



# วารสารเภสัชวิทยา

## THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

- ฤทธิ์ขับปัสสาวะของขมิ้น
- การแตกตัวและการละลายของ Piroxicam
- ข้อคิดเห็นของบัณฑิตทันตแพทย์
- Paraquat and Muscle Contraction
- Teicoplanin
- ก้าวใหม่แห่งการรักษาโรคเอดส์
- อาการไอจากการใช้ ACE Inhibitors
- ข้อคิดเห็น 12 ปี สมาคม

ISSN 0125-3832 ปีที่ 11, 2532 = Vol 11, 1989

# วารสารเภสัชวิทยา

## THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

วารสารทางวิชาการของ  
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

Official Publication of the  
Pharmacological and Therapeutic  
Society of Thailand

ปีที่ 11 พ.ศ. 2532 Vol. 11, 1989

บรรณาธิการ EDITOR

บพิตร กลางกัลยา Borpit Klangkalya

คณะบรรณาธิการ EDITORIAL BOARD

กรองทอง ยูธาวร Krongtong Yoovathavorn

ชัยณรงค์ เชิดชู Chainarong Cherdchu

ทัศนัย สุริยจันทร์ Dhassanai Suriyachan

ประสาน ธรรมอุปกรณ์ Prasan Dhumma-Upakorn

มณฑิรา ดันต์เกยูร Monthira Tankeyoon

มุกดา จิตต์เจริญธรรม Muckda Chitcharoenthum

ผู้จัดการ MANAGER

นิสามณี สัตยابัน Nisamanee Satyapan

สำนักงาน PUBLISHED BY

ภาควิชาเภสัชวิทยา  
วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า  
ถนนราชมังคลาภิเษก 10400 โทร. 2458272

Department of Pharmacology  
Pramongkutklao College of Medicine  
Rajavithi Road Bangkok 10400 Tel. 2458272



## สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

### วัตถุประสงค์ของสมาคม

- เพื่อเป็นศูนย์กลางการติดต่อระหว่างสมาชิกของสมาคมและระหว่างชมรมหรือสมาคมทางวิชาการอื่น ๆ ทั้งในและต่างประเทศ
- เพื่อเผยแพร่ความรู้ ความก้าวหน้าทางวิชาการ และสนับสนุนกิจกรรมต่าง ๆ อันจะเป็นประโยชน์ต่อสมาชิกและต่อสังคมโดยส่วนรวม
- เพื่อแลกเปลี่ยนความรู้ ความคิดเห็นระหว่างสมาชิก และช่วยเหลือซึ่งกันและกัน

### คณะที่ปรึกษา

ศ.นพ.อวย เกตุสิงห์

ศ.นพ.โกมล เพ็งศรีทอง

รศ.พญ. ประภัสสร จุลกะรัตน์

รศ.ดร.จิรวัดก์ สดawangศ์วิวัฒน์

พล.ท. พิศาล เทพสิทธิธา

หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา ทุกสถาบัน

เลขาธิการสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

ผู้อำนวยการกองวิจัยทางแพทย์ กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์

# สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

คณะกรรมการบริหาร  
2532

EXECUTIVE COMMITTEE  
1989

นายก  
อุปนายก  
ผู้รั้งตำแหน่งนายก  
เลขาธิการ  
เหรัญญิก  
ปฏิคม  
นายทะเบียน  
กรรมการวิชาการ  
บรรณธิการวารสาร  
กรรมการ  
  
President  
Vice-President  
President Elect  
Secretary General  
Treasurer  
Reception Secretary & Public Relation  
Registrar  
Chairman of Scientific Section  
Editor  
Members

รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ  
รศ.พญ.นันทพร นิลวิเศษ  
รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกณ์  
ผศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์  
ผศ.ยุพิน สังวรินทร์  
พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์  
ผศ.สุภาภรณ์ พงศ์กร  
รศ.พญ.มนสิรา คันทเกตุร  
พ.อ.ดร.บพิตร กลางกล้า  
รศ.นพ.ไพโรจน์ ศิริวงศ์  
รศ.นสพ.คานิศ ทวียานนท์  
ดร.อุคม จันทราภิรักษ์ศรี  
รศ.นพ.กรกฎกร เจนพาณิชย์  
ดร.ภักดี โพธิศิริ  
รศ.ดร.ภาวิศ ทองโรจน์

Oraphan Matangkasombat  
Nantaporn Nilvises  
Prasan Dhumma-Upakorn  
Srichan Phorn chirasilp  
Yupin Sanvarinda  
Dhasanai Suriyachan  
Supaporn Pongsakorn  
Monthira Tankeyoon  
Borpit Klangkalya  
Pairojana Sirivongs  
Danis Davitiyananta  
Udom Chantharaksri  
Krungkrei Chenpanich  
Pakdee Pothisiri  
Pavich Tongroach

# คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร

## วัตถุประสงค์

“วารสารเภสัชวิทยา” เป็นวารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่ผลงานวิชาการทางเภสัชวิทยาและสาขาวิชาอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ส่งเสริมความร่วมมือทางวิชาการระหว่างสมาชิกในสถาบันต่าง ๆ และผู้สนใจ

## เรื่องที่ตีพิมพ์

1. รายงานวิจัย (Original Article) เป็นรายงานผลงานวิจัยของผู้เขียนเอง ซึ่งยังไม่เคยตีพิมพ์หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารอื่น
2. รายงานผู้ป่วย (Case Report) เป็นรายงานผลการศึกษาในผู้ป่วย ในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา
3. บทความปริทัศน์ (Review Article) เป็นการรวบรวมข้อมูลและสรุปวิจารณ์ในเรื่องใดเรื่องหนึ่งอย่างละเอียด ลึกซึ้ง และก้าวหน้าในด้านนั้น ๆ
4. บทความทั่วไป (General Article) อาจเป็นการสรุปความรู้ความเข้าใจในเรื่องใดเรื่องหนึ่ง ซึ่งมีประโยชน์ต่อการเรียนการสอน หรือต่อสมาชิกและประชาชนที่สนใจ
5. เวทีทัศน์ (Point of View) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นในสาระสำคัญทางเภสัชวิทยา หรือที่เกี่ยวข้องกับการเรียนการสอนวิชาเภสัชวิทยา หรือการดำเนินงานของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
6. จดหมายถึงบรรณาธิการ (Letter to Editor) เป็นการวิจารณ์หรือเสนอข้อคิดเห็นที่เกี่ยวข้องกับการจัดทำวารสารเภสัชวิทยา หรือเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสาร ซึ่งคณะบรรณาธิการอาจพิจารณาให้ผู้ที่เกี่ยวข้องตอบข้อวิจารณ์หรือข้อเสนอแนะนั้น ๆ
7. วิจารณ์หนังสือ (Book Review) เป็นข้อวิจารณ์หรือแนะนำหนังสือที่ตีพิมพ์ทั้งภายในประเทศและในต่างประเทศ ซึ่งคณะบรรณาธิการเห็นว่าให้ประโยชน์ต่อผู้อ่าน
8. บทบรรณาธิการ (Editorial) เป็นบทความหรือข้อคิดเห็นในเรื่องที่เกี่ยวข้องกับวิชาเภสัชวิทยา วารสารเภสัชวิทยา หรือสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ซึ่งคณะบรรณาธิการจะพิจารณาเป็นเรื่อง ๆ ไป

## เงื่อนไข

1. ต้นฉบับที่ส่งให้พิจารณาต้องไม่เคยตีพิมพ์มาก่อน หรือกำลังรอการตีพิมพ์ในวารสารหรือหนังสืออื่น ๆ และจะต้องไม่ส่งไปตีพิมพ์ที่อื่นภายหลังจากที่คณะบรรณาธิการได้ตอบรับเรื่องดังกล่าวแล้ว
2. เรื่องที่ตีพิมพ์แล้วเป็นสมบัติของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย และเป็นผู้สงวนสิทธิทุกประการ
3. ข้อความและความคิดเห็นในเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารเป็นของผู้เขียน ซึ่งคณะบรรณาธิการไม่จำเป็นต้องเห็นพ้องด้วย
4. วารสารจะส่งสำเนาเรื่องเฉพาะรายงานการวิจัย รายงานผู้ป่วยและบทความปริทัศน์ที่ตีพิมพ์แล้วจำนวน 25 ฉบับให้ผู้เขียนตามที่อยู่ที่ระบุไว้

## การเตรียมต้นฉบับ

1. ต้นฉบับอาจเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษก็ได้ ถ้าเป็นภาษาไทยจะต้องมีบทคัดย่อหรือเรื่องย่อภาษาอังกฤษอยู่ด้วย และมีชื่อเรื่อง ชื่อ ชื่อสกุล และสถาบันที่ทำงานของผู้เขียนอยู่ด้วยทั้งภาษาไทยและภาษาอังกฤษ ยกเว้นเรื่องที่เป็น เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ วิจารณ์หนังสือ และบทบรรณาธิการ อาจไม่ต้องมีบทคัดย่อหรือเรื่องย่อก็ได้
2. ต้นฉบับควรพิมพ์ติดบรรทัดเว้นบรรทัด (2-space) บนกระดาษขาวอย่างสัน และพิมพ์หน้าเดียว ภายในกรอบขนาด 15 x 20 ซม. ตัวเลขควรใช้เลขอาราบิกทั้งหมด
3. รายงานวิจัยหรือรายงานผู้ป่วยควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน บทคัดย่อ (ABSTRACT) บทนำ (INTRODUCTION) วิธีการ (METHODS) ผลการศึกษา (RESULTS) วิจารณ์ (DISCUSSION) สรุป (CONCLUSION) คำขอบคุณ (ACKNOWLEDGEMENTS) และเอกสารอ้างอิง (REFERENCES)
4. บทความปริทัศน์ควรมีโครงสร้างตามลำดับดังนี้ ชื่อเรื่อง ชื่อและสถาบันที่ทำงานของผู้เขียน เรื่องย่อ (SUMMARY) บทนำและเนื้อเรื่อง (ซึ่งไม่จำกัดลักษณะ) สรุป คำขอบคุณ และเอกสารอ้างอิง
5. บทความทั่วไป เวทีทัศน์ จดหมายถึงบรรณาธิการ และบทบรรณาธิการ ไม่จำกัดหัวข้อการเขียน และอาจใช้การอ้างอิงแบบบรรณานุกรม (BIBLIOGRAPHY หรือ READING LIST) ก็ได้
6. เอกสารอ้างอิง ให้ใช้ระบบตัวเลขภายในวงเล็บ เรียงตามลำดับการอ้างถึงในเนื้อเรื่อง โดยใช้แนวทางของ International Committee of Medical Journal Editors (ดูใน Br Med J 1982 ; 284 : 1766-70.) ดังนี้

6.1 การอ้างอิงเอกสารจากวารสาร ถ้ามีผู้เขียนไม่เกิน 6 คน ให้เขียนชื่อทุกคน ถ้ามีชื่อผู้เขียนตั้งแต่ 7 คน ให้เขียนชื่อเฉพาะ 3 คนแรก ตามด้วยคำ "และคณะ" (et al.) และให้จัดลำดับดังนี้ ชื่อสกุลผู้แต่ง อักษรย่อชื่อต้น (ชื่อซึ่งเขียนเป็นภาษาไทยใช้เรียงชื่อต้น ชื่อสกุล) ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร (ชื่อย่อของวารสารภาษาอังกฤษใช้ตาม Index Medicus) ปี เล่มที่ หน้าแรก-หน้าสุดท้าย ดังตัวอย่าง บพิตร กลางกลยา. บทบาททางสรีรวิทยาของ Opioid peptides และการตีความจากผลของ Naloxone. วารสารเภสัชวิทยา 2524 ; 3 : 85-93.

Anden NE, Corrodi H, Fuxe K. Evidence for central noradrenaline receptor stimulation by clonidine. Life Sci 1970 ; 9 : 513-23.

ในกรณีที่ไม่มีชื่อผู้แต่ง ให้อ้างอิงดังนี้

Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). Br Med J 1981 ; 283 : 628.

### 6.2 การอ้างอิงหนังสือ

#### 6.2.1 การอ้างอิงหนังสือที่มีหรือไม่มีบรรณาธิการ

Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen : Munksgaard, 1973 : 12-8.

Eisen HN. Immunology : an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5 th ed. New York : Harper and Row, 1974 : 406.

#### 6.2.2 การอ้างอิงบทในหนังสือ

Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In : Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. The pharmacological basis of therapeutics. 6 th ed. New York : MacMillan Publishing, 1980 : 494-534.

### 6.2.3. การอ้างอิง monograph

Hunninghake GW, Gadck JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In : Harris CC ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York : Academic Press, 1980 : 54-6. (Stoner GD, ed. Methods and perspective in cell biology ; vol 1).

### 6.3. การอ้างอิงวิทยานิพนธ์ (Thesis or Dissertation)

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Berkeley, California : University of California, 1965. 156 pp. Dissertation.

### 6.4. การอ้างอิงต้นฉบับที่ได้รับการตอบรับแล้ว แต่ยังไม่ได้อัพเดทให้เขียนวลี "in press" หรือ "อยู่ระหว่างการตีพิมพ์" ภายในวงเล็บท้ายชื่อวารสารนั้น ๆ สำหรับการอ้างอิงต้นฉบับที่ยังไม่ได้รับการตอบรับให้เขียนวลี "unpublished observations" หรือ "ข้อมูลที่ยังไม่ได้ตีพิมพ์" ภายในวงเล็บในเนื้อเรื่องตอนที่มีการอ้างถึง

7. ตารางและ/หรือรูปประกอบการตีพิมพ์พร้อมคำอธิบาย ควรพิมพ์อยู่ในเนื้อเรื่องตามตำแหน่งที่ต้องการ รูปเขียนควรเขียนด้วยหมึกอินเดียนบนกระดาษขาวอย่างดี รูปถ่ายควรเป็นรูปขาวดำบนกระดาษอย่างเรียบ ทั้งตาราง รูปและคำอธิบายควรมีขนาดพอเหมาะที่จะตีพิมพ์ลงในกรอบขนาด 1 หน้าของวารสารได้โดยตรง (ไม่เกิน 15 x 20 ซม.) ตาราง และ/หรือรูปซึ่งนำมาจากผลงานที่ตีพิมพ์แล้วจะต้องอ้างถึงแหล่งที่มาด้วย

## การส่งต้นฉบับ

ให้ส่งต้นฉบับจำนวน 2 ชุด ต่อกรรมการในคณะบรรณาธิการได้ทุกท่าน หรือจะส่งทางไปรษณีย์ถึงบรรณาธิการ พ.อ.บพิตร กลางกลยา ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กทม. 10400 บรรณาธิการจะส่งคำตอบรับ และ/หรือข้อเสนอแนะในการแก้ไขต้นฉบับมายังผู้เขียน ซึ่งในกรณีที่มีการแก้ไข ผู้เขียนอาจแก้ไขตามคำแนะนำหรืออธิบายยืนยันหรือเขียนเพิ่มเติมตามที่เห็นสมควร แล้วส่งคืนยังบรรณาธิการโดยด่วน เพื่อพิจารณาตีพิมพ์ในวารสารต่อไป

## สารบัญ Contents

### รายงานวิจัย Original Article

- 1 การศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของขลุ้ (*Pluchea indica*)  
นันทพร นิลวิเศษ, วัลลา วามนัจจินดา, บุญสม วรณวีรกุล และ พรรณี พิเศษ  
Diuretic Effect of *Pluchea indica*  
Nuntaporn Nilvises, Valla Vammattjinda, Boonsom Vanveerakul  
and Punnee Pidech
- 9 การเปรียบเทียบการแตกตัวและการละลาย ของยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูล  
ที่ขายในประเทศไทย  
ปราโมทย์ อีรพงษ์, สมบูรณ์ เจตลีลา, กฤษณาภรณ์ ตั้งคุปตานนท์ และ จุรีพร แท้เที่ยงธรรม  
Comparison of Disintegration and Dissolution of Piroxicam Capsule  
Products Marketed in Thailand  
Pramote Teerapong, Somboon Jaetleela, Krisnaporn Tangkuptanon and  
Chureeporn Thathiengthum
- 19 ความต้องการความรู้ทางเภสัชวิทยาเพื่อการประยุกต์ใช้: ข้อคิดเห็นของบัณฑิตทันตแพทย์  
มหาวิทยาลัยมหิดล  
เชวงเกียรติ แสงศิรินาวิน  
Pharmacological Practice and Needs of the Dentists Graduated from  
Mahidol University  
Chavengkiat Saengsirinavin
- 25 Effect of Paraquat on Skeletal Contractile Responses in Albino Rats  
Chaiyong Rujjanawate and Amphawan Apisariyakul

## บทความปริทัศน์ Review Article

- 33** Teicoplanin: ยาด้านเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกขนานใหม่  
สุวัฒน์ วิมลวัฒนาภักดิ์

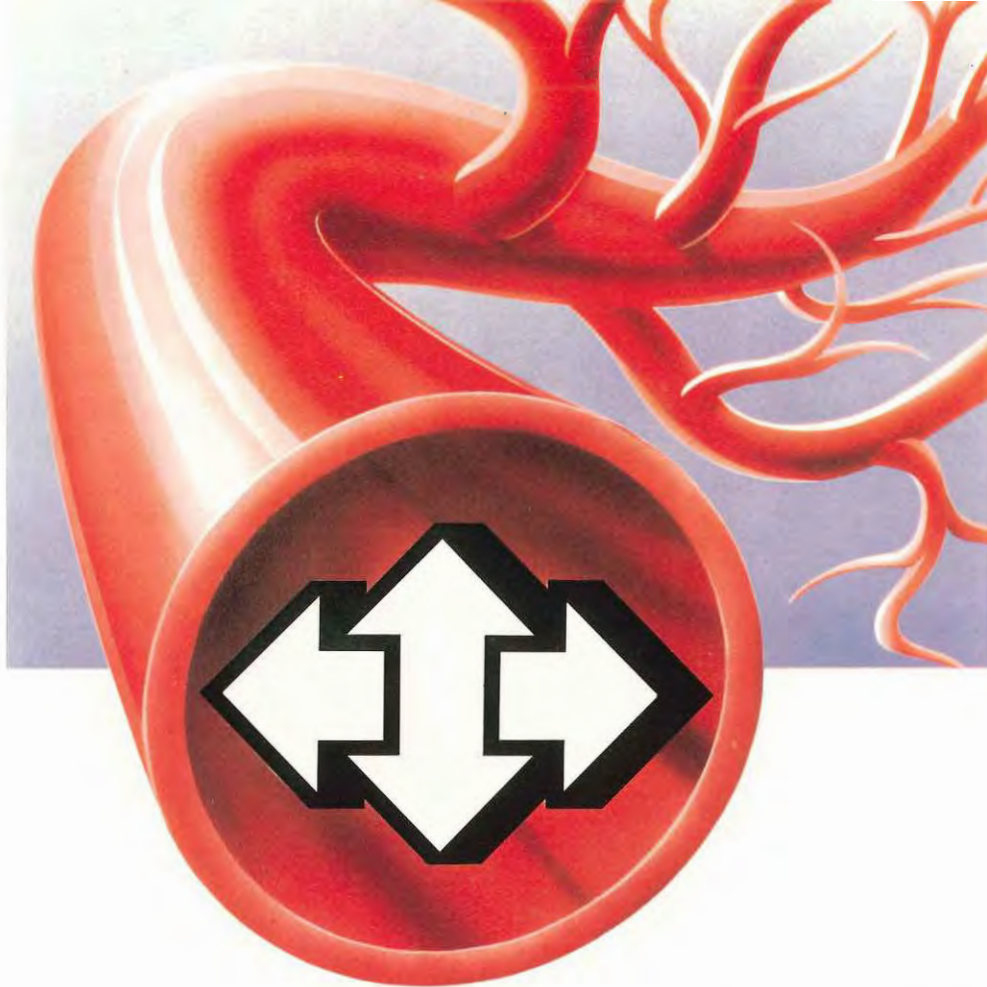
## บทความทั่วไป General Article

- 43** ก้าวใหม่แห่งการรักษาโรคเอดส์  
นันทนา อุดส่าห์กิจ

- 47** อาการไอจากการใช้ยา ACE Inhibitors  
นิสามณี สัตยาบัน

## บทบรรณาธิการ Editorial

- 49** ข้อคิดเห็นในโอกาสครบรอบ 12 ปี สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย  
บพิตร กลางกัลยา



---

F E L O D I P I N E

---

THE ONCE DAILY CALCIUM ANTAGONIST  
for the treatment of **hypertension**

**Plendil<sup>®</sup> MUNOBAL<sup>®</sup>**



**The normal starting dose is 5 mg. once daily**

---

## At-a-glance summary

---

- The once daily calcium antagonist for the treatment of hypertension
- Works where high blood pressure is maintained – selectively lowers peripheral resistance
- Beneficial mild natriuretic/diuretic action
- No negative cardiac effects

---

## Practical points

---

- Reliable once daily dosage for good patient compliance
- Effective in monotherapy and in combination
- Suitable for a wide variety of patients, irrespective of age, including those with concomitant diseases such as coronary heart disease, heart failure, renal damage, asthma, peripheral vascular disease, diabetes
- Antihypertensive effect evident from the first dose and maintained in long-term use
- High percentage of responders
- No contraindications except pregnancy
- Well-tolerated – side-effects predictable mild and transient

### Prescribing Information

**Composition** Each filmcoated tablet contains 5mg/10mg felodipine as active ingredient. **Indication** Hypertension. **Contraindications** Pregnancy. **Side-effects** In common with other vasodilators, felodipine may cause flushing, headache, palpitations, dizziness and fatigue in some patients. Most of these reactions are dose-dependent and appear at start of treatment or after a dose increase. Should such reactions occur, they are usually transient and diminish in intensity with time. **Interactions** Possible interactions with food, metoprolol, hydrochlorothiazide, cimetidine, indomethacin, spironolactone, digoxin and some enzyme-inducing drugs have been studied. Cimetidine has been shown to cause an increase (50%) in felodipine plasma levels. Concomitant administration of enzyme-inducing agents (phenytoin, carbamazepine or barbiturates) will cause a pronounced decrease in plasma levels of felodipine. The high degree of plasma protein binding of felodipine does not appear to affect the unbound fraction of other extensively bound drugs such as warfarin. **Dosage and administration** The dose should be adjusted individually. It is recommended that treatment is started with 5mg daily. The usual doses are 5mg or 10mg once daily. Doses higher than 20mg daily are not usually needed. The total daily dose should be taken once daily in the morning. In patients with severely impaired liver function, the dose of felodipine should be low. The tablets should be swallowed whole with water; they must not be divided, crushed or chewed.

Further information available on request

**ASTRA (THAI) Ltd.**

3rd. Fl., White Group Bldg, 75 Sukhumvit 42,  
P.O. Box 11-133 Bangkok 10110 Tel. 3918282 - 5

**HOECHST THAI LTD.**

Pharmaceutical Department  
302 Silom Rd. P.O. Box 1495 Bangkok 10500 Tel. 233-2981

รายงานวิจัย

## การศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของขลุ้ (Pluchea indica)

นันทพร นิลวิเศษ วัลลา วามนัฐจินดา บุญสม วรรณวีรกุล  
และ พรธณี พิเดช\*

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล และ ภาควิชาเคมีคลินิก\*  
คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

### **Diuretic Effect of Pluchea indica**

Nuntaporn Nilvises, Valla Vamnatjinda, Boonsom Vanveerakul and  
Punnee Pidech.

#### **Abstract**

The study of diuretic effect of *Pluchea indica* was divided into three parts. The first part was performed on water-loaded rats under ethanol anesthesia. The rats were injected intravenously with 0.2, 0.4 and 0.8 ml. of 5 and 10% Infusion of *Pluchea indica*. The amplitudes of response, i.e. the percentages of increment of urine output, were dose-related. Potassium constituent of the Infusion was not the causative agent of this diuresis, since much higher concentration of potassium than the level found in the Infusion did not cause equivalent effect. The other active substances should play the role.

The acute toxicities of the Infusion were studied in rats. The LD<sub>50</sub> value was higher than 5 g/kg. body weight. No pathological change was detectable after this very high doses. Thus, The "Infusion" may be classified as "non-toxic".

The third part of the experiment was performed on normal human subjects. Thirty volunteers were assigned to drink 250 ml. of 5% Infusion of *Pluchea indica* and urine of those volunteers were collected consequently for 5 hours. The result was compared to the response exerted by 50 mg. of hydrochlorothiazide plus 250 ml. of drinking water. The diuretic action of the Infusion was greater than that of hydrochlorothiazide; the values of which were 1.952 and 1.255 respectively. The saluretic action of hydrochlorothiazide was conversely higher than that of the Infusion and the values of which were 2.256 and 1.207 respectively.

Thus, the Infusion of *Pluchea indica* can exert its diuretic action in both animal and human subjects. The Infusion is non-toxic and may be employed as a potent diuretic agent.

ขลุ้เป็นพืชสมุนไพรที่หมอไทยโบราณนิยมใช้ให้ผู้ป่วยชงน้ำรับประทาน ลดอาการบวมและลดน้ำหนักตัว<sup>(1-3)</sup> ผู้รายงานจึงสนใจที่จะศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของขลุ้ในสัตว์ทดลองพร้อมทั้งศึกษาพิษเฉียบพลันในหนูขาว หากมีความปลอดภัยพอจึงศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะในคนปรกติต่อไปด้วย

### วัสดุและวิธีการ

นำพืชขลุ้ทั้งต้นและใบมาทำความสะอาดและผึ่งให้แห้ง ทำในรูปยาขง 5% และ 10% น้ำยาขงขลุ้เป็นน้ำละลายของสารสำคัญจากขลุ้ที่ละลายได้ในน้ำ ทำได้โดยขังขลุ้ 5 กรัม ใส่ลงในภาชนะแก้วหรือเคลือบที่ทนความร้อนได้ รินน้ำเดือดลงไปประมาณ 100 มิลลิลิตร ปิดฝาตั้งไว้ประมาณครึ่งชั่วโมง จึงรินและคั้นน้ำออกกรอง ให้ได้ยาขงครบ 100 มิลลิลิตร (น้ำยาขง 5%)

### วิธีการทดลองศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะในสัตว์ทดลอง

ใช้วิธีการศึกษาในหนูที่กรอกน้ำและแอลกอฮอล์ (water-loaded under ethanol anesthesia) ตามวิธีของ Bisset<sup>(4)</sup> โดยใช้หนูขาวเพศผู้ น้ำหนัก 200 - 250 กรัม ทำให้สงบด้วยการกรอกเอธิลแอลกอฮอล์ 12% จำนวน 5% ของน้ำหนักตัว รอให้มีการขับปัสสาวะออกมาภายใน 30 - 40 นาทีหลังกรอก จึงเลือกใช้หนูนั้น ขึ้นต่อไปทำ water load โดยกรอกน้ำเปล่าจำนวน 3% ของน้ำหนักตัว แล้วทำให้สลบด้วยอีเธอร์ จากนั้นผ่าตัดเปิด external jugular vein สอด cannula (internal diameter 0.4 มม.) ไว้สำหรับฉีดน้ำยาทดสอบเข้าร่างกาย ตลอดเวลาทดลอง infuse น้ำละลายซึ่งประกอบด้วย ethanol 3%, glucose 2.2% และ sodium chloride 0.18% ต่อเนื่องกันเพื่อรักษาอุณหภูมิของร่างกาย

- cannulate common carotid artery เพื่อบันทึกแรงดันเลือดแดง

- ทำ suprapubic cystostomy โดยสอด

cannula (internal diameter 1.77 มม.) เข้ากระเพาะปัสสาวะแล้ว ให้ปัสสาวะออกทางปลายท่อหยดผ่าน photoelectric lamp ทำให้เกิดภาพบันทึกหยดปัสสาวะบน potentiometric recorder (Servoscribe) ที่ละหยดไปจนครบ 1 นาที เข็มบันทึกจะมาตั้งต้นที่ 0 ให้ความสูงของเส้นตั้งในภาพบันทึกเป็นจำนวนหยดของปัสสาวะต่อนาที ยาใดที่ทำให้มีการขับปัสสาวะออกมา เส้นตั้งของภาพบันทึกจะสูงขึ้นมาก

ในการทดลองศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะในหนูขาวที่เตรียมบันทึกจำนวนปัสสาวะต่อนาทีที่ฉีดน้ำยาขงขลุ้ 5% และ 10% ด้วยปริมาตร 0.2, 0.4 และ 0.8 มล. วัดผลเป็นร้อยละของปริมาณปัสสาวะที่เพิ่มขึ้น และหาค่าจำนวนโปแตสเซียมที่ประกอบอยู่ในน้ำยาทุกครั้งที่ใช้เตรียม.

