



วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

- HIV - ชื่อนั้นสำคัญไฉน
- พิษวิทยาของ BND ในวันสวดวันทางจระเข้
- VERAPAMIL AND SKELETAL MUSCLE
- BARORECEPTOR FUNCTION IN HEART FAILURE
- ยาในกลุ่มควิโนโลน
- วิวัฒนาการและกลไกการออกฤทธิ์ของยารักษามะเร็ง
- DRUG - NUTRIENT INTERACTION
- คอมพิวเตอร์กับเภสัชวิทยา

ISSN 0125-3832

ปีที่ 9, 2530 – Vol 9, 1987



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

คณะกรรมการบริหาร วาระ พ.ศ. 2529-2530

นายก	รศ.ดร.จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์
อุปนายก	ผศ.ดร.ไพฑูรย์ สังวรินทะ
ผู้รั้งตำแหน่งนายก	รศ.ดร.อรพรรณ มาตังกสมบัติ
เลขาธิการ	รศ.ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน
เหรัญญิก	พ.ท.หญิงสุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช
ปฏิคม	รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์
นายทะเบียน	ผศ.ดร.ลัดดาวัลย์ การะโชติ
กรรมการวิชาการ	รศ.ดร.มรุส รุจิรวัดน์
บรรณาธิการวารสาร	พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
กรรมการ	รศ.นพ.กรังไกร เจนพาณิชย์
	ภญ.สมทรง สักดิ์ศรี
	ภก.กมล สวัสดิ์มงคล
	ดร.ภักดี โพธิศิริ
	ผศ.ดร.วรา พานิชเกรียงไกร
	ผศ.อโนชา อุทัยวัฒน์

EXECUTIVE COMMITTEE 1986-1987

President	Jutamaad Satayavivad
Vice-President	Paitoon Sanvarinda
President Elect	Oraphan Matangkasombat
Secretary General	Pornpen Pramyothin
Treasurer	Supen Patarakitvanit
Reception Secretary & Public Relation	Prasan Dhumma-Upakorn
Registrar	Laddawan Karachot
Chairman of Scientific Section	Mathuros Ruchirawat
Editor	Dhasanai Suriyachan
Members	Krungskrei Chenpanich
	Somsong Suksri
	Kamol Sawasdimongkol
	Pakdee Pothisiri
	Wara Panichkriangkrai
	Anocha Utaipatana

วารสารเภสัชวิทยา ปีที่ 9, 2530

Thai Journal of Pharmacology Vol 9, 1987

สารบัญ Contents

บทบรรณาธิการ Editorial

HIV - ชื่อนั้นสำคัญไฉน	ปราโมทย์ ชีรพงษ์	1
------------------------	------------------	---

รายงานวิจัย Original Article

การศึกษาพิษวิทยาของ 2-bromo-2-nitro-propane-1, 3-diol เมื่อใช้เป็นยา กันเสียในวัสดุทางการแพทย์	จุฬามาศ สัตยวิวัฒน์ นันทวัน บุญยะประภัศร	5
The Effect of Verapamil on Skeletal Muscle Contractile Responses in Rats	Amphawan Apisariyakul Suriya Satrabhaya	11

บทความพิเศษ Special Article

Cardiac and Arterial Baroreceptor Function in Heart Failure	Irving H. Zucker	19
--	------------------	----

บทความปริทัศน์ Review Article

ยาในกลุ่มควิโนโลน	สมศักดิ์ โสฬ์เลขา	31
วิวัฒนาการและกลไกการออกฤทธิ์ของยา รักษามะเร็ง	ปราโมทย์ ชีรพงษ์	41
Drug-Nutrient Interaction	นันทพร นิลวิเศษ	73

บทความทั่วไป General Article

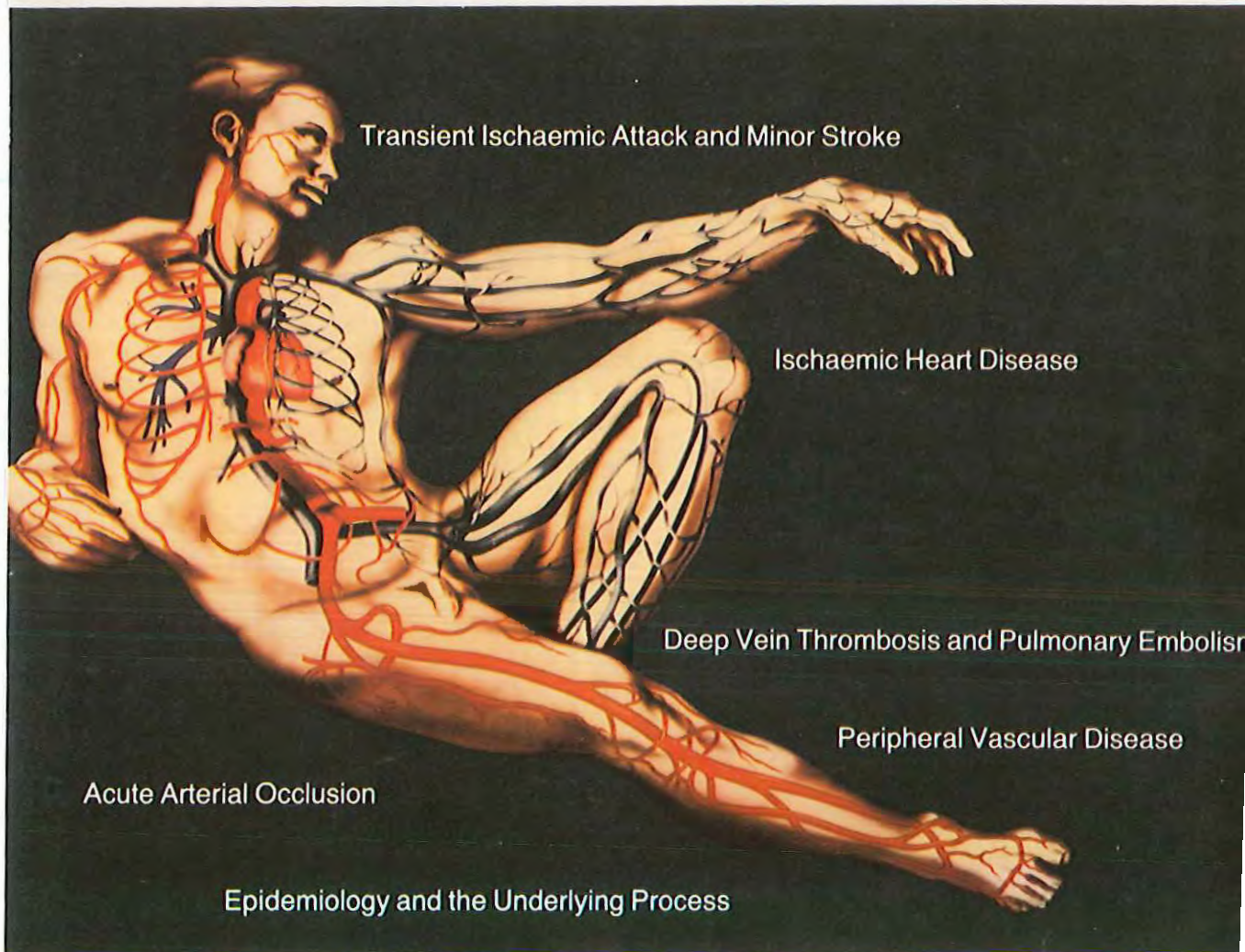
คอมพิวเตอร์กับเภสัชวิทยา	นิสามณี สัตยาบัน	81
--------------------------	------------------	----

บรรณาธิการแถลง

ที่ประชุมใหญ่สามัญประจำปี ครั้งที่ 9 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ได้มีมติให้เปลี่ยนกำหนดการออกวารสารเภสัชวิทยาใหม่ เป็นปีละ 1 เล่ม เพื่อความเหมาะสม โดยเริ่มจาก เล่มปีที่ 9, 2530 เป็นต้นไป จนกว่าจะมีมติเป็นอย่างอื่น จึงแจ้งมาเพื่อสมาชิกและผู้เกี่ยวข้องได้ทราบ

พันเอก ทศนัย สุริยจันทร์
บรรณาธิการ

The fundamental therapeutic approach...



dipyridamole
Persantin[®] 25, 75 mg
Antithrombotic

Further information is available on request from
Boehringer Ingelheim (Thailand) Ltd.
P.O.Box 1580 BMC., Bangkok 10000, Thailand
Tel. 2530339, 2534054-6

**Boehringer
Ingelheim**

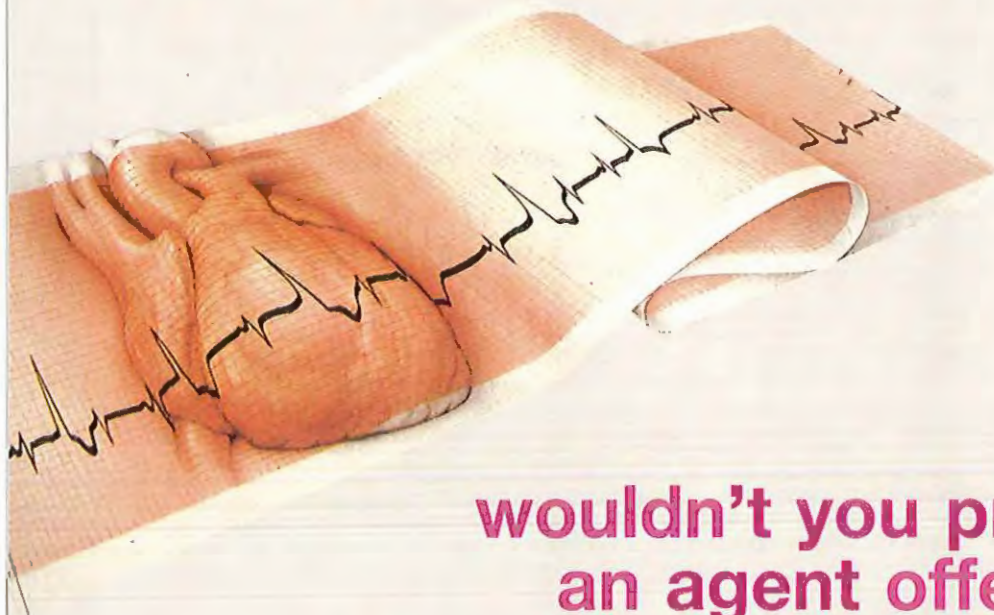


For medical profession only, PS/87-11

Mexitil®

(Mexiletine HCl)

When ventricular rhythm is disturbed...



**wouldn't you prefer
an agent offering**

- ☒ **higher efficacy than lignocaine.** ⁽⁶⁾
- ☒ **less cardiac depression than
disopyramide or beta-blockers.** ^(1,4)
- ☒ **compatibility with other
cardiovascular agents.** ⁽⁵⁾
- ☒ **a lack of absolute
contraindication.**
- ☒ **safe and effective
in long term treatment.** ⁽³⁾

References

1. Trimarco B. et al. *Curr. Ther. Res.* 1983, 33, 472.
2. Dimarco J.P. et al. *Am. J. Card.* 1981, 47, 131.
3. Iram H. & Chan W.C., *N.Z. Med. J.* 1981, 693, 254.
4. Jewitt T.E. *Am. Heart J.* 1980, 6, 984.
5. Biggar, J.T. *Am. Heart J.* 1984, 107, 6, 2, 1079.
6. Ross W.Bury. et al. *Med. J. Aust.* 1982, 1: 265-267.

**Boehringer
Ingelheim**



HIV - ชื่อนั้นสำคัญไฉน

ปราโมทย์ ชีรพงษ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ในเดือนมิถุนายน 1981 ศูนย์ควบคุมโรคแห่งสหรัฐอเมริกาได้รายงาน (1) พบผู้ป่วยรักร่วมเพศป่วยเป็นโรคปอดบวมจากเชื้อโปรโตซัว *Pneumocystis carinii* 5 ราย (รายงานโดย Gottlieb และคณะ) อีกหนึ่งเดือนต่อมาศูนย์แห่งเดียวกันได้รายงานว่ามีผู้ป่วยมะเร็ง Kaposi's sarcoma 26 ราย (20 ราย ในนิวยอร์ก และ 6 รายในแคลิฟอร์เนีย) ซึ่ง 4 รายมีโรคปอดบวมจาก *Pneumocystis carinii* ด้วย (2) และยังพบผู้ป่วยเป็นโรคปอดบวมจาก *Pneumocystis carinii* เพิ่มขึ้นจากที่รายงานในเดือนมิถุนายนอีก 10 ราย ซึ่งในจำนวนนี้ 2 รายเป็นมะเร็ง Kaposi's sarcoma ด้วย (รายงานโดย Friedman-Kien และคณะ) และโดยที่ไม่มีใครคาดคิดมาก่อน 6 ปีต่อมา (จนถึงวันที่ 14 สิงหาคม 1987) จำนวนผู้ป่วยด้วยโรคนี้เฉพาะในสหรัฐอเมริกาเพียงประเทศเดียวมีจำนวนทั้งหมดถึง 40,051 ราย (ผู้ใหญ่ 39,493 ราย, เด็ก 558 ราย) ซึ่งในจำนวนนี้ได้เสียชีวิตไปแล้ว 23,165 ราย (3) ขณะที่จำนวนผู้ป่วยทั่วโลกมีมากกว่า 56,000 ราย และโรคได้แพร่ระบาดไปมากกว่า 112 ประเทศ

เมื่อศึกษาย้อนหลังไปทำให้ทราบว่าโรคนี้อาจเริ่มเกิดขึ้นในสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี 1978 เริ่มเกิดขึ้นในบางประเทศของทวีปยุโรป เช่น ฝรั่งเศส อิตาลี เยอรมันนี และเบลเยียม เป็นต้น ก่อนปี 1979 และเริ่มเกิดขึ้นในบางประเทศของทวีปแอฟริกา ก่อนปี 1976 (4, 5) และเนื่องจากโรคนี้มีการดำเนินโรคช้าและมีระยะฟักตัวนาน (อาจนานถึง 5 ปี) ผู้ป่วยต้องได้รับ

เชื้อมาแล้วเป็นเวลาหลายปีก่อนหน้านั้น

จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่า โรคนี้เป็นโรคติดเชื้อที่ติดต่อได้ชนิดใหม่ (6) ซึ่งเชื้อโรคทำลาย CD4⁺ (T4⁺) helper lymphocyte ทำให้ร่างกายเกิดภาวะกลุ่มอาการภูมิคุ้มกันบกพร่อง (acquired immunodeficiency syndrome) หรือที่เรียกว่าโรคเอดส์ (AIDS) อันเป็นเหตุให้ร่างกายเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสหรือเป็นมะเร็งบางอย่างได้ง่าย (7-11)

นักวิทยาศาสตร์หลายกลุ่มได้พยายามแยกเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรค จนกระทั่งในเดือนพฤษภาคม 1983 Barre-Sinoussi และคณะ (12) จาก Pasteur Institute ปารีส ประเทศฝรั่งเศส ได้รายงานว่าสามารถแยกเชื้อไวรัสชนิดหนึ่งซึ่งอยู่ในกลุ่ม retro-virus จำพวก lentivirus จากผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ที่มีอาการอยู่ในระยะเริ่มต้นของโรค คือ มีอาการต่อมน้ำเหลืองโต ซึ่งภายหลังได้เรียกชื่อไวรัสนี้ว่า lymphadenopathy-associated virus (LAV) อีกหนึ่งปีต่อมา Gallo และคณะ (13) จาก National Cancer Institute, National Institutes of Health สหรัฐอเมริกา รายงานว่าสามารถแยกเชื้อไวรัสจากผู้ป่วยโรคเอดส์และปรีเอดส์ และสามารถเพาะเลี้ยงใน H9 cell line ได้ จึงตั้งชื่อไวรัสนี้ว่า human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) และยังได้เสนอวิธีตรวจ antibody ของไวรัสคือวิธี Western blot (14)

อีก 3 เดือนต่อมา Levy และคณะ (15) จาก University of California School of Medicine ได้รายงานว่าสามารถแยกไวรัสจากผู้ป่วยโรคเอดส์ได้ และให้ชื่อว่า AIDS-associated retrovirus (ARV) ตั้งแต่นั้นมาไวรัสโรคเอดส์ก็มีชื่อแตกต่างกันอย่างน้อย 3 ชื่อดังได้กล่าวมาแล้ว นอกจากนี้ยังมีชื่ออื่น ๆ อีก เช่น AIDS-related virus, AIDS-related retrovirus, immunodeficiency-associated virus (IDAV), human retrovirus (HRV), acquired immunodeficiency syndrome virus หรือ AIDS virus, AIDS retrovirus, lymphadenopathy retrovirus, lymphadenopathy/AIDS virus, AIDS/lymphadenopathy retorovirus, lymphocytopathic retrovirus และมีชื่อผสมอีกอย่างน้อย 4 ชื่อ คือ HTLV-III/LAV, LAV/HTLV-III, HTLV-III/ARV และ LAV/IDAV เป็นต้น

คณะกรรมการพิจารณาจัดกลุ่มไวรัสระหว่างประเทศ (The International Committee on The Taxonomy of Virus; ICTV) ซึ่งมี Dr.Fred Brown จาก Wellcome Biotechnology Limited สหราชอาณาจักรเป็นประธาน ได้ตั้งคณะอนุกรรมการจำนวน 13 ท่านเพื่อพิจารณาชื่อไวรัส เรียกว่า The Human Retrovirus Subcommittee เมื่อต้นปี 1985 คณะอนุกรรมการฯ ได้ประชุมกันหลายครั้ง จนกระทั่งเดือนกุมภาพันธ์ 1986 จึงได้มีมติว่าควรเรียกชื่อไวรัสโรคเอดส์ว่า human immunodeficiency virus (HIV) หลังจากนั้นได้เสนอชื่อไปยังคณะกรรมการบริหารของ ICTV เพื่อให้การรับรอง ซึ่งคณะกรรมการบริหารของ ICTV ได้ให้การรับรองเมื่อวันที่ 22-23 พฤษภาคม 1986 (16) นอกจากนี้ คณะอนุกรรมการฯ ได้มีหนังสือถึงบรรณาธิการวารสารที่มีชื่อเช่น Science, Nature ฯลฯ เพื่อขอให้พิจารณาใช้ชื่อดังกล่าวอีกด้วย (17-19)

การเรียกชื่อไวรัสโรคเอดส์ว่า human immunodeficiency virus (HIV) เพียงชื่อเดียวนั้นมีข้อ

ดีหลายอย่าง ซึ่งพอสรุปได้ดังนี้

1. ยุติความสับสนที่ว่าเชื้อไวรัสที่เป็นสาเหตุของโรคเอดส์นั้นชื่ออะไรกันแน่ เพราะเรียกต่างกันมากมาย

2. ผู้วิจัยสะดวกในการรายงานและสื่อความหมาย ผู้อ่านง่ายต่อการติดตามและไม่สับสน ผู้ฟังง่ายต่อการเข้าใจและวารสารต่าง ๆ จะได้ใช้ชื่อเดียวกัน อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังมีนักวิจัยที่ยังไม่ยอมใช้ชื่อ HIV และวารสารหลายฉบับยอมให้ใช้ชื่ออะไรก็ได้

3. เป็นชื่อที่ตั้งขึ้นใหม่ มีความหมายดี และไม่มีคำว่าเอดส์ (AIDS) อยู่ในชื่อซึ่งทำให้เกิดความหวาดกลัว

4. เป็นชื่อที่ไม่ทำให้เกิดอคติว่า นำมาจากการตั้งของนักวิทยาศาสตร์กลุ่มใดกลุ่มหนึ่ง อันจะเป็นข้ออ้างว่านักวิทยาศาสตร์กลุ่มนั้นเป็นผู้ค้นพบครั้งแรก หรือมีความสำคัญมากกว่านักวิทยาศาสตร์กลุ่มอื่น ๆ

5. เป็นชื่อที่อยู่ในรูปแบบเดียวกันกับชื่อของ lentivirus อื่น ๆ เช่น equine infectious anemia virus, feline leukaemia virus, caprine arthritis encephalitis virus, mammary tumor virus เป็นต้น คือเริ่มต้นด้วยชนิดของสัตว์ที่เกิดโรค ตามด้วยโรคหรือลักษณะของโรคและลงท้ายด้วยคำว่าไวรัส

6. เป็นชื่อที่แตกต่างจากชื่อ retrovirus อื่น ๆ อย่างชัดเจน ซึ่งแสดงให้เห็นว่า HIV สามารถแลกเปลี่ยนข้อมูลทางพันธุกรรม (genetic information) ระหว่างไวรัสชนิดเดียวกันได้ แต่ไม่สามารถแลกเปลี่ยนกับ retrovirus ชนิดอื่น ส่วน HTLV-I และ II ยังคงเขียนเหมือนเดิม หรือเปลี่ยนเลขจากตัวเลขโรมันเป็นตัวเลขอาราบิก เช่น HTLA-1, HTLV-2 เป็นต้น

7. HIV เป็นไวรัสที่มีการแปรผันของยีนได้ (heterogeneity) ดังนั้น HIV ที่แยกแต่ละครั้งอาจใส่รหัสไว้ เช่น แยกโดย University of Chicago จากตัวอย่างเลือดที่ 42 อาจเขียนว่า HIV (CHI-42)

8. เชื้อ retrovirus ที่แยกได้ในอนาคต หากมีความใกล้เคียงหรือสัมพันธ์กับ HIV เล็กน้อยหรืออย่างจำกัด เช่นมี sequence เหมือน HIV มากกว่า 20% และน้อยกว่า 50% ไม่ควรจัดไวรัสที่อยู่ในกลุ่ม HIV นอกเสียจากว่าเป็นไวรัสที่มีโครงสร้างและทำให้เกิดโรคคล้าย HIV จึงจะจัดให้อยู่ในกลุ่มเดียวกับ HIV

ชื่อไวรัสนี้จะเป็นที่ยอมรับกันเพียงใดต้องติดตามกันต่อไป อย่างไรก็ตาม ศูนย์ควบคุมโรคแห่งสหรัฐอเมริกา องค์การอนามัย และวารสารจำนวนมากได้ใช้ชื่อ human immunodeficiency virus หรือ HIV เมื่อหมายถึงไวรัสโรคเอดส์ ดังนั้นจึงมีแนวโน้มว่าจะเป็นชื่อที่ยอมรับอย่างสากลในอนาคต จึงเป็นการสมควรที่นักวิทยาศาสตร์ไทย และบุคลากรทางการแพทย์และสาธารณสุขรวมทั้งวารสารต่าง ๆ จะพิจารณาใช้ชื่อนี้ดังกล่าวในการเรียกไวรัสที่ทำให้เกิดโรคเอดส์

เอกสารอ้างอิง

- Centers for Disease Control. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. MMWR 1981 ; 30:250-2.
- Centers for Disease Control. Kaposi's sarcoma and pneumocystis pneumonia among homosexual men-New York City and California. MMWR 1981 ; 30:305-8.
- Centers for Disease Control. Update: acquired immunodeficiency syndrome- United States. MMWR 1987 ; 36:522-6.
- Selik RM, Haverkos HW, Curran JW. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) trends in the United States 1978-1982. Am J Med 1984 ; 76:493-500.
- Melbye M, Biggar RJ, Ebbesen P. Epidemiology : Europe and Africa. In : Ebbesen P, Biggar RJ, Melbye M, eds. AIDS : a basic guide for clinicians. Copenhagen : Munksgaard, 1984:29-41.
- Centers for Disease Control Task Force on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. Epidemiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. N Engl J Med 1982 ; 306:248-52.
- Dalglish AG, Beverley PCL, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984 ; 312:763-7.
- Klatzmann D, Barre-Sinoussi F, Nugeyre MT, et al. Selective tropism of lymphadenopathy-associated virus (LAV) for helper-inducer T lymphocytes. Science 1984 ; 225:59-63.
- Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984 ; 312:767-8.
- Seligmann M, Chess L, Fahey JF, et al. AIDS - an immunologic reevaluation. N Engl J Med 1984 ; 311:1286-92.
- del Guercio P, Zanetti M. The CD4 molecule, the human immunodeficiency virus and anti-idiotypic antibodies. Immunology Today 1987 ; 8:204-5.
- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, et al. Isolation of a T - lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 1983 ; 220:868-71.
- Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 1984 ; 224:500-3.
- Sarngadharan MG, Popovic M, Bruch L, Schupbach J, Gallo RC. Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. Science 1984 ; 224:506-8.
- Levy JA, Hoffman AD, Kramer SM, Landis JA, Shimabukuro JM. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science 1984 ; 225:840-2.
- Brown F. AIDS virus nomenclature. Nature 1986 ; 321:644.
- Coffin J, Haase A, Levy JA, et al. Human immunodeficiency virus. Science 1986 ; 232:697.
- Coffin J, Haase A, Levy JA, et al. What to call the AIDS virus? Nature 1986 ; 321:10.
- Coffin J, Haase A, Levy JA, et al. AIDS virus nomenclature. Med Lab Sci 1987 ; 44:113-4.

อภินันทนาการ

จาก

คลินิกรักษาสัตว์

ผศ. น.สพ. ดร. อนันต์ ศรีขาว

โทร. 270 - 0377

การศึกษาพิษวิทยาของ 2-bromo-2-nitropropane-1, 3-diol เมื่อใช้เป็นยากันเสียในวัสดุว่านหางจระเข้

จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์ และ นันทวัน บุญยะประภัศร*

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

*ภาควิชาเภสัชวินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ผลการทดลองของคณะวิจัยกลุ่มนี้พบว่าว่านหางจระเข้มีประสิทธิภาพในการลดการอักเสบเมื่อทดสอบในสัตว์ทดลอง แต่ฤทธิ์นี้ไม่คงตัวโดยประสิทธิภาพจะลดลง คณะผู้วิจัยจึงได้ทำการศึกษาเพื่อหาว่านหางจระเข้ที่เสถียรและปลอดภัย โดยทำการทดสอบยากันเสียหลายชนิดด้วยกัน ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะ 2-bromo-2-nitropropane -1, 3-diol (BND) จากการทดลองพบว่าสารนี้มีประสิทธิภาพดีในการป้องกันการเสียของว่านหางจระเข้สด แต่ก็ต้องระมัดระวังในการใช้โดยเฉพาะเมื่อใช้ในขนาดสูง แผลเปิดกว้าง และใช้เป็นระยะเวลานาน เพราะเมื่อให้สารนี้ในขนาดสูง ๆ ฉีดเข้าช่องท้องหนูถีบจักรเป็นเวลา 15 วัน จะทำให้น้ำหนักตัวหนูถีบจักรลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อผ่าดูอวัยวะภายในโดยเฉพาะลำไส้เล็กจะเกาะกันเป็นก้อนแยกไม่ออก ลักษณะเช่นนี้จะไม่พบเมื่อให้ว่านสด หรือเมื่อให้สารนี้เพียงอย่างเดียวอย่างใดอย่างหนึ่ง แต่จะพบเมื่อตรวจสอบว่านจากว่านหางจระเข้ที่มีสาร BND เป็นยากันเสีย

บทนำ

ว่านสดว่านหางจระเข้มีผู้นำมาใช้เป็นยาอย่างแพร่หลาย (1) ที่ใช้กันมากคือ รักษาแผลไฟไหม้ น้ำร้อนลวก จากการศึกษาของคณะนักวิจัยกลุ่มนี้พบว่าว่านสดไม่คงตัว จึงได้พยายามศึกษาหาว่านหางจระเข้ที่มีประสิทธิภาพเพื่อทำให้ยามีฤทธิ์อยู่นาน 2-bromo-2-nitropropane-1, 3-diol (BND) เป็นยากันเสียซึ่งมีจำหน่ายในท้องตลาดชื่อ Bronopol สารนี้ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น มีจุดหลอมเหลวที่ 121 องศาเซลเซียส มีคุณสมบัติดูดน้ำเล็กน้อย ละลายได้ดีในน้ำ เมื่ออยู่ในรูปสารละลายจะมี pH อยู่ระหว่าง 5.1-5.5 ทั้งนี้ขึ้น

อยู่กับปริมาณของสารที่ใช้ หากเก็บไว้ที่อุณหภูมิสูงหรือเก็บไว้นาน pH ก็จะมีค่าต่ำลง BND มีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียทั้งกรัมบวกและลบรา และยีสต์ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ฆ่า *Pseudomonas aeruginosa* ด้วย ในด้านความเป็นพิษนั้น มีผู้มีรายงานขนาดที่ทำให้หนูถีบจักรตายครึ่งหนึ่งของจำนวนที่ทดลอง (LD50) คือ 350 มก./กก. เมื่อให้กิน และ 20 มก./กก. เมื่อให้โดยฉีดเข้าช่องท้อง สำหรับในหนูขาวค่า LD50 มีค่า 400 มก./กก.เมื่อกิน และ 200 มก./กก. เมื่อให้โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง การทดลองผสมยาในอาหารในขนาด 100 และ 1,000 ppm เป็นเวลา 12 สัปดาห์ (คำนวณขนาดยาต่อวันจะเป็น

ปริมาณ 1/40 และ 1/4 ของขนาด LD50) โดยหนูขาวกลุ่มเปรียบเทียบจะได้รับอาหารปกติ พบว่า BND ทั้ง 2 ขนาดไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของสัตว์ ปริมาณของอาหารที่รับประทาน ชีวเคมีของเลือด น้ำหนักของตับและไตหรือการเปลี่ยนแปลงของเนื้อเยื่ออวัยวะต่างๆ (2)

เมื่อทดสอบอาการระคายเคืองต่อผิวหนัง กระต่ายและเยื่อเมือกของตากระต่ายของ BND ในขนาด 0.5 และ 2.0% ใน emulsion base และในสารละลาย พบว่าขนาดยา 2.0% จะทำให้ระคายเคืองผิวหนังและตา แต่ไม่พบอาการระคายเคือง เมื่อใช้ในขนาด 0.5% (2)

BND มีความคงตัวในสารละลายที่เป็นน้ำจึงเหมาะที่จะนำมาใช้ผสมในยาสระผม (3) และใช้เป็นยากันเสียในผลิตภัณฑ์ยาเนื่องจากมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย กรัมนบวกและลบ รา ยีสต์ และ *Pseudomonas aeruginosa* สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *E. coli*, *Staphylococcus aureus* และ *Pseudomonas aeruginosa* เชื่อว่าเนื่องจากยานี้ทำให้เกิด oxidation ของ thiol group ของ cysteine และ glutathione ซึ่งอาจเป็นส่วนหนึ่งของเอนไซม์ที่จำเป็นของแบคทีเรีย (3)

BND ขนาด 0.01-0.1% เป็นขนาดที่ผู้ผลิตแนะนำให้ใช้ในผลิตภัณฑ์ยา ซึ่งใช้ทั้งภายในและภายนอก และยังแนะนำให้ใช้ขนาดยาดังกล่าวในการป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อแบคทีเรียในเครื่องสำอาง สบู่ และแชมพู

ในการทดลองนี้ใช้ BND ในขนาด 0.1% ซึ่งค่อนข้างสูง เพื่อประเมินค่าความเป็นพิษของสารนี้เมื่อใช้ตามฉลากและเมื่อผสมในสูตรว่านหางจระเข้

วิธีการ

การศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันของ BND

ในการหาค่า LD50 ของ BND ในหนูถีบจักร ใช้หนูกลุ่มละ 10 ตัว แบ่งเป็น 4 กลุ่ม โดยฉีดยาดังแต่ 10-150 มก./กก. เข้าช่องท้องแล้วสังเกตพฤติกรรม

สัตว์ทดลองและดูจำนวนสัตว์ที่ตายภายใน 48 ชั่วโมง การศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลัน

1. การศึกษาความเป็นพิษของ BND ในหนูถีบจักร

แบ่งสัตว์ทดลองเป็น 4 กลุ่ม ใช้น้ำกลั่นในกลุ่มเปรียบเทียบ ขนาดยา BND ที่ใช้คือ 10, 20 และ 30 มก./กก. ฉีดเข้าช่องท้องวันละครั้งติดต่อกัน 15 วัน

2. การศึกษาความเป็นพิษของวุ้นสดว่านหางจระเข้เมื่อผสม BND เป็นยากันเสีย

ในการทดลองแบ่งสัตว์เป็น 4 กลุ่ม แต่ละกลุ่มใช้สัตว์ทดลอง 10 ตัว เพศผู้และเมียอย่างละ 5 ตัว ให้วุ้นสดว่านหางจระเข้ซึ่งผสม BND ขนาดต่าง ๆ กัน ฉีดเข้าช่องท้องวันละครั้งติดต่อกันเป็นเวลา 15 วัน

กลุ่มที่ 1 กลุ่มเปรียบเทียบ ฉีดวุ้นสดขนาด 0.3 มล. ต่อน้ำหนักตัว 10 กรัม

กลุ่มที่ 2 ฉีดวุ้นสดซึ่งมี BND ผสมอยู่ 0.1% ในขนาด 0.1 มล. ต่อน้ำหนักตัว 10 กรัม (ขนาดยา BND 10 มก./กก.)

กลุ่มที่ 3 เหมือนกลุ่มที่ 2 แต่ใช้วุ้นสดผสม BND 0.2 มล. (BND 20 มก./กก.)

กลุ่มที่ 4 เหมือนกลุ่มที่ 2 แต่ใช้วุ้นสดผสม BND 0.3 มล. (BND 30 มก./กก.)

ระหว่างการทดลองจะทำการชั่งน้ำหนักสัตว์ทุกวันเว้นวัน ดูพฤติกรรมทั่ว ๆ ไปและเมื่อครบ 15 วันจะผ่าหน้าท้องเพื่อสังเกตอวัยวะภายใน การทดสอบการระคายเคืองต่อผิวหนังกระต่าย

การทดลองใช้กระต่าย 6 ตัว แต่ละตัวจะกำหนดบริเวณทดสอบ 6 แห่ง ด้านซ้าย 3 แห่ง ด้านขวา 3 แห่ง บริเวณเหล่านี้ได้แก่ ต้นคอ บริเวณเสี้ยวติดขาหน้า และติดขาหลัง จะทำการโกนขนออกจากรอบบริเวณดังกล่าวให้หมดเป็นพื้นที่กว้างพอจะทายาได้อย่างสะดวก

น้ำยาที่ใช้ทดลองคือวุ้นสดว่านหางจระเข้ วุ้นสดว่านหางจระเข้ที่มี BND ผสมอยู่ 0.1% และ BND 0.1% บริเวณที่ทายาจะเป็นวงกลมขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 1 นิ้ว

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบค่า LD50 ของ BND

Animal	Sex	Route	LD50 (mg/kg)	Reference
mice	male	orally	374	2
	female	orally	327	
rat	male	orally	307	2
	female	orally	342	
mice	—	orally	350	4
	—	ip.	20	
rat	—	orally	400	
	—	sc.	200	
mice	—	ip.	25	present study

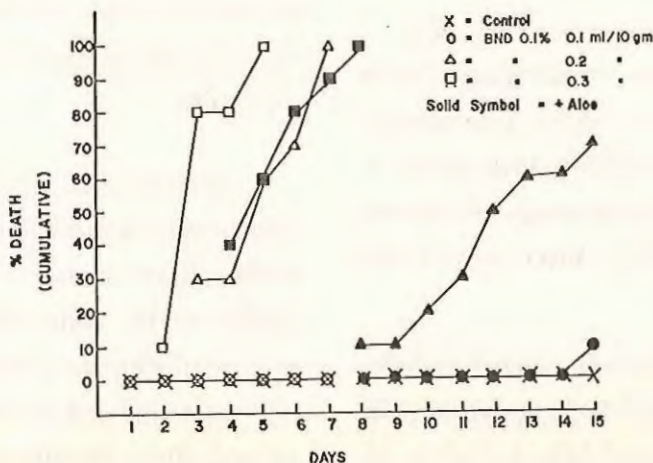
ผลการศึกษาและวิจารณ์ ความเป็นพิษเฉียบพลันของ BND

จากการศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันของ BND พบว่าเมื่อฉีด BND 10, 30, 50 และ 150 มก./กก. เข้าช่องท้องหนูถีบจักร LD50 มีค่า 25 มก./กก. ซึ่งใกล้เคียงกับที่มีรายงานไว้ (ตารางที่ 1) ในขนาดยาต่ำ ๆ ภายใน 3 ชั่วโมงแรกหนูถีบจักรจะซึม ในขนาด 50 มก./กก. สัตว์จะเกิด ataxia และ clonic convulsion สัตว์ทั้งหมดจะตายภายใน 24 ชั่วโมง ในขนาด 150 มก./กก. สัตว์ทั้งหมดจะตายภายใน 12 ชั่วโมง อาการที่เห็นเด่นชัดคือ ataxia และ clonic convulsion

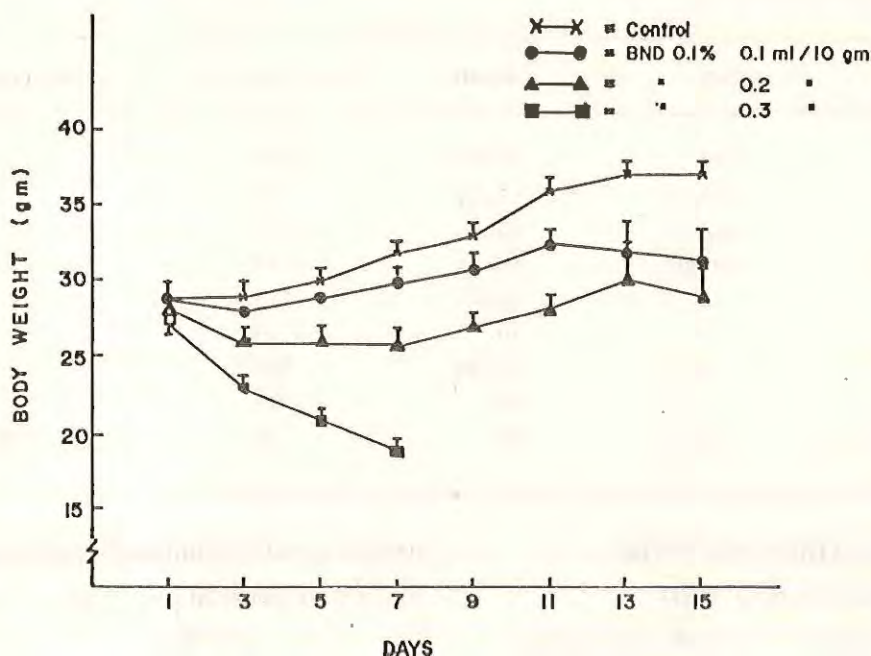
การศึกษาความเป็นพิษเกือบเฉียบพลันของ BND เมื่อใช้เป็นยาแก้พิษในรุ่นสดว่านหางจระเข้

1. จำนวนสัตว์ที่ตาย

เมื่อฉีด BND 0.1% เข้าช่องท้องหนูถีบจักร ในขนาด 0.1, 0.2 และ 0.3 มล. (10, 20 และ 30 มก./กก. ตามลำดับ) พบว่าในขนาดต่ำ (10 มก./กก.) จะไม่มีสัตว์ตาย แต่เมื่อเพิ่มขนาดเป็น 2 เท่า (20 มก./กก.) สัตว์จะตายทั้งหมดใน 15 วัน และเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็น 3 เท่า (30 มก./กก.) สัตว์จะตายหมดภายใน 7 วัน ส่วนรุ่นสดว่านหางจระเข้ที่ผสม BND จะทำให้การตายของสัตว์ล่าช้าลงอย่างเห็นได้ชัด (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 เปรียบเทียบจำนวนสัตว์ทดลองที่ตายเมื่อได้รับ BND อย่างเดียว กับ เมื่อได้รับรุ่นสดว่านหางจระเข้ที่ผสม BND



รูปที่ 2 เปรียบเทียบน้ำหนักของสัตว์ทดลองที่ได้รับวันสวดซึ่งมี BND เป็นยากันเสียขนาดต่าง ๆ กันเป็นเวลา 15 วัน

2. น้ำหนักตัว

น้ำหนักตัวของสัตว์กลุ่มที่ได้รับวันสวดว่านหางจระเข้ที่มี BND จะลดลงในทุกความเข้มข้น แต่จะมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะเมื่อใช้ BND ขนาด 20 และ 30 มก./กก. (รูปที่ 2)

3. การศึกษาลักษณะของอวัยวะภายใน

จากการเปิดหน้าท้องของสัตว์ที่ตายหรือสัตว์ที่ครบกำหนดการให้ยาแล้ว พบว่าอวัยวะภายในของสัตว์กลุ่มเปรียบเทียบและที่ได้รับ BND ขนาด 10, 20 และ 30 มก./กก. ไม่แตกต่างกันอย่างชัดเจน นอกจากสีของตับในกลุ่มที่ได้รับ BND จะซีดกว่ากลุ่มเปรียบเทียบ

ส่วนกลุ่มที่ได้รับวันสวดที่มี BND เป็นยากันเสียพบว่าสัตว์ที่ตายหรือสัตว์ที่ครบกำหนดให้ยาแล้ว เมื่อผ่าหน้าท้องจะเห็นส่วนของลำไส้ติดกันเป็นก้อน ไม่สามารถแยกให้ลำไส้เคลื่อนที่ได้เหมือนกลุ่มเปรียบเทียบ

เทียบ หรือกลุ่มที่ได้รับ BND เพียงอย่างเดียว อวัยวะภายในทั้งหมดจะติดกันเป็นก้อนมีเมือกและพังผืดหุ้ม และติดแน่นกับผนังช่องท้อง ซึ่งจะเห็นได้ชัดเจนเมื่อใช้วันสวดซึ่งมี BND เป็นยากันเสียขนาด 30 มก./กก. ส่วนในขนาด 10 มก./กก. ตับจะซีดเล็กน้อย พบการจับของลำไส้ติดกับผนังช่องท้อง 70% (7 ใน 10 ตัว) แต่ลำไส้ยังแยกออกจากกันได้เหมือนกลุ่มเปรียบเทียบ

ในการทดลองนี้สิ่งที่สำคัญคือการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะภายในช่องท้องที่เกิดขึ้น ซึ่งเกิดเฉพาะในกรณีที่ใช้วันสวดว่านหางจระเข้ซึ่งผสม BND เป็นยากันเสีย การใช้ BND หรือวันสวดว่านหางจระเข้ขนาดเท่ากันเพียงอย่างเดียวจะไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ดังนั้นจึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจศึกษาเพิ่มเติมถึงสาเหตุการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเมื่อผสม BND ในวันสวดว่านหางจระเข้

บริษัทผู้ผลิตแนะนำให้ใช้ BND 0.01-0.1% ในผลิตภัณฑ์ยาและเครื่องสำอาง คณะผู้วิจัยเลือก 0.1% ซึ่งเป็นปริมาณสูงสุดที่แนะนำเพราะหวังฤทธิ์ต้านแบคทีเรียในแผลของยากันเสียนี้ด้วย ในการศึกษาความเป็นพิษเลือกใช้วิธีฉีดเข้าช่องท้องเพราะสะดวกกว่าการกรอกปาก เป็นที่น่าสังเกตว่าเมื่อให้ BND อย่างเดียว สัตว์จะตายเร็วกว่าเมื่อให้วันสต่วนหางจะเข้ซึ่งมี BND ผสม แต่ผลต่อการเปลี่ยนแปลงอวัยวะภายใน กลุ่มที่ได้รับวันสต่วนซึ่งมี BND จะมีพิษมากกว่า งานวิจัยนี้ไม่สามารถอธิบายได้ว่าทำไมเมื่อมีวันสต่วนอยู่ด้วยสัตว์จึงตายช้าลง จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปอีก

การทดสอบการระคายเคืองต่อผิวหนังกระต่าย

จากการทดลองพบว่าวันสต่วนหางจะเข้ไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองบริเวณที่ทาเลยไม่ว่าจะเป็นส่วนใดของกระต่าย เช่นเดียวกับ BND ขนาด 0.1% เมื่อใช้เดี่ยว ๆ ก็ไม่ทำให้เกิดการระคายเคือง แต่เมื่อใช้วันสต่วนหางจะเข้ซึ่งมี BND 0.1% เป็นยากันเสียพบว่าบริเวณสี่ข้างที่ช่วงขาหน้าและขาหลังมีอาการปกติ ตรงกันข้ามกับบริเวณต้นคอจะพบว่ามีอาการระคายเคืองเกิดขึ้น โดยบริเวณดังกล่าวจะมีเส้นเลือดขยายแดงและบวมเล็กน้อย กระต่าย 6 ตัวที่นำมาใช้ทดลองพบว่าเกิดอาการเหล่านี้ทุกตัวภายใน 36 ชั่วโมง เมื่อทิ้งไว้ 48 ชั่วโมงอาการจะหายไปเอง 1 ตัว

เป็นที่น่าสนใจว่าขนของกระต่ายบริเวณที่ได้รับวันสต่วนหางจะเข้จะงอกเร็วกว่าบริเวณเปรียบเทียบกับทา BND 0.1% เพียงอย่างเดียว

สรุป

1. การหา LD50 ของ BND ในหนูถีบจักร โดยวิธีฉีดเข้าช่องท้อง ได้ค่า LD50 ใกล้เคียงกับที่มีผู้รายงานไว้แล้ว
2. การศึกษาพบว่า BND ในขนาดสูงสุดที่

บริษัทแนะนำให้ใช้ไม่เกิดอาการพิษแต่อย่างใดเมื่อใช้เพียงอย่างเดียว แต่ถ้าใช้ร่วมกับวันสต่วนหางจะเข้อาการข้างเคียงจะปรากฏชัดเจนเช่น เกิดการระคายเคืองผิวหนังกระต่าย เมื่อให้ระยะนาน 15 วันอวัยวะภายในเริ่มมีพังผืดเกาะลำไส้ให้ติดกับผนังช่องท้องเป็นต้น เมื่อใช้ BND ขนาดสูงกว่าที่แนะนำ 2 ถึง 3 เท่า (20 - 30 มก./กก.) พบว่าเมื่อให้ระยะนาน 15 วันเกิดการเปลี่ยนแปลงของอวัยวะภายในบริเวณช่องท้องอย่างมาก มีการจับตัวเป็นก้อนของอวัยวะและมีพังผืดหุ้ม

3. จากการศึกษาวิจัยนี้ทำให้ต้องระมัดระวังในการใช้ยากันเสีย ในวันสต่วนหางจะเข้โดยเฉพาะ BND หากจำเป็นต้องใช้จะต้องใช้ขนาดต่ำ ๆ และควรจะต้องทำการศึกษาริวิจัยเพิ่มเติมเนื่องจาก BND เป็นยากันเสียที่นิยมใช้กันมากในเครื่องสำอาง สบู่ แชมพู การใช้ BND เป็นยากันเสียในแชมพูที่ผสมวันสต่วนหางจะเข้ น่าจะมีการศึกษาริวิจัยอย่างละเอียดเพิ่มเติม เพราะข้อมูลที่ได้จากกริวิจัยนี้ชี้แนะว่าสารนี้ไม่น่าจะปลอดภัยกับนักหากใช้ในขนาดสูงสุดที่บริษัทแนะนำและใช้ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน

4. ผลงานวิจัยนี้เป็นตัวอย่างของปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาหรือสารเคมี ซึ่งทำให้เกิดความเป็นพิษเพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกัน เพราะ BND หรือวันสต่วนหางจะเข้เพียงอย่างเดียวไม่ทำให้เกิดอาการข้างเคียง แต่เมื่อใช้ร่วมกันอาจทำให้เกิดอาการพิษได้

คำขอบคุณ

ผู้วิจัยใคร่ขอขอบคุณ GTZ และ UNICEF สำหรับงบประมาณบางส่วนในการวิจัย ขอขอบคุณคุณเพ็ญยา ขำคง คุณวัลยา จันทรัสseau คุณรัตนาคงขึ้นสิน สำหรับความช่วยเหลือในการทดลอง และท้ายสุดขอขอบคุณเจ้าหน้าที่โครงการศูนย์ข้อมูลสมุนไพร ในการช่วยเตรียมบทความนี้

เอกสารอ้างอิง

1. นันทวัน มุทธะประภัตร และคณะ. ว่านหางจระเข้. ใน : ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 1. ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล : 209-22.
2. Boots Biocides Group. The Boots Company Limited, Nottingham NG 2 3AA, Bronopol-Boots-Information Sheet.
3. Bryce DM, Smart R. The preservation of shampoos. J Soc Cosmet Chem 1965;16:187.
4. Croshaw B, Groves MJ, Lessel B. Some properties of bronopol, a new antimicrobial agent active against *Pseudomonas aeruginosa*. J Pharm Pharmacol 1964;16 Suppl :127T-30T.
5. Stretton RJ, Manson TW. Some aspects of the mode of action of the antibacterial compound bronopol (2-bromo-2-nitropropane-1, 3-diol). J Appl Bact 1973;36:61-76.

