



Thai Journal of Pharmacology

www.phartherst.or.th

วารสารเภสัชวิทยา

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

RESEARCH ARTICLES

Contents

Hyperhomocysteinemia and Genetic Polymorphisms of
Methylenetetrahydrofolate Reductase in Acute Lymphoblastic Leukemia
Children Treated with High Dose Methotrexate

Neutralization of *Naja kaouthia* Venom in Mice by
Trigonostemon reidioides Craib. and *Areca catechu* Linn.
Extracts.

Bioequivalence Study of the Generic Meloxicam (Melox[®]) Compared with the
Innovator Mobic[®]

Onset of Action, Efficacy, and Tolerability of Loratadine, Fexofenadine and
Cetirizine under Nasal Allergen Challenge in Perennial Allergic Rhinitis

REVIEWS

Principles of Drug Prescribing in the Elderly

NEW DRUGS

Infliximab: anti-TNF- α antibody

Nicergoline : A Drug for Dementia and Vertigo

Sep-Dec 2004, Vol.26, No.3

ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

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

Board of Editors

Editor Supatra Srichairat

Associate Editors Pravit Akarasereenont Laddawal Phivthong-ngam
Somjai Nakornchai

Editorial Board

Adisak Wongkajornsilp	Nisamanee Satyapan
Amnuay Thithapandha	Pornpen Pramyothin
Borpit Klangkalya	Prasan Dhumma-Upakorn
Bunkerd Kongyingyoes	Prasert Songkittiguna
Chaichan Sangdee	Sopit Thamaree
Chandhanee Itthipanichpong	Sumana Chompootaweep
Chongkol Thiengda	Supeecha Wittayalertpanya
Karnjana Ketsa-ard	Srichan Phornchirasilp
Krongtong Yoovathaworn	Wacharee Limpanasitthikul
Monthira Tankeyoon	Wittaya Tonsuwonnont
Nongluk 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 here in 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. Tel: 02-4126552

วารสารเภสัชวิทยา (Thai Journal of Pharmacology) นี้เป็นลิขสิทธิ์ของสมาคมเภสัชวิทยานแห่งประเทศไทย ไม่อนุญาตให้นำส่วนใดส่วนหนึ่งของเอกสารฉบับนี้ไปถ่ายเอกสาร ผลิตหรือพิมพ์ซ้ำ หรือนำไปใช้เพื่อประโยชน์ทางการค้าโดยปราศจากการยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษรจากบรรณาธิการ

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 26, No. 3, Sep-Dec 2004

Contents

170 EDITORIAL

RESEARCH ARTICLES

- 171 Hyperhomocysteinemia and Genetic Polymorphisms of Methylenetetrahydrofolate Reductase in Acute Lymphoblastic Leukemia Children Treated with High Dose Methotrexate**
Tiparat Oungsakul, Pornpen Pramyothin, Suradej Hong-ing
- 181 Neutralization of Naja kaouthia Venom in Mice by *Trigonostemon reidioides* Craib. and *Areca catechu* Linn. Extracts.**
Arunrat Srithamma, Pornpen Pramyothin, Narumol Pakmanee
- 189 Bioequivalence Study of the Generic Meloxicam (Melox[®]) Compared with the Innovator Mobic[®]**
Panawan Thummati, Boonyium Kumsorn and Noppamas Rojanasthien
- 201 Onset of Action, Efficacy, and Tolerability of Loratadine, Fexofenadine and Cetirizine under Nasal Allergen Challenge in Perennial Allergic Rhinitis**
Sukit Roongapinun, Nutthiya Kraiwapan, Supranee Fooanant

REVIEWS

- 211 Principles of Drug Prescribing in the Elderly**
Weerasak Muangpaisan

NEW DRUGS

- 227 Infliximab: anti-TNF- α antibody**
Suvara Watanapitayakul, Supatra Srichairat, Kittit Totemchokchykarn
- 245 Nicergoline : A Drug for Dementia and Vertigo**
Laddawal Phivthongngam

บทบรรณาธิการ

เรียนท่านผู้อ่านและสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วารสารฉบับสุดท้ายของปี 2547 ออกล่ำกว่าที่กำหนดจนเป็นธรรมเนียมปฏิบัติเสียแล้ว เพราะจะส่งพร้อมกับฉบับที่ 1 ของปีนี้แน่นอน คงต้องขอภัยในความล่าช้า ไม่มีข้อแก้ตัวอันใดทั้งสิ้นจากบรรณาธิการเท่าจนเกือบจะแก่แล้วคนนี่

วารสารฉบับนี้ยังคงเนื้อหาสาระทางวิชาการเหมือนเดิม ขาดในส่วนของ Letter to editor ที่ไม่มีใครยอมเขียนมาหาบรรณาธิการเสียแล้ว แต่นิพนธ์ต้นฉบับมีมากขึ้นอีก 2 เรื่อง ปกติจะมีแค่สองเรื่อง ถ้าใครสังเกตและติดตามมาตลอด เป็นสูตร 2:2:2 นับแต่ฉบับนี้จะ ไม่มีสูตรตายตัวค่ะ เมื่อมีผู้ส่งนิพนธ์ต้นฉบับมากขึ้น เราก็รีบลงให้เร็วๆ เพราะไม่อยากให้ท่านรอนานเกินไป จึงขอเชิญท่านรีบส่งมาได้ทันทีเลย เพราะวารสารออกปีละ 3 ฉบับ ยังมีเรื่องส่งมา มาก เราก็ออกได้เร็วยิ่งขึ้น รีบๆ เขียนแล้วก็ส่งมาได้เลยนะคะ จะเป็น short communication หรือ บทความทบทวนวรรณกรรม ก็ยินดีค่ะ นำเสียดายที่ฉบับนี้มีเพียง 1 เรื่อง เป็นเรื่องการใช้ยาในผู้สูงอายุ ก็คงเหมาะสมกับสถานการณ์ในปัจจุบันที่ประชากรสูงอายุมีจำนวนเพิ่มขึ้น

การเสาะแสวงหา ยาตัวใหม่ๆ มีส่วนเป็นอย่างมากต่อการเจริญรุดหน้าของวิทยาการทางการแพทย์ ทำให้ค้นพบวิธีการรักษาและเกิดยากกลุ่มใหม่ๆ ขึ้นมามากมาย ยาใหม่ในฉบับนี้ก็ยังนำเสนอยาใหม่ Infliximab ที่น่าจะจัดได้ว่าเป็นตัวบุกเบิกของยาในกลุ่ม therapeutic antibodies นอกจากนี้ ท่านที่สนใจยาที่ใช้แก้ไขอาการหลงลืม ก็คงได้ข้อมูลเพิ่มเติมจากยา Nicergoline ที่แม้ว่าจะพบมานานแต่มีข้อมูลใหม่ๆ ที่อธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลตลอดจนผลการศึกษาทางคลินิกสนับสนุนข้อบ่งใช้ในด้านนี้

อย่าลืมอ่านประกาศของฝ่ายวิชาการของสมาคมฯ ที่จัดบรรยายทางวิชาการอย่างต่อเนื่องแทบทุกเดือน นับว่า เป็นอีกก้าวหนึ่งของสมาคมฯ ที่มีบทบาทมากขึ้นต่อสังคม แล้วพบกันฉบับหน้าค่ะ

รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
บรรณาธิการ

RESEARCH ARTICLES

Hyperhomocysteinemia and Genetic Polymorphisms of Methylenetetrahydrofolate Reductase in Acute Lymphoblastic Leukemia Children Treated with High Dose Methotrexate

Tiparat Oungsakul¹, Pornpen Pramyothin^{1*}, Suradej Hong-ing²

¹Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

²Department of Pediatrics, Bone Marrow Transplant Program, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is a key enzyme involved in DNA methylation and synthesis. *MTHFR* has two common polymorphisms (C677T and A1298C), both with reduced enzyme activity and may impair remethylation of homocysteine (Hcy) to methionine resulting in hyperhomocysteinemia. Remethylation of Hcy to methionine and DNA methylation are also affected by methotrexate (MTX) treatment. A combined effect of MTX and reduced *MTHFR* activity by genetic polymorphisms may lead to the elevation of total Hcy (tHcy). The objective of this study was to examine the correlation between the *MTHFR* genotype and tHcy in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) receiving high dose MTX (HDMTX). Genotyping of *MTHFR* was detected by polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism (PCR/RFLP) method. tHcy was detected by high performance liquid chromatography (HPLC) technique. Our data indicated that after ALL patients treated with HDMTX, tHcy was significantly higher than basal line. The combination of both homozygous mutant alleles (677T/T + 1298C/C) and homozygous plus heterozygous mutant alleles (677T/T + 1298A/C and 677C/T + 1298C/C) were undetected in Thai population studied. The *MTHFR* polymorphisms may affect the tHcy after MTX treatment (tHcy PMT) especially in the combined heterozygosity (677C/T + 1298A/C) which presented the highest value of tHcy PMT. Therefore the tHcy PMT may be used as a marker for the detection of MTX cytotoxicity in ALL children treated with HDMTX.

Key words : hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase, methotrexate, acute lymphoblastic leukemia

* Address correspondence and print requests to: Pornpen Pramyothin, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

การเพิ่มขึ้นของระดับโฮโมซิสเทอีนในเลือด และความแปรผันของยีน เมทิลีนเทตระไฮโดรโฟเลท รีดักเทส ในเด็กป่วยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน ที่ได้รับการรักษาด้วยเมโทเทรกเซสในขนาดสูง

ทิพย์รัตน์ อังสกุล¹, พรเพ็ญ เปรมโยธิน^{1*}, สุรเดช หงษ์อิง²

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ และ โครงการปลูกถ่ายไขกระดูก โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

5, 10 เมทิลีนเทตระไฮโดรโฟเลท รีดักเทส (MTHFR) เป็นเอนไซม์สำคัญเกี่ยวกับเมทิลเลชันและการสร้างดีเอ็นเอ MTHFR มีการแปรผันของยีนที่พบบ่อยอยู่สองแห่ง (C677T และ A1298C) ซึ่งเมื่อเกิดขึ้นจะทำให้การทำงานของเอนไซม์ลดลง และอาจทำให้มีเมทิลเลชันของโฮโมซิสเทอีน (Hcy) ไปเป็นเมไทโอนีนเสียไป เป็นผลให้ระดับของโฮโมซิสเทอีนในเลือดเพิ่มขึ้น รีเมทิลเลชันของโฮโมซิสเทอีนไปเป็นเมไทโอนีนและดีเอ็นเอเมทิลเลชันมีการเปลี่ยนแปลงได้เช่นกันจากการใช้ยาเมโทเทรกเซส (methotrexate, MTX) ผลรวมของการใช้ยา MTX และการลดการทำงานของเอนไซม์ MTHFR จากการแปรผันของยีน อาจนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของระดับโฮโมซิสเทอีนรวม (tHcy) วัตถุประสงค์ของการวิจัยครั้งนี้คือการหาความสัมพันธ์ระหว่าง MTHFR genotype และ tHcy ในเด็กป่วยเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน (ALL) ที่ได้รับการรักษาด้วยเมโทเทรกเซสในขนาดสูง (HDMTX) การตรวจหา MTHFR genotype ใช้วิธีของ PCR/RFLP การวัดค่า tHcy ใช้เทคนิค HPLC ผลการวิจัยพบว่าหลังจากที่เด็ก ALL ได้รับ HDMTX ระดับของ tHcy เพิ่มขึ้นจากเดิม ไม่พบคนที่เป็นโฮโมไซกัสของการแปรผันยีนทั้งสองตำแหน่ง (677T/T+1298C/C) และคนที่เป็นโฮโมไซกัสของยีนหนึ่งตำแหน่งร่วมกับเฮเทอโรไซกัสของยีนอีกหนึ่งตำแหน่งที่เหลือ (677T/T + 1298A/C และ 677C/T+1298 C/C) ในคนไทยเด็กไทย ที่ทำการศึกษา การแปรผันของยีน MTHFR อาจมีผลต่อระดับ tHcy หลังจากได้รับการรักษาด้วยเมโทเทรกเซส (tHcy PMT) โดยเฉพาะในเฮเทอโรไซกัสของยีนทั้งสองตำแหน่ง (677C/T + 1298 A/C) ซึ่งวัดค่า tHcy PMT ได้สูงสุด ดังนั้นค่า tHcy PMT อาจนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้การเกิดพิษของ MTX ในเด็ก ALL ที่ได้รับ HDMTX

คำสำคัญ: การเพิ่มขึ้นของระดับโฮโมซิสเทอีนในเลือด, เมทิลีนเทตระไฮโดรโฟเลท รีดักเทส, เมโทเทรกเซส, มะเร็งเม็ดเลือดขาวแบบเฉียบพลัน

Introduction

Methotrexate (MTX) is an antifolate chemotherapeutic drug. It plays a central role in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL). The prognosis of ALL has improved with intensive chemotherapy. High dose of MTX ($>1 \text{ g/m}^2$) is required for the effective treatment in ALL patients¹. Its principal pharmacological mechanism is the inhibition of enzymes involved in folate homeostasis resulting in cellular depletion of reduced folates. The 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is a key enzyme in the generation of bioactive folate compounds^{2,3}. Despite MTX clinical success, the major factor limiting its use is its toxicity. The prolonged administration of MTX can lead to several toxicities such as gastrointestinal symptoms, hepatitis, alopecia, hypersensitivity, pneumonitis and a serious complication of neurotoxicity which is thought to cause by the elevation of serum homocysteine or hyperhomocysteinemia^{2,5}. The pathogenesis of neurotoxicity remains unclear. It is possible that polymorphic enzymes involved in folate metabolism may be related to these neurotoxic effects especially MTHFR. MTHFR catalyzes the reduction of 5,10-methylenetetrahydrofolate (5,10-MTHF) to 5-methyltetrahydrofolate (5-MeTHF) which is the predominant circulating form of folate and carbon donor for the remethylation of homocysteine to methionine.

The common point mutation firstly identified polymorphism of the MTHFR gene found by Frosst *et al*, 1995¹³ is a 677C→T which converts an alanine to a valine. The variant T/T genotype has about 30% of wild type (677C/C) activity and presents in about 10% of white and Asian populations. Heterozygote 677C/T has about 60% activity and constitutes approximately 40% of the population^{6,7}. Homozygotes (677T/T) are predisposed to hyperhomocysteinemia by the decrease in MTHFR activity, particularly in the context of suboptimal folate status. The second common polymorphism in the MTHFR gene is a 1298 A→C resulting in a

glutamate to an alanine conversion. This polymorphism is associated with decreased enzymatic activity⁸ elevated homocysteine (Hcy) concentration, and decreased folate concentration in plasma⁹.

Plasma homocysteine concentration, a representative marker of intracellular folate status^{5,10} may be associated with the MTHFR polymorphisms. There are some studies reported the association between C677T polymorphism and toxicity of MTX^{7,11,12} with a few describing the relationship of both C677T and A1298C polymorphisms with MTX toxicity³.

This study aimed to evaluate the relationship between MTHFR polymorphisms and the elevation of plasma homocysteine concentration in ALL Thai children receiving high dose of MTX.

Patients and Methods

Subjects

Twenty nine children with ALL treated with MTX are participated in this study.

Inclusion criteria

All children with ALL received MTX given as high dose by intravenous injection according to their body mass index (BMI).

Exclusion criteria

- Patients receiving drugs that interfere with folate metabolic pathways such as antiepileptic drugs, nitrous oxide, theophylline, D-penicillamine and sulfasalazine.
- Patients diagnosed with renal or hepatic impairments.

Sample preparations

ALL patients received high dose methotrexate (HDMTX) at 5 g/m^2 or 2 g/m^2 or 1.5 g/m^2 according to the high risk or standard risk or low risk groups. Blood was collected in EDTA tube before HDMTX infusion and immediately after stopped HDMTX in each case.

Blood sampling

Two milliliters of whole blood was collected by venipuncture into a Vacutainer Tube containing EDTA, cooled on ice, and centrifuged at 3000 g for 10 min. After centrifugation, plasma was separated and kept frozen at -20°C until analysis.

Isolation of genomic DNA

DNA was extracted from whole blood. Genomic DNA was isolated using the DNA Blood Mini Kit.

PCR amplification and MTHFR polymorphism detection

The polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism (PCR/ RFLP) method was used for the determination of MTHFR genotype. The MTHFR 677C→T mutation was analyzed according to the method of Frosst *et al*, 1995¹³

Agarose Gel Electrophoresis

The restriction digest products were separated on 4% agarose gel and stained by ethidium bromide. The running condition is 100 volts for 1 h. The gel is then visualized under UV visible light.

Homocysteine Assay

Homocysteine was measured by a high performance liquid chromatography (HPLC) method and detected by fluorescence detector.

Statistical analysis

Plasma tHcy values were presented as mean $\pm$ standard deviation. A paired *t*-test was used to evaluate the difference in plasma tHcy between before and after MTX treatment. The *t*-test for the C677T and A1298C mutant genotype compared with each wild type genotype was used to determine whether there were any significant differences in tHcy concentration. The correlation between genotype and tHcy concentration were tested by one-way ANOVA. $p < 0.05$ was considered statistically different. Statistics were computed with SPSS for Windows.

Results

tHcy concentration and MTHFR polymorphisms

From 29 ALL children, 17 were male (58.6%), 12 were female (41.4%). The mean age was 8.08 years ranging from 2 to 14 years (Table 1).

Table 1. Characteristics of ALL children.

Characteristic	No (%)
All subjects	29 (100)
Sex	
Male	17 (58.6)
Female	12 (41.4)
Age (mean $\pm$ S.D.)	8.08 $\pm$ 3.78

Table 2. Doses of MTX used and tHcy both in BMT and PMT of 29 patients.

Dose of MTX	No (%)	tHcy BMT	tHcy PMT
		$\mu\text{M} (\pm \text{S.D.})$	$\mu\text{M} (\pm \text{S.D.})$
1.5 g/m ²	14 (48.3)	4.37 ($\pm$ 1.69)	8.11 ($\pm$ 2.87) ^a
2.0 g/m ²	12 (41.4)	5.11 ($\pm$ 1.60)	10.19 ($\pm$ 4.18) ^a
5.0 g/m ²	3 (10.3)	4.21 ($\pm$ 0.64)	8.92 ($\pm$ 0.24) ^a

^a significant difference ($p < 0.05$, paired t -test) for tHcy BMT versus tHcy PMT from the same MTX dose

BMT = before methotrexate treatment; PMT = post methotrexate treatment

Table 3. *MTHFR* C677T genotype distribution and tHcy both in BMT and PMT of ALL children.

<i>MTHFR</i> genotype	No (%)	tHcy BMT	tHcy PMT
		$\mu\text{M} (\pm \text{S.D.})$	$\mu\text{M} (\pm \text{S.D.})$
677C/C	20 (69)	4.70 ($\pm$ 1.43)	8.45 ($\pm$ 3.16) ^a
677C/T	8 (27.6)	4.79 ($\pm$ 1.98)	10.40 ($\pm$ 4.04) ^a
677T/T	1 (3.4)	2.68 ($\pm$ 0.0)	6.39 ($\pm$ 0.0)

^a significant difference ($p < 0.05$, paired t -test) for tHcy BMT versus tHcy PMT from the same genotype

Table 4. *MTHFR* A1298C genotype distribution and tHcy both in BMT and PMT of ALL children.

<i>MTHFR</i> genotype	No (%)	tHcy BMT	tHcy PMT
		$\mu\text{M} (\pm \text{S.D.})$	$\mu\text{M} (\pm \text{S.D.})$
1298A/A	17 (58.6)	4.24 ($\pm$ 1.09)	8.33 ($\pm$ 3.02) ^a
1298A/C	9 (31.0)	5.65 ($\pm$ 2.10)	10.82 ($\pm$ 3.97) ^a
1298C/C	3 (10.3)	4.07 ($\pm$ 1.31)	8.92 ($\pm$ 3.45) ^a

^a significant difference ($p < 0.05$, paired t -test) for tHcy BMT versus tHcy PMT from the same genotype

Table 5. *MTHFR* C677T plus A1298C genotype distribution and tHcy both in BMT and PMT of ALL children.

<i>MTHFR</i> genotype	No (%)	tHcy BMT	tHcy PMT
		$\mu\text{M}(\pm \text{S.D.})$	$\mu\text{M}(\pm \text{S.D.})$
677C/C + 1298A/A	11 (37.9)	4.62 (± 1.06)	7.93 (± 2.06) ^a
677C/C + 1298A/C	6 (20.7)	5.17 (± 2.08)	10.38 (± 4.59) ^a
677C/C + 1298C/C	3 (10.3)	4.07 (± 1.31)	6.48 (± 1.64) ^a
677C/T + 1298A/A	5 (17.2)	3.71 (± 0.75)	9.62 (± 4.72) ^a
677C/T + 1298A/C	3 (10.3)	6.59 (± 2.20)	11.71 (± 2.92) ^a
677C/T + 1298C/C	0 (0)	-	-
677T/T + 1298A/A	1 (3.4)	2.68 (± 0.00)	6.39 (± 0.00)
677T/T + 1298A/C	0 (0)	-	-
677T/T + 1298C/C	0 (0)	-	-

^a significant difference ($p < 0.05$, paired t -test) for tHcy BMT versus tHcy PMT from the same genotype

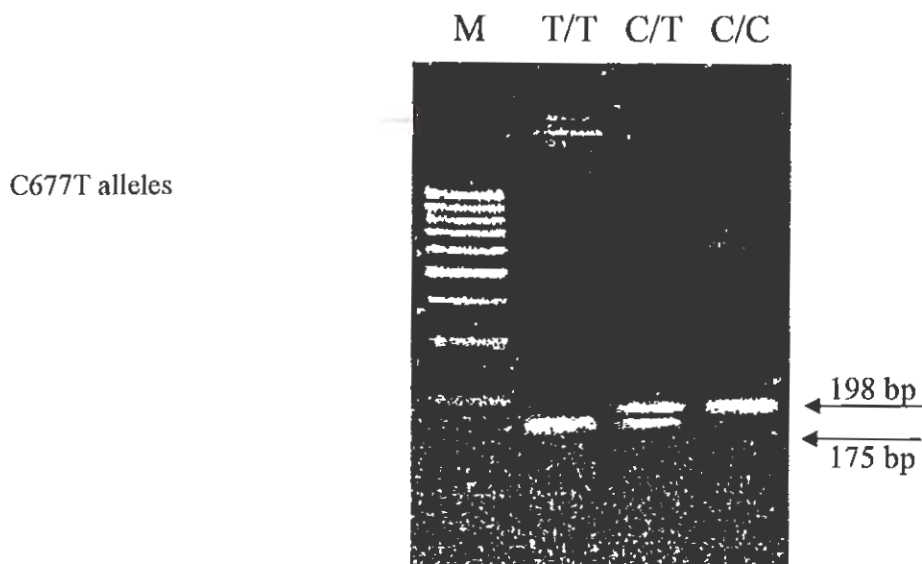


Figure 1. After *HinfI* digestion, the 198 base-pair (bp) PCR amplification product of the 677C/C genotype remains undigested, whereas the 677T/T genotype results in 23 and 175 bp fragments. The 677C/C genotype is defined by the presence of a single 198 bp band, the 677T/T genotype is defined by a single 175 bp band, and 677C/T genotype defined by the presence of both 175 and 198 bp bands. Summary of informative bands: 677C/C (wild type): single 198 bp band; 677C/T (heterozygous): 198 and 175 bp bands; 677T/T (homozygous variant): 175 bp band. Lane1 (M): the molecular weight markers.

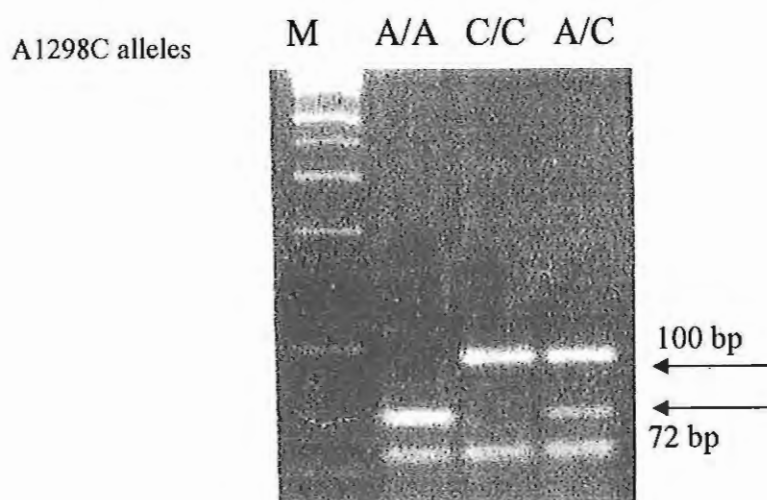


Figure 2. After MboII digestion, the 1298A/A genotype is defined by the presence of a single 72 base-pair (bp) band, 1298C/C genotype defined by the presence of a single 100 bp band, and the 1298A/C genotype defined by the presence of both 72 and 100 bp bands. Summary of informative bands: 1298A/A (wild type): single 72 bp band; 1298A/C (heterozygous): 72 and 100 bp bands; 1298C/C (homozygous variant): 100 bp band. Lane (M): the molecular weight markers.

The polymorphisms of MTHFR genotype and plasma tHcy concentration before methotrexate treatment (BMT) and immediately post methotrexate treatment (PMT) in 29 ALL children who received HDMTX therapy were determined. The mean tHcy BMT and the mean PMT increased in the combined population of 29 individuals classified according to the dosage of MTX (Table 2), C677T (Table 3), A1298C (Table 4) and combined genotypes (Table 5), the frequency of each genotype is also shown in Tables.

Fourteen patients (48.3%) received 1.5 g/m², 12 (41.4%) received 2.0 g/m² and 3 (10.3%) received 5.0 g/m² of MTX. There was a significant increase in plasma tHcy PMT at the dose of 1.5, 2.0, and 5.0 g/m² when compared with BMT from the same doses ($p < 0.05$) with no significant difference of tHcy BMT among this dosage range (1.5-5.0 g/m²) (Table 2). Of the 29 individuals, 20 (69%) were homozygous 677C/C (wild type), 8 (27.6%) were heterozygous 677C/T and 1

(3.4%) was homozygous 677T/T alleles. There was a significant increased plasma tHcy PMT compared with BMT from the same genotype. Individual with the 677T/T was omitted from the statistical analysis of both BMT and PMT due to small sample size of only one patient. There were no significant differences of tHcy BMT compared between genotype (Table 3).

