



Thai Journal of Pharmacology

www.phartherst.or.th

วารสารเภสัชวิทยา

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Contents

Editorial

Letter to editors

Research articles

Gastroprotective effect of roselle mucilage

Effects of Ketoconazole and Itraconazole on plasma concentrations of quinine in normal healthy volunteers

Reviews

Mifepristone : ongoing role other than an abortion pill

Update on Angiotensin II Antagonists

New drugs

Diacerein : a new class of anti-osteoarthritic drugs

Glucosamine sulfate : A structure modifying drug for osteoarthritis

Short communication

Drug - induced hyperalkalinephosphatasemia, a one year retrospective study in King Chulalongkorn Memorial Hospital

Pharmacological digest

May-Dec 2001, Vol. 23, No. 2-3

ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

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

Board of Editors

Editor Supatra Srichairat

Associate Editors Laddawal Phivthong-ngam Suwat Wimolwattanapun
Pravit Akarasereenont Supeecha Wittayalertpanya

Website correspondent Nisamanee Satyapan

Editorial Board

Adisak Wongkajornsilp	Panya Khunawat
Amnuay Thithapandha	Pornpen Pramyothin
Borpit Klangkalya	Prasan Dhumma-Upakorn
Chaicharn Sangdee	Prasert Songkittiguna
Chandhane Itthipanichpong	Sopit Thamaree
Dhasanai Suriyachan	Srichan Phornchirasilp
Kittima Sriwatanakul	Sumana Chompootaweep
Krongtong Yoovathaworn	Supeecha Wittayalertpanya
Monthira Tankeyoon	Watcharee Limpanasitikul
Nisamanee Satyapan	Wittaya Tonsuwonnont
Nongluck Sookvanichsilp	Yupin Sanvarinda

Manager Supeecha Wittayalertpanya

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

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

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

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 23, No. 2-3, May-Dec 2001

CONTENTS

87 EDITORIAL

89 LETTER TO EDITORS

RESEARCH ARTICLES

- 95 Gastroprotective effect of roselle mucilage
C Rujjanawate, D Amornlerdpison, D Kanjanapothi

- 101 Effects of Ketoconazole and Itraconazole on plasma concentrations of quinine
in normal healthy volunteers
*W Ridditid, M Wongnawa, W Mahatthanatrakul, P Phaipenkong,
T Suvarnarak, M Sunbhanich*

REVIEWS

- 109 Mifepristone : ongoing role other than an abortion pill
N Laohareungpanya

- 117 Update on Angiotensin II Antagonists
N Satyapan

NEW DRUGS

- 131 Diacerein : a new class of anti-osteoarthritic drugs
N Sookvanichsilp

- 143 Glucosamine sulfate : A structure modifying drug for osteoarthritis
S K. Wattanapitayakul, S Phornchirasilp

SHORT COMMUNICATION

- 153 Drug - induced hyperalkalinephosphatasemia, a one year retrospective study in
King Chulalongkorn Memorial Hospital
V Wiwanitkit

157 PHARMACOLOGICAL DIGEST

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

Advisory Executive Committee

Amnuay Thithapandha
 Chavane Tongroach
 Dhasanai Suriyachan
 Kanchana Ketsa-ard
 Methi Sanpanich
 Orapan Matungkasombat
 Pakdee Pothisiri
 Peerapol Euswas
 Prasan Dhumma-Upakorn
 Sumana Chompoothaweep
 Sunan Rojanavipat
 Udom Chantrarakasri
 Wanee Taweesap

President

Borpit Klangkalya

Pre-president

Srichan Phornchirasilp

Vice president

Surachai Unchern

Secretary General

Chainarong Cherdchu

Academy

Kittima Sriwattanakul

Treasurer

Nisamanee Sayapan

Hospitality

Pornthip Supavilai

Editors

Supatra Srichairat

Register

Supeeche Wittayalerpanya

Committee

Chaicharn Sangdee
 Laddawal Phivthong-ngam
 Mathirut Mungthin
 Prapawadee Puapairoj
 Pravit Akarasereenont
 Warungkana Chidchuangchai

EDITORIALS

Dear members and readers,

This issue was late until the end of this year. Happy New Year to all of you! As usual, I'm still concerned in the same problem, no time and no resources. You can help by sending me your publication either in the form of research article, review or letter to editor. Moreover, I would like to invite anyone who is interested in the mission of publishing journal to join the journal team, expecting that it should be better than today. It has been more than 5 years that I have taken this responsibility. Now it should be the time for changing. During this 5 years, there were 3 presidents turned to serve our society and in a few months, Associated Professor Dr. Srichan Phornchirasilp will be our new president. It's the best time to have also a new editor. Our journal is expecting to be improved by the new and energetic team. I would like to take this opportunity to invite you to join the coming Annual Meeting of the Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand. The meeting will be held on 21-22 March 2002, at the Meeting Hall of the Institute Building, Chulalongkorn University, nearby the faculty of Pharmaceutical Science and the MBK. The pharmacologist members of Chulalongkorn University will join their strength and facilities as the host of this meeting for us. Be guaranteed that the atmosphere of the meeting will not only be academic but also full of spirit. It should be something more different than the passing year. The place of this meeting is near the MBK shopping center and the wellknown Center Point of Siam Square. What's more interesting is the theme of this meeting. It is the "*New Frontiers in Pharmacotherapy*". From this theme, you will exactly know what're waiting for you in this meeting. However, you can also find more detail of the meeting in this issue. Please come to join us at the Annual Meeting 2002. I'm quite sure that it will be also very impressive as last year. Again, Happy New Year 2002!

Supatra Srichairat
Editor

บรรณาธิการแถลง

สวัสดีปีใหม่ท่านสมาชิกสมาคมฯ และผู้อ่านทุกท่าน

วารสารฉบับนี้ออกมალ่าจนถึงปีใหม่จนได้ ขอภัยจริง ๆ นะคะ ดิฉันยังคงวนเวียนกับปัญหาเดิม ๆ คือ ตัวเองก็ไม่ค่อยมีเวลา แต่ก็ยังมีคนส่งเรื่องมาไม่มากพอสำหรับสามฉบับต่อปี ท่านสามารถอนุเคราะห์ดิฉันได้โดยการช่วยส่งผลงานวิจัย บทความ จดหมายถึงบรรณาธิการมาเรื่อยๆ นะคะ ที่อยากจะฝากไว้ตรงนี้ก็คือ ขอเชิญผู้ที่สนใจทวารสารมาร่วมทีมเพื่อที่จะได้มีอะไร ๆ ดีขึ้น ดิฉันทำมานานกว่า 5 ปีแล้ว เปลี่ยนนายกสมาคมฯ มาแล้วก็ 3 ท่าน กำลังจะมี รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์ มารับหน้าที่นายกสมาคมฯ ท่านใหม่ในเดือนมีนาคม 2545 ที่จะถึงนี้ น่าจะได้ถือโอกาสเปลี่ยนบรรณาธิการเสียที อยู่กันไปไฟก็ชักจะมอด ขอคนใหม่ไฟแรงบ้างเถอะคะ อะไรต่อมิอะไรก็น่าจะดีขึ้นบ้าง ขอเชิญชวนเพื่อนๆ สมาชิกและผู้สนใจกิจกรรมของสมาคมฯ เข้าร่วมประชุมวิชาการประจำปี 2545 ของสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ที่มีขึ้นในวันที่ 21-22 มีนาคม 2545 ณ ห้องประชุมชั้น 2 อาคารสถาบัน 3 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อยู่ใกล้คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาฯ ตรงข้ามศูนย์การค้ามาบุญครอง ปีนี้ชาวเภสัชวิทยาของจุฬาฯ ทั้ง 4 คณะได้รวมแรงรวมพลังกันเป็นเจ้าภาพจัดงานนี้ขึ้น รับรองว่าคงมีบรรยากาศทางวิชาการที่สดใสแตกต่างไปจากปีที่แล้วและปีที่ผ่านมาแน่นอน เนื่องจากสถานที่จัดประชุมอยู่ใกล้ทั้งมาบุญครองที่เป็นแหล่งจับจ่ายซื้อของและก็ยังใกล้เซ็นเตอร์พอยต์ที่แสนลือลั่นของสยามสแควร์ ที่น่าสนใจมาก ๆ ก็คงจะเป็นชื่อหัวข้อที่เก๋ไก๋ในการอภิปรายคราวนี้ “*New Frontiers in Pharmacotherapy*” แค่นี้ชื่อเรื่องก็พอจะทราบแล้วว่ามิอะไรบ้างที่น่าสนใจ เชิญติดตามรายละเอียดการประชุมวิชาการนี้ได้จากวารสารฉบับนี้ ขอเชิญมาร่วมประชุมกันมากๆ นะคะ รับรองว่าปีนี้เราจะทำได้ดีเหมือนปีที่แล้วแน่นอน สวัสดีปีใหม่ 2545 อีกครั้งค่ะ

สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
บรรณาธิการวารสารฯ

LETTER TO EDITORS

เรื่อง หลักจริยธรรมการทำวิจัยในคน

เรียน บรรณาธิการวารสารเภสัชวิทยา

เป็นที่ยอมรับว่าความเจริญก้าวหน้าทางการแพทย์ ส่วนหนึ่งขึ้นอยู่กับการทำวิจัยในคน การทำวิจัยทางการแพทย์ในคนต้องถือเอาความเป็นอยู่ที่ดีของอาสาสมัครเป็นสิ่งสำคัญก่อนความสนใจทางวิทยาศาสตร์และสังคม วัตถุประสงค์แรกในการทำวิจัยทางการแพทย์ในคนก็เพื่อพัฒนาการป้องกันการวินิจฉัย กระบวนการรักษา พร้อมทั้งเข้าใจสาเหตุพยาธิกำเนิดของโรค และแม้ว่าการป้องกันการวินิจฉัย และวิธีการรักษา ที่พิสูจน์แล้วว่าดีที่สุด ก็ยังเป็นสิ่งท้าทายให้พิสูจน์ประสิทธิภาพ ประสิทธิผล การเข้าถึง และคุณภาพ ในการปฏิบัติทางการแพทย์ ย่อมมีความเสี่ยงและเป็นภาระที่แพทย์ต้องรับผิดชอบเสมอ

จริยธรรมการวิจัยในคนเริ่มพัฒนาขึ้นในปี ค.ศ. 1947 มีการประกาศกฎเกณฑ์นูเรมเบิร์ก (Nuremberg Code) เป็นที่ยอมรับกันทั่วโลกว่าการทดลองใดๆในคนจะต้องได้รับความยินยอมจากผู้ถูกทดลองก่อนเสมอ แต่กระนั้นก็ตามหน่วยงานสาธารณสุขของสหรัฐอเมริกายังได้กระทำการผิดจริยธรรมการวิจัยทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับคน สมาคมแพทย์โลกจึงได้จัดทำประกาศเฮลซิงกิ เกี่ยวกับหลักจริยธรรมการทำวิจัยทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับคน ในการประชุมสมาคมแพทย์โลกตั้งแต่ครั้งที่ 18 ที่

นคร เฮลซิงกิ ประเทศฟินแลนด์ ใน ค.ศ. 1964 และได้รับการปรับปรุงแก้ไขต่อๆ มา จนครั้งล่าสุดในการประชุมครั้งที่ 52 ที่เอดินเบอเรอะ สก็อตแลนด์ ใน ค.ศ. 2000 คำประกาศนี้ผูกพันกับแพทย์ด้วยคำกล่าวที่ว่า “สุขภาพของผู้ป่วยของข้าพเจ้า เป็นสิ่งที่ข้าพเจ้าจะคำนึงถึงเป็นอันดับแรก” การวิจัยทางการแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับคนมีข้อผูกพันด้านจริยธรรม ซึ่งต้องให้ความสำคัญกับมนุษย์ทุกคน พร้อมทั้งปกป้องสุขภาพและสิทธิของอาสาสมัครอยู่เสมอ ตามคำประกาศเฮลซิงกิกล่าวถึงหลักพื้นฐานสำหรับการทำวิจัยทางการแพทย์ทั้งหมด

เนื้อหาสาระโดยสรุปกล่าวว่า “แพทย์ที่ทำการวิจัยจะต้องปกป้องชีวิต สุขภาพ ความเป็นส่วนตัว และความมีศักดิ์ศรีของอาสาสมัคร โครงร่างการวิจัยต้องได้รับการพิจารณา แสดงความคิดเห็น และแนะนำตามความเหมาะสม โดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนซึ่งเป็นอิสระ ผู้ทำวิจัยต้องประเมินความเสี่ยงเปรียบเทียบกับผลประโยชน์ที่อาสาสมัครจะได้รับ ผู้ทำวิจัยต้องอธิบายให้อาสาสมัครเข้าใจถึงวัตถุประสงค์ที่แท้จริงของการวิจัย วิธีการทำวิจัย ความเสี่ยงความไม่สบายที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย ผลประโยชน์ที่คาดหวัง ความรับผิดชอบของผู้วิจัย และให้อาสาสมัครตัดสินใจโดยอิสระที่จะเซ็นใบยินยอมโดยสมัครใจ ทั้งนี้อาสาสมัครอาจถอนตัวออกจากโครงการเมื่อใดก็ได้ หรือตัดสินใจไม่เข้าร่วมโครงการ โดยไม่มีผลกระทบต่อ

การรักษาที่จะพึงได้รับตามมาตรฐานทั่วไป รายงานการทดลองใดซึ่งไม่เป็นไปตามกฎเกณฑ์แห่งประกาศนี้ไม่ควรได้รับให้ตีพิมพ์” อนึ่งในการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาในคน ควรจะเปรียบเทียบผลประโยชน์ ความเสี่ยง และประสิทธิผลของยาใหม่กับยาที่ดีที่สุดที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน ถ้ายังไม่มีวิธีการที่พิสูจน์แล้วว่าประสิทธิภาพก็สามารถใช้ยาหลอกได้

ในบทสรุป ผลการศึกษาควรให้ความมั่นใจกับผู้ป่วยทุกคนที่เข้าร่วมโครงการศึกษาว่าสามารถเข้าถึงวิธีการที่ได้พิสูจน์จากการศึกษา แพทย์ต้องแจ้งผู้ป่วยว่าถ้าผู้ป่วยปฏิเสธการเข้าร่วมโครงการศึกษาจะไม่มีผลต่อความสัมพันธ์ระหว่างแพทย์และผู้ป่วย

ด้านองค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ร่วมมือกับสภาสำหรับองค์การทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ระดับนานาชาติ (CIOMS) ประกาศร่างแนวทางระดับนานาชาติสำหรับการทำวิจัยทางด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์ในมนุษย์ ค.ศ.1982 มีวัตถุประสงค์เพื่อให้เป็นหลักการพื้นฐานทางจริยธรรมในการทำวิจัยในคน โดยให้สอดคล้องกับหลักการของคำประกาศเฮลซิงกิของสมาคมแพทย์โลก และสามารถนำไปใช้ในประเทศกำลังพัฒนาได้ ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงวัฒนธรรม ประเพณี สิ่งแวดล้อมทางเศรษฐกิจและสังคม นโยบายระดับชาติ ตลอดจนระบบการบริหารงานของแต่ละประเทศ WHO และ CIOMS ได้จัดทำแนวทางระดับนานาชาติเรื่องการพิจารณาทางจริยธรรมของการศึกษาทางระบาดวิทยาเมื่อปี ค.ศ. 1991 หลักจริยธรรมทั่วไปที่สำคัญมี 3 ข้อได้แก่

1. หลักความเคารพในบุคคล (Respect for Person) ครอบคลุมถึง

1.1 การเคารพในศักดิ์ศรี (Respect for Human Dignity) ซึ่งเป็นหัวใจหลักของจริยธรรมวิจัย ข้อนี้มีไว้เพื่อปกป้องความรู้สึก (interest) ที่หลากหลายและขึ้นต่อกันของบุคคลทั้งทางร่างกาย จิตใจ และความมั่นคงทางวัฒนธรรม หลักการนี้เป็นพื้นฐานของข้อต่อไป

1.2 การเคารพในการให้คำยินยอมโดยบอกกล่าวและความเป็นอิสระ (Free and Informed Consent) ในการตัดสินใจ ต้องยอมรับว่าบุคคลมีความสามารถและมีสิทธิที่จะตัดสินใจให้คำยินยอม ดังนั้นการเคารพในบุคคลหมายถึงการขอรับความยินยอมของบุคคล ซึ่งในทางปฏิบัติแล้วอยู่ในรูปของการสนทนา กระบวนการ สิทธิหน้าที่ และกำหนดให้มีคำยินยอมโดยบอกกล่าว และความเป็นอิสระในการที่จะตัดสินใจ

1.3 การเคารพในศักดิ์ศรีของกลุ่มเปราะบางและอ่อนแอ (Respect for Vulnerable Persons) การเคารพในศักดิ์ศรีของความเป็นคน นำมาซึ่งข้อกำหนดทางจริยธรรมสำหรับกลุ่มบุคคลที่เปราะบางและอ่อนแอซึ่งด้อยความสามารถทางร่างกายและ/หรือด้อยความสามารถในการตัดสินใจ เช่น เด็ก ผู้ถูกคุมขัง และอื่นๆ กลุ่มเหล่านี้ต้องได้รับการปกป้องจากการถูกใช้ในทางที่ผิด นำไปหาผลประโยชน์ และการแบ่งชั้น ซึ่งในทางปฏิบัติจะออกมาในรูปของการดำเนินการพิเศษที่ปกป้องสิทธิประโยชน์ของคนกลุ่มนี้

1.4 การเคารพในความเป็นส่วนตัวและการรักษาความลับ (Respect for Privacy and Confidentiality) การเคารพในศักดิ์ศรีของความเป็นคนโดยนัยแล้วหมายความว่ารวมถึงการเคารพในความเป็นส่วนตัวและการรักษาความลับ ซึ่งเป็นปริมของการเคารพในศักดิ์ศรีของความเป็นคนในหลายๆ วัฒนธรรม ดังนั้นมาตรฐานของการเคารพในความเป็นส่วนตัวและการรักษาความลับจะป้องกันการเข้าถึงข้อมูล การควบคุมและการแจกจ่ายข้อมูลส่วนบุคคล และจะช่วยปกป้องความมั่นคงทางจิตใจได้

2. หลักผลประโยชน์หรือไม่ก่ออันตรายครอบคลุมถึง

2.1 การชั่งน้ำหนักความเสี่ยงและผลประโยชน์ (Balancing Harms and Benefits) การวิเคราะห์ การชั่งน้ำหนัก และการกระจายความเสี่ยงและผลประโยชน์ เป็นหัวใจสำคัญของจริยธรรมการทำวิจัยในคน จริยธรรมการทำวิจัยในคนสมัยใหม่ต้องการความสมดุลระหว่างความเสี่ยงต่ออันตรายและประโยชน์ที่จะเกิดขึ้น โดยมีเป้าหมายว่าประโยชน์ที่ได้ต้องมากกว่าความเสี่ยงที่คาดว่าจะเกิดขึ้น การวิเคราะห์ความเสี่ยงและประโยชน์จึงมีผลต่อสวัสดิภาพและสิทธิของผู้ถูกวิจัย ข้อสมมุติเกี่ยวกับอันตรายและผลประโยชน์ และความสมเหตุสมผลทาง จริยธรรม นอกจากนั้นการทำวิจัยเพื่อองค์ความรู้ที่ก้าวหน้าบางครั้งไม่สามารถคาดการณ์เรื่องอันตรายหรือประโยชน์ได้ ดังนั้นหลักการสำคัญในการให้ความเคารพในศักดิ์ศรีของคน จำต้องอาศัยกระบวนการวิจัยที่ออกแบบถูกต้อง เชื่อถือได้ โดยเฉพาะการทำวิจัยทางชีวเวชศาสตร์ หรือวิจัยสุขภาพ ใน

การวิจัยด้านอื่นๆ อาจไม่ชัดเจนมากเท่า เช่นทางรัฐศาสตร์ เศรษฐศาสตร์ หรือประวัติศาสตร์ปัจจุบัน (รวมถึงประวัติบุคคล) แต่ผลการวิจัยอาจทำลายชื่อเสียงขององค์กรหรือบุคคลได้

2.2 การลดความเสี่ยงให้น้อยที่สุด (Minimizing Harm) หลักการคือการวิเคราะห์อันตรายกับผลประโยชน์ให้ถี่ถ้วนหรือเป็นหน้าที่ที่จะต้องหลีกเลี่ยงป้องกันหรือให้เกิดอันตรายให้น้อยที่สุด อาสาสมัครต้องไม่เสี่ยงกับอันตรายโดยไม่จำเป็น การให้อาสาสมัครเข้ามามีส่วนในการทำวิจัยต้องเสี่ยงผลเสียทางวิทยาศาสตร์และทางสังคมซึ่งไม่สามารถหลีกเลี่ยงการทำวิจัยในคนได้ และต้องพยายามใช้ขนาดตัวอย่างให้น้อยที่สุดเท่าที่จะทำได้ ในขณะที่ขนาดตัวอย่างที่เล็กนี้มีคุณค่าทางวิทยาศาสตร์

2.3 การสร้างประโยชน์ให้สูงสุด (Maximizing Benefit) หลักการที่เกี่ยวกับผลประโยชน์ของการวิจัยคือความมีเมตตาหลักของความมีเมตตาคำหนดให้คำนึงถึงการให้ประโยชน์สูงสุดแก่ผู้อื่น หลักเกณฑ์นี้สอดคล้องอยู่แล้วกับนักวิจัยบางสาขาวิชาชีพ เช่น นักสังคมสงเคราะห์ นักการศึกษา ผู้ให้บริการสาธารณสุขและจิตวิทยา ดังที่ได้กล่าวแล้วเบื้องต้นว่า การทำวิจัยในคนมุ่งเพื่อประโยชน์ของผู้ถูกวิจัยโดยตรง หรือบุคคลอื่นหรือสังคมโดยรวม หรือเพื่อความก้าวหน้าทางวิชาการ การวิจัยส่วนใหญ่ที่เป็นอยู่มักให้ประโยชน์แก่สังคมและความก้าวหน้าทางวิชาการเป็นปริมภูมิ

3. หลักยุติธรรม (Justice)

หลักยุติธรรมหมายความว่าความเที่ยงธรรม (fairness) และความเสมอ

ภาค (equity) ความยุติธรรมเชิงกระบวนการ ต้องมีกระบวนการที่ได้มาตรฐานและยุติธรรมในการพิจารณาโครงการวิจัย และเป็นกระบวนการอิสระ อีกประการหนึ่งความยุติธรรมมุ่งกระจายภาระและประโยชน์อย่างทั่วถึง ซึ่งนำไปสู่ข้อคำนึงว่าไม่ควรแสวงหาประโยชน์จากการทำวิจัยในกลุ่มคนอ่อนแอ หรือเปราะบางที่ไม่สามารถปกป้องผลประโยชน์ตนเองได้ เพียงเพื่อความก้าวหน้าทางวิชาการ ดังปรากฏไว้หลายเรื่องในประวัติศาสตร์ อีกประการหนึ่ง ความยุติธรรมสะท้อนโดยการไม่ทอดทิ้งหรือแบ่งแยกบุคคลหรือกลุ่มคนที่อาจได้ประโยชน์จากความก้าวหน้าของการวิจัย

ในส่วนของประเทศไทยแม้ว่าสถาบันแพทยศาสตร์ทุกแห่งและกระทรวงสาธารณสุข ตลอดจนโรงพยาบาลบางแห่งในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขจะมีคณะกรรมการจริยธรรมพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนโดยยึดหลักเกณฑ์สากลตามคำประกาศเฮลซิงกิ, WHO และ CIOMS ตลอดจนแนวทางของยุโรปและประเทศพัฒนาแล้วอื่นๆ แต่พบว่าการปฏิบัติยังมีความแตกต่าง และพบว่ามีการวิจัยในคนที่ทำโดยแพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ทั้งๆ ที่ยังมิได้มีการพิจารณาโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน ในปี พ.ศ. 2543 ผู้แทนคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนของคณะแพทยศาสตร์ 9 สถาบันจึงร่วมกันก่อตั้งชมรมจริยธรรมการวิจัยในคนในประเทศไทย (Forum for Ethical Review Committee in Thailand, FERCIT) และเร็ว ๆ นี้แพทยสภาได้ปรับปรุงข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่ง

วิชาชีพ (ฉบับที่ 4) พ.ศ. 2543 ในหมวด 6 “การศึกษาวิจัยและการทดลองในมนุษย์” ซึ่งหมายถึงการศึกษาวิจัยและการทดลองเภสัชผลิตภัณฑ์ เครื่องมือแพทย์ การศึกษาธรรมชาติของโรค การวินิจฉัย การรักษา การส่งเสริมสุขภาพ และการป้องกันโรค ที่กระทำต่อมนุษย์ รวมทั้งการศึกษาวิจัยจากเวชระเบียนและสิ่งส่งตรวจต่างๆ จากร่างกายมนุษย์ด้วย ตามข้อบังคับของแพทยสภา “ผู้ประกอบการวิชาชีพเวชกรรมผู้ทำการการศึกษาวิจัยและการทดลองในมนุษย์ต้องได้รับความยินยอมจากผู้ถูกทดลอง และต้องพร้อมที่จะป้องกันผู้ถูกทดลองจากอันตรายที่เกิดขึ้นจากการทดลองนั้น ผู้ประกอบการวิชาชีพเวชกรรมต้องปฏิบัติต่อผู้ถูกทดลองเช่นเดียวกับการปฏิบัติต่อผู้ป่วยในการประกอบวิชาชีพเวชกรรม ผู้ประกอบการวิชาชีพเวชกรรมต้องรับผิดชอบต่ออันตรายหรือผลเสียหายเนื่องจากการทดลองที่บังเกิดต่อผู้ถูกทดลองอันมิใช่ความผิดของผู้ถูกทดลองเอง ผู้ประกอบการวิชาชีพเวชกรรมผู้ทำการหรือร่วมทำการการศึกษาวิจัยหรือการทดลองในมนุษย์สามารถทำการวิจัยได้เฉพาะเมื่อโครงการศึกษาวิจัยหรือการทดลองดังกล่าวได้รับการพิจารณาเห็นชอบจากคณะกรรมการจริยธรรมที่เกี่ยวข้องแล้วเท่านั้น และผู้ประกอบการวิชาชีพเวชกรรมผู้ทำการหรือร่วมทำการการศึกษาวิจัยหรือการทดลองในมนุษย์จะต้องปฏิบัติตามแนวทางจริยธรรมของการศึกษาวิจัยและการทดลองในมนุษย์ และจรรยาบรรณของนักวิจัย” ข้อบังคับนี้มีผลบังคับใช้ตั้งแต่วันที่ 8 สิงหาคม 2544

เป็นที่คาดหวังว่าสาขาวิชาชีพอื่น ๆ ที่ผู้ประกอบวิชาชีพจะทำการวิจัยเกี่ยวข้องกับคน จะมีข้อบังคับเช่นเดียวกันนี้ออกมาอย่างไรก็ตามการวิจัยทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับคนจะมีแพทย์เป็นผู้ร่วมวิจัยดังนั้นต้องปฏิบัติตามข้อบังคับของแพทย์สภาพอยู่แล้ว

ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมที่จะทำการศึกษาวิจัยในมนุษย์จะต้องปฏิบัติตามข้อบังคับของแพทย์สภาในหมวด 6 และเพื่อเตรียมความพร้อมให้กับผู้ทำการศึกษาวิจัยในคน แพทย์สภาจึงได้แต่งตั้งคณะกรรมการส่งเสริมการศึกษาวิจัยในคน เพื่อดำเนินการอย่างต่อเนื่องให้บรรลุตามวัตถุประสงค์ข้างต้น งานเร่งด่วนที่ต้องทำคือการพัฒนาหลักสูตรและแผนดำเนินการ เพื่อสร้างความแข็งแกร่งทางด้านจริยธรรมการวิจัยในคนให้แก่คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมและผู้ทำการศึกษาวิจัยในคนในประเทศไทย โดยจัดการฝึกอบรมจริยธรรมการวิจัยในคน ส่วนการพัฒนาระบบการดูแล

ด้านจริยธรรมการวิจัยในคน จะมีการจัดทำหลักจริยธรรมการวิจัยในคนแห่งชาติ เพื่อเป็นแนวทางปฏิบัติระดับชาติที่ทุกสถาบันสามารถใช้ร่วมกันได้ ซึ่งจะให้มีเกณฑ์มาตรฐานเดียวกันและง่ายต่อการปฏิบัติสำหรับโครงการวิจัยแบบสหสถาบัน หลังจากนั้นภายในปี 2546 จะมีองค์กรอิสระที่ทำหน้าที่ตรวจติดตามและให้การรับรองการปฏิบัติงานของคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยที่ได้มาตรฐาน

สรุป ผู้ประกอบวิชาชีพเวชกรรมผู้ทำการศึกษาวิจัยหรือการทดลองในมนุษย์ต้องปฏิบัติตามข้อบังคับแพทย์สภาว่าด้วยการศึกษาวิจัยและทดลองในมนุษย์ โดยปฏิบัติตามแนวทางแห่งชาติที่จะเสร็จสมบูรณ์ภายในปีนี้

รศ.โสภิต ธรรมอารี

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กทม. 10330

เอกสารอ้างอิง

1. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 29th WMA General Assembly, Tokyo, Japan, October 1975; 35th WMA General Assembly, Venice, Italy, October 1983; 41st WMA General Assembly, HongKong, September 1989; 48th WMA General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996; and the 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000:1-5.
2. The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO) International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva: World Health Organization, 1993:1-45.
3. สมบูรณ์ เกียรตินันทน์. จริยธรรมการทำการวิจัยในคน. เอกสารประกอบการพัฒนาหลักจริยธรรมการวิจัยในคนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2544. กรุงเทพมหานคร: คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์, 2544:1-3.