Toxicological Evaluation of 2-Bromo-2-nitropropane-1, 3-diol as a Preservative in Fresh Aloe Gel

Jutamaad Satayavivad and Nantavan Bunyapraphatsara*

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

*Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400

Abstract

Toxicological studies of 2-bromo-2-nitropropane-1, 3-diol (BND) as a preservative in fresh aloe gel has been conducted. The results of these studies revealed that BND at the recommended dose when used alone is effective and safe as reported by the manufacturer. The LD₅₀ of BND when it was given intraperitoneally is in the same range as previously reported by the other investigators. However, the aloe gel containing BND exhibited higher toxicity than BND or fresh aloe gel itself. The toxic effects are as follow: the irritation of rabbit skin and the abnormal formation of ligament in the peritoneal cavity leading to the attachment of internal organs to the peritoneal wall. It is interesting to find out that neither BND nor fresh aloe gel produces the above toxic effects. The mechanisms underlied these toxic effects need further studies.

The Effect of Verapamil on Skeletal Muscle Contractile Responses in Rats

Amphawan Apisariyakul and Suriya Satrabhaya*
Department of Pharmacology and *Department of
Anesthesiology, Faculty of Medicine, Chiang Mai
University, Chiang Mai, Thailand

Abstract

Verapamil at the concentrations ranging from 0.01-0.08 mM produced a dose-related twitch depression in isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations. The maximum effective concentration was 0.05 mM which produced 76 percent depression. Neurally evoked twitch was affected more significantly than directly evoked one. Verapamil at a concentration of 0.04 mM significantly synergized the *in vitro* neuromuscular blocking effect of pancuronium (0.001 mM) and of succinylcholine (0.001 mM). Verapamil (0.05 mM) inhibited twitch potentiation produced by 2.6 mM caffeine in curarized rat diaphragm preparations. This drug also abolished acetylcholine-induced contracture in denervated rat gastrocnemius preparations. It was also found that calcium exerts only a partial antagonistic effect on the neuromuscular blockade produced by verapamil *in vitro*. The effects of verapamil on skeletal muscle contractile responses in rats and its possible sites of action are discussed.

Introduction

The effect of verapamil on neuromuscular transmission has not been well established. Chiarandini and Bentley (1) suggested that verapamil has a neuromuscular blocking effect. In 1982, Standaert suggested that Ca^{++} enters motor nerve terminal via special proteins forming channels through the nerve membrane (2). The twitch depression of verapamil on the twitch height of gastrocnemius muscle in indirect stimulation in dog was reported by Lawson, Kraynack, and Gintautas (3). Pang and Sperelakis (4) had found that the slow action potential disappears in the muscle fiber that T-tube system has been destroyed, this indicates that calcium channel is located in

the T-tubule system. They also found that verapamil readily entered and accumulated inside myocardial cell, smooth muscle cell, and skeletal muscle.

Verapamil synergized the neuromuscular blocking effect produced by vecuronium in patient under general anesthesia. In 1985, Silinsky (5) suggested that the depolarization of the nerve terminal opens calcium channel at localized regions in the nerve ending. In this study, neuromuscular effect of verapamil will be investigated in both qualitative and quantitative analysis.

The purpose of this study is to elucidate the pharmacological activities of verapamil on

myoneural junction, motor nerve, and skeletal muscle. The interaction of verapamil with standard neuromuscular blocking agents and some related compounds will be investigated in order to evaluate its effects on contractile responses and its possible mechanisms.

Methods

The experimental animals used in this investigation were adult albino rats of Sprague-Dawley strain, weighing about 150-250 grams of both sexes. The animals were supplied by the animal center of the Faculty of Medicine, Chiang Mai University.

The isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation was set up to study the effect of verapamil on contractile responses, interaction with some neuromuscular blocking drugs and related compounds.

The rat sciatic nerve gastrocnemius muscle was set up to record the contractile response in situ for the study of the interaction of verapamil and acetylcholine (ACh) contracture in denervated gastrocnemius muscle preparation,

and the effect of verapamil on the neuromuscular blocking effect of drugs.

All of the techniques used in this study were modified by the author (6).

Results

The Effect of Verapamil on Neurally and Directly Evoked Twitches

Verapamil in the doses of 0.01-1 mg/kg was injected intra-arterially into albino rats. A slight depressive effect on muscle contractile responses was observed. In isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation, verapamil (0.01-0.08 mM) produced a dose-related twitch depression. The maximum effective concentration was 0.05 mM which produced 76 percent twitch depression. The percent twitch depression produced by verapamil on both neurally and directly evoked twitches was compared. It was found that the twitch depression of neurally evoked twitch was significantly greater than that of directly evoked twitch ($p < 0.05$) as shown in Table 1.

Table 1 Comparison of the percent twitch depression of verapamil in neurally and directly evoked twitches in rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations

Drug	Concentration (mM)	Percent twitch depression*	
		neurally evoked	directly evoked
Verapamil	0.04	39.4 $\pm$ 8.0	14.4 $\pm$ 4
	0.05	76.6 $\pm$ 7.1**	24.7 $\pm$ 7
	0.06	74.5 $\pm$ 13.8	38.0 $\pm$ 9
	0.08	64.8 $\pm$ 5.0	54.1 $\pm$ 12

*mean $\pm$ SEM ; ** $\bar{p} < 0.001$

The Interaction of Verapamil and Neuromuscular Blocking Agents

Pancuronium was selected as a representative of the non-depolarized neuromuscular blocking agents. In this study, verapamil 0.04 mM followed by pancuronium 0.001 mM were added into the tissue bath, and the amplitude of contractile response was observed. It was

found that pancuronium did not show any definite depressive effect on neurally evoked twitch. Verapamil (0.04 mM) produced only 39 percent twitch depression. In presence of pancuronium, the same concentration of verapamil caused significant decrease in twitch contractile responses ($p < 0.005$) as shown in Table 2.

Table 2 The synergistic effect of verapamil (0.04 mM) on the neurally evoked twitch depression produced by pancuronium (0.001 mM) in vitro

Number of experiment	Percent twitch depression produced by		
	Pancuronium	Verapamil	Pancuronium + Verapamil
1	3.2	3.2	100
2	0	0	100
3	0	36.6	100
4	0	48.0	100
5	0	63.0	100
mean $\pm$ SEM	0.6 $\pm$ 0.6	30.2 $\pm$ 12.4	100 $\pm$ 0

Note : Verapamil significantly synergized the neuromuscular blocking effect of pancuronium in vitro ($p < 0.005$).

Table 3 The synergistic effect of verapamil (0.04 mM) on the neurally evoked twitch depression produced by succinylcholine (0.001 mM) in vitro

Number of experiment	Percent twitch depression produced by		
	Succinylcholine	Verapamil	Succinylcholine + Verapamil
1	0	3.2	100
2	33	0	100
3	0	44.0	65
4	0	71.5	100
5	0	48.0	100
mean $\pm$ SEM	6.6 $\pm$ 6.6	33.3 $\pm$ 13.8	93 $\pm$ 7.0

The depolarized neuromuscular blocking drug used in this experiment was succinylcholine. Succinylcholine (0.001 mM) produced a slight decrease in muscle twitch. In the presence of verapamil (0.04 mM) the percent twitch depression was increased to 93 percent as demonstrated in Table 3.

From this study, it was found that verapamil significantly ($p < 0.05$) synergized the twitch depression produced by both neuromuscular blocking agents, pancuronium and succinylcholine.

Verapamil also produced a synergistic effect with pancuronium and succinylcholine in rat sciatic nerve gastrocnemius preparations in situ. Besides this, verapamil showed synergistic effect with hemicholinium in isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation.

The Influence of Calcium on the Effect of Verapamil on Muscle Contractile Response

Calcium plays an important role in the release of ACh from motor nerve ending. In this study, calcium chloride could antagonize neuromuscular blockade produced by calcium

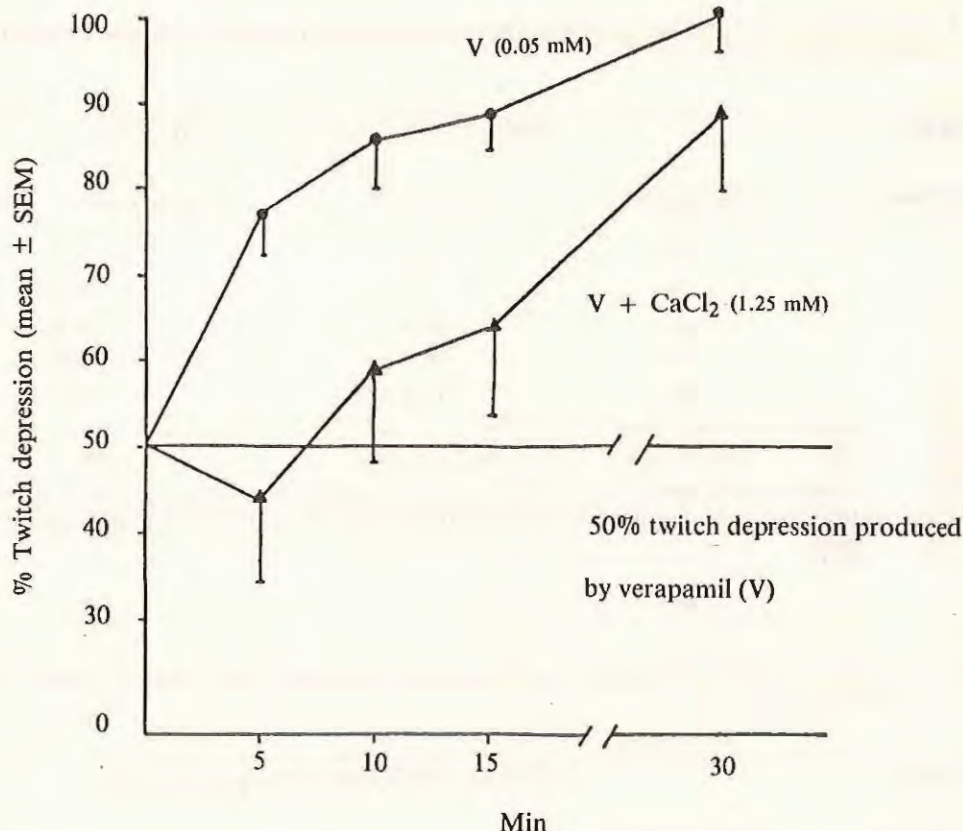


Figure 1 The time-action relationship of calcium chloride on the 50% twitch depression produced by verapamil (0.05 mM) in rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations.

deficiency condition, and at the same concentration it could antagonize 50 percent twitch depression produced by verapamil as illustrated in Figure 1. Calcium exerts only a partial antagonistic effect on the neuromuscular blockade produced by verapamil in in vitro study.

The Influence of Verapamil on the Effect of Caffeine

In 1954, Huidobro and Amenbar (7) reported that caffeine increased the twitch tension of indirectly stimulated muscle in cats. In this study, caffeine at the concentration of 2.6 mM produced a slight twitch potentiation in both neurally and directly evoked contractile responses. The percent twitch potentiation produced by caffeine in neurally evoked twitch was not significantly different from that of directly evoked twitch in in vitro nerve-muscle

preparations (unpublished observations). At 50 percent twitch depression produced by 0.05 mM verapamil, caffeine could not increase the twitch amplitude of the neurally evoked twitch.

In directly curarized nerve-muscle preparations, caffeine produced twitch potentiation. The peak potentiation was 33 percent as shown in Table 4. The peak potentiation produced by caffeine in presence of verapamil was significantly less than that of caffeine alone ($p < 0.001$). This result showed the inhibition of verapamil on twitch potentiation produced by caffeine. It was proposed that verapamil directly suppressed the skeletal muscle contractile response.

The Effect of Verapamil on Acetylcholine-Contracture in Denervated Rat Gastrocnemius Preparations

Acetylcholine-contracture produced in chronically denervated rat gastrocnemius

Table 4 The effect of verapamil (0.05 mM) on the twitch potentiation produced by caffeine (2.6 mM) in curarized rat hemidiaphragm preparations

Number of Experiment	Percent of peak potentiation produced by	
	Caffeine	Caffeine + Verapamil
1	36.6	23.8
2	38.5	0
3	46.2	15.4
4	25.0	17.2
5	20.0	11.5
mean $\pm$ SEM	33.2 $\pm$ 4.7	13.6 $\pm$ 3.9*

* $p < 0.01$ compared with caffeine alone.

Table 5 The effect of verapamil (0.5 mg/kg) on acetylcholine-contraction in denervated rat gastrocnemius preparations

Number of experiment	Tension in gram of ACh - contracture		Percent decreased from control
	Control	15 min after verapamil	
1	1.6	0.6	62.5
2	2.8	0.4	85.7
3	2.4	0	100.0
4	1.4	0.4	71.4
5	1.3	0.4	69.2
mean $\pm$ SEM	1.9 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.05*	

* $p < 0.005$ compared with control.

preparation is the sensitive method to determine whether the site of neuromuscular blocking action is postsynaptic or motor endplates (8). Acetylcholine was injected intra-arterially into denervated rats at a dose of 0.6 mg/kg, and the contracture was obviously observed. It was found that the tension (in gram) of ACh-contraction at 15 minutes after verapamil (0.5 mg/kg) was significantly less than that of ACh alone ($p < 0.005$). Thus verapamil abolished the amplitude of ACh-contraction as shown in Table 5.

From this study, verapamil could produce a complete neuromuscular blockade in rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation. The drug suppressed ACh-contraction, and also blocked both neurally and directly curarized PTP (unpublished observations). Verapamil could inhibit the twitch potentiation of caffeine in curarized rat diaphragm preparation. Thus, verapamil may possibly have two main sites of action : neuromuscular junction and skeletal muscle.

Discussion

Verapamil produced a dose-related depression on neurally and directly evoked twitches in rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations. The twitch amplitude of neurally evoked twitch was significantly depressed more than that of directly evoked twitch. It seemed that the site of depressive effect of verapamil was myoneural junction, and probably at the muscle itself.

The mechanism of ACh release from motor nerve terminal is calcium-dependent process (2). An increase in extracellular calcium concentrations should increase the amounts of ACh released per stimulation (5). In this investigation, the increase in extracellular calcium could partially antagonize 50 percent twitch depression produced by verapamil. It might be expected that verapamil somehow exerts its effect on the release of ACh.

In this study, the increase in extracellular calcium could not antagonize the twitch depression of verapamil. It seemed likely that the depressive effect of verapamil could not be antagonized by the increasing amounts of ACh at myoneural junction. Duran and his coworkers (9) suggested that verapamil could exert its effect on this synapse by observing the synergistic effect of pancuronium or succinylcholine on verapamil. In this study, it was found that verapamil synergized the blocking effect produced by succinylcholine, pancuronium, and hemicholinium in both in vitro and in vivo preparations.

The neural post-tetanic potentiation (PTP) is a presynaptic phenomenon which have been stated for its mechanisms as the increase of ACh released per stimulation immediately after the termination of tetanic shock applying to the motor nerve (10). In this study, verapamil abolished neural PTP. Kraynack (11) proposed that the possible actions of verapamil at presynaptic site of neuromuscular junction were probably due to the reduction of calcium conductance at the presynaptic membrane, changing cyclic-AMP level or inhibiting membrane calcium pump into motor nerve

terminal. These actions may interfere the mobilization of ACh or its actual release.

The postsynaptic evidence of neuromuscular blocking effect caused by verapamil was investigated in chronically denervated rat muscle preparations. Axelsson and Thesleff (8) proposed the sensitive method to determine postsynaptic neuromuscular blocking action by studying the effect of drug on muscle contraction produced by closed intra-arterial injection of ACh. They also reported that there was a supersensitivity of the motor endplate in chronically denervated muscle which was due to spreading of the area where cholinergic receptor existed.

In this study, verapamil significantly abolished the amplitude of ACh-produced contracture in chronically denervated rat muscle. This indicated that the drug possibly possesses postsynaptic action. The mechanism of action would be that the drug altered the sensitivity of the endplate membrane to exogenous ACh, but whether this drug alters the receptor is still unknown.

From this study, it would be proposed that verapamil possibly exerted its depressive effect on neuromuscular transmission by influencing Ca^{++} mobilization at motor nerve terminal. Another consideration that the postsynaptic effect of verapamil probably decreased endplate sensitivity to ACh should not be overlooked.

Verapamil was found to decrease the amplitude of directly evoked twitch in curarized nerve-muscle preparations. This indicated the direct action of verapamil on skeletal muscle. It is known that the xanthine derivative, caffeine, affects skeletal muscle contractile response (12). Sato and colleagues (13) postulated that caffeine produced twitch potentiation on skeletal muscle by presynaptic and intracellular actions. In this investigation, caffeine caused an increase in amplitude of both directly and neurally evoked contractile responses. The mechanism of action of caffeine on skeletal muscle cells has been proposed to stimulate sarcoplasmic reticulum, and probably the coupling mechanism between the transverse tubular system and terminal cistern

is activated leading to the release of a large amount of calcium into myoplasm as reported by Sato et al. (13). Caffeine could also induce contracture by releasing calcium from storage site. Goldberg and Singer (14) proposed that caffeine increased the twitch tension in neurally evoked muscle by increasing ACh release from motor nerve terminal.

In this investigation, verapamil could inhibit twitch potentiation produced by caffeine in directly evoked curarized diaphragm preparations. The drug also suppressed the direct-stimulated muscle PTP in the nerve-muscle preparation. In this aspect, it would be proposed that the drug could inhibit intracellular calcium ion binding sites such as troponin C or interfere calcium release from storage site.

It could be proposed that verapamil inhibited some amount of calcium released from sarcoplasmic reticulum during stimulation the process of removal residual calcium from myoplasm to longitudinal or terminal cistern in skeletal muscle.

It would be concluded that verapamil inhibit myoneural junction probably by affecting 1) motor nerve terminal 2) motor endplate 3) skeletal muscle. The primary site of action was proposed to be postsynaptic or endplate. However, the presynaptic action of verapamil in interfering with calcium mobilization into motor nerve terminal should not be disregarded. The proposed mechanisms of action of verapamil at skeletal muscle were 1) reduction of motor endplate sensitivity to ACh and 2) interfering with calcium-dependent excitation-contraction coupling in releasing process.

Acknowledgement

The authors would like to thank Knoll AG, Ludwig Hafen, West Germany and Pacific

Investment (Thailand) Ltd. for the supply of verapamil in this study.

References

1. Chiarandini DJ, Bentley PJ. The effects of verapamil on metabolism and contractility of the toad skeletal muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 1973;186:52-9
2. Standaert FG. Release of transmitter at the neuromuscular junction. *Br J Anaesth* 1982;54: 131-45.
3. Lawson NW, Kraynack BJ, Gintautas J. Neuromuscular and electrocardiographic responses to verapamil in dogs. *Anesth Analg* 1983;62:50-4.
4. Pang DC, Sperelakis N. Uptake of calcium antagonistic drugs into muscles as related to their lipid solubilities. *Biochem Pharmacol* 1984;33:821-6.
5. Silinsky EM. The biophysical pharmacology of calcium-dependent acetylcholine secretion. *Pharmacol Rev* 1985;37:81-132.
6. Apisariyakul A. Neuromuscular pharmacology. Chiang Mai : Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, 1984.
7. Huidobro F, Amenbar E. Effectiveness of caffeine (1,3,7 trimethylxanthine) against fatigue. *J Pharmacol Exp Ther* 1945;84:82-9.
8. Axelsson J, Thesleff S. A study on supersensitivity in denervated mammalian skeletal muscle. *J Physiol* 1959;145:48P-9P.
9. Duran NN, NguYen N, Briscoe JR, Katz RL. Potentiation of pancuronium and succinylcholine by verapamil. *Anesthesiology* 1982;57 Suppl : A267.
10. Liley AW. The quantal components of the mammalian end-plate potential. *J Physiol* 1956;133:571-87.
11. Kraynack BJ. Calcium channel blocking agents. Side effect and drug interaction. 34th Annual refresher course lecture and clinical update program, ASA, 1983..
12. Rall TW. Central nervous system stimulants (continued). In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. *The pharmacological basis of therapeutics*. 7th ed. New York : Macmillan Publishing, 1985;589-603.
13. Sato T, Aoyama T, Ono H. Mechanisms of slow contracture induced by potassium and caffeine in skeletal muscle of the dog. *Jpn J Pharmacol* 1984;34:147-52.
14. Goldberg AL, Singer JJ. Evidence for a role of cyclic AMP in neuromuscular transmission. *Proc Natl Acad Sci* 1969;64:134-41.

อภินันทนาการ

จาก

บริษัทสิทธิพร แอสโซซิเอต จำกัด

113/4 ถนนนเรศ

เขตบางรัก

กทม. 10500

โทร. 236-0032

Cardiac and Arterial Baroreceptor Function in Heart Failure

Irving H. Zucker

Department of Physiology and Biophysics
University of Nebraska College of Medicine
Omaha, Nebraska 68105

Summary

Although the condition of heart failure can be defined in hemodynamic terms, it is an oversimplification to think that the systemic consequences of this disease entity is due solely to alterations in peripheral blood flow. Clearly, neurohumoral events can play a major role in the compensatory adjustments which take place in heart failure, albeit at the expense of a deterioration in organ function. Many of the normally occurring neurohumoral control mechanisms are abnormal in heart failure. These come about from changes in both efferent and afferent components of the reflex arcs.

The fact that sensory endings in the heart and blood vessels may play an important role in the abnormal reflex control of the circulation in heart failure has not been generally appreciated. There is a good deal of clinical and animal studies that suggest that mechanoreceptor function in the atria, ventricles, aorta and carotid sinus is abnormal in heart failure. In most cases these receptors function at a depressed sensitivity with the possible exception of left ventricular receptors. The mechanism(s) that are responsible for the observed receptor abnormalities in heart failure are not completely understood, however at this point it is reasonable to assume that both structural and compliance changes may be operative to cause the abnormalities observed for atrial receptors. The cause of the decrease in arterial baroreceptor discharge sensitivity is not known, however we do know that it is not due to a change in compliance of the carotid sinus or aortic arch.

Possibilities which need to be investigated include alterations in sympathetic control of baroreceptor discharge and changes in Na-K pump activity in the baroreceptors themselves. As far as ventricular receptors are concerned we do not currently have enough data to determine the mechanism of the enhanced reflex changes that are evoked from their stimulation in heart failure.

There is little doubt that a variety of neurohumoral abnormalities exist in heart failure which potentially influence cardiovascular regulation. These include increased secretion of vasoactive hormones such as catecholamines (1), vasopressin (2,3), renin-angiotensin (4), and

prostaglandins (5). It has also been shown that alterations in autonomic function occur in heart failure, especially as regards the arterial baroreflex control of heart rate (6-8). It is generally assumed that the initial elevation in sympathetic tone that occurs in heart failure is mediated by

unloading of the arterial baroreceptors due in part to a falling cardiac output.

Although this idea fits with our current understanding of the reflex control of blood pressure, it is a simplification to think that the unloading of normally functioning reflexogenic areas of the circulation in a chronic disease state accounts for this observation. In fact, heart failure in man and experimental animals has been characterized as resulting in an increase in catecholamine excretion and in plasma catechols (1,9) while at the same time specific organs such as the heart are depleted of catecholamines (10). In addition, patients and experimental animals with heart failure are significantly hyporesponsive to administration of exogenous catecholamines (11-13). This apparent paradox may have important implications in determining the mechanism (s) of the alterations in cardiovascular reflex function in heart failure.

The reflex control of cardiovascular function relies on the input from a variety of sensory endings which are distributed throughout the cardiovascular system. As with most sensory endings, discharge characteristics depend upon the environment that surrounds the receptor. It has long been appreciated that arterial baroreceptors reset as a function of the ambient arterial pressure. Arterial baroreflex control of heart rate is markedly attenuated in patients and experimental animals with heart failure (6, 7). Cardiac receptor control of the circulation is similarly altered in heart failure (2, 14, 15). Undoubtedly much of the abnormal reflex control in heart failure is due to alterations in autonomic function in both the heart (6) and in the peripheral circulation (16). However, abnormalities in the sensory endings themselves cannot be ruled out as a contributory factor in the abnormal cardiovascular reflexes that have been observed in heart failure.

In the discussion that follows I will review the data that exists, albeit sparse, which strongly suggests that abnormalities in afferent mechanisms are responsible, in part, for some of the attenuation of cardiovascular reflexes seen in heart failure.

Cardiac Receptors

The discharge characteristics and reflex effects of stimulation of atrial receptors with medullated fibers have been extensively studied since the early work of Bainbridge (17). The experiments of Henry, Gauer and Reeves (18) initiated three decades of extensive investigation into the neural control of blood volume and the role of atrial receptors in its regulation. Although the influence of atrial receptors on mechanisms which control fluid balance in humans is currently under some doubt (19) it has been demonstrated that these receptors exert a profound influence on urine flow, vasopressin secretion, heart rate and peripheral sympathetic nerve activity in the dog and in other species. Since patients with heart failure generally have chronically distended atria as well as ventricles it was of interest to determine if alterations in atrial receptor discharge could be observed after chronic elevations of left atrial pressure.

In a study by Greenberg et al. (14) it was shown that dogs with pulmonary artery stenosis and tricuspid avulsion had a reduced left atrial receptor discharge sensitivity compared to normal dogs. In a model of canine high output heart failure we subsequently showed similar results (15). Figure 1 shows the left atrial pressure-discharge curves for dogs with a chronic aorto-caval fistula (AVF) compared to a group of sham operated dogs. As can be seen the AVF dogs exhibited a lower discharge rate compared to sham dogs at most changes in left atrial pressure. The maximum slope in the dogs with chronic AVF's was lower than the sham operated dogs. It is important to realize that the dogs with this model of congestive heart failure showed hemodynamic evidence of chronic congestive heart failure even though cardiac output was elevated. That is, they had left ventricular end diastolic pressures in the range of 25-30 mm Hg and heart rates in excess of 140 bpm. Heart weight/body weight ratios were significantly elevated in the dogs with volume overload. In addition, clinical signs of

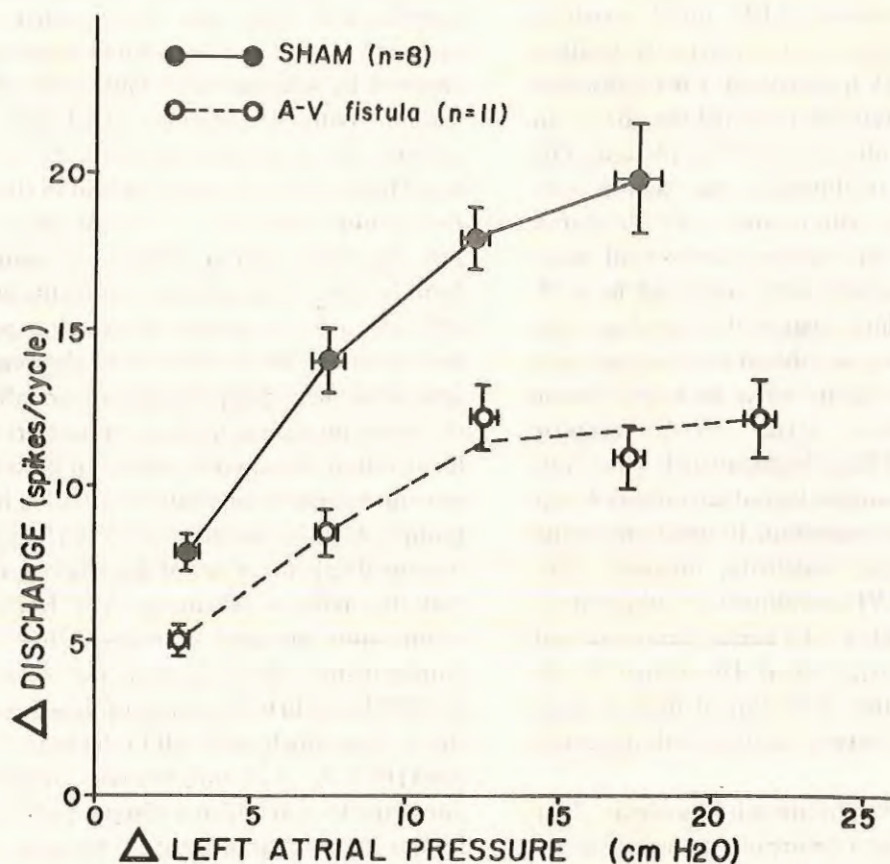


Figure 1. A plot of the change of left atrial receptor discharge versus the change in left atrial pressure (taken at the peak of the v wave) for sham operated dogs (closed circles) and for dogs with chronic AV fistulas (open circles). Vertical and horizontal bars are ± 1 SEM. The data was accumulated on 16 receptors from 11 AV fistula dogs and from 14 receptors from 8 sham dogs.

pulmonary and peripheral congestion were seen in all dogs. In these respects, this model is similar to that which is seen in low output failure.

The mechanism (s) responsible for the alteration in left atrial receptor discharge in heart failure is not completely understood, however there are several aspects of this abnormality which are clear. In an attempt to determine if chronic cardiac distension caused any morphological changes in left atrial receptor endings we examined these endings histologically (15). Interestingly, we found that in all of the dogs with chronic heart failure, the

endings were either absent or grossly altered. In the sham dogs all endings that were examined were normal in appearance with clear myelinated fibers and unencapsulated endings. This finding had not been described before, however there have been observations made on arterial baroreceptor morphology in animals with long standing hypertension in which the endings appeared anatomically abnormal (20).

Another possible mechanism that was considered was a reduction in atrial compliance. If these dogs with chronically distended atria exhibit a reduction in atrial diastolic compliance then one would expect a decrease in atrial receptor discharge sensitivity simply because of

an increased stiffness. In a small number of animals we measured left atrial diastolic compliance using sonomicrometer techniques (2 sham and 2 AV fistula dogs). The relationship between left atrial diameter and the change in left atrial diastolic pressure was plotted. The slope of this relationship was significantly steeper for dogs with chronic AVF compared to sham dogs. In addition, the control atrial diameter was significantly increased in AVF dogs. This finding suggests that the dogs with chronic AVF have a reduced atrial compliance and are most likely at the top of the length-tension curve. Therefore, atrial stretch receptor discharge would likely be attenuated. This is not to say that the morphological alterations which were seen do not contribute in some way to the loss of discharge sensitivity, however after closing of the AVF and allowing a subgroup of dogs to recover for 8-10 weeks, heart size and discharge sensitivity returned to normal. It was found that in this subgroup of dogs a large number of the receptor endings still appeared abnormal (21).

In dogs with chronic mitral stenosis, Zehr et al. (22) showed a failure of vasopressin levels to rise in response to a non-hypotensive hemorrhage. Histological examination of the left atrium in these dogs indicated hypertrophy and fibrosis, thus making the atrium stiffer. Taken together, the data presented above indicate that the most likely explanation for the reduction in atrial receptor discharge sensitivity in heart failure is a reduction in atrial compliance.

Investigations into the reflex effects of left atrial receptor stimulation in heart failure have been conducted. These studies show a substantial attenuation if not a complete loss of atrial receptor mediated reflexes. Since atrial receptors have been implicated in the control of fluid balance, we hypothesized that the failure of patients or animals with heart failure to exhibit a diuresis in the face of markedly elevated left atrial pressure was due, in part, to the attenuation of left atrial reflex mechanisms

(2). Left atrial pressure was elevated in anesthetized dogs that were either sham operated or were in heart failure. Pressure was elevated by inflation of a balloon in the left atrium. Balloon inflation raised left atrial pressure in the sham dogs from 11.7 ± 1.2 mm Hg to 23.5 ± 1.9 mm Hg and in the heart failure dogs from 17.5 ± 2.6 to 28.2 ± 3.0 mm Hg. There were no significant changes in heart rate or arterial pressure during the balloon inflation in either group. Although a prompt diuresis and increase in free water clearance was seen in the sham group during balloon inflation, there was no change in these parameters in the heart failure dogs. GFR and renal blood flow were unchanged during balloon inflation in both groups. Arginine vasopressin (AVP) levels were measured in both groups of dogs before, during and after balloon distension. AVP levels were significantly elevated in heart failure dogs. During balloon distension there was a reduction in AVP levels in both groups of dogs however, the level to which AVP fell in the heart failure dogs (10.2 ± 3.3 μ U/ml) was still considerably above the level at which a diuresis and increase in free water clearance would be seen. These data are consistent with those of others who have seen elevated plasma vasopressin levels in patients and in animals with heart failure (3,22,23). Although these data are not conclusive they strongly suggest that abnormal atrial receptor mechanisms may contribute to the elevated plasma AVP in patients with heart failure and exacerbates and contributes to the elevation in extracellular fluid volume that occurs in these patients.

Atrial receptor modulation of renal sympathetic nerve activity (RSNA) has been demonstrated in dogs and non-human primates (24,25). Since changes in RSNA can potentially influence such renal parameters as renal blood flow, renin release and sodium reabsorption we investigated the extent to which this modulation was altered in dogs with heart failure (26). In normal dogs, left atrial balloon distension significantly reduced RSNA. In dogs with chronic AVF increases in left atrial pressure

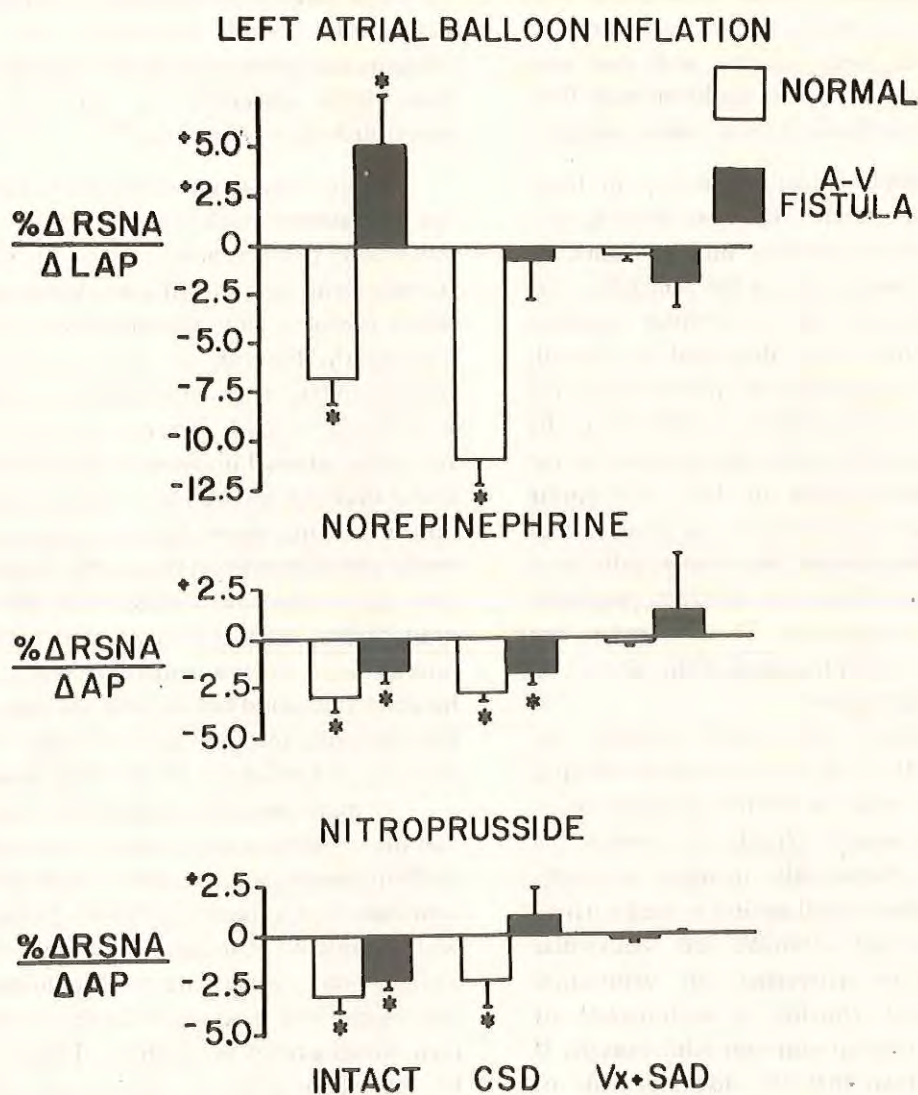


Figure 2. The mean data on renal sympathetic nerve activity changes derived from normal and AV fistula dogs in response to left atrial balloon inflation (top), norepinephrine injection (middle) and nitroprusside infusion (bottom). Open bars depict data from normal dogs. Closed bars show data from AV fistula dogs. * = significantly different from zero.

caused an increase in RSNA. This increase was due to a concomitant fall in arterial pressure and an unloading of the arterial baroreceptors.

As can be seen in Figure 2 the increase in RSNA per mm Hg change in left atrial pressure in dogs with AVF was completely abolished after carotid sinus denervation but was actually potentiated in the normal dogs. Vagotomy plus sinoaortic denervation abolished all reflex

activity. The administration of norepinephrine and nitroprusside to elicit the arterial baroreflex showed that the dogs with chronic volume overload had a normal baroreflex control of renal nerve activity at the time that these studies were carried out. These data are consistent with the altered discharge characteristics of atrial receptors seen in heart failure and with the depressed diuretic reflex. In summary, atrial

receptor mediated reflex control of the circulation is likely to be substantially attenuated in heart failure and this may contribute to some of the problems with fluid balance that patients in heart failure exhibit.

Ventricular receptor function in heart failure has not been extensively investigated. Both chemically sensitive and mechanically sensitive receptors exist in the ventricles. The reflex effects of left ventricular receptor stimulation have been described in normal, conscious and anesthetized animals since the original work of von Bezold and Hirt (27). The so-called Bezold-Jarisch reflex is elicited by the chemical stimulation of left ventricular receptors with one of the veratrum alkaloids and results in hypotension and bradycardia as a result of vagal efferent activation and peripheral sympathetic withdrawal. These receptors can also be activated by mechanical stimuli such as ventricular distension.

In patients with aortic stenosis, leg exercise has been shown to result in forearm vasodilation while in normal patients or in patients with mitral stenosis vasoconstriction results (28). Presumably, increases in stroke volume which occurred against a fixed outflow resistance caused extensive left ventricular distension thus activating left ventricular receptors and causing a withdrawal of sympathetic tone to non-exercising muscle. It has been shown that the discharge rate of ventricular receptors will increase and evoke a bradycardia when severely unloaded as occurs during severe hemorrhage (29). A similar response was noted by LeWinter et al. (30) in conscious dogs with chronic AVF.

In this study, a progressive hemorrhage was performed while heart rate and blood pressure were continuously monitored. Before the AV fistula was produced, a tachycardia was observed in response to the decrease in blood volume. However, several weeks after the fistula, hemorrhage resulted in little change in heart rate (albeit from a higher resting level) until approximately 800 ml had been withdrawn

at which time a bradycardia was seen. This bradycardia could be completely abolished by atropine but not by propranolol. Similar results have been observed in our laboratory (unpublished observations).

Figure 3 shows recordings from a dog that was instrumented with balloon occluders on the descending thoracic aorta and on the thoracic inferior vena cava in order to change arterial blood pressure. Note that in the top series of tracings the lowering of arterial pressure by inflation of the vena caval occluder resulted in a stimulus related increase in heart rate. Increasing arterial pressure by inflation of the aortic occluder resulted in a bradycardia. The bottom tracing shows similar occlusions two weeks after construction of an AVF. Notice that now every vena caval occlusion resulted in a bradycardia. As will be discussed below the arterial baroreflex is attenuated in heart failure, however this could not explain the reversal of the heart rate response seen in Figure 3 or in the study of LeWinter et al. described above (30).

A more plausible explanation might be that the sensitivity and/or activity of ventricular mechanoreceptors is altered in states in which heart size is chronically increased. In the dogs with chronic AVF, unloading of the ventricles by hemorrhage or by vena caval occlusion may have stimulated ventricular afferents which in turn caused a reflex bradycardia. This is similar to the observation of Oberg and Thoren following severe hemorrhage in the cat (29). The mechanism by which ventricular receptors inhibit the baroreflex and reverse the heart rate response is not completely understood, however it seems clear from the reflex and electrophysiological studies that, in heart failure, the ability of these receptors to increase their discharge is enhanced. A central mechanism is most likely responsible for suppressing the normal baroreflex (31,32).

Arterial Baroreceptors

Several studies have confirmed that the arterial baroreflex is depressed in humans and in animals with heart failure, at least as far as

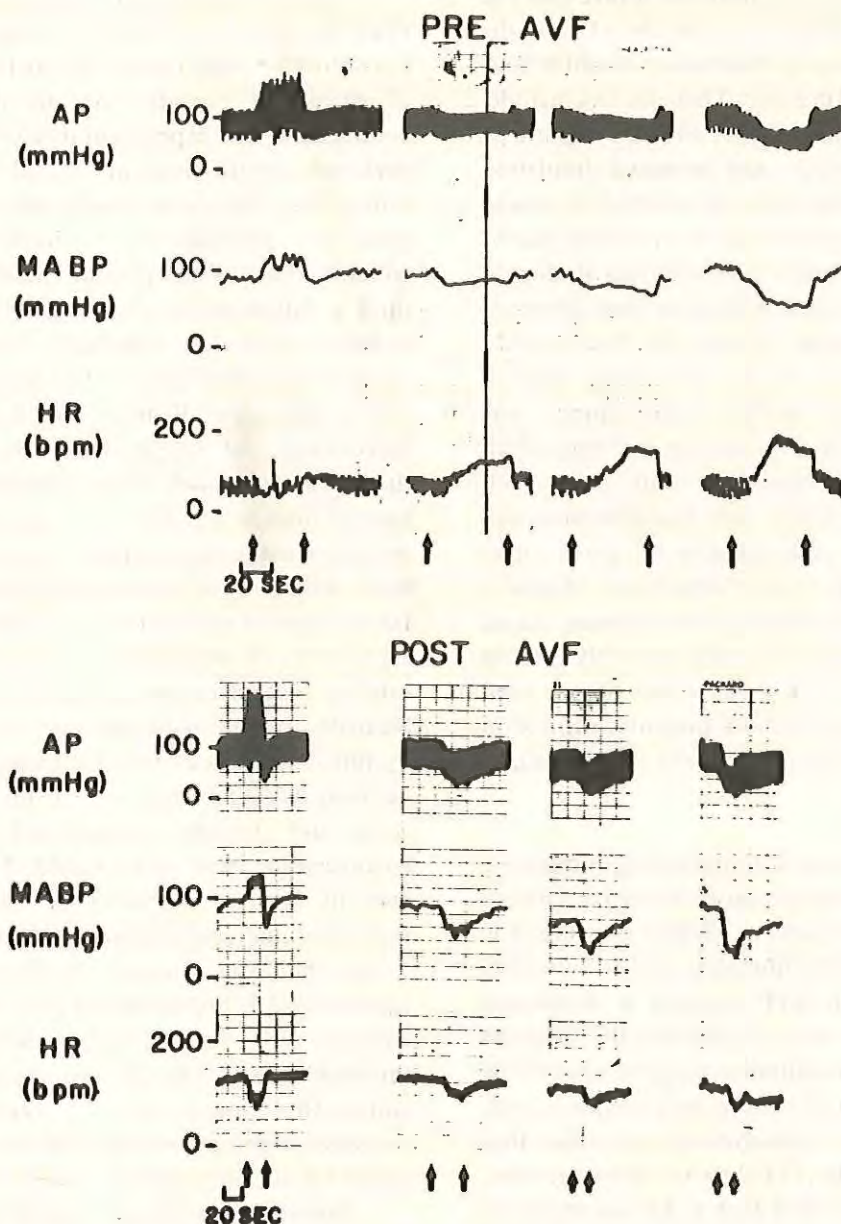


Figure 3. The heart rate response of a conscious dog to changes in arterial pressure (using vena caval and aortic hydraulic occluders) before (Pre-AVF) and 2 weeks following (Post-AVF) the construction of an infrarenal aorto-caval fistula. Note that in the post-AVF state a bradycardia is evoked in response to hypotension as well as to hypertension.

the control of heart rate is concerned (6-8). Most of the data suggests that a major mechanism which is involved in this attenuation of the baroreflex is a failure of the efferent vagus to modulate heart rate during increases in arterial pressure and to some degree poor sympathetic

control of heart rate. Although efferent autonomic control of heart rate is certainly abnormal in heart failure, the possibility that afferent mechanisms may also contribute to the poor baroreflex sensitivity in heart failure has largely been ignored. One could predict that

because of several factors which take place in heart failure, there is a likelihood that the arterial baroreceptors themselves would behave in an abnormal manner. These factors include, expanded plasma volume, altered sympathetic tone, hyponatremia, and increased circulation of vasoactive substances, all of which have been shown to be operative in heart failure states.

