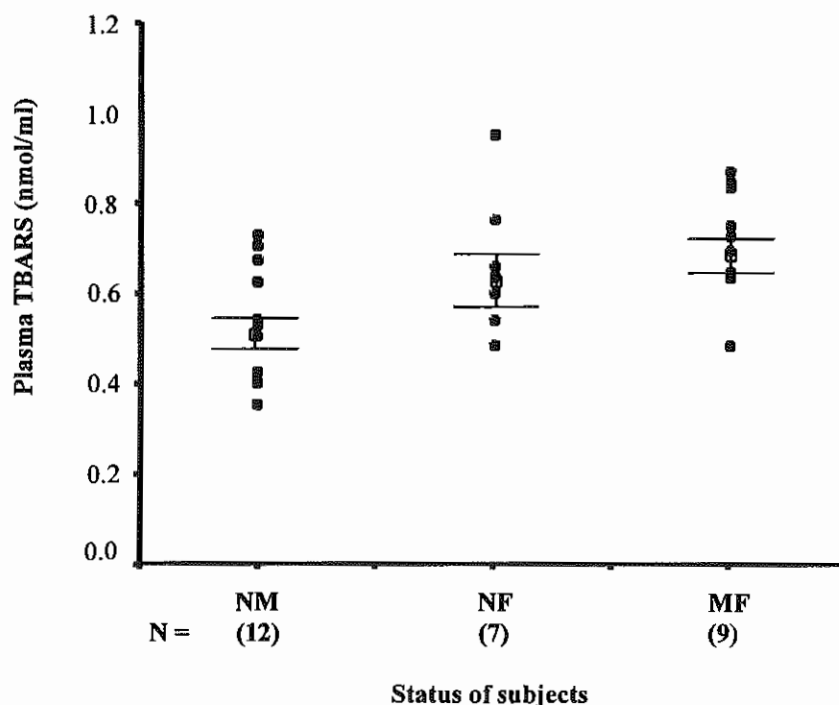


Figure 1 Plasma TBARS level in normal volunteers (NM) and Parkinson's disease patient with non motor fluctuation (NF) and with motor fluctuation (MF). Dots represent values of enzyme activity in individual subjects, bars indicate standard error of the means and squares are mean values. The difference between NM and MF-PD patients was significant ($P < 0.05$). Values in NF-PD patients were not significantly different from NM subjects.

heparinized blood was spun. The plasma was aspirated and replaced by an approximately equal volume of azide buffer. The cells were resuspended. Two ml cell suspension was diluted with 8 ml azide buffer and after mixing the cell suspension was spun. The supernatant and the remainder of the buffy coat were removed. Five ml of azide buffer was added to the packed cell and the cell suspension was mixed. The number of red blood cell in the suspension and hemoglobin was determined by H₃-Technicon cell analyzer. Three ml of this suspension was transferred to a glass boiling tube and equilibrated in a 37°C shaking water bath for 10 minutes. Three ml of 10 mM hydrogen peroxide solution was added by allowing the solution to run down the side of the tube (zero time). The mixture was then incubated at 37°C for 2 hr. 1,1,3,3, Tetraethoxypropane was used to serve as a standard.

MDA estimation and calculation

Three ml of the cell suspension was added to 2 ml TCA-arsenite solution. The mixture was spun for 10 minutes at 2500 x g and 3 ml of the supernatant was transferred to a centrifuge tube and 1 ml of TBA solution was added. The mixture was incubated for exactly 15 minutes in a boiling water bath in a closed system. The tube was cooled. The absorption of the mixture at 532 and 600 nm was measured by a recording spectrophotometer.

Statistical analysis

The data were analyzed by SPSS version 7.52 and expressed as mean \pm SD. Mann-Whitney U test was used to compare between normal and each group of PD patients. The association between two parameters was computed by Spearman's rank correlation test. P value ≤ 0.05 was considered as significant difference.

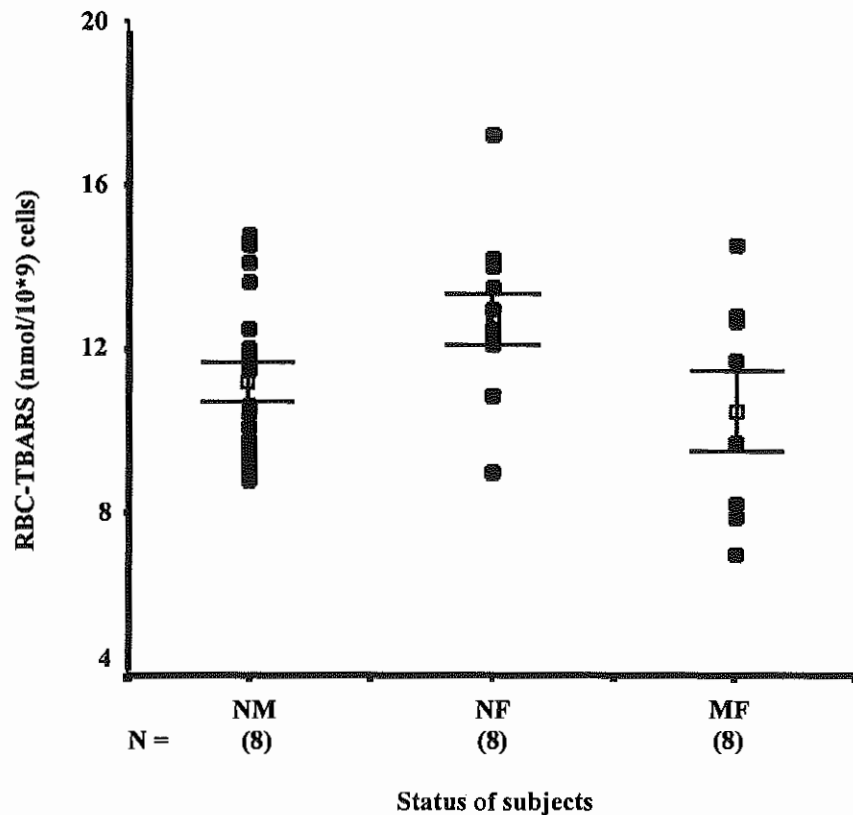


Figure 2 The levels of erythrocyte TBARS in normal volunteers (NM), Parkinson's disease patients with non-motor fluctuation (NF) and Parkinson's disease with motor fluctuation (MF). Dots represent values of erythrocytes TBARS levels in individual subjects, bars indicate standard error of the means, and squares are mean values. Values in both groups of patients were not significantly different from normal volunteers.

RESULT

Lipid peroxidation

The mean plasma level of TBARS was significantly higher in MF-PD group (0.72 ± 0.12 nmol/ml) compared to healthy subjects (0.54 ± 0.12 nmol/ml, $p < 0.05$, figure 1) but it was not significantly different from NF-PD group (0.66 ± 0.16 nmol/ml). There were no correlation between plasma TBARS and age of the subject (MF: $r = 0.117$, $p = 0.764$; NF: $r = 0$, $p = 1$; NM: $r = -0.035$, $p = 0.913$) or duration of disease in both groups of PD patients (MF: $r = 0.126$, $p = 0.747$; NF: $r = -0.400$, $p = 0.60$).

Erythrocyte susceptibility to autoxidation

There were no significant difference in erythrocyte susceptibility to autoxidation among three groups of subjects (NM = 11.262 ± 2.039 , NF = 12.828 ± 2.068 , MF-PD =

10.566 ± 2.764 nmol/10⁹ cells figure 2). No correlation was observed between the level of MDA and age of the subject (MF: $r = -0.548$, $p = 0.160$; NF: $r = 0.359$, $p = 0.382$; NM: $r = -0.129$, $p = 0.622$) or duration of the disease from all tested groups (MF: $r = -0.0132$, $p = 0.977$; NF: $r = 0.482$, $p = 0.227$).

The level of vitamin E in plasma and erythrocytes

There were no significant differences in the level of vitamin E in plasma among the three groups of subjects. (NM = 13.530 ± 2.658 , NF = 15.274 ± 7.933 , MF = 14.01 ± 7.389 μ g/ml, figure 3) and the level of vitamin E in erythrocyte (NM = 2.15 ± 0.471 , NF = 2.334 ± 1.779 , MF = 3.889 ± 2.067 μ g/g Hb, figure 4). There were no correlation between these parameters and age of subjects (plasma vitamin E -MF: $r = -0.084$, $p = 0.831$; NF: $r =$

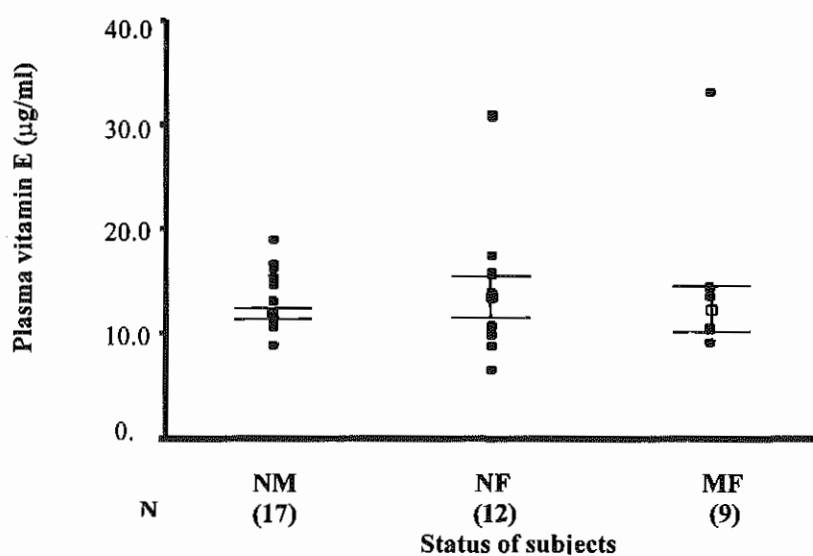


Figure 3 Plasma vitamin E levels in normal volunteers (NM), Parkinson's disease patients with non-motor fluctuation (NF) and Parkinson's disease with motor fluctuation (MF). Dots represent values of vitamin E levels in individual subjects, bars indicate standard error of the means and squares are mean values. Values in both groups of patients were not significantly different from normal volunteers.

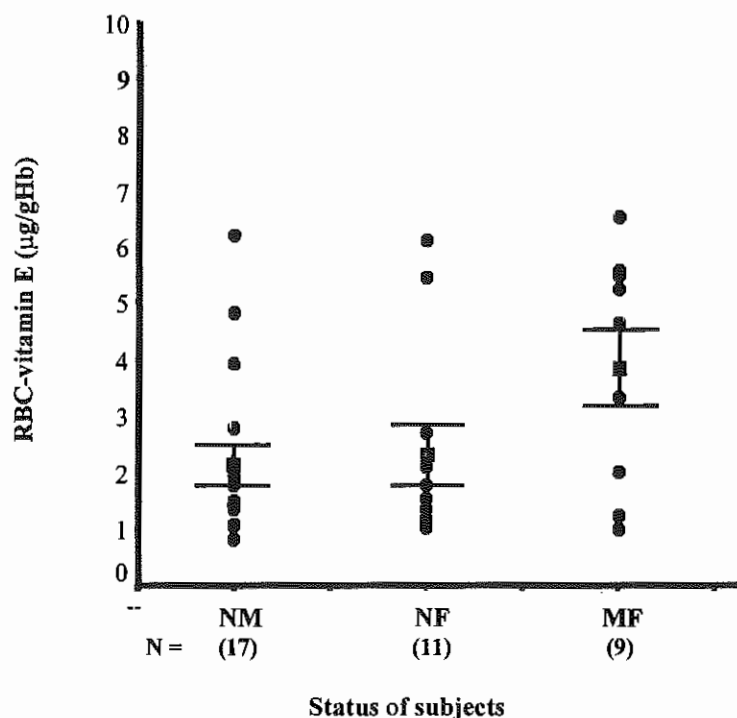


Figure 4 The levels of erythrocyte vitamin E in normal volunteers (NM), Parkinson's disease patients with non-motor fluctuation (NF) and Parkinson's disease with motor fluctuation (MF). Dots represent values of vitamin E levels in individual subjects, bars indicate standard error of the means, and squares are mean values. Values in both groups of patients were not significantly different from normal volunteers.

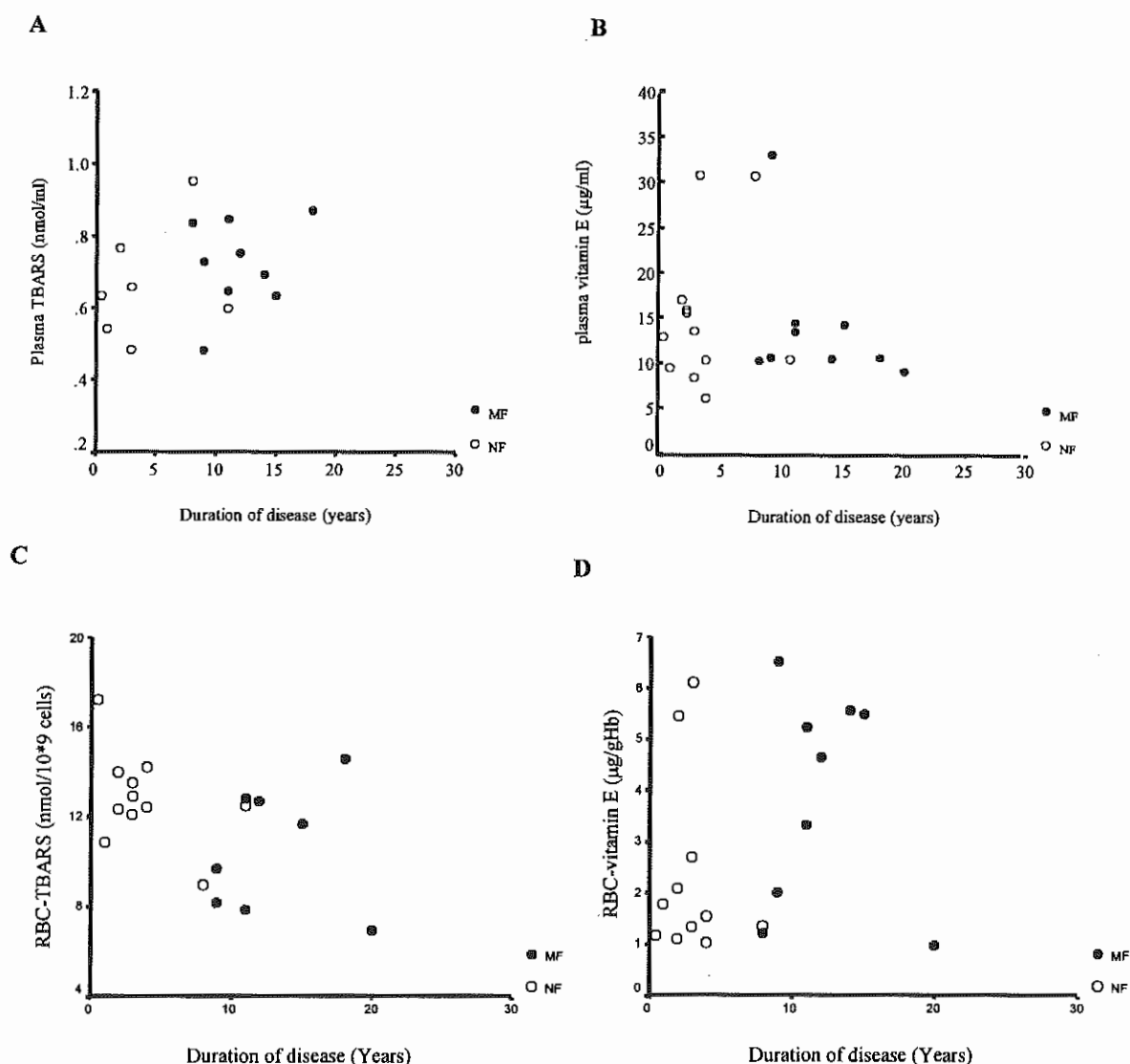


Figure 5 Relationship between oxidative markers and duration of disease in Parkinson's disease patients. The lack of correlation was observed in (A) plasma TBARS, (B) plasma vitamin E, (C) erythrocyte susceptibility to hydrogen peroxide, and (D) erythrocytes vitamin E. Closed circles represent values of enzyme activity in individual MF-PD patients and open circles represent values of enzyme activity in individual NF-PD patients.

-0.286, $p = 0.535$; NM: $r = 0.138$, $p = 0.596$; RBC-vitamin E - MF: $r = -0.008$, $p = 0.983$; NF: $r = 0.338$, $p = 0.309$ or duration of disease in both groups of PD patients (plasma vitamin E - MF: $r = 0.193$, $p = 0.618$; NF: $r = 0.236$, $p = 0.610$, RBC- vitamin E MF: $r = 0.050$, $p = 0.897$; NF: $r = -0.088$, $p = 0.797$).

DISCUSSION

Our data demonstrated that the plasma TBARS was significantly increased in MF-PD patients but not in NF-PD patients compared to NM group. Oxidative stress has long been known to cause lipid peroxidation

which is associated with pathophysiological events in a variety of diseases. It has been postulated that free radicals and aldehydes generated during the process may be responsible for these effects because of their ability to damage cellular membrane protein and DNA²⁶. TBARS is commonly recognized as a marker of lipid peroxidation²⁷. The significant increase in plasma TBARS in MF-PD patients suggest a marked increase in oxidative stress in late complicate of the disease. The motor abnormalities represent the decreased striatal storage of dopamine due to drastic loss of dopaminergic nerve terminals²⁸. Parkinsonism begins to appear when striatal dopamine concentrations are reduced by 80%²⁹, and a more severe state of disease is associated with a 90 to 98 % reduction in striatal dopamine^{29,30}.

The result of this study not only support the association of oxidative stress in pathogenesis of this disease but also suggest that in the late stage the oxidative marker can be detected in peripheral tissues, since significant increase in the level of TBARS is found in blood of PD patients with motor fluctuation. These can be implied that lipid peroxidation product occurring during PD period accumulated in plasma. The study in cell culture demonstrated that MDA was extensively bound to serum albumin presented in the media³¹. Thus, it seems to be possible that this event may also occur in plasma.

It has been demonstrated that the levels of blood lipid peroxide in the elderly were significantly higher than in the young group³². However, the data of our study showed no correlation between the levels of TBARS and ages of the patients or duration of the disease. Since the ages of the patients enrolled in this study are between 41-66 and 48-75 years old in NF-PD and MF-PD, respectively, it may not be possible to reveal any significant difference in their physiological functions in these age ranges unless greater number of patients are enrolled.

The present data are in substantial agreement with many other studies^{7,8,15,16}. However, Ahlskog et al¹⁶ reported no significant difference in mean serum TBARS in levodopa treated and untreated patients with PD, compared to normal control. The discrepancies may be due to the difference in patient selection. In our experiment, we classified PD patients as NF-PD and MF-PD, according to the degree of disease severity.

Since aldehyde which occurs as a product of oxidative damage is a causative agent in certain pathological conditions²⁷, therefore, the importance of antioxidant defense system in protecting biological tissue against ROS mediated peroxidation has promoted investigation into the prophylactic use of high dose antioxidant supplement³³.

Vitamin E plays an important role as an antioxidant for unsaturated lipids and in maintaining the integrity and stability of biologic membrane^{34,35}. Our result showed that the levels of vitamin E in plasma and erythrocyte were not significantly different in both groups of PD patients when compared to controls. These findings are consistent to previous report³⁶⁻³⁸. The relationship between PD and plasma vitamin E concentration remains unclear. Some authors, based on a retrospective interview study, have suggested that PD patients in early life might have taken food with lower vitamin E content than did controls³⁹. These studies might be unreliable because the interviews were retrospective, covering a long period of time and only a few of the investigated foodstuffs differed significantly between PD and control groups. However, the study of the levels of vitamin E in brains of PD showed that they were not altered from normal level¹⁹.

The results from multicenter controlled clinical trial involving 800 patients receiving vitamin E either with placebo or with selegiline (a monoamine oxidase type B inhibitor) have been reported²¹. No beneficial effects of vitamin E were found and there appeared to be no interaction between vitamin E and selegiline. The failure of vitamin E to influence the progression of PD in this study does not necessarily mean that antioxidant is not effective. Vitamin E is a secondary antioxidant that halts the chain reaction of lipid peroxidation and may be less effective than primary antioxidant that prevent the formation of ROS and the initiation of lipid peroxidation.

Fahn⁴⁰ reported preliminary data that the use of high doses of vitamin E (3,200 IU/d) together with vitamin C (3,000 mg/d) may delay the need for levodopa by 2 to 6 years. This may not be attributable to vitamin E alone, since vitamin C promotes the reformation of vitamin E from vitamin E radical and it also possesses antioxidant activity⁴¹. In addition, glutathione can regenerate vitamin C^{42,43}. Therefore, although vitamin E may scavenge free radicals, its level is preserved at the expense of other

plasma TBARS as systemic manifestation of oxidative marker for the disease. The severity of the disease and tissue specificity also has some impacts on this marker.

REFERENCES

1. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London : Sherwood, Neely and Jones, 1817.
2. Olanow CW, Arendash G. Metals and free radicals in neurodegeneration. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 548-58.
3. Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47(Suppl 3): S161-70.
4. Olanow CW, Tatton WG. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 123-44.
5. Mizuno Y, Ikebe SI, Hattori N, et al. Etiology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, editors. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. 1st ed. New York : McGraw-Hill, 1997 : 161-82.
6. Hastings TG, Lewis DA, Zigmond MJ. Role of oxidation in the neurotoxic effects of intrastriatal dopamine injections. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1956-61.
7. Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, et al. Basal lipid peroxidation in substantia nigra is increased in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1989; 52: 381-9.
8. Dexter DT, Holly AE, Flitter Wd, et al. Increased levels of lipid hydroperoxides in the parkinsonian substantia nigra : An HPLC and ESR study. *Mov Disord* 1994; 9: 92-7.
9. Yoritaka A, Hattori N, Uchida K, et al. Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal, protein adducts in Parkinson's disease. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93: 2696-713.
10. Poirier J, Barbeau A. Erythrocyte antioxidant activity in human patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1987; 75 :345-8.
11. Kilinc A, Yalcin AS, Yalcin D, et al. Increased erythrocyte susceptibility to lipid peroxidation in human Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1988; 87: 307-10.
12. Johannsen P, Velandar G, Mai J, et al. Glutathione peroxidase in early and advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54 :679-82.
13. Urakami K, Sano K, Matsushima E, et al. Decreased superoxide dismutase activity in erythrocyte in Parkinson's disease. *Jpn J Psychiatr Neurol* 1992; 46 :933-6.
14. Kushleika J, Checkoway H. Selegiline and lymphocyte superoxide dismutase activities in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 378-81.
15. Kalra J, Rajput AH, Mantha SV, et al. Serum antioxidant activity in Parkinson's disease. *Mol Cell Biochem* 1992; 110: 165-8.
16. Ahlskog JE, Uitti RJ, Low PA, et al. No evidence for systemic oxidant stress in Parkinson's or Alzheimer's disease. *Mov Disord* 1995; 10: 566-73.
17. Weber P, Bendich A, Machlin LJ. Vitamin E and human health: Rationale for determining recommended intake levels. *Nutrition* 1997; 13: 450-60.
18. Grims JD, Hassan MN, Thakar J. Antioxidant therapy in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987; 14: 483-87.
19. Dexter DT, Ward RJ, Wells FR. Alpha-tocopherol levels in brain are not altered in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992; 32: 591-93.
20. Fernandez-calle P, Monila JA, Jimenez-Jimenez FJ, et al. Serum levels of alpha-tocopherol (tocopherol) in Parkinson's disease. *Neurology* 1992; 42: 1064-66.
21. Parkinson Study Group. Effect of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in the early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 176-83.
22. Hoehn MM and Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17 : 427-42.
23. Esterbauer H, Cheeseman KH. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. In Packer L, Glazer AN, editors. *Methods in Enzymology: Oxygen Radicals in Biological Systems Part B*:

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank Dr. Yupin Sangkum, Prasat Neurological Institute for support with respect to the recruitment of some patients.

- products: Malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. In Packer L, Glazer AN, editors. *Methods in Enzymology: Oxygen Radicals in Biological Systems Part B: Oxygen Radicals and Antioxidants*. California Academic Press 1990; 186: 407-200.
24. Zaspel BJ. Determination of alpha-tocopherol in tissues and plasma by high performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1983; 15: 137-40.
25. Stocks J, Offerman EL, Model CB, et al. The susceptibility to autoxidation of human red cell lipids in health and disease. *Brit J Haematol* 1972; 23: 712-24.
26. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 81-128.
27. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41: 1819-28.
28. Wooten GF. Neurochemistry and neuropharmacology of Parkinson's disease. In : Watts RL, Koller WC, editors. *Movement Disorders: Neurologic Principles and Practice*. 1st ed. New York: McGraw-Hill; 1997; 153- 69.
29. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington: Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973; 20: 415-55.
30. Rinne UK, Sonninen U. Brain catecholamines and their metabolites in parkinsonian patients. *Arch Neurol* 1973; 28: 107-110.
31. Bird RP, Draper HH. Uptake and oxidation of malonaldehyde by cultured mammalian cells. *Lipids* 1982 ;17: 519-23.
32. Tokunaga K, Kanno K, Ochi M, et al. Lipid peroxide and antioxidants in the elderly. *Rinsho Byori* 1998; 46 :783-9.
33. Horwitt MK. Data supporting supplementation of human with vitamin E. *J Nutr*.1991; 121: 424-9.
34. Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidant of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
35. Grimes JD, Hassan MN, Thakar J. Antioxidant therapy in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1987; 14 (Suppl): 483-7.
36. King D, Playfer JR, Roberts NB. Concentrations of vitamins A, C and E in elderly patients with Parkinson's disease. *Postgrad Med J* 1992; 68: 634-7.
37. Federico A, Battisti C, Formichi P, et al. Plasma levels of vitamin E in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Suppl)* 1995; 45: 267-70.
38. Foy CJ, Passmore AP, Vahidassr MD, et al. Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *QJM* 1999; 92: 39-45.
39. Golbe LI, Farrell TM, Davis PH. Case-control study of early life dietary factors in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1998; 45: 1350-3.
40. Fahn S. The endogenous toxin hypothesis of the etiology of Parkinson's disease and a pilot trial of high dosage antioxidant in an attempt to slow the progression of the illness. *Ann NY Acad Sci* 1989; 570: 186-96.
41. Divakaran P, Wiggins RC. Tocopherol in brain metabolism and disease : A review. *Metab Brain Dis* 1987; 2: 1-16.
42. Meister A. Glutathione-ascorbic acid antioxidant system in animals. *J Biol Chem* 1994; 269: 9397-400.
43. May JM, Qu ZC, Whitesell RR, et al. Ascorbate recycling in human erythrocytes: Role of GSH in reducing dehydroascorbate. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 543-51.

เรื่องของยา

การค้นพบยาคลายกังวล

รศ.พ.อ.บพิตร กลางกล้า

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

การค้นพบยา chlordiazepoxide (CDX) ในปี ค.ศ.1957-1960 เป็นอีกตัวอย่างหนึ่งของการพบโดยบังเอิญหรือต้องอาศัยโชคช่วย ได้นำไปสู่การสังเคราะห์ diazepam และยาตัวอื่นๆในกลุ่มเดียวกันนี้อีกจำนวนมาก ซึ่งกลายเป็นยากลุ่มที่มีการใช้อย่างกว้างขวางมากที่สุดมาจนถึงปัจจุบัน ความเป็นมาของการค้นพบ CDX จึงนับเป็นเรื่องที่น่าสนใจ

ในปีค.ศ.1933 L.H.Sternback สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาเอกทางเคมีจากมหาวิทยาลัย Cracow ประเทศโปแลนด์ หลังจากนั้นได้รับทุนของรัฐบาลโปแลนด์ไปศึกษาในงานวิจัยที่สถาบันวิจัยเทคโนโลยีในประเทศสวิตเซอร์แลนด์ เมื่อเกิดสงครามโลกครั้งที่ 2 ขึ้น เขาไม่สามารถเดินทางกลับไปโปแลนด์ได้ จึงอยู่ต่อและได้งานทำที่บริษัทโรช เมืองบาเซล สวิตเซอร์แลนด์ ต่อมาประมาณปี ค.ศ.1944 จึงได้ย้ายไปทำงานกับบริษัทโรช ที่เมืองนัทเลย์ นิวเจอร์ซี สหรัฐอเมริกา

ระหว่างที่ทำงานให้บริษัทโรช อเมริกาประมาณ 10 ปีนั้น Sternback ประสบความสำเร็จในการสังเคราะห์ยาได้หลายกลุ่ม แต่ภายหลังการค้นพบคลอโรโพรมาซีน ในปี ค.ศ.1952 (ดูในวารสารเภสัชวิทยานับที่ May-Aug 2000 22(1)) ความสนใจของบริษัทยาต่างๆ คือการหายาที่มีผลทางจิตประสาท ทางบริษัทโรช มีนโยบายให้หายากลุ่มใหม่ที่มีสูตรโครงสร้างต่างไปจากกลุ่ม barbiturates, meprobamate และคลอโรโพรมาซีน ที่มีการใช้อยู่แล้วในเวลานั้น

แนวทางที่ Sternback ใช้เพื่อหายากลุ่มใหม่คือนำสารเคมีกลุ่มต่างๆ ที่เคยสังเคราะห์เมื่อสมัยศึกษาปริญญาเอกมาส่งทดสอบหาผลต่อสมอง หนึ่งในสารเหล่านั้นคือกลุ่มสีที่มีสูตรโครงสร้างเป็น benzoxa-diazepines ผลการทดสอบสารหลายสิบชนิดไม่พบผลที่น่าพอใจ จนในปี 1957 Sternback ได้รับคำสั่งให้ยุติโครงการนี้ และให้หาความสะอาดห้องแล็บที่เต็มไปด้วยพลาสติกและบีกเกอร์ที่มีสารเคมีเก่าๆ ค้างอยู่ มี

(ต่อหน้า 148)

AN EVALUATION OF PRESCRIPTION WRITING AND RATIONAL PRESCRIBING IN THIRD-YEAR MEDICAL STUDENTS, FACULTY OF MEDICINE, CHULALONGKORN UNIVERSITY

Danai Wangsaturaka¹, Viroj Wiwanitkit²

¹Department of Pharmacology, ² Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

ABSTRACT

The main objective of this research is to study prescription writing and rational prescribing by third-year medical students, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University. This study was designed as a cross-sectional descriptive study. Five case scenarios were presented to 174 third-year medical students who had to prescribe a rational drug for each patient. Prescription forms were marked, then the knowledge scores were recorded and analyzed using descriptive statistical method. Most subjects' knowledge scores could be classified at the level of 'fair'. Only one quarter of all subjects acquired 'high knowledge' scores. The issue is to consider how to enhance their competencies in prescription writing and rational prescribing. Further detailed research study is recommended in assessment in the clinical years of students' competency in prescribing for each group of drugs.

Key words: prescription writing, rational prescribing, knowledge score, medical student, competency

Address correspondence and reprint requests to: Viroj Wiwanitkit, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Rama 4 Road, Bangkok 10330, Thailand.

การประเมินการเขียนใบสั่งยาและการสั่งใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล ในกลุ่มนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 3 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

दनय ररसुतुक¹, वरररन ववरनरररर²

¹ ภาคवररภาสัवररयर, ² ภาคवररवररसरสตรัसरสुतर คณะแพทยसरสตร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กทม. 10330

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษานี้เพื่อศึกษาการเขียนใบสั่งยาและการสั่งใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลโดยนิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 3 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยได้ดำเนินการวิจัยแบบการศึกษาเชิงพรรณนาแบบตัดขวาง โดยได้กำหนดให้นิสิตแพทย์ชั้นปีที่ 3 จำนวน 174 คนสั่งยาอย่างสมเหตุสมผลให้กับ 5 กรณีศึกษา นำใบสั่งยามาตรวจให้คะแนน บันทึกและวิเคราะห์ประเมินความรู้ด้วยวิธีทางสถิติเชิงพรรณนา ผลการศึกษาพบว่าประเมินความรู้ของนิสิตแพทย์ส่วนใหญ่สามารถจำแนกอยู่ในเกณฑ์ปานกลาง มีเพียง 1 ใน 4 ของนิสิตแพทย์ที่มีประเมินความรู้อยู่ในเกณฑ์ดี ประเด็นสำคัญที่จะต้องพิจารณาคือจะพัฒนาความสามารถของนิสิตแพทย์ในการเขียนใบสั่งยาและการสั่งใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลได้อย่างไร ทั้งนี้ควรมีการศึกษาในรายละเอียดเกี่ยวกับการสั่งใช้ยาแต่ละกลุ่มของนิสิตแพทย์ในชั้นคลินิกต่อไป

คำสำคัญ: การเขียนใบสั่งยา, การสั่งใช้ยาอย่างสมเหตุสมผล, ประเมินความรู้, นิสิตแพทย์, ความสามารถ

INTRODUCTOIN

A prescription is a written instruction which is issued by a doctor, and which enables a pharmacist to prepare medicines for patients¹. Accurate communication with the pharmacist is essential if the patient is to receive the prescribed medicinal drugs². Although a prescription can be considered as a letter with many important messages, there are still possibilities for errors, which frequently occur as a result of illegible handwriting¹. However, the doctor who, although prescribing drugs in legible handwriting and not causing any errors in prescription writing, may still be considered as an irrational prescriber. There are three dimensions in which basic knowledge is needed for rational prescribing: the disease, the patient and the drug³. Pisonthi⁴ has proposed 11 steps for promoting a rational use of drugs. These are: consideration for indication, efficacy, risk, cost, prescription writing, patient compliance, patient education, patient acceptance, appointment for follow up, result of treatment and conclusion of treatment.