4. สมบูรณ์ เกียรตินันท์. (ร่าง) แนวทางจริยธรรมการทำวิจัยในคนแห่งชาติ. เอกสารประกอบการพัฒนาหลักจริยธรรมการวิจัยในคนแห่งประเทศไทย พ.ศ. 2544. กรุงเทพมหานคร: คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์, 2544:1-22.
5. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา, กระทรวงสาธารณสุข. ICH Good Clinical Practice Guideline (ฉบับภาษาไทย), พ.ศ. 2543. กรุงเทพมหานคร: กระทรวงสาธารณสุข, 2544:1-59.
6. แพทยสภา. ข้อบังคับแพทยสภาว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพ (ฉบับที่ 5) พ.ศ. 2544, หมวด 6. กรุงเทพมหานคร: ราชกิจจานุเบกษาประกาศทั่วไป เล่ม 118 ตอนที่ 12 ง วันที่ 8 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2544.
7. สมบูรณ์ เกียรตินันท์ และคณะทำงานพัฒนาแนวทางจริยธรรมการทำวิจัยในคนแห่งชาติไทย. ร่าง: แนวทางจริยธรรมการทำวิจัยในคนแห่งชาติไทย. 30 ตุลาคม 2544:1-43.

RESEARCH ARTICLES

GASTROPROTECTIVE EFFECT OF ROSELLE MUCILAGE

Chaiyong Rujjanawate, Duangporn Amornlerdpison, Duangta Kanjanapothi

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

ABSTRACT

The present study was undertaken to evaluate roselle (*Hibiscus sabdariffa*) for its anti-ulcer activity. Roselle mucilage fraction (RMF) was isolated and examined in experimentally ulcerated rats. Oral administration of the RMF from 125-500 mg/kg significantly inhibited gastric ulcer formation induced by indomethacin, ethanol and water immersion restraint stress. Anti-gastric secretory effect of the RMF in pylorus-ligated rats was not clearly demonstrated since the gastric volume, pH and acidity output were not affected by the RMF pretreatment in a dose-related manner. In acidified ethanol-induced ulcerated rats, gastric wall mucus but not hexosamine content, was markedly preserved by the RMF pretreatment. The findings indicate that roselle mucilage possesses gastroprotective potential which is related to a cytoprotective mechanism via preservation of gastric mucus content.

Key words : roselle, *Hibiscus sabdariffa*, anti-ulcer activity, mucilage

ฤทธิ์ปกป้องกระเพาะอาหารของมิวลิเลจจากกระเจี๊ยบแดง

ไชยยง รุจนเวท, ดวงพร อมรเลิศพิศาล, ดวงดา กาญจนโพธิ์

ห้องปฏิบัติการผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ ศูนย์วิจัย ณ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

ได้ทำการศึกษาเพื่อประเมินฤทธิ์ของกระเจี๊ยบแดงในการต้านการเกิดแผลกระเพาะอาหาร โดยใช้ส่วนสกัดมิวลิเลจจากกระเจี๊ยบแดงทดสอบในสัตว์ทดลอง พบว่าเมื่อให้ส่วนสกัดมิวลิเลจทางปากขนาด 125-500 มก./กก. สามารถป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารที่เกิดจากอินโดเมทาซิน กรด/เอทานอล และความเครียดจากการแช่น้ำได้อย่างมีนัยสำคัญ เมื่อให้ส่วนสกัดมิวลิเลจแก่หนูที่ถูกผูกกระเพาะส่วนไพโลรัส พบว่าส่วนสกัดมิวลิเลจไม่มีผลต่อปริมาณของเหลวในกระเพาะอาหาร ความเป็นกรด และปริมาณกรดที่หลั่งออกมา ซึ่งชี้ให้เห็นว่าส่วนสกัดมิวลิเลจไม่ออกฤทธิ์ต้านการหลั่งกรด ส่วนสกัดมิวลิเลจสามารถรักษาปริมาณมิวคัสในกระเพาะอาหารของหนูที่ได้รับกรด/เอทานอลไว้ได้ ในขณะที่ไม่มีผลต่อปริมาณเฮกโซซามีน ทั้งหมดนี้ชี้ให้เห็นว่าส่วนสกัดมิวลิเลจจากกระเจี๊ยบแดงมีฤทธิ์ปกป้องกระเพาะอาหารได้โดยไม่เพิ่มการสังเคราะห์ แต่รักษาปริมาณสารเมือกในกระเพาะอาหารไว้ได้

คำสำคัญ: กระเจี๊ยบแดง, ฤทธิ์ต้านการเกิดแผลกระเพาะอาหาร, มิวลิเลจ

INTRODUCTION

In Thai traditional medicine, roselle (*Hibiscus sabdariffa* L.) is used for the treatment of various diseases and disorders including hypertension, hyperlipidemia, bladder stone and gastric ulceration¹. It was claimed that roselle could be used as a fragrant, antispasmodic drink, anti-hypertensive, anthelmintic in taeniasis, and anti-bacterial agent². An aqueous extract of roselle was reported to be an effective diuretic in patients with urologic disorders³. We have already found (in our preliminary study) that an aqueous extract of roselle exerts an anti-gastric ulcer effect when tested in indomethacin, HCl/EtOH, and water immersion stress-induced ulceration in rats; and that a purified, mucilage fraction maintained the activity in the stress-induced ulcer model. The aim of the present study was to evaluate the anti-ulcer activity of the mucilage fraction.

MATERIALS AND METHODS

Extraction of roselle and preparation of roselle mucilage

The lyophilized aqueous extract of roselle was prepared by maceration of dried roselle calyces with hot distilled water at 75 °C for 5 hr. The extract was filtered through layers of gauze, evaporated and dried under reduced pressure. A mucilage fraction was separated from the lyophilized aqueous extract by the method described by Kalyansundaram *et al.* (1980)⁴. Briefly, the lyophilized aqueous extract was put into ten times volume of boiling 0.1 N HCl. The solution was then filtered using Whatman No. 4 filter paper. The filtrate was mixed with 3 times volume of 95% ethanol, stirred and allowed to stand overnight. The supernatant liquid was separated out by filtration through Whatman No. 4 filter paper and the precipitated roselle mucilage fraction (RMF) was freeze-dried. The RMF yield was 12% w/w of the dry starting material. In the experiments, the RMF was dissolved in distilled water to desired concentrations.

Animals

Male Sprague-Dawley rats weighing 150-200 g were purchased from the National Laboratory Animal Center, Salaya Mahidol University, Thailand. They were acclimatized for at least 7 days in an animal room where the temperature was maintained at 22 ± 3 °C and

there was a 12 hours light-dark cycle. The food was supplied by Pokphan Animal Feed Co. Ltd., Bangkok. The bedding was autoclaved. The rats had free access to food and water unless stated otherwise. All animals received humane care in compliance with the ethics in the use of animals issued by the National Research Council of Thailand 1999.

Experimental gastric ulcers

Roselle mucilage fraction (RMF) was administered orally to 48 hr fasted rats 60 min prior to induction of gastric ulcers by indomethacin⁵, HCl/EtOH⁶ or water immersion restraint stress⁷. Later (1 hr after HCl/EtOH or 5 hr after indomethacin and water immersion stress) the rats were sacrificed and examined for gastric ulcers. Each stomach was removed, opened along the greater curvature and the glandular portion of the stomach was examined. The length in mm of each lesion was measured under a dissecting microscope and the sum of the length of all lesions was designated as the ulcer index.

Pylorus ligation

RMF was administered orally to 48 hr fasted rats. One hour later, the rat's pylorus was ligated⁸. The animals were killed 5 hr later by an overdose of ether. The stomach was removed and its content was subjected to measurement of volume and pH and assay for titratable acidity.

Determination of gastric wall mucus content

Gastric wall mucus was determined by the Alcian blue method⁹. Briefly, the RMF was administered orally to 48 h fasted rats 60 min prior to induction of gastric ulcers by 1.0 ml HCl/EtOH (60 ml ethanol + 1.7 ml HCl + 38.3 ml water) p.o.⁶. Sixty minutes later, the animals were sacrificed and the stomach was excised and opened along the lesser curvature, weighed and immersed in 0.1% w/v Alcian blue solution for 2 hours. The excessive dye was then removed by two successive rinses in 0.25 M sucrose solution. Dye complexed with gastric wall mucus was extracted with 0.5 M MgCl₂ for 2 hours. The blue extract was then shaken vigorously with an equal volume of diethyl ether and the resulting emulsion was centrifuged. The optical density of Alcian blue in the aqueous layer was read against a buffer blank at 580 nm using a spectrophotometer. The quantity of Alcian blue extracted per gram

wet stomach was then calculated from a standard curve.

Measurement of gastric hexosamine content

Hexosamine content in gastric tissue was assayed by the method of Glick¹⁰. Briefly, the RMF was administered orally to 48 h fasted rats 60 min prior to induction of gastric ulcers by 1.0 ml HCl/ EtOH (60 ml ethanol + 1.7 ml HCl + 38.3 ml water) p.o.⁶. Sixty minutes later, the animals were sacrificed and the antral part of the stomach was hydrolyzed with 6 N HCl overnight. The tissue was neutralized with 6 N NaOH and incubated with acetylacetone at 100°C for 15 min. The mixture was then coupled with Ehrlich's reagent and allowed to stand at room temperature for 40 min. The optical density of the sample was measured spectrophotometrically at 530 nm using glucosamine as a standard.

Statistical analysis

Data were subjected to statistical analysis using ANOVA and statistical

comparison was done using Duncan Multiple Range Test. The value exceeding 95% confidence limits was considered to be significant.

RESULTS

Oral administration of the RMF from 125-500 mg/kg significantly inhibited gastric ulcer formation induced by indomethacin, ethanol and water immersion restraint stress (Table 1). In pylorus ligated rats, the mean gastric volume of the RMF treated group did not significantly differ from that of the control group while the pH and acidity output in some RMF treated group did, but not in a dose-related manner (Table 2).

The determined gastric mucus contents in 250 and 500 but not 125 mg/kg RMF treated groups were found to be significantly higher than that of the control ulcerated group (Table 3). Conversely, RMF at 125 but not 250 or 500 mg/kg significantly increased gastric hexosamine content compared with that of the ulcerated group (Table 4).

Table 1. Effects of roselle mucilage fraction (RMF) on gastric ulcers in rats

Group	Gastric ulcer inducer					
	Indomethacin		HCl/EtOH		Stress	
	Ulcer index (mm)	I (%)	Ulcer index (mm)	I (%)	Ulcer index (mm)	I (%)
Control	12.1 ± 1.6		116.4 ± 8.4		8.4 ± 1.4	
RMF 125 mg/kg	2.7 ± 0.5*	77.7	78.5 ± 16.0	32.5	5.9 ± 1.3	29.8
RMF 250 mg/kg	1.9 ± 0.6*	84.3	61.9 ± 18.6*	46.8	0.7 ± 0.3*	91.7
RMF 500 mg/kg	1.1 ± 0.4*	90.9	64.3 ± 11.3*	44.8	0.6 ± 0.3*	92.8

Note : data expressed as mean ± S.E.M. (n = 8), * significantly different from the control group ($p < 0.05$), I (%) = inhibition of ulcer formation expressed as percentage.

Table 2. Effects of roselle mucilage fraction (RMF) on gastric secretion in rats

Group	Gastric vol. (ml)	Gastric pH	Acidity mEq/L
Control	9.1 ± 1.2	1.0 ± 0.1	93.8 ± 12.8
RMF 125 mg/kg	8.9 ± 1.1	2.8 ± 0.2*	72.5 ± 9.2
RMF 250 mg/kg	8.8 ± 1.1	2.1 ± 0.2	51.3 ± 7.4*
RMF 500 mg/kg	7.0 ± 1.4	2.5 ± 0.3*	51.3 ± 5.7*

Note : data expressed as mean ± S.E.M. (n = 8), * significantly different from the control group ($p < 0.05$).

Table 3. Effects of roselle mucilage fraction (RMF) on gastric wall mucus content in rats

Group	Gastric wall mucus (µg Alcian blue/g wet stomach)
Control ulcerated rats	804 ± 29
RMF 125 mg/kg	747 ± 26
RMF 250 mg/kg	1214 ± 63*
RMF 500 mg/kg	1453 ± 64*
Nonulcerated rats	1167 ± 16*

Note : Data expressed as mean ± S.E.M. (n = 8), * significantly different from control ulcerated rats ($p < 0.05$).

Table 4. Effects of roselle mucilage fraction (RMF) on gastric hexosamine content in rats

Group	Hexosamine content ($\mu\text{g}/100\text{ mg wet stomach}$)
Control ulcerated rats	21.7 ± 1.6
RMF 125 mg/kg	$29.2 \pm 1.5^*$
RMF 250 mg/kg	27.3 ± 2.8
RMF 500 mg/kg	24.7 ± 1.5
Nonulcerated rats	$37.0 \pm 2.2^*$

Note : Data expressed as mean $\pm$ S.E.M. (n = 8), * significantly different from control ulcerated rats ($p < 0.05$).

DISCUSSION

Results obtained in this study showed the anti-gastric ulcer activity of RMF when evaluated in the most commonly utilized experimental models which include indomethacin, HCl/EtOH and water immersion restraint stress-induced gastric lesions in rats^{11, 12}.

The pathogenesis of gastric ulcers is often depicted as an imbalance between mucosal integrity and aggressive factors. Factors that impair mucosal defense are HCl, gastrin, histamine, *Helicobacter pylori*, aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), ethanol, caffeine and stress; while factors that promote mucosal integrity are gastric mucus and bicarbonate, gastric mucosal barrier, prostaglandins (PGs) and mucosal blood flow^{13, 14}.

According to the experimental models used in this study, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) like indomethacin induce ulcer formation by depleting cytoprotective PGs, e.g. PGE₂ and PGI₂ in the cyclooxygenase pathway of arachidonic acid metabolism¹⁵. PGE₂ and PGI₂ of gastric and duodenal mucosa are responsible for mucus production and maintaining cellular integrity of the gastric mucosa¹⁶. In the HCl/EtOH induced gastric ulceration model, HCl causes severe damage to gastric mucosa¹⁷, whereas ethanol produces necrotic lesions by direct necrotizing action which in turn reduces defensive factors, the secretion of bicarbonate and production of mucus¹⁸. The water immersion stress-induced ulcers are mediated by increases in gastric acid secretion¹⁹ and motility²⁰ and decreases in mucosal microcirculation²¹ and mucus content²². Since RMF could prevent ulceration in all three

models and the effect in pylorus ligated rats was not clearly demonstrated, it is not likely that inhibition of gastric secretion is the action of the RMF.

The gastric wall mucus, obligatory components of which are hexosamines, is thought to play an important role as a defensive factor against gastrointestinal damages²³. The determined gastric wall mucus was used as an indicator for gastric mucus secretion while the mucosal hexosamine content was used as an indicator for gastric wall mucus synthesis²⁴. In the present study, the gastric wall mucus and hexosamine contents in HCl/EtOH ulcerated rats were markedly lowered when compared with those of the nonulcerated group. It was found that pretreatment with RMF significantly preserved gastric mucus but not hexosamine content in HCl/EtOH ulcerated rats. This finding indicates that RMF may not play a role in gastric mucus synthesis although it does preserve the mucus content.

In conclusion this study provides evidence that roselle mucilage possesses an anti-gastric ulcer effect which is related to a cytoprotective mechanism via preservation of gastric mucus content. Mucilage is believed to be mixtures of polysaccharides of high molecular weight but also may contain proteins and minerals²⁵. Without further study of the roselle mucilage, it is not possible to make any comment on the compounds responsible for the observed activity.

ACKNOWLEDGEMENT

This research was financially supported by Chulabhorn Research Institute, fiscal year 2000.

REFERENCES

1. Bunyapraphastsara N, editor. *Kao-pai-kup-samun-prai*, Vol.3. Bangkok: Dhamma Kamol Printing Co.,1987: 10-18.
2. Sharaf A. The pharmacological characteristics of *Hibiscus sabdariffa* L. *Planta Med* 1962;10:48-52.

3. Muangmun V. Roselle in the treatment of kidney and urinary diseases. *Ramathibodi* 1982;13(4):14-16.
4. Kalyansundaram NK, Amin DR, Dalal KC. Quality evaluation of isabgol seeds. In: *Bianual Report (from Oct 1978 to Nov 1980) of all India coordinated project on medicinal and aromatic plants*, Gujarat Agric Univ, Anand, 1980: 125-127.
5. Djahanguiri B. The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. *Scand J Gastroenterol* 1969; 4: 265-267.
6. Mizui T, Doteuchi M. Effect of polyamines on acidified ethanol-induced gastric lesions in rats. *Jpn J Pharmacol* 1988; 33: 939-945.
7. Takagi T, Kasuya Y, Watanabe K. Studies on the drug for peptic ulcer. A reliable method for producing stress ulcer in rats. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1963; 12: 465-472.
8. Shay H, Komarov SA, Fels SE, et al. A simple method for the uniform production of gastric ulceration in the rat. *Gastroenterology* 1945; 5:43-61.
9. Corne SJ, Morrissey SM, Woods RJ. A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. *J Physiol* 1974; 242: 116-117.
10. Glick D. *Methods of biochemical analysis*. Volume 2. USA: Interscience Publication, 1967: 279-335.
11. Robert A, Nezamis JE, Lancaster C, et al. Cytoprotection by prostaglandins in the rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology* 1979; 77: 433-443.
12. Murakami M, Lam SK, Inada M, et al. Pathophysiology and pathogenesis of acute gastric mucosal lesions after water immersion restraint stress in rats. *Gastroenterology* 1985; 88: 660-665.
13. Brunton LL. Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcer. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutic*. 9th ed. New York: Macmillan Publishing, 1996: 901-915.
14. Friedman LS, Peterson WL. Peptic Ulcer and related disorder. In: Fanci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw Hill Companies, 1998: 1597-1610.
15. Sato H, Inada I, Hirata T. et al. Indomethacin produces gastric ulcers in the refed rat. *Gastroenterology* 1981; 81: 719-725.
16. Konturek SJ, Obtulowiez W, Kwiecieu N, et al. Generation of prostaglandin in gastric mucosa of patients with peptic ulcer disease. Effect of non-steroidal anti-inflammatory compounds. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19 (Suppl 101): 75-77.
17. Yamahara J, Mochizuki M, Fujimura F, et al. The anti-ulcer effect in rats of ginger constituents. *J Ethnopharmacol* 1988; 23: 299-304.
18. Marhuenda E, Martin MJ, Alarcon de la Lastra C. Antiulcerogenic activity of aescine in different experimental models. *Phytother Res* 1993; 7: 13-16.
19. Kitagawa H, Fujiwara M, Osumi Y. Effect of water immersion stress on gastric secretion and mucosal blood flow in rats. *Gastroenterology* 1979; 77: 298-302.
20. Watanabe K. Some pharmacological factors involved in formation and prevention of stress ulcers in rats. *Chem Pharm Bull* 1966; 14: 101-107.
21. Guth PH. Gastric blood flow in restraint stress. *Dig Dis Sci* 1972;17: 807-813.
22. Koo MWL, Ogle CW, Cho CH. Effect of verapamil, carbenoxolone and N-acetylcysteine on gastric wall mucus and ulceration in stressed rats. *Pharmacology* 1986; 32: 326-334.
23. Davenport HW. Destruction of the gastric mucosal barrier by detergents and urea. *Gastroenterology* 1968; 54: 175-180.
24. Lukie BE, Forstner GG. Synthesis of intestinal glycoproteins. Incorporation of [¹⁴C] glucosamine. *Biochim Biophys Acta* 1972; 261: 353-364.
25. Morton JF. Mucilaginous plants and their uses in medicine. *J Ethnopharmacol* 1990; 29: 245-266.

EFFECTS OF KETOCONAZOLE AND ITRACONAZOLE ON PLASMA CONCENTRATIONS OF QUININE IN NORMAL HEALTHY VOLUNTEERS

Wibool Ridditid, Malinee Wongnawa, Werawath Mahatthanatrakul, Prasit Phaipenkong, Tippawan Suvarnarak, Methi Sunbhanich

Department of Pharmacology, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkla 90112, Thailand.

ABSTRACT

Quinine is mainly metabolised by the cytochrome P450 3A4 isozyme (CYP3A4), whereas ketoconazole and itraconazole, potent inhibitors of CYP3A4, have been known to markedly increase plasma concentrations of various drugs which are concomitantly administered. The aims of the present study were to determine the effects of ketoconazole and itraconazole on the pharmacokinetics of quinine, and to examine a possible role of CYP3A4 on quinine metabolism in normal healthy volunteers. In a randomized crossover study with three phases and a two-week washout period, nine healthy Thai male volunteers ingested single doses of 300 mg quinine sulphate alone or after pretreatment with either 400 mg ketoconazole or 200 mg itraconazole orally once daily for 4 days. Blood samples were collected at specific time points over a 48-hour period. Plasma quinine concentrations were determined using HPLC for pharmacokinetic analysis. The results indicated that ketoconazole and itraconazole significantly increased the area under the plasma concentration-time curve (AUC_{0-48}) of quinine by 107% ($P < 0.01$) and 96% ($P < 0.01$), respectively; elimination half-life ($T_{1/2}$) by 70% ($P < 0.01$) and 71% ($P < 0.01$), respectively. Only ketoconazole significantly increased the maximum plasma concentration (C_{max}) by 29% ($P < 0.01$) and time to reach C_{max} (T_{max}) by 56% ($P < 0.01$), whereas itraconazole increased the C_{max} and T_{max} by 17% and 22%, respectively, but were not significantly different from the control phase. Therefore, the present study indicated that there was a significant interaction between ketoconazole or itraconazole and quinine in normal healthy volunteers since both ketoconazole and itraconazole elevated the AUC_{0-48} of a single oral dose of 300 mg quinine sulphate by inhibition of quinine metabolism, probably via CYP3A4 activity in the liver. Ketoconazole had a slightly greater effect on the AUC_{0-48} of quinine than that of itraconazole. Concomitant use of ketoconazole or itraconazole with quinine should be recognized in order to avoid drug interaction in malarial therapy.

Key words : quinine, ketoconazole, itraconazole, drug interaction, pharmacokinetics

ผลของคีโตโคนาโซลและไอทราโคนาโซลต่อความเข้มข้นของควินิน ในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพปกติ

วิบูลย์ ฤทธิทิศ, มาลินี วงศ์นาวา, วีรวัฒน์ มัทธอนตระกูล, ประสิทธิ์ ฝไฝเป็นคง, ทิพวัลย์ สุวรรณรักษ์,
เมธี สรรพานิช

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90112

บทคัดย่อ

ควินินส่วนใหญ่ถูกแปรรูปโดยเอนไซม์ไซโตโครม พี450 3เอ4 (CYP3A4) ในขณะที่คีโตโคนาโซลและไอทราโคนาโซลเป็นยาที่มีฤทธิ์แรงในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ซึ่งจะทำให้ยาที่ถูกแปรรูปผ่านเอนไซม์ชนิดนี้มีระดับความเข้มข้นของยาในพลาสมาสูงขึ้นเมื่อใช้ยาร่วมกับคีโตโคนาโซลหรือไอทราโคนาโซล จุดประสงค์ในการวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาผลของคีโตโคนาโซลและไอทราโคนาโซลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของควินินและบทบาทของเอนไซม์ CYP3A4 ต่อการแปรรูปยาควินินในอาสาสมัครสุขภาพปกติ ในการวิจัยครั้งนี้ได้ทำการศึกษาในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพปกติจำนวน 9 คนแบบเปิดเผยและแบ่งช่วงของการศึกษาออกเป็น 3 ระยะ กล่าวคือในวันทำการทดลองให้อาสาสมัครทั้ง 9 คนรับประทานเฉพาะยาควินินในขนาด 300 มก. ครั้งเดียวและรับประทานควินินในขนาด 300 มก. ครั้งเดียวหลังจากอาสาสมัครทั้ง 9 คนได้รับประทานยาคีโตโคนาโซลวันละครั้งในขนาด 400 มก./วัน หรือไอทราโคนาโซลวันละครั้งในขนาด 200 มก./วัน มาเป็นเวลา 4 วันก่อนเจาะเลือดเพื่อเก็บตัวอย่างเลือดเป็นระยะๆ ในช่วง 48 ชั่วโมง เพื่อนำไปหาความเข้มข้นของควินินในพลาสมาโดย HPLC เพื่อใช้ในการวิเคราะห์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ผลการศึกษาพบว่าทั้งคีโตโคนาโซลและไอทราโคนาโซลเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและเวลาของควินินได้ 107% และ 96% ตามลำดับ และเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาควินินได้ 70% และ 71% ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$) เฉพาะคีโตโคนาโซลเท่านั้นที่สามารถเพิ่มความเข้มข้นสูงสุดและช่วงเวลาเกิดความเข้มข้นสูงสุดได้ 29% และ 56% ตามลำดับอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.01$) แต่ไอทราโคนาโซลสามารถเพิ่มความเข้มข้นสูงสุดและช่วงเวลาเกิดความเข้มข้นสูงสุดได้ 17% และ 22% ตามลำดับ แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าทั้งคีโตโคนาโซลและไอทราโคนาโซลเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นและเวลาของควินินในขนาด 300 มก. เมื่อให้โดยการรับประทานครั้งเดียว ซึ่งผลนี้อาจเกิดจากคีโตโคนาโซล/ไอทราโคนาโซลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP3A4 ที่ตับ ทำให้การแปรรูปของควินินลดลง คีโตโคนาโซลสามารถเพิ่มพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นและเวลาของควินินได้มากกว่าไอทราโคนาโซลเล็กน้อย ดังนั้นการใช้ยาคีโตโคนาโซลหรือไอทราโคนาโซลร่วมกับควินินจะต้องสังวรณอยู่เสมอว่าอาจมีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นได้ในการรักษาโรคมาเลเรีย

คำสำคัญ : ควินิน, คีโตโคนาโซล, ไอทราโคนาโซล, การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา, เภสัชจลนศาสตร์

INTRODUCTION

Quinine, a principal alkaloid derived from the bark of the cinchona tree, has been used in malaria suppression and treatment for more than 300 years. Despite its potential toxicity, quinine is still widely used for the suppressive treatment and cure of chloroquine-resistant and multidrug-resistant falciparum malaria¹. Quinine has been known to be mainly metabolised in the liver via CYP3A4 isozyme both *in vitro* and *in vivo* to yield 3-hydroxyquinine, a major metabolite^{2,3}, but only about 20% of an administered dose is excreted unchanged in the urine.

Ketoconazole and itraconazole, broad spectrum azole antimycotics, are potent inhibitors of CYP3A4 resulting the increase in plasma concentrations of various drugs coadministered such as terfenadine, triazolam, felodipine, quinidine, nisodipine and atorvastatin⁴⁻⁹, which may be life-threatening. Presently, a limit number of research articles described the effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of quinine in humans has been reported^{2,3}, whereas the effect of itraconazole on quinine pharmacokinetics has not yet been published. Since quinine has a narrow therapeutic window, coadministration of ketoconazole or itraconazole with quinine may lead to a significant increase in plasma concentrations of quinine. Normally, treatment of fungal infection with azole antimycotics requires a long period to get rid the causative agents. Therefore, quinine is probably coadministered with ketoconazole or itraconazole in clinical practice. The aims of the present study are to demonstrate and compare the effects of ketoconazole and itraconazole on the pharmacokinetics of quinine in human subjects. Additionally, the possible roles of CYP3A4 isozyme on quinine metabolism in normal healthy volunteers would be explored.

MATERIALS AND METHODS

Chemical and drugs

Standard quinine and quinidine hydrochloride were purchased from Sigma Chemical Co. (St. Louis, Missouri, USA). Quinine sulphate (300 mg tablet, Lot. No. 98098) was bought from General Drug House Co., Ltd., Bangkok, Thailand. Ketoconazole (Nizoral[®], Lot. No. B181297) and itraconazole (Sporal[®], Lot. No. 384037) were bought from Janssen Pharmaceutica Ltd., Bangkok,

Thailand. An HPLC grade of acetonitrile and an analytical grade of triethylamine were purchased from J.T. Baker (Phillipsburg, New Jersey, USA) and Fluka (Messerchmittstr, Switzerland), respectively. Water was purified for HPLC by the Milli Q water purification system (Millipore, Milford, Massachusetts, USA).

Instruments and chromatographic condition

The HPLC system consisted of a Waters 515 pump and a Waters 717 autosampler (Waters Associates, Milford, Massachusetts, USA). The detector was the Jasco 821-FP intelligent Spectrofluorometer (Japan Spectroscopic Co., Ltd., Tokyo, Japan). The integrator was the Jasco model 807-IT (Japan Spectroscopic Co., Ltd., Tokyo, Japan). The column was reverse phase μ -Bondapak C₁₈ (30 cm x 3.9 mm i.d., particle size 10 μ m, Waters Associates, Milford, Massachusetts, USA). The mobile phase consisted of deionized water, triethylamine, 85% phosphoric acid and acetonitrile (91.4: 1: 0.6: 7, v/v/v/v), which was filtered through a 0.45 μ m membrane filter (Nylon 66, Millipore, Milford, Massachusetts, USA) and degassed by ultrasonication for 9 minutes before using. The mobile phase was freshly prepared in each day. The flow rate was 1.5 ml/min. The quinine concentration in plasma sample was detected using the Jasco 821-FP intelligent Spectrofluorometer with an excitation and emission wavelengths set at 340 and 425 nm, respectively.

Subjects

Nine healthy non-smoking Thai male volunteers (16-37 years; 47-70 kg) participated in this study. All subjects were informed of the objectives of the study and gave their written consent. The study protocol was approved by the Human Ethics Committee of the Faculty of Science, Prince of Songkla University. A medical history, physical examination, and essential laboratory tests were carried out on all subjects to ensure that the subjects were in good health. All subjects were not allowed to take any medication, except drugs given by the investigators, for one month before or during the study period.

Study protocol

A randomized crossover design with three phases was used in this study. Each

phase was separated by a two-week washout period. A single oral dose of 300 mg quinine sulphate was given on the study day of each phase. *Phase one*, Quinine alone. On the study day, each subject ingested only 300 mg quinine sulphate with 150 ml water. *Phase two and three*, 400 mg ketoconazole (two 200 mg Nizoral® tablets) or 200 mg itraconazole (two 100 mg Sporal® capsules) pretreatment orally once daily for 4 days. The subjects were randomized to ingest either 400 mg ketoconazole or 200 mg itraconazole for pretreatment at 7.00 h with breakfast for 4 days. On day 4, each subject ingested a single oral dose of 300 mg quinine sulphate with 150 ml water 2 h after ketoconazole or itraconazole administration.