We therefore undertook two studies to determine if we could uncover any effects of high output heart failure on baroreceptor afferent activity. In the first study afferent discharge from aortic baroreceptors was recorded in open chest anesthetized dogs which were either sham operated or had chronic AVF (33). Aortic diameter was also measured and wall strain was calculated at the point where aortic pressure was measured. Systolic baroreceptor discharge-systolic pressure curves were generated using appropriately placed vascular occluders. The curves were characterized by determining threshold pressure, saturation pressure, midpoint pressure and the normalized maximum gain.

The data from heart failure dogs indicated a reduced baroreceptor sensitivity and a resetting of the operating point to a higher pressure. The mechanism of this finding is unclear however, the dogs with AVF showed a significant elevation in the aortic diameter at the midpoint pressure and the saturation pressure whereas the mid-wall strain at these points was increased. The only aortic hemodynamic parameter that was altered in the AVF dogs was pulse pressure, being 45.7 ± 2.4 and 24.4 ± 2.0 mm Hg in the AVF and normal dogs, respectively ($p < 0.001$). Systolic arterial pressure was elevated in the AVF dogs (136.6 ± 8.7 mm Hg) compared to the normal dogs (118.0 ± 5.5 mm Hg) but this difference failed to reach statistical significance. These data suggest that in this model of heart failure there is a decrease in baroreceptor discharge sensitivity which is unrelated to wall strain but which may be conditioned by the increased aortic pulse pressure seen in dog with AVF.

Since the experiment described above was done in a preparation in which it was difficult to control the input parameters such as the rate of change of pressure, etc. we decided to conduct a similar experiment using the isolated perfused carotid sinus in normal and heart failure dogs (34). In this study, the left carotid sinus was perfused with a Krebs-Henseleit solution at a constant pressure of 100 mm Hg until a baroreceptor discharge-carotid sinus pressure curve was generated. Piezoelectric crystals were placed across the carotid sinus so that an estimate of diameter could be recorded. Recording of single unit baroreceptor discharge were made from filaments of the carotid sinus nerve. Two types of curves were generated using this technique. Firstly, carotid sinus pressure was increased in discrete steps from a carotid sinus pressure of about 50 mm Hg to over 300 mm Hg. Steady-state discharge rate was plotted against carotid sinus pressure. Secondly, carotid sinus pressure was increased by ramps at rates of pressure change ranging between 2-200 mm Hg/sec. In this way both static and dynamic characteristics of the baroreceptor could be evaluated. Each curve was fit with a second order polynomial regression and characterized by determining : 1. the threshold pressure, 2. the saturation pressure and 3. the maximum gain. Dogs with chronic AVF had increased baroreceptor threshold pressures for the step pressure curve and the three lowest ramp rates, the saturation pressures were significantly higher in the AVF group for the step and the lowest ramp rate.

Figure 4 shows the data for the maximum baroreceptor gain in normal and AVF dogs. Note that a significantly lower gain was observed for the steps and for the lowest ramp rate (4.7 ± 0.22 mm Hg/sec) in the AVF group compared to the normal group. This decrease in static gain could not be attributed to differences in compliance of the carotid sinus or to differences in sodium, potassium or water content (using the contralateral, blood perfused sinus) of the carotid sinuses of the two groups of dogs. The results from the above two studies

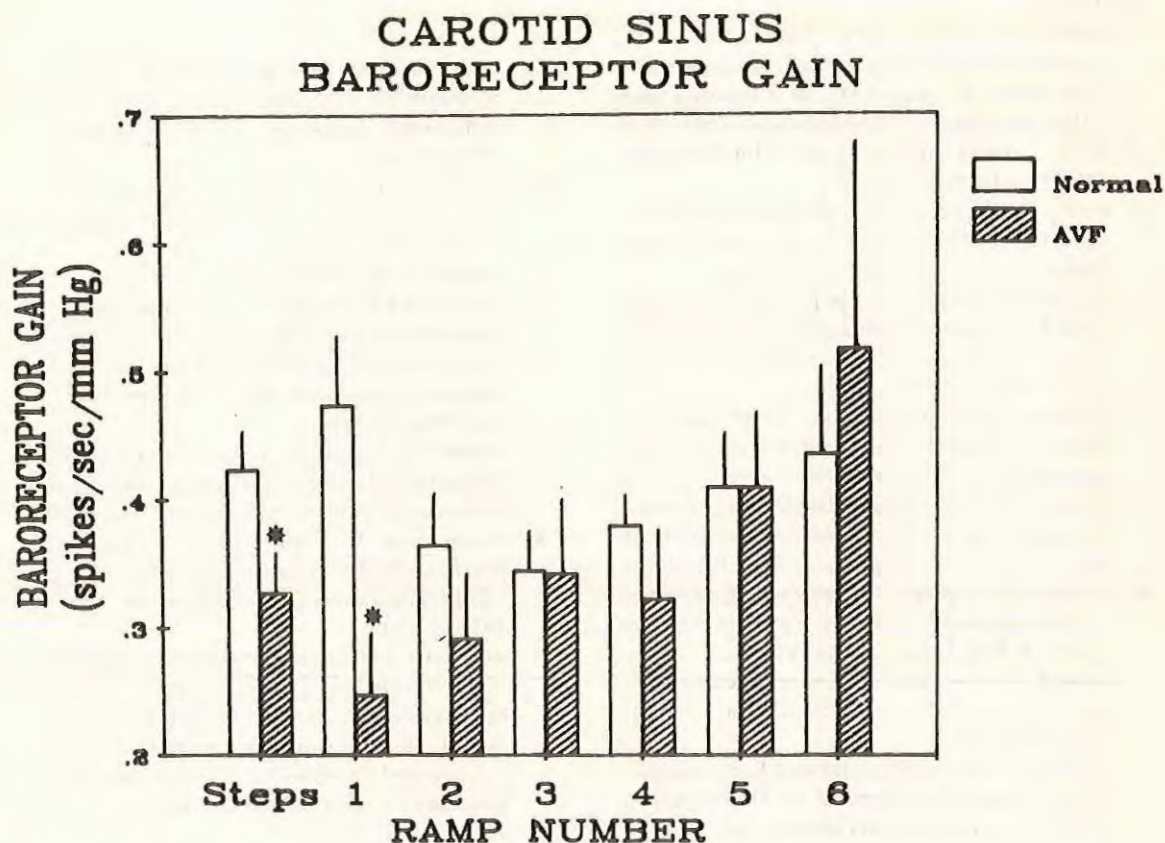


Figure 4. A comparison of the mean carotid sinus baroreceptor gain for normal and AV fistula dogs for step increases in carotid sinus pressure (Steps) and at progressively increasing carotid sinus pressure ramps. * = significantly different from the normal group.

suggest that the arterial baroreceptors become less sensitive in this model of heart failure. The mechanism for this abnormality remains to be elucidated however some possibilities may include alterations in sympathetic tone to the carotid sinus (35) or to changes in ionic flux across the receptor membrane. These possibilities need to be investigated. It is concluded from these data that part of the depressed baroreflex sensitivity that is seen in patients and animals with heart failure may be due to a depression at the afferent arm of the baroreflex. This could contribute to changes in systemic sympathetic tone which in turn may alter peripheral vascular resistance and organ

function.

Finally, it is possible that some of the therapeutic benefits of the cardiac glycosides are related to their neuroexcitatory and neurosensitizing effects (36,37). Therapeutic doses of glycosides administered to experimental animals have clearly been shown to increase the discharge sensitivity of atrial (37), arterial (36), and ventricular receptors (38). In addition, cardiovascular reflexes have been shown to be potentiated in the presence of a variety of different glycosides (39,40). More extensive work in this area of heart failure therapy is needed to elucidate the mechanism (s) involved.

References

1. Rutenberg HL, Spann JF Jr. Alterations of cardiac sympathetic neurotransmitter activity in congestive heart failure. In : Mason DT, ed. Congestive heart failure : mechanisms, evaluation and treatment. New York : Yorke Medical Books. Dun-Donnelley Publishing Corp, 1976;85-95.
2. Zucker IH, Share L, Gilmore JP. Renal effects of left atrial distension in dogs with chronic congestive heart failure. *Am J Physiol* 1979;236:H554-60.
3. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW Jr, Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1385-90.
4. Watkins L, Burton JA, Haber E, Cant JR, Smith FW, Barger AC. Renin in the pathogenesis of congestive heart failure. *J Clin Invest* 1976;57:1606-17.
5. Newman WH, Frankis MB, Halashka PV. Increased myocardial release of prostacyclin in dogs with heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983;5:194-201.
6. Eckberg DL, Drabinsky M, Braunwald E. Defective cardiac parasympathetic control in patients with heart disease. *N Engl J Med* 1971;285:877-83.
7. White CW. Abnormalities in baroreflex control of heart rates in canine heart failure. *Am J Physiol* 1981;240:H793-9.
8. Vatner SF, Higgins CB, Braunwald E. Sympathetic and parasympathetic components of reflex tachycardia induced by hypotension in conscious dogs with and without heart failure. *Cardiovasc Res* 1974;8:153-61.
9. Chidsey CA, Harrison DC, Braunwald E. Augmentation of plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1962;267:650-4.
10. Pool PE, Covell JW, Levitt M, Gibb J, Braunwald E. Reduction of cardiac tyrosine hydroxylase activity in experimental heart failure : its role in depletion of cardiac norepinephrine stores. *Circ Res* 1967;20:249-353.
11. Newman WH. A depressed response of left ventricular contractile force to isoproterenol and norepinephrine in dogs with congestive heart failure. *Am Heart J* 1977;93:216-21.
12. Zucker IH, Waltke E, Gilmore JP. Cardiac responses to beta-adrenergic stimulation on anesthetized dogs with chronic congestive heart failure. *Basic Res Cardiol* 1980;75:697-711.
13. Goldstein RE, Beiser GD, Stampfer M, Epstein SE. Impairment of autonomically mediated heart rate control in patients with cardiac dysfunction. *Circ Res* 1975;36:571-8.
14. Greenberg TT, Richmond WH, Stocking RA, Gupta PD, Meehan JP, Henry JP. Impaired atrial receptor responses in dogs with heart failure due to tricuspid insufficiency and pulmonary artery stenosis. *Circ Res* 1973;32:424-33.
15. Zucker IH, Earle AM, Gilmore JP. The mechanism of adaptation of left atrial stretch receptors in dogs with chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 1977;60:323-31.
16. Zelis R, Nellis SH, Longhurst J, Lee G, Mason DT. Abnormalities in the regional circulations accompanying congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;18:181-99.
17. Bainbridge FA. The influence of venous filling upon the rate of the heart. *J Physiol (Lond)* 1915;50:65-84.
18. Henry JP, Gauer OH, Reeves JS. Evidence of the atrial location of receptors in influencing urine flow. *Circ Res* 1956;4:85-90.
19. Gilmore JP. Neural control of extracellular volume in the human and nonhuman primate. In : Handbook of physiology-the cardiovascular system III. 1983;885-915.
20. Angell-James JE. Characteristics of single aortic and right subclavian baroreceptor fiber activity in rabbits with chronic renal hypertension. *Circ Res* 1973;32:149-61.
21. Zucker IH, Earle AM, Gilmore JP. Changes in the sensitivity of left atrial receptors following reversal of heart failure. *Am J Physiol* 1979;237:H555-9.
22. Zehr JE, Howe A, Tsakiris AG, Rastelli GC, McGoon DC, Segar WE. ADH levels following nonhypotensive hemorrhage in dogs with chronic mitral stenosis. *Am J Physiol* 1971;221:312-37.
23. Goldsmith SR, Dodge D. Response of plasma vasopressin to ethanol in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55:1354-7.
24. Karim F, Kidd C, Malpus CM, Penna PE. The effects of stimulation of the left atrial receptors on sympathetic efferent nerve activity. *J Physiol (Lond)* 1972;227:243-60.
25. Echtenkamp SF, Zucker IH, Gilmore JP. Characterization of high and low pressure baroreceptor influences on renal nerve activity in the primate *Macaca fascicularis*. *Circ Res* 1980;46:726-30.
26. Zucker IH, Gorman AJ, Cornish KG, Lang M. Impaired atrial receptor modulation of renal nerve activity in dogs with chronic volume overload. *Cardiovasc Res* 1985;19:411-8.
27. Bezold A von, Hirt L. Über die physiologischen wirkungen des essigsauren Veratrin. *Unters Physiol Lab Wurzburg* 1867;1:75-156.
28. Mark AL, Kioschos JM, Abboud FM, Heistad DD, Schmid P. Abnormal vascular responses to exercise in patients with aortic stenosis. *J Clin Invest* 1973;52:1138-46.
29. Oberg B, Thoren P. Increased activity in left ventricular receptors during hemorrhage or occlusion of caval veins in the cat. A possible cause of vasovagal reaction. *Acta Physiol Scand* 1972;85:164-73.

30. LeWinter MM, Karliner JS, Covell JW. Alteration in heart rate response to hemorrhage in conscious dogs with volume overload. *Am J Physiol* 1978;235:H422-8.
 31. Holmberg MJ, Gorman AJ, Cornish KG, Zucker IH. Attenuation of arterial baroreflex control of heart rate by ventricular receptor stimulation in the conscious dog. *Circ Res* 1983;52:597-607.
 32. Holmberg MJ, Gorman AJ, Cornish KG, Zucker IH. Intracoronary epinephrine attenuates baroreflex control of heart rate in the conscious dog. *Am J Physiol* 1984;247:R237-45.
 33. Zucker IH, Niebauer MJ, Holmberg MJ. Aortic baroreceptor characteristics in dogs with chronic volume overload. *Basic Res Cardiol* (in press).
 34. Niebauer MJ, Zucker IH. Static and dynamic responses of carotid sinus baroreceptors in dogs with chronic volume overload. *J Physiol (Lond)* 1985;369:295-310.
 35. Tomomatsu E, Nishi K. Increased activity of carotid sinus baroreceptors by sympathetic stimulation and norepinephrine. *Am J Physiol* 1981;240:H650-8.
 36. Gillis RA, Quest JA. The role of the nervous system in the cardiovascular effects of digitalis. *Pharmacol Rev* 1980;31:19-97.
 37. Zucker IH, Peterson TV, Gilmore JP. Ouabain increases left atrial stretch receptor discharge in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1980;212:320-4.
 38. Thames MD, Waickman L, Abboud F. Sensitization of cardiac receptor (vagal afferents) by intracoronary acetylcholinesterase inhibitor. *Am J Physiol* 1980;239:H628-35.
 39. Sleight P, Lall A, Muers M. Reflex cardiovascular effects of epicardial stimulation by acetylcholinesterase inhibitor in dogs. *Circ Res* 1969;25:705-11.
 40. Thames MD, Miller BD, Abboud FM. Sensitization of vagal cardiopulmonary baroreflex by chronic digoxin. *Am J Physiol* 1982;243:H815-8.
-

ยาในกลุ่มควิโนโลน

สมศักดิ์ โล่ห์เลขา

หน่วยโรคติดเชื้อ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

ยาในกลุ่มควิโนโลน เป็นยาต้านจุลชีพซึ่งแตกต่างกับยาที่ใช้กันทั่วไป เพราะยาในกลุ่มนี้ได้จากการสังเคราะห์ขึ้น ไม่ได้แยกมาจากเชื้อราเหมือนยาด้านจุลชีพอื่น ๆ ยาตัวแรกในกลุ่มนี้ก็คือ nalidixic acid ซึ่งออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมลบมากกว่ากรัมบวก ไม่มีผลต่อเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ในระยะต่อมาพบว่ายานี้มีประโยชน์ในการรักษาการติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะและโรคท้องร่วงจากเชื้อซัลโมเนลลา ในหลอดทดลองพบเชื้อแบคทีเรียดื้อต่อยานี้ได้ง่าย จึงไม่เป็นที่นิยมมากนัก หลังจากที่มี nalidixic acid ออกมาแล้ว ก็ได้มีการดัดแปลงสูตรโครงสร้างเรื่อยมาทำให้ประสิทธิภาพของยาดีขึ้นเนื่องจากมีความรู้เรื่องโครงสร้างของยาและการออกฤทธิ์มากขึ้น

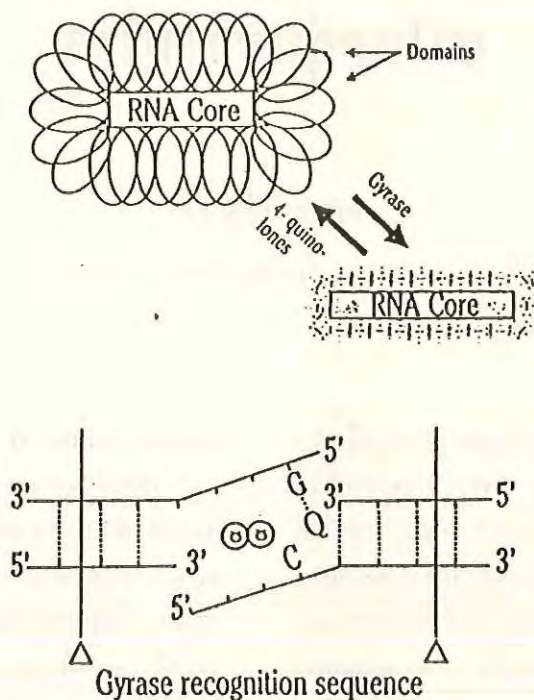
กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่มควิโนโลนออกฤทธิ์โดยยับยั้ง DNA gyrase ซึ่งมีความสำคัญในการแบ่งตัวของแบคทีเรียตามปกติแบคทีเรียมีโครโมโซมเดี่ยว ต่างจาก คนซึ่งมี 46 โครโมโซม โครโมโซมของแบคทีเรียประกอบด้วย double stranded DNA ยาวประมาณ 1,300 ไมครอน ซึ่งจะต้องบรรจุลงไปในแบคทีเรียซึ่งมีขนาดเพียง 1×2 ไมครอน เพราะฉะนั้นโครโมโซมจะต้องพับเป็นวง ๆ (domain) ประมาณ 65 วง ยึดอยู่บนแกน RNA แต่ละวงยาวประมาณ 20 ไมครอน ซึ่งแต่ละวงจะต้องพับต่อไปอีกประมาณ 400 พับเพื่อให้ DNA บรรจุลงในตัวแบคทีเรียได้ การที่โครโมโซมจะพับเพื่อให้ลดขนาดลงได้นั้นต้องอาศัย DNA gyrase (หรือ

Topoisomerase II)

DNA gyrase ของแบคทีเรียเช่น *E. coli* ประกอบด้วย 4 subunits มี 2 แอลฟาโมโนเมอร์ ขนาด 105,000 ดาลตัน และ 2 เบต้าโมโนเมอร์ ขนาด 95,000 ดาลตัน ยาควิโนโลนออกฤทธิ์ที่แอลฟาโมโนเมอร์ ขณะที่ novobiocin ออกฤทธิ์ที่เบต้าโมโนเมอร์ โครโมโซมของแบคทีเรียประกอบด้วย DNA ประมาณร้อยละ 70 RNA ประมาณร้อยละ 20 และโปรตีนร้อยละ 10 แต่ของคนนั้นประกอบด้วย DNA และ histone อย่างละเท่า ๆ กัน ในคนมีเยื่อหุ้มนิวเคลียส แต่แบคทีเรียไม่มี การที่ DNA gyrase ทำให้โครโมโซมของแบคทีเรียพับหดได้โดยในระยะแรกส่วนแอลฟาจะตัด double stranded DNA เป็นท่อน ๆ สลับข้างทุก 4 คู่ของเบส (รูปที่ 1) จากนั้นส่วนเบต้าของ DNA gyrase จะทำให้ DNA บิดพับ โดยอาศัยพลังงานจาก ATP hydrolysis เมื่อบิดพับแล้วส่วนแอลฟาของ DNA gyrase ก็จะไปเชื่อม DNA ที่ถูกตัดออกตอนแรกเข้าที่เดิม ยาควิโนโลนจะออกฤทธิ์ยับยั้งการเชื่อมปิดของ DNA DNA ที่เปิดอยู่นั้นจะกระตุ้นให้มี exonuclease มาทำลาย DNA ทำให้แบคทีเรียตาย

ถ้าเราเพิ่มระดับของยาควิโนโลนจะพบว่ายาจะเปลี่ยนจากยับยั้งการเจริญของเชื้อกลายเป็นฆ่าเชื้อได้ แต่ถ้าเราเพิ่มระดับของยาต่อไปอีกจะพบว่าเชื้อแบคทีเรียจะถูกยับยั้งแต่ไม่ตายทั้งหมด กลายเป็น bacteristatic เนื่องจากระดับยาที่สูงขึ้นจะไปยับยั้งการสร้าง RNA ทำให้ฤทธิ์ของยาลดลง ยาไรแฟม

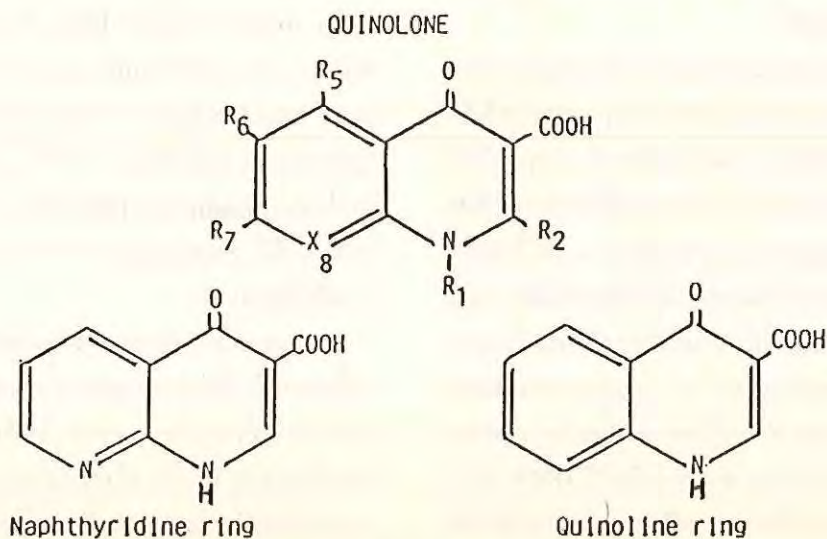


รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาควิโนโลน

พิซิน ซึ่งออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้าง RNA และยาคลอแรมเฟนิคอลซึ่งออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสร้างโปรตีน ถ้าให้ร่วมกับยาในกลุ่มควิโนโลน จะทำให้ฤทธิ์ของยาควิโนโลนน้อยลง

สูตรโครงสร้างและการออกฤทธิ์

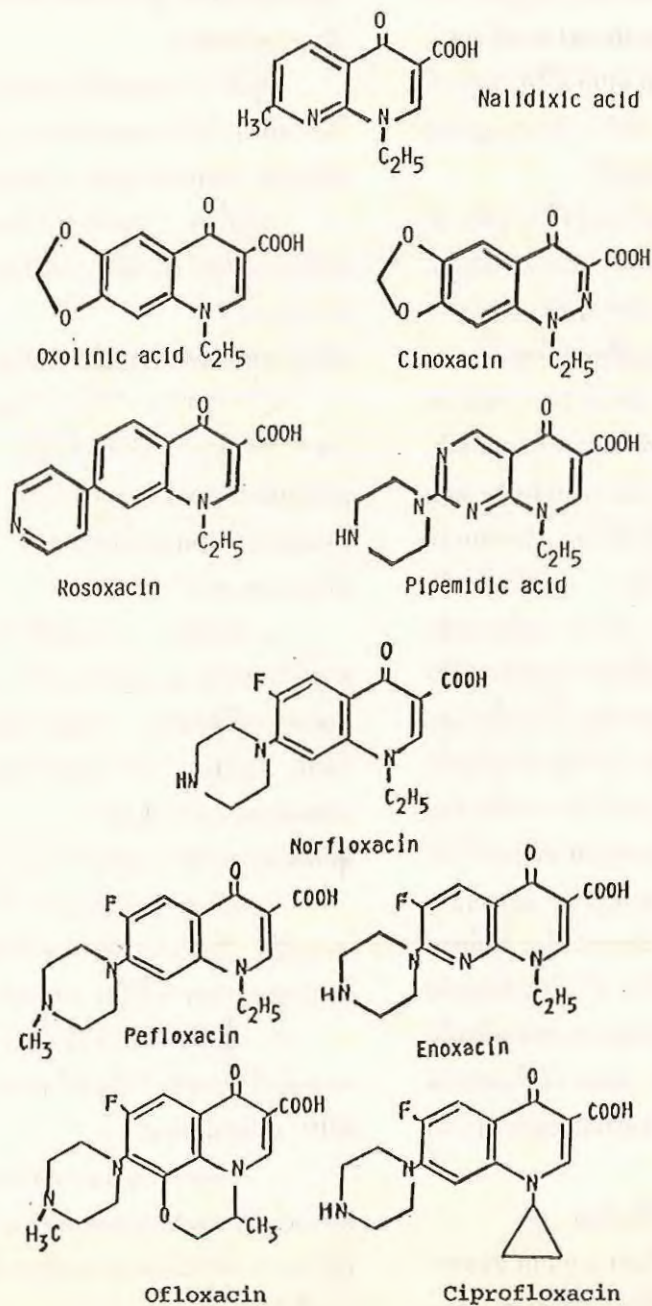
ยาในกลุ่มควิโนโลนออกฤทธิ์โดยการยับยั้งแอลฟาโมโนเมอร์ของ DNA gyrase ทำให้โครโมโซมของแบคทีเรียขาดเล็กลงไม่ได้ สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่มนี้แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างหลักของยาที่ขัดขวางการทำงานของ DNA gyrase

ถ้าตำแหน่งที่ X8 เป็น N จะเป็น naphthyridine ring แต่ถ้าตำแหน่งนั้นเป็น CH ก็จะเป็น quinoline ring ยาดั้งเดิมที่เป็นสารพวก naphthyridine ได้แก่ nalidixic acid ส่วนยาดั้งเดิมของสารพวก quinoline คือ oxolinic acid ข้อแตกต่าง

ของ 2 กลุ่มนี้ก็คือ ยาพวก naphthyridine มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ดีกว่า แต่ฤทธิ์ต่อแบคทีเรียด้อยกว่ายาพวก quinoline สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่มควิโนโลนแสดงไว้ในรูปที่ 3



รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างของยาในกลุ่มควิโนโลน

ที่ตำแหน่ง 1 นั้น ยาทุกตัวมักจะมีคาร์บอน 2 อะตอม ส่วนใหญ่เป็น ethyl group ยกเว้น ciprofloxacin ซึ่งมีคาร์บอน 3 อะตอมแต่เรียงเป็นวง ณ ตำแหน่ง 2 ได้มีผู้เปลี่ยนจากคาร์บอนเป็นไนโตรเจน เช่นในยา cinoxacin ทำให้การดูดซึมดีขึ้นแต่ฤทธิ์ต่อแบคทีเรียลดลง ตำแหน่งที่ 3 และ 4 เป็นตำแหน่งที่สำคัญ โดยตำแหน่งที่ 3 มี carboxyl ส่วนตำแหน่งที่ 4 มี ketone group อยู่ ยาทุกตัวมีโครงสร้างนี้เหมือนกันหมดเพราะเป็นที่เกาะกับ DNA gyrase ดังนั้นจึงไม่สามารถเปลี่ยนแปลงได้

ได้มีผู้พยายามดัดแปลงตำแหน่งที่ 5 แต่ไม่ทำให้คุณสมบัติดีขึ้นจึงมักกลไ่ว่ายงเดิม การเติม fluorine ลงในตำแหน่งที่ 6 ทำให้ฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้นอย่างมาก ยาออกฤทธิ์กว้างขวางขึ้นและมีฤทธิ์ต่อ *Pseudomonas aeruginosa* ด้วย การใช้ chlorine, bromine หรือ iodine แทนไม่ช่วยทำให้ฤทธิ์ของยาดีขึ้นเหมือนการเติม fluorine เนื่องจากรัศมีอะตอมของ fluorine มีขนาดใกล้เคียงกับ hydrogen มากได้มีการทดลองเปลี่ยนแปลงตำแหน่งที่ 7 เช่นเติม aromatic side chain เข้าไป ตัวอย่างเช่น rosoxacin ทำให้มีอาการข้างเคียงทางสมองมาก ต่อมาผู้พบว่า การเติม piperazine ring ซึ่งมีไนโตรเจน 2 อะตอมเข้าไปจะได้ผลดีที่สุด ทำให้ยาผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียได้ดี โดยไม่ทำให้มีอาการข้างเคียงสูงขึ้น นอกจากนี้ยังมีผู้เติม methyl (CH_3) เข้าไปที่ piperazine ring ทำให้มีคุณสมบัติเป็น lipophilic มากขึ้น ละลายในไขมันดีขึ้น ตำแหน่งที่ 8 ได้มีการทดลองโดยเติม fluorine เข้าไป ทำให้ฤทธิ์ต่อกรัมบวกและแอนแอโรบสูงขึ้น เช่นใน CI-934 หรือเติมออกซิเจนโดยเติม oxazine ring เข้าไปเช่นใน ofloxacin ทำให้ฤทธิ์ต่อกรัมบวกและแอนแอโรบดีขึ้น

การแบ่งชนิดของยาในกลุ่มควิโนโลน

การแบ่งตามคุณสมบัติทางชีววิทยา อาศัยฤทธิ์ของยาต่อเชื้อแบคทีเรียและการเปลี่ยนแปลงในร่างกายมนุษย์ อาจแบ่งได้เป็น 4 กลุ่ม คือ

กลุ่มที่ 1 : ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ Enterobacteriaceae อย่างเดียว และถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายได้แก่ nalidixic acid, oxolinic acid, pipemidic acid, flumequine, cinoxacin

กลุ่มที่ 2 : ออกฤทธิ์เฉพาะเชื้อ Enterobacteriaceae แต่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย ยังไม่มีตัวอย่างในกลุ่มนี้

กลุ่มที่ 3 : ออกฤทธิ์กว้างขวางและถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย ได้แก่ rosoxacin, pefloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, amifloxacin, enoxacin

กลุ่มที่ 4 : ออกฤทธิ์กว้างขวาง และไม่ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายหรือเปลี่ยนแปลงน้อยมากได้แก่ ofloxacin

แบ่งตามฤทธิ์ของยาและโครงสร้าง

1. ยารุ่นเก่า : ได้แก่ยารุ่นแรก ๆ ซึ่งมีฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมลบ ไม่มีผลต่อเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และกรัมบวก ได้แก่ nalidixic acid, rosoxacin, pipemidic acid, oxolinic acid, piromidic acid

2. ยารุ่นใหม่ : ออกฤทธิ์กว้างขวางมีฤทธิ์ต่อ *Pseudomonas aeruginosa* ด้วย นอกจากนั้นทุกตัวมี fluorine อยู่ที่ตำแหน่ง 6 จัดอยู่ในกลุ่ม fluoroquinolone ได้แก่ norfloxacin, pefloxacin, enoxacin, ofloxacin, ciprofloxacin

จุดเด่นของยาในกลุ่มฟลูโอโรควิโนโลน

1. ระดับยาที่ยับยั้งและฆ่าเชื้อแบคทีเรียอยู่ในเกณฑ์ต่ำ ซึ่งระดับยาในร่างกายสามารถขึ้นถึงได้โดยง่าย ยาออกฤทธิ์เป็น bactericidal

2. เชื้อส่วนใหญ่ไม่มี inoculum effect การเพิ่มจำนวนเชื้อไม่ได้ทำให้ระดับ MIC หรือ MBC เปลี่ยนแปลงมาก

3. มี postantibiotic effect ต่อเชื้อ Staphylococci, Enterobacteriaceae และ *Pseudomonas* อยู่ได้นาน เมื่อระดับยาลดลงแล้วฤทธิ์ของยายังมีอยู่ไม่หมดไปทันที

4. ไม่มีการดื้อยาโดย plasmid

5. ไม่เปลี่ยนแปลงเชื้อ normal flora ใน
แง่ของ Streptococci และแอนแอโรบ

6. อัตราการเกิดการกลายพันธุ์ พบน้อย
ประมาณ 10^{-11}

7. เชื้อที่ดื้อต่อมิโนกลัยโคซายด์และยาเบต้า
แลคแตมไม่ดื้อต่อยานี้ และยานี้ไม่ทำให้เกิดการดื้อต่อ
เบต้าแลคแตมหรือมิโนกลัยโคซายด์

8. ถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการรับประทาน
ไม่จำเป็นต้องฉีดยา

9. อัตราการแพ้ยาอยู่ในเกณฑ์ต่ำ
ตัวอย่างยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน

1. Norfloxacin ยานี้เดิมสังเคราะห์โดย
บริษัท Kyorin ประเทศญี่ปุ่น เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม
ฟลูออโรควิโนโลน ยานี้ออกฤทธิ์ดีต่อเชื้อกรัมลบ
จากเชื้อที่ทดสอบที่โรงพยาบาลรามารับดี พบว่า
MIC₉₀ ของเชื้อ *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*,
Proteus, *Aeromonas*, *Salmonella*, *Shigella*,
Vibrio spp. ล้วนต่ำกว่า 0.5 มก./ล. ทั้งสิ้น ส่วนเชื้อ
Pseudomonas aeruginosa, *Acinetobacter spp.*,
Staphylococcus ผลอยู่ในเกณฑ์ปานกลาง ใช้ได้
สำหรับในทางเดินปัสสาวะ เชื้อ Streptococcus
ไวต่อยานี้ในระดับสูง ใช้ได้เฉพาะในทางเดินปัสสาวะ
ส่วนเชื้อแอนแอโรบใช้ไม่ได้ผล ข้อบ่งใช้ของยานี้ที่
สำคัญมี 3 ประการ คือ

การติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ : ในกรณีที่มี
การติดเชื้อในกระเพาะปัสสาวะ หรือที่ไม่มีอาการ
แทรกซ้อน พบว่าขนาด 200-400 มก. ให้เข้า-เย็น
เป็นเวลา 3-7 วัน ได้ผลประมาณ 75-100% ถ้าศึกษา
ในท้องถิ่นที่ไม่มีปัญหาเรื่องเชื้อดื้อต่อ SMX/TMP
แล้ว จะพบว่าผลที่ได้ใกล้เคียงกับ SMX/TMP
ยกเว้น norfloxacin มีอาการข้างเคียงน้อยกว่า
ในรายที่เป็นเรื้อรังหรือมีโรคแทรกซ้อนผลก็ยังอยู่ใน
เกณฑ์ดี ระยะการรักษาอาจต้องให้นาน 10-14 วัน
เชื้อที่ได้ผลนี้รวมทั้ง *Staphylococcus* และ *Pse-*
udomonas ด้วย

การติดเชื้อหนองใน : การศึกษาโดยใช้

norfloxacin ขนาด 400, 600 หรือ 800 มก.
รับประทานครั้งเดียวในรายติดเชื้อหนองในที่ไม่มี
โรคแทรกซ้อนได้ผลเกินกว่าร้อยละ 96 ทุกขนาด
แต่ขนาดที่แนะนำให้ใช้คือ 800 มก. รับประทาน
ครั้งเดียว เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่าถ้าใช้ขนาด
ต่ำอาจสร้างปัญหาเชื้อดื้อยาในอนาคตได้ นอกจากนี้
นี้ผู้ป่วยอาจลดขนาดยาเอง

การติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร : เนื่องจาก
เชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคอุจจาระร่วงทุก
ตัวไวต่อยานี้ และยาออกมาในอุจจาระถึงร้อยละ 30
ระดับยาในอุจจาระสูงพอที่จะกำจัดเชื้อได้ จากการ
ศึกษาที่โรงพยาบาลบำราศนราดูรพบว่า เชื้อ
Shigella, *Vibrio cholera*, *Vibrio*
parahemolyticus, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *E.*
coli ถูกกำจัดออกจากอุจจาระหมดภายใน 48 ชั่วโมง
ข้อดีของยานี้ ก็คือไม่มีผลต่อเชื้อแอนแอโรบ และ
Streptococci ที่เป็น normal flora ในอุจจาระ
ขนาดที่ใช้ในการศึกษาคือ 15-20 มก./กก./วัน หรือ
400 มก. วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 3 วัน ในผู้ใหญ่อาจ
ลดยาลงเหลือเพียง 1-2 วันก็มักจะเพียงพอในรายที่
อาการไม่ดีขึ้นมักเกิดจากสาเหตุที่ไม่ใช่จากเชื้อ
แบคทีเรีย เช่น การขาด lactase การมี bile acid
กระตุ้นลำไส้ เป็นต้น

ที่ใช้อื่น ๆ ในประเทศญี่ปุ่นได้มีการใช้ยานี้
รักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ พบว่าโรคหุ้้นาหวน
ได้ผลเฉลี่ยประมาณร้อยละ 86 โรคไซนัสอักเสบ
ได้ผลประมาณร้อยละ 82 หลอดลมอักเสบได้ผล
ประมาณร้อยละ 74 เนื่องจากผลต่อ *Streptococcus*
pneumoniae ไม่ดีนัก จึงไม่นิยมที่จะนำมาใช้ในโรค
ระบบทางเดินหายใจ

ยานี้มีค่าครึ่งชีวิต ในคนปกติประมาณ 3-4
ชั่วโมง ถูกดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 70-80 รวมกับ
โปรตีนประมาณร้อยละ 15 ยาออกมาในอุจจาระ
ประมาณร้อยละ 20-30 ยานี้ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกาย
ได้ metabolites 6 ชนิด ประมาณร้อยละ 40-50
ของขนาดที่รับประทานถูกขับออกมาในปัสสาวะ

ในจำนวนนี้ประมาณร้อยละ 10 อยู่ในรูปของ metabolites ระดับยาสูงสุดในเลือดหากรับประทาน 200 และ 400 มก. จะได้ 1 และ 2 มก./ล. ตามลำดับ ระดับยาในปัสสาวะในขนาด 400 มก. จะสูงกว่า 50 มก./ล. นานกว่า 12 ชั่วโมง ระดับยาในเนื้อเยื่อใกล้เคียงกับในเลือด ยาถูกขับออกทางไตโดย tubular secretion เพราะฉะนั้นการให้ probenecid จะช่วยให้ระดับยาสูงขึ้น ระดับยาในน้ำดีใกล้เคียงกับในเลือด ในผู้ป่วยที่ภาวะไตวายจะมีค่าครึ่งชีวิต ยาวขึ้น ส่วนผู้ป่วยที่มีภาวะไตวาย หาก creatinine clearance เกิน 10 มล./นาที่ ไม่ต้องลดขนาด แต่ถ้าต่ำกว่า 10 มล./นาที่ ควรลดยาลงครึ่งหนึ่งหรือให้ยารวันละครั้ง

อาการข้างเคียงของยาที่อาจพบได้คือ คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงนอน มีหนังศีรษะและผื่นที่ผิวหนัง อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่รุนแรงจนต้องหยุดยา ส่วนใหญ่อาการจะหายไปเอง ในสัตว์ทดลองยาในกลุ่มนี้อาจไปเกาะที่กระดูกอ่อนที่กำลังเติบโตได้แต่ต้องใช้ขนาดสูงมาก

ในเด็กและหญิงมีครรภ์ควรใช้ด้วยความระมัดระวัง ควรให้ช่วงสั้น ๆ เพราะยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยเพียงพอ

2. Ofloxacin ยานี้มีแต่ชนิดรับประทานเช่นเดียวกับ norfloxacin ขนาดเม็ดละ 100 มก. ยาออกฤทธิ์กว้างขวางโดยได้ผลต่อเชื้อกรัมบวก กรัมนลบ แอนแอโรบ Chlamydia, Mycoplasma และ Mycobacterium เชื้อที่ไวปานกลางได้แก่ *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* โดยทั่วไปแล้ว MIC ของยานี้ต่ำกว่าหรือเท่ากับ norfloxacin แต่ออกฤทธิ์กว้างกว่าและฆ่าเชื้อเร็วกว่า

ยานี้ถูกดูดซึมจากลำไส้ได้มากกว่าร้อยละ 90 ยาส่วนใหญ่ (90%) ถูกขับออกทางปัสสาวะ ยานี้ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายน้อยมาก มีเพียงร้อยละ 2 เท่านั้นที่ขับออกมาในรูปที่ถูกเปลี่ยนแปลงแล้ว ยาออกมาน้อยในอุจจาระ ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 6 ชั่วโมง

ระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุดประมาณ 2 ชั่วโมงหลังรับประทานยา ขนาด 100 และ 200 มก. จะให้ความเข้มข้นของยาในเลือดประมาณ 1 และ 2 มก./ล. ตามลำดับ ยารวมกับโปรตีนเพียงร้อยละ 5-10 เท่านั้น ยาถูกขับออกมาในปัสสาวะด้วยความเข้มข้นสูงกว่า 50 มก./ล. ตลอด 12 ชั่วโมงแรก

ข้อบ่งใช้ของ ofloxacin มีดังนี้

การติดเชื้อในระบบปัสสาวะ: การติดเชื้อที่ไม่มีโรคแทรกใช้ขนาด 100 มก. วันละ 2 ครั้ง ได้ผลกว่าร้อยละ 90 ในการติดเชื้อเรื้อรังหรือมีโรคแทรกใช้ขนาดสูงขึ้นเป็น 200 มก. วันละ 2 ครั้ง ในรายที่เป็นเฉียบพลันผลจะดีกว่าพวกที่เป็นเรื้อรัง

การติดเชื้อหนองใน : จากการศึกษานในประเทศไทยพบว่าขนาด 200 มก. หรือ 400 มก. รับประทานครั้งเดียวได้ผลทุกราย

ส่วนโรคหนองในเทียมต้องใช้ยานาน 1 สัปดาห์ ได้ผลประมาณร้อยละ 85

การติดเชื้อในระบบทางเดินอาหาร : การกำจัดเชื้อแบคทีเรียในอุจจาระได้ผลปานกลางเนื่องจากยานี้ออกมาในอุจจาระน้อย

การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ : ได้ผลประมาณร้อยละ 80 โรคหุ้มน้ำหนักและไซนัสอักเสบได้ผลประมาณร้อยละ 70

การติดเชื้อในระบบน้ำดี : ได้ผลประมาณร้อยละ 70

อาการข้างเคียงของยา ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ผื่น มีหนังนอนไม่หลับ แต่อาการเหล่านี้พบน้อยมาก ในระยะหลังนี้มีรายงานเกี่ยวกับอาการทางระบบประสาท เช่น ชัก ประสาทหลอน โรคจิต ซึ่งพบได้ประมาณ 3 ใน 200,000 ราย

ไม่ควรใช้ในผู้ที่มิประวัติโรคชัก ในเด็กที่กำลังเติบโตเนื่องจากในสัตว์ถ้าใช้ขนาดสูงมีผลต่อกระดูกอ่อน และไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์หรือให้นมบุตร

ผู้ป่วยที่มีโรคไตพิการหาก creatinine clearance เท่ากับ 10-30 มล./นาที่ ให้ยาทุก 24 ชั่วโมง ถ้า clearance ต่ำกว่า 10 มล./นาที่ ให้ขนาดปกติ

ครั้งแรก ต่อไปให้เพียงครั้งหนึ่งทุก 24 ชั่วโมง

3. Ciprofloxacin ยานี้มีทั้งชนิดฉีดและรับประทาน มี MIC ต่อเชื้อกรัมนลบต่ำกว่ายาตัวอื่น ๆ (ตารางที่ 1) ได้ผลต่อเชื้อ Enterobacteriaceae, Enteric pathogen และเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อในโรงพยาบาลมีฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมนบวก ฆ่าเชื้อได้เร็ว ได้ผลต่อ Chlamydia, Legionella spp., Brucella, Mycoplasma และ M. tuberculosis ด้วย

ยาถูกดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 70-80 มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 4 ชั่วโมง ระดับยาในเลือดเมื่อให้รับประทานด้วยขนาด 250 มก. มีค่าประมาณ 1 มก./ล. ขนาด 500 มก.ให้ความเข้มข้นในเลือดประมาณ 2 มก./ล. ยาถูกขับออกมาทางอุจจาระประมาณร้อยละ 20-30 รวมกับโปรตีนประมาณร้อยละ 20-40 ยาถูกเปลี่ยนแปลงได้น้อยในร่างกาย ประมาณร้อยละ 30-40 ของขนาดที่ให้จะถูกขับออกมาในปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง การขับถ่ายยาทางปัสสาวะส่วนใหญ่จะออกมาภายใน 24 ชั่วโมงแรก หากให้ยาโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดจะมียาออกมาในปัสสาวะมากขึ้นเป็นร้อยละ 75

ระดับของยาในน้ำลาย น้ำหลังต่าง ๆ ผิวหนังมีค่าประมาณ 30-60% ของระดับในเลือด ความเข้มข้นในน้ำไขสันหลังประมาณ 2-19% ของความเข้มข้นในเลือด ระดับของยาในน้ำดี ในน้ำต่อมลูกหมาก ในกระดุก สูงกว่าในเลือด

Ciprofloxacin มีที่ใช้ดังต่อไปนี้

การติดเชื้อในระบบปัสสาวะ : ได้ผลดีในรายที่เป็นฉับพลันโดยใช้ขนาด 250 มก.วันละ 2 ครั้ง (ได้ผลมากกว่าร้อยละ 95) ในรายที่เป็นเรื้อรังได้ผลประมาณร้อยละ 61-95

โรคหนองใน : ได้ผลดีทั้งขนาด 250 มก. และ 500 มก. รับประทานครั้งเดียว

โรคแผลริมอ่อน : ขนาด 500 มก.ครั้งเดียว หรือ 2 ครั้ง เข้า-เย็น

การติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ : ได้ผลประมาณร้อยละ 60-90 ขนาดที่ใช้คือ 250-500 มก. เข้าเย็น หรือใช้ฉีด 100-200 มก. ทุก 12 ชั่วโมง

ผลที่ได้ขึ้นอยู่กับเชื้อที่เป็นสาเหตุ ในกลุ่มที่เป็น H. influenzae, Klebsiella, Branhamella, Streptococcus pneumoniae และ Enterobacteria อื่น ๆ ได้ผลดีมากกว่าร้อยละ 90 ยาใช้ได้ผลกับเชื้อ Staphylococcus และ Streptococcus ประมาณร้อยละ 70 สำหรับ Pseudomonas aeruginosa ได้ผลประมาณ 50%

การติดเชื้อที่ผิวหนัง : ใช้ได้ผลดีกำจัดเชื้อได้กว่าร้อยละ 95

การติดเชื้อที่กระดูกและข้อ : ใช้ขนาดสูงคือ 500-1,000 มก.วันละ 2 ครั้ง ได้ผลมากกว่าร้อยละ 90