Irrational prescribing is a global problem. In teaching hospitals, which are expected to be role models for students, there are a lot of studies showing the inappropriate use of antibiotics⁵. Moreover, there are a number of reports about irrational prescribing. These include polypharmacy, unnecessarily expensive medication and the use of drugs that are not related to the diagnosis⁵.

Since medical students in the Faculty of Medicine of Chulalongkorn University have been taught how to write prescriptions with minimum errors and how to prescribe drug rationally when they were third-year medical students, an evaluation of prescription writing and rational prescribing was done to ensure their competencies after completing the subject of pharmacology at the end of third year.

MATERIALS AND METHOD

A cross-sectional descriptive study was designed for this pilot test. The sample included all 174 third-year medical students of the 1998 class. Respondents were surveyed at

the end of Block Degeneration and Diseases of Aging 1998. This was the last session of teaching and learning in the subject of pharmacology in that academic year.

As a part of the summative evaluation, 5 short case scenarios (diagram 1A) with a drug list (diagram 1C) were presented to the subjects. Each subject had to choose the most appropriate drug for each scenario and prescribe it correctly using a standard prescription form. The prescription forms were then marked and double-checked using answer keys which had been provided (diagram 1B). Knowledge scores were recorded and analyzed using descriptive statistical method.

RESULTS

There were 91 female and 83 male subjects. The males' average score was 24.58 of 35 (SD = 5.65) and females' score was 23.28 of 35 (SD = 5.76). The scores were classified by modified criteria of the Ministry of Education (0-49 %: Low; 50-79 %: Fair; and 80 % upwards: high). The classification revealed that knowledge scores of 59.77 % of total subjects could obtain the level of 'fair': 59.04 % for male and 60.44 % for female. 25.29 % of total subjects had a high level of knowledge: 21.67 % for male and 28.57 % for female. Then, there were 14.94 % of total subjects had a low level of knowledge: 19.28 % for male and 10.99 % for female (see Table 1).

From 870 items of prescription (174 medical students and 5 case scenarios each), it was found that only 35.86% of total items were considered as 'rational prescribing without any prescription errors'. Almost one-fourth of all prescription (24.48%) was classified as 'irrational drug selection' while 23.79% were marked as 'inappropriate dose prescribing'. The other irrational prescribing and prescription errors detected were: incomplete prescription writing, incorrect spelling, incorrect word order, inappropriate use of trade name, problems with specifying drug strength and drug prescribing - before/after meal and inappropriate frequency (see Table 2).

DIAGRAM 1. EVALUATION GUIDELINE IN THIS STUDY.**A. Case scenarios**

1. A 15 year old female (40 kg) with history of fever, flushing and headache for 1 day. Her body temperature was 38.3 degree Celsius. Other physical examinations were within normal limit. She was diagnosed as acute febrile illness R/O Dengue hemorrhagic fever.
2. A 20 kilogram child who cannot take any oral pills with indication for antipyretic drug.
3. A 58 year old female with indication for daily baby aspirin.
4. A 35 year old male with indication of NSAIDs use. He stated that he would like to take medicine only once a day.
5. A 25 year old female whose illness was diagnosed as peptic ulcer.

B. Checking criteria

1. 7 marks for each case scenario
2. -1 mark for each prescription error and irrational prescribing
3. Irrational drug selection was set as 0 mark

C. Drug list

GENERIC NAME	TRADE NAME	List	Dosage form	Strength / Size	Price (Baht)
Acetaminophen	PARACETAMOL	1	Tab	500 mg	0.5
	CETAMOL	1	Tab	325 mg	0.5
	PARACETAMOL	1	Syr	120 mg/5 ml, 60 ml	10
Acetylsalicylic acid	ASPIRIN	1	Tab	81, 300 mg	0.2, 0.3
	ASPENT M	2	Tab	60 mg	0.4
Amoxycillin	AMOXYCILLIN	1	Cap	250, 500 mg	1.7, 3
Atorvastatin	LIPIDTOR	1R ₂	Tab	10 mg	43.5
Chlorpheniramine	CHLORPHENIRAMINE	1	Tab	4 mg	0.3
Cholestyramine	QUESTRAN	2	Pdr	4 g	30
Dicloxacillin	DIXOCILLIN	1	Cap	250 mg	2.5
Furosemide	FURETIC	1	Tab	40 mg	0.4
	LASIX	2	Tab	40, 500 mg	3.6, 31
Gemfibrozil	HIDIL	1R ₁	Cap	300, 600 mg	3.3, 4.5
Hydroxyzine	HIZIN	1	Tab	10 mg	0.8
Ibuprofen	BRUFEN	1	Tab	200 mg ; 400 mg	1, 2
Indomethacin	INDOCID	1	Cap	25 mg	1.7
Loperamide	IMODIUM	2	Cap	2 mg	6.1
	LOMIDE	1	Cap	2 mg	1
Loratadine	LORSEDIN	1	Tab	10 mg	3.2
Norfloxacin	NORXACIN	1	Tab	200, 400 mg	3, 5
Piroxicam	FELDENE	2	Cap	10 mg	10.2
Ranitidine	RANITIDINE	1	Tab	150 mg, 300 mg	2.5, 5.9
Salbutamol	VENTOLIN	2	Tab	2 mg	1.8
	VENTOLIN	1	Nebule	2.5 mg/2.5 ml	20
Theophylline, sustained release	THEO-DUR	1	Tab	200 mg	3.2

Table 1 Number of subjects classified by their knowledge scores using modified criteria of the Ministry of Education

Levels	Male	Female	Total
High (80 – 100%)	18 (21.67%)	26 (28.57%)	44 (25.29%)
Fair (50 – 79%)	49 (59.04%)	55 (60.44%)	104 (59.77%)
Low (0 – 49%)	16 (19.28%)	10 (10.99%)	26 (14.94%)

Table 2 Percentage of each type of irrational prescribing and prescription error

Details	Percentages*
• Irrational drug selection	24.48%
• Inappropriate dose prescribing	23.79%
• Incomplete prescription writing	9.08%
• Incorrect spelling	4.14%
• Problems with word order in prescription	2.53%
• Inappropriate use of trade name	2.41%
• Problems with specifying drug strength	2.07%
• Problems with drug prescribing: before/after meal	1.95%
• Inappropriate frequency of drug prescribing	1.38%

* Some prescriptions contained more than one prescription error.

DISCUSSION

As they had just completed their studies in pharmacology, it was expected that the group of third-year medical students would be proficient in prescription writing and rational prescribing. However, this study demonstrated that most of them obtained scores showing only a fair level of knowledge. Only one quarter of all subjects acquired high knowledge scores. Although, five case scenarios could not be considered representative of pharmacology as a whole, this unpleasant performance was still a considerable problem.

The main issue was to identify whether it would be possible to enhance their competencies in prescription writing and rational prescribing. It can be considered that a medical school has many roles in promoting rational prescribing. In particular, it can give

both knowledge and protection to medical students against the disturbing influences they will be exposed to in their professional life. This can be done by setting a curriculum stressing critical thinking; by giving a correct role model in prescribing and by arranging enough teaching experience in rational use of drugs. In many teaching hospitals, most time is spent emphasizing the need to make a correct diagnosis with much less time spent on discussion of the rational treatment. Thus, the students' rational thinking does not occur.

Further detailed research study should be conducted to examine the students' knowledge in clinical years of prescription writing and rational prescribing for each drug group. Now, it is time to reconsider whether graduates from our medical school have enough proficiency in prescription writing and rational prescribing.

REFERENCES

1. Lofholm PW, Katzung BG. Rational Prescribing and Prescription Writing. In: Katzung BG. (ed). *Basic & Clinical Pharmacology*. 7th edition. Stamford: Appleton & Lange, 1998:1041-9.
2. Reid JL, Rubin PC, Whiting B. Drug Prescription: Legal and Practical Aspects. In: Reid JL, Rubin PC, Whiting B. (eds.). *Lecture Notes on Clinical Pharmacology*. 5th ed. Oxon: Blackwell Science, 1996: 383-93 .
3. Tofovic SP, Branch RA, Jackson EK, Cressman MD, Kost CK. Teaching Clinical Pharmacology and Therapeutics: Selective for Fourth-Year Medical Students. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 (8): 670-9.
4. พิสนธิ์ จงตระกูล. แนวทางการทำรายงานประกอบการเขียนใบสั่งยาเพื่อฝึกให้นิสิตได้ concept ของ rational use of drugs (เอกสารประกอบการเรียน)
5. Hogerzeil HV. Promoting Rational Prescribing: An International Perspective. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39(1): 1-6.

REVIEWS

GENETIC POLYMORPHISM OF CYTOCHROME P450 2C19

Wichitra Tassaneeyakul¹, Arporn Tawalee¹, Wongwiwat Tassaneeyakul²

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

ABSTRACT

The measurement of S-mephenytoin hydroxylation was an original method for studying CYP2C19 polymorphism. This led to discover that CYP2C19 polymorphism in human is mediated through an autosomal recessive trait. The prevalence of this polymorphism exhibits a wide interethnic variation ranging from 1-6% of poor metabolizer (PM) in Caucasians to more than 40% in some Pacific islanders. At least 11 *CYP2C19* allelic variants have been described. Except for the wild-type alleles (*CYP2C19**1 or *CYP2C19*wt), all other mutant alleles led to either abolish or decrease CYP2C19 activity. The mutant alleles *CYP2C19**2 and *CYP2C19**3 were found to cover almost all of the PM in Asian populations, but to a lesser extent when applied to Caucasians. As CYP2C19 is responsible for metabolism of many currently used medications, individual CYP2C19 alteration would lead to increasing risk of either therapeutic failures or misadventures. The urinary mephenytoin S/R ratio has successfully been used for phenotyping CYP2C19 by several investigators, but concerns regarding adverse drug effect, analysis difficulty and long term sample unstability have limited its utility. The proguanil/cycloguanil ratio has been used for CYP2C19 expression, but overlapping result between the (PM) and (EM) also limits its utility. The plasma omeprazole/5-hydroxyomeprazole ratio correlates well with CYP2C19 genotype and has led to another substrate probe studied with advantages including less side effects and less difficulties in drug quantitation. Genotyping of CYP2C19 can be determined by the PCR-RFLP techniques. After digestion with appropriate restriction endonucleases, the pattern of CYP2C19 alleles can be simply revealed under the agarose electrophoresis. To date only a few studies have been reported on CYP2C19 polymorphism in Thai population. The discrepancy in finding of PM between 7% and 18% warrants further investigation before any unambiguous conclusion can be made.

Address correspondence and reprint requests to: Wichitra Tassaneeyakul, Ph.D., Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, KhonKaen University, KhonKaen 40002, Thailand.
Tel/Fax : 43-348397.

ความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ cytochrome P450 2C19 (CYP2C19) เดิมรู้จักกันในนาม mephenytoin hydroxylation polymorphism เนื่องจากมีความสัมพันธ์กับการใช้ยากันชัก mephenytoin (3-methyl-5-phenyl-5-ethyl hydantoin, Mesantoin®) ซึ่งถูกพัฒนาขึ้นเพื่อใช้รักษาการชักแบบ focal และ motor generalized ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1945 โดยยา mephenytoin ที่นำมาใช้ทางคลินิกมักอยู่ในรูป racemic ซึ่งประกอบด้วย R- และ S-enantiomers ในสัดส่วนที่ใกล้เคียงกัน การศึกษาในสัตว์ทดลอง เช่นสุนัข พบว่า S-enantiomer ของยาคือยาชนิดนี้จะถูกกำจัดออกจากพลาสมาได้เร็วกว่า R-enantiomer เนื่องจาก stereoselectivity ของปฏิกิริยา hydroxylation บน phenyl ring ของโมเลกุลยา^{1,2} สำหรับความผิดปกติทางพันธุกรรมของการเปลี่ยนแปลงยา mephenytoin ในมนุษย์ถูกพบครั้งแรก ในปี ค.ศ. 1984 ขณะที่กำลังศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยาในอาสาสมัคร โดยมีอาสาสมัครคนหนึ่งมีอาการง่วงนอนอย่างมากภายหลังได้รับยา เมื่อตรวจวัดระดับยาในปัสสาวะของเขา พบว่ามีปริมาณเมตาบอไลต์ของยา คือ 4-hydroxymephenytoin น้อยมาก เนื่องจากมีความบกพร่องของปฏิกิริยา hydroxylation ทำให้ไม่สามารถเปลี่ยน mephenytoin ให้อยู่ในรูป hydroxy metabolite ได้³

การศึกษาต่อมา พบว่าความบกพร่องของปฏิกิริยา hydroxylation ชนิดนี้มีผลเฉพาะ mephenytoin ที่อยู่ในรูป S-enantiomer เท่านั้น ไม่มีผลต่อ R-

enantiomer^{4,5} นอกจากนี้ยังพบว่าความบกพร่องชนิดนี้ สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ autosomal recessive trait⁵ ผู้ที่มีความบกพร่องของปฏิกิริยา S-mephenytoin hydroxylation จึงเป็น poor metabolizer (PM) ของ mephenytoin hydroxylation ซึ่งพบว่าความชุกหรือความถี่ของจำนวนประชากร PM ในแต่ละเชื้อชาติมักแตกต่างกัน โดยในชาวผิวขาวพบ PM ประมาณ 1-6 % ในขณะที่พบในชาวเอเชียมากกว่า คือ ประมาณ 11-23% ดังแสดงในตารางที่ 1

ความผิดปกติของยีน CYP2C19

แม้ว่าความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ S-mephenytoin hydroxylase ได้ถูกศึกษามาเป็นเวลานานหลายปีแล้ว แต่เพิ่งมีการค้นพบเมื่อไม่นานมานี้ว่าเอนไซม์นี้จัดอยู่ในกลุ่ม CYP2C subfamily ซึ่งปัจจุบันเรียกว่า CYP2C19^{1,2}. CYP2C เป็นกลุ่ม subfamily ที่ค่อนข้างใหญ่ ประกอบด้วยยีนชนิดต่างๆ ไม่น้อยกว่า 7 ชนิด โดยสำหรับยีน CYP2C19 มีโครงสร้างเป็น 9 exon ทำหน้าที่ควบคุมการสร้างเอนไซม์ CYP2C19 ซึ่งประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 490 ตัว จากการวิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 ในอาสาสมัครที่เป็น PM พบว่าการผ่าเหล่าของ nucleic acid เกิดขึ้นบนบางตำแหน่งของยีน ทำให้ไม่มีการสร้างเอนไซม์ CYP2C19 หรือเอนไซม์ CYP2C19 ที่สร้างขึ้นมีความผิดปกติจนไม่สามารถทำงานได้ดีเท่าที่ควร

ตารางที่ 1 ความถี่ของ poor metabolizer (PM) ในประชากรเชื้อชาติต่าง ๆ ⁶⁻⁸

Ethnic group	Frequencies of PM (%)
Asians of :	
China	11-17
India	11-20
Indonesia	15
Japan	14-23
Korea	13
Philipines	23
Vietnam	22
Mid-East Asians of :	
Isarael	3
Saudi Arabians	2
Caucasians of :	
Canada	4
Canada (Inuit)	2
Denmark	3
France	6
Greenland (west)	3
(east)	9
Netherland	2
Portugal	1
Russia	2
Spain	2
Sweden	3
Switzerland	5
Turkey	1-8
USA	3
Africans of :	
Black American	1-2
Ethiopia	5
Tanzania	8
Zimbabwe	4
Micellaneous :	
Vanuatu	41

ลักษณะทางพันธุกรรมของยีน *CYP2C19* ที่พบในประชากรเชื้อชาติต่างๆ ในปัจจุบัน มีความแตกต่างของคู่ยีน (alleles) ไม่น้อยกว่า 11 ชนิด ดังสรุปได้ดังนี้คือ (ดูรูปที่ 1 ประกอบ)

1. *CYP2C19*1A* และ *CYP2C19*1B* เป็นคู่ยีน *CYP2C19* แบบที่พบในประชากรส่วนใหญ่ (wild-type) ซึ่งสามารถสร้างเอนไซม์ได้ตามปกติโดยคู่ยีน *CYP2C19*1B* ต่างจาก *CYP2C19*1A* ตรงที่มีการผ่าเหล่า (mutation) ของ nucleic acid ใน exon 1 บนตำแหน่งที่ 99 จาก C เป็น T แต่การผ่าเหล่านี้นี้เป็นแบบ silent mutation จึงไม่มีผลต่อการสร้างเอนไซม์

2. *CYP2C19*2 (m1)* เป็นคู่ยีนชนิดที่เกิดจากการผ่าเหล่าบน exon 5 ตำแหน่งที่ 681 จาก G เป็น A ทำให้เกิดการเชื่อมต่อ exon แบบผิดปกติ และเกิดการหยุดสร้าง (stop codon) เอนไซม์ก่อนกำหนดปกติ ทำให้เอนไซม์ *CYP2C19* ที่ถูกสร้างขึ้นมีกรดอะมิโนเพียง 234 ตัว และขาดส่วนที่จำเป็น ต่อการจับกับ heme จึงไม่สามารถทำงานได้⁹

3. *CYP2C19*3 (m2)* เป็นคู่ยีนที่มีการผ่าเหล่าบน exon 4 ตำแหน่งที่ 636 จาก G เป็น A ทำให้เกิดการหยุดสร้างก่อนกำหนดปกติ¹⁰

4. *CYP2C19*4 (m3)* เป็นคู่ยีนที่มีการผ่าเหล่าของรหัสเริ่มสร้าง (initiation codon) จาก ATG เป็น GTG ทำให้ไม่สามารถสร้างเอนไซม์ได้¹¹

5. *CYP2C19*5 (m4)* เป็นคู่ยีนที่มีการ

C เป็น T ทำให้มีการเปลี่ยนกรดอะมิโนที่ตำแหน่ง 433 ซึ่งเป็นส่วนที่จำเป็นต่อการจับกับ heme จาก Arg เป็น Trp ทำให้ได้เอนไซม์ที่ใช้งานไม่ได้¹²

6. *CYP2C19*6 (m5)* เป็นคู่ยีนที่ค้นพบใน PM ชาวสวิส โดยมีการผ่าเหล่าใน exon 3 ตำแหน่งที่ 395 จาก G เป็น A ทำให้ amino acid ที่ตำแหน่ง 132 เปลี่ยนจาก Arg เป็น Gln ส่งผลให้เอนไซม์ที่ถูกสร้างขึ้นทำงานไม่ได้เช่นกัน¹³

7. *CYP2C19*7 (m6)* เป็นคู่ยีนที่ค้นพบใน PM ชาวเดนมาร์ก โดยมีการผ่าเหล่าจาก T เป็น A ที่ตำแหน่งเชื่อมต่อด้าน 5' ของ intron 5 ทำให้การเชื่อมต่อยีนผิดปกติ ไม่สามารถสร้างเอนไซม์ได้¹⁴

8. *CYP2C19*8* เป็นคู่ยีนชนิดที่ถูกค้นพบเมื่อไม่นานมานี้ใน PM ชาวฝรั่งเศส โดยพบการผ่าเหล่าของ exon 3 ตำแหน่งที่ 358 จาก T เป็น C จึงเกิดการเปลี่ยนกรดอะมิโน ตำแหน่งที่ 120 จาก Trp เป็น Arg¹⁴

สำหรับประชากรกลุ่ม PM ในชาวเอเชีย พบว่า 75-80% เกิดจากความผิดปกติของยีนแบบ *CYP2C19*2 (m1)* ที่เหลืออีก 20-25% เป็นแบบ *CYP2C19*3 (m2)* ในขณะที่คู่ยีนทั้งสองแบบนี้พบในชาวผิวขาวที่เป็น PM เพียง 86-87% เท่านั้น^{10,15-17} การวิจัยเมื่อเร็วๆ นี้ยังพบว่า PM ชาวยุโรปเป็นแบบ *CYP2C19*4 (m3)* และ *CYP2C19*5B* ประมาณ 3% และ 1-5% ของตามลำดับ^{11,12} สำหรับ *CYP2C19*5A* ซึ่งคล้ายคลึงกับ *CYP2C19*5* พบเฉพาะในชนกลุ่มน้อยเชื้อชาติ Bai ของผ่าเหล่าของ exon 9 ตำแหน่งที่ 1,297 จาก

ประเทศจีน แต่ไม่พบในชนชาติอื่นซึ่งเป็นประชากรส่วนใหญ่ของประเทศจีน¹⁸ นอกจากนี้ยังอาจตรวจพบ CYP2C19*4 (m3) ในชาวจีนที่อาศัยอยู่ในฮ่องกง อย่างไรก็ตาม ความชุกของคูยีน ทั้งแบบ CYP2C19*5A และ CYP2C19*4 ในประชากรจีนทั้งสองกลุ่มนี้จะต่ำมาก

ส่วนยีน CYP2C19 ชนิดอื่นๆ มักพบน้อยมาก จึงเห็นได้ว่าความผิดปกติของยีน CYP2C19 เท่าที่มีรายงานถึงปัจจุบันสามารถทำนายลักษณะการแสดงออก (phenotype) ของเอนไซม์ CYP2C19 ในประชากรเอเชียได้ค่อนข้างดี แต่สามารถครอบคลุมชาวผิวขาวเพียง 93% เท่านั้น¹⁴ จึงมีความเป็นไปได้ว่าอาจยังมีความผิดปกติที่ตำแหน่งอื่นๆ ของยีน CYP2C19 ที่ส่งผลกระทบต่อความบกพร่องในการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ซึ่งยังไม่ถูกค้นพบ และจะต้องศึกษาค้นคว้าต่อไปอีกในอนาคต

ความสำคัญทางคลินิกของความผิดปกติทางพันธุกรรมของ CYP2C19

แม้ยา mephenytoin จะไม่เป็นที่นิยมใช้ในปัจจุบันเนื่องจากให้ผลการรักษาไม่ดี รวมทั้งมีอาการข้างเคียงสูง แต่ยังมีผู้สนใจศึกษาการทำงานของเอนไซม์ S-mephenytoin hydroxylase หรือ CYP2C19 อย่างกว้างขวาง เนื่องจากการทำงานของเอนไซม์นี้ในแต่ละบุคคลมีโอกาสแตกต่างกันได้มาก รวมทั้งยังเป็นเอนไซม์สำคัญที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยาที่ใช้ในปัจจุบันหลายชนิด ได้แก่ citalopram, carisoprodol,

diazepam, hexobarbital, mephobarbital, imipramine, propranolol, proguanil, pantoprazole, omeprazole, และ lansoprazole^{19,20} ซึ่งความผิดปกติทางพันธุกรรมของเอนไซม์ย่อมส่งผลต่อการตอบสนองในการรักษา รวมทั้งมีโอกาสดังกล่าวข้างเคียงหรืออาการพิษจากยาด้วย ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยที่เป็น PM มีโอกาสดังกล่าวข้างเคียงจากยา mephenytoin, mephobarbital และ hexobarbital มากกว่าผู้ที่ เป็น extensive metabolizer (EM)³ และการค้นพบเมื่อเร็วๆ นี้ พบว่า omeprazole สามารถลดกรดในกระเพาะอาหาร รวมทั้งเพิ่มปริมาณ gastrin ในพลาสมาของอาสาสมัครที่เป็น PM ได้ดีกว่าผู้ที่ เป็น EM²¹ การพบว่าอัตราการกำจัด *H. pylori* โดยการใช้ omeprazole ร่วมกับ amoxicillin จะสูงในผู้ป่วยกลุ่มที่เป็น PM เมื่อเทียบกับผู้ป่วยกลุ่ม EM²² นอกจากนี้ยังเชื่อว่ายาป้องกันมาลาเรีย proguanil อาจใช้ไม่ได้ผลในผู้ป่วยมาลาเรียที่เป็น PM เนื่องจากบุคคลเหล่านี้ไม่สามารถเปลี่ยน proguanil ให้อยู่ในรูปสารออกฤทธิ์ที่มีฤทธิ์ป้องกันมาลาเรียได้ และการใช้ยานี้ในผู้ป่วย PM อาจเป็นเหตุหนึ่งที่ทำให้เชื้อ *Plasmodium falciparum* เกิดการดื้อยาเพิ่มขึ้น²³

จากที่กล่าวมาข้างต้นจึงเห็นได้ว่าการทราบข้อมูลความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 ของผู้ป่วยแต่ละรายก่อนใช้ยา อาจมีส่วนช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา รวมทั้งหลีกเลี่ยง หรือลดความเสี่ยงในการเกิดอาการข้างเคียงหรือพิษของยาได้ ปัจจุบันเราสามารถตรวจวัด

(ภาพที่ 1 เปรียบเทียบรายละเอียดของคู่จีน *CYP2C19* แบบต่างๆ เท่าที่มีรายงานจนถึงปัจจุบัน)

Allele	Trivial Name	Effect of Nucleotide	Enzyme Activity	0 200 400 600 800 1000 1200 1400 1600 bp
<i>CYP2C19</i> *1A	<i>CYP2C19</i> _{wt1}		Active	1 2 3 4 5 6 7 8 9
<i>CYP2C19</i> *1B	<i>CYP2C19</i> _{wt2}	Ile ₃₁₁ Val	Active	1 2 3 4 5 6 7 8 9 C ₉₉ T A ₉₉₁ G
<i>CYP2C19</i> *2A	<i>CYP2C19</i> _{m1A}	Splicing Defect	Inactive	1 2 3 4 5 6 7 8 9 C ₉₉ T G ₅₅₁ A C ₉₉₀ T A ₉₉₁ G
<i>CYP2C19</i> *2B	<i>CYP2C19</i> _{m1B}	Glu ₉₂ Asp Splicing Defect	Inactive	1 2 3 4 5 6 7 8 9 C ₉₉ T G ₂₇₆ C G ₅₅₁ A C ₉₉₀ T A ₉₉₁ G
<i>CYP2C19</i> *3	<i>CYP2C19</i> _{m2}	Stop Codon	Inactive	1 2 3 4 5 6 7 8 9 G ₅₃₆ A A ₉₉₁ G A ₁₂₅₁ C
<i>CYP2C19</i> *4	<i>CYP2C19</i> _{m3}	GTG Initiation Codon	Inactive	1 2 3 4 5 6 7 8 9 A ₁ G C ₉₉ T A ₉₉₁ G
<i>CYP2C19</i> *5A	<i>CYP2C19</i> _{m4} <i>CYP2C19</i> _{TRP433}	Arg ₄₃₃ Trp	Inactive	1 2 3 4 5 6 7 8 9 C ₁₂₅₇ T
<i>CYP2C19</i> *5B		Ile ₃₃₁ Val; Arg ₄₃₃ Trp	Inactive	1 2 3 4 5 6 7 8 9 C ₉₉ T A ₉₉₁ G C ₁₂₅₇ T
<i>CYP2C19</i> *6	<i>CYP2C19</i> _{m5}	Arg ₁₃₂ Gln; Ile ₃₃₁ Val	Inactive	1 2 3 4 5 6 7 8 9 C ₉₉ T G ₃₃₅ A A ₉₉₁ G
<i>CYP2C19</i> *7	<i>CYP2C19</i> _{m6}	T to A base transversion at donor site of intron 5 (Exon Skipping)	Inactive	
<i>CYP2C19</i> *8		Trp ₁₂₀ Arg	Decrease	1 2 3 4 5 6 7 8 9 T ₃₅₉ C

ความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้ โดยตรวจวัดการทำงานหรือการแสดงออก (phenotyping) ของเอนไซม์ และการตรวจวัดลักษณะทางพันธุกรรมของวัดลักษณะทางพันธุกรรมของยีน (genotyping)

การตรวจวัดการแสดงออกของเอนไซม์ CYP2C19

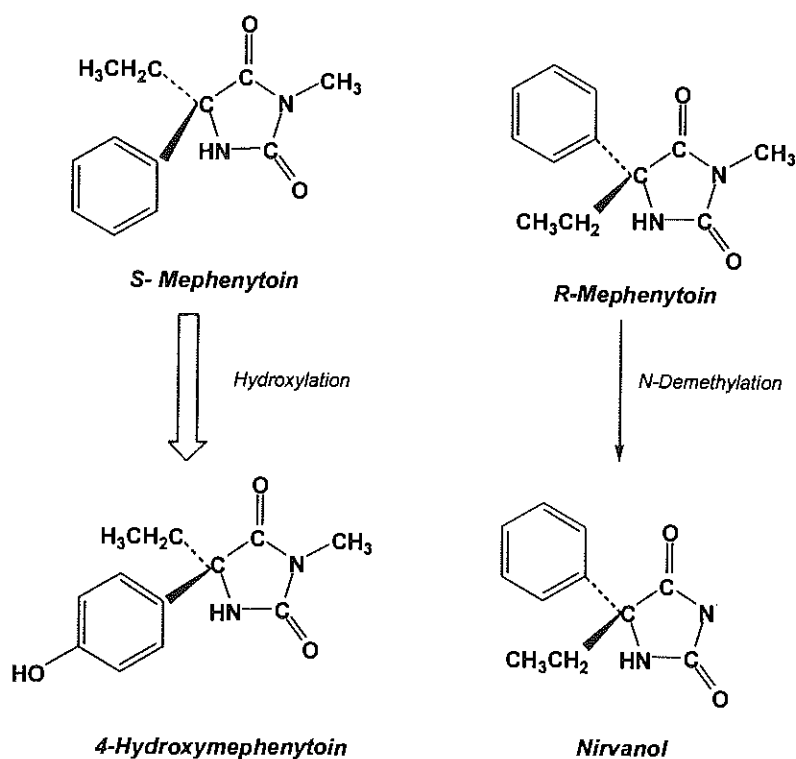
เราสามารถศึกษาลักษณะการแสดงออกของเอนไซม์ CYP isoform ต่างๆ ในแต่ละบุคคลได้โดยการให้อาสาสมัครรับประทานยาหรือสารเคมีที่เป็นสารถูกย่อย (substrate) ที่จำเพาะต่อ CYP isoform ที่ต้องการศึกษา ซึ่งยาที่อาจนำมาใช้เป็นตัววัดที่ดีควรมีความปลอดภัยสูง ทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่ำ วิเคราะห์หาปริมาณยาและ metabolites ได้ง่าย สามารถแปลผลได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ สำหรับยาที่นิยมใช้เป็นตัววัดความสามารถในการทำงาน CYP2C19 ปัจจุบัน มีหลายชนิด แต่ที่จะกล่าวถึงในที่นี้ได้แก่

1. Mephenytoin

Mephenytoin เป็นยาตัวแรกที่ใช้ในการวัดฟีโนไทป์ของ CYP2C19 และปัจจุบันยังเป็นที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวาง โดยทั่วไปนิยมให้อาสาสมัครรับประทาน mephenytoin ในรูป racemic (Mesantoin[®], Sandoz) ในขนาด 100 mg (หรือ 50 mg ในอาสาสมัครที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัม) หลังจากนั้นเก็บปัสสาวะในช่วง 8 ถึง 24 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา เพื่อวัดหาปริมาณ 4-hydroxymephenytoin หรือ

enantiomeric ratio ระหว่าง S- และ R-mephenytoin ซึ่งโดยทั่วไป จะถือว่าบุคคลคนนั้นเป็น PM ต่อเมื่อมีปริมาณของ 4-hydroxymephenytoin น้อยกว่า 2% ของขนาดยาที่ให้ หรือมีค่า S/R ratio มากกว่าหรือเท่ากับ 0.8²⁴ วิธีการเปลี่ยนแปลง mephenytoin ในร่างกายมนุษย์แสดงไว้ในรูปที่ 2