All subjects fasted overnight before quinine administration and received regular meals 3 h after quinine. The subjects were not allowed to have coffee, tea, cola or alcohol on the test days.

Blood sampling and determination of plasma quinine concentrations

On the day of quinine ingestion of each phase, a forearm vein of each subject was cannulated with a sterile catheter kept patent with heparinized saline solution. Blood samples (5 ml) were collected in heparinized tubes before quinine intake and at 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 24, and 48 h after quinine ingestion. All blood samples were centrifuged at 1000 x g for 15 min, and plasma was separated within 30 min and kept at -70 °C until analysed. Plasma quinine concentrations were determined by HPLC method¹⁰⁻¹² with a slight modification using quinidine hydrochloride at concentration of 25 µg/ml as an internal standard. Briefly, to 400 µl of plasma sample in a 2-ml stoppered microcentrifuge tube, a 100 µl internal standard was added and mixed for 30 sec on a vortex mixer. A 250 µl of acetonitrile was then added and shaken thoroughly on a vortex mixer for 30 sec. After 10 min the microcentrifuge tube was centrifuged at 10,000 x g for 15 min. A 40 µl of supernatant was injected into HPLC system using a reverse-phase µ-Bondapak C₁₈ column with deionized water, triethylamine, 85% phosphoric acid and acetonitrile (91.4: 1: 0.6: 7, v/v/v/v) as a mobile phase, and detected by a fluorescence detector. The lower detection limit of quinine was 0.2 mg/l. The intra-day assay coefficient of variation (CV) for quinine was 1.6% at 1 mg/l, 3.5% at 2.5 mg/l, 3% at 5 mg/l and 1% at

10 mg/l (n = 8). The inter-day assay CV for quinine was 6.7% at 1 mg/l, 5.3% at 2.5 mg/l, 4.7% at 5 mg/l and 4% at 10 mg/l (n = 10). The relative recovery of standard quinine in human plasma was 90-94%. Neither ketoconazole nor itraconazole interfered with the HPLC assay of quinine.

Pharmacokinetic analysis

Plasma quinine concentrations were analysed by one-compartment model. Maximum plasma concentration (C_{max}) and time to reach C_{max} (T_{max}) were obtained directly from the original data. The elimination rate constant (K_{el}) was determined by a linear regression analysis of the terminal phase of the plasma concentration-time profile. The elimination half-life ($T_{1/2}$) was calculated from the equation $T_{1/2} = 0.69/K_{el}$. The area under the plasma concentration-time curve from time zero to 48 h (AUC_{0-48}) was calculated by the trapezoidal rule from the origin of drug administration to the last data point.

Statistical analysis

Results were expressed as mean values ± SD. The significance of differences of pharmacokinetic variables between the study phases was analysed using ANOVA with repeated measures followed by the Newman-Keuls test where appropriate. Values of $P < 0.05$ were considered to be statistically significant.

RESULTS

All nine subjects completed the study. Any serious adverse effects were not reported during each study phase. The mean plasma concentration-time profiles of quinine after quinine ingestion alone, and pretreatment with ketoconazole or itraconazole were shown in Figure 1. The pharmacokinetic data were summarized in Table 1.

Quinine after ketoconazole

The mean C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ and AUC_{0-48} of quinine significantly increased by 29% (from 2.4 ± 0.5 to 3.1 ± 0.5 mg/l; $P < 0.01$), 56% (from 1.8 ± 0.6 to 2.8 ± 0.8 h; $P < 0.01$), 70% (from 9.0 ± 2.1 to 15.3 ± 5.0 h; $P < 0.01$) and 107% (from 36.1 ± 14.0 to 74.8 ± 26.9 mg.hr/l; $P < 0.01$), respectively, after pretreatment with 400 mg ketoconazole orally once daily for 4 days compared to those of the

control phase (quinine alone) (Table 1).

Quinine after itraconazole

After pretreatment with 200 mg itraconazole orally once daily for 4 days, the mean AUC_{0-48} and $T_{1/2}$ of quinine significantly increase by 96% (from 36.1 ± 14.0 to 70.8 ± 35.8 mg.hr/l; $P < 0.01$) and 71% (from 9.0 ± 2.1 to 15.4 ± 7.2 h; $P < 0.01$), whereas the mean C_{max} and T_{max} increased by 17% (from 2.4 ± 0.5 to 2.8 ± 0.8 mg/l; $P > 0.05$) and 22% (from 1.8 ± 0.6 to 2.2 ± 0.9 h; $P > 0.05$), respectively, which were not significantly different from the control phase (quinine

alone) (Table 1)

Quinine after ketoconazole phase and Quinine after itraconazole phase

There were no significant differences in the mean C_{max} (3.1 ± 0.5 mg/l versus 2.8 ± 0.8 mg/l; $P > 0.05$), T_{max} (2.8 ± 0.8 h versus 2.2 ± 0.9 h; $P > 0.05$), $T_{1/2}$ (15.3 ± 5.0 h versus 15.4 ± 7.2 h; $P > 0.05$) and AUC_{0-48} (74.8 ± 26.9 mg.hr/l versus 70.8 ± 35.8 mg.hr/l; $P > 0.05$) of quinine after pretreatment with ketoconazole compared to those of quinine after pretreatment with itraconazole.

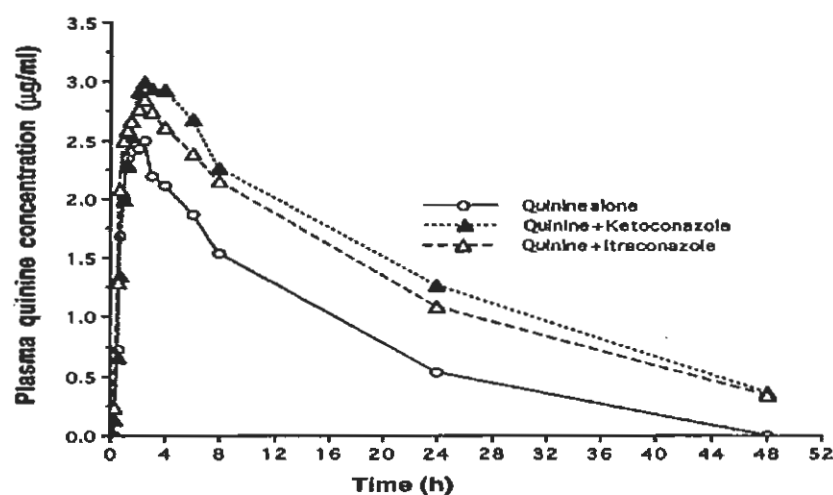


Figure 1. Mean plasma concentration-time profiles of quinine in nine normal healthy volunteers after a single oral dose of 300 mg quinine sulphate alone (○) or after pretreatment with either 400 mg ketoconazole (▲) or 200 mg itraconazole (△) orally once daily for 4 days. Error bars were omitted for clarity.

Table 1. Pharmacokinetic parameters of quinine when a single oral dose of 300 mg quinine sulphate was given alone or after pretreatment with either 400 mg ketoconazole or 200 mg itraconazole orally once daily for 4 days in nine normal healthy volunteers.

Parameter	Quinine alone (Control phase)	Quinine + Ketoconazole	Quinine + Itraconazole
C_{max} (mg/l)	$2.4 \pm 0.5^*$	$3.1 \pm 0.5^*$	2.8 ± 0.8
% of control (range)	100	129 (92-179)	117 (66-152)
T_{max} (h)	$1.8 \pm 0.6^*$	$2.8 \pm 0.8^*$	2.2 ± 0.9
% of control (range)	100	156 (96-226)	122 (68-213)
$T_{1/2}$ (h)	$9.0 \pm 2.1^{**}$	$15.3 \pm 5.0^*$	$15.4 \pm 7.2^†$
% of control (range)	100	170 (113-228)	171 (96-231)
AUC_{0-48} (mg. hr/l)	$36.1 \pm 14.0^{**}$	$74.8 \pm 26.9^*$	$70.8 \pm 35.8^†$
% of control (range)	100	207 (103-311)	196 (64-360)

C_{max} , maximum plasma concentration; t_{max} , time to reach C_{max} ; AUC, area under the plasma concentration-time curve. Data were expressed as mean $\pm$ SD. * $P < 0.01$, significant difference compared with the corresponding control value.

DISCUSSION

The values of C_{max} , T_{max} and $T_{1/2}$ of quinine given alone in this study were comparable to those reported for normal healthy volunteers, whereas the AUC_{0-48} found in our study was greater than that of previously reported (36.1 ± 14.0 versus $18.5 \pm$ mg. hr/l)¹³. The difference of AUC_{0-48} values may be explained by the differences in the interindividual variations with respect to age-, sex- and race-related changes¹⁴. The present results also demonstrated that after pretreatment with 400 mg ketoconazole orally once daily for 4 days, the mean AUC_{0-48} increased by 107% (2-fold), C_{max} increased by 29% (1.3-fold), T_{max} increased by 56% (1.6-fold), and $T_{1/2}$ increased by 70% (1.7-fold), whereas the mean AUC_{0-48} of quinine after pretreatment with 200 mg itraconazole orally once daily for 4 days was increased by 96% (2-fold), C_{max} increased by 17% (1.2-fold), T_{max} increased by 22% (1.2-fold), and $T_{1/2}$ increased by 71% (1.7-fold) (Table 1). Interestingly, the AUC_{0-48} values of quinine were markedly increased (2-fold) after pretreatment with either ketoconazole or itraconazole. In comparison between the effects of ketoconazole and itraconazole on plasma concentrations of quinine on the basis of AUC_{0-48} values, it was found that ketoconazole had a slightly greater effect than itraconazole, but were not significantly different. Therefore, there was a markedly significant interaction between ketoconazole or itraconazole and quinine in normal healthy subjects. This was the first report described inhibitory effect of ketoconazole on quinine metabolism in human subjects compared to that of itraconazole.

Ketoconazole and itraconazole, azole antimycotics with broad spectrum antifungal activity, are potent inhibitors of many CYP3A4 drug substrates¹⁵. Ketoconazole and itraconazole given orally once daily for 4 days at 400 mg and 200 mg doses, respectively in normal healthy volunteers are sufficient to inhibit CYP3A4^{6,7,16}. One previous published report on the interaction of quinine with 100 mg ketoconazole pretreatment orally twice daily for 3 days in healthy volunteers revealed that the mean AUC and $T_{1/2}$ were increased by 45% ($P < 0.001$) and 16% ($P < 0.01$), respectively. When compared these parameters with our data, it was likely that the inhibition of CYP3A4 by ketoconazole was dependent on doses and time period of ketoconazole administration³. In the present study,

ketoconazole was likely to be a slightly stronger inhibitor of CYP3A4 in normal healthy volunteers than itraconazole. The present findings also demonstrated that both ketoconazole and itraconazole increased the $T_{1/2}$ of quinine much more than the C_{max} . Therefore, these data indicated that the interaction resulted in essence from inhibition of the hepatic CYP3A4-mediated metabolism of quinine, whereas inhibition of the intestinal metabolism had a smaller contribution. Recently, we have reported the roles of CYP3A4 in metabolism of mefloquine, a 4-quinolinemethanol compound structurally related to quinine, in humans¹⁷, which supported the hepatic CYP3A4-mediated metabolism of quinine in this study. Additionally, quinine is rapidly absorbed from the gastrointestinal tract and the bioavailability is rather high (88%)¹³, thus the effect of inhibiting CYP3A4-mediated presystemic in the small intestine of a high bioavailability drug is not much concerned¹⁸. However, inhibition of the intestinal P-glycoprotein transporter by ketoconazole *in vivo* should be recognized^{19,20}.

Our present results indicated that the mean C_{max} of quinine in nine normal healthy subjects after administration of a single oral dose of 300 mg quinine sulphate alone was 2.4 mg/l, and after pretreatment with ketoconazole and itraconazole were 3.1 and 2.8 mg/l, respectively. Our intention in this study is to observe the behavior of quinine pharmacokinetics in normal healthy subjects receiving quinine alone and after pretreatment with ketoconazole or itraconazole without producing any adverse effects. For these reasons, we used a single oral dose of 300 mg quinine sulphate as a test dose instead of 600 mg quinine dose as used in clinical practice, and expected that after pretreatment with ketoconazole or itraconazole the peak plasma concentrations of quinine would not be high enough to produce toxicity. Generally, the effective plasma quinine concentration is 8-15 mg/l, however, after administration of a 600 mg oral dose of quinine sulphate the plasma concentration may reach 15-20 mg/l. Mild toxicity usually occurred at the plasma quinine concentration above 10 mg/l and cardiovascular toxicity is observed when the plasma concentration is above 16 mg/l. The electrocardiogram may change in healthy subjects with quinine concentration around 5 mg/l after 10 mg/kg intravenous infusion²¹. If we doubled the 300 mg quinine dose to a 600 mg dose, the peak plasma quinine

concentration of quinine administered alone or after pretreatment with ketoconazole and itraconazole might be doubled that which obtained from each one which was likely to produce electrocardiogram changes. However, all subjects participated in this study did not report any adverse effects to the investigators. In clinical practice, the toxicity produced by quinine after coadministration with ketoconazole or itraconazole may occur if high doses of quinine are administered, i.e., loading dose and long-term treatment with ketoconazole or itraconazole.

CONCLUSION

In conclusion, this study clearly shows that there is a significant interaction between ketoconazole or itraconazole and quinine in human subjects. After pretreatment with either ketoconazole or itraconazole, the

plasma concentrations of quinine were considerably increased as indicated by the increases in mean AUC_{0-48} , probably by inhibiting CYP3A4-mediated metabolism of quinine mainly in the liver. Therefore, concomitantly administered of quinine with the long-term treatment with ketoconazole or itraconazole should be carefully considered to avoid drug interaction. If necessary, the dose of quinine should be reduced, or the plasma concentrations of quinine should be measured regularly to prevent drug toxicity.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by grants from the Thai Government No. SC43078. We thank nurses from Songklanakarind Hospital, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University for their expert assistance in collecting blood samples from volunteers.

REFERENCES

1. Tracy JM, Webster LT. Drugs used in the chemotherapy of protozoal infections. In: Hardman JG, et al. editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:965-985.
2. Zhao XJ, Yokoyama H, Ciba K, et al. Identification of human cytochrome P450 involved in the 3-hydroxylation of quinine by human liver microsomes and nine recombinant human cytochrome P450. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:1327-1334.
3. Mirghani RA, Hellgren U, Westerberg PA, et al. The roles of cytochrome P450 3A4 and 1A2 in the 3-hydroxylation of quinine in vivo. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:454-460.
4. Crane JK, Shih HT. Syncope and cardiac arrhythmia due to an interaction between itraconazole and terfenadine. *Am J Med* 1993;95:445-446.
5. Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994;56:601-607.
6. Jalava KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effect of felodipine. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:410-415.
7. Kaukonen KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Itraconazole increases plasma concentrations of quinidine. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:510-517.
8. Heinig R, Adelman HG, Ahr G. The effect of ketoconazole on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of nisoldipine. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:57-60.
9. Mazzu AL, Lasseter KC, Shamblen EC, et al. Itraconazole alters the pharmacokinetics of atorvastatin to a greater extent than either cerivastatin or pravastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:391-400.
10. Lehmann CR, Boran KJ, Pierson WP, et al. Quinine assays: Enzyme immunoassay versus high performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1986;8:336-339.
11. Edstein MD, Prasitthipayong A, Sabchareon A, et al. Simultaneous measurement of quinine and quinidine in human plasma, whole blood, and erythrocytes by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *Ther Drug Monit* 1990;12:493-500.
12. Supanaranond W, Davis TME, Pukrittayakamee S, et al. Disposition of oral quinine in acute falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:49-52.

13. Sowunmi A, Salako LA. Effect of dose size on the pharmacokinetics of orally administered quinine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:383-386.
14. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, et al. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:414-423.
15. Lin JH, Lu AYH. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:361-390.
16. Olkkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:481-485.
17. Rittitid W, Wongnawa M, Mahatthanatrakul W, et al. Effect of rifampin on plasma concentrations of mefloquine in healthy volunteers. *J Pharm Pharmacol* 2000;52:1265-1269.
18. Ho PC, Chalcroft SC, Coville PF, et al. Grapefruit juice has no effect on quinine pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:393-398.
19. Floren LC, Bekersky L, Benet LZ, et al. Tacrolimus oral bioavailability doubles with coadministration of ketoconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:41-49.
20. Zhang Y, Hsieh Y, Izumi T, et al. Effect of ketoconazole on the intestinal metabolism, transport and oral bioavailability of K02, a novel vinylsulfone peptidomimetic cysteine protease inhibitor and a P450 3A, P-glycoprotein dual substrate, in male Sprague-Dawley rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;287:246-252.
21. Karbwang J, Davis TME, Looareesuwan S, et al. A comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of quinine and quinidine in healthy Thai males. *Br J Clin Pharmacol* 1993;35:265-271.

REVIEWS

MIFEPRISTONE : ONGOING ROLE OTHER THAN AN ABORTION PILL

Narumon Laohareungpanya

Central Instrumental Laboratory, Chulabhorn Research Institute, Laksi, Bangkok 10210, Thailand.

ABSTRACT

Mifepristone is well known as an abortion pill that has been used since 1988. It acts as a strong competitive antagonist of progesterone that is an important hormone for maintaining gestation. Administration of mifepristone will lead to blastocyst detachment, increase sensitivity of myometrium to prostaglandin, ripen the cervix and result in pregnancy termination. Mifepristone also has other interesting benefits in treating many diseases that primarily affect women. It has been used to treat breast and ovarian cancer, tumor in brain, endometriosis and Cushing's syndrome. The legislation of mifepristone is expected to be an urgent problem in the future for Thai FDA committee. To permit this drug available in Thailand, its pharmacological actions must be concerned with moral and legal vision in Thai people together with the set up of protection process on drug abuse.

Key words : mifepristone, antiprogesterin, abortion pill

Mifepristone : บทบาทอื่นในอนาคตนอกจากเป็นยาทำแท้ง

นฤมล เลหาเรืองปัญญา

ห้องปฏิบัติการเครื่องมือรวม สถาบันวิจัยจุฬาภรณ์ หลักสูตร 10210

บทคัดย่อ

Mifepristone เป็นยาเม็ดทำแท้งที่ใช้กันมานานตั้งแต่ปี ค.ศ. 1988 ยานี้มีฤทธิ์เป็น antiprogesterone จึงทำให้การฝังตัวของตัวอ่อนทารก (blastocyst) ในระยะแรกที่ต้องอาศัยฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนดำเนินต่อไปไม่ได้ เกิดการลอกหลุดแท้งออกมา แต่เนื่องจากได้มีการศึกษาพบว่าฤทธิ์ของยา mifepristone นี้มีประโยชน์ในการรักษาโรคอื่นๆมากมายที่มักจะเกิดกับสตรีได้มากมาย เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งรังไข่ เนื้องอกสมอง เยื่อบุมดลูกเจริญผิดที่ และ Cushing's syndrome ดังนั้นจึงอาจจะทำให้เกิดความพยายามที่จะนำเอายานี้เข้ามาใช้ในประเทศไทยอย่างถูกกฎหมายในแง่การรักษาโรคสตรีอื่นๆ และพิจารณาใช้เป็นยาที่มีบทบาทในการป้องกันการตั้งครรภ์แทนการทำแท้งในไม่ช้า ในการพิจารณาให้มียา mifepristone ใช้อย่างถูกกฎหมายนั้นคงต้องคำนึงถึงทัศนคติและการยอมรับผลของยานี้ทางด้านจริยธรรมและกฎหมายของไทย รวมทั้งจะต้องมีการจัดตั้งมาตรการป้องกันไม่ให้มีการใช้ยานี้อย่างผิดวัตถุประสงค์ในการรักษาอีกด้วย

คำสำคัญ : mifepristone, antiprogesterone, ยาเม็ดทำแท้ง

บทนำ

Mifepristone เป็นยาเม็ดทำแท้งที่รู้จักกันในชื่อเดิมว่า RU486 ในขณะนี้ เป็นยาที่ FDA (Food and Drug Administration) ของสหรัฐอเมริกาอนุญาตให้มีการผลิตและจำหน่ายในประเทศได้อย่างถูกต้องตามกฎหมายตั้งแต่ปลายปี ค.ศ. 2000 โดยผู้คิดค้นยานี้คือ Dr. Etienne-Emile Baulieu แห่งบริษัท Roussel-Uclaf¹ ในประเทศฝรั่งเศส ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1980 และเริ่มผลิตที่ประเทศฝรั่งเศสเพื่อจำหน่ายเมื่อปี ค.ศ. 1988 แม้จะพบว่ามียาที่ใช้อย่างนี้เป็นจำนวนถึง 200,000 กว่าคนทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งสตรีในประเทศทางแถบยุโรป สหรัฐอเมริกา และจีน แต่เนื่องจากข้อบ่งชี้ของการใช้ mifepristone เป็นสิ่งที่ขัดต่อความรู้สึกทางด้านจริยธรรมและศีลธรรมของบุคคลเป็นจำนวนมาก จึงทำให้ยานี้กว่าจะเป็นที่ยอมรับในทางกฎหมายของทางการสหรัฐอเมริกาก็กินเวลานานถึง 20 ปี สำหรับประเทศไทยในปัจจุบันยังไม่มีกฎหมายอนุญาตให้ใช้ยานี้ แต่ในไม่ช้า ปัญหาในการที่จะตัดสินใจยอมรับยานี้ให้เข้ามาในสังคมไทยหรือไม่ก็อาจจะเกิดขึ้นได้

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์

Mifepristone^{1,2} เป็นยาเม็ดทำแท้งที่จะต้องใช้ร่วมกับยาที่มีสาร prostaglandin เพื่อทำให้เกิดการแท้งโดยสมบูรณ์ โดย mifepristone หรือ RU486 นี้มีลักษณะเป็นสเตอรอยด์ฮอร์โมนที่เป็นอนุพันธ์ของ 19-norprogesterone norethindrone ซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนใน

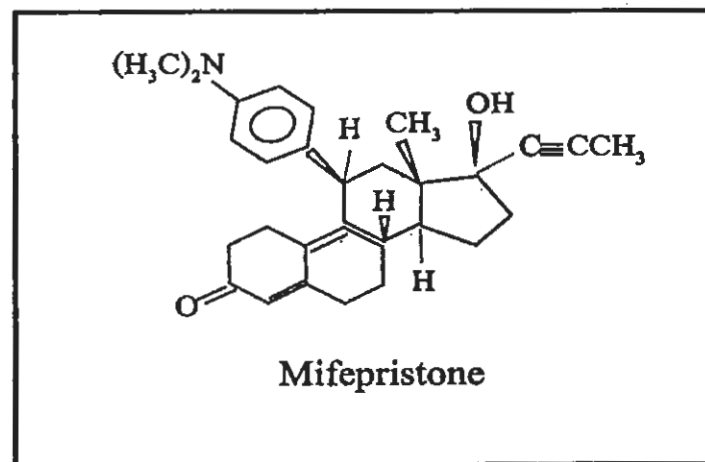
ธรรมชาติ และยังสามารถจับกับ progesterone receptor ได้ดีกว่า ด้วยเหตุนี้ RU486 จึงเป็น strong competitive receptor antagonist ของโปรเจสเตอโรน โดยที่โปรเจสเตอโรนนั้นเป็นฮอร์โมนที่สำคัญในการที่จะทำให้การตั้งครรภ์ดำเนินต่อไปได้จนกระทั่งคลอด เนื่องจากฮอร์โมนนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของมดลูกและการลอกหลุดตัวของตัวอ่อนจากเยื่อบุมดลูกซึ่งเป็นพื้นที่ที่ตัวอ่อนฝังตัวและได้รับอาหารจากมารดา ดังนั้น mifepristone ซึ่งเป็น antiprogesterone จึงมีผลทำให้ตัวอ่อนทารกลอกหลุดออกมา โดยทำให้เกิด down-regulation ของ progesterone-dependent gene ซึ่งเป็นการขัดขวางการสร้างและการทำงานของฮอร์โมนโปรเจสเตอโรนต่อผนังมดลูก

Mifepristone เป็นยารับประทานที่ออกฤทธิ์ได้ดี ยานี้จะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดไปจับกับอัลบูมินและ $\alpha 1$ -acid glycoprotein ถูกเมตาบอลิซึมที่ตับโดย cytochrome P450 (CYP3A4 isoenzyme) ได้เป็นสารอนุพันธ์ mono และ di-demethylated ซึ่งเป็นตัวออกฤทธิ์ที่สำคัญ ยานี้มีค่าครึ่งชีวิตนานประมาณ 20-40 ชั่วโมง เนื่องจากมีการดูดซึมกลับเข้าทางระบบ enterohepatic circulation ด้วย ยานี้จะถูกขับออกจากร่างกายอย่างช้าๆ โดยพบว่าประมาณ 15% ของ mifepristone ที่ได้รับเข้าไปจะถูกขับออกทางอุจจาระ

ส่วน prostaglandin²⁻⁶ ที่นิยมใช้ร่วมกับ mifepristone คือยา misoprostol (Cytotec[®]) ซึ่งเป็น 15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl-PGE₁ เนื่องจากมี

ฤทธิ์ที่ไม่รุนแรง ออกฤทธิ์ได้มากกว่า 80% เมื่อรับประทาน และเป็นยาที่เป็นที่ยอมรับในการรักษาโรคกระเพาะอยู่แล้ว โดย prostaglandin เป็นสารที่จะกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบของมดลูกให้มีการเคลื่อนไหว⁶ ดังนั้น

หลังจากที่ mifepristone ไปทำให้ตัวอ่อนลอกหลุดแล้ว misoprostol ก็จะทำให้มดลูกบีบรัดตัวมากขึ้น สามารถขับเอาสิ่งที่อยู่ในมดลูกออกมาทำให้การแท้งเกิดขึ้นโดยสมบูรณ์



รูปที่ 1 ภาพโครงสร้างทางเคมีของสาร mifepristone (คัดลอกจาก Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: MacMillan Publishing, 1996:1430.)