### การศึกษาพิษเฉียบพลันของน้ำยาขงขลุ้ในหนูทดลอง

ใช้หนูขาวทดลองหาค่า LD 50 ของน้ำยาขงขลุ้ ใช้หนูทั้งหมด 40 ตัว น้ำหนักตัว 250 กรัม แบ่งกลุ่มละ 10 ตัว เพศผู้ 5 ตัว เพศเมีย 5 ตัว อุดอาหารก่อนกรอกน้ำยาเป็นเวลาอย่างน้อย 16 ชั่วโมง ให้น้ำเพียงครั้งเดียว และเฝ้าดูอาการ 1, 2, 4 ชั่วโมง และทุก 24 ชั่วโมง จนครบ 14 วัน

บันทึก น้ำหนักตัว และจำนวนหนูตาย หนูที่ตายและหนูที่ฆ่าเมื่อครบ 14 วัน ตัดอวัยวะภายในทั้งหมดตรวจดู histopathology

กลุ่มที่ 1 กรอกน้ำเปล่า 12.5 มล.

กลุ่มที่ 2 กรอกน้ำยาขงขลุ้ 10%, 12.5 มล. (5 กรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว)

กลุ่มที่ 3 กรอกน้ำยาขงขลุ้ 5%, 2.5 มล. (0.5 กรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว)

กลุ่มที่ 4 กรอกน้ำยาขงขลุ้ 5%, 1.0 มล. (0.2 กรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว)

### การศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของน้ำยาขงขลุในคนปกติ

ให้อาสาสมัครอดอาหารเข้า 7.00 น. ถ่ายปัสสาวะทิ้งจนหมดแล้วดื่มน้ำกลั่น 250 มล. ภายหลังดื่มน้ำแล้ว 45 นาที เก็บปัสสาวะวัดปริมาตรต้องได้ปัสสาวะไม่น้อยกว่า 40% ของจำนวนน้ำที่ดื่ม นั่นคือต้องได้ปัสสาวะไม่น้อยกว่า 100 มล. จึงจัดไว้เป็นผู้ถูกทดลองแบ่งกลุ่มทำการทดลองต่อไปนี้โดยให้ดื่ม

ก. น้ำกลั่น 250 มล.

ข. น้ำยาขงขลุ 5% จำนวน 250 มล. (12.5 กรัม)

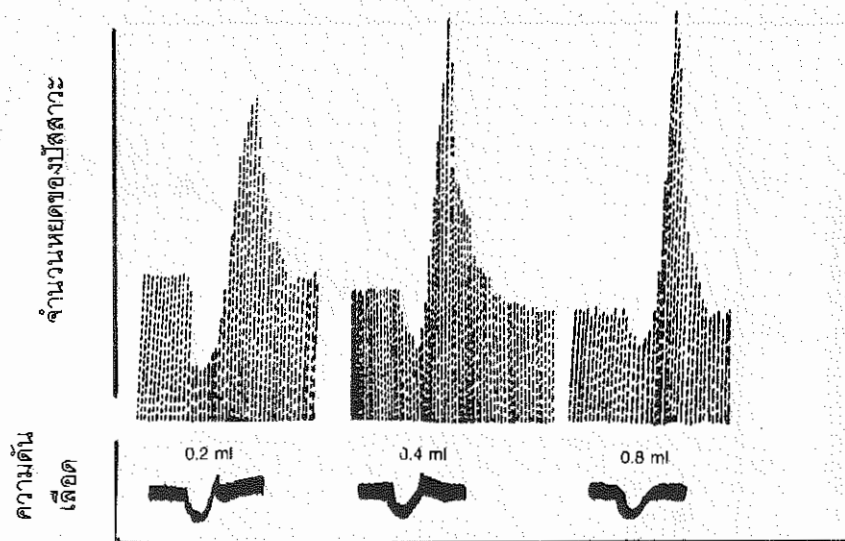
ค. Hydrochlorothiazide 50 มก. + น้ำกลั่น 250 มล.

หลังจากนี้เก็บปัสสาวะทุก 45 นาที จนครบ 5 ชั่วโมง หลังจากได้รับยา

บันทึกปริมาตรและความเป็นกรดต่าง (pH) ของปัสสาวะ วัดความดันเลือดและนับชีพจร นำปัสสาวะที่เก็บรวมได้หาค่า  $\text{Na}^+$  และ  $\text{K}^+$

### ผลการศึกษาและวิจารณ์

การศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของน้ำยาขงขลุในหนูขาว โดยการทดลองฉีดน้ำยาขงขลุ 5% และ 10% ด้วยปริมาตร 0.2, 0.4 และ 0.8 มล. จากภาพบันทึกที่ได้ (รูปที่ 1) คำนวณหาเปอร์เซ็นต์ของจำนวนปัสสาวะที่เพิ่มขึ้น จากการทดลองใช้หนูขาว จำนวน 10 ตัว ต่อการฉีดน้ำยาขงแต่ละความเข้มข้น ได้ค่าเฉลี่ยจากค่าพิสัยของจำนวนปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นทุกปริมาตรของน้ำยาที่ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ตารางที่ 1) ผลที่ได้พบว่าการฉีดน้ำยาขงขลุถ้าเพิ่มจำนวนปริมาตร หรือเพิ่มความเข้มข้นของน้ำยาจะให้ผลมีจำนวนการขับปัสสาวะเพิ่มขึ้น นำค่าของผลเพิ่มจำนวนปัสสาวะและค่า log ของปริมาตรของน้ำยาที่ฉีด มาทำเส้นกราฟแสดงความสัมพันธ์กันใน Log-dose response curve ซึ่งได้เป็นเส้นตรง (รูปที่ 2) แสดงว่าถ้าเพิ่มจำนวนพิษที่ร่างกายได้รับจะให้ผลมีการขับปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น



5% Infusion of the Pluchea indica Less

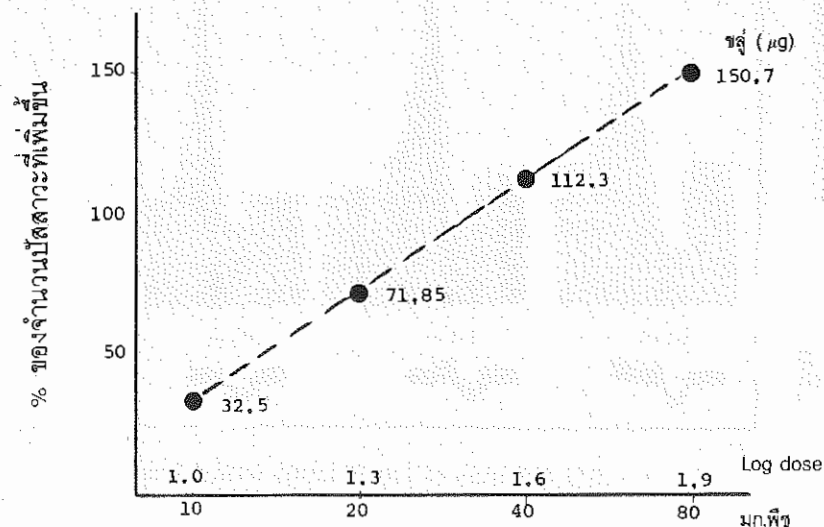
รูปที่ 1 ผลของการฉีดน้ำยาขงขลุ 5% ต่อจำนวนหน่วยของปัสสาวะต่อนาทีและแรงดันเลือดหนูขาวที่ได้ทำ water-loaded under ethanol anesthesia

ตารางที่ 1 ผลของการฉีดน้ำยาขงขลุในหนูขาว

| ความเข้มข้น | ปริมาณที่<br>ฉีด (มล.) | ผลเพิ่มจำนวนปัสสาวะเป็น%<br>ค่าเฉลี่ยและค่าพิสัย | ผลเพิ่ม<br>หลังฉีดยา<br>(นาท) | เทียบเป็น<br>น้ำหนักพืช<br>(มก.) | คิดเป็น<br>K <sup>+</sup> ประกอบ<br>อยู่ (μg) |
|-------------|------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------|
| 5%          | 0.2                    | 32.5 (29.6-34.4)                                 | 7-10                          | 10                               | 7.8                                           |
|             | 0.4                    | 70.9 (67.8-73.2)                                 | 7-10                          | 20                               | 15.6                                          |
|             | 0.8                    | 108.5 (104.7-112.9)                              | 5-7                           | 40                               | 31.2                                          |
| 10%         | 0.2                    | 72.8 (69.3-76.1)                                 | 7-10                          | 20                               | 15.6                                          |
|             | 0.4                    | 116.2 (119.1-118.8)                              | 5-7                           | 40                               | 31.2                                          |
|             | 0.8                    | 150.7 (147.3-156.9)                              | 5-7                           | 80                               | 62.4                                          |

ตารางที่ 2 ผลของการฉีดน้ำละลายไปแดสเซียมคลอไรด์

| ความเข้มข้น | ปริมาตรที่<br>ฉีด (มล.) | ผลเพิ่มจำนวนปัสสาวะเป็น%<br>ค่าเฉลี่ยและค่าพิสัย | คิดเป็น K <sup>+</sup><br>(มก.) |
|-------------|-------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
| 3.73%       | 0.2                     | 13.3 (11.8-13.6)                                 | 3.91                            |
|             | 0.4                     | 21.2 (20.5-22.3)                                 | 7.82                            |
|             | 0.8                     | 28.8 (27.2-29.5)                                 | 15.64                           |

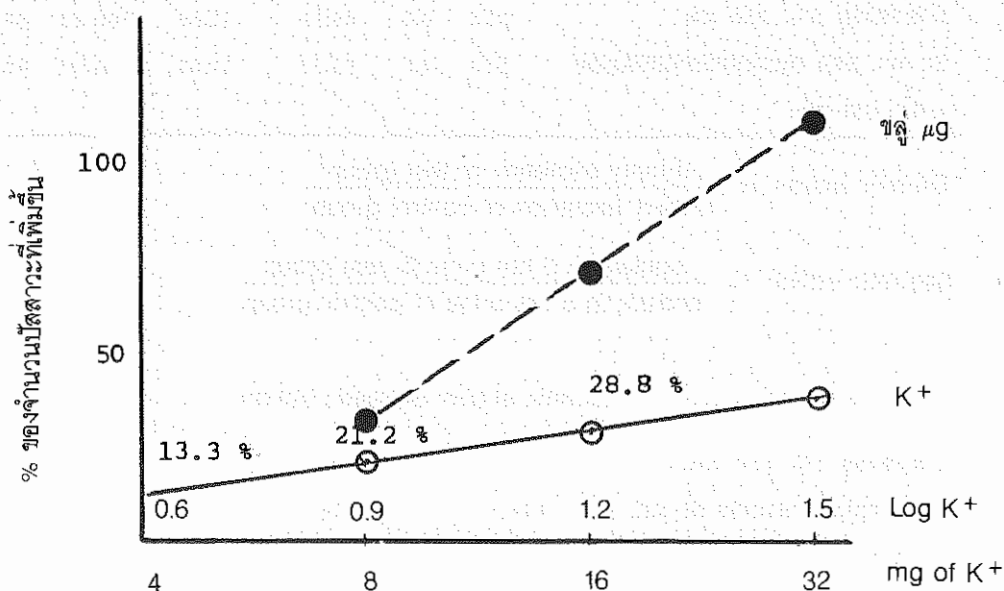


รูปที่ 2 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นกับจำนวนพืชในน้ำยา

เนื่องจากน้ำยาขงขลุเป็นน้ำยา crude จากพืช เมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำจึงให้ผลมีแรงดันเลือดแดงตกทันที ทำให้จำนวนเลือดไปสู่อวัยวะต่าง ๆ ลดลงเมื่อรีเซพเตอร์ได้รับสารกระตุ้นได้มากพอ จึงมีการเพิ่มจำนวนปัสสาวะขึ้นอย่างชัดเจน น้ำยาขงขลุได้ตรวจหาปริมาณโปแตสเซียมที่ประกอบอยู่ด้วย พบว่ามีประกอบอยู่เป็นจำนวนน้อยมาก เพื่อความแน่ใจทำการออกฤทธิ์ขับปัสสาวะของน้ำยาขงขลุได้เนื่องจากมาจากจำนวนโปแตสเซียมที่ประกอบอยู่ จึงได้ฉีดน้ำละลายโปแตสเซียมคลอไรด์ให้มีค่าโปแตสเซียมประกอบอยู่ด้วยในปริมาณที่ให้ผลเพิ่มจำนวนปัสสาวะที่ขับออก นำมาทำกราฟเปรียบเทียบกับจำนวนโปแตสเซียมที่ประกอบในน้ำยาขงขลุ (รูปที่ 3) จากกราฟน้ำละลายโปแตสเซียมคลอไรด์ที่มีโปแตสเซียมไอออนประกอบอยู่ 15.6 มก. จะทำให้มีการขับปัสสาวะเพิ่มขึ้น 28.8% (ตารางที่ 2) ส่วนน้ำยาขงขลุมีโปแตสเซียมไอออนประกอบอยู่ 15.6 ไมโครกรัม ให้ผลการขับปัสสาวะเพิ่มขึ้น 71.85% (70.9, 72.8) แสดงว่า น้ำยาขงขลุให้ผลเพิ่มการขับปัสสาวะมิใช่จากฤทธิ์ของโปแตสเซียม

ที่ประกอบอยู่ มีสารสำคัญอื่นที่ออกฤทธิ์ขับปัสสาวะประกอบอยู่ในขลุ น้ำยาขงขลุได้ทดสอบสารสำคัญพบว่าประกอบด้วยกลัยโคไซด์และแอลคาลอยด์

เมื่อการศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของน้ำยาขงขลุในสัตว์ทดลอง ให้ผลว่ามีฤทธิ์ขับปัสสาวะเพิ่มขึ้นได้จริงเนื่องจากสารสำคัญอื่นนอกเหนือจากโปแตสเซียมที่ประกอบอยู่ จึงทำการศึกษาฤทธิ์เฉียบพลันในหนูขาว โดยหาค่า LD 50 จากผลการทดลองหนูที่ได้รับน้ำยาขงขลุขนาดสูงเตรียมจากพืชจำนวน 5 กรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัว จำนวน 10 ตัว ไม่มีหนูตายเลย แสดงว่าการให้พืชจำนวน 5 กรัม/กิโลกรัม น้ำหนักตัวเป็นค่าที่น้อยกว่า LD 50 โดยค่า LD 50 (mg/kg) ในหนูขาวจะบอกความเป็นพิษของสารทดสอบได้ จากการจำแนกสารพิษ ซึ่งองค์การอนามัยโลกแนะนำไว้สารซึ่งเมื่อให้ทางปากในหนูขาว มีค่า LD 50 มากกว่า 5 กรัม/กิโลกรัม ถือว่าเป็นสารที่ไม่มีพิษ จึงอาจถือว่าน้ำยาขงจากขลุเป็นสารไม่มีพิษก็ได้



รูปที่ 3 ความสัมพันธ์ระหว่างจำนวนปัสสาวะที่เพิ่มขึ้นกับจำนวนโปแตสเซียมไอออนในน้ำยา

ตารางที่ 3 ผลการศึกษาพิษเฉียบพลันในหนูขาว (LD 50)\*

| กลุ่มทดลอง                                  | จำนวนหนูตาย/<br>จำนวนหนูที่ใช้ทดลอง เมื่อให้ยาครบ 14 วัน |  | น้ำหนักตัว |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--|------------|
|                                             |                                                          |  | (กรัม)     |
| กลุ่มที่ 1 กรอกน้ำเปล่า                     | 0/10                                                     |  | 310.8      |
| กลุ่มที่ 2 กรอกน้ำยาขงขลุ 5 กรัม/กิโลกรัม   | 0/10                                                     |  | 309.7      |
| กลุ่มที่ 3 กรอกน้ำยาขงขลุ 0.5 กรัม/กิโลกรัม | 0/10                                                     |  | 311.1      |
| กลุ่มที่ 4 กรอกน้ำยาขงขลุ 0.2 กรัม/กิโลกรัม | 0/10                                                     |  | 310.5      |

\* ครบ 14 วัน ปรากฏว่าไม่มีหนูตาย ซึ่งน้ำหนักตัวหนู ไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ซึ่งกรอกน้ำอย่างมีนัยสำคัญ ฝานูตดอวัยวะภายในตรวจพยาธิสภาพ พบว่าไม่พบการเปลี่ยนแปลงไปจากกลุ่มควบคุม ไม่พบพยาธิสภาพใดๆ

ตารางที่ 4 ผลการศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะของน้ำยาขงขลุในคนปกติ\*

| กลุ่มทดลอง                     | ปัสสาวะ 5 ชั่วโมง   |         |     |                 |                |           |
|--------------------------------|---------------------|---------|-----|-----------------|----------------|-----------|
|                                | จำนวน 30 คนทุกกลุ่ม | ปริมาตร | pH  | Na <sup>+</sup> | K <sup>+</sup> | BP HR     |
| น้ำกลั่น 250 มล.               |                     | 438     | 5.9 | 41.38           | 10.12          | 110/70 70 |
| น้ำยาขงขลุ 5%, 250 มล.         |                     | 855     | 6.0 | 49.95           | 12.64          | 100/62 68 |
| 50 มก. ของ hydrochlorothiazide |                     | 550     | 6.0 | 93.34           | 19.82          | 110/70 70 |
| + น้ำ 250 มล.                  |                     |         |     |                 |                |           |

$$* \text{Diuretic action} = \frac{\text{urinary excretion of test group}}{\text{urinary excretion of control group}}$$

$$\text{Saluretic action} = \frac{\text{sodium in 5 hrs urine of test group}}{\text{sodium in 5 hrs urine of control group}}$$

Diuretic action Saluretic action

|                            |      |      |
|----------------------------|------|------|
| น้ำยาขงขลุ 5%, 250 มล.     | 1.95 | 1.2  |
| Hydrochlorothiazide 50 มก. | 1.26 | 2.26 |

เมื่อผลทดสอบพิษเฉียบพลันในหนูขาวพบว่า น้ำยาขงจากขลุ 5 กรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัวไม่ทำให้เกิดพิษ (ตารางที่ 3) จึงนำมาศึกษาฤทธิ์ขับปัสสาวะในคนปกติ โดยทั่วไปหมอบรรณให้ผู้ใหญ่ได้รับ น้ำยาขงขลุ 5% จำนวน 250 มล. ต่อวัน ซึ่งเท่ากับ จำนวนขลุ 12.5 กรัมต่อน้ำหนักตัวคน (50 กิโลกรัม) ได้ทดสอบอาสาสมัครแล้วว่าร่างกายอยู่ในภาวะปกติ ไม่ขาดน้ำ ผลที่ได้ น้ำยาขงขลุ 5% ให้ค่า diuretic action 1.95 มากกว่า hydrochlorothiazide 50 mg. ซึ่งมีค่า diuretic action 1.26 ส่วนการขับเกลือ saluretic action นั้น hydrochlorothiazide 50 mg. ให้ผลมากกว่าและมีการสูญเสียโปแตสเซียมมากกว่า น้ำยาขงขลุ 5% ผู้ถูกทดลองได้รับน้ำยาขงขลุ 5% จำนวน 250 มล. จะมีโปแตสเซียมประกอบอยู่ในน้ำยา 9.75 มก. เมื่อเก็บปัสสาวะ 5 ชั่วโมง มีโปแตสเซียมขับออกมา 12.64 m.mol ต่อลิตร (ตารางที่ 4) ดังนั้นปัสสาวะ 5 ชั่วโมง ที่ทำการศึกษามีจำนวน 855 มล. จะมีโปแตสเซียมขับออกมา 421.48 มก. กลุ่มที่ดื่มน้ำกลั่นซึ่งเป็นกลุ่มควบคุมจำนวนปัสสาวะใน 5 ชั่วโมง เท่ากับ 438 มล. มีโปแตสเซียมขับออกมา 10.12 m.mol ต่อลิตร ซึ่งเท่ากับ 172.86 มก. ดังนั้น การให้น้ำยาขงขลุ 5% แม้จะมีการสูญเสียโปแตสเซียมน้อยกว่า hydrochlorothiazide แต่ก็ไม่ได้ทำให้มีการคั่งของโปแตสเซียมในร่างกาย

เมื่อเทียบจำนวนการขับโปแตสเซียมออกมาในปัสสาวะ 5 ชั่วโมงกับกลุ่มควบคุม ส่วนแรงดันเลือดแดงและชีพจรไม่เปลี่ยนแปลงคงจะเนื่องจากการให้ยาเพียงครั้งเดียว

ข้อพึงระวังในการนำสมุนไพรไปใช้ ควรจะให้ ในรูปของยาให้ถูกต้องและด้วยขนาดที่เคยใช้กันมา หากมีการดัดแปลงรูปยา หรือขนาดที่ใช้ควรทำการศึกษาทดลองให้ละเอียดตามขั้นตอนให้แน่ใจก่อนใช้

### เอกสารอ้างอิง

1. ลำลี ใจดี และคณะการใช้สมุนไพรเล่ม 2 โครงการพัฒนาเทคนิคการทำยาสมุนไพร, บริษัทสารมวลชน จำกัด 2524 : 34
2. วันทนา งามวัฒน์ การตรวจเบื้องต้นเพื่อหาฤทธิ์ขับปัสสาวะของสมุนไพรไทย, ศูนย์ข้อมูลสมุนไพรและการแพทย์ไทยเดิม มหาวิทยาลัยมหิดล 2525
3. Ferry LM. Medicinal plants of East and Sountheast Asia, Attributed properties and uses 1980 : 96
4. Bisset GW. Rat urine flow Br J Pharmacol Chemother 1962 ; 18 : 405 - 420.

แก๊โซเฟียเดีย

หน้า 95-127 ของวารสาร เมดิซินา ปีที่ 10, 2531 (Vol. 10, 1988) เรื่อง "ยาแก๊โซ" โดย ปราโมทย์ จีระพงษ์ และ เสรี จีระพงษ์  
ขอแก๊โซโดย เพิ่มเติมตารางที่ 3 (ตามข้างล่างนี้) ลงในหน้า 104

ตารางที่ 3 การแบ่งกลุ่มยาขึ้นตามระดับความปลอดภัย โดย องค์การอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกา

| Monograph Conditions |                             | Nonmonograph Conditions |                             |
|----------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| Category I           | Category II                 | Category III            |                             |
| None                 | Antimony potassium tartrate | Ammonium chloride       | Potassium guaiacolsulfonate |
|                      | chloroform                  | Beechwood creosote      | Sodium citrate              |
|                      | Iodides                     | Guaifenesin             | Terpin hydrate              |
|                      | Ipecac fluidextract         | Ipecac syrup            | Tolu                        |
|                      | Squill preparations         | Pine tar preparations   |                             |
|                      | Turpentine oil (oral)       |                         |                             |

Category I = generally recognized as safe and effective

Category II = not generally recognized as safe and effective

Category III = insufficient data to classify as safe and effective (however, FDA proposal to change guaifenesin to Category I)

รายงานวิจัย

## การเปรียบเทียบการแตกตัวและการละลาย ของยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูลที่ขายในประเทศไทย

ปฐาโมทย์ ธีรพงษ์ สมบูรณ์ เจตลีลา กฤษณาภรณ์ ตั้งคุปตานนท์

และ จุรีพร แท้เที่ยงธรรม

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร

### ***Comparison of Disintegration and Dissolution of Piroxicam Capsule Products Marketed in Thailand.***

*Pramote Teerapong, Somboon Jaetleela, Kritsanaporn Tangkuptanon and Chureeporn Thathlengtham*

#### **Abstract**

*Piroxicam is a widely used oxycam nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID). There are at least 23 brands of piroxicam capsule oral dosage products marketing in Thailand. The United States Pharmacopeia (USP) XXII requires the dissolution test for piroxicam capsule products because a drug with very slightly solubility like piroxicam may possess a rate-limiting step for its absorption and have the bioavailability problem. The purpose of this study was to evaluate and compare the disintegration and dissolution of the available piroxicam capsule products using the United States Pharmacopeia dissolution test for piroxicam capsules.*

*Of 9 brands of piroxicam capsules evaluated, 3 brands failed to meet the USP requirement. And of these 3 brands, 2 brands products showed the slowest disintegration. The other 6 brands conformed the USP dissolution standard and displayed better disintegration. The failure of the 3 brands products to meet the USP requirement for dissolution most likely indicates inappropriate or poor formulations that could result in altered bioavailability and should be taken into account by health care providers concerning the standard, equivalency and efficacy of the multisource piroxicam products available in the market. This study is also useful for guiding to seek the highly therapeutic efficacy preparations and help to consider which preparations need to be reformulated. However, drugs which have different dissolution performance were not necessarily always or significantly different in therapeutic outcome. So it is needed to further study their bioavailability in man.*

ไพโรกซิแคม (Piroxicam) เป็นอนุพันธ์ oxican ตัวหนึ่งที่ใช้บรรเทาอาการอักเสบและอาการปวดในโรค rheumatoid arthritis และ osteoarthritis ทั้งชนิดเฉียบพลัน และเรื้อรัง (ในขนาดวันละ 20 มิลลิกรัม) ขนาดที่สูงขึ้น (เช่น วันละ 40 มิลลิกรัม) ใช้บรรเทาอาการของโรคเก๊าท์ เฉียบพลันได้ แพทย์ในบางประเทศยังใช้รักษาโรคปวดข้อและ/หรือ กล้ามเนื้ออื่น ๆ เช่น ankylosing spondylitis, acute musculoskeletal disorders หรือ ใช้ลดอาการปวดหลังผ่าตัด หรือหลังคลอด<sup>(1-4)</sup>

ไพโรกซิแคม เป็นยาที่มีจำหน่ายมากกว่า 100 ประเทศ ประเทศไทยมียาเตรียมไพโรกซิแคม จำหน่ายอย่างน้อย 23 บริษัท และใช้ชื่อการค้าต่าง ๆ กัน ได้แก่ Focus (Yung Shin), Piroxam (The Forty-Two), Pyroxy (Shiwa Chemicals), Píram (General Drug House), Flamic (Siam Bheasach), Med-Piroxcam (Medical Supply), Feidene (Pfizer), Sotilen (Medochemie), Riacen (Chiesi), Ammidene (Ammipire Pharma), Butacinon (TP Drug Lab), Calmapane (Chankit), Felcam (Asian Pharm), Felrox (Seng Thai), Ifemed (Medifive), Neotica (Thai Nakorn Patana), Piroxen (Codel Synto), Piroxim (Thai Japan), Pírax (Pharmaland), Posedene (Pose), Roxycam (Greater Pharma), Roxicam (Nida Pharma Inc), Xicam (Central Poly) เป็นต้น ราคายาเตรียมไพโรกซิแคม 1 แคปซูล ที่ขายในประเทศไทยขนาด 10 มิลลิกรัม แปรผันตั้งแต่ต่ำกว่า 1 บาท จนถึงมากกว่า 5 บาท ทำให้คณะผู้วิจัยต้องการทราบว่า ยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูลของบริษัทต่าง ๆ เหล่านี้ มีคุณภาพเหมือนกันหรือไม่ ประกอบกับมีแพทย์หลายท่านเคยปรารภว่ายาเตรียมชนิดเดียวกัน แต่ต่างบริษัทอาจให้ผลการรักษาแตกต่างกันได้ นอกจากนี้ Barone และคณะ<sup>(5)</sup> ได้ทดสอบการละลายยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูล 25 ชนิด

(brands) และไพโรกซิแคมเม็ด 5 ชนิด ซึ่งได้มาจากประเทศในยุโรป (1 ประเทศ), ลาตินอเมริกา (8 ประเทศ) และเอเชีย (3 ประเทศ) ผลการทดสอบปรากฏว่า ร้อยละ 72 ของยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูล และร้อยละ 80 ของยาเตรียมไพโรกซิแคมเม็ด (เมื่อใช้มาตรฐานการทดสอบ เช่นเดียวกับการทดสอบไพโรกซิแคมแคปซูล) ไม่ผ่านมาตรฐานการทดสอบการละลายตามเกณฑ์ตำรับแห่งสหรัฐอเมริกา

การวิจัยครั้งนี้จึงกระทำขึ้นเพื่อเปรียบเทียบการแตกตัว และการละลายของยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูล ขนาด 10 มิลลิกรัม 9 ชนิด ที่ขายในท้องตลาดว่ามีความแตกต่างกันหรือไม่และยาเตรียมเหล่านั้นเข้ามาตราฐานตามเกณฑ์ตำรับของสหรัฐอเมริกา (The United States Pharmacopeia, USP) หรือไม่

### วิธีทดลอง

สุ่มตัวอย่างยาเตรียมไพโรกซิแคมแคปซูล 9 ชนิด โดยการซื้อยาจากร้านขายยา นำมาตรวจดูทั้งลักษณะของแคปซูล และฉีดยาภายในแคปซูล ว่ามีลักษณะเหมือน หรือแตกต่างกัน ซึ่งดูน้ำหนักของแต่ละแคปซูลที่จะนำมาทดสอบด้วย

นำยาไพโรกซิแคมแคปซูล (ขนาด 10 มิลลิกรัม) ของทั้ง 9 ชนิดมาอย่างละ 12 แคปซูลเพื่อใช้สำหรับการทดสอบหาค่าการแตกตัว (6 แคปซูล) และค่าการละลาย (6 แคปซูล) ซึ่งในการทดลองครั้งนี้ได้เรียกชื่อ ยาเตรียม ที่นำมาทดสอบ เป็นอักษรภาษาอังกฤษว่า A, B, C, D, E, F, H, I, J เพื่อไม่ให้ผู้ทำการทดลองเกิดอคติในผลการทดลอง และเพื่อหลีกเลี่ยงปัญหากฎหมายซึ่งอาจเกิดขึ้นจากการรายงานผลการทดลองว่ายาใดเข้ามาตรฐานของเกณฑ์ตำรับแห่งสหรัฐอเมริกา และยาใดไม่เข้ามาตรฐานตามเกณฑ์ตำรับแห่งสหรัฐอเมริกา ดังนั้น อักษร A B C D E F H I J ในที่นี้ จึงไม่ได้แสดงว่า หรือ หมายความว่า

เป็นยาเตรียมของบริษัทใด หรือ เป็นยาเตรียมยี่ห้อใด เพียงแต่ต้องการเปรียบเทียบผลการทดสอบว่ามีความแตกต่างกันในแง่การแตกตัว และการละลายของยาเตรียมที่นำมาทดสอบ หรือไม่ และเข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับแห่งสหรัฐอเมริกาหรือไม่ โดยไม่มีความสัมพันธ์ กับ ชื่อยี่ห้อยา หรือ ชื่อบริษัทยาใด ๆ

#### ก. การทดสอบการแตกตัว (Disintegration test)

นำยาเตรียมไพโรกซิแคม มายี่ห้อละ 6 แคปซูล เพื่อทดสอบการแตกตัวตาม USP XXII (Disintegration test for hard gelatin capsule)<sup>(6)</sup>

เตรียมเครื่องมือทดสอบการแตกตัว (Disintegration apparatus model USP 19) ปรับและควบคุมอุณหภูมิของ disintegration medium (น้ำกลั่น) ให้ได้  $37.0 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ใช้ปากคีบหยิบ ไพโรกซิแคม แคปซูล ใส่ลงในตะกร้า (basket rack assembly) ช่องละ 1 แคปซูล (ทั้งหมดมี 6 ช่อง) ปิดฝาตะกร้า แล้วนำไปแขวนที่เครื่อง เปิดเครื่องให้ตะกร้าเคลื่อนขึ้นลงอยู่ใน disintegration medium ในอัตราเร็ว 29 - 32 รอบ/นาที และระยะทางเคลื่อนที่ขึ้นลง อยู่ระหว่าง 5.3 - 5.7 เซนติเมตร ปรับให้ระยะต่ำสุดของตะกร้า ห่างจากกัน beaker 2.5 เซนติเมตร และระยะสูงสุดของตะกร้าต่ำกว่าผิวน้ำ 2.5 เซนติเมตร จับเวลาตั้งแต่เริ่มจุ่มตะกร้าลงใน disintegration medium จนกระทั่งผงยาหลุดลอดผ่านตะแกรงลวดออกมาจนหมด.

#### ข. การทดสอบการละลาย (Dissolution test)

นำยาไพโรกซิแคม มาอย่างละ 6 แคปซูล เพื่อทดสอบหาค่าการละลายตาม USP XXII (Dissolution test for piroxicam capsule)<sup>(7,8)</sup> ดังนี้

1. เตรียมสารละลายกรดเกลือ เพื่อเลียนแบบกรดในกระเพาะอาหาร แต่ไม่มีเอนไซม์ pepsin (simulated gastric fluid TS without pepsin) จำนวน beaker ละ 900 มิลลิลิตร สารละลายกรดนี้

ประกอบด้วย เกลือแกง (sodium chloride) 1.8 กรัม และกรดเกลือ (IN) 6.3 มิลลิลิตร ในน้ำกลั่นครบ 900 มิลลิลิตร

2. หาค่าความยาวช่วงคลื่นที่มีการดูดแสงสูงสุด (maximum absorption wavelength,  $\lambda$  max) ของสารละลายมาตรฐานไพโรกซิแคม (standard solution) สารละลายมาตรฐานนี้ (ความเข้มข้น 0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร) เตรียมจากการละลายสารไพโรกซิแคม มาตรฐานที่ใช้เป็นหลักสำหรับเปรียบเทียบ (Piroxicam Reference Standard) 125 มิลลิกรัม ใน methanol ปริมาตรครบ 250 มิลลิลิตร (ใช้ volumetric flask) เมื่อต้องการหาค่าความยาวช่วงคลื่นที่มีการดูดแสงสูงสุดนั้น ให้นำสารละลายมาตรฐานมา 2 มิลลิลิตร เจือจางด้วยสารละลายกรด (จากข้อ 1) จนมีปริมาตรครบ 100 มิลลิลิตร แล้วนำไปหาค่าการดูดแสงสูงสุด ( $\lambda$  max) ด้วยเครื่อง spectrophotometer (Beckman Acta C III) ปรากฏว่าได้ค่า  $\lambda$  max เท่ากับ 334 nm

3. เตรียมสารละลาย ไพโรกซิแคม มาตรฐาน ความเข้มข้น 2, 3, 5, 6, 7 และ 8 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร เมื่อนำมาหาการดูดแสง (absorbance) ที่  $\lambda$  max ให้นำสารละลายมาตรฐานไพโรกซิแคม ความเข้มข้น 0.5 มิลลิกรัม/มิลลิลิตร มา 0.4, 0.6, 1.0, 1.2, 1.4 และ 1.6 มิลลิลิตร ตามลำดับ เจือจางด้วยสารละลายกรด (จากข้อ 1) จนมีปริมาตรครบ 100 มิลลิลิตร แล้วนำไปหาค่าการดูดแสงที่ความยาวช่วงคลื่น 334 nm ( $\lambda$  max) นำค่าที่ได้มาสร้างกราฟ (ระหว่างค่าความเข้มข้นกับค่าการดูดแสง) ปรากฏว่าได้กราฟเส้นตรง มีค่า slope 0.0802, intercept 0.005, coefficient of correlation ( $\gamma$ ) = 0.9999 และ coefficient of determination ( $\gamma^2$ ) = 0.9998

4. เตรียมเครื่องทดสอบการละลาย<sup>(8)</sup> แบบที่ 1 (Dissolution apparatus I model USP 21) โดยปรับเครื่องให้หมุนด้วยความเร็ว 50 rpm และควบคุม

อุณหภูมิของ dissolution medium ซึ่งในที่นี้คือ สารละลายกรดเกลือที่ได้เตรียมไว้ (beaker ละ 900 มิลลิลิตร) ให้อยู่ระหว่าง  $37.0 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ใส่ยาเตรียมไพรอกซิแคมที่จะทดสอบลงในตะกร้าแห่ง ตะกร้าละ 1 แคปซูล (ทั้งหมดมี 6 ตะกร้า หรือทำการทดลอง 6 ครั้ง) หย่อนตะกร้าลงในสารละลายกรดเกลือให้ทันตะกร้าอยู่ห่างจากกัน beaker  $250 \pm 0.2$  เซนติเมตรเริ่มจับเวลาทันทีที่หย่อนตะกร้าลงในสารละลายกรดเกลือ

5. ที่เวลา 1, 3, 5, 10, 20, 30, 45, และ 60 นาที ดูดสารละลายกรดเกลือจากตรงกลาง beaker ผ่านกระดาษกรอง (Whatman No 1 หรือ Millipore filter 0.6 micron) ขึ้นมาครั้งละ 10 มิลลิลิตร พร้อมกับเติมสารละลายกรดเกลือใหม่ ๆ ลงไปแทนที่ ครั้งละ 10 มิลลิลิตรเช่นกันเพื่อรักษาปริมาตรของสารละลายกรดเกลือใน Beaker ให้คงที่ นำสารละลายที่ดูดขึ้นมาไปหาการดูดแสงที่ความยาวช่วงคลื่น 334 nm แล้วนำค่าที่ได้ไปคำนวณ หาค่าร้อยละ ของการละลาย (% dissolved) ตามสูตร

$$\text{mg dissolved} = \frac{\text{absorbance} \times \text{ปริมาตร}}{\text{slope} \times 1000}$$

$$\% \text{ dissolved} = \frac{\text{mg dissolved}}{\text{mg labelled amount}} \times 100$$

ค่าการแตกตัว และค่าการละลายของยาเตรียมไพรอกซิแคมแคปซูล จากการทดสอบ 6 แคปซูลแสดงในลักษณะของค่าเฉลี่ย  $\pm$  ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ( $\bar{X} \pm \text{S.D.}$ ) และเปรียบเทียบค่าการละลายของยาเตรียมไพรอกซิแคมระหว่าง 9 ชนิด ว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติหรือไม่โดยใช้วิธี Analysis of Variance และ Least Significant Difference Procedure

## ผลการทดลอง

### ก. ลักษณะทางกายภาพของยาเตรียม

ยาเตรียมไพรอกซิแคมแคปซูล ที่นำมาทดลองเป็นยาเตรียมที่ใช้แคปซูลชนิดแข็ง เมื่อถอดแคปซูลออก และตรวจดู ผงยา ภายในพบว่า ยาเตรียม A และ B มีผงยาหยาบเป็นก้อนแข็งเล็ก ๆ ขนาดไม่สม่ำเสมอ ส่วนยาเตรียมชนิดอื่น ๆ ที่เหลือมีผงยาละเอียดดี เมื่อนำนิ้วมือขยี้ดูก็พบว่าไม่มีลักษณะเหนียว และ ไม่สากมือเหมือนยาเตรียม A และ B

### ข. ผลการทดลองการแตกตัว

จากการทดลองพบว่า ยาเตรียมทั้ง 9 ชนิด มีการแตกตัว ดังนี้ (ตารางที่ 1)

### ค. ผลการทดสอบการละลาย

จากการทดลอง พบว่า ยาเตรียมทั้ง 9 ชนิด มีค่าร้อยละของการละลายที่เวลา 1, 3, 5, 10, 20, 30, 45, และ 60 นาที ดังนี้ (ตารางที่ 2)

เพื่อพิจารณาค่าการละลายของยาเตรียมทั้ง 9 ชนิด และนำมาเปรียบเทียบกันทางสถิติพบว่า ยาเตรียม I, D, E และ H มีค่าร้อยละการละลายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่เวลา 20, 30, 45 และ 60 นาที ( $P > 0.05$ ) (รูปที่ 1) แต่ยาเตรียม E และ H มีค่าร้อยละการละลายแตกต่างจากยาเตรียม I อย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 5 และ 10 นาที

ยาเตรียม J และ F มีค่าร้อยละการละลายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่เวลา 30, 45 และ 60 นาที ( $P > 0.05$ ) แต่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่เวลา 3, 5, 10 และ 20 นาที อนึ่ง ยาเตรียม F และ J มีค่าร้อยละการละลายแตกต่างจากยาเตรียม I อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่เวลา 20, 30, 45, และ 60 นาที (ยาเตรียม F แตกต่างจากยาเตรียม I อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดการทดสอบ ยกเว้นที่เวลา 1 นาที)

ยาเตรียม A และ B มีค่าร้อยละการละลายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดการทดสอบ

ตารางที่ 1 แสดงค่าการแตกตัวของยาเตรียมไพโรคซิแคมแคปซูลต่าง ๆ ที่นำมาทดสอบ

| ยาเตรียม | Disintegration time (นาที) |       |       |       |       |       | x ± S.D.       |
|----------|----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------|
|          | 1                          | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     |                |
| A        | 7.75                       | 11.70 | 17.25 | 17.38 | 17.50 | 26.17 | 16.29 ± 6.25** |
| B        | 15.00                      | 15.17 | 17.83 | 17.50 | 20.00 | 20.83 | 17.72 ± 2.40** |
| C        | 2.42                       | 3.08  | 3.33  | 3.58  | 3.83  | 4.17  | 3.40 ± 0.61    |
| D        | 2.25                       | 2.33  | 2.50  | 2.75  | 2.83  | 2.92  | 2.60 ± 0.28    |
| E        | 1.83                       | 2.17  | 2.58  | 6.83  | 7.33  | 7.58  | 4.72 ± 2.79    |
| F        | 6.72                       | 7.25  | 7.42  | 7.83  | 8.00  | 8.08  | 7.55 ± 0.52*   |
| H        | 2.03                       | 2.25  | 2.78  | 3.02  | 3.37  | 4.13  | 2.93 ± 0.77    |
| I        | 2.38                       | 3.08  | 3.25  | 4.12  | 4.33  | 4.83  | 3.67 ± 0.91    |
| J        | 2.08                       | 2.30  | 2.85  | 3.32  | 3.72  | 6.67  | 3.49 ± 1.67    |

\* = แตกต่างจากชนิดอื่น ๆ (ยกเว้น E) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

\*\* = แตกต่างจากชนิดอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

( $P > 0.05$ ) แต่ทั้ง A และ B มีค่าการละลายแตกต่างจากยาเตรียม C และยาเตรียมอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่เวลาตั้งแต่ 10 นาทีขึ้นไป นอกจากนี้ ยาเตรียม A, B และ C ยังมีค่าร้อยละการละลายที่เวลา 45 นาที ต่ำกว่าร้อยละ 75 ดังนั้น ยาเตรียม A, B และ C จึงไม่เข้ามาตรฐานการทดสอบการละลายตามเภสัชตำรับแห่งสหรัฐอเมริกา (USP)

## วิจารณ์

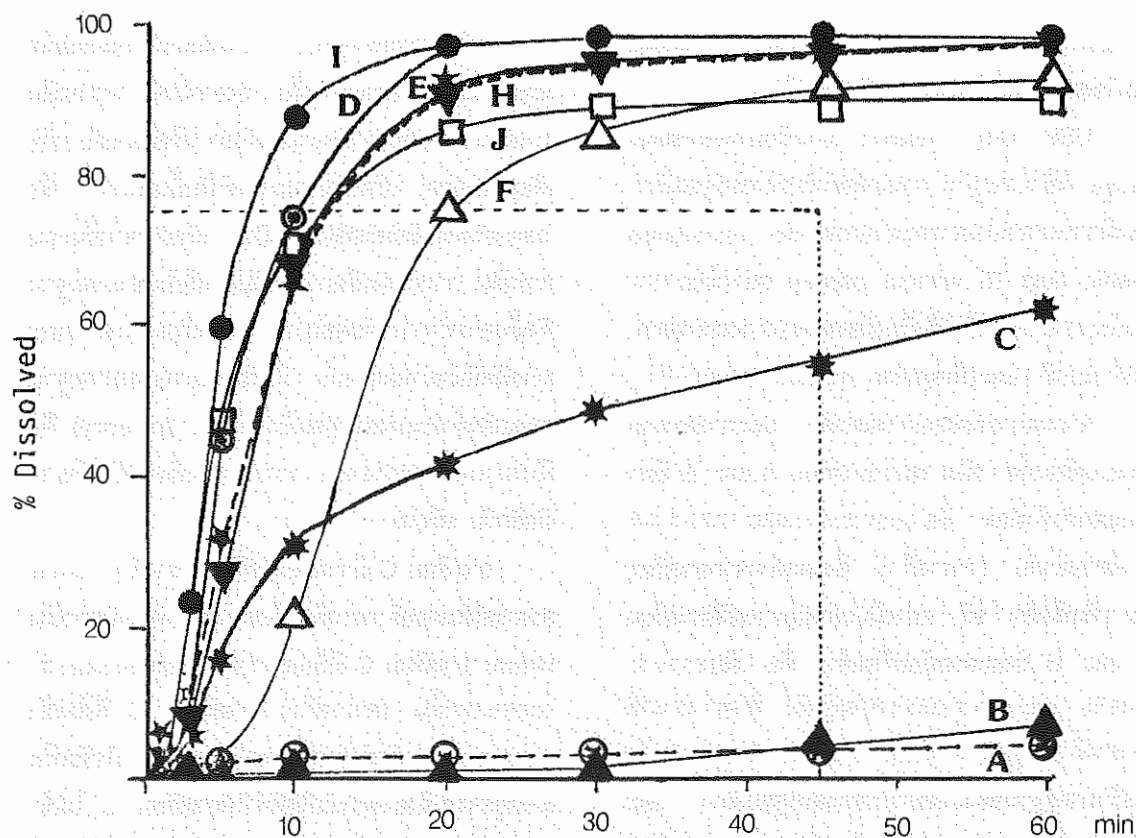
ไพโรคซิแคม เป็นยาบรรเทาอาการอักเสบ และอาการปวดที่มีฤทธิ์แรงกว่า phenylbutazone และ tolmetin<sup>(9)</sup> และผู้ป่วยอาจทนต่อยาได้ดีกว่ายา indomethacin และ aspirin<sup>(10)</sup> ยาเตรียมไพโรคซิแคม จึงเป็นยาที่ใช้แพร่หลายตัวหนึ่งในประเทศไทย

ไพโรคซิแคม ถูกดูดซึมได้อย่างสมบูรณ์จากทางเดินอาหาร และยังมี enterohepatic recirculation ด้วย ภายหลังรับประทาน สามารถตรวจพบยาในเลือด ภายใน 15-30 นาที และอาจตรวจพบว่าระดับยาสูงถึง 80% ภายใน 1 ชั่วโมง แต่ระดับยาสูงสุดในเลือดมักเกิดขึ้น ภายหลังรับประทานยา 2-5 ชั่วโมง ยามีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ย 45-50 ชั่วโมง<sup>(11, 12)</sup> แต่เนื่องจากยาไพโรคซิแคม มีค่าการละลายน้ำอิมตัว (solubility) เป็นสัดส่วนที่น้อยมาก (1:1,000-1:10,000) อัตราการดูดซึมจึงขึ้นกับอัตราการแตกตัว (ทั้ง disintegration และ deaggregation หรือ dispersion rates) และอัตราการละลายของยาเตรียม (dissolution rate) ยาเตรียมที่มีการละลายน้ำน้อยมากเช่นนี้ หากมีการพัฒนาตำรับไม่ดีพออาจมีปัญหาเกี่ยวกับการดูดซึม, bioavailability และ bioequivalency

ตารางที่ 2 ค่าการละลายของยาไพโรกซิแคมแคปซูลต่างๆ ที่นำมาทดสอบในเวลา 1-60 นาที

| ยาเตรียม | ร้อยละของการละลาย |               |               |               |               |              |                |               |
|----------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|----------------|---------------|
|          | 1 นาที            | 3 นาที        | 5 นาที        | 10 นาที       | 20 นาที       | 30 นาที      | 45 นาที        | 60 นาที       |
| A        | 1.23 ± 1.26       | 1.34 ± 1.46   | 1.34 ± 1.46   | 1.72 ± 1.31*  | 2.28 ± 1.94*  | 3.15 ± 2.24* | 3.79 ± 2.09*   | 4.50 ± 1.47*  |
| B        | 0.26 ± 0.17       | 0.26 ± 0.17   |               | 0.44 ± 0.22*  | 1.49 ± 0.06*  | 2.54 ± 0.23* | 4.30 ± 0.85*   | 6.63 ± 1.07*  |
| C        | 0.83 ± 0.12       | 5.57 ± 7.43   | 15.59 ± 12.40 | 30.36 ± 7.78  | 41.42 ± 8.25  | 48.49 ± 8.52 | 54.05 ± 10.05* | 61.91 ± 7.91* |
| D        | 0.67 ± 0.63       | 8.25 ± 7.94   | 44.56 ± 19.97 | 74.31 ± 17.46 | 97.47 ± 3.09  | 98.44 ± 2.07 | 98.74 ± 1.66   | 98.74 ± 1.66  |
| E        | 2.84 ± 3.47       | 7.97 ± 4.83   | 27.57 ± 7.21  | 67.95 ± 9.08  | 90.98 ± 8.33  | 94.99 ± 6.99 | 97.19 ± 7.40   | 97.99 ± 7.55  |
| F        | 0.74 ± 0.82       | 0.93 ± 1.02   | 3.61 ± 3.92   | 20.93 ± 8.54  | 76.02 ± 11.08 | 87.10 ± 6.15 | 92.49 ± 2.76   | 94.74 ± 3.02  |
| H        | 6.13 ± 7.12       | 11.15 ± 12.80 | 32.00 ± 19.27 | 66.15 ± 13.16 | 91.30 ± 6.36  | 94.70 ± 5.52 | 96.77 ± 2.93   | 97.03 ± 2.43  |
| I        | 0.41 ± 0.42       | 23.19 ± 17.84 | 59.72 ± 25.17 | 87.96 ± 1.98  | 97.67 ± 2.13  | 98.30 ± 1.84 | 98.30 ± 1.84   | 98.30 ± 1.84  |
| J        | 1.98 ± 1.00       | 16.59 ± 14.77 | 45.45 ± 16.16 | 71.74 ± 14.49 | 86.97 ± 4.04  | 89.39 ± 4.14 | 90.69 ± 3.39   | 91.05 ± 3.27  |

\* = แตกต่างจากชนิดอื่น ๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ที่  $P < 0.05$ )



รูปที่ 1 กราฟแสดงค่าการละลายของยาเตรียมไพรออกซิเดมแคปซูล A, B, C, D, E, F, H, I และ J เส้นประแสดงมาตรฐานการละลายตาม USP ซึ่งต้องมีการละลายอย่างน้อยร้อยละ 75 ที่เวลา 45 นาที

ของยาเตรียมได้ เกสซ์ดาร์บีของสหรัฐอเมริกาจึงกำหนดให้ ต้องมีการหาค่าการละลายของยาเตรียมไพรออกซิเดมชนิด แคปซูล<sup>(7)</sup> เพราะยาเตรียมที่มีค่าการละลายต่ำอาจมีผล กระทบต่อประสิทธิภาพการรักษาและ/หรือผลข้างเคียงของ ยาเตรียมได้ อย่างไรก็ตามค่าการละลายของยาเตรียมใด ๆ ไม่แสดงถึง bioavailability และประสิทธิภาพของยา เตรียมเสมอไป หรือ อย่างสมบูรณ์เพราะยังมีปัจจัยอื่น เข้ามาเกี่ยวข้องอีกมากมาย ดังนั้น การทดสอบหาค่า การละลายในหลอดทดลองไม่สามารถใช้แทนการทดสอบ หาค่า bioavailability ของยาในคนได้<sup>(13)</sup> การทดสอบ ในคนยังเป็นที่ที่ดีที่สุดที่จะดูว่าตัวรับของยาเตรียมนั้นดี

หรือไม่อย่างไร ยาเตรียมที่มีการพัฒนาดำรับไม่ดี และ มีปัญหาในเรื่องของการละลายอาจมีผลกระทบไปถึงการ ดูซึมของยาโดยเฉพาะยาเตรียมประเภทที่อัตราการดูดซึม ถูกจำกัดด้วยอัตราเร็วของการละลาย (dissolution rate-limiting absorption) นอกจากนี้ก็จะมีผลกระทบไปถึง ประสิทธิภาพของยาเตรียม (efficacy) และ/หรือผลข้างเคียง ของยาเตรียมด้วย เช่นที่เคยมีรายงานว่า ยาเตรียมหลาย ขนานต่อไปนี้ให้ผลการรักษาล้มเหลวหรือมีผลข้างเคียง เพิ่มขึ้นเมื่อเกสซ์ดาร์บีมีการพัฒนาไม่ดี ได้แก่ digoxin, tolbutamide, prednisone, chloramphenicol, nitro-furantoin, oxytetracycline, tetracycline, griseoful-

vin, spironolactone, warfarin และยาลดอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAID) เป็นต้น<sup>(14)</sup>

USP XXII กำหนดว่า ยาเตรียมมีไพโรคซิแคมแคปซูล ที่เข้ามาตรฐาน ตามเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา ต้องมีการละลายในสารละลายกรดเกลือ (simulated gastric fluid TS without pepsin) อย่างน้อย 75% ภายใน 45 นาที เมื่อใช้เครื่องมือทดสอบการละลายตาม USP แบบที่ 1 และให้หมุนด้วย ความเร็ว 50 rpm<sup>(7,8)</sup>

จากผลการทดสอบการแตกตัว และการละลายของยาเตรียมทั้ง 9 ชนิด พบว่ายาเตรียม A และ B มีค่าการแตกตัวช้าที่สุด คือ  $16.29 \pm 6.25$  และ  $17.72 \pm 2.4$  นาทีตามลำดับ (ตารางที่ 1) ซึ่งแตกต่างจากยาเตรียมอื่น ๆ ที่เหลืออีก 7 ชนิด อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติยาเตรียม A และ B ยังละลายน้อยที่สุดด้วย คือ เพียง  $3.79 \pm 2.09\%$  และ  $4.30 \pm 0.85\%$  ตามลำดับ ที่เวลา 45 นาที (ตารางที่ 2) (รูปที่ 1) ดังนั้น ยาเตรียม A และ B จึงไม่เข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา และถือว่าไม่เข้ามาตรฐานของไทยด้วยเนื่องจากประเทศไทยใช้ เภสัชตำรับของสหรัฐอเมริกา, สหราชอาณาจักร และยุโรปเป็นหลัก

สาเหตุที่ทำให้ ยาเตรียม A และ B มีการแตกตัว และการละลายไม่ดี อาจเกิดจากยาเตรียม A และ B มีสูตรตำรับ (formulation) ไม่ดี (เช่น ไม่มี หรือมีสารเพิ่มการแตกตัวที่ไม่เหมาะสม) ซึ่งจะเห็นได้จากการที่ผงยาภายในแคปซูลเป็นก้อนแข็ง หยิบ และไม่สามารถผสม ทำให้ยาเตรียมแตกตัวช้ามาก และเมื่อทดสอบดูการละลายก็พบว่า เมื่อสิ้นสุดการทดลอง (60 นาที) ยาเตรียมยังจับเป็นก้อนหรืออยู่ในตะกั่ว การที่ยาเตรียมมีการละลายต่ำมากอาจเกิดจากยาไพโรคซิแคม อยู่ในรูปที่ไม่ละลาย (เช่น ในรูป base หรือกรด) หรือ วัตถุเติมไพโรคซิแคม มีความบริสุทธิ์ไม่เท่ากัน หรือมี excipients อื่น ๆ ที่ไปหน่วงเหนี่ยวการละลายให้ช้าลงหรือเกิดจากขบวนการผลิตไม่ดี

อนึ่ง การตรวจพบว่า ยาเตรียมชนิดหนึ่งชนิดใด มีร้อยละของการละลายต่ำนั้น ยังอาจเกิดจากความไม่ไปได้อื่น ๆ อีกเช่น ยามีความคงตัวต่ำ หรือสลายตัว หรือเสื่อมคุณภาพ หรือปริมาณยาในตำรับนั้นต่ำกว่า หรือไม่ตรงกับที่แจ้งไว้หรือที่ควรจะเป็น หรือเกิดจากขั้นตอนการผลิต, การขนส่งหรือการเก็บไม่ดี หรือไม่เข้ามาตรฐาน ดังนั้นควรทำการวิจัยต่อไปว่า ยาเตรียมไพโรคซิแคมทุกชนิดที่นำมาทดสอบนั้น มีปริมาณยาอยู่ในมาตรฐานของเภสัชตำรับแห่งสหรัฐอเมริกาหรือไม่ (potency) คือ มีปริมาณยาระหว่าง 92.5 - 107.5% ของที่แจ้งไว้ คือ 10 มิลลิกรัม หรือไม่

ยาเตรียม C มีการแตกตัวที่ดี (ตารางที่ 1) แต่การละลายยังไม่ค่อยดี กล่าวคือ ที่เวลา 45 นาที หลังจากเริ่มทดสอบ ยาเตรียม C มีร้อยละการละลายเพียง  $54.05 \pm 10.05\%$  เท่านั้น (ตารางที่ 2) ยาเตรียม C จึงไม่เข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกาเช่นกัน ปัจจัยหรือสาเหตุต่าง ๆ ซึ่งอาจเป็นไปได้ที่ทำให้ยาเตรียม C ไม่เข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกาน่าจะเป็นเช่นเดียวกับยาเตรียม A และ B โดยเฉพาะอย่างยิ่งสาเหตุจากการพัฒนาตำรับ ที่ยังไม่ดีพอ

ยาเตรียม D, E, H, I, J มีการแตกตัวที่ดีพอ ๆ กันกับยาเตรียม C ยาเตรียมทั้ง 6 ชนิดนี้ (C, D, E, H, I, J) มีการแตกตัวที่ไม่แตกต่างระหว่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยาเตรียม F มีการแตกตัวที่ช้าลงเล็กน้อย ( $7.55 \pm 0.52$  นาที) และแตกต่างจากยาเตรียมอื่น ๆ ทุกตัว (ยกเว้นยาเตรียม E) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตาม ยาเตรียม D, E, F, H, I, J มีการละลายที่เข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกาทั้งสิ้น

เมื่อเปรียบเทียบค่าร้อยละการละลายที่เวลา 45 นาทีของยาเตรียมไพโรคซิแคมแคปซูล ที่นำมาทดสอบทั้ง 9 ชนิดในทางสถิติ พบว่าสามารถแบ่งยาเตรียมออกได้เป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 ได้แก่ ยาเตรียม IDEH (รูปที่ 1) ซึ่งมีค่าร้อยละการละลายสูงสุด ยาเตรียมทั้ง 4 ชนิดนี้

ไม่มีความแตกต่างระหว่างกันภายในกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในค่าร้อยละการละลายแต่แตกต่างกับยาเตรียมที่เหลืออื่น ๆ (F, J, A, B, C) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นยาเตรียม H และ F ไม่แตกต่างกัน กลุ่มที่ 2 ได้แก่ ยาเตรียม F และ J (รูปที่ 2) ซึ่งมีค่าร้อยละการละลายต่ำกว่ากลุ่มแรกแต่สูงกว่า กลุ่มที่ 3 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ถ้าเปรียบเทียบภายในกลุ่ม ยาเตรียม F และ J ไม่ต่างกัน กลุ่มที่ 3 ได้แก่ ยาเตรียม A, B และ C (รูปที่ 1) เป็นกลุ่มที่ค่าร้อยละการละลายต่ำที่สุด และแตกต่างกับกลุ่มที่ 1 และ 2 อย่างมีนัยสำคัญมากทางสถิติ กลุ่มนี้มีค่าการละลายยังไม่เข้ามาตรฐานเภสัชตำรับแห่งสหรัฐอเมริกาทั้งสิ้น

กล่าวโดยสรุปแล้ว ยาเตรียมที่นำมาทดสอบทั้ง 9 ชนิด มียาเตรียมที่มีคุณภาพไม่เข้ามาตรฐานของเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกา 3 ชนิด คือ ยาเตรียม A, B และ C ยาเตรียมทั้ง 9 ชนิดจะมีความแตกต่างกันในแง่ของ bioavailability และ therapeutic efficacy หรือไม่จะต้องทำการทดลองวิจัยต่อไปเพราะมีปัจจัยอื่น ๆ อีกหลายอย่างที่มีผลต่อการดูดซึมยานอกเหนือจากการละลาย<sup>(15)</sup> เช่น ขนาดอนุภาค (ยิ่งเล็กยิ่งมีพื้นที่ผิวการละลายมาก), ลักษณะผลึก, การเตรียมตำรับและการผลิต, ปริมาณและประเภทของอาหารที่รับประทาน ปริมาณน้ำที่ดื่ม, การบีบตัวของกระเพาะลำไส้ (gastric emptying time และ intestinal transit time) (ซึ่งเป็น stirring effect), ยาอื่นที่รับประทานร่วมด้วย, ความเป็นกรด - ด่าง ของทางเดินอาหาร, แบคทีเรียในทางเดินอาหาร, ปริมาณเลือดที่ไหลเวียน, โรคต่าง ๆ ของทางเดินอาหาร, การไหลของน้ำดี, first-pass metabolism (เช่น โรคตับ ผ่นังลำไส้ และจุลินทรีย์ในทางเดินอาหาร) และแม้แต่ชนิดของยาเอง ดังนั้น จำเป็นต้องทำการทดสอบ bioavailability ของยาใน vivo โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนต่อไป

**คำขอบคุณ** ผู้วิจัยขอขอบคุณ คุณอมรรัตน์ อภิระวัตน์ ที่ได้กรุณาพิมพ์ต้นฉบับ และ คุณวิชัย นิลอนันต์ ที่ได้ช่วยคำนวณหาทางสถิติ

### เอกสารอ้างอิง

1. Pfizer Laboratories Division. Feldene (piroxicam) product information. New York, Pfizer, Inc 1986.
2. Desjardins PJ. Analgesic efficacy of piroxicam in postoperative dental pain. Am J Med 1988 ; 84 (5A) : 35 - 41.
3. Brogden RN, Heel RC, Speight TM et al. Piroxicam, a reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy. Drugs 1984 ; 28 : 292 - 323.
4. Reynolds JEF. Piroxicam. In : Martindale, the extrapharmacopoeia. 29th ed. London, The Pharmaceutical Press 1989 : 37 - 8.
5. Barone JA, Lordi NG, Byerly WG, Colaizzi JL. Comparative dissolution performance of internationally available piroxicam products. Drug Intell Clin Pharm 1988 , 22 : 35 - 40.
6. Committee of Revision. the United States Pharmacopoeial Convention. Physical tests and determinations : Disintegration. In : The United States Pharmacopeia XXII (USP XXII). Rockville, MD, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc 1990 : 1578 - 9.
7. Committee of Revision, the United States Pharmacopoeial Convention. Monograph for piroxicam capsules. In : The United States Pharmacopeia XXII (USP XXII). Rockville, MD, The United States Pharmacopoeial Convention, Inc 1990 : 1091 - 2.

8. Committee of Revision, the United States Pharmacopeial Convention. Physical tests and determinations : Dissolution. In : The United States Pharmacopeia XXII (USP XXII). Rockville MD, The United States Pharmacopeial Convention, Inc 1990 : 1578 - 9.
9. McEvoy GK (ed). Piroxicam, In : AHFS Drug Information 89. Bethesda, MD, The American Society of Hospital Pharmacists, Inc 1989 : 1014 - 8.
10. Flower RJ, Moncada S, Vane JR. Analgesic - antipyretics and antiinflammatory agents : Drugs employed in the treatment of gout. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F eds. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York, Macmillan Publishing Company 1985 : 674 - 715.
11. The United States Pharmacopeial Convention. Anti - inflammatory, analgesics, nonsteroidal (systemic). In : The United States Pharmacopeia Drug Information (USP DI), volume 1A : Drug information for the health care professional 9th ed. Rockville, MD, The United States Pharmacopeial Convention, Inc 1989 : 386 - 436.
12. Hobbs DC. Piroxicam pharmacokinetics : recent clinical results relating kinetics and plasma levels to age, sex and adverse reactions. Am J Med 1986 : 81 (suppl 5B) : 22 - 8.
13. PMA 's Joint Committee on Bioavailability. The role of dissolution testing in drug quality, bioavailability and bioequivalence testing. Pharm Technol 1985 ; 9 : 62 - 6.
14. Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics : concepts and applications. Philadelphia, Lea & Febiger 1989.
15. Center for Drugs and Biologics, Food and Drug Administration. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. 7th ed. Rockville, MD, Department of Health and Human Services, Public Health Service 1987.

## รายงานวิจัย

# ความต้องการความรู้ทางเภสัชวิทยาเพื่อการประยุกต์ใช้ ข้อคิดเห็นของบัณฑิตทันตแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

เชวงเกียรติ แสงศิรินาวัน

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

## *Pharmacological Practices and Needs of the Dentists Graduated from Mahidol University*

Chavengkiat Saengsirinavin

Department of Pharmacology, Faculty of Dentistry  
Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand

### **Abstract**

Five hundred and twelve questionnaires were distributed to the dentists graduated from Mahidol University in order to get the feedback information relating to their pharmacological practices and needs. The total number of responses were 183 (35.74%). Most of the dentists (94.5%) have been applying pharmacological knowledge in their profession. Majority of them (70.52%) occasionally encountered to problems in the drugs prescriptions. The drugs that have been used frequently included local anesthetics, analgesics and antibiotics. Most of the dentists (90.64%) would like to obtain current information and continuing education in clinical pharmacology. According to these results, it is tempting to suggest that the pharmacology curriculum at the Dental School of Mahidol University be adjusted to fulfil the needs of the dentists in their professional practices.

การวางแผนการศึกษามักมีคำถามว่า เรียน  
วิชานี้แล้วจะไปทำอะไรได้บ้างเภสัชวิทยาเป็นวิชาหนึ่ง  
ที่ทันตแพทย์ต้องใช้ในการรักษาผู้ป่วย วิชาทางด้านนี้  
เปลี่ยนแปลงและก้าวหน้าอย่างรวดเร็วเป็นที่ทราบกัน  
โดยทั่วไปว่าหลักสูตรแกนของคณะทันตแพทยศาสตร์  
มหาวิทยาลัยมหิดล ได้ดัดแปลงมาจากหลักสูตรของ  
โรงเรียนทันตแพทย์ มหาวิทยาลัยเท็กซัส สหรัฐอเมริกา

แต่ยังไม่มีข้อมูลจากนักศึกษาที่สำเร็จการศึกษาไปแล้ว  
ที่จะเป็นเครื่องบ่งชี้ว่าการเรียนการสอนวิชาเภสัชวิทยา  
ได้บรรลุวัตถุประสงค์เพียงใด วัตถุประสงค์ของการวิจัย  
นี้เป็นการติดตามประเมินความคิดเห็นของบัณฑิต เพื่อ  
แสวงหาแนวทางในการพัฒนาการเรียนการสอนเภสัชวิทยา  
ของคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

### วัสดุอุปกรณ์และวิธีการ

ใช้แบบสอบถามที่มีเนื้อหาครอบคลุมถึงการไ้ยรักษารักษาผู้ป่วยทางทันตกรรม ปัญหาและความต้องการความรู้เภสัชวิทยา จำนวน 512 ชุด ส่งถึงศิษย์เก่าของคณะทันตแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยมหิดล ที่สำเร็จการศึกษาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2519 - 2531 วิเคราะห์ข้อมูลในรูปของร้อยละ ค่าเฉลี่ย และเสนอข้อมูลในเชิงบรรยาย

### ผล

แบบสอบถามได้รับการตอบกลับ 183 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.74 ในจำนวนนี้เป็นชายร้อยละ 58.47 เป็นหญิงร้อยละ 41.53 อายุเฉลี่ย  $30.32 \pm 4.1$  ปี (22-38 ปี) ทันตแพทย์ที่ตอบแบบสอบถามมีการกระจายตามระยะเวลาที่สำเร็จการศึกษา ตามตารางที่ 1

ในจำนวนทันตแพทย์ที่ตอบแบบสอบถามทั้งหมด ร้อยละ 94.53 มีการไ้ยรักษารักษาผู้ป่วยส่วนร้อยละ 5.46 ไม่มีการไ้ยรักษารักษาผู้ป่วย

ตารางที่ 1 ทันตแพทย์ที่ตอบแบบสอบถามกระจายตามระยะเวลาที่สำเร็จการศึกษา

| ประสบการณ์ (ปี) | (จำนวน %)  |
|-----------------|------------|
| 0-1             | 19 (10.38) |
| 2-3             | 37 (20.22) |
| 4-5             | 31 (16.93) |
| 6-7             | 25 (13.66) |
| 8-9             | 21 (11.47) |
| 10-11           | 24 (13.11) |
| 12-13           | 26 (14.21) |
| รวม             | 183 (100)  |

ในกลุ่มทันตแพทย์ที่ไ้ยรักษารักษาผู้ป่วยนั้นร้อยละ 0.57 ไม่มีปัญหาเกี่ยวกับการไ้ยยาร้อยละ 70.52 มีปัญหาบ้างเป็นบางครั้ง และร้อยละ 28.90 มีปัญหามาก ลักษณะของปัญหาการไ้ยยาแสดงในตารางที่ 2

การสั่งจ่ายยารักษาผู้ป่วยทางทันตกรรมแยกตามประเภทยาและความถี่ของการไ้ยยาแสดงในตารางที่ 3 และทันตแพทย์ที่ตอบแบบสอบถามร้อยละ 97.10 เคยพบผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว โรคประจำตัวเหล่านี้แสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 2 ลักษณะของปัญหาการไ้ยยารักษาผู้ป่วยของทันตแพทย์

| ปัญหาการไ้ยยา               | ร้อยละ ของทันตแพทย์ (จากจำนวน 173 ราย) |
|-----------------------------|----------------------------------------|
| การพิจารณาเลือกยา           | 69.76                                  |
| ความรู้ยาใหม่               | 65.69                                  |
| ปฏิกริยาระหว่างยา           | 65.69                                  |
| ผลเสียของยา                 | 63.95                                  |
| ขนาดของยาและวิธีการไ้ย      | 63.37                                  |
| สรรพคุณของยา                | 62.79                                  |
| ยาเตรียมพิเศษสำหรับทันตกรรม | 18.60                                  |

ทันตแพทย์ที่ตอบแบบสอบถามแสดงความคิดเห็นเกี่ยวกับการเรียนวิชาเภสัชวิทยา ตามตารางที่ 5 ในจำนวนนี้มีถึงร้อยละ 90.84 ที่ต้องการความรู้เภสัชวิทยาเพิ่มเติม ส่วนที่เหลือร้อยละ 9.36 ไม่ต้องการ หัวข้อที่ทันตแพทย์สนใจแสดงในตารางที่ 6

ตารางที่ 3 ยาและความถี่ของการใช้ยาโดยทันตแพทย์

| ประเภทยา : ชนิดยาที่ใช้มาก                                              | ความถี่ของการใช้ยา (%) |                         |                     |                   |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|
|                                                                         | มาก<br>(ทุกวัน)        | ปานกลาง<br>(ทุกสัปดาห์) | น้อย<br>(นานๆครั้ง) | ไม่มีการ<br>ใช้ยา |
| ยาชา : Lidocaine, Mepivacaine                                           | 86.63                  | 8.27                    | 4.65                | 0                 |
| ยาแก้ปวด : Paracetamol, Aspirin                                         | 81.03                  | 14.94                   | 4.02                | 0                 |
| ยาปฏิชีวนะ : Penicillins, Erythromycin, Tetracyclines and Metronidazole | 54.97                  | 37.42                   | 7.01                | 0.58              |
| ฟลูออไรด์ : Fluoride tablet, Fluoride mouthwash                         | 16.20                  | 32.96                   | 34.64               | 16.20             |
| ยาทาแผลในปาก : Triamcinolone acetate, Solcoseryl dental adhesive paste  | 4.06                   | 30.81                   | 55.81               | 9.30              |
| ยาลดการอักเสบ : Ibuprofen, Seritiopeptidase                             | 1.78                   | 11.90                   | 39.28               | 47.02             |
| ยากล่อมประสาท : Diazepam, Midazolam                                     | 1.20                   | 7.18                    | 41.91               | 49.70             |
| ยาสลบ : Halothane, Ketamine                                             | 0                      | 1.74                    | 8.72                | 89.53             |

ตารางที่ 4 ชนิดของโรคประจำตัวผู้ป่วยที่ทันตแพทย์พบ

| โรคประจำตัว        | ร้อยละของทันตแพทย์ที่พบ |
|--------------------|-------------------------|
| โรคความดันเลือดสูง | 97.02                   |
| โรคเบาหวาน         | 96.42                   |
| โรคหัวใจ           | 83.33                   |
| โรคภูมิแพ้         | 52.97                   |
| โรคทางเดินหายใจ    | 47.62                   |
| โรคประสาท-โรคจิต   | 45.24                   |
| โรคไต              | 38.09                   |
| โรคตับ             | 32.14                   |

### บทวิจารณ์

งานวิจัยสอดคล้องกับแนวโน้มนโยบายพัฒนาของมหาวิทยาลัย ในแผนพัฒนาเศรษฐกิจและสังคมแห่งชาติ ระยะที่ 6 เป็นการวิจัยเพื่อพัฒนาและติดตามประเมินผลบัณฑิตในวิชาเภสัชวิทยาของหลักสูตรทันตแพทย์ - ศาสตร มหาวชิยาวิทยาลัยมหิดล แบบสอบถามได้ส่งไปยังศิษย์เก่าทุกคนยกเว้น รุ่นที่ 1-2 เนื่องจากนักศึกษาสองรุ่นนี้ เรียนเภสัชวิทยาจาก คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์ มหาวิทยาลัย ซึ่งมีวิธีการจัดชั่วโมงการเรียนแตกต่าง จากของมหาวิทยาลัยมหิดล

ตารางที่ 5 ความคิดเห็นเกี่ยวกับการเรียนการสอน  
เภสัชวิทยาของทันตแพทย์

| ทัศนคติด้านการเรียนการสอน<br>เภสัชวิทยา | ร้อยละ (%) |
|-----------------------------------------|------------|
| 1. ประโยชน์ของการเรียน                  |            |
| ไม่ค่อยได้ประโยชน์                      | 7.95       |
| มีปานกลาง                               | 43.18      |
| มีมาก                                   | 48.86      |
| 2. ความจำเป็นของวิชา                    |            |
| น้อย                                    | 1.09       |
| ปานกลาง                                 | 23.50      |
| มาก                                     | 75.41      |
| 3. ความสัมพันธ์กับการทำงานในคลินิก      |            |
| ไม่มี                                   | 4.73       |
| มีน้อย                                  | 48.52      |
| มีพอสมควร                               | 42.60      |
| มีมาก                                   | 4.14       |
| 4. เนื้อหาของวิชา                       |            |
| น้อย                                    | 35.22      |
| พอดี                                    | 47.12      |
| มากเกินไป                               | 17.61      |

#### การปฏิบัติทางเภสัชวิทยา

บัณฑิตทันตแพทยศาสตร์ของมหาวิทยาลัยมหิดล มีการให้ยาร่วมในวิชาชีพร้อยละ 94.53 ซึ่งกลุ่มนี้เท่านั้นที่ให้ข้อมูลการใช้ยา ส่วนกลุ่มที่ไม่มีการให้ยาเนื่องจากเป็นทันตแพทย์ที่ทำงานเฉพาะทาง เช่น ทันตกรรมประดิษฐ์ ทันตกรรมจัดฟัน เป็นต้น ปัญหาการใช้ยาตามตารางที่ 2 ถ้าทันตแพทย์ได้รวบรวมความรู้ต่าง ๆ ให้เป็นหมวดหมู่ ตลอดจนติดตามข่าวสารทางเภสัชวิทยา ใช้วิจารณ์ญาณโดยอาศัยความรู้พื้นฐาน

ตารางที่ 6 หัวข้อเภสัชวิทยาที่ทันตแพทย์ให้ความสนใจศึกษาเพิ่มเติม

| หัวข้อเรื่อง                       | ร้อยละ |
|------------------------------------|--------|
| ยาปฏิชีวนะ                         | 70.90  |
| ยาช่วยเสริมการรักษาผู้ป่วยทันตกรรม | 61.29  |
| ยาลดการอักเสบ                      | 56.77  |
| ยาทาแผลในปาก                       | 54.19  |
| ยาฆ่าเชื้อทั่วไป                   | 48.39  |
| ยาชา                               | 41.29  |
| ยาแก้ปวด                           | 39.35  |
| ฟลูออไรด์                          | 25.80  |

ที่เล่าเรียนมาก็จะแก้ปัญหาเหล่านี้ได้ยาชา ยาแก้ปวด ยาปฏิชีวนะ เป็นยาที่ทันตแพทย์ใช้มากที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Picozzi และ Neidle<sup>(1)</sup> ปรกติ ยาที่ใช้มากควรสอนอย่างละเอียด ส่วน ยาสลบ แม้จะมีการใช้น้อยแต่ก็ควรสอนอย่างละเอียดเพราะเป็นยาสำคัญซึ่งทันตแพทย์อาจต้องปฏิบัติงานร่วมกับ วิสัญญีแพทย์การใช้ยาผิดอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต ดังที่เคยมีผู้รายงานมาแล้ว<sup>(2)</sup> ผู้เขียนเคยศึกษาในปี 2531 โดยสำรวจผู้ป่วยทันตกรรม 541 ราย พบว่ากว่าร้อยละ 50 ให้ประวัติว่ามีโรคประจำตัวหรือกำลังใช้ยาประจำอยู่<sup>(3)</sup> การศึกษานี้สอดคล้องกับผลงานที่ตีพิมพ์แล้วข้างต้น โรคประจำตัวของผู้ป่วยมีส่วนเกี่ยวข้องอย่างมากกับการจ่ายยาทางทันตกรรม อาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาจึงควรเพิ่มการสอนในหัวข้อการใช้ยาทันตกรรมในผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัว

#### ความต้องการทางเภสัชวิทยา

ไม่มีการศึกษาใดตีพิมพ์ว่าหากไม่เป็นที่ยอมรับของนักศึกษาและอาจารย์ข้อมูลที่ได้รับนี้จะเป็นประโยชน์ในการปรับปรุงด้านเนื้อหาและวิธีการสอน ผลตามตารางที่ 5 ชี้ให้เห็นว่า ควรสอนเภสัชวิทยาให้

มีความสัมพันธ์กับการใช้งานทางคลินิกมีกรณีตัวอย่างผู้ป่วยที่รักษาด้วยยา ตลอดจนใช้สื่อการสอนช่วยเสริมการเรียนรู้ให้สนุกจากผลที่พบว่า ทักษะแพทย์มักมีปัญหาการจ่ายยาเพื่อรักษาผู้ป่วย ตลอดจนมีความต้องการความรู้ทางเภสัชวิทยาเพิ่มเติมสูงมากถึงร้อยละ 90 จึงขอเสนอวิธีการแก้ไขดังนี้

1. เนื่องจากเนื้อหาวิชานี้มีการเปลี่ยนแปลงและก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว จึงควรจัดทำข่าวสารด้านยาเผยแพร่สม่ำเสมออย่างต่อเนื่อง
2. จัดทำเอกสารวิชาการด้านเภสัชวิทยา โดยรวบรวมให้เป็นหมวดหมู่เพื่อสะดวกต่อการค้นคว้าเมื่อพบปัญหาออกเผยแพร่
3. จัดการศึกษาต่อเนื่อง ให้มีความสัมพันธ์กับวิชาการทางคลินิก
4. ปรับปรุงหลักสูตรและวิธีการสอนให้สอดคล้องกับความต้องการ

Dionne ได้ทดสอบการศึกษาต่อเนื่องโดยการส่งบทความให้ศึกษาด้วยตนเอง พบว่าได้ผลดี<sup>(4)</sup> สำหรับวิธีการปรับเปลี่ยนเนื้อหาของหลักสูตรเภสัชวิทยา ควรพิจารณาจากหลักสูตรสากลร่วมด้วย เช่น หลักสูตรที่รวบรวมโดยทันตแพทย์สมาคมของสหรัฐอเมริกา<sup>(5,6)</sup> สิ่งหนึ่งที่ต้องตระหนักคือ ใครก็ตามที่พยายามเปลี่ยนแปลงระบบการศึกษาคงจะต้องพบอุปสรรคพอสมควร แต่เมื่อคำนึงถึงเหตุผลความจำเป็นต่อส่วนรวมก็ควรทำพร้อมกับการประเมินผลเป็นระยะ

งานวิจัยนี้ทำให้ทราบว่า ทันตแพทย์มีการใช้และต้องการความรู้ทางด้านยาและมีทัศนคติกับการเรียนการสอนเภสัชวิทยาอย่างไร สมควรศึกษาเพิ่มเติมในเรื่องของการสอนวิชาเภสัชวิทยาในหลักสูตรทันตแพทยศาสตร์ของไทย เพื่อนำข้อมูลทั้งหมดมาพัฒนาการเรียนการสอนให้ได้บัณฑิตทันตแพทย์ที่มีมาตรฐานทางการศึกษาใกล้เคียงกัน และสอดคล้องกับความต้องการของสังคม

## บทสรุป

การวิจัยนี้เป็นการติดตามประเมินความคิดเห็นต่อวิชาเภสัชวิทยาของบัณฑิตทันตแพทยศาสตร์ ของมหาวิทยาลัยมหิดลจำนวน 13 รุ่น พบว่า

1. ทันตแพทย์ส่วนใหญ่ใช้วิชาเภสัชวิทยาและเห็นว่าจำเป็นต่อการประกอบวิชาชีพ
2. พบมีปัญหาการใช้ยารักษาผู้ป่วยมาก โดยเฉพาะปัญหาการพิจารณาเลือกยาปฏิชีวนะระหว่างยาและสรรพคุณของยา
3. กลุ่มยาที่ใช้มาก คือ ยาชา ยาแก้ปวด และยาปฏิชีวนะ ตามลำดับ
4. ทันตแพทย์มีความต้องการความรู้เภสัชวิทยาเพิ่มเติม หัวข้อที่ให้ความสนใจมาก คือ ยาปฏิชีวนะและการใช้ยาเสริมการรักษาผู้ป่วยทางทันตกรรม

จากผลการศึกษานี้ ทำให้ต้องพิจารณาเกี่ยวกับการสอนวิชาเภสัชวิทยาในคณะทันตแพทยศาสตร์ ว่าควรมีการปรับปรุงการสอนในด้านของเนื้อหาวิชาการให้สัมพันธ์กับการใช้งานในคลินิกและควรมีการจัดทำเอกสารการเผยแพร่ และจัดการศึกษาต่อเนื่องระยะสั้น โดยจัดร่วมกับวิชาการทางคลินิก

## คำขอบคุณ

ขอแสดงความขอบคุณต่อ รศ.ทพ.ลลิตา สตรีโสภาค ที่กรุณาให้คำแนะนำอันเป็นประโยชน์อย่างยิ่ง และขอขอบคุณคณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่ให้การสนับสนุนงานวิจัยนี้ รวมทั้งทันตแพทย์ทุกท่านที่ให้ความร่วมมือการสำรวจเป็นอย่างดี

## เอกสารอ้างอิง

1. Picozzi A and Neidle E A. A survey of the use of selected drugs in clinical practice. JADA 1981; 10 : 597-599.
2. Carriott J C and Di Maio V J M. Death in the dental chair : Three drugs fatalities in dental patients. J Toxicol - Clin Toxicol 1983 ; 19 : 987 -995.
3. Saengsirinavin C, Krivaphan P and Phumara P. A survey of drug used and medical history among dental out-patients. Mahidol University Annual Research Abstracts 1988 ; 15 : 21.
4. Dionne R A. Review article for continuing education in pharmacology. J Dent Educ 1983 ; 47 : 547 - 549.
5. A.A.D.S. Curricular guidelines in pharmacology. J Dent Educ 1982 ; 46 : 176 - 183.
6. Kahn N and Neidle E A. The teaching of pharmacology in dental school in the United States and Canada. J Dent Educ 1976 ; 40 : 541 - 545.

## รายงานวิจัย

## Effect of Paraquat on Skeletal Contractile Responses in Albino Rats

Chaityong Rujjanawate and Amphawan Apisariyakul

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

Paraquat, a member of the group of compounds designated quaternary bipyridyls, is a widely used herbicide. It is also quite toxic to man and animals. Paraquat dichloride is a quaternary ammonium salt which is hygroscopic, nonvolatile and extremely soluble in water.<sup>(1)</sup> It can be reduced to a stable radical cation by a one-electron transfer process and this property of paraquat is believed to contribute to its herbicidal activity.<sup>(2)</sup> Since the discovery of its phytotoxic property in 1950s, paraquat has become widely used as a herbicide. It rapidly desiccates all green plant tissues with which it comes in contact. Paraquat which is available to farmers in Thailand is marketed in the form of concentrated aqueous solution under the name Gramoxone®, Combozone®.

Paraquat intoxication may occur accidentally or suicidally. In both cases, ingestion of concentrated paraquat solution causes damages to many organs but the most fatal effect is in the lung. The relation between paraquat concentration in the lung and the degree of its toxicity was demonstrated in rats.<sup>(3)</sup> Studies of lung tissue with electron microscope after a single oral dose of paraquat indicated that the first discernible changes were pulmonary edema, swelling of the epithelium and increase in collagen.<sup>(4)</sup> The mechanism underlying lung toxicity caused by paraquat was proposed to be lipid peroxidation in pulmonary tissue.<sup>(5)</sup>

The initial symptoms of paraquat poisoning in man include burning of the mouth and throat followed often by nausea and vomiting.<sup>(6,7)</sup> Paraquat may directly elicit contraction of the gastrointestinal smooth muscle or skeletal muscle, but these effects have not been confirmed in experimental models. Van den Heede<sup>(8)</sup> reported that a male patient who ingested an alcoholic drink, containing Gramoxone®, showed an extreme dyspnoea, and died, and the high paraquat concentrations were expected to be found in all tissues of visceral organs. Further, it has been shown that paraquat was to be toxic in the lung mainly through the mechanism of inhibition of acetylcholinesterase, it must be assumed that the compound is concentrated 100-fold in a compartment containing acetylcholinesterase.<sup>(9)</sup>

The purpose of this study is to examine the toxic effect of paraquat on skeletal contractile responses. Experiments were carried out both in vivo and in vitro preparations in order to study the effects of paraquat on neuromuscular junction in rats.

### MATERIALS AND METHODS

#### Experimental animals

Albino rats of either sex weighing about 150-300 grams were used in this investigation both in vitro and in vivo experiments. The method was based on modification of the technique of Bülbring<sup>(10)</sup> and Apisariyakul.<sup>(11)</sup> The resting tension of the hemidiaphragm was

2 g. Isometric recordings were measured by a Grass 79D polygraph (Grass Instrument Co., Quincy, Mass., U.S.A.). The preparation was left in the tissue bath for 30 minutes to reach equilibrium before the experiment commenced.

### Single repeated supramaximal nerve stimulation

Nerve stimulation was elicited by rectangular pulses of supramaximal voltage of 0.6 msec duration and at a frequency of 0.4 Hz.

### Train-of-four nerve stimulation

A short train of four supramaximal electrical stimuli was applied to the phrenic nerve at a frequency of 2 Hz. The duration of each rectangular pulse was 0.6 msec. Each train was repeated every 20 seconds.

### Drug administration into the tissue bath

Muscle twitch in response to single repeated stimulation or train-of-four stimulation was recorded before and after adding the drug into the tissue bath. The preparation was washed three times with Krebs' solution and left 30 minutes before starting the next experiment.

### Determination of acetylcholinesterase activity in the presence of Paraquat

This experiment was performed to study the effect of paraquat on acetylcholinesterase activity in vitro. The reference drug which was treated in the same way as paraquat was neostigmine, a reversible cholinesterase inhibitor. The colorimetric method used was as described by Augustinsson et al.<sup>(12)</sup> with some modification.

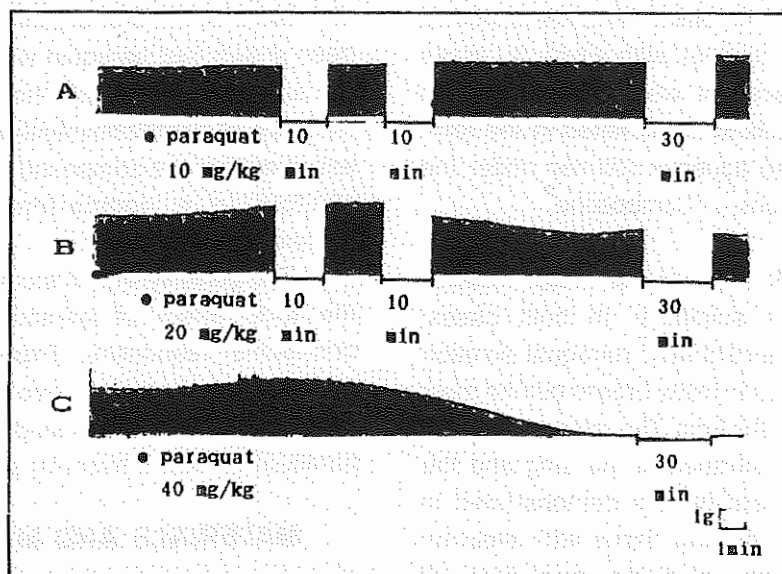


Figure 1. The effect of paraquat on neurally-evoked twitch in rat sciatic nerve-gastrocnemius preparation, in situ.

A. Paraquat 10 mg/kg body weight produced a slight potentiation of the neurally-evoked twitch.

B. Paraquat 20 mg/kg body weight produced twitch potentiation followed by twitch depression.

C. Paraquat 40 mg/kg body weight produced twitch potentiation followed by complete neuromuscular blockade.

## RESULTS

The results of the effect of paraquat on skeletal muscle contraction were divided into 3 parts as follows:

### The effect of paraquat on neurally-evoked twitch

In the isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation, paraquat in the doses of  $1.00 \times 10^{-3}$  M,  $0.25 \times 10^{-2}$  M, and  $1.00 \times 10^{-2}$  M caused twitch depression  $18.5 \pm 2.7$ ,  $47.1 \pm 12.4$ , and  $82.4 \pm 12.2$  per cent respectively.

The effect of paraquat on neurally-evoked twitch in rat sciatic nerve-gastrocnemius preparation was shown in Figure 1. It was found that paraquat in the doses of 10, 20, and 40 mg/kg body weight produced a slight potentiation of the neurally-evoked twitch. This

twitch potentiation was followed by a gradual twitch depression when the doses of paraquat were 20 and 40 mg/kg body weight. Paraquat in the dose of 40 mg/kg body weight produced a complete neuromuscular blockade within 20 minutes.

Paraquat in the doses of  $1.00 \times 10^{-3}$  M,  $0.25 \times 10^{-2}$  M, and  $1.00 \times 10^{-2}$  M did not produce depression of the directly-evoked twitch of the isolated rat hemidiaphragm preparation (data not shown).

The effect of paraquat on the nerve action potential was studied in the isolated rat sciatic nerve preparation. The per cent amplitude of the action potential in isolated rat sciatic nerve preparation after 10 and 20 minutes of paraquat administration was not significantly different from control (table 1)

Table 1 Effect of paraquat on the nerve action potential of isolated rat sciatic nerve preparation, determined 10 and 20 minutes after paraquat administration

| Dose of paraquat [M]  | Per cent amplitude of nerve action potential (mean $\pm$ S.E.M., n = 6) |                           |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                       | 10 minutes after paraquat                                               | 20 minutes after paraquat |
| 0 (control)           | 95.2 $\pm$ 4.0                                                          | 93.1 $\pm$ 4.2            |
| $1.00 \times 10^{-3}$ | 92.0 $\pm$ 13.2                                                         | 91.3 $\pm$ 12.8           |
| $0.25 \times 10^{-2}$ | 81.0 $\pm$ 15.9                                                         | 80.0 $\pm$ 16.1           |
| $1.00 \times 10^{-2}$ | 96.2 $\pm$ 5.9                                                          | 91.9 $\pm$ 4.3            |

### The effect of Paraquat on muscle twitch produced by train-of four nerve stimulation

The train-of-four nerve stimulation was applied to the isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation in order to examine the effect of a drug on presynaptic site of the neuromuscular junction. In this study it was found that paraquat in the doses of

$1.00 \times 10^{-3}$  M,  $0.25 \times 10^{-2}$  M did not produce a train-of-four fade while d-tubocurarine in the dose of  $1.00 \times 10^{-6}$  M markedly produced a train-of-four fade as shown in Figure 2. In the rat sciatic nerve-gastrocnemius preparation, in situ, paraquat in the doses of 10, 20, and 40 mg/kg body weight did not produce a train-of-four fade.

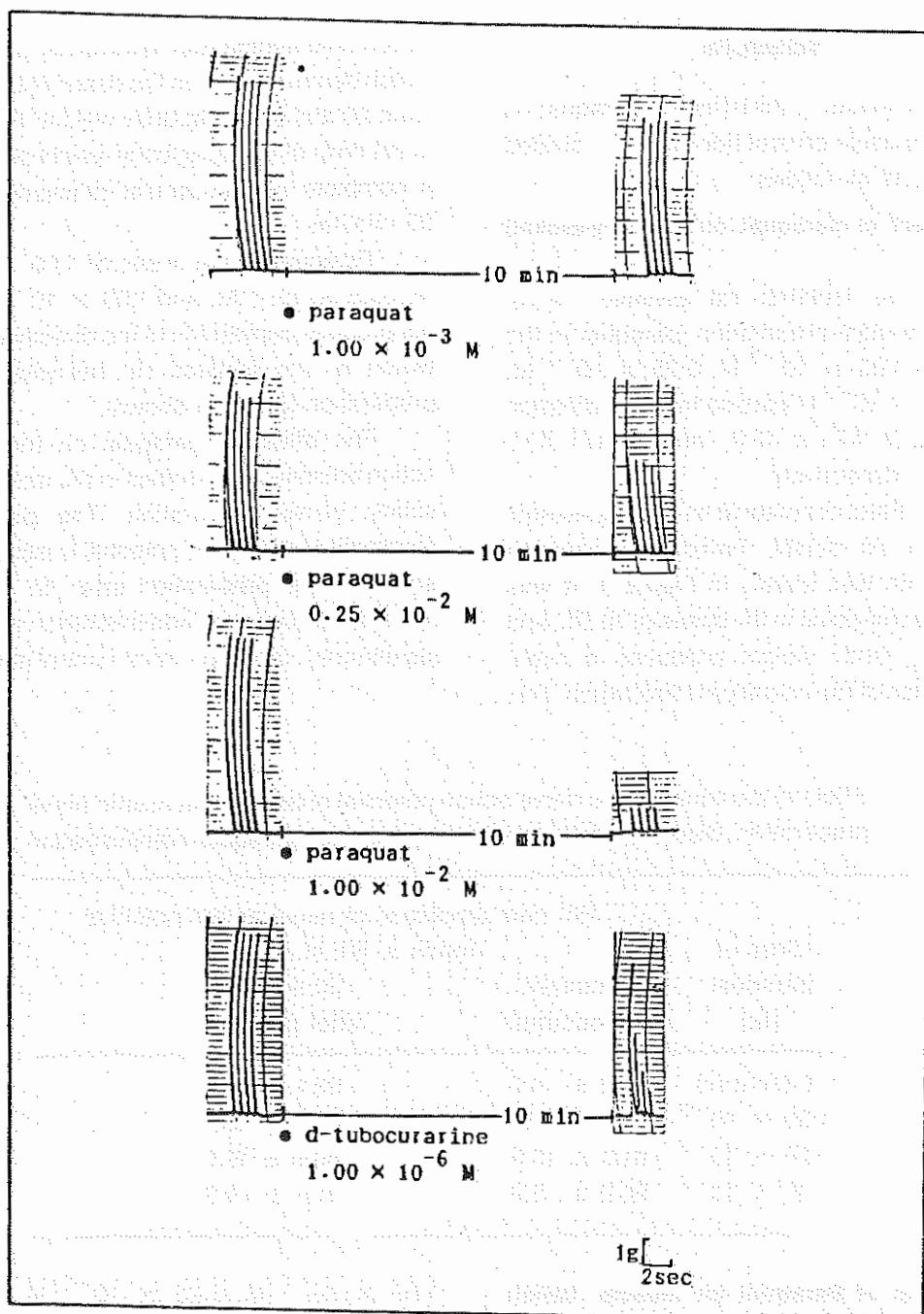


Figure 2: Comparison of the effect of paraquat and d-tubocurarine on muscle twitch produced by train-of-four nerve stimulation in isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation.

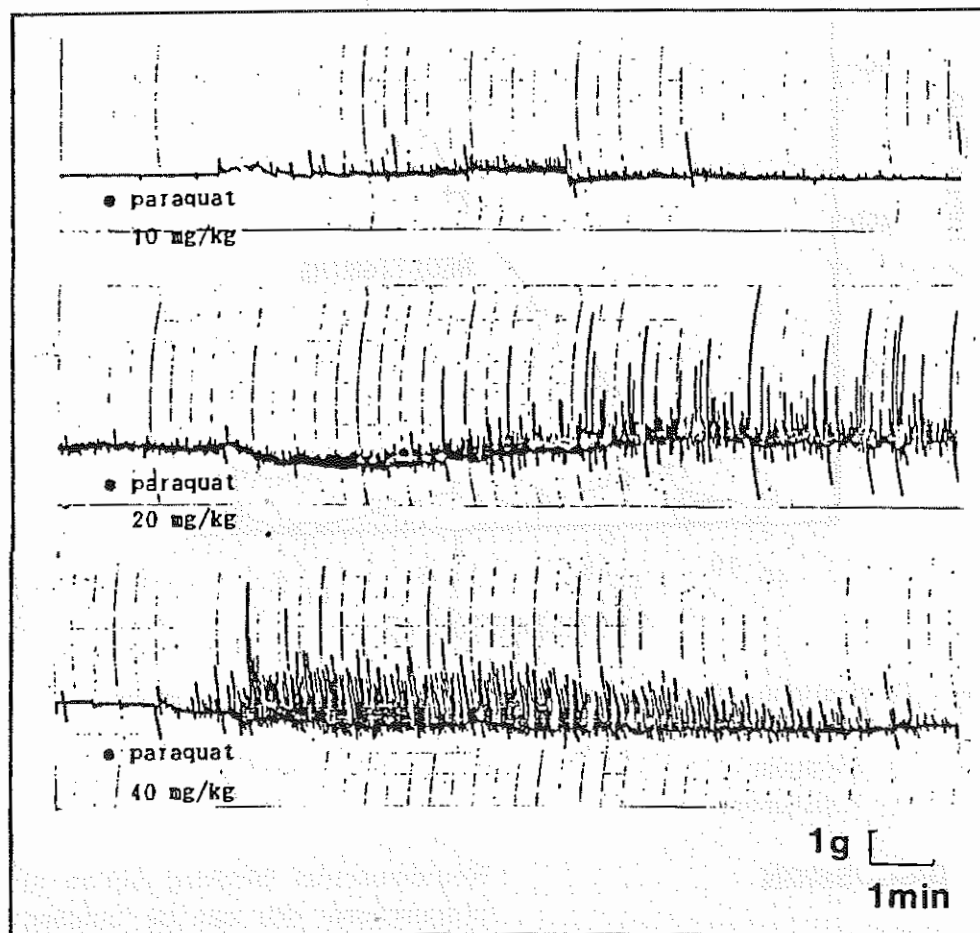


Figure 3 The effect of paraquat on rat denervated gastrocnemius preparation, in situ.

#### The effect of paraquat on denervated muscle

The left gastrocnemius muscle of the rat was denervated by aseptic technique. After 20 days of denervation, the set up four recording muscle contraction in situ was performed. Paraquat was injected via the right femoral artery and the contractile response of the left gastrocnemius muscle was observed. It was found that paraquat in the doses of 10, 20, and 40 mg/kg body weight produced fasciculation of the denervated muscle as shown by the tracings in Figure 3. The fasciculation produced by paraquat in the doses of 20 and

40 mg/kg body weight was more prominent than that produced by paraquat in the dose of 10 mg/kg body weight.

#### The effect of paraquat on acetylcholinesterase activity

Acetylcholinesterase activity in the presence of paraquat was assayed invitro by the colorimetric method. It was found that paraquat in the dose range  $10^{-10}$  M to  $10^{-3}$  M could not inhibit the activity of acetylcholinesterase enzyme more than 8 per cent while neostigmine markedly inhibited the enzyme activity (Figure 4).

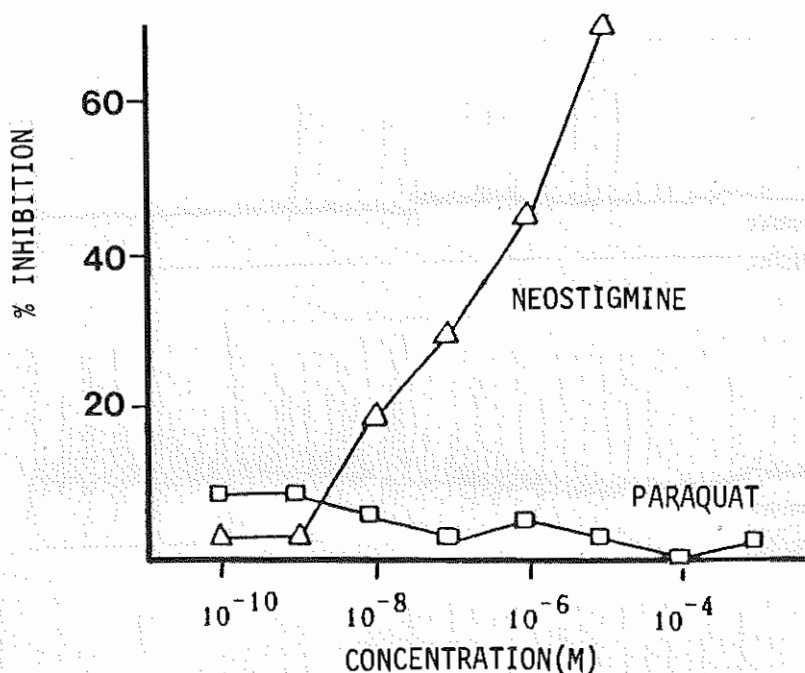


Figure 4 Comparison of the effect of paraquat and neostigmine on acetylcholinesterase activity

□ : paraquat  
△ : neostigmine

## DISCUSSION

The classical view of physiology of neuromuscular transmission holds that transmitter acetylcholine is released from the nerve endings by nerve impulses, and it acts on the postjunctional membrane of the motor endplate to set in action the chain of events that leads to muscle contraction.<sup>(13)</sup> According to this view, when extended to pharmacology, there are two possible sites within the neuromuscular junction where a neuromuscular blocker can act. They are prejunctional site and post junctional site. Blocking of the prejunctional site results in diminishing of acetylcholine output and thereby produces neuromuscular depression. Blocking of the postjunctional site interrupts neuromuscular transmission and results in depression of the muscle twitch.

Neuromuscular blocking action at the postjunctional site can be classified into two types. They are non-depolarizing block and depolarizing block. In brief, non depolarizing agent acts by combining with the cholinergic receptor sites at the postjunctional membrane and thereby blocks competitively the transmitter action of acetylcholine. Depolarizing agent acts by depolarizing the postjunctional membrane and making it unexcitable by depolarized blockers.

In this study, the method of "train-of-four" nerve stimulation was applied to the isolated rat phrenic nerve hemidiaphragm preparation and rat sciatic nerve-gastrocnemius preparation in situ in order to postulate the site of action of paraquat within the neuromuscular junction. This method is helpful in distinguishing between depolarizing and non-depolarizing drugs. In brief, the train-of-four nerve

stimulation utilizes a short train of supramaximal stimuli applied to the motor nerve at a frequency of 2 Hz. The amplitude of the neurally-evoked twitch is recorded. The ratio of the amplitude of the fourth twitch to the amplitude of the first twitch in the same train indicates the degree of non-depolarizing block. During a non-depolarizing block this ratio is reduced and inversely proportional to the degree of neuromuscular block. During a depolarizing block, all twitch heights are ideally equal, or in other words, no train-of-four fade occurs.

The mechanism underlying the train-of-four fade was considered to be primarily a prejunctional phenomenon.<sup>(14)</sup> Lee et al.<sup>(15)</sup> demonstrated that the powerful postjunctional receptor blocker alpha-bungarotoxin did not produce train-of-four fade although it produced marked tension depression. This suggested that the train-of-four fade resulted from a different action to that which produced peak tension depression.

Miyamoto<sup>(16)</sup> reported that nicotinic cholinergic receptors are present on motor nerve endings as well as on the postjunctional membrane of the motor endplate. Blaber<sup>(17)</sup> showed that "decamethonium", a depolarizing agent, acted on motor nerve endings to increase the mobilization of acetylcholine transmitter from the reserve to the readily releasable store and this action was blocked by d-tubocurarine. This finding led to the postulation that blocking of the prejunctional cholinergic receptors impaired the mobilization of the transmitter so that the train-of-four fade was produced.<sup>(18)</sup>

In the present study, paraquat produced no train-of-four fade both in vitro and in vivo experiments. This suggested that paraquat had no prejunctional effect in

blocking neurotransmitter release and the neuromuscular block produced by paraquat might be a depolarizing type.

Alternatively, depolarizing of the postjunctional membrane of the motor endplate can be demonstrated by means of denervated muscle. It is known that chronically denervated skeletal muscle is over excitable to acetylcholine and some other chemical agents.<sup>(19)</sup> In this study, paraquat produced a dose-related fasciculation in chronically denervated rat gastrocnemius muscle. This finding supported the suggestion that the depression action of paraquat on neuromuscular transmission may be due to depolarization at the postjunctional membrane.

Brown and Maling<sup>(20)</sup> reported that acetylcholinesterase activity of rat lung was inhibited by paraquat. In this study, paraquat did not inhibit acetylcholinesterase activity. This result agrees with the finding of Kohen and Chevion<sup>(21)</sup> who reported that acetylcholinesterase activity was not inhibited by paraquat. Thus, it might be suggested that the neuromuscular depression produced by paraquat may be due to its depolarizing action at the postjunctional membrane rather than its anticholinesterase action.

## REFERENCES :

1. Windholz M. The Merck Index, 10th edition, New Jersey : Merck & Co Inc., 1983.
2. Ledwith A. Electron transfer reactions of paraquat. In : Autor AP. Biochemical Mechanisms of Paraquat Toxicity. New York, Academic Press 1977, pp. 21-37.
3. Sharp CW, Ottolenghi A, Posner HS. Correlation of paraquat toxicity with tissue concentrations and weight loss of the rat. Toxicol Appl Pharmacol 1972 ; 22 : 241-51.

4. Kimbrough RD and Gaines TB. Toxicity of paraquat to rats and its effects on rat lungs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970 ; 17 : 679-690.
5. Bus JS, Cagen SZ, Olgard M and Gibbs JE. A mechanism of paraquat toxicity in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976 ; 35 : 501-513.
6. Bullivant, C.M., Accidental poisoning by paraquat : report of two cases in man. *Br Med J* 1966 ; 1 : 1272-1273.
7. Matthew H, Logan A, Woodruff M F A and Heard B. Paraquat poisoning lung transplantation. *Brit Med J* 1968 ; 3 : 759-763.
8. M. Van den Heede J, Cordonnier L, Van Bever and Heyndrickx A. Routine methodology for the toxicological determination paraquat in case of Gramoxone poisoning in man. *Med Fac Landbouww Rijksuiv Gent*, 47/1, 1982.
9. Brandenburge E A. and Malin H M. Effect of paraquat and related herbicides on acetylcholinesterase of rat lung. *Biochem Pharmacol* 1980 ; 29 : 465-466.
10. Bulbring E. Observation on the isolated phrenic-nerve diaphragm preparation of the rat. *Brit J Pharmacol* 1946 ; 1 : 38.
11. Apisariyakul A C. Pharmacology of Neuromuscular Synapse. Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University 1984.
12. Augustinsson KB. *Clinica Chim Acta* 89, 239-252, 1978.
13. Taylor P. Neuromuscular blocking agents. in : Goodman LS and Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th edition, New York : Macmillan Publishing Company, 1985.
14. Bowman WC, Gibb AJ and Marshall IG. Prejunctional and postjunctional effects of vecuronium : in *Clinical Experiences with Norcuron*, Amsterdam : Excerpta Medica, 1983.
15. Lee CC and Katz RL. Characteristics of non-depolarizing neuromuscular block post-junctional block by alpha-bungarotoxin. *Can Anest Soc J* 1977 ; 24 : 212.
16. Miyamoto M. The actions of cholinergic drugs on motor nerve terminals. *Pharmacol Rev* 1978 ; 29 : 221.
17. Blaber LC. The effect of facilitatory action of decamethonium on the storage and release of transmitter at the neuromuscular junction in the cat. *J Pharmacol Exp Ther* 1970 ; 175 : 664-672.
18. Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth Anal* 1980 ; 59 : 935-943.
19. Eyzaguirre C and Fidone SJ. *Physiology of the Nervous System*, Year Book Medical Publishers Incorporated, 1975.
20. Brown E A B and Mailing HM. Effects of paraquat and related herbicides on acetylcholinesterase of rat lung. *Biochem Pharmacol* 1980 ; 29 : 465-466.
21. Kohen R and Chevion M. Paraquat toxicity is enhanced by iron and reduced by desferrioxamine in laboratory mice. *Biochem Pharmacol* 1985 ; 34 : 1841-1843.

## บทความปริทัศน์

## Teicoplanin : ยาต้านเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกขนานใหม่

สุวัฒน์ วิมลวัฒนาภรณ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

ในช่วงสิบปีที่ผ่านมา ได้มีการวิจัย พัฒนา และผลิตยาต้านจุลชีพใหม่ ๆ ขึ้นมาหลายขนาน<sup>(1)</sup> ที่สำคัญ ๆ ได้แก่

1. ยาในกลุ่ม beta-lactams เช่น aztreonam ซึ่งมีประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อที่รุนแรง โดยเฉพาะอย่างยิ่งจากเชื้อแบคทีเรียแกรมลบที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาล<sup>(2)</sup> (nosocomial infection); imipenem (N-formimidoyl thienamycin) ยาด้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อกว้างและมีประโยชน์ในการรักษาภาวะการติดเชื้อรุนแรงที่ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด<sup>(3)</sup>

2. ยาในกลุ่ม quinolone compounds เช่น norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin, pefloxacin และ enoxacin ซึ่งนอกจากจะมีประโยชน์สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะและทางเดินอาหารเป็นหลักแล้ว ยังใช้รักษาโรคติดเชื้อจากเชื้อแกรมลบที่เกิดขึ้นในโรงพยาบาลได้เช่นกัน<sup>(4)</sup>

3. ยาในกลุ่ม macrolides ขนานใหม่ คือ roxithromycin ซึ่งมีวงฤทธิ์ต้านเชื้อและข้อบ่งใช้เช่นเดียวกับ erythromycin แต่มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีกว่า ทำให้สามารถบริหารยาเพียงวันละ 2 ครั้งได้<sup>(5)</sup>

รายละเอียดของยาต่าง ๆ เหล่านี้ได้มีผู้รวบรวมไว้แล้ว (ดูเอกสารอ้างอิง 2-5) นอกจากนี้เหล่านี้ ยังมียาด้านจุลชีพใหม่อีกขนานหนึ่งที่จัดอยู่ในกลุ่ม glyco-

peptide เช่นเดียวกับ vancomycin ยานี้มีชื่อว่า teicoplanin บทความนี้จะกล่าวถึงยาด้านจุลชีพขนานนี้

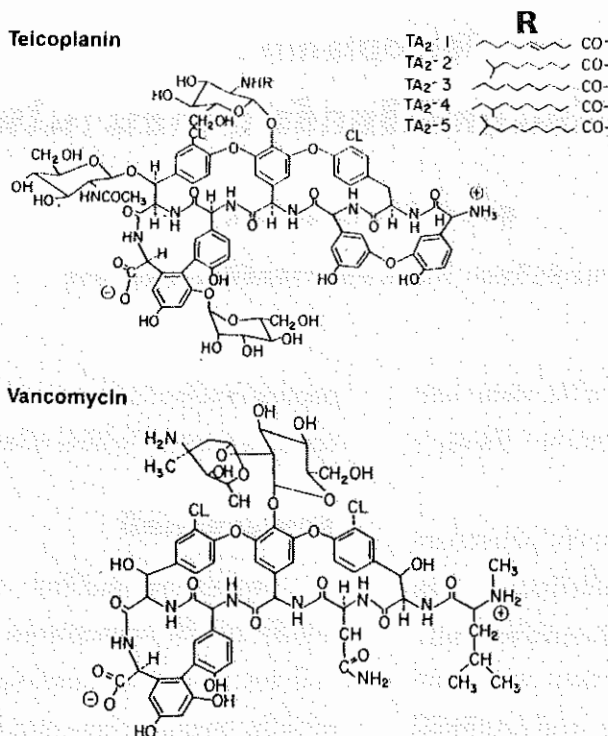
### ลักษณะทางเคมี

Teicoplanin เดิมมีชื่อว่า teichomycin A<sub>2</sub>\* สกัดได้จากจุลชีพ Actinoplanes teichomyceticus ในปี ค.ศ. 1977 โดย Parenti และคณะ<sup>(6)</sup> มีโครงสร้างเป็น chlorine-containing glycopeptide เช่นเดียวกับ vancomycin คือประกอบด้วยส่วนที่เป็น amino acid aglycone จับอยู่กับส่วนที่เป็นน้ำตาล

Teicoplanin เป็น antibiotic complex<sup>(7)</sup> ที่ประกอบด้วยส่วนประกอบย่อย 6 ส่วนคือ teicoplanin A<sub>2</sub>-1, 2, 3, 4 และ 5 รวมกันประมาณร้อยละ 90 และ teicoplanin A<sub>3</sub> อีกประมาณร้อยละ 10 teicoplanin A<sub>3</sub> เป็นสาร basic glycopeptide ส่วน teicoplanin A<sub>2</sub> จะมี side chain เป็น N-acyl-D-glucosamines ชนิดต่าง ๆ ดังแสดงในรูปที่ 1<sup>(8)</sup>

Teicoplanin มีลักษณะเป็นผง amorphous สีขาว มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 1879 ถึง 1894 daltons มีจุดหลอมเหลวที่ 260 องศาเซลเซียส ในรูปของเกลือโซเดียมอาจจะละลายได้ดีในน้ำที่ physiologic pH และมีคุณสมบัติ lipophilicity สูงกว่า vancomycin 50-100 เท่า<sup>(9)</sup>

\* Teichomycin A<sub>1</sub> ซึ่งสกัดได้จาก A. teichomyceticus เช่นกัน เป็นสารพวก phosphoglycolipid มีฤทธิ์ต้านจุลชีพได้เช่นเดียวกัน แต่ activity ไม่ดีพอที่จะพัฒนามาใช้



รูปที่ 1: สูตรโครงสร้างของ teicoplanin complex (TA<sub>2</sub>-1 ถึง TA<sub>2</sub>-5) และ vancomycin.  
 Teicoplanin แต่ละชนิดมีกรดไขมันเฉพาะตัวประกอบอยู่ (R).<sup>(8)</sup>

### ฤทธิ์และวงฤทธิ์ต้านจุลชีพ

Teicoplanin มีฤทธิ์เป็น bactericidal เช่นเดียวกับ vancomycin กลไกการออกฤทธิ์ก็เช่นเดียวกัน คือยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรียโดยจับกับ uridine-5-diphosphate-N-acetyl-muramic acid-pentapeptide ซึ่งเป็น cell wall precursor ในขั้นตอน polymerization ของ peptidoglycans ซึ่งเป็นขั้นตอนที่ 2 ของการสร้างผนังเซลล์

Teicoplanin มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่าแกรมบวกที่กำลังมีการเจริญเติบโตเท่านั้น ไม่มีผลต่อเซลล์ในระยะพัก<sup>(10)</sup> และไม่ได้ผลต่อเชื้อแกรมลบ เนื่องจากโมเลกุลของยาที่มีขนาดใหญ่ไม่สามารถผ่าน outer membrane ของเชื้อแกรมลบเข้าไปถึงตำแหน่งที่จะ

ออกฤทธิ์ได้<sup>(11)</sup> แบคทีเรียที่ไวต่อยาที่สำคัญได้แก่ *Staphylococcus aureus* ทั้งที่ไวและดื้อต่อ methicillin, *S. epidermidis*, *Streptococcus faecalis*, *Str. pneumoniae*, *Str. viridans*, *Str. agalactiae*, *Str. pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Propionibacterium acne*, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens* และ group JK diphtheroids ซึ่งเชื้อตัวหลังนี้ดื้อต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิดและมีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดการติดเชื้อในคนไข้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ (immunocompromised) และในคนไข้ที่ใช้ prosthetic devices ทั้งหมด<sup>(12,13)</sup> สำหรับเชื้อ coagulase-negative staphylococci ในระยะหลังมีรายงานจากหลายแห่งว่าเชื้อดื้อต่อยามาก<sup>(14,17)</sup> โดย

เฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ *S. haemolyticus* ซึ่งเป็นต้นเหตุสำคัญของ prosthetic valve endocarditis เชื้อกลุ่มนี้ดื้อต่อ gentamicin ด้วย<sup>(15)</sup> แต่ยังไวต่อ vancomycin ค่า MIC ของ teicoplanin ต่อเชื้อต่าง ๆ ถ้าน้อยกว่าหรือเท่ากับ 4 มก./มล. ถือว่าเชื้อไวต่อยา ถ้ามักระหว่าง 4-8 มก./มล. ถือว่าไวปานกลาง และถ้ามากกว่า 8 มก./มล. จะถือว่าเชื้อมีความต้านทานเนื่องจากไม่สามารถรักษาระดับยาในเลือดให้คงที่ที่ระดับมากกว่า 8 มก./มล. นี้ได้

### การทดสอบความไวของเชื้อแบคทีเรียต่อยา

MIC ของ teicoplanin ต่อเชื้อกรัมบวกส่วนใหญ่ที่ไวต่อยามีค่าน้อยกว่า 1.0 มก./มล. ค่านี้ต่ำกว่าของ vancomycin 2-8 เท่า ดังแสดงในตารางที่ 1<sup>(8)</sup> โดยเฉพาะอย่างยิ่งเชื้อ enterococci ซึ่งไวต่อ teicoplanin มากกว่า vancomycin อย่างเห็นได้ชัด และไวกว่า ampicillin ซึ่งถือเป็น drug of choice สำหรับเชือนี้ด้วย<sup>(18)</sup>

สำหรับเชื้อ *S. epidermidis* ยา teicoplanin มีฤทธิ์พอ ๆ กับ vancomycin หรือด้อยกว่าเล็กน้อย เชื้อ group JK diphtheroids ก็ไวต่อ vancomycin มากกว่า teicoplanin

สำหรับเชื้อ MRSA (methicillin-resistant *S. aureus*) ยา teicoplanin มีฤทธิ์ด้อยกว่า fusidic acid<sup>(19)</sup> และ rifampicin<sup>(20)</sup> แต่เหนือกว่า vancomycin, flucloxacillin และ nafcillin

ค่า MBC ของ teicoplanin ต่อเชื้อส่วนใหญ่จะมากกว่าค่า MIC ประมาณ 2-4 เท่า<sup>(10)</sup> ยกเว้นสำหรับเชื้อ pneumococci ซึ่งค่า MBC สูงกว่า MIC 4-16 เท่า และสำหรับเชื้อ enterococci และ listeria ซึ่งค่า MBC สูงกว่า MIC มากกว่า 16 เท่าขึ้นไป จึง

ถือว่า teicoplanin ไม่มีฤทธิ์เป็น bactericidal สำหรับเชื้อสองพวกหลังนี้

สำหรับผลในการกำจัดเชื้อในเม็ดเลือดขาวของ teicoplanin ยังมีข้อขัดแย้งกันอยู่ Carper และคณะรายงานว่า ยานี้ไม่มีผลต่อเชื้อ *S. aureus* ในเม็ดเลือดขาว เปรียบเทียบกับ rifampicin ซึ่งใช้ได้ผล<sup>(21)</sup> ในขณะที่ William และ Gruneberg กล่าวว่ายานี้แทรกซึมเข้าสู่ phagocytic cells ได้ดี

ในแง่ของ inoculum effect Neu และ Labthavikul พบว่าเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* มี inoculum effect ต่อฤทธิ์ของ teicoplanin<sup>(12)</sup> Greenwood และคณะรายงานว่า teicoplanin มี inoculum effect มากกว่า vancomycin<sup>(11)</sup> ในขณะที่ William และ Gruneberg พบว่า inoculum size มีผลต่อ inhibitory concentration ของ teicoplanin เพียงเล็กน้อย<sup>(10)</sup>

เกี่ยวกับการใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะอื่น ๆ ผลการศึกษาขัดแย้งกันอยู่เช่นกัน กล่าวคือการใช้ teicoplanin ร่วมกับ rifampicin ผลที่ได้มีทั้ง synergistic<sup>(20)</sup> หรือ additive<sup>(23)</sup> หรือไม่ต่างจากการใช้ยาชนิดเดียว<sup>(24)</sup> เมื่อให้ร่วมกับ gentamicin หรือ tobramycin มีรายงานค่อนข้างสอดคล้องกันบ้าง คือส่วนใหญ่พบว่ามิได้เสริมฤทธิ์กัน แต่ก็มีข้อแตกต่างตามชนิดของเชื้อที่ศึกษาด้วย กล่าวคือผล synergistic จะเกิดขึ้นกับเชื้อ *S. aureus* และ *S. epidermidis* แต่จะให้ผลเพียง additive สำหรับเชื้อ *Listeria monocytogenes* และไม่มีผลต่อเชื้อ *Str. faecalis*<sup>(12)</sup>

การทดลองในหนูที่ติดเชื้อ ให้ผลสอดคล้องกับการศึกษาในหลอดทดลอง กล่าวคือได้ผลดีสำหรับการติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อกรัมบวกที่ไวต่อยาในหลอดทดลอง ทั้งชนิด aerobe และ anaerobe และได้ผลดีกว่า vancomycin ด้วย<sup>(18,21)</sup>

ตารางที่ 1: ค่า MIC ของ teicoplanin และ vancomycin ต่อเชื้อกรัมนบวก<sup>(8)</sup>

| ORGANISM                 | ISOLATES<br>(n) | MIC ( $\mu$ g/ml) TEICOPLANIN |       |       | MIC ( $\mu$ g/ml) VANCOMYCIN |     |     |
|--------------------------|-----------------|-------------------------------|-------|-------|------------------------------|-----|-----|
|                          |                 | RANGE                         | 50%   | 90%   | RANGE                        | 50% | 90% |
| <i>S. aureus</i>         |                 |                               |       |       |                              |     |     |
| methicillin sensitive    | 494-536         | 0.03 - 6.3                    | 0.5   | 1.1   | 0.1 - 8.0                    | 1.0 | 1.7 |
| methicillin resistant    | 243-294         | 0.1 - 6.3                     | 0.4   | 1.0   | 0.2 - 8.0                    | 0.9 | 1.4 |
| <i>S. epidermidis</i>    | 41              | 0.125 - 4.0                   | 0.5   | 1.5   | 0.25 - 4.0                   | 0.5 | 1.0 |
| <i>Str. agalactiae</i>   | 25              | 0.05 - 1.25                   | 0.1   | 0.16  | 0.25 - 1.56                  | 0.7 | 0.7 |
| <i>Enterococcus spp.</i> | 452-483         | 0.03 - 3.1                    | 0.4   | 0.8   | 0.125 - 8.0                  | 1.4 | 2.8 |
| <i>Str. pneumoniae</i>   | 93              | 0.05 - 0.78                   | 0.1   | 0.1   | 0.06 - 3.12                  | 0.5 | 0.6 |
| <i>Str. pyogenes</i>     | 77              | 0.02 - 0.2                    | 0.07  | 0.1   | 0.25 - 1.6                   | 0.5 | 0.5 |
| <i>Str. viridans</i>     | 10-19           | 0.06 - 0.25                   | 0.06  | 0.06  | 0.06 - 1.0                   | 0.5 | 0.5 |
| <i>C. perfringens</i>    | 106             | 0.03 - 0.25                   | 0.125 | 0.125 | 0.5 - 2.0                    | 0.5 | 1.0 |
| <i>C. difficile</i>      | 28-31           | 0.01 - 0.8                    | 0.2   | 0.3   | 0.06 - 3.2                   | 0.6 | 1.0 |
| <i>L. monocytogenes</i>  | 36              | 0.2 - 1.3                     | 0.7   | 0.7   | 0.2 - 1.4                    | 0.9 | 1.4 |
| Group JK<br>diphtheroids | 113-124         | 0.2 - 22.0                    | 0.8   | 1.5   | 0.3 - 5.5                    | 0.7 | 0.8 |

การศึกษา serum bactericidal activity ของคนปกติที่ได้รับยา teicoplanin ก็ให้ผลในการต้านเชื้อกรัมนบวกต่าง ๆ ได้เช่นเดียวกัน แต่พบว่าอัตราการกำจัดเชื้อของ teicoplanin ช้ากว่า vancomycin<sup>(22)</sup> และ rifampicin<sup>(23)</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษา บางรายงานกล่าวว่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา teicoplanin มีลักษณะเป็นแบบ two-compartment model แต่บางรายงานก็เชื่อว่าเป็นแบบ three-compartment model มากกว่า ค่าต่าง ๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่รายงานไว้ก็แตกต่างกันออกไป ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ วิธีการบริหารยา วิธีการศึกษาและตรวจวัดรวมทั้งวิธีการคำนวณ อย่างไรก็ตามวิธีสรุปได้ดังนี้

Teicoplanin ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร ต้องบริหารโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำหรือกล้ามเนื้อ bioavailability ของยาเมื่อบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีค่าประมาณร้อยละ 90<sup>(25)</sup>

เมื่อบริหารโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ถ้าให้ยาในขนาด 3 มก./กก. ระดับยาสูงสุดในเลือดจะเป็น 53.4 มก./มล. และเป็น 111.8 มก./มล. เมื่อให้ในขนาด 6 มก./กก. ระดับยาจะลดลงเหลือ 2.1 มก./มล. หลังให้ยา 24 ชั่วโมง ถ้าบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อด้วยขนาดเดิมจะตรวจพบระดับยาสูงสุดในเลือดประมาณ 2 ชั่วโมงหลังให้ยา และมีค่า 7.1 มก./มล. ระดับยาลดลงเหลือ 2.3 มก./มล. ภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งระดับดังกล่าวยังคงสูงกว่าค่า MIC ของเชื้อกรัมนบวกส่วนใหญ่

สำหรับการจับกับโปรตีนในซีรัมของ teicoplanin Verbist และคณะรายงานว่า มีค่าร้อยละ 40 ในขณะที่ McNulty และคณะพบว่าสูงถึงร้อยละ 90<sup>(26)</sup> ยา

กระจายไปสู่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกายได้ค่อนข้างดี Vd ที่ steady state มีค่าอยู่ในช่วงระหว่าง 0.50-0.84 ล./กก.<sup>(8,9)</sup> McNulty และคณะรายงานว่ายาค้างใน blister fluid ได้ดี คือประมาณร้อยละ 75 ของระดับยาในเลือด ซึ่งสูงกว่า MIC ของเชื้อที่ไวต่อยาสวนใหญ่

ข้อมูลจากการศึกษาในกระต่าย พบว่าระดับยาในน้ำไขสันหลังสูงกว่า MIC ของเชื้อส่วนใหญ่ถึง 3 เท่า แต่จากการศึกษาของ Stahl และคณะ ในผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ 7 ราย พบว่าระดับยาในน้ำไขสันหลังต่ำกว่า MIC ของเชื้อถึง 6 ราย มีเพียงรายเดียวเท่านั้นที่มีระดับสูงพอ ๆ กับค่า MIC ของเชื้อ<sup>(27)</sup> Bibler และคณะรายงานว่ายาค้างเข้าไปใน synovial fluid ได้ดีพอสมควร<sup>(28)</sup> Wilson และคณะได้ทดลองวัดระดับยาใน fat washing ของผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจ พบว่ามีระดับยาค่อนข้างต่ำ<sup>(29)</sup>

Teicoplanin ถูกกำจัดออกจากร่างกายทางไตเป็นสำคัญ เชื่อว่าอาจมี renal tubular reabsorption เกิดขึ้นด้วย และยาบางส่วนอาจจะถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายหรือมีการขับถ่ายโดยทางอื่นนอกจากไตด้วย mean total body clearance ของ teicoplanin มีค่าระหว่าง 14.7-18.2 มล./นาที ในขณะที่ mean renal clearance มีค่า 7.6-11.8 มล./นาที

McNulty และคณะรายงานว่าร้อยละ 25 ของยาที่ให้จะถูกขับออกทางปัสสาวะใน 24 ชั่วโมงและประมาณร้อยละ 48 ถูกขับออกมาใน 96 ชั่วโมง สำหรับในอุจจาระ ไม่พบว่ามี activity ของยา เมื่อบริหารโดยการฉีด<sup>(26)</sup>

Falcoz และคณะ<sup>(30)</sup> รายงานว่า terminal elimination half-life ของยาในคนปกติมีค่าแตกต่างกันได้มากและมีช่วงตั้งแต่ 33 ถึง 190 ชั่วโมง ในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตล้มเหลว ค่า half-life นี้จะเป็น 2-4 เท่าของคนปกติ ในขณะที่การกระจายของยาคือค่า Vd ไม่เปลี่ยนแปลง

### อาการอันไม่พึงประสงค์ของยา

เนื่องจากสูตรโครงสร้างของ teicoplanin คล้ายคลึงกับ vancomycin อาการอันไม่พึงประสงค์จึงคล้ายกัน กล่าวคืออาจจะเกิดพิษต่อไตและหูได้

สำหรับพิษต่อไต ได้มีผู้ทำการทดลองในหนู พบว่ายาทำให้เกิดพิษต่อไตได้โดยมีความสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ใช้ และจากการทดลองในสุนัข เมื่อให้ยาในขนาด 40 มก./กก./วัน ติดต่อกันเป็นเวลา 1 เดือน พบว่าทำให้เกิด histological change ของ renal tubular epithelium เพียงเล็กน้อย<sup>(10)</sup>

สำหรับพิษต่อหู จากการศึกษานในหนูตะเภาโดยให้ยาในขนาด 75 มก./กก./วัน ติดต่อกัน 28 วัน ไม่พบว่าทำให้เกิดผลเสียแต่อย่างใด แต่จากการศึกษาโดยนักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่ง พบว่าเมื่อให้ยาในขนาด 90 มก./กก./วัน ติดต่อกัน 21 วัน สามารถทำให้เกิดพิษต่อหูได้ทั้งในส่วน vestibular และ cochlear<sup>(8)</sup>

จากการศึกษาในอาสาสมัครปกติ 100 คน<sup>(10)</sup> ที่ได้รับยาในขนาด 7.5 มก./กก. ไม่พบอาการอันไม่พึงประสงค์ใด ๆ ไม่พบการทำลายของเนื้อเยื่อในตำแหน่งที่บริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และไม่พบว่าทำให้เกิด thrombophlebitis เมื่อบริหารโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ อีกรายงานหนึ่งศึกษาในอาสาสมัครปกติจำนวน 6 คน โดยให้ยาในขนาด 5.7 มก./กก. เข้าหลอดเลือดดำก็ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในระบบการสร้างเม็ดเลือดหรือเคมีของเลือด<sup>(26)</sup> อย่างไรก็ตามจากการทดลองใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยโรคติดเชื้อในบริเวณต่าง ๆ ได้มีรายงานผลข้างเคียงเกิดขึ้นบ้างได้แก่ ผื่นลมพิษ, eosinophilia, neutropenia, การเพิ่มของระดับเอนไซม์ aminotransferases ในเลือด รวมทั้งมีรายงานการเกิดพิษต่อไตและหูที่พบได้ประปรายด้วยเช่นกัน

### การทดลองใช้ยาในทางคลินิก

ที่ผ่านมาได้มีการศึกษาประสิทธิภาพของ teicoplanin ในการรักษาโรคติดเชื้อที่เกิดจากเชื้อกรัมบวกไม่มากนัก ภาวะของโรคติดเชื้อที่ได้รับการศึกษาได้แก่ การติดเชื้อของเนื้อเยื่ออ่อน ทางเดินปัสสาวะ ปอด กระดูกและข้อ เยื่อหุ้มหัวใจ หลอดเลือดดำ และในภาวะ septicemia ขนาดของยาที่ใช้ส่วนใหญ่เริ่มด้วย loading dose 400-600 มก. หรือ 6 ม./กก. แล้วตามด้วยขนาด 200-400 มก. หรือ 2-3 มก./กก./วัน เข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำ ผลการรักษาโดยรวมได้ผลดีประมาณร้อยละ 60-90<sup>(28,31,32)</sup> อย่างไรก็ตามในโรคติดเชื้อที่รุนแรงพบว่าได้ผลไม่เป็นที่พอใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการติดเชื้อของระบบประสาทกลาง ซึ่งจากรายงานหนึ่งพบว่ายาเข้าไปในน้ำไขสันหลังได้น้อยมาก<sup>(27)</sup>

ในแง่ของการป้องกันโรคติดเชื้อ มีผู้ทดลองใช้ teicoplanin ในการป้องกันการติดเชื้อจากการผ่าตัดกระดูกและหัวใจ ผลการศึกษาพบว่า ยาสามารถป้องกันการติดเชื้อจากการผ่าตัดกระดูกได้เป็นที่น่าพอใจ และได้ผลดีกว่า cefuroxime<sup>(9)</sup> แต่ในการป้องกันการติดเชื้อภายหลังการผ่าตัดหัวใจพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ teicoplanin มีอัตราการติดเชื้อของแผลผ่าตัดมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับ flucloxacillin ร่วมกับ tobramycin<sup>(29)</sup>

### สรุป

Teicoplanin เป็นยาต้านจุลชีพขนานใหม่ในกลุ่ม glycopeptide เหมือน vancomycin มีฤทธิ์ทำลายเชื้อแบคทีเรียกรัมบวกทั้ง aerobe และ anaerobe ยานี้มีข้อดีเหนือ vancomycin คือ

1. พบพิษต่อไตและหูในสัตว์ทดลองน้อยกว่า
2. มีฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรีย กรัมน้อยกว่า

3. สามารถบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้ ซึ่งสะดวกกว่า
4. มีค่าครึ่งชีวิตยาว สามารถบริหารยาเพียงวันละครั้งได้

ในอนาคตยานี้อาจจะมียาพบต่อการรักษาและป้องกันการติดเชื้อต่อไปนี้

1. การติดเชื้อกรั่มบวกทั่วไป เช่น การติดเชื้อของเนื้อเยื่ออ่อน ทางเดินปัสสาวะ ปอด เยื่อหุ้มหัวใจ กระดูก และข้อ และในภาวะ septicemia โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกิดจากเชื้อ MRSA

2. Enterococcal infection ในกรณีผู้ป่วยแพ้ ampicillin หรือเชื้อดื้อต่อ ampicillin หรือยาอื่นๆ ในกรณีนี้ควรใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม aminoglycosides

3. Pseudomembranous colitis และ staphylococcal enterocolitis โดยบริหารในรูปของยาเกิน

4. Shunt infections เช่นในผู้ป่วย CAPD (chronic ambulatory peritoneal dialysis) และในผู้ป่วยที่มี ventricular shunt

5. Rheumatic prophylaxis

6. ป้องกันการติดเชื้อจากการผ่าตัดกระดูก สำหรับการผ่าตัดหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในการเปลี่ยนลิ้นหัวใจ จากข้อมูลในปัจจุบันยังไม่สมควรนำมาใช้ เนื่องจากพบว่าเชื้อในกลุ่ม coagulase-negative staphylococci ดื้อต่อยามาก และอุบัติการณ์ของการติดเชื้อของแผลผ่าตัดก็สูงกว่ายาที่เคยใช้เดิม

อย่างไรก็ตาม ประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรคติดเชื้อและอาการอื่นไม่เพียงประสงค์ของยานี้ในคน ควรจะได้รับการศึกษาเพิ่มเติมมากกว่านี้ ก่อนที่จะได้มีการนำมาใช้อย่างกว้างขวาง และสำหรับในประเทศไทย แนวโน้มที่จะมีการนำยานี้มาใช้คงจะไม่เร็วนัก เนื่อง

จากเชื่อว่า vancomycin ที่ใช้อยู่ในขณะนี้ มีอุบัติการณ์ของการเกิดพิษจากยาไม่สูงดังที่วิตกกังวล และประสิทธิภาพของ vancomycin ต่อเชื้อกรั่มบวกต่างๆ ก็ยังดีอยู่ ปัจจัยที่เป็นปัญหาสำหรับ vancomycin ในขณะนี้ อยู่ที่ราคาของยาที่สูงมากเท่านั้น ดังนั้นถ้าหากราคาของ teicoplanin ถูกกว่า vancomycin และประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ teicoplanin ได้รับการยืนยัน ยานี้ก็จะมีโอกาสแทนที่ vancomycin ได้

### เอกสารอ้างอิง

1. นลินี อัสวโกตี. บทบาทของยาด้านจุลชีพขนานใหม่ในการรักษาโรคติดเชื้อ. วารสารโรคติดเชื้อและยาด้านจุลชีพ 2531, 5 : 25-35.
2. นกอร ชุนนางกูร. Aztreonam. จุลสารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย 2532, 12 : 11-5.
3. อมร ลีลาธรรม. Imipenem. วารสารโรคติดเชื้อและยาด้านจุลชีพ 2530, 4 : 133-50.
4. สมศักดิ์ โล่ห์เลขา. ยาในกลุ่มควิโนโลน. วารสารเภสัชวิทยา 2530, 9 : 31-9.
5. Young RA, Gonzalez JP, Sorkin EM. Roxithromycin, a review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs 1989; 37 : 8-41.
6. Parenti F, Beretta G, Berti M, Arioli V. Teichomycin; new antibiotics from Actinoplanes teichomyceticus, Nov Sp. I. description of the producer strain, fermentation studies and biological properties. J of Antibiotic 1978; 31 : 276-83.
7. Borghi A, Coronelli C, Faniuolo L, et al. Teichomycin; new antibiotics from Actino-

- planes teichomyceticus, Nov Sp, IV. separation and characterization of the components of teichomycin (teicoplanin). *J of Antibiotic* 1984; 37 : 615-20.
8. Babul N, Pasko M. Teicoplanin; a new glycopeptide antibiotic complex. *Drug Intell Clin Pharm* 1988; 22 : 218-26.
9. Eggleston M, Ofosu J. Teicoplanin-a new agent for gram-positive bacterial infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9 : 209-11.
10. William AH, Gruneberg RN. Teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14 : 444-8.
11. Greenwood D, Bidgood K, Turner M. A comparison of the responses of staphylococci and streptococci to teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 : 155-64.
12. Neu HC, Labthavikul P. In vitro activity of teichomycin compared with those of other antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 24 : 425-8.
13. Jadeja L, Fainstein V, Lebranc B, Bodey GP. Comparative in vivo study of teichomycin A<sub>2</sub>. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23 : 497-9.
14. Wilson APR, O'Hare MD, Felmingham D, Gruneberg RN. Teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococcus (letter). *Lancet* 1986; 2 : 973.
15. Grant AC, Lacey RW, Brownjohn AM, Turney JH. Teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococcus (letter). *Lancet* 1986; 2 : 1166.
16. Moor EP, Speller DCE. In vitro teicoplanin-resistance in coagulase-negative staphylococci from patients with endocarditis and from a cardiac surgery unit. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 : 417-24.
17. Arioli V, Pallanza R. Teicoplanin-resistant coagulase-negative staphylococci (letter). *Lancet* 1987; 1 : 39.
18. Pallanza R, Berti M, Goldstein BP, et al. Teichomycin; in vitro and in vivo evaluation in comparison with other antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11 : 419-25.
19. Guenther SH, Wenzel RP. In vitro activities of teichomycin, fusidic acid, flucloxacillin, fosfomycin and vancomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26 : 268-9.
20. Tuazon CU, Miller H. Comparative in vitro activities of teichomycin and vancomycin alone and in combination with rifampin and aminoglycosides against staphylococci and enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25 : 411-2.
21. Carper HT, Sullivan GW, Mandell GL. Teicoplanin, vancomycin, rifampicin : in vitro and in vivo studies with *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1987; 19 : 659-62.
22. Lagast H, Dodion P, Klastersky J. Comparison of pharmacokinetic and bactericidal

- activity of teicoplanin and vancomycin. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 : 513-20.
23. Van Der Auwera P, Klastersky J. Bactericidal activity and killing rate of serum in volunteers receiving teicoplanin alone or in combination with oral or intravenous rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31 : 1002-5.
24. Varaldo PE, Debbia E, Schito GC. In vitro activity of teichomycin and vancomycin alone and in combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23 : 402-6.
25. Verbist L, Tjandramaga B, Hendrickx B, et al. In vitro activity and human pharmacokinetics of teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26 : 881-6.
26. McNulty CAM, Garden GMF, Wise R, Andrew JM. The pharmacokinetics and tissue penetration of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother* 1985; 16 : 743-9.
27. Stahl JP, Croize J, Wolff M, et al. Poor penetration of teicoplanin into cerebrospinal fluid in patients with bacterial meningitis. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 : 141-2.
28. Bibler MR, Frame PT, Hagler DN, et al. Clinical evaluation of efficacy, pharmacokinetics and safety of teicoplanin for serious gram-positive infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31 : 207-12.
29. Wilson APR, Taylor B, Treasure T, et al. Antibiotic prophylaxis in cardiac surgery: serum and tissue levels of teicoplanin, flucloxacillin and tobramycin. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21 : 201-12.
30. Falcoz C, Ferry N, Pozet N, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in renal failure. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31 : 1255-62.
31. William AH, Gruneberg RN, Webster A, Ridgway GL. Teicoplanin in the treatment of infections caused by gram-positive organisms. *J Hosp Infect* 1986; 7 (suppl A) : 101-3.
32. Glupezynski Y, Lagast H, Van Der Auwera P, et al. Clinical evaluation of teicoplanin for therapy of severe infections caused by gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 29 : 52-7.

## วารสารเภสัชวิทยา

วารสารทางวิชาการของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ท่านสมาชิกทุกท่านเป็นเจ้าของวารสาร โปรดช่วยกันเสริมสร้างวารสารของเราให้ได้มาตรฐาน เพื่อเป็นผลงานและชื่อเสียงของสมาคมโดยส่วนรวม วารสารจะมีประโยชน์ต่อสมาชิกเพียงใด ขึ้นอยู่กับความร่วมมือจากท่าน วิชาเภสัชวิทยาและนักเภสัชวิทยาจะมีประโยชน์ต่อสังคมเพียงใด ขึ้นอยู่กับการกระทำของเราทุกคน

โปรดส่งบทความทางวิชาการ ข้อเสนอแนะ หรือข้อคิดเห็น อันจะเป็นประโยชน์ต่อการจัดทำวารสาร มายังคณะกรรมการได้ตลอดเวลา สำหรับท่านที่ต้องการส่งต้นฉบับเพื่อตีพิมพ์ในวารสาร โปรดอ่าน "คำแนะนำสำหรับผู้เขียนเรื่องลงวารสาร" เพื่อที่เรื่องของท่านจะได้รับ การตีพิมพ์โดยเร็ว เรื่องที่ได้รับจะผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการอย่างน้อยสองท่าน และจะแจ้งให้ผู้เขียนทราบภายใน 1 เดือน ถึงการรับตีพิมพ์ และ/หรือ ข้อควรแก้ไข

บทความทั่วไป

## ก้าวใหม่แห่งการรักษาโรคเอดส์

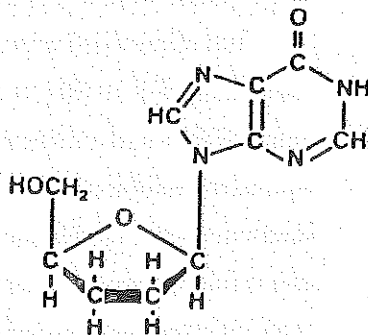
นันทนา อุตสาหกิจ

ภาควิชาจุลชีววิทยา มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ บางแสน

ปัจจุบันนี้ มีตัวยาหลายชนิดที่มีคุณสมบัติในการต่อต้าน รีโทรไวรัส (anti-retroviral) ชนิด HIV ที่เป็นสาเหตุของโรคเอดส์ และหนึ่งในยาเหล่านี้คือ 3'-azido-2', 3'-dideoxythymidine หรือเรียกว่า ซิโดวูดีน (zidovudine) หรือ เอ ซี ที ซึ่งได้มีการแสดงให้เห็นแล้วว่าสามารถลดอันตรายและลดอัตราการตายของคนติดเชื้อเอดส์ ในปี ค.ศ. 1986 ได้เริ่มมีการนำยา เอ ซี ที เข้ามาใช้ในคนติดเชื้อเอดส์ที่อยู่ในขั้นรุนแรง อย่างไรก็ตาม ทั้ง เอ ซี ที และยาชนิดอื่นๆ นี้ นอกจากจะแสดงปฏิกิริยาต่อต้าน HIV ในหลอดทดลองแล้วยังแสดงปฏิกิริยาข้างเคียงที่เป็นพิษเกิดขึ้นกับคนไข้ด้วย โดยเฉพาะจำนวนคนไข้ประมาณร้อยละ 40-80 ไม่สามารถทนต่อการรักษาด้วยยา เอ ซี ที ได้นานถึง 26 สัปดาห์เนื่องจากเกิดภาวะเป็นพิษต่อไขกระดูก และอื่นๆ ยิ่งกว่านั้นเมื่อไม่นานมานี้ ยังมีรายงาน ว่า สามารถแยก HIV จากคนไข้ที่ได้รับยา เอ ซี ที เป็นเวลานานๆ หรือเรียกว่าเกิดภาวะต้านทานหรือดื้อยาเกิดขึ้นนั่นเอง จากเหตุผลนี้ จึงมีความจำเป็นอย่าง

ยิ่งที่จะต้องมีการพัฒนายาสำหรับต่อต้านโรคเอดส์ต่อไป

2', 3' - Dideoxyinosine (D D I) มีสูตรโครงสร้าง ดังแสดงในรูปที่ 1 เป็น purine dideoxynucleoside มีความสามารถต่อต้าน HIV ในจานเพาะเลี้ยงที่มีเซลล์สร้างภูมิคุ้มกันที่เรียกว่า T cells และเม็ดเลือดขาวชนิดโมโนไซต์ (monocytes) อยู่ด้วย ในเซลล์ร่างกายมนุษย์ ดี ดี ไอ (D D I) ถูกเมตาโบไลต์ไปเป็น 2', 3' - dideoxyadenosine - 5' triphosphate (ddA - TP) และ ddA - TP นี้สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ รีเวอร์ส ทรานสคริปเตส (reverse transcriptase) หรือที่เรียกว่า ดี เอ็น เอ โพลีเมอเรส (DNA - polymerase) ของ HIV ดังนั้นจึงสามารถยับยั้งการสร้าง ดี เอ็น เอ หรือยีนขึ้นอีกชุดได้ ยา ดี ดี ไอ มีคุณสมบัติต่อต้านไวรัส และต่างจากยา เอ ซี ที รวมทั้ง ยา ดี ดี ซี (2', 3' - dideoxycytidine: ddC) กับยา ddA - TP ซึ่งเคยนำมาใช้ในการรักษาโรคเอดส์มาก่อน ตรงที่มีครึ่งชีวิตนานมากกว่า 12 ชั่วโมง อีกทั้งยังมีพิษต่อไขกระดูกน้อยกว่า



รูปที่ 1 โครงสร้างของ 2', 3' - dideoxyinosine (DDI)

Robert Yarchoan, Samuel Broder และเพื่อนร่วมงานจากสถาบันมะเร็งแห่งชาติสหรัฐอเมริกา รายงานว่า การให้ยา ดี ดี ไอ นี้ ปลอดภัย และเมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาเพื่อทำการรักษาแก่คนที่ เป็นโรคเอดส์แล้ว ยา ดี ดี ไอ มีผลจากปฏิกิริยาข้างเคียง น้อยกว่า การให้ยา เอ ซี ที

ยา ดี ดี ไอ นี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสที่ทำให้เกิดโรคเอดส์ในคนไข้แต่ยังไม่มีใครทราบว่ามีผลที่เกิดขึ้นเมื่อให้ยา ดี ดี ไอ แก่คนไข้เป็นเวลานาน ๆ แล้ว จะทำให้คนไข้มีอาการดีขึ้นตลอดไปหรือไม่ นักวิจัยต่าง ๆ ได้พยายามศึกษาวิจัย จนกระทั่ง Jerome Groopman จากโรงพยาบาลนิวยอร์ก ดีคอนเนส จาก บอสตัน ผู้ซึ่งริเริ่ม ดี ดี ไอ มาทดสอบใช้กับคนติดเชื้อโรคเอดส์ เป็นคนแรก ได้ตอบว่า ยา ดี ดี ไอ ใช้ได้ผลกว่า ยา เอ ซี ที อีกทั้งมีการพัฒนาอาการของคนติดเชื้อเอดส์ในทางที่ดีขึ้นมากกว่า

ดังนั้นการค้นพบยา ดี ดี ไอ จึงเป็นหน้าต่างไปสู่ความสำเร็จได้ นักวิจัยต่าง ๆ ยังคงต้องทำการศึกษาต่อไปอีกมาก เพื่อที่จะประเมินผลการให้ยา ดี ดี ไอ ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ อีกทั้งยังเร่งให้ บริษัท บริสทอล เมเยอร์ ผู้ผลิต ยา ดี ดี ไอ ทำการผลิตยาให้เร็วกว่าอัตราการผลิตเดิม

ยาแต่ละเม็ดไม่สามารถนำมาขายถ้าไม่มีการทดสอบทางการแพทย์มาก่อน แต่ทางบริษัทผลิตยา ดี ดี ไอ ได้ให้นายนี้แก่คนที่ เป็นโรคเอดส์ขั้นอันตรายร้ายแรง ซึ่งต้องการยาคืนนี้จริง ๆ หรือให้แก่กลุ่มคนไข้โรคเอดส์ที่มีอาการดื้อยา เอ ซี ที

ผลการให้ยาที่ผ่านมาบริษัทบริสทอล เมเยอร์ ยังไม่พบปฏิกิริยาได้ตอบทางลบเกิดขึ้น จากการให้ยา ดี ดี ไอ แก่คนเป็นโรคเอดส์ 26 คน ติดต่อกันเป็นเวลาถึง 40 สัปดาห์ โดยให้ความเข้มข้นของยาแตกต่างกัน 8 ระดับ (dose) ไม่พบปฏิกิริยาข้างเคียงจากการใช้ความเข้มข้นของยาที่ระดับต่าง ๆ นั้นเลย นักวิทยาศาสตร์ผู้

หนึ่งกล่าวว่า ผลจากปฏิกิริยาข้างเคียงอาจไม่เกิดขึ้นในช่วงเวลาอันสั้น แต่ผลอาจเกิดขึ้นมาเมื่อมีการรักษาที่ยาวนานกว่านี้ แต่ถ้าให้ยา เอ ซี ที จะมีผลจากปฏิกิริยาข้างเคียงเกิดขึ้นกับไขกระดูกในทันที นั้นหมายความว่า ยา ดี ดี ไอ สามารถใช้ในการรักษาคนไข้ที่ไม่สามารถรับยา เอ ซี ที ได้แต่ถ้ามีการพิจารณาให้ยาทั้ง 2 ชนิดพร้อม ๆ กัน จะทำให้เกิดการยับยั้งการเจริญของไวรัสได้หรือไม่ แพทย์หลาย ๆ ท่านคิดว่าการรักษาร่วมกัน น่าจะช่วยให้การควบคุมโรคเอดส์ได้

ถึงแม้การประเมินผลการให้ยา ดี ดี ไอ ยังไม่ประสบผลสำเร็จ Broder กล่าวว่ายา ดี ดี ไอ คล้ายยา เอ ซี ที ที่เข้าไปแทรกแซงกับการเพิ่มอนุภาคของไวรัสโรคเอดส์ โดยการยับยั้งการสร้างสายพันธุกรรมของไวรัสดังกล่าว และจากการให้ยากับคนไข้โรคเอดส์ที่อยู่ในขั้นร้ายแรงนั้น พบว่า ยา ดี ดี ไอ ขนาดสูง 4 ขนาด (1.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง, 1.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง 3.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และ 3.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 8 ชั่วโมง) แสดงผลการลดจำนวนของไวรัสในน้ำเหลืองคนไข้ได้ถึง ร้อยละ 80 และยิ่งกว่านั้นยังมีการเพิ่มจำนวนของ ที เซลล์ (T cells) ที่มีส่วนในการทำลายเชื้อไวรัสอีกด้วย ซึ่งก็หมายความว่า ยา ดี ดี ไอ ทำให้ระบบการทำงานทางด้านภูมิคุ้มกันฟื้นคืนมาอีกได้ คนไข้มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเมื่อให้ตัวยา ที่ระดับความเข้มข้น สูง ๆ ซึ่งแสดงว่าอาการของคนไข้ดีขึ้น

ในการศึกษาค้นคว้ามาจนถึงปัจจุบันมีคนไข้โรคเอดส์ที่ได้รับยาดี ดี ไอ เพียง 90 คน เท่านั้น และอยู่ในระยะกำลังติดตามผลการรักษาอยู่ ถ้ายา ดี ดี ไอ ช่วยคนเป็นโรคเอดส์ได้จริง ดังที่หวังไว้ก็หมายความว่าโรคเอดส์สามารถรักษาได้ ทั้งนี้ นอกเหนือจากยา ดี ดี ไอ แล้ว เราไม่มีตัวยาอื่น ที่สามารถนำมาใช้กับคนเป็นโรคเอดส์ โดยไม่มีความเป็นพิษเกิดขึ้นเลย หลังจากที่ไม่เคยมียาที่รักษาโรคเอดส์มานานเป็นเวลมาถึง 4-5 ปีมาแล้ว

### บรรณานุกรม

1. Brendan AL, Graham D, Douglas DR. HIV with reduced sensitivity to zidovudine (AZT) isolated during prolong therapy. Science 1989; 243 : 1731-1734.
2. Jean LM. New AIDS drug passes first clinical test. Science 1989; 245 : 353.
3. Jean LM. Drug - resistant strains of AIDS virus found. Science 1989; 243 : 1553-1554.
4. Robert Y, Hiroaki M, Rose VT, et al. In vivo activity against HIV and favorable toxicity profile of 2', 3' - dideoxyinosine. Science 1989; 245 : 412-415.

ท่านสมาชิกตลอดชีพของสมาคมฯ โปรดทราบ

หากท่านต้องการเอกสารการประชุมประจำปีของสมาคม

หรือวารสาร เกษัชวิทยา ปีที่ 4 ถึง ปีที่ 11

โปรดติดต่อรับได้ที่ ภาควิชา เกษัชวิทยา วิทยาลัยแพทย-

ศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กทม. 10400

โทร. 245-8272

บทความทั่วไป

## อาการไอจากการใช้ ACE Inhibitors

ธ.อ.หญิงนิสสามณี สัตยابัน

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

สมัยก่อนเชื่อกันว่าอาการไอมีสาเหตุจากการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ การสูบบุหรี่ หรืออาจเกิดจากความผิดปกติของร่างกายที่ยังหาสาเหตุไม่ได้ ดังนั้น การศึกษาทางคลินิกของยาบางชนิดจึงไม่ได้รวมอาการไอเข้าไว้เป็นอาการข้างเคียงจากการใช้ยา แต่ปัจจุบันความเชื่อดังกล่าวต้องเปลี่ยนไป เพราะจากการศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม ACE inhibitors มีรายงานตีพิมพ์แล้ว 951 ครั้ง ที่พบว่าอาการไอเป็นอาการข้างเคียงของยาในกลุ่มนี้ ทั้งนี้ไม่รวมถึงการศึกษาในระยะแรกที่ยาเพิ่งเข้าสู่ตลาด เพราะการศึกษาทางคลินิกของ captopril ในช่วงแรก ๆ ไม่ได้ให้ความสนใจรวมอาการไอเข้าเป็นอาการข้างเคียงของยา มีรายงานในประเทศไทยพบว่า ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ได้รับการรักษาด้วย captopril หรือ enalapril จะมีอาการไอแห้ง ๆ ซึ่งพบได้บ่อยกว่าที่เคยรายงานไว้ในต่างประเทศ<sup>(1)</sup> และอาการดังกล่าวจะหายไปเมื่อหยุดยา ต่อมาก็มีรายงานเกี่ยวกับอาการไอนี้เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ เท่าที่รวบรวมได้ขณะนี้คิดเป็น 15.4% ของคนไข้ทั้งหมดที่ได้รับยา ACE inhibitors ซึ่งเป็นอุบัติเหตุ ที่มากกว่าที่บริษัทผู้ผลิตเคยรายงานไว้ (0.7-1.4%)<sup>(2)</sup>

อาการไอที่พบมีลักษณะเป็นแบบไอแห้ง ๆ ติดต่อกันมักเกิดจากความระคายเคืองในลำคอ อาการจะเพิ่มมากขึ้นในเวลากลางคืนหรือเมื่อนอนราบ บางครั้งอาจรุนแรงจนเกิดการอาเจียนร่วมด้วย อาการไอที่เกิดอาจมีผลให้เสียงเปลี่ยนไปและเกิดเสียงแหบแห้งได้

มีผู้เสนอกลไกการเกิดอาการไอจาก ACE inhibitors ให้นหลายประการ เช่น การเพิ่ม bronchial reactivity การเพิ่ม cough reflex หรือผลจากการกระตุ้นการหลั่ง prostaglandins (PG) และ/หรือ bradykinin หรือจากการกระตุ้น irritant receptor ที่ปอด เป็นต้น

กลไกเหล่านี้อาจมีความสัมพันธ์กันไม่ทางใดก็ทางหนึ่ง ส่วนใหญ่คิดว่า PG เป็นตัวเหนี่ยวนำให้เกิดอาการไอโดยกระตุ้นที่ afferent vagal C fibers บริเวณหลอดลม และพบว่า captopril ทำให้ระดับ PGE<sub>2</sub> ในพลาสมาเพิ่มขึ้นด้วย จึงเป็นหลักฐานที่พอจะสนับสนุนให้เชื่อได้ว่า PG เป็นตัวทำให้เกิดอาการไอ ส่วนการไอที่เกิดจากการตอบสนองต่อ bradykinin พบว่าไม่ได้สัดส่วนกับการกระตุ้นให้หลอดลมตีบตัวของ bradykinin เองในผู้ป่วยโรคหืด กลไกนี้จึงไม่มีหลักฐานสนับสนุนเพียงพอ นอกจากนี้ยังมีหลักฐานสนับสนุนว่า ACE inhibitors ทำให้หลอดลมไวต่อ capsaicin ที่บริหารโดยการสูดดมมากขึ้น ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการหลั่ง substance P (capsaicin กระตุ้นการหลั่งของ substance P จาก afferent C fiber และไปกระตุ้นศูนย์ควบคุมการไอที่ medulla ปกติ substance P จะถูกทำให้หมดฤทธิ์ได้ด้วย ACE หรือ kininase II ดังนั้นถ้า ACE ถูกยับยั้งด้วย ACE inhibitors แล้ว ก็จะมีการสะสม substance P เพิ่มขึ้น ทำให้เกิดการไอมากขึ้นจาก reflex ของการกระตุ้นที่ศูนย์ควบคุมการไอ)<sup>(2)</sup>

การรักษา ผู้ป่วยบางรายไม่อาจทนต่ออาการไอที่เกิดขึ้นได้ทำให้ต้องหยุดยาในที่สุด ซึ่งจะเป็นเหตุให้อาการของโรคที่รักษาอยู่กำเริบมากขึ้น ดังนั้นในผู้ป่วยเหล่านี้ก็จำเป็นจะต้องเลือกหายาระงับอาการไอที่เหมาะสมมาช่วย ได้มีผู้ทดลองใช้ยาซาเลพาที่ และยากลุ่ม NSAID ในผู้ป่วยกลุ่มเล็ก ๆ ประมาณ 5-7 ราย พบว่ายากลุ่ม NSAID (sulindac และ diclofenac) ให้ผลระงับอาการไอได้ดีที่สุด<sup>(2)</sup>

จากการที่ ACE inhibitors ทำให้เกิดการไอนี้ ในการใช้ยากับผู้ป่วยนอกจากจะต้องสังเกตอาการข้างเคียงที่พบบ่อย อันได้แก่ การเกิดผื่น ลื่นเสียวสลิมนัสแล้ว ยังต้องคำนึงถึงอาการไอแห้ง ๆ ควบคู่ไปด้วย ส่วนอาการข้างเคียงที่ค่อนข้างรุนแรงแต่พบน้อยคือ proteinuria, agranulocytosis และ leukopenia ก็เป็นสิ่งที่ต้องคำนึงถึงเช่นกัน นอกจากนี้ยังอาจเกิดอาการข้างเคียงอื่น ๆ เพิ่มขึ้นอีกในอนาคตเพราะ ACE เป็นเอนไซม์ที่มีอยู่ทั่วไปในร่างกาย<sup>(3)</sup> เช่น อาจเกิดการตีบตัวของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหัวใจจากการหลั่ง

bradykinin หรืออาจมีอาการข้างเคียงอื่นไม่คาดคิดที่เกิดขึ้นได้จากฤทธิ์ยับยั้ง ACE ซึ่งผู้ใช้ยาควรระวังถึงอยู่เสมอ แม้ปัจจุบันจะยังไม่มียารายงานเกี่ยวกับข้อควรระวังหรือข้อห้ามใช้ ACE inhibitors ในโรคหืดและ/หรือโรคอื่น ๆ อีกก็ตาม

#### เอกสารอ้างอิง

1. จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์ และศุภชัย ถนอมทรัพย์. ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ Renin-Angiotensin-Aldosterone. สำนักพิมพ์ อาร์ ดี พี. 2529.
2. Just PM. The positive association of cough with angiotensin converting enzyme inhibitors. Pharmacotherapy 1989; 9 : 82-87.
3. นิสาบณี สัตยาบัน. Angiotensin converting enzyme inhibitors. วิทยาศาสตร์ 2530; 40 : 129-134.

## บทบรรณาธิการ

## ข้อคิดเห็นในโอกาสครบรอบ 12 ปี

## สมาคมเกษตรวิทยาแห่งประเทศไทย

จากเหตุการณ์รอบ ๆ ตัวเราที่เจออยู่ทุกวัน หรือเรื่องราวที่ไกลตัวออกไปถึงระดับสถาบัน ระดับชาติ และทั่วโลก ต้องยอมรับว่าทุกสิ่งทุกอย่างเปลี่ยนแปลงไปรวดเร็วมากอย่างไม่น่าเชื่อ นโยบายของประเทศ เศรษฐกิจ การศึกษา เปลี่ยนไปแทบตามไม่ทัน เอาแค่ใกล้ตัวเข้ามาหน่อย การจัดการเรียนการสอนต่าง ๆ ก็กำลังมีแนวโน้มที่จะปรับเปลี่ยนมากมาย เมื่อพิจารณา ดูแล้วทำให้นึกถึงภารกิจอะไรก็ตามที่เราทำกันอยู่ ถ้าทำซ้ำเจออยู่เป็นปี ๆ ไม่ค่อยปรับปรุงพัฒนาให้ทัน กับสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนไป กว่าจะรู้ตัวมีหวังแย่แน่ ๆ

หันกลับมามองดูกิจการของสมาคมเกษตรวิทยาแห่งประเทศไทย บัดนี้มีอายุครบรอบ 12 ปีแล้ว มีการเปลี่ยนผู้บริหารไปหลายครั้ง ตามยุคตามสมัยและวาระที่ได้รับเลือกหรือได้รับการขอร้องเข้ามา แต่ถ้าพิจารณาดูรายชื่อทั้งหมดแล้วจะเห็นว่าผู้ที่เป็นตัวจักรสำคัญที่มีส่วนช่วยผลักดันงานต่าง ๆ ของสมาคมอย่างจริงจังในรอบ 12 ปีนี้มีอยู่อย่างมากก็สิบกว่าคนเท่านั้น ที่กล่าวเช่นนี้มีได้หมายความว่าทั้งสิบท่านนี้ทำงานได้ไม่ดี ท่านทำงานมาด้วยความเสียสละและประเสริฐยิ่งอยู่แล้ว แต่อยากชี้ให้เห็นว่าเรายังไม่มีคนรุ่นใหม่เข้ามาช่วยงานของสมาคมมากเท่าที่ควร ทำให้น่าเป็นห่วงว่าท่านทั้งหลายที่ช่วยมาแล้วกว่าสิบปีเหล่านี้ จะมีแรงทำไปได้อีกกี่มากน้อย?

มาถึงจุดนี้จึงอยากถือโอกาสเชิญชวนกันอีกครั้งให้ท่านสมาชิกทั้งหลายช่วยกันพิจารณาเลือกคนรุ่นใหม่ ความคิดเห็นใหม่ ๆ มีเวลา มีเรี่ยวแรง ที่จะมาช่วยกันพัฒนางานต่าง ๆ ของสมาคมฯ ให้กระฉับกระเฉง ว่องไว

และมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ขอย้ำอีกครั้งว่าสมาคมเป็นของสมาชิกทุกท่านเท่าเทียมกัน

ในส่วนที่เกี่ยวกับนโยบายของสมาคมฯ น่าจะพิจารณาประเด็นต่าง ๆ ให้ชัดเจนว่ากิจกรรมใดของสมาคมมีวัตถุประสงค์อย่างไรบ้าง เช่นงานสนับสนุนทางวิชาการ งานบริการสมาชิกและสังคมโดยส่วนรวม และงานหาทุนทรัพย์เพื่อสนับสนุนกิจการของสมาคม ประการสำคัญก็คือจะต้องคิดถึงสมาชิกโดยส่วนรวมเสมอว่าได้ประโยชน์คุ้มค่าหรือไม่ เพียงใด

ถ้าจะดีกรอบให้แคบลงมาที่งานของวารสารเกษตรวิทยา มีข้อที่น่าคิดอีกหลายเรื่องว่าจะดำเนินการอย่างไรดี ในด้านบุคคล-บรรณาธิการและคณะผู้ทำงานก็น่าจะถึงเวลาแล้วที่สมาชิกรุ่นใหม่จะได้เข้ามาช่วยกันรับผิดชอบ วางนโยบาย และพัฒนางานต่าง ๆ ให้เหมาะสม ในด้านนโยบาย จะต้องมีการตกลงร่วมกันกับฝ่ายจัดทำจุลสาร และการประชุมประจำปีของสมาคมฯ ทั้งในด้านเนื้อหาและงบประมาณ เพื่อให้มีการประสานงานกันและใช้งบประมาณให้คุ้มค่า เป็นประโยชน์ต่อสมาชิกและสังคมได้มากที่สุด และคงต้องทำความเข้าใจกับท่านสมาชิกของสมาคมฯ ว่า งานวารสาร-จุลสาร นี่เป็นภารกิจจำเป็นที่เราได้ให้คำมั่นกับสมาชิกไว้ เป็นทั้งการพัฒนาสนับสนุนความก้าวหน้าทางวิชาการ และเป็นบริการแก่สมาชิก และแก่สังคมโดยส่วนรวม (ส่งฟรีให้ห้องสมุดโรงพยาบาลและสถาบันต่าง ๆ ประมาณกว่า 150 รายการ) ซึ่งทำให้ชื่อเสียงของสมาคมเป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวาง เพราะฉะนั้นจึงควรถือว่าเป็นหน้าที่ของสมาชิกทุกท่านที่จะต้องช่วยกันสนับสนุนงานด้านนี้ต่อไป

ตารางที่ 1 จำนวนเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชวิทยา ปีที่ 1-11 แบ่งตามสถาบันของผู้เขียน\*

| สถาบัน                          | ปี |    |    |    |    |    |   |    |   |    |    | รวมเรื่อง |
|---------------------------------|----|----|----|----|----|----|---|----|---|----|----|-----------|
|                                 | 1  | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7 | 8  | 9 | 10 | 11 |           |
| ภาควิชาเภสัชวิทยา               |    |    |    |    |    |    |   |    |   |    |    |           |
| คณะวิทยาศาสตร์ มหิดล            | 7  | 3  | 1  | 6  | 5  | 4  | - | 1  | 1 | -  | -  | 28        |
| วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า | 1  | 2  | 3  | 6  | 2  | 3  | 1 | 2  | 1 | 1  | 2  | 24        |
| คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล      | 1  | 1  | 3  | 1  | -  | 3  | 3 | 2  | 1 | 3  | 2  | 20        |
| คณะเภสัชศาสตร์ มหิดล            | 1  | 3  | 3  | -  | -  | 1  | 3 | 2  | 2 | 1  | -  | 16        |
| คณะแพทยศาสตร์ เชียงใหม่         | 2  | 2  | -  | 1  | 1  | -  | 1 | -  | 1 | -  | 1  | 9         |
| คณะแพทยศาสตร์ จุฬา              | 1  | 1  | -  | -  | 2  | -  | - | -  | - | -  | -  | 4         |
| คณะเภสัชศาสตร์ จุฬา             | -  | -  | -  | -  | -  | 1  | 1 | 1  | - | -  | -  | 3         |
| คณะทันตแพทยศาสตร์ มหิดล         | -  | -  | -  | -  | -  | -  | - | -  | - | 1  | 1  | 2         |
| คณะวิทยาศาสตร์ สงขลา            | -  | -  | 1  | -  | 1  | -  | - | -  | - | -  | -  | 2         |
| คณะแพทยศาสตร์ ขอนแก่น           | -  | -  | 1  | -  | -  | -  | - | -  | - | 1  | -  | 2         |
| ภาควิชา/สถาบันอื่น ๆ            |    |    |    |    |    |    |   |    |   |    |    |           |
| คณะวิทยาศาสตร์ มหิดล            | -  | -  | -  | -  | 2  | 1  | - | 2  | - | -  | -  | 5         |
| คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล      | -  | -  | 2  | -  | -  | 2  | - | 1  | - | -  | -  | 5         |
| กระทรวงสาธารณสุข                | -  | -  | -  | -  | 1  | 2  | - | -  | - | -  | -  | 3         |
| จากต่างประเทศ                   | 2  | -  | -  | 3  | -  | 1  | 1 | 2  | 1 | -  | -  | 10        |
| อื่น ๆ                          | -  | 1  | 1  | -  | 1  | 5  | - | -  | 1 | -  | 1  | 9         |
| รวมเรื่อง                       | 15 | 13 | 15 | 17 | 15 | 22 | 8 | 14 | 8 | 8  | 8  | 143       |

\* ในกรณีที่ผู้เขียนร่วมกันหลายสถาบัน นับเฉพาะสถาบันของผู้รับผิดชอบหลักของเรื่องนั้น ๆ เพียงชื่อเดียว

บทบรรณาธิการ

## ข้อคิดเห็นในโอกาสครบรอบ 12 ปี

### สมาคมเกษัชวิทยาแห่งประเทศไทย

จากเหตุการณ์รอบ ๆ ตัวเราที่เจออยู่ทุกวัน หรือเรื่องราวที่ไกลตัวออกไปถึงระดับสถาบัน ระดับชาติ และทั่วโลก ต้องยอมรับว่าทุกสิ่งทุกอย่างเปลี่ยนแปลงไปรวดเร็วมากอย่างไม่น่าเชื่อ นโยบายของประเทศ เศรษฐกิจ การศึกษา เปลี่ยนไปแทบตามไม่ทัน เอาแค่ใกล้ตัวเข้ามาหน่อย การจัดการเรียนการสอนต่าง ๆ ก็กำลังมีแนวโน้มที่จะปรับเปลี่ยนมากมาย เมื่อพิจารณา ดูแล้วทำให้นึกถึงภารกิจอะไรก็ตามที่เราทำกันอยู่ ถ้าทำจำเจอยู่เป็นปี ๆ ไม่ค่อยปรับปรุงพัฒนาให้ทัน กับสภาพแวดล้อมที่เปลี่ยนไป กว่าจะรู้ตัวมีหวังแย่แน่ ๆ

หันกลับมามองดูกิจการของสมาคมเกษัชวิทยาแห่งประเทศไทย บัดนี้มีอายุครบรอบ 12 ปีแล้ว มีการเปลี่ยนผู้บริหารไปหลายครั้ง ตามยุคตามสมัยและวาระที่ได้รับเลือกหรือได้รับการขอร้องเข้ามา แต่ถ้าพิจารณาดูรายชื่อทั้งหมดแล้วจะเห็นว่าผู้ที่เป็นตัวจักรสำคัญที่มีส่วนช่วยผลักดันงานต่าง ๆ ของสมาคมอย่างจริงจังในรอบ 12 ปีนี้มีอยู่อย่างมากก็สิบกว่าคนเท่านั้น ที่กล่าวเช่นนี้มีได้หมายความว่าทั้งสิบท่านนี้ทำงานได้ดี ท่านทำงานมาด้วยความเสียสละและประเสริฐยิ่งอยู่แล้ว แต่อยากชี้ให้เห็นว่าเรายังไม่มีคนรุ่นใหม่เข้ามาช่วยงานของสมาคมมากเท่าที่ควร ทำให้น่าเป็นห่วงว่าท่านทั้งหลายที่ช่วยมาแล้วกว่าสิบปีเหล่านี้อาจมีแรงทำไปได้อีกกี่มากน้อย?

มาถึงจุดนี้จึงอยากถือโอกาสเชิญชวนกันอีกครั้งให้ท่านสมาชิกทั้งหลายช่วยกันพิจารณาเลือกคนรุ่นใหม่ ความคิดเห็นใหม่ ๆ มีเวลา มีเรี่ยวแรง ที่จะมาช่วยกันพัฒนางานต่าง ๆ ของสมาคมฯ ให้กระฉับกระเฉง ว่องไว

และมีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ขอย้ำอีกครั้งว่าสมาคมเป็นของสมาชิกทุกท่านเท่าเทียมกัน

ในส่วนที่เกี่ยวกับนโยบายของสมาคมฯ น่าจะพิจารณาประเด็นต่าง ๆ ให้ชัดเจนว่ากิจกรรมใดของสมาคมมีวัตถุประสงค์อย่างไรบ้าง เช่นงานสนับสนุนทางวิชาการ งานบริการสมาชิกและสังคมโดยส่วนรวม และงานหาทุนทรัพย์เพื่อสนับสนุนกิจการของสมาคม ประการสำคัญก็คือจะต้องคิดถึงสมาชิกโดยส่วนรวมเสมอว่าได้ประโยชน์คุ้มค่าหรือไม่ เพียงใด

ถ้าจะตีกรอบให้แคบลงมาที่งานของวารสารเกษัชวิทยา มีข้อที่น่าคิดอีกหลายเรื่องว่าจะดำเนินการอย่างไรดี ในด้านบุคคล-บรรณาธิการและคณะผู้ทำงานก็น่าจะถึงเวลาแล้วที่สมาชิกรุ่นใหม่จะได้เข้ามาช่วยกันรับผิดชอบ วางนโยบาย และพัฒนางานต่าง ๆ ให้เหมาะสม ในด้านนโยบาย จะต้องมีการตกลงร่วมกันกับฝ่ายจัดทำจุลสาร และการประชุมประจำปีของสมาคมฯ ทั้งในด้านเนื้อหาและงบประมาณ เพื่อให้มีการประสานงานกันและใช้งบประมาณให้คุ้มค่า เป็นประโยชน์ต่อสมาชิกและสังคมได้มากที่สุด และคงต้องทำความเข้าใจกับท่านสมาชิกของสมาคมฯ ว่า งานวารสาร-จุลสาร นี่เป็นภารกิจจำเป็นที่เราได้ให้คำมั่นกับสมาชิกไว้ เป็นทั้งการพัฒนาสนับสนุนความก้าวหน้าทางวิชาการ และเป็นบริการแก่สมาชิก และแก่สังคมโดยส่วนรวม (ส่งฟรีให้ห้องสมุดโรงพยาบาลและสถาบันต่าง ๆ ประมาณกว่า 150 รายการ) ซึ่งทำให้ชื่อเสียงของสมาคมเป็นที่ยอมรับอย่างกว้างขวาง เพราะฉะนั้นจึงควรถือว่าเป็นหน้าที่ของสมาชิกทุกท่านที่จะต้องช่วยกันสนับสนุนงานด้านนี้ต่อไป

ตารางที่ 1 จำนวนเรื่องที่ตีพิมพ์ในวารสารเภสัชวิทยา ปีที่ 1-11 แบ่งตามสถาบันของผู้เขียน\*

| สถาบัน                          | ปีที่ |    |    |    |    |    |   |    |   |    |    | รวมเรื่อง |
|---------------------------------|-------|----|----|----|----|----|---|----|---|----|----|-----------|
|                                 | 1     | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7 | 8  | 9 | 10 | 11 |           |
| ภาควิชาเภสัชวิทยา               |       |    |    |    |    |    |   |    |   |    |    |           |
| คณะวิทยาศาสตร์ มหิดล            | 7     | 3  | 1  | 6  | 5  | 4  | - | 1  | 1 | -  | -  | 28        |
| วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า | 1     | 2  | 3  | 6  | 2  | 3  | 1 | 2  | 1 | 1  | 2  | 24        |
| คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล      | 1     | 1  | 3  | 1  | -  | 3  | 3 | 2  | 1 | 3  | 2  | 20        |
| คณะเภสัชศาสตร์ มหิดล            | 1     | 3  | 3  | -  | -  | -  | 1 | 3  | 2 | 2  | 1  | 16        |
| คณะแพทยศาสตร์ เชียงใหม่         | 2     | 2  | -  | 1  | 1  | -  | 1 | -  | 1 | -  | 1  | 9         |
| คณะแพทยศาสตร์ จุฬา              | 1     | 1  | -  | -  | 2  | -  | - | -  | - | -  | -  | 4         |
| คณะเภสัชศาสตร์ จุฬา             | -     | -  | -  | -  | -  | 1  | 1 | 1  | - | -  | -  | 3         |
| คณะทันตแพทยศาสตร์ มหิดล         | -     | -  | -  | -  | -  | -  | - | -  | - | 1  | 1  | 2         |
| คณะวิทยาศาสตร์ สงขลา            | -     | -  | 1  | -  | 1  | -  | - | -  | - | -  | -  | 2         |
| คณะแพทยศาสตร์ ขอนแก่น           | -     | -  | 1  | -  | -  | -  | - | -  | - | 1  | -  | 2         |
| ภาควิชา/สถาบันอื่น ๆ            |       |    |    |    |    |    |   |    |   |    |    |           |
| คณะวิทยาศาสตร์ มหิดล            | -     | -  | -  | -  | 2  | 1  | - | 2  | - | -  | -  | 5         |
| คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล      | -     | -  | 2  | -  | -  | 2  | - | 1  | - | -  | -  | 5         |
| กระทรวงสาธารณสุข                | -     | -  | -  | -  | 1  | 2  | - | -  | - | -  | -  | 3         |
| จากต่างประเทศ                   | 2     | -  | -  | 3  | -  | 1  | 1 | 2  | 1 | -  | -  | 10        |
| อื่น ๆ                          | -     | 1  | 1  | -  | 1  | 5  | - | -  | 1 | -  | 1  | 9         |
| รวมเรื่อง                       | 15    | 13 | 15 | 17 | 15 | 22 | 8 | 14 | 8 | 8  | 8  | 143       |

\* ในกรณีที่ผู้เขียนร่วมกันหลายสถาบัน นับเฉพาะสถาบันของผู้รับผิดชอบหลักของเรื่องนั้น ๆ เพียงข้อเดียว

อยากวิเคราะห์เกี่ยวกับผู้ส่งเรื่องมาลงตีพิมพ์ในวารสารเภสัชวิทยา และสถาบันของผู้เขียนเพื่อนำเสนอให้ท่านสมาชิกได้ลองพิจารณาดู แต่อย่าถือเป็นจริงเป็นจังกับตัวเลขมากนักเพียงแค่อายให้เห็นภาพกว้าง ๆ ว่าเรื่องต่าง ๆ ที่ตีพิมพ์ในวารสารมา 11 ปี (รวมทั้งฉบับนี้ด้วย) มีการกระจายอย่างไรบ้าง (ตารางที่ 1)

ท่านสมาชิกที่ได้ให้ความร่วมมืออย่างดี คือได้ส่งเรื่องมาลงในวารสาร เรียงจากสูงสุดคือ 15 เรื่องลงไปจนถึง 2 เรื่อง อยากจะถือโอกาสแสดงความขอบคุณไปด้วยตามลำดับดังนี้ อาจารย์ ปราโมทย์ ชีรพงษ์, บพิตร กลางกัลยา, กำพล ศรีวัฒนกุล, จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์, อำนวย ติสุพันธ์, อัมพวัน อภิสริยะกุล, นพมาศ ว่องวิทย์เดชา, นันทพร นิลวิเศษ, กาญจนา เกษลอาด, ขวัญฤดี เดชาติวงศ์ ณ อยุธยา, ทศนัย สุริยจันทร์, กรองทอง เขาวลิต, โสภิต ธรรมอารี, กรุงไกร เจนพาณิชย์, ประเสริฐศักดิ์ ตูจินดา, ภักดี โพธิศิริ, ชัยณรงค์ เชิดชู, นิสามณี สัตยาบัน, มณฑิรา ตันตย์เกตุร, ชวีวรรณ พฤกษ์สุนันท์, หิมลวรรณ

ทัพยาพรพิจารณ์, ประสาน ธรรมอุปรกรณ์, ประกร จุฑะพงษ์, เขวงเกียรติ แสงศิรินาวัน, อรทัย อร่ามพงษ์พันธ์ และอีกหลายท่านที่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมฯ

มีท่านอาจารย์อีกหลายท่าน แม้จะส่งเรื่องมาลงในวารสารน้อย แต่ก็ได้ช่วยงานของวารสารมามาก จึงขอถือโอกาสขอบคุณเช่นเดียวกัน เช่นอาจารย์ ไพโรจน์ ศิริวงศ์, บุญเจือ ธรรมินทร์, ดาณิด ทวีதியานนท์, อุดม จันทราภักษ์ศรี, ชัยชาญ แสงดี, ปิติ ทฤษฎีคุณ, จงกล เทียงดา, พรเพ็ญ เปรมโยธิน และชวณี ทองโรจน์ เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีอีกหลายท่านที่เริ่มส่งเรื่องมาลงในวารสาร และเป็นกำลังสำคัญที่จะช่วยงานสมาคมฯ และงานวารสารฯ ได้ในอนาคต

ขอแนะนำข้อมูลคร่าว ๆ เพียงเท่านี้ และคิดว่าจะต้องฝากความหวังไว้ที่สมาชิกทุกท่านให้อสาเข้ามาช่วยกันผลักดันกิจกรรมต่าง ๆ ของสมาคมให้เดินหน้า มีผลงานเป็นที่เชิดหน้าชูตาและทำประโยชน์ให้แก่สมาชิกและสังคมได้สืบไป

**พ.อ. บพิตร กลางกัลยา**

บรรณาธิการวารสารเภสัชวิทยา

9 เม.ย. 33

**อนันตนาการ**

**จาก**

**บริษัท อาร์. เอ็กซ์. จำกัด**

104-106 ถ.พิษณุโลก สีเสียดเขต กทม.10300

**โทร. 2822935, 2823582**

**ซึ่งเป็นตัวแทนจำหน่ายเวชภัณฑ์ยา**

- ABIC
- LIPHA
- LEK
- RX PRODUCT

อยากวิเคราะห์เกี่ยวกับผู้ส่งเรื่องมาลงตีพิมพ์ในวารสารเภสัชวิทยา และสถาบันของผู้เขียนเพื่อนำเสนอให้ท่านสมาชิกได้ลองพิจารณาดู แต่อย่าถือเป็นจริงเป็นจังกับตัวเลขมากนักเพียงแค่อำนาจให้เห็นภาพกว้าง ๆ ว่าเรื่องต่าง ๆ ที่ตีพิมพ์ในวารสารมา 1 ปี (รวมทั้งฉบับนี้ด้วย) มีการกระจายอย่างไรบ้าง (ตารางที่ 1)

ท่านสมาชิกที่ได้ให้ความร่วมมืออย่างดี คือได้ส่งเรื่องมาลงในวารสาร เรียงจากสูงสุดคือ 15 เรื่องลงไปจนถึง 2 เรื่อง อยากจะถือโอกาสแสดงความขอบคุณไปด้วยตามลำดับดังนี้ อาจารย์ ปราโมทย์ อีรพงษ์, บพิตร กลางกัลยา, กำพล ศรีวัฒนกุล, จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์, อำนาจ ติสุพันธ์, อัมพวัน อภิสิทธิ์กุล, นพมาศ ว่องวิทย์เดชา, นันทพร นิธิวิเศษ, กาญจนา เกษสอาด, ขวัญฤดี เดชาดิวงศ์ ณ อยุธยา, ทศนัย สุริยจันทร์, กรองทอง เขาวลิต, โสภิต ธรรมอารี, กรุโณ เจนพาณิชย์, ประเสริฐศักดิ์ ตูจินดา, ภักดี โพธิศิริ, ชัยณรงค์ เขิดชู, นิสาณีย์ สัตยาบัน, มณฑิรา ตันตย์เกตุ, จวีวรรณ พฤกษ์สุนันท์, พิมลวรรณ

ทัฬหุทธิจารณ์, ประสาน ธรรมอุปรณ์, ประกร จูทะพงษ์, เชวงเกียรติ แสงศิรินาวัน, อรทัย อร่ามพงษ์พันธ์ และอีกหลายท่านที่ไม่ได้เป็นสมาชิกของสมาคมฯ

มีท่านอาจารย์อีกหลายท่าน แม้จะส่งเรื่องมาลงในวารสารน้อย แต่ก็ได้ช่วยงานของวารสารมามาก จึงขอถือโอกาสขอบคุณเช่นเดียวกัน เช่นอาจารย์ ไพโรจน์ ศิริวงศ์, บุญเจือ ธรณินทร์, ดาณิศ ทวีதியานนท์, อุดม จันทารักษ์ศรี, ชัยชาญ แสงดี, ปิติ ทฤษฎีกุณ, จงกล เทียงดา, พรเพ็ญ เปรมโยธิน และชวณี ทองโรจน์ เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีอีกหลายท่านที่เริ่มส่งเรื่องมาลงในวารสาร และเป็นกำลังสำคัญที่จะช่วยงานสมาคมฯ และงานวารสารฯ ได้ในอนาคต

ขอเสนอข้อมูลคร่าว ๆ เพียงเท่านี้ และคิดว่าจะต้องฝากความหวังไว้ที่สมาชิกทุกท่านให้อาสาเข้ามาช่วยกันผลักดันกิจกรรมต่าง ๆ ของสมาคมให้เดินหน้า มีผลงานเป็นที่ชื่นหน้าชูตาและทำประโยชน์ให้แก่สมาชิกและสังคมได้สืบไป

**พ.อ. บพิตร กลางกัลยา**

บรรณาธิการวารสารเภสัชวิทยา

9 เม.ย. 33

**อินันทนาการ**

**จาก**

**บริษัท อาร์. เอ็กซ์. จำกัด**

104-106 ถ.พิษณุโลก สีเสนาเทเวศร์. กทม. 10300

โทร. 2822935, 2823582

ซึ่งเป็นตัวแทนจำหน่ายเวชภัณฑ์ยา

- ABIC
- LIPHA
- LEK
- RX PRODUCT