อย่างไรก็ตามการศึกษาการแสดงออกของ CYP2C19 โดยใช้ mephenytoin มีข้อจำกัดอยู่หลายประการด้วยกัน ตัวอย่างเช่นยานี้มีผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เกิดอาการง่วงนอนและเวียนศีรษะได้ง่าย²⁵ วิธีการวิเคราะห์ปริมาณยาหรือ metabolite ของยานี้ค่อนข้างยุ่งยาก เพราะต้องทำการวิเคราะห์แยก S- และ R-enantiomers ของ mephenytoin นอกจากนี้ยังมีปัญหาความไม่คงตัวของยา เช่น metabolite ของ S-mephenytoin ที่ไม่ใช่ (S)-4-hydroxymephenytoin บางชนิด สามารถเปลี่ยนรูปกลับมาเป็น S-mephenytoin ได้ด้วย โดยเฉพาะถ้าตัวอย่างปัสสาวะที่เก็บไว้เป็นเวลานานเกินกว่า 6 เดือน เป็นผลให้สัดส่วนของ S/R mephenytoin ที่คำนวณได้คลาดเคลื่อนไปจากความเป็นจริงทำให้แปลผลฟีโนไทป์ผิดพลาดได้²⁶ ดังนั้นผู้วิจัยจะต้องทำการตรวจวัด S/R ratio ของ mephenytoin อีกครั้งภายหลังจากการเติมกรดเกลือ (HCl) ลงไปในตัวอย่างปัสสาวะ โดยที่ตัวอย่างปัสสาวะของผู้ที่เป็น PM จะต้องมีค่า S/R ratio ของ mephenytoin ก่อนและหลังการเติมกรดเกลือเดียวกัน (ไม่เกิน 1.2) แต่ถ้าพบว่าตัวอย่างปัสสาวะนั้น S/R



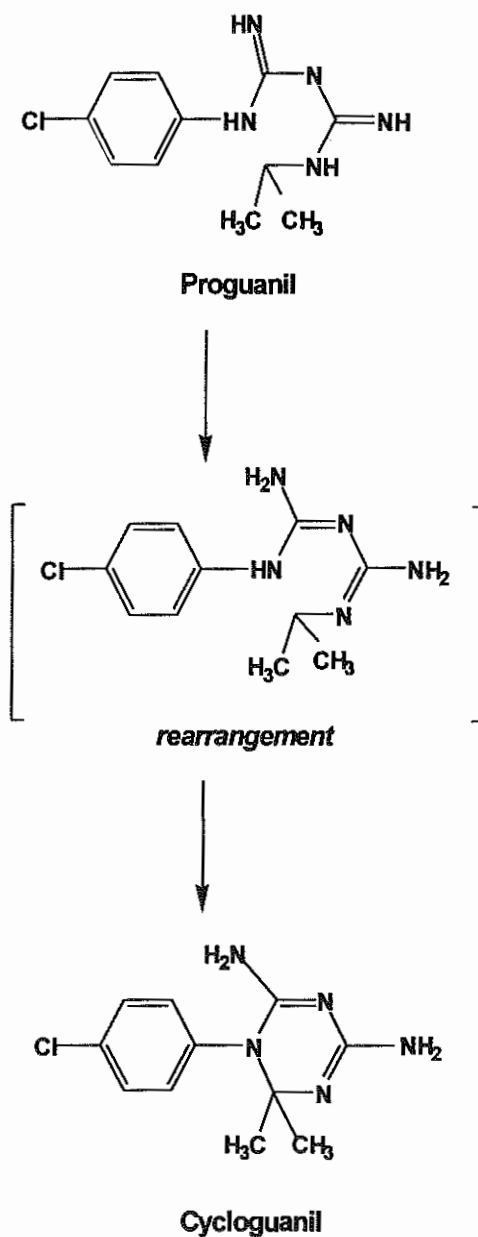
รูปที่ 2 วิธีการเปลี่ยนแปลง mephénytoin ในมนุษย์

ratio มีค่าเพิ่มขึ้นหลังจากการเดิมกรด แสดงว่าบุคคลนั้นเป็น EM

2. Proguanil

Proguanil เป็นอนุพันธ์ของ biguanil ที่มีฤทธิ์ป้องกัน (prophylactic) โรคมาเลเรียจากเชื้อ *P. falciparum* โดยเฉพาะเชื้อที่ดื้อต่อ chloroquine ยานี้มีความปลอดภัยค่อนข้างสูง สามารถใช้ได้กับเด็ก และหญิงมีครรภ์ Proguanil โดยตัวเองไม่มีฤทธิ์แต่เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนให้กลายเป็น metabolite หลัก คือ cycloguanil ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา โดยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase ของเชื้อ plasmodium ได้²⁷ (รูปที่3)

ในปี ค.ศ.1987 Watkins และคณะพบว่ามีความแตกต่างของระดับยา cycloguanil ในพลาสมาของอาสาสมัครชาวเคนยา หลังจากได้รับยา proguanil ซึ่งอาจเป็นสาเหตุของความล้มเหลวในการใช้ proguanil ในการป้องกันมาเลเรีย²³ จากการศึกษาต่อมา พบว่าความถี่ในการกระจายของอัตราส่วนความเข้มข้นของ proguanil และ cycloguanil ในตัวอย่างปัสสาวะที่เก็บหลังจากให้ยา proguanil ในขนาด 200 mg ไปแล้ว 0-6 ชั่วโมง ในชาวอังกฤษและชาวเคนยามีลักษณะเป็นแบบ bimodal²⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลง proguanil ให้เป็น cycloguanil มักบกพร่อง



รูปที่ 3 วิธีการเปลี่ยนแปลง proguanil ในมนุษย์

ในผู้ที่เป็น PM ของ S-mephenytoin hydroxylase²⁹ ผลจากการศึกษาในหลอดทดลองต่อมายังพบว่า mephenytoin ยับยั้งการเปลี่ยนแปลง proguanil ไปเป็น cycloguanil แบบ competitive^{30,31} แสดงว่าเอนไซม์ CYP2C19 เป็นเอนไซม์สำคัญที่

ทำหน้าที่เปลี่ยน proguanil ให้กลายเป็น cycloguanil

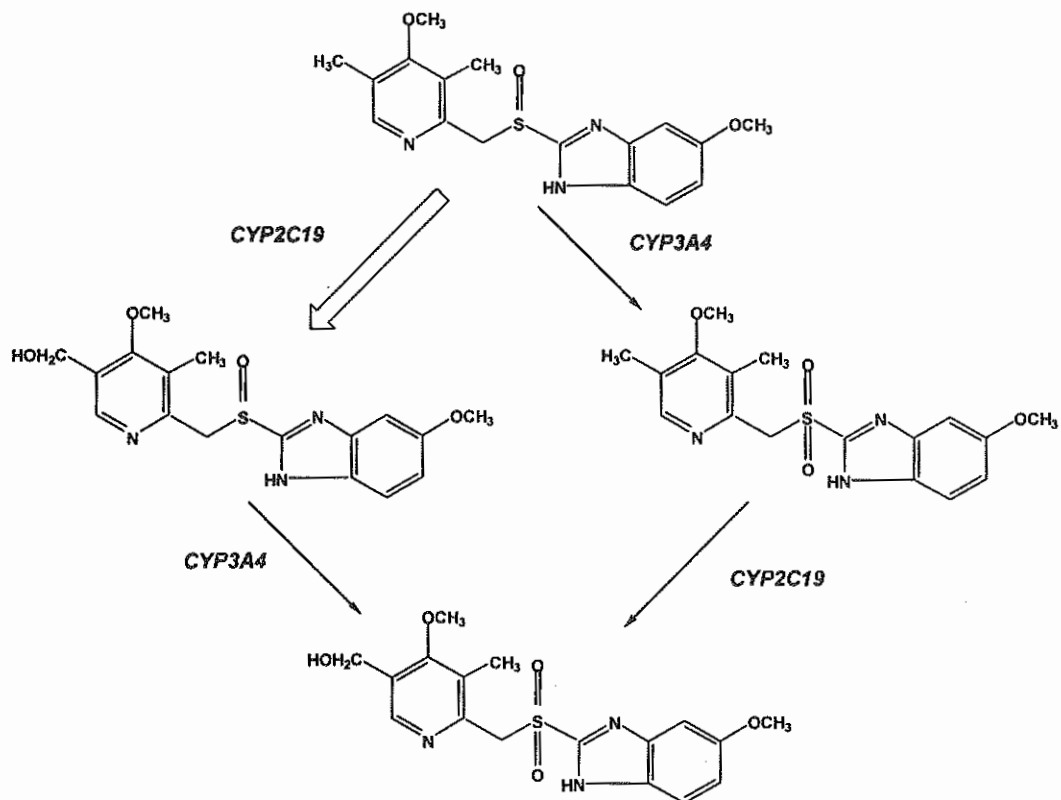
ปัจจุบัน proguanil เป็นยาชนิดหนึ่งที่นิยมใช้ในการศึกษาการแสดงออกของ CYP2C19 โดยนิยมให้รับประทาน proguanil ในขนาด 200 มิลลิกรัม หลังจากนั้น

เก็บตัวอย่างปัสสาวะที่เวลา 0-6 ชั่วโมงหลังรับประทานยา หรือเจาะเลือดที่เวลา 3 ชั่วโมง หลังรับประทานยา เพื่อวัดปริมาณ proguanil และ cycloguanil โดยแปลผลจากค่าสัดส่วน proguanil/cycloguanil ถ้าสัดส่วนมากกว่า 10 แสดงว่าเป็น PM^{28,32} จากรายงานการวิจัยเมื่อเร็วๆนี้ พบว่าค่าสัดส่วน proguanil/cycloguanil ในเลือดที่เก็บหลังจากรับประทาน proguanil ไปแล้ว 3 ชั่วโมงมีการคาบเกี่ยวกันค่อนข้างสูงระหว่างกลุ่มประชากรที่เป็น heterozygous EM และ homozygous PM³ ดังนั้นความเหมาะสมในการใช้สัดส่วน proguanil/cycloguanil เป็นดัชนีวัดการแสดงออกของ CYP2C19 จึงควรต้องมีการตรวจสอบอีกในอนาคต

3. Omeprazole

Omeprazole เป็นยารักษาแผลเปปติกในกลุ่ม benzimidazole ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดจาก acidic canaliculi ของ parietal cell ในกระเพาะอาหาร โดยจับกับ $H^+-K^+ATPase$ หลังจากเข้าสู่ร่างกาย omeprazole จะถูกเปลี่ยนเป็น metabolite หลายชนิด ชนิดที่ตรวจพบในพลาสมาได้แก่ 5-hydroxyomeprazole และ omeprazole sulfone ส่วนชนิดที่ตรวจพบในปัสสาวะได้แก่ 5-hydroxyomeprazole และ carboxylic acid metabolite ของ hydroxyomeprazole^{33,34}

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ omeprazole ในอาสาสมัครที่เป็น PM และ



รูปที่ 4 วิธีการเปลี่ยนแปลงของ omeprazole ในร่างกายมนุษย์

EM ของ S-mephenytoin hydroxylation มักเป็น PM ของ omeprazole 5-hydroxylation ด้วยเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมื่อวัดจากพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและเวลา (AUC) รวมทั้งค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ของ omeprazole ในกลุ่ม PM มีค่ามากกว่ากลุ่ม EM ประมาณ 5 เท่าและ 3 เท่าตามลำดับ³⁴ ข้อมูลจากการศึกษาในมนุษย์ (*in vivo*) เหล่านี้สอดคล้องเป็นอย่างดีกับผลการทดลองในหลอดทดลอง (*in vitro*) ใช้ human liver microsomes ซึ่งพบว่า CYP2C19 หรือ S-mephenytoin hydroxylase เป็นเอนไซม์หลักที่รับผิดชอบในการเปลี่ยน omeprazole ให้เป็น 5-hydroxyomeprazole ส่วน CYP3A4 ทำหน้าที่เปลี่ยน omeprazole ให้เป็น omeprazole sulfone³⁵ ทั้ง 5-hydroxyomeprazole และ omeprazole sulfone จะถูกเปลี่ยนแปลงทางเคมีต่อไปเป็น 5-hydroxyomeprazole ที่ 3 sulfone โดย CYP3A4 และ CYP2C19 ตามลำดับ³⁶ ดังแสดงในรูปที่ 4

เนื่องจาก omeprazole เป็นยาที่มีความปลอดภัยในการใช้สูงและก่อให้เกิดอาการข้างเคียงน้อย โดยเฉพาะเมื่อเทียบกับ mephenytoin จึงมีผู้เสนอให้ใช้สัดส่วนความเข้มข้นระหว่าง omeprazole และ 5-hydroxyomeprazole ในพลาสมาหลังจากการรับประทาน omeprazole ขนาด 20 mg ไปแล้ว 2 หรือ 3 ชั่วโมง เป็นดัชนีในการวัดความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ CYP2C19 แทนการใช้ S-mephenytoin hydroxylation^{37,38} การใช้ omeprazole เป็นตัววัดความสามารถในการทำงานของ CYP2C19 นี้ นอกจากจะมีความถูกต้อง

และแม่นยำสูงแล้ว ยานี้ยังมีฤทธิ์ข้างเคียงน้อยและสามารถตรวจวิเคราะห์ปริมาณยาและ metabolite ได้ง่ายและสะดวกกว่า mephenytoin การศึกษาในประเทศไทย อีสานโดยคณะผู้วิจัยของเรา พบว่าสัดส่วนความเข้มข้นที่เวลา 3 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาเป็นดัชนีที่เหมาะสมสำหรับประชากรไทย เนื่องจากในอาสาสมัครบางรายอาจตรวจไม่พบ omeprazole หรือ 5-hydroxyomeprazole ที่เวลา 2 ชั่วโมง ซึ่งอาจเกิดจากการแปรปรวนในการดูดซึม และกระจายตัวของยาในระยะต้นๆ

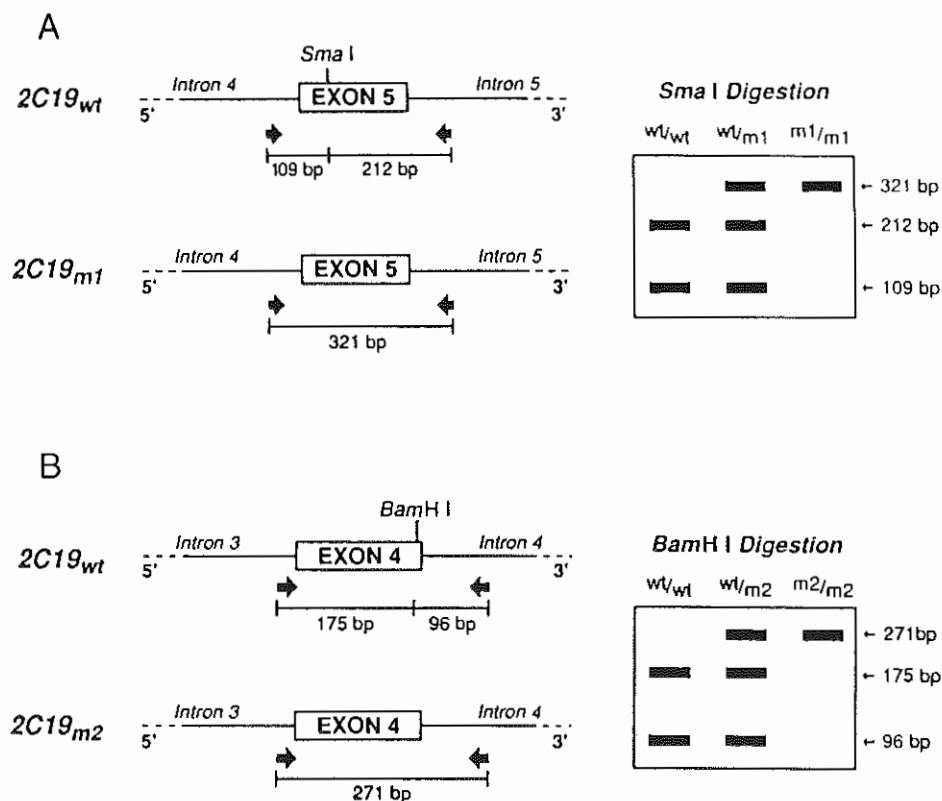
การศึกษาพันธุกรรมของ CYP2C19 (CYP2C19 genotyping)

ปัจจุบันได้มีการพัฒนาวิธีตรวจวัดความสามารถของเอนไซม์ CYP2C19 โดยอาศัยการตรวจลักษณะทางพันธุกรรมของยีน CYP2C19 หรือที่เรียกว่า genotyping ซึ่งวิธีการนี้ทำได้ไม่ยุ่งยาก และไม่จำเป็นต้องให้อาสาสมัครรับประทานยา เพียงแต่เก็บเลือดจากปลายนิ้วของอาสาสมัคร(ประมาณ 100-200 μ l) ก็เพียงพอสำหรับการเตรียม genomic DNA (gDNA) เพื่อนำไปใช้วิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรมต่อไป

การตรวจความผิดปกติของยีน CYP2C19 ในชาวเอเชีย ชนิด CYP2C19*2 และ CYP2C19*3 อาจเพียงพอที่จะระบุว่าบุคคลนั้นเป็น PM ของ CYP2C19 หรือไม่ เพราะมากกว่า 99% ของชาวเอเชียที่เป็น PM เป็นผลจากการผ่าเหล่า ทั้งสองแบบนี้ การตรวจทำได้โดยใช้เทคนิค poly-

merase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR–RFLP) เช่นอาศัยวิธีของ Goldstein และ Blaisdell³⁹ โดยถ้าต้องการตรวจยีน CYP2C19*2 ก็ใช้ คู่ primers ที่จำเพาะกับ exon 5 และหาก ต้องการตรวจ CYP2C19*3 ก็ใช้คู่ primers ที่จำเพาะกับ exon 4 แทน เป็นต้น

สำหรับการวิเคราะห์ผล CYP2C19*2 ให้นำ PCR product ที่ได้ไปย่อย ด้วยเอนไซม์ SmaI ส่วนการวิเคราะห์ CYP2C19*3 ให้ย่อยด้วยเอนไซม์ BamHI หลังจากนั้นนำ DNA ที่ย่อยแล้วไปวิเคราะห์ แยกขนาดด้วยไฟฟ้า (electrophoresis) โดยใช้ 3% agarose gel จะพบลักษณะของ DNA fragments เป็นแถบเรืองแสงบน agarose gel ดังแสดงตัวอย่างในรูปที่ 5



รูปที่ 5 ตัวอย่างผลการวิเคราะห์ลักษณะทางพันธุกรรมของคู่ยีนแบบ CYP2C19*2 (m1) และ CYP2C19*3 (m2) โดยใช้ PCR– base restriction analysis

ในผู้ที่ไม่มีพันธุกรรมแบบ homozygous wild type (wt/wt) จะพบว่า DNA ที่ได้จาก PCR reaction ของ exon 5 ขนาด 321 bp จะถูก *SmaI* ตัดได้อย่างสมบูรณ์ให้มีขนาดเล็กลง คือ 212 และ 109 bp ในขณะที่ผู้ที่ เป็น homozygous m1 allele (m1/m1) หรือ (*CYP2C19*2/CYP2C19*2*) ซึ่งมี mutation ใน exon 5 จาก G กลายเป็น A ที่ตำแหน่ง 681 เป็นเหตุให้สูญเสีย recognition site ของ *SmaI* ทำให้ *SmaI* ไม่สามารถย่อย DNA ได้ ดังนั้น DNA ที่พบ จึงมีขนาดเท่าเดิมคือ 321 bp ส่วนผู้ที่ เป็น heterozygous m1 allele (wt/m1) หรือ (*CYP2C19*1/CYP2C19*2*) จะพบแถบของ DNA เป็น 3 แถบ ที่ขนาด 321, 212 และ 109 bp

สำหรับผู้ที่ เป็น homozygous wild type (wt/wt) DNA ของ exon 4 ที่ได้จาก PCR reaction ซึ่งมีขนาด 271 bp จะถูก *BamHI* ย่อย ทำให้มีขนาดเล็กลงเป็น 175 และ 96 bp ส่วนผู้ที่ มีคูยีนแบบ homo-zygous m2 (m2/m2) หรือ (*CYP2C-19*3/CYP2C19*3*) มี mutation ใน exon ที่ 4 ของ *CYP2C19* gene จาก G เป็น A ที่ตำแหน่ง 636 ทำให้ *BamHI* ไม่สามารถย่อย DNA ได้ ขนาดของ DNA ที่ปรากฏบน agarose gel จึงเท่าเดิมคือ 271 bp ส่วนผู้ที่ มีคูยีนแบบ heterozygous m2 (wt/m2) หรือ (*CYP2C19*1/CYP2C19*3*) จะปรากฏแถบของ DNA 3 แถบคือ 271, 175 และ 96 bp

ความผิดปกติของเอนไซม์ CYP2C19 ในประชากรไทย

สำหรับความผิดปกติทางพันธุกรรมของ *CYP2C19* ในประชากรไทยยังมีข้อมูลค่อนข้างน้อย Edstein และคณะ⁴⁰ ได้ทำการศึกษาลักษณะการแสดงออกของเอนไซม์ *CYP2C19* โดยใช้อาสาสมัครที่เป็นทหารเรือที่อาศัยในภาคกลาง โดยใช้สัดส่วน proguanil/cycloguanil เป็นดัชนีในการวัดพบว่าสัดส่วนของประชากรที่เป็น PM มีประมาณ 18% อย่างไรก็ตามมีข้อสังเกตว่า ผลการศึกษาของ Edstein และคณะนั้น ความถี่ของค่าสัดส่วน proguanil/cycloguanil ในพลาสมาของประชากรมีการกระจายตัวแบบ unimodal ไม่ใช่ bimodal อย่างไรก็ตาม Edstein และคณะ ได้ทำการคำนวณสัดส่วนของประชากรที่เป็น PM โดยอาศัยค่า cut point ที่มากกว่า 10 ตามที่เคยมาผู้เสนอไว้

คณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาการแสดงออก รวมทั้งลักษณะทางพันธุกรรมของ *CYP2C19* ในชาวไทยอีสานจำนวน 55 คน โดยใช้ omeprazole และเทคนิค PCR-RFLP พบว่าการแจกแจงความถี่ของค่า omeprazole metabolic ratio (MR) มีลักษณะเป็น bimodal โดยอาสาสมัครที่เป็น PM พบประมาณ 7.27 % จากการคำนวณพบว่าค่าความถี่ของคูยีน *CYP2C19*1* และ *CYP2C19*2* มีค่าประมาณ 0.73 และ 0.23 ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับที่มีผู้รายงานไว้ในชาวญี่ปุ่น แต่มีค่าสูงกว่าที่พบใน

ชาวยุโรปและอเมริกัน ส่วนความถี่ของคูยีน CYP2C19*3 มีค่าประมาณ 0.03 ซึ่งต่ำกว่าที่เคยมีรายงานไว้ในประชากรเอเชียอื่นๆ นอกจากนี้ยังพบว่าอาจมีความผิดปกติของยีน CYP2C19 ชนิดอื่น ซึ่งอาจเป็นชนิดใหม่ที่เป็นสาเหตุให้การทำงานของเอนไซม์บกพร่องในคนไทยได้ อย่างไรก็ตามผู้เขียนกำลังดำเนินการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อให้ข้อมูลที่ได้สามารถใช้เป็นตัวแทนประชากรไทยอีสานได้อย่างแท้จริง รวมทั้งศึกษาลักษณะทางพันธุกรรมของ CYP2C19 ในประชากรภาคต่างๆ ของประเทศไทยด้วย จากข้อมูลความแตกต่างที่กล่าวมาแล้วระหว่างของ Edstein และคณะ และข้อมูลของผู้วิจัยเอง ในขั้นนี้จึงอาจสันนิษฐานได้ว่าสัดส่วนของ PM ชาวไทยในแต่ละภูมิภาคมีโอกาสที่จะแตกต่างกัน หรือเกิดจากการใช้

ดัชนีที่ต่างกัน เช่น จากสัดส่วน proguanil/cycloguanil กับสัดส่วน omeprazole MR การวิจัยเมื่อเร็วๆ นี้ยังพบว่าการใช้ค่าสัดส่วน proguanil/cycloguanil เป็นดัชนีในการวัดการแสดงออกของ CYP2C19 อาจทำให้เกิดความผิดพลาดในการแยกระหว่าง heterozygous EM และ PM ได้ เนื่องจากมีการคาบเกี่ยวกันของค่าสัดส่วน proguanil/cycloguanil⁴¹ ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าในบางบุคคลแม้ตรวจจะพบค่าสัดส่วน proguanil/cycloguanil ได้มากกว่า 10 บุคคลนั้นก็อาจจะไม่ได้เป็น PM ได้ ดังนั้นจึงทำให้สัดส่วนของ PM ในประชากรไทยที่คำนวณจากงานวิจัยของ Edstein และคณะ สูงกว่าที่ควรจะเป็น

เอกสารอ้างอิง

1. Wrighton SA, Stevens JC, Becker GW, VandenBranden M. Isolation and characterization of human liver cytochrome P450 2C19: correlation between 2C19 and S-mephenytoin 4'-hydroxylation. *Arch Biochem Biophys* 1993;306:240-5.
2. Goldstein JA, Faletto MB, Romkes Kitareewan S, Raucy JL, M, Sullivan T, et al. Evidence that CYP2C19 is the major (S)-mephenytoin 4'-hydroxylase in humans. *Biochemistry* 1994; 33:1743-52.
3. Kupfer A, Preisig R. Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1984a; 26:753-9.
4. Jurima M, Inaba T, Kadar D, Kalow W. Genetic polymorphism of mephenytoin p (4')-hydroxylation: difference between Orientals and Caucasians. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19:483-7.
5. Ward SA, Goto F, Nakamura K, Jacqz E, Wilkinson GR, Branch RA. S-mephenytoin 4-hydroxylase is inherited as an autosomal-recessive trait in Japanese families. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42:96-9.
6. Sohn DR, Shin SG, Ishizaki T. S-mephenytoin pharmacogenetics and its clinical implications in Asian ethnic populations. *Asia Pacific J Pharmacol* 1994; 9:287-301.
7. Xie HG, Stein CM, Kim RB, Wilkinson GR, Flockhart DA, Wood AJ. Allelic , genotype and phenotypic distributions of S-mephenytoin 4'-hydroxylase (CYP2C19) in healthy Caucasian populations of European descent throughout the world. *Pharmacogenetics* 1999; 9:539-549.
8. Kaneko A, Bergqvist Y, Taleo G, Kobayakawa T, Ishizaki T, Bjorkman A. Proguanil disposition and toxicity in malaria patients from Vanuatu with high frequencies of CYP2C19 mutations. *Pharmacogenetics* 1999; 9:317-326.
9. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA.

- The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem* 1994; 269:15419-22.
10. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol* 1994; 46:594-8.
 11. Ferguson RJ, De Morais SM, Benhamou S, Bouchardy C, et al. A new genetic defect in human CYP2C19: mutation of the initiation codon is responsible for poor metabolism of S-mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284:356-61.
 12. Ibeanu GC, Blaisdell J, Ghanayem BII, Beyeler C, et al. An additional defective allele, CYP2C19*5, contributes to the S-mephenytoin poor metabolizer phenotype in Caucasians. *Pharmacogenetics* 1998a; 8:129135.
 13. Ibeanu GC, Goldstein JA, Meyer U, Benhamou S, et al. Identification of new human CYP2C19 alleles (CYP2C19*6 and CYP2C19*2B) in a Caucasian poor metabolizer of mephenytoin. *J Pharmacol Exp Ther* 1998b; 286:1490-5.
 14. Ibeanu GC, Blaisdell J, Ferguson RJ, Ghanayem BI, et al. A novel transversion in the intron 5 donor splice junction of CYP2C19 and a sequence polymorphism in exon 3 contribute to the poor metabolizer phenotype for the anticonvulsant drug S-mephenytoin. *Pharmacol Exp Ther* 1999; 290:635-40.
 15. de Morais SM, Goldstein JA, Xie HG, Huang SL, et al. Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a Chinese population. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58:404-11.
 16. Brosen K, de Morais SM, Meyer UA, Goldstein JA. A multifamily study on the relationship between CYP2C19 genotype and S-mephenytoin oxidation phenotype. *Pharmacogenetics* 1995; 5:312-7.
 17. Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SM, et al. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* 1997; 7:59-64.
 18. Xiao ZS, Goldstein JA, Xie HG, Blaisdell J, et al. Differences in the incidence of the CYP2C19 polymorphism affecting the S-mephenytoin phenotype in Chinese Han and Bai populations and identification of a new rare CYP2C19 mutant allele. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281:604.
 19. Meyer U, Zanger UM. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37:269-96.
 20. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31:9-28.
 21. Furata T, Kyoichi O, Kazuhiro K, Zhao XJ, et al. CYP2C19 genotype status effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:552-561.
 22. Furata T, Baba S, Takashima M, Futami H, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastric juice pH. *Scand J Gastroentero* 1998; 33:357-363.
 23. Watkins WM, Chulay JD, Sixsmith DG, Spencer HC, Howells RE. A preliminary pharmacokinetic study of antimalarial drugs proguanil and chloroguanil. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39:261-265.
 24. Wedlund PJ, Aslanian WS, McAllister CB, Wilkinson GR, Branch, RA. Mephenytoin hydroxylation deficiency in Caucasians: frequency of a new oxidative drug metabolising polymorphism. *Clin pharmacol Ther* 1984; 36:773-776.
 25. Setiabudy R, Chiba K, Kusuka M, Ishizaki T. Caution in the use of 100 mg of racemic mephenytoin for phenotyping Southeastern Oriental subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:665-6.
 26. Zhang Y, Blouin R, McNamara PJ, Steinmetz J, Wedlund PJ. Limitation to the use of the urinary S/R-mephenytoin ratio in pharmacogenetic studies. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31 : 353-355.
 27. Carrington HC, Crowther AF, Davey DG, Levi AA, Rose FL. A metabolite of 'Paludrine' with high antimalarial activity. *Nature* 1951; 168:1080.
 28. Ward SA, Watkins WM, Mberu E, Saunders JE, Koech DK, Gilles HM. Inter-subject variability in the metabolism of proguanil to the active metabolite cycloguanil in man. *Clin Pharmacol* 1989; 27:781-87.
 29. Ward SA, Helsby NA, Skjelbo E, Brosen K, Grain LF, Breckenridge AM. The activation of the biguanide antimalarial proguanil cosegregates with the mephenytoin oxidation polymorphism-

- panel study. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31:689-92.
30. Helsby NA, Ward SA, Howells RE, Breckenridge AM. *In vitro* metabolism of the biguanide antimalarials in human liver microsomes: evidence for a role of the mephenytoin hydroxylase (P450 MP) enzyme. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:287-91.
31. Birkett DJ, Rees D, Andersson T, Gonzalez FJ, Miners JO, Veronese ME. *In vitro* proguanil activation to cycloguanil by human liver microsomes is mediated by CYP3A isoforms as well as by S-mephenytoin hydroxylase. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:413-420.
32. Watkins WM, Mberu EK, Nevill CG, Ward SA, Breckenridge AM, Koech DK. Variability in the metabolism of proguanil to the active metabolite cycloguanil in healthy Kenya adults. *Trans Royal Soc Trop Med Hyg* 1990; 84:492-3.
33. Andersson T, Regardh CG, Dahl Puustinen ML, Bertilsson L. Slow omeprazole metabolizers are also poor S-mephenytoin hydroxylators. *Ther Drug Monit* 1990; 12:415-6.
34. Sohn DR, Kobayashi K, Chiba K, Lee KH, Shin SG, Ishizaki T. Disposition kinetic and metabolism of omeprazole in extensive and poor metabolizers of S-Mephenytoin hydroxylation recruited from an Oriental population. *Pharmacol Exp Ther* 1992; 262:1195-1202.
35. Andersson T, Miners JO, Veronese ME, Tassaneeyakul W, et al. Meyer UA, Birkett DJ. Identification of human liver cytochrome P450 isoform mediating omeprazole metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36:521-530.
36. Andersson T, Miners JO, Veronese ME, Birkett DJ. Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating secondary omeprazole metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:597-604.
37. Balian JD, Sukhova N, Harris JW, Hewett J, et al. The hydroxylation of omeprazole correlates with S-mephenytoin metabolism: a population study. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57:662-9.
38. Chang M, Dahl ML, Tybring G, Gotharson E, Bertilsson L. Use of omeprazole as a probe drug for CYP2C19 phenotype in Swedish Caucasians: comparison with S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype. *Pharmacogenetics* 1995; 5:358-63.
39. Golestein JA, Blaisdell J. Genetic tests which identify the principal defects in CYP2C19 responsible for the polymorphism in mephenytoin metabolism. *Methods Enzymol* 1996; 272:210-8.
40. Edstein MD, Shanks GD, Teja-Isavadharm P, Rieckmann KH, Wedster HK. Oxidative activation of proguanil and dapsone acetylation in Thai soldiers. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37:67-70.
41. Kaneko A, Kaneko O, Taleo G, Bjorkman A, Dobayakawa T. High frequencies of CYP2C19 mutations and poor metabolism of proguanil in Vanuatu (letter). *Lancet* 1997; 349:921-2.

OMEGA-3 FATTY ACIDS : THE IMPLICATION IN CARDIOVASCULAR DISEASE

Laddawal Phivthong-ngam

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University,
Bangkok 10110, Thailand.*

ABSTRACT

Omega-3 fatty acids, like eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), mainly containing in fish oil, are essential polyunsaturated fatty acids. Early studies in Greenland Eskimos stimulated interest in evaluating the effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular diseases. Subsequent studies showed a significant decrease in triglyceride levels in patients receiving high dose of fish oil containing EPA and DHA. These studies have also shown a dose-response effect which persists as long as supplementation continues. Later trials have demonstrated a correlation between omega-3 fatty acids consumption and a reduction in cardiac death rates and in the incidence of cardiac symptoms. This benefit may be mediated through favourable changes in lipid profiles, anti-arrhythmic effects, alteration of eicosanoid production, and down-regulation of thrombotic, decrease of abnormal platelet aggregation and vascular inflammatory process.

กรดไขมันไม่อิ่มตัวหรือ polyunsaturated fatty acid คือกรดไขมันที่มีโครงสร้างของโมเลกุลประกอบด้วยพันธะคู่มากกว่า 1 คู่ Polyunsaturated fatty acid หลายตัวมีความสำคัญต่อร่างกาย และมักจะเป็นไขมันที่ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ขึ้นได้เอง ω -3 fatty acids เป็น polyunsaturated fatty acid ที่พบในน้ำมันปลาที่ได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก โดยถูกพบว่าเป็นสารสำคัญในโภชนาการที่ร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ได้ และเป็นส่วนประกอบในโครงสร้างที่สำคัญของ phospholipid membrane ของเนื้อเยื่อต่างๆ¹ เช่น เรตินา สมองและอสุจิ ซึ่ง ω -3 fatty acids จะมีความจำเป็นต่อการทำงานของเนื้อเยื่อนั้น ยกตัวอย่างเช่น การขาด ω -3 fatty acids ในเรตินาจะทำให้การมองเห็นและผลของการทำ electro-retinogram ผิดปกติ เป็นต้น^{1,2}

จากหลายๆ การศึกษาพบว่า ω -3 fatty acids มีบทบาทสำคัญในการป้องกันกระบวนการของการเกิดโรคต่างๆ³ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) และ stroke, ความดันโลหิตสูงระยะเริ่มต้น (mild hypertension), ภาวะการขาดกรดไขมันที่จำเป็นในทารก, ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน (autoimmune disorder เช่น lupus และ nephropathy), Crohn disease, มะเร็งเต้านม ลำไส้ใหญ่ และต่อมลูกหมาก, rheumatoid arthritis และยังสามารถลดการอักเสบของเนื้อเยื่อ ที่ได้รับความสนใจและศึกษากันอย่างกว้างขวางก็คือผลของ ω -3 fatty acids ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาเริ่มแรกในชาวเอสกีโมของกรีนแลนด์ พบว่าชนกลุ่มนี้บริโภคไขมันจากสัตว์น้ำ เช่น แมวน้ำ ปลาฉลาม และปลาในปริมาณที่สูงมากเมื่อเทียบกับชาวเดนมาร์ก แต่กลับพบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหัวใจในทุกกลุ่มอายุต่ำกว่าชาวเดนมาร์กนอร์เวย์ และทุกๆ ประเทศในโลกตะวันตกเมื่อทำการวิเคราะห์ไขมันที่ชาวเอสกีโมบริโภคพบว่าประกอบด้วยกรดไขมันไม่อิ่มตัวที่ร่างกายมนุษย์ไม่สามารถสังเคราะห์ขึ้นมาเองได้ในกลุ่มโอเมก้า 3 ที่มีปริมาณคาร์บอนอะตอมเท่ากับ 20 และ 22 และมีพันธะคู่เท่ากับ 5 และ 6 ซึ่งได้แก่ eicosapentaenoic acid (EPA; 20:5 n-3) และ docosahexaenoic acid (DHA; 22:6 n-3) ตามลำดับ^{4,5} จากผลการศึกษาชิ้นนี้ชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ที่เป็นสัดส่วนกลับระหว่างการบริโภคปลาหรือ ω -3 fatty acids กับอุบัติการณ์ของการเกิดโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาในเวลาต่อมาทำให้ทราบเพิ่มเติมว่า ω -3 fatty acids ในอาหารสามารถป้องกันโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยก่อให้เกิดผลต่างๆ ดังนี้^{3,6}

- ลดระดับของ triglyceride ในพลาสมา
- เพิ่มระดับของ HDL-cholesterol ซึ่งเป็นไขมันที่ดีในพลาสมา
- ลดอนุภาคของไขมันที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัว
- ป้องกันการเกิดภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะ
- ปรับเปลี่ยนการสังเคราะห์และการทำงานของสาร eicosanoids

- ลดการเกาะติดและการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ทำให้เลือดไม่เกาะตัวเป็นลิ่ม ลดความหนืดของผนังหลอดเลือด

ผลทางเภสัชวิทยา

ผลต่อระดับไขมันในเลือด

เป็นที่ยอมรับกันแล้วว่าระดับไขมันในเลือดที่สูงขึ้นไม่ว่าจะเป็น total cholesterol, low density lipoprotein (LDL) และ triglyceride เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด⁷⁻¹⁰ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเกิดร่วมกับระดับของ high density lipoprotein-cholesterol (HDL-cholesterol) ที่ต่ำ จากการศึกษพบว่า ω -3 fatty acids มีผลลดระดับ triglyceride ในพลาสมา, เพิ่มระดับ HDL-cholesterol และเปลี่ยนแปลงอนุภาคของ LDL-cholesterol

ผลต่อ cholesterol metabolism

ω -3 Fatty acids มีผลลดการดูดซึมโคเลสเตอรอล ลดการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่ตับ และลดการหลั่งโคเลสเตอรอลภายใน VLDL จากผลของการลดการหลั่ง VLDL¹¹

ผลต่อระดับ triglyceride

Triglyceride เป็น glycerol ซึ่งประกอบด้วยคาร์บอน 3 อะตอมและ hydroxy 3 กลุ่ม ซึ่งเป็นโมเลกุลที่คงที่ไม่เปลี่ยนแปลง ความแตกต่างจึงอยู่ที่ส่วนประกอบของกรดไขมันว่าเป็นกรดไขมันอิ่มตัว (pro-atherogenic) หรือไม่อิ่มตัว การศึกษาในระยะหลังได้ให้ความสนใจในเรื่อง

ของ triglyceride กับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจขาดเลือดมากยิ่งขึ้น จนเป็นที่ยอมรับกันว่าระดับของ triglyceride ในพลาสมาที่สูงขึ้นเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญอย่างหนึ่งของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยไม่ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ หรือระดับของ HDL^{9,10} แต่จะพบว่าปัจจัยเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นหากระดับของ HDL ต่ำลง Triglyceride ในร่างกายอยู่ในทุกรูปแบบของ lipoprotein โดยกระบวนการ metabolism ไขมันในร่างกายเริ่มจากไขมันที่รับประทานเข้าไปจะถูกดูดซึมในรูปของ chylomicron ซึ่งจะถูกลดด้วยเอนไซม์ lipoprotein lipase ได้เป็น chylomicron remnant และกรดไขมันอิสระ เมื่อเข้าสู่ตับจะถูกนำไปเป็นส่วนประกอบในการสังเคราะห์ very low density lipoprotein (VLDL) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปได้เป็น intermediate density lipoprotein (IDL), LDL, HDL ตามลำดับ ในแต่ละขั้นก็จะมี triglyceride เป็นส่วนประกอบน้อยลงไปเรื่อย ๆ

โดยทั่วไปแล้วภาวะ triglyceride สูงมักพบร่วมกับภาวะ HDL ต่ำและมักเกิดควบคู่กับการเพิ่ม small dense LDL ซึ่งเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิด atherogenic เนื่องจากการที่มีขนาดและ density ต่างไปจะมีผลต่อการจับกับ receptor, small dense LDL มีค่าครึ่งชีวิตยาวดังนั้นโอกาสที่จะถูก oxidized จึงมีมากขึ้น และพบว่าการลดระดับ triglyceride ด้วยวิธีการใดก็ตามจะมีผลลดอัตราการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction)¹²⁻¹⁵ และยังพบว่าเมื่อ

triglyceride ต่ำลงจะทำให้ LDL มีขนาดใหญ่ขึ้นและมี small dense LDL น้อยลง

จากหลายๆ การศึกษาในผู้ป่วยทั้งที่ไม่แสดงอาการและแสดงอาการของโรคหลอดเลือดหัวใจ รวมทั้งผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจขาดเลือด พบว่า ω -3 fatty acids มีผลลดระดับ triglyceride ในพลาสมาได้แตกต่างกัน ขึ้นกับระดับของ triglyceride และขนาดของ ω -3 fatty acids ที่ได้รับ ในผู้ป่วย hypertriglyceridaemia type IIb¹⁶ การให้ ω -3 fatty acids สามารถลดระดับ triglyceride ในพลาสมาได้ 29% และเพิ่มระดับ HDL-cholesterol ได้ 9% ขณะที่ในผู้ป่วย hypertriglyceridaemia type IV/V^{17,18} การให้ ω -3 fatty acids มีประสิทธิภาพในการลด triglyceride ได้ถึง 39-52% ลด total cholesterol ได้ 9-14% และมีผลเพิ่ม HDL-cholesterol 6-18%

นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ ω -3 fatty acids ร่วมกับยาลดไขมันในกลุ่ม statin เช่น simvastatin¹⁹ หรือ pravastatin²⁰ นั้น ω -3 fatty acids มีผลเสริมฤทธิ์ในการลดระดับ triglyceride, LDL, VLDL, total cholesterol และ apoprotein B พร้อมกับเพิ่มระดับของ HDL ซึ่งนับว่าเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของการรักษาในผู้ป่วย combined hyperlipidaemia ผลการลดระดับ triglyceride ของ ω -3 fatty acids เชื่อว่าเนื่องมาจากผลต่อกระบวนการ metabolism ของ VLDL ซึ่งเป็น lipoprotein ที่มีปริมาณ triglyceride สูงที่สุด โดยพบว่า ω -3 fatty acids มีผลลดการหลั่ง VLDL¹¹, เพิ่ม VLDL clearance และลดการเคลื่อนย้าย triglyceride^{11,21}

นอกจากนี้ยังพบว่า ω -3 fatty acids มีผลลดการสังเคราะห์ triglyceride โดยกลไกต่อไปนี้

- ทั้ง EPA และ DHA ไม่ใช่ substrates ที่ดีในการสังเคราะห์ triglyceride-synthesizing enzymes ที่ตับ^{11,22}
- EPA และ DHA ยับยั้งกระบวนการ esterification ของกรดไขมันที่ใช้ในการสังเคราะห์ triglyceride²³
- EPA และ DHA เพิ่มกระบวนการ peroxisomal β -oxidation ของกรดไขมันในตับ จึงมีผลลดปริมาณของกรดไขมันอิสระที่ใช้ในการสังเคราะห์ triglyceride²⁴

ยาที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ในการรักษาภาวะ hypertriglyceridemia ในปัจจุบันมีอยู่ 2 ชนิดคือ nicotinic acid และ ยาในกลุ่ม fibrate แต่เนื่องจากทั้งคู่มีผลข้างเคียงค่อนข้างสูง ทั้งการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งและ myopathy โดยเฉพาะความเสี่ยงจะสูงขึ้นหากใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin¹⁷ ดังนั้น ω -3 fatty acids จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการใช้รักษาภาวะระดับ triglyceride ในเลือดสูง

ผลต่อระดับ HDL- และ LDL-cholesterol

HDL มีผลเป็น anti-atherosclerosis ทำให้เกิดการ transport cholesterol กลับไปยังตับ ป้องกันไม่ให้เกิด oxidation ของ LDL และมีผลต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ω -3 Fatty acids มีผลเพิ่มระดับของ HDL-cholesterol²⁵ ส่วนผลต่อระดับของ LDL-cholesterol นั้นพบว่าไม่

แน่นอน บางการศึกษาพบว่า ω -3 fatty acids มีผลลดระดับ LDL-cholesterol²⁶ ได้เช่นเดียวกับ HDL-cholesterol ในขณะที่บางการศึกษาพบว่าไม่มีผลเปลี่ยนแปลงหรืออาจมีผลเพิ่มระดับของ LDL-cholesterol อย่างไรก็ตามพบว่าการเปลี่ยนแปลงนั้นมาจากอนุภาคของ LDL ที่มีขนาดใหญ่ (buoyant LDL-cholesterol)^{25,27} ซึ่งจะเป็นผลดี เนื่องจากสามารถจับกับ LDL receptors และถูกนำไปสู่การ metabolized ในตับ อวัยวะและเนื้อเยื่ออื่นได้ง่ายขึ้น

ผลต่อการสังเคราะห์และการทำงานของ eicosanoids

Eicosanoids เป็นสารที่ได้จากกรดไขมันไม่อิ่มตัว และมีบทบาทหน้าที่มากมายในร่างกาย เช่น กลุ่มของ thromboxane A₂ (TXA₂), prostaglandin 2, และ leukotriene 4 ซึ่งได้จากการ metabolism ของ ω -6 fatty acids และ arachidonic acid ทำให้เกิดการกระตุ้นการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด หลอดเลือดหดตัว และทำให้เกิดการเคลื่อนของ leukocyte (leukocyte chemotaxis) นอกจากนี้ยังมีผลเป็น thrombogenic และ atherogenic อีกด้วย ในขณะที่ EPA มีผลเป็น anti-thrombogenic และ anti-atherogenic เนื่องจาก eicosanoids ที่ได้จาก EPA ซึ่งได้แก่กลุ่มของ thromboxane 3 และ leukotriene 5 (LTB₅)²⁸ ร่วมกับ EPA มีผลลดการสังเคราะห์ TXA₂ จึงมีผลลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด²⁹ ทำให้หลอดเลือดขยายตัว และยับยั้งการเคลื่อนตัวของ leukocyte

ผลต่อการเกาะติดของสารต่างๆ กับผนังหลอดเลือด

การเกาะติดที่ผนังหลอดเลือดของโมเลกุลต่างๆ เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดการสร้าง atherosclerotic plaque ที่หลอดเลือด ω -3 fatty acid DHA มีผลลด soluble adhesion molecule^{30,31} เช่น vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), E-selectin, intercellular adhesion molecule 1 (ICAM)-1, interleukin 6 (IL-6), และ IL-8 ผลดังกล่าวเกิดพร้อมกับการที่พบว่า ω -3 fatty acids ถูก incorporated เข้าไปใน cellular phospholipid นอกจากนี้ยังพบว่า DHA สามารถลดการเกาะติดของ human monocytes กับ endothelial cells ได้³¹

ผลต่อหลอดเลือด

ω -3 Fatty acids มีผลลดการหดตัวของหลอดเลือดและเพิ่มการขยายตัวของหลอดเลือด ซึ่งเป็นผลมาจากการลดการสังเคราะห์ thromboxane B₂ ร่วมกับการเพิ่มการสังเคราะห์ thromboxane A₃, prostacyclin 2, และ prostacyclin 3 ซึ่งทำให้หลอดเลือดขยายตัว ผลดังกล่าวทำให้ความดันโลหิตลดลง

นอกจากนี้ยังพบว่า ω -3 fatty acids มีผลขยายหลอดเลือดแบบพึ่งพา endothelium (endothelium-dependent relaxation)³² ในสัตว์ทดลอง ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่มการทำงานของสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (endothelial-derived-

relaxing factor) และในผู้ป่วยที่ทำ cardiac transplantation ซึ่งมักมีภาวะ endothelial dysfunction ตามมา การให้ ω -3 fatty acids ในผู้ป่วยภายหลังทำศัลยกรรมจะช่วยให้การขยายตัวของหลอดเลือดโคโรนารีแบบพึ่งพา endothelium (endothelium-dependent coronary vasodilation) กลับคืนสู่สภาวะปกติได้³³

ผลการศึกษาทางคลินิก

นักวิจัยหลายกลุ่มได้ทำการศึกษาถึงผลของการบริโภค ω -3 fatty acids ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังสรุปผลในตารางที่ 1

ผลต่ออัตราการตายในผู้ป่วยภายหลังเกิด myocardial infarction

ω -3 Fatty acids มีประโยชน์ในการป้องกันการเกิดซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจ งานวิจัย Diet and Reinfarction Trial (DART)¹³ ในผู้ป่วยจำนวน 2,033 คน แสดงให้เห็นว่าการเพิ่มปริมาณ ω -3 fatty acids ในอาหารจะช่วยลดอัตราการตายและอัตราเสี่ยงของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจต่อการเกิด myocardial infarction

ผลงานวิจัย GISSI-Prevention Study³⁴ ซึ่งเป็นการศึกษาการเพิ่ม ω -3 fatty acids และ vitamin E ในอาหารแก่ผู้ป่วยภายหลังเกิด myocardial infarction ของกลุ่มนักวิจัยชาวอิตาลี โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 11,324 ราย เป็นเวลา 3 ปีครึ่ง พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ ω -3 fatty acids มีอัตราการตายทั่วไปลดลงถึง 20% อัตรา

ตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือดลดลง 30% และอัตราของ sudden death ลดลง 45%

ผลต่อภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะ

จากการศึกษาในสัตว์ทดลองทั้งในหนูและสุนัข ร่วมกับการศึกษาจากการเพาะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อหัวใจ พบว่า ω -3 fatty acids โดยเฉพาะ EPA และ DHA มีฤทธิ์ในการป้องกันและยับยั้งการเกิดภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะ³⁸ โดยกลไกผ่าน sodium และ calcium channels ω -3 Fatty acids มีผลเพิ่ม threshold ของการเกิด action potential ถึง 50% และเพิ่มระยะ refractory period หลังจากการเกิด action potential ถึง 3 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่า ω -3 fatty acids มีผลยับยั้ง voltage-dependent sodium currents ซึ่งเป็นต้นกำเนิดของการเกิด action potential ใน excitable tissues และมีผลยับยั้ง L-type calcium current ซึ่งเป็นทางของการหลั่ง แคลเซียม จาก sarcoplasmic reticulum ทำให้ระดับ แคลเซียม ในเซลล์ลดลง³⁹

การศึกษาในผู้ป่วยก็ให้ผลในทำนองเดียวกัน Christensen และคณะ⁴⁰ ได้ทำการศึกษาโดยให้ ω -3 fatty acids ในผู้ป่วยที่เคยมีภาวะ myocardial infarction และ left ventricular dysfunction จำนวน 52 คนเป็นประจำทุกวัน พบว่า ω -3 fatty acids สามารถลดภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะและอัตราการตายที่เกิดจากภาวะ myocardial infarction ได้

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาถึงบทบาทของ ω -3 fatty acids ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

Design	Follow-up (years)	Sample	Effect of ω -3 fatty acids on main outcome measures	Type of intervention	ω -3 Fatty acids intake per day
A ¹³	2	2,033 men with acute myocardial infarction	29% reduction of all-cause mortality	Dietary advice: more fish versus more fibre versus less (saturated) fat	Mean intake of 0.34 g EPA
C ³⁵	30	1,822 men, free from cardiovascular disease at baseline	38% reduction of CHD mortality mainly because of a 67% reduction of non-sudden death from myocardial infarction	No (observation)	≥ 35 g fish compared with 0 g fish
B ¹⁴	1	360 patients with suspected acute myocardial infarction	29% reduction of total cardiovascular events, 49% non-fatal myocardial infarctions, 48% cardiac deaths	Purified fish oil (EPA, DHA) versus purified mustard oil (ALA) versus placebo	1.08 g EPA, 0.72 gDHA
C ³⁶	Up to 11	2,0551 men, free from cardiovascular disease at baseline	52% reduction of sudden death	No (observation)	≥ 1 meal fish per week compared with < 1 meal fish per month
B ³⁷	2.3	59 patients with angiographically documented CHD	No significant change of minimal luminal diameter and percentage stenosis as assessed by QCA	Purified fish oil versus olive oil	6 g EPA and DHA
B ¹⁵	2	223 men and women with angiographically documented CHD	Less progression, more regression of coronary atherosclerosis as assessed by angiography 2 expert panel	Purified fish oil (EPA, DHA) versus placebo	1.65 g EPA and DHA (3.3 g during first 3 months)
A ³⁴	3.5	11,324 men and women with recent acute myocardial infarction	15% reduction of death, non-fatal myocardial infarction, and stroke (combined)	Purified fish oil (EPA, DHA) versus vitamin E versus no study treatment	0.85-0.88 g EPA and DHA

Design A, randomized controlled trial, factorial design

Design B, randomized controlled trial, double-blind

Design C, prospective cohort study

ALA= α -linolenic acid; CHD= coronary heart disease; DHA= docosahexaenoic acid; EPA= eicosapentaenoic acid; QCA= quantitative coronary angiography.

ผลต่อความดันโลหิต

การศึกษาการให้ ω -3 fatty acids ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงระยะเริ่มต้นที่ไม่ได้รับยาใดๆ พบว่าสามารถลดทั้ง systolic และ diastolic blood pressure ผลดังกล่าวจะเห็นเด่นชัดในผู้ป่วยที่บริโภคปลาเป็นประจำสม่ำเสมอ⁴¹ นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยชาวอร์เวย์ภายหลังทำ heart transplantation⁴² พบว่า ω -3 fatty acids ลดการเพิ่มความดันโลหิตในผู้ป่วยได้

ผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัว

โรคหลอดเลือดแข็งตัวเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน เกี่ยวข้องกับระบบและปัจจัยต่างๆ หลายระบบ เริ่มจากภาวะ endothelial dysfunction การเกาะติดของสารและไขมันต่างๆ ที่ผนังหลอดเลือด การกระตุ้นให้มีการหลั่งสารต่างๆ มากมาย การสะสมของไขมันใต้ผนังหลอดเลือด เกิดเป็น macrophage foam cells จนถึง atherosclerotic plaque ซึ่งการแตกหลุดของ plaque (rupture) เหล่านี้จะนำไปสู่การอุดตันของหลอดเลือด ทำให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือดและถึงแก่ความตายได้ จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นถึงบทบาทของ ω -3 fatty acids ในการลดระดับของ triglyceride, ลดการเกาะติดของสารต่างๆ ที่ผนังหลอดเลือด, ลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด, ลดกระบวนการ chemotaxis ของสารหรือโมเลกุลต่างๆ ในร่างกาย และทำให้เกิดภาวะ endothelium-dependent relaxation ซึ่งผลต่างๆ เหล่านี้เป็นส่วนสำคัญที่ช่วยลดและป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัวได้

การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการทำ coronary bypass⁴³ พบว่าการให้ ω -3 fatty acids ในผู้ป่วยสามารถลด vein graft stenosis ซึ่งกระบวนการดังกล่าวเป็นปัจจัยหนึ่งที่นำไปสู่การเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัวได้ และจากการศึกษาในสัตว์ทดลองได้แสดงให้เห็นว่า ω -3 fatty acids มีผลยับยั้งการสร้าง thrombi และ plaque⁶

งานวิจัย SCIMO¹⁵ (The Study on Prevention of Coronary Atherosclerosis by Intervention with Marine Omega-3 Fatty Acids) ซึ่งเป็น randomized, double-blind, placebo-controlled single-centre trial ในผู้ป่วย 223 ราย เป็นเวลา 2 ปี พบว่า การบริโภค ω -3 fatty acids สามารถลด progression ของภาวะโรคหลอดเลือดแข็งตัวในคนได้

ที่ใช้ทางการรักษา

จากผลต่างๆ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วจะเห็นได้ว่า ω -3 fatty acids มีประโยชน์และมีประสิทธิภาพในการลดภาวะของโรคต่างๆ ได้ จึงมีรูปแบบของการบริโภคที่แตกต่างกันทั้งที่อยู่ในรูปของอาหารเสริมน้ำมันปลา และในรูปที่เป็นแคปซูล ซึ่งประสิทธิภาพขึ้นอยู่กับปริมาณของ EPA และ DHA ที่เป็นส่วนประกอบ

ในการใช้เพื่อการรักษานั้น ω -3 fatty acids ได้รับการจดทะเบียนเป็นยาเพื่อใช้ในการรักษาภาวะ hypertriglyceridemia ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และ/หรือตับอ่อนอักเสบ ในกรณีที่การควบคุมอาหารเพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอเป็นที่น่าพอใจ เช่น OmacorTM ประกอบ

ด้วย 92% ω -3 fatty acids ซึ่งประกอบด้วย 47% EPA, 37% DHA และ 8% ω -3 fatty acids อื่น ๆ เป็นต้น

เภสัชจลนศาสตร์

ω -3 Fatty acids ในรูปแคปซูลถูกดูดซึมได้ดี เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกลำเลียงไปที่ตับเพื่อใช้ในการสังเคราะห์ lipoproteins ชนิดต่าง ๆ ซึ่ง lipoproteins จะถูกนำไปสังเคราะห์เป็นสารที่สำคัญของร่างกายเช่น phospholipid ที่ผนังเซลล์ ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ eicosanoids ต่าง ๆ ต่อไปส่วนกรดไขมันจะถูก oxidized เพื่อใช้เป็นพลังงาน

จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า ความเข้มข้นของ EPA และ DHA ใน plasma phospholipid จะแปรผันโดยตรงกับ EPA และ DHA ที่จะถูกนำไปที่ผนังเซลล์

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์

ในหลาย ๆ การศึกษาที่ทำการวิจัยในผู้ป่วยจำนวนมาก^{13-15, 17, 34, 35-37} ไม่พบผลข้างเคียงที่ร้ายแรง ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้เป็นอย่างดี เนื่องจากเป็นสารธรรมชาติ อาการที่อาจพบได้ ได้แก่ การระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน แน่นท้อง บางรายอาจมีอาการท้องเสียหรือท้องผูกได้

ปฏิกิริยาต่อกันกับยาอื่น

การให้ร่วมกับยาลดไขมันในกลุ่มอื่น

เช่นยาในกลุ่ม statin^{19,20} สามารถให้ร่วมกันได้โดยไม่มีปฏิกิริยาต่อกัน แต่ควรระวังในการให้ร่วมกับ oral anticoagulants ถึงแม้ว่าจะไม่มีรายงานการพบผลข้างเคียงที่รุนแรงหรือความผิดปกติของ การห้ามเลือด แต่ก็ควรมีการตรวจวัด prothrombin time เมื่อมีการใช้ยาร่วมกันหรือเมื่อหยุดใช้ยา เนื่องจาก EPA และ DHA มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของสาร eicosanoids และ platelets การศึกษาผลของ ω -3 fatty acids ต่อ bleeding time พบว่ายังมีผลการทดลองที่ขัดแย้งกันอยู่^{3,44}

สรุป

ω -3 Fatty acids มีบทบาทสำคัญทั้งในกระบวนการทำงานตามปกติของร่างกาย และสภาวะของการเกิดโรคต่าง ๆ โดยเฉพาะโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด งานวิจัยต่าง ๆ ได้ชี้ให้เห็นว่าการบริโภค EPA และ DHA มีความสัมพันธ์กับการลดอัตราการเกิดซ้ำและอัตราการตายจากภาวะของโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหัวใจขาดเลือด ป้องกันภาวะหัวใจเต้นเสียจังหวะ ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดแข็งตัว ลดความดันโลหิต รวมทั้งมีผลลดระดับ triglyceride ในเลือดได้ถึงประมาณ 50% ขณะที่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่ต่ำ เมื่อเทียบกับยาเดิมที่มีผลลดระดับ triglyceride จึงนับว่ายากลุ่มของ ω -3 fatty acids เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะ hypertriglyceridaemia

เอกสารอ้างอิง

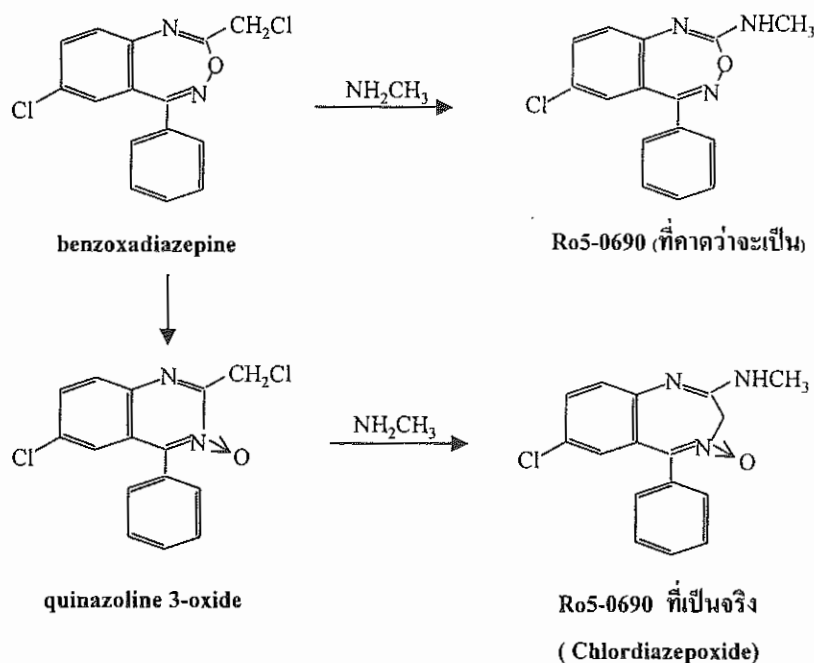
- Neuringer M, Connor WE, Lin DS, et al. Biochemical and functional effects of prenatal and postnatal omega-3 fatty acid deficiency on retina and brain in rhesus monkeys. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4021-5.
- Lin DS, Conner WE, Wolf DP, et al. Unique lipids of primate spermatozoa: desmosterol and docosahexaenoic acid. *J Lipid Res* 1993; 34: 491-9.
- Connor WE. Importance of n-3 fatty acids in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(Suppl): 171S-5S.
- Bang HO, Dyerberg J. The composition of food consumed by Greenlandic Eskimos. *Acta Med Scand* 1976; 200: 69-73.
- Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in Eskimos. *Lancet* 1979; 2: 433-5.
- von Schacky C. n-3 Fatty acids and the prevention of coronary atherosclerosis. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(Suppl): 224S-7S.
- The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, treatment high blood cholesterol in adults (summary). *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
- NIH Consensus Conference. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease. *JAMA* 1993; 269: 505-10.
- Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardio Vasc Risk* 1996; 3: 213-9.
- Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: an eight-year follow-up in the Copenhagen male study. *Circulation* 1998; 97: 1029-36.
- Nestel PJ. Effects of n-3 fatty acids on lipid metabolism. *Ann Rev Nutr* 1990; 10: 149-67.
- Angerer P, von Schacky C. n-3 Polyunsaturated fatty acid and the cardiovascular system. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 57-63.
- Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 11: 757-61.
- Singh RB, Niaz MA, Sharma R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: The Indian experiment of infarct survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997; 11: 485-91.
- von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis. A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 554-62.
- Havik M, Ringstrom J, Osmundsen K, et al. A meta-analysis of pivotal studies documenting the efficacy of K85. *Pronova Biocare Internal Report*, 1993.
- Harris WS, Ginsberg HN, Arunkul N, et al. Safety and efficacy of Omacor in severe hypertriglyceridaemia. *J Cardiovasc Risk* 1997; 4: 385-91.
- Pownall HJ, Brauchi D, Kilinc C, et al. Correlation of serum triglyceride and its reduction by omega-3 fatty acids with lipid transfer activity and the neutral lipid compositions of high-density and low-density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1999; 143: 285-97.
- Nordoy A, Bonaa KH, Nilsen H, et al. Effects of simvastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipoproteins and lipid peroxidation in patients with combined hyperlipidaemia. *J Intern Med* 1998; 243: 163-70.
- Contacos C, Barter PJ, Sullivan DR. Effect of pravastatin and omega-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins in patients with combined hyperlipidaemia. *Arterioscl Thromb* 1993; 13: 1755-62.
- Nestel PJ, Connor WE, Reardon MF, et al. Suppression by diets rich in fish oil of very low density lipoprotein production in man. *J Clin Invest* 1984; 74: 82-9.
- Nestel PJ. Fish oil and cardiovascular disease: Lipid and arterial function. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 228S-31S.
- Marsh JB, Topping DL, Nestel PJ. Comparative effects of dietary fish oil and carbohydrate on plasma lipids and hepatic activities of phosphatidate phosphohydrolase, diacylglycerol acyltransferase and neutral lipase activities in the rat. *Biochem Biophys Acta* 1987; 922: 239-43.
- Rustan AC, Christiansen EN, Drevon CA. Serum lipids, hepatic glycerolipid metabo-

- lism and peroxisomal fatty acid oxidation in rats fed omega-6 and omega-3 fatty acids. *Biochem J* 1992; 283: 333-8.
25. Harris WS. Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: A critical review. *J Lipid Res* 1989; 30: 785-807.
26. Illingworth DR, Harris WS, Connor WE. Inhibition of low density lipoprotein synthesis by dietary omega-3 fatty acids in humans. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 270-5.
27. Suzukawa M, Abbey M, Howe PRC, et al. Effects of fish oil fatty acids on low density lipoprotein size, oxidizability, and uptake by macrophages. *J Lipid Res* 1995; 36: 473-84.
28. von Schacky C, Kiefl R, Marcus AJ, et al. Dietary n-3 fatty acids accelerate catabolism of leukotriene B4 in human granulocytes. *Biochim Biophys Acta* 1993; 1166: 20-4.
29. Tremoli E, Moscolini C, Maderna P, et al. Effects of EPA and DHA ethyl esters on plasma fatty acids and on platelets, PMN and monocytes in healthy volunteers. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res* 1990; 21: 233-6.
30. De Caterina R, Cybulsky MI, Clinton SK, et al. The omega-3 fatty acid dosahexanoate reduce cytokine-induced expression of pro-atherogenic and pro-inflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscl Thromb* 1994; 14: 1829-36.
31. De Caterina R, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(Suppl): 213S-23S.
32. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Dietary omega 3 fatty acids and endothelium-dependent relaxation in porcine coronary arteries. *Am J Physiol* 1989; 256: H968-73.
33. Fleischhauer FJ, Yan WD, Fischell TA. Fish oil improves endothelium-dependent coronary vasodilation in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 982-9.
34. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto miocardico (GISSI)-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-55.
35. Daviglus ML, Stamler J, Orenchia AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046-53.
36. Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell, et al. Fish consumption and risk of cardiac death. *JAMA* 1998; 279: 23-8.
37. Sacks FM, Stone PH, Gibson CM, et al. Controlled trial of fish oil for regression of human coronary atherosclerosis. HARP Research Group. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1492-8.
38. Kang JX, Leaf A. Prevention of fatal cardiac arrhythmias by polyunsaturated fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl): 202S-7S.
39. Leaf A, Kang JX, Xiao YF, et al. The antiarrhythmic and anticonvulsant effects of dietary n-3 fatty acids. *J Membr Biol* 1999; 172: 1-11.
40. Christensen JH, Korup E, Aaroe J, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids in cell membranes, and heart rate variability in survivors of myocardial infarction with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1997; 15: 1670-3.
41. Morris MC, Sacks F, Rosner B. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523-3.
42. Bona KH, Bjerve KS, Straume B, et al. Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on blood pressure in hypertension. *N Engl J Med* 1990; 322: 795-801.
43. Eritsland J, Aenesen H, Gronseth K, et al. Effect of supplementation with n-3 fatty acids on graft potency in patients undergoing coronary artery bypass operation. Results from the SHOT study. *Eur Heart J* 1994; 15: 29.
44. Mark G, Sanders TA. The influence of different amounts of n-3 polyunsaturated fatty acids on bleeding time and in vivo vascular reactivity. *Br J Nutr* 1994; 71: 43-52.

(ต่อจากหน้า 114)

ฟลาสคิใบหนึ่งที่ละลายสารกลุ่มนี้ด้วย methylamine ทิ้งอยู่มาเป็นปีแล้ว เกิดตกผลึกงาม Sternback จึงนำมาทำเป็นเกลือที่ละลายน้ำได้และขอส่งทดสอบฤทธิ์เป็นตัวสุดท้ายในข้อสาร Ro5-0690 เขาส่งสาร Ro5-0690 ให้ L.O. Randall หัวหน้าหน่วยเภสัชวิทยา ในเดือน พ.ค. 1957 และ 2-3 วัน หลังจากนั้น Randall ได้โทรศัพท์แจ้งให้เขาทราบว่ามีสารตัวใหม่มีฤทธิ์ที่น่าสนใจมาก กล่าวคือมีฤทธิ์คล้ายกล่อมเนื้อที่ potent มาก มีฤทธิ์ sedative แต่ไม่ลึกถึงขั้นทำให้สลบ ไม่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทอัตโนมัติ และมีพิษต่ำ

Sternback ได้สังเคราะห์สาร Ro5-0690 มากขึ้น เพื่อทดสอบผลต่างๆ ให้ครบถ้วน และในขณะเดียวกันก็ได้ส่งทดสอบหาสูตรโครงสร้างที่แน่นอนอีกครั้ง ปรากฏว่าสูตรโครงสร้างเดิมที่คิดว่าเป็น benzoxadiazepines นั้นไม่ถูกต้อง โครงสร้างจริงกลายเป็น quinazoline 3-oxide ซึ่งเมื่อทำปฏิกิริยากับ methylamine เกิดการขยายวงของโครงสร้างไปเป็น 1,4-benzodiazepine-4-oxide ซึ่งก็คือ Ro5-0690 ตัวจริง หรือเรียกใหม่เป็น chlordiazepoxide (CDX) สรุป โครงสร้างที่คาดไว้ในตอนแรกและที่เกิดขึ้นจริงเป็นดังรูป



(ต่อหน้า 176)

NEW DRUGS

ZAFIRLUKAST: A CYSTEINYL LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONIST FOR ASTHMA

Panya Khunawat, Valla Wamanutjinda, Sukit Huabprasert

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

ABSTRACT

Zafirlukast is a selective cysteinyl leukotriene receptor antagonist for the treatment of asthma. It acts by binding competitively to cysLT_1 receptor against endogenous leukotrienes which cause bronchospasm. Administration should be on an empty stomach because food lowers its oral bioavailability. Elimination is mostly by the liver through CYP2C9 with a half-life of 10 h. The metabolites are excreted through the bile into feces. Zafirlukast relieves leukotriene-induced bronchoconstriction in animals and those induced by allergens, exercise and cold air in humans. Clinical trials show that zafirlukast improves symptoms, peak expiratory flow rate and FEV_1 in chronic asthma. These effects are similar to cromolyn sodium but less than those achieved by fluticasone and salmeterol. Bronchoalveolar lavage findings suggest that it has some anti-inflammatory effects. The most common adverse effects are sorethroat, headache and worsening of asthma symptoms. Normal doses do not increase the levels of hepatic transaminases whereas induction of Churg-Strauss syndrome is controversial. Drug interactions occur with coadministration of aspirin, erythromycin, theophylline and warfarin. Zafirlukast is indicated in older children and adults with chronic asthma with inadequate response to inhaled corticosteroids, prevention of exercise-induced asthma and treatment of aspirin-induced asthma, but should not be used in acute asthmatic attack.

บทนำ

Zafirlukast เป็น leukotriene receptor antagonist ชนิดกินชานแรก ซึ่งได้รับทะเบียนจากองค์การอาหารและยา สหรัฐ ตั้งแต่ 26 กันยายน 2539 ให้ใช้ในการรักษาโรคหืด ต่อมาผู้ป่วยวัยนี้ยังมีผลลดอาการของ allergic rhinitis อีกด้วย

การสังเคราะห์และเมตะบอลิซึมของ leukotriene

Leukotrienes ได้จากกรด arachidonic ซึ่งเป็นผลจากการย่อย phospholipids ในเยื่อหุ้มเซลล์โดย phospholipase A₂ กรด arachidonic ที่ได้จะถูกเปลี่ยนแปลงต่อ 2 แนวทางหลัก คือ ใช้ cyclooxygenase เปลี่ยนเป็น prostaglandins, thromboxanes และ prostacyclin ในแนวทางแรก และถูก 5-lipoxygenase เปลี่ยนไปเป็น leukotrienes C₄, D₄ และ E₄ ในแนวทางที่สอง¹ 5-lipoxygenase ในคนมีเฉพาะใน myeloid cells คือ monocytes, eosinophils, basophils, alveolar macrophages และ mast cells เอนไซม์นี้ต้องอาศัย 5-lipoxygenase-activating protein (FLAP) ซึ่งเป็น integral nuclear membrane protein เป็น cofactor ในการเปลี่ยนกรด arachidonic ให้เป็น 5-hydroperoxy-eicosatetraenoic acid (5-HPETE) และ leukotriene A₄ (LTA₄) ตามลำดับ² สารทั้งสองนี้ไม่คงตัว จากนั้น LTA₄ ถูกเปลี่ยนโดยเร็วได้เป็น leukotrienes B₄, C₄, D₄

และ E₄ (LTB₄, LTC₄, LTD₄, LTE₄) leukotrienes C₄, D₄ และ E₄ มี cysteine อยู่ในโมเลกุล จึงเรียกรวมว่า cysteinyl leukotrienes โดยมี receptors แยกได้เป็น 2 subtypes คือ cysLT₁ และ cysLT₂ receptors, Cysteinyl leukotrienes ออกฤทธิ์ต่อ cysLT₁ receptor เป็นหลักในการทำให้หลอดลมหดตัว มี chemotaxis และเพิ่มการซึมผ่านของสารน้ำออกจากหลอดเลือด^{1,2}

บทบาทของ leukotrienes ในโรคหืด

Leukotrienes มีฤทธิ์ลด mucociliary clearance เพิ่มการหลั่งมูก ชักนำเม็ดเลือดขาวเข้าสู่หลอดลม และเพิ่มการซึมผ่านของสารน้ำจากหลอดเลือดในปอดออกสู่ภายนอก ทำให้เกิดการบวม^{1,2} LTC₄ และ LTD₄ มีฤทธิ์แรงกว่า histamine 1,000 เท่าในการทำให้หลอดลมคนปกติหดเกร็งหลังการสูดหายใจเข้าไป³ ในผู้ป่วยโรคหืดหลอดลมจะไวต่อ LTD₄ และ LTE₄ มากกว่าหลอดลมคนปกติ 100 ถึง 1,000 เท่า การสูดดม LTC₄ และ LTD₄ จะเพิ่มความไวเกินของหลอดลมต่อสารที่ทำให้หลอดลมหดตัว เช่น methacholine หรือ histamine⁴ แสดงว่า leukotrienes น่าจะมีบทบาทในโรคหืด ระดับ basal LTE₄ ในปัสสาวะของผู้ป่วยโรคหืดที่เกิดจากการแพ้ aspirin จะสูงกว่าคนทั่วไป และเพิ่มสูงขึ้นไปอีกหลังได้รับ aspirin⁵ นอกจากนั้นระดับ LTE₄ ในปัสสาวะจะสูงขึ้นในขณะที่โรคหืดกำเริบ⁶ การลดฤทธิ์ของ leukotrienes ทำได้ 2 วิธีคือ ยับยั้งการสังเคราะห์ leukotrienes ด้วย 5-lipoxygenase inhibitors ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

zileuton อีกวิธีคือการใช้ competitive antagonists ต่อ receptor ของ cysteinyl leukotrienes ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ zafirlukast, pranlukast และ montelukast

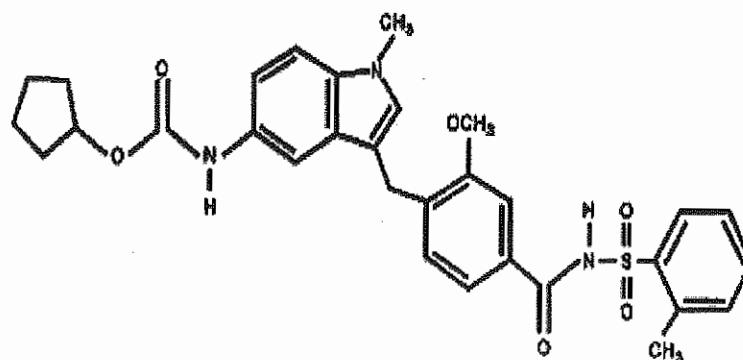
โครงสร้างทางเคมี

Zafirlukast (ICI 2040-,219) เป็นยาในกลุ่ม selective cysteinyl leukotriene receptor antagonists มีชื่อทางเคมีว่า 4-(5-cyclopentyloxy - carbonyl-amino-1-methyl-indol-3-ylmethyl)-

3-methoxy-N-o-tolylsulfonylbenzamide มีน้ำหนักโมเลกุล 575.7 และมีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 1

กลไกการออกฤทธิ์

Zafirlukast เป็น competitive antagonist ต่อ LTD₄ และ LTE₄ ที่ cysLT₁ receptor โดยมีความแรงมากกว่า LTD₄ 2 เท่าในการไล่ที่ [³H]LTD₄ ออกจากการจับกับ cysLT₁ receptor ที่อยู่บน guinea pig lung membrane⁷



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ zafirlukast

เภสัชจลนศาสตร์

Zafirlukast ถูกดูดซึมได้เร็ว ให้ระดับสูงสุดในพลาสมา 3 ชั่วโมงหลังกิน⁸ การให้ยาพร้อมกับอาหารจะลด bio-availability ลงได้ถึงร้อยละ 40 จึงไม่ควรกินยาหลังอาหาร แต่ควรให้ยาก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง หรือหลังอาหาร 2 ชั่วโมง ยานี้จับโปรตีนในพลาสมาร้อยละ 99 ส่วนใหญ่จะเป็นอัลบูมิน (albumin) มีปริมาตรการกระจายที่ steady state 70 ลิตร⁸ ถูกทำลาย

ที่ตับมาก ส่วนใหญ่ถูก cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) เปลี่ยนไปเป็น hydroxylated metabolites⁸ ซึ่งมีฤทธิ์ cysLT₁ receptor antagonism ต่ำกว่า zafirlukast เองถึง 90 เท่า Metabolites เหล่านี้ถูกขับออกทางปัสสาวะเพียงร้อยละ 10 ที่เหลือถูกขับออกทางน้ำดีไปกับอุจจาระเป็นส่วนใหญ่ และขับออกทางน้ำนมในความเข้มข้นประมาณร้อยละ 20 ของความเข้มข้นในพลาสมา จึงไม่ควรใช้ในมารดาที่ให้นมบุตร ค่าเภสัชจลนศาสตร์ใน

เด็กอายุ 7-11 ปี, 12-17 ปี และในผู้ใหญ่ ที่เป็นหืดไม่แตกต่างไปจากค่าในคนปกติ ค่าเหล่านี้ในหญิงและชายไม่ต่างกันเมื่อปรับค่าตามน้ำหนักตัวแล้ว⁶

ยานี้มีค่าครึ่งชีวิต 10 ชั่วโมง (พิสัย 8-16 ชั่วโมง) เท่าๆ กันทั้งในคนปกติและในผู้ป่วยโรคหืด โดยมีค่าเภสัชจลนศาสตร์แบบเส้นตรงในช่วงขนาดยา 5-80 มก. ระดับยาในพลาสมาที่ steady state จะขึ้นกับขนาด และทำนายได้จากค่าเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาครั้งเดียว⁸

ในผู้สูงอายุค่า clearance จะลดลงตามวัย ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 65 ปี ระดับยาสูงสุดในพลาสมา (C_{max}) และค่า area under the concentration-time curve (AUC) จะสูงขึ้นเป็น 2-3 เท่าของคนปกติ และค่าทั้งสองนี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งจะมากกว่าคนปกติร้อยละ 50-60 ส่วนเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยโรคไตไม่ต่างไปจากคนปกติ

เภสัชพลศาสตร์

1. Animal models

Zafirlukast มีฤทธิ์ป้องกันการหอบจากการพ่นละออง LTD₄ ให้หนูตะเภา โดยมี ED₅₀ (ขนาดยาที่ยับยั้งการหอบที่เกิดจาก LTD₄ ได้ร้อยละ 50) สำหรับการพ่นละออง การฉีดเข้าหลอดเลือดดำและการกิน เท่ากับ 5.1 μ M, 0.046 μ mole/กก. และ 0.52 μ mole/กก. ตามลำดับ⁷ ในหนูตะเภาที่ได้ passive sensitization ด้วย antiovalbumin antiserum และได้ยาต่อไปนี้

ไว้ก่อน คือ indomethacin, pyrilamine และ propanolol เพื่อ block ผลทาง prostanoid, histamine และ β -adrenoceptor นั้น zafirlukast มีฤทธิ์ทั้งป้องกันและรักษาภาวะหลอดลมหดเกร็งจากการให้ ovalbumin เมื่อให้ยานี้ก่อนและหลังให้ ovalbumin⁷ และมีฤทธิ์ป้องกันภาวะหลอดลมหดเกร็งจาก Ascaris suum antigen ในแกะที่แพ้ antigen จากพยาธิไส้เดือนเหล่านี้⁹

2. Clinical models

2.1 Allergen-induced bronchoconstriction

Zafirlukast มีฤทธิ์ลดภาวะหลอดลมหดเกร็งจาก allergen ทั้งใน early และ late phase ไม่ว่าจะเป็นเกสรหญ้า¹⁰ ไรฝุ่นบ้าน¹⁰ หรือรังแคแมว¹¹ ในการทดสอบด้วยรังแคแมว แล้ววัดขนาด allergen ที่ลด forced expiratory volume (FEV₁) ลงร้อยละ 20 (allergen PD₂₀FEV₁) พบว่า ผู้ป่วย 8 ราย จาก 12 รายสามารถทนขนาด allergen ได้สูงเป็น 3-30 เท่าของขนาดเดิม¹¹

2.2 Exercise-induced bronchoconstriction

Zafirlukast ทำให้ค่าต่ำสุดของ FEV₁ หลังออกกำลังกายในผู้ป่วยที่ลดลงโดยเฉลี่ยร้อยละ 36 เมื่อได้ยาหลอก ลดลงโดยเฉลี่ยเพียงร้อยละ 21.6 เมื่อได้ zafirlukast 20 มก. จากการศึกษาในผู้ป่วย 8 ราย แบบ double-blind, crossover trial¹² และในอีกรายงานที่สุ่มให้ผู้ป่วยหืดจากการออกกำลังกาย 24 ราย ให้ได้รับ zafirlukast 20 หรือ 80 มก. หรือยาหลอกวันละ 2 ครั้ง แบบ double-blind, 3-way crossover พบว่ายานี้ป้องกันการหอบจากการออกกำลังกายได้

นานถึง 8 ชั่วโมงหลังกิน โดยวัดจากค่า FEV_1 และ FEV_1 -time curve¹³ การศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 6-14 ปี รวม 39 ราย ที่มีภาวะนี้ และเดิมเคยได้ยา β_2 -agonists ชนิดพ่นเพียงอย่างเดียว แล้วสุมให้ยาหลอกหรือ zafirlukast ในขนาด 5, 10, 20 และ 40 มก. พบว่า zafirlukast ทุกขนาดที่ให้มียุทธิบรรเทาการที่ค่า FEV_1 ลดต่ำลงหลังออกกำลังกาย และทำให้ค่า FEV_1 เพิ่มขึ้นจนใกล้เคียงค่าเดิมก่อนออกกำลังกาย (คือต่างจากค่าเดิมไม่เกินร้อยละ 5) ได้เร็วกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอก¹⁴

2.3 Cold air-induced bronchoconstriction

การใช้ zafirlukast ในขนาด 20 และ 40 มก. หรือยาหลอก ใน randomized double-blind, crossover trial (3 ช่วงระยะการให้ยา) ในผู้ป่วยโรคหืด 24 ราย ที่มีค่า FEV_1 ลดลงร้อยละ 20 เมื่อสูดอากาศเย็น พบว่ายาในขนาดดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยดีขึ้นเฉลี่ยร้อยละ 29 และ 32 ตามลำดับ เมื่อเทียบกับยาหลอก¹⁵

3. Clinical trials ใน chronic asthma

3.1 ผลการรักษาในผู้ป่วยหืดที่เป็นน้อยถึงปานกลาง

จากการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled นาน 13 สัปดาห์ ในผู้ป่วยหืดที่มีอาการน้อยถึงปานกลาง 762 ราย อายุ 12-76 ปี ซึ่งมีค่าอาการหืดสะสม ≥ 8 ใน 7 วันต่อเนื่องกัน (แต่ละวันให้ค่าอาการได้ตั้งแต่ 0 ถึง 3) แล้วสุมให้ได้รับยา zafirlukast 20 มก. วันละสองครั้งหรือยาหลอก โดยให้ใช้ β_2 -

agonists ได้ตามความจำเป็น วัดประสิทธิผลของยาจากอาการที่เปลี่ยนไป การใช้ β_2 -agonists และการตรวจหน้าที่ปอด ส่วนความปลอดภัยของยาวัดจากผลเสียที่พบ ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ การตรวจร่างกาย และคลื่นไฟฟ้าหัวใจ พบว่า zafirlukast ลดค่าอาการหืด (ร้อยละ 26.5) การตื่นกลางคืน (ร้อยละ 19.8) การหอบตอนเช้า (ร้อยละ 29.0) และการใช้ β_2 -agonists (ร้อยละ 22.3) และเพิ่ม peak expiratory flow rate (ร้อยละ 6.9) และ FEV_1 (ร้อยละ 6.3) เมื่อเทียบกับยาหลอก การเปลี่ยนแปลงอาการ การใช้ β_2 -agonists และหน้าที่ปอดเกิดขึ้นภายใน 2 วันหลังจากได้รับยา และคงผลตลอดระยะเวลาการทดสอบ ผลเสียที่พบบ่อยที่สุดเท่าๆ กันทั้งกลุ่มที่ได้ยาและยาหลอก คือเจ็บคอและปวดศีรษะ โดยค่าทางห้องปฏิบัติการ ผลการตรวจร่างกาย และคลื่นไฟฟ้าหัวใจปกติ แสดงว่า zafirlukast ได้ผลเร็วและมีผลยาวนานในการรักษาผู้ป่วยหืดที่เป็นน้อยจนถึงปานกลาง¹⁶ จากการศึกษาผู้ป่วย 146 ราย ซึ่งเป็นกลุ่มย่อยในกลุ่มใหญ่ของรายงานที่กล่าวแล้ว พบว่ากลุ่มที่ได้ zafirlukast มีจำนวนวันที่ปราศจากอาการ และจำนวนวันที่ไม่ต้องใช้ β_2 -agonists มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 89 มีจำนวนวันที่ไม่หอบมากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 98 จำนวนวันที่ต้องหยุดงานหรือหยุดเรียนน้อยกว่าร้อยละ 55 และปริมาณ β_2 -agonists ที่ใช้น้อยกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 17¹⁷

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืด 261 ราย ที่ไม่เคยได้รับ steroids มาก่อน แล้วสุมแบบ double-blind ให้ได้รับยาหลอก

หรือ zafirlukast 20 มก. วันละ 2 ครั้ง พบว่า zafirlukast มีผลในการเพิ่ม FEV₁ และ peak expiratory flow ทั้งตอนเช้าและเย็น และลดอาการตอนกลางวัน การตื่นหอบ กลางคืน และการใช้ β_2 -agonists ได้มากกว่า¹⁸ อีกรายงานที่ศึกษาในทำนองเดียวกัน แบบสุ่ม double-blind, placebo control พบว่า zafirlukast 20 มก. วันละ 2 ครั้ง (231 ราย) มีผลต่อค่าต่างๆ ดังกล่าวในแบบเดียวกัน เมื่อเทียบกับยาหลอก (223 ราย) และยังเพิ่มคุณภาพชีวิตอีกด้วย¹⁹

ในผู้ป่วยโรคหืดในเวชปฏิบัติตามคลินิก 3,759 ราย zafirlukast ในขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้งนาน 4 สัปดาห์ ทำให้หน้าที่ปอดดีขึ้นร้อยละ 71 และอาการดีขึ้นร้อยละ 72 สิ่งที่ดีขึ้นนี้ไม่ได้ขึ้นกับความรุนแรงของโรคหรือยาอื่นที่ให้ร่วมด้วย²⁰

3.2 ผลการศึกษาเปรียบเทียบกับ cromolyn sodium

การศึกษาในผู้ป่วยที่เป็นหืดน้อย 287 ราย พบว่ายาทั้งสองให้ผลดีทัดเทียมกัน และเหนือกว่ายาหลอก ผลการรักษาจะเห็นได้ชัดในผู้ป่วยที่มีค่าความแปรปรวนของ peak expiratory flow ระหว่างกลางวัน กับกลางคืนมากกว่าร้อยละ 10 และผู้ป่วยทนยาทั้ง 2 ชนิดได้ดี²¹

3.3 ผลการศึกษาเปรียบเทียบกับ corticosteroids

ในผู้ป่วย 30 รายที่มีค่า FEV₁ มากกว่าร้อยละ 50 ของค่าที่คาดหวัง fluticasone 100 μ g วันละ 2 ครั้ง ให้ผลเหนือกว่า zafirlukast 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ในการทนต่อฤทธิ์ที่ทำให้หลอดลมหดเกร็งของ hista-

mine และให้ค่า peak flow ในตอนเช้ามากกว่า zafirlukast นอกจากนั้นการใช้ fluticasone ยังคุ้มค่าน่ากว่าด้วย²²

3.4 ผลการศึกษาเปรียบเทียบกับ salmeterol

Salmeterol เป็น long-acting β_2 -agonists ที่มีฤทธิ์อยู่ได้นานถึง 12 ชั่วโมง การสูด salmeterol ในขนาด 42 μ g วันละ 2 ครั้ง ทำให้ควบคุมอาการของโรคหืดในผู้ป่วยที่ต้องใช้ corticosteroids ชนิดพ่นอยู่แล้ว ได้ดีกว่าการกิน zafirlukast 20 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยให้ค่า peak expiratory flow ในตอนเช้า จำนวนวันที่ปราศจากอาการ และลดจำนวนครั้งที่ต้องใช้ salbutamol พ่นแก้การหอบลงได้มากกว่า²³

3.5 Anti-inflammatory effects

การศึกษาในผู้ป่วยหืดที่เกิดจากภูมิแพ้ 11 ราย แบบ double-blind, crossover ที่ให้ยาหลอกหรือ zafirlukast 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ในช่วงการให้ยาชนิดละ 7 วัน แล้วตรวจดูเซลล์จากการล้างหลอดลม และถุงลม (bronchoalveolar lavage, BAL) ทันที และ 48 ชั่วโมง หลังให้ antigen เข้าที่ปอดส่วนหนึ่ง (segmental antigen challenge) พบว่า zafirlukast ลดปริมาณ lymphocyte และเซลล์ที่น่าจะเป็น basophils ใน BAL ลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีแนวโน้มที่จะลด alveolar macrophage อีกด้วย²⁴ และปริมาณ superoxide ที่ alveolar macrophage ปล่อยออกมามีน้อยลง สิ่งเหล่านี้อาจเป็นกลไกบางส่วนที่ทำให้ zafirlukast มีผลในการลด late phase response ของโรคหืด

ผลเสีย

จากการติดตามผู้ป่วย 5,188 ราย ที่เป็นโรคหืดซึ่งได้รับยาอย่างน้อย 13 สัปดาห์ ในขนาด 20-40 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยบาง รายได้ยานานกว่า 2 ปี ส่วนใหญ่อยู่ในช่วง อายุ 18-64 ปี เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก 2,573 ราย พบว่าผลเสียที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ เจ็บคอ ปวดศีรษะ และทำให้อาการหืด เลวลง โดยอัตราการเกิดผลเสียเหล่านี้ไม่ ต่างกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก²⁵ ส่วนอุบัติการณ์ที่ ค่าเอนไซม์ตับ (alanine aminotransferase-ALT และ aspartate aminotransferase-AST) สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้ยานี้ ในขนาด 20-40 มก. วันละ 2 ครั้งไม่ต่างกับ กลุ่มที่ได้ยาหลอก

ภายหลังการนำ zafirlukast ออก จำหน่าย มีรายงานการพบ Churg-Strauss syndrome ในผู้ป่วยที่ได้รับยานี้²⁶ กลุ่ม อาการที่พบได้ยากนี้ประกอบด้วยหลอดเลือด ขนาดเล็กอักเสบโดยมี eosinophil แทรกในผนังหลอดเลือด eosinophil ใน กระแสเลือดสูง และมี heart failure ผู้ที่มี กลุ่มอาการนี้มักมีโรคภูมิแพ้ เช่น หืด จมูก อักเสบ และโพรงจมูกอักเสบ โดยมักได้รับ corticosteroid ชนิดกินเพื่อรักษา เกือบทุก รายที่เกิดกลุ่มอาการนี้หลังได้รับ zafirlukast มักได้รับ corticosteroid ชนิดพ่นในขนาดสูง หรือชนิดกินอยู่ก่อน และเกิดกลุ่มอาการนี้ ขึ้นเมื่อลดขนาด corticosteroid ลง²⁷ ดังนั้น จึงไม่อาจจะระบุได้ว่ากลุ่มอาการนี้ เกิดจากผล idiosyncratic ของ zafirlukast หรือเป็น เพราะมีกลุ่มอาการนี้อยู่เดิม แต่ถูก corticosteroid กดไว้ และต่อมาได้กำเริบขึ้น

เพราะ zafirlukast ทำให้อาการหืดดีขึ้นจน ลดขนาด corticosteroid ลงได้

ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น

Zafirlukast เป็นยาที่ให้ร่วมกับยาอื่น ในการรักษาหืดได้โดยไม่มีปฏิกิริยาต่อกัน ไม่ว่าจะเป็น corticosteroids ชนิดพ่น ยา ขยายหลอดลมชนิดพ่นหรือชนิดกิน ยา ปฏิชีวนะ ยาทานฮีสตามีน และยากุมกำเนิด ชนิดกิน

ในอาสาสมัครปกติ zafirlukast มี ปฏิกิริยากับ aspirin, erythromycin, theophylline⁸ และ warfarin²⁷ คือ การให้ zafirlukast 40 มก./วัน ร่วมกับ aspirin 650 มก. วันละ 4 ครั้ง ทำให้ระดับ zafirlukast ในพลาสมาสูงขึ้นร้อยละ 45 การให้ zafirlukast 40 มก./วัน ครั้งเดียวใน ผู้ป่วยหืด 11 รายที่ได้ erythromycin 500 มก. วันละ 3 ครั้งมาแล้ว 5 วัน (steady state) จะลดระดับ zafirlukast ในพลาสมา ลงร้อยละ 40 เพราะ bioavailability ของ zafirlukast ลดลง การให้ sustained release theophylline ในขนาด 16 มก./กก. ครั้ง เดียว ในเด็กปกติอายุ 6-11 ปีที่ได้ zafirlukast อยู่ก่อนจนถึง steady state แล้ว ทำให้ระดับ zafirlukast ในพลาสมาลดลง ร้อยละ 30 โดยไม่มีผลต่อระดับ theophyl- line การให้ zafirlukast 80 มก./วัน ไป 5 วันจนถึง steady state แล้วให้ warfarin 25 มก. ครั้งเดียว จะเพิ่ม bioavailability และลด systemic clearance ของ S-warfarin²⁷ โดยไม่มีผลต่อ R-warfarin ซึ่ง ทำให้ AUC ของ S-warfarin เพิ่มขึ้นร้อยละ

ละ 63 และ half-life เพิ่มขึ้นร้อยละ 36 และ prothrombin time เพิ่มขึ้นร้อยละ 35 ดังนั้นการให้ zafirlukast ร่วมกับ warfarin จึงต้องติดตามตรวจ prothrombin time ด้วย เชื่อว่าปฏิกิริยานี้เกิดจากการยับยั้ง CYP-2C9 ดังนั้นจึงควรระวังการใช้ zafirlukast ร่วมกับยาที่ถูกทำลายโดย CYP2C9 เช่น tolbutamide, phenytoin และ carbamazepine และเนื่องจาก zafirlukast มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 ในหลอดทดลอง จึงต้องระวังการใช้ร่วมกับยาที่ถูกทำลายโดย CYP3A4 เช่น dihydropyridine calcium channel blockers และ cyclosporin

ข้อบ่งใช้ในการรักษา

1. ใช้ป้องกันและรักษาโรคหืดเรื้อรังในผู้ใหญ่และเด็กที่อายุไม่ต่ำกว่า 7 ปี ในผู้ป่วย mild, persistent asthma (step 2) หรือ step ที่เป็นอย่างยิ่งกว่า ดังที่ปรากฏใน guidelines ของ National Institute of Health ของสหรัฐฯ²⁸ และมีผู้เสนอว่ายังอาจนำมาใช้ได้ในระยะ

1.1 ที่ยังตอบสนองต่อ corticosteroids ชนิดพ่นไม่เต็มที่

1.2 มีผลเสียตามระบบจากการใช้ corticosteroids ชนิดพ่นในขนาดสูง

1.3 ใช้ยาพ่นไม่ถูกวิธีหรือมีข้อจำกัดทางกายในการพ่นยา และ

1.4 กลุ่มที่ควบคุมอาการได้ยากแม้ให้ corticosteroids ชนิดพ่น และทนยาขยายหลอดลมที่ออกฤทธิ์นานหรือ theophylline ไม่ได้²⁹

2. ใช้ป้องกัน exercise-induced bronchoconstriction

3. ใช้รักษา aspirin-induced asthma²⁹

ในการเลือกใช้ยาต้านการอักเสบ ควรเลือกใช้ corticosteroids ชนิดพ่นก่อนยาที่มีผลต่อ leukotrienes เสมอ เนื่องจากมีฤทธิ์ต้านการอักเสบที่เหนือกว่า จึงไม่ควรใช้ zafirlukast แทนที่ corticosteroids ชนิดพ่น เพราะมีข้อได้เปรียบกว่า corticosteroids เรื่องเดียวคือเป็นยากิน³⁰

ข้อควรระวัง

ไม่ควรใช้ zafirlukast ในการแก้ภาวะหลอดลมหดเกร็งใน acute asthmatic attack การใช้ zafirlukast ร่วมกับ warfarin ทำให้ prothrombin time เพิ่มขึ้นมาก ควรติดตามตรวจ prothrombin time อย่างใกล้ชิด ไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์หรือให้นมบุตร

ขนาดที่ใช้ในการรักษา

ยานี้มีจำหน่ายในขนาดเม็ดละ 10 และ 20 มก. ในผู้ใหญ่และเด็กอายุ 12 ปี ขึ้นไปให้ในขนาด 20 มก. วันละ 2 ครั้ง ในเด็กอายุ 7-11 ปี ให้ 10 มก. วันละ 2 ครั้ง ในผู้ที่อายุมากกว่า 65 ปีหรือเป็นโรคตับอาจต้องปรับลดขนาดยาลง แต่ไม่ต้องปรับขนาดในผู้ที่ไตเสื่อม⁸

เอกสารอ้างอิง

1. Samuelson B, Dahlen SE, Lindgren JA, et al. Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects. *Science* 1987; 237: 1171-6.
2. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: biochemistry and relation to pathobiology in human diseases. *N Eng J Med* 1990; 323: 645-55.
3. Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. Comparative effects of leukotriene C₄, leukotriene D₄ and histamine in normal human subjects. *Thorax* 1984; 39: 500-4.
4. O'Hickey SP, Hawksworth RJ, Fong CY, et al. Leukotrienes enhance histamine responsiveness in asthmatic airways. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144: 1053-7.
5. Israel E, Fischer AR, Rosenberg MA, et al. The pivotal role of 5-lipoxygenase products in the reaction of aspirin-sensitive asthmatics to aspirin. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148: 1447-51.
6. Hui KP, Taylor IK, Taylor GW, et al. Effect of a 5-lipoxygenase inhibitor on leukotriene generation and airway response after allergen challenge in asthmatic patients. *Thorax* 1991; 46: 184-9.
7. Krell RD, Aharony D, Buckner CK, et al. The preclinical pharmacology of ICI 204,219: a peptide leukotriene antagonist. *Am Rev Resp Dis* 1990; 141: 978-87.
8. Professional information brochure: Accolate (zafirlukast) tablets. Zeneca Pharmaceuticals 1999; Rev J 09/99.
9. Abraham WM. The sheep as a model of late asthmatic response. In: Raeburn D, Glemblycz MA, editors. *Airway Smooth Muscle: Modeling the Asthmatic Response in Vivo*. Basel: Birkhauser Verlag 1996; 171-89.
10. Taylor IK, O'Shaughnessy KM, Fuller RW, et al. Effect of cysteinyl-leukotriene receptor antagonist, ICI 204,219, on allergen-induced bronchoconstriction and airway hyperreactivity in atopic subjects. *Lancet* 1991; 337: 690-4.
11. Findlay SR, Barden JM, Easley CB, et al. Effects of the oral leukotriene antagonist, ICI 204,219, on antigen-induced bronchoconstriction in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 1040-5.
12. Finnerty JP, Wood-Baker H, Thomson H, et al. Role of leukotriene in exercise-induced asthma: inhibitory effect of ICI 204,219, a potent leukotriene D₄ receptor antagonist. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145: 746-9.
13. Dessanges JF, Prefaut C, Taytard A, et al. The effect of zafirlukast on repetitive exercise-induced bronchoconstriction: the possible role of leukotrienes in exercise-induced refractoriness. *J Allergy Clin Immunol* 1999 Dec; 104(6): 1155-61.
14. Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, et al. The leukotriene D₄-receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children. *J Pediatr* 1999 Mar; 134(3): 273-9.
15. Israel E, Lavins BJ, Miller CJ, et al. Effect of zafirlukast on cold-air induced bronchoconstriction in patients with bronchial asthma (abstract). *Eur Respir J* 1996; 9(Suppl 23): S1S.
16. Fish JE, Kemp JP, Lockey RF, et al. Zafirlukast for symptomatic mild-to-moderate asthma: a 13-week multicenter study. *Clin Ther* 1997; 19: 675-90.
17. Suissa S, Dennis R, Ernst P, et al. Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild to moderate asthma: a randomized, double-blind, placebo control trial. *Ann Int Med* 1997; 126: 177-83.
18. Kemp JP, Minkwitz MC, Bonuccelli CM, Warren MS. Therapeutic effect of zafirlukast as monotherapy in steroid-naive patients with severe persistent asthma. *Chest* 1999; 115: 336-42.
19. Nathan RA, Bernstein JA, Bielory L, et al. Zafirlukast improves asthma symptoms and quality of life in patients with moderate reversible airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 935-42.
20. Kemp JP, Korenblat PE, Scherger JE, et al. Zafirlukast in clinical practice: results of the Accolate Clinical Experience and Pharmacoepidemiology Trial (ACCEPT) in patients with asthma. *J Fam Pract* 1999; 48: 425-32.
21. Nathan RA, Minkwitz MC, Bonuccelli CM. Two first-line therapies in the treatment of mild asthma: use of peak flow variability as a predictor of effectiveness. *Ann Allergy Asthma-Immunol* 1999; 82: 497-503.
22. Westbroek J, Pasma HR. Effects of 2 weeks of treatment with fluticasone propionate 100 mcg b.d. by comparison with zafirlukast 20 mg b.d. on bronchial

- hyper-responsiveness in patients with mild to moderate asthma. *Respir Med* 2000;94:112-8.
23. Busse W, Nelson H, Wolfe J, et al. Comparison of inhaled salmeterol and oral zafirlukast in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1075-80.
24. Calhoun WJ, Lavins BJ, Inkwitz C, et al. Effect of zafirlukast (Accolate) on cellular mediators of inflammation: bronchoalveolar lavage fluid findings after segmental antigen challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1381-9.
25. Barnes NC. Clinical tolerability of zafirlukast, a new oral antileukotriene drug. *Eur Resp Rev* 1998; 8: 194-8.
26. Josefson D. Asthma drug linked with Churg-Strauss syndrome. *Br Med J* 1997; 315: 330.
27. Suttle AB, Vargo DL, Wilkinson LA, et al. Effect of zafirlukast on the pharmacokinetics of R- and S- warfarin in healthy men. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 186.
28. National Institutes of Health. *Expert Panel Report 2. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. Bethesda, D: National Institutes of Health 1997: 65-6.
29. Horwitz RJ, cGill KA, Busse WW. The role of leukotriene modifiers in the treatment of Asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 1363-71.
30. Wenzel SE. Should antileukotriene therapies be used instead of corticosteroids in asthma? No. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1699-701.

GABAPENTIN: IN EPILEPSY AND NEUROPATHIC PAIN

Chuthamane Suthisisang

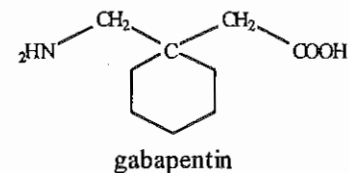
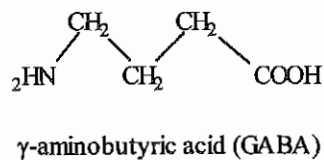
Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

ABSTRACT

Gabapentin is a new anticonvulsant and is also effective for neuropathic pain. The chemical structure of gabapentin is a GABA molecule covalently bound to a lipophilic cyclohexane ring. However, gabapentin does not bind to any subtypes of GABA receptor or GABA transporter. Several hypotheses of cellular mechanisms of gabapentin are proposed. Gabapentin increases GABA and decreases glutamate level in the brain by affecting various cytosolic enzyme such as enhancement of glutamic acid decarboxylase (GAD) and inhibition of branched-chain amino acid aminotransferase. Gabapentin also binds with high affinity to a novel binding site in the brain. This binding site is believed to be an auxiliary subunit of voltage-sensitive Ca^{++} channels. The role of this subunit in epilepsy and neuropathic pain remains to be verified. Gabapentin has favorable pharmacokinetic profile. Its absorption depends on the transport via L-system amino acid. The drug is not metabolized and excreted unchanged in urine. It is not an enzyme inducer or inhibitor and has a broad therapeutic index. Several randomized controlled trial have demonstrated the efficacy of gabapentin both in epilepsy and neuropathic pain. Common side effects of gabapentin are CNS side effects such as somnolence, dizziness, nystagmus and weight gain.

Address correspondence and reprint requests to: Chuthamane Suthisisang, Ph.D., Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

Gabapentin เป็นยากันชักที่มีใช้ในประเทศไทยมาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2541 มีข้อบ่งใช้ที่สำคัญคือ เป็นยากันชักและยาแก้ปวดสำหรับ neuropathic pain โดย gabapentin ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาเพื่อให้เป็นอนุพันธ์ของ baclofen ซึ่งใช้เป็น antispastic แต่การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า gabapentin มีฤทธิ์กันชักที่เด่นกว่า จึงทำให้ยานานนี้ถูกพัฒนาเป็นยากันชักในที่สุด



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างของ GABA และ gabapentin

กลไกการออกฤทธิ์

แม้ว่า gabapentin จะมีสูตรโครงสร้างที่คล้ายกับ GABA แต่พบว่า gabapentin ไม่มีความชอบจับ (affinity) ต่อ GABA receptors ทุก subtype รวมทั้งไม่มีผลยับยั้งการเก็บกลับของ GABA อีกด้วย นอกจากนี้ gabapentin ยังไม่มีผลในการจับกับ neurotransmitter receptors อื่น ไม่ว่าจะเป็น benzodiazepine หรือ glutamate receptors ด้วย

มีสมมุติฐานหลายอย่างเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของ gabapentin ในระดับเซลล์ดังนี้

1. เพิ่มระดับ GABA ในสมอง

Gabapentin มีผลเพิ่ม GABA ในสมอง โดยการเพิ่มฤทธิ์ของเอนไซม์

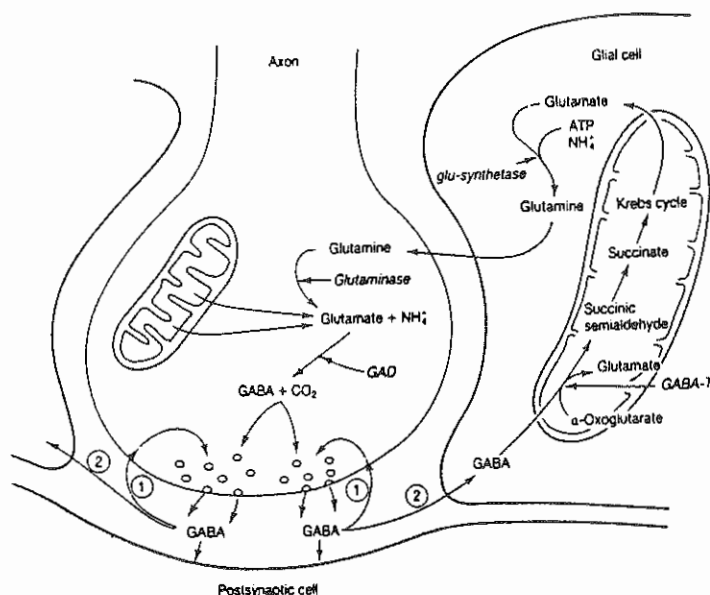
สูตรโครงสร้างของ gabapentin ประกอบด้วยโมเลกุลของ gamma-aminobutyric acid (GABA) ที่ต่อเข้ากับ lipophilic cyclohexane ring (ดูรูปที่ 1) การออกแบบสูตรโครงสร้างนี้เพื่อให้ยาผ่าน blood-brain barrier ได้ ในขณะที่ GABA ไม่ผ่าน blood-brain barrier หรือผ่านได้น้อยมาก

glutamic acid decarboxylase (GAD) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ GABA จาก glutamate¹ (ดูรูปที่ 2)

นอกจากนี้การศึกษาในสัตว์ทดลองยังพบว่า gabapentin มีผลเสริมฤทธิ์ของ nipecotic acid² ซึ่งมีฤทธิ์เป็น GABA transporter blocker อีกด้วย ดังนั้น gabapentin จึงมีผลเพิ่มระดับของ GABA ที่ synaptic cleft ซึ่งจะช่วยให้เพิ่ม inhibitory process ของสมอง

2. ลดระดับ glutamate ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitters

Gabapentin มีผลกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ glutamic acid dehydrogenase (GDH)¹ ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการทำลาย glutamate และ gabapentin ยังมีฤทธิ์ใน



รูปที่ 2 กระบวนการสร้างและทำลาย GABA

การยับยั้งเอนไซม์ branched-chain amino acid transferase (BCAT)¹ ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยน L-leucine, L-isoleucine และ L-valine ให้เป็น glutamate อีกด้วย

จากที่กล่าวมาจะเห็นว่า gabapentin อาจมีผลเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของกรดอะมิโนและเพิ่มระดับของ GABA ซึ่งเป็น inhibitory neurotransmitter ที่สำคัญในสมองซึ่งจะช่วยยับยั้งการแพร่กระจายของ seizure ได้ รวมทั้งลดระดับ glutamate ซึ่งเป็น excitatory neurotransmitter ที่มีความสำคัญในโรคลมชัก ดังนั้นจึงมีผลช่วยลด action potential firing rate ซึ่งจะทำให้ความรุนแรงของการชักและอาการปวดจาก neuropathic pain ลดลง ผลจากการลด glutamate ทำให้ gabapentin มี neuroprotective effect อีกด้วย³

3. จับกับ gabapentin binding site

จากการศึกษาโดยใช้ receptor binding study⁴ และ autoradiographic technique⁵ พบว่า gabapentin จับกับ "gabapentin binding site" ในสมองของหนูขาว ซึ่ง binding site นี้ไม่มีความชอบจับกับ carbamazepine, phenytoin, valproate, phenobarbital, diazepam และ ethosuximide ซึ่งแสดงว่าน่าจะเป็น binding site อันใหม่ Gabapentin binding site นี้พบกระจายอยู่ในปริมาณสูงในสมองส่วน hippocampus, cerebellum และ outer layers ของ cerebral cortex และพบต่ำสุดในส่วนของ white matter ถ้ามีการทำลาย neuron โดยใช้ quinolic acid จะทำให้ gabapentin binding site ลดลงอย่างมาก ซึ่งแสดงว่า binding site นี้จะอยู่บน neuron

การศึกษาต่อมาโดยการทำ protein purification และ sequencing พบว่า gabapentin binding site นี้มี amino acid sequence ที่เหมือนกับ $\alpha_2 \delta$ modulatory subunit ของ voltage-sensitive calcium channel⁶

Voltage-dependent Ca^{++} channels เป็น heteromultimeric proteins ซึ่งประกอบด้วยอย่างน้อย α_1 main subunit, auxiliary $\alpha_2 \delta$ subunit และ β subunit

$\alpha_2 \delta$ subunit มีความสำคัญต่อ native kinetic properties ของ calcium channel รวมทั้งยังมีผลในการควบคุมคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ α_1 main subunit อีกด้วย⁷ ดังนั้น จึงมีการศึกษาต่อมาถึงผลของ gabapentin ซึ่งสามารถจับกับ $\alpha_2 \delta$ subunit ต่อ calcium currents

ใน cultured rat neurons พบว่า gabapentin มีฤทธิ์ลด L-type calcium currents ได้ แต่ไม่พบผลนี้ใน human epileptic tissue⁹ ดังนั้นจึงต้องติดตามการศึกษาต่อไปว่าการจับของ gabapentin กับ $\alpha_2 \delta$ subunit ของ calcium channel จะมีผลต่อฤทธิ์กันชักและแก้ปวดของ gabapentin มากน้อยเพียงใด

4. ผลต่อ neurotransmitters อื่นๆ

Gabapentin มีผลเพิ่มระดับ serotonin ในพลาสมา¹⁰ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่พบบ่อยของ gabapentin คือ ปวดศีรษะ นอกจากนี้ยังพบว่า gabapentin มีผลลดการหลั่งของ monoamine ในสมอง โดยไม่มีผลต่อการหลั่งของ

acetylcholine¹¹ แต่ยังไม่สามารถอธิบายได้ว่ากลไกเหล่านี้มีความสัมพันธ์กับฤทธิ์กันชักของ gabapentin หรือไม่

การศึกษาฤทธิ์กันชักในสัตว์ทดลอง

Gabapentin มีฤทธิ์กันชักได้ดีใน model ของ maximal electroshock (MES) ทั้งในหนูขาวและหนูถีบจักร, pentylenetetrazole-induced tonic hind limb extension รวมทั้งใน amygdala kindling rats ด้วย แต่จะไม่ได้ผลใน model ของ absence seizures¹²

เภสัชจลนศาสตร์ของ gabapentin¹³

Gabapentin ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารด้วย L-system amino acid transporter ทำให้ bioavailability ของยาขึ้นกับขนาดยาที่ให้และการดูดซึมจะเป็น saturation process

เนื่องจากกรดอะมิโนที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติจะแตกตัวทั้งที่ carboxyl และ amine terminal ที่ physiological pH ดังนั้นในการขนส่งผ่านเซลล์เมมเบรนจึงต้องอาศัย transport system ที่จำเพาะสำหรับ L-amino acid ที่เรียกว่า system L-amino acid transporter (system L) ซึ่งเป็นระบบที่ใช้ส่งผ่าน large neutral amino acid เช่น L-leucine และ L-phenylalanine ในการผ่านเมมเบรน

Gabapentin ซึ่งเป็น analog ของ GABA จะอยู่ในสภาพแตกตัวเป็น zwitterion

terion ที่ physiological pH เช่นกัน ดังนั้น การดูดซึม gabapentin ผ่านเมมเบรนของ ทางเดินอาหารจึงต้องอาศัย system L เช่นเดียวกันและทำให้การดูดซึมของ gabapentin มีการอิ่มตัวและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมจะไม่เป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ เมื่อให้ยาในขนาดสูงๆ gabapentin จะผ่าน blood-brain barrier โดยอาศัย system L นี้เช่นกัน พบว่า gabapentin ในพลาสมาจะเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ในขนาดยาที่ไม่เกิน 600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (หรือ 1,800 มิลลิกรัมต่อวัน) ในขนาดยาไม่เกิน 1,800 มิลลิกรัมต่อวัน จะให้ bioavailability 70%

ในขนาดยาที่เกิน 600 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง จะให้ non-linear relationship ระหว่างขนาดยาและระดับยาในพลาสมา เนื่องจาก saturable absorption ของ gabapentin จากทางเดินอาหาร และจะทำให้ bioavailability ของยาลดลงเหลือประมาณ

35% ถ้าขนาดยามากกว่า 3,600 มิลลิกรัม ต่อวัน ขนาดยาสูงสุดไม่ควรเกิน 2.4 กรัม ต่อวัน

Gabapentin ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา มีปริมาตรการกระจายยาประมาณ 0.65-1.04 ลิตร/กิโลกรัม ยากระจายตัวผ่าน blood-brain barrier ได้ดี Gabapentin ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย ไม่มีคุณสมบัติเป็น enzyme inducer หรือ enzyme inhibitor ไม่เป็น autoinducer ซึ่งเป็นคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ต้องการ ดังนั้น gabapentin จึงไม่มีผลเปลี่ยนแปลงระดับยากันชักอื่นๆ ที่ให้ร่วมด้วย ยาถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปเดิมเกือบทั้งหมด ดังนั้นจึงต้องลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (ตารางที่ 1)

ยามีค่าครึ่งชีวิต 5-9 ชั่วโมง ถ้าให้แบบ monotherapy ดังนั้นจะถึงความเข้มข้นที่ steady state ภายใน 1-2 วัน

ตารางที่ 1 Dosage guidelines ของ gabapentin ในผู้ป่วยโรคไต

Creatinine clearance (ml/min)	Total daily dose (mg)	Dosage regimen
>60	1,200	400 mg tid
30-60	600	300 mg bid
15-30	300	300 mg daily
<15	150	300 mg every other day
Hemodialysis	-	200-300 mg*

*เริ่มให้ในขนาด 300-400 มิลลิกรัมเป็น loading dose จากนั้นให้ในขนาด 200-300 มิลลิกรัม

การศึกษาทางคลินิกของ gabapentin

1. เป็น add-on therapy ใน refractory partial seizures

จากการศึกษาแบบ placebo-controlled trial โดยผู้ทำการศึกษา 3 กลุ่ม (UK Gabapentin study group¹⁴, US Gabapentin study group¹⁵ และ International study group¹⁶) ทำการศึกษาในผู้ป่วย refractory partial seizures พบว่า gabapentin ในขนาด 600, 900, 1,200 และ 1,800 มิลลิกรัม/วัน ให้ responder rate (% ของผู้ป่วยที่มีจำนวนการชักลดลง 50% จาก baseline) เฉลี่ย 18.4, 22.9, 23.5 และ 26.4 ตามลำดับ โดยตัวเลขที่ได้เป็นผลจากการ add-on gabapentin ร่วมกับยากันชักกลุ่ม conventional เดิมที่ผู้ป่วยได้รับอยู่ (ค่า baseline เป็นจำนวนการชักขณะที่ผู้ป่วย stabilized แล้วด้วย conventional antiepileptic อย่างน้อย 1 ชนิด) ดังนั้นในผู้ป่วยโรคลมชักที่ควบคุมยาก การใช้ gabapentin เสริมกับ conventional antiepileptic จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาได้สูงขึ้น

2. เป็น monotherapy ใน partial epilepsy

การศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind active controlled ของ gabapentin ในผู้ป่วย newly diagnosed partial seizures¹⁷ จำนวน 292 คน ซึ่งถูกสุ่มให้ได้รับ gabapentin ในขนาด 300, 900 และ 1,800 มิลลิกรัมต่อวัน โดยเป็น double-blind และมี active control เป็น carbamazepine ขนาด 600 มิลลิกรัม

ต่อวัน (active control เป็น open-label) โดยให้ยาเป็นเวลาติดต่อกัน 6 เดือน วัดผลโดยการดูผู้ป่วยที่สามารถควบคุมการชักได้ดี (completion rate) เทียบกับ exit rate (ผู้ป่วยต้องออกจากการศึกษาเมื่อมีการชักแบบ partial seizures 3 ครั้ง หรือมี secondarily generalized seizure 1 ครั้ง) ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับ gabapentin 300 มิลลิกรัมต่อวันมี completion rate 25% และ exit rate 62.5% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ gabapentin 900 และ 1,800 มิลลิกรัมต่อวัน มี completion rate 38.9% และ 37.8% ตามลำดับ และ exit rate เป็น 40.3% และ 43.2% ตามลำดับ ซึ่งใกล้เคียงกับผลของกลุ่มที่ได้รับ carbamazepine คือ completion rate เป็น 36.5% และ exit rate เป็น 29.7% ดังนั้นขนาดยาที่เหมาะสมในการใช้ gabapentin เป็น monotherapy ใน newly diagnosed partial epilepsy คือควรเริ่มด้วยขนาด 900 มิลลิกรัมต่อวันและปรับขึ้นหรือลงตามอาการของผู้ป่วย

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงผลของ gabapentin monotherapy ในผู้ป่วยที่เป็น refractory complex partial seizure โดยการค่อยๆ ลดขนาดยา conventional anti-epileptics ลงแล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดยา gabapentin ขึ้น¹⁸ ผลการศึกษาพบว่าต้องใช้ gabapentin ในขนาดสูงตั้งแต่ 3,600-4,800 มิลลิกรัมต่อวัน เพื่อใช้เป็น monotherapy ในผู้ป่วยที่เป็น refractory partial seizure

3. ใช้ใน neuropathic pain

3.1 Post-herpetic neuralgia (PHN)

Rowbotham และคณะ¹⁹ ศึกษาผลของ gabapentin แบบ randomized double blind, placebo controlled ในผู้ป่วย PHN จำนวน 229 คน โดยสุ่มให้ได้รับ gabapentin (n = 109) ซึ่งค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นจนอาจถึง 3,600 มิลลิกรัม (ขึ้นกับความทนของผู้ป่วย) ต่อวัน ใน 4 สัปดาห์ หรือได้รับ placebo (n = 116) พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ gabapentin มีอาการปวดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ของการให้ยา การประเมินอาการโดยผู้ป่วยเมื่อสัปดาห์ที่ 8 พบว่า 60.6% ของผู้ป่วยที่ได้รับ gabapentin ประเมินว่าอาการดีขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับ placebo มีอาการดีขึ้นเพียง 19.9% เท่านั้น การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า gabapentin สามารถลดอาการปวด neuropathic pain จาก PHN ลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

3.2 Diabetic peripheral neuropathy (DPN)

Backonja และคณะ²⁰ ศึกษาผลของ gabapentin ในผู้ป่วยเบาหวานที่มี painful DPN ประมาณ 1-5 ปี จำนวน 165 คน ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo controlled โดยสุ่มผู้ป่วยให้ได้รับ gabapentin (n = 79) หรือ placebo (n = 76) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ มีการปรับขนาดยาของ gabapentin จาก 900 มิลลิกรัมต่อวัน (ในสัปดาห์ที่ 1) ไปจนถึง 2,400 มิลลิกรัมต่อวัน (ในสัปดาห์ที่ 4) ถ้าผู้ป่วยไม่สามารถทนอาการข้างเคียงได้ให้ปรับขนาดยาลงได้ 300-600 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่า gabapentin สามารถลดอาการปวดลงได้อย่างมีนัยสำคัญ

ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ไปจนตลอด 8 สัปดาห์ของการศึกษา ดังนั้น gabapentin จึงเป็นยาที่สามารถใช้เป็นทางเลือกใหม่สำหรับผู้ป่วยเหล่านี้²¹ นอกเหนือจาก conventional drugs เช่น amitriptyline และ carbamazepine เป็นต้น

อาการข้างเคียงของ gabapentin

ที่พบส่วนใหญ่ คือ อาการข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงนอน, วิงเวียน, เดินเซ, nystagmus, ปวดศีรษะ อาการข้างเคียงเหล่านี้มักจะมีคามรุนแรงมากขึ้นตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น และบางรายอาจพบมีน้ำหนักตัวเพิ่มได้

เอกสารอ้างอิง

1. Goldlust A, Su TZ, Welty DF, Taylor CP, Oxender DL. Effects of anticonvulsant drug gabapentin on the enzymes in metabolic pathways of glutamate and GABA. *Epilepsy Res* 1995; 22:1-11.
2. Honmou O, Kocsis JD, Richerson GB. Gabapentin potentiates the conductance increase induced by nipecotic acid in CA1 pyramidal neurons in vitro. *Epilepsy Res* 1995; 20:193-202.
3. Rothstein JD, Kuncu RW. Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate mediated motor neuron toxicity. *J Neurochem* 1995; 65:643-51.
4. Suman-Chauhan N, Webdale L, Hill DR, Woodruff GN. Characterization of [³H] gabapentin binding to a novel site in rat brain, homogenate binding studies. *Eur J Pharmacol* 1993; 244:293-301.
5. Hill DR, Suman-Chauhan N, Woodruff GN. Localization of [³H] gabapentin to a novel site in rat brain: autoradiographic studies. *Eur J Pharmacol* 1993; 244:303-9.
6. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VUK, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The Novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the $\alpha_2\delta$ subunit of

- a calcium channel. *J Biol Chem* 1996; 271:5768-76.
7. Felix R. Voltage-dependent Ca^{++} channel $\alpha_2\delta$ auxiliary subunit: structure, function and regulation. *Receptors Channels* 1999; 6(5):351-62.
 8. Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. Gabapentin inhibits calcium currents in isolated rat brain neurons. *Neuropharmacology* 1998; 37:83-91.
 9. Schumacher TB, Beck H, Steinhauser C, Schramm J, Elger C. Effects of gabapentin, phenytoin and carbamazepine on calcium currents in hippocampal granule cells from patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39:355-63.
 10. Rao ML, Clarenbach P, Vahlensieck M, Kraitzschmar S. Gabapentin augments whole blood serotonin in healthy young men. *J Neurol Transm* 1988; 73:129-34.
 11. Schlicker E, Reimann W, Gothert M. Gabapentin decreases monoamine release without affecting acetylcholine release in the brain. *Arzneimittel forschung* 1993; 43:636-8.
 12. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998; 29:233-49.
 13. McLean MJ. Gabapentin in the management of convulsive disorders. *Epilepsia* 1999; 40(Suppl 6):S39-S50.
 14. US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy; a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993; 43:2292-8.
 15. UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 1990; 335:1114-7.
 16. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, et al. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizure; a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1994; 35:795-801.
 17. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology* 1988; 51:1282-8.
 18. Beydoun A, Fischer J, Labar DR, et al. Gabapentin monotherapy: II. A 26-week, double-blind, dose-controlled, multicenter study of conversion from polytherapy in outpatients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. The US Gabapentin Study Group 82/83. *Neurology* 1997; 49:746-52.
 19. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Podolnick P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of post-herpetic neuralgia: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *JAMA* 1998; 280: 1837-42.
 20. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin monotherapy for the treatment of painful neuropathy: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998; 280: 1831-6.
 21. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101:359-71.

LORNOXICAM : A NEW ALTERNATIVE OF CHOICE FOR EFFECTIVE ANALGESIA

Nisamanee Satyapan

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok 10400. The Military Technology Center, Bangkok 10200, Thailand.

ABSTRACT

Lornoxicam is a new NSAIDs belonging to the enolic acid chemical class shared by piroxicam and tenoxicam. It is rapidly eliminated, having short plasma elimination half-life of 3 - 5 hours which suggests its suitability for acute use in the postoperative period, in addition to its clinical efficacy in relieving chronic pain associated with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and ankylosing spondylitis. As most of NSAIDs, it provides effective analgesia in patients with acute pain after minor and major surgery, either as a substitute for or as an adjunct to opioid analgesia. The major advantage of NSAIDs is that, compared with opioid analgesics, they are relatively well tolerated when used in selected patients for short-term postoperative analgesia. Many clinical studies also support such indication of lornoxicam, so far.

Address correspondence and reprint requests to : Nisamanee Satyapan, B.Sc in Pharm, M.S. (Pharmacology), The Military Technology Center, Army Headquarter, Bangkok 10200, Thailand.
Tel. 297-8086, Fax. 297-8094, email: nsatyapan@yahoo.com

ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกเพื่อระงับปวดหลังผ่าตัดคืออนุพันธ์ของฝิ่นชนิดฉีด เช่น มอร์ฟีน, เพริดีน และ tramadol เป็นต้น เพราะยาเหล่านี้มีประสิทธิภาพในการระงับปวดได้ดีมาก แต่ต้องใช้ด้วยความรอบคอบ เนื่องจากเป็นยาเสพติด ถ้าใช้ขนาดสูงเกินไปอาจติดยา และยังสามารถส่งผลเสียต่อระบบต่างๆของร่างกายได้ โดยเฉพาะการกดการทำงานของระบบทางเดินหายใจและระบบหัวใจและหลอดเลือด ทำให้บางครั้งไม่สามารถเพิ่มขนาดเพื่อระงับปวดได้อย่างเต็มที่

จากปัญหาดังกล่าวทำให้มีความพยายามพัฒนายากลุ่มอื่นขึ้นมาใช้ทดแทน และพบว่าการใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ชนิดฉีดบางขนานเริ่มเป็นที่ยอมรับ โดย NSAIDs จะออกฤทธิ์ระงับปวดที่สมองส่วนกลาง กับมีฤทธิ์ยับยั้งการปวดที่เกิดจากการกระตุ้นของสารที่คล้าย prostaglandins ในบริเวณที่เซลล์ถูกทำลายนอกสมองส่วนกลาง แต่ความสมดุลระหว่างฤทธิ์ที่สมองส่วนกลางกับฤทธิ์นอกสมองส่วนกลางจะแตกต่างกันไปใน NSAIDs แต่ละขนาน เป็นเหตุให้ NSAIDs บางขนานมีฤทธิ์ระงับปวดอย่างเดียว แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ในขณะที่บางขนานอาจมีทั้งฤทธิ์ระงับปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบ

NSAIDs ที่มีฤทธิ์ระงับปวดได้เท่ากับหรือดีกว่า อนุพันธ์ของฝิ่น (ในการผ่าตัดบางกรณี) มีเช่น diclofenac, indomethacin, flurbiprofen, naproxen และ ketorolac ซึ่งส่วนใหญ่จัดเป็น classical NSAIDs โดยอาจให้ร่วมกับอนุพันธ์ของฝิ่น เพื่อลดผลเสียของอนุพันธ์ของฝิ่นได้ และยังเริ่มมีการใช้

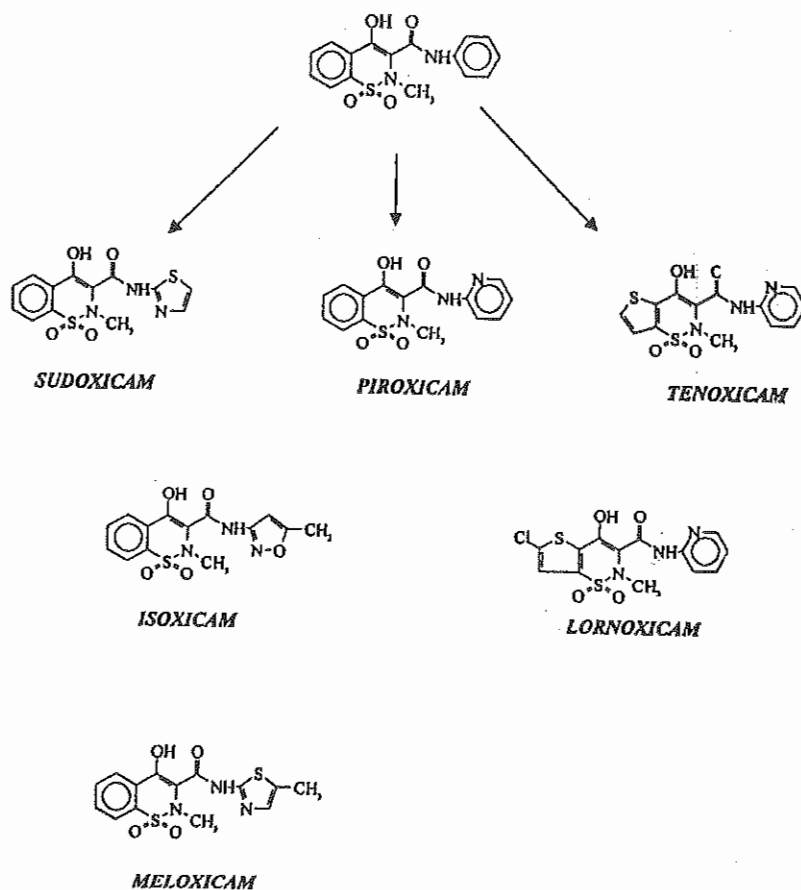
NSAIDs ในกลุ่ม oxicam (เช่น piroxicam, meloxicam เป็นต้น) ในการระงับปวดนี้เช่นกัน โดยมี lomoxicam เป็นอนุพันธ์ล่าสุดในกลุ่มที่มีการทดลองใช้ในข้อบ่งชี้²¹⁻²⁴

บทความนี้มีจุดมุ่งหมายที่จะรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับ lomoxicam ในทุกแง่มุมทางเภสัชวิทยาเท่าที่มีการศึกษาไว้จนถึงขณะนี้ เพื่อให้ผู้อ่านมีวิสัยทัศน์ต่อการใช้อยากลุ่ม NSAIDs กว้างขวางขึ้น

อนุพันธ์ oxicam คืออะไร¹

Oxicam เป็นอนุพันธ์กลุ่มหนึ่งของ NSAIDs ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นให้มีโครงสร้างหลักต่างจาก NSAIDs กลุ่มเดิมซึ่งประกอบด้วย propionic acid โดย oxicam มีสูตรโครงสร้างหลักทางเคมีเป็น 4-hydroxy-1,2-benzothiazine-3-carboxamide หรืออาจเรียกเป็น 4-hydroxycarboxamide หรือ enolic group และเรียกสั้นๆ ว่า oxicam ตัวอย่างโครงสร้างทางเคมีของสมาชิกของ oxicam ดังแสดงในรูปที่ 1

Oxicam มี piroxicam เป็นยาต้นแบบในกลุ่ม อนุพันธ์ในกลุ่มนี้แสดงคุณสมบัติทางคลินิกหลายอย่างคล้ายแอสไพริน (รวมถึงฤทธิ์ในการระงับปวด ลดไข้ และต้านการอักเสบ) การดัดแปลงยาต้นแบบทำให้ได้อนุพันธ์ใหม่ 6 ขนานซึ่งแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มๆ ละ 3 ขนาน ได้แก่กลุ่มที่มี pyridine group คือ piroxicam, tenoxicam, lomoxicam และกลุ่มที่มี heterocyclic ชนิดอื่นคือ sudoxicam, isoxicam, และ meloxicam



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ oxicams

โครงสร้างหลักที่แตกต่างกันนี้ส่งผลให้ยาที่มีประจุแตกต่างกันใน pH ต่าง ๆ โดยที่ piroxicam, tenoxicam, lornoxicam จะเป็นกลาง (ไม่มีประจุ) ที่ pH 2-5 และจะมีประจุลบที่ pH 6 ในขณะที่ sudoxicam, isoxicam, meloxicam จะเป็นกลางที่ pH น้อยกว่า 4 และมีประจุลบที่ pH มากกว่า 4 ดังนั้นที่ pH ในร่างกายคน (physiological pH) oxicams ทุกขนานจะมีประจุลบ ซึ่งมีผลต่อการกระจายตัวของยา โดยเฉพาะการกระจายยาเข้าสู่สมองซึ่งยาจะต้องอยู่ในรูปที่ไม่มีประจุ อย่างไรก็ตามยังต้องมีการศึกษา

เพิ่มเติมในเรื่องนี้อีก

Oxicams มีเภสัชจลนศาสตร์ที่สำคัญในคนดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งสรุปได้ว่าอนุพันธ์ส่วนมากจะจับกับโปรตีนในพลาสมาสูงมาก (> 90 %) มีปริมาณการกระจายตัว (Vd) ต่ำ มีค่าครึ่งชีวิตยาว ยกเว้น lornoxicam ที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้นที่สุด

ปัจจุบัน sudoxicam และ isoxicam ถูกกระبحการใช้ไปแล้วเพราะพบว่าไม่ปลอดภัยเพียงพอ ในขณะที่ piroxicam, tenoxicam, meloxicam เป็นยาที่ประสบความสำเร็จในการใช้รักษาโรคข้อเสื่อม

(degenerative joint disease), ระวังปวดหลังผ่าตัด รักษาการอักเสบจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่ออ่อน และรักษาอาการปวดศีรษะ

โดยได้รับการอนุมัติสำหรับข้อบ่งใช้เหล่านี้แตกต่างกันไปในแต่ละประเทศ

ตารางที่ 1 : เกสัชจลนศาสตร์ของ oxicams ในคน ¹

Drug	Binding (%)	Distribution volume (L/kg)	Total clearance (L/kg)
Sudoxicam	96.0	0.15-0.25	0.10-0.40
Isoxicam	96.5	0.17	0.30
Piroxicam	98.2	0.14	0.12-0.18
Tenoxicam	98.4	0.15	0.10-0.25
Meloxicam	99.7	0.15	0.47±0.16
Lornoxicam	99.7	0.20	3.40±1.20

Lornoxicam (Chlortenoxicam)

กลไกการออกฤทธิ์ ^{1,2}

Lornoxicam ออกฤทธิ์ยับยั้งได้ทั้งเอนไซม์ COX-1 และ COX-2 โดยมีอัตราส่วนในการยับยั้งเอนไซม์ 2 ชนิดนี้ใกล้เคียงกับ NSAIDs กลุ่มดั้งเดิม เช่น diclofenac, ibuprofen แต่ต่ำกว่าค่าของ meloxicam จากอัตราส่วนนี้ทำให้คาดว่า lornoxicam จะมีผลเสียต่อกระเพาะอาหารและไตสูง คือจะทำให้เกิดการทำลายเยื่อบุทางเดินอาหารมากกว่า NSAIDs กลุ่มใหม่ที่เป็น specific COX-2 inhibitors แต่จากการศึกษาหลายแห่งแสดงให้เห็นว่า lornoxicam มีความปลอดภัยในจุดนี้สูงกว่า NSAIDs ที่ให้ค่า COX-1 / COX-2 ใกล้เคียงกัน ¹

เภสัชจลนศาสตร์ ³

Lornoxicam ถูกดูดซึมได้เร็วและสมบูรณ์ แต่อาหารทำให้ยาถูกดูดซึมช้าลง มีค่าครึ่งชีวิตสั้นมากเมื่อเปรียบเทียบกับ oxicam ขนานอื่นๆ ค่าเฉลี่ยของค่าครึ่งชีวิต

ในการขจัดยาไม่ขึ้นกับขนาดของยา (ประมาณ 4 ชั่วโมงโดยรวม) และผันแปรได้ปานกลางในแต่ละบุคคล ค่าความเข้มข้นสูงสุดของยา (C_{max}), เวลาที่ยาขึ้นถึงระดับสูงสุด (T_{max}) และพื้นที่ใต้โค้งของความเข้มข้นในพลาสมาต่อเวลา (AUC) เป็นสัดส่วนกับขนาดของยาที่ได้รับ ค่าการขจัดยาในผู้สูงอายุไม่แตกต่างจากในคนหนุ่มสาว (ตารางที่ 2) ⁴

เช่นเดียวกับ NSAIDs ขนานอื่นๆ lornoxicam จับกับโปรตีนในพลาสมาสูง (> 90 %) ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์ CYP2C9 ($P_{450_{TB}}$) ซึ่งเป็น isoenzyme ของ Cyt P_{450} ยาถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ 42.4% และ 50.6% ตามลำดับ โดยในปัสสาวะจะตรวจไม่พบยาในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง แสดงว่าในคน ยาถูกเปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่โดยกระบวนการ hydroxylation และ conjugation ได้เป็นอนุพันธ์ที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolites) ยานี้ไม่มี enterohepatic circulation ⁵

ตารางที่ 2 Pharmacokinetic parameters of lornoxicam (4 mg, p.o.) in normal elderly and younger subjects after single dosing.⁴

Parameter	Mean values (\pm SD)	
	Young (n = 6)	Elderly (n = 5)
C _{max} (ng/mL)	291 (\pm 117)	302 (\pm 49)
T _{max} (h)	2 - 4	2 - 4
T _{1/2} (h)	4.7 (\pm 1.3)	3.9 (\pm 0.8)
AUC _{0-∞} (ng. h/mL)	1,856 (\pm 624)	1,634 (\pm 831)

ในสัตว์ทดลองเมื่อให้ยาขนาด 4 มก. วันละ 2 ครั้ง พบว่ายามีผ่านเข้าสู่สมอง ทำให้ยาไม่มีฤทธิ์ข้างเคียงต่อสมอง และฤทธิ์ส่วนใหญ่ของยาจะเกิดที่ส่วนปลาย อย่างไรก็ตามพบว่าเมื่อฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 2 หรือ 4 มก. วันละ 2 ครั้ง จะมีระดับของ endogenous opioids คือ dynorphin และ beta-endorphin สูงขึ้น ส่งผลให้อาการปวดในผู้ป่วยทุเลาลง แสดงว่ายาอาจมีฤทธิ์โดยตรงในการระงับปวดที่สมองส่วนกลางได้^{6,7}

เมื่อเปรียบเทียบข้อมูลของ lornoxicam กับ oxycam ขนาดอื่นๆ ที่ศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่า lornoxicam มีฤทธิ์ระงับปวดและต้านการอักเสบมากกว่า piroxicam หรือ tenoxicam ประมาณ 10 เท่า และเกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าเนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นมาก

ปฏิกริยาสัมพันธ์กับยาอื่น

1. ยาลดกรด พบว่าเมื่อให้ร่วมกัน ยาลดกรดจะช่วยลดอาการข้างเคียงต่อทางเดินอาหารของ lornoxicam ซึ่งมีอาการได้ตั้งแต่ อาหารไม่ย่อย ร้อนแน่นหน้าอก จนถึงแผลเปื่อย โดยแมกนีเซียมไฮดรอกไซด์และอะลูมิเนียมไฮดรอกไซด์ที่เป็นส่วนผสมในยา

ลดกรดจะทำให้ lornoxicam ถูกดูดซึมเร็วขึ้น แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁸

2. Cimetidine และ ranitidine เมื่อให้ cimetidine ขนาด 400 มก. วันละ 2 ครั้งจะมีผลให้ lornoxicam มีระดับในเลือดเพิ่มขึ้น และมีค่า clearance ลดลง ทั้งนี้เนื่องจาก cimetidine ซึ่งเป็น Cyt P₄₅₀ inhibitor ไปยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ lornoxicam ด้วยกระบวนการ hydroxylation แต่เมื่อให้ lornoxicam ร่วมกับ ranitidine จะไม่มีผลดังกล่าว⁹

3. Warfarin Lornoxicam ทำให้ระดับ warfarin ในเลือดสูงขึ้น ส่งผลให้ prothrombin time ยาวขึ้น ซึ่งอาจมีสาเหตุจากยาไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ในตับที่ทำลาย warfarin และ/หรือไปไล่ที่ warfarin จากการจับกับโปรตีนในพลาสมา ดังนั้นต้องระวังเมื่อให้ NSAIDs รวมทั้ง lornoxicam ร่วมกับ warfarin^{10,11}

4. Digoxin เมื่อใช้ร่วมกับ lornoxicam จะทำให้ระดับ digoxin ลดลง และ lornoxicam อยู่ในร่างกายนานขึ้น ดังนั้นต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะในรายที่ไตไม่ปกติ จนกว่าจะมีการศึกษาทางคลินิกมากกว่านี้¹²

5. Glibenclamide เชื่อว่า lornoxicam จะไล่ที่ glibenclamide จากการจับกับ

โปรตีนในพลาสมา ทำให้มีระดับ glibenclamide อีกระดับสูงขึ้น กระตุ้นการหลั่งอินซูลินมากขึ้น จึงต้องระวังการใช้ lornoxicam ร่วมกับยาลดน้ำตาลในเลือดกลุ่ม sulfonylurea¹³

6. Lithium Lornoxicam ทำให้ระดับ lithium ในเลือดสูงขึ้น จึงต้องระวังการเกิดพิษของ lithium ด้วย เมื่อให้ร่วมกัน¹⁴

7. Furosemide และยาขับปัสสาวะกลุ่ม loop ขนานอื่นรวมทั้ง thiazides เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาหลอกพบว่า lornoxicam ด้านฤทธิ์ของยาขับปัสสาวะโดยไม่มีผลต่อการขับโปแตสเซียม (ผลนี้เป็นผลของ NSAIDs ส่วนใหญ่ แต่ไม่ทุกขนาน)¹⁵

อาการไม่พึงประสงค์

ที่พบบ่อยคือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดกระเพาะอาหาร ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน กลืนลำบาก เบื่ออาหาร นอกจากนี้อาจมีอาการปวดศีรษะ มึนงง หัวใจเต้นแรง

Lornoxicam ชนิดฉีดอาจทำให้ปวดแสบ ตึง บริเวณที่ฉีด

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ยาในสภาวะต่อไปนี้ ได้แก่ แพ้ยาและ NSAIDs อื่นๆ ผู้ที่มีปัญหาเลือดออกง่าย มีแผลในกระเพาะอาหาร ไตผิดปกติ เลือดออกในสมอง เสียเลือดมากหรือขาดน้ำ ดับและหัวใจทำงานผิดปกติ สตรีมีครรภ์และให้นมบุตร และผู้ที่มีอายุต่ำกว่า 18 ปี

ข้อควรระวังพิเศษ

ต้องระวังในกรณีต่อไปนี้ ได้แก่ การทำงานของตับและไตผิดปกติ มีประวัติเลือดออกหรือเป็นแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

ประโยชน์ในการรักษา

1. ใช้ด้านการอักเสบ มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ NSAIDs ขนานอื่น เช่น naproxen, diclofenac และ indomethacin เพื่อรักษา rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA) และ ankylosing spondylitis โดยใช้ lornoxicam ขนาดต่างๆ กัน ในระยะยาว พบว่าส่วนใหญ่ได้ผลดีใกล้เคียงกัน และมีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหารทั้งน้อยกว่า และ มากกว่า NSAIDs อื่นๆ¹⁶⁻¹⁸

นอกจากนี้ในสัตว์ทดลองยังพบว่า lornoxicam ทั้งชนิดฉีดและชนิดกินสามารถป้องกันการเสื่อมของกระดูกได้ ส่วนในคนยังพบว่ายายับยั้งการปลดปล่อยของ PDGF (platelet derived growth factor) จากเกล็ดเลือดเมื่อถูกเหนี่ยวนำด้วย collagen แสดงว่ายาอาจช่วยชะลอการทำลายของข้อกระดูกในผู้ป่วย RA ด้วย¹⁹

2. ใช้ระงับปวด มีการศึกษาเปรียบเทียบกับ NSAIDs และอนุพันธ์ของฝิ่นซึ่งพอสรุปได้ดังนี้

-การศึกษาโดย dental pain model พบว่า lornoxicam ขนาด 8 มก. และ 16 มก. ให้ผลระงับปวดได้ดีกว่าแอสไพรินขนาด 650 มก. และให้ผลพอกๆ กับ ketorolac ขนาด 10 มก. และ lornoxicam ฉีดเข้ากล้ามเนื้อขนาดตั้งแต่ 8 มก. ขึ้นไป ให้ผลระงับปวดได้พอๆ

กับการฉีดมอร์ฟีนเข้ากล้ามเนื้อ โดยมีอาการข้างเคียงน้อยกว่ามอร์ฟีน²⁰

- ใช้ระงับปวดหลังผ่าตัด พบว่า lornoxicam ขนาด 8 มก. ให้ผลดีพอๆกับมอร์ฟีน เพธิดีน และ tramadol 50 มก. ในการผ่าตัด lumbar disk , laminectomy และมดลูกตามลำดับ และ lornoxicam ขนาด 16 มก. ให้ผลดีกว่า tramadol 100 มก. ในการผ่าตัด anterior cruciate ligament โดย lornoxicam มีอาการข้างเคียงทั้งหมดน้อยกว่า²¹⁻²⁵

- ใช้ระงับอาการปวดหลัง (low back pain) แบบเฉียบพลัน (เป็นข้อบ่งใช้ของ lornoxicam ในบางประเทศ) พบว่า lornoxicam ขนาด 8 มก. วันละ 2 ครั้ง ให้ผลดีพอๆกับ diclofenac ขนาด 50 มก. วันละ 3 ครั้ง และดีกว่ายาหลอก ในการปวดแบบเรื้อรัง (เป็นข้อบ่งใช้ที่ยังไม่ได้รับการอนุมัติ) พบว่า lornoxicam ขนาด 8 มก. วันละ 2 ครั้ง ให้ผลดีกว่า naproxen 500 มก. วันละ 2 ครั้ง และ lornoxicam ขนาด 4 มก. วันละ 2 ครั้ง ให้ผลดีพอๆกับ diclofenac ขนาด 50 มก. วันละ 2 ครั้ง และ naproxen 500 มก. วันละ 2 ครั้ง^{26,27}

- บรรเทาอาการปวดในโรคมะเร็ง มีการศึกษาในเรื่องนี้เพียง 2 รายงานซึ่งเป็นการศึกษาที่ต่อเนื่องกัน และได้ผลค่อนข้างดีเช่นเดียวกับการรักษา OA, RA ในระยะยาว โดยอาจใช้ร่วมกับอนุพันธ์ของฝิ่นได้ในขั้นที่ 2 และ 3^{28,29} อย่างไรก็ตามคงต้องมีการศึกษาในเรื่องนี้มากขึ้นจึงจะยืนยันได้ชัดเจน

รูปแบบของยาที่มีในประเทศไทย

ชนิดเม็ด ประกอบด้วย lornoxicam

ขนาด 4 มก. และ 8 มก.

ชนิดฉีด ประกอบด้วย lornoxicam ขนาด 8 มก.

สรุป

Lornoxicam เป็นยาในกลุ่ม NSAIDs ขนานใหม่ที่มีสูตรโครงสร้างเป็นอนุพันธ์ของ oxicam เหมือน piroxicam จึงออกฤทธิ์ยับยั้งทั้ง COX-1 และ COX-2 ทำให้มีฤทธิ์ไม่เพียงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารมากกว่า NSAIDs ที่เป็น selective COX-2 inhibitors แต่มีข้อดีกว่าอนุพันธ์ของ oxicam ขนานอื่นๆคือ มีฤทธิ์ลดการอักเสบและระงับปวดได้ดีกว่าในบางกรณี lornoxicam จึงเป็นยาที่เหมาะสมสำหรับ OA และ RA เช่นเดียวกับ classical NSAIDs และ selective COX-2 inhibitors ขนานอื่นๆ โดยต้องเลือกใช้ให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายที่ไม่มีภาวะที่เป็นข้อห้ามใช้ของยา ส่วนอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารก็พบว่าส่วนมากจะมีความรุนแรงน้อยกว่า oxicam ขนานอื่น ซึ่งสามารถแก้ไขและอาจป้องกันได้

ยานี้มีจุดเด่นกว่า oxicam และ NSAIDs ขนานอื่นๆบางขนาน ตรงที่ใช้ระงับอาการปวดหลังผ่าตัดได้ดีกว่ายาที่เป็นอนุพันธ์ของฝิ่น และอาการข้างเคียงที่เกิดก็มีอันตรายน้อยเมื่อเทียบกับอาการข้างเคียงที่เกิดจากอนุพันธ์ของฝิ่นดังกล่าวแล้ว ทั้งยังมีโอกาสเกิดได้น้อยเพราะเป็นการใช้ระยะสั้นๆ ไม่มีการสะสมของยา ในร่างกาย และเพราะยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นด้วย ดังนั้นจึงยังไม่พบว่ายาทำให้แผลผ่าตัดมีเลือดออกมากขึ้นแต่อย่างใด จึงเหมาะสมที่จะใช้ยานี้แทน

อนุพันธ์ของฝิ่นในรายที่ดื่บทำงานไม่ปกติ
อยู่ในภาวะที่มีปริมาณของเหลวในร่างกาย
ต่ำ ผ่าตัดลำไส้ มีโรคระบบทางเดินหายใจ

เป็นโรคประจำตัว (เช่น โรคหัวใจ) และผู้ที่มี
ประวัติติดยา

เอกสารอ้างอิง

1. McCormack K. The evolving NSAIDs : Focus on lornoxicam. *Pain Review* 1999; 6: 262-278.
2. McCormack K. Roles of COX-1 and COX-2, Letter to the editor. *J Rheumatol* 1998; 25 (11): 2279.
3. Turner P, Johnston A. Clinical pharmacokinetic studies with lornoxicam. *Postgrad Med J* 1990; 66 (Suppl.4):S28-9.
4. Ankier SI, Brimelow AS, Crome P, et al. Chlortenoxicam pharmacokinetics in young and elderly human volunteers. *Postgrad Med J* 1988;64:752-4.
5. Warrington St. J, Lewis Y, Dawnay A, Johnston A, Kovacs IB, Lamb E, Ravic M. Renal and gastrointestinal tolerability of lornoxicam, and effects on haemostasis and hepatic microsomal oxidation. *Postgrad Med J* 1990; 66 (Suppl.4): S35-S40.
6. Kullrich W, Klein G. Influence of the nonsteroidal anti-inflammatory drug lornoxicam iv on the secretion of the endogenous opiate peptides dynorphin and beta-endorphin. *Aktuel Rheumatol* 1992;17: 128-32.
7. Pruss TP, Stroissnig H, Ferber HP. Lornoxicam, a novel, highly potent, anti-inflammatory and analgesic agent which does not penetrate the brain. *Third Interscience Conference on Inflammation, Antirheumatics, Analgesics and Immunomodulators* 1989; Mar 15-18; Monte Carlo.
8. Dittrich P, Radhofer-Welte S, Magometschnigg K, et al. The effects of concomitantly administered antacids on the bioavailability of lornoxicam, a novel highly potent NSAID. *Drugs Exp Clin Res* 1990; 16: 57-62.
9. Ravic M, Salas-Herrera I, Johnston A, et al. A pharmacokinetic interaction between cimetidine or ranitidine and lornoxicam. *Postgrad Med J* 1993; 69: 865-6.
10. Ravic M, Johnston A, Turner P, et al. A study of the interaction between lornoxicam and warfarin in healthy volunteers. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9: 413-14.
11. Ravic M, Turner P. Study of a potential effect of chlortenoxicam on the anticoagulant activity of warfarin. *Eur J Pharmacol* 1990; 183: 1030.
12. Ravic M, Salas IG, Turner P. A clinical pharmacological study of chlortenoxicam and digoxin interaction. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36 (Suppl.): A262.
13. Ravic M, Johnston A, Turner P. Clinical pharmacological studies of some possible interactions of lornoxicam with other drugs. *Postgrad Med J* 1990; 66 (Suppl. 4): S30-4.
14. Ravic M, Salas-Herrera I, Johnston A, et al. Influence of lornoxicam: a new non-steroidal antiinflammatory drug on lithium pharmacokinetics. *Hum Psychopharmacol* 1993; 8: 289-92.
15. Hitoglou-Makedou A, Lawson M, Turner P, et al. Comparison of chlortenoxicam and indomethacin on frusemide-induced diuresis. *Postgrad Med J* 1989; 65: 821-3.
16. Kidd B, Frenzel W. A multicentre, randomised, double-blind study comparing lornoxicam with diclofenac in osteoarthritis. *J Rheum* 1996; 23: 1605-11.
17. Bernstein RM, Frenzel W. A comparative study of two dose regimens of lornoxicam and a standard dosage of naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Res* 1995; 7: 259-73.
18. Bernstein RM, Frenzel W, Calin HJ, Chi B, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of lornoxicam and indomethacin in ankylosing spondylitis. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1992; 12: 6-13.
19. Pruss TP, Stroissnig H, Radhofer-Welte S, et al. Overview of the pharmacological properties, pharmacokinetics and animal safety assessment of lornoxicam. *Postgrad Med J* 1990; (suppl. 4): 18-21.
20. Cooper SA, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clin Pharmacol Ther* 1967; 20:241-50.

21. Moote C. Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* 1992; 44 (Suppl. 5): 14-30.
22. Rosenow DE, Albrechtsen M, Stolke D. A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. *Anesth Analg* 1998; 86: 1045-50.
23. Rosenow DE, van Krieken I, Stolke D, et al. Intravenous administration of lornoxicam, a new NSAID, and pethidine for postoperative pain: A placebo-controlled comparison. *Clin Drug Invest* 1996; 11: 11-9.
24. Staunstrup H, Ovesen J, Larson UT, et al. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1-8.
25. Ilias W, Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. *Br J Clin Pract* 1996; 50: 197-202.
26. Rainer F, et al. A prospective, multicentre, open label, uncontrolled phase II study of the local tolerability, safety and efficacy of intramuscular chlortenoxicam in patients with acute low back pain. *Eur. J Clin Res* 1996; 8:1-13.
27. Mayhofer F, et al. A multicentre, randomised, double-blind study comparing lornoxicam with conventional diclofenac in patients with chronic low back pain. *Ann Exp Clin Med* 1994; 56: 283-290.
28. Bugge C. A randomised, parallel group trial with chlortenoxicam (lornoxicam) and naproxen in patients with pain due to metastatic bone tumors. *Clinical Study Report CT 17*, 1993, Nycomed Pharma, Denmark.
29. Bugge C. An open continuation study with lornoxicam (chlortenoxicam) in patients with pain due to metastatic bone tumors. *Clinical Study Report CT 72*, 1993, Nycomed Pharma, Denmark.

(ต่อจากหน้า 148)

การทดสอบผลทางเภสัชวิทยาพบผลที่น่าสนใจหลายอย่าง เช่น ผลคล้ายกล้ามเนื้อ และป้องกันการชักในขนาดยาที่ต่ำกว่า lethal dose หลายเท่า ซึ่งดีกว่า phenobarbital และ meprobamate ที่มีให้อยู่ในขณะนั้น และที่สำคัญคือผลทำให้เชื่อง (taming) ในขณะที่ไม่มียาผลกดภาวะการตื่นตัว (alertness) ซึ่งวิธีการศึกษาผลทำให้เชื่องนี้ ใช้ดูผลในกลุ่มลิงที่ดุร้าย เมื่อได้รับยาจะลดการต่อสู้กันลงไป Randall ได้รายงานผลการออกฤทธิ์ของ CDX ในปลายปี 1959 หลังจากนั้นได้นำไปสู่การทดสอบยาในอาสาสมัคร Sternback เป็นหนึ่งในอาสาสมัครคนแรกที่ทดสอบยานี้ ซึ่งพบว่ามีผล ทำให้ง่วง หลับ งุนงง เดินเซ และพูดไม่ชัดคำ ผลการศึกษาในระยะแรกได้รับความสนใจน้อย เพราะมีผลข้างเคียงมาก การศึกษาในระยะต่อมาซึ่งใช้ขนาดยาลดลง พบว่ามีผลคล้ายกังวลโดยมีผลเสียอื่น ๆ น้อยมาก

CDX เป็นยาดัวแรกในกลุ่มนี้ที่ได้รับอนุญาตให้ใช้ในผู้ป่วยในสหรัฐอเมริกา และยุโรปในต้นปี 1960 ในชื่อการค้า Librium® และเป็นยาดันแบบที่นำไปสู่การสังเคราะห์ ยากลุ่มนี้อีกหลายพันชนิดในเวลาต่อมา โดยการเปลี่ยนโครงสร้างไปเรื่อยๆ หนึ่งในโครงสร้างที่ประสบความสำเร็จดีเยี่ยมคือ diazepam ซึ่งเป็นยาดัวหนึ่งที่มีการใช้มากที่สุดในโลกมาจนถึงปัจจุบัน

เรื่องของยากลุ่มนี้นำไปสู่การรู้จัก benzodiazepine receptors กลไกที่เกี่ยวข้องกับ GABA-receptors และเรื่องอื่นๆอีกมากมาย ในปัจจุบันมียากลุ่มนี้อยู่ในตลาดทั่วโลกมากกว่า 50 ชื่อ มีชื่อใหม่ๆ เข้ามาอยู่เรื่อยๆ และบางชื่อที่มีปัญหามาก เช่น triazolam ก็ถูกถอนออกไป เป็นสังกรรมของโลก และคงต้องยอมรับว่านาย Sternback นั้น มีโชคไม่น้อย จึงได้สนใจฟลาสค์ที่มี CDX อยู่ ทั้งที่หาโครงการนี้ไม่ประสบความสำเร็จอยู่หลายปี เป็นข้อเตือนใจสำหรับผู้ที่ทำอะไรยังไม่สำเร็จ อย่าท้อแท้ สู้ต่อไป คงสำเร็จได้สักวัน

บรรณานุกรม

1. Cohen IM. The benzodiazepines. In: Discoveries in Biological Psychiatry. Ayd FJ and Blackwell B. eds. Philadelphia, Lippincott 1970;pp.130-141.
2. Haefely W . Alleviation of anxiety- the benzodiazepine saga. In: Discoveries in Pharmacology. Elsevier Science Publishers BV. 1983;pp.269-306.

SHORT COMMUNICATION

SEARCH ENGINE FOR LABORATORY TEST IN PHARMACOLOGY

Viroj Wiwanitkit¹, Sathaporn Nitithamyong²

¹*Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.*

²*Department of Computer Engineering, Faculty of Engineering, Chulalongkorn University.*

ABSTRACT

Because in the present day, therapeutic drug monitoring, drug abuse and toxicology are important pharmacology-related laboratory. Physicians seem not be familiar to these tests. There are a lot of available laboratories, therefore, laboratory guideline is necessary. Computer technology using database search allows easy access to the detail of each laboratory request. Such laboratory search engine is a good instrument that can help physicians about request of laboratory tests. A new pharmacology laboratory guideline using database search by CGI system converted into HTML (hypertext mark-up language) documents that can be viewed by Netscape or Internet Explorer browser was developed. The software allows users to access the details of available laboratory tests (about type of the collector, amount of specimen, laboratory turnaround time, price of test and normal value). This software allows a real time search ability of requested search keyword to be linked (within less than 1 minute) and can be accessed by the Internet linkage. This new software was easy to use. However, it is not applied for the setting where Internet system cannot be available. The search engine would be helpful for the physician in request for laboratory test.

Address correspondence and reprint requests to: Viroj Wiwanitkit, Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Rama IV Road, Bangkok 10330, Thailand.

Currently, therapeutic drug monitoring, drug abuse and toxicology are important laboratory tests in pharmacology. Preparation for these requested laboratory tests seem a difficult step in specimen collection procedure^{1,2} due to the fact that there are many types of blood specimens for laboratory analysis, therefore, a lot of mistakes may occur during tube preparation on request. Furthermore, improper tube preparation can result in spurious laboratory results^{3,4}, therefore, guideline for tube preparation is necessary especially for a beginner in medical practice as medical students.

The previous study at Chulalongkorn University², revealed that knowledge about rational tube preparation of medical students is not good. One reason discussed is due to the problem of unavailable and difficult to use of the present tube guide. Furthermore, frequently asked questions by physicians are about cost and turnaround time of the laboratory tests. Therefore, new laboratory search-engine will help physician prepare for request for these pharmacological-related tests using Internet Database technology.

OBJECTIVE

The new laboratory search engine should be easy to use and available. It should be

low cost and ease of use. Furthermore, it should be modern and attractive. Therefore, computer-based tube guide was innovated.

PRINCIPLE

New laboratory search engine should contain the necessary information in preparation as selection of tube, proper additive, specimen quantity, cost of the test and average turnaround time. Present laboratory guideline in use is documentary form, A4 paper size and difficult to transfer. With the concept that Internet is the newest and fastest method of communication⁵. Therefore, an innovative search engine tube guide via Internet was developed. Internet is modern and attractive because it can be used by computer machine, which is well supplied for medical students in the university.

METHOD AND MATERIAL

A new laboratory guide search engine using database search by CGI system converted into HTML (hypertext mark-up language) documents that can be viewed by web browser such as Netscape or Internet Explorer browser was developed. Intervention procedure (Figure1)

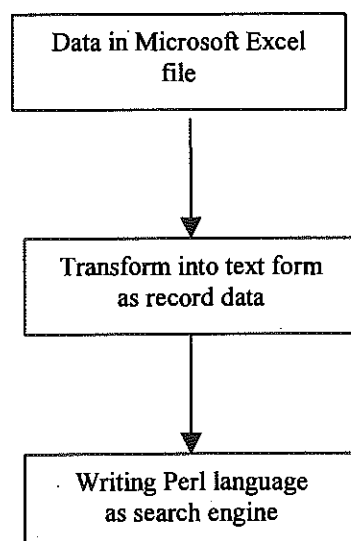


Figure 1. Flow chart of intervention procedure.

```
sub isMatch
# isMatch($line)
{
my $array;
my $temp;
my $line;

    $line = $_[0];

    @array = split(/\t/, $line);

    # is match ?

    for($i=0;$i<$query(numoffield);$i++)
    {

        $temp = $query($i);

        if($temp ne "")
        {

            if( $array[$i] =~ /$temp/i )
            { # match !

                }
            else
            {
                return;
            }

        }

    }

    # match !!

    $match++;

    $myhtml .= "<TR>";

    for($i=0;$i<=$#array ;$i++)
    {
        $myhtml .= "<TD>";
        $myhtml .= $array[$i];
        $myhtml .= "</TD>";
    }
    $myhtml .= "</TR>\n";

}

close(FILE);
```

Figure 2. Draft of CGI language used in this software.

PROGRAM TRIAL

This section displays an example of using this new search engine.

1. Accessing the search page by the Internet Explorer browser or Netscape

PHARMACOLOGY LABORATORY GUIDELINE

Enter specific field you want to restrict:

Test :

Search	Clear
--------	-------

2. Adding the keyword for search

For example : use the keyword "CYCLOSPORIN" in count in the first block as below

สิ่งที่ต้องการตรวจ :

cyclosporin

Then press search button

3. Displaying of the searched result.

SEARCH RESULT :

สิ่งที่ต้องการ ตรวจ	ตัวอย่างเลือด ที่ใช้	ชนิดของ หลอด	ปริมาณเลือดที่ใช้ (ml.)	เวลารับ ผล	ราคา	ค่า ปกติ	หมายเหตุ
cyclosporin	EDTA	lavender	2	7 day	1800		

1. Create a Microsoft Excel file which contain all recorded data.
2. Transform all data in Microsoft Excel file into the text form, using tab to discrete between each field of data. Data in each column represent each recorded data to increase feasibility in data reading by the new invented program.
3. Using Perl language in writing the new invented program in CGI form (Figure 2). The reason for using the CGI language in writing is due to the fact that it is a simple language in writing search engine on the Internet. This new CGI program has disciplinary as accepting for keyword added by the used and matching the received keyword with recorded data in file. In case of proper matching, final results will appear on the screen.

The step in working of the new program is described below.

A. Accepting the data added from users in the screen.

B. The file will be opened then read column by column and checked with added keyword. The result shown varies on matching between added keyword and field. Regular expression using Perl language was used in checking and displaying of the result.

DISCUSSION

After introduction of this new laboratory search engine to some users, this computer-based media can bring user satisfaction. This software allows a real time search ability of requested search keyword to be linked (within less than 1 minute) and can be accessed by the Internet linkage, Netscape or Internet Explorer. This software can be used on the Internet (World Wide) and allow every user to access it. Considering consumer's behavior theory, the successful of any innovations must be based on satisfaction and acceptability of users. Furthermore, due to educational theory, if there is no good attitude, no successful result can be resulted.

Considering comment of the users, most subjects stated the attractiveness of the media but there are also some negative comments. One of interesting negative comment is the point that this media is computer-based, therefore, problem relating to availability of computer-machine, specific program and version-must be analyzed and solved.

Although this media has much advantage but there are still some limitations. Due to the fact that this media is computer-based, therefore, generalization of using is limited especially in the setting where computer network is not available. Therefore, this tube guide seems to be limited to the medical personnel in the university or large hospital only but it can reach the objective of the innovation to find the good media for beginner. In order to produce the more general effectiveness tube guide, further development of the technique is suggested. Not only the high technology computer-based media but also the other interesting types should be used.

REFERENCES

1. Wiwanitkit V. Rationalization and compliance in laboratory investigation. *Chula Med J* 1999 ; 43(6): 353 – 60.
2. Wiwanitkit V. A knowledge survey in medical students about rational tube preparation. *Chula Med J* 2000 ; 44(5): 349 – 54.
3. Wiwanitkit V. Errors in laboratory requests in the In-Patient Department, King Chulalongkorn Memorial Hospital. *Chula Med J* 1998 ; 42(8): 685 – 93.
4. Wiwanitkit V. Abnormal laboratory results from screening tests. *Chula Med J* 1998 ; 42 (12): 1059 – 68.
5. Agthong S, Wiwanitkit V. Cyberspace and medical information. *Chula Med J* 1999 ; 43 (1): 5 – 14.



ประกาศ

ศูนย์สอบทุนการศึกษาระดับปริญญาตรี มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี
 วิทยาลัยการแพทย์แผนไทย มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี

1. สาขาวิชา - เภสัชวิทยา (Pharmacology)
 (ศาสตร์ทางด้านยากับมนุษย์)
2. ชื่อปริญญา - วท.ม. (เภสัชวิทยา), วท.ด. (เภสัชวิทยา)
3. จบการศึกษาสามารถเลือกวิชาชีพเหล่านี้
 - อาจารย์
 - นักวิจัย
 - ผู้ชำนาญการพิเศษทางด้านยา
4. คุณสมบัติผู้มีสิทธิสมัครขอรับทุนและเข้าเรียนในหลักสูตรนี้
 - ระดับปริญญาโท
 - สำเร็จปริญญาบัณฑิต สาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพ ชีวภาพ หรือเคมี เกรดเฉลี่ยตลอดหลักสูตร ไม่ต่ำกว่า 3.25
 - ระดับปริญญาเอก
 - สำเร็จปริญญาบัณฑิต สาขาวิทยาศาสตร์สุขภาพ ชีวภาพ หรือเคมี เกรดเฉลี่ยตลอดหลักสูตร ไม่ต่ำกว่า 3.50
 - สำเร็จปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชวิทยา หรือ วิทยาศาสตร์ชีวภาพ เกรดเฉลี่ยตลอดหลักสูตร ไม่ต่ำกว่า 3.50 หรือมีผลงานวิจัยในระดับ “ดีมาก”

ติดต่อสอบถาม รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

☎ 2511965, 2564481

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ

PHARMACOLOGICAL DIGEST

Laddawal Phivthong-ngam

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok 10110, Thailand.

Acupuncture may aid in the treatment of cocaine dependence

Acupuncture treatments for chronic cocaine addiction appear to be effective. Dr. Arthur Margolin and colleagues randomly assigned 82 cocaine-dependent patients who were on methadone maintenance therapy to receive auricular acupuncture, a needle insertion control procedure or no-needle relaxation therapy. Patients received 5 weekly treatments over the 8 weeks of the trial, including group and individual counseling. The researchers tested the subject's urine for the presence of cocaine three times a week. Intent-to-treat analysis of the urine data showed that patients assigned to acupuncture were significantly more likely to provide cocaine-negative urine samples relative to both the relaxation control and the needle insertion control. The odds ratios were 3.41 and 2.40, respectively. In addition, the researchers found that those receiving acupuncture who completed the program provided significantly more consecutive cocaine-negative urine samples while in treatment than either control condition. Those receiving acupuncture were more likely to be cocaine abstinent during the final week of the trial, with an abstinence rate of 58.8%, compared with 23.5% for the needle control group and 9.1% for the relaxation control group. The biological mechanism is still not known.

[Arch Intern Med 2000; 160: 2305-2312]

Oxidative stress linked to hypertension in animal experiments

Induced oxidative stress, resulting in overproduction of free radicals, causes severe hypertension in normotensive rats. The researchers report that antioxidant therapy following induction of oxidative stress markedly reduces hypertension and have demonstrated an association between hypertension and oxidative stress in animals in a number of previous studies with different models, including hypertension induced by

lead, chronic renal failure or genetic. In this study, oxidative stress was produced in genetically normotensive rats by depleting levels of glutathione. The rats were given buthionine sulfoximine, a glutathione synthase inhibitor, in their drinking water over a 2-week period while a control group was given drug-free water. The buthionine sulfoximine-treated group showed a threefold decrease in tissue glutathione content, a marked elevation in blood pressure, and a significant reduction in the urinary excretion of the NO metabolite nitrate plus nitrite, which suggests depressed NO availability. In addition, they found a significant accumulation in various tissues of nitrotyrosine, which is the footprint of NO inactivation by reactive oxygen species. The team gave some animals in each group vitamin E-fortified chow and vitamin C-supplemented drinking water. Among animals in the buthionine sulfoximine group that received supplements, the research team noted reduction in blood pressure, improvement in urinary nitrate-plus-nitrite excretion, and mitigation of nitrotyrosine accumulation. Supplementation had no effect on the control group. In conclusion, the researchers have suggested that an intelligent regimen of antioxidant therapy or lifestyle could be a means of preventing hypertension or, with additional therapy, ameliorating it.

[Hypertension 2000; 36: 142-146]

***H. pylori* resistant to metronidazole, tetracycline and amoxycillin**

Helicobacter pylori is resistant in vitro to metronidazole, tetracycline and amoxycillin. Wu and colleagues collected 153 clinical isolates of *H. pylori* from the gastric biopsy specimens of 81 females and 72 males. Agar plates, containing two-fold dilutions of metronidazole, tetracycline and amoxycillin, were inoculated with the *H. pylori* suspensions. The researchers also assessed β -lactamase production by acidimetry. The investigators found that of the inoculated isolates, 77.8% were resistant to metronidazole (MIC > 8

mg/L), 58.8% to tetracycline (MIC > 16 mg/L) and 71.9% to amoxycillin (MIC > 0.5 mg/L). Surprisingly, 39.2% of *H. pylori* isolates were resistant to all three antibiotics tested. Resistance to metronidazole was more common in isolates from females than in those from males. They concluded that the mechanism of amoxycillin resistance was not linked to production of β -lactamase, as none of the isolates produced β -lactamase. The reason that so many multiresistant strains were identified may reflect extensive use of these three antibiotics in this area. They suggested that therapy regimens should be adjusted to include one of these three antibiotics combined with another agent, such as clarithromycin, for which rates of resistance were low and in vitro efficacy high. Dr. Wu's group also recommended testing for antibiotic sensitivity of bacteria before treating patients.

[*J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 121-123]

NF-kappa-B inhibitor shows promise in mouse arthritis model

SP100030, a T-cell-specific inhibitor of the transcription factor NF-kappa-B, blocks cytokine expression in cell culture and decreases collagen-induced arthritis severity in mice. NF-kappa-B is active in rheumatoid arthritis synovium and plays a key role in the inflammatory processes contributing to the disease. The researchers investigated a possible therapeutic role of NF-kappa-B inhibition in arthritis by studying the effects of SP100030 in vitro and in collagen-induced arthritis in mice. SP100030 markedly diminished IL-2, TNF-alpha, and IL-8 mRNA levels in stimulated Jurkat cells compared with control cells, suggesting that SP100030 inhibited NF-kappa-B regulated cytokine production at the transcriptional level. In the murine collagen-induced arthritis (CIA) model, SP100030-treated mice had significantly lower arthritis scores than did control animals, and paws from mice treated from day 20 to day 34 showed a trend toward decreased inflammation by histology. Current anti-cytokine therapies are highly targeted to a single cytokine (e.g., anti-TNF and IL-1Ra) and can have dramatic clinical improvement in a subset of patients (perhaps 30% to 40%). By targeting pathways that regulate a number of different cytokines, one can suppress a panel of pro-inflammatory factors and potentially be more effective. SP100030 is the first-generation product and is not orally bioavailable. This is in the process

of being optimized so that a clinical candidate can move forward.

[*J Immunol* 2000; 165: 1652-1658]

G Protein-coupled receptor structure suggests activation mechanism

The three-dimensional crystal structure of the light-activated protein rhodopsin, a member of the G-protein coupled receptor (GPCR) family, reveals its likely molecular mechanism of activation. The GPCR [proteins] are involved in many physiological processes and are attractive targets or pharmacological intervention to modify these processes in normal and pathological states. Furthermore, GPCRs share many structural features, so discoveries about rhodopsin's structure and interactions may have application for other GPCRs. The researchers determined the three-dimensional crystal structure of rhodopsin at 2.8-Angstrom resolution. As predicted from earlier models, rhodopsin includes a bundle of seven transmembrane alpha helices connected by six loops of differing lengths. Three highly organized loops in the extracellular region associate to form the basis for the compact arrangement of the transmembrane helices, the investigators note. A chromophore interacts with a cluster of residues to determine maximum-absorption wavelength, and changes in these interactions among rhodopsins facilitate color discrimination. Several regions of the cytoplasmic loops are critical to the function of rhodopsin. A conserved set of residues on the cytoplasmic surface, where G-protein activation occurs, likely undergo a conformational change upon photoactivation of the chromophore that leads to rhodopsin activation and signal transduction. Because most of the vertebrate visual pigments share similar size distributions for all of the domains, structure-function relationships deduced from the current model are likely to be directly applicable to the members of this subfamily. The relevance of rhodopsin's structure may be even broader. Elucidating the molecular mechanisms of receptor activation that are shared by the GPCR family should have far-reaching implications. New insights gained will help to understand how GPCRs transduce the signals that regulate embryonic development and control the heart, blood vessels, endocrine responses, synaptic traffic in the brain and, indeed, the functions of virtually every eukaryotic cell.

[*Science* 2000; 289: 739-745, 733-734]

Green tea consumption enhances plasma antioxidant capacity

Drinking as little as 300 mL (10 oz) of green tea significantly increases the total antioxidant capacity of plasma. Epidemiologic studies have reported a lower incidence of coronary heart disease and cancer among drinkers of green tea, but few studies have measured its antioxidant effects. The investigators measured the total antioxidant capacity of plasma in 10 healthy subjects 1 hour and 2 hours after they drank tea prepared from 2.5 g (in 150 mL water), 5.0 g (in 300 mL), or 7.5 g (in 450 mL) green tea leaves. Although antioxidant capacity did not increase significantly after 150 mL of green tea, plasma antioxidant capacity rose 7% at 1 h and 6.2% at 2 h after consumption of 300 mL of green tea. Similarly, consumption of 450 mL of green tea was associated with an increase in plasma antioxidant concentration of 12.0% increase at 1 h and 12.7% at 2 h. These increases are similar to those previously reported after ingesting 300 mL of red wine (18% at 1 h and 11% at 2 h). With these findings we could assume that antioxidant effect of green tea is sustained for at least 2 h, the authors conclude. Green tea and red wine are readily available drinks that contain high levels of antioxidants. Although green tea contains less antioxidant effect than red wine, green tea is considered to have high value as favorite food or drinks as it does not contain alcohol. The roles of each component of green tea in the increase in antioxidant capacity still need further investigation.

[*Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 527-529]

Third-generation OCs appear not to increase risk of venous thromboembolism

Despite continued controversy about the association between third-generation oral contraceptives (OCs) and an increased risk of venous thromboembolism, concern is unfounded. Farmer and colleagues collected data from the General Practice Research Database on women between 15 and 49 years of age who took combined OCs from 1993 to 1998. The analysis showed that the use of third-generation combined oral contraceptives fell from 53% during January 1993 to October 1995 to 14% during November 1995 to December 1998. However, the investigators found that there was no significant change in the incidence of venous thromboembolism between the two periods after age was adjusted

for. Given these data, the team says that the notion that third-generation OCs are associated with a 2-fold risk of venous thromboembolism compared with older OC is unfounded.

[*BMJ* 2000; 321: 477-479]

Novel HIV-1 entry inhibitor provides potent antiviral activity

PRO 542, a novel HIV-1 entry inhibitor incorporating four copies of the virus-binding domains of CD4, safely reduced plasma HIV-1 RNA and plasma viremia in preliminary studies. In targeting cell-free virus, PRO 542 is unique among antiretroviral agents that are either approved or in late-stage clinical development, including other entry inhibitors. Jacobson and colleagues conducted the first human study of PRO 542, a phase I safety and pharmacokinetics trial, in 15 HIV-infected volunteers. Serum concentrations of PRO 542 doses of 10 mg/kg peaked at 564 mcg/mL, well above the 20 mcg/mL concentration required to achieve a 90% reduction in viral infectivity in vitro. Because of the mean serum half-life for the 5 mg/kg dose (4.2 days) and the 10 mg/kg dose (3.3 days), serum PRO 542 concentrations above 20 mcg/mL were sustained for up to 1 week. Plasma HIV RNA fell significantly after a single 10 mg/kg dose of PRO 542, and plasma viremia disappeared for up to 4 weeks in some subjects. No patient experienced dose-limiting toxicities from PRO 542 or developed measurable levels of antibodies to PRO 542. Taken together, the virus load and HIV culture analyses indicate that PRO 542 possess antiviral activity in humans, they conclude. Multiple-dose phase II trials of PRO 542 in this patient population will be required in order to determine the dosages and serum concentrations required for sustained antiviral activity.

[*J Infect Dis* 2000; 182: 326-329]

Insulin may have anti-inflammatory and anti-atherosclerotic effects

By increasing nitric oxide synthase and nitric oxide production, insulin reduces the expression of intercellular adhesion molecule-1, (ICAM-1), and thereby produces anti-inflammatory and anti-atherosclerotic effects. Dandona and colleagues induced insulin into human endothelial cells from aortas. They found that insulin (100 and 1,000 microunits/mL) caused a decrease in the expression of ICAM-1 (messenger ribonucleic

acid and protein) by these cells in a dose-dependent manner after incubation for 2 days. Associated with the decrease in ICAM-1, there was an insulin-induced increase in endothelial nitric oxide synthase. The investigators treated the aortic endothelial cells with N-nitro-L-arginine to determine if the insulin-induced inhibition of ICAM-1 was mediated by nitric oxide. They found that the insulin-induced decrease in ICAM-1 expression at the messenger ribonucleic acid and protein levels was inhibited by N-nitro-L-arginine. Thus, they conclude, the inhibitory effect of insulin on ICAM-1 expression is mediated by nitric oxide. This effect of insulin is suggestive of an anti-inflammatory action of this hormone. This observed insulin effect, along with its vasodilatory and antiplatelet effects, militate against a proatherogenic role for insulin.

[*J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2572-2575]

High levels of bioavailable estrogen reduce risk of cognitive decline in women

Postmenopausal women with high levels of non-protein-bound, bioavailable estrogen are less likely to develop cognitive impairment than women with low levels of bioavailable estrogen. Because women on estrogen replacement tend to be younger and more educated, and have healthier lifestyles, the role of estrogen in preventing dementia has been unclear. The researchers found that total serum estrogen levels have not been associated with cognitive function in older women, but this may be because 90% of estrogen in the blood is bound to protein and is not able to cross the blood-brain barrier. To see if the levels of free estrogen correlated with cognitive function, they measured non-protein-bound serum estrogen, bioavailable serum estrogen, and cognitive function in 425 women older than 65 years of age. Although initial cognitive scores were similar, 6 years later 17 of 106 (16%) women with the lowest levels of non-protein-bound estrogen at baseline had cognitive impairment. In contrast, only 5 of 94 (5%) women with the highest levels were impaired. After adjusting for various factors, this gave an odds ratio of 0.3 for women with the highest levels of non-protein-bound estrogen. The results for bioavailable estrogen were similar. There was a very clear relationship between level of bioavailable estrogen and risk of decline. The higher the estrogen, the less decline. It really supports the idea that estrogen

might be protective against dementia. In an accompanying editorial, Dr. Mary C. Tierney, from the University of Toronto, Ontario, Canada, comments that it is critical that the study be repeated with a more representative sample of women (27% of the study subjects developed breast cancer) and with more sensitive measures of cognitive function. If cognitive decline is confirmed to be related to low concentrations of serum oestradiol but not to higher postmenopausal concentrations, she believes that the next step will be to investigate whether those women at highest risk will show the greatest benefit from low-dose hormone replacement therapy.

[*Lancet* 2000; 356: 694-695, 708-712]

Coffee drinking may damage blood vessels

Drinking coffee, the world's most widely consumed pharmacologically active substance, has potentially harmful effects on blood vessels, according to research presented at the 22nd World Congress of the European Society of Cardiology in Amsterdam. Dr. M. O'Rourke and colleagues from St. Vincents Hospital, Sydney, Australia, presented data that link caffeine consumption with acute deterioration of the elastic properties of the aorta. They believe that the findings have important implications for left ventricular function and coronary blood flow. In the Australian study, 18 healthy middle-aged volunteers consumed 250 mg of caffeine, the amount found in 2 to 3 cups of coffee. Carotid-femoral pulse wave velocity was used as an index of aortic elasticity. Caffeine led to an acute 8% increase in pulse wave velocity, an effect that lasted for at least 3 hours. This effect was accompanied by acute increases in systolic and diastolic pressure of 8% and 10%, respectively. In a separate study of 15 healthy volunteers, Dr. Georg Noll and colleagues from the University Hospital of Zurich, Switzerland, demonstrated for the first time that coffee drinking and caffeine infusion enhance sympathetic nerve activity, leading to a pronounced blood pressure increase in the nine non-habitual coffee drinkers. Conversely, they found no blood pressure increase, despite similar sympathetic nerve activation, in the six habitual coffee drinkers. In the study, arterial blood pressure, heart rate and muscle sympathetic nervous activity were continuously recorded before and after subjects drank triple espresso or decaffeinated triple espresso, or received an intravenous infusion of caffeine

(250 mg bolus) or placebo (saline). Coffee drinking and caffeine infusion induced similar increases in muscle sympathetic nervous activity and systolic blood pressure in non-habitual coffee drinkers.

[<http://www.medscape.com/reuters/prof/2000/08/08.31/20000831clin018.html>]

Physical activity may cut erectile dysfunction risk

Remaining active or becoming physically active in midlife are among lifestyle factors that may reduce the likelihood of erectile dysfunction. The researchers sought to determine the influence of smoking, alcohol consumption, obesity and a sedentary lifestyle on the risk of erectile dysfunction. They surveyed 1,709 men aged 40 to 70 years at baseline in 1987 to 1989 and followed up on 1,156 between 1995 and 1997. Data were analyzed for a total of 593 followed subjects who had been free of moderate or complete erectile dysfunction during the initial survey. None of these men had had prostate cancer and they had not been treated for heart disease or diabetes. Obesity at baseline was associated with a greater risk of erectile dysfunction regardless of follow-up weight loss. Changes in smoking or in alcohol consumption over the average follow-up period of 8.8 years were not associated with erectile dysfunction. However, there was a significant association with physical activity. The highest dysfunction risk was seen among men who remained sedentary and the lowest among those who remained active or initiated physical activity. The investigators conclude that midlife changes may be too late to reverse the effects of smoking, obesity and alcohol consumption. Conversely, physical activity may reduce the risk of erectile dysfunction even if initiated in midlife.

[*Urology* 2000; 56: 302-30].

Evidence for cardiovascular benefits of chocolate continues to grow

The latest research supporting the potential cardiovascular health benefits of chocolate was presented during a symposium at the 22nd congress of the European Society of Cardiology in Amsterdam. Earlier this year, it was reported in vitro and human data showing that flavonoids found in cocoa may help protect against cardiovascular disease, from studies presented at the American Association

for the Advancement of Science's annual meeting. Dr. Carl Keen, of the University of California, Davis, told symposium attendees that the story had now moved forward, with new research showing significant increases in plasma prostacyclin levels and a decrease in leukotriene levels in human volunteers who consumed 37 g/d of chocolate. Prostacyclin is manufactured by the vascular endothelium and promotes vasodilatation, inhibits platelet clumping, the formation of blood clots, and the entry of LDL-cholesterol into the arterial wall. Conversely, leukotrienes are vasoconstrictive, causing a slow and persistent contraction in the smooth muscle of the blood vessels, and can be platelet aggregators. A lowering of the leukotriene/prostacyclin ratio as observed in the study may have beneficial effects on platelets and possibly inflammation and vessel dilation. We are really excited about the prostacyclin research, which will be published in the next couple of months. Dr. Gerard Hornstra, of the University of Maastricht, acknowledges that there are concerns that other chocolate ingredients, such as fat, might increase cardiovascular risk. However, he believes that this is unlikely because of the profile of fatty acids present in chocolate. Chocolate is about 30% fat, mainly from cocoa butter, which contains about 60% saturated fatty acids (35% stearic acid and 25% palmitic acids) and about 40% unsaturated fatty acids mainly oleic acid. Palmitic acid increases and oleic acid decreases plasma LDL-cholesterol with stearic acid having a negligible effect. Based on these considerations, it can be expected that the contribution of chocolate consumption to cardiovascular risk is low.

[<http://www.medscape.com/reuters/prof/2000/08/08.30/20000830drgd003.html>]

Metformin reverses fatty liver disease in mouse model

US-based researchers have discovered that the oral diabetes drug metformin improves fatty liver disease in genetically obese insulin-resistant mice. The researchers explained that previous studies in humans and experimental animals have demonstrated a strong relationship between liver steatosis and insulin resistance. In the present study, they determined whether fatty liver disease in obese, leptin-deficient (ob/ob) mice might be improved by treatment with metformin, which reduces hyperinsulinemia and improves hepatic insulin resistance. The authors reported that, in

ob/ob mice, metformin improved fatty liver disease, reversing hepatomegaly, steatosis and aminotransferase abnormalities. According to the paper, metformin inhibited the expression of both tumor necrosis factor (TNF)-alpha and the TNF-inducible factors that promoted hepatic steatosis and necrosis. The investigators conclude that these findings justify cautious evaluation of metformin as a treatment for fatty liver disease in patients with obesity-related insulin resistance. They say, however, that the benefits of this agent should first be assessed in other animal models.

[*Nat Med* 2000; 6: 998-1003]

Novel immune system stimulant shows anti-tumor potential

An immune system stimulant given subcutaneously every other week causes significant lesion regression in cancer patients whose immune systems are reasonably competent. The study results were presented in Toronto at the 28th World Congress of the International Society of Hematology. Dr. Floyd Taub, chairman, Lifetime Pharmaceuticals, College Park, Maryland, reported results from the first phase I/II study of beta-alethine, a disulfide. Every 14 days for 3 months, researchers at McGill University, Montreal, Canada, gave 2 micrograms of beta-alethine to patients with low-grade B-cell lymphoma and maximal response to therapy, or indolent disease that did not yet require therapy. He reported that, to date, eight lymphoma patients and six myeloma patients in a separate protocol, five of whom had undergone stem cell transplantation, had received beta-alethine for up to 1 year. The investigators observed virtually no adverse effects from the biweekly regimen. Prior to treatment, patients underwent delayed-type hypersensitivity testing to assess the competency of their immune system. Three out of four patients whose immune systems could be activated ended the trial with less tumor than they began. In contrast, three out of four patients who had a poor immune response on delayed hypersensitivity testing continued to progress, a difference between the two groups which did reach statistical significance. One patient who remained on the study drug for 1 year had a 50% decrease in tumor burden. He explains that beta-alethine appears to stimulate an orchestrated, coordinated cytokine response. T cells also become activated and more cytotoxic, and tumor necrosis factor on the surface of lymphocytes

is increased, which takes the drug right into the cancer. He also suggests that beta-alethine might work well in patients with hepatitis C, where perhaps a small amount of immune stimulation would be all that's needed for the body to win out over the virus. In addition to the ongoing Canadian trial, the drug is now under investigation in four sites in the US for the treatment and potential prevention of various cancers.

[<http://www.medscape.com/reuters/prof/2000/08/08.30/20000830drgd002.html>]

Vitamin D analogue inhibits mouse skin tumorigenesis

Researchers from Johns Hopkins University, in Baltimore, Maryland, have announced the synthesis of a vitamin D analogue that has potent tumor prevention properties. The molecule, dubbed QW-1624F2-2, is still in the early stages of development and may not be ready for human trials for another 2 to 3 years. But investigators are encouraged by its ability to prevent cancerous tumors in laboratory animals without the normal toxic side effects of vitamin D. The Hopkins researchers induced cancers in four groups of rats by swabbing them with the carcinogen dimethylbenzanthracene. Each group then received a different analogue of vitamin D topically, twice a week for 20 weeks. A control group was treated with vehicle. At the end of the experiment, control animals had a mean of 13 tumors while treated animals had a mean of just 5, for a reduction of 63%. Overall, the incidence of tumors was reduced in treated animals by 28%, lead investigator Dr. Gary H. Posner said at the annual meeting of the American Chemical Society. None of the treated rats showed any signs of hypercalcemia. Also, there was no compromise in weight gain in any of the animals. Since vitamin D is absorbed by almost every organ system in the body, research groups all over the world are actively searching for analogues that are safe and might be useful against cancer, immune system disorders and skin diseases. This results represent a glimmer of hope but it should be stressed that they are preliminary.

[<http://www.medscape.com/reuters/prof/2000/08/08.24/20000824drgd004.html>]

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

()

ทะเบียนประวัติ

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

ปี พ.ศ.	ชื่อสถานศึกษา	วุฒิที่ได้รับ
.....
.....
.....
.....
7. สาขาหรือแขนงวิชาที่สนใจหรือเชี่ยวชาญเป็นพิเศษ
.....
.....
.....
.....

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.ขวณิ ทองโรจน์
ดร.อุดม จันทรรักษ์ศรี

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกล้า

อุปนายก

ผศ.ดร.สุรัชย์ อัญเชิญ

ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม

รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

เลขาธิการ

พ.อ.หญิงอรพินท์ รัตนจันทร์

ฝ่ายวิชาการ

รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล

เหรียญก

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 ผิวทองงาม

ผศ.พ.ท.ดร.มทิตุทธ มุ่งถิ่น

**A New Approach
to Asthma Therapy**

In Harmony with Accolate



*Feel the Change
for Uncontrolled Asthma Patients*

Accolate 
zafirlukast

DOSAGE: For Adults and children aged 12 years and over 20 mg. [1 tablet] twice daily

Further information is available on request.

AstraZeneca 

AstraZeneca (Thailand) Ltd. 20th Fl. Phairojkijja Bldg., 400 Bangna-Trad Km.4, Bangkok 10260 Tel. 361-4700

ใบอนุญาตโฆษณาเลขที่ สส. 80/2543