วิธีการใช้^{2,7}

ยานี้เหมาะสำหรับใช้ทำให้เกิดการแท้งสำหรับการตั้งครรภ์ในช่วงต้นๆ เท่านั้น คือในช่วงไม่เกิน 7 สัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์ หรือจนถึง 63 วันนับจากวันที่มีประจำเดือนครั้งสุดท้าย จึงจะได้ผลสมบูรณ์ (92-95%) โดยสตรีสามารถรับประทานยานี้ได้ในความดูแลของแพทย์ในทันทีที่ทราบว่าการตั้งครรภ์ โดยรับประทานยาที่มีสาร mifepristone ก่อนในขนาด 600 mg สำหรับผู้ใหญ่ หลังจากที่ได้รับประทานยานี้แล้วหญิงส่วนใหญ่จะมีเลือดออกมาเล็กน้อยในวันที่

รับประทาน หลังจากนั้นอีก 48 ชั่วโมงจึงรับประทานยา misoprostol 0.4 mg ตามเข้าไป (เว้นแต่เมื่อได้รับการตรวจว่าการแท้งเกิดสมบูรณ์แล้วด้วย ultra-sonography scan อาจจะไม่ต้องรับประทานยา misoprostol นี้ อีก) ยา misoprostol จะออกฤทธิ์ภายใน 4-6 ชั่วโมง ทำให้มีเลือดออกจากมดลูกมากขึ้น ซึ่งอาจนานถึง 10-12 วัน หลังจากนั้นให้ไปพบแพทย์เพื่อตรวจดูว่าการแท้งนั้นเกิดอย่างสมบูรณ์หรือไม่ ประมาณวันที่ 14 หลังเริ่มรับประทานยา

อาการข้างเคียงอันเนื่องจากการใช้ยา^{1,7}

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือมีอาการปวดท้องเกร็งแบบปวดประจำเดือน ซึ่งสามารถรับประทานยาแก้ปวดบรรเทาอาการได้ แต่ต้องระวังหากใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs หรือแม้แต่ antispasmodics ทั่วไป เนื่องจากอาจจะไปรบกวนประสิทธิภาพของ mifepristone และ misoprostol ได้ นอกจากนี้ อาจพบมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน หัวใจเต้นผิดปกติ หรือท้องร่วง ซึ่งเป็นฤทธิ์ของ prostaglandin (misoprostol) ที่พบในสตรีบางคน แต่ในรายที่มีเลือดออกมากผิดปกติ จะต้องไปพบแพทย์เพื่อรับการรักษาต่อ

ข้อควรระวังในการใช้ยา^{1,3,7}

ยานี้ไม่เหมาะที่จะใช้กับหญิงที่มีปัญหาการแข็งตัวของเลือดไม่ดี มีการทำงานของต่อมหมวกไตผิดปกติเรื้อรัง มีการตั้งครรภ์นอกมดลูก ในหญิงที่ได้รับการรักษาด้วยสาร steroid มาเป็นเวลานานๆ หรือในหญิงที่มีการตอบสนองอย่างรุนแรงต่อสาร prostaglandin

ข้อบ่งชี้ทางเภสัชวิทยาของ mifepristone ในการรักษาโรคอื่นๆ ที่กำลังศึกษา⁸

เพื่อให้เกิดการยอมรับยานี้ง่ายขึ้นในสังคม การศึกษาฤทธิ์ของ mifepristone ในการรักษาโรคอื่นๆ ที่มีอัตราการเกิดของโรคสูงในสตรีจึงเป็นที่สนใจอย่างมาก โดยได้มีการศึกษาพบว่า mifepristone มีประโยชน์ในการรักษาโรคต่างๆ ต่อไปนี้

1. ใช้รักษามะเร็งที่เต้านมและรังไข่^{9,10} ได้มีการทดลองใช้ mifepristone ในการรักษามะเร็งที่เต้านมในลักษณะเป็นยาเดี่ยว

หรือเป็นยาที่ใช้ร่วมกับยา tamoxifen พบว่ายานี้สามารถทำให้กลุ่มเซลล์มะเร็งมีขนาดเล็กลง อีกทั้งยังช่วยบรรเทาอาการปวดที่เกิดจากการที่เซลล์มะเร็งแพร่กระจายไปสู่กระดูกได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า mifepristone สามารถลดการขยายตัวของเซลล์มะเร็งที่รังไข่ได้อีกด้วย

2. ใช้รักษาเนื้องอกที่สมอง ที่เรียกว่า meningiomas¹¹⁻¹³ เนื่องจากการเติบโตของเนื้องอกชนิดนี้ต้องอาศัยฮอร์โมน estrogen และ progesterone ดังนั้นจึงได้มีการทดลองใช้ mifepristone รักษาโรค meningiomas ร่วมกับการผ่าตัด โดยกลุ่มของ Dr. Grunberg ที่มหาวิทยาลัย Southern California School of Medicine ซึ่งพบว่าการรักษาได้ผลดี

3. ใช้รักษาเนื้องอกมดลูกชนิด fibroid (fibroid tumors) และภาวะเยื่อเมมดลูกงอกผิดที่ (endometriosis)^{13,14} เนื่องจาก mifepristone มีคุณสมบัติเป็น non-competitive anti-estrogen อยู่ด้วย จึงได้มีการทำ clinical trials พบว่ายานี้สามารถลดขนาดของก้อนเนื้องอกได้ และผู้ป่วยทนต่อยา mifepristone ได้ดี

4. ใช้รักษา Cushing's syndrome^{15,16} เนื่องจากพบว่า mifepristone สามารถจับกับ glucocorticoid receptors ทั่วร่างกายได้ ยานี้จึงมีคุณสมบัติเป็น anti-glucocorticoid ซึ่งไปทำให้ฮอร์โมน cortisol จับกับ receptors และออกฤทธิ์ไม่ได้ ดังนั้น National Institutes of Health (NIH) และมหาวิทยาลัยแพทย์ Stanford ในสหรัฐอเมริกาจึงทดลองใช้ mifepristone รักษาผู้ป่วย Cushing's syndrome ที่มีอาการหนัก

มาก พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นหลังได้รับยานี้ นอกจากนี้ในอนาคตยังมีแผนการใช้ยา mifepristone นี้ในการรักษาโรคอื่นๆ ที่ฮอร์โมน cortisol อาจมีบทบาทในการทำให้เกิดโรค¹⁷ เช่น HIV, โรคซึมเศร้า, โรคพิษสุราเรื้อรัง, เบาหวาน, multiple sclerosis, Parkinson's และ Alzheimer's อีกด้วย

ข้อแตกต่างของการใช้ยา "Morning-After" Pill กับ Mifepristone¹

"Morning-after" pill เป็นยาคุมฉุกเฉินที่ใช้หลังมีเพศสัมพันธ์ไม่เกิน 24-72 ชั่วโมง เพื่อป้องกันการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์ ซึ่งมีประสิทธิภาพในการป้องกันการตั้งครรภ์ได้ 75-85% ยานี้เป็นยาที่ประกอบด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจนและโปรเจสทินผสมกันในขนาดสูง หรือเป็นยาที่มีฮอร์โมนโปรเจสทินเพียงอย่างเดียว โดยฤทธิ์ของยานี้จะไปทำให้การตกไข่ช้าลงกว่าเดิม หรือขัดขวางการปฏิสนธิโดยทำให้เมือกในช่องนำไข่ข้นขึ้นจึงทำให้อสุจิและไข่เคลื่อนที่เข้าหากันลำบาก หรือขัดขวางการฝังตัวของไข่ที่ผสมแล้วบนผนังมดลูก โดยไข่ที่ได้รับการผสมแล้วนี้จะยังไม่แบ่งตัวเป็นตัวอ่อนชัดเจน

ยาคุมฉุกเฉินนี้จะถูกใช้ในกรณีที่ต้องการความแน่ใจว่าจะไม่มีการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น แต่ยา mifepristone นั้นจะใช้เมื่อแน่ใจว่ามีการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นแล้ว ดังนั้นการยอมรับยา "morning-after" pill ในด้านกฎหมายและศีลธรรมจึงเกิดง่ายกว่า แต่เมื่อดูทางด้านกลไกการออกฤทธิ์ของยา "morning-after" pill ในการขัดขวางการฝังตัวของไข่ที่ได้รับการ

ผสมแล้วบนผนังมดลูก จะเห็นว่าฤทธิ์ของยาคุมฉุกเฉินนั้นเกือบไม่แตกต่างจากยา mifepristone เลย จุดนี้เองที่ทำให้กลุ่มเรียกร้องสิทธิสตรีในสหรัฐอเมริกาอ้างว่าการใช้ยา mifepristone เป็นเพียงการใช้เพื่อคุมกำเนิดภายหลังมีเพศสัมพันธ์เหมือนกัน

ปัญหาการยอมรับยา Mifepristone เข้ามาในสังคมไทย

การยอมรับยาทำแท้งนี้ในสังคมไทยคงเป็นเรื่องยาก แต่ปัญหาการยอมรับยาเม็ดทำแท้งนี้ดูเหมือนจะมีปัญหาอยู่ที่เฉพาะยา mifepristone เพียงขนาดเดียวเท่านั้น เพราะยา misoprostol หรือ Cytotec[®] ที่ใช้ร่วมกับ mifepristone ซึ่งมีฤทธิ์ต่อมดลูกด้วยนั้นมีความขายทั่วไปตามร้านขายยาอยู่แล้วในแง่เป็นยาที่ใช้รักษาและป้องกันโรคกระเพาะอาหาร และเนื่องจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา mifepristone ไม่ได้มีเพียงการหยุดการตั้งครรภ์เพียงอย่างเดียว แต่ยังมียุทธในการรักษาโรคอื่นๆ ที่น่าสนใจอีกด้วย ดังนั้นถ้ามีการพยายามให้ยอมรับยา mifepristone นี้เข้ามาในประเทศไทย ก็คงเป็นเรื่องที่เราจะต้องตัดสินใจว่าจะยอมรับให้มีการใช้ยานี้ในรูปแบบไหน และจะควบคุมไม่ให้เกิดการใช้ยานี้ผิดวัตถุประสงค์ได้อย่างไร ซึ่งคงต้องพิจารณารวมถึงยา Cytotec[®] ที่ได้มีการอนุญาตไว้ก่อนแล้วด้วย และถ้าในอนาคตจะมีการอนุญาตให้ใช้ยานี้เพื่อป้องกันการตั้งครรภ์เหมือนประเทศสหรัฐอเมริกาและในยุโรปที่กำลังศึกษาอยู่¹⁸ ก็จะต้องพิจารณาถึงข้อมูลความรู้ในด้านต่างๆ หลายแง่มุมประกอบด้วย เช่น

1. ในด้าน Embryology¹⁹ อสุจิผสมกับไข่ที่บริเวณท่อนำไข่และใช้เวลาประมาณ 12 ชั่วโมงเกิดเป็น zygote ซึ่งจะแบ่งตัวจนได้เป็น morula มีขนาดประมาณ 0.14 mm เคลื่อนไปสู่มดลูกภายในเวลา 5-7 วัน เพื่อฝังตัวกับเยื่อมดลูกในลักษณะของตัวอ่อนทารก และสร้าง chorion ขึ้นเพื่อสร้างรกในสัปดาห์ที่ 2 จากนั้นตัวอ่อนในมดลูกจะแบ่งตัวเปลี่ยนจากลักษณะจานแบนๆเป็นรูปรีๆ คล้ายโล่ เรียกว่า embryonic disc ในสัปดาห์ที่ 3 และในสัปดาห์ที่ 4 ก้อนเซลล์จะโตขึ้นและเริ่มคอดเว้าตรงกลางแยกเป็นส่วนๆที่จะโตไปเป็นศีรษะ แขน ขา ในสัปดาห์ที่ 5 จนเริ่มเห็นเหมือนตัวเด็กในสัปดาห์ที่ 8 และเจริญต่อเป็นตัวเด็กที่เกือบสมบูรณ์ในสัปดาห์ที่ 19 จากข้อมูลความรู้นี้ก่อให้เกิดปัญหาโต้เถียงกันว่าตัวอ่อนที่เกิดจากไข่ก่อนสัปดาห์ที่ 8 ควรจะถือว่าเป็นมนุษย์หรือไม่

2. ในทางการแพทย์ การทำแท้งคือการทำลายชีวิตทารกในครรภ์ ดังนั้นปัญหา คือ ตัวอ่อนในช่วง 7 สัปดาห์ซึ่งมีลักษณะเป็นกลุ่มก้อนเซลล์จะถือว่าเป็นทารกหรือไม่ ถ้าไม่ใช่ตัวทารก การใช้ยา mifepristone ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในช่วงตัวอ่อนมีอายุไม่เกิน 7 สัปดาห์ก็น่าจะเหมือนกับการใช้ยา "morning-after" pill ซึ่งเป็นที่นิยมใช้กันมากในประเทศไทยอยู่แล้ว

3. ในด้านกฎหมาย²⁰ การทำแท้งหมายถึงการทำให้การตั้งครรภ์สิ้นสุดลงก่อนอายุครรภ์ 28 สัปดาห์ และการทำแท้งมีความผิดทั้งผู้ลงมือกระทำและผู้ให้กระทำ

ตามประมวลกฎหมายอาญามาตรา 301 และ 302 ยกเว้นถ้าการทำแท้งนั้นเป็นการกระทำของแพทย์เนื่องจากสตรีนั้นตั้งครรภ์เพราะถูกข่มขืน หรือในกรณีที่การตั้งครรภ์ต่อไปนั้นอาจก่อให้เกิดอันตรายต่อสุขภาพร่างกายและจิตใจของมารดาตามมาตราที่ 305 ดังนั้นจึงทำให้การใช้ยา mifepristone ดูเหมือนว่าจะต้องอยู่ภายใต้การควบคุมของแพทย์เพียงอย่างเดียว แม้ว่าจะใช้ยา mifepristone ในแง่การรักษาโรคด้านอื่นๆก็ตาม ซึ่งแม้ในประเทศสหรัฐอเมริกาเองการใช้ยานี้ในหญิงนั้นจะต้องลงนามใน "patient agreement" ก่อนเสมอ

4. ในด้านพุทธศาสนา²¹⁻²³ "ชีวิตคือกลลรูป ที่เกิดพร้อมด้วยปฐมจิต (ปฏิสนธิจิต) และการสิ้นชีวิตของมนุษย์นั้นนับตั้งแต่กลลรูปเป็นต้นไป" โดยหลังจากที่ไข่ผสมกับอสุจิจะเกิดเป็นกลลรูปในช่วง 7 วันแรก (หยาดน้ำใสขนาดเท่าที่ติดอยู่บนขนจามรีหลังจากที่เอาร่มน้ำมันงาแล้วสลัดทิ้งไปเจ็ดครั้ง) จากนั้นกลลรูปจะเปลี่ยนเป็นอัมพพะ(เศษน้ำล้างเนื้อ) จากอัมพพะจะเปลี่ยนเป็นเปลิ (ชิ้นเนื้อ) จากเปลิจะเปลี่ยนเป็นฉนะ (ก้อน) แล้วฉนะจะเกิดปัญจสาขาและเกิดผมนเล็ดต่อๆมา จนกลายเป็นมนุษย์ที่สมบูรณ์ ดังนั้นความเป็นมนุษย์ในศาสนาพุทธจึงนับตั้งแต่กลลรูปเป็นต้นไป ทำให้การใช้ยา mifepristone หรือ "morning-after" pill เพื่อหยุดการตั้งครรภ์จากไข่ที่ได้รับการผสมแล้วถือเป็นการทำลายชีวิตแน่นอน

เอกสารอ้างอิง

- Williams CL, Stancel GM. Estrogens and progestins. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: MacMillan Publishing, 1996; 1411-1437.
- Bygdeman M, Gemzell DK, Marions L, et al. Pregnancy termination. *Steroids* 2000; 65: 801-805.
- Graves CR. Agents that cause contraction or relaxation of the uterus. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: MacMillan Publishing, 1996; 942-943.
- Brunton LL. Agent for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcers. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York: MacMillan Publishing, 1996; 913-914.
- Foote EF, Lee DR, Karim A, et al. Disposition of misoprostol and its active metabolite in patient with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 384-389.
- Peron N. The progestins. In: Goldzieher JW, editors. *Pharmacology of the contraceptive steroid*. New York: Raven Press, 1994; 5-19.
- RU 486 the abortion pill. Childbirth by Choice Trust, 1996 *Updated January 2001*; <http://www.cbctrust.com/RU486.96>.
- The Feminist Majority Foundation Reports on Mifepristone; <http://www.feminist.org/gateway/ru486.96one>
- Klijn JG, Setyono-Han B, Sander HJ, et al. Pre-clinical and clinical treatment of breast cancer with antiprogestins. *Hum Reprod* 1994; 9 (Supp 1): 181-189.
- Rocereto TF, Saul HM, Aikins JA Jr, et al. Phase II study of mifepristone (RU486) in refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 429-32.
- Grunberg SM. Role of antiprogesterone therapy for meningiomas. *Hum Reprod* 1994; 9 (Supp 1): 202-207.
- Kyritsis AP. Chemotherapy for meningiomas. *J Neuro Oncol* 1996; 29: 269-72.
- Kettel M, Murphy AA, Morales AJ, et al. Clinical efficacy of the antiprogestone RU 486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids. *Hum Reprod* 1994; 9 (Supp 1): 116-120.
- Murphy AA, Kettel LM, Morales AJ, et al. Regression of uterine leiomyomata in response to the anti-progesterone RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 513-517.
- Nieman LK, Chrousos GP, Kellner C, et al. Successful treatment of Cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU 486. *J Endocrinol Metab* 1985; 61: 536-540.
- Chu JW, Matthias DF, Belanoff J, et al. Successful long-term treatment of refractory Cushing's disease with high-dose mifepristone (RU 486). *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3568-3573.
- Refaeli Y, Levy DN, Weiner DB. The glucocorticoid receptor type II complex is a target of the HIV-1 vpr gene product. *Proc Natl Acad Science, USA* 1995; 92: 3621-3625.
- Hapangama DK, Brown A, Glasier AF, et al. Feasibility of administering mifepristone as a once a month contraceptive pill. *Hum Reprod* 2001; 16: 1145-1150.
- Lewis R. The stages of human prenatal development. In: Life, 2nd. Dubuque: WM C Brown Publishers, 1995: 217-228.
- ประมวลกฎหมายอาญา มาตรา 301, 302, และ 305. <http://203.152.23.33/law/text/lawpub/lawm006/text80.htm>
- พระไตรปิฎก ยักขสังยุต อินทกสูตรที่ 1 สังยุตต-นิกาย สดากวรรค 15/803.
- พระไตรปิฎก ชราสูตรนิกายที่ 6 ขุททกนิกาย มหานิเทศ 21/183.
- พระธรรมปิฎก (ป.อ. ปยุตโต). ทำแท้งบาปหรือไม่ในทัศนะพุทธศาสนา. ปาฐกถาธรรม. จัดโดย ชุมนุมพุทธธรรมศิริราช ณ โรงพยาบาลศิริราช วันที่ 25 กุมภาพันธ์ 2536.

UPDATE ON ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS

Nisamanee Satyapan

Department of Pharmacology, Phramongkutklao College of Medicine, Bangkok 10400, Thailand.

ABSTRACT

Pharmacologic intervention in the renin-angiotensin-aldosterone (RAA) system through inhibition of angiotensin-converting enzyme (ACE) and selective antagonism of angiotensin II receptors has provided substantial clinical benefit in patients with hypertension. Class of agents used for this purpose are ACEIs and AII antagonists respectively. Five AII antagonists are currently available in Thailand for hypertension: candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan and valsartan. They have some structural and pharmacokinetic differences. AII antagonists may offer more complete inhibition of angiotensin II than ACEIs. The mechanism of action is based on selective binding to AT₁ receptors, either as competitive or non-competitive (eg. candesartan) antagonist with a lack of agonist activity at this receptor. As with AII antagonists, cough and angioedema will appear to be less frequent than with ACEIs. The most common adverse effects of AII antagonists involved headache, dizziness and musculoskeletal pain. Such adverse effects are mild, transient and similar to those found in placebo. AII antagonists also have protective effect against some organ damages. As recent studies of AII antagonists and ACEIs combination therapy for heart failure indicated advantages of the combination over therapy with either class. In addition, AII antagonists may exert renal protective effects in diabetic nephropathy. Therefore, AII antagonists offer an alternative to ACEIs in the management of hypertension, patients with heart failure, left ventricular dysfunction after MI, and diabetic nephropathy especially when ACEI therapy is not tolerated. Besides, losartan, unlike others in the class, has uricosuric effect which were shown in some studies that it would be benefit in thiazide-treated patients as well as in cyclosporine-treated heart transplant patients. However the clinical significance must be further investigated. Thus AII antagonists are currently considered as effective antihypertensive agents with a satisfied tolerability profile as well as with protective effect against some organ damages and an apparent lack of clinically important drug interaction. All these profiles combined with their simple once daily dosage regimen, make them a drug class that is likely to find favour among clinicians and patients alike, although this may be tempered somewhat by their relatively high acquisition cost. So far, whether any advantages may be attributed to any one member of the class is still unclear, due to the lack of comparative studies within the class.

Key words : angiotensin II, antagonist, ACEIs, antihypertensive

บทนำ

ความเป็นมาของการพัฒนาากลุ่ม Angiotensin II Antagonists

Renin angiotensin aldosterone (RAA) system เป็นระบบที่สำคัญในการควบคุมการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด และเป็นเป้าหมายของการพัฒนาใหม่ๆ ที่นำมาใช้ในการรักษาโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด การทำงานของระบบ RAA จะเพิ่มขึ้นเมื่อความดันโลหิตลดลงถึงระดับหนึ่ง เนื่องจากร่างกายจะมีการปรับตัวโดยกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกและไต ทำให้เกิดการหลั่ง renin จาก juxtaglomerular cell ซึ่งเซลล์ชนิดนี้อยู่ที่ผนังของ afferent arteriole ที่กลอเมอรูลัส การกระตุ้นระบบประสาทซิมพาเทติกเกิดขึ้นเพื่อตอบสนองต่อภาวะความดันโลหิตต่ำ ความเจ็บปวด และความเครียดที่เกิดขึ้น ส่วน renin ที่หลั่งสู่กระแสเลือดจะเปลี่ยน angiotensinogen เป็น angiotensin I (AI) และถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็น angiotensin II (AII) โดย angiotensin converting enzyme (ACE) หรือ kininase II นอกจากนี้ AI ยังอาจเปลี่ยนเป็น AII ได้โดย proteases เช่น chymase และ cathepsin G (รูปที่ 1) ในกระแสเลือด AII ถูกทำลายได้เร็วด้วย angiotensinases AII ซึ่งเป็นผลของระบบ RAA นี้เป็นสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว และมีผลต่อการควบคุมความดันเลือด angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) จึงเป็นยากลุ่มแรกซึ่งมีฤทธิ์เกี่ยวข้องกับระบบ RAA ที่ถูกพัฒนาเพื่อนำมาใช้

ในการรักษาโรคในทางคลินิกโดยเฉพาะภาวะความดันโลหิตสูงและหัวใจวาย^{1,2}

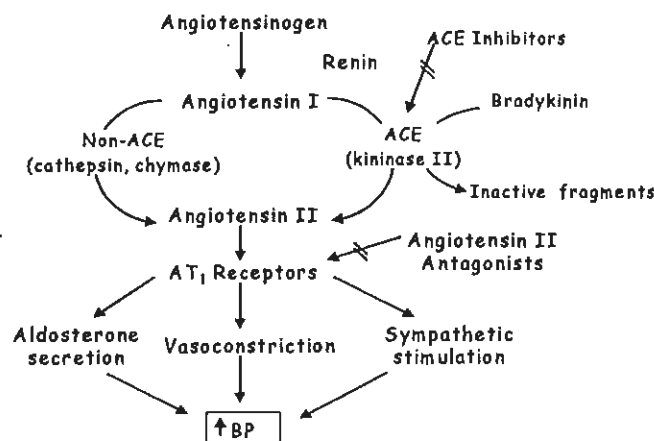
เนื่องจาก ACEI ออกฤทธิ์ยับยั้ง ACE ซึ่งโดยทฤษฎีจะลดการสร้าง A II ซึ่งเป็นสารที่นอกจากจะทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแล้ว ยังสนับสนุนการเกิด ventricular hypertrophy นอกจากนั้น ACEI ยังออกฤทธิ์ยับยั้งการทำลาย bradykinin ซึ่งเชื่อว่าเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับอาการไอแห้งๆ และการเกิด angioedema ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบจากการใช้ ACEI²

ดังนั้นในระยะต่อมาจึงได้มีความพยายามพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ RAA นี้โดยไม่เกี่ยวข้องกับ bradykinin ซึ่งควรจะเป็นการกำจัดอาการข้างเคียงของยาได้² โดยพยายามพัฒนายาที่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ angiotensin receptor ซึ่งในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันแล้วว่า receptor สำหรับ AII มีไม่น้อยกว่า 4 subtypes³ และมีอย่างน้อย 2 subtypes ที่เรียกว่า AT₁ และ AT₂ มีผลกับหลอดเลือดและหัวใจ โดยผลการตอบสนองต่อ AII ที่เคยทราบมาก่อนโดยมากเป็นผลจากการกระตุ้น AT₁ (พบมากที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และต่อมอะรีนัล) สำหรับ AT₂ มักพบในภาวะที่ผิดปกติและออกฤทธิ์ตรงกันข้ามกับ AT₁ การออกฤทธิ์ผ่าน AT₂ นั้นอาจจัดว่าเป็น protective mechanism อย่างหนึ่งของร่างกายในสภาวะที่มี AII สูงเกินไป³

การพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต้าน AII ที่ระดับ receptor จึงมุ่งเน้นไปที่ยาที่ออกฤทธิ์ต้าน AT₁ receptor ในระยะแรกมีการทดลองใช้สาร peptide ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ AT

receptor แต่ไม่สามารถนำมาใช้ทางคลินิกได้ในระยะยาว เนื่องจากไม่สามารถดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ ต่อมา Furukawa และพวกได้พัฒนาสูตรโครงสร้างและสังเคราะห์สารซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ imidazole ที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นฤทธิ์ของ angiotensin II ที่ทำให้เส้นเลือดหดตัวได้ และได้มีการพัฒนาสูตรโครงสร้างต่อมาเรื่อยๆ จนได้ losartan ซึ่ง

เป็นยาในกลุ่ม non-peptide ที่มีฤทธิ์จำเพาะต่อ AT_1 และมีการนำมาใช้ทางคลินิกเป็นครั้งแรก⁴ และปัจจุบันมียาที่ได้รับการพัฒนาและจัดอยู่ในกลุ่มนี้อีกหลายตัว แต่ละตัวมีความแตกต่างกันในแง่เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และอาจมีฤทธิ์เฉพาะตัวบางอย่างที่แตกต่างไปจากยาอื่นๆ ในกลุ่ม



รูปที่ 1 แสดงการออกฤทธิ์ของ angiotensin II antagonists (ACE = angiotensin-converting enzyme, BP = blood pressure)

Angiotensin II Antagonists

บทความนี้มีจุดมุ่งหมายที่จะรวบรวมและเปรียบเทียบข้อมูลทางเภสัชวิทยาที่สำคัญของ AII antagonists เพื่อให้ความสะดวกแก่แพทย์และเภสัชกร ตลอดจนผู้เกี่ยวข้องอื่นๆ ในการพิจารณาความเหมาะสมของยากลุ่มนี้ในสถานการณ์หรือกรณีต่างๆ ได้ ยาที่ออกฤทธิ์เลือกเฉพาะต่อ AT_1 -receptors ที่มีในประเทศไทยขณะนี้ มี 5 ตัว ได้แก่ candesartan, irbesartan, losartan, telmisartan และ valsartan (ดูรูปที่ 2)⁵

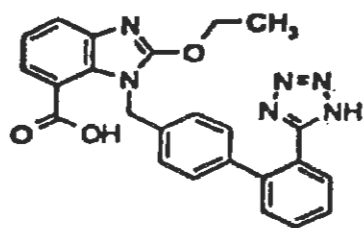
สำหรับ eprosartan นั้นมีใช้ในต่างประเทศ แต่ยังไม่ได้นำเข้ามาในประเทศไทย จึงไม่ขอกล่าวถึงในที่นี้

คุณสมบัติของตัวยาออกฤทธิ์⁵

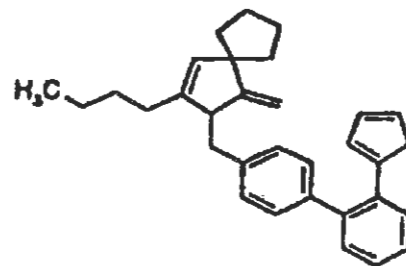
Candesartan ชนิดรับประทานจะอยู่ในรูป candesartan cilexetil ซึ่งเป็น prodrug ต้องถูกเปลี่ยนเป็น candesartan ก่อนจึงมีฤทธิ์จับกับ receptor. Losartan potassium เป็นรูปที่ active อยู่แล้ว และมี first-pass effect ซึ่งจะถูกเอนไซม์ cytochrome P_{450}

เปลี่ยนเป็น active carboxylic acid metabolite อีกที บางครั้งจึงอาจจัดเป็น active prodrug ด้วยสำหรับ irbesartan,

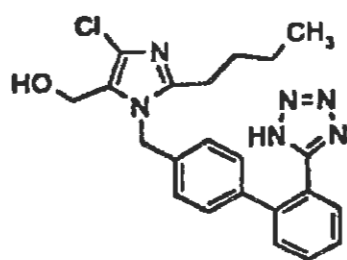
telmisartan และ valsartan เป็นรูปที่ active อยู่แล้ว



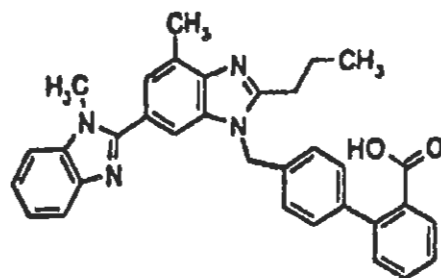
Candesartan



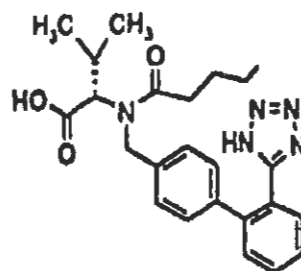
Irbesartan



Losartan



Telmisartan



Valsartan

รูปที่ 2 โครงสร้างของ angiotensin II antagonists

เภสัชจลนศาสตร์ (ตารางที่ 1)

1. การดูดซึม

Candesartan ถูกเปลี่ยนแปลงด้วย กระบวนการ hydrolysis ที่ลำไส้เล็กและที่ตับด้วยเอนไซม์ carboxylesterase Irbesartan มีค่า bioavailability มากที่สุด (60-80%) ส่วน candesartan, losartan (ทั้ง active prodrug และ active metabolite), telmisartan, valsartan มีค่า bioavailability 42% (ในคน) ประมาณ, 33%, 42-50%, 25% (10-35%) ตามลำดับ Telmisartan มีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เป็น non-linear pharmacokinetic ส่วนยาตัวอื่นมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์เป็น linear pharmacokinetic

อาหารมีผลทำให้การดูดซึมของ telmisartan และ valsartan ลดลง ในขณะที่ไม่มีผลต่อการดูดซึมของยาตัวอื่น

2. การกระจายตัวและการจับกับโปรตีนในพลาสมา

Candesartan กระจายตัวดี พบความเข้มข้นสูงสุดในลำไส้ เลือด กระเพาะอาหาร ตับ ปอด ต่อมใต้สมอง บริเวณที่พบความเข้มข้นต่ำคือสมอง มีค่าปริมาตรการกระจายตัวจำเพาะ (V_d) เป็น 0.13 L/kg จับกับโปรตีนสูงมาก คือประมาณ 99%

Irbesartan มีค่า V_d เป็น 53-93 L จับกับโปรตีนสูงประมาณ 90% (โดยส่วนใหญ่เป็นอัลบูมินและ α_1 -acid glycoprotein) การศึกษาในสัตว์พบว่ายาผ่าน blood-brain-barrier และรบกวนน้อย กับถูกขับออกทางน้ำนม

Losartan ทั้ง active prodrug และ active metabolite มี V_d เป็น 34 L และ 12 L ตามลำดับ จับกับโปรตีนสูง และเหลือส่วนของยาอิสระ 1.3% และ 0.2% ตามลำดับ การศึกษาในหนูพบว่ายาผ่าน blood-brain-barrier น้อย

Telmisartan มีค่า V_d เป็น 500 L แสดงว่ามีการจับกับเนื้อเยื่อมาก และจับกับโปรตีนสูงมากเช่นกัน คือมากกว่า 99.5% (ส่วนใหญ่เป็น α_1 -acid glycoprotein)

Valsartan มีค่า V_d น้อยคือ 17 L แสดงว่ายาไม่ค่อยมีการกระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ มากนัก และจับกับโปรตีนค่อนข้างสูง คือประมาณ 95% (ส่วนใหญ่เป็นอัลบูมิน)

3. การเปลี่ยนแปลง

Candesartan ถูกเปลี่ยนแปลงให้หมดฤทธิ์ที่ตับผ่าน CYP 2C9 และกระบวนการ glucuronide conjugation

Irbesartan ถูกเปลี่ยนแปลงให้หมดฤทธิ์ที่ตับผ่านกระบวนการ glucuronide conjugation เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งพบประมาณ 6% และผ่านกระบวนการ oxidation ด้วย CYP 2C9 เป็นส่วนน้อย

Losartan ถูกเปลี่ยนแปลงได้ active carboxylic acid metabolite ประมาณ 1-14% และ inactive metabolites อีกหลายชนิด ซึ่งการศึกษา in vitro พบว่า CYP 2C9 และ 3A4 มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงนี้

Telmisartan ถูกเปลี่ยนแปลงได้ inactive acylglucuronide ซึ่งพบประมาณ 11% เมื่อให้ยาครั้งเดียว Cytochrome P₄₅₀ ไม่มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงยา

Valsartan ถูกเปลี่ยนแปลงได้ inactive acylglucuronide ซึ่งพบประมาณ 9% โดยยังไม่ทราบว่าเอนไซม์ตัวใดมีบทบาทในการเปลี่ยนแปลง แต่เชื่อว่าไม่ใช่ Cytochrome P₄₅₀