With respect to the A1298C polymorphism, 17 individuals were 1298A/A (wild type), 9 were 1298A/C (heterozygous genotype) and 3 were 1298C/C (variant homozygous genotype). There was a significant increased plasma tHcy PMT compared with BMT from the same genotype ($p < 0.05$) with no significant differences of tHcy BMT compared between genotype (Table 4). Regarding the two common MTHFR polymorphisms, we can detect six from nine combined genotypes. There were no individuals with combination of 677T/T plus 1298C/C, 677C/T plus 1298C/C and

677T/T plus 1298A/C genotypes. There was a significantly increased plasma tHcy PMT compared with BMT from the same genotype ($p < 0.05$) with no significant differences of tHcy BMT compared between these genotypes (Table 5).

In this study, there was no occurrence of seizures among patients with MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and there were no significant differences in the prevalence of different genotypes associated with the elevation of plasma tHcy concentration when receiving HDMTX. Figures 1 and 2 showed the PCR products of C677T and A1298C genotype polymorphisms, respectively.

Discussion and Conclusion

We found that in ALL patients, after MTX infusion, plasma Hcy levels were markedly increased and significantly higher than basal levels same as previously reported by Kishi *et al*, 2003³. It is reasonable to hypothesize that elevated Hcy caused by MTX could be a marker in ALL children for MTX cytotoxicity, which may be affected by MTHFR polymorphisms.

Two MTHFR polymorphisms were studied in the present investigation. The first C677T polymorphism consisted of 3 genotypes, the 677C/C (wild type), 677C/T (heterozygous) and 677T/T (homozygous) with the frequency of mutant alleles around 30% similar to the report found in Japanese and European Caucasians¹⁴. The 677T/T was found only in one patient. Since the tHcy after MTX treatment did not differ in this patient, like previously reported by Hanson *et al*, 2001¹⁵, the C677T polymorphism may not affect the tHcy concentration.

The second studied MTHFR polymorphism was the A1298C. The frequency of 1298A/A (wild type) was around 60% together with 40% of the mutant alleles of 1298A/C (heterozygous) and 1298C/C (homozygous) which were higher than those reported by Carmel *et al*, 2003¹⁴. The presence of this mutant allele

may not associate with tHcy in patient treated with HDMTX as shown by no differences in tHcy PMT among the above genotypes. Several studies reported that this mutant allele is not a significant risk factor for neural tube defects^{8,9} coronary artery disease (CAD) and deep vein thrombosis (DVT)¹⁵.

With respect to C677T and A1298C polymorphisms, we found six of the nine combined genotypes presented in our study. Three missing combinations were 677T/T plus 1298C/C genotype which has also been undetected by other studies^{15,16,17} 677T/T plus 1298A/C genotype (found only 1 by Weisberg *et al*, 1998⁹) and 677C/T plus 1298C/C genotype (found only 2 by Hanson *et al*, 2001¹⁵). Although, there is no significant difference in tHcy in individuals with the 677C/T plus 1298A/C genotype compared to wild type (677C/C plus 1298A/A genotype), this combined heterozygosity showed the highest tHcy PMT among all combined genotypes.

In conclusions, tHcy PMT may be used as a marker for MTX cytotoxicity in ALL children treated with HDMTX. The MTHFR polymorphisms may affect the tHcy PMT especially in combined heterozygosity (677C/T plus 1298A/C). The homozygous of both MTHFR polymorphisms (677T/T plus 1298C/C) and one homozygous combined with heterozygous of mutant alleles (677T/T plus 1298A/C ; 677C/T plus 1298C/C) are undetected in Thai population by our study. Number of patients should be increased to confirm the association of MTHFR polymorphisms with tHcy level in HDMTX treatment.

Acknowledgements

This study was supported partly by the Graduate Research Funds from the Ministry of Education and the Graduate School, Chulalongkorn University, and grant to support High Potential Research Unit, Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund, Chulalongkorn University.

References

1. Refsum H., Wesenberg F., and Ueland PM. Plasma homocysteine in children with acute lymphoblastic leukemia: changes during a chemotherapeutic regimen including methotrexate. *Cancer Res* 1991; 51:828-835.
2. Quinn CT. and Kamen BA. A biochemical perspective of methotrexate neurotoxicity with insight on nonfolate rescue modalities. *J Invest Med* 1996; 44(9):522-530.
3. Kishi S., Griener J., Cheng C., et al. Homocysteine, pharmacogenetics and neurotoxicity in children with leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(16):3084-3091.
4. McKendry RJR. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *J Rheumatol* 1997; 23: 939-954.
5. Toffoli G., Russo A., Innocenti F., et al. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677CT polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 2003; 103: 294-299.
6. Ulrich CM., Yasui Y., Storb R., et al. Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* 2001; 98:231-234.
7. Ranganathan P., Eisen S., Yokoyama WM., and McLeod HL. Will pharmacogenetics allow better prediction of methotrexate toxicity and efficacy in patients with rheumatoid arthritis?. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:4-9.
8. Van der Put NMJ., Gabreels F., Stevens EMB., et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural tube defect. *Am J Hum Genet* 1998; 62:1044-1051.
9. Weisberg I., Tran P., Christensen B., et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998; 64:169-172.
10. Surtees R., Clelland J., and Hann L. Demyelination and single carbon transfer pathway metabolite during the treatment of acute lymphoblastic leukemia: CSF studies. *J Clin Oncol* 1998; 16:1505-1511.
11. Haagsma CJ., Blom HJ., van Riel PL., van't Hof MA., et al. Influence of sulfasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:79-84.
12. Urano W., Taniguchi A., Yamanaka H., et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis as evidenced by single locus and haplotype analyses. *Pharmacogenetics* 2002; 12:183-190.
13. Frosst P., Blom HJ., Milos R., et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10:111-113.
14. Carmel R., Green R., Rosenblatt DS., and Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology* 2003; 1:62-81.
15. Hanson NQ., Aras O., Yang F and Tsai MY. C677T and A1298C polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene: incidence and effect of combined genotypes on plasma fasting and post methionine load homocysteine in vascular disease. *Clin Chem* 2001; 47 (4):661-666.
16. Friedman G., Goldschmidt N., Friedlander Y., et al. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations. *J Nutr* 1999; 129:1656-1661.
17. Shen H., Spitz MR., Wang L., and et al. Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and risk of lung cancer: a case control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10:397-401.



โครงการ

"สมาคมเภสัชวิทยา มอบวิชาการก้าวหน้า เพื่อนำพาประโยชน์สู่สังคม"

ครั้งที่ 11 เรื่อง

The Management of Acute Heart Failure: Update

วันศุกร์ที่ 20 พฤษภาคม 2548 เวลา 12.00 -14.00 น

บรรยาย โดย ผศ.นพ. สุรพันธ์ สิทธิสุข

สาขาวิชาโรคหัวใจและหลอดเลือด ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

และ ภก.อ.สุรกิจ นาทีสุวรรณ

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สถานที่ ห้องแกรนด์บอลรูม 3 โรงแรมแกรนด์ไฮแอทเอราวัณ

RESEARCH ARTICLES

Neutralization of *Naja kaouthia* Venom in Mice by *Trigonostemon reidioides* Craib. and *Areca catechu* Linn. Extracts.

Arunrat Srithamma¹, Pornpen Pramyothin^{1*}, Narumol Pakmanee²

¹Pharmacological Action of Natural Products Research Unit, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

²Research and Development Department, Queen Saovabha Memorial Institute, Thai Red Cross Society, Bangkok

Abstract

This study was aimed to investigate the inhibitory effects of *Trigonostemon reidioides* Craib. and *Areca catechu* Linn. on lethality and myotoxicity of *Naja kaouthia* venom in mice. In neutralization study, filtrate of water extracts from each plant or mixed-plants was pre-incubated with *N. kaouthia* venom at 37°C, 1 h prior to intramuscular injection. Water extracts from *A. catechu* or mixed-plants showed neutralization activity. *A. catechu* extract at dose 0.2 mg/mouse completely protected mice receiving the LD₁₀₀ dose (8 µg/mouse) of *N. kaouthia* venom. Mixed-plant extract (*T. reidioides*: *A. catechu*) at a dose ratio of 2.4:0.8 mg/mouse prolonged the survival time of mice receiving LD₁₀₀ of venom. It increased % survival of mice from 0% to 66.67%. The extract of *T. reidioides* did not have the neutralization activity.

In anti-lethal activity study, only the unfiltered water extract of mixed-plants (*T. reidioides*: *A. catechu*) at a dose ratio of 1.2:0.4 mg/mouse increased survival of mice from 6.25% to 31.25%, when given 1 h prior to the venom injection. It also decreased creatine phosphokinase (CPK) activity induced by *N. kaouthia* venom (4 µg/mouse) from 2,632 ± 498 units/L to 585 ± 139 units/L. In conclusions, preparation of *T. reidioides* and *A. catechu* could inhibit lethality and myotoxicity of *N. kaouthia* venom.

Key words : *Naja kaouthia* venom, *Trigonostemon reidioides* Craib., *Areca catechu* Linn., neutralization, anti-lethal activity

* Address correspondence and print requests to: Pornpen Pramyothin, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

ฤทธิ์ต้านพิษงูเห่าโดยสารสกัดโลหะนงแดงและเมลิ็ดหมากในหนูถีบจักร

อรุณรัตน์ ศรีท่ามา¹, พรเพ็ญ เปรมโยธิน^{1*}, นฤมล พักมณี²

¹หน่วยปฏิบัติการวิจัยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพร, ภาควิชาเภสัชวิทยา, คณะเภสัชศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

²แผนกวิจัยและพัฒนา, สถานเสาวภา, สภากาชาดไทย

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดโลหะนงแดงและเมลิ็ดหมากในการยับยั้งพิษที่ก่อให้เกิดการตายและการทำลายกล้ามเนื้อของพิษงูเห่าไทย (*Naja kaouthia*) ในหนูถีบจักร ในการศึกษาฤทธิ์การทำลายพิษงูเห่า ให้สารสกัดน้ำที่ได้จากโลหะนงแดงหรือเมลิ็ดหมากหรือที่ผสมกัน และกรองก่อนใช้ นำมาผสมกับพิษงูเห่า และแช่ไว้ในอุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ก่อนที่จะให้หนูถีบจักรโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ พบว่าสารสกัดจากเมลิ็ดหมากหรือสารสกัดจากโลหะนงแดงผสมกับเมลิ็ดหมาก มีฤทธิ์การทำลายพิษงูเห่า สารสกัดจากเมลิ็ดหมากในขนาด 0.2 มิลลิกรัม/หนู สามารถป้องกันการตายได้ 100 เปอร์เซ็นต์ เมื่อให้พิษงูเห่าในขนาดที่ทำให้ตายทั้งหมด (LD_{100} , 8 ไมโครกรัม/หนู) สารสกัดของสมุนไพรผสม (โลหะนงแดง:เมลิ็ดหมาก) ในขนาด 2.4:0.8 มิลลิกรัม/หนู สามารถยืดเวลาการรอดชีวิตของหนูถีบจักรที่ได้รับพิษงูเห่าในขนาด LD_{100} สารสกัดนี้ทำให้การรอดชีวิตเพิ่มขึ้นจาก 0 เปอร์เซ็นต์ เป็น 66.67 เปอร์เซ็นต์ สารสกัดโลหะนงแดงไม่มีฤทธิ์การทำลายพิษงูเห่า

ในการศึกษาฤทธิ์ด้านการตายจากพิษงูเห่า พบว่าสารสกัดน้ำจากสมุนไพรผสม (ไม่กรอง) เท่านั้นที่มีฤทธิ์ด้านการตายจากพิษงูเห่า เมื่อให้ในขนาด (โลหะนงแดง:เมลิ็ดหมาก) 1.2:0.4 มิลลิกรัม/หนู ทำให้เปอร์เซ็นต์การรอดชีวิตเพิ่มขึ้นจาก 6.25 เปอร์เซ็นต์ ของหนูควบคุม เป็น 31.25 เปอร์เซ็นต์ เมื่อให้สารสกัดสมุนไพรผสม 1 ชั่วโมง ก่อนการให้พิษงูเห่า และยังพบว่าสารสกัดน้ำนี้ ทำให้การทำงานของเอนไซม์ครีเอทีนฟอสโฟไคนเนส ที่ถูกกระตุ้นให้เพิ่มขึ้นด้วยพิษงูเห่า (4 ไมโครกรัม/หนู) มีค่าลดลงจาก $2,632 \pm 498$ Units/L ไปเป็น 585 ± 139 Units/L โดยสรุป สารสกัดสมุนไพรผสมของโลหะนงแดงและเมลิ็ดหมากสามารถยับยั้งการตายและการทำลายกล้ามเนื้อจากพิษงูเห่าได้

คำสำคัญ: พิษงูเห่า, โลหะนงแดง, เมลิ็ดหมาก, ฤทธิ์การทำลายพิษ, ฤทธิ์ด้านการตาย

Introduction

Snakebite is one of the most important public health problems of tropical countries including Thailand. Approximately 7,000 cases of snakebite are reported annually. The actual number of bites may be much higher with many unreported events. The cobra, *Naja kaouthia* is a common poisonous snake found throughout Thailand. It is once an important cause of death. The cobra is considered very dangerous and its venom produces systemic poisoning due to rapid action of neurotoxin causing respiratory paralysis and death. The toxin composes of neurotoxin, cardiotoxins, enzymes and proteins¹. In addition to the respiratory crisis, local reaction of the bitten site is also a serious problem. Though not life threatening, the local reaction may prolong the duration of hospitalization and it may increase morbidity in some cases².

The combined preparation of root of Lot Thanong Daeng (*Trigonostemon reidioides* Craib.) and Mak seed (*Areca catechu* Linn.) has been used against snakebite by folk healers and physicians at Kabchoeng Hospital in Surin province for many years. However, their actions against snakebite are still unclear. Water extract from root of Lot Thanong Daeng has been reported to prolong survival time of snake envenomation in mice³.

Chemical constituents in Lot Thanong Daeng root are a mixture of steroid palmitate (β -sitosteryl palmitate, stigmasteryl palmitate, campesteryl palmitate and cholesteryl palmitate), a mixture of long chain acid (C_{16} - C_{35}), a mixture of steroid (β -sitosterol, stigmasterol and campesterol), acetyl aleuritic acid, trigonostemone (1,1,7-trimethyl-3,6,9-trimethoxy-2-phenanthrenone), 5-hydroxy-6,7-dimethoxycoumarin, 5,7-dihydroxy-6-methoxy coumarin, a mixture of long chain amide (C_{44} - C_{48}), a mixture of steroid glycoside, 5 α -stigmastane-3,6-dione and water soluble constituents such as sugars, amino acids and chloride salts⁴. Sitosterol and stigmasterol have been reported to have anti-snake venom

activity. They are able to neutralize the lethal dose of South American rattlesnake venom⁵ and inhibit myotoxicity of crotalid venoms⁶.

A. catechu Linn. (Palmaceae) is commonly known as Areca Palm, Betel Palm, Betel Nut Palm, and locally known in Thai as Mak or Makmia. Its nuts contain alkaloids namely, arecoline, arecaine, arecaidine, guvacoline, guvacine, and traces of choline. Tannins, gallic acid, gum, oily matter, and a number of amino acids are also among the constituents found⁷. Recently, Ruenraroengsak, 2002⁸ reported that the seed of *A. catechu* contains high tannin contents. It contains both hydrolysable and condensed tannins. These tannins could inhibit lethal activity of snake venom in mice, inhibit acetylcholinesterase activity and protect necrosis in rats.

Therefore, we aimed to investigate the inhibitory effects of preparation from root of Lot Thanong Daeng and Mak seed on lethality and myotoxicity of *N. kaouthia* venom in mice. This research study has been ethically approved by the Ethical Committee on Animal and Human Research Studies, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University.

Materials and Methods

Venom

Lyophilized *N. kaouthia* venom was obtained from Queen Saovabha Memorial Institute, Thai Red Cross Society, and was preserved at 2-8°C. It was dissolved in 0.9% saline and was frozen until used. Venom concentration was expressed in terms of dry weight.

Plants

The roots of Lot Thanong Daeng and dry Mak seeds were brought from Kabchoeng Hospital. The voucher specimens were identified by the Faculty of Pharmacy, Mahidol University. Both of them were ground into small pieces and made into powder. These powders were

kept in desiccators at room temperature until use.

Animals

Male Swiss albino mice weighed 18-20 g were obtained from National Laboratory Animal Center, Mahidol University, Salaya, Nakornpathom province. They were housed in animal care facility at the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University under controlled environmental conditions (room temperature $25\pm 1^\circ\text{C}$ with 12-hours light/dark cycle, relative humidity of approximately 60%) with free standard mouse pellets and tap water. Mice were acclimatized for 3 days before experimentation.

Median lethal dose (LD_{50})

Median lethal dose (LD_{50}) was defined as the least amount of venom (μg dry weight) injected intramuscularly to animals and resulted in 50% death within 24 h. The venom solution with the doses of 3-12 $\mu\text{g}/\text{mouse}$ were prepared in 0.9% saline. Venom solution was injected intramuscularly at the volume of 0.1 ml to each mouse. Eight mice were used for each test dose. Control animals were injected with 0.9% saline only. The percent death of animals was recorded within 24 h after the injection. The LD_{50} was calculated by probit analysis.

Neutralization of lethal venom effect

The powder of mixed-plants (*T. reidioides* 1.5 g; *A. catechu* 0.5 g) was dissolved with 50 ml distilled water. The solution was stirred for 5 min and filtered. The lethal dose (LD_{100}) of *N. kaouthia* venom (8 $\mu\text{g}/\text{mouse}$) was pre-incubated with 0.02 ml, 0.04 ml and 0.08 ml of the mixed-plants filtrate in 0.9% saline to final volume of 0.1 ml, at 37°C for 1 h. The pre-incubated solution of 0.1 ml was injected intramuscularly to left thigh of mice. The doses of mixed-plants (*T. reidioides*: *A. catechu*) were 0.6:0.2, 1.2:0.4 and 2.4:0.8 mg/mouse calculated as crude plant. The single plant were also tested using either powder of *T. reidioides* (1.5 g) or *A.*

catechu (0.5 g), each powder was dissolved with 50 ml distilled water and filtered. The 0.02 ml filtrate of each plant was pre-incubated with *N. kaouthia* venom (8 $\mu\text{g}/\text{mouse}$) in 0.9% saline to final volume of 0.1 ml, at 37°C for 1 h. The percent survival was recorded within 24 h. Control group was pre-incubated only with snake venom and 0.9% saline to a final volume of 0.1 ml. Six mice were used in each group.

Inhibition of lethal venom effect

The mixed-plants powder (*T. reidioides* 0.15 g + *A. catechu* 0.05 g) was suspended in 50 ml distilled water and stirred for 5 min before use. Mice were starved 4 h before starting the experiment. Group 1 was fed with 0.2 ml mixed-plants solution. One hour after feeding, the *N. kaouthia* venom (6 $\mu\text{g}/\text{mouse}$) was injected intramuscularly to left thigh of mice. Group 2 was fed with same dose (0.2 ml) of mixed-plants solution and repeated again 30 min after the first feeding. Venom was injected intramuscularly 30 min after the second feeding. Mice were allowed to access to food after venom injection. The percent survival was recorded within 24 h. Control group was fed with distilled water and the venom was injected at 1 h after feeding. Sixteen mice were used in each group.

Inhibition of myotoxicity effect

Inhibition of myotoxic effect of venom was measured by quantitation of plasma creatine phosphokinase (CPK) activity as described previously by Mukherjee and Maity, 2002⁹. The mixed-plants powder (*T. reidioides* 0.15 g + *A. catechu* 0.05 g) was suspended in 50 ml distilled water and stirred for 5 min. Mice were starved 4 h before feeding with 0.2 ml mixed-plants solution. The sublethal dose of *N. kaouthia* venom was prepared in 0.9% saline solution at a final concentration of 4 $\mu\text{g}/\text{mouse}$ in 0.1 ml. Venom (0.1 ml) was injected intramuscularly 1 h after feeding. Control mice were injected with venom alone. Mice were sacrificed under ether anesthesia 4 h after venom injection. Blood sample was collected from inferior vena cava and

centrifuged at 3,000 rpm for 10 min. Plasma was assayed for creatine phosphokinase (CPK) activity by Professional Laboratory. Six mice were used in each group.

Statistical analysis

Data are expressed as mean $\pm$ S.E. Statistical significance was assessed by

one-way ANOVA followed by Tamhane's T2. Values of $p < 0.05$ were considered to indicate a significant difference.

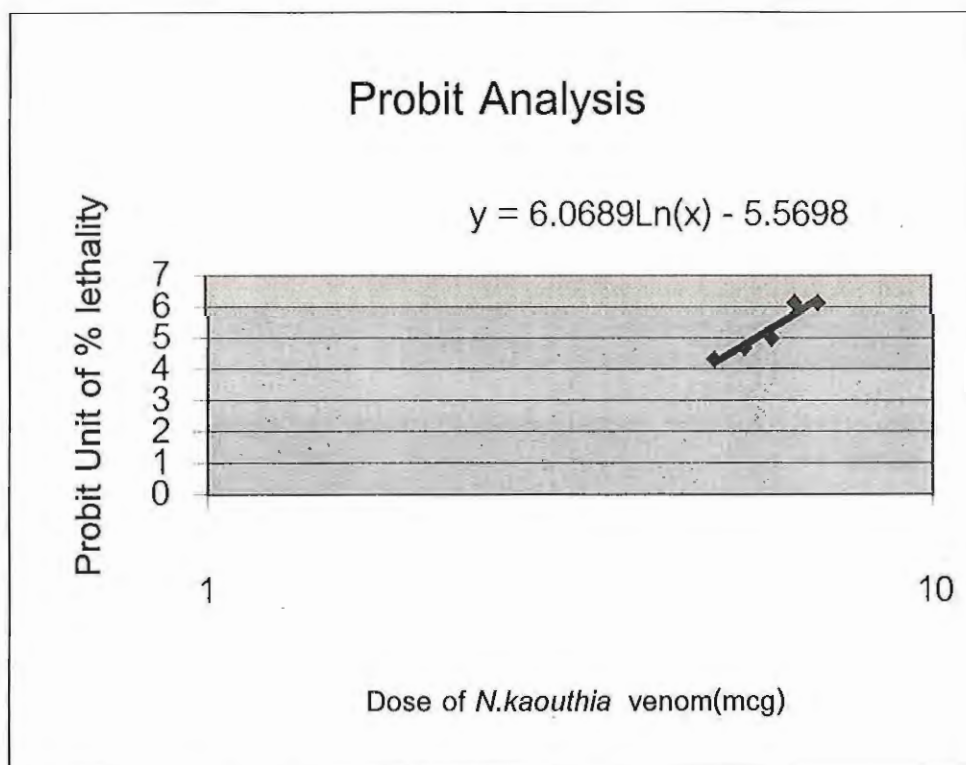
Results

Body weight and feed intake

Lethality data of *N. kaouthia* venom are shown in Table 1. Median lethal dose (LD₅₀) was 5.71 μ g/mouse as calculated by probit analysis (Figure 1)

Table 1 The percent death of mice receiving various doses of *N. kaouthia* venom

Dose (μ g/mouse)	Dead animal/total	% Death
5.0	2/8	25
5.5	3/8	37.5
6.0	4/8	50
6.5	7/8	87.5
7.0	7/8	87.5



LD₅₀ was calculated from $y = 6.0689 \ln(x) - 5.5698$

LD₅₀ is probit unit = 5, so at LD₅₀ $y = 5$

$5 = 6.0689 \ln(x) - 5.5698$

$\ln(x) = 10.5698/6.0689$

$X = 5.7067$

Figure 1 Probit analysis for median lethal dose (LD₅₀) of *N. kaouthia* venom

Neutralization of lethality

N. kaouthia venom at dose 8 µg/mouse produced 100% death of mice. The water extracts of *A. catechu* alone and mixed-plants showed neutralization of *N. kaouthia* venom. The extract of *A. catechu*

alone at dose 0.2 mg/mouse exhibited 100% protection of mice from the lethal dose of *N. kaouthia* venom. The percent survival was increased and the survival time was prolonged in mice receiving mixed-plants pre-incubated with venom (Table 2).

Table 2 The percent survival and survival time of mice injected with pre-incubated plant extracts and *N. kaouthia* venom

Treatment groups	Survival mice /total	% Survival	Survival time (min) mean ± S.E.
Control	0/6	0	106 ± 6.76
Mixed-plants (0.6:0.2 mg/mouse)	4/6	66.67	1,003 ± 276.26
Mixed-plants (1.2:0.4 mg/mouse)	4/6	66.67	1,038 ± 254.92
Mixed-plants (2.4:0.8 mg/mouse)	4/6	66.67	1,145 ± 192.34 *
<i>T. reidioides</i> 0.6 mg/mouse	0/6	0	88 ± 6.44
<i>A. catechu</i> 0.2 mg/mouse	6/6	100	1,440 ± 0.00 *

* Significantly different from control, $p < 0.05$.

Data of survival time was calculated from all mice (died and survived mice).

For survived mice the survival time was calculated from 24 h (1,440 min).

Inhibition of lethality

The water extract of mixed-plants (*T. reidioides* : *A. catechu*) increased percent survival of mice fed 1 h before injection of *N. kaouthia* venom. The dose of *N. kaouthia* venom at 6 µg/mouse did not produce 100%

death. The water extract of *T. reidioides*: *A. catechu* at dose 0.6:0.2 mg/mouse increased percent survival from 6.25% to 18.75% and at dose 1.2:0.4 mg/mouse increased percent survival to 31.25% (Table 3).

Table 3 The percent survival of mice feeding with plant extracts 1 h before injection of snake venom

Treatment groups	Survival mice/total	% Survival	Survival time (min) mean ± SE
Control	1/16	6.25	172 ± 84.68
<i>T. reidioides</i> + <i>A. catechu</i> (0.6:0.2 mg/mouse)	3/16	18.75	401 ± 130.35
<i>T. reidioides</i> + <i>A. catechu</i> (1.2:0.4 mg/mouse)	5/16	31.25	531 ± 158.38

Data of survival time was calculated from all mice (died and survived mice).

For survived mice the survival time was calculated from 24 h (1,440 min).