การติดเชื้อในทางเดินอาหาร : เชื้อในลำไส้ที่ทำให้เกิดโรคอุจจาระร่วงส่วนใหญ่ไวต่อยานี้ที่ระดับต่ำ (ตารางที่ 1) จึงมีผู้ลองใช้ขนาด 500 มก. วันละ 2 ครั้ง 5 วัน ปรากฏว่าได้ผลดี ข้อมูลเบื้องต้นบ่งว่ายานี้อาจกำจัด Salmonella ได้

การติดเชื้อในท่อน้ำดี : ยานี้มีระดับในน้ำดีสูง สามารถกำจัดเชื้อที่ทำให้เกิดการอักเสบในท่อน้ำดีได้ประมาณร้อยละ 80

จากการศึกษาผู้ป่วยในต่างประเทศจำนวน 4287 ราย พบอาการข้างเคียง 187 ราย (4.4%) ส่วนใหญ่เป็นอาการของระบบทางเดินอาหาร (2.8%) เช่นคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน ท้องอืด เบื่ออาหาร อาการที่พบบรองลงมาคือผลต่อ ระบบประสาท (0.6%) ได้แก่ มึนศีรษะ ปวดศีรษะ ตาพร่า นอกจากนี้ก็มีผื่นขึ้น ผู้ป่วยบางรายมี SGOT/SGPT สูงขึ้นเล็กน้อย

4. Pefloxacin ยานี้มีทั้งชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดและรับประทาน มีคุณสมบัติในการฆ่าเชื้อคล้าย norfloxacin มี MIC₉₀ สูงกว่า norfloxacin เล็กน้อย แต่อย่างไรก็ตามระดับยาที่ใช้ฆ่าเชื้อยังอยู่ต่ำกว่าระดับยาในเลือดมาก

การรับประทาน pefloxacin ในขนาด 200 มก. ให้ความเข้มข้นของยาในเลือด 1.5 มก./ล. ถ้าให้ 400 มก. จะได้ระดับยา 3.6 มก./ล. ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่ายาอื่น คือประมาณ 8-10 ชม. หากให้

ตารางที่ 1 In vitro activity of quinolones (MIC₉₀)

Species	Number	Norfloxacin (mg/l)	Ofloxacin (mg/l)	Ciprofloxacin (mg/l)
<i>Escherichia coli</i>	113	0.125	0.125	0.016
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	105	0.25	0.25	0.063
<i>Klebsiella oxytoca</i>	104	0.125	0.125	0.031
<i>Enterobacter</i>	42	0.125	0.125	0.031
<i>Proteus mirabilis</i>	62	0.125	0.25	0.063
<i>Proteus vulgaris</i>	41	0.125	0.25	0.063
<i>Proteus morganii</i>	79	0.063	0.125	0.031
<i>Pasteurella maltocida</i>	7	0.063	0.031	0.008
<i>Aeromonas hydrophila</i>	16	0.03	0.015	0.015
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	52	0.06	0.015	0.015
<i>Salmonella spp.</i>	65	0.125	0.125	0.03
<i>Shigella spp.</i>	49	0.25	0.125	0.06
<i>Vibrio cholera</i>	28	0.015	0.03	0.015
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	46	0.25	0.5	0.125
<i>Serratia marcescens</i>	111	4.0	1.0	1.0
<i>Providencia spp.</i>	37	4.0	4.0	2.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	157	1.0	2.0	0.25
<i>Acinetobacter</i>	68	4.0	0.25	0.25
<i>Streptococcus faecalis</i>	176	4.0	2.0	1.0
<i>Staphylococcus</i>	94	1.0	0.5	0.5

ยาทุก 12 ชั่วโมงระดับยาจะสูงขึ้นจนถึงวันที่ 4 แล้วจึงจะคงที่ ยาถูกดูดซึมได้ประมาณร้อยละ 83 และถูกขับออกมาในปัสสาวะประมาณ 50-60% ประมาณครึ่งหนึ่งอยู่ในรูปของ metabolites ยานี้รวมกับโปรตีนประมาณร้อยละ 25 ยาบางส่วนถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็น norfloxacin ความเข้มข้นของยาใน น้ำไขสันหลังมีค่าประมาณร้อยละ 30 ของความเข้มข้นของยาในเลือด

Pefloxacin ใช้สำหรับการติดเชื้อที่รุนแรง เพราะว่าใช้ฉีดเข้าหลอดเลือดได้ ขนาดที่ใช้คือ 400 มก. ทุก 12 ชั่วโมง โดยละลายใน 5% กลูโคส 250 มล. ให้ในเวลา 1 ชั่วโมง ห้ามให้ผสมกับ NaCl และไม่ควรให้ถูกแสงยานี้ใช้ในการรักษาการติดเชื้อในระบบปัสสาวะ, ใน หู คอ จมูก, ในเลือด, ใน

ไขสันหลัง, ในกระดูกและข้อ, และการติดเชื้อหลังผ่าตัด

ผลข้างเคียงของ pefloxacin มีเช่น คลื่นไส้ อาเจียน ผื่นขึ้น ปวดกล้ามเนื้อและข้อ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ เกสิดเลือดดำ ในสุนัข มีรายงานว่ายายาทำให้เกิดอาการกระดูกได้

5. Enoxacin ยานี้คล้าย norfloxacin เพียงแต่มีไนโตรเจน ในตำแหน่งที่ 8 แทนคาร์บอนเป็น naphthyridine แทนที่จะเป็น quinoline ข้อควรระวังในการใช้ยาในกลุ่มควิโนโลน

1. ไม่ควรใช้ในหญิงมีครรภ์เพราะยังไม่มีข้อมูลเรื่องความปลอดภัย

2. ไม่ควรใช้ในเด็กที่ยังเจริญเติบโตเพราะยาในกลุ่มควิโนโลนสามารถไปเกาะที่กระดูกอ่อนซึ่ง

กำลังเจริญ ทำให้มีการทำลายของข้อในสัตว์ทดลองได้ แต่ขนาดที่ทำให้เกิดอันตรายดังกล่าวมักจะสูงกว่าขนาดที่ใช้โดยทั่วไป เพราะฉะนั้นถ้าจำเป็นต้องใช้ยานี้ในเด็ก ควรให้ขนาดที่ไม่สูงเกินไปและพยายามให้ในระยะเวลาสั้น ๆ

3. ไม่ควรใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มควิโนโลน

4. ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเลเวลลงควรลดขนาดของยา หาก creatinine clearance อยู่ระหว่าง 5-30 มล./นาที ควรให้ยาวันละครั้ง หรือลดยาลงครึ่งหนึ่ง แต่ถ้าไตไม่ทำงานเลยไม่ควรให้ยาพวกนี้

5. ในรายที่เป็นโรคทางระบบประสาท เช่น ชัก ประสาทหลอน ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้

สรุป ยาในกลุ่มฟลูออโรควิโนโลน ที่ออกใหม่นี้มีฤทธิ์กว้างขวางขึ้น ออกฤทธิ์โดยการฆ่าเชื้อได้ผลดีต่อเชื้อกรัมลบรวมทั้ง *Pseudomonas aeruginosa* นอกจากนี้ยบบางตัวยังมีผลต่อเชื้อกรัมบวก Chlamydia, Mycoplasma และ Mycobacterium ด้วย ที่ใช้ของยาในกลุ่มนี้ทั้ง norfloxacin และ ofloxacin จะเน้นหนักในโรคหนองใน โรคติดเชื้อในระบบปัสสาวะ และโรคอุจจาระร่วง ส่วนยาชนิดมักใช้รักษาโรคติดเชื้อที่ได้รับในโรงพยาบาลที่เกิดจากเชื้อกรัมลบ ทั้งที่เป็น systemic และ localized infection

บรรณานุกรม

Norfloxacin

1. Holmes B, Brogden RN, Richards DM. Norfloxacin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drug 1985;30 : 482-513.

2. Bergan T, Bamberg P. Asean Symposium on Quinolones in the Treatment of Gonorrhoea. Hong Kong : Science Press, 1986.
3. Lolekha S, Patanacharoen S. Efficacy of norfloxacin in acute diarrhoea. Ramathibodi Med J 1986;9 : 57-60.

Ofloxacin

1. Mitsuhashi S, Daikos Gk. Ofloxacin : a new quinolone antibacterial agent. Proceedings of a workshop held at the 14th International Congress of Chemotherapy. Kyoto 1985, Tokyo : University of Tokyo Press, 1986.
2. Ishigami J. Ofloxacin broad spectrum antibacterial agent. Collection of Reprints from Recent Advances in Chemotherapy. Proceedings of the 14th International Congress of Chemotherapy. Kyoto 1985, Tokyo : University of Tokyo Press, 1986.

Ciprofloxacin

1. Neu HC, Reeves DS. Ciprofloxacin : pharmacokinetics and clinical experience. Eur J Clin Microbiol 1986;5 : 177-261.
2. Neu HC, Weuta H. Proceedings of the 1st International Ciprofloxacin Workshop. Leverkusen 1985. Amsterdam : Elsevier Science Publishers B.V. 1986.
3. Ciprofloxacin Product Monograph. New Zealand, ADIS Press, 1986.
4. Daikos GK, Mashimo K. Ciprofloxacin : antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical evaluation. Proceedings of a workshop held at the 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto 1985. Tokyo:University of Tokyo Press, 1986.

Pefloxacin

1. Wise R, Leigh DA. Pefloxacin-a laboratory and clinical evaluation of a new quinolone. J Antimicrob Chemother 1986 ; 17 Suppl B : 1-118.

Enoxacin

1. Phillips I, Reeves D, Lavis D. Enoxacin in antibiotic therapy : a look forward. J Antimicrob Chemother 1984; 14 Suppl C : 1-96.
2. Collee JG. DNA-gyrase inhibitors : the present and the future. Research and Clinical Forums 1985;7 : 1-124.

วิวัฒนาการและกลไกการออกฤทธิ์ ของยารักษามะเร็ง

ปราโมทย์ ชีรพงษ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

การรักษามะเร็งด้วยการผ่าตัดเริ่มมาตั้งแต่ปี ค.ศ.1894 โดย Halsted การรักษามะเร็งเฉพาะที่ก็เริ่มในเวลาใกล้เคียงกัน ส่วนการรักษามะเร็งด้วยยาเริ่มที่หลังแต่ไม่ทราบปีที่แน่นอน และเป็นเพียงการทดสอบสาร (ก๊าซสงคราม) ในสัตว์ทดลองเท่านั้น การทดสอบในคนครั้งแรกเกิดขึ้นในปี ค.ศ.1943

ที่มหาวิทยาลัยเยล โดยทดสอบ nitrogen mustard กับผู้ป่วยโรค Hodgkin ปรากฏว่าได้ผลบ้าง (1) ส่วนการศึกษาและค้นคว้ายารักษามะเร็งเพิ่งเริ่มมาประมาณ 30 ปีเศษนี้เอง และพบว่ายาทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น (ยารักษามะเร็งต่าง ๆ และปีที่ค้นพบหรือสังเคราะห์ได้ในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ปีที่ค้นพบยารักษามะเร็งต่าง ๆ และข้อบ่งใช้ของยา

ค.ศ.	ชื่อยา	ข้อบ่งใช้
1600 BC	Arsenic paste	Skin tumor
1865 AD	Potassium arsenite	Chronic leukemia
1893	Coley toxin	Various malignancies
1939	Androgens	Breast
1941	Estrogens	Prostate
1942	Mechlorethamine	Hodgkin's disease
1945	Nitrogen mustard	Lymphoma, solid tumors
1948	Methotrexate	Acute leukemia
1949	Steroids	Lymphomas, leukemias
1951	6-Mercaptopurine	Acute leukemia
1952	Chlorambucil	Chronic leukemia
1953	Triethylenethiophosphoramide	Ovary
1954	Dactinomycin (Actinomycin D)	Wilms' tumor, choriocarcinoma
1955	Busulfan	Chronic granulocytic leukemia
1956	Mitomycin C	Stomach
1957	5-Fluorouracil	Colon
1958	Cyclophosphamide	Lymphomas, solid tumors
1959	Mitotane	Adrenal carcinoma

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ค.ศ.	ชื่อยา	ข้อบ่งใช้
1960	Vinblastine	Hodgkin's disease
	Vincristine	Lymphomas
1961	Methyl-GAG	Leukemia
	Carmustine	Brain tumors
1962	Hydroxyurea	Chronic granulocytic leukemia
	Melphalan	Myeloma
1963	Lomustine	Brain tumors
	Procarbazine	Hodgkin's disease
	Cytarabine	Acute leukemia
1964	Daunorubicin	Acute leukemia
1966	L-Asparaginase	Acute leukemia
1967	Dacarbazine	Melanoma
1968	Doxorubicin	Breast, sarcomas,
1969	Tamoxifen	Breast
1970	Bleomycin	Lymphomas, head, neck cancers
1971	Cisplatin	Testicular, ovarian tumors
1977	Interferon	Breast

การค้นหายารักษามะเร็งที่สามารถนำมาใช้ทางคลินิกได้ไม่ใช่สิ่งที่กระทำโดยง่าย เพราะสารมากมายที่ฆ่าเซลล์มะเร็ง แต่ไม่สามารถใช้เป็นยาเนื่องจากมีพิษต่อเซลล์ปกติของร่างกายมากด้วยในการศึกษายารักษามะเร็งก่อนปี ค.ศ.1975 ณ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ สหรัฐอเมริกานั้น สารที่สงสัยจะถูกนำมาทดสอบกับมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด L 1210 leukemia ในหนู ยาที่มีผลในการทดสอบมักจะมีผลต่อมะเร็งเม็ดโลหิตขาว (leukemia) และต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) ในคน แต่มักไม่มีผลต่อมะเร็งจำพวกที่เป็นก้อนเนื้อหรือเนื้องอก (solid tumor) หลังจากปี ค.ศ.1975 สารที่สงสัยจะถูกทดสอบกับ P 388 lymphoblastic leukemia ในหนู สารที่มีผลการรักษาจะถูกทดสอบต่อไปกับ L 1210 leukemia, B 16 melanoma, CD 8 F₁ mammary carcinoma, colon 38 carcinoma และ Lewis lung

carcinoma ในหนู และอาจทดสอบกับ xenografts ของมะเร็งปอด, เต้านมและลำไส้ใหญ่ของคนที่ถูกปลูกใส่ในหนูถีบจักรที่ไม่มีขน (ตัวอย่างผลการทดสอบดูในรูปที่ 1) หลังจากปี ค.ศ.1980 ยาอาจถูกนำมาทดสอบกับเซลล์ของคนต่อไป ต่อมาในปี 1982 การทดสอบสารสำหรับรักษามะเร็งก้อนเนื้อในสัตว์ทดลองได้เพิ่มการทดสอบต่อ M 5076 sarcoma ในหนู และลดการทดสอบอื่นๆ ลงเหลือ 4 อย่างคือ P 388, human mammary xenograft, B 16 และ L 1210 และอาจเพิ่ม colon 38 และ CD 8 F₁ ด้วยโดยวิธีการคัดเลือกดังกล่าวสารเริ่มต้นกว่า 20,000 ชนิดถูกคัดเหลือเพียง 20 ชนิด ซึ่งเมื่อทดสอบความเป็นพิษของสารต่อไป อาจเหลือเพียง 5-10 ชนิดเท่านั้นที่ถูกนำไปทดสอบผลการรักษามะเร็งทางคลินิก (รูปที่ 2)

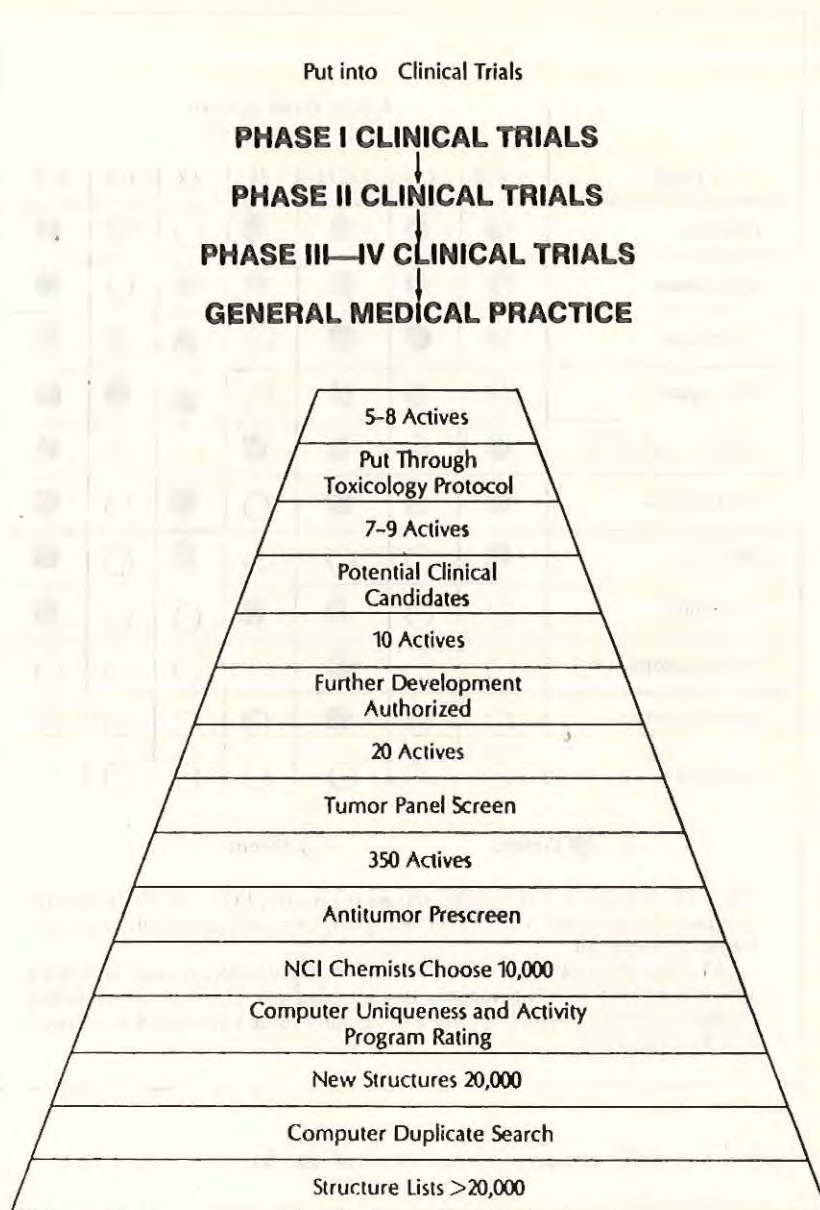
Drug	Tumor Panel Systems with DN2 Level Activity*						
	B16	CD	L1210	LL	LX	CX	MX
Cisplatin	●	●	●	●	○	●	●
Carmustine	●	●	●	●	●	○	●
Melphalan	●	●	●	○	●	●	●
Mitomycin	●	●	●	○	●	●	●
Cyclophosphamide	●	●	●	●	○	○	●
Doxorubicin	●	●	●	○	●	○	●
Vincristine	●	○	○	○	●	○	●
Cytarabine	○	○	●	●	○	○	●
6-Mercaptopurine	○	○	●	○	○	○	○
Methotrexate	○	○	●	○	○	○	○
Bleomycin	○	○	○	○	○	○	○

● Present ○ Absent

B16 = B16 melanoma; CD = CD8F₁ mouse mammary; L1210 = L1210 leukemia; LL = Lewis lung mouse; CX = colon xenograft; LX = lung xenograft; and MX = mammary xenograft

*All drugs also possess at least minimum P388 prescreen activity. DN2 level activity is defined as activity meeting or exceeding a standard value established for each model that would qualify a compound to be considered as a candidate for clinical trial.

รูปที่ 1 ตัวอย่างวิธีการทดสอบเบื้องต้นเพื่อหาสารต้านมะเร็ง
 จาก (2).



รูปที่ 2 ขั้นตอนการค้นหายารักษามะเร็งจนนำมาใช้ทางเวชกรรม
จาก (2).

แม้การศึกษาค้นคว้ารักษามะเร็งอย่างจริงจังจะเริ่มมาเพียง 30 ปีก็ตาม แต่การพัฒนายารักษามะเร็งก้าวหน้าอย่างเห็นได้ชัด ในปัจจุบันพบว่ามีมะเร็งอย่างน้อย 13 ชนิดที่สามารถรักษาหายได้ ได้แก่ uterine choriocarcinoma, acute lymphocytic leukemia ในเด็ก, Hodgkin's disease, diffuse histiocytic lymphoma, nodular mixed

lymphoma, testicular carcinoma, ovarian carcinoma, acute myelogenous leukemia, Wilms' tumor, Burkitt's lymphoma, Ewing's sarcoma และ sarcomas ในวัยเด็ก, embryonal rhabdomyosarcoma, small cell cancer ของปอด และมีมะเร็งอีกเป็นจำนวนมากซึ่งแม้เป็นมากแล้วก็ยังตอบสนองต่อการรักษาได้ดี (ตารางที่ 2)

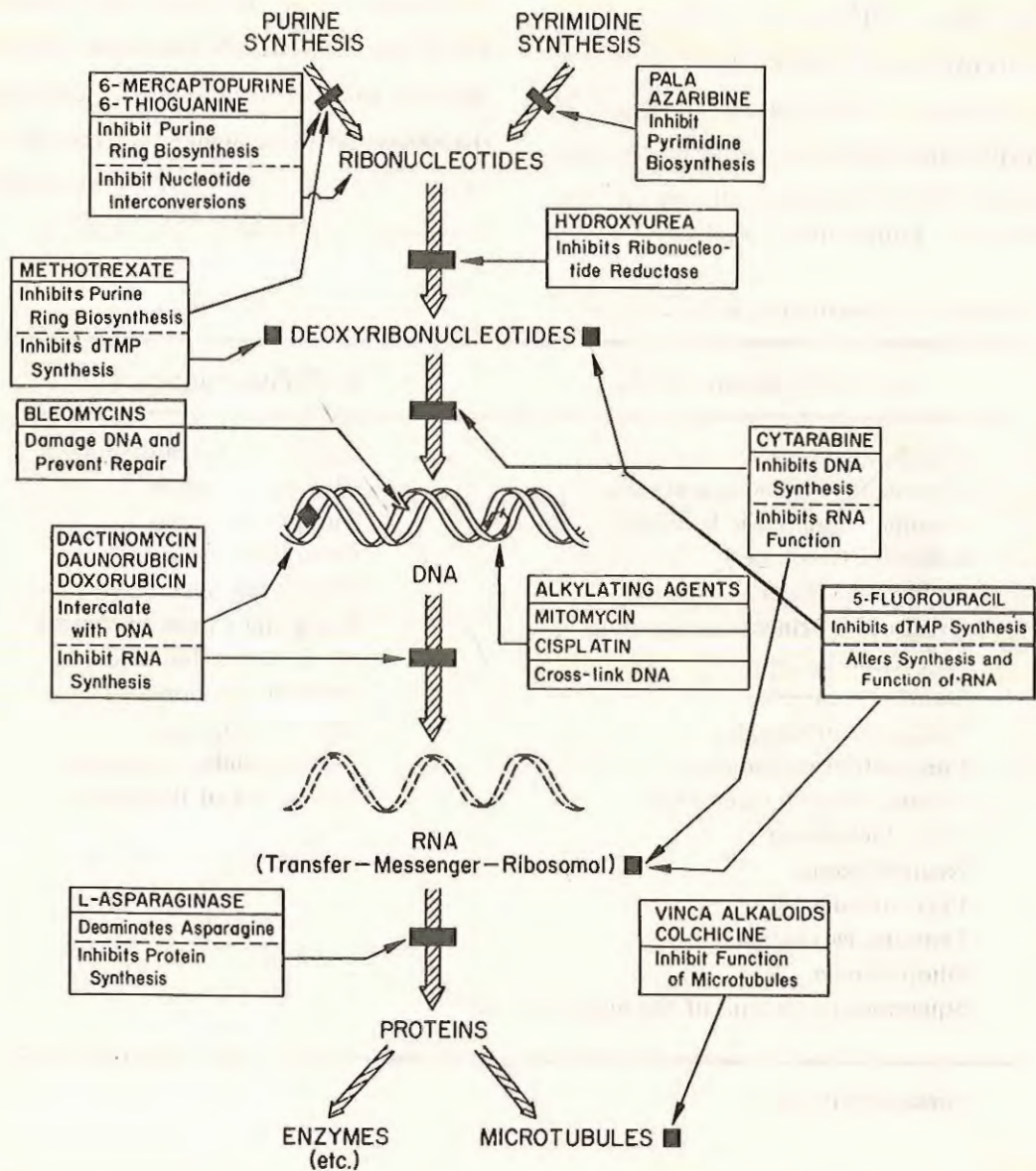
ตารางที่ 2 การตอบสนองของมะเร็งต่าง ๆ ต่อยา

มะเร็งที่ตอบสนองต่อยาได้ดี	มะเร็งที่ตอบสนองต่อยาไม่ดี
Breast carcinoma	Adenocarcinoma of lung
Chronic myelogenous leukemia	Bladder carcinoma
Chronic lymphocytic leukemia	Carcinoma of cervix
Follicular lymphoma	Colon carcinoma
Multiple myeloma	Hypernephroma
Small cell carcinoma of the lung	Malignant carcinoid tumors
Soft tissue sarcomas	Malignant melanoma
Gastric carcinoma	Thyroid carcinoma
Malignant insulinoma	Rectal carcinoma
Endometrial carcinoma	Hepatocellular carcinoma
Adrenal cortical carcinoma	Carcinoma of the penis
Medulloblastoma	
Neuroblastoma	
Polycythemia vera	
Prostatic carcinoma	
Glioblastoma	
Squamous carcinoma of the head and neck	

*ดัดแปลงจาก (3)

การใช้ยารักษามะเร็งได้ผลเนื่องจากเราทราบกลไกและตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาค่อนข้างดี (รูปที่ 3) ประกอบกับวิธีการรักษามะเร็งเจริญก้าวหน้าขึ้นด้วย เช่นการใช้ยารักษามะเร็งหลายชนิดร่วมกัน การใช้ยารักษามะเร็งร่วมกับการผ่าตัดและ/หรือการฉายรังสี การป้องกันและรักษาพิษ

หรือผลข้างเคียงของยารักษามะเร็ง (ตารางที่ 3) รวมทั้งการรักษาแบบประคับประคอง เช่นการให้เกล็ดเลือด การให้สารอาหารและน้ำทางหลอดเลือด การให้ยาป้องกันผลข้างเคียงทางระบบเลือด ระบบขับปัสสาวะ การให้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนและภาวะกรดยูริกในเลือดสูง เป็นต้น



PALA = N-phosphonoacetyl-L-aspartate.

รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์และตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของยารักษามะเร็งต่าง ๆ
 จาก (4).

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงของยาต้านมะเร็งชนิดต่าง ๆ**

		CARDIAC	CARCINOGENESIS	DERMATOLOGIC	GASTROINTESTINAL	HEMATOLOGIC	HEPATIC	HYPERSENSITIVITY	NEUROLOGIC	PULMONARY	RENAL	REPRODUCTIVE	OTHER
Alkylating Agents	Nitrogen mustard		★	x	★	★		x				★	
	Cyclophosphamide	x	★	x	★	★		x		x		★	Cystitis, hyponatremia, immunosuppression
	Melphalan		★		x	★				x		★	
	Chlorambucil		★	x	x	★				x		★	
	Busulfan		★	x	x	★				★		★	Weakness, weight loss
	Carmustine (BCNU)		★	x	★	★	x		x	x		★	
	Lomustine (CCNU)		★		★	★					x	★	
	Semustine (MeCCNU)		★		★	★					★	★	
	Streptozotocin				★	x					★		Glucose intolerance
	Dacarbazine	★		x	★	★	x	x	x			★	Flu-like syndrome
	Mitomycin	x	★	x	x	★	x	x		x	x	★	
Antimetabolites	Methotrexate			x	★	★	★	x	★	x	★	x	Immunosuppression
	5-Fluorouracil	x		x	★	★			x				
	Cytosine arabinoside				★	★	x	x	x	x			Immunosuppression
	5-Azacytidine			x	★	★			x				Fever
	6-Mercaptopurine			x	★	★	★			x			Immunosuppression
	6-Thioguanine				★	★	x						
	Hydroxyurea			x	x	★							
Natural Products	Vincristine			x					★				Inappropriate ADH secretion
	Vinblastine			x	x	★			x				
	Etoposide (VP-16-213)			x	★	★		x	x				Arterial hypotension
	Teniposide (VM-26)			x	x	★		x	x				Arterial hypotension
	Doxorubicin	★			★	★		x					Radiation recall
	Daunorubicin	★			★	★		x					Radiation recall
	Bleomycin			★	x	x		★		★			Fever
	Actinomycin D			x	★	★							Radiation recall
	Mithramycin			x	★	★	★				★		Hemorrhagic diathesis
	Asparaginase			x	★		★	★	★				Hyperglycemia, pancreatitis, immunosuppression, coagulation defects
Miscellaneous Agents	Platinum			x	★	x		x	x		★	x	Ototoxicity, hypomagnesemia
	Procarbazine		★	x	★	★	x	x	★	x		★	Hypertension, adverse interaction with alcohol and drugs metabolized in the liver, immunosuppression
	Mitotane			x	★				★		x		Visual problems, hypertension, adrenal insufficiency

★ = major toxicity; x = uncommon toxicity

**จาก (5)

ยารักษามะเร็งในปัจจุบัน แบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ได้ 5 กลุ่ม (ตารางที่ 4) คือ

1. Alkylating Agents

เป็นยาที่สามารถสร้าง covalent bonds กับสารโมเลกุลใหญ่พวก กรดนิวคลีอิก และโปรตีน เรียก Alkylation (6-9) ตำแหน่งที่ยาไปเกาะหรือเกิดปฏิกิริยาดังนั้นมักเป็นตำแหน่งที่มี phosphate, amino, sulfhydryl และ hydroxyl ของ DNA ทำให้โครงสร้างและหน้าที่ของ DNA ผิดไป (รูปที่ 4) ยาจึงเป็นพิษต่อเซลล์หรือก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagenicity) หรือเกิดมะเร็ง (carcinogenicity) alkylating agents แบ่งย่อยออกเป็น nitrogen mustard, nitrosoureas, alkyl sulfonates, triazenes และ ethylenimines, methylmelamines เป็นต้น ยาปฏิชีวนะ mitomycin C ก็ออกฤทธิ์คล้าย alkylating agents

2. Antimetabolites

เป็นสารที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายสาร intermediate หรือคล้าย substrate ของปฏิกิริยาชีวเคมีในร่างกาย แต่ antimetabolites ไม่สามารถทำหน้าที่เหมือนสารเหล่านี้ได้ จึงขัดขวางกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในร่างกาย เช่น methotrexate ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase (รูปที่ 5)

5-fluorouracil ยับยั้งเอนไซม์ thymidylate synthetase จึงขัดขวางการสร้างกรดนิวคลีอิก หรือการเข้าร่วม (incorporation) ใน fluorouridine triphosphate (รูปที่ 5,6)

cytarabine (cytosine arabinoside, Ara-C) ถูกเปลี่ยนเป็น cytarabine 5'-monophosphate (Ara-CMP), diphosphate (Ara-CDP) และ triphosphate (Ara-CTP) โดยเอนไซม์ deoxycytidine kinase, deoxycytidylate kinase และ nucleoside diphosphate kinase ตามลำดับในเซลล์ Ara-CTP ยับยั้งเอนไซม์ DNA polymerase จึงขัดขวางการสร้าง DNA (รูปที่ 7)

6-mercaptopurine (6-MP) และ 6-thioguanine (6-TG) เป็น substrates ของ hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) และถูกเปลี่ยนเป็น 6-thioinosine-5-phosphate (T-IMP) และ 6-thioguanosine-5-phosphate (6-thio GMP) ตามลำดับ T-IMP ไม่เป็น substrate ที่ดีของเอนไซม์ guanylate kinase เท่า guanosine monophosphate (GMP) T-IMP จึงสะสมมากในเซลล์ทำให้เกิด pseudofeedback ยับยั้ง pathway ที่เกี่ยวกับการสร้าง purine, adenine และ guanine nucleotides นอกจากนี้ 6-MP ยังอาจถูกเปลี่ยนเป็น 6-MP triphosphate nucleotides และเข้าร่วมตัวอยู่ใน DNA หรือ 6-MP ถูกเปลี่ยนเป็น 6-methylmercaptopurine (6-MMP) และ 6-MMP nucleotides (เช่น 6-MMP riboside-5'-triphosphate) ซึ่งเข้าร่วมตัวอยู่ใน DNA ซ้ำ ๆ (รูปที่ 8) ส่วน 6-thio GMP ถูกเปลี่ยนเป็น 6-thio GDP และ 6-thio GTP ซ้ำ ๆ โดยเอนไซม์ guanylate kinase แล้ว 6-thio GTP เข้าร่วมตัวใน DNA และ RNA นอกจากนี้ 6-thio GMP อาจทำให้เกิด pseudo feedback ยับยั้งการสร้าง purine, adenine และ guanine nucleotides

3. Natural Products

เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็ง ได้แก่ อัลคาลอยด์ และไกลโคไซด์จากพืช และสารปฏิชีวนะ อัลคาลอยด์และไกลโคไซด์พืชบางชนิดมีฤทธิ์ทำลายเซลล์ได้แก่ อัลคาลอยด์จากต้นพังพวยฝรั่ง (Madagascan periwinkle, *Vinca rosea* Linn.) เรียก vinca alkaloids และไกลโคไซด์จาก American mandrake (*Podophyllum peltatum*) เรียก podophyllotoxin และอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์เรียก epipodophyllotoxins

3.1 Vinca alkaloids อัลคาลอยด์จากพังพวยฝรั่งที่สำคัญมี 4 ชนิด คือ vinblastine, vincristine, vinorelbine และ vinorelbine (สองชนิดแรกนำมาใช้เป็นยารักษามะเร็ง) และอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของ

ตารางที่ 4 การแบ่งกลุ่มยาต้านมะเร็ง**

CLASS	TYPE OF AGENT	NONPROPRIETARY NAMES (OTHER NAMES)	DISEASE *
Alkylating Agents	Nitrogen Mustards	Mechlorethamine (HN ₂)	Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas
		Cyclophosphamide	Acute and chronic lymphocytic leukemias, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, multiple myeloma, neuroblastoma, breast, ovary, lung, Wilms' tumor, rhabdomyosarcoma
		Melphalan (L-sarcolysin)	Multiple myeloma, breast, ovary
		Uracil mustard	Chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's disease, ovary, primary thrombocytosis
		Chlorambucil	Chronic lymphocytic leukemia, primary macroglobulinemia, non-Hodgkin's lymphomas
	Alkyl Sulfonates	Busulfan	Chronic granulocytic leukemia
	Nitrosoureas	Carmustine (BCNU)	Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, primary brain tumors, multiple myeloma, malignant melanoma
		Lomustine (CCNU)	Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, primary brain tumors, small-cell lung
		Semustine (methyl-CCNU)	Primary brain tumors, stomach, colon
		Streptozocin (streptozotocin)	Malignant pancreatic insulinoma, malignant carcinoid
	Triazines	Dacarbazine (DTIC; dimethyltriazenoimidazolecarboxamide)	Malignant melanoma, Hodgkin's disease, soft-tissue sarcomas
Antimetabolites	Folic Acid Analogs	Methotrexate (amethopterin)	Acute lymphocytic leukemia, choriocarcinoma, mycosis fungoides, breast, head and neck, lung, osteogenic sarcoma
	Pyrimidine Analogs	Fluorouracil (5-fluorouracil; 5-FU)	Breast, colon, stomach, pancreas, ovary, head and neck, urinary bladder, premalignant skin lesions (topical)
		Cytarabine (cytosine arabinoside)	Acute granulocytic and acute lymphocytic leukemias
	Purine Analogs	Mercaptopurine (6-mercaptopurine; 6-MP)	Acute lymphocytic, acute granulocytic, and chronic granulocytic leukemias
		Thioguanine (6-thioguanine; TG)	Acute granulocytic, acute lymphocytic, and chronic granulocytic leukemias

* Neoplasms are carcinomas unless otherwise indicated.

* * (จาก 4)

ตารางที่ 4 (ต่อ)

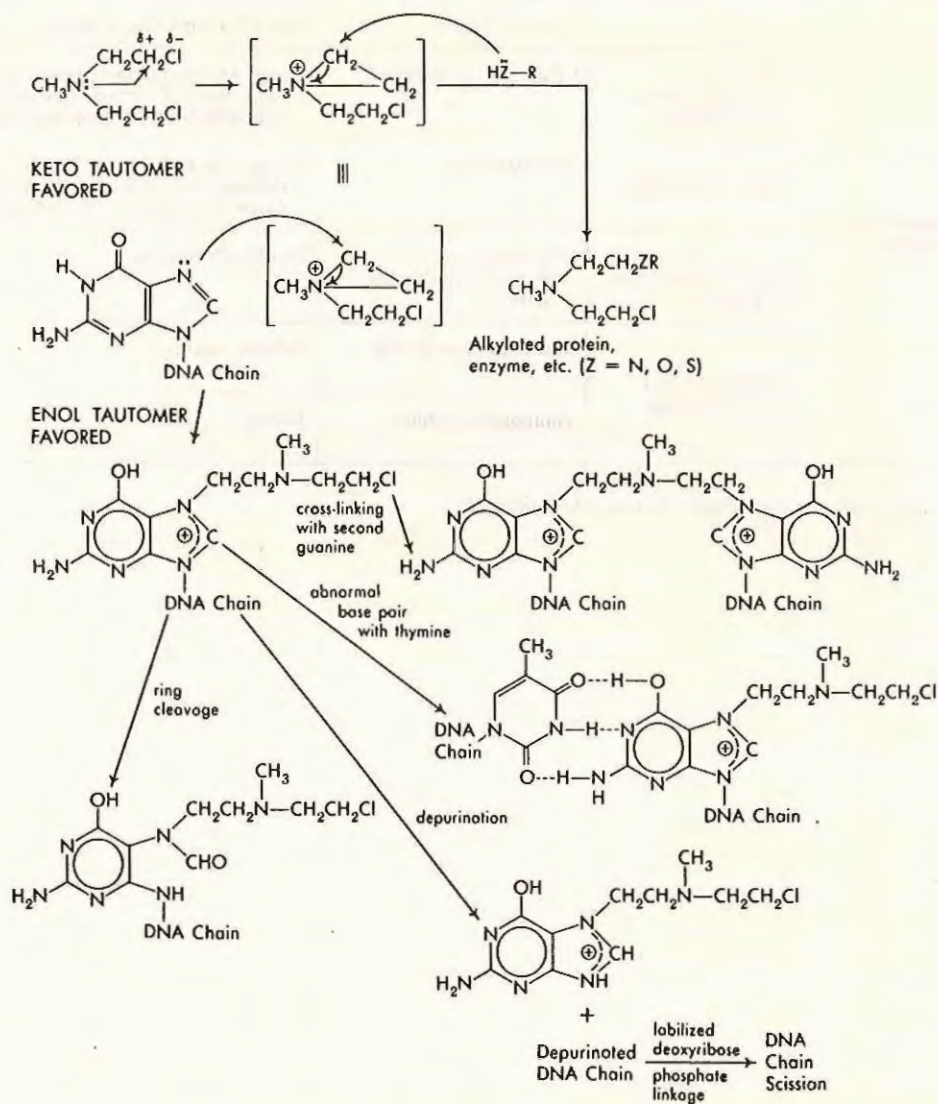
CLASS	TYPE OF AGENT	NONPROPRIETARY NAMES (OTHER NAMES)	DISEASE *
<i>Natural Products</i>	Vinca Alkaloids	Vinblastine (VLB)	Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, breast, testis
		Vincristine	Acute lymphocytic leukemia, neuroblastoma, Wilms' tumor, rhabdomyosarcoma, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, small-cell lung
		Vindesine	Lymphomas, blastic crisis of chronic granulocytic leukemia, systemic mastocytosis
	Epipodophylotoxins	Etoposide	Testis, small-cell lung and other lung, breast, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, acute granulocytic leukemia, Kaposi's sarcoma
		Teniposide	
	Antibiotics	Dactinomycin (actinomycin D)	Choriocarcinoma, Wilms' tumor, rhabdomyosarcoma, testis, Kaposi's sarcoma
		Daunorubicin (daunomycin; rubidomycin)	Acute granulocytic and acute lymphocytic leukemias
		Doxorubicin	Soft-tissue, osteogenic, and other sarcomas; Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, acute leukemias, breast, genitourinary, thyroid, lung, stomach, neuroblastoma
		Bleomycin	Testis, head and neck, skin, esophagus, lung, and genitourinary tract; Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas
		Plicamycin (mithramycin)	Testis, malignant hypercalcemia
		Mitomycin (mitomycin C)	Stomach, cervix, colon, breast, pancreas, bladder, head and neck
<i>Hormones and Antagonists</i>	Adrenocorticosteroids	Prednisone (several other equivalent preparations available; see Chapter 63)	Acute and chronic lymphocytic leukemias, non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's disease, breast
	Progestins	Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone acetate Megestrol acetate	Endometrium, breast
	Estrogens	Diethylstilbestrol Ethinyl estradiol (other preparations available; see Chapter 61)	Breast, prostate
	Antiestrogen	Tamoxifen	Breast
	Androgens	Testosterone propionate Fluoxymesterone (other preparations available; see Chapter 62)	Breast

* Neoplasms are carcinomas unless otherwise indicated.

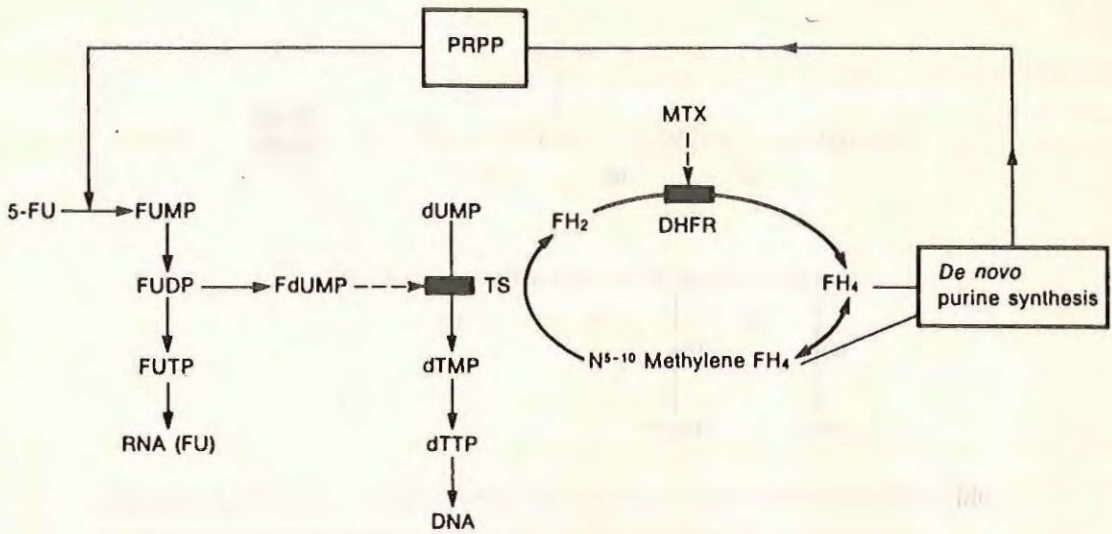
ตารางที่ 4 (ต่อ)

CLASS	TYPE OF AGENT	NONPROPRIETARY NAMES (OTHER NAMES)	DISEASE *
Miscellaneous Agents	Enzymes	L-Asparaginase	Acute lymphocytic leukemia
	Platinum Coordination Complexes	Cisplatin (<i>cis</i> -DDP)	Testis, ovary, bladder, head and neck, lung, thyroid, cervix, endometrium, neuroblastoma, osteogenic sarcoma
	Substituted Urea	Hydroxyurea	Chronic granulocytic leukemia, polycythemia vera, essential thrombocytosis, malignant melanoma
	Methyl Hydrazine Derivative	Procarbazine (N-methylhydrazine, MIH)	Hodgkin's disease
	Adrenocortical Suppressant	Mitotane (<i>o,p'</i> -DDD)	Adrenal cortex
		Aminoglutethimide	Breast

* Neoplasms are carcinomas unless otherwise indicated.

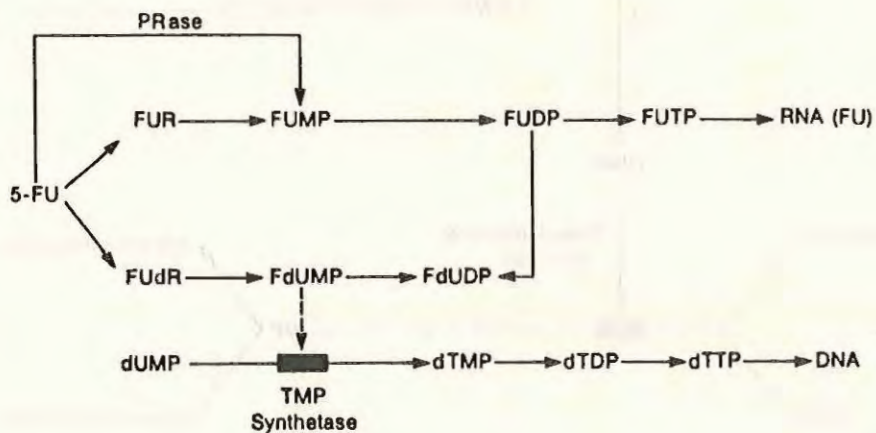


รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของ Alkylating Agents
จาก (10).

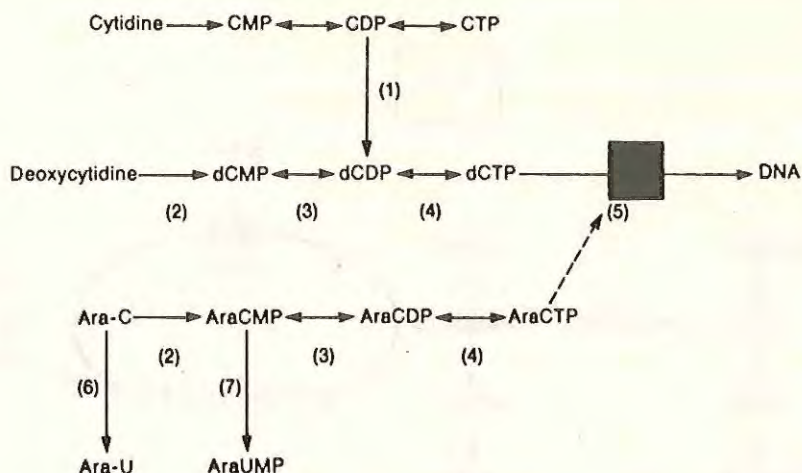


รูปที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของ Methotrexate (MTX) และปฏิกิริยาต่อกันกับ 5-Fluorouracil (5-FU).

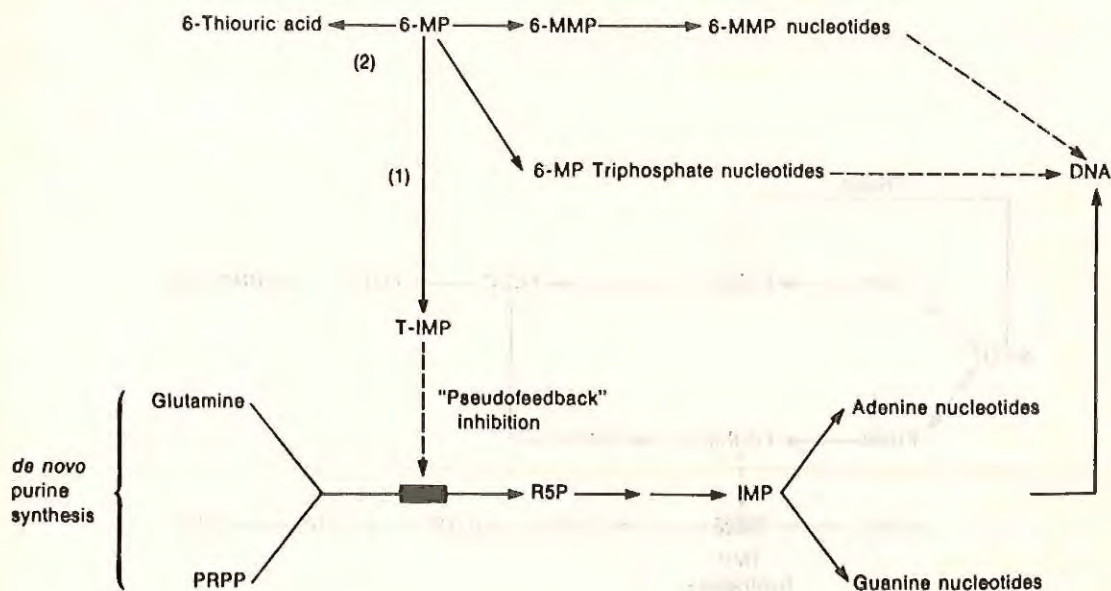
TS = thymidylate synthetase; DHFR = dihydrofolate reductase; PRPP = 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate; FH₂ = dihydrofolate; FH₄ = tetrahydrofolate



รูปที่ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของ 5-Fluorouracil (5-FU)



รูปที่ 7 กลไกการออกฤทธิ์ของ Cytarabine (Cytosine arabinoside). (1) = ribonucleoside diphosphate reductase; (2) = deoxycytidine kinase; (3) = deoxycytidylate kinase; (4) = nucleoside diphosphate kinase; (5) = DNA polymerase; (6) = cytidine deaminase; (7) = deoxycytidine monophosphate deaminase



รูปที่ 8 กลไกการออกฤทธิ์ของ 6-Mercaptopurine. (1) = hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase; (2) = xanthine oxidase; R5P = ribosylamine-5-phosphate; PRPP = phosphoribosylpyrophosphate; 6-MMP = 6-methylmercaptopurine; T-IMP = 6-thioinosine-5'-phosphate

vinblastine ชื่อ vindesine (desacetyl vinblastine carboxamide) เพิ่งนำมาลองใช้ทางคลินิก (11,12) ยาทั้งสามตัวมีสูตรโครงสร้างต่างกันเล็กน้อยเท่านั้น แต่มีฤทธิ์ ขอบเขตการรักษาและความเป็นพิษต่างกัน ยาออกฤทธิ์แบบ cell cycle-specific โดยจับกับโปรตีน tubulin ของ microtubules อย่างเฉพาะเจาะจงในอัตราส่วน 1:1 โมล ยาจึงขัดขวางการเกิด microtubule และทำให้ mitotic spindles สลายตัว โครโมโซมกระจายตัวในไซโทพลาสซึม หรือจับกลุ่มผิดปกติและเซลล์หยุดแบ่งตัวที่ระยะ metaphase (13) เซลล์ระยะ late S phase ของ cell cycle เป็นระยะที่ไวต่อยามากที่สุด (14)

ยาอาจมีผลต่อเซลล์อื่นด้วยเช่นการเคลื่อนที่และจับกินของ polymorphonuclear leukocytes (PMNs) ความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง และขัดขวางการสร้าง กรดนิวคลีอิก โปรตีน ไขมัน และการหลั่งฮอร์โมนบางชนิด สาร colchicine และ podophyllotoxin ถึงแม้จับกับ tubulin ได้ แต่จับคนละตำแหน่งกับการจับของ vinblastine การดื้อยาอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ tubulin ทำให้ยาจับ tubulin ได้น้อยลง และ/หรือเกิดจากยาถูกขับออกจากเซลล์มากขึ้น ซึ่งจะทำให้เซลล์มะเร็งดื้อยาตัวอื่นที่จับกับ tubulin ด้วย เช่นดื้อต่อ anthracyclines, dactinomycin (actinomycin-D), epipodophyllotoxins และ colchicine เป็นต้น (15) ยา calcium channel blockers เช่น verapamil ซึ่งยับยั้งการผ่านของ calcium ทำให้เซลล์ไวต่อ vincristine และ doxorubicin ใหม่ได้อีก (16,17) ยาเข้าสู่เซลล์โดยอาศัย carrier การดื้อยาอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของไกลโคโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์ (18) และ/หรือ ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของยีนส์ และโครโมโซม (10)

3.2 Epipodophyllotoxins สารสกัดจาก *Podophyllum peltatum* มีหลายชนิด เช่น podophyllum และ podophyllin ใช้เป็นยาถ่ายและยากระตุ้นถุงน้ำดี podophyllotoxin ได้จากการแยก

และตกผลึกจาก podophyllin และถูกนำมาใช้รักษา venereal wart

Podophyllotoxin จับกับ tubulin อาจเป็นตำแหน่งเดียวกับ colchicine (19,20) หรือไม่ก็เหลื่อมทับหรือซ้อนกันเพราะ tropoline ยับยั้งการจับของ colchicine กับ tubulin โดยไม่มีผลต่อ podophyllotoxin (21) อนุพันธ์ podophyllotoxin จำนวนมากถูกสังเคราะห์โดย Sandoz Laboratories ตั้งแต่ปี 1963 แต่มีอนุพันธ์ เพียง 2 ตัว ที่น่าสนใจมากเป็น 4 -demethyl-epipodophyllotoxins ทั้งคู่คือ etoposide (VP-16, VP-16-213, NSC-141540, NK-171) และ teniposide (VM-26, NSC-122819) เพราะมีผลต่อ L-1210 leukemia และมะเร็งอื่นในสัตว์ทดลองมากกว่าสารตั้งต้น (22) และเมื่อทดสอบทางคลินิกพบว่าได้ผลต่อ small cell carcinoma ที่ปอด (23), lymphomas และ testicular cancer (24,25)

กลไกการออกฤทธิ์ของ etoposide และ teniposide อาจไม่เหมือนกับ podophyllotoxin เพราะขณะที่ podophyllotoxin จับกับ tubulin ยับยั้ง microtubular assembly และทำให้เซลล์หยุดที่ระยะ metaphase (26) etoposide และ teniposide ไม่มีผลต่อ microtubular assembly ยายับยั้งเซลล์ที่ late S-G₂ phase ของ cell cycle ที่ความเข้มข้นต่ำ แต่ที่ความเข้มข้นสูงยายับยั้งและหยุดเซลล์ที่ G₂ phase สำหรับ etoposide และ S phase สำหรับ teniposide หรืออาจทั้งสองระยะ เพราะพบว่าเซลล์ตายมากที่ระยะทั้งสอง (27) ยาลดการนำเข้าของนิวคลีโอไซด์ และยับยั้งการนำ thymidine เข้าใน DNA (28) etoposide ทำให้ DNA strand แตกออก (29,30) ซึ่งอาจเกิดจากการย่อยของเอนไซม์ เพราะยากระตุ้น DNA topoisomerase II ซึ่งย่อย DNA (31)

3.3 Anthracyclines เป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะรักษามะเร็งที่สำคัญและมีผู้ศึกษามากที่สุดกลุ่มหนึ่ง ประกอบด้วยยาหลายตัวที่สำคัญได้แก่ doxorubicin,

epirubicin และ daunorubicin ยากลุ่มนี้มีสูตรโครงสร้างเป็น tetracyclic anthraquinone chromophores (หรือ aglycones) จับกับน้ำตาลด้วย glycosidic bond เช่น daunosamine, 2-deoxy-L-fucose, L-cinerulose A, L-cinerulose B, D-cinerulose A, L-rhodosamine, L-rhodosinose, L-amicetose, L-aculose เป็นต้น น้ำตาลที่จับกับ doxorubicin และ daunorubicin คือ daunosamine ส่วน chromophore ของ anthracyclines เรียก anthracyclinones มีส่วนคล้ายกับ hydroxyanthraquinones ซึ่งพบใน rhein, aloe, emodin, alizarin, purpurin เป็นต้น ดังนั้นจึงมีคุณสมบัติที่คล้ายกันหลายอย่าง เช่นดูดแสงที่ 479 nm ทำให้อาเจียน ท้องเสีย กลายพันธุ์ และก่อมะเร็ง daunorubicin ได้จากเชื้อรา *Streptomyces pneucetius* var. *caesius* โดย Di Marco และคณะ และ Dubost และคณะใน ปี 1963 doxorubicin ได้จากเชื้อราชนิดเดียวกันในปี 1969 โดย Arcamone และคณะ (32,33) anthracyclines ไม่จำเป็นต้องสกัดได้จาก *Streptomyces* เสมอไป เช่น carminomycin ได้จาก *Actinomadura carminata* (34)

กลไกการออกฤทธิ์ของ anthracyclines ก่อนข้างซับซ้อน เช่นแทรกเกาะ DNA (intercalation), ก่อให้เกิด free radicals และ superoxides ในเซลล์, จับกับ divalent cations, ยับยั้ง Na-K-ATPase, จับกับองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นต้น anthracyclines จับกับเยื่อหุ้มเซลล์โดยอาจจับที่ phospholipid cardiolipin และโปรตีน spectrin ทำให้หน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนไปที่ความเข้มข้นต่ำ (35,36) ยายังผ่านเข้าเซลล์ได้เร็วและไปสะสมได้มากที่นิวเคลียส (32,37) ภายในนิวเคลียสยาจับกับ DNA ได้ดีและแทรกเกาะระหว่าง base pairs ที่ติดกันของ DNA ใน double helix (38) โดย ring B และ C อยู่ใน helix ขณะที่ ring A และ D ยื่นออกมาจาก helix ทั้ง 2 ข้าง amino group ของน้ำตาล daunosamine จับกับ sugar-phosphate

backbone ของ DNA เกิดเป็น anthracycline-DNA complex ที่คงตัวมาก การทำงานของเอนไซม์ DNA polymerase และ DNA-dependent RNA polymerase บกพร่อง ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างกรดนิวคลีอิก โปรตีน และยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง (39) การยับยั้งการสร้าง DNA เกิดขึ้นที่จุด replicon initiation ส่วนผลต่อ RNA นั้นยามีผลต่อการสร้าง preribosomal RNA มากกว่าการสร้าง mRNA หรือ tRNA (40) anthracyclines ที่มีน้ำตาลหลายโมเลกุล มีผลยับยั้งการสร้าง RNA มาก (41) ยายังทำให้ single stranded DNA แดกออก และการซ่อมแซม DNA บกพร่อง การที่ DNA แดกออกอาจเกิดจากการตัด DNA โดยเอนไซม์ topoisomerase หรือเกิดจาก microsomal cytochrome P-450 reductase (เมื่อมี NADPH) หรือ P-450 reductase ของเยื่อหุ้มนิวเคลียสเปลี่ยน doxorubicin เป็น free radicals (เช่น semiquinone radicals) (42,43) ซึ่งทำให้เกิด hydrogen peroxide, hydroxyl radicals หรือ superoxide radicals ที่เป็นพิษต่อ DNA และทำให้ DNA แดกออก เป็นการชำรุดเสียหายของ DNA ที่เกิดจาก O_2 radicals (44-46) เอนไซม์ flavin-dependent oxidoreductase อื่น ๆ ก็สามารถเปลี่ยน doxorubicin เป็น semiquinone radicals ได้ (47) และเช่นเดียวกันอำนาจการทำลายเซลล์มะเร็ง ความเป็นพิษต่อหัวใจอาจเกิดจาก free radicals ด้วยเช่นกัน เพราะหัวใจขาดเอนไซม์ catalase และ glutathione peroxidase ซึ่งทำลายสารพวก hydrogen peroxide และ lipid hydroperoxides หลังจากได้รับยา doxorubicin (48) ที่เกล็ดเลือดและเม็ดเลือดแดง ยาสามารถก่อให้เกิด free radicals ได้เช่นกัน (49,50) α -tocopherol ซึ่งเป็นสาร antioxidant สามารถลดความเป็นพิษของยาต่อหัวใจ เพราะไปลดปริมาณ peroxide radicals ในเซลล์ (51) อำนาจการทำลายเซลล์มะเร็งและความเป็นพิษของยายังอาจเกิดจากยาไปยับยั้ง ไมโทคอนเดรีย (ไมโทคอนเดรีย ที่หัวใจมี

cardiolipin สูง อาจเป็นสาเหตุให้ยาเป็นพิษต่อหัวใจมาก) ในกระบวนการหายใจและมีผลให้หน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนไป (52) ยาจับกับ spectrin และ cardiolipin ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์หัวใจและเซลล์มะเร็ง และทำให้ permeability ต่อ Na^+ และ Ca^{++} ที่เยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนไป (53) ยามีผลต่อเซลล์มะเร็งมากที่สุดที่ S phase ที่ความเข้มข้นต่ำเซลล์อาจผ่าน S phase ไปได้ แต่ไปตายที่ G_2 phase

3.4 Bleomycins Maeda และคณะ (54) สกัด phleomycin ซึ่งเป็นสารประเภทเดียวกับ bleomycin (ต่างจาก bleomycin ที่ไม่มี double bond ที่คาร์บอนตำแหน่ง 44, 45) จาก *Streptomyces verticillus* แต่ phleomycin ไม่ได้ถูกนำมาใช้เพราะมีพิษต่อไต (55) ต่อมาในปี 1966 Umezawa และคณะได้ค้นหายาสารปฏิชีวนะอื่นๆ ใน *S. verticillus* strain ต่างๆ ในที่สุดก็พบ bleomycins (56)

Bleomycins เป็นกลุ่มของ ไกลโคเปปไทด์ โมเลกุลเล็ก ๆ (น้ำหนักโมเลกุล ประมาณ 1500 daltons) ประกอบด้วย bleomycin A_{1-6} และ B_{1-4} มีฤทธิ์ต่อทั้งเซลล์มะเร็งและจุลินทรีย์ (แบคทีเรียและไวรัส) bleomycin ที่จำหน่ายในท้องตลาดเป็นส่วนผสมของ bleomycin A_2 และ B_2 (มากกว่า 60-70% และ 25-32% ตามลำดับ) bleomycin เป็น amine ของ bleomycinic acid bleomycin A_2 และ B_2 ต่างกันตรงที่ amine โครงสร้างของ bleomycin เป็น pyrimidine chromophore ต่อกับ propionamide β -aminoamine amide และน้ำตาล L-gulose และ 3-O-carbamoyl-D-mannose bleomycin ยังมี side chain เป็น L-histidine L-threonine และ methylvalerate residue การเปลี่ยนแปลงใดๆ ในโมเลกุลของ bleomycin ทำให้ฤทธิ์ของ bleomycin เปลี่ยนไปอย่างมาก (57) amine ของ bleomycin A_2 ซึ่งจับกับ bithiazole ด้วย amide bond มี sulfonium group ซึ่งเกี่ยวข้องกับการจับ double

helix ของ DNA เกาะอยู่ sulfonium จับกับ phosphate ของ DNA โดย electrostatic bond ส่วน bithiazole จะแทรกจับเข้าไปใน base pairs ของ DNA ทั้งชนิด single- และ double-stranded (58-60) ซึ่งมักเป็น guanine-cytosine และ guanine-thymine base pairs (61-63) 1 โมเลกุลของ bleomycin จับกับ 4-5 base pairs bleomycin A_2 ส่วนที่จับกับ DNA (DNA-binding domain) เรียก S-tripeptide หรือ S-peptide ปลายอีกด้านหนึ่งของ bleomycin A_2 เป็น ligands ที่จับกับโลหะ (metal-chelating domain) ประกอบด้วย 6 ligands ได้แก่ L- β -aminoalanine carboxamide (2 ligands), pyrimidine ring (1 ligand), L-erythro- β -hydroxyhistidine (2 ligands), carboxyl group ของ 3-O-carbamoyl- α -D-mannopyranoside (1 ligand) (64,65)

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า โลหะที่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของ bleomycin คือเหล็กในรูปของ ferrous (Fe^{++}) เมื่อ Fe^{++} -bleomycin complex เข้าไปแทรกจับกับ DNA แล้ว Fe^{++} ซึ่งอยู่ใกล้ๆ กับน้ำตาล deoxyribose ของ DNA ถูก oxidised เป็น ferric (Fe^{+++}) อิเล็กตรอน ซึ่งถูกปล่อยออกมาจะเปลี่ยน O_2 ให้เป็น active oxygen เกิด hydroperoxy radicals, superoxide หรือ hydroxyl radicals ขึ้น (66-68) โดยที่ superoxide และ hydroperoxy radicals เกิดที่ความเข้มข้นของ complex ต่ำ ส่วน hydroxyl radicals เกิดที่ความเข้มข้นของ complex สูง (69) (ปฏิกิริยานี้เรียกว่า Haber-Weiss reaction) superoxide หรือ hydroxyl radicals ทำให้ phosphodiester bond ระหว่าง guanine กับ cytosine หรือ guanine กับ thymine แตกออก ปล่อย purine หรือ pyrimidine bases ออกมา (70,71) ทำให้ DNA strands (ทั้ง preformed DNA, single และ double) แตกออก (72) bleomycin มีผลต่อ DNA

แต่ไม่มีผลต่อ RNA และ ribonucleotide polymers ในหลอดทดลอง Cu^{++} , Co^{++} และ Zn^{++} ไม่สามารถทำให้ DNA แยกออกเหมือนกับ Fe^{++} (73,74) แต่ Suzuki และคณะ (70) พบว่า Cu^{++} -bleomycin complex และ Cu-free bleomycin ทำให้ DNA ในเซลล์แตกได้ ถึงแม้ไม่ทำให้ DNA ที่แยกออกมาในหลอดทดลองแตกออก ต่อมาพบว่า โปรตีนบางชนิดสามารถ เปลี่ยน cupric (Cu^{++}) ใน Cu^{++} -bleomycin complex ให้เป็น cuprous (Cu^+) Takahashi และคณะ (75) เสนอว่าต้องมี โปรตีนอีกชนิดหนึ่งเปลี่ยน complex ต่อไปจนได้ Cu-free bleomycin แล้ว Cu-free bleomycin จับกับ Fe^{++} ในเซลล์ เป็น Fe^{++} -bleomycin complex เข้าจับกับ DNA Fe^{++} ใน complex ถูกเปลี่ยนเป็น Fe^{+++} ซึ่งทำให้ DNA แยกออก หลังจากนั้น Fe^{+++} -bleomycin complex จะหลุดออกมาและถูกเปลี่ยน ให้กลายเป็น Fe^{++} -bleomycin complex เข้าจับกับ DNA ใหม่ ซึ่งจะทำให้ DNA แยกออกอีก การที่ Cu^+ และ Cu^{++} ใน copper-bleomycin complex สามารถเปลี่ยนกลับไปมา โดยปฏิกิริยา oxidation-reduction อาจทำให้ copper-bleomycin complex มีฤทธิ์ทำให้ DNA แตกได้ด้วยตัวของมันเอง (76) Lin และคณะ (77) เชื่อว่า copper จับกับ bleomycin แน่นกว่าเหล็กจึง ไม่น่าที่จะเปลี่ยนมาเป็น Fe^{++} -bleomycin complex ดังนั้น ตัวที่ออกฤทธิ์น่าจะเป็น Cu-bleomycin complex ซึ่งในธรรมชาติจะอยู่ในรูป Cu^{++} -bleomycin complex แต่เมื่อมี O_2 หรือ สาร reducing agent เช่น dithiothreitol จะสามารถเปลี่ยน ให้เป็น Cu^+ -bleomycin complex และออกฤทธิ์ได้ (78) ซึ่งคล้ายกับผลของ cytochrome P-450 ซึ่ง Cu^{++} -bleomycin complex ถูกกระตุ้นให้มีฤทธิ์ ได้โดย NADPH-cytochrome P-450 reductase เอนไซม์ ribonucleotide reductase ยังเสริมฤทธิ์ bleomycin ในการทำให้ DNA แตก (79)

นอกจากทำให้ DNA แยกออกแล้ว bleomycin ยังมีผลอื่น ๆ เช่นการจับกันระหว่างโมเลกุล DNA เปลี่ยนแปลงการทำงานของ DNA-dependent DNA polymerase ยับยั้งการซ่อมแซม DNA ของ DNA ligase ขัดขวางการสร้าง DNA (เป็นส่วนใหญ่) และยับยั้งการสร้าง RNA และโปรตีน (เป็นส่วนน้อย) (80-84) รังสีพวก ionizing radiations และอุณหภูมิที่ต่ำเฉพาะที่เสริมฤทธิ์ bleomycin อาจเป็นเพราะเกิดการยับยั้งการซ่อมแซม DNA (85,86) Fe^{++} และเอทานอล เสริมฤทธิ์ bleomycin โดยเร่งการแตกและยับยั้งการซ่อมแซม DNA (87,88) เซลล์ที่ถูกยับยั้งด้วย bleomycin จะมีขนาดใหญ่กว่า เซลล์ธรรมดา และมี ไมโทคอนเดรีย และ กอลจิ คอมเพลกซ์ ใหญ่มาก โครโมโซมแตกออก และ/หรือ หายไป ยามีผลต่อเซลล์มากที่ mitotic phase (M) และ premitotic หรือ post-DNA synthesis phase (G_2) ของ cell cycle เซลล์ที่ยังรอดอยู่ไปสะสมที่ G_2 phase และมีลักษณะโครโมโซมผิดปกติ เช่นมีช่อง หรือแตกเป็นท่อน หรือมี translocation

เซลล์ที่ดื้อยาอาจเป็นเพราะมีการสร้างเอนไซม์ พวก aminopeptidase คือ bleomycin hydrolase ซึ่งเปลี่ยนแปลงยา ได้เป็น deamino bleomycin (89-91) อาจมีกลไกอื่น ๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัดร่วมด้วย เพราะการทำงานของเอนไซม์นี้ ไม่สัมพันธ์กับการ ดื้อหรือไวต่อยาในหลอดทดลอง (92-94) แต่ก็อาจมีความสำคัญต่อผลการรักษา เช่น squamous cell sarcoma มีเอนไซม์ bleomycin hydrolase มาก จึงมักดื้อยา ขณะที่ squamous cell carcinoma มีเอนไซม์ชนิดนี้น้อยจึงไวต่อยา ปอดและผิวหนังมี เอนไซม์ชนิดนี้น้อยจึงเกิดความเป็นพิษจากยาได้ง่าย deamino bleomycin มีฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งต่ำเพราะ ทำปฏิกิริยากับ O_2 ให้ free radicals ได้ไม่ดี (95) Cu-free bleomycins และ Cu^{++} -bleomycin complex จะเปลี่ยนเป็น epibleomycins ชั่ว ๆ ในต่าง epibleomycins มีผลทำลายเซลล์มะเร็งเพียง 25%

ของ bleomycins (96)

3.5 Dactinomycin (Actinomycin D) ถูกค้นพบในปี 1940 (97) จากเชื้อ *Streptomyces parvullus* (98) ยามีผลยับยั้งแบคทีเรียโดยเฉพาะอย่างยิ่งกรัมบวก แต่ไม่สามารถใช้เป็นยาต้านแบคทีเรียได้เนื่องจากมีพิษต่อเซลล์มาก dactinomycin เป็นตัวที่สำคัญและมีประโยชน์ที่สุดในกลุ่ม actinomycins ซึ่งมีมากกว่า 100 ชนิด ยาถูกนำมาทดลองใช้ครั้งแรกในปี 1954 (99-101) Brockman และผู้ร่วมงาน เป็นผู้พิสูจน์โครงสร้างของยาได้ในปี 1960 (102,103) dactinomycin มีโครงสร้างประกอบด้วย planar phenoxazone ring chromophore เรียก actinocin ซึ่งทำให้ยามีสีแดง จับกับ cyclic pentapeptide lactone ring 2 rings ที่เหมือนกัน เรียก isoactinomycin

ยาออกฤทธิ์โดย phenoxazone ring chromophore แทรกเกาะกับ DNA ณ ตำแหน่งระหว่าง guanine-cytosine ของ double stranded DNA และการแทรกเกาะขึ้นกับ H-bond ระหว่างส่วนของ pentapeptide กับ deoxyguanosines ของ DNA (104,105) ผลของการแทรกเกาะทำให้ยับยั้งการ transcription ของ กรดนิวคลีอิก (106) และขัดขวางการสร้าง RNA เนื่องจากเอนไซม์ DNA-dependent RNA polymerase ไวต่อยามาก (107) เมื่อขนาดยาสูงขึ้นจะไปยับยั้งการสร้าง DNA ด้วย นอกจาก double stranded แล้ว ยาทำให้ single stranded DNA แดกออกคล้ายฤทธิ์ของ doxorubicin (108) เอนไซม์ cytochrome P-450 reductase อาจเป็นตัวกระตุ้นยาและเป็นสาเหตุที่ทำให้ single stranded DNA แดกออก dactinomycin มีผลต่อเซลล์แบบ non-specific แต่ระยะ S phase ดัน ๆ เป็นระยะที่ไวต่อยามากที่สุด (109) การดื้อยาของเซลล์อาจเกิดจากการมีการเปลี่ยนแปลงใน permeability ของ เยื่อหุ้มเซลล์และการเปลี่ยนแปลงการจับกับ DNA ในเซลล์ (110,111)

3.6 Mitomycin C เป็นยาปฏิชีวนะที่สกัดจาก *Streptomyces caespitosus* (112) มีฤทธิ์

ทำลายเซลล์มะเร็งคล้ายยากลุ่ม alkylating agents โครงสร้างประกอบด้วย quinone, urethane และ aziridine groups (113,114) quinone ออกฤทธิ์คล้ายพวก anthracyclines ในการทำให้เกิด free radicals (115) aziridine และ urethane group มีผลคล้าย alkylating agents ในร่างกาย quinone ถูกเปลี่ยน ด้วยปฏิกิริยาที่อาศัย NADPH เป็น semiquinone และ hydroperoxy radicals และสูญเสีย methoxy group (116,117) กลายเป็น bifunctional หรือ trifunctional alkylating agents ที่ไปจับกับ DNA ที่ตำแหน่ง N⁶ ของ adenine และ O⁶ และ N² ของ guanine หรือของ cytosine ทั้งในและระหว่าง strands (118,119) จึงยับยั้งการสร้าง DNA โครโมโซมชำรุดเสียหายและเซลล์ตาย ยาทำให้ preformed DNA และ single stranded DNA แดก และขัดขวางการสร้าง RNA ด้วย ยาอาจมีผลต่อเซลล์ที่ขาดออกซิเจนมากกว่าเซลล์ปกติ (120) ถึงแม้ยาออกฤทธิ์เป็น phase-nonspecific แต่ยามีผลมากต่อเซลล์ในระยะ G₁ และ S phases ดัน ๆ ยากดภูมิคุ้มกันเล็กน้อย สารพวก antioxidants (free radical scavengers) ด้านการออกฤทธิ์ของยา เซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อ mitomycin C มักดื้อต่อ alkylating agents อื่นด้วย แต่เซลล์ที่ดื้อต่อ alkylating agents ไม่จำเป็นต้องดื้อต่อ mitomycin C ดังนั้นไม่ควรใช้ alkylating agents ภายหลังจากใช้ mitomycin C แล้วไม่ได้ผล แต่ mitomycin C อาจใช้กับเซลล์ที่ดื้อต่อ alkylating agents ได้ (121) รายละเอียดของ mitomycin C ดูในเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 122-125

4. Hormones และ Hormone Antagonists

Beatson (126) เป็นบุคคลแรกที่แสดงให้เห็นว่าฮอร์โมนมีความสัมพันธ์กับมะเร็ง โดยได้ตัดรังไข่ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมออก แล้วพบว่าทำให้ก้อนมะเร็งเล็กลง ต่อมา Naame (127) ได้รักษามะเร็งมดลูกด้วยสารสกัดจากต่อม mammothypophyseal และ thyromamary รักษามะเร็งเต้านมด้วยสาร

สกัดจาก thyro-ovarian และรักษา epithelioma ด้วยสารสกัดจากธัยรอยด์และตับอ่อน Engel (128) พบว่าการเจริญของเนื้องอกในหนูถีบจักรอยู่ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมนหลายชนิด เช่น hypophysisopton, thymusopton, ovarialopton และ thyroidopton โดยที่สารสกัดจากต่อมใต้สมองกระตุ้นการเจริญเติบโตของเนื้องอกเล็กน้อย แต่สารสกัดจากต่อมธัยมัสและธัยรอยด์ยับยั้งการเจริญของเนื้องอก Engel เสนอว่ามะเร็งเป็นโรคทาง systemic ที่ป้องกันและรักษาได้ และการรักษาควรรักษาทาง systemic ซึ่งให้ผลดีกว่าการรักษาเฉพาะที่ ในบรรดาสารสกัดต่าง ๆ นี้ เขาพบว่าสารสกัดจากต่อมธัยมัสมีฤทธิ์แรงที่สุด และยังพบอีกว่าการตัดรังไข่ทั้งมีผลดีต่อการรักษา Cummings (129, 130) เสนอว่าการรักษาด้วยฮอร์โมนได้ผลดีและดีกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ

ในปี ค.ศ. 1932 Lacassagne (131) ได้แสดงให้เห็นว่า estrogens สามารถชักนำให้เกิด adenocarcinomas ที่เต้านมของหนูถีบจักรตัวผู้ Nathanson และ Andervont (132) พบว่า testosterone propionate สามารถป้องกันมะเร็งในหนูถีบจักรตัวเมีย Huggins และ Hodges (133) รายงานว่าการให้ testosterone เร่งการเติบโตของก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากในสุนัข แต่การตอน (orchiectomy) และการฉีด estradiol benzoate หรือ diethylstilbestrol ทำให้ก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากเล็กลงทั้งในสุนัขและคน ในปี ค.ศ. 1961 Kelly และ Baker (134) ทดลองรักษามะเร็งเยื่อบุมดลูกด้วย progesterone ปรากฏว่าได้ผลดี ดังนั้นจะเห็นได้ว่าฮอร์โมนเพศเข้ามามีเกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งเยื่อบุมดลูก Dougherty และ White (135) รายงานว่า adrenotropic hormone จากต่อมใต้สมองทำให้ต่อมน้ำเหลืองฝ่อเล็กลง Heilman และ Kendall (136) พบว่าการให้ cortisone ขนาดสูงในหนูถีบจักรตัวเมียที่เป็นมะเร็งชนิด lymphosarcomas ทำให้ก้อนมะเร็งเล็กลง แต่ cortisone ใช้

ไม่ได้ผลในหนูตัวผู้ นอกจากใช้ร่วมกับ estradiol-17 β ต่อมา Pearson และคณะ (137, 138) และ Stickney และคณะ (139) พบว่าการใช้ cortisone ร่วมกับ adrenocorticotrophic hormone (ACTH) ได้ผลต่อ lymphosarcomas และ leukemia การค้นพบนี้ทำให้ corticosteroids ถูกนำมาใช้เป็นยารักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง acute lymphoblastic leukemia ในเด็กจากการค้นพบต่าง ๆ ที่กล่าวมาทำให้เกิดหลักการรักษามะเร็งโดยใช้ฮอร์โมนดังนี้

1. รักษาโดยการทำให้ขาดฮอร์โมน ได้แก่ การผ่าตัดเอาต่อมซึ่งสร้างฮอร์โมนที่จำเป็นสำหรับการเจริญเติบโตของมะเร็งออก (รังไข่, อัณฑะ, ต่อมหมวกไต, ต่อมใต้สมอง) หรือให้ยาต้านฮอร์โมน (เช่น ให้ tamoxifen ซึ่งเป็น antiestrogen)

2. รักษาโดยการให้ฮอร์โมนเพศตรงข้าม เช่น ให้ estrogen สำหรับรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก androgens หรือ progesterone สำหรับรักษามะเร็งเต้านม

3. รักษาโดยการให้ฮอร์โมนขนาดสูง เช่น ให้ corticosteroids (cortisone, prednisolone) ขนาดสูงร่วมกับ ACTH สำหรับรักษา lymphomas, leukemias, Hodgkin's disease เป็นต้น

การรักษามะเร็งโดยใช้ฮอร์โมนนั้นใช้ไม่ได้กับมะเร็งทุกชนิด เพราะมะเร็งบางอย่างไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมน หรือไม่ต้องอาศัยฮอร์โมนในการเจริญเติบโต แต่มะเร็งบางอย่างตอบสนองต่อฮอร์โมน เช่น มะเร็งเต้านม ต่อมลูกหมาก เยื่อบุมดลูก lymphomas และ leukemia บางชนิดเป็นต้น ฮอร์โมนที่มีผลต่อมะเร็งพวกนี้ได้แก่ estrogens (เช่น diethylstilbestrol) มีผลต่อมะเร็งต่อมลูกหมาก androgens (เช่น fluoxymesterone) มีผลต่อมะเร็งเต้านม (ในสตรีหลังหมดประจำเดือนที่มี estrogen receptors) progestins (เช่น hydroxyprogesterone, 6-methylhydroxyprogesterone) มีผลต่อมะเร็งเยื่อบุมดลูก

(ที่มี progesterone receptors) มะเร็งรังไข่และมะเร็งเต้านม corticosteroids (เช่น dexamethasone, prednisolone, hydroxycortisone hemisuccinate) มีผลต่อ lymphomas เป็นต้น มะเร็งบางอย่างอาศัยฮอร์โมนในการเจริญเติบโต เช่น มะเร็งเต้านมชนิดมี estrogen receptors (ER⁺) มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งพวกนี้ให้การรักษาได้โดยตัดอวัยวะที่สร้างฮอร์โมนออก เช่น ตัดรังไข่ออกสำหรับมะเร็งเต้านมในสตรีที่ยังมีประจำเดือนอยู่ ตัดอัณฑะออกสำหรับมะเร็งต่อมลูกหมาก หรือให้ยาต้านฤทธิ์ฮอร์โมน เช่น ให้ tamoxifen สำหรับมะเร็งเต้านมในสตรีหลังหมดประจำเดือนที่มี ER⁺ ให้ aminoglutethimide ซึ่งยับยั้งเอนไซม์ที่เปลี่ยนโคเลสเตอรอล เป็น pregnenolone ในการสร้าง adrenal corticosteroids และขัดขวาง aromatase ที่ใช้เปลี่ยน androstenedione เป็น estrone และ estradiol ร่วมกับ hydrocortisone ที่ให้เพื่อชดเชยการขาด และเพื่อป้องกันการเพิ่มการหลั่ง ACTH ซึ่งเกิดจากการยับยั้งการทำงานของต่อมหมวกไต เพื่อการรักษามะเร็งเต้านมในสตรีหลังหมดประจำเดือนที่มี ER⁺

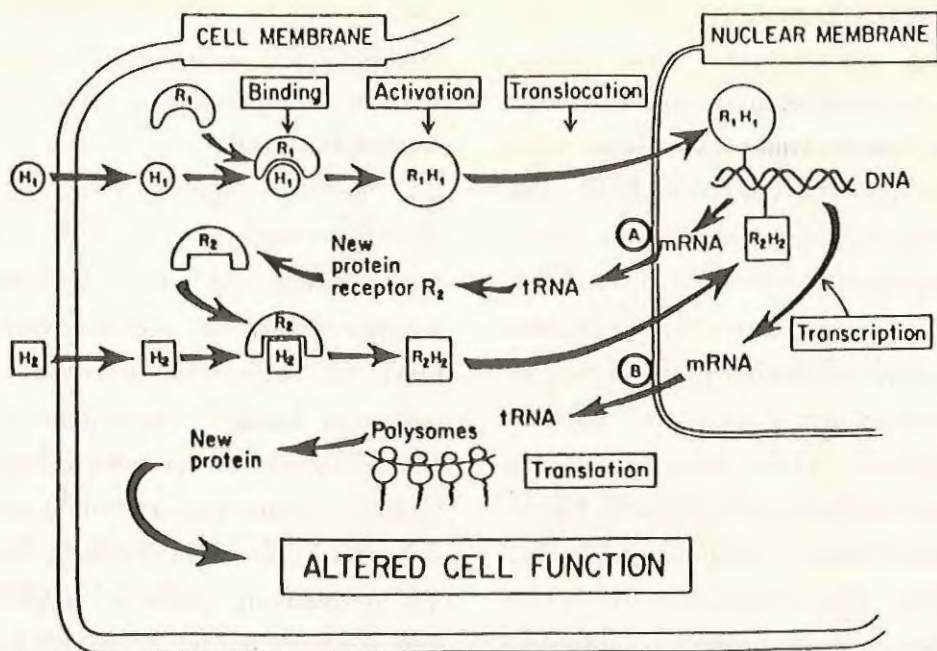
การรักษามะเร็งด้วยฮอร์โมน ไม่ใช่การรักษาให้หายขาด แต่เป็นการบรรเทาอาการ โดยทำให้การเจริญเติบโตและการกระจาย (metastasis) เกิดช้าลง ดังนั้นการรักษาด้วยฮอร์โมน มักใช้ร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัดอื่นๆ เช่น ใช้ prednisone ร่วมกับ mechlorethamine + vincristine + procarbazine (MOPP) ในการรักษา Hodgkin's disease ใช้ prednisone ร่วมกับ cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine (CHOP) หรือ prednisone ร่วมกับ bleomycin + doxorubicin + cyclophosphamide + vincristine (BACOP) ในการรักษา diffuse histiocytic lymphomas เป็นต้น เพื่อให้ยาเคมีบำบัดทำลายเซลล์ที่ไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมน การใช้ฮอร์โมนร่วมกับการฉายรังสีก็เพื่อให้รังสีทำลายเซลล์ที่ไม่ไวต่อฮอร์โมนเช่นกัน

(140) ในทางกลับกัน ภายหลังการผ่าตัดมะเร็งบางอย่าง เช่นต่อมลูกหมาก เต้านมและมดลูก ฮอโมนถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันการกลับเป็นอีกหรือป้องกันการกระจาย (141, 142)

กลไกการออกฤทธิ์ของฮอโมนยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เข้าใจว่าฮอโมนผ่านเข้าสู่เซลล์และจับ receptors ใน ไซโตพลาสซึม (รูปที่ 9) เกิดเป็น hormone-receptor complex และ receptors มีการเปลี่ยนแปลง คือมี activation หลังจากนั้น complex เคลื่อนเข้าสู่ นิวเคลียส (translocation) และจับกับ DNA ทำให้เกิดการสร้าง mRNA โดยมี DNA เป็นแม่แบบ (transcription) ต่อจากนั้น mRNA ถูกนำไปเป็นแม่แบบในการสร้างโปรตีนใน ไซโตพลาสซึม (translation) โปรตีนที่สร้างขึ้นคือสิ่งที่ตอบสนองของเซลล์ต่อฮอโมน บางครั้งหรือในบางส่วนของโปรตีนที่สร้างขึ้นเป็น receptors ที่สร้างเพิ่มเติมหรืออาจเป็น receptors ของฮอโมนอื่นด้วยก็ได้ (เช่นการกระตุ้นของ estrogen) ปัจจุบันพบว่า receptors ของฮอโมนมีหลายชนิด เช่น estrogen receptor, progesterone receptor, androgen receptor และ glucocorticoid receptor (143-146) ขณะที่ estrogen สามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้าง receptors และกระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัวและเพิ่มจำนวน progesterone ไม่สามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้าง receptors หรือแบ่งตัวหรือเพิ่มจำนวน ส่วน testosterone ต้องถูกเปลี่ยนแปลงในเซลล์เป็น 5- α -dihydrotestosterone โดยเอนไซม์ 5- α -reductase ก่อน จึงจับกับ receptors ได้

5. ยารักษามะเร็งอื่นๆ

5.1 Cisplatin (cis-Platinum) ในปี ค.ศ.1965 Rosenberg และคณะ (147) พบว่าเมื่อผ่านกระแสไฟฟ้าระหว่าง อิเล็กโทรด ที่ทำด้วย platinum จุ่มอยู่ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มี NH₄⁺ และ Cl⁻ ในภาชนะเลี้ยงเชื้อ *E.coli* ปรากฏว่าเชื้อไม่แบ่งตัวตามปกติ แต่กลายเป็นเซลล์ยาวๆ ต่อมาจึงทราบว่ามีการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียเกิดจากสารประกอบ



รูปที่ ๑ กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน
จาก (121).

เชิงซ้อนของ $\text{Pt}(\text{Cl})_4(\text{NH}_3)_2$ (149) ต่อมาพบว่า สารประกอบเชิงซ้อนของ platinum มีฤทธิ์ทำลาย เซลล์มะเร็งด้วย และตัวที่มีฤทธิ์แรงที่สุดคือ cisplatin (cis-dichlorodiaminoplatinum หรือ cis-diamine-dichloroplatinum) ซึ่งมีสูตร $\text{Pt}^{2+}(\text{Cl})_2(\text{NH}_3)_2$ โมเลกุลของ NH_3 จับกับ Pt โดย covalent bond จึงเหนียวแน่น แต่ Cl^- จับกับ Pt ไม่เหนียวแน่น และสามารถถูกแทนที่ด้วยน้ำอย่างช้า ๆ (150, 151) cisplatin ถูกนำมาทดลองใช้ทางคลินิกในปี 1971 และพบว่าได้ผลสำหรับมะเร็งรังไข่ อัณฑะ คอและ สිරิระ (152, 153)

กลไกการออกฤทธิ์ของ cisplatin คือ หลังจาก cisplatin ผ่านเข้าเซลล์โดยวิธีแพร่ (diffusion) แล้ว เนื่องจากภายในเซลล์มีระดับความเข้มข้น Cl^- ต่ำ Cl^- ที่จับอยู่กับ Pt จึงถูกแทนที่ด้วยโมเลกุลน้ำเร็วขึ้น เกิดเป็น aquated platinum-ammonia

complex ที่ออกฤทธิ์คล้าย bifunctional alkylating agent aquated platinum-ammonia complex จับกับ DNA RNA และโปรตีนที่ nucleophilic site ทั้งภายในโมเลกุล และระหว่างโมเลกุลทั้งชนิดเดียวกันและต่างกัน (เช่นจับระหว่างโมเลกุลของ DNA กับ DNA หรือกับโปรตีน) ด้วย covalent bond (154) ตำแหน่งที่ cis-platinum มักไปจับคือ N-7 ของ guanine และ N-3 ของ cytosine (155) trans-platinum ไม่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์ เนื่องจากไม่สามารถจับกับ base ภายในโมเลกุลของ DNA (156) การจับระหว่างโมเลกุลของ cis-platinum เกิดน้อยและช้ากว่าการจับภายในโมเลกุล และถูก reversed ได้ด้วย thiourea (157) แต่ความเข้มข้นของ thiourea ที่ใช้ในหลอดทดลองเพื่อการนี้ อาจสูงกว่าที่เกิดขึ้นได้ในเซลล์ thiourea ยังป้องกันการจับของ cis-platinum กับ DNA ได้ ถ้าให้ thiourea ก่อน cis-platinum ในหลอดทดลอง อาจเป็นเพราะ

ว่า thiourea เข้าไปจับ DNA ในตำแหน่งที่ cis-platinum จะเข้าไปจับ (158)

Cisplatin ออกฤทธิ์แบบ cell cycle non-specific แต่อาจขึ้นกับชนิดของเซลล์ด้วย เช่นเซลล์ของ lymphoma ของคนและ V79-379A ของ Chinese hamster ไวต่อยามากที่ G₁ phase ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะว่ายายับกับ DNA เข้าทำให้เซลล์ผ่านไปถึง G₁ phase ได้ (159, 160) การจับ ของยา กับ DNA ยังคงเกิดขึ้นหลังจากเซลล์สัมผัสกับยาแล้ว หลายชั่วโมง (161) ผลของยาทำให้เกิดความผิดปกติของ DNA และขัดขวางการสร้าง DNA (162, 163) เซลล์อาจซ่อมแซม DNA ได้โดยตัดส่วนของ cis-platinum ออกด้วยเอนไซม์บางอย่าง ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้มะเร็งดื้อยา (164, 165) นอกจาก guanine และ cytosine แล้ว cis-platinum ยังจับกับ thiol group ของโปรตีน กลไกนี้อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ cisplatin มีพิษต่อไต หู และทำให้เกิดอาการอาเจียน หากให้ diethyldithiolcarbamate หลัง cisplatin 2 ชั่วโมง ในสัตว์ทดลอง ความเป็นพิษต่อไตและผลต่อทางเดินอาหารของ cis-platinum จะลดลง (166)

5.2 L-Asparaginase ในปี ค.ศ. 1953 Kidd (167) สังเกตว่าชีรั่มสดจากหนูตะเภายับยั้งการเติบโตของ lymphoma ในหนูถีบจักรได้ แต่ชีรั่มของกระต่าย ม้า และคนไม่สามารถยับยั้งได้ Broome (168) พบว่า L-asparaginase ในชีรั่มของหนูตะเภาเป็นตัวขัดขวางการเติบโตของ lymphoma จึงได้มีการผลิต L-asparaginase ออกมาเพื่อใช้เป็นยารักษา acute lymphocytic leukemia ในเด็ก (มักใช้เพื่อชักนำให้เกิดระยะสงบของโรคเมื่อเริ่มต้นรักษาร่วมกับ prednisolone และ vincristine แต่ไม่นิยมใช้เพื่อควบคุมโรคตลอดไป) (169-173)

L-asparaginase จากแหล่งต่าง ๆ กันไม่จำเป็นต้องมีฤทธิ์เสมอไป แสดงให้เห็นว่ามีความแตกต่างกันในเอนไซม์ที่ได้จากสิ่งมีชีวิตที่ต่างชนิด

กัน L-asparaginase ที่จำหน่ายในท้องตลาด ได้จาก *E.coli* (type EC-2) หรือ *Erwinia carotovora* ซึ่งทำเป็น lyophilized form มี mannitol ผสมอยู่ด้วย เมื่อจะใช้ต้องผสมกับน้ำกลั่นสำหรับฉีดเสียก่อน ยาออกฤทธิ์โดยควบคุมปฏิกิริยาการเปลี่ยน L-asparagine ให้เป็น aspartic acid และแอมโมเนีย ในอัตราความเร็ว 90,000 โมเลกุล/นาที เซลล์ทั่วไปมีเอนไซม์ L-asparagine synthetase สำหรับสังเคราะห์ L-asparagine จาก aspartic acid แต่เซลล์มะเร็งที่มาจาก T-lymphocytes หรือ acute lymphoblastic leukemia ไม่มี หรือมีเอนไซม์นี้น้อยมาก เซลล์พวกนี้จึงต้องใช้ L-asparagine จากภายนอกเพื่อการสร้างโปรตีน DNA และ RNA การให้ L-asparaginase จะไปทำลายแหล่งของ L-asparagine นอกเซลล์และในกระแสโลหิต โดยเปลี่ยนให้เป็น aspartic acid และแอมโมเนีย เซลล์มะเร็งจึงขาด L-asparagine และตาย มะเร็งที่ดื้อยาเข้าใจว่าเกิดจากเซลล์พัฒนาการสร้าง L-asparagine synthetase ขึ้นมาอาจโดยวิธีการกลายพันธุ์ และ/หรือ ชักนำให้มีการสร้างเพิ่มขึ้น เพื่อใช้สร้าง L-asparagine ขึ้นใช้เองในเซลล์

ไม่นิยมใช้ L-asparaginase แต่ลำพัง เพราะเซลล์ดื้อยาได้ง่าย ลำดับการให้ยาก่อนหรือหลังในการใช้ยาร่วมกันให้ผลแตกต่างกัน เช่นถ้าให้ methotrexate ก่อน L-asparaginase ความเป็นพิษต่อเซลล์ จะเพิ่มขึ้นหรือเสริมกัน แต่ถ้าให้ methotrexate หลัง L-asparaginase ความเป็นพิษต่อเซลล์ของ methotrexate จะลดลง การใช้ยาร่วมกันอาจได้ผลในรายที่เคยดื้อยา (174) L-asparaginase มี spectrum แคบ และอาจเกิดผลข้างเคียงเนื่องจากเซลล์ปกติอื่น ๆ อาจขาด L-asparagine ด้วย เช่นพบว่าการสร้างโปรตีนและการหลั่งฮอร์โมนลดลง หลายชนิด เช่น prothrombin และ clotting factors อื่น ๆ albumin insulin และ parathyroid hormone ตับและตับอ่อนทำงานลดลง เลือดมีแอมโมเนียสูง

เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายอาจแพ้ยา เพราะยาเป็นโปรตีน ผู้ป่วยที่แพ้ต่อยาที่ได้จาก *E.coli* อาจเปลี่ยนไปใช้ยาที่ได้จาก *Erwinia carotovora* ได้ (175,176) ยามี L-glutaminase ปนอยู่ด้วย 3-5% เข้าใจว่าอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง และการกดภูมิคุ้มกัน เพราะยาอาจไปลด L-glutamine ภายนอกเซลล์ทำให้เซลล์ขาดกรดอะมิโนชนิดนี้ L-asparaginase ออกฤทธิ์เป็น phase-specific สำหรับ G_1 phase หรือเป็น phase-nonspecific

5.3 Procarbazine เป็น methylhydrazine derivative ตัวหนึ่งที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นในระหว่างการค้นหารสารในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) แต่พบว่ายาสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ (177) procarbazine ถูกนำมาใช้รักษา Hodgkin's disease มะเร็งปอดและสมอง เป็นต้น ในร่างกายยาถูกเปลี่ยนเป็นสารจำพวก methylating agent คือ methyl diazonium ions (178) ที่สามารถ methylate DNA ได้ดี procarbazine จึงออกฤทธิ์คล้าย alkylating agent ซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญที่สุดในการทำลายเซลล์ของยานี้ ตำแหน่งของ DNA ที่ถูก methylated มากคือ ตำแหน่งที่ 7 ของ guanine และตำแหน่งที่ 1 ของ adenine และอาจมีผลต่อ thymine ด้วย hydrogen peroxide ที่เกิดขึ้นชักนำให้เกิด hydroxyl radicals ซึ่งทำลาย DNA หรือโปรตีน ณ ตำแหน่งที่มี sulfhydryl group formaldehyde ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงยา ก็มีพิษต่อเซลล์เช่นกัน แต่ไม่ทราบว่ามีบทบาทสำคัญเพียงใด intermediates ของยาอาจถูกเปลี่ยนแปลงเป็น monomethyl hydrazine และ methyl diazene free radicals แม้กลไกนี้ไม่สำคัญเท่า methylation หรือ alkylation ของยา (179) ในหนูถีบจักรยายังยับยั้งการนำ adenine, thymidine, deoxycytidine, formate และ 4-amino-5-imidazolecarboxamide เข้าใน DNA และขัดขวางการใช้ orotic acid และ

leucine ในการสร้าง RNA และโปรตีน (180) procarbazine ทำให้โครมาติดแตกออกและโครโมโซมชำรุดเสียหาย ยาออกฤทธิ์เป็น cell cycle nonspecific (แต่เซลล์ใน G_1 phase ไวต่อยามากที่สุด) และได้ผลดีกับเซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว procarbazine ไม่มี cross-resistance กับ alkylating agents ตัวอื่นๆ แต่มีฤทธิ์ยับยั้ง monoamine oxidase ด้วย

5.4 Mitotane (o,p'-DDD) เป็น derivative ของ DDT ซึ่งมีพิษคล้าย DDT ด้วย mitotane มีคุณสมบัติพิเศษอย่างหนึ่งคือออกฤทธิ์รุนแรงที่ adrenal cortex ของต่อมหมวกไต ทำให้เซลล์ตายและต่อมฝ่อ ในการทดสอบผลของยาในสุนัข mitotane จึงถูกนำมาใช้รักษามะเร็งของ adrenal cortex ยามีพิษต่อเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติด้วยจึงใช้รักษา Cushing's syndrome ที่เกิดจาก adrenal cortex ทำงานมากเกินไป mitotane มีผลมากต่อเซลล์ในชั้น zona fasciculata และ zona reticularis ทำให้ระดับของ corticosteroids และ metabolites ในเลือดและในปัสสาวะลดลงอย่างรวดเร็ว แต่มีผลน้อยต่อเซลล์ในชั้น zona glomerulosa ทำให้ยาไม่มีผลต่อ aldosterone นอกจากใช้เป็นเวลานาน กลไกการออกฤทธิ์ของยาเท่าที่ทราบคือยับยั้งกับ ไมโทคอนเดรียของ adrenal cortex อย่างรวดเร็วและเหนียวแน่น จึงยับยั้งการเปลี่ยน โคเลสเตอรอล เป็น steroids (181) ยาอาจมีผลต่อ เมตาบอลิซึมของ androgen ด้วย ไม่ควรใช้ spironolactone ร่วมกับ mitotane เพราะ spironolactone ด้านฤทธิ์ของ mitotane (182)

5.5 Hydroxyurea Dresler และ Stein สังเคราะห์ hydroxyurea ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1896 ต่อมา Rosenthal และคณะ (183) พบว่ายาทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวและแดงลดลง และเกิดการเปลี่ยนแปลงของ megaloblasts ในไขกระดูก ยาจึงได้ถูกนำมาทดสอบในสัตว์ทดลองและพบว่ามีผลต่อเซลล์มะเร็ง

(184, 185) hydroxyurea ถูกนำมาทดลองใช้ทางคลินิกเมื่อ ปี 1963 (186) ปัจจุบันใช้รักษา chronic granulocytic leukemia, polycytemia vera และ essential thrombocytosis

ยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ribonucleoside diphosphate reductase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน ribonucleotides เป็น deoxyribonucleotides ในกระบวนการสร้าง DNA เนื่องจากเอนไซม์มีเหล็ก เป็นองค์ประกอบที่สำคัญ และยาจับ กับเหล็ก ของเอนไซม์อย่างเหนียวแน่น hydroxyurea ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ S phase และหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์ในช่วงระหว่าง G_1 ต่อกับ S ทำให้เซลล์ไวต่อการฉายรังสี เนื่องจาก G_1 phase ไวต่อรังสีมาก การฉายรังสีร่วมด้วยจึงเสริมฤทธิ์ของยา (187) hydroxyurea อาจมีพิษต่อเซลล์โดยตรงเหมือนสาร free radicals เพราะพบว่าสารที่ต้านพิษของ free radicals สามารถป้องกันเซลล์จากความ เป็นพิษของยา (188) อย่างไรก็ตามอาจมีเซลล์ที่ดื้อยาเกิดขึ้นซึ่งเข้าใจว่าเกิดจากเซลล์สร้างเอนไซม์ ribonucleoside diphosphate reductase มากขึ้น หรือเอนไซม์ไวต่อยาน้อยลง

5.6 Hexamethylmelamine (HMM, NSC 13875) เป็น derivative ของ melamine มีสูตรโครงสร้างเป็น 6-membered triazene ring ที่มี dimethylamine เกาะอยู่ 3 กลุ่ม โครงสร้างนี้สัมพันธ์กับ triethylenemelamine ซึ่งเป็น alkylating agent ตัวหนึ่ง HMM มีผลกดไขกระดูกน้อย ยาถูกนำมาใช้ร่วมกับยาอื่นเช่น cyclophosphamide + hexamethylmelamine + doxorubicin (adriamycin) + cisplatin (CHAP) ในการรักษา

มะเร็งรังไข่ ยายังมีผลต่อมะเร็งเต้านม ปอด (small cell) และ lymphomas กลไกการออกฤทธิ์ของยา ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ายาถูกเปลี่ยน โดย microsomal enzyme เป็น methylmelamine derivative (189) และ formaldehyde (190) ปฏิกริยาเกิดขึ้นรวดเร็วในคนและมีความสัมพันธ์กับ ผลการทำลายเซลล์มะเร็ง อานาจการทำลายเซลล์มะเร็งที่สำคัญอาจเกิดจาก triazene ring หรือ methyl group จับกับ DNA ของเซลล์คล้าย alkylating agents แต่ไม่มี cross-resistance กับ alkylating agents (191)

จากการค้นพบยาต่าง ๆ ในระยะ 30 ปีที่ผ่านมา ทำให้สามารถทำนายอนาคตของการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาว่าจะต้องแจ่มใสขึ้น กล่าวคือชนิดของมะเร็งที่รักษาหายและประสิทธิภาพของการรักษา มะเร็งแต่ละชนิดจะมีมากขึ้น ปัจจุบันมะเร็งที่รักษาให้หายได้ มีอย่างน้อย 13 ชนิด และที่ตอบสนองต่อยาอย่างดีมีอีกประมาณ 20 ชนิด ดังได้กล่าวมาแล้ว ในอนาคตอันใกล้นี้จะมียาใหม่ ๆ ทั้งยาเคมีบำบัดและสารชีวภาพบำบัด ออกสู่ตลาดมากมาย ดังนั้นจำนวน ชนิดของมะเร็งที่รักษาหายและตอบสนองต่อยาอย่างดี จะมากขึ้นเรื่อย ๆ จากการวิจัยและพัฒนาการรักษา มะเร็งใหม่ ๆ ความรู้ไปกับการพัฒนาการรักษาด้วย รังสีและการผ่าตัด อย่างไรก็ตาม ยารักษามะเร็งทุกชนิดยังมีพิษและผลข้างเคียงอยู่มาก ซึ่งเกิดจากยา มีผลต่อเซลล์ปกติและต่ออวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจาก เซลล์และอวัยวะที่เป็นมะเร็ง การพัฒนายารักษา มะเร็งจะเน้นหนักไปในทิศทางที่จะเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดความเป็นพิษ และผลข้างเคียงของยา

เอกสารอ้างอิง

- DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer : principles and practice of oncology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1985.
- Chabner BA. The evolution of cancer chemotherapy. Hosp Pract 1985;20:115-27.
- DeVita VT Jr. Principles of chemotherapy. In : DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer : principles and practice of oncology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1985:257-85.
- Calabresi P, Parks RE Jr. Chemotherapy of neoplastic diseases : Introduction. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York: Macmillan Publishing, 1985:1240-7.
- Wiemann MC, Calabresi P. Pharmacology of antineoplastic agents. In : Calabresi P, Schein PS, Rosenberg SA, eds. Medical oncology. New York: Macmillan Publishing, 1985:292-362.
- Ludlum DB. Reaction of nitrogen mustard with synthetic polynucleotides. Biochim Biophys Acta 1967;142:282-4.
- Rhaese HJ, Freese E. Chemical analysis of DNA alterations. IV. Reactions of oligodeoxynucleotides with monofunctional alkylating agents leading to backbone breakage. Biochim Biophys Acta 1969;190:418-33.
- Bannon P, Verly W. Alkylation of phosphates and stability of phosphate triesters in DNA. Eur J Biochem 1972;31:103-11.
- Colvin M. The alkylating agents. In : Chabner BA, ed. Pharmacologic principles of cancer treatment. Philadelphia: WB Saunders, 1982:276-308.
- Calabresi P, Parks RE Jr. Antiproliferative agents and drugs used for immunosuppression. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York: Macmillan Publishing, 1985:1247-306.
- Johnson IS. Plant alkaloids. In : Holland JF, Frei E III, eds. Cancer medicine. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982:910-9.
- Bender RA. Vinca alkaloids. In : Chabner BA, Pinedo HM, eds. The cancer pharmacology annual. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983:80-7.
- Creasey WA. Vinca alkaloids. In : Brodsky I, Kahn SG, Conray JF, eds. Cancer chemotherapy III. New York: Grune & Stratton, 1978.
- Madoc-Jones H, Mauro F. Interphase action of vinblastine and vincristine : Differences in their lethal action through the mitotic cycle of cultured mammalian cells. J Cell Physiol 1968;72:185-96.
- Dano K. Development of resistance to daunomycin (NSC-82151) in Ehrlich ascites tumor. Cancer Chemother Rep 1971;55:133-41.
- Symposium Cellular resistance to anticancer drugs. Cancer Treat Rep 1983;67:855-65.
- Rogan AM, Schiechtel J, Hamilton TC, Dapunt O. Modulation of adriamycin resistance in human ovarian cancer by verapamil and methoxyverapamil. In : Ishigami J, ed. Recent advances in chemotherapy, Proceedings of the 14th international congress of chemotherapy. Kyoto: University of Tokyo Press, 1985:456-7.
- Kartner N, Shales M, Riordan JR, Ling V. Daunorubicin-resistant Chinese hamster ovary cells expressing multidrug resistance and a cell-surface P-glycoprotein. Cancer Res 1983;43:4413-9.
- Cornman I, Cornmann ME. The action of podophyllin and its fractions on marine eggs. Ann NY Acad Sci 1951;51:1443-87.
- Kelly MG, Hartwell JL. The biological effects and the chemical composition of podophyllin. J Nat Cancer Inst 1954;14:967-1010.
- Bhattacharyya B, Wolff J. Promotion of fluorescence upon binding of colchicine to tubulin. Proc Natl Acad Sci USA 1974;71:2627-31.
- Stahelin H. Activity of a new glycoside lignan derivative (VP 16-213) related to podophyllotoxin in experimental tumors. Eur J Cancer 1973;9:215-21.
- Chabner BA, Myers CE. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. In : DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer : principle and practice of oncology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1985:287-328.
- Carter SK, Slavik M. Investigational drugs under study by the United States National Cancer Institute. Cancer Treat Rev 1976;3:43-60.
- O' Dwyer PJ, Leyland-Jones B, Alonso MT, Marsoni S, Wittes RE. Etoposide (VP 16-213) : Current status of an active anticancer drug. N Engl J Med 1985;312:692-700.
- Wilson L, Bamburgh JR, Mizel SB, Grisham LM, Creswell KM. Interaction of drugs with microtubule proteins. Fed Proc 1974;33:158-66.
- D' Incalci M, Garattini S. Podophyllotoxin derivatives VP-16 and VM-26. In : Chabner BA, Pinedo HM, eds. The cancer pharmacology annual. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983:87-94.
- Loike JD, Horwitz SB. Effects of podophyllotoxin and VP 16-213 on microtubule assembly in vitro and nucleoside transport in HeLa cells. Biochemistry 1976;15:5435-43.
- Kalwinsky DK, Look AT, Ducre J, Fridland A. Effect of the epipodophyllotoxin VP 16-213 on cell cycle transverse, DNA synthesis, and DNA strand size in cultures of human leukemic lymphoblasts. Cancer Res 1983;43:1592-7.

30. Wozniak AJ, Ross WE. DNA damage as a basis for 4'-demethylepipodophyllotoxin-9- (4,6-O-ethylidene-beta-D-glucopyranoside) (etoposide) cytotoxicity. *Cancer Res* 1983;43:120-4.
31. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984;226:466-8.
32. DiMarco A. Adriamycin (NSC 123127) : Mode and mechanism of action. *Cancer Chemother Rep Part 3*. 1975;6:91-106.
33. DiMarco A. Anthracycline antibiotics. In : Holland JF, Frei E III, eds. *Cancer medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982:872-905.
34. Gause GF, Brazhnikova MG, Shorin VA. A new antitumor antibiotic, carminomycin (NSC-180024). *Cancer Chemother Rep* 1974;58:225-6.
35. Murphree SA, Cunningham LS, Hwang KM, Sartorelli AC. Effects of adriamycin on surface properties of sarcoma 180 ascites cells. *Biochem Pharmacol* 1976;25:1227-31.
36. Mikkelsen RB, Lin P-S, Wallach DFH. Interaction of adriamycin with human red blood cells : a biochemical and morphological study. *J Mol Med* 1977;2:33-40.
37. Egorin MJ, Hildebrand RC, Cimino EF, Bachur NR. Cytofluorescence localization of adriamycin and daunorubicin. *Cancer Res* 1974;34:2243-5.
38. Pigram WJ, Fuller W, Hamilton LD. Stereochemistry of intercalation: interaction of daunomycin with DNA. *Nature* 1972;235:17-9.
39. Painter RB. Inhibition of DNA replicon initiation by 4-nitroquinoline 1-oxide, adriamycin, and ethyleneimine. *Cancer Res* 1978;38:4445-9.
40. Daskal Y, Woodard C, Crooke ST, Busch H. Comparative ultrastructural studies on nucleoli of tumor cells treated with adriamycin and the newer anthracyclines, carminomycin and marcellomycin. *Cancer Res* 1978;38:467-73.
41. Crooke ST, Duvernay VH, Galvan L, Prestayko AW. Structure-activity relationships of anthracyclines relative to effects on macromolecular syntheses. *Mol Pharmacol* 1978;14:290-8.
42. Handa K, Sato S. Generation of free radicals of quinone group containing anticancer chemicals in NADPH-microsome system as evidenced by initiation of sulfite oxidation. *Gann* 1975;66:43-7.
43. Sato S, Iwazumi M, Handa K, Tamura Y. Electron spin resonance study on the mode of generation of free radicals of daunomycin, adriamycin, and carboquinone in NAD (P) H-microsome system. *Gann* 1977;68:603-8.
44. Lown JM, Sim S, Majumdar KC, Chung R. Strand scission of DNA by bound adriamycin and daunomycin in the presence of reducing agents. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;79:705-10.
45. Fridovich J. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978;201:875-80.
46. Chance B, Boveris A, Nakase Y, Sies H. Hydroperoxide metabolism : an overview. In : Sies H, Wendel A, eds. *Functions of glutathione in liver and kidney*. New York: Springer-Verlag, 1978:95-147.
47. Myers CE. Antitumor antibiotics I : anthracyclines. In : Pinedo HM, ed. *Cancer chemotherapy 1980. The EORTC cancer chemotherapy Annual 2*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980.
48. Doroshow JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites : alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest* 1980;65:128-35.
49. Stuart MJ, de Alacron PA, Barvinchak MK. Inhibition of adriamycin-induced human platelet lipid peroxidation by vitamin E. *Am J Hematol* 1987;5:297-303.
50. Henderson CA, Metz EN, Balcerzak SP, Sagone AL Jr. Adriamycin and daunomycin generate reactive oxygen compounds in erythrocytes. *Blood* 1978;52:878-85.
51. Myers CE, Mcquire W, Young R. Adriamycin : amelioration of toxicity by α -tocopherol. *Cancer Treat Rep* 1976;60:961-2.
52. Gonsalves M, Blanco M, Hunter J, Miko M, Chance B. Effects of anticancer agents on the respiration of isolated mitochondria and tumor cells. *Eur J Cancer* 1974;10:567-74.
53. Tritton TR, Murphree SA, Sartorelli AC. Adriamycin : a proposal on the specificity of drug action. *Biochem Biophys Res Commun* 1978;84:802-8.
54. Maeda K, Kosaka H, Yagishita K, Umezawa H. A new antibiotic, phleomycin. *J Antibiot (Tokyo)* 1956;9:82-5.
55. Ishizuka M, Takayama H, Takeuchi T, Umezawa H. Studies on antitumor activity, antimicrobial activity and toxicity of phleomycin. *J Antibiot (Tokyo)* 1966;19:260-71.
56. Umezawa H, Maeda K, Takeuchi T, Okami Y. New antibiotics, bleomycin A and B. *J Antibiot (Tokyo)* 1966;19:200-9.
57. Asakura H, Hori M, Umezawa H. Characterization of bleomycin action on DNA. *J Antibiot (Tokyo)* 1975;28:537-42.
58. Chien M, Grollman AP, Horwitz SB. Bleomycin-DNA interactions : fluorescence and proton magnetic resonance studies. *Biochemistry* 1977;16:2641-7.
59. Kasai H, Naganawa H, Takita T, Umezawa H. Chemistry of bleomycin. XXII. Interaction of bleomycin with nucleic acids, preferential binding to guanine base and electrostatic effect of the terminal amine. *J Antibiot (Tokyo)* 1978;31:1316-20.

60. Povirk LF, Hogan M, Dattagupta N. Binding of bleomycin to DNA : interaction of the bithiazole rings. *Biochemistry* 1979;18:96-101.
61. Povirk LF. Catalytic release of deoxyribonucleic acid bases by oxidation and reduction of an iron-bleomycin complex. *Biochemistry* 1979;18:3989-95.
62. Yamannaka N, Kato T, Nishida K, Shimizu S, Fukushima M, Ota K. Increase of antitumor effect of bleomycin by reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate and microsomes in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1980;40:2051-3.
63. Mirabelli CK, Beattie WG, Huang C-H, Prestayko AW, Crooke ST. Comparison of the sequences at specific site on DNA cleaved by the antitumor antibiotics talisomycin and bleomycin. *Cancer Res* 1982;42:1399-404.
64. Takita T, Muraoka Y, Nakatani T, Fujii A, Umezawa Y, Naganawa H, Umezawa H. Chemistry of bleomycin. XIX. Revised structures of bleomycin and phleomycin. *J Antibiot (Tokyo)* 1978;31:801-4.
65. Takita T, Muraoka Y, Nakatani T, Fujii A, Iitaka Y, Umezawa H. Chemistry of bleomycin. XXI. Metal-complex of bleomycin and its application for the mechanism of bleomycin action. *J Antibiot (Tokyo)* 1978;31:1073-6.
66. Dabrowiak JC, Greenaway FT, Santillo FS, Crooke ST. The iron complexes of bleomycin and talisomycin. *Biochem Biophys Res Commun* 1979;91:721-9.
67. Lowry JW. Bleomycin : clinical, biochemical and biological aspects. Berlin : Springer-Verlag, 1979:184.
68. Grollman AP, Takeshita M. Interactions of bleomycin with DNA. In : Weber G, ed. *Advances in enzyme regulation*. Oxford: Pergamon Press, 1980:67-83.
69. Suguira Y, Kikuchi T. Formation of superoxide and hydroxy radicals in iron (II) -bleomycin-oxygen system : electron spin resonance detection by spin trapping. *J Antibiot (Tokyo)* 1978;31:1310-2.
70. Suzuki H, Nagai K, Yamaki H, Umezawa H. Mechanism of action of bleomycin. Studies with the growing culture of bacterial and tumor cells. *J Antibiot (Tokyo)* 1968;21:379-86.
71. Haidle CW. Fragmentation of deoxyribonucleic acid by bleomycin. *Mol Pharmacol* 1971;7:645-52.
72. Takeshita M, Grollman AP, Ohtsubo E, Ohtsubo H. Interaction of bleomycin with DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:5983-7.
73. Sausville EA, Peisach J, Horwitz SB. A role for ferrous iron and oxygen in the degradation of DNA by bleomycin. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;73:814-22.
74. Sausville EA, Peisach J, Horwitz SB. Effects of chelating agents and metal ions on the degradation of DNA by bleomycin. *Biochemistry* 1978;17:2740-6.
75. Takahashi K, Yoshioka O, Matsuda A, Umezawa H. Intracellular reduction of the cupric ion of bleomycin copper complex and transfer of the cuprous ion to a cellular protein. *J Antibiot (Tokyo)* 1977;30:861-9.
76. Crooke ST. Antitumor antibiotic II: actinomycin D, bleomycin, mitomycin C and other antibiotics. In : Chabner BA, Pinedo HM, eds. *The cancer pharmacology annual*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983:69-79.
77. Lin PS, Kwock L, Hefter K, Misslbeck G. Effects of iron, copper, cobalt and their chelations on the cytotoxicity of bleomycin. *Cancer Res* 1983;43:1049-53.
78. Ehrenfeld GM, Rodrigues LO, Hecht SM, Chang C, Basus UJ, Oppenheimer NJ. Copper (I)-bleomycin: a structurally unique complex that mediates oxidative DNA strand scission. *Biochemistry* 1985;24:81-92.
79. Ayusawa D, Iwata K, Seno T. Unusual sensitivity to bleomycin and joint resistance to 9- β -D-arabinofuranosyladenine and 1- β -D-arabinofuranosylcytosine of mouse FM 3A cell mutants with altered ribonucleotide reductase and thymidase synthase. *Cancer Res* 1983;43:814-8.
80. Muller WEG, Yamazaki Z, Breter H-J, Zahn RK. Action of bleomycin on DNA and RNA. *Eur J Biochem* 1972;31:518-28.
81. Ono T, Miyaki M, Taguchi T, Ohashi M. Actions of bleomycin on DNA ligase and polymerases. *Prog Biochem Pharmacol* 1976;11:48-58.
82. Caputo A. Importance of experimental data for the improvement of the therapeutic effect of bleomycin. *Prog Biochem Pharmacol* 1976;11:2-17.
83. Crooke ST. Bleomycin : a brief review. In : Carter SK, Crooke ST, Umezawa H, eds. *Bleomycin : current status and new developments*. New York: Academic Press, 1978.
84. Lloyd RS, Haidle CW, Roberson DL. Noncovalent intermolecular crosslinks are produced by bleomycin reaction with duplex DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:2674-8.
85. Meyn RE, Corry PM, Fletcher SE, Demetriades M. Thermal enhancement of DNA strand breakage in mammalian cells treated with bleomycin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1487-9.
86. Kimler BF. The effect of bleomycin and irradiation on G₂ progression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1523-6.
87. Strong JE, Crooke ST. DNA breakage by talisomycin. *Cancer Res* 1978;38:3322-6.
88. Mizuno S. Ethanol-induced cell sensitization to bleomycin cytotoxicity and the inhibition of recovery from potentially lethal damage. *Cancer Res* 1981;41:4111-4.
89. Umezawa H, Hori S, Sawa T, Yoshioka T, Takeuchi T. A bleomycin-inactivating enzyme in mouse liver.

- J Antibiot (Tokyo) 1974;27:419-24.
90. Umezawa H. Bleomycin : fundamental and clinical studies. Gann Monogr Cancer Res 1976;19:3-36.
91. Umezawa H. Structure and action of bleomycin. Prog Biochem Pharmacol 1976;11:18-27.
92. Umezawa H. Cancer drugs of microbial origin. In : DeVita VT Jr, Busch H, eds. Methods in cancer research, XVI. Cancer drug development. Part A. New York: Academic Press, 1979:43-72.
93. Lazo JS, Boland CJ, Schwartz PE. Bleomycin hydrolase activity and cytotoxicity in human tumors. Cancer Res 1982;42:4026-31.
94. Twentyman PR. Bleomycin-mode of action with particular reference to the cell cycle. Pharmacol Ther 1983;23:417-41.
95. Suguira Y, Muraoka Y, Fujii A, Takita T, Umezawa H. Chemistry of bleomycin. XXIV. Deamino bleomycin from viewpoint of metal coordination and oxygen activation. J Antibiot (Tokyo) 1979;32:756-8.
96. Muraoka Y, Kobayashi H, Fujii A, Kunishima M, Fujii T, Nakayama Y, Takita T, Umezawa H. Chemistry of bleomycin. XVI. Epi-bleomycin. J Antibiot (Tokyo) 1976;29:853-6.
97. Waksman SA, Woodruff HB. Bacteriostatic and bactericidal substances produced by a soil Actinomycetes. Proc Soc Exp Biol Med 1940;45:609-14.
98. Waksman SA. Conference on actinomycins : their potential for cancer chemotherapy. Cancer Chemother Rep 1974;58:1-123.
99. Farber S, Tock R, Sears EM, et al. Advances in chemotherapy of cancer in man. Adv Cancer Res 1956;4:1-71.
100. Farber S. Ciba Foundation Symposium on amino acids and peptides with antimetabolic activity. London:1958:138.
101. Farber S. Waksman conference on actinomycins. Cancer Chemother Rep Part I. 1974;58:1.
102. Brockmann H. Structural differences of the actinomycins and their derivatives. Ann NY Acad Sci 1960;89:323.
103. Brockmann H, Lackner H. Total synthesis von Actinomycin C, (D). Tetrahedron Lett 1964;47:3517.
104. Sobell HM, Jain SC, Sakere TD, Nordman CE. Stereochemistry of actinomycin-DNA binding. Nature 1971;231:200-5.
105. Sobell HM. The stereochemistry of actinomycin binding to DNA and its implications in molecular biology. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 1973; 13:153-90.
106. Berman HM, Young PR. The interaction of intercalating drugs with nucleic acids. Ann Rev Biophys Bioeng 1981;10:87-114.
107. Reich E, Franklin RM, Shatkin AJ, Tatum EL. Action of actinomycin D on animal cells and viruses. Proc Natl Acad Sci USA 1962;48:1238-45.
108. Ross WE, Glaubiger DL, Kohn KW. Quantitative and qualitative aspects of intercalator-induced DNA damage. Biochim Biophys Acta 1979;562:41-50.
109. Routs R, Smith KC. Effects of actinomycin D on cell cycle kinetics the DNA of Chinese hamster and mouse mammary tumor cells cultivated in vitro. Cancer Res 1976;36:3654-8.
110. Goldstein MN, Hamm K, Amrod E. Incorporation of tritiated actinomycin D into drug-sensitive and drug-resistant HeLa cells. Science 1966;151:1555-6.
111. Goldman D, Bowen D, Gewirtz DA. Some considerations in the experimental approach to distinguishing between membrane transport and intracellular disposition of antineoplastic agents, with specific reference to fluorodeoxyuridine, actinomycin D, and methotrexate. Cancer Treat Rep 1981;65 Suppl 3 : 43-56.
112. Wakaki S, Marumo H, Tomioka K, Shimizu G, Kato E, Kamada H, Kudo S, Fujimoto Y. Isolation of new fractions of antitumor mitomycins. Antibiot Chemother 1958;8:228-40.
113. Webb JS, Cosulich DB, Mowat JH, et al. The structures of mitomycin A, B and C and porfiromycin -Part I. J Am Chem Soc 1962;84:3185-7.
114. Webb JS, Cosulich DB, Mowat JH, et al. The structures of mitomycin A, B and C and porfiromycin-Part II. J Am Chem Soc 1962;84: 3187-8.
115. Bachur NR, Gordon SL, Gee RV. A general mechanism for microsomal activation of quinone anticancer agents to free radicals. Cancer Res 1978;38:1745-50.
116. Iyer V, Szybalski W. Mitomycins and porfiromycin : chemical mechanisms of activation and cross-linking of DNA. Science 1961;145:55-8.
117. Lown JW. The molecular mechanism of antitumor action of the mitomycins. In : Carter SK, Crooke ST, eds. Mitomycin C : current status and new developments. New York: Academic Press, 1979.
118. Tomatz M, Mercado CM, Olson J, Chatterjee N. The mode of interaction of mitomycin C with deoxyribonucleic acid and other polynucleotides in vitro. Biochemistry 1974;13:4878-87.
119. Hashimoto Y, Shudo K, Okamoto T. Structures of modified nucleotides isolated from calf thymus DNA alkylated with reductively activated mitomycin C. Tetrahedron Lett 1982;23:677.
120. Kennedy KA, Rochwell S, Sartorelli AC. Preferential activation of mitomycin C to cytotoxic metabolites by hypoxic tumor cells. Cancer Res 1980;40:2356-60.
121. Haskell CM. Drugs used in cancer chemotherapy. In : Haskell CM, ed. Cancer treatment. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985:43-106.
122. Crooke ST, Bradner WT. Mitomycin C : a review. Cancer Treat Rev 1976;3:121-39.

123. Reich SD. Clinical pharmacology of mitomycin C. In : Carter SK, Crooke ST, eds. Mitomycin C : current status and new developments. New York: Academic Press, 1979 : 243.
124. Carter SK, Crooke ST. Mitomycin C : current status and new developments. New York: Academic Press, 1979.
125. Symposium. Mitomycin C in clinical oncology. Tokyo: Kyowa Hakko Kogyo, 1981.
126. Beatson GT. On The treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma : suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896;2:104-62.
127. Naame O. Cancer et opotherapie (cancer and glandular therapy). Gazd Hop (Paris) 1921;1:667-72.
128. Engel D. Experimentelle studien uber die beeinflussung des tumor wachstum mit abbauprodukten (Abderhal-denschen Optonen) von endokrinen driisen bei maissen. Z Krebsforsch 1922;19:339-80.
129. Cummings W. The endocrine VS surgery in the treatment of cancer. Clin Med (Chicago) 1924;31:693-6.
130. Cummings W. The endocrine evolution and therapy of cancer. Cancer 1925;2:143-7.
131. Lacassagne A. Apparition de cancers de la mammelle chez la souris male soumise a des injections de folliculine. Compt Rendu Acad Sci (Paris) 1932; 195:630-2.
132. Nathanson JT, Andervont HB. Effect of testosterone propionate on development and growth of mammary carcinoma in female mice. Proc Soc Biol NY 1939;40:421-2.
133. Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injections serum phosphates in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1:293-7.
134. Kelly RM, Baker WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. N Eng J Med 1961; 264: 216-22
135. Dougherty TF, White A. Effect of pituitary adrenotropic hormone on lymphoid tissue. Proc Soc Exp Biol Med 1943;53:132-3.
136. Heilman FR, Kendall EC. The influence of 11-dehydro-17-hydroxycorti-costerone (compound E) on the growth of a malignant tumor in the mouse. Endocrinology 1944;34:416-20.
137. Pearson OH, Eliel LP, Rawson RW, Dobriner K, Rhoads C. ACTH and cortisone induced regression of lymphoid tumors in man. Cancer 1949;2:943-5.
138. Pearson OH, Eliel LP, Talbot TR. The use of ACTH and cortisone in neoplastic disease. Bull NY Acad Med 1950;26:235-9.
139. Stickney JM, Heck FJ, Watkins CH. Cortisone and ACTH in the management of leukemia and lymphoblastoma. Mayo Clin Proc 1950;25:488-9.
140. Lupulescu A. Hormones and carcinogenesis. New York: Praeger Publishers, 1983.
141. Ghanadian R. The endocrinology of prostate tumours. Lancaster : MTP Press, 1982.
142. Fischer DS. Chemotherapy : an introduction. In : Fischer DS, Marsh JC, eds. Cancer therapy. Boston: GK Hall Medical Publishers, 1982:205-49.
143. McGuire WL. Steroid receptors in human breast cancer. Cancer Res 1978;38:4289-91.
144. Chan L, O'Malley RW. Steroid hormone action : recent advances. Ann Intern Med-Part I. 1978;89:694-701.
145. Lippman ME, Yarbrow GK, Leventhal BG. Clinical implications of glucocorticoid receptors in human leukemia. Cancer Res 1978;38:4251-6.
146. Lippman ME, Eil C. Steroid therapy of cancer. In : Chabner BA, ed. Pharmacologic principles of cancer treatment. Philadelphia, WB Saunders, 1982;132-82.
147. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. Nature 1965;205:698-9.
148. Rosenberg B, Van Camp L, Grimley EB, Thomson AJ. The inhibition of growth or cell division in *Escherichia coli* by different ionic species of platinum (IV) complexes. J. Biol Chem 1967;242:1347-52.
149. Rosenberg B, Van Camp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds : a new class of potent antitumor agents. Nature 1969;222:385-6.
150. Kociba RJ, Sleight SD, Rosenberg B. Inhibition of Dunning ascitic leukemia and Walker 256 carcinosarcoma with cis-diamminedichloroplatinum (NSC 119875). Cancer Chemother Rep 1970;54:325-8.
151. Howle JA, Gale GR. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) : persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in vivo. Biochem Pharmacol 1970;19:2757-62.
152. Rosenberg B. Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy. Naturwissenschaften 1973;60:399-406.
153. Hill JM, Loeb E, MacLellan A, et al. Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. Cancer Chemother Rep 1975;59:647-59.
154. Zwellung LA, Kohn KW. Mechanism of action of cis-dichlorodiammineplatinum (II). Cancer Treat Rep 1979;63:1439-44.
155. Scovell WM, O'Connor T. Interaction of aquated cis-[(NH₃)₂ Pt^{II}] with nucleic acid constituents. I. Ribonucleosides. J Am Chem Soc 1977;99:120-6.

156. Filipski J, Kohn KW, Bonner WM. The nature of inactivating lesions produced by platinum (II) complexes in phage DNA. *Chem-Biol Interact* 1980;32:321-30.
157. Filipski J, Kohn KW, Prather R, Bonner WM. Thiourea reverse crosslinks and restores biological activity in DNA treated with dichloro-diamminoplatinum (II). *Science* 1979;204:181-3.
158. Burchenal JH, Kalaher K, Dew K, Lokys L, Gale G. Studies of cross-resistance, synergistic combination and blocking activity of platinum derivatives. *Biochimie* 1978;60:961-5.
159. Drewinko B, Barlogie B. Survival and cycle-progression delay of human lymphoma cells in vitro exposed to VP16-213. *Cancer Treat Rep* 1976;60:1295-306.
160. Fravel HNA, Roberts JJ. G₁ phase Chinese hamster V79-379A cells are inherently more sensitive to platinum bound to their DNA than mid S phase or asynchronously treated cells. *Biochem Pharmacol* 1979;28:1575-80.
161. Zwelling LA, Kohn KW, Ross WE, Ewig RAG, Anderson T. Kinetics of formation and disappearance of a DNA cross-linking effect in mouse leukemia L 1210 cells treated with cis-and trans-diaminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1978;38:1762-8.
162. Munchausen LL, Kahn RO. Biologic and chemical effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) on DNA. *Cancer Chemother Rep* 1975;59:643-6.
163. Cohen GL, Bauer WR, Barton JK, Lippard SJ. Binding of cis-and trans-dichlorodiammineplatinum (II) to DNA : evidence for unwinding and shortening of the double helix. *Science* 1979;203:1014-6.
164. Roberts JJ, Fravel HNA. Repair of cis-platinum (II) diamine dichloride-induced DNA damage and cell sensitivity. In : Prestayko AW, Crooke ST, Carter SK, eds. *Cisplatin*. New York: Academic Press, 1980.
165. Meyn RE, Jenkins SF, Thompson LH. Defective removal of DNA crosslinks in a repair-deficient mutant of Chinese hamster cells. *Cancer Res* 1982;42:3106-10.
166. Borch RF, Bodenner DL, Katz JC. Diethylthiocarbamate and cis-platinum toxicity. In : Hacker MP, Douple EB, Krakoff IH, eds. *Platinum coordination complexes in cancer therapy*. Boston: Martinus Nijhoff, 1984:154-64.
167. Kidd JG. Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. *J Exp Med* 1953;98:565-81.
168. Broome JD. Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. I. Properties of the L-asparaginase of guinea pig serum in relation to those of the antilymphoma substance. *J Exp Med* 1963;118:99-120.
169. Hill JM, Loeb E, MacLellan A, et al. Response to highly purified L-asparaginase during therapy of acute leukemia. *Cancer Res* 1969;29:1574.
170. Capizzi RL, Bertino JR, Handschumacher RE. L-asparaginase. *Ann Rev Med* 1970;21:433.
171. Cooney DA, Rosenbluth RJ. Enzymes as therapeutic agents. *Adv Pharmacol Chemother* 1975;12:185.
172. Holcenberg JS, Roberts J. Enzymes as drugs. *Ann Rev Pharmacol* 1977;17:97.
173. Broome JD. L-Asparaginase : discovery and development as a tumor-inhibitory agent. *Cancer Treat Rep* 1981;65 Suppl 4:111-4.
174. Capizzi RL, Handschumacher RE. Asparaginase. In : Holland JF, Frei E III, eds. *Cancer medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982:920-32.
175. Onama T, Holland JF, Meyer P. *Erwinia carotovora* asparaginase in patients with prior anaphylaxis to asparaginase from *E. coli*. *Cancer* 1972;30:376-81.
176. Hrushesky WJ, Slavik M, Penta J, et al. The "other" asparaginase. *Med Pediatr Oncol* 1976;2:441-2.
177. Bollag W. The tumor-inhibitory effects of the methylhydrazine derivative Ro 4-6467/1 (NSC-77213). *Cancer Chemother Rep* 1963;33:1-4.
178. Weinkam RJ, Shiba DA. Metabolic activation of procarbazine. *Life Sci* 1978;22:937-45.
179. Reed DJ. Procarbazine. In : Sartorelli AC, Johns DG, eds. *Antineoplastic and immunosuppressive agents*. Berlin: Springer-Verlag, 1975.
180. McEvoy GK. *American Hospital Formulary Service : Drug Information 86*. Bethesda, American Society of Hospital Pharmacists Inc, 1986.
181. Martz F, Straw JA. Treatment with o, p-DDD (mitotane) decreased cytochrome P-450, heme, and microsomal protein content in the dog adrenal cortex in vivo. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976;13:83-92.
182. Wortsman J, Soler NG. Mitotane-spirolactone antagonism in Cushing's syndrome. *JAMA* 1977; 238:2527-9.
183. Rosenthal F, Wislicki L, Kollek L. Über die Beziehungen von schwersten Blutgiften zu Abbauprodukten des Eiweisses, *Klin Wochenschr* 1928;7:972.
184. Tarnowski GS, Stock CC. Chemotherapy studies on the RC and S790 mouse mammary carcinomas. *Cancer Res* 1985;18:1-45.

185. Stearns B, Losee KA, Berstein J. Hydroxyurea. A new type of potential antitumor agent. *J Med Chem* 1963;6:201.
186. Thurman WG, Bloedow C, Howe CD, et al. A phase I study of hydroxyurea. *Cancer Chemother Rep* 1963;29:103-7.
187. Agrawal KC, Sartorelli AC. α -(N)-Heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones, In : Sartorelli AC, Johns DG, eds. Antineoplastic and immunosuppressive agents. Berlin: Springer-Verlag, 1975: 793-807.
188. Przybyszewski WM, Malec J. Protection against hydroxyurea-induced cytotoxic effects in L5178Y cells by free radical scavengers. *Cancer Lett* 1982;17:223-8.
189. Worzalla JF, Kaima BD, Johnson BM, Ramirez G, Bryan ST. N-Demethylation of the antineoplastic agent hexamethylmelamine by rats and man. *Cancer Res* 1972;33:2810-5.
190. Lake LM, Grunden EE, Johnson BM. Toxicity and antitumor activity of hexamethylmelamine and its N-demethylated metabolites in mice with transplantable tumors. *Cancer Res* 1975;35:2858-63.
191. Ruddy CJ, Connors TA, Nguyen-Hoang-Nam, Do-Cao-Thang, Hoellinger H. In vivo studies with hexamethylmelamine. *Eur J Cancer* 1978;14:713-20.