4. การขับถ่าย

ยาทุกตัวถูกขับออกทางอุจจาระมากกว่าทางปัสสาวะ โดยมีปริมาณแตกต่างกันไปดังนี้

Candesartan : ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายในรูป candesartan ซึ่งเป็น active metabolite ของ prodrug สำหรับ inactive metabolite บางส่วนจะถูกขับทางน้ำดี และบางส่วนถูกดูดซึมกลับโดยกระบวนการ enterohepatic recirculation การศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 185 คน พบว่าทั้ง candesartan และ inactive metabolite ถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ เป็น 33% และ 68% ตามลำดับ ยาถูกกำจัดออกจากร่างกายมากกว่า 90% ภายใน 72 ชั่วโมง หลังรับประทาน

Irbesartan : ทั้ง active form และ inactive metabolite ถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระเป็น 20% และ 80% ตามลำดับ

Losartan : เมื่อให้ยาทางปากพบว่า ยาถูกขับทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง 4% และ active metabolite 6% เมื่อให้ ¹⁴C-labeled losartan ทางปากและหลอดเลือดดำ พบสาร radioactive ในอุจจาระเป็น 60% และ 50% ตามลำดับ

Telmisartan : พบว่ายาถูกขับออกทางอุจจาระในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงมากกว่า 97% และมีส่วนน้อยถูกขับออกทางปัสสาวะ (พบ radioactive telmisartan 0.91% เมื่อให้ทางหลอดเลือดดำ และ 0.49% เมื่อให้ทางปาก)

Valsartan : พบว่ายาทั้งในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงและ inactive metabolite ถูกขับทางปัสสาวะและอุจจาระเป็น 13% และ 83% ตามลำดับ โดยส่วนใหญ่อยู่ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง (ประมาณ 80%)

ตารางที่ 1 สรุปค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ angiotensin II antagonists 5 ตัว

ค่าเภสัชจลนศาสตร์	Candesartan	Irbesartan	Losartan	Telmisartan	Valsartan
Prodrug	Yes Candesartan cilexetil (inactive)	no	Yes Losartan potassium (active) E3174	no	no
Active metabolite	Candesartan	no	(10-40 times more potent)	no	no
Bioavailability (%)	~42	60-80	~33	42-50	10-35
Non-linear pk†	no	no	No	Yes	no
Food interaction	No effect	No effect	No clinical significance	~50 % decrease in AUC (no clinical significance)	6-20% decrease in bioavailability (no clinical significance)
Vd (L/kg or L)	0.13	53-93	34*,12**	500	17
Protein binding (%)	99	90	98.7*,99.8**	99.5	95
Inactive metabolized by	CYP 2C9	Conjugation	CYP 2C9,3A4	Conjugation	Conjugation
Excretion in feces (%)	Conjugation 68	CYP 2C9 80	60	>97	83

† = non-linear pharmacokinetic; * = for active prodrug; ** = for active metabolite (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 5 และ 7)

เภสัชพลศาสตร์

1. ความสามารถในการจับกับ receptor⁵⁻⁷ (ตารางที่ 2)

ยาส่วนใหญ่เป็น competitive antagonist (ยกเว้น candesartan ซึ่งเป็น non-competitive antagonist) โดยไม่มีฤทธิ์ agonist เลย ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ AT₁ receptors ด้วย binding affinity แตกต่างกัน ดังนี้

Candesartan : มี affinity ต่อ AT₁ receptors มากกว่า 10,000 เท่าของ AT₂ receptors จึงแยกตัวออกจาก AT₁ receptor ก่อนข้างเข้าเมื่อเทียบกับ losartan และ irbesartan การที่ candesartan จับกับ AT₁ receptors ได้แน่นกว่ายาอื่น อาจเกี่ยวข้องกับการจับที่ binding site บริเวณ transmembrane segment V ซึ่งทำให้ระดับ AII ที่เพิ่มขึ้นไม่สามารถเอาชนะหรือไล่ที่ยาที่ AT₁ receptor ได้

Irbesartan : มี affinity ต่อ AT₁ receptors เป็น 8,500 เท่าของ AT₂ receptors

Losartan : ทั้ง active prodrug และ active metabolite มี affinity ต่อ AT₁ receptors เป็น 1,000 เท่าของ AT₂ receptors โดย E3174 ซึ่งเป็น active metabolite จับกับ AT₁ receptors แบบ non-competitive และมีความแรงกว่า active prodrug 10-40 เท่า (เมื่อคิดเทียบตามน้ำหนัก) ดังนั้นฤทธิ์ส่วนมากของยาจะสัมพันธ์กับระดับ E3174 ในพลาสมามากกว่า active prodrug

Telmisartan : มี affinity ต่อ AT₁ receptors มากกว่า 3,000 เท่าของ AT₂ receptors

Valsartan : มี affinity ต่อ AT₁ receptors ประมาณ 20,000 เท่าของ AT₂ receptors โดยที่ inactive metabolite มี affinity ต่อ AT₁ receptors เพียง 1 ใน 200 ส่วนของ valsartan

2. ผลต่อระบบ RAA^{5,7}

ยาทุกตัวมีผลทำให้ระดับ renin และ AII เพิ่มขึ้นได้ เนื่องจากการยับยั้งที่ AT₁ receptors เท่ากับเป็นการขจัด negative feedback ต่อการหลั่ง renin ของ AII ซึ่งตามทฤษฎี AII ที่เพิ่มนี้ควรหันไปจับกับ AT₂ receptors แทน โดยที่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าจะส่งผลกระทบต่อทางคลินิกเพียงใด จึงกำลังมีการศึกษาติดตามผลดังกล่าวในระยะยาวอยู่⁸ แต่ AII ที่เพิ่มขึ้นจะไม่ทำให้ผลในการลดความดันเลือดของยาเสียไป ส่วนผลต่อ aldosterone พบว่าทำให้ระดับ aldosterone ลดลง โดยไม่ทำให้ระดับโปตัสเซียมและโซเดียมเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ ยกเว้น valsartan ซึ่งพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ valsartan เปรียบเทียบกับยาหลอก จะมีระดับโปตัสเซียมเพิ่มขึ้น 20% คิดเป็น 4.4% และ 2.9% ตามลำดับ

3. ผลในการป้องกัน end organ damage^{5,7}

3.1 ผลต่อหลอดเลือดและหัวใจ
เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า AII เป็นตัวการสำคัญในการเกิด hypertrophy และ hyperplasia ของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและหัวใจ ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิด atherosclerosis และ left ventricular hypertrophy ยากลุ่มนี้จึงมีบทบาทในการ

ชะลอหรือป้องกันการเกิดพยาธิสภาพดังกล่าวทั้งสองได้ ทั้งการลดขนาดหัวใจจะช่วยให้ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวคั่งมีอาการดีขึ้นได้ ซึ่งมีผลการวิจัยสนับสนุนบทบาทนี้จากหลายแห่ง นอกจากนี้ยาไม่มีผลทำให้ total cholesterol, fasting triglyceride และ fasting blood glucose เปลี่ยนแปลง สำหรับผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจตายและ stroke ยังไม่สามารถสรุปได้ชัดเจน

3.2 ผลต่อไต

พบว่า candesartan ทำให้เลือดไหลเวียนผ่านไต (RBF) เพิ่มขึ้น ช่วยลด proteinuria และชะลอการเสื่อมของไตในหนู ส่วนยาตัวอื่นในกลุ่มไม่ทำให้อัตราการกรองผ่านกลomerulus (GFR) filtration fraction และ RBF เปลี่ยนแปลง จากการศึกษาทางคลินิก พบว่าการใช้ losartan และ irbesartan ในผู้ป่วยเบาหวาน type II ที่มี diabetic nephropathy ร่วมด้วย ให้ผลดีในการชะลอ

การเสื่อมของไต โดยพบอาการข้างเคียงที่รุนแรงน้อย ได้แก่ การมีระดับครีเอตินินในซีรัมเพิ่มขึ้นที่ทันไต และ hyperkalemia (<2%)^{9,17}

4. ผลต่อกรดยูริกในซีรัม^{8,10-13}

พบว่า losartan ทำให้ระดับกรดยูริกลดลงเล็กน้อย (เฉลี่ย <0.4 มก./ดล. เมื่อใช้ระยะยาว) ส่วนยาตัวอื่นในกลุ่มไม่ทำให้ระดับกรดยูริกเปลี่ยนแปลง

การเพิ่มการขับกรดยูริกทางปัสสาวะของ losartan นับเป็นข้อดีเฉพาะตัวของยา ที่เมื่อใช้ร่วมกับยาขับปัสสาวะ (thiazides) หรือ cyclosporine จะช่วยลดผลข้างเคียงของยาทั้ง 2 ลงได้ กลไกการเพิ่มการขับกรดยูริกทางปัสสาวะของ losartan ยังไม่ทราบแน่ชัดนัก แต่การศึกษาเบื้องต้นพบว่า losartan ไม่เพิ่มการเกิด urate stone หรือ dihydrogen urate (ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงปฐมภูมิของ acute urate nephropathy)

ตารางที่ 2 Binding affinity ของ angiotensin II antagonists 5 ตัว

ยา	Affinity ratio of AT ₁ / AT ₂	Binding type
Candesartan	10,000 : 1	Non-competitive antagonist
Irbesartan	8,500 : 1	Competitive antagonist
Losartan	1,000 : 1	Competitive antagonist
Telmisartan	3,000 : 1	Competitive antagonist
Valsartan	20,000 : 1	Competitive antagonist

ผลข้างเคียง^{5,7,8,14-16}

1. ผลข้างเคียงที่พบส่วนใหญ่ไม่รุนแรงและเป็นชั่วคราว โดยไม่ขึ้นกับขนาดเพศ อายุ และเชื้อชาติ ทั้งยังมีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับที่พบในผู้ที่ได้รับยาหลอก ซึ่ง

พอสรุปได้ดังนี้

Candesartan : ผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยา (2.4%) คล้ายคลึงกับเมื่อได้รับยาหลอก (2.6%) ผลข้างเคียงที่พบมากกว่า 2% เมื่อเทียบกับยาหลอก ได้แก่ ปวดศีรษะ (10.4% vs 10.3%), ติดเชื้อที่ทาง

เดินหายใจส่วนบน (5.1% vs 3.5%), ปวดหลัง (3.2% vs 0.9%), มึนงง (2.5% vs 2.3%) นอกจากนี้อาจทำให้ระดับ SGPT เพิ่มขึ้นได้มากกว่ายาหลอก (1.3% vs 0.5%)

Irbesartan : ผลข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยาพบไม่บ่อยนัก และน้อยกว่าเมื่อได้รับยาหลอก ส่วนผลข้างเคียงที่พบบ่อยกว่ายาหลอกมีเช่น ปวดศีรษะ กล้ามเนื้อและกระดูกชอกช้า และหน้าแดง แต่อาการกล้ามเนื้อและกระดูกชอกช้า และหน้าแดง ยังไม่อาจสรุปได้ว่ามีสาเหตุมาจาก irbesartan โดยตรง

Losartan : ผลข้างเคียงที่พบว่ามีสาเหตุจาก losartan อย่างชัดเจน คือ อาการมึนงง (>1%) แต่ไม่ได้เป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยหยุดยา ผลข้างเคียงที่พบน้อยมากมีเช่น rash นอกจากนี้อาจพบ hyperkalemia (โปตัสเซียมในซีรัม >5.5 mEq/L) พบได้ 1.5% ซึ่งไม่จำเป็นต้องหยุดยา แต่ในผู้ที่ไตบกพร่อง โรคเบาหวาน หรือผู้ที่ได้รับ potassium sparing diuretics ร่วมด้วย อาจมีโอกาสเกิด hyperkalemia มากขึ้น ส่วนระดับ ALT เพิ่มขึ้นน้อย และกลับเป็นปกติได้เมื่อหยุดยา

Telmisartan : จากการศึกษาการใช้ในคนไข้รวม 3,445 ราย ผลข้างเคียงที่พบบ่อยกว่า 1% ได้แก่ หล่อตลอมอักเสบ นอนไม่หลับ ปวดข้อ กังวล ซึมเศร้า ใจสั่น ตะคริวที่ขา ผื่น โดยที่ยังไม่ทราบสาเหตุการเกิดที่แน่ชัด มีรายงานผู้ป่วย 1 ราย ที่มีอาการบวมที่ปลายมือและเท้า ค่าทางห้องปฏิบัติการไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญจากการศึกษาทางคลินิก

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ ฮีโมกลินลดลง กรดยูริกสูง ซึ่งทั้งสองภาวะนี้พบบ่อยกว่าการใช้ยาหลอก นอกจากนี้อาจพบระดับครีเอตินินเพิ่ม เอ็นไซม์ที่ตับเพิ่มได้น้อยกว่าหรือพอๆ กับการใช้ยาหลอก

Valsartan : ผลข้างเคียงที่พบบ่อย (> 2.5%) เทียบกับยาหลอก ได้แก่ ปวดศีรษะ (9.8% vs 13.5%), มึนงง (3.6% vs 3.5%), ติดเชื้อไวรัส (3.1% vs 1.9%), ติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน (2.5% vs 2.4%)

อาการข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยหยุดยา ได้แก่ ปวดศีรษะและมึนงง พบได้ 2.3% ในผู้ที่ได้รับ valsartan และ 2% ในผู้ที่ได้รับยาหลอก

นอกจากนี้อาจทำให้ค่าฮีโมโกลบินและ ฮีมาโตคริต ลดลงประมาณ 20% แต่พบในอัตราที่น้อยมาก, neutropenia พบได้ 1.9% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย valsartan และ 1.6% ในผู้ป่วยที่รักษาด้วย ACEI

2. อาการไอ มีการศึกษาทดลองเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม ACEI สรุปผลได้ดังนี้

Candesartan : พบว่าผู้ป่วยทนต่อ candesartan ได้ดีกว่า enalapril เนื่องจากพบอาการไอลดลงมาก

Irbesartan : พบว่าไม่ทำให้อุบัติการณ์ของการไอเพิ่มขึ้น โดยจากการศึกษาแบบ placebo controlled พบอาการไอในผู้ป่วยที่ได้รับ irbesartan และยาหลอกเป็น 2.8% และ 2.7% ตามลำดับ

Losartan : จากการศึกษาแบบ parallelgroup, doubleblind, randomized

controlled trials ซึ่งทำโดยการสุ่มผู้ป่วยที่เคยได้รับ ACEI และมีอาการไอมาก่อน แล้วเมื่อได้รับยาหลอกอาการไอหายไป มาศึกษาด้วย losartan 50 มก., lisinopril 20 มก. และยาหลอก หรือ thiazide 25 มก. พบอาการไอในผู้ป่วยที่ได้รับ losartan คล้ายคลึงกับในผู้ป่วยที่ได้รับ thiazide หรือ ยาหลอก

Telmisartan : อาการไอที่พบจาก placebocontrolled trials 6 การทดลอง มีค่าเช่นเดียวกับในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (1.6%)

Valsartan : เมื่อศึกษาโดยเปรียบเทียบกับ ACEI โดยมีหรือไม่มียาหลอก พบอาการไอในผู้ที่ได้รับ ACEI (7.9%) มากกว่าผู้ที่ได้รับ valsartan (2.6%) หรือยาหลอก (1.5%)

3. Angioedema (หน้า ริมฝีปาก ล้น และหรือ pharynx บวม) พบว่ามีรายงานไว้น้อยมากใน phase IV (post-marketing experience) ของการศึกษาทางคลินิก (<1%) แต่ก็ไม่ควรมองข้าม เพราะยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกิดจาก bradykinin เพียงสาเหตุเดียวหรือจากสาเหตุอื่นด้วย

4. ผลข้างเคียงอื่นที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ได้แก่

-Orthostatic hypotension พบว่ามีรายงานไว้น้อยมาก สำหรับ AII antagonists (valsartan <1%, irbesartan =0.4%) อย่างไรก็ตามต้องระวังในผู้ป่วยที่เสียเกลือและน้ำ เพราะอาจมีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นได้ในการให้ยาครั้งแรก (first-dose hypotension) ได้

-อัตราเต้นของหัวใจ ไม่พบว่ายาทำ

ให้อัตราเต้นของหัวใจเปลี่ยนแปลง นอกจากนี้ในบางครั้ง AII antagonist อาจทำให้ระดับเอนไซม์ของตับในเลือดเพิ่มขึ้นชั่วคราว ซึ่งพบบ่อยมากจาก losartan จึงทำให้ยานี้ถูกถอนจากตลาดไปแล้ว

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้⁸

1. ยาที่ต้องระวังและลดขนาดลง โดยเฉพาะในรายที่การทำงานของไตต้องพึ่งระบบ RAA มาก (เช่น ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวคั่งขั้นรุนแรง) ร่วมกับมีไตทำงานบกพร่อง ซึ่งได้แก่ candesartan, losartan, telmisartan, valsartan ส่วน irbesartan ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดในผู้ที่ไตทำงานบกพร่องเล็กน้อยถึงปานกลาง ยกเว้นผู้ป่วยมีภาวะเสียน้ำร่วมด้วย นอกจากนั้น losartan, telmisartan, valsartan ยังอาจทำให้ระดับครีเอตินินในซีรัม หรือ BUN สูงขึ้นได้ ในผู้ที่เป็น unilateral หรือ bilateral renal artery stenosis ซึ่งคล้ายกับ ACEI แต่จากการศึกษาการใช้ valsartan ในระยะสั้นๆ (4 วัน) ในผู้ป่วย 12 รายที่เป็น unilateral หรือ bilateral renal artery stenosis ไม่พบว่ามีการเพิ่มระดับครีเอตินินในซีรัม หรือ BUN เพิ่มขึ้น

2. ไม่ควรใช้ยาในผู้ที่ตั้งครรภ์ และต้องรีบบอกให้แพทย์ทราบถึงการตั้งครรภ์ก่อนการใช้ยา เพราะในสัตว์ทดลองพบว่ายา มีผลต่อตัวอ่อนในครรภ์ระยะไตรมาสแรก เช่นเดียวกับยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ RAA อื่นๆ

3. การให้โปตัสเซียมเสริมไม่ควรกระทำ ยกเว้นถ้าได้รับคำยืนยันจากแพทย์ผู้สั่งยา และเมื่อให้ร่วมกับ potassium sparing

diuretic ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง เพราะอาจทำให้เกิด hyperkalemia ในรายที่ไตไม่ดี หรือมีโรคหัวใจล้ม

4. การใช้ยาในเด็กยังไม่ได้รับการพิสูจน์ว่ามีความปลอดภัยเพียงพอ

5. ไม่ควรใช้ยาในผู้กำลังให้นมบุตร

6. ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังในผู้ที่ต้องใช้สมาธิในการขับรถ หรือทำงานกับเครื่องจักร

การได้รับยาเกินขนาด⁵

ข้อมูลของการได้รับยาเกินขนาดในคนมีค่อนข้างน้อย แต่อาการที่อาจจะพบมี เช่น ความดันเลือดต่ำ, tachycardia, bradycardia (จากการกระตุ้นประสาทเวกัส) ถ้าเกิดภาวะความดันเลือดต่ำ ต้องให้การรักษาตามอาการ ยาไม่ถูกกำจัดออกจากร่างกายด้วยวิธี hemodialysis

ปฏิกิริยากับยาอื่น⁵

1. ยาที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์

1.1 ยาที่ยับยั้ง CYP2C9 เช่น sulphenazole, nifedipine อาจมีผลลดการเปลี่ยนแปลงของ irbesartan, losartan

1.2 ยาที่ยับยั้ง CYP3A4 เช่น ketoconazole, troleandomycin, gestodene อาจมีผลยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ losartan ให้เป็น active metabolite โดยส่วนใหญ่เป็น การศึกษา in vitro และมีการศึกษาทางคลินิกพบว่า rifampicin ซึ่งเป็น enzyme inducer และ ketoconazole ซึ่งเป็น enzyme inhibitor มีผลต่อการเปลี่ยนแปลง losartan และ active metabolite อย่างมีนัยสำคัญ⁸

1.3 ยาที่ยับยั้ง CYP2C19 อาจมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ telmisartan

2. Digoxin

Telmisartan อาจทำให้ระดับ digoxin เพิ่มขึ้นได้ จากการศึกษาพบว่าเมื่อให้ telmisartan ร่วมกับ digoxin จะทำให้ความเข้มข้นของ digoxin ในพลาสมาที่ระดับสูงสุดและต่ำสุดเพิ่มขึ้น โดยเฉลี่ย 49% และ 20% ตามลำดับ ซึ่งเชื่อว่าเป็นเพราะยาทำให้ bioavailability ของ digoxin เพิ่มขึ้น⁸ ดังนั้นจึงแนะนำให้มีการวัดระดับ digoxin เมื่อได้รับ telmisartan ร่วมด้วย ส่วนยาตัวอื่นยังไม่พบว่ามีผลต่อระดับ digoxin ในพลาสมา

3. NSAIDs

อาจรบกวนฤทธิ์ของ AII antagonists โดยทำให้การขับโซเดียมที่ไตและฤทธิ์ลดความดันเลือดลดลง เช่นเดียวกับที่มีผลต่อ ACEI และยาขับปัสสาวะ¹⁴

จนถึงขณะนี้ยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับปฏิกิริยาระหว่าง AII antagonists กับยาอื่นที่ใช้ในผู้ป่วยความดันเลือดสูง¹⁴

ผลของอายุ เพศ และเชื้อชาติต่อประสิทธิภาพของยา⁵

1. อายุ

ยังไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยากลุ่มนี้ในคนที่มีอายุน้อยกว่า 18 ปี แต่ในผู้สูงอายุ พบว่าเภสัชจลนศาสตร์ของ candesartan, irbesartan, losartan มีความแตกต่างจากในคนหนุ่มสาว แต่ไม่ทำให้ต้องปรับขนาดยา ยกเว้น valsartan ซึ่งจะมีค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้น 35% ในผู้สูงอายุ

2. เพศ

ระดับยาในพลาสมาของเพศหญิงจะสูงกว่าเพศชาย ยกเว้น candesartan และ valsartan ซึ่งระดับยาในทั้ง 2 เพศไม่แตกต่างกัน

3. เชื้อชาติ

irbesartan พบว่าคนที่มีสุขภาพแข็งแรงจะมีค่า AUC มากกว่าคนผิวดำ คิดเป็น 25%

Losartan ไม่พบความแตกต่างของค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ในชาวผิวดำและชาวผิวขาว

Telmisartan, valsartan ยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบในเรื่องนี้

แต่โดยรวมแล้ว อายุ เพศ และเชื้อชาติ ไม่เปลี่ยนแปลงฤทธิ์ลดความดันเลือดของยา ยกเว้น irbesartan, losartan ซึ่งมีฤทธิ์ลดความดันเลือดลดลงเล็กน้อยในคนผิวดำ (ซึ่งเป็นเชื้อชาติที่มีระดับ renin ต่ำ)

ขนาดและวิธีการใช้

ในการรักษาความดันเลือดสูง แนะนำให้รับประทานยวันละครั้ง ในช่วงขนาดที่แตกต่างกัน ดังนี้

1. Candesartan (Blopess[®]) ใช้ขนาด 8-16 มก./วัน
2. Irbesartan (Aprovel[®]) ใช้ขนาด 150-300 มก./วัน
3. Losartan (Cozaar[®]) ใช้ขนาด 50 มก./วัน
4. Telmisartan (Micardis[®]) ใช้ขนาด 20-80 มก./วัน

5. Valsartan (Diovan[®]) ใช้ขนาด 80 มก./วัน

ถ้าเพิ่มยาจนถึงขนาดสูงสุดตามที่แนะนำแล้วความดันเลือดยังลดลงไม่เป็นที่พอใจ ให้ใช้ร่วมกับ thiazides แต่กรณีที่ได้รับผู้ป่วยเคยได้รับ thiazides มาก่อนจะต้องลดขนาด AII antagonist ลงเมื่อจะเปลี่ยนจาก thiazides มาเป็น AII antagonist หรือใช้ร่วมกับ AII antagonist นอกจากนี้ยังให้ร่วมกับยาลดความดันเลือดกลุ่มอื่นๆ ได้เช่นกัน

สรุป

AII antagonists มีประสิทธิภาพในการลดความดันเลือดได้พอๆ กับยาลดความดันเลือดชนิดอื่นที่มีใช้อยู่ โดยอาจใช้เป็นยาเดี่ยวหรือใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น ยาขับปัสสาวะ, beta-blockers, ยาด้านแคลเซียม ผู้ป่วยและอาสาสมัครที่ทดลองใช้ยากลุ่มนี้สามารถทนต่อยาได้ดี ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลายอย่างพบได้พอๆ กับการใช้ยาหลอก ได้แก่ ปวดศีรษะ มึนงง ปวดกล้ามเนื้อ เป็นต้น ส่วนอาการไอและ angioedema เกิดได้น้อยกว่าจาก ACEI

การใช้ยาเพียงวันละครั้งอาจทำให้ AII antagonists เป็นที่พอใจของผู้ป่วยและแพทย์ แต่ยังมีข้อจำกัดในด้านราคา ซึ่งยังแพงกว่ายาลดความดันเลือดตัวอื่นอยู่⁸

ยาที่มีประโยชน์ในการรักษาโรคความดันเลือดสูงที่มีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น โรคไต เพราะยาช่วยผลการทำหน้าที่ของไตคล้าย ACEI, โรคเบาหวาน เช่น candesartan, valsartan ช่วยทำให้เนื้อเยื่อมีความไวต่อ

อินซูลิน, โรคหลอดเลือดแข็งตัว, โรคหัวใจล้มเหลวคั่ง นอกจากนี้ยาบางตัวเช่น losartan ยังเพิ่มการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ จึงช่วยลดผลข้างเคียงของยาขับปัสสาวะ (thiazides) หรือ cyclosporine ดังได้กล่าวแล้ว เป็นต้น

ยากลุ่มนี้ยังอาจใช้เป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคหัวใจล้ม โรคการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติจากกล้ามเนื้อหัวใจตาย และ diabetic nephropathy ในกรณีที่ผู้ป่วยทนต่อผลข้างเคียงของ ACEI ไม่ได้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้ AII antagonist ร่วมกับ ACEI ในการรักษาโรค

หัวใจล้ม ซึ่งพบว่าได้ผลดีกว่าการใช้ยาแต่ละตัวตามลำพัง⁷

ยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น inactive metabolite โดย isozyme ของ cytochrome P₄₅₀ เช่น candesartan, ibesartan, losartan อาจต้องระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าว

การศึกษาพิษของยาต่อตัวอ่อนในครรภ์ของสัตว์ทดลอง บ่งชี้ถึงอันตรายที่รุนแรงต่อการพัฒนาของตัวอ่อน จึงไม่ควรใช้ในหญิงที่ตั้งครรภ์โดยเฉพาะในไตรมาสแรก

เอกสารอ้างอิง

1. Jackson EK, Garrison JC. Renin and angiotensin. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG, eds. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996: 733-58.
2. Steinberg JS. Angiotensin II receptor antagonists: mechanisms and therapeutic utility. Hosp Pharm 1998; 33:53-65.
3. Kramer EA, Harding JW, Wright JW, Angiotensin II-IV - induced changes in cerebral blood flow. Roles of AT₁, AT₂ and AT₄ receptor subtypes. Regul Pept 1997; 68:131-8.
4. Kinugawa K, Kohmoto O, Serizawa T, et al. CV- 11974: A nonpeptide angiotensin II type I receptor antagonist. Cardiovasc Drug Rev 1997;15:59-74.
5. Physicians' Desk Reference 2001, 55th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company, Inc., 2001:
6. Dzielak DJ. Comparative pharmacology of the angiotensin II receptor antagonists. Exp Opin Invest Drugs 1998; 7:741-51.
7. Rogers JE, Patterson JH : AII- receptor blockers: clinical relevance and therapeutic role. Am J Health-Syst Pharm 2001; 58(8) : 671-83.
8. AII receptor antagonists : well tolerated and effective antihypertensive. In: Drug & Their Perspect 2001; 17(7) : 9-12.
9. Jones SC. Diabetes, the heart, and the kidney. The 61st Scientific Session of the American Diabetes Association Day. 3- June 24, 2001.
10. Soffer BA, Wright JT Jr, Pratt JH, et al. Effects of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. Hypertension 1995; 26:112-7.
11. Minghelli G, Seydoux C, Goy JJ, et al. Uricosuric effect of the angiotensin II receptor antagonist, losartan. in heart transplant recipients. Transplantation. 1998; 66:268-71.
12. Ward HJ. Uric acid as an independent risk factor in the treatment of hypertension. Lancet 1998; 352:670-1.
13. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. Am J Kidney Dis 1999; 33:225-34.
14. Mazzolai L, Burnier M. Comparative safety and tolerability of angiotensin II

- receptor antagonists. *Drug Safety* 1999; 21 (1): 23-33.
15. Lacourcie're Y, Brunner HR, Irwing R, et al. Effects of modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system on cough. *J Hypertens* 1994; 12: 1387-93.
16. Benz J, Oshrain C, Henry D, et al. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 101-7.
17. Toto R, Shultz P, Raji L, et al. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. *Hypertension* 1998; 31: 684-91.

NEW DRUGS

DIACEREIN : A NEW CLASS OF ANTI-OSTEOARTHRITIC DRUGS

Nongluck Sookvanichsilp

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

ABSTRACT

Osteoarthritis, an articular cartilage degenerative disease, is the most common form of joint diseases. The overall disease prevalence increases with age. The pathophysiology of the cartilage degeneration is complex and multifactorial. Cytokines such as interleukins and tumor necrosis factors, inflammatory mediators such as prostaglandins and nitric oxide, and metalloproteinases greatly contribute to it. Pharmacologic therapy mainly includes simple analgesics and NSAIDs. New therapies which may prevent further joint progression are being developed. Diacerein is a slow-acting, symptom-modifying, anti-osteoarthritic drug. It inhibits the production and activity of cytokines, especially interleukin-1 which is the well-known inflammatory cytokine, and also stimulates the production of TGF- β . This drug is effective in relieving symptoms in osteoarthritis patients with a good gastric safety profile. It is given orally as 50 mg twice daily. Diacerein is entirely converted into rhein, the active metabolite, before reaching the systemic circulation. Both *in vitro* and *in vivo* studies suggest that this drug may have disease-modifying effects.