Inhibition of myotoxicity effect

Injection of *N. kaouthia* venom induced myonecrosis as measured by plasma CPK activity which increased from 102 ± 2.63 units/L in normal mice (untreated

control) to 2,632 ± 498.64 units/L (venom injected mice). The water extract of *T. reidioides* and *A. catechu* at the dose of 0.6:0.2 mg/mouse fed two times significantly decreased the CPK activity (Table 4).

Table 4 Inhibition of myotoxicity by plant extracts (n= 6)

Groups	CPK (units/L) Mean $\pm$ S.E.	% Inhibition
Normal untreated mice	102 $\pm$ 2.63	-
Control (venom injected mice)	2,632 $\pm$ 498.64	0
<i>T.reidioides</i> + <i>A.catechu</i> (0.6:0.2 mg/mouse)	1,729 $\pm$ 607.36	34.31
<i>T.reidioides</i> + <i>A.catechu</i> (0.6:0.2 mg/mouse) feeding two times	585 $\pm$ 139.38*	77.77

* Significant different from control, $p < 0.05$.

Discussion and Conclusions

The water extract of Mak seed (*A. catechu* Linn.) significantly neutralized lethal dose of *N. kaouthia* venom when pre-incubated with snake venom before injected intramuscularly to mice. All mice in this group survived, whereas all control mice died. In the same way, extracts of mixed-plants (*T. reidioides* and *A. catechu*) also neutralized lethal dose of *N. kaouthia* venom. Four mice survived from total of six mice. When increasing dose of mixed-plants extract survival time of mice also increased. On the other hand, the extract of *T. reidioides* alone did not neutralized *N. kaouthia* venom, all mice in this group died and survival time did not differ from control. Therefore, the neutralization of *N. kaouthia* venom may be the effect of *A. catechu* only. However, effect of *A. catechu* presented in mixed-plants extract had the lesser activity than extract from *A. catechu* alone. This result may be related to pH of the extracts and/or the tannin content in the *A. catechu*. Extract of *A. catechu* had higher pH than extract mixed with *T. reidioides*. When increased dose of mixed-plants extract the capacity of neutralization of snake venom was also increased, so it seems to be dose dependent. This result was similar to previous study reported by Ruenaroengsak, 2002⁸.

The water extract of mixed-plants increased percent survival of mice when administered orally 1 h before envenomation. Inhibition of lethal activity

by mixed-plant extract seems to be dose dependent. In addition, this water extract also inhibited myotoxicity as shown by the decrease in plasma creatine phosphokinase (CPK) activity induced by envenomation.

In conclusions, the preparation of *T. reidioides* and *A. catechu* could inhibit lethality and myotoxicity of *N. kaouthia* venom in mice. The results of this investigation provides scientific support for the use of preparation from *T. reidioides* and *A. catechu* in treating snakebite patients as previously described by folk healer and doctor at Kabchoeng Hospital, Surin Province.

Acknowledgement

This research work is partially supported by Grant to Support High Potential Research Unit, Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund, Chulalongkorn University.

References

1. Sivamogstham, P., Tejasen, P. Pharmacological identification of cardiotoxin and neurotoxin of cobra venom from Thailand (*Naja naja siamensis*). *Chaing Mai Meddical Bulletin* 1973; 12:197-207.
2. Pongprasit, P., Mittrakul, C., Noppakul, N. Histopathology and microbiological study of Cobra bite wounds. *J. Med. Assoc. Thai.* 1988; 71 (9):475-479.
3. สมบัติ ประภาวิชา. ผลของความเข้มข้นและช่วงเวลาได้รับน้ำยาสมุนไพรลดพิษงูแดงต่อการยืดอายุการตายของหนูที่ได้รับพิษงูเห่า.

- วิทยานิพนธ์ปริญญาโทบัณฑิตสาขาวิชา
ชีววิทยา มหาวิทยาลัยมหาสารคาม 2541.
4. Wangamnauyporn, T. Insect antifeedants from the roots of *Trigonostemon reidioides* Craib. Master's Thesis, Department of Chemistry, Graduate School, Chulalongkorn University 1998.
 5. Mors, W. B., Nascimento, M. C. D., Parente, J. P., Silva, M. H. D., Melo, P. A., Suarez-Kurtz, G. Neutralization of lethal and myotoxic activities of South American rattlesnake venom by extracts and constituents of the plant *Eclipta prostrata* (asteraceae). *Toxicon* 1989; 27 (9): 1003-1009.
 6. Melo, P., Nascimento, M. C. D., Mors, W. B., Suarez-Kurtz, G. Inhibition of the myotoxic and hemorrhagic activities of crotalid venoms by *Eclipta prostrata* (asteraceae) extracts and constituents. *Toxicon* 1994; 32 (5):595-603.
 7. Dar, A., Khatoon, S. Antidepressant effects of ethanol extract of *Areca catechu* in rodents. *Phytotherapy Research* 1997; 11:174-176.
 8. Ruenraroengsak, P. The quantitative studies of anti-snake venom activities of tannin from Thai medicinal plants and preparation development. Master's thesis. Department of Pharmacy, Faculty of Graduate Studies, Mahidol University 2002.
 9. Mukherjee, A.K., Maity, C.R. Biochemical composition, lethality and pathophysiology of venom from two cobras - *Naja naja* and *N. kaouthia*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B* 2002; 131:125-132

RESEARCH ARTICLES

Bioequivalence Study of the Generic Meloxicam (Melox[®]) Compared with the Innovator Mobic[®].

Panawan Thummati, Boonyium Kumsorn and Noppamas Rojanasthien

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

Abstract

The bioequivalence of two brands of 7.5 mg meloxicam were demonstrated in healthy volunteers after a single oral dose in a randomized 2-period crossover study. The reference and the test formulation were administered to fasted male volunteers, thereafter, the blood samples were collected at specific time interval from 0-96 h. The washout period was 2 weeks. The plasma meloxicam concentrations were determined by HPLC. The pharmacokinetic parameters obtained after non-compartmental analysis were statistically evaluated for bioequivalence using ANOVA. **RESULT:** The median T_{max} (h) of the two products were similar (4.5 VS 4.0), however, the range of T_{max} (h) for the reference product (2.0-10.0) was more variable than that of the test (4.0-10.0). Bioequivalence analysis showed that the C_{max} and the $AUC_{0-\infty}$ did not differ significantly. The point estimator (90%CI) for the ratio $\frac{Test}{Reference}$ of log transformed data of the $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} were 0.97 (0.90-1.06) and 0.95 (0.84-1.08), respectively. These values were within the bioequivalence range of 0.80-1.25, thus our study demonstrated the bioequivalence of the test and the reference preparations.

Key words : bioequivalence, meloxicam

การทดสอบชีวสมมูลของยาสามัญมีลือกซิแคมในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี

พนาวรรณ ธรรมธิ, บุญเยี่ยม คำสอน, นพมาศ โรจนเสถียร

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

การศึกษาชีวสมมูลของยาเมลือกซิแคมขนาด 7.5 มิลลิกรัมในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี โดยอาสาสมัคร 12 คน จะได้รับการสุ่มไขว้เพื่อรับประทานยาทั้งยาทดสอบและยาต้นแบบ อย่างละหนึ่งครั้งหลังจากงดน้ำและอาหาร ระยะเวลาการศึกษาห่างกัน 2 สัปดาห์ ตัวอย่างเลือดจะเก็บตามเวลาที่กำหนดในเวลา 0-96 ชั่วโมง หลังจากรับประทานยา และนำไปตรวจวัดหาความเข้มข้นของยาเมลือกซิแคมโดยวิธีโครมาโตกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง ประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยวิเคราะห์แบบ non-compartment และวิเคราะห์ชีวสมมูลโดยใช้เอนโนวา ผลการศึกษา พบว่าเวลาที่ระดับยาในเลือดสูงสุดของยาต้นแบบ (ค่ามีเดียน 4.5 ชม., ช่วง 2.0-10.0 ชม.) มีค่าแปรปรวนมากกว่าค่าของยาทดสอบ (ค่ามีเดียน 4.0 ชม., ช่วง 4.0-10.0 ชม.) การวิเคราะห์ชีวสมมูล พบว่าค่าเฉลี่ย (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90) ของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 ถึงอนึ่งไขและค่าความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือด มีค่าเท่ากับ 0.97 (0.90 - 1.06) และ 0.95 (0.84 - 1.08) ตามลำดับ ซึ่งอยู่ในช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับคือ 0.80-1.25 การศึกษานี้จึงสรุปว่ายาทั้งสองมีชีวสมมูลเท่าเทียมกัน

คำสำคัญ bioequivalence, meloxicam

Introduction

Meloxicam is a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) useful for patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis^(1,2). It is a partially selective cyclo-oxygenase-2 (COX-2) inhibitors, therefore, it is less likely to adversely affect the cytoprotective function of arachidonic acid metabolites formed by COX-1 in the gastric mucosa, or prostaglandin E₂ (PGE₂) in the kidney⁽³⁻⁵⁾. Moreover, it has displayed a favourable gastrointestinal profile when compared to other NSAIDs e.g. piroxicam, naproxen and diclofenac⁽⁶⁾. Following oral administration, meloxicam is completely absorbed and its steady state level was achieved within 3–5 days⁽⁷⁾. It is eliminated predominantly by metabolism with balanced excretion in the form of inactive metabolites occurring in urine and feces. An elimination half-life of about 20 h makes meloxicam a suitable agent for once-daily dosing⁽⁷⁾. For the treatment of osteoarthritis the recommended starting and maintenance dose is 7.5 mg once daily, although some patients may receive additional benefit by increasing the dose to 15 mg once daily⁽⁸⁾.

The aim of this study was to investigate the bioequivalence of the generic meloxicam in order to assess any possible difference between the test and the reference due to manufacturing process.

Materials and Methods

Drug formulations

Reference product : Mobic® 7.5 mg tablet [OLIC (Thailand) Limited Ayudhaya, Thailand for Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim am Rhein, Germany]. Lot No. B. 1015, MFD 6/11/2001, EXP 6/11/2003.

Test product : Melox® 7.5 mg tablet [The Siam Bheasach company, Bangkok, Thailand] LOT D22ME14, MFD 04/2002.

Volunteers

Twelve healthy nonsmoking male volunteers, aged between 20-28 years old were enrolled in this study. All were deemed healthy based on medical history and physical examination. Routine blood test including CBC with differential, BUN, creatinine (Cr) and LFT were screened to exclude volunteer with abnormal hematology, liver or kidney functions. Volunteer with known contraindication or hypersensitivity to meloxicam was excluded as well as those with known history of peptic ulcer disease, dyspepsia, gastrointestinal disease, recent cigarette smoking, alcoholism or drug abuse. No other drug was allowed 1 month before and during the study period to avoid the effects of inducing or inhibiting hepatic metabolizing enzyme and the risk of drug interactions. After given written informed consent, volunteers were enrolled to the study.

Design, dosage and drug administration

The study was conducted as an open-label, randomized, single dose, two-period crossover design with a two-week washout period. Equal numbers of volunteers were randomly assigned to one of the two sequence groups and each volunteer received a single 7.5 mg dose of each of the two preparations under fasting condition with 240 ml water. Volunteers remained upright and fasted for 2 h after drug administration. Water and lunch were served at 2 h and 4 h, respectively. An intravenous catheter connected to an injection plug was used for serial blood sample collections. Venous blood samples (10 ml) were collected into heparin tubes before and at 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 24, 36, 48, 72, 84, and 96 h after dose administration. The blood samples were centrifuged for 10 minutes at 3,000 rpm to separate the plasma. Thereafter, the plasma samples were immediately kept at -20°C until assay.

Determination of the plasma meloxicam concentrations

Plasma concentrations of meloxicam were measured by using a high-performance liquid chromatography (HPLC) after solid phase extraction; (Strata® 50 µm C18-E 100 mg/ml, Phenomenex, USA). The HPLC system consisted of an isocratic pump (LC-10AS), degasser (DUG-3A), UV detector (SPD-10A), integrator communication bus module (CMB-10A), column oven (CTO-10A) and auto injector (SIL-10Ai). Separation was performed at 50°C on an analytical column (Inersil ODS-2, 5 µm 4.6x150 mm, GL Sciences, Japan) coupled with a guard column (Inersil ODS-2, 5 µm 4.6x10 mm, GL Sciences, Japan). The mobile phase was a mixture of 10 mM potassium dihydrogen phosphate (pH 4.4)/methanol/acetonitrile (5/4/1, v/v/v). This method was modified from Velpandian *et al*⁽⁹⁾ using piroxicam as an internal standard (IS). The retention time for meloxicam and internal standard were approximately 8.8 and 6.5 min, respectively. The linear regression analysis between meloxicam concentration with the peak height ratios of meloxicam and IS over the determination range between 10-2,000 ng/ml gave the correlation coefficients of 0.999 or better. Samples containing drug concentrations in excess of 2,000 ng/ml were analyzed after dilution with drug free plasma. Within-run accuracy and precision was determined using 5 aliquots of each 3 levels control sample and single calibration curve-run concurrently. The data of 5 different days in the same manner study were calculated for between-run assay validation. The precision (CV,%) of within-run and between-run were 3.81 and 3.94, respectively. The mean recovery of meloxicam and IS were 97.83% and 103.30%, respectively.

Pharmacokinetic analysis

Maximal plasma concentration (C_{max} , ng/ml) and time to reach the peak concentration (T_{max} , h) were obtained

directly by visual inspection of each volunteer's plasma concentration-time profile. The area under the plasma concentration-time curve (AUC) from time 0-infinity ($AUC_{0-\infty}$, ng×h/ml) and half-life ($t_{1/2}$, h) were determined by non-compartmental analysis. The slope of the terminal log-linear portion of the concentration-time profile were determined by least-squares regression analysis and used as the elimination rate constant (K_e). The elimination half-life were calculated as $0.693/K_e$. The AUC_{0-t} from time zero to the last quantifiable point (C_t) were calculated using the trapezoidal rule. Extrapolated AUC from C_t to infinity ($AUC_{t-\infty}$) were determined as C_t/K_e . Total $AUC_{0-\infty}$ was the sum of $AUC_{0-t} + AUC_{t-\infty}$.

Statistical analysis

An analysis of variance (ANOVA) was used to determine the statistical differences of pharmacokinetic parameters (T_{max} , C_{max} and AUC) which represented the rate and extent of drug absorption. The variability between subjects, treatment groups, study periods, and formulations were determined and the two one-sided test procedure was performed. This procedure is referred to as the confidence interval (CI) approach^(10,11). The AUC and C_{max} were transformed to logarithmic values (ln) before calculation by using ANOVA appropriated for the design. The 90% CI of the Test/Reference for AUC and C_{max} ratios were analysed by the following formula^(11,12).

$$90\% \text{ CI } (\mu_T - \mu_R) = (\bar{X}_T - \bar{X}_R) \pm t_{0.1}^v \sqrt{\frac{2S^2}{n}}$$

Where $\bar{X}_T$, $\bar{X}_R$ are the observed means of the ln transformed parameters (either C_{max} or AUC) for the test product (T) and the reference (R), S^2 is the error variance obtained from the ANOVA, n is the number of subjects, $t_{0.1}^v$ is the tabulated two-tail t value for 90% CI and v is the number of degrees of freedom of the error mean square from the ANOVA. The antilogarithm of the CI ($\mu_T - \mu_R$) will express the bioequivalence as a ratio of the

test product and the reference product. The bioequivalence intervals of 0.80 – 1.25 for $\frac{\text{Test}}{\text{Reference}}$ ratios of the $AUC_{0-\infty}$ and the $C_{\max}$ are accepted by the Thai FDA ⁽¹²⁾. An analysis of $T_{\max}$ difference [$T_{\max}$ Test - $T_{\max}$ Reference] was expressed as untransformed data. The bioequivalence range of the difference is $\pm 20\%$ of the median $T_{\max}$ of the reference formulation.

Result and Discussion

Single dose administration of 7.5 mg meloxicam in healthy male volunteers under fasting condition was well tolerated and all volunteers completed the study without any adverse effects. Table 1 and 2 showed meloxicam plasma concentrations versus time as well as their mean $\pm$ S.D., while table 3 and 4 showed their calculated pharmacokinetic parameters for the test and the reference, respectively. The pharmacokinetic parameters were compared and showed in table 5. The mean plasma concentration-time profiles after oral administration of the test and the reference was depicted in figure 1. After oral administration, the rates of meloxicam absorption from the two products were relatively variable (%CV = 43% and 48% for the test and the reference, respectively). The range of time to reach the maximal concentration ($T_{\max}$) for the test (median 4.5 h, range 2.0-10.0 h) was more variable than the reference (median 4.0 h, range 4.0-10.0 h) (table 2). Although the point estimate of the $T_{\max}$ difference (0.67 h) was within the acceptable range of ± 1.03 h (less than $\pm 20\%$ of the mean $T_{\max}$ of the reference), the upper and the lower confidence limit of the $T_{\max}$ difference [(-1.09) – 2.42 h] were outside the acceptable range (Table 6). However, this statistical difference was not considered to affect the efficacy and safety of the two products, since meloxicam is recommended for used as chronic therapy and $T_{\max}$ at steady-state ($T_{\max-ss}$) is clinically a more relevant value. The mean plasma concentration-time curves of the test and the reference products were relatively comparable

although the $C_{\max}$ and $AUC_{0-\infty}$ of the reference (846.24 ng/ml and 34,106.26 ng.h/ml) was slightly higher than those of the test (798.6 ng/ml and 32,771.02 ng.h/ml). Despite of this, there were no statistically significant difference of these parameters between the two formulations and the relative bioavailability (F_{rel}) calculated from $C_{\max}$ and $AUC_{0-\infty}$ of the Test / Reference was 97.64% and 98.57%, respectively. Furthermore, the bioequivalence analysis after ln transformed data of the $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$ showed that the mean (90% CI) of ratios for Test/ Reference were 0.97 (0.90-1.06) and 0.95 (0.84-1.08), respectively. These values fell within the bioequivalence criteria of 0.80-1.25 as shown in table 6. From the ANOVA, the inter-volunteers variability in the $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$ were significantly high ($p=0.0007$ and $p=0.0154$, respectively). These findings were expected since meloxicam is a drug with high first-pass metabolism and some volunteers may exhibit either extremely high or extremely low $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$ concentrations. The intra-volunteer coefficient of variation (%CV) estimated from S^2 obtained from the ANOVA after logarithmic transformed, for the $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$ were 11% and 17%, respectively. The higher CV value of $C_{\max}$ attributed to the fact that $C_{\max}$ is a single concentration value and is dependent on the discrete sampling scheme therefore tends to show higher variability than $AUC_{0-\infty}$ which is an integrated parameter. According to the nomograms and tables of Diletti ⁽¹³⁾ the power of tests obtained from this study for $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$ were 90% and 70%, respectively. To attain the test power of greater than 80% for the $C_{\max}$, the sample size should be 16 volunteers. Concerning the duration of sampling time, it should be sufficient to ensure that the area extrapolated beyond the last sample time was less than 20%. Since the guidelines recommend that sampling should be continued for at least 3 times the terminal half-life of drug ($t_{1/2}$ approximately 20 h), the sampling time in this study was continue until 96 h. The AUC analysis in

this study showed that the sampling time was adequate and the calculated AUC-extrapolation was less than 20%, except in one volunteer (Volunteer No 3) whose elimination $t_{1/2}$ was significantly longer than other volunteers ($t_{1/2} = 39.3$ h and 42.8 h) and the AUC-extrapolation was 19.61% and 20.84% for the test and the reference, respectively.

Conclusion

We have conducted the bioequivalence study of 7.5 mg oral

preparations of meloxicam manufactured by the Siam Bheasach Company, Bangkok, Thailand in comparison with the innovator in 12 healthy Thai male volunteers. The result demonstrated that the mean (90% CI) of the AUC_{0-∞} and C_{max} ratios for [Test/Reference] were 0.97 (0.90-1.06) and 0.95 (0.84-1.08), respectively. Since the mean Test/ Reference ratio of the two parameters was close to 1 and its 90% CI were fell within the bioequivalence range of 0.80 – 1.25, the result concluded the bioequivalence of the two products.

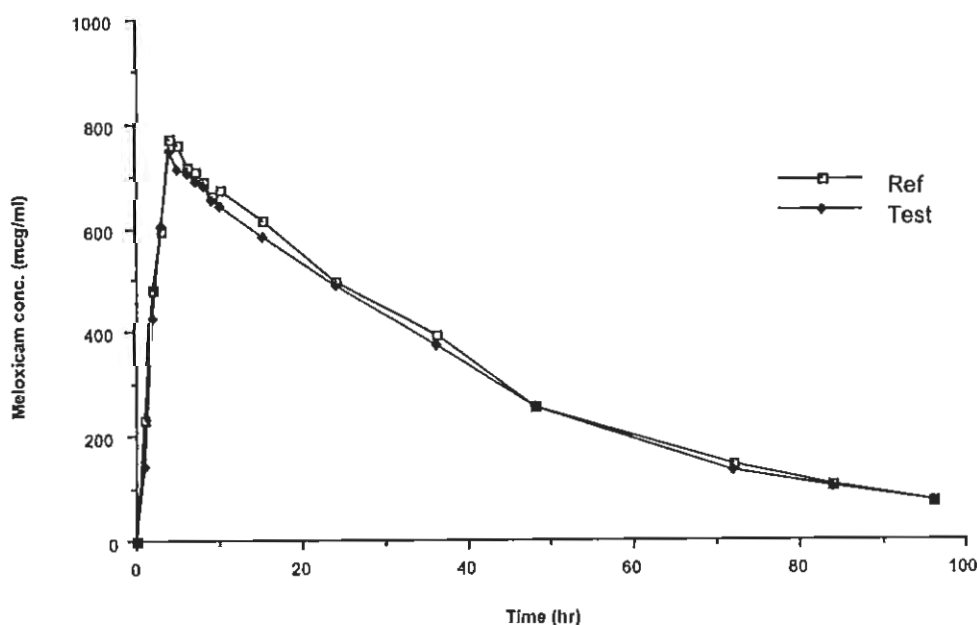


Figure 1 Mean plasma concentration-time profiles after single oral administration of 7.5 mg Meloxicam [Ref (-□-) and Test (-♦-)].

Table 1 Plasma meloxicam concentrations (ng/ml) after oral administrations of 7.5 mg of the test .

Subject No	Plasma meloxicam concentration (ng/ml)																	
Time→	0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	15.0	24.0	36.0	48.0	72.0	84.0	96.0
1	0.00	268.08	762.39	824.53	866.34	837.30	710.71	758.60	772.42	736.42	624.52	653.95	472.76	405.54	305.00	184.33	143.78	62.73
2	0.00	137.94	343.25	351.49	376.77	389.44	357.41	381.98	383.66	394.72	389.76	371.16	384.39	295.92	189.12	109.75	74.83	51.62
3	0.00	255.84	559.61	831.49	881.68	885.83	906.85	842.16	834.96	827.78	756.61	771.39	741.14	630.05	467.37	288.73	280.87	206.78
4	0.00	255.84	425.77	594.71	880.94	708.83	671.69	663.34	645.78	549.82	594.75	530.92	392.53	282.57	212.24	85.55	56.18	35.50
5	0.00	56.90	440.44	545.25	572.50	521.64	634.69	593.66	593.68	580.27	644.22	560.54	501.47	427.33	303.22	169.78	114.21	103.46
6	0.00	64.60	300.70	492.76	610.44	599.25	552.30	534.60	508.38	496.71	510.61	472.65	366.79	204.46	128.47	57.26	45.38	29.77
7	0.00	40.76	66.30	102.50	313.79	552.54	635.89	649.24	667.19	653.33	673.40	545.50	453.65	367.92	257.39	116.42	90.90	52.89
8	0.00	99.02	433.82	822.60	1071.75	872.27	847.10	788.90	758.11	710.95	753.05	653.10	546.88	381.43	262.02	113.17	78.28	52.28
9	0.00	187.98	249.03	321.67	603.69	679.30	670.90	743.82	732.08	714.22	627.39	486.37	399.31	294.08	222.11	107.50	82.19	72.73
10	0.00	53.13	375.18	706.80	901.78	799.83	782.90	721.70	715.55	712.01	721.61	705.95	518.72	360.22	223.13	107.69	78.91	53.65
11	0.00	106.57	643.33	872.09	906.59	846.58	827.76	833.61	804.34	822.37	746.02	682.53	601.29	444.06	284.76	142.59	93.30	82.18
12	0.00	186.80	505.97	740.46	982.30	871.33	874.03	746.77	764.65	650.44	637.43	572.74	465.75	417.67	224.89	122.10	94.27	76.48
Mean	0.00	142.79	425.48	600.53	747.38	713.68	706.02	688.20	681.73	654.09	639.95	583.90	487.06	375.94	256.64	133.74	102.76	73.34
S.D.	0.00	85.51	183.58	244.94	244.01	165.77	155.74	133.49	131.87	129.28	107.55	113.45	106.94	107.04	83.13	59.49	61.55	46.68

Table 2 Plasma meloxicam concentrations (ng/ml) after oral administrations of 7.5 mg of the reference.

Subject No	Plasma meloxicam concentration (ng/ml)																		
Time→	0.0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	7.0	8.0	9.0	10.0	15.0	24.0	36.0	48.0	72.0	84.0	96.0	
1	0.00	210.06	468.67	484.07	607.77	638.95	661.62	640.45	602.95	569.32	616.61	543.78	430.97	367.34	241.43	114.50	90.09	58.80	
2	0.00	33.62	204.82	490.62	506.86	511.53	504.41	467.50	464.83	455.23	432.50	436.70	439.86	396.71	247.64	128.87	102.15	80.87	
3	0.00	551.96	781.77	801.45	1143.91	1027.84	989.72	956.68	930.17	843.69	823.08	876.51	902.83	722.56	576.62	451.17	362.75	252.43	
4	0.00	116.30	145.58	156.36	344.19	597.32	562.92	644.09	660.26	631.19	672.82	473.26	444.33	413.36	222.63	134.52	81.83	52.61	
5	0.00	44.65	72.98	172.08	479.63	575.69	594.33	604.47	618.43	643.35	691.06	606.57	514.67	404.15	271.41	119.30	89.92	69.37	
6	0.00	57.46	272.28	526.96	637.09	641.31	590.12	567.33	573.08	487.06	505.15	487.84	365.15	233.69	151.07	70.27	44.00	27.36	
7	0.00	569.05	1219.97	1084.64	1075.87	898.06	839.00	786.73	691.51	668.13	701.03	626.68	521.03	401.60	210.79	127.63	97.14	62.26	
8	0.00	211.17	292.38	512.19	1101.01	1056.27	926.33	946.51	935.07	855.84	863.17	828.78	535.07	342.49	236.94	133.76	86.18	66.07	
9	0.00	197.74	250.52	333.69	590.60	739.93	667.69	640.45	605.57	622.47	668.36	507.01	396.74	314.91	234.98	106.97	91.11	73.00	
10	0.00	317.79	605.08	708.46	761.72	650.24	578.36	597.03	582.33	597.43	637.87	583.58	402.63	267.79	160.42	87.44	74.59	48.38	
11	0.00	146.32	686.82	1013.03	1156.41	1053.86	1044.87	971.62	924.54	875.43	805.31	760.89	580.10	464.45	318.58	170.62	120.36	82.64	
12	0.00	326.03	745.67	853.53	842.02	734.46	643.19	681.00	691.48	707.29	671.53	661.34	413.51	379.54	213.26	102.17	55.00	45.78	
Mean	0.00	231.85	478.88	594.76	770.59	760.45	716.88	708.66	690.02	663.04	674.04	616.08	495.57	392.38	257.15	145.60	107.93	76.63	
S.D.	0.00	180.89	337.36	303.18	287.39	197.47	183.61	167.61	156.51	137.24	123.49	142.54	143.85	122.43	110.02	99.53	82.75	57.54	

Table 3 Pharmacokinetic parameters of meloxicam after a single oral dose of 7.5 mg of the test.

Subject No.	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng×h/ml.)	T _{1/2} (h)
1	4.0	866.34	36,195.32	27.3
2	9.0	394.72	22,920.08	25.0
3	6.0	906.85	59,781.46	39.3
4	4.0	880.94	25,725.64	20.9
5	10.0	644.22	35,931.62	31.1
6	4.0	610.44	20,238.32	20.2
7	10.0	673.40	28,692.28	24.3
8	4.0	1,071.75	33,225.55	22.1
9	7.0	743.82	28,190.03	27.9
10	4.0	901.78	31,556.15	21.8
11	4.0	906.59	37,448.91	23.8
12	4.0	982.30	33,346.92	30.5
Mean	5.83	798.60	32,771.02	26.18
S.D.	2.52	189.45	10,074.92	5.47
% C.V.	43.14	23.72	30.74	20.90
Median	4.00	873.64	32,390.85	24.65
Maximum	10.00	1,071.75	59,781.46	39.30
Minimum	4.00	394.72	20,238.32	20.20
Max - Min	6.00	677.03	39,543.14	19.10

Table 4 Pharmacokinetic parameters of meloxicam after a single oral dose of 7.5mg of the reference .

Subject No.	T _{max} (h)	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng×h/ml)	T _{1/2} (h)
1	6.0	661.62	29,471.07	25.4
2	5.0	511.53	28,945.17	26.4
3	4.0	1,143.91	74,722.28	42.8
4	10.0	672.82	28,168.64	21.4
5	10.0	691.06	31,395.00	24.9
6	5.0	641.31	21,374.57	19.7
7	2.0	1,219.97	34,424.25	24.3
8	4.0	1,101.01	35,244.64	22.9
9	5.0	739.93	28,684.29	27.1
10	4.0	761.72	26,113.33	23.3
11	4.0	1,156.41	41,074.69	25.6
12	3.0	853.53	29,657.20	19.4
Mean	5.17	846.24	34,106.26	25.27
S.D.	2.48	243.12	13,703.09	6.05
% C.V.	48.00	28.73	40.18	23.96
Median	4.50	750.82	29,564.14	24.60
Maximum	10.00	1,219.97	74,722.28	42.80
Minimum	2.00	511.53	21,374.57	19.40
Max - Min	8.00	708.44	53,347.71	23.40

Table 5 Comparison of meloxicam pharmacokinetic parameters following oral administration of the Reference and the Test.

Parameters	Test	Reference
$C_{\max}$ (ng/ml)	798.60 $\pm$ 189.45	846.24 $\pm$ 243.12
$T_{\max}$ (median,h)	4.00	4.50
$AUC_{0-\infty}$ (ng $\times$ h/ml)	32,771.02 $\pm$ 10,074.92	34,106.26 $\pm$ 13,703.09
$t_{1/2}$ (h)	26.18 $\pm$ 5.47	25.27 $\pm$ 6.05
Frel. $C_{\max}$ (T/R, %)	97.64 $\pm$ 23.19	
Frel. AUC (T/R, %)	98.57 $\pm$ 15.44	

Table 6 The means and 90% CI of ratios Test/Reference of $AUC_{0-\infty}$ and $C_{\max}$ and the 90% CI of the difference in $T_{\max}$.

Pharmacokinetic parameters	Mean	90% CI	Acceptable range
$AUC_{0-\infty}$ (Test [®] /Reference [®])	0.97	0.90-1.06	0.80-1.25
$C_{\max}$ (Test [®] /Reference [®])	0.95	0.84-1.08	0.80-1.25
$T_{\max}$ (Test [®] - Reference [®])	0.67	-1.09 -2.42	$\pm$ 1.03

References

1. Goei T HS, Lund B, Distel MR, Bluhmki E. A double-blind, randomized trial to compare meloxicam 15 mg with diclofenac 100 mg in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1997;5(4):283-288.
2. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a-12 week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. *Arch Intern Med* 2000;160 (19):2947-2954.
3. Noble S, Balfour JA. Meloxicam. *Drugs* 1996;51(3):424-430.
4. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90 (24):1166-1169.
5. Engelhardt G, Bogel R, Schnitzler C, Utzmann R. Meloxicam: influence on arachidonic acid metabolism. Part II. In vivo findings. *Biochem Pharmacol* 1996;51(1):29-38.
6. Distel M, Mueller C, Bluhmki E, Fries J. Safety of meloxicam: a global analysis of clinical trials. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 1:68-77.

7. Turck D, Roth W, Busch U. A review of the clinical pharmacokinetics of meloxicam. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 1:13-16.
8. Davies NM, Skjodt NM. Clinical pharmacokinetics of meloxicam. A cyclo-oxygenase-2 preferential nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clin Pharmacokinet* 1999;36(2):115-126.
9. Velpandian T, Jaiswal J, Bhardwaj RK, Gupta SK. Development and validation of a new high-performance liquid chromatographic estimation method of meloxicam in biological samples. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000; 738 (2):431-436
10. Sauter R, Steinijans VW, Diletti E, Bohm A, Schulz HU. Presentation of results from bioequivalence studies. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30(7):233-256.
11. Schuirmann DJ. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm* 1987;15(6):657-680.
12. Thai FDA.: Criteria and Guideline for the Bioequivalence Study of Generic Drugs. 2000.
13. Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991;29(1):1-8.



โครงการ

“สมาคมเภสัชวิทยา มอบวิชาการก้าวหน้า เพื่อนำพาประโยชน์สู่สังคม”

ครั้งที่ 12 เรื่อง Natriuretic Peptide in the Treatment of Acute Heart Failure

วันศุกร์ที่ 27 พฤษภาคม 2548 เวลา 9.00-12.00 น

บรรยาย โดย รศ.ดร. นงลักษณ์ สุขวนิชย์ศิลป์
ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สถานที่ ห้องประชุมชั้น 6 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข

กรุณาสารองที่นั่งภายในวันอังคารที่ 24 พค. 2548 ที่ ฝ่ายวิชาการสมาคมเภสัชวิทยา
แห่งประเทศไทย โทรศัพท์ 02-354-4325 โทรสาร 02-354-4325

RESEARCH ARTICLES

Onset of Action, Efficacy, and Tolerability of Loratadine, Fexofenadine and Cetirizine under Nasal Allergen Challenge in Perennial Allergic Rhinitis

Sukit Roongapinun¹, Nutthiya Kraiwapan¹, Supranee Fooanant²

¹ *Clinical Pharmacology Unit, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University*

² *Sinus and Allergy Unit, Department of Otolaryngology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University*

Abstract

Introduction: Loratadine, Fexofenadine and Cetirizine have been widely used for allergic rhinitis. This study aimed to examine the efficacy, onset of action and tolerability of these agents under dust mite nasal challenge.

Patients and Methods: Thirty-one allergic rhinitis patients were randomly given 10 mg of loratadine (n=8), 60 mg of fexofenadine (n=8), 10 mg of cetirizine (n=8), or a placebo (n=7) after collecting the baseline. The nasal allergen challenge was repeated every 30 min after taking medication for 4 h. Total nasal symptom score (TNSS) and secretion weight were assessed ten min after each challenge. Adverse effects were evaluated hourly. Additionally, the time points with definitive relief (relative efficacy) resolved by treatments were analyzed.

Results: Antihistamines prevailed over the placebo at 120 min for cetirizine, 150 min for fexofenadine, and 180 min for loratadine. At certain points, cetirizine was more effective than loratadine on TNSS, secretion and congestion score. All drugs had a greater relative efficacy on TNSS than the placebo. Fexofenadine and cetirizine displayed a high relative efficacy. The incidence of adverse effect was high due to experimental procedure, however, it was similar among groups.

Conclusion: All drugs were more effective than the placebo. Cetirizine had the fastest onset. There was an ample significant discrepancy in efficacy among these drugs. Active agents and placebo equally affected the adverse events.

Key words : perennial allergic rhinitis; nasal allergen challenge; loratadine; fexofenadine; cetirizine

ระยะเวลาเริ่มต้นออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพ และความสามารถทนต่อยาลอราทาดีน ฟิโซเฟนาดีน และเซทธีรียีนในผู้ป่วยภูมิแพ้จมูกอักเสบชนิดเป็นตลอดปีที่ได้รับการกระตุ้นโพรงจมูกด้วยไรฝุ่น

สุกิจ รุ่งอนันต์¹, ณัฐยา ไกรวพันธุ์¹, สุปราณี พูนันต์²

¹ หน่วยเภสัชวิทยาคลินิก, ภาควิชาเภสัชวิทยา, คณะแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

² หน่วยโรคไซนัสและภูมิแพ้, ภาควิชาโสต ศอ นาสิกวิทยา, คณะแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

บทนำ ในปัจจุบันมีการนำยาลอราทาดีน ฟิโซเฟนาดีน และเซทธีรียีนมาใช้อย่างแพร่หลายในการรักษาผู้ป่วยภูมิแพ้จมูกอักเสบ การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อทดสอบประสิทธิภาพ ระยะเวลาเริ่มต้นออกฤทธิ์ และความสามารถทนต่อยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่ได้รับการกระตุ้นโพรงจมูกด้วยไรฝุ่น

วิธีการ หลังจากเก็บข้อมูลพื้นฐาน ผู้ป่วยภูมิแพ้จมูกอักเสบ 31 คนถูกสุ่มเพื่อรับยาลอราทาดีน 10 มก จำนวน 8 คน ยาฟิโซเฟนาดีน 60 มก จำนวน 8 คน ยาเซทธีรียีน 10 มก จำนวน 8 คน หรือได้รับยาหลอกจำนวน 7 คน ต่อจากนั้นผู้ป่วยได้รับการกระตุ้นโพรงจมูกด้วยไรฝุ่นทุก 30 นาที เป็นเวลา 4 ชั่วโมง การประเมินอาการทางจมูกและการซึ่งน้ำหนักร่วมจะกระทำที่ 10 นาทีหลังการกระตุ้นโพรงจมูกแต่ละครั้ง ทุก 1 ชั่วโมงจะประเมินฤทธิ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ผลการศึกษา พบว่ายาลอราทาดีนลดอาการรวมทางจมูกได้ดีกว่ายาหลอกที่ 120 นาที ยาฟิโซเฟนาดีน ลดอาการทางจมูกได้ดีกว่ายาหลอกที่ 150 นาที และยาลอราทาดีนลดอาการทางจมูกได้ดีกว่ายาหลอกที่ 180 นาที ยาเซทธีรียีนมีประสิทธิภาพลดอาการรวมทางจมูก ปริมาณน้ำมูก และอาการคัดจมูก ดีกว่ายาลอราทาดีนในบางช่วงเวลา การเปรียบเทียบ relative efficacy อาการรวมทางจมูก พบว่ายาทดทุกตัวได้ผลดีกว่ายาหลอก โดยยาฟิโซเฟนาดีน และเซทธีรียีนมีค่า relative efficacy สูงที่สุด ส่วนผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในแต่ละกลุ่มไม่แตกต่างกัน

สรุป ยาด้านฮีสตามีนที่ทำการทดสอบทุกตัวมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคภูมิแพ้จมูกอักเสบดีกว่ายาหลอก โดยยาเซทธีรียีนออกฤทธิ์เร็วที่สุด และแต่ละกลุ่มพบผลข้างเคียงจากการใช้ยาไม่แตกต่างกัน

คำสำคัญ perennial allergic rhinitis; nasal allergen challenge; loratadine; fexofenadine; cetirizine

Introduction

For years, three non-sedating antihistamines have been widely prescribed for treating allergic rhinitis in Thailand. They include fexofenadine, cetirizine, and loratadine. Some of them have been studied separately in seasonal allergic rhinitis (SAR)¹⁻³ and rhinitis^{4,5}, but they were compared with each other in only one trial of SAR⁶. In Thailand where the perennial type of allergic rhinitis has been overwhelming, there were two studies carried out⁷⁻⁸. Yet, they were conducted in chronically-therapy basis without nasal allergen challenge (NAC) and included only some drugs. On the contrary, this study aimed to complete the investigation of the efficacy, onset of action, and tolerability of these three drugs during the 4 h period of NAC in patients with perennial allergic rhinitis.

Patients and Methods

This study was conducted in full compliance with the Declaration of Helsinki and the principles of Good Clinical Practice. The protocol and consent form for the study were reviewed and approved by the Research Ethical Committee of the Faculty of Medicine, Chiang Mai University. Written informed consent was obtained from all subjects prior to enrollment.

Subjects screening

The allergic rhinitis patients were included by meeting the following criteria: (1) age between 15-50 years; and (2) confirmed diagnosis of allergic rhinitis by history, physical examination and a positive skin test to house dust mite (Der p, Der f). The exclusion criteria were as follows: (1) history of severe asthmatic attack or anaphylaxis; (2) relevant septal deviation, polyps, or sinusitis that remained active; (3) history of antihistamine drug allergy; and (4) prior medications intake in a limited period of time (i.e. 1 week for decongestant, 2 weeks for non-sedating

antihistamine, and 4 weeks for topical or systemic steroid). Eligible subjects were enrolled to collect baseline data. The protocol and patient information guidelines were given.

Study design

This was a single center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. All patients underwent NAC to collect baseline data. Positive challenge was defined by symptoms score 5 and over plus increasing NAR by 50% from diluent value. Only positive-challenged patients were randomly given a single dose of Cetirizine at 10 mg (Zyrtec®, U.C.B., Thailand), Loratadine at 10 mg (Clarityne®, Schering-Plough/Zuellig, Thailand), Fexofenadine at 60 mg (Telfast®, Aventis/Zuellig, Thailand), or a placebo (corn starch, Vidhyasom, Thailand). All were contained in white-pink capsules. Patients and recorders were blinded from the treatment type. NACs were repeated with the highest concentration at 30 min intervals for 4 h after dosing. Assessments were collected 10 min after each NAC.

Nasal allergen challenge (NAC)

The patients underwent NAC by the disc method⁹. Following diluent (0.4% phenol in 0.9% normal saline) insertion, an increasing concentration of Der p and Der f (Allertech, Thailand) mixture was administered at 10 min intervals. The allergen discs (punched out the Whatman filter paper #1, Whatman, England) with 20 µL of extracts, were placed bilaterally for 30 seconds over inferior aspect of the inferior turbinate. To enroll only positive NAC subjects, nasal airway resistance was measured by active anterior rhinomanometry (Rhinomanometer, PC 200 ATMOS, Germany). The total NAR reading at 75 Pa of pressure gradient was based on a previous study in Thais¹⁰. Confounding factors in rhinomanometry were carefully guarded¹¹.

Assessments and endpoints

(i) Total nasal symptom score (TNSS) consisted of itching, stuffiness, sneezing count, and rhinorrhea. Patients were instructed on how to grade the severity score as follows: 0 = no symptom, 1 = symptom present but not annoying, 2 = symptom annoying but not interfering with normal activity, and 3 = symptom interfering with normal activity. The sneezing count score was 0 = no sneezing, 1 = 1-5 sneezes, 2 = 6-10 sneezes, and 3 = 11 or more sneezes¹². (ii) The relative efficacy was derived from the number of time points with 'zero' score (graded by patients) divided by the total time points of evaluation, the data were shown in percentage¹. (iii) Tissue paper for nose blowing was weighed (gram $\times 10^{-4}$) before and after use. It was always made readily available for every patients. Secretion was collected for 10 min after each NAC. (iv) Treatment - emergent adverse events were noted during the double blind treatment period, but not during the baseline period. Inquiries on the five adverse experiences (somnolence, dry mouth, headache, fatigue, nausea) were made hourly throughout the study.

Statistical analysis

Either Kruskal-Wallis test or analysis of variance (ANOVA) with post hoc analysis was performed. The statistical software used for these analyses was MedCalc version 7.14 for Windows (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium). All comparisons were based on two-sided tests. Statistical significance was defined for all tests at $p < 0.05$

Results

Patients

A total of 47 patients were enrolled. Of them, 31 (65.9%) met the criteria for positive NAC. They were randomly given a single dose of placebo ($n=7$), loratadine ($n=8$), cetirizine ($n=8$), or fexofenadine ($n=8$). They all continued to participate until the end of the study. Before NAC, all parameters were not significantly different among the four groups. After NAC was completed, a clear rise in all parameters was seen, but no significant difference among the baselines was detected. The demographic features and baseline are presented in Table 1.

Table 1 Demographic data of patients taking antihistamines and placebo^a

Parameters	Placebo ($n=7$)	Loratadine ($n=8$)	Fexofenadine ($n=8$)	Cetirizine ($n=8$)
age (yr)	30.2 $\pm$ 11.6	28.6 $\pm$ 12.3	28.7 $\pm$ 16.2	31.5 $\pm$ 13.5
Wt (kg)	50.1 $\pm$ 3.5	55.9 $\pm$ 3.2	49 $\pm$ 5.5	52.3 $\pm$ 4.8
M : F	3 : 4	4 : 4	4 : 4	3 : 5
Moderate to severe: mild persistence	4 : 3	4 : 4	5 : 3	5 : 3
NSS at baseline	8(6-10)	7.5 (4-11)	6.5 (5-13)	7.5(5-10)
NAR at baseline (Pa/ml/sec)	1.96 $\pm$ 2.57	2.75 $\pm$ 5.95	1.08 $\pm$ 0.95	2.28 $\pm$ 2.96
Secretion weight at baseline (g)	1.49 $\pm$ 1.56	2.42 $\pm$ 1.87	2.28 $\pm$ 2.15	2.07 $\pm$ 1.12

^aThere was no statistical significance among groups at baseline study

Effect on total nasal symptom score

Cetirizine suppressed TNSS more effectively than the placebo at 120 min (median -5, 95%CI: -8.3 to -1.9 vs -2, 95%CI: -5.1 to 2.8, $p=0.01$) and afterwards. Fexofenadine inhibited TNSS more effectively than the placebo since 150 min (median -4, 95%CI: -8.1 to -1.6 vs -2, 95%CI: -5.7 to 3.2, $p=0.02$). Loratadine inhibited TNSS more effectively than placebo at 180 min (median -4.5, 95%CI: -8.5 to -0.2 vs -2,

95%CI: -5.6 to 2.8, $p < 0.05$) and 240 min (median -6, 95%CI: -10.8 to -2.2 vs -2, 95%CI: -6.2 to -0.1, $p < 0.01$). The effect of these agents on TNSS is presented in Fig. 1. Cetirizine also suppressed TNSS greater than loratadine during 120 - 150 min (median -5, 95%CI: -8.3 to -1.9 vs -3, 95%CI: -5.2 to -0.2, $p=0.02$ and median -6, 95%CI: -8.9 to -2.8 vs -4, 95%CI: -6.9 to -0.5, $p=0.02$). No significant difference was noted between cetirizine and fexofenadine or fexofenadine and loratadine.

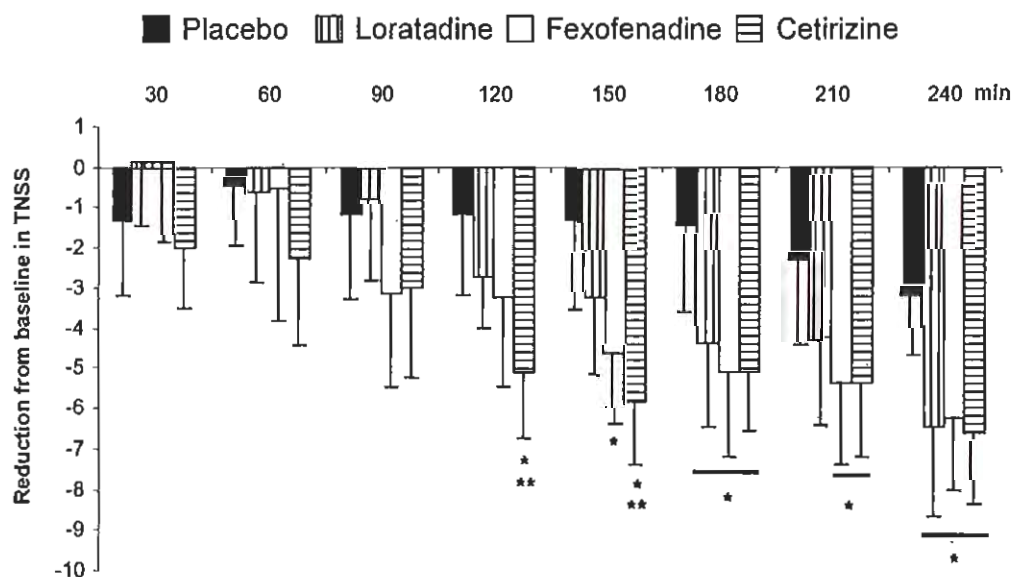


Fig. 1 Reduction in total nasal symptom score (TNSS) from baseline after treatment. (* $p < 0.05$, compared to the placebo; ** $p < 0.05$, compared to loratadine)

Relative efficacy

Fig. 2 showed the relative efficacy in each symptom and TNSS. All active treatment groups evidenced greater relative efficacy on TNSS than the placebo group ($p < 0.05$). No statistical difference in relative efficacy of TNSS was observed among the studied drugs. Fexofenadine exhibited higher relative efficacy in the aspect of sneezing and itching score than the placebo ($p=0.01$),

whereas, cetirizine provided a superior improvement on sneezing and secretion score over the placebo ($p=0.04$). Loratadine did not clearly yield a great relative efficacy on individual symptom score than the placebo. Cetirizine and fexofenadine had a greater relative efficacy on sneezing score than loratadine ($p=0.03$). Discrepancies of cetirizine vs loratadine and cetirizine vs fexofenadine were not found.

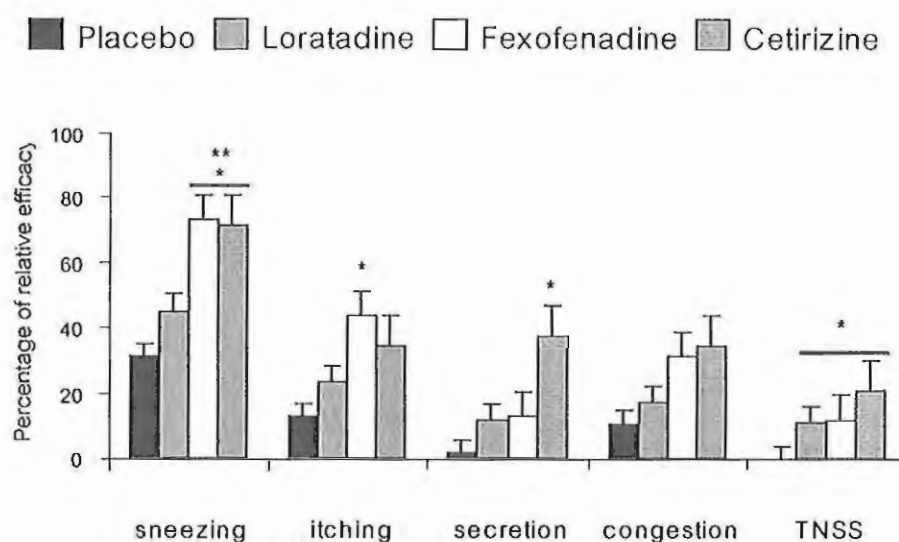


Fig. 2 Relative efficacy of the agents on individual symptom score and TNSS.
(* $p < 0.05$, compared to the placebo ; ** $p < 0.05$, compared to loratadine)

Efficacy of non-sedating antihistamines on secretion weight

All medications showed statistical differences compared to their baseline at 30, 60, 240 min for loratadine, fexofenadine, and cetirizine, respectively. Nonetheless, no antihistamine was able to reduce secretion weight significantly compared with the placebo, although all active arms inclined to do that in distal evaluations. At 210 min, the percentage reduction of secretion weight were $-54.7 \pm 61.5\%$, $-75.3 \pm 40.5\%$, $-92.2 \pm 9.9\%$, and $-85.3 \pm 15.5\%$ for the placebo, loratadine, fexofenadine, and cetirizine, respectively. At 240 min, the percentage reduction of secretion weight were -37.2 ± 96.7 , -91.4 ± 14.1 , -87.2 ± 18.6 ,

and -95.6 ± 7.8 for the placebo, loratadine, fexofenadine, and cetirizine, respectively.

Adverse experiences of non-sedating antihistamines

Study medications were well tolerated. No patient stopped treatment because of side effects or intercurrent illness. Treatment-emergent adverse events are reported in Table 2. The most common side effects were somnolence in all groups. It was found in 37.5% of each active group and 42.8% of the placebo group. The loratadine and cetirizine groups experienced another complaint such as fatigue (37.5%). However, no statistical difference on these adverse effects was detected among the groups in this study.

Table 2 Treatment-emergent adverse events for each treatment group

Drugs	n	Somnolence	Dizziness	Headache	Dry mouth	Fatigue	Nausea
Placebo	7	3 (42.9%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)
Loratadine	8	3 (37.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)
Fexofenadine	8	3 (37.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)
Cetirizine	8	3 (37.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)

Discussion

This is the first study which applied the disc method to longitudinally produce nasal symptoms for study the drug efficacy. We have become realized that a study of drug efficacy which conducted in community-based context would be affected by uncontrolled milieu. That is the various level of HDM in the households. As most studies have used the sophisticated allergen exposure unit; numerous factors must be considered, such as spatial distribution of allergen, air flow, calibrated ventilation system¹³. Besides, the exposure to pollens (which is larger in size than HDM excreta) are able to impair lung function¹⁴⁻¹⁶. Alternatively, nasal spray, if specifically designed to reduce fierce strike, would be another good option. However, our experience found that uncertain amount of allergen and copiously perfused extract which might interfere the secretion score must be wary. We silently applied disc to nasal mucosa. There are three studies that they showed basic elements of pathophysiology and timing-physiologic correlation underlying our implementation^{1, 6, 9, 17}.

In our model, cetirizine appeared to provide fastest relief, whereas, loratadine acted much later. This trend was supported by a number of studies¹⁻³. In this study, cetirizine exhibited more rapidly efficacious than fexofenadine. This study unveiled that the earlier recommended dose of fexofenadine (60 mg bid) might be blundered by cetirizine competitiveness, thereby, the subsequent studies tend to increase dose of fexofenadine. Cetirizine (10 mg) and higher fexofenadine (120 mg) had a comparable onset of action in alleviating the nasal symptoms in certain study¹⁸. Unluckily, the duration of action by 120 mg administration became shorter which led to introduction of highly efficacious 180 mg dose¹⁹. Notably, owing its least potency, this has allowed investigators using loratadine as comparator for any new antihistamine to study. Other authors, however, remarked that loratadine might be needed the regular use basis to encounter the effect^{20, 21}. Also, we have

already provided the underlying mechanisms which divert these agents variously²². In brief, loratadine may require a more potent metabolite (desloratadine, T max = 3-4 h) to establish an onset²³. Cetirizine takes advantage of fexofenadine over its pharmacokinetic drawback. Since fexofenadine is a substrate for certain transporters^{24, 25}. Nonetheless, the bottom line is any studied antihistamines have been proven that every patients in the midst of allergen exposure ought to receive either of them rather than none at all.

At the end of four h, 45.8% of patients (data not shown) remained presence of symptoms despite of on therapy. Also, reflected by relative efficacy, only 10-20% of evaluated points in active treatments showed definitive relief. This emphasizes that patients taking any antihistamines without retreating themselves from allergen exposure would inevitably not be free of symptom. Probably, this explains ineffectiveness in subset of patients taking this antihistamine.

In relation to our individual score analysis (data not shown), patients would predictably respond by following sequence of onset: sneezing (120 min), secretion (120 min), pruritus (240 min). The least alleviated symptom was nasal congestion. The lack of nasal decongestant effect in the continuous HDM challenge was occasionally seen²⁶ and confirmed by our rhinomanometric study²⁷. A minimal rise of TNSS was seen in each group of cetirizine and loratadine from 150 to 210 min. This might be caused by late-phase responses which antihistamines are unable to exert a pivotal action. The fact that all three drugs possessed anti-inflammatory activity *in vitro*^{28, 29}, the importance of this activity in contributing overall clinical efficacy is not known³⁰.

In our analysis showed that secretion weight insignificantly reduced by active treatments. Although this was also observed in one study⁶, we do not recommend weighing secretion as an indicator because of nasal blockage in perennial allergic rhinitis would become a factor. Instead, nasal albumin level, which

reflected vascular leakage, was another option that was decreased by antihistamines^{31,32}.

Adverse events found in our study were exclusively high, especially somnolence (up to 37% in each group). Other studies reported fewer than 5%¹. Some reported high adverse events, but not over 33% with predominate of headache^{2,3}. Notably, the complex of fatigue, somnolence, dizziness, and headache sensationally laps over one another and they are often problematic in study non-sedating antihistamines. Somnolence and fatigue, which were greatly experienced in this study, likely resulted from continuous nasal challenge. Rather, the use of reaction threshold method than constantly high-dose allergen exposure can relieve them³³.

Conclusion

All drugs were more effective than the placebo under an acute exposure situation. They preferably suppressed subjective hallmarks with fewer objective evaluations. The least symptom relief is nasal congestion. Cetirizine had the fastest onset. Differences among various antihistamines, other than time-to-onset, seemed to be present. Finally, all antihistamines were well tolerated.

Acknowledgements

This work was supported by the Faculty of Medicine Endowment Fund for Medical Research, Chiang Mai University, Thailand. Thanks go to the team of special nurses, BK, Dr. Makhawadee, Ms Kittika, Dr. Prachya, Dr. Theerasak, Mr. Frank Schoonjans, and members of the Pharmacology Department.

References

- Day JH, Briscoe MP, Clark RH, et al. Onset of action and efficacy of terfenadine, astemizole, cetirizine, and loratadine for the relief of symptoms of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79(2):163-172.
- Day JH, Briscoe M, Widlitz MD. Cetirizine, loratadine, or placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis: effects after controlled ragweed pollen challenge in an environmental exposure unit. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101(5):638-645.
- Meltzer EO, Weiler JM, Widlitz MD. Comparative outdoor study of the efficacy, onset and duration of action, and safety of cetirizine, loratadine, and placebo for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97(2):617-626.
- Nunes C, Ladeira S. Double-blind study of cetirizine and loratadine versus placebo in patients with allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000; 10(1):20-23.
- Sienra-Monge JJ, Gazca-Aguilar A, Rio-Navarro B. Double-blind comparison of cetirizine and loratadine in children aged 2 to 6 years with perennial allergic rhinitis. *Am J Ther* 1999; 6(3):149-155.
- Van Steekelenburg J, Clement PA, Beel MH. Comparison of five new antihistamines (H₁-receptor antagonists) in patients with allergic rhinitis using nasal provocation studies and skin tests. *Allergy* 2002; 57(4):346-350.
- Bunnag C, Jareoncharsri P, Tunsuriyawong P, et al. A non-comparative trial of the efficacy and safety of fexofenadine for treatment of perennial allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2000; 18(3):127-133.
- Chaweewan B, Jareonchai PDB. A clinical comparison of cetirizine versus astemizole in perennial allergic rhinitis. *Drug Investigation* 1993; 5:222-228.
- Wagenmann M, Baroody FM, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Naclerio RM. The effect of terfenadine on unilateral nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93(3):594-605.
- Bunnag C, Jareoncharsri P, Dachpunpour P, et al. Nasal airway resistance in asymptomatic Thai population. *Siriraj Hosp Gaz* 1995; 47(8):721-725.
- Schumacher MJ. Rhinomanometry. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(4):711-718.
- Pipkorn U. Budesonide and nasal histamine challenge. *Allergy* 1982; 37(5):359-363.
- Krug N, Hohlfeld JM, Larbig M, et al. Validation of an environmental exposure unit for controlled human inhalation studies with grass pollen in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(12):1667-74.
- Rosenberg GL, Rosenthal RR, Norman PS. Inhalation challenge with ragweed pollen in ragweed-sensitive asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1983; 71(3):302-10.
- Spieksma FT, Kramps JA, van der Linden AC, et al. Evidence of grass-pollen allergenic

- activity in the smaller micronic atmospheric aerosol fraction. *Clin Exp Allergy*. 1990;20(3):273-80.
16. Suphioglu C, Singh MB, Taylor P, et al. Mechanism of grass-pollen-induced asthma. *Lancet*. 1992;339(8793):569-72.
 17. Wang D, Smits J, Waterschoot S, et al. An approach to the understanding of the nasal early-phase reaction induced by nasal allergen challenge. *Allergy* 1997;52:162-7.
 18. Horak F, Stubner P, Zieglnayer R, et al. Controlled comparison of the efficacy and safety of cetirizine 10 mg o.d. and fexofenadine 120 mg o.d. in reducing symptoms of seasonal allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2001; 125(1):73-9.
 19. Hampel F, Ratner P, Mansfield L, et al. Fexofenadine hydrochloride, 180 mg, exhibits equivalent efficacy to cetirizine, 10 mg, with less drowsiness in patients with moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91(4):354-61.
 20. Chervinsky P, Georgitis J, Banov C, et al. Once daily loratadine versus astemizole once daily. *Ann Allergy* 1994; 73(2):109-13.
 21. Del Carpio J, Kabbash L, Turenne Y, et al. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily), terfenadine (60 mg twice daily), and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:741-6.
 22. Roongapinun S, Wajajamrean S, Fooanant S. Comparative efficacy of wheal-and-flare suppression among various non-sedating antihistamines and the pharmacologic insights to their efficacy. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87(5):551-6.
 23. Affrime M, Gupta S, Banfield C, Cohen A. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41 Suppl 1:13-9
 24. Dresser GK, Bailey DG, Leake BF, et al. Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(1):11-20.
 25. Tian R, Koyabu N, Takanaga H, et al. Effects of grapefruit juice and orange juice on the intestinal efflux of P-glycoprotein substrates. *Pharm Res*. 2002;19(6):802-9.
 26. Horak F, Toth J, Hirschwehr R, et al. Effect of continuous allergen challenge on clinical symptoms and mediator release in dust-mite-allergic patients. *Allergy* 1998;53(1):68-72.
 27. Roongapinun S, Wajajamrean S, Fooanant S. A pilot study: decongestant effect of loratadine, fexofenadine, and cetirizine in perennial allergic rhinitis. *Chiang Mai Med Bull* 2003;42(2):79-88
 28. Ciprandi G, Pronzato C, Ricca V, et al. Loratadine treatment of rhinitis due to pollen allergy reduces epithelial ICAM-1 expression. *Clin Exp Allergy* 1997;27(10):1175-83.
 29. Ciprandi G, Passalacqua G, Canonica GW. Effects of H1 antihistamines on adhesion molecules: a possible rationale for long-term treatment. *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 3:49-53.
 30. Simons FER. Antihistamines. In: Naclerio RM, editor. Rhinitis: mechanisms and management. New York: Marcel Dekker, Inc., 1999:267-290.
 31. Frossard N, Lacronique J, Melac M, et al. Onset of action in the nasal antihistaminic effect of cetirizine and loratadine in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 1997; 52(2):205-9.
 32. Frossard N, Benabdesselam O, Melac M, et al. Nasal effect of cetirizine and loratadine at 24 hours in patients with allergic rhinitis. *Am J Ther* 1998;5(5):307-11.
 33. Persi L, Demoly P, Harris AG, et al. Comparison between nasal provocation tests and skin tests in patients treated with loratadine and cetirizine. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(4):591-4.



โครงการ

“สมาคมเภสัชวิทยา มอบวิชาการก้าวหน้า เพื่อนำพาประโยชน์สู่สังคม”

**ครั้งที่ 13 เรื่อง The New Choice for Lasting Remission in
Patients with Chronic Hepatitis B**

วันพุธที่ 22 มิถุนายน 2548 เวลา 9.00-12.00 น

บรรยาย โดย รศ.นพ. ชีระ ไพรัตน์วิสุทธี

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

**สถานที่ ห้องประชุมชั้น 6 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข**

**กรุณาสารองที่นั่งภายในวันศุกร์ที่ 17 มิถุนายน 2548 ที่ ฝ่ายวิชาการสมาคมเภสัชวิทยาแห่ง-
ประเทศไทย โทรศัพท์ 02-354-4325 โทรสาร 02-354-4325**

REVIEWS

Principles of Drug Prescribing in the Elderly

Weerasak Muangpaisan

Department of Preventive and Social Medicine, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

At the present time, the aging population is 10.5 % of the total population in Thailand and 10.5% of this figure are the persons aged 80 years or over. The increasing rate of elderly population in Thailand is much more than that of the developed countries up to 3 times. This problem will unavoidably cause health problems; one of which is the drug-related problem. Elderly people have physiologic changes, multiple pathologies and medical problems as well as polypharmacy which bring about adverse effects from the treatment. This article summarizes the physiologic changes from aging process causing clinical problems in drug prescribing. It also includes inappropriate drug prescribing, drug interaction, age associated adverse reaction, and behavioral factors of the elderly that cause problems in drug administration.

Key words : elderly, drug, prescribing, pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse effect, polypharmacy

หลักการไ้ยาในผู้สูงอายุ

วีรศักดิ์ เมืองไพศาล

ภาควิชาเวชศาสตร์ป้องกันและสังคม, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล, มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

เนื่องจากในปัจจุบันนี้ ประชากรผู้สูงอายุมีเพิ่มมากขึ้นอย่างมากคิดเป็นร้อยละ 10.5 ของประชากรไทยและร้อยละ 10.5 ของประชากรกลุ่มนี้อายุมากกว่า 80 ปี การเพิ่มขึ้นของประชากรผู้สูงอายุในประเทศไทยเพิ่มขึ้นเร็วกว่าในประเทศที่พัฒนาแล้วถึง 3 เท่า สิ่งเหล่านี้จะนำมาซึ่งปัญหาด้านสุขภาพหลายอย่าง ปัญหาหนึ่งที่สำคัญคือ ปัญหาจากการไ้ยาในผู้สูงอายุ ผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามอายุ มีโรคร่วมหลายอย่างและมักได้รับยาหลายชนิด ซึ่งสิ่งเหล่านี้อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจากการไ้ยา ในบทความนี้จะกล่าวถึงการเปลี่ยนแปลงของร่างกายจากอายุที่มีผลต่อการไ้ยาทางคลินิก นอกจากนั้นยังรวมถึงการสั่งไ้ยาในผู้สูงอายุอย่างไม่เหมาะสม ปฏิกริยาระหว่างยา ผลข้างเคียงของยาที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของอายุตลอดจนปัจจัยทางด้านพฤติกรรมของผู้สูงอายุที่มีผลต่อการบริหารยา

คำสำคัญ : ผู้สูงอายุ ยา การสั่งยา เกสัชจลนศาสตร์ เกสัชพลศาสตร์ ผลข้างเคียง ยาหลายชนิด

บทนำ

ในปัจจุบันนี้อัตราส่วนของประชากรผู้สูงอายุมีสูงขึ้นคิดเป็นร้อยละ 10.5 ของประชากรทั้งประเทศ โดยเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2527 ซึ่งมีเพียงแค่ร้อยละ 5.7 และในร้อยละ 10.5 นี้มีผู้สูงอายุตั้งแต่ 80 ปีขึ้นไปถึงร้อยละ 10¹ จะเห็นได้ว่าผู้สูงอายุมีปริมาณมากขึ้นทุกปีและมีอายุขัยยืนยาวขึ้น ผู้สูงอายุมากกว่าร้อยละ 80 มีการใช้ยาน้อยหนึ่งชนิด² จากการสำรวจในประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่าผู้สูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปมีอยู่ร้อยละ 13 แต่เป็นกลุ่มประชากรที่มีการใช้ยาร้อยละ 30 ของทั้งหมดซึ่งมากกว่าประชากรกลุ่มที่อายุน้อยกว่าถึง 3 เท่าและมากกว่าครึ่งหนึ่งของยาที่ซื้อเองโดยไม่ไปพบแพทย์ (over-the-counter medications) ถูกใช้โดยผู้สูงอายุ³ จึงทำให้ผู้สูงอายุเป็นกลุ่มเสี่ยงที่อาจเกิดปัญหาจากการใช้ยาได้สูง นอกจากนั้นผู้สูงอายุยังมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายต่างๆที่เกิดจากอายุที่เพิ่มขึ้นทำให้มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) และเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamics) ของยา และจากการที่ผู้สูงอายุมีการใช้ยาหลายขนานร่วมกัน (polypharmacy) จึงทำให้อาจเกิดปัญหาปฏิกิริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) และเพิ่มโอกาสเกิดผลข้างเคียง (adverse effect) จากยาได้ ผู้สูงอายุยังเป็นผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำหลายอย่าง มีโรคภัยไข้เจ็บที่มีความซับซ้อนเกิดพร้อมๆ กัน จึงเป็นการเพิ่มโอกาสเกิดปัญหาจากการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้มากขึ้น ในที่นี้จะกล่าวถึงปัญหาในการใช้ยาในผู้สูงอายุ โดยแบ่งหัวข้อของปัญหาดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์
2. การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์
3. การสั่งใช้ยาในผู้สูงอายุอย่างไม่เหมาะสม (Inappropriate drug prescribing)
4. ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)

5. ผลข้างเคียงยาที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของอายุ (Age associated adverse reactions)

6. ปัจจัยทางด้านพฤติกรรมของผู้สูงอายุที่มีผลต่อการบริหารยา

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์

ผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายในการที่จะจัดการกับยาทั้งในด้านการดูดซึมยา (absorption), การกระจายยา (distribution), เมตาบอลิซึม (metabolism) และ การขับถ่ายยา (elimination) โดยการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้อาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงตามอายุเพียงอย่างเดียวหรือเกิดจากการเปลี่ยนแปลงตามอายุร่วมกับโรคต่างๆ ที่เกิดขึ้นรวมถึงปัจจัยแวดล้อมอื่นๆ ที่อาจมีผลได้ การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้ง 4 อย่างนี้พบว่าการดูดซึมยาเป็นปัจจัยที่มีการเปลี่ยนแปลงน้อยที่สุด^{2,4,5}

การดูดซึมยา (Absorption)

ผู้สูงอายุจะมีการเพิ่มขึ้นของค่าความเป็นกรดต่าง (pH) ในกระเพาะอาหาร จากการที่มี atrophic gastritis รวมถึงจากการที่มีการใช้ยาลดกรดเพื่อรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหาร เป็นต้น การเปลี่ยนแปลงอื่นในระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ gastric emptying time ช้าลง เลือดที่ไปเลี้ยงลำไส้ลดลง การเคลื่อนตัวของลำไส้ลดลงและจำนวนเซลล์ที่ทำหน้าที่ในการดูดซึมในลำไส้ลดลง อย่างไรก็ตาม ผลเหล่านี้กระทบต่อการดูดซึมยาแบบ passive transfusion น้อยมาก แต่มีผลกระทบต่อยาที่มีการดูดซึมแบบ active transfusion มากกว่า และโดยส่วนใหญ่ยาที่ใช้มักมีการดูดซึมแบบ passive transfusion จึงทำให้ไม่มีผลกระทบมากนักทางคลินิก^{2,4,6}

สำหรับการเปลี่ยนแปลงของการดูดซึมยาวิธีอื่นในผู้สูงอายุ เช่น ทางทวารหนัก กล้ามเนื้อ และผิวหนังนั้นยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด

การกระจายยา (Distribution)

การกระจายยามีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกของผู้สูงอายุเป็นอย่างมาก โดยทั่วไปปัจจัยที่มีผลต่อการกระจายตัวของยามี 2 ด้านคือ

1. ปริมาตรการกระจายตัวของยา (Volume of distribution: Vd)
2. Binding proteins

1. ปริมาตรการกระจายตัวของยา (Volume of distribution: Vd)

ผู้สูงอายุมีการเพิ่มขึ้นของไขมันในร่างกายจากร้อยละ 18 เป็น 36 ในผู้สูงอายุชายและจากร้อยละ 33 เป็น 45 ในผู้สูงอายุหญิง (เปรียบเทียบอายุ 20 และ 70 ปี) ในขณะที่ lean body mass ลดลงร้อยละ 19 ในผู้สูงอายุชายและ ร้อยละ 12 ในผู้สูงอายุหญิง ปริมาตรของพลาสมาลดลงร้อยละ 8 และปริมาตรของน้ำในร่างกายลดลงร้อยละ 17 จากอายุ 20 ถึง 80 ปี⁴ ผลเหล่านี้จึงทำให้การกระจายตัวของยาที่ละลายได้ดีในไขมัน (fat-soluble drugs) มากขึ้น มีปริมาตรการกระจายตัวของยาสูงขึ้น มีผลให้การขับถ่ายยาได้ช้าลงและอาจทำให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้นแม้ผู้ป่วย ได้แค่ loading dose เพียงครั้งเดียว ซึ่งจะมีผลมากกับยาที่ต้องให้ครั้งเดียวเป็นช่วงๆ เช่น analgesics และ hypnotics ตัวอย่างเช่น diazepam มีค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้นจาก 24 ชั่วโมงเป็น 90 ชั่วโมงในผู้สูงอายุ ในทางตรงกันข้ามยากลุ่มที่ละลายได้ดี ในน้ำ (water-soluble drugs) จะมีปริมาตรการกระจายตัวของยาลดลง ซึ่งจะมีผลต่อการให้ loading dose ต้องให้น้อยลง เพราะขนาดยาที่ทำให้ระดับยาในพลาสมาถึงระดับที่ต้องการนั้นน้อยลง เช่น digoxin, lithium, และ aminoglycosides เป็นต้น^{2,4}

2. Binding proteins

ยากลุ่มที่จับกับอัลบูมินในเลือดสูง อาจมียาในรูปอิสระ (free form) สูงขึ้น ถ้าร่างกายมีอัลบูมินในเลือดต่ำลง ผู้สูงอายุอาจมีค่าอัลบูมินในเลือดต่ำลงได้เล็กน้อยถ้าแข็งแรงดี แต่ถ้ามีความเจ็บป่วยบางอย่างอาจทำให้อัลบูมินในเลือดต่ำลงมาก ยากลุ่มที่เป็นกรด (acidic drugs) อาจมียาในรูปอิสระมากขึ้นทำให้มีโอกาสเกิดพิษจากยาได้ ตัวอย่างยาที่อาจเกิดปัญหานี้ได้มาก เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของระดับอัลบูมินในเลือด ได้แก่ warfarin, digoxin, phenytoin, naproxen, tolbutamide และ thyroid hormone^{2,4}

สำหรับ alpha-1 acid glycoprotein เป็น binding protein ในเลือดที่เป็น acute phase reactant protein อีกตัวหนึ่งที่มีการเปลี่ยนแปลงได้ เมื่อมีการอักเสบ ไฟไหม้หรือน้ำร้อนลวก กล้ามเนื้อหัวใจตาย หัวใจวาย เข้ารับการผ่าตัด โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง โรคสมองขาดเลือด หรือมีโรคมะเร็ง^{2,4} โดยจะมีค่าเพิ่มขึ้นและมีผลทำให้ยากลุ่มที่เป็นด่าง (basic drugs) เช่น beta-blockers, lidocaine, quinidine, tricyclic antidepressants จับกับโปรตีนนี้มากขึ้น อย่างไรก็ตามความสำคัญทางคลินิกยังไม่ชัดเจนนัก^{2,4,6}

การเปลี่ยนแปลงของการจับของยากับ binding proteins อาจทำให้มีผลต่อการใช้ยาเมื่อเริ่มใช้ยา เปลี่ยนแปลงขนาดยา ได้ยาที่อาจแย่งจับกับ binding protein หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงระดับของโปรตีนในเลือด อย่างไรก็ตามเนื่องจากส่วนของยาที่อยู่ในรูปอิสระน้อยกว่าในรูปยารวม (bound form) และยาจะถูกขับถ่ายและเข้าสู่สมดุลยาทันที เมื่อมีระดับ binding proteins ลดลงหรือถูกแย่งที่จับโดยยาอื่น ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงทางคลินิกที่ชัดเจนจะเกิดก็ต่อเมื่อกระบวนการเมตาบอลิซึมและการขับถ่ายยาโดยตับและไตบกพร่องร่วมด้วย^{2,9}

ตารางที่ 1 ผลของการเปลี่ยนแปลงทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ตามอายุ^{7,8}

เภสัชจลนศาสตร์	การเปลี่ยนแปลง	ผลทางคลินิก	ตัวอย่างยา
การดูดซึมยา	↓ ความเป็นกรดในกระเพาะอาหาร	↓ การดูดซึมของยากำแพง	Ketoconazole Itraconazole Ferrous sulphate
	↓ พื้นที่ในการดูดซึมยา	ไม่ทราบความสำคัญทางคลินิก	-
	↓ การไหลเวียนเลือดที่ไปยังลำไส้	ไม่ทราบความสำคัญทางคลินิก	-
การกระจายยา	↑ เนื้อเยื่อไขมันและ Vd ของยาที่ละลายได้ดีในไขมัน	↑ ค่าครึ่งชีวิตของยาที่ละลายได้ดีในไขมัน	Diazepam, flurazepam
	↓ ปริมาตรน้ำในร่างกายและ Vd ของยาที่ละลายได้ดีในน้ำ	↑ ความเข้มข้นของระดับยาที่ละลายได้ดีในน้ำ	Ethanol
	↓ Lean body mass และ Vd ของยาที่จับกับกล้ามเนื้อ	↓ ปริมาณยาที่ไหลครั้งแรก	Digoxin
	↓ ระดับอัลบูมินในเลือด	↓ ปริมาณยาที่จับกับโปรตีน (acidic drugs)	Phenytoin, warfarin
	↑ α_1 -acid glycoprotein	↑ ปริมาณยาที่จับกับโปรตีน (basic drugs)	Lidocaine, propranolol
เมแทบอลิซึม	↓ first pass metabolism	↑ bioavailability ของยาบางตัว	Labetalol, propranolol
	↓ เมแทบอลิซึมที่ตับชนิดออกซิเดชัน	↑ ค่าครึ่งชีวิตยาที่ผ่านกระบวนการนี้	Diazepam, flurazepam
	เมแทบอลิซึมที่ตับชนิดคอนจูเกชันไม่เปลี่ยนแปลง	ค่าครึ่งชีวิตยาที่ผ่านกระบวนการนี้ไม่เปลี่ยนแปลง	Oxazepam, triazolam
การขับถ่ายยา	เลือดที่ไปเลี้ยงไตและอัตราการกรองผ่านที่ลดลง	ค่าครึ่งชีวิตยาที่ต้องขับทางไตอาจขึ้น	Digoxin, gentamicin, ACE inhibitors

Vd = ปริมาตรการกระจายตัวของยา (Volume of distribution)

เมแทบอลิซึมของยา (Metabolism)

ตับเป็นอวัยวะหลักในกระบวนการเมแทบอลิซึมยา เมื่อมีอายุมากขึ้นมวลของตับลดลงร้อยละ 20-50 ในผู้สูงอายุที่มีอายุ 80 ปีและการไหลเวียนของเลือดที่มาเลี้ยงตับลดลงโดยลดลงประมาณร้อยละ 1 ตั้งแต่อายุ 30 ปีขึ้นไป^{10,11} และเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างอายุน้อยกว่า 40 ปีและมากกว่า 65 ปีขึ้นไป พบว่าการไหลเวียนเลือดที่มาเลี้ยงตับลดลงร้อยละ 35⁸ การลดลงอันนี้มีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากยาบางตัวที่มี first-pass hepatic metabolism หรือเมแทบอลิซึมที่ตับชนิดรวดเร็วมาก จะมีระดับสูงขึ้นเมื่อเมแทบอลิซึมที่ตับลดลง^{2,4} ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น propranolol, labetalol, metoprolol, verapamil, nifedipine, tricyclic antidepressants, lidocaine และยากลุ่ม opioids หลายตัว เช่น morphine, meperidine¹⁰ นอกจากนี้ผู้สูงอายุอาจมีการทำงานของตับที่ผิดปกติไปจาก

โรคต่างๆ ที่เกิดขึ้น เช่น โรคตับจากแอลกอฮอล์ และโรคตับแข็ง เป็นต้น ซึ่งจะมีผลต่อเมแทบอลิซึมของยาเช่นกัน

ปฏิกิริยาการเมแทบอลิซึมยาที่ตับมี 2 ชนิดดังนี้

Phase I (Oxidative reaction) เป็นกระบวนการที่อาศัย cytochrome P450 (CYP450) ซึ่งมีอยู่ใน smooth endoplasmic reticulum ของเซลล์โดย CYP450 ตัวที่สำคัญได้แก่ CYP 3A4 ร้อยละ 60 ของ cytochrome จะมาจากตับ ส่วนที่เหลือมาจากลำไส้เล็ก ไตและสมอง ยาที่ใช้จำนวนมากอาศัย cytochrome ในเมแทบอลิซึมและปฏิกิริยานี้ลดลงเป็นอย่างมากในผู้สูงอายุจึงมีผลทำให้ยาที่ต้องผ่านเมแทบอลิซึมชนิดนี้อาจมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวขึ้นได้ ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น diazepam, alprazolam, midazolam, flurazepam, trazodone, phenytoin, imipramine, desipramine, chlordiazepoxide, piroxicam, celecoxib, theophylline และ quinidine เป็นต้น^{2,6}

Phase II (Conjugative/ synthetic reaction)

เป็นกระบวนการที่ conjugate ยาหรือ metabolite ของยากับ organic substrates (acetylation, glucuronidation, sulfation และ glycine conjugation) กระบวนการนี้มีการเปลี่ยนแปลงน้อยในผู้สูงอายุ ยาที่ผ่านกระบวนการนี้จึงไม่มีค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้น เช่น lorazepam, oxazepam, isoniazid และ procainamide เป็นต้น^{2,8} ยกเว้น glucuronidation อาจมีการเปลี่ยนแปลงได้มากในผู้สูง

อายุที่มีภาวะทุพโภชนาการหรืออายุมาก ๆ (extreme old age)

นอกจากนั้นแล้วการที่มี induction และ inhibition ของเอนไซม์ CYP450 ยังเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการเมตาบอลิสมยาอีกด้วย อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงของเมตาบอลิสมยาที่ตับในผู้สูงอายุ ขึ้นกับการลดลงของมวลตับและเลือดที่มาเลี้ยงตับมากกว่าการที่การทำงานของเอนไซม์ที่ตับลดลง^{4,8}

ตารางที่ 2 แสดงตัวอย่างยาที่มีผล induction หรือ inhibition ของ CYP450 (CYP 3A4)²

Inhibitors		Inducers	
Antifungal	- Fluconazole - Itraconazole - Ketoconazole	Anticonvulsants	- Phenobarbital - Carbamazepine - Phenytoin
Antibiotics	- Clarithromycin - Erythromycin - Metronidazole - Norfloxacin	Antibiotics	- Rifampicin
Antidepressants	- SSRI (fluoxetine) - Nefazodone	Miscellaneous	- Troglitazone
Miscellaneous	- Omeprazole - Protease inhibitors - Cimetidine		

การขับถ่ายยา (Elimination)

ผู้สูงอายุจะมีการลดลงของอัตราการกรองผ่านไต (glomerular filtration rate: GFR) และการทำงานของหลอดเลือด¹² การขับถ่ายยาทางไตมีความสัมพันธ์กับค่า creatinine clearance ซึ่งลดลงร้อยละ 50 จากอายุ 25 ปีถึง 85 ปี² อย่างไรก็ตามปัจจัยด้านอายุเพียงอย่างเดียวไม่สามารถใช้บ่ง

บอกว่าน่าจะมีการทำงานของไตลดลงเสมอไป เนื่องจากหนึ่งในสามของผู้สูงอายุยังมีการทำงานของไตที่ค่อนข้างปกติ แต่เนื่องจากผู้สูงอายุมี lean body mass ลดลงจึงทำให้ค่า creatinine clearance สูงกว่าความเป็นจริงจึงมีการใช้ Cockcroft - Gault formula ในการคำนวณหาค่า creatinine clearance ที่แท้จริงโดยมีสมการดังนี้¹³

$$\text{Creatinine clearance} = \frac{(140 - \text{อายุ (ปี)}) \times \text{น้ำหนัก (กิโลกรัม)}}{72 \times \text{ระดับ serum creatinin}} \times (0.85 \text{ สำหรับผู้หญิง})$$

การเปลี่ยนแปลงของการทำงานของไตมีความสำคัญทางคลินิก 2 ประการคือ²

1. ค่าครึ่งชีวิตของยานานขึ้น
2. ระดับยาสูงขึ้น

การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้มีผลกระทบต่อยาที่มีการขับถ่ายหลักทางไต โดยเฉพาะกลุ่มยาที่มี narrow therapeutic index เช่น digoxin, aminoglycosides, lithium, chlorpropamide และ

cimetidine ซึ่งอาจเกิดผลข้างเคียงจากยาได้ถ้าไม่ปรับลดขนาดยาลง^{2,5}

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์

การเปลี่ยนแปลงทางเภสัชพลศาสตร์เป็น การศึกษาถึงผลของยาต่อตำแหน่งออกฤทธิ์ ซึ่ง

ยังมีการศึกษาในผู้สูงอายุไม่มากนักเมื่อเทียบกับการศึกษาในด้านเภสัชจลนศาสตร์⁴ การเปลี่ยนแปลงที่ได้รับการศึกษาด้านนี้มาก ได้แก่ ระบบการไหลเวียนโลหิต (cardiovascular system) และระบบประสาท (central nervous system) โดยทั่วไปแบ่งการเปลี่ยนแปลงนี้ออกเป็น 2 อย่างคือ^{4,14}

1. การเปลี่ยนแปลงความไวต่อยา เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของจำนวน receptor, affinity หรือ post-receptor response การเปลี่ยนแปลงนี้อาจทำให้เกิดการตอบสนองต่อยามากขึ้นหรือลดลง ตัวอย่างผลการเปลี่ยนแปลงนี้ได้แก่ ผู้สูงอายุจะมีการตอบสนองต่อยา beta-blockers และ beta-agonists ลดลง ตอบสนองต่อ furosemide ลดลง การตอบสนองต่อวัคซีนที่ฉีดลดลง แต่การตอบสนองต่อ benzodiazepine, opioids, metoclopramide, dopamine agonists, levodopa, oral anticoagulants และ traditional neuroleptics มากขึ้น

2. การเปลี่ยนแปลงของกระบวนการทางสรีรวิทยาและ homeostasis ที่เกิดจากอายุ การเปลี่ยนแปลงในระบบเหล่านี้จะมีผลต่อการพิจารณาใช้ยา เช่น

- ความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติ ทำให้ผู้สูงอายุมีโอกาสเกิดปัญหา orthostasis และ bowel/bladder dysfunction การใช้ยาลดความดันโลหิตที่มีผลให้เกิดอาการ orthostasis ง่าย เช่น alpha-blockers, vasodilators และ tricyclic antidepressants หรือยาที่ลด intravascular volume เช่น diuretics จึงต้องระมัดระวังเป็นอย่างมาก ในขณะที่ยาบางตัวที่มีฤทธิ์ anticholinergic activity อาจทำให้ผู้สูงอายุเกิด urinary retention และ constipation ได้

- ความผิดปกติของระบบควบคุมอุณหภูมิ ภาย ผู้สูงอายุมีการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงของอุณหภูมิแวดล้อมได้ไม่ดี ในช่วงที่มีอากาศร้อนผู้สูงอายุไม่สามารถเพิ่มการไหลเวียนเลือดไปที่ผิวหนังได้เหมือนคนหนุ่มสาวและความสามารถในการหลั่งเหงื่อลดลง ในช่วงที่มีอากาศเย็นผู้สูงอายุจะมีการลดลงของปฏิกิริยาการหดตัวของหลอดเลือดและการสั่นของร่างกาย ยาบางตัวอาจทำให้ผู้สูงอายุเกิด hypothermia หรือ hyperthermia ได้ง่าย เช่น neuroleptics

- การที่มีการลดลงของความสามารถของสมอง เกิดจากการที่มีการเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาท (neurotransmitters) และ receptors เช่น มีการลดลงของ D₂ receptors และ acetylcholine ทำให้ผู้สูงอายุอาจเกิด parkinsonism ได้ง่ายจากยากลุ่ม D₂ antagonists และยังสามารถเกิดได้ นานกว่าคนหนุ่มสาวแม้หยุดยาไปแล้วก็ตามและผู้สูงอายุอาจเกิดภาวะสับสนได้ง่ายถ้าได้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic activity⁹

- ความผิดปกติในการควบคุมการทรงตัว มีหลายสาเหตุที่ทำให้การทรงตัวของผู้สูงอายุไม่ดี การได้ยาบางชนิดอาจเพิ่มโอกาสเกิดการหกล้มในผู้สูงอายุ เช่น ยากลุ่ม sedatives, ยาที่ทำให้เกิด orthostasis ดังข้างต้น เป็นต้น

- Glucose intolerance จึงอาจทำให้ผู้สูงอายุมีระดับน้ำตาลสูงขึ้นได้ เมื่อได้ยา thiazide diuretics และ steroids

- Immunosenescence อาจทำให้การตอบสนองต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันด้วยวัคซีนไม่ดีเท่าคนหนุ่มสาว

- การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมน ผู้สูงอายุอาจมีการเพิ่มขึ้นของ hypothalamic osmostat sensitivity จึงทำให้มีการหลั่งของ antidiuretic hormone (ADH)¹⁶ เพิ่มขึ้นได้ง่ายเมื่อได้รับยากลุ่ม chlorpropamide, carbamazepine และ tricyclic antidepressants หรือการที่ผู้สูงอายุอาจมีการลดลงของ androgenic hormone จึงอาจเกิด gynecomastia จากการใช้ยาที่ลดระดับ androgenic hormone ได้ เช่น spironolactone และ digoxin

การสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมในผู้สูงอายุ (Inappropriate drug prescribing in the elderly)

การสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมในผู้สูงอายุ อาจทำให้เกิดปัญหาแทรกซ้อนต่าง ๆ ตามมา ทั้งจากยาเองและจากโรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง ตัวอย่างการสั่งใช้ยาที่ไม่เหมาะสมที่พบได้บ่อย ได้แก่ การใช้ยา beta-blockers เพื่อรักษาโรคความดันโลหิตสูงหรืออาการแน่นหน้าอกจากหลอดเลือดหัวใจตีบ ในผู้ที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคหอบหืดหรือโรคหัวใจวายที่ยังควบคุมไม่ได้ดี โดยยา beta-blockers อาจกระตุ้นให้หลอดลมตีบหรือหัวใจวายมากขึ้น อีกตัวอย่างที่พบได้ คือ การให้ยา benzodiazepine ที่ออกฤทธิ์ยารักษาอาการนอนไม่หลับ อาจทำให้ผู้สูงอายุ หลงลืม สับสน ดิฉันหรือถ้าหยุดยากระทันหันอาจเกิดอาการถอนยา เป็นต้น

สาเหตุของการสั่งใช้ยาอย่างไม่เหมาะสมในผู้สูงอายุแบ่งออกเป็น 3 สาเหตุหลัก ดังนี้^{16,17,18}

1. การสั่งใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงสำหรับผู้สูงอายุ (High risk medications) หมายถึง การสั่งใช้ยาที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดผลข้างเคียงมากกว่าเกิดประโยชน์ หรือยาที่สั่งโดยไม่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิกที่ชัดเจนไม่เป็นไปตามมาตรฐานทางการแพทย์ หรืออาจเป็นยาที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้สูงอายุที่ป่วยเป็นโรคบางอย่าง (drug-disease interaction) และมีโอกาสเกิดปฏิกิริยาระหว่างยากันได้ (drug-drug interaction) ซึ่งจะกล่าวในหัวข้อปฏิกิริยาระหว่างยาต่อไป ยาที่มีความเสี่ยงสูงอาจทำให้มีโอกาสเกิดผลข้างเคียงได้บ่อยได้แสดงไว้ในตารางที่ 3

2. การใช้ยาร่วมกันหลายชนิดพร้อมกัน มากเกินความจำเป็น (Polypharmacy) คือการที่ผู้สูงอายุได้รับยาหลายชนิดพร้อมกัน โดยอาจหมายถึงการที่ได้ยามากกว่าที่มีข้อบ่งชี้ทางคลินิก หรือการที่ได้รับยาที่ไม่จำเป็น หรือในบางแห่งหมายถึง การที่ได้รับยาตั้งแต่ 3-5 ชนิดขึ้นไป¹⁶ อย่างไรก็ตามการนับชนิดของยาเพียงอย่างเดียว อาจไม่ได้บ่งบอกว่าผู้สูงอายุจะเกิดผลเสียจากการ

ใช้ยาเสมอไป การที่ผู้สูงอายุได้รับยาหลายชนิดพร้อมกันอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยา และปฏิกิริยาระหว่างยามากขึ้น

สาเหตุของการใช้ยาร่วมกันหลายชนิดพร้อมกันมีดังนี้คือ^{8,16}

- *Multiple pathology* ผู้สูงอายุมักมีโรคภัยไข้เจ็บหลายอย่างด้วยกัน เช่น โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ เป็นต้น ซึ่งทำให้ผู้สูงอายุจึงจำเป็นต้องได้รับยารักษาหลายชนิด

- *Unnecessary medications* จาก 2 สาเหตุหลักคือ

- *ปัจจัยทางด้านแพทย์* ตัวอย่างเช่น
 - ก. แพทย์อาจมีแนวโน้มที่จะสั่งยาในการรักษาทุกภาวะหรือโรคอยู่แล้ว

- ข. แพทย์อาจใช้ยาในการรักษาอาการมากกว่าสาเหตุว่าอาการเกิดจากอะไรและจำเป็นต้องใช้ยารักษาหรือไม่ โดยบางภาวะไม่จำเป็นต้องได้รับยารักษา เนื่องจากอาจเป็นภาวะที่เกิดตามปกติได้หรืออาจแก้ไขได้โดยการรักษาโดยไม่ใช้ยาก็ได้ เช่น gravitational edema ซึ่งพบได้เมื่อผู้สูงอายุห้อยเท้านาน ๆ และไม่จำเป็นต้องได้ diuretics หรือการที่ผู้สูงอายุนอนไม่หลับ อาจไม่ได้เป็นการนอนไม่เพียงพอจริง ควรได้รับการหาสาเหตุและแก้ไขโดยปรับความเข้าใจและแนะนำเรื่อง sleep hygiene โดยไม่จำเป็นต้องใช้ยาก่อน นอกจากนั้นอาการจากผลข้างเคียงของยานั้นยังอาจเหมือนกับอาการที่เกิดจากภาวะอื่นหรือโรคต่างๆในผู้สูงอายุ เช่น หลงลืม กลืนปัสสาวะไม่ได้ ท้องผูก เบื่ออาหารหรือสับสน และเป็นเหตุให้แพทย์สั่งยาอีกชนิดหนึ่งเพื่อแก้ไขอาการดังกล่าวแทนที่จะปรับเปลี่ยนหรือหยุดยาที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงนั้น จึงทำให้ผู้สูงอายุได้ยาเพิ่มขึ้นอีก

- ค. บางครั้งแพทย์มีความลังเลที่จะหยุดยาที่ผู้ป่วยได้อยู่

- ง. แพทย์อาจสั่งยาแก่ที่ผู้ป่วยเคยได้โดยไม่ปรับเปลี่ยนยา (automatic refills) ทั้งที่อาการหรือโรคที่เคยต้องใช้นั้นได้หายไปแล้ว หรือมีการเปลี่ยนแปลงของร่างกายเกิดขึ้นใหม่

- ปัจจัยด้านผู้ป่วยเอง เช่น ผู้ป่วยมีความคาดหวังว่าควรได้รับการรักษาด้วยยา ผู้ป่วยรับประทานยาของสมาชิกครอบครัวหรือเพื่อน เนื่องจากเชื่อว่าน่าจะได้ผลดี เป็นต้น

- *Health care system* ในบางครั้งผู้สูงอายุอาจได้รับการรักษาจากหลายแห่ง ถ้าแพทย์ไม่ทราบว่าคุณป่วยได้รับการรักษาที่อื่นอย่างไร อาจทำให้มีการสั่งยาซ้ำซ้อนหรือให้ยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างกันได้

3. การใช้ยาน้อยกว่าที่จำเป็น

(Underutilization of medications)¹⁸

หมายถึง การไม่ได้ให้ยาที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาหรือป้องกันโรคแก่ผู้ป่วย โดยยาที่แพทย์มักไม่ได้สั่งให้แก่ผู้ป่วยทั้งที่มีความจำเป็นที่พบบ่อยสุด ได้แก่ ยา ferrous sulphate สำหรับผู้ป่วยโลหิตจางจากขาดธาตุเหล็ก, ยาลดไขมัน, ยารักษาโรคเบาหวาน และยาขยายหลอดลม สำหรับยาอื่นที่แพทย์มักไม่ได้สั่งใช้ที่พบได้ ได้แก่ ยาแก้ปวด, potassium supplement และ ยาระบาย บางภาวะหรือโรคของผู้สูงอายุอาจไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม เช่น โรคความดันโลหิตสูงชนิด isolated systolic hypertension โรคซึมเศร้า และบางครั้งอาจไม่ได้ให้ยาแก่ผู้ป่วยทั้งที่มีข้อบ่งชี้ เช่น การไม่ได้ให้ warfarin ในผู้ป่วย atrial fibrillation เป็นต้น

ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)

แบ่งออกเป็น

1. Pharmacokinetic interaction⁴

กระบวนการต่างๆ ของเภสัชจลนศาสตร์อาจมีการเปลี่ยนแปลงจากยาหรือสิ่งที่มีผลต่อขั้นตอนของ เภสัชจลนศาสตร์ ได้ เช่น

- การใช้ phenytoin ทางสายให้อาหารจะลด bioavailability ของยา²¹

- ยา antacids, high-fiber supplements, cholesterol-binding resin, cholestyramine อาจลดการดูดซึมยาอื่นๆ อีกหลายตัว เช่น tricyclic antidepressants เป็นต้น⁹

- ยาที่มี anticholinergic properties อาจลดการดูดซึมของยา levodopa จากการที่ทำให้

delayed gastric emptying และ gastric metabolism ของยา levodopa⁹

- Multivalent cations เช่น antacids, sucralfate, iron และ calcium supplement จะลด bioavailability ของยา tetracycline และ quinolone เป็นต้น

- ยาบางตัวจะแย่งที่จับกับ binding proteins เช่น salicylate, phenytoin และ valproic acid ทำให้ยาที่ถูกแย่งที่จับมีรูปีอิสระสูงขึ้น อย่างไรก็ตามปฏิกิริยานี้มักไม่มีความสำคัญทางคลินิกมากนัก⁴

- ยาที่มีผลในการ induction หรือ inhibition ของ CYP450 ที่ดับ ดังตารางที่ 2

- ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการขับถ่ายยาที่ใด เช่น indomethacin ยับยั้งการขับถ่ายยา methotrexate ที่ใด หรือ quinidine ยับยั้งการขับถ่าย digoxin ที่ใด เป็นต้น

2. Pharmacodynamic interaction

ยาบางตัวอาจเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของร่างกายต่อยาอีกตัวหนึ่งได้ เช่น การใช้ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic activity 2 ตัวพร้อมกัน อาจทำให้เกิดภาวะสับสน ปัสสาวะไม่ออก ท้องผูกได้²² การใช้ยา beta-blockers กับ verapamil หรือ diltiazem อาจทำให้เกิด bradycardia ได้มากขึ้น เป็นต้น

3. Drug-disease interaction

ยาบางชนิดอาจทำให้โรคบางอย่างเป็นมากขึ้น และไม่เหมาะที่จะใช้ในบางโรค ดังเช่น ยาด้านอักเสบชนิดไม่ใช้สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) อาจทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้น ภาวะหัวใจวายเป็นมากขึ้น เกิดแผลในกระเพาะอาหาร ยากลุ่ม thiazide diuretics อาจทำให้ระดับกรดยูริกสูงขึ้นและมีการกำเริบของโรคเก๊าท์ ยา decongestants, theophylline, beta agonists และ selective serotonin reuptake inhibitors อาจทำให้ผู้ป่วยนอนไม่หลับ ยา chlorpromazine, clozapine, thioridazine อาจทำให้ผู้ป่วยชักได้ เป็นต้น^{19,20} ตารางที่ 4 แสดงถึงภาวะหรือโรคบางอย่างที่อาจมีผลต่อ drug-disease interaction

ตารางที่ 3 แสดงรายชื่อยาที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดผลข้างเคียงในผู้สูงอายุและควรหลีกเลี่ยง^{18,19,20}

ANTI-HISTAMINES

Chlorpheniramine, Cyproheptadine, Dexchlorpheniramine maleate,
Diphenhydramine, Hydroxyzine, Promethazine hydrochloride,
Tripeleminamine hydrochloride

BLOOD PRODUCTS/MODIFIERS/VOLUME EXPANDERS

Platelet Aggregation Inhibitors
Dipyridamole, Ticlopidine

CARDIOVASCULAR

Antihypertensive
Methyldopa, Reserpine
Peripheral Vasodilators
Cyclandelate, Ergoloid mesylate, Nylidrin, Niacin, Pentoxifylline
Antiarrhythmics
Disopyramide

CNS AGENTS

Narcotics
Meperidine, Pentazocine, Propoxyphene
Sedative or Hypnotic Agents
Barbiturates (exception Phenobarbital)
Short and Long Half-Life Benzodiazepines
Chlordiazepoxide, Diazepam, Flurazepam, Triazolam, Meprobamate
Antidepressants
Amitriptyline, Doxepin, Imipramine
Combination Antidepressants/Antipsychotics
Amitriptyline/Perphenazine

GASTRIC

Antiemetics
Trimethoprimamide
Anticholinergic/Antispasmodics
Belladonna, Clidinium, Dicyclomine, Hyoscyamine, Propantheline
Antidiarrheal
Diphenoxylate

GENITOURINARY

Antispasmodics
Oxybutynin

HORMONES/SYNTHETICS/MODIFIERS

Oral hypoglycemic Agents
Chlorpropamide

MUSCULOSKELETAL

Non-Salicylate Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
Indomethacin, Ketorolac, Mefenamic acid, Piroxicam, Phenylbutazone
Skeletal Muscle Relaxants
Carisoprodol, Chlorzoxazone, Cyclobenzaprine, Metaxalone, Methocarbamol,
Orphenadrine

ตารางที่ 4 แสดง drug-disease interaction ที่ควรหลีกเลี่ยงในผู้สูงอายุ²

โรค	ยา	ผลข้างเคียง
Dementia	Psychotropic drugs, levodopa, antiepileptic agents	Confusion, delirium
Glaucoma	Antimuscarinic drugs	Acute glaucoma
Congestive heart failure	Beta-blockers, verapamil	Acute cardiac decompensation
Cardiac conduction disorders	Tricyclic antidepressants	Heart block
Hypertension	NSAIDs	Blood pressure increase
Peripheral vascular disease	Beta-blockers	Intermittent claudication
COPD	Beta-blockers	Bronchoconstriction
	Opiates	Respiratory depression
Chronic renal impairment	NSAIDs, contrast agents, aminoglycosides	Acute renal failure
Diabetes mellitus	Diuretics, prednisolone	Hyperglycemia
BPH	Antimuscarinic agents	Urinary retention
Depression	Beta-blockers, centrally-acting antihypertensives, alcohol, benzodiazepine, steroids	Precipitation or exacerbation of depression
Hypokalemia	Digoxin	Cardiac arrhythmias
Peptic ulcer	NSAIDs, anticoagulants	Gastrointestinal bleeding
Parkinson disease	Metoclopramide, neuroleptics	Parkinsonism
Cataract	Corticosteroids	Worsening of cataract

ผลข้างเคียงยาที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของอายุ (Age associated adverse reaction)

ยาหลายชนิดที่ผู้สูงอายุได้รับอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงและอาจถึงแก่ชีวิตได้ อย่างไรก็ตามบ่อยครั้งที่แพทย์ผู้ดูแลอาจไม่ทราบว่าอาการผิดปกติที่เกิดขึ้นนั้นเกิดจากอาการข้างเคียงจากยาเนื่องจากอาการมักไม่จำเพาะและอาจมีอาการเหมือนโรคต่างๆ ได้ ยกกลุ่มที่ทำให้เกิดผลข้างเคียงได้บ่อยที่สุดในผู้สูงอายุ ได้แก่ ยกกลุ่ม cardiovascular และ psychotropic drugs² ผลข้างเคียงของยามักเกิดจากการที่ยาเหล่านี้มี therapeutic-toxic window ที่แคบและเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของร่างกายตามอายุ เช่น การขับถ่าย ยาทางไตลดลง เป็นต้น สิ่งที่น่าสนใจคือ ลักษณะ ของผลข้างเคียงที่เกิดจากยา

ในผู้สูงอายุแตกต่างจากผู้ป่วยกลุ่มอื่นที่เด่นไปทางปฏิกิริยาทางผิวหนังและอาการผิดปกติในระบบทางเดินอาหาร²³ ผลข้างเคียงในผู้สูงอายุที่ผู้สูงอายุบอกได้เองมักจะเป็นอาการผิดปกติในทางเดินอาหาร²⁴ แต่ที่เป็นสาเหตุของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดและระบบไหลเวียนโลหิตมากที่สุด²⁵ ในบางครั้งผลข้างเคียงจากยาอาจเป็นตัวกระตุ้นให้โรคประจำตัวเดิมกำเริบรุนแรงขึ้น เช่น ยา NSAIDs ทำให้มีการคั่งของเกลือโซเดียมและซีดจากเลือดออกในทางเดินอาหาร ส่งผลให้มีการกำเริบของโรคหัวใจวายได้ อาจทำให้สาเหตุนี้ถูกมองข้ามไปและคิดว่าอาการกำเริบจากโรคประจำตัวเดิมที่เลวลงตามการดำเนินโรคได้¹⁶

ตารางที่ 5 แสดงตัวอย่างของผลข้างเคียงยาที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ²

ชนิดของยา	ผลข้างเคียงที่พบบ่อย
Narcotics	Constipation
Aminoglycosides	Renal failure, hearing loss
Anticholinergics	Dry mouth, constipation, urinary retention, delirium
Antiarrhythmics	Diarrhea (quinidine), urinary retention (disopyramide)
Diuretics	Dehydration, hyponatremia, hypokalemia, incontinence
Antipsychotics	Delirium, sedation, hypotension, extrapyramidal movement disorders
Sedatives, hypnotics	Excessive sedation, delirium, gait disturbance

ปัจจัยทางด้านพฤติกรรมของผู้สูงอายุที่มีผลต่อการบริหารยา

ปัจจัยทางด้านพฤติกรรมการบริหารยาของผู้สูงอายุมีส่วนสำคัญอย่างมากในการทำให้เกิดปัญหาในการรักษาและผลข้างเคียงจากยาที่เกิดขึ้น และในบางครั้งแพทย์อาจไม่ได้พิจารณาถึงปัจจัยนี้และนำมาซึ่งผลเสียในให้การดูแลรักษาผู้ป่วย ปัจจัยทางด้านพฤติกรรมของผู้สูงอายุที่มีผลต่อการบริหารยามีดังนี้¹⁶

1. Inadequate medical supervision

ผู้ป่วยสูงอายุจำนวนมากมักไม่ชอบมาพบแพทย์ เนื่องจากข้อจำกัดทั้งทางด้านร่างกาย จิตใจ และสังคม

- ข้อจำกัดทางร่างกาย เช่น ป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมองตีบ มีอัมพฤกษ์ โรคข้อเข่าเสื่อม โรคหัวใจวายหรือถุงลมโป่งพอง ซึ่งสาเหตุเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยเคลื่อนไหวลำบาก หรือเหนื่อยถ้าต้องมาพบแพทย์

- ข้อจำกัดทางด้านจิตใจ เช่น เกรงใจลูกหลานที่ต้องพามาโรงพยาบาล รู้สึกไม่ต้องการเป็นคนเจ็บป่วยหรือช่วยเหลือตัวเองไม่ได้ เป็นต้น

- ข้อจำกัดทางสังคม และเศรษฐกิจ เช่น การคมนาคมไม่สะดวก ปัญหาด้านค่าใช้จ่าย เป็นต้น

ข้อจำกัดเหล่านี้เป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้สูงอายุไม่ได้มาพบแพทย์ บางครั้งญาติผู้สูงอายุอาจมารับยาแทน ซึ่งเป็นสิ่งที่พบได้เสมอในการรักษา ทำให้

ผู้สูงอายุอาจได้ยาเดิมอยู่หลายปี ทั้งที่ในบางครั้งอาจหมดข้อบ่งชี้ที่จะต้องใช้นั้นแล้ว หรืออาจมีการเปลี่ยนแปลงทางด้านร่างกายของผู้ป่วยที่จำเป็นต้องปรับขนาดยา หรือเปลี่ยนยา เป็นเหตุให้เกิดผลข้างเคียงจากยาได้

2. Self prescribing

ผู้ป่วยอาจซื้อยาใดๆก็ได้จากร้านขายยา (over-the-counter drugs) ซึ่งพบได้ประมาณสองในสามของผู้สูงอายุว่าซื้อยามารับประทานเองโดยไม่ได้ไปพบแพทย์²⁶ ผู้สูงอายุมักมีความเชื่อว่ายาที่คนรู้จักใช้แล้วได้ผลดีน่าจะดีกับตนเองด้วย จึงทำให้บางครั้งผู้ป่วยอาจใช้ยาของผู้ป่วยคนอื่นหรือคนรู้จักหายามาให้รวมถึงมียาที่แฝงมาในรูป “ยาไทย” ที่ทำให้คนทั่วไปคิดว่าน่าจะดีเนื่องจากเป็นยาสมุนไพร แต่ในบางครั้งกลับมีการผสมสารหรือยาที่อาจมีผลเสียต่อร่างกาย เช่น คอร์ติโคสเตียรอยด์ เป็นต้น นอกจากนั้นผู้ป่วยเองก็มักไม่บอกแพทย์ผู้ดูแลว่าได้ไปซื้อยามารับประทานเองถ้าแพทย์ไม่ซักถามอาจไม่ได้ข้อมูลเหล่านี้และถึงแม้จะทราบว่าผู้ป่วยใช้ยาเหล่านี้ก็อาจไม่สามารถทราบชื่อยาได้เนื่องจากมักเป็นยาที่ไม่ได้รับการลงชื่อไว้ นอกจากนั้นผู้ป่วยอาจไม่ได้มีความรู้สึกว่ายาบางอย่างก็เป็นยาเหมือนกัน เช่น analgesics วิตามิน ยาสามัญประจำบ้าน หรือยาหยอดตา เป็นต้น²⁷

3. การเก็บสะสมยา (Drug hoarding)

ในบางครั้งผู้สูงอายุอาจรับประทานยาที่เหลือจากการใช้ในครั้งก่อนๆแล้วเก็บสะสมไว้ โดย

เลือกรับประทานยาที่เคยใช้ได้ผลในการเจ็บป่วยที่อาการเหมือนกันกับครั้งก่อน ในบางครั้งยาเหล่านั้นอาจจะหมดอายุแล้วหรือในขณะนั้นผู้สูงอายุมีข้อจำกัดในการใช้ยาดังนั้นแล้ว จึงอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยาได้ บางครั้งยาที่ได้จากแพทย์คนละครั้งแต่อาจเป็นยาชนิดเดียวกันแม้รูปร่างเม็ดยาไม่เหมือนกัน ทำให้ผู้ป่วยอาจเข้าใจผิดว่าเป็นยาคนละชนิดกันจะรับประทานยาเก่าและยาใหม่ที่ได้พร้อมกัน ทำให้ระดับยาสูงเกินขนาด

4. ความร่วมมือต่อการใช้ยารักษา

(Drug compliance)

ผู้สูงอายุมีปัญหาเรื่องการไม่รับประทานยาตามที่แพทย์สั่งถึงร้อยละ 21-55^{28,29} ทำให้โรคกำเริบ หรือเกิดผลข้างเคียงจากยาได้ เช่น แพทย์สั่งยา digoxin, furosemide และ potassium supplement แต่ผู้ป่วยไม่ได้รับประทาน potassium ทำให้เกิด digitalis intoxication ตามมา หรือรับประทานผิดเวลา เช่น รับประทานยา psychotropic agents ที่มีผลกระตุ้นให้ตื่นตัว แต่ผู้ป่วยรับประทานก่อนนอน จึงทำให้เกิดปัญหานอนไม่หลับหรือในทางกลับกัน ผู้ป่วยรับประทานยาที่มีผลข้างเคียงให้ง่วงในตอนเช้าแทนที่จะรับประทานก่อนนอนทำให้ง่วงหลับในตอนกลางวัน เป็นต้น

สาเหตุของการที่ไม่รับประทานยาตามที่แพทย์สั่ง มีดังนี้^{8,16}

4.1 ลักษณะการบริหารยาที่ยุงยาก เช่น รับประทานวันละหลายครั้ง ต้องแบ่งเม็ดยาภาชนะบรรจุยาเปิดยาก หรือต้องบริหารยาทางอื่นๆ ที่ไม่ใช่ทางปาก

4.2 ได้ยาหลายชนิด

4.3 มีการเปลี่ยนยาบ่อยครั้ง

4.4 เกิดผลข้างเคียงจากยาขึ้น

4.5 ลืบนหรือความจำไม่ดี

4.6 สายตาไม่ดีหรือลากยาเขียนไม่ชัดเจน

4.7 ข้อจำกัดทางด้านร่างกาย เช่น เป็นอัมพฤกษ์ครึ่งซีก มือสั่น เป็นต้น

4.8 ผู้ป่วยไม่เข้าใจการบริหารยาตามที่แพทย์สั่ง

4.9 ทศนคติของผู้ป่วยเองที่มีต่อยาที่แพทย์สั่ง เช่น ผู้ป่วยอาจคิดว่ายาไม่ดี อาจเกิดผลเสียต่อร่างกายถ้ารับประทานยามาก ผู้ป่วยเชื่อว่าเมื่อมีความดันโลหิตสูงจะมีอาการเวียนศีรษะเตือนจึงรับประทานยาลดความดันโลหิตสูงเฉพาะเมื่อเวียนศีรษะ เป็นต้น

4.10 ผู้ป่วยมีปัญหาด้านการเงิน ไม่สามารถซื้อยาได้

หลักในการใช้ยาในผู้สูงอายุ

1. ประเมินผู้ป่วยสูงอายุโดยละเอียดทั้งทางด้าน biological-psychological-social aspects เพื่อให้ได้การวินิจฉัยที่ถูกต้องครบถ้วน

2. พยายามรักษาโรคโดยไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) เป็นขั้นแรกก่อนเสมอ

3. แพทย์ผู้สั่งใช้ยาควรมีความรู้เกี่ยวกับยาตัวนั้นเป็นอย่างดีและมีความคุ้นเคยในการใช้ยานั้นๆ รู้ข้อบ่งชี้ ขนาดยา วิธีการบริหารยา การติดตามผลและผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยานั้นๆ

4. ยึดหลัก "start low, go slow" คือ เริ่มการใช้ยาในขนาดต่ำก่อนและค่อยๆ เพิ่มขนาดยาอย่างช้าๆ

5. หลีกเลี่ยงการใช้ยาหลายชนิด (polypharmacy) โดยไม่จำเป็น พึงระลึกไว้ว่าการเริ่มใช้ยาตัวใดตัวหนึ่งอาจเป็นเหตุให้ผู้ผู้ป่วยต้องใช้ยาตัวนั้นไปตลอดโดยไม่จำเป็น วิธีในการหลีกเลี่ยง polypharmacy มีดังนี้²⁷

- ให้ผู้ป่วยนำยาทั้งหมดที่ได้อยู่มาตรวจเช็คในแต่ละครั้งที่มาพบแพทย์ (brown bag test) โดยควรให้ผู้ป้วยนำยาทุกชนิดที่ได้มาไม่ว่าจะเป็นยาที่ซื้อเองจากร้านขายยาหรือยาสมุนไพรก็ตาม และควรซักถามผู้ป่วยถึงความเข้าใจถึงความจำเป็นของการใช้ยาแต่ละชนิด วิธีบริหารยา ขนาดยาและความถี่ของการบริหารยา ตลอดจนผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ถ้าผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องความจำหรือมีผู้ดูแล แพทย์ควรตรวจเช็คกับผู้ดูแลด้วย

- พยายามสั่งยาโดยใช้ชื่อสามัญ (generic name) แทนการใช้ชื่อการค้า (trade name) เพื่อลดการได้ยาซ้ำซ้อน

- พิจารณายาแต่ละตัวที่ผู้ป่วยได้รับอยู่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนหรือไม่ ถ้าไม่มีข้อบ่งชี้ควรพิจารณาหยุดยา เนื่องจากแพทย์มีแนวโน้มที่จะสั่งยาเดิมอาจทำให้ผู้ป่วยได้ยาทั้งที่หมดข้อบ่งชี้แล้ว

- หยุดยาที่ไม่ทราบผลดีที่ชัดเจน
- หยุดยาที่ไม่มีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจน
- ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องได้ยากลุ่มนั้น

แต่ยาที่ได้มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วยได้ พยายามให้ยาที่มีผลข้างเคียงน้อยกว่าแทน เช่น ยาลดความดันโลหิตบางตัวอาจไม่เหมาะกับผู้ป่วยแต่ผู้ป่วยมีความดันโลหิตสูงจริง แพทย์สามารถเปลี่ยนไปใช้ยาลดความดันโลหิตกลุ่มอื่นที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแทน

- พิจารณาระยะเวลาของการเกิดใหม่นั้นอาจเป็นผลข้างเคียงของยา เพื่อหลีกเลี่ยง การสั่งยารักษาที่เป็นวงจรผิดพลาด (prescribing cascade) พยายามยึดหลัก "one disease, one drug, once-a-day"

6. สั่งใช้ยา ที่ผู้ป่วยสามารถเข้าใจได้ง่าย และนำไปปฏิบัติได้ง่าย เช่น

- หลีกเลี่ยงการสั่งใช้ยาที่ต้องแบ่งยาเป็นหลายส่วนโดยเฉพาะถ้าผู้สูงอายุที่มีความลำบากในการแบ่งเม็ดยา เช่น มือสั่นหรืออ่อนแรง สายตาไม่ดี ไม่มีผู้ดูแลคอยจัดยาให้ หรือถ้ายาเป็นเม็ดเคลือบ ไม่มีรอยบากยาหรือมีขนาดเม็ดยาลึก

- พยายามสั่งยาที่บริหารวันละ 1-2 ครั้ง จะดีกว่าวันละหลายครั้ง

7. แพทย์ควรทราบถึงผลข้างเคียงของยา และวิธีการแก้ไข แพทย์ควรที่จะระลึกไว้เสมอว่าอาการใหม่ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยสูงอายุอาจเป็นอาการที่เกิดจากผลข้างเคียงของยาที่ได้อยู่ก็ได้

8. คอยตรวจเช็ค compliance ต่อยาอย่างสม่ำเสมอ วิธีที่จะทำให้ผู้ป่วยมี compliance ที่ดีต่อยามีดังนี้

- ใช้ยาที่สามารถบริหารได้ง่าย สะดวกที่สุดและเข้าใจได้ง่าย เช่น ให้ยาในขนาดเดิมไม่เปลี่ยนวิธีการบริหารบ่อยโดยไม่จำเป็น พยายามให้ยาให้สัมพันธ์กับกิจวัตรประจำวัน

- สอนญาติและผู้ดูแลผู้ป่วยถึงวิธีการใช้ยาด้วย

- พยายามใช้อุปกรณ์ช่วยจำในการใช้ยา เช่น กล้องใส่ยาประจำวัน

- พยายามติดตามการบริหารยาของผู้ป่วยเป็นระยะว่ามีความเข้าใจในการบริหารยาถูกต้องได้ ยานาถูกต้อง ถูกชนิด ถูกเวลา

เอกสารอ้างอิง

1. สถาบันวิจัยประชากรและสังคม มหาวิทยาลัยมหิดล สารประชากร มหาวิทยาลัยมหิดล ปีที่ 13 ฉบับวันที่ 1 มกราคม 2547.
2. Beyth RJ, Shorr RI. Principles of drug therapy in older patients: rational drug prescribing. *Clin Geriatr Med* 2002; 18: 577-92.
3. AARP. Administration on aging: a profile of older Americans, 1999. Washington, DC: AARP, 1999.
4. Guay DRP, Artz MB, Honlon JT, Schumacher K. The pharmacology of aging. In: Tallis RC, Fillit HM, editors. *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*. 6th edition. New York: Churchill Livingstone; 2003. p. 155-61.
5. William CM. Using medications appropriately in older adults. *Am Fam Physician* 2002; 66: 1917-24.
6. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 1989;32: 303-9.
7. Chutka DS, Evans JM, Fleming KC, Mikkelsen KG. Symposium on geriatrics--Part I: Drug prescribing for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 685-93.
8. Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer* 1997; 80: 1302-10.
9. Pollock BG. Psychotropic drugs and the aging patient. *Geriatrics* 1998; 53 Suppl 1: S20-4.
10. Iber FL, Murphy PA, Connor ES. Age-related changes in the gastrointestinal system. Effects on drug therapy. *Drugs Aging* 1994; 5: 34-48.
11. Woodhouse K, Wynne HA. Age-related changes in hepatic function: implications for drug therapy. *Drugs Aging* 1992; 2: 243-55.
12. Lindemar RD. Changes in renal function with aging. Implications for treatment. *Drugs Aging* 1992; 2: 423-31.

13. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
14. Feely J, Coakley D. Alteredเภสัชพลศาสตร์ in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1990; 6: 269-83.
15. Frolkis VV, Golovchenko SF, Medved VI, Frolkis RA. Vasopressin and cardiovascular system in aging. *Gerontol* 1982; 28: 290-302.
16. ประเสริฐ อัสสันตชัย. Principle and practice of drug prescribing in the elderly patient. ใน: อายุรศาสตร์ทันยุค 1. นิพนธ์ พวงวรินทร์ บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: เรือนแก้วการพิมพ์; 2537. หน้า 201-22.
17. รุ่งนิรันดร์ ประดิษฐ์วรรณ. Optimal drug prescribing for the elderly. ใน: อายุรศาสตร์ทันยุค 2545. สุพล อิศรไกรศีล บรรณาธิการ. กรุงเทพฯ: เรือนแก้วการพิมพ์; 2545. หน้า 473-93.
18. Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 200-9.
19. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *CMAJ* 1997; 156: 385-91.
20. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medications in the elderly. *Arch Int Med* 1997; 157: 1531-6.
21. Au Yeung SC, Ensom MH. Phenytoin and enteral feedings: does evidence support an interaction?. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 896-905.
22. Seymour RM, Routledge PA. Important drug-drug interactions in the elderly. *Drugs Aging* 1998; 12: 485-94.
23. Bem JL, Breckenridge AM, Mann RD, Rawlins MD. Review of yellow cards (1986): report to the Committee on the Safety of Medicines. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 679-89.
24. Chrischilles EA, Segar ET, Wallace RB. Self-reported adverse drug reactions and related resource use. A study of community-dwelling persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 1992; 117: 634-40.
25. Lindley CM, Tully MP, Paramsothy V, Tallis RC. Inappropriate medication is a major cause of adverse drug reactions in elderly patients. *Age Ageing* 1992; 21: 294-300.
26. Chrischilles EA, Foley DJ, Wallace RB, Lemke JH, Semla TP, Hanlon JT, et al. Use of medications by persons 65 and over: data from the established populations for epidemiologic studies of the elderly. *J Gerontol* 1992; 47: M137-44.
27. Carlson JE. Perils of polypharmacy: 10 steps to prudent prescribing. *Geriatrics* 1996; 51: 26-30, 35.
28. Coons SJ, Sheahan SL, Martin SS, Hendricks J, Robbins CA, Johnson JA. Predictors of medication noncompliance in a sample of older adults. *Clin Ther* 1994; 16: 110-7.
29. Botelho RJ, Dudrak R 2nd. Home assessment of adherence to long-term medication in the elderly. *J Fam Pract* 1992; 35: 61-5.



โครงการ

“สมาคมเภสัชวิทยา มอบวิชาการก้าวหน้า เพื่อนำพาประโยชน์สู่สังคม”

ครั้งที่ 14

เรื่อง Ovarian Cancer

วันพุธที่ 20 กรกฎาคม 2548 เวลา 9.00-12.00 น

บรรยาย โดย รศ.นพ. มงคล เบญจาทิบาล

ภาควิชา สูติศาสตร์ นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

สถานที่ ห้องประชุมชั้น 6 สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา
กระทรวงสาธารณสุข

กรุณาสารองที่นั่งภายในวันศุกร์ที่ 15 กรกฎาคม 2548 ที่ ฝ่ายวิชาการสมาคมเภสัช-
วิทยาแห่งประเทศไทย โทรศัพท์ 02-354-4325 โทรสาร 02-354-4325

NEW DRUGS

Infliximab: anti-TNF- α antibody

Suvara Watanapitayakul¹, Supatra Srichairat², Kitti Totemchokchykarn³

¹ Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

² Department of Pharmacology, Faculty of Veterinary Medicine, Chulalongkorn University

³ Department of Medicine, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Abstract

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is an inflammatory cytokine that is important in the inflammatory process and apoptotic cell death. TNF- α plays a significant role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Therefore, anti-TNF- α therapy has been introduced to clinical use to delay the progress of these diseases. This article discusses the properties of anti-TNF- α antibody (infliximab), a chimeric mouse/human monoclonal antibody. Inhibition of TNF- α showed benefits to rheumatoid arthritis patients by 1) reduction of local and systemic proinflammatory cytokines; 2) reduction of lymphocyte migration to the joints and decrease of macrophage and T-cell interaction; 3) reduction of angiogenesis around the joints. Altogether, these effects improve clinical symptoms. In Crohn's disease, the chimeric anti-TNF- α antibody decreases C-reactive protein (an inflammatory marker). Additionally, the biopsy of intestinal mucosa from patients show diminished number of cells that produce TNF- α and interferon- α . Moreover, the chimeric anti-TNF- α antibody inhibited migration of inflammatory cells to the pathologic region of intestine, and attenuated inflammatory marker in this area. In several clinical trials, infliximab or infliximab plus methotrexate have been found to be efficacious and well tolerated in the treatment of rheumatoids arthritis and Crohn's disease.

Key words : Tumor Necrosis Factor- α , infliximab, rheumatoid arthritis, Crohn's disease

Infliximab: anti-TNF- α antibody

สุวรา วัฒนพิทยกุล¹, สุพัตรา ศรีไชยรัตน์², กิตติ โตเต็มโชคชัยการ³

¹ภาควิชาเภสัชวิทยา, คณะแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

²ภาควิชาเภสัชวิทยา, คณะสัตวแพทยศาสตร์, จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

³หน่วยโรคภูมิแพ้ภูมิโนวิทยาและข้อ, ภาควิชาอายุรศาสตร์, คณะแพทยศาสตร์, โรงพยาบาลรามธิบดี, มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) เป็นโปรตีนที่จัดอยู่ในกลุ่ม inflammatory cytokines และมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการอักเสบ และการตายของเซลล์แบบ apoptosis พบว่า TNF- α มีความสำคัญอย่างยิ่งในกลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรค Crohn's disease ดังนั้นจึงมีการมีการใช้สารต้าน TNF- α เพื่อบรรเทาอาการและชะลอการกำเริบของโรค บทความนี้จะกล่าวถึงคุณสมบัติของ anti-TNF- α antibody (infliximab) ซึ่งยาชีวภาพที่ประกอบขึ้นจากส่วน antibody ของหนูและมนุษย์ (chimeric mouse/human monoclonal antibody) การยับยั้งการทำงานของ TNF- α มีประโยชน์ ในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือ 1) ลดการสร้าง local และ systemic proinflammatory cytokines; 2) ลดการเคลื่อนที่ของ lymphocytes ไปสู่ข้อต่อ และ ลดปฏิกริยาระหว่าง macrophage และ T-cell และ 3) ลดการสร้างหลอดเลือดใหม่บริเวณข้อต่อ ซึ่งปัจจัยเหล่านี้ทำให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น สำหรับการให้ chimeric anti-TNF- α antibody ในผู้ป่วย Crohn's disease พบว่าระดับ TNF- α ลดลง และมีระดับ C-reactive protein (CRP) ในซีรัม ลดลง ซึ่ง CRP เป็นตัวบ่งชี้การเกิดการอักเสบ (inflammatory marker) การตรวจเซลล์ที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อ intestinal mucosa ของผู้ป่วยที่ได้รับยา พบว่ามีการลดลงของจำนวนเซลล์ที่สร้าง TNF- α และ interferon- γ นอกจากนี้ ยังมีผลลดการเคลื่อนที่ของเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบเข้าสู่ส่วนของลำไส้ที่มีพยาธิสภาพ รวมทั้งยังลด inflammatory marker ที่บริเวณนี้ด้วย ผลจากการศึกษาทางคลินิกหลายแห่งแสดงว่า การรักษาด้วย infliximab เพียงอย่างเดียวหรือให้ร่วมกับยา methotrexate มีประสิทธิภาพดีต่อการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรค Crohn's disease ผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อยาได้ดี

คำสำคัญ : Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α , infliximab, rheumatoid arthritis, Crohn's disease

บทนำ

การค้นพบ TNF ครั้งแรกเกิดขึ้นตั้งแต่ช่วงปี ค.ศ. 1860s จากการสังเกตในผู้ป่วยโรคมะเร็งซึ่งพบว่า บางครั้งก้อนมะเร็งจะมีขนาดเล็กลงเองหลังจากเกิดการติดเชื้อแบคทีเรีย การศึกษาต่อมาในช่วงปี ค.ศ. 1960s แสดงให้เห็นว่าร่างกายสร้าง mediator ที่ตอบสนองต่อผลิตภัณฑ์ของแบคทีเรียและพบอยู่ในกระแสเลือด mediator นี้เองที่ทำให้เกิดปรากฏการณ์ดังกล่าวข้างต้น และเป็นสารที่มีฤทธิ์แรงในการต้านมะเร็ง สารชนิดนี้จึงถูกเรียกว่า TNF และพบว่าเป็นโมเลกุลต้นแบบในตระกูลของสารที่ทำหน้าที่ตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันและการอักเสบ^{1,2}

Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) เป็นโปรตีนที่จัดอยู่กลุ่มของ inflammatory cytokines สร้างจาก myeloid lineages, macrophages และ monocytes แต่ในภาวะที่มีการติดเชื้อ หรือ autoimmunity เซลล์หลายชนิดสามารถสร้าง TNF- α ได้ เช่น T-cells, neutrophils, และเซลล์ชนิดอื่นที่ไม่ใช่เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกัน TNF- α สังเคราะห์จากโปรตีนตั้งต้น ขนาด 26 kDa ที่มีส่วนของ carboxy terminus ยื่นออกไปนอกเซลล์ (type 2 protein) TNF หลั่งออกจากเซลล์ได้โดยอาศัยเอนไซม์ TNF- α converting enzyme (TACE) ที่อยู่บริเวณผิวเซลล์ TNF- α ออกฤทธิ์ในลักษณะของ trimer จับกับ 55 kDa cell membrane receptor ที่เรียกว่า TNFR-1 หรือ ส่วนของ 75 kDa cell membrane receptor ที่เรียกว่า TNFR-2 ซึ่ง receptor ทั้งสองชนิดนี้จัดอยู่ในกลุ่มของ TNF receptor superfamily³ การจับกับ receptor ทำให้เกิดการส่งสัญญาณภายในเซลล์ และเซลล์จะมีการตอบสนองต่อไป เช่น ในกระบวนการอักเสบ TNF- α จะกระตุ้นให้ endothelial cells สร้างสารที่เป็น adhesion molecules และ chemokines เพื่อดึงดูดให้เซลล์ภูมิคุ้มกันมีการเคลื่อนย้ายมายังบริเวณที่มีการอักเสบเกิดขึ้น นอกจากนี้ TNF- α ยังอาจกระตุ้น T-helper 1 (Th1) ทำให้ T-cell ถูกกระตุ้นและมีการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนมากขึ้น ลักษณะเช่นนี้อาจเรียกว่าภาวะ

proinflammation นอกจากนี้ TNF- α ยังเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ในระหว่างที่มีการอักเสบอีกด้วย^{4,5}

TNF- α ในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

ลักษณะสำคัญของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) คือ เกิดการอักเสบของเยื่อหุ้มข้อ (synovitis), มีการปล่อยสารคัดหลั่งเข้าสู่ช่องว่างในข้อ และมีการสึกกร่อนของกระดูกอ่อนและกระดูกบริเวณข้อต่อ เซลล์เยื่อหุ้มข้อมีการแบ่งตัวทำให้เยื่อหุ้มข้อหนาตัวผิดปกติ และมีหลอดเลือดขนาดเล็กมาหล่อเลี้ยงมากขึ้น พร้อมกับการแทรกเข้ามาชุมนุมกันของเซลล์หลายชนิดที่มากับเลือด ซึ่งเซลล์ทำให้เกิดการหนาตัวของเยื่อหุ้มข้อ คือ T-lymphocytes, macrophages, plasma cells, dendritic cells, fibroblasts และ synoviocytes ดังนั้นการเคลื่อนย้ายของเซลล์เหล่านี้จากพลาสมาไปสู่ไขข้อ และการเกิดการสร้างหลอดเลือดใหม่จึงเป็นปัจจัยที่สำคัญในการเกิดพยาธิสภาพของโรค^{6,7}

การสึกกร่อนของกระดูกที่บริเวณเนื้อเยื่อไขข้อที่อยู่ใกล้กับบริเวณของกระดูกอ่อนและกระดูกข้อต่อ (หรือเรียกบริเวณนี้ว่า pannus) มีสาเหตุมาจากการอักเสบ, การตอบสนองและเพิ่มจำนวนของเซลล์ภูมิคุ้มกัน ซึ่งจะนำไปสู่การหลั่งสาร metalloproteinases และสารตัวกลาง (mediators) อื่นๆ ที่ทำหน้าที่ทำลายกระดูกอ่อนและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน การสึกกร่อนของกระดูกมักจะเกิดขึ้นในช่วงแรกๆ ของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ คือ พบในผู้ป่วยร้อยละ 60-98 ภายในช่วงสองปีแรกของการเกิดโรค^{7,8}

มีการสร้างสารจำพวก cytokines ออกมามากมายในน้ำไขข้อของผู้ป่วยรูมาตอยด์ ตัวที่พบบ่อยคือ tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1, IL-6, granulocyte/macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) และ chemokines เช่น IL-8 ในขณะที่เดียวกันมีการสร้าง anti-inflammatory cytokines เพื่อเป็นการปรับสมดุล เช่น IL-10 และ transforming growth factor-beta (TGF- β)

หรือสร้าง cytokine inhibitors เช่น IL-1 receptor antagonist (IL-1ra) และ soluble TNF receptor⁹ แต่อย่างไรก็ตาม การสร้าง anti-inflammatory cytokines หรือ cytokine inhibitors ก็ไม่สามารถลบล้างฤทธิ์ของ TNF- α และ IL-1 ที่สร้างขึ้นมากกว่าปกติได้ ซึ่ง TNF- α และ IL-1 ที่พบบริเวณรอยต่อของ pannus และ กระดูกอ่อน จะทำหน้าที่

- ควบคุมการหลั่งของ inflammatory cytokines อีกหลายชนิด

- ทำให้มีการแสดงออกของยีนในกลุ่ม adhesion molecules ที่ endothelial cells เหนี่ยวนำให้เซลล์การอักเสบและเซลล์ภูมิคุ้มกันเคลื่อนที่เข้าสู่บริเวณข้อต่อมากขึ้น

- กระตุ้นให้มีการสร้างและหลั่งสาร inflammatory mediators เช่น metalloproteinases, prostaglandins และ nitric oxide ซึ่งจะนำไปสู่การทำลาย cartilage matrix และยับยั้งการสร้าง collagens และ proteoglycans ทำให้ยับยั้งการซ่อมแซม matrix ที่ถูกทำลาย

การทดลองใน rheumatoid joint cell cultures พบว่า TNF- α เป็นตัวสำคัญที่ควบคุมการสร้าง IL-1 นอกจากนี้ ถ้าการสร้าง proinflammatory cytokines อื่นๆ ก็จะถูกยับยั้งไปด้วยถ้าทำให้ TNF- α หดฤทธิ์

ถึงแม้ว่า cytokines หลายชนิดจะมีความสำคัญในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แต่มีหลักฐานมากมายที่แสดงให้เห็นว่า TNF- α มีความสำคัญอย่างยิ่งในกลไกการเกิดพยาธิสภาพของข้ออักเสบรูมาตอยด์ จากหลักฐานที่พบการสร้าง TNF- α ในปริมาณมากที่ข้อต่อของผู้ป่วย และปริมาณ TNF- α ก็สัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค การทดลองใน synovial cell culture, การทดลองในสัตว์ทดลอง และการใช้ anti-TNF- α antibody สามารถสรุปได้ว่า การลบล้างฤทธิ์ของ TNF- α มี

ประโยชน์อย่างยิ่งในการบรรเทาอาการของโรค

TNF- α ใน Crohn's disease¹⁰⁻¹²

Crohn's disease เป็นโรคเกี่ยวกับการอักเสบเรื้อรังโดยไม่ทราบสาเหตุ ที่บริเวณใดบริเวณหนึ่งของทางเดินอาหารทั้งแบบ segmental หรือ transmural inflammation ก็ได้ ซึ่งอาจทำให้เกิด granulomatous lesions ของ intestinal mucosa ร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้ มีการพบลักษณะ patchy, deep ulcers และ fistulas ที่รอยโรค การอักเสบเรื้อรังที่เกิดขึ้น ส่วนหนึ่งเป็นผลมาจาก inflammatory cytokines โดยเฉพาะอย่างยิ่ง TNF- α พบว่าบริเวณ intestinal mucosa ของผู้ป่วยมีการสร้าง TNF- α มากขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากความไม่สมดุลของการทำงานของ T helper (Th) สองจำพวก คือ Th1 กับ Th2 เซลล์ในกลุ่ม Th1 จะหลั่งสารในกลุ่ม proinflammatory cytokines (เช่น TNF- α IL-2 และ interferon- α เป็นต้น) ส่วนเซลล์ในกลุ่ม Th2 จะหลั่งสารในกลุ่ม anti-inflammatory cytokines (เช่น TGFG α , IL-4 และ IL-10 เป็นต้น) การยับยั้ง TNF- α มีประโยชน์มากในผู้ป่วย Crohn's disease ดังจะได้กล่าวต่อไป

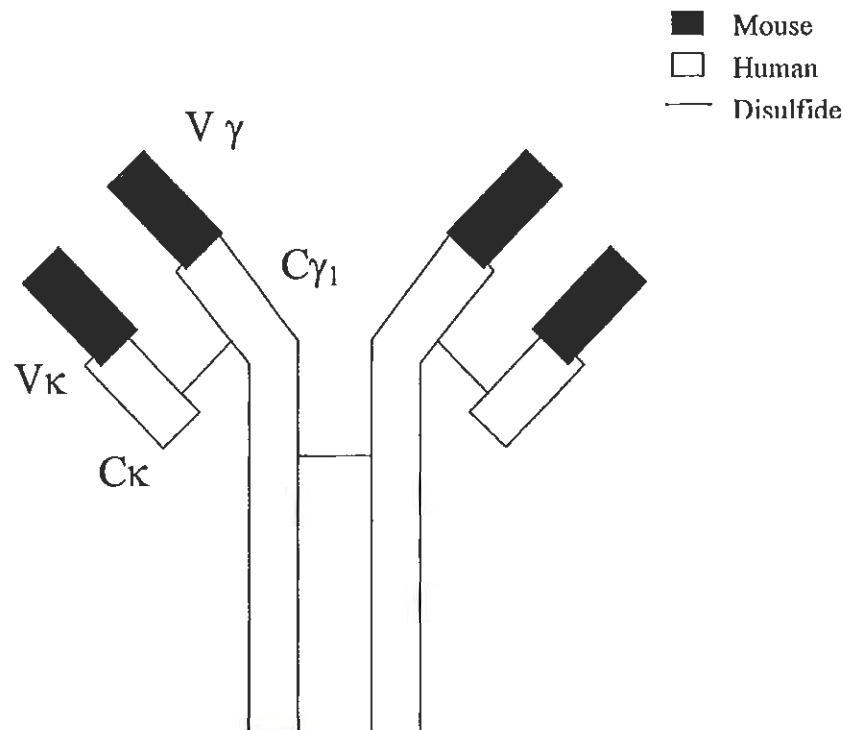
จนถึงปัจจุบัน พบว่ามีสารต้าน TNF- α ที่ใช้กันทางคลินิก 3 ชนิด ได้แก่ 1) anti-TNF- α antibody (infliximab), 2) soluble TNF- α receptor ซึ่งเป็น fusion protein ที่ประกอบด้วย p75 TNF receptor กับ Fc fragments ของ human IgG₁ (etanercept) และ 3) humanized anti-TNF- α monoclonal antibody (adalimumab)¹³ แต่ในบทความนี้จะกล่าวถึงเฉพาะ infliximab ซึ่งเป็น anti-TNF- α antibody ที่นำมาใช้รักษาโรคที่มีพยาธิสภาพผิดปกติจากการสร้างสาร proinflammatory cytokine ที่สำคัญ เช่น TNF- α ได้แก่ โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และโรค Crohn's disease

Infliximab (Chimeric anti-TNF- α antibody)

Infliximab เป็นสารชีวภาพที่เกิดจากบางส่วนของ antibody ที่ได้จากมนุษย์และหนูถีบจักร

(chimeric mouse/human monoclonal antibody)

มีโครงสร้างดังแสดงในรูปที่ 1 สมัยก่อนเรียกยาตัวนี้ว่า cA2 จัดอยู่ในกลุ่ม selective immunosuppressive agents



รูปที่ 1 แผนภาพแสดงโครงสร้างของ chimeric anti-TNF- α antibody. โครงสร้างประกอบด้วยการเชื่อมต่อกันระหว่างบริเวณ variable (V) K light chain และ บริเวณ γ 1 heavy chain ของ murine anti-human TNF- α monoclonal antibody กับบริเวณ constant (C) ของ human K light chain และบริเวณ γ 1 heavy chain ซึ่งเป็นการเชื่อมต่อกันโดยอาศัย disulfide bonds. ในโครงสร้างของ antibody จะมีส่วนของโปรตีนมนุษย์ร้อยละ 75 และโปรตีนของ murine ร้อยละ 25⁸

คุณสมบัติทางด้านเภสัชพลศาสตร์^{3,14}

1. กลไกการออกฤทธิ์

ยา infliximab มีกลไกหลักในการออกฤทธิ์คือ ยับยั้งการทำงานของ TNF- α โดยการจับกับ TNF- α receptor ทั้งที่อยู่ในรูป soluble หรือในรูป transmembrane ที่ความเข้มข้นในระดับ picomolar เมื่อทดสอบในหลอดทดลอง แต่ยา infliximab จะ

ไม่จับกับ lymphotoxin (TNF- α การจับกับ soluble TNF- α receptor ทำให้ TNF- α สิ้นฤทธิ์ ส่วนการจับกับ membrane-bound TNF- α จะทำให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์ โดยผ่านกลไกของ complement และ/หรือ antibody-dependent cell-mediated mechanisms การทดลองใน transgenic mice ที่มีการแสดงออกของ human

TNF- α อยู่ตลอดเวลา พบว่ายาสามารถยับยั้ง soluble TNF- α ทำให้ TNF- α สิ้นฤทธิ์ ส่วนสามารถทำให้ข้อที่อักเสบเกิดการซ่อมแซมตัวเองได้เมื่อให้ยาหลังเกิดอาการข้ออักเสบแล้ว การทดลองในสัตว์ทดลองยังแสดงให้เห็นอีกว่ายา infliximab จับกับ human TNF- α อย่างเสถียร ซึ่งสอดคล้องกับประสิทธิภาพในการทำให้ TNF- α หมดฤทธิ์ สำหรับผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ การยับยั้งการทำงานของ TNF- α ทำให้เกิดผลที่ดีและตรวจพบได้ทางคลินิก คือ

- ลดการสร้าง local และ systemic proinflammatory cytokines
- ลดการเคลื่อนที่ของ lymphocytes ไปสู่ข้อต่อ และ ลดปฏิกิริยาระหว่าง macrophage และ T-cell
- ลดการสร้างหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงบริเวณข้อต่อ

1.1 ผลต่อ proinflammatory cytokines

หลังการให้ยา infliximab แบบปล่อยให้ตัวยายาเข้าทางเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (intravenous infusion) พบว่าระดับของสารสื่อการอักเสบในพลาสมา และการสร้าง cytokines บางชนิดในข้อมีปริมาณลดลงในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ตารางที่ 1) เช่น ระดับ IL-6 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญภายใน 1 วันหลังการให้ยา infliximab ขนาด 1 หรือ 10 มก./กก. เพียงครั้งเดียว ($p < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก) และผลที่เกิดขึ้นยังคงอยู่จนถึง 3 หรือ 4 สัปดาห์ขึ้นอยู่กับขนาดยา ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับ IL-6 สูงก่อนการรักษา มีผู้ป่วยร้อยละ 70 ที่มีระดับ IL-6 กลับมาอยู่ในระดับปกติเมื่อได้รับยาในขนาด 10 มก./กก. หลังจากให้ยาซ้ำในขนาด 3 หรือ 10 มก./กก. การลดลงของ IL-6 ยังคงเกิดขึ้นอีกแม้ว่าผลที่เกิดขึ้นจะชัดเจนภายหลัง (ในวันที่ 7) นอกจากนี้ ระดับ IL-1 β

การเกิดข้ออักเสบ (polyarthritis) ได้ และกึ่งลดลงภายใน 1 วัน หลังการให้ยาในขนาด 10 มก./กก. ($p < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก)

การแสดงออกของ chemokines อื่นๆในข้อต่อ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง IL-8 และ monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ก็ลดลงอย่างมีนัยสำคัญภายใน 2 สัปดาห์หลังให้ยา ในขนาด 10 มก./กก. แต่ยังมีผลน้อยต่อ chemokines อื่นๆ (ตารางที่ 1)

1.2 ผลต่อการเคลื่อนย้ายของ lymphocytes

ยา infliximab ลดการเคลื่อนย้าย (migration) ของ lymphocytes ในข้อต่อของผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยพบว่าการให้ยาในขนาด 10 มก./กก. จะลดการเคลื่อนที่ของ lymphocytes เข้าสู่บริเวณข้อต่ออย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย 10 ราย ($p < 0.05$ เมื่อเทียบกับ baseline) และเมื่อให้ยา infliximab ในขนาด 1 หรือ 10 มก./กก. ทำให้เพิ่มระดับ peripheral lymphocytes ภายใน 1 วันหลังให้ยา และผลยังคงอยู่ถึง 1 เดือน (ตารางที่ 1) ซึ่งชนิดของ lymphocytes ที่เพิ่มปริมาณมากที่สุดคือ CD4+ และ CD8+ T lymphocytes

ผลที่เกิดขึ้นนี้เป็นผลแบบทุติยภูมิ จากฤทธิ์ลดการแสดงออกของ endothelial adhesion molecules ที่บริเวณ synovial tissue และในกระแสเลือด (ขนาดยาที่ให้คือ 1 ถึง 20 มก./กก.) ตามตารางที่ 1 ซึ่งผลในการลดการเคลื่อนย้ายของ lymphocytes ไปสู่ข้อต่อที่อักเสบ อาจอธิบายระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาทางคลินิก ซึ่งพบว่า ค่ามัธยฐาน (median) ของการตอบสนอง Paulus ร้อยละ 20 หลังให้ยา 3 มก./กก. ครั้งเดียว ยาวนานถึง 6 สัปดาห์

1.3 ผลต่อการสร้างหลอดเลือดใหม่ (Neovascularization)

สาร vascular endothelial growth factor (VEGF) เป็นสารที่มีประสิทธิภาพสูงในการกระตุ้น

การสร้างหลอดเลือด โดยมีความจำเพาะต่อ endothelial cells ใน synovium ของผู้ป่วยจะมีการผลิตสาร VEGF ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการส่งเสริมการสร้างหลอดเลือดใหม่ใน pannus ระดับสาร VEGF ในซีรัมของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สูงกว่าคนปกติ 3 เท่า แต่ระดับ VEGF ในผู้ป่วยจะลดลงร้อยละ 42 หลังการให้ยา infliximab ในขนาด 10 มก./กก. ซึ่งการลดลงของสาร VEGF สอดคล้องกับผลที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย และเมื่อให้ infliximab ร่วมกับยา methotrexate ระดับสาร VEGF จะลดลงร้อยละ 41 และคงอยู่นาน 12 สัปดาห์

นอกจากสาร VEGF แล้วสาร E-selectin และสาร VCAM-1 ก็ยังเป็นปัจจัยที่สำคัญในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (ตารางที่ 1) อาจเป็นไปได้ว่าการลดลงของ endothelial adhesion molecules อาจลดการนำเลือดไปเลี้ยงบริเวณข้อต่อ แต่อย่างไรก็ตาม ยังขาดหลักฐานสนับสนุนข้อสรุปนี้

1.4 ผลอย่างอื่น

นอกจากผลของยาต่อจำนวนเซลล์ lymphocytes ดังที่ได้กล่าวแล้วในข้างต้น ยังพบว่ายาสามารถลดจำนวน peripheral blood monocytes และ neutrophils ได้แบบชั่วคราว ผลที่เกิดขึ้นนี้อาจเกิดขึ้นจากการกระตุ้น complement หรือ antibody-dependent cytotoxicity ใน lymphocytes ที่มีการแสดงออกของ TNF- α ที่ผิวเซลล์ ซึ่งการลดลงของ peripheral blood monocytes อาจทำให้ปริมาณของ monocytes ปรับตัวกลับสู่ในสภาพปกติในผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีปริมาณ monocytes และ neutrophils สูงขึ้น

ในผู้ที่ได้รับยาในขนาด 1 มก./กก. หรือ 10 มก./กก. จะมีปริมาณ monocytes ลดลงร้อยละ 20 และร้อยละ 29 ตามลำดับ ($p < 0.05$ เมื่อเทียบกับยาหลอก) และปริมาณ monocytes จะกลับสู่ระดับปกติภายใน 28 วัน ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของ monocytes หรือ granulocyte function อาจเป็นไปได้ที่เกิด monocytopenia นี่เป็นกลไกที่ทำให้มีอาการทางคลินิกดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตาม

ในผู้ป่วย Crohn's disease ระดับ monocytes ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มของผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาหรือไม่ตอบสนองต่อยา ระดับ neutrophils ลดลงในผู้ที่ได้รับยา 1 มก./กก. หรือ 10 มก./กก. โดยจะสังเกตได้ภายหลังให้ยา 1 วัน และ คงอยู่เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ($p < 0.05$ เมื่อเทียบกับยาหลอก)

ในผู้ป่วยโรค Crohn's disease เมื่อตรวจสอบ colonic biopsies เปรียบเทียบขณะก่อนให้ยา infliximab และที่เวลา 4 สัปดาห์หลังได้รับยา พบว่ามี TNF- α ลดลง และมีระดับ C-reactive protein (CRP) ในซีรัมลดลง ซึ่ง CRP เป็นตัวบ่งชี้การเกิดการอักเสบ (inflammatory marker) ยาแทบจะไม่มีผลกระทบต่อระดับ total peripheral white blood cell counts แต่มีการเปลี่ยนแปลงระดับ lymphocytes, monocytes และ neutrophils ในลักษณะที่ปรับเข้าสู่ค่าปกติ นอกจากนี้ ยังไม่พบความแตกต่างระหว่าง peripheral blood mononuclear cells (PBMC) จากผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab กับคนปกติ ในแง่การตอบสนองต่อสิ่งเร้าที่กระตุ้นให้เกิดการแบ่งตัว และการสร้าง cytokines การศึกษาที่บริเวณ lamina propria mononuclear cells ที่ได้จากการตัดชิ้นเนื้อบริเวณ intestinal mucosa ของผู้ป่วยที่ได้รับยา พบว่าการลดลงของจำนวนเซลล์ที่สร้างสาร TNF- α และสาร interferon- α นอกจากนี้ยังพบหลักฐานว่า การรักษาด้วยยา infliximab ลดการเคลื่อนเข้ามาของเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบเข้าสู่ส่วนของลำไส้ที่มีพยาธิสภาพ รวมทั้งยังลด inflammation marker ที่บริเวณนี้ด้วย¹⁵⁻¹⁸

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์^{8, 14}

ยา infliximab มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แบบ dose-dependent โดยมีค่า Cmax และ AUC สัมพันธ์แบบเส้นตรงกับการให้ยาในช่วง 1 ถึง 20 มก./กก. ระดับยาในเลือดคงที่ (7.9 ถึง 9.9 มก./กก.) หลังให้ยาขนาด 10 มก./กก. 3 ครั้ง โดยการให้แต่ละครั้งห่างกัน 8 สัปดาห์ แสดงว่าระดับยาในเลือดไม่เปลี่ยนแปลงไปเมื่อ

บริหารยาแบบให้ซ้ำ (repeat dosing) และไม่พบการสะสมยาในกระแสเลือดเมื่อให้ยา 3 หรือ 10 มก./กก. ในช่วงห่างกัน 4 หรือ 8 สัปดาห์

เมื่อให้ยากับผู้ป่วยในขนาดที่แนะนำให้ใช้ คือ 3 มก./กก. ณ สัปดาห์ที่ 0, 2 และ 6 หลังจากนั้นให้ทุก ๆ 8 สัปดาห์ พบระดับยาในเลือดเท่ากับ 1.5 มก./ลิตร ณ สัปดาห์ที่ 30 (คือ 8 สัปดาห์หลังให้ยาครั้งสุดท้าย) ซึ่งถ้าระดับยาลดลงต่ำกว่า 1 มก./ลิตร จะพบว่าผลการรักษาทางคลินิกก็ลดลงด้วย ยังไม่มีการศึกษาอย่างเป็นทางการถึงผลกระทบของยา methotrexate ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา infliximab อย่างไรก็ตาม พบว่าเมื่อให้ยา methotrexate ร่วมด้วย ระดับ Cmax ของยา infliximab ไม่เปลี่ยนแปลง แต่ระดับยาในซีรัมลดลงช้ากว่าเมื่อไม่ได้ให้ร่วมกับยา methotrexate คือ ในสัปดาห์ที่แปด หลังให้ยา 5 x 3 มก./กก. เป็นครั้งสุดท้าย พบว่าระดับยาในซีรัมมีค่าประมาณ 2 มก./กก. ในผู้ป่วยที่ได้รับยา methotrexate ร่วมด้วย และมีค่าน้อยกว่า 0.1 มก./กก. ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา methotrexate ร่วมด้วย

ค่าปริมาตรกระจายตัว (Vd) ที่ steady state ไม่เปลี่ยนแปลงไปตามขนาดยา แสดงว่ามีกากระจายตัวอยู่ภายในหลอดเลือด ค่า median Vd อยู่ในช่วง 3 ถึง 5 ลิตร อย่างไรก็ตาม ยังไม่ทราบอัตราการกระจายตัวของยาเข้าสู่เนื้อเยื่อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่บริเวณข้อต่อ การเปลี่ยนแปลงของยาภายในร่างกายไม่ขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลงของ cytochrome P450 ดังนั้นจึงไม่มีความแปรปรวนจากความแตกต่างทางพันธุกรรมที่เกิดขึ้นจาก polymorphisms ของ cytochrome P450 isoenzymes

ค่า clearance อยู่ที่ระดับ 0.01 ลิตร/ชม. และมีค่าครึ่งชีวิตโดยประมาณ คือ 8 ถึง 9.5 วัน เมื่อให้ยาในขนาด 3 มก./กก. และค่าครึ่งชีวิตอาจยาวนานกว่านี้เมื่อให้ยาในขนาดที่สูงขึ้น (ขนาดยา 5 ถึง 20 มก./กก. ให้ค่าครึ่งชีวิต 8.9 ถึง 12.3 วัน) แต่ยังไม่ทราบการเปลี่ยนแปลงค่า clearance และ Vd ในสภาวะที่พยาธิสภาพที่ตับและไต

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

จากการประเมินประสิทธิผลของยา infliximab ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่กำลังมีอาการอักเสบของข้อรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) ตามสถานพยาบาลหลายแห่ง โดยที่คัดเลือกผู้ป่วยจากการวินิจฉัยโรคตามเกณฑ์ที่กำหนดโดย ACR (American College of Rheumatology) และผู้ป่วยเหล่านั้นไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในกลุ่ม DMARDs ตั้งแต่หนึ่งตัวขึ้นไป

ขนาดยา infliximab ที่ใช้รักษาอยู่ในช่วง 1 ถึง 10 มก./กก. เมื่อให้ยา infliximab เดี่ยว ๆ หรือให้ร่วมกับยา methotrexate²³⁻²⁷ อย่างไรก็ตาม ในช่วงระยะแรกๆ ของการศึกษา มีการทดลองให้ยาในขนาดยาที่สูงกว่านี้²⁸⁻²⁹ ถ้าการศึกษาเป็นการให้ยาระยะยาว จะให้ยายาวนานตั้งแต่ 4 หรือ 8 สัปดาห์ ทุกการศึกษารักษา infliximab ด้วยการปล่อยยาเข้าทางเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (intravenous infusion)

ในการศึกษาที่ตรวจสอบการใช้ยา infliximab กับผู้ป่วยที่ได้รับประทานยา