Drug-Nutrient Interaction

นันทพร นิลวิเศษ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

ในการรักษาผู้ป่วยเมื่อให้ยามากกว่าหนึ่งขนานอาจพบว่า การออกฤทธิ์ของยาขนานหนึ่งไปเกิดผลรบกวนการออกฤทธิ์ของยาอีกขนานหนึ่งได้ เรียกว่าเกิดการรบกวนฤทธิ์ต่อกันระหว่างยากับยา (drug-drug interaction) ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 แบบ คือ การแสดงฤทธิ์ต้านกัน (antagonism) และการแสดงฤทธิ์เสริมกัน (synergism)

การรักษาผู้ป่วยด้วยยาจะได้รับผลดีเมื่อผู้ป่วยได้รับสารอาหารเพียงพอหรือมีภาวะโภชนาการไม่บกพร่อง ปัจจุบันมียาหลายชนิดออกฤทธิ์แทรกแซงที่เป็นผลเสียต่อภาวะโภชนาการของผู้ป่วย ซึ่งกล่าวได้ว่ายาทำให้เกิดภาวะทุโภชนาการ (drug-induced nutritional deficiency state) ขึ้นได้และภาวะทุโภชนาการของผู้ป่วยก็ทำให้การตอบสนองของยาเปลี่ยนไป ดังนั้นความสัมพันธ์ระหว่างยากับสารอาหารที่ผู้ป่วยได้รับขณะเจ็บป่วยและระยะพักฟื้นมีความสำคัญต่อการรักษา เนื่องจากการรบกวนฤทธิ์ต่อกันระหว่างยากับสารอาหาร

กลไกในการที่ยาอาจทำให้เกิดการรบกวนกับภาวะโภชนาการ

ยาอาจทำให้มีการเปลี่ยนแปลงต่อกระบวนการต่าง ๆ ต่อไปนี้

- การรับรส
- ความอยากอาหาร
- การเคลื่อนไหวของลำไส้

- การดูดซึมและเมตาบอลิซึมของสารอาหาร
- การขับถ่ายสารอาหาร

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นอาจรบกวนการได้รับสารอาหารจนเป็นผลเสียต่อสุขภาพ และต่อผลของการรักษาโรค ทำนองเดียวกันอาหารที่บริโภคเข้าไปบางอย่างทำให้มีการเปลี่ยนแปลงการตอบสนองต่อยา ซึ่งก่อให้เกิดผลแทรกซ้อนในการรักษาได้

ภาวะทุโภชนาการส่วนใหญ่มักจะเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ เนื่องจากการได้รับยาดิตต่อกันเป็นเวลานาน ตัวอย่างเช่น การรับประทานยาระงับชักติดต่อกันนาน ๆ ทำให้ร่างกายเกิดภาวะขาดโฟเลต ภาวะกระดูกนุ่ม (osteomalacia) และ rickets ; การรับประทานยากุมกำเนิดเป็นเวลานานหลาย ๆ ปี อาจทำให้เกิด megaloblastic anemia ; การรับประทานยา cholestyramine resin นาน ๆ เป็นสาเหตุให้ขาดวิตามินที่ละลายได้ในไขมัน ; การใช้ยา glucocorticoids เป็นเวลานานทำให้เกิดการขาดแคลเซียมและฟอสฟอรัสอย่างรุนแรงซึ่งเป็นเหตุให้เกิดภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ; การรับประทานยาขับปัสสาวะ โดยเฉพาะกลุ่ม thiazides อาจทำให้เกิดภาวะการขาดโปแตสเซียม

หลักทั่วไปคือควรหลีกเลี่ยงการให้ยาเป็นระยะเวลายาวนานโดยไม่จำเป็น ควรมีการหยุดยาเป็นช่วงสั้น ๆ เพื่อหลีกเลี่ยงการขาดสารอาหารที่สำคัญ ๆ ซึ่งทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนขึ้นได้

ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยากับอาหาร

ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยากับอาหารในร่างกาย อาจเกิดขึ้นได้ตั้งแต่ก่อนการดูดซึมของยาและ/หรือ ของอาหาร เวลาของการรับประทานยากับเวลาของ อาหารที่บริโภคก็มีข้อควรคำนึงถึงผลที่จะได้รับอยู่ หลายประการ ยารับประทานที่ต้องการให้ระดับของ ยาในพลาสมาขึ้นสูงถึงระดับที่ให้ผลในการรักษาได้ อย่างรวดเร็ว นั่นคือต้องให้มีการดูดซึมยาเข้าไป เร็ว จึงควรจะให้รับประทานยาขณะท้องว่าง แต่ยา รับประทานจำนวนไม่น้อยมีผลทำให้เกิดการระคาย กระเพาะอาหาร เช่น aspirin จะต้องให้รับประทาน หลังอาหารหรือพร้อมกับอาหาร เพื่อบรรเทาอาการ ระคาย ยาบางอย่างถูกทำลายในสภาวะเป็นกรดมาก ขึ้นของกระเพาะอาหาร จำเป็นต้องให้รับประทาน เมื่อกระเพาะอาหารยังไม่ถูกกระตุ้นด้วยสารอาหาร ให้มีการหลั่งกรดออกมา จึงให้รับประทานยาครึ่ง ชั่วโมงก่อนการรับประทานอาหาร และด้วยเหตุผล เดียวกันนี้ไม่ควรให้รับประทานยาที่ถูกทำลายโดย กรดพร้อมกับน้ำผลไม้หรือเครื่องดื่มที่มี pH เป็น กรด ควรให้รับประทานยากับน้ำสะอาด

ยาที่ให้รับประทานก่อนการบริโภคอาหาร ประมาณครึ่งชั่วโมงหรือรับประทานขณะท้องว่างมี อาทิเช่น ampicillin, cloxacillin, erythromycin, lincomycin, methacycline, penicillamine, tetracyclines (ยกเว้น doxycycline)

ยาที่ให้รับประทานหลังอาหารทันทีหรือ ให้พร้อมกับอาหารได้แก่ acetylsalicylic acid (aspirin), aminophylline, chlorpromazine, diphenylhydantoin, hydrochlorothiazide, indomethacin, iron, mefenamic acid, metronidazole, nitrofurantoin, prednisolone, prednisone, Rauwolfia and its alkaloids (reserpine), salicylazosulfapyridine, tolbutamide, triamterene, trihexyphenidyl

ผู้ป่วยที่ได้รับยาเป็นเวลายาวนานหรือแม้ระยะ เวลาที่ได้รับไม่นานนักแต่ได้รับขนาดสูง ๆ ก็ทำให้เกิดผลที่ไม่พึงประสงค์ต่อความอยากอาหารได้ เนื่องจากยาที่ให้ผลต่อการรับรส ยาที่ทำให้การรับรส

เสียไปจะโดยทำให้ความไวของการรับรสน้อยลง (hypogeusesthesia) หรือทำให้ความรู้สึกของการ รับรสผิดไป (dysgeusia) ได้แก่ griseofulvin, clofibrate, lincomycin, penicillamine และ cholestyramine เป็นต้น หรือยาปฏิชีวนะ streptomycin ทำให้รู้สึกมีรสเฝื่อนของโลหะค้างอยู่ใน ปาก และยาด้านฮีสตามีนมีผลทำให้ปากคอแห้ง อาการเหล่านี้ทำให้การรับรสของอาหารผิดไป เป็น ผลให้ความอยากอาหารลดลงได้

ยาที่มีผลต่อความอยากอาหาร

1. ยาลดความอยากอาหาร นิยมใช้เป็นยารักษา ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากกว่าปกติ เช่น amphetamine และอนูพันธ์ เมื่อให้ยาต่อเนื่องกันจะให้ผลลดความ อยากอาหารแต่มีผลร้ายคือการติดยา ยาในกลุ่มนี้ยัง มีผลกระตุ้นระบบประสาทกลาง ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์ นอนไม่หลับ ชีพจรเต้นเร็วและ ความดันเลือดสูง ภายหลังได้มีการใช้ยา fenfluramine และ mazindol ซึ่งก็ให้ผลแทรกแซงได้เช่นเดียวกัน

Digoxin เป็นยารักษาโรคหัวใจซึ่งต้องให้ เป็นเวลานาน ยามักทำให้ความอยากอาหารลดลงและ ผลที่ตามมาคือน้ำหนักตัวลดลง เมื่อน้ำหนักตัวลด ต้องเปลี่ยนขนาดของยาที่ให้ มิฉะนั้นจะเกิดอาการ พิษจากยาได้

ยาระงับปวดบางชนิดให้ผลลดความอยาก อาหารได้ โดยยาทำให้มีอาการไม่สบายในท้อง เนื่อง จากยาระคายทางเดินอาหาร

การรับประทานยาที่ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ เช่น ยาด้านมะเร็ง ก็ทำให้ความอยากอาหารลดลง อาหารที่มีกากและเส้นใยมาก เช่น รำข้าวและเมล็ด ผักกาดน้ำ (psyllium seed) ทำให้รู้สึกอึดอัด ไม่สบายในท้อง ก็ลดความอยากอาหารได้เช่นกัน

อาการท้องผูกเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้ความ อยากอาหารในผู้สูงอายุลดลงซึ่งควรให้ milk of magnesia แก่ไขอาการท้องผูก

2. ยาเพิ่มความอยากอาหาร มียาหลายประเภทที่ ให้ผลเพิ่มความอยากอาหาร เช่น ยาลดน้ำตาลใน

เลือกกลุ่ม sulfonylureas ได้แก่ tolbutamide และ chlorpropamide ยาเหล่านี้กระตุ้นการหลั่ง insulin ส่วนยา cyproheptadine ซึ่งเป็น serotonin antagonist มีผลลดน้ำตาลในเลือดด้วย และเพิ่มความอยากอาหาร ยาอื่น ๆ ที่มีผลเพิ่มความอยากอาหารมีเช่น phenothiazines, benzodiazepines และ corticosteroids

เนื่องจากคุณลักษณะการดูดซึมของยาและของสารอาหารมีความแตกต่างกันหลายประการ เช่น การละลายในไขมัน อัตราการแตกตัว วิธีซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ตำแหน่งที่มีการดูดซึม การเคลื่อนไหวของกระเพาะอาหาร ดังนั้นจึงมียาเป็นจำนวนมากไม่น้อยที่สามารถทำให้การดูดซึมของสารอาหารเปลี่ยนแปลงได้

กลไกการรบกวนการดูดซึมของสารอาหารโดยยา

กลไกที่ยาไปรบกวนหรือทำให้การดูดซึมของสารอาหารผิดปกติไป แบ่งได้เป็น 2 ลักษณะคือ

1. การเปลี่ยนแปลงภายในช่องของลำไส้ (intestinal lumen)

2. การเปลี่ยนแปลงที่ผนังของลำไส้ (intestinal wall)

1. กลไกที่ยารบกวนการดูดซึมของสารอาหารที่เกิดภายในช่องของลำไส้ ยาหลายชนิดทำให้ความสามารถในการละลายของสารอาหารลดน้อยลง โดยทำให้เกิดการตกตะกอนของสารอาหารในช่องของลำไส้ สารอาหารจึงดูดซึมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ไม่ได้ ตัวอย่างเช่น ยาลดกรดพวกอลูมิเนียมและแคลเซียม ยับยั้งการดูดซึมของฟอสฟอรัสโดยเปลี่ยนให้เป็นเกลือฟอสเฟตที่ไม่ละลายน้ำดังในช่องของลำไส้ ยาลดกรดทุกชนิดทำให้ความเป็นกรดของกระเพาะอาหารลดน้อยลง จึงเพิ่มการทำลาย thiamine จากอาหาร และยังเปลี่ยนเหล็กในรูปเฟอร์รัสที่ถูกดูดซึมได้ดีให้เป็นรูปเฟอร์ริกซึ่งถูกดูดซึมได้น้อยมาก

วิตามินซีที่แนะนำให้กินขนาดสูง (500 มิลลิกรัม ถึง 10 กรัม ต่อวัน) เพื่อป้องกันโรคระบบทางเดินหายใจนั้นเป็นขนาดสูงเกินความสามารถในการดูดซึมของลำไส้ จึงเป็นเหตุให้เกิด osmotic diarrhea ขึ้น และเคยมีรายงานว่าจำนวนวิตามินซีที่สูงมาก ๆ

จะทำลาย cobalamine (วิตามินบี 12) จากอาหาร ซึ่งมีการแสดงของการขาด cobalamine ให้เห็นโดยมีเม็ดเลือดขาวผิดปกติ (polymorphonuclear hypersegmentation)

ยาปฏิชีวนะเช่น neomycin และ kanamycin จะตกตะกอนกับกรดน้ำดีและตะกอนไม่ละลาย ทำให้การดูดซึมของอาหารไขมันและวิตามินที่ละลายได้ในไขมันบกพร่องไป

สารพวก cholestyramine กีดกตะกอนกับกรดน้ำดีได้เช่นเดียวกับยาปฏิชีวนะ ผลตามมามีการยับยั้งการดูดซึมของแคลเซียมและแมกนีเซียม ซึ่งสารเหล่านี้จะรวมกับไขมันในช่องของลำไส้ เกิดเป็นสารคล้ายสบู่ที่ไม่ละลาย ร่างกายจึงแสดงอาการขาดธาตุแคลเซียมและแมกนีเซียมขึ้นได้ cholestyramine ยังรวมตัวกับกรดโฟลิกและวิตามินบี 12 ทำให้การดูดซึมของสารทั้งสองเสียไป และยังสามารถยับยั้งการดูดซึมของเหล็กได้เช่นเดียวกัน

ในผู้สูงอายุมักใช้ยาระบายพวก mineral oil เป็นประจำ น้ำมันเหล่านี้จะละลายสารอาหารที่ละลายได้ในไขมันไว้และขับออกทางทวารหนัก ไม่มีการดูดซึมทำให้ร่างกายเกิดการขาดวิตามินดี เป็นเหตุให้เกิดกระดูกนุ่มและ rickets ได้ ส่วน phenolphthalein ซึ่งเป็นยาถ่ายที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ทำให้การเคลื่อนไหวของลำไส้เพิ่มขึ้นและเกิด secretory diarrhea เมื่อได้รับเป็นประจำอาจเกิดการขาดวิตามินดีและแคลเซียม ทั้งมีการลดลงของโปแตสเซียมด้วย

2. กลไกที่ยาเปลี่ยนแปลงการดูดซึมของสารอาหารที่ผนังของลำไส้ มียาจำนวนมากที่ทำอันตรายต่อเยื่อเมือกของลำไส้หรือยับยั้งกลไกการส่งสารอาหารผ่านผนังลำไส้ซึ่งอยู่ในกระบวนการของการดูดซึมด้วย เช่น colchicine รบกวนการดูดซึมของอาหารไขมันทำให้เพิ่มปริมาณขับถ่ายไขมัน โปแตสเซียมและไนโตรเจนทางอุจจาระ และยับยั้งการดูดซึมของ cobalamine; methotrexate และยาต้านมะเร็งอื่น ๆ เช่น cyclophosphamide มีผลยับยั้งการซึมผ่านเยื่อเมือก บางรายเกิดแผลขึ้นที่ชั้น

ตารางที่ 1 กลไกที่ยายับยั้งการดูดซึมของสารอาหาร

กลไก	ยา	สารอาหาร
ลดการละลาย	antacids	iron
	aluminium and calcium	phosphate
	tetracycline	calcium, magnesium, iron, zinc
การทำลายสารอาหาร	antacids	thiamine
ตัวทำละลายที่ไม่ถูกดูดซึม	mineral oil	fat-soluble vitamins (A, D, E, K)
ตกตะกอนกับกรดน้ำดี	cholestyramine, kanamycin, neomycin	fats, fat-soluble vitamins
การเปลี่ยนแปลงที่เยื่อเมือก	colchicine, neomycin	cations, fat-soluble vitamins, B12
	p-aminosalicylic acid	cobalamine, fat
	anticonvulsants	folic acid

เยื่อเมือกทำหน้าที่การดูดซึมของลำไส้เสียไป และทำให้สูญเสียเอนไซม์พวก disaccharidases ดังนั้นการดูดซึมสารอาหารพวกคาร์โบไฮเดรตจึงผิดปกติไป รวมทั้งอาหารพวกไขมัน วิตามินที่ละลายในไขมัน กรดโฟลิกและวิตามินบี 12 ; ยาด้านวัณโรค p-aminosalicylic acid (PAS) ยับยั้งกระบวนการดูดซึมผ่านผนังลำไส้เล็กทำให้เกิด steatorrhea และยับยั้งการดูดซึม cobalamine เนื่องจากทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่เยื่อเมือกของผนังลำไส้ ยาระงับชักเช่น phenobarbital, diphenylhydantoin ยับยั้งการสังเคราะห์ทั้งวิตามินดีและ calcium-transporting protein ใน enterocyte ที่ลำไส้เล็ก และกลไกบางอย่างทำให้การดูดซึมของกรดโฟลิกที่ลำไส้ถูกขัดขวางด้วย ; actinomycin D และ mitramycin ยับยั้งการสังเคราะห์ calcium-transporting protein ที่เซลล์เยื่อเมือกของลำไส้

ยาที่มีผลยับยั้งการดูดซึมสารอาหารผ่านผนังลำไส้เหล่านี้มีความสำคัญต่อผลการรักษา จัดเป็นยาที่ก่อให้เกิดภาวะทุโภชนาการ (ตารางที่ 1)

กลไกการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของสารอาหารโดยยา
กลไกที่ยารบกวนภาวะโภชนาการได้อย่างสำคัญอีกประการหนึ่งคือยาสามารถเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของสารอาหาร ซึ่งส่วนใหญ่เกิดเมื่อได้รับยาดัดต่อกันเป็นเวลานาน ตัวอย่างเช่น อัลทอซอล ยาระงับชัก (phenytoin, barbiturates) เมื่อได้รับยาดัดต่อกันนาน ๆ ยากจะไปเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ในเซลล์ตับ (hepatic microsomal enzyme) ทำให้อัตราการเปลี่ยนแปลงยาและวิตามินดีเพิ่มขึ้น ปรากฏการณ์นี้อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยาระงับชักเป็นเวลานาน ทำให้ระดับของกรดโฟลิกในซีรัมและในเม็ดเลือดแดงต่ำลง

เอธานอลทำให้ขนาดสูง ๆ ในคนที่ไม่ได้รับ อัลกอฮอล์เป็นประจำจะยับยั้งเอนไซม์ในเซลล์ตับ อัตราการเปลี่ยนแปลงยาจะลดลงจนเกิดพิษจากยาได้ เช่นการเกิดพิษจาก barbiturates เมื่อรับประทาน ร่วมกับอัลกอฮอล์ ส่วนยาบางประเภท เช่น disulfiram, metronidazole, chlorpropamide จะขัดขวาง ปฏิกริยา oxidation ของอัลกอฮอล์ ถ้าดื่มอัลกอฮอล์ เมื่อร่างกายยังมีระดับยาเหล่านี้อยู่มากพอจะเกิดการ คั่งของอะเซตัลดีไฮด์ ทำให้มีอาการคลื่นไส้อย่าง รุนแรงและหน้าตาแดง

ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยากับสารอาหารที่สำคัญ อีกประการคือ ยาที่ยับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (MAOI) ซึ่งใช้เป็นยาด้านอาการซึมเศร้า และลด ความดันเลือดสูง ขณะที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา เหล่านี้จะต้องหลีกเลี่ยงอาหารที่มีสารพวกโมโนเอมีน เช่น tyramine สูง เพราะจะทำให้เกิดการคั่งของ tyramine ในเลือด ทำให้เกิดความดันเลือดสูงขึ้น อย่างรุนแรงจนอาจเป็นอันตรายต่อชีวิตได้

ยากุมกำเนิดชนิดรับประทานประกอบด้วย ethinyl estradiol และ progestin ทำให้ระดับ โคลเอสเตอรอล และ ไตรกลีเซอไรด์ ในพลาสมา สูงขึ้น ceruloplasmin และทองแดงในเลือดไหลเวียน เพิ่มขึ้น ส่วนระดับสังกะสีในพลาสมาลดลง วิตามินซี ในเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือดก็ลดลง เมตาบอลิซึม ของวิตามินบี 6 เปลี่ยนแปลงไป ทำให้การเปลี่ยน tryptophan เป็น niacin ซึ่งอาศัยวิตามินบี 6 ลดลง หญิงที่ได้รับยากุมกำเนิดจึงมีการขับ kynurenine ออกทางปัสสาวะมากเมื่อรับประทานอาหารที่มี tryptophan สูง ดังนั้นจึงควรแนะนำให้หญิงที่กินยา กุมกำเนิดได้รับวิตามินบี 6 อย่างเพียงพอด้วย

ยาด้านโรค isoniazid จะทำปฏิกริยากับ วิตามินบี 6 เกิดเป็น isoniazid pyridoxine hydrazone หากร่างกายขาดวิตามินบี 6 จะทำให้เกิดความผิดปกติต่อระบบประสาทเคลื่อนไหวและ ประสาทรับความรู้สึกส่วนปลาย โดยมักมักเกิดกับ ผู้ที่เป็น "slow acetylators" ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลง

isoniazid โดยวิธี acetylation ในตับด้วยอัตราที่ต่ำ จึงต้องให้วิตามินบี 6 ร่วมด้วยในขนาดมากพอ

ผู้ป่วย Parkinson's disease ที่กำลังได้รับ L-dopa อยู่ ไม่ควรให้วิตามินบี 6 หรือให้ได้รับ ปริมาณน้อย ๆ จากอาหารเพียงวันละไม่เกิน 2 มก. ทั้งนี้เพราะวิตามินบี 6 จำนวนมากจะไปเร่งปฏิกริยา ในการเปลี่ยน L-dopa เป็น dopamine ที่เกิด ขึ้นนอกสมอง (dopamine ผ่านเยื่อกั้นระหว่างเลือด กับสมองเข้าไปไม่ได้) ทำให้ L-dopa เข้าสู่สมองได้ น้อยจึงให้ผลการรักษาไม่ดีพอ

Methotrexate เป็นยาด้านกรดฟอลิก มีประโยชน์ ในการรักษามะเร็งของเม็ดเลือดขาวและมะเร็งชนิด อื่น ๆ รวมทั้งโรค psoriasis ยาจับกับเอนไซม์ dihydrofolate reductase ทำให้การสร้าง tetrahydrofolate ลดลงและมีการขับถ่ายของ folate ออก ทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น ถ้าได้รับยา methotrexate ต่อไปเรื่อย ๆ จะมีการทำลายเซลล์ของตับและเกิด fibrosis ขึ้น

กลไกการเปลี่ยนแปลงการขับถ่ายของสารอาหารโดยยา

มีหลายชนิดที่มีผลต่อหน้าที่ของไต ยาขับ ปัสสาวะพวก furosemide และ ethacrynic acid ยับยั้งการดูดกลับของแคลเซียมที่ท่อไต เป็นการเพิ่ม การขับถ่ายแคลเซียมทางปัสสาวะ ส่วนยาขับปัสสาวะ พวก thiazides กระตุ้นให้มีการดูดกลับของแคลเซียม ที่ท่อไตและอาจเกิดภาวะแคลเซียมในเลือดสูง ยา เหล่านี้มีผลต่อการขับถ่ายของแมกนีเซียมด้วยเช่นกัน digoxin และ cardiac glycosides ขนานอื่น ๆ มีผล เพิ่มการขับถ่ายแคลเซียมและแมกนีเซียมออกทางไต ดังนั้นถ้าใช้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยาขับปัสสาวะพวก furosemide และ ethacrynic acid จะทำให้ขาด แคลเซียมและแมกนีเซียมมากขึ้น salicylates และ indomethacin เพิ่มการขับถ่ายของวิตามินซีทางไต โดยการยับยั้ง tissue uptake ทำให้ทั้งพลาสมาและ เม็ดเลือดขาวมีระดับของวิตามินซีต่ำ

ยาที่ทำให้การขับถ่ายของสารอาหารเปลี่ยนไปนั้นยังมีข้อมูลไม่มากพอ แต่การรักษาโรคควรให้ยาในระยะสั้น จะให้ยาในระยะยาวก็ต่อเมื่อมีความ

จำเป็นจริง ๆ เพราะยาทำให้มีการเปลี่ยนแปลงภาวะโภชนาการได้ ยาประเภทต่าง ๆ ที่มีผลรบกวนภาวะโภชนาการแสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ยาประเภทต่าง ๆ ที่อาจมีผลรบกวนภาวะโภชนาการ

ประเภทของยา	ผล
Alcohol	เพิ่มการขับถ่ายแมกนีเซียม ทำให้การดูดซึมกรดโฟลิกและวิตามินบี 12 ลดลง
Analgesics	รบกวนทางเดินอาหาร
Anorexiant	กดการเจริญเติบโตในเด็ก
Antacids	นอนไม่หลับ, ความดันเลือดสูง, ปากแห้ง, ท้องผูก ทำลาย thiamine อาจทำให้เกิดภาวะขาด thiamine เมื่อใช้ติดต่อกันนาน ๆ
Anticonvulsants	รบกวนทางเดินอาหาร อาจทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินบี 12 เมื่อให้ขนาดสูง ๆ รบกวนการใช้กรดโฟลิก, วิตามินบี 12 และ D-xylose
Antidepressants	เพิ่มความอยากอาหาร, น้ำหนักตัวเพิ่ม
Anti-infectives	ลดการใช้กรดโฟลิก ลดการดูดซึมของวิตามินบี 12, แคลเซียม, แมกนีเซียม ลดการสังเคราะห์วิตามินเค โดยแบคทีเรียในลำไส้
Antineoplastics	รบกวนทางเดินอาหาร, เบื่ออาหาร
Autonomics	ลดการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหาร, ลดการดูดซึมของสารอาหาร
Cathartics	เพิ่มการสูญเสียโปแตสเซียมและแคลเซียม ลดการดูดซึมของไขมัน
Chelating agents	ลดการดูดซึมของโลหะ
Corticosteroids	ลด glucose tolerance ลดโปรตีนของกล้ามเนื้อ ลดการดูดซึมของแคลเซียมและเหล็ก เพิ่มไขมันในตับ เพิ่มระดับโซเดียมในเลือด
Diuretics	ลดระดับโปแตสเซียมและแมกนีเซียมในเลือด เพิ่มการขับถ่ายทางปัสสาวะของ thiamine, แคลเซียม และวิตามินบี 6

ตารางที่ 2 (ต่อ)

ประเภทของยา	ผล
Hypocholesterolemics	การดูดซึมของวิตามินบี 12, เหล็ก, น้ำตาล, เกลิอแร้, carotene ลดลง
Oral contraceptives	เพิ่มระดับไขมันในเลือด เพิ่มการดูดซึมเหล็กจากลำไส้ เพิ่มการใช้วิตามินบี 6 อาจทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินนี้ รบกวนการดูดซึมและการใช้กรดโฟลิก
Potassium chloride	ลดการดูดซึมวิตามินบี 12
Sedative-hypnotics	รบกวนทางเดินอาหาร อาจทำให้เกิดภาวะขาดวิตามินต่าง ๆ
Surfactants	รบกวนการดูดซึมสารอาหาร
Tranquilizers	กระตุ้นความอยากอาหาร เพิ่มระดับโคเลสเตอรอลในเลือด

บรรณานุกรม

1. Taylor KB, Anthony LE, eds. Clinical nutrition. New York : McGraw Hill, 1983.
2. Grills NJ, Bosscher M, eds. Manual of nutrition and diet therapy. New York : Macmillan Publishing, 1981.
3. Overton MH, Lukert BP, eds. Clinical nutrition - a physiologic approach. Chicago : Year Book Medical Publishers, 1977.
4. Report of the ARC/MRC committee. Food and nutrition research. New York : Elsevier Scientific Publishing, 1974.

คอมพิวเตอร์กับเภสัชวิทยา

นิสามณี สัตยาบัน

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

เมื่อประมาณ 4-5 ปีมาแล้ว ผู้เขียนได้มีโอกาสไปศึกษาระดับปริญญาโทยังประเทศสหรัฐอเมริกา วิชาที่จะต้องลงทะเบียนเปิดสอนไม่ครบทำให้นักเรียนต่างชาติซึ่งต้องเรียนเต็มเวลาต้องหาวิชาเลือกอื่นเรียนเพื่อให้ครบตามจำนวนหน่วยกิตที่กำหนด ผู้เขียนได้เลือกเรียนวิชา Data Processing and Programming in BASIC โดยที่ไม่ทราบ่วาวิชานี้เป็นวิชาที่เกี่ยวกับการเขียนโปรแกรมคอมพิวเตอร์โดยใช้ภาษาเบสิก ตอนแรกจึงรู้สึกหนักใจมาก เพราะไม่มีพื้นฐานมาก่อน แต่พอเรียน ๆ ไปก็รู้สึกสนุกดี เพราะมีเพื่อน ๆ ชาวไต้หวันที่มีพื้นฐานทางนี้ให้ความช่วยเหลือแนะนำเป็นอย่างดี

พอจบภาคการศึกษาผู้เขียนมีความสนใจการเขียนโปรแกรมมากถึงกับเลือกเรียนวิชา Applied Computer Languages อีกวิชาหนึ่งในเทอมถัดไป ปรากฏว่าเนื้อหาวิชานี้หนักกว่าวิชาก่อนเป็นอันมาก เพราะวิชานี้เป็นการฝึกคิดและเขียนโปรแกรมที่ยุ่งยากซับซ้อนโดยใช้ภาษา 3 ภาษา คือ BASIC FORTRAN COBOL ผู้เขียนต้องใช้เวลาทดสอบโปรแกรมที่เขียนขึ้นในห้องปฏิบัติการครั้งละนาน ๆ จนบางครั้งต้องอยู่ถึงเที่ยงคืนเพราะ run โปรแกรมไม่ออกโดยหาที่ผิดไม่พบ ทำให้ต้องผจญภัยนานับการ เช่น ปีนรั้วกลับที่หักซึ่งอยู่ใกล้ ๆ campus (เพราะประตูรั้วปิดหมดทุกด้านยกเว้นประตูใหญ่ซึ่งอยู่ห่างจากที่หักมาก) บางวันต้องอดอาหารมือเที่ยงและเย็น บางครั้งก็ต้องปรึกษาปัญหาทางโทรศัพท์

ครั้งละ 2-3 ชั่วโมง เป็นต้น แต่ในที่สุดผู้เขียนก็สามารถผ่านวิชานี้มาได้ด้วยความภาคภูมิใจและประทับใจ เพราะถึงแม้จะมีข้อจ้อจบบุคคลทางด้านนี้ แต่ก็เก่งกว่าเพื่อนร่วมชั้นเรียนชาวพื้นเมือง (ผิวขาว) อีกหลายคนซึ่งมักจะมาขอคำปรึกษาจากเราชาวกระเหรี่ยงไทยและได้หวนอยู่เป็นประจำ (อาจเป็นเพราะพวกนี้ได้ยีนกิตติศัพท์ความเก่งกาจด้านคอมพิวเตอร์ของชาวญี่ปุ่นมามากก็เลยคิดว่าหน้าตาคล้าย ๆ กัน คงจะเก่งเหมือนกันก็เป็นได้!)

จากประสบการณ์ดังกล่าวนี้ ทำให้ข้าพเจ้าคิดว่าคนรุ่นเดียวกับข้าพเจ้าและรุ่นก่อนอีกหลายคนคงจะอยู่ในสภาพเดียวกับข้าพเจ้า คือมีความสามารถในการเรียนรู้วิทยาการทางคอมพิวเตอร์ได้พอควร แต่ต้องใช้เวลาานานกว่าเด็กรุ่นใหม่ ๆ ที่โตขึ้นมาพร้อมกับคอมพิวเตอร์ แต่ข้าพเจ้าก็คิดว่ายังไม่สายเกินไปที่คนอายุรุ่น ๆ เราจะลองทำความรู้จักและสัมผัสกับคอมพิวเตอร์บ้าง ดีกว่าที่จะกลายเป็นคนล้าสมัยตามเด็กไม่ทันในอนาคตทั้งนี้เพราะวิทยาการด้านคอมพิวเตอร์ในเมืองไทยก้าวหน้าขึ้นเป็นอันมากแทบทุกวงการเริ่มหันมาใช้ไมโครคอมพิวเตอร์กัน อาจเป็นเพราะ

มีการเรียนรู้ด้านคอมพิวเตอร์มากขึ้นทั้งที่เรียนตามหลักสูตรในมหาวิทยาลัยและเรียนจากสถาบันต่าง ๆ ที่เปิดอบรม

มีการพัฒนาโปรแกรมหรือ software มากขึ้นทั้งที่สั่งเข้ามาจากต่างประเทศและที่เขียนขึ้น

เองในประเทศ ทำให้ผู้ใช้สามารถใช้ได้ง่ายและสะดวกขึ้น ผู้ที่ไม่มีความรู้ทางด้านคอมพิวเตอร์ก็สามารถใช้ software รุ่นใหม่ ๆ ได้

- ราคาของตัวเครื่องถูกลงกำลังซื้อจึงมีมากขึ้น ดังนั้นงานธุรการต่าง ๆ ตลอดจนงานทางธุรกิจและวิทยาศาสตร์ (ส่วนใหญ่) สามารถนำไปใช้ได้ เพราะโปรแกรมเหล่านี้มีขอบข่ายการใช้งานกว้างขวาง ดังนั้นงานด้านเภสัชวิทยา ซึ่งเป็นวิทยาศาสตร์แขนงหนึ่งก็สามารถนำคอมพิวเตอร์มาช่วยแบ่งเบาภาระได้เช่นกัน โดยอาจนำไปโปรแกรมสำเร็จดังกล่าวมาใช้ และ/หรืออาจคิดเขียนโปรแกรมขึ้นใช้เองก็ได้ขึ้นกับความเหมาะสมในแต่ละกรณี ผู้เขียนจึงมีความปรารถนาที่จะให้พวกเราได้ทบทวนหรือทำความเข้าใจกับความเป็นมาในอดีตและความเป็นไปได้ในอนาคตของคอมพิวเตอร์ พร้อมตัวอย่างการเขียนโปรแกรมใช้งานทางด้านการเรียนการสอนเภสัชวิทยา ซึ่งนักเภสัชวิทยาอาจนำไปใช้หรือเป็นแนวทางในการดัดแปลงให้ตรงกับความต้องการของแต่ละบุคคลได้ ส่วนวิธีการใช้โปรแกรมสำเร็จต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็น Lotus 1-2-3, Dbase III plus, wordstar ฯลฯ จะไม่ขอกล่าวถึงในที่นี้เพราะท่านผู้อ่านบางท่านคงจะมีความรู้อยู่แล้วและอาจศึกษาได้เองจากตำราต่าง ๆ ที่มีขายอยู่ทั่วไป

ประวัติคอมพิวเตอร์กับงานด้านวิทยาศาสตร์

ยุคที่ 1 ของคอมพิวเตอร์เริ่มขึ้นในศตวรรษที่ 18 ซึ่งมีผู้คิดสร้างคอมพิวเตอร์แบบต่าง ๆ ขึ้นมากมาย โดยอาศัยแนวความคิดจากการใช้ลูกคิดตั้งแต่ศตวรรษที่ 4 ก่อนคริสต์กาล คอมพิวเตอร์เหล่านี้มีข้อเสียคือจะต้องตั้งโปรแกรมจากภายนอก คำสั่งส่วนมากจะอยู่ในรูปของเทปกระดาษเจาะรูซึ่งจะถูกอ่านเข้าเครื่องทีละคำสั่ง ทำให้การทำงานของเครื่องช้าไม่ทันใจ ต่อมาจึงได้มีผู้คิดออกแบบคอมพิวเตอร์ที่เก็บคำสั่งไว้ในตัวเองได้ซึ่งเป็นหลักการที่ใช้กันมาจนถึงปัจจุบัน

ยุคที่ 2 เริ่มขึ้นใน ค.ศ. 1954 โดยการ

กำเนิดของมินิคอมพิวเตอร์และภาษาคอมพิวเตอร์หลายภาษาด้วยกัน เช่น FORTRAN, COBOL, APL, BASIC เป็นต้น

ยุคที่ 3 หรือยุค IC เริ่มใน ค.ศ. 1964 โดยการใช้ IC (Chip) แทนทรานซิสเตอร์

ยุคที่ 4 ตั้งต้นราว ค.ศ. 1971-1972 เมื่อมีการนำเทคโนโลยีชนิด large scale integration มาย่อวงจร IC ให้เล็กลงอีกจนสามารถย่อคอมพิวเตอร์เกือบทั้งเครื่องลงไปใน IC ตัวเดียวได้ ซึ่งเรียกรวม ๆ ว่า microprocessor ในยุคนี้มีการนำ microprocessor ไปติดตั้งในอุปกรณ์วิทยาศาสตร์และเครื่องใช้ในบ้านมากมายนับไม่ถ้วน ทั้งยังเริ่มมีไมโครคอมพิวเตอร์ซึ่งมีบทบาททั้งในบ้าน สำนักงาน และในห้องปฏิบัติการวิทยาศาสตร์ด้วย

ยุคที่ 5 นั้นยังมาไม่ถึง แต่ประเทศญี่ปุ่นก็ได้เตรียมการพัฒนาคอมพิวเตอร์สำหรับยุคนี้ไว้แล้ว โดยเน้นการใช้โปรแกรมปัญญาประดิษฐ์ (artificial intelligence) มาช่วยงานของมนุษย์

ส่วนประกอบของคอมพิวเตอร์

ความสามารถในการทำงานของคอมพิวเตอร์ประกอบขึ้นด้วยส่วนสำคัญ 2 ส่วนคือ hardware และ software

Hardware หมายถึงส่วนประกอบของตัวเครื่องทั้งหมด อุปกรณ์เหล่านี้ทำหน้าที่เป็นหน่วยรับข้อมูล (input unit) ได้แก่ หน่วยแป้นพิมพ์ (keyboard unit), หน่วยประมวลผลกลาง (central processing unit) ซึ่งจะมี microprocessor เป็นหน่วยความจำหลัก 2 ชนิด คือ ROM, RAM และหน่วยแสดงผล (output unit) ได้แก่ จอภาพและเครื่องพิมพ์ เป็นต้น

Software หมายถึงส่วนประกอบของคอมพิวเตอร์ที่เป็นคำสั่งหรือชุดของคำสั่งที่ใช้ในการควบคุมการทำงานของคอมพิวเตอร์ หรือจัดการเกี่ยวกับข้อมูล

ได้แก่ โปรแกรมที่สั่งงานคอมพิวเตอร์นั่นเอง ลำพังแต่ hardware เครื่องคอมพิวเตอร์ไม่

ช่วยสั่งงานเสมอ จึงเปรียบ hardware ได้กับเครื่องเล่นแผ่นเสียงหรือเครื่องเล่นเทป หรือวิดีโอเทป ส่วน software เปรียบได้กับแผ่นเสียงหรือเทปคาสเซตหรือเทปวิดีโอ นั่นเอง ดังนั้น software นี้อาจถือเป็น auxiliary storage ซึ่งอาจจะอยู่ในรูปต่าง ๆ ได้หลายแบบเช่น เทปคาสเซต, floppy disk (diskette), hard disk (fixed disk) ซึ่งมักติดตั้งอยู่ในเครื่องเป็นต้น แต่รูปแบบของ software ที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ floppy disk ซึ่งมีอยู่หลายยี่ห้อด้วยกัน

Software อาจแบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ ๆ คือ system software หมายถึงโปรแกรมระบบทำงานซึ่งผู้ผลิตทำขึ้นสำหรับการทำงานของเครื่องโดยตรง และ application software หมายถึงโปรแกรมที่ประยุกต์ใช้กับงานด้านต่าง ๆ เช่น งานสถิติ บัญชี คณิตศาสตร์ วิทยาศาสตร์ ฯลฯ โดยเฉพาะ ตามปกติ software หาซื้อได้ตามร้านจำหน่ายเครื่องคอมพิวเตอร์ทั่วไป หรืออาจเขียนโปรแกรมขึ้นใช้เองก็ได้ซึ่งเปรียบได้กับการซ่อมแซมบ้าน ถ้าเป็นงานง่าย ๆ ก็ทำเองได้ แต่ถ้าเป็นงานที่ยากก็ต้องเรียกช่างมืออาชีพมาซ่อมแซมหมายความว่าเราอาจเขียนโปรแกรมง่าย ๆ ขึ้นไว้ใช้งานเองได้ แต่ถ้าเป็นโปรแกรมที่ยุ่งยากซับซ้อนก็ต้องซื้อโปรแกรมมาใช้หรือจ้างโปรแกรมเมอร์เขียนขึ้น

ในการสร้างโปรแกรม หรือ software นั้นจะต้องทำขึ้นด้วยภาษาคอมพิวเตอร์ ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 3 ระดับใหญ่ ๆ คือ

1. machine language เป็นภาษาของเครื่องโดยตรง คำสั่งที่เขียนในภาษานี้คอมพิวเตอร์จะรับรู้ได้ทันที เป็นภาษาที่ต้องใช้รหัสเลขไบนารี
2. assembly เป็นภาษาที่อยู่กึ่งกลางระหว่างระดับที่ 1 และ 3 การเขียนโปรแกรมจะเข้าใจได้ยากกว่าภาษาระดับสูงแต่เครื่องจะรับรู้ได้ทันที เพราะลักษณะภาษาเป็นตัวอักษรที่เข้าใจได้ง่ายกว่ารหัสเลขแต่จะแทนคำสั่งของเครื่องในภาษาเครื่องตัวต่อตัว จึงเขียนโปรแกรมได้ยาก

3. source language (high level language) หรือภาษาระดับสูง ภาษานี้คอมพิวเตอร์จะไม่รับรู้และไม่สามารถทำตามคำสั่งได้ทันที จำเป็นต้องมีการแปลเป็นภาษาเครื่องก่อนแล้วจึงจะทำงานได้ตามที่ผู้เขียนโปรแกรมต้องการ แต่ผู้ใช้คอมพิวเตอร์ไม่จำเป็นต้องทราบโครงสร้างและการทำงานของเครื่องก็สามารถเขียนได้ จึงมีการพัฒนาภาษาใหม่ ๆ ขึ้นมาจนมีลักษณะใกล้เคียงกับภาษาหรือประโยคที่เราใช้ในชีวิตประจำวันมากขึ้น เพื่อให้มีความสะดวกต่อผู้ใช้อยิ่งขึ้น ภาษาที่รู้จักกันแพร่หลาย ได้แก่ BASIC, FORTRAN, COBOL, PL/1 และ PASCAL เป็นต้น แต่ภาษาที่ใช้กันแพร่หลายที่สุดคือ BASIC (ย่อมาจาก Beginner's Allpurpose Symbolic Instruction Code) เพราะเป็นภาษาที่ง่ายต่อการเรียนรู้ ขีดความสามารถในการใช้งานกว้างขวางและมีประสิทธิภาพทั้งในด้านธุรกิจและการศึกษาวิทยาศาสตร์ (รวมทั้งงานด้านเภสัชวิทยาด้วย)

การประยุกต์คอมพิวเตอร์ใช้งานทางเภสัชวิทยา

คอมพิวเตอร์เริ่มมีบทบาทในเครื่องมือวิจัยทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1952 เป็นต้นมา เริ่มตั้งแต่การสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ของเส้นประสาท การประมวลข้อมูลทาง X-ray crystallography เพื่อหาโครงสร้างโมเลกุลของโปรตีน ไปจนถึงการทำงานของระบบควบคุมของกล้ามเนื้อจลทรรศน์ที่สามารถติดตามเชื้อจุลินทรีย์ได้เองในระบบสามมิติ นอกจากนี้คอมพิวเตอร์ยังเป็นส่วนประกอบของเครื่องมือวัดต่าง ๆ อีกนับไม่ถ้วน รวมทั้งในเครื่องมือแพทย์เช่นเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (หรือ CAT scanner) ด้วย

สำหรับกิจกรรมหมวดใหญ่ ๆ ทางเภสัชวิทยาอาจจำแนกออกได้เป็น 3 หมวดด้วยกัน คือ

1. การวิจัยและพัฒนา (research & development) กิจกรรมดังกล่าวนำเอาคอมพิวเตอร์เข้ามาช่วยได้หลายลักษณะ ได้แก่

- การรับข้อมูล (data acquisition) เช่นการนับการสลายตัวของสารกัมมันตรังสีที่ใช้เป็น tracer ติดตามโมเลกุลทางชีวเคมี (radioisotope tracer มีหน่วยเป็น dpm) ในเครื่องมือพวก β -counter เป็นต้น

- การประมวลผลข้อมูล (data processing) หมายถึงการจัดระเบียบและหมวดหมู่ของข้อมูล การคำนวณวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติหรือเพื่อให้ได้ข้อสรุปและความเข้าใจเกี่ยวกับข้อมูลมากขึ้น ทำได้โดยการใช้โปรแกรมสำเร็จทางสถิติ ชื่อ STATPACK เป็นต้น

- การจำลองแบบ (simulation) มีที่ใช้ทั้งในการตรวจสอบสมมติฐานและในการคาดคะเนปรากฏการณ์ในอนาคตเมื่อตัวแปรบางตัวเกิดความเปลี่ยนแปลง ที่นิยมใช้มากในปัจจุบัน ได้แก่ โปรแกรม spreadsheet เช่น Visical, Supercal, Lotus, Symphony เป็นต้น

- การควบคุม (control) มีมากมายเช่น การควบคุมอุณหภูมิ ความดันและความเร็วของการถ่ายเทอากาศในห้องปฏิบัติการ เป็นต้น

- การนำเสนอผลงาน (presentation) เมื่อนักเภสัชวิทยาได้คำตอบสำหรับปัญหาที่ตั้งไว้แล้วก็ถึงเวลาที่จะเขียนรายงานการวิจัย ซึ่งคอมพิวเตอร์จะเข้ามาช่วยได้ในรูปของ word processor สำหรับร่างรายงาน และพวก spreadsheet สำหรับคำนวณและเขียนตารางตัวเลขต่าง ๆ ได้

2. การให้บริการเบ็ดเตล็ด ได้แก่

- การพิมพ์จดหมาย บันทึกข้อความ ใช้โปรแกรม word processor เป็นหลัก

- เก็บรายชื่อและคลังสารเคมี รวมทั้งอุปกรณ์ถาวรต่าง ๆ ใช้โปรแกรม Dbase เป็นหลัก

3. การเรียนการสอน

- งานทำตำราหรือเอกสารประกอบการสอนสำหรับแจกนักเรียน ใช้โปรแกรม word processor เป็นหลัก ปัจจุบันเริ่มมีการใช้โปรแกรมจัดหน้า (page layout software เช่นโปรแกรม Page

Maker) สำหรับจัดรูปเล่ม เมื่อจัดรูปเล่มบนจอภาพเรียบร้อยแล้วก็สามารถสั่งทั้งตัวอักษรและรูปภาพไปพิมพ์ลงบนกระดาษโดยใช้เครื่องพิมพ์ซึ่งมีความละเอียดของจุดตั้งแต่ 300 จุดต่อนิ้วถึงกว่า 2,500 จุดต่อนิ้ว ดังนั้นที่พิมพ์ออกมาจะมีความละเอียดคมชัดจนสามารถนำไปถ่ายทำเพลทสำหรับพิมพ์ออฟเซตหรือโรเนียวได้ทันที ส่วนงานด้านการแปลนั้น ปัจจุบันมีการใช้คอมพิวเตอร์แปลภาษาที่น้อยอยู่บ้างในขอบเขตจำกัด แต่ในอนาคตเมื่อคอมพิวเตอร์ยุคที่ 5 ออกสู่ตลาดคงจะมีการใช้คอมพิวเตอร์แปลหนังสือหรือเอกสารทางเภสัชวิทยากันมากขึ้น นอกจากนี้ word processor ยังช่วยให้อาจารย์สามารถปรับปรุงบทเรียนให้ทันสมัยอย่างง่ายดายโดยไม่ต้องให้เสมียนพิมพ์ใหม่ทั้งหมด ซึ่งจะประหยัดเวลาและแรงงานไปได้มาก

- ใช้เป็นคลังข้อสอบ เก็บรวบรวมข้อสอบแต่ละชุดไว้ด้วยกันเพื่อสะดวกในการค้นหาและดัดแปลงข้อสอบในการออกข้อสอบต่อไป โดยใช้โปรแกรม word processor เป็นหลักเช่นกัน

- เก็บคะแนนนักศึกษา และนำมาหาคะแนนเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ตลอดจนการพิจารณาตัดเกรด โดยอาจใช้โปรแกรม Lotus และ/หรือโปรแกรมที่เขียนขึ้นเองช่วย

- ใช้คอมพิวเตอร์ช่วยสอน (computer aided instruction หรือ CAI) ขณะนี้สถาบันการศึกษาในเมืองไทยเริ่มมีการตื่นตัวในเรื่องนี้กันมาก ตัวอย่างที่ใกล้ตัวเราได้แก่ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มีโปรแกรมลักษณะนี้อยู่หลายโปรแกรมเพื่อนำมาช่วยให้บัณฑิตแพทย์ทำการศึกษด้วยตนเองนอกเวลาได้ในเกือบทุกสาขาวิชาที่ทำการสอน ลักษณะของโปรแกรมมีทั้งแบบ self-assessment, simulation ตลอดจน formative evaluation โดยเฉพาะในภาควิชาเภสัชวิทยามี formative evaluation program ซึ่งเป็นโปรแกรมการประเมินผลความก้าวหน้าและความเข้าใจในบทเรียนด้วยตนเองในหัวข้อต่าง ๆ มากกว่า 30 รายการ นับเป็น

แบบอย่างที่ภาควิชาเภสัชวิทยาในสถาบันอื่น ๆ น่าจะนำไปประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมกับสภาพแวดล้อมของแต่ละแห่งได้

จะเห็นว่ากิจกรรมทั้ง 3 ประเภทดังกล่าวมีความต้องการใช้คอมพิวเตอร์ในลักษณะต่างกัน ซึ่งพอสรุปได้คือ กิจกรรมทางด้านวิจัยและพัฒนาต้องการคอมพิวเตอร์ที่มีความเร็วสูง เพราะจะต้องประมวลข้อมูลจำนวนมากในเวลาสั้น ๆ งานบางอย่างก็ใช้หน่วยความจำมาก แต่บางอย่างก็ใช้น้อย กิจกรรมด้านการบริการจะใช้หน่วยความจำไม่มากนักและมักจะจำเป็นต้องใช้ความเร็วสูง ส่วนกิจกรรมด้านการเรียนการสอนนั้นใช้หน่วยความจำน้อยและความเร็วต่ำ ยกเว้นพวกการสอน simulation ที่อาจจะต้องใช้ความเร็วสูงและใช้หน่วยเก็บความจำมากด้วย ฉะนั้นถ้าจะนำคอมพิวเตอร์มาช่วยงานจะต้องพิจารณาให้เหมาะสมกับลักษณะงานด้วย และสิ่งสำคัญอีกอย่างหนึ่งที่ต้องคำนึงถึงคือ การยอมรับของบุคลากรที่ไม่ยอมรับคอมพิวเตอร์หรือตั้งตนเป็นศัตรูกับเครื่องคอมพิวเตอร์และผู้ใช้คอมพิวเตอร์หรือไม่ก็กลัวคอมพิวเตอร์จนไม่ยอมใช้เลย เรื่องทำนองนี้จะต้องใช้ความรู้ทางวิชาการ ความอดทนและจิตวิทยาเข้าช่วยด้วย คงจะต้องอาศัยเวลาสักกระยะหนึ่งกว่าบุคลากรในหน่วยงานจะเกิดความคุ้นเคยและ

มีความรู้ทางคอมพิวเตอร์ดีพอ

ลักษณะโปรแกรม CAI

ดังได้เคยกล่าวแล้วว่า ปัจจุบันมีการพัฒนาโปรแกรมสำเร็จรูปในลักษณะ package ขึ้นมากมายเพื่อให้ใช้ประโยชน์ได้กว้างขวาง แต่บางชิ้นงานด้านการเรียนการสอนทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ (รวมทั้งวิชาเภสัชวิทยา) ก็อาจไม่เหมาะสมที่จะนำโปรแกรมสำเร็จดังกล่าวมาช่วย เช่นในกรณี CAI เราจึงจำเป็นต้องเขียนโปรแกรมขึ้นมาใหม่เพื่อให้สอดคล้องกับเนื้อหาในแต่ละเรื่องไป ภาษาที่จะใช้เขียนส่วนใหญ่จะเป็นภาษาเบสิกซึ่งมีข้อปด้อยในคำสั่งแตกต่างกันเล็กน้อยในเครื่องคอมพิวเตอร์แต่ละยี่ห้อ (เช่น Apple, IBM หรือ Wang) แต่คำสั่งหลัก ๆ จะเหมือนกัน นอกจากนี้ยังอาจนำโปรแกรม Dbase มาประยุกต์ใช้ในบางเรื่องได้เช่นกัน

การเขียนโปรแกรมภาษาเบสิกเพื่อใช้ใน CAI อาจมีลักษณะโปรแกรมได้หลายแบบ แต่ส่วนใหญ่จะมีโครงสร้างคล้าย ๆ กัน ตัวอย่างเช่น ลักษณะของ Formative Evaluation Program ของภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ซึ่งมีรายละเอียดดังนี้

FORMATIVE EVALUATION PROGRAM

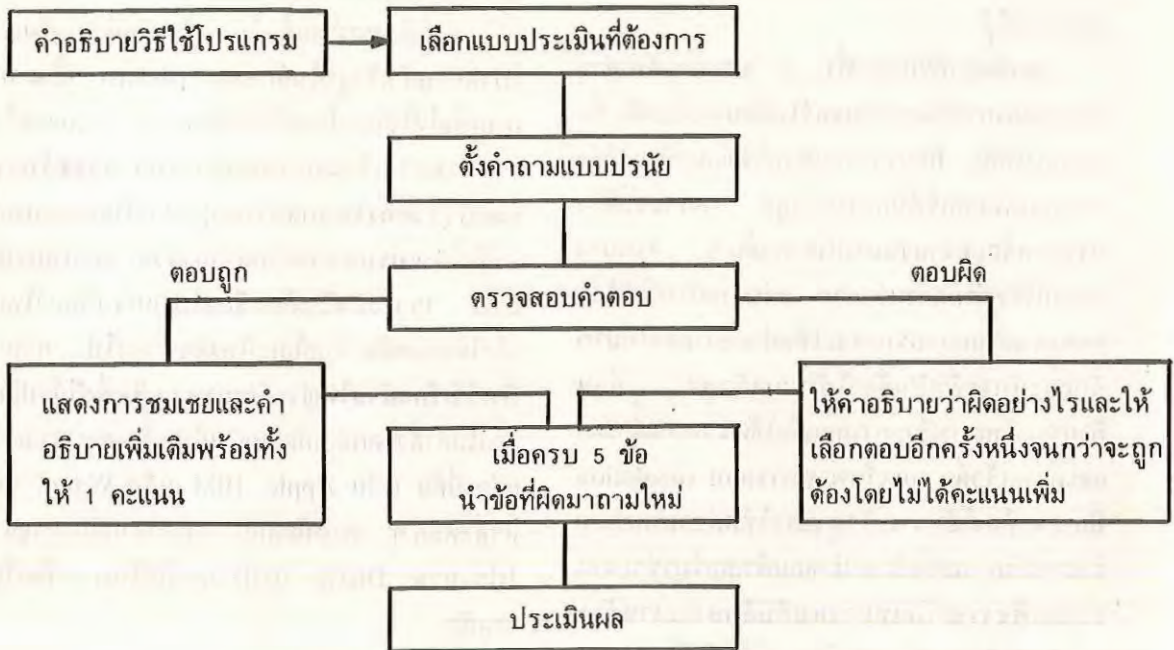
(โปรแกรมการประเมินผลความก้าวหน้าและความเข้าใจในบทเรียนด้วยตนเอง)

วัตถุประสงค์ : เพื่อให้ห็นิสิตสามารถประเมินความก้าวหน้าและความเข้าใจในบทเรียนได้ด้วยตนเองโดยใช้เครื่องคอมพิวเตอร์

ประโยชน์ที่จะได้รับ :

1. นิสิตได้ทบทวนบทเรียนและเป็นการสอนเสริมจากบทเรียนปกติ
2. นิสิตได้รู้ข้อบกพร่องของตนเองและสามารถแก้ไขได้ทันที
3. นิสิตได้รับความรู้ในด้าน concept ซึ่งนำไปประยุกต์ใช้ได้เป็นอย่างดี
4. เป็นรูปแบบของกระบวนการเรียนรู้ใหม่ซึ่งได้ผลมากกว่าการอ่านในกระดาษ
5. สามารถนำโปรแกรมนี้ไปประยุกต์ใช้กับทุกสาขาวิชา

ลักษณะโปรแกรม :



ลักษณะโปรแกรมหาดังกล่าวมีความสมบูรณ์ในตัวเองมาก เพราะมีคำอธิบายให้พร้อมเมื่อนิสิตเลือกคำตอบข้อที่ไม่ถูกต้อง และยังมีโอกาสเลือกคำตอบข้อที่ถูกได้ใหม่ แต่การเขียนโปรแกรมจะค่อนข้างยาว และต้องใช้โปรแกรม word processor (เช่น Wordrama หรือ Word Rachawitee เป็นต้น) เข้าช่วยเพื่อให้ได้ output เป็นภาษาไทย จึงไม่เหมาะที่จะนำมาแสดงเป็นตัวอย่างในที่นี้ แต่จะแสดงตัวอย่างที่คล้ายคลึงกันในหัวข้อต่อไปแทน

ตัวอย่างการเขียนโปรแกรม

เนื่องจากภาษาเบสิกเป็นภาษาที่เขียนง่ายมีกฎเกณฑ์ในการเขียนน้อยและดัดแปลงโปรแกรมได้ง่าย จึงนำมาใช้เขียนโปรแกรมใช้งานด้านเภสัชวิทยาได้ดี เพราะนักเภสัชวิทยาไม่จำเป็นต้องใช้เวลาศึกษาการเขียนโปรแกรมนานนักก็สามารถเขียนโปรแกรมง่าย ๆ ขึ้นใช้ได้ หรือหากไม่มีเวลาพอก็

อาจนำโปรแกรมที่มีผู้เขียนไว้แล้วมาดัดแปลงได้ตามต้องการ เช่นอาจนำโปรแกรมตัวอย่างที่ผู้เขียนได้ทดลองเขียนขึ้นใช้เองไปดัดแปลงได้ เป็นต้น โปรแกรมตัวอย่างที่จะแสดง มีดังต่อไปนี้

ตัวอย่างที่ 1 เป็นโปรแกรมที่ใช้ช่วยในการเรียนการสอนแบบ Formative Evaluation ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับของภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย แตกต่างกันตรงที่เมื่อนักศึกษาตอบผิดจะไม่มีคำอธิบายว่าผิด เพราะเหตุใด ซึ่งหากต้องการคำอธิบายก็อาจเพิ่มเติมได้ภายหลัง โปรแกรมนี้จะทดสอบความรู้ของนักศึกษาในเรื่องของการใช้ยาต้านจุลชีพ (antimicrobial chemotherapy) ซึ่งมีรายละเอียดของโปรแกรม (input) แสดงในโปรแกรมที่ 1 และ out put ที่ปรากฏบนจอภาพเมื่อนักศึกษา run โปรแกรมดังรูปที่ 1

โปรแกรมที่ 1 การเขียนโปรแกรมภาษาเบสิกเพื่อให้นักศึกษาสามารถทบทวนความรู้ทางเภสัชวิทยา เกี่ยวกับยาต้านจุลชีพด้วยตนเอง

```

5          *****
10         QUESTIONS ON ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY
20         BY : N. SATYAPAN
30         DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY
35         PRAMONGKUTIKLAO COLLEGE OF MEDICINE
36         *****
39         FOR X=1 TO 5 : READ K$(X): DATA D,E,D,A,B:NEXT X
40 CLS:PRINT "5 QUESTIONS IN ANTIMICROBIAL AGENTS"
45 GOSUB 1000
50 PRINT"1.Which one of the following drugs is mismatched with the indicated action"
55 PRINT " or reaction assigned to it ?"
60 PRINT " A) Penicillin - bactericidal"
65 PRINT " B) Sulfonamide - bacteriostatic"
70 PRINT " C) tetracycline - broad spectrum of activity"
80 PRINT " D) Aminoglycosides - broad spectrum of activity"
90 PRINT " E) None of the above."
100 GOSUB 2000 : GOSUB 1000: CLS
110 PRINT"2.What is (are) the advantage(s) of using combined antibiotics?"
120 PRINT " A) Enhanced therapeutic efficacy."
130 PRINT " B) Elimination of toxicity."
140 PRINT " C) Delaying of the emergence of bacterial resistance."
150 PRINT " D) A,B and C"
160 PRINT " e) A and C"
170 GOSUB 2000 : GOSUB 1000: CLS
180 PRINT"3.The indication(s) for prophylactic treatment with antibiotic is (are) : "
190 PRINT " A) To protect the heart in rheumatic patients."
200 PRINT " B) To protect patients with bacterial endocarditis."
210 PRINT " C) To prevent tuberculosis."
220 PRINT " D) A,B and C"
230 PRINT " E) A and B"
240 GOSUB 2000 : GOSUB 1000 : CLS
250 PRINT "4. Which of the following agents is an intestinal antiseptic?"
260 PRINT " A) Phthalylsulfathiazole." : PRINT " B) Nitrofurantoin."
270 PRINT " C) Nalidixic acid " : PRINT " D. Methenamine."
280 PRINT " E) None of the above."
290 GOSUB 2000 : GOSUB 1000 : CLS
300 PRINT "5. Substance that resembles sulfonamide in structure but is devoid";
305 PRINT " of antibacterial activity includes:"
310 PRINT " A) Carbamazepine.", " B) Tolbutamide."
320 PRINT " C) Ethosuximide.", " D) Amitriptyline."
330 PRINT " E) None of the above."
340 GOSUB 2000 : GOSUB 1000
350 CLS:KEY OFF:LOCATE 10,25
360 PRINT "YOUR TOTAL SCORE IS ";R
370 PRINT
500 ON R GOTO 850,850,750,650,550
550 LOCATE 12,25:PRINT"~~~~~EXCELLENT~~~~~" :GOTO 870
650 LOCATE 12,25:PRINT"~~~~~VERY GOOD~~~~~":GOTO 870
750 LOCATE 12,25:PRINT"~~~~~GOOD ~~~~~":GOTO 870
850 LOCATE 12,25:PRINT,"~~~~~POOR ~~~~~"
860 PRINT:PRINT," S T U D Y H A R D E R N E X T T I M E !!!" :PRINT
870 LOCATE 12,15: INPUT "Want to try again from the beginning (y or n)"; RE$
880 IF RE$ = "y" OR RE$ ="Y" THEN 40
890 CLS :LOCATE 10,20 :PRINT"GOOD BYE ..... SEE YOU AGAIN !"
900 PLAY "ACDB"
999 END
1000 ' UNDERLINE & WAITING
1010 FOR L=1 TO 70 :PRINT " ":NEXT L:PRINT
1015 PLAY "GAB"
1020 FOR W=1 TO 5000:NEXT W
1025 PLAY "ABGDEC"
1030 RETURN
2000 'CHECK THE ANSWERS
2010 C=C+1

```

โปรแกรมที่ 1 (ต่อ)

```

2030      PRINT:PRINT,:INPUT "Your answer is (A,B,C,D or E)"; A$(C)
2035      PRINT
2040      IF A$(C) = K$(C) THEN 2080
2050      PRINT,"INCORRECT ***";:INPUT "TRY AGAIN (Y OR N)";Y$
2060      IF Y$ = "N" OR Y$="n" THEN RETURN
2070      GOTO 2070
2080      PRINT,"CORRECT *****";R=R+1: RETURN
2090      PRINT:PRINT,:INPUT "Your answer is (A,B,C,D or E)"; A$(C)
2095      PRINT
2100      IF A$(C) = K$(C) THEN PRINT,"CORRECT *****";RETURN
2110      GOTO 2050

```

รูปที่ 1 แสดงการถามบนจอภาพและการโต้ตอบของนักศึกษาในเรื่องยาต้านจุลชีพจำนวน 5 ข้อ

5 QUESTIONS IN ANTIMICROBIAL AGENTS

- ```

::
1.Which one of the following drugs is mismatched with the indicated action
or reaction assigned to it ?
A) Penicillin - bactericidal
B) Sulfonamide - bacteriostatic
C) Tetracycline - broad spectrum of activity
D) Aminoglycosides - broad spectrum of activity
E) None of the above.

```

Your answer is (A,B,C,D or E)? D

CORRECT \*\*\*\*\*

- ```

::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::::
2.What is (are) the advantage(s) of using combined antibiotics?
A) Enhanced therapeutic efficacy.
B) Elimination of toxicity.
C) Delaying of the emergence of bacterial resistance.
D) A,B and C
E) A and C

```

Your answer is (A,B,C,D or E)? E

CORRECT *****

- ```

::
3.The indication(s) for prophylactic treatment with antibiotic is (are):
A) To protect the heart in rheumatic patients.
B) To protect patients with bacterial endocarditis.
C) To prevent tuberculosis.
D) A,B and C
E) A and B

```

Your answer is (A,B,C,D or E)? D

CORRECT \*\*\*\*\*

รูปที่ 1 (ต่อ)

4. Which of the following agents is an intestinal antiseptic?

- A) Phthalylsulfathiazole.
- B) Nitrofurantoin.
- C) Nalidixic acid
- D. Methenamine.
- E) None of the above.

Your answer is (A,B,C,D or E)? A

CORRECT \*\*\*\*

5. Substance that resembles sulfonamide in structure but is devoid of antibacterial activity includes:

- A) Carbamazepine.
- B) Tolbutamide.
- C) Ethesuximide.
- D) Amitriptyline.
- E) None of the above.

Your answer is (A,B,C,D or E)? B

CORRECT \*\*\*\*\*

YOUR TOTAL SCORE IS 5

\*\*\*\*\*EXCELLENT\*\*\*\*\*

Want to try again from the beginning (y or n)? N

GOOD BYE ..... SEE YOU AGAIN !

จากโปรแกรมที่ 1 หากจัดแปลงที่บรรทัดที่ 2050 โดยใช้คำสั่ง gosub เข้าช่วยเพื่อสั่งให้เครื่องไปทำงานที่ subroutine ที่มีคำอธิบายสำหรับคำตอบที่ผิดแต่ละข้อไว้พร้อมก็จะได้ลักษณะโปรแกรมที่สมบูรณ์แบบดังที่กล่าวในตอนต้น ดังตัวอย่างต่อไปนี้

2050, print "INCORRECT \*\*\*" : gosub 3000

2055 input "TRY AGAIN (Y OR N)" : Y\$

2060 - 2110 เหมือนเดิม

3000 on C goto 3100, 4100, 5100, 6100, 7100

3100 ' Description for question no.1

```

3200 if A$ (1) = "A" OR A$ (1) = "a" then print "คำอธิบายข้อ 1 A"
3300 if A$ (1) = "B" OR A$ (1) = "b" then print "คำอธิบายข้อ 1 B"
3400 if A$ (1) = "C" OR A$ (1) = "c" then print "คำอธิบายข้อ 1 C"
3500 if A$ (1) = "D" OR A$ (1) = "d" then print "คำอธิบายข้อ 1 D"
3600 if A$ (1) = "E" OR A$ (1) = "e" then print "คำอธิบายข้อ 1 E"
3700 return
4100 ' Description for question no. 2
,
,
,
,
7100 ' Description for question no.5
,
,
,
7700 return

```

#### หมายเหตุ

1. บรรทัดที่ 3100-7100 เป็นการสั่งให้พิมพ์คำอธิบายสำหรับแต่ละข้อที่นักศึกษาเลือกตอบ
2. บรรทัดที่ 3000 เป็นการสั่งให้เครื่องคอมพิวเตอร์ไปหาคำอธิบายคำตอบย่อยที่บรรทัดที่ 3100-3700 สำหรับคำถามข้อ 1 และบรรทัดที่ 4100-4700 สำหรับคำถามข้อ 2 และเป็นเช่นนี้ต่อไปเรื่อย ๆ จนถึงบรรทัดที่ 7100-7700 สำหรับคำถามข้อ 5 โดยแต่ละคำถามจะต้องดูด้วยว่านักศึกษาตอบผิดในข้อย่อยใด ก็จะอธิบายเหตุผลที่ผิดในข้อนั้น เช่น ถ้านักศึกษาเลือกข้อ 1A เครื่องคอมพิวเตอร์จึงจะมาทำงานที่ บรรทัดที่ 3200 และแสดงคำอธิบายของข้อ 1A คือ if A\$ (1) = "A" or A\$ (1) = "a" then print

"Penicillin inhibits cell wall synthesis = kills bacteria" ซึ่งจะเป็นคำอธิบายของคำตอบข้อ 1A เป็นต้น

ตัวอย่างที่ 2 เป็นโปรแกรมช่วยในการเก็บรวบรวมคะแนนสอบวิชาเภสัชวิทยาของนักเรียนแพทย์ทหาร (นพท.) ชั้นปีที่ 3 ซึ่งตลอดทั้งปีมีการสอบย่อยหลายครั้งด้วยกัน โดยนำคะแนนสอบทุกครั้งสะสมรวมไว้ใน output เดียวกัน พร้อมกับทำการหาค่าเฉลี่ย ( $\bar{X}$ ) และ S.D. ของการสอบแต่ละครั้ง ตลอดจนหาคะแนนเฉลี่ยเป็น % ของ นพท. แต่ละคนในทุกครั้งที่การสอบครั้งล่าสุดสิ้นสุดลง พร้อมกับจัดลำดับคะแนนเฉลี่ยของ นพท. จากผู้ที่ได้คะแนนสูงสุดถึงต่ำสุด (โปรแกรมที่ 2, ตารางที่ 1,2)

โปรแกรมที่ 2 การเขียนโปรแกรมภาษาเบสิกเพื่อหาคะแนนเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานพร้อมการเรียงลำดับคะแนนจาก  
สูงไปหาต่ำวิชาเภสัชวิทยาของนักเรียนแพทย์ทหาร

```

200 DIM P(70,10),SUM(10),AV(10),ST(10),SD(10),AVI(70),Y(70)
205 CLS
210 INPUT "ENTER NUMBERS OF TESTS ";T
220 PRINT
230 INPUT "ENTER NUMBERS OF STUDENTS ";S
235 PRINT
240 FOR N=1 TO T:SUM(N)=0
250 FOR M=1 TO S:READ P(M,N)
251 DATA 60,76,74,70,58,66,62,60,72,66,72,56,72,62,58,62,54,56,62,44,76,66
252 DATA 58,50,64,70,50,60,74,52,60,83,69,5,79,5,59,5,65,52,74,5,81,88,69
253 DATA 64,41,88,73,77,5,75,74,58,5,61,47,83,54,65,67,68,5,72,60,5,49,80
254 DATA 81,67,70,83,62,50,52,08,37,92,62,5,42,92,53,75,61,25,77,08,59,58
255 DATA 63,33,45,83,80,58,33,64,58,53,75,53,33,53,33,45,45,74,17,55,83
256 DATA 52,92,52,08,63,33,61,67,42,08,48,33,72,5,68,75,60,83
257 DATA 76,25,78,33,82,5,72,08,67,08,54,17,72,08,60,83,83,33,77,92,74,17
258 DATA 53,33,87,08,67,5,70,83,75,50,42,63,33,45,42,70,83,78,33,57,92
259 DATA 57,08,68,33,72,08,61,67,63,75,52,08,83,33,77,08,70,42
260 SUM(N) = SUM(N) + P(M,N)
262 NEXT M:AV(N)=SUM(N)/S
264 TAV = TAV + AV(N)
266 NEXT N:TAV1 = TAV/T
268 FOR M=1 TO T:ST(N)=0
269 FOR M=1 TO S:ST(N)=ST(N) + (P(M,N) - AV(N))^2
270 NEXT M:SD(N) = SQR(ST(N)/(S-1)):NEXT N
271 GOSUB 3000
272 CLS:KEY OFF:GOSUB 2000:GOSUB 1000
273 PRINT "SCORE":PRINT "NO";
274 FOR N=1 TO T:PRINT USING " # ";N:NEXT N:PRINT " AVERAGE"
275 GOSUB 1000
276 FOR M=1 TO S:AVI(M) = 0
277 PRINT USING "##. ";M;
278 FOR N=1 TO T
279 PRINT USING "##.## ";P(M,N);
280 AVI(M) = AVI(M) + P(M,N)
281 NEXT N
282 PRINT USING "##.##";AVI(M)/T
283 NEXT M:PRINT:GOSUB 1000
284 PRINT "AV.":TAB(6):FOR N=1 TO T:PRINT USING "##.## ";AV(N):NEXT N:PRINT
285 PRINT "SD.":TAB(6):FOR N=1 TO T:PRINT USING "##.## ";SD(N):NEXT N:PRINT
286 PRINT:GOSUB 1000
287 PRINT "Total score mean = ";PRINT USING "###.##";TAV1
288 FOR M=1 TO S:TS = TS + ((AVI(M)/T) - TAV1)^2:NEXT M
289 TSD = SQR(TS/(S-1))
290 PRINT "Total score SD. = ";PRINT USING "###.##";TSD
291 PRINT:GOSUB 1000
292 IF C = 1 THEN END
293 ' SORTING TOTAL SCORE
294 FOR Z=1 TO 8000:NEXT Z
295 CLS
296 PRINT:GOSUB 2000:GOSUB 1000
297 FOR M=1 TO S:Y(M)=M:NEXT M
298 FOR J=1 TO S-1
299 FOR I=J+1 TO S-1
300 IF AVI(J+1) < AVI(I) THEN GOTO 610
301 SWAP AVI(J+1), AVI(I):SWAP Y(J+1),Y(I)
302 NEXT I
303 NEXT J
304 PRINT "SORTING SCORE"
305 PRINT "-----"
306 PRINT "NO.", "SCORE"
307 FOR X=1 TO S:PRINT,
308 PRINT USING "## ##.##";Y(X),AVI(X)/T
309 NEXT X
310 END

```

## โปรแกรมที่ 2 (ต่อ)

```

1000 * UNDERLINE
1010 FOR K =1 TO 70 :PRINT "~";NEXT K: PRINT
1020 RETURN
2000 * PRINT HEADING
2010 PRINT,,"PHARMACOLOGY EXAM" :PRINT
2020 RETURN
3000 *SELECT OPTIONS
3005 PRINT:PRINT ^ PLEASE SELECT YOUR CHOICE AS FOLLOW"
3010 PRINT " 1. CALCULATE MEAN AND S.D.ONLY"
3020 PRINT " 2. CALCULATE MEAN ,S.D.AND SORT TOTAL SCORE"
3035 PRINT
3040 INPUT " YOUR CHOICE 1 OR 2";C
3050 IF C<1 OR C>2 THEN 3010
3070 RETURN

```

ตารางที่ 1 แสดงค่า  $\bar{X}$  และ S.D. ของการสอบแต่ละครั้ง  
และค่า  $\bar{X}$  และ S.D. รวมของการสอบ 4 ครั้ง  
พร้อมคะแนนเฉลี่ยเป็น % ของนักเรียนแพทย์  
ทหารแต่ละนายเมื่อการสอบ 4 ครั้งสิ้นสุดลง

## PHARMACOLOGY EXAM

| ~~~~~                    |       |       |       |       |         |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|---------|
| SCORE                    |       |       |       |       |         |
| NO                       | 1     | 2     | 3     | 4     | AVERAGE |
| ~~~~~                    |       |       |       |       |         |
| 1.                       | 60.00 | 83.00 | 70.83 | 76.25 | 72.52   |
| 2.                       | 76.00 | 69.50 | 62.50 | 78.33 | 71.58   |
| 3.                       | 74.00 | 79.50 | 52.08 | 82.50 | 72.02   |
| 4.                       | 70.00 | 59.50 | 37.92 | 72.08 | 59.88   |
| 5.                       | 58.00 | 65.00 | 62.50 | 67.08 | 63.15   |
| 6.                       | 66.00 | 52.00 | 42.92 | 54.17 | 53.77   |
| 7.                       | 62.00 | 74.50 | 53.75 | 72.08 | 65.58   |
| 8.                       | 60.00 | 81.00 | 61.25 | 60.83 | 65.77   |
| 9.                       | 72.00 | 88.00 | 77.08 | 83.33 | 80.10   |
| 10.                      | 66.00 | 69.00 | 59.58 | 77.92 | 68.13   |
| 11.                      | 72.00 | 64.00 | 63.33 | 74.17 | 68.38   |
| 12.                      | 56.00 | 41.00 | 45.83 | 53.33 | 49.04   |
| 13.                      | 72.00 | 88.00 | 80.00 | 87.08 | 81.77   |
| 14.                      | 62.00 | 73.00 | 58.33 | 67.50 | 65.21   |
| 15.                      | 58.00 | 77.50 | 64.58 | 70.83 | 67.73   |
| 16.                      | 62.00 | 75.00 | 53.75 | 75.00 | 66.44   |
| 17.                      | 54.00 | 74.00 | 53.33 | 50.42 | 57.94   |
| 18.                      | 56.00 | 58.50 | 53.33 | 63.33 | 57.79   |
| 19.                      | 62.00 | 61.00 | 45.00 | 45.42 | 53.36   |
| 20.                      | 44.00 | 47.00 | 45.00 | 70.83 | 51.71   |
| 21.                      | 76.00 | 83.00 | 74.17 | 78.33 | 77.88   |
| 22.                      | 66.00 | 54.00 | 55.83 | 57.92 | 58.44   |
| 23.                      | 58.00 | 65.00 | 52.92 | 57.08 | 58.25   |
| 24.                      | 50.00 | 67.00 | 52.08 | 68.33 | 59.35   |
| 25.                      | 64.00 | 68.50 | 63.33 | 72.08 | 66.98   |
| 26.                      | 70.00 | 72.00 | 61.67 | 61.67 | 66.34   |
| 27.                      | 50.00 | 60.50 | 42.08 | 63.75 | 54.08   |
| 28.                      | 60.00 | 49.00 | 48.33 | 52.08 | 52.35   |
| 29.                      | 74.00 | 80.00 | 72.50 | 83.33 | 77.46   |
| 30.                      | 52.00 | 81.00 | 68.75 | 77.08 | 69.71   |
| 31.                      | 60.00 | 67.00 | 60.83 | 70.42 | 64.56   |
| ~~~~~                    |       |       |       |       |         |
| AV.                      | 62.65 | 68.61 | 57.92 | 68.53 |         |
| SD.                      | 8.28  | 12.11 | 10.68 | 10.78 |         |
| ~~~~~                    |       |       |       |       |         |
| Total score mean = 64.43 |       |       |       |       |         |
| Total score SD.= 8.67    |       |       |       |       |         |
| ~~~~~                    |       |       |       |       |         |

ตารางที่ 2 แสดงการเรียงลำดับคะแนนสูงสุดถึงต่ำสุดของ  
นักเรียนแพทย์ทหารในชั้นปีโดยนักเรียนแพทย์  
ทหาร เลขที่ 13 ได้คะแนนเฉลี่ยสูงสุด และ  
นักเรียนแพทย์ทหารเลขที่ 12 ได้คะแนนเฉลี่ย  
ต่ำสุด

## PHARMACOLOGY EXAM

| ~~~~~         |       |
|---------------|-------|
| SORTING SCORE |       |
| -----         |       |
| NO.           | SCORE |
| 13            | 81.77 |
| 9             | 80.10 |
| 21            | 77.88 |
| 29            | 77.46 |
| 1             | 72.52 |
| 3             | 72.02 |
| 2             | 71.58 |
| 30            | 69.71 |
| 11            | 68.38 |
| 10            | 68.13 |
| 15            | 67.73 |
| 25            | 66.98 |
| 16            | 66.44 |
| 26            | 66.34 |
| 8             | 65.77 |
| 7             | 65.58 |
| 14            | 65.21 |
| 31            | 64.56 |
| 5             | 63.15 |
| 4             | 59.88 |
| 24            | 59.35 |
| 22            | 58.44 |
| 23            | 58.25 |
| 17            | 57.94 |
| 18            | 57.79 |
| 27            | 54.08 |
| 6             | 53.77 |
| 19            | 53.36 |
| 28            | 52.35 |
| 20            | 51.71 |
| 12            | 49.04 |

### หมายเหตุ

1. โปรแกรมในลักษณะนี้บางท่านอาจจะคุ้นเคยจากการใช้โปรแกรม Lotus 1-2-3 มาก่อน แต่อาจจะยังไม่ทราบที่มาหรือวิธีการเขียนโปรแกรมของ Lotus 1-2-3 ตัวอย่างนี้จึงอาจช่วยให้เห็นภาพพจน์บางส่วนของ การเขียนโปรแกรมสำเร็จด้วย
2. อาจดัดแปลงโปรแกรมนี้โดยให้เครื่องช่วยตัดเกรดออกมาเลยก็ได้ โดยเติมสูตรการหา upper range และ lower range ของคะแนนในแต่ละช่วงเกรดลงไป ใน subroutine ซึ่งอาจจะเริ่มจากบรรทัดที่ 4000 ก็ได้ และต้องสั่งให้เครื่องเข้ามาทำงานที่ subroutine ที่ 4000 นี้โดยเติมคำสั่ง gosub 4000 ลงไปประมาณบรรทัดที่ 640-650 และต้องเปลี่ยนรูปแบบของการแสดงผลในบรรทัดที่ 650 ให้ได้ผลเป็น 3 คอลัมน์แทนที่จะเป็น 2 คอลัมน์ตามแบบเดิม โดยที่คอลัมน์แรกจะเป็นเลขที่ของนักศึกษา คอลัมน์ที่ 2 เป็นคะแนน คอลัมน์ที่ 3 เป็นเกรด A,B,C,D,F
3. โปรแกรมนี้ใช้ได้กับนักศึกษาจำนวนไม่เกิน 70 คน และการสอบย่อยไม่เกิน 10 ครั้ง หากต้องการใช้กับจำนวนที่มากกว่านี้ก็อาจเปลี่ยนค่าตัวเลขในวงเล็บในบรรทัดที่ 200 ได้ตามต้องการ เช่น ถ้าต้องการนักศึกษา 100 คน สอบ 20 ครั้ง ก็จะเปลี่ยนได้เป็น 200 DIM P(100,20), SUM(20), AV(20), ST(20), SD(20), AVI(100), V(100),
4. เพื่อให้สะดวกในการปฏิบัติ โปรแกรมนี้จึงกำหนดลักษณะการกรอกข้อมูลให้เสร็จทีละคอลัมน์จากบนลงล่าง ซึ่งหมายถึงการกรอกข้อมูลเรียงตามลำดับเลขที่นักศึกษาเมื่อสอบเสร็จแต่ละครั้งได้ทันที บรรทัดที่ 251 ถึง 259 เป็นการกรอกคะแนนนักศึกษาลงไปโดยใช้คำสั่ง DATA เริ่มตั้งแต่คะแนนที่  $P(1,1) = 60$  คือคะแนนของนักศึกษาเลขที่ 1 สอบครั้งที่ 1,  $P(2,1) = 76$  คือคะแนนนักศึกษาเลขที่ 2 สอบ

ครั้งที่ 1 และต่อไปเรื่อยจนหมดคะแนนของการสอบครั้งที่ 1 คือ  $P(31,1)$  ในที่นี้คือ 60 และเริ่มสำหรับการสอบครั้งที่ 2 ของเลขที่ 1 ต่อไป คือ  $P(1,2) = 83$  และเรียงลำดับเช่นนี้ไปเรื่อยจนหมดข้อมูล

5. จากตัวอย่างจะเป็นการสอบย่อย 4 ครั้งของนักศึกษาจำนวน 31 คน ซึ่งเครื่องจะเก็บข้อมูลไว้ในโปรแกรมเรียบร้อยแล้วตามลักษณะที่กล่าวในข้อ 4 ถ้ามีการสอบครั้งต่อไปเป็นครั้งที่ 5,6... ก็อาจเพิ่มข้อมูลของคะแนนของแต่ละคนแต่ละครั้งลงไปได้ในประโยคคำสั่ง DATA โดยอาจให้เริ่มจากบรรทัดที่ 260, 261 ไปเรื่อย ๆ จนถึงบรรทัดที่ 279 โดยกรอกข้อมูลในลักษณะเดียวกับข้อ 4 แต่ถ้าข้อมูลมีมากจำนวนบรรทัดไม่พออาจไปเพิ่มเติมที่ท้ายโปรแกรมก่อนบรรทัดที่มีคำสั่ง End ได้ ในที่นี้คือ ตั้งแต่บรรทัดที่ 661 จนถึงบรรทัดที่ 899

สำหรับรายละเอียดของการใช้คำสั่งต่าง ๆ ในภาษาเบสิก (คำต่าง ๆ ที่ตามหลังเลขบรรทัด) หาอ่านได้จากหนังสือคอมพิวเตอร์ที่เกี่ยวกับภาษาเบสิกสำหรับเครื่อง IBM PC

โปรแกรมทั้ง 2 นี้อาจนำไปใช้กับเครื่อง Apple หรืออื่น ๆ ก็ได้ แต่ต้องเปลี่ยนคำสั่งบางคำ เช่น CLS ต้องเปลี่ยนเป็น HOME หรือ LOCATE ต้องเปลี่ยนเป็น VTAB, HTAB สำหรับเครื่อง Apple, ฯลฯ (ดูจากคู่มือการใช้เครื่องยี่ห้ออื่น ๆ ได้) ระบบผู้ชำนาญ

เมื่อลองพิจารณาวิธีการเขียนโปรแกรมในตัวอย่างทั้ง 2 ที่กล่าวมาแล้ว พอจะมองเห็นว่าโปรแกรมเหล่านี้จะทำตัวเกือบจะเหมือนผู้เชี่ยวชาญ ด้วยการตั้งคำถามต่าง ๆ เกี่ยวกับปัญหาที่กำลังพิจารณาอยู่ แล้วสุดท้ายก็ให้ข้อสรุปหรือคำตอบสำหรับปัญหานั้นออกมา ซึ่งข้อมูลต่าง ๆ ที่เครื่องใช้ประกอบในการตัดสินใจได้จากผู้เขียนโปรแกรมเขียนขึ้นทั้งสิ้น ดังนั้นถ้าผู้เขียนโปรแกรมจัดให้มี

ส่วนหนึ่งของโปรแกรมสำหรับจัดหาหรือรับความรู้ (ในด้านที่จะใช้แก้ปัญหา) จากผู้เชี่ยวชาญด้านที่ต้องการมาเก็บไว้ในฐานความรู้และฐานข้อมูล และมีโปรแกรมอีกส่วนหนึ่งสำหรับโต้ตอบกับผู้ใช้โดยการถามคำถามต่าง ๆ ที่จำเป็นต่อการหาคำตอบของปัญหาและนำข้อมูลที่ได้รับจากผู้ใช้ไปเทียบเคียงกับข้อเท็จจริงหรือความรู้ที่เก็บเอาไว้ในการประกอบ การตัดสินใจ ก็จะไ้ระบบผู้เชี่ยวชาญเกิดขึ้น ดังนั้นระบบสนับสนุนการตัดสินใจ (เช่น ตัวอย่างโปรแกรมช่วยตัดสินใจ) และระบบผู้เชี่ยวชาญมีความคล้ายกันมาก แต่ระบบผู้เชี่ยวชาญจะต้องมีขั้นตอนของ Logic และข้อมูลที่เทียบพร้อมกว่าเพื่อให้ได้การตัดสินใจปัญหาที่ถูกต้องไม่ผิดพลาด

ระบบผู้เชี่ยวชาญนี้จะเหมือนกับเกมการเล่น 20 คำถาม แต่คำถามจะต้องอยู่ในวงจำกัด เช่น คำถามที่จะหาคำตอบว่าคนไข้เป็นโรคอะไร จะต้องใช้ยาอะไร ก็จะต้องเป็นคำถามที่ให้ข้อมูลเกี่ยวกับเรื่องทางการแพทย์เท่านั้น ไม่เกี่ยวกับด้านบัญชี ฯลฯ ในอนาคตจึงมีแนวโน้มที่จะใช้ระบบผู้เชี่ยวชาญกันในหลาย ๆ วงการ ซึ่งนับเป็นเทคโนโลยีและการประยุกต์คอมพิวเตอร์ระดับสูงแต่คงต้องใช้เวลาอีกไม่น้อยในการพัฒนา และถึงแม้จะสามารถนำระบบนี้มาใช้ได้ในอนาคตก็ไม่ว่าจะนำมาประยุกต์ใช้แก้ปัญหาได้ในทุกวงการทุกกรณี โดยเฉพาะในด้านการแพทย์ซึ่งมีการค้นคว้าวิจัยสิ่งใหม่ ๆ อยู่เสมอ หากจะใช้ระบบผู้เชี่ยวชาญก็จะต้องมีการปรับปรุงฐานข้อมูลของระบบให้ทันสมัยอยู่เสมอ และอาจจะต้องพิจารณาปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมอื่น ๆ ที่เปลี่ยนแปลงไป ซึ่งจะทำให้การแก้ปัญหาของระบบผิดพลาดได้ในบางกรณี ประกอบด้วยเสมอ ดังนั้นในทางการแพทย์การใช้ระบบสนับสนุนการตัดสินใจจะมีประโยชน์กว่าในบางกรณี

สำหรับงานทางด้านเภสัชวิทยาในภาควิชาคงยังไม่มีคามจำเป็นที่จะต้องนำระบบผู้เชี่ยวชาญมาใช้นัก คงเพียงแต่ใช้โปรแกรมสำเร็จง่าย ๆ ซึ่งมีประโยชน์ในด้านงานวิจัย งานธุรการ และงานด้านการเรียนการสอน ได้แก่ Dbase, Lotus

1-2-3, Wordstar และโปรแกรมสำเร็จเฉพาะงานบางอย่างหรืออาจสร้างโปรแกรม CAI เพื่อช่วยในการสอนก็คงเพียงพอแล้ว

### สรุป

วิวัฒนาการด้านคอมพิวเตอร์ที่เกิดขึ้น โดยส่วนรวมแล้วช่วยให้ชีวิตความเป็นอยู่ของเราดีขึ้น เพราะคอมพิวเตอร์ได้เข้าไปมีบทบาทในทุกวงการ แม้แต่ในชีวิตประจำวันของปวงชนทั่วไป งานทางเภสัชวิทยาก็เป็นอีกสาขาหนึ่งซึ่งความเจริญทางเทคโนโลยีคอมพิวเตอร์ได้เข้ามาเกี่ยวข้องดังได้กล่าวแล้ว ซึ่งนอกจากในด้านการเรียนการสอน การวิจัยและธุรการแล้ว ในอนาคตก็น่าคอมพิวเตอร์มาใช้ให้เป็นประโยชน์ได้มากยิ่งขึ้น เช่น การพัฒนาระบบข้อมูลทางยาเพื่อให้บริการความรู้เรื่องยาทุกชนิดแก่บุคลากรด้านสาธารณสุขที่อยู่ห่างไกล ซึ่งได้มีการดำริและรวบรวมข้อมูลต่าง ๆ อย่างเป็นลำดับต่อเนื่องมาตั้งแต่แผนพัฒนาฯ ฉบับที่ 4 โดยมีคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเป็นผู้รับผิดชอบดำเนินงาน เป็นต้น

ดังนั้นจึงเป็นการสมควรที่เราจะเริ่มเรียนรู้เกี่ยวกับคอมพิวเตอร์กันแต่บัดนี้ เพื่อช่วยขจัดปัญหาเกี่ยวกับการปฏิบัติงานในอนาคต ซึ่งคงจะต้องเกี่ยวข้องกับคอมพิวเตอร์มากขึ้นตามลำดับ สำหรับการเรียนรู้นั้นอาจเริ่มจากการเรียนรู้วิธีการใช้เครื่องมือโครคอมพิวเตอร์และโปรแกรมสำเร็จที่จำเป็นบางอย่าง ไปจนถึงการเรียนการเขียนโปรแกรมด้วยภาษาต่าง ๆ ที่เหมาะกับลักษณะงานของแต่ละบุคคล เช่น งานด้านเภสัชวิทยา เรียนการใช้ภาษาเบสิกเบื้องต้นก็เพียงพอแล้ว บางท่านอาจสนใจศึกษาขั้นสูงขึ้นก็ได้ งานด้านบัญชี การเงิน ก็อาจจะเรียนภาษาโคบอล เป็นต้น ทั้งนี้ขึ้นกับว่าท่านจะมีเวลาให้กับการเรียนและการใช้งานมากน้อยเพียงใดด้วยความจริงงานด้านเภสัชวิทยานั้นการเรียนการใช้โปรแกรมสำเร็จน่าจะเพียงพอแล้ว หากท่านต้องการความรู้เพิ่มขึ้นเพื่อใช้ในการคิดหรือดัดแปลงโปรแกรมตามที่ต้องการก็อาจศึกษาวิธีการเขียนโปรแกรมต่อไปดังได้กล่าวมาแล้ว

### บรรณานุกรม

1. วิจิต ปุณวัตร. ประวัติโปรแกรมโครงสร้าง. คอมพิวเตอร์สาร 2528; 12:34-9.
  2. อนงค์ จรัสไกรสร. การบริหารงานคอมพิวเตอร์. คอมพิวเตอร์สาร 2528; 12:40-1.
  3. อนงค์ จรัสไกรสร. คอมพิวเตอร์เมืองไทยกำลังถอยหลัง? คอมพิวเตอร์สาร 2530; 14:47-54.
  4. ครรชิต มาลัยวงศ์. ความลับของระบบผู้ชำนาญ. คอมพิวเตอร์สาร 2530; 14:60-7.
  5. เลอสร ธนสุกาญจน์. คอมพิวเตอร์กับชีววิทยา. คอมพิวเตอร์สาร 2530; 14:23-35.
  6. ยืน ภู่วรรณ. เรื่องน่ารู้เกี่ยวกับไมโครคอมพิวเตอร์. กรุงเทพฯ : ซีเอ็ดบุ๊คชั่น, 2527.
  7. ดุจเงิน ไชยพิพัฒน์, วิจิต ปุณวัตร. ภาษาเบสิกเบื้องต้น โดยใช้เครื่อง IBM PC. กรุงเทพฯ : ยูไนเต็ทบุ๊คส์, 2528.
  8. ภาวิช ทองโรจน์. งานเลขกรรมกับคอมพิวเตอร์. เอกสารประกอบคำบรรยายในการประชุมวิชาการประจำปีของเภสัชกรรมสมาคมแห่งประเทศไทย, 2530.
  9. รายชื่อโปรแกรมการเรียนการสอนที่มีใช้อยู่ในคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (CAI)
  10. Bosworth B, Nagel HL. Programming in BASIC for business. 2nd ed. Chicago : Science Research Associates, 1981.
  11. เอกสารประกอบการสอน การเขียนโปรแกรมเบสิก. กรุงเทพฯ : ศูนย์คอมพิวเตอร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2529.
  12. เฮาเวิร์ด เบเรนบอน. รวมโปรแกรมสำหรับแอปเปิ้ล เล่ม 2. กรุงเทพฯ : ซีเอ็ดบุ๊คชั่น, 2527.
  13. Ebadi M. Pharmacology : a review with questions and explanations. 1st ed. Boston : Little, Brown and Company, 1985.
-