Key words : diacerein, osteoarthritis, cytokines

บทนำ

Diacerein เป็นยาใหม่ในกลุ่ม slow-acting, symptom-modifying, anti-osteoarthritic drug ที่นำมาใช้รักษาโรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) และโรคอื่นที่เกี่ยวข้องกับการเสื่อมของข้อต่อกระดูก ช่วยทุเลาอาการในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจากยาบรรเทาอาการอักเสบที่ไม่ใช่สเตอรอยด์ (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAIDs) และอาจจัดยานี้เป็น disease-modifying drug ที่ช่วยชะลอหรือหยุดการรุดหน้าของโรคข้อเสื่อม

โรคข้อเสื่อม (Osteoarthritis)

โรคข้อเสื่อมหรือโรคข้อต่อเสื่อม (osteoarthritis หรือ degenerative joint disease หรือ degenerative arthritis) เป็นโรคที่เกี่ยวกับข้อที่พบได้บ่อยที่สุดและเป็นสาเหตุของความพิการได้มากในคนสูงอายุ พบโรคนี้ได้บ่อยขึ้นเมื่ออายุมากขึ้น สาเหตุมีมากมายแต่ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด อย่างไรก็ตามโรคนี้มีความผิดปกติเกี่ยวกับเมตาบอลิซึมของข้อต่อ โดยมีการทำลายของกระดูกอ่อนมากกว่าการสร้าง อาการสำคัญที่เกิดขึ้นคือปวดข้อ การอักเสบเกิดได้เช่นกันแต่มีระดับความรุนแรงน้อยกว่าที่พบในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) อย่างมาก การอักเสบเป็นผลตามมาจากการที่มีการทำลายกระดูกอ่อนแล้วก่อให้เกิดปัจจัยที่ไปกระตุ้นกระบวนการอักเสบขึ้นในน้ำไขข้อ (synovial fluid) พบว่าในข้อ

ที่เสื่อมจะมีการสร้าง cytokines และสารสื่อชนิดต่างๆ ที่เกี่ยวกับการอักเสบขึ้นมาเป็นปริมาณมาก^{1,2}

Cytokines และสารสื่อ (mediators) ที่เกี่ยวข้องในโรคข้อเสื่อม^{1,3-5}

กระดูกอ่อน (cartilage) เป็นเนื้อเยื่อที่ไม่มีเลือดไปเลี้ยง ประกอบด้วยเซลล์กระดูกอ่อน (chondrocytes) ฝังตัวอยู่ใน matrix (extracellular matrix) ที่ประกอบด้วยสารโมเลกุลใหญ่ที่สำคัญ 2 ชนิด คือ collagens และ proteoglycans เซลล์กระดูกอ่อนไม่ได้ยึดติดกันดังเช่นเซลล์อื่น การติดต่อระหว่างเซลล์จึงต้องอาศัย extracellular matrix การที่จะคงรูปร่างของกระดูกอ่อนจะต้องมีความสมดุลระหว่างกระบวนการสร้าง (anabolism) และกระบวนการทำลาย (catabolism) ของกระดูกอ่อน กระบวนการทั้งสองนี้ถูกควบคุมโดย growth factors ต่างๆ (เช่น insulin-like growth factor-1 หรือ IGF-1, transforming growth factor- β หรือ TGF- β) และ cytokines ซึ่ง growth factors เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างโดยมีฤทธิ์กระตุ้นการเจริญของเซลล์กระดูกอ่อน การสร้าง collagens และ proteoglycans ส่วน cytokines เกี่ยวข้องกับกระบวนการทำลายกระดูกอ่อน ในข้อที่เสื่อมมีการสร้าง cytokines และสารสื่อชนิดต่างๆ ที่เกี่ยวกับการอักเสบขึ้นเป็นปริมาณมาก เช่น interleukins ชนิดต่างๆ (IL-1, IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), prostaglandins, ไนตริกออกไซด์ และเอนไซม์พวก matrix metalloproteinases

(MMPs) เช่น collagenase, gelatinase และ stromelysin โดย cytokines ชนิด IL-1 (โดยเฉพาะ IL-1 β) และ TNF- α มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบและการทำลายกระดูกอ่อน เซลล์หลายชนิดที่พบรอบข้อสามารถสร้าง IL-1 β ได้ เช่น macrophages, เซลล์บุรอบข้อและเซลล์กระดูกอ่อน MMPs มีบทบาทในการย่อยทำลาย extracellular matrix แต่ฤทธิ์ของ MMPs ถูกยับยั้งได้ด้วย tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP) ที่สร้างโดยเซลล์กระดูกอ่อน ส่วนไนตริกออกไซด์จะยับยั้งการสร้าง proteoglycans และยังเกี่ยวข้องกับ apoptosis ของเซลล์กระดูกอ่อน เพิ่มฤทธิ์ MMP และลดการสร้าง IL-1 receptor antagonist และยังอาจชักนำให้เกิด arthritic lesions ได้ ปัจจัยต่างๆ ที่กล่าวมานี้มีบทบาทร่วมกันในการทำให้เกิดโรคข้อเสื่อม

ความสัมพันธ์ระหว่าง IL-1 β , MMPs และไนตริกออกไซด์^{1,6-8}

IL-1 β สร้างขึ้นในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive precursor) ต้องอาศัยเอนไซม์ protease คือ IL-1 converting enzyme (ICE) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า caspase-1 ช่วยให้อยู่ในรูปที่มีฤทธิ์ ซึ่งเอนไซม์ชนิดนี้ย่อย IL-18 ได้เช่นกัน ICE เป็น endopeptidase อยู่ภายในเซลล์ สร้างมาในรูป proenzyme และเกิด autoproteolysis ได้เป็น ICE ที่มีฤทธิ์ มีลักษณะเป็น heterodimer ประกอบด้วย 2 subunits (20 kDa และ 10 kDa) ที่มีความจำเป็นสำหรับการแสดงฤทธิ์ เอนไซม์นี้สร้างโดยเยื่อข้อ

และกระดูกอ่อนที่ข้อ พบเอนไซม์นี้มากขึ้นในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม หากยับยั้งเอนไซม์นี้ได้จะขัดขวางการสร้าง IL-1 β และ IL-18 ได้เช่นกัน จากการศึกษาทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองพบว่า IL-1 β ออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง MMPs และ inducible nitric oxide synthase (iNOS) ทำให้เพิ่มการสร้างไนตริกออกไซด์ สิ่งเหล่านี้ทำให้มีการทำลายกระดูกอ่อน นอกจากนี้ IL-1 β ยังยับยั้งกระบวนการสร้างเซลล์กระดูกอ่อนด้วย

ยาที่ใช้รักษาโรคข้อเสื่อม^{2,9,10}

ในการรักษาโรคข้อเสื่อมนั้น ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวมากควรลดน้ำหนักลง การออกกำลังกายที่พอเหมาะจะทำให้กล้ามเนื้อแข็งแรงและช่วยพยุงกระดูก งดการออกกำลังกายชนิดที่ทำให้ข้อต้องรับน้ำหนักมาก อาจจำเป็นต้องใช้ไม้เท้าช่วยรับน้ำหนัก สำหรับยาที่ใช้รักษาโรคข้อเสื่อมอาจแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ดังนี้

1. ยาที่รักษาตามอาการ แบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อย คือ

1.1 ยาบรรเทาปวด (analgesics) และยาบรรเทาการอักเสบกลุ่ม NSAIDs (ซึ่งมีฤทธิ์บรรเทาปวดด้วย) ยาบรรเทาปวดที่ใช้กันมาก ได้แก่ paracetamol ส่วนยากลุ่ม NSAIDs มีใช้ทั้งชนิดที่เป็น cyclooxygenase (COX) nonspecific inhibitors เช่น ibuprofen, diclofenac, naproxen indomethacin, piroxicam เป็นต้น (สำหรับ ibuprofen และ diclofenac บางคนจัดยาไว้ในกลุ่มที่เลือกเฉพาะต่อ COX-2) ซึ่งยาเหล่านี้มีฤทธิ์ข้างเคียงที่สำคัญคือระคายเคือง

ต่อทางเดินอาหาร, ชนิด COX-2 selective (preferential) inhibitors เช่น nimesulide, nabumetone, meloxicam, etodolac และ ชนิด COX-2 specific inhibitors เช่น celecoxib และ rofecoxib พวกที่ออกฤทธิ์เลือกเฉพาะต่อ COX-2 หรือพวกที่มีฤทธิ์เจาะจงในการยับยั้งเฉพาะ COX-2 จะทำให้ระคายเคืองทางเดินอาหารน้อยหรือไม่ระคายเคืองเลย

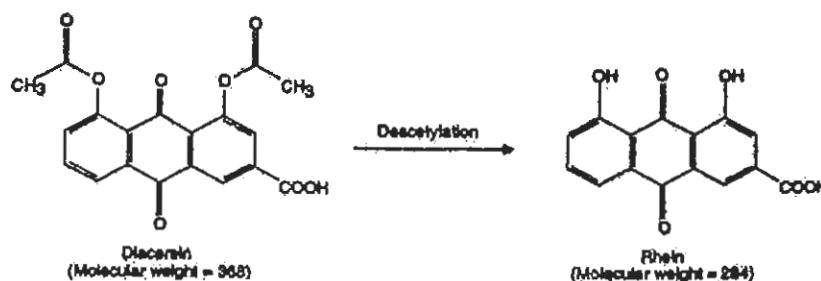
1.2 Slow-acting, symptom-modifying, anti-osteoarthritic drugs ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์อย่างช้าๆ และช่วยบรรเทาอาการปวดและอักเสบของโรคข้อเสื่อมได้ แต่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างจาก NSAIDs และไม่ระคายเคืองทางเดินอาหาร เช่น diacerein, chondroitin sulfate, hyaluronic acid

2. ยาที่ช่วยชะลอหรือหยุดการรุดหน้าของโรค (disease modifying-anti-osteoarthritic drugs หรือ structure-modifying-anti-osteoarthritic drugs) ได้แก่ ยาที่ออกฤทธิ์ช่วยปกป้องเซลล์กระดูกอ่อนไม่ให้ถูกทำลายและช่วยซ่อมแซมกระดูกอ่อนส่วนที่ถูกทำลายไป ซึ่งจากผลการศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์

ทดลองอาจจัด diacerein เป็น disease modifying-anti-osteoarthritic drug ด้วย

Diacerein

Diacerein หรือ diacetylrhein (1,8-diacetoxy-9,10-dioxo-dihydroanthracene-3-carboxylic acid หรือ 4,5-bis(acetyloxy)-9,10-dihydro-9,10-dioxo-2-anthracene carboxylic acid) (รูปที่ 1) เป็นยาที่ใช้ในระยะยาวเพื่อรักษาโรคข้อเสื่อม ขนาดรับประทานตามปกติคือ ครั้งละ 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้งพร้อมอาหาร ยานี้มีฤทธิ์ทำให้ถ่ายเหลว ดังนั้นเพื่อลดอาการข้างเคียงดังกล่าวในระยะเริ่มต้นจึงให้รับประทานในขนาดครั้งละ 50 มิลลิกรัมเพียงวันละ 1 ครั้งพร้อมอาหารมื้อหลักเป็นระยะเวลาประมาณ 4 สัปดาห์ การรับประทานพร้อมอาหารยังช่วยเพิ่มการดูดซึมยาได้ (ดูหัวข้อเภสัชจลนศาสตร์) จากนั้นจึงเพิ่มเป็นรับประทานวันละ 2 ครั้งพร้อมอาหาร เป็นระยะเวลาติดต่อกันนานไม่น้อยกว่า 6 เดือน อาจใช้ร่วมกับ NSAIDs ได้ โดยเฉพาะช่วงต้นของการรักษาซึ่งยังไม่เห็นผลการรักษาของ diacerein



รูปที่ 1 โครงสร้าง diacerein และ rhein

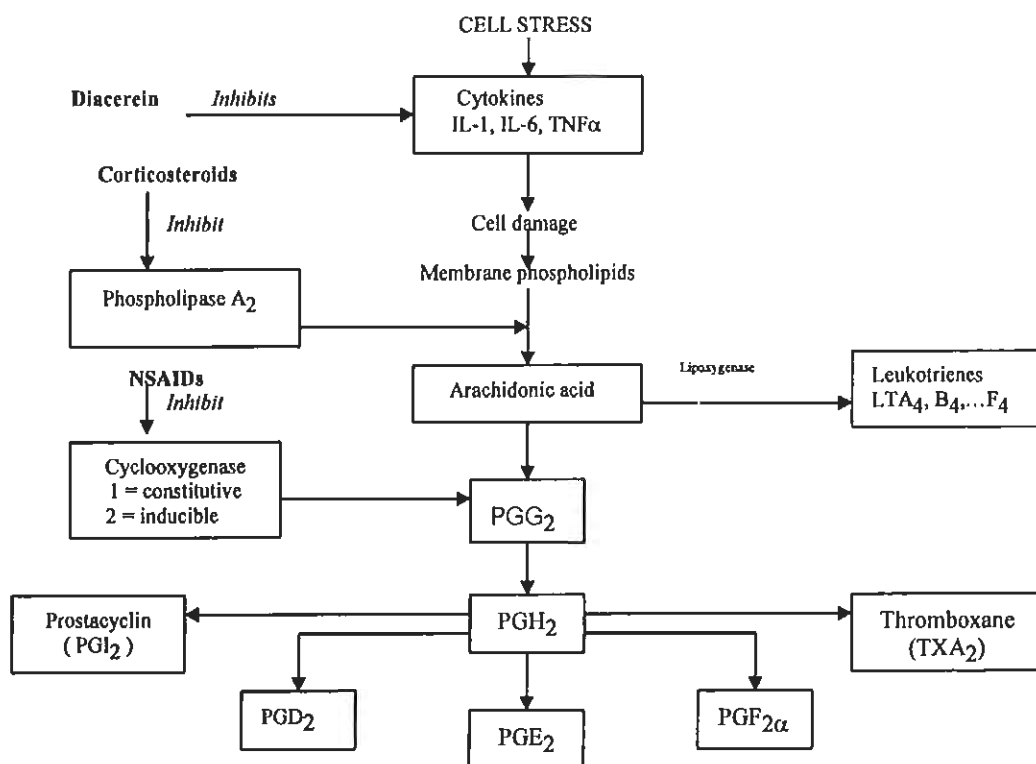
ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์

Diacerein มีฤทธิ์บรรเทาอาการของโรคข้อเสื่อม ช่วยปกป้องกระดูกอ่อนและช่วยกระตุ้นการสร้างกระดูกอ่อน (รายละเอียดจะกล่าวต่อไป) สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ที่อาจนำมาใช้อธิบายได้มีดังนี้

กลไกการออกฤทธิ์^{11,12}

ดังได้กล่าวข้างต้นแล้วว่า cytokines และสารสื่อหลายชนิดมีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคข้อเสื่อม โดย cytokines มีฤทธิ์กระตุ้นให้เกิดการหลั่ง prostaglandins และสารอื่นในกระบวนการเมตาบอลิซึมของ arachidonic acid ได้ ยา diacerein ออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของ cytokines ชนิดต่างๆ (เช่น IL-1, IL-6 และ TNF- α) โดยเฉพาะฤทธิ์ต่อ IL-1 ซึ่งการออกฤทธิ์ของยานี้อยู่ในชั้น

ก่อนการออกฤทธิ์ของ corticosteroids และ NSAIDs (รูปที่ 2) โดยเชื่อว่า diacerein ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างและลดรีเซปเตอร์ของ cytokines (โดยเฉพาะ IL-1) ยับยั้งฤทธิ์ของ MMPs และยับยั้งการปลุกฤทธิ์ของเอนไซม์ iNOS จึงลดการสร้างไนตริกออกไซด์ด้วย สิ่งเหล่านี้เป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ diacerein ในด้านยับยั้งการทำลายกระดูกอ่อน นอกจากนี้ยานี้ยังช่วยในกระบวนการเสริมสร้างกระดูกอ่อน โดยกระตุ้นการสร้าง TGF- β , collagen II, proteoglycan, hyaluronic acid เป็นต้น การออกฤทธิ์ของ diacerein จึงต่างจาก corticosteroids ซึ่งยับยั้งเอนไซม์ phospholipase A₂ และต่างจาก NSAIDs ซึ่งยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (COX)



รูปที่ 2 เมตาบอลิซึมของ arachidonic acid และการออกฤทธิ์ของ diacerein

ฤทธิ์บรรเทาปวดและลดการอักเสบ

Diacerein มีฤทธิ์บรรเทาอาการปวดและการอักเสบในผู้ป่วยโรคข้อกระดูกเสื่อม (ดูหัวข้อผลการศึกษาทางคลินิก) สำหรับการศึกษาโดยใช้โมเดลของโรคข้อเสื่อมในสัตว์ทดลองเท่าที่พบข้อมูลนั้น ส่วนใหญ่เป็นการดูผลของยาต่อการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับกระดูกอ่อน ตลอดจนการศึกษาเพื่อหากลไกที่นำไปออกฤทธิ์ในการทำให้กระดูกอ่อนในโมเดลของโรคข้อเสื่อมต่าง ๆ ดีขึ้น

ฤทธิ์ปกป้องกระดูกอ่อน

จากการศึกษาต่างๆ พบว่า diacerein ลดฤทธิ์ของ IL (ทำให้เกิด down regulation) ที่มีต่อกระดูกอ่อนที่ได้มาจากผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม¹³ Diacerein ช่วยป้องกันการสูญเสีย glycosaminoglycan เมื่อศึกษาโดยใช้โมเดล granuloma-induced cartilage breakdown ในหนูถีบจักร¹⁴ rhein ซึ่งเป็น active metabolite ของ diacerein มีฤทธิ์ลดการทำลาย proteoglycans เมื่อศึกษาโดยใช้การเพาะเลี้ยงเซลล์กระดูกอ่อนที่ได้จากข้อกระดูกของกระต่ายและเหนี่ยวนำการทำลาย proteoglycans ด้วย IL-1 α โดยยาอาจไปการลดฤทธิ์ของ MMPs¹⁵ Diacerein ยังมีฤทธิ์ช่วยปกป้องข้อเมื่อศึกษาในหนูถีบจักรสายพันธุ์ที่เกิดข้ออักเสบเองได้¹⁶

ฤทธิ์กระตุ้นการสร้างกระดูกอ่อน

จากการศึกษาโดยใช้ osteoarthritic model ในสุนัข พบว่า diacerein ช่วยลดความรุนแรงของข้อกระดูกเสื่อมและช่วยเปลี่ยนแปลงรูปร่างลักษณะกระดูกอ่อนไปในทางที่ดีขึ้น¹⁷ ผลดีดังกล่าวอาจเกิดจากยา

นี้เพิ่ม expression ของ TGF- β ทำให้เกิดการกระตุ้นการสร้างกระดูกอ่อน ดังเช่นผลการศึกษาที่ใช้เซลล์เพาะเลี้ยงที่ได้จากเซลล์กระดูกอ่อนที่ข้อต่อกระดูกของวัว และพบว่า diacerein เพิ่ม expression ของ TGF β_1 และ TGF β_2 ^{3,18} การที่ diacerein ช่วยส่งเสริมกระบวนการสร้างกระดูกอ่อนได้ จึงอาจช่วยชะลอการรุดหน้าของโรคได้

ฤทธิ์อื่น

ที่ทางเดินอาหาร rhein ซึ่งเป็น active metabolite ของ diacerein ออกฤทธิ์เร่ง transit time ทำให้ลดการดูดซึมน้ำและเกลือแร่บางชนิด^{19,20}

ผลการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม

Diacerein ให้ผลดีในการบรรเทาอาการของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม ยานี้ต้องใช้เป็นเวลานานกว่าจะเริ่มเห็นผล คือต้องใช้นาน 2-4 สัปดาห์ และยาจะให้ผลการรักษาอย่างเห็นได้ชัดเมื่อใช้นาน 4-6 สัปดาห์ เมื่อหยุดใช้ฤทธิ์ยาจะยังคงอยู่ต่อไปอีกประมาณ 2 เดือน (มี carry-over effect) ในช่วงแรกของการรักษา คือช่วง 2-4 เดือนแรก อาจใช้ยาแก้ปวดหรือ NSAIDs ร่วมด้วย ตัวอย่างการศึกษาทางคลินิก เช่น

ผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อม Pelletier และคณะ²¹ ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคข้อเข่าเสื่อมจำนวน 484 คน ศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo controlled, parallel study แบ่งผู้ป่วยเป็น 4 กลุ่ม เพื่อให้ยา diacerein รับประทาน 3 ขนาด คือวันละ 50 มิลลิกรัม (n=126

คน), 100 มิลลิกรัม (n=111 คน) และ 150 มิลลิกรัม (n=122 คน) โดยแบ่งให้ยาวันละ 2 ครั้ง เปรียบเทียบกับยาหลอก (n=125) ศึกษาาน 16 สัปดาห์ ประเมินผลโดยดูฤทธิ์บรรเทาปวดขณะมีการเคลื่อนที่โดยใช้เครื่องมือวัดต่างๆ เช่น VAS (visual analog scale), WOMAC (the Western Ontario and McMaster Universities OA Index) เป็นต้น พบว่ายาทั้ง 3 ขนาดให้ผลดีกว่ายาหลอก แต่ขนาดยาวันละ 100 มิลลิกรัมให้ผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อคำนวณขนาดยาโดยประเมินจาก VAS พบว่าขนาดที่เหมาะสมที่สุดในการลดอาการปวด คือขนาดวันละ 90 มิลลิกรัม การใช้ในขนาดสูงคือวันละ 150 มิลลิกรัมพบอาการไม่พึงประสงค์ได้มากกว่าขนาดต่ำ ดังนั้นจากผลการศึกษาเมื่อประเมินทั้งประสิทธิผลและอาการไม่พึงประสงค์แล้ว ขนาดที่เหมาะสมในการใช้ คือ รับประทานครั้งละ 50 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเสื่อม Nguyen และคณะ²² ศึกษาในผู้ป่วยที่มีข้ออักเสบเสื่อมจำนวน 288 คน เพื่อเปรียบเทียบฤทธิ์ของ diacerein กับยาหลอก โดยใช้ diacerein ชนิดเดี่ยว หรือใช้ร่วมกับ tenoxicam ทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled, 2x2 factorial design study เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์ โดยแบ่งกลุ่มดังนี้ (1) ให้ยาหลอกของ diacerein และของ tenoxicam (2) ให้ tenoxicam กับยาหลอกของ diacerein (3) ให้ diacerein กับยาหลอกของ tenoxicam และ (4) ให้ diacerein กับ tenoxicam ขนาดยาที่ใช้คือ diacerein วันละ 100

มิลลิกรัม และ tenoxicam วันละ 20 มิลลิกรัม พบว่ายาทั้งสองให้ประสิทธิผลในการบรรเทาอาการของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเสื่อมได้ดีกว่ายาหลอก ผู้ป่วยใช้ข้อได้ดีขึ้น การให้ยาทั้งสองร่วมกันไม่ได้เพิ่มฤทธิ์กันหรือหักล้างฤทธิ์กัน แต่การให้ยาร่วมกันทำให้เห็นผลในการรักษาเร็วขึ้นด้วยฤทธิ์ของ tenoxicam คือเห็นผลไม่เกิน 2 สัปดาห์ และฤทธิ์ยายังคงให้ผลอยู่ได้นานตลอด 8 สัปดาห์ การใช้ diacerein อย่างเดียวจะเริ่มเห็นผลเมื่อใช้ยาไป 6 สัปดาห์ ผู้ที่ได้รับยา diacerein พบอาการท้องเดินได้มากกว่าผู้ที่ได้รับยาหลอก (37% เทียบกับ 4%)

ศึกษาถึงประสิทธิภาพและความทนต่อยา การศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, double-blind, placebo controlled study นาน 8 เดือนถึงประสิทธิภาพและความทนต่อยา diacerein ร่วมกับ diclofenac ในการรักษาโรคข้อเข่าหรือข้อสะโพกเสื่อมของผู้ป่วยจำนวน 183 ราย²³ โดยแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มดังนี้ (1) ให้ diacerein (ขนาด 50 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง เข้า-เย็นพร้อมอาหาร) ร่วมกับยา diclofenac (50 มิลลิกรัม เข้า-เย็นพร้อมอาหาร) (2) ให้ยาหลอกของ diacerein ร่วมกับ diclofenac ทั้งสองกลุ่มให้ยานาน 2 เดือน หลังจากนั้นหยุดให้ยา diclofenac ทั้งสองกลุ่มนานอีก 4 เดือน ในช่วง 2 เดือนสุดท้ายจะหยุดให้ยาทั้งหมด แล้วทำการประเมินผล พบว่ากลุ่มแรกที่ได้รับการรักษาด้วย diacerein ร่วมกับ diclofenac ให้ผลดีกว่าใช้ยาหลอกร่วมกับ diclofenac อย่างมีนัยสำคัญ ประเมินจากฤทธิ์บรรเทาอาการเจ็บปวดที่ยังคงมีอยู่แม้หยุดใช้ยาในช่วง

เดือนที่ 2-6 กลุ่มแรกมีอุบัติการณ์การเกิดผื่นน้อยกว่า มีการใช้ยา diclofenac ลดลงพบว่าผู้ป่วย 41% ตอบสนองต่อการได้รับยา diacerein เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ diclofenac (24%) โดยทั่วไป ผู้ป่วยส่วนใหญ่ทนต่อยาได้ดี

เภสัชจลนศาสตร์^{24,25}

ภายหลังจากรับประทาน diacerein ยานี้จะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วเป็น rhein (1,8-dihydroxy-3-carboxy-3-carboxyanthraquinone) ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่เป็นตัวแสดงฤทธิ์ก่อนที่จะเข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด ระดับ rhein เกิดสูงสุดในเลือดภายใน 3 ชั่วโมงภายหลังจากรับประทานยาในขนาด 50-200 มิลลิกรัม อาหารลดอัตราเร็วในการดูดซึมยาและทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดเกิดช้าลง คือเกิดภายหลังจากรับประทานยาประมาณ 5 ชั่วโมง แต่ปริมาณยาทั้งหมดที่ถูกดูดซึมจะเพิ่มขึ้น 24% ผู้ที่อยู่ในภาวะทุโภชนาการอย่างรุนแรง จะทำให้ bioavailability ของยาลดลง rhein จับกับโปรตีนในพลาสมาได้ประมาณ 99% แต่การจับกับโปรตีนนี้ไม่ถึงจุดอิ่มตัวจึงไม่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยาในกลไกที่เกี่ยวข้องกับการแย่งจับกับโปรตีนในพลาสมา Rhein ถูกขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ โดยขับออกในรูปแบบเดิม 20% และในรูปแบบเมตาบอไลต์คือ rhein glucuronide 60% และ rhein sulfate 20% การให้ยาซ้ำหลายครั้งได้ค่าครึ่งชีวิต 7-8 ชั่วโมง การใช้ยาเป็นเวลานานประมาณ 1 เดือนในขนาด 50 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้งพบระดับยาในน้ำไขข้อสูงขึ้นจนเกือบถึง

ระดับที่พบในพลาสมา ค่าทางเภสัช-จลนศาสตร์ในคนสูงอายุที่ไตปกติจะเปลี่ยนแปลงไม่มากนักเมื่อเทียบกับคนหนุ่มสาว มีค่าบางอย่างที่แตกต่างกัน เช่น ค่าครึ่งชีวิตนานขึ้นและมีปริมาณยาในเลือดมากขึ้น (ค่า area under the concentration-time curve หรือ AUC เพิ่มขึ้น) ในผู้ป่วยโรคไตในระดับอ่อนจนถึงระดับรุนแรงมีค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่เปลี่ยนแปลงมากนัก ต่างจากผู้ป่วยโรคไตในระดับอ่อนจนถึงระดับรุนแรง (creatinine clearance น้อยกว่า 2.4 ลิตร/ชั่วโมง) จะมีการสะสม rhein มาก จึงต้องมีการปรับลดขนาดยา อาจใช้เพียงครึ่งหนึ่งของขนาดปกติที่แนะนำให้ใช้โดยทั่วไป

อาการไม่พึงประสงค์²¹⁻²⁴

ผู้ป่วยทนต่อการใช้ยาได้ดี ยานี้มีฤทธิ์เร่ง transit time ทำให้มีการถ่ายเหลวและท้องเดินได้ โดยเฉพาะในช่วงแรกที่ใช้ยา ซึ่งส่วนใหญ่หายเองได้เมื่อใช้ยาต่อไป ฤทธิ์ต่อทางเดินอาหารดังกล่าวขึ้นกับปริมาณยาส่วนที่ไม่ถูกดูดซึมด้วย ดังนั้นหากรับประทานยาขณะท้องว่างหรือมีอาหารเพียงเล็กน้อย (ซึ่งยาถูกดูดซึมได้ลดลง) จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น อาการอย่างอื่นต่อระบบทางเดินอาหารที่พบได้บ้าง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน แสบท้อง

ยานี้อาจทำให้ปัสสาวะมีสีเหลืองเข้มขึ้น ไม่พบพิษต่อไต ตับ และระบบเลือด ยานี้ไม่ทำให้วงนอน จากการรักษาที่ใช้ยานานถึง 2 ปี ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงแต่

ประการใด อย่างไรก็ตามผู้ที่ใช้อยานี้เป็นเวลานานควรได้รับการตรวจเลือดและปัสสาวะทุก 6 เดือนเช่นเดียวกับการใช้ยาอื่นๆ ที่ใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานาน

ของลำไส้ ซึ่งการใช้ diacerein อาจยังเพิ่มการรบกวนต่อการทำงานของลำไส้ได้

สรุป

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้²³

1. ไม่ใช้ยา diacerein ในบุคคลต่อไปนี้
 - ผู้ที่แพ้ยานี้ หรือแพ้ยาพวกอนุพันธ์ anthraquinone
 - สตรีขณะมีครรภ์ เพราะยังไม่มีข้อมูลถึงความปลอดภัยของยานี้ในสตรีดังกล่าว
 - สตรีระยะให้นมบุตร เพราะมียาถูกขับออกมาทางน้ำนมได้เล็กน้อย
 - เด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี เพราะยังไม่มีข้อมูลการใช้ยานี้ในเด็กอายุดังกล่าว
2. การใช้ในผู้ป่วยโรคไตควรปรับลดขนาดยา
3. ไม่ควรรับประทาน diacerein พร้อมกับอาหารที่มีกากใยอาหารมาก หรือมี phytates มาก หรือพร้อมกันยาลดกรด เพราะอาหารประเภทดังกล่าวและยาลดกรดจะลดการดูดซึมยาได้
4. ไม่ใช้ diacerein ร่วมกับยาระบาย เพราะยานี้มีผลข้างเคียงที่ทำให้ถ่ายเหลว และท้องเดินได้
5. ระมัดระวังการใช้ diacerein ในผู้ป่วยที่เป็นโรคลำไส้ต่างๆ เนื่องจากยานี้มีฤทธิ์กระตุ้นการบีบตัวของลำไส้ได้
6. ควรหยุดใช้ diacerein ชั่วคราวในผู้ที่อยู่ระหว่างการใช้ยาต้านจุลชีพหรือใช้เคมีบำบัดอื่น เนื่องจากยาเหล่านี้อาจมีผลกระทบต่อจุลชีพประจำถิ่นและการทำงาน

โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) เป็นโรคที่มีการทำลายกระดูกอ่อนที่ข้อ เป็นโรคข้อที่พบได้มากที่สุด สาเหตุของโรคข้อเสื่อมมีมากมายและยังไม่ทราบแน่ชัด Cytokines (เช่น interleukins, tumor necrosis factors) สารสื่อที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (เช่น prostaglandins, ไนตริกออกไซด์) และเอนไซม์ (เช่น metalloproteinases) มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนี้ ยาที่นำมาใช้กันมากเป็นยาที่รักษาตามอาการ เช่น paracetamol และ NSAIDs ขณะนี้มีการพัฒนายาใหม่เพื่อนำมาใช้ชะลอหรือหยุดการรุดหน้าของโรคข้อเสื่อม สำหรับ diacerein เป็นยาที่ออกฤทธิ์อย่างช้าๆ ในการบรรเทาอาการของผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม โดยออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของ cytokines โดยเฉพาะ IL-1 ซึ่งเป็น cytokine ที่มีบทบาทมากในกระบวนการอักเสบ และยานี้ยังมีฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง TGF- β ยา diacerein ช่วยบรรเทาอาการของโรคข้อเสื่อมได้ดีโดยไม่ทำให้เกิดการระคายเคืองทางเดินอาหาร รับประทานในขนาดครั้งละ 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ยานี้ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วได้เป็น rhein ซึ่งเป็นตัวแสดงฤทธิ์ของยานี้ จากการศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่ายานี้อาจมีฤทธิ์ช่วยชะลอการรุดหน้าของโรคข้อเสื่อมได้

เอกสารอ้างอิง

1. Brandt KD. Osteoarthritis. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principle of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:1987-94.
2. Boh LE. Osteoarthritis. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 4th ed. Stamford Connecticut: Appleton & Lange, 1999:1441-59.
3. Pujol JP, Felisaz N, Boumediene K, et al. Effects of diacerein on biosynthesis activities of chondrocytes in culture. *Biorheology* 2000; 37:177-84.
4. Wilson KP, Black JA, Thomson JA, et al. Structure and mechanism of interleukin-1 beta converting enzyme. *Nature* 1994; 370:270-5.
5. Pelletier JP, Mineau F, Ranger P, et al. The increased synthesis of inducible nitric oxide inhibits IL-1ra synthesis by human articular chondrocytes: possible role in osteoarthritic cartilage degradation. *Osteoarthritis Cartilage* 1996; 4:77-84.
6. Amin AR, Attur M, Patel RN, et al. Superinduction of cyclooxygenase-2 activity in human osteoarthritis-affected cartilage. Influence of nitric oxide. *J Clin Invest* 1997; 99:1231-7.
7. Saha N, Moldovan F, Tardif G, et al. Interleukin-1beta-converting enzyme/caspase-1 in human osteoarthritic tissues: localization and role in the maturation of interleukin-1beta and interleukin-18. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1577-87.
8. Miller DK, Ayala JM, Egger LA, et al. Purification and characterization of active human interleukin-1 beta-converting enzyme from THP.1 monocytic cells. *J Biol Chem* 1993; 268:18062-9.
9. Robert II LJ, Morrow JD. Analgesic-antipyretics and antiinflammatory agents, and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE, Gillman AG, editors. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:687-731.
10. Mazieres B. Diacerein: a viewpoint. *Drugs* 1997; 53:108.
11. Pietrangelo A. Diacerein: interleukin-1 inhibition in osteoarthritis. Abstract Book for "Beyond Symptom Modification, Diacerein, a Specific Anti-osteoarthritis Drug; Satellite Symposium, October 19th, 2001, Bangkok, p 5.
12. Yaron M, Shirazi I, Yaron I. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7:272-80.
13. Moldovan F, Pelletier JP, Jolicœur FC, et al. Diacerhein and rhein reduce the ICE-induced IL-1beta and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8:186-96.
14. Moore AR, Greenslade KJ, Alam CA, et al. Effects of diacerein on granuloma induced cartilage breakdown in the mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6:19-23.
15. Tamura T, Ohmori K. Rhein, an active metabolite of diacerein, suppresses the interleukin-1alpha-induced proteoglycan degradation in cultured rabbit articular chondrocytes. *Jpn J Pharmacol* 2001; 85:101-4.
16. Tamura T, Ohmori K, Nakamura K. Effect of diacerein on spontaneous polyarthritis in male New Zealand black/KN mice. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7:533-8.
17. Smith GN Jr, Myers SL, Brandt KD, et al. Diacerhein treatment reduces the severity of osteoarthritis in the canine cruciate-deficiency model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:545-54.
18. Felisaz N, Boumediene K, Ghayor C, et al. Stimulating effect of diacerein on TGF-beta1 and beta2 expression in articular chondrocytes cultured with and without interleukin-1. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7:255-64.
19. Nijs G, de Witte P, Geboes K, et al. Influence of rhein anthrone and rhein on small intestine transit rate in rats: evidence of prostaglandin mediation. *Eur J Pharmacol* 1992; 218:199-203.
20. Van Hoestenberghe A, De Witte P, Geboes K, et al. The effect of rhein and rhein anthrone on intestinal fluid transport and on large intestine transit in germ-free rats. *Eur J Pharmacol* 1992; 212:121-3.
21. Pelletier JP, Yaron M, Haraoui B, et al. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a double-blind, placebo-controlled trial. The Diacerein Study Group. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2339-48.
22. Nguyen M, Dougados M, Berdahl L, et al.

- Diacerhein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1994; 37:529-36.
23. Lequesne M, Berdah L, Gerentes I. Efficacite et tolerance de la diacerheine dans le traitement de la gonarthrose et de la coxarthrose. *La Revue Du Praticien (Paris)* 1998; S31-S35.
24. Diacerein - Artrodar® product information.
25. Nicolas P, Tod M, Padoin C, et al. Clinical pharmacokinetics of diacerein. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:347-59.



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ร่วมกับ

ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์

คณะทันตแพทยศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขอเชิญประชุมวิชาการประจำปี 2545

NEW FRONTIERS IN PHARMACOTHERAPY

วันที่ 21-22 มีนาคม 2545

ณ ห้องประชุมชั้น 2 อาคารสถาบัน 3 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

GLUCOSAMINE SULFATE : A STRUCTURE MODIFYING DRUG FOR OSTEOARTHRITIS

Suvara K. Wattanapitayakul¹, Srichan Phornchirasilp²

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University; ² Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok, Thailand.

ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is a degenerative disease of the articular cartilage, leading to a full-thickness loss of joint surface. Other joint tissues also contribute to the pathogenesis of OA. There are two major goals of OA therapy: 1) to alleviate the symptoms (symptom modification) and 2) to control the progression of the disease (structure modification). Although non-steroidal antiinflammatory drugs have been widely used to control OA symptoms, their effects on the progression of OA are uncertain. Therefore, a new class of therapeutic agents that possesses long-term disease-modifying activity has been introduced, such as glucosamine sulfate (GS) and chondroitin. GS is a salt of natural occurring amino-monosaccharide glucosamine. The pharmacological effects of GS include the stimulation of proteoglycan synthesis by chondrocytes (anabolic effects), and the inhibition of cartilage degrading enzymes (catabolic effects). GS also possesses antiinflammatory activity through prostaglandin-independent mechanism. OA clinical trials have shown that long-term use of GS (1,500 mg/day) can delay the disease progression (changes in the joint space narrowing) and control OA signs and symptoms. GS is well tolerated and no severe adverse effects have been observed in GS treated patients. Therefore, GS may potentially be used in OA therapy as a specific drug to delay disease progression as well as to improve signs and symptoms of the disease.

Key words : osteoarthritis, glucosamine sulfate, NSAIDs

บทนำ

โรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) เป็นโรคที่เกิดจากสาเหตุหลายอย่างแต่มีลักษณะร่วมของอาการทางคลินิกและการเป็นไปของโรค คือการเกิดรอยโรคที่บริเวณข้อต่อของกระดูกซึ่งรวมถึง articular cartilage, subchondral bone, ligament capsule, synovial membrane และ periarticular muscles ทำให้เกิดการสลายของ articular cartilage และการสูญเสียความหนาของผิวกระดูกในที่สุด บริเวณที่เกิดข้อเสื่อมจะพบพยาธิสภาพคือ 1) เซลล์ตาย, 2) cartilage ถูกทำลาย และ 3) เกิดการอักเสบและปวดบวม โรคข้อเสื่อมเป็นโรคที่พบบ่อยใน rheumatic diseases และมักจะนำไปสู่ความพิการและทุพพลภาพในผู้สูงอายุ ยาที่ใช้ลดอาการของโรคในปัจจุบันคือยาแก้ปวด (analgesics) และยาต้านการอักเสบ (anti-inflammatory drugs) อย่างไรก็ตามยาเหล่านี้ไม่สามารถควบคุมการดำเนินของโรค แนวทางในการรักษาโรคข้อเสื่อมในปัจจุบันจึงมุ่งเน้นไปที่ผล 2 ประการ คือ symptom modification และ joint structure modification ดังนั้นยาในกลุ่ม disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs) เช่น glucosamine sulfate และ chondroitin sulfate จึงมีบทบาทสำคัญมากขึ้น โดยยาจะไปยับยั้งการดำเนินทางพยาธิสภาพของโรคโดยลดการสลายตัวของ joint cartilage และเพิ่มการสร้าง joint matrix ด้วยการปรับสมดุลของ cartilage anabolism และ catabolism นอกจากนี้ยังมีการพัฒนายาอื่นๆ อีก เช่น ยาที่มีผลต่อ matrix

metalloproteinase enzymes degradation, nitric oxide synthase inhibition, transforming growth factors และ cytokines เพื่อใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น

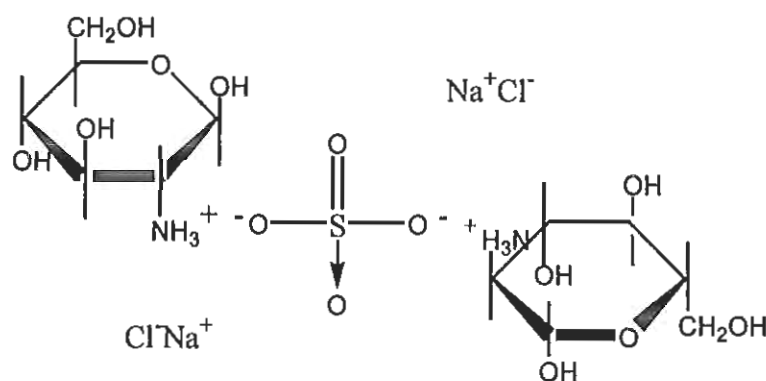
Glucosamine Sulfate (GS)

Glucosamine ที่พบในร่างกายอยู่ในรูป glucosamine 6-phosphate (G6-P) ซึ่งเป็นองค์ประกอบพื้นฐานของการสังเคราะห์สารในกลุ่ม glycolipids, glycosamino-glycans, hyaluronate และ proteoglycans โดย glucosamine มีความสำคัญต่อการสร้างองค์ประกอบที่สำคัญของข้อ เช่น articular surfaces, tendons, ligaments, synovial fluid และ joint cartilage เป็นต้น Joint cartilage ประกอบด้วยเซลล์ที่ฝังตัวอยู่ใน matrix ที่มี fibrous collagen แทรกตัวอยู่ใน water-proteoglycan gel ซึ่งการอยู่ร่วมกันของ matrix มีความสำคัญอย่างมากต่อคุณสมบัติทางด้าน biomechanic ของ joint cartilage สารในกลุ่ม proteoglycans เป็นสารโมเลกุลใหญ่ที่มีโปรตีนเป็นโครงสร้างแกนกลางและมีสายของ glycosamino-glycans และ oligosaccharides มาต่อ สารในกลุ่มนี้ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างสำหรับ collagen และมีคุณสมบัติอมน้ำ จึงเพิ่มความยืดหยุ่นและความทนทานต่อแรงกดที่เกิดขึ้นได้

GS เป็นเกลือของ amino-monosaccharide glucosamine ที่พบในธรรมชาติ มีน้ำหนักโมเลกุล 456.42 (รูปที่ 1) GS ทำหน้าที่หลักในการหยุดยั้งหรือลดการเสื่อมสลายของข้อ (joint degradation)

โดยทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้น และกระตุ้นการสังเคราะห์ glycosaminoglycans และ hyaluronic acid ที่ทำหน้าที่เป็น backbone ของ proteoglycans ที่พบใน joint matrix

นอกจากนี้ยังพบว่า sulfate ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของ proteoglycan ทำหน้าที่เสริมฤทธิ์ของ glucosamine ด้วย



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างโมเลกุลของ glucosamine sulfate

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

GS มีบทบาทสำคัญในกระบวนการทางชีวเคมีของ cartilage เนื่องจากเป็นองค์ประกอบของสาย polysaccharide ใน glycosaminoglycans (GAGs) ที่พบใน synovial fluid และ cartilage matrix การศึกษาทางเภสัชวิทยาในเบื้องต้นแสดงให้เห็นว่า chondrocytes ใช้ glucosamine ในการสังเคราะห์ GAGs และ proteoglycans นอกจากนี้ยังพบว่า sulfate ก็มีความสำคัญในการสังเคราะห์ proteoglycans เช่นกัน โดยอัตราการสังเคราะห์ proteoglycans จะแปรผันตามปริมาณ sulfate ใน chondrocytes นอกจากนี้ sulfate ester ของ GAGs ยังมีความสำคัญต่อความยืดหยุ่นและ water-binding capacity ของ cartilage matrix อีกทั้ง sulfate ยังสามารถยับยั้ง cartilage-degrading enzymes ได้อีกด้วย

จากการศึกษาเพื่อทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้นของยา โดยใช้ articular cartilage explant, freshly isolated chondrocytes, และ chondrocytes in cultur¹⁻⁴ พบว่า GS มีกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญ 2 ประการ คือ 1) เพิ่ม cartilage anabolism โดยเพิ่มการสังเคราะห์ proteoglycan โดยการกระตุ้นที่ระดับ gene expression; 2) anti-catabolic effect ด้วยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ collagenase (เอนไซม์ที่มีความสำคัญในการทำลาย cartilage) และยับยั้ง cellular phospholipase A₂ (ตัวกระตุ้นการทำงานของ collagenase) นอกจากนี้ยังพบว่า GS เพิ่ม adhesion ของ chondrocyte กับ fibronectin โดยกระตุ้นการสร้าง protein kinase C ซึ่งกระบวนการนี้เกิดขึ้นน้อยลงในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม

การศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบใน *in vivo* experimental inflammatory models พบว่า GS สามารถยับยั้งการอักเสบที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย carrageenin, dextran, formalin และ acetic acid โดยที่ GS ไม่มีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandin แต่มีผลยับยั้ง lysosomal enzymes และยับยั้งการสร้าง superoxide radicals จาก macrophages เมื่อเปรียบเทียบกับ indomethacin พบว่า GS มี efficacy/safety ratio เป็น 10-30 เท่า อีก model หนึ่งที่มีการศึกษา คือ rabbit osteoarthritis model ซึ่งผลการ

ทดลองพบว่า GS ลดการทำลาย cartilage และมีฤทธิ์ในการเป็น structure modifying drug ส่วนการศึกษา cartilage metabolism ใน canine osteoarthritis experimental model พบว่าการให้ GS (80 mg/kg bid) เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ทำให้ cartilage lesions มีขนาดลดลง ลดการทำงานของ matrix metalloproteinase-1 และลด gene expression ด้วย นอกจากนี้ยังลดระดับ IL-1 β ใน synovial fluid คุณสมบัติด้าน pharmacodynamics ของ GS ได้แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 Pharmacodynamic properties of glucosamine sulfate

ฤทธิ์	กลไกการออกฤทธิ์
1. Anabolic effects	- เป็น substrate ในการสังเคราะห์ glycosaminoglycans $\rightarrow$ proteoglycans ที่ chondrocytes และกระตุ้นการสังเคราะห์สารทั้งสองนี้ - กระตุ้น cultured human chondrocytes ให้สังเคราะห์ proteoglycans - เพิ่ม gene expression ของ proteoglycans, aggrecan และ perlecan ใน human chondrocytes
2. Anti-catabolic effects	- ยับยั้งการทำงานของ catabolic enzymes เช่น stromelysin, aggrecanase, collagenase และ phospholipase A₂ - เพิ่ม adhesion ของ chondrocytes กับ fibronectin ใน osteoarthritis cartilage
3. Other effects	- ยับยั้งการสร้าง superoxide radicals - ยับยั้งการทำงานของ lysosomal enzymes - ลดระดับ IL-1β ใน synovial fluid - ไม่มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandins - เพิ่มการสร้าง protein kinase C

GS ออกฤทธิ์ด้านการอักเสบแตกต่างจากยาในกลุ่ม NSAIDs เพราะ GS ไม่ได้ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase และไม่มีผลรบกวนการสังเคราะห์ prostaglandins แต่ GS ออกฤทธิ์ผ่านทางการสร้าง proteoglycans ซึ่งมีความจำเป็นในการรักษาความคงตัวของ cell membrane และ intracellular ground substance จึงเป็นการลดการอักเสบที่เกิดจากการบาดเจ็บของเซลล์

การศึกษาทางคลินิก

The Osteoarthritis Research Society International (OARSI) และองค์กรที่เกี่ยวข้องเช่น USFDA, WHO/International League of Associations for Rheumatology and the Group for Respect of Ethics and Excellence in Science (GREES) ได้ให้ guidelines สำหรับวัตถุประสงค์ของการรักษาและการวัดผลการรักษา (outcome measurement) โดยสรุปคือการรักษาโรคข้อเสื่อมมุ่งไปที่วัตถุประสงค์ 2 ประการคือ 1) บรรเทาอาการเจ็บปวดด้วยการใช้ยาในกลุ่ม analgesics และ 2) เปลี่ยนแปลง joint structure ด้วยการให้ยาในกลุ่ม DMOADs ซึ่งยาในกลุ่มนี้จะยับยั้งการดำเนินของโรค แต่อาจมีผลในการรักษาอาการเจ็บปวดหรือไม่ก็ได้ ดังนั้นจึงควรมีการประเมินผลการรักษาตามวัตถุประสงค์ทั้งสองประการ โดยวิธีที่ดีที่สุดคือการตรวจดูรูปร่างลักษณะของข้อ (joint morphology) ด้วยภาพถ่ายรังสี แล้ววัดความกว้างของ joint space ซึ่งเป็นการวัดระยะระหว่างกระดูก เพื่อประเมินคุณสมบัติทางด้าน structure modification ส่วนการประเมินผลการลดความเจ็บปวดมักจะใช้ 5-item pain scale of Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) Osteoarthritis Index เพื่อศึกษาถึงผลลดการเจ็บปวด ส่วนการประเมินการทำงานของข้อเสื่อมอาจใช้ WOMAC หรือ Lequesne Algodysfunctional Index นอกจากนี้ระยะเวลาในการศึกษาควรครอบคลุมระยะเวลาที่เห็นผลการรักษาชัดเจน คือ ควรใช้เวลาไม่น้อยกว่า 2 ปี เพื่อติดตามผล joint structure modification และ

ควรใช้เวลา 4-12 สัปดาห์ในการติดตามฤทธิ์ลดอาการปวดและบรรเทาอาการของโรค ส่วนการประเมินการทำงานของข้อควรใช้เวลา 6-12 เดือน

มีการศึกษาถึงผลการใช้ GS ในผู้ป่วยโรคข้อเสื่อมจำนวน 6,000 คน ซึ่งการศึกษาผลระยะสั้นมุ่งเน้นไปที่การบรรเทาอาการของโรค และการศึกษาระยะยาวเพื่อดูผลของ joint structure modification ซึ่งผลการรักษาที่ได้ถือเป็น primary outcomes ของการใช้ยาในกลุ่ม DMOADs จากการศึกษาระยะยาวที่สำคัญการศึกษาหนึ่ง⁵ ในผู้ป่วย knee OA 212 ราย อายุเฉลี่ย 66 ปี เป็นหญิง 76% ได้รับ GS ขนาดวันละ 1,500 มก. เป็นเวลา 3 ปี ติดตามผลโดยการตรวจวัด weight-bearing, antero-posterior radiographs ที่เข้า ณ เวลา 1 ปี และ 3 ปี หลังเริ่มการรักษา โดยมี primary endpoint ของ structure modification คือ joint space narrowing (JSN) ซึ่งวัดจาก the narrowest joint space width (JSW) บริเวณข้อเข่า ส่วน primary endpoint ของ symptomatic improvement คือ WOMAC index พบว่า GS ลดข้อเสื่อมลงได้โดย JSN ที่วัดได้ในกลุ่ม placebo มีค่าเท่ากับ -0.31 มม. ที่เวลา 3 ปี ส่วนกลุ่ม GS มีค่า +0.06 มม. และพบว่า GS ลดอาการปวดได้โดยมีค่า WOMAC index -24.3% เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo ซึ่งมีค่า +9.8% นอกจากนี้ยังไม่มี ความแตกต่างของอาการแพ้ยาที่พบในกลุ่ม placebo และ GS ด้วย ส่วนการศึกษาระยะสั้นเพื่อดูผลการรักษาตามอาการ (symptomatic medication) เป็นการเปรียบเทียบฤทธิ์ในการลดความเจ็บปวด กับยาใน

กลุ่ม NSAIDs เช่น ibuprofen และ piroxicam ผลการทดลองโดยรวมสรุปได้ว่า GS สามารถบรรเทาอาการของโรคข้อเสื่อมได้เท่าเทียมกับ NSAIDs และผลการรักษาจะปรากฏภายใน 2 สัปดาห์หลังเริ่มใช้ยา และผลการรักษาคงอยู่ได้นานถึง 8 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยที่ได้รับ GS ทนต่อยาได้ดีกว่าผู้ที่ได้รับ NSAIDs⁶⁻¹⁰

เภสัชจลนศาสตร์

GS มีขนาดโมเลกุลเล็ก ละลายได้ดีในน้ำ ดูดซึมได้ดีที่ลำไส้เล็กและสามารถแพร่ผ่านเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี

การศึกษาในสัตว์ทดลอง: สามารถตรวจพบระดับ GS ในพลาสมาได้ภายในเวลา 15 นาทีหลังการให้ GS ชนิดรับประทานแก่สุนัข โดยมี peak plasma level ที่เวลาประมาณ 60 นาที หลังจากนั้นระดับยาในเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็ว ค่า absolute bioavailability เท่ากับ 72% ยากระจายตัวได้ดีในเนื้อเยื่อต่างๆ และตรวจพบได้ใน articular cartilage หลังการให้ยาทางหลอดเลือดดำและการรับประทาน ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะ และมีส่วนน้อยที่ขับออกทางอุจจาระ

การศึกษาในมนุษย์: การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ GS ในมนุษย์ได้ผลคล้ายคลึงกับการศึกษาในสัตว์ทดลอง แต่การให้ GS ชนิดรับประทานจะมีค่า absolute bioavailability 26% เนื่องจากมี first-pass effect ที่ตับ ระดับ peak plasma protein-bound GS คือ 8-10 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิต 68 ชั่วโมง ประมาณ 10% ของขนาดยาที่ให้ถูกขับออกทางปัสสาวะ และประมาณ 11% ถูกขับออกทางอุจจาระ การให้ GS โดยการ

ฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือทางหลอดเลือดดำจะให้ระดับยาในพลาสมาสูงเป็น 5 เท่าของการรับประทาน

ความเป็นพิษและผลข้างเคียง^{6,12}

ไม่สามารถระบุค่า LD50 ได้ เนื่องจากไม่พบการตายในหนูถีบจักรและหนูขาวที่ได้รับ GS ในขนาด 5,000 มก./กก. (oral), 3,000 มก./กก. (IM), และ 1,500 มก./กก. (IV)

จากการศึกษาในผู้ป่วย 1,208 คนที่ได้รับ GS พบอัตราการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาในผู้ป่วย 12% อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่รุนแรงและหายไปได้เองเมื่อหยุดยา (ตารางที่ 2) เมื่อเปรียบเทียบผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ GS และ piroxicam ในระยะเวลา 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยทนต่อการใช้ GS ได้ดีกว่า piroxicam โดยพบอัตราการเกิดผลข้างเคียงในกลุ่ม GS 7% แต่พบผลข้างเคียงที่เกิดจาก piroxicam 37% และ 3% ของผู้ป่วยถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากทนผลข้างเคียงของ GS ไม่ได้ ขณะที่ 20% ถอนตัวเนื่องจากผลข้างเคียงของ piroxicam ซึ่งส่วนใหญ่เกิดที่ระบบทางเดินอาหาร เมื่อเปรียบเทียบ GS กับ ibuprofen ในผู้ป่วย knee OA จำนวน 178 คน พบว่าผู้ป่วยทนต่อ GS ได้ดีกว่า โดยมีอัตราการเกิดผลข้างเคียงในกลุ่ม GS 6% และในกลุ่ม ibuprofen 16%⁸ ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้ GS และ NSAIDs ในระยะสั้นได้สรุปไว้ในตารางที่ 3 มีการทดสอบการใช้ GS ในผู้ป่วยที่มีโรคอื่นๆ ร่วมด้วยพบว่าสามารถใช้ GS ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับระบบไหลเวียนโลหิต โรคตับ โรค

ตารางที่ 2 ผลข้างเคียงที่เกิดจาก glucosamine sulfate

อาการ	ร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการ
Epigastric pain/tenderness	3.48
Heartburn	2.73
Diarrhea	2.48
Nausea	1.16
Dyspepsia	0.99
Vomiting	0.83
Drowsiness	0.83
Constipation	0.66
Gastric heaviness	0.50
Skin reaction	0.33
Headaches	0.33
Anorexia	0.25
Abdominal pain	0.25
Meteorism	0.17
Somnolence	0.17
Insomnia	0.08
Edema	0.08
Tachycardia	0.08

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากการใช้ glucosamine sulfate กับ placebo และ NSAIDs

Study	Adverse events (%)		
	Glucosamine	Placebo	NSAIDs
GS vs Ibuprofen ⁷	6		35
GS vs Placebo ¹⁰	6	10	
GS vs Piroxicam ⁶	15	25	42
GS vs Ibuprofen ⁸	6		16
GS vs Placebo ⁹	16	10	

ปอด เบาหวาน และโรคซึมเศร้าได้

ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ GS ในผู้ป่วยที่แพ้ยานี้ และเนื่องจากยาในรูปผงยาสำหรับละลายน้ำเพื่อรับประทาน (powder for oral solution) มี aspartame ประกอบอยู่ด้วย ดังนั้นจึงห้ามใช้ในผู้ป่วย phenylketonuria ส่วน GS ในรูปยาน้ำมี lidocaine ประกอบอยู่ จึงห้ามใช้ในผู้ป่วย arrhythmias, acute heart failure, และผู้ที่สงสัยว่าจะแพ้ lidocaine

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความปลอดภัยและประสิทธิภาพของการใช้ GS ในเด็ก จึงไม่มีการระบุขนาดยาที่ใช้สำหรับเด็ก จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า GS ไม่มีผลเสียต่อระบบสืบพันธุ์หรือการให้นม แต่ยังคงขาดการศึกษาในมนุษย์ ดังนั้นการใช้ GS ในหญิงตั้งครรภ์หรือให้นมบุตรจึงควรพิจารณาถึงประโยชน์ที่ได้รับเปรียบเทียบกับความเสี่ยงต่อผลเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการ

ใช้ยา ยานี้ค่อนข้างปลอดภัยเมื่อพิจารณาจากผลการศึกษาความเป็นพิษแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง แต่ยังไม่มียาข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ GS เกินขนาด

ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา

ยังไม่มีการศึกษาถึงปฏิกิริยาดต่อยาตัวใดโดยเฉพาะเจาะจง แต่น่าจะมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาน้อย เมื่อพิจารณาจากคุณสมบัติของยาทางด้านสรีรเคมี และเภสัช-จลนศาสตร์ ยาไม่มีคุณสมบัติแย่งการดูดซึมหลังจากดูดซึมแล้วยาไม่จับกับ plasma proteins การให้ GS โดยการรับประทานจะช่วยเพิ่มการดูดซึม tetracyclines แต่ลดการดูดซึม penicillins, chloramphenicol จากทางเดินอาหาร สามารถใช้ GS ร่วมกับ

NSAIDs หรือยาต้านการอักเสบอื่นๆ ได้

ข้อบ่งใช้

ใช้ในการรักษาโรคข้อเสื่อมที่บริเวณหัวเข่า สะโพก กระดูกสันหลัง มือ และที่อื่นๆ

รูปแบบยา

- ผงยาสำหรับละลายน้ำเพื่อรับประทาน (powder for oral solution) ขนาด 1,500 มก.
- แคปซูล ขนาดเม็ดละ 250 มก.
- ยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือฉีดเข้าข้อ ขนาด 400 มก./ขวด ซึ่งประกอบด้วย GS 200 มก. และ glucosamine hydroiodide 200 มก.

เอกสารอ้างอิง

1. Setnikar I, Cereda R, Pacini MA, et al. Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 1991; 41(I),2: 157-161.
2. Bassleer C, Rovati L, Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6: 427-34.
3. Piperno M, Reboul P, Graverand MH, et al. Osteoarthritic cartilage fibrillation is associated with a decrease in chondrocyte adhesion to fibronectin. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:393-99.
4. Sandy JD, Gamett D, Thompson V, et al. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. *Biochem J* 1998;335:59-66.
5. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357(9252):251-6.
6. Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. *Osteoarthritis Cartilage* 1997; 5 (Suppl A): 72.
7. Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 61-69.
8. Qui GX, Gao SN, Giacomelli G, et al. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneim.-Forsch/Drug Res* 1998;48(I): 469-474.
9. Giacomelli G, Rovati LC. Clinical efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis of the spine. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (Suppl): 9.
10. Noack W, Fischer M, Forster KK, et al. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of

- the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994;2: 51-59.
11. Adis International. Glucosamine Sulfate: product monograph 2000.
 12. Kelly GS. The role of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate in the treatment of degenerative joint disease. *Alt Med Rev* 1998;3(1):27-39.

กำหนดการประชุมวิชาการประจำปีสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 24
“NEW FRONTIERS IN PHARMACOTHERAPY”

วัน-เวลา: วันพฤหัสบดีที่ 21 และวันศุกร์ที่ 22 มีนาคม 2545

สถานที่: ห้องประชุมชั้น 2 อาคารสถาบัน 3 (ใกล้คณะเภสัชศาสตร์) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

21 มีนาคม 2545

8.00-8.30 น.	ลงทะเบียน
8.30-9.00 น.	พิธีเปิดการประชุม ประธาน: อธิการบดีจุฬาฯ
9.00-10.00 น.	Chiravat Memorial Lecture: Engineering animal models in cardiovascular research โดย Prof. John J. Mullins
10.00-10.15 น.	พัก น้ำชา-กาแฟ
10.15-12.00 น.	Symposium 1: New pharmacotherapies in ischemic heart disease โดย รศ.นพ.สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์/ผศ.ดร.นพ.ปัญญา คุณวัฒน์/ ศ.(พิเศษ) นพ.เสวต นนทกานันท์
12.00-13.00 น.	อาหารกลางวัน
13.00-13.30 น.	ประชุมธุรการสมาคมฯ
13.30-14.30 น.	Plenary Lecture 1: Translating theory into new therapeutic option in the treatment of Vertigo-Dizziness โดย รศ.ดร.จินตนา สัตยาศัย/ผศ.พญ.ขวัญชนก ยิ้มแต่
14.30-14.45 น.	พัก น้ำชา-กาแฟ
14.45-16.15 น.	Symposium 2: Exploring the new horizons beyond MA-Hypothesis in the management of depressive disorders โดย ศ.นพ.จำลอง ดิษยวณิช/รศ.พญ.ศิริรัตน์ คุปติวุฒิ/ผศ.นพ.ปราโมทย์ สุขคณิชย์

22 มีนาคม 2545

8.30-9.30 น.	Plenary Lecture 2: Antiangiogenic and antivascular therapy in cancer โดย รศ.นพ.นรินทร์ วรวิทย์
9.30-10.30 น.	Plenary Lecture 3: Antidiabetic drugs: current therapy and future opportunity โดย ผศ.ดร.นพ.อดิศักดิ์ วงศ์จรศิลป์
10.30-10.45 น.	พัก น้ำชา-กาแฟ
10.45-12.00 น.	Oral Presentation
12.00-13.00 น.	อาหารกลางวัน
13.00-14.00 น.	Oral/Poster Presentation
14.00-15.45 น.	Symposium 3: Update in Antimicrobial agents โดย ผศ.นพ.สุวัฒน์ วิมลวัฒนาภรณ์/รศ.พญ.พรรณพิศ สุวรรณกุล/ รศ.ดร.นพ.กำพล ศรีวัฒนกุล
15.45-16.00 น.	ประกาศผลการประกวดผลงานวิจัย และมอบรางวัล
16.00-16.15 น.	พิธีปิดการประชุม
16.15 น.	น้ำชา

SHORT COMMUNICATION

DRUG - INDUCED HYPERALKALINEPHOSPHATASEMIA, A ONE YEAR RETROSPECTIVE STUDY IN KING CHULALONGKORN MEMORIAL HOSPITAL

Viroj Wiwanitkit, M.D.

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

ABSTRACT

An increase in serum alkaline phosphatase (ALP) level is frequently associated with a variety of diseases. Such disorders as extrahepatic bile obstruction, intrahepatic cholestasis, infiltrative liver disease, hepatitis and drug induced disorder are mentioned. This study was done in order to determine the prevalence of drug induced markedly elevated serum ALP among Thai hospitalized patients. A review was made of medical records of inpatients with high ALP levels above 1,000 IU/L in King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thailand from January 1998 to December 1998. During the one-year period, a total of 203 hospitalized patients with serum ALP levels over 1,000 IU/L were identified. Of these 203 cases, 163 had got the definitive diagnosis. In interest, only 3 cases with diagnosis of drug induced hyperalkalinephosphatasemia were identified (allopurinol in 2 cases and diphenylhydantoin in 1 case). The average serum ALP in these cases was equal to $4,023.0 \pm 3,493.6$ IU/L. Drug induced toxicity is a rare cause of hyperalkalinephosphatasemia in the hospitalized patients. The relative percentage of drug-induced hyperalkalinephosphatasemia was equal to 1.47 %. Comparing to the total ALP tests performed in the setting in the study period, the low prevalence as 1: 10,000 was observed. Nevertheless, each case of drug-induced hyperalkalinephosphatasemia seems to be severe and can be overlooked.

Key words : hyperalkalinephosphatasemia, drug-induced, Thai patients

ภาวะเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดสูงจากยา การศึกษาย้อนหลัง ในช่วงเวลา 1 ปี ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

วิโรจน์ ไวนิชกิจ

ภาควิชาเวชศาสตร์ชันสูตร คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330

บทคัดย่อ

ภาวะเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดสูงเกิดได้จากหลายสาเหตุ เช่น การอุดตันของท่อน้ำดีนอกตับ และในตับ โรคของเนื้อตับ ตับอักเสบ รวมถึงตับถูกทำลายจากยา ได้ทำการศึกษาเพื่อหาความชุกของภาวะเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดสูงจากยาในกลุ่มผู้ป่วยชาวไทยโดยการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีผลการตรวจพบระดับเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดสูงกว่า 1,000 IU/L ในช่วงปีพุทธศักราช 2541 ในช่วงปีที่ทำการศึกษามีผู้ป่วยที่มีภาวะเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดสูงเข้าเกณฑ์ 203 ราย โดยมี 163 รายที่สืบค้นการวินิจฉัยขั้นสุดท้ายได้ พบว่ามี 3 รายที่มีภาวะเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดสูงจากยา (allopurinol 2 ราย และ diphenylhydantoin 1 ราย) ค่าเฉลี่ยของเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่ากับ $4,023.0 \pm 3,493.6$ IU/L ภาวะเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดสูงจากยาพบได้ไม่บ่อย ค่าร้อยละสัมพันธ์ของภาวะนี้ต่อภาวะเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดสูงจากยาโดยรวมเท่ากับ 1.47% และเมื่อเทียบกับการส่งตรวจระดับเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสทั้งหมดในช่วงดังกล่าวพบความชุกของภาวะที่ศึกษาเท่ากับ 1: 10,000

คำสำคัญ : ภาวะเอนไซม์อัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในเลือดสูง, ฤทธิ์แทรกแซงจากยา,
ผู้ป่วยชาวไทย

INTRODUCTION

Alkaline phosphatase (ALP; EC 3.1.3.1) comprises a group of enzymes that catalyze the hydrolysis of phosphate esters in an alkaline environment, generating an organic radical and inorganic phosphate¹. An increase in serum ALP level is frequently associated with a variety of diseases. Such disorders as extrahepatic bile obstruction, intrahepatic cholestasis, infiltrative liver disease, hepatitis and drug induced disorder are mentioned¹⁻³. Unfortunately, the elevation of ALP less than three times the normal level is considered non specific and insufficient to provide a definite diagnosis¹⁻³.

In order to determine the prevalence of drug induced markedly elevated serum ALP among Thai hospitalized patients, a review was made of medical records of individuals in whom an ALP level was equal to or greater than 1,000 IU/L during a one-year period in a Thai tertiary hospital.

MATERIALS AND METHODS

This study was performed as a retrospective study. A retrospective case review was made on hospitalized patients who had an ALP level equal to or greater than 1,000 IU/L (Boehringer Mannheim, normal 98-279 IU/L)

at the Department of Laboratory Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital, Bangkok, Thailand. This study focused on a one-year period, from January 1998 to December 1998. The review of the patients' medical records during this period included 203 hyperalkalinephosphatasemic cases with a conclusive diagnosis for further analysis. The data from the discharge summary of these patients were then recorded including their age as well as the final diagnosis. The cases without final diagnosis were excluded.

Descriptive statistics were used in analyzing the patient characteristics and laboratory parameters of each group. All the statistical analyses in this study were made using SPSS 7.0 for Windows Program.

RESULTS

During the one-year period, a total of 203 hospitalized patients with serum ALP levels over 1,000 IU/L were identified. Of these 203 cases, 163 had got the definitive diagnosis (Table 1). In interest, only 3 cases with diagnosis of drug induced hyperalkalinephosphatasemia were identified (allopurinol in 2 cases and diphenylhydantoin in 1 case). The average serum ALP in these cases was equal to $4,023.0 \pm 3,493.6$ IU/L (Table 2).

Table 1. Characteristics of included 163 subjects.

Parameters	Characteristics
Age (years)	
Range	21-93
Mean	52.3 $\pm$ 15.5
sex	
male	88
female	75

Table 2. Drug-induced hyperalkalinephosphatasemia in the series.

No.	sex	Age (years)	Drug	Seum ALP (IU/L)*	Serum bilirubin (mg %)**	Liver biopsy	Recovery after discontinuation
1	Female	53	Allopurinol	8,057	40.5	no	yes
2	Female	53	Allopurinol	2,014	20.4	no	yes
3	Male	50	Diphenylhydantoin	1,998	19.7	no	yes

* normal value 98 - 279 IU/L

** normal value 0 - 1 mg%

DISCUSSION

A number of diseases are related to the elevation of serum ALP¹, therefore, a study of the etiologies of high serum ALP can be useful in diagnosis. According to a recent report, drug induced toxicity is rarely a cause of hyperalkalinephosphatasemia in the hospitalized patients³. The relative percentage of drug-induced hyperalkalinephosphatasemia was equal to 1.47 %. Comparing to the total ALP tests performed in the setting in the study period, the low prevalence as 1: 10,000 was observed.

However, each case of drug-induced hyperalkalinephosphatasemia seems to be severe and was overlooked. In our series, a

case with serum ALP as high as 8,057 IU/L was identified. However, on follow up, all patients' serum ALP returned to normal limit within a few months after discontinuation of the drug administration. Indeed, hepatocellular necrosis and a mixed hepatocellular and cholestatic pattern have been previously reported with allopurinol therapy⁴. The mechanism of hepatic injury seems to be that of hypersensitivity with a relatively fixed induction period, development of fever with rash and peripheral eosinophilia as well as the findings of tissue eosinophilia and noncaseating granuloma on liver biopsy. Likewise, the patterns of liver damage have also been described in cases with phenytoin toxicity⁵.

REFERENCES

1. Reichling JJ, Kaplan MM. Clinical use of serum enzymes in liver diseases. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1601-1614.
2. McIntyre N, Rosalki S. Biochemical investigations in the management of liver disease. In: McIntyre N, editor. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*. Oxford: Oxford University Press, 1991: 293-309.
3. Wiwanitkit V. High serum alkaline phosphatase levels, a study in 181 Thai hospitalized adult patients. *BMC Fam Pract* 2001;2:2.
4. Al-Kawas FH, Seeff LB, Berendson RA, Zimmerman HJ, Ishak KG. Allopurinol hepatotoxicity. Report of two cases and review of the literature. *Ann Intern Med* 1981; 95: 588-590.
5. Mulluck FG, Ishak KG. Hepatic injury associated with diphenylhydantoin therapy: a clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Clin Pathol* 1980; 74: 442-452.

PHARMACOLOGICAL DIGEST

Nisamanee Satyapan

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok 10400, Thailand.

Lipodystrophy Syndrome in Children Infected With Human Immunodeficiency Virus

Lipodystrophy syndrome (LDS) is a fat-wasting condition associated with abnormalities of lipid metabolism and impaired glucose tolerance. It is commonly reported in adults infected with human immunodeficiency virus (HIV) and has been linked to the use of protease inhibitors and possibly other antiretroviral agents. Whereas little is known for certain about this syndrome's occurrence in children, case reports recently have emerged from the pediatric population. The occurrence of LDS reported in the literature has a wide range of 1.5-83% of HIV-infected adults. The first reports of LDS prompted the Food and Drug Administration to issue a warning on June 11, 1997, stating that there was a risk of diabetes mellitus in patients receiving protease inhibitors. Fat redistribution, first known as "Crix belly" due to its association with indinavir (Crixivan), also was reported at that time.

Although no standard definition or generally accepted mechanism of pathophysiology exists, a working case definition of HIV-associated LDS has been proposed, attempting to encompass all possible aspects of the condition-physical features, fat redistribution, and metabolic features. Physical features and fat redistribution are defined as one or more of the following after starting antiretroviral therapy: fat wasting of the arms, legs, or buttocks, and fat accumulation in the abdomen or over the dorsocervical spine. Metabolic abnormalities commonly associated with LDS are as follows: fasting hyperlipidemia (total cholesterol > 214 mg/dl and/or triglycerides > 174 mg/dl); fasting C peptide (> 7.5 mg/ml); impaired fasting blood glucose (110-126 mg/dl) or diabetes mellitus (fasting blood glucose > 126 mg/dl, or fasting blood glucose > 200 mg/dl on 2-hr blood glucose by oral glucose tolerance test); impaired glucose tolerance (blood glucose 140-200 mg/dl); lipid profile alterations such as elevated very low-density lipoprotein (VLDL) or low-density lipoprotein (LDL), or decreased high-density

lipoprotein (HDL).

Several risk factors for LDS have been identified, including duration of HIV infection, duration of antiretroviral therapy, baseline body mass index, CD4+ cell count nadir and rebound from nadir, abnormal lipid levels before protease inhibitor treatment, and age. In addition, patients with LDS are concerned about increased risk of cardiac disease and the characteristic cosmetic changes identifying them as HIV infected. Because of these concerns and the possible long-term effects associated with LDS, causes of and strategies for treatment of LDS must be identified. *Pharmacotherapy* 2001; 21(7):861-866.

Indinavir Impairs Insulin Sensitivity and B-Cell Function

Indinavir-based therapy impairs insulin sensitivity and B-cell function in HIV-infected patients, according to the results of a study conducted at a university-based outpatient clinic. Though treatment of HIV infection with protease inhibitors has been associated with the development of diabetes, no prospective studies have examined their impact on insulin sensitivity or B-cell function.

Dr. Michael P. Dube, now with the Willard Memorial Hospital in Indianapolis, and colleagues from the University of Southern California School of Medicine in Los Angeles used oral and intravenous glucose tolerance testing to evaluate the impact of the initiation of indinavir-based therapy on insulin secretion and sensitivity in 11 HIV-infected subjects. All subjects responded to indinavir treatment with increases in CD4+ cell counts and decreases in HIV RNA plasma loads. Fasting plasma glucose rose significantly (but not to diabetic levels) during the course of the 8-week study, the report indicates, and insulin resistance increased, but not significantly.

Insulin sensitivity declined by nearly 31% during the study, the researchers note, but B cells failed to respond with a significant increase in insulin secretion. The serial development of reduced insulin sensitivity in a group of individuals who were initiating indinavir-based antiretroviral therapy was

documented. "The finding that plasma glucose concentration rose significantly and insulin secretion failed to increase commensurate with increases in insulin resistance suggests that protease inhibitor use may also be associated with defects in B-cell function".

These short-term findings may contribute to the development of diabetes mellitus and other clinical syndromes of insulin resistance in protease inhibitor-treated HIV-infected patients. Further studies are needed to explore the implications and pathogenesis of these abnormalities.

J Acquir Immune Defic Syndr 2001;27:130-134. (<http://diabetes.medscape.com/41354.rhtml?srcmp=endo-081001>)

Phase I Study Shows Fiber Can Reduce Side Effects of Orlistat

Ingestion of natural fiber can reduce the gastrointestinal side effects of anti-obesity prescription drug orlistat, according to study results reported in the *International Journal of Obesity*.

Orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor, is marketed by Swiss firm Roche. The diet aid is designed to prevent absorption of one third of consumed dietary fat and is usually prescribed for patients who are at least 30% overweight. Orlistat has been shown to "produce significant weight loss and reduction in metabolic risk factors" for a wide variety of obese patients. However, orlistat's side effects, including uncontrolled bowel movements, oily spotting and flatulence with discharge, have prevented a number of people from trying the drug.

Phase I study, conducted by Dr. Geraldo Medeiros-Neto and others at the University of Sao Paulo, explored the impact of a oncedaily dose of a fiber drink containing psyllium mucilloid on orlistat side effects. The researchers found that concomitant consumption of the orange-flavored fiber drink made orlistat "significantly more tolerable" for patients. In that study 60 patients received orlistat 120 mg three times daily with 6.0 g of fiber or with a placebo drink. After 30 days and a 2-week washout period, each group crossed over to the opposite regimen. Trial data showed that 29% of patients experienced orlistat side effects while receiving the fiber drink, compared with 71% while receiving placebo. In addition, patients seemed to experience orlistat side effects less intensely while receiving the fiber drink.

The results remained the same even when the protocol was changed later in the study so that

patients received a nightly dose of 12.0 g of fiber, rather than a 6.0 g dose three times daily. The researchers theorize that psyllium mucilloid, a natural water-soluble fiber that has been shown to lower serum cholesterol levels, also helped to absorb the fat blocked by orlistat. All patients in the trial lost weight, regardless of their fiber intake.

(<http://diabetes.medscape.com/reuters/prof/2001/08/08.27/20010824clin004.html>)

Estrogen Improves Cognitive Function in Women With Alzheimer's Disease

High doses of estradiol delivered by skin patch appear to be able to improve memory and attention skills in women with Alzheimer's disease, according to the results of a pilot study reported in the August 28th issue of *Neurology*. There have been conflicting findings of estrogen effects in women with Alzheimer's disease, told Reuters Health. While some studies have shown positive results, three recent studies have shown negative results, Dr. Sanjay Asthana, of the University of Wisconsin School of Medicine in Madison noted.

Dr. Asthana and colleagues at the VA Puget Sound Health Care System in Tacoma and elsewhere randomly assigned 20 postmenopausal women diagnosed with probable Alzheimer's disease to receive 0.10 mg/day of 17-beta-estradiol by skin patch or placebo. Neuropsychologic tests were given at baseline and during week 3, 5 and 8 of treatment, and again 16 weeks after treatment ended. Women receiving estradiol showed an improvement from baseline in selective attention as demonstrated by results of the Stroop Color World Interference Test, which they were able to complete more quickly than patients receiving placebo. Improved performance from baseline in verbal and visual recent memory was also observed in estradiol-treated patients compared with placebo patients. In addition, women on estradiol were able to name more pictures on the Boston Naming Test compared with women on placebo. However, there was no general improvement in cognition, the beneficial effects of estrogen were targeted only to certain domains of cognition, Dr. Asthana said. The gains in attention, verbal, visual and semantic memory seen in the estradiol group deteriorated after treatment was stopped and most women returned to their pretreatment level, he added. Dr. Asthana believes that the form of estrogen used is important, and may

explain the various findings of previous studies. He also suggests that the results of this small study may be used to develop larger trials.

Neurology 2001;57:605-612.

One Million US Children May Use Performance Enhancing Drugs

One million US children between the ages of 12 and 17 years old may be taking performance-enhancing substances, according to a new survey. In addition, one in five young people between the ages of 10 and 17 years old report they know someone who has taken supplements or drugs to improve their athletic performance, build muscle or "look better". The survey, conducted by telephone with 785 randomly selected youth between 10 and 17 years old and 1,002 adults, was commissioned by the Blue Cross and Blue Shield Association (BCBSA).

Creatine was the performance enhancer cited most often, with 57% of the youth surveyed saying they knew someone who took it. Steroids were the next most frequently cited drugs, with 31% of youth knowing someone who had taken them. Creatine supplementation as a performance enhancer is based on the idea that extra creatine will help muscles work harder and longer. Creatine is available as an over-the-counter supplement, and has been added to some food products, including "Cookies n' Creatine", a "sports energy" bar. One web site sells "Teen Creatine Advantage", a supplement "developed especially for aspiring athletes 11 to 19 years of age".

Creatine's side effects include cramps, dehydration and nausea, and the supplement may cause kidney damage. Little research has been done on its effects in young people. "We think the supplements industry should not be allowed to market products to children under 18", said Iris Shaffer, executive director of the Healthy Competition Foundation, formed by BCBSA in September 1999 to provide the public with information on the potential dangers of performance-enhancing drugs and supplements.

The survey also found that 70% of children and 50% of adults could not name any dangerous side effects of performance enhancers, although 37% of the adults said the use of these substances was their greatest concern in youth sports. Four in five youths said they had not talked to their parents about performance enhancers. Among the adults, 45% said they did not know enough about

these supplements and drugs to talk to their children about them, and 64% said they never talked to their kids about these substances. According to projections based on the survey results, 390,000 10- to 14-year-olds have taken performance enhancers. A similar survey commissioned by BCBSA in 1999 found no children under 14 who reported taking these substances.

(<http://diabetes.medscape.com/reuters/prof/2001/08/08.29/20010828publ001.html>)

Phytoestrogen Intake of US Women Does Not Reduce Breast Cancer Risk

While several epidemiologic studies involving Asian populations have suggested that phytoestrogen consumption may lower the risk of breast cancer, levels of phytoestrogens commonly consumed by non-Asian women in the USA do not appear to protect against the disease.

Dr. Pamela L. Horn-Ross from the Northern California Cancer Center in Union City and colleagues compared the phytoestrogen intake of 1,326 women who developed breast cancer with that of 1,657 women randomly selected from the general population. The breast cancer group included African-American, Latina, and White US women, 35 to 79 years of age, who were diagnosed between 1995 and 1998.

The researchers found no correlation between total phytoestrogen intake and breast cancer risk; the odds ratio was 1.0 for the highest versus lowest quartiles of intake. This lack of association held true even after considering the woman's menopausal status, ethnic background, and the type of phytoestrogen consumed. Soy milk and soy burger consumption was linked to a reduced risk of breast cancer, but only a small percentage of case and control subjects consumed these products. The highest average intake of phytoestrogens in the study population was only 3 mg/day, a level equivalent to less than one serving of tofu per week. In contrast, the average intake of phytoestrogens in Asian countries has been estimated to range from about 15 to 30 mg/day. Thus, it is possible that non-Asian US women are not reaching a level of intake that may reduce the risk of breast cancer.

Am J Epidemiol 2001;154:434-441.

Endometriosis May Be an Autoimmune Disease

Immunomodulating therapy may be an alternative to traditional estrogens as a treatment for endometriosis. Dr. Warren B. Nothnick, of the University of Kansas Medical Center in Kansas City, said that in a review of the literature he found "overwhelming evidence" of a role for immunologic factors, particularly cytokines, in the pathophysiology and etiology of endometriosis.

In particular, research results show that levels of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) are elevated in patients with endometriosis. Given the success of TNF-alpha inhibitors in treating other immunologic disorders, Dr. Nothnick proposed examining these therapies as an option for treating endometriosis. Disturbed levels of other cytokines, cell apoptosis, and T- and B-cell abnormalities have also been observed in patients with endometriosis. However, researchers and physicians need to be aware of that many factors and pathways can contribute to the growth and progression of endometriosis and the cytokines may be one commonality among these factors or pathways. While for now there is only a small amount of evidence to support an immunologic approach to treating endometriosis, it is need to explore all possibilities and take advantage of today's technologies. A treatment that could suppress the disease and its symptoms independently of compromising a women's reproductive cyclicity would hold great promise.

Fertil Steril 2001;76:223-231.

High-Dose Acetaminophen Associated With High Risk of Peptic Ulcer

Patients who take acetaminophen at dosages exceeding 2 grams per day are at nearly four times the risk of peptic ulcer compared with non-users. The risk skyrockets when non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and high-dose acetaminophen are taken together.

Dr. Luis Alberto Garca Rodroguéz, of the Centro Espanol de Investigacion Farmacoepidemiologica in Madrid, Spain, and Dr. Sonia Hernandez-Dáz, of Harvard School of Public Health in Boston, evaluated the association between acetaminophen and NSAIDs and upper GI complications. They also evaluated the effects of various gastroprotective agents. The cases were 2,105 patients, aged 40 to 79, diagnosed with peptic ulcer. The 11,500 control subjects were matched by age and gender. Use of acetaminophen at any dose was associated with a relative risk of 1.3. Adding NSAIDs to acetaminophen at less than 2 grams daily did not increase the 4.1-fold increased risk associated with NSAID use alone. When the daily dosage was more than 2 grams, the relative risk increased to 3.6. However, when NSAIDs were combined with acetaminophen at 2 grams per day or more, the relative risk was 13.2. Drs. Rodriguez and Hernandez-Diaz noted that "acetaminophen is a weak nonselective inhibitor of both isoforms of cyclooxygenase." The exacerbated risk associated with high-dose acetaminophen and NSAIDs is likely due to augmentation of cyclooxygenase inhibition. The researchers also reported for the first time that the risks associated with the newer NSAIDs etodolac, meloxicam and nabumetone were comparable to those of "the average NSAID effect". Dosage was the most significant factor associated with risk due to NSAIDs, although longer plasma half-life or slow-released formulation also increased the risk. Apazone was the only NSAID that at the daily doses used (600 mg to 1,200 mg) was associated with a relative risk of upper GI complications distinctively greater than the average NSAID relative risk.

H₂ receptor antagonists did not lower the risk of peptic ulcers. However, omeprazole, misoprostol, and nitrates decreased the risk among users of NSAIDs.

Epidemiology 2001;12:570-576.

Thai Journal of Pharmacology

Instruction for Authors

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

Manuscripts

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

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

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

Research articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Examples

Articles in journals

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

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

(2) Organisation as author

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

(3) No author given

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

(4) Volume with supplement

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

(5) Books and other monographs

5.1 Personal author(s)

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

5.2 Editor(s), compiler as author

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

5.3 Chapter in a book

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

5.4 Conference proceedings

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

(6) Dissertation

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

(7) In press

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

Reviews

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

Short communication

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

Manuscript submission

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

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

Copyright

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

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

วันที่.....

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า

ที่อยู่

.....โทรศัพท์

e-mail:

มีความประสงค์จะรับ วารสารเภสัชวิทยา ปีที่ ฉบับที่เป็นต้นไป เป็นเวลา ปี

พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนาคาณนาม “ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา”

สั่งจ่าย ป.ณ. จุฬาฯ เป็นจำนวนเงิน บาท มาเป็นค่าสนับสนุนการจัดทำวารสารด้วยแล้ว

ลงชื่อ.....

()

หมายเหตุ อัตราค่าบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

1. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา

ไม่ต้องชำระค่าวารสาร

2. สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา

อัตราบอกรับปีละ 200 บาท (3 ฉบับ)

3. นิสิต/นักศึกษา (แสดงสำเนาบัตรประจำตัวนักศึกษา)

อัตราบอกรับปีละ 100 บาท (3 ฉบับ)



สมาคมเกสัชวิทยาแห่งประเทศไทย ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่

วันที่ เดือน พ.ศ.

นาย
ข้าพเจ้า นาง ชื่อสกุล
นางสาว

อาชีพ ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเกสัชวิทยาแห่งประเทศไทยและขอรับรอง
ว่าจะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีที่จะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย

☐ เป็นรายปี ปีละ 200 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกรายปี

☐ ครั้งเดียว 1,000 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกตลอดชีพ

มีความประสงค์จะรับ วารสารเกสัชวิทยา ปีที่ ฉบับที่ เป็นต้นไป เป็นเวลา ปี

พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนบัตรในนาม “ผู้จัดการวารสารเกสัชวิทยา”

ส่งจ่าย ป.ณ. จุฬาฯ เป็นจำนวนเงิน บาท มาเป็นค่าสนับสนุนการจัดทำวารสารด้วยแล้ว

ลงชื่อ

()

เรียน

รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

ภาควิชาเกสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330



ทะเบียนประวัติ

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

รายนามคณะกรรมการที่ปรึกษาและบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระประจำปี พ.ศ. 2543-2545

คณะกรรมการที่ปรึกษา

พล.ต.สุนันท์ โรจนวิภาต
รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด
ศ.ดร.อำนาจ ถิฐาพันธ์
รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์
รศ.พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
รศ.พญ.สุนนา ชมพูทวีป
รศ.นสพ.พระพล อยู่สวัสดิ์
รศ.ดร.เมธี สรรพานิช
รศ.วณิ ทวีทรัพย์
รศ.ดร.ชานี ทองโรจน์
ดร.อุดม จันทารักษ์ศรี

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกลยา

อุปนายก

ผศ.ดร.สุรัชย์ อัญเชิญ

ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม

รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

เลขาธิการ

รศ.พ.อ.ดร.ชัยณรงค์ เชิดชู

ฝ่ายวิชาการ

รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล

เหรียญก

ผศ.พ.อ.หญิงนิสาณิ สัตยาบัน

ปฏิคม

รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล

บรรณาธิการวารสาร

รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

นายทะเบียน

รศ.สุพีชา วิทยเลิศปัญญา

กรรมการกลาง

รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์

ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสรินนท์

ผศ.ทญ.วรางคณา ชิดช่วงชัย

ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม

ผศ.พ.ท.ดร.มทิรุทธ มุ่งถิ่น



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ร่วมกับ

ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์

คณะทันตแพทยศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ขอเชิญร่วมประชุมวิชาการประจำปี 2545

NEW FRONTIERS IN PHARMACOTHERAPY

วันที่ 21-22 มีนาคม 2545

ณ ห้องประชุมชั้น 2 อาคารสถาบัน 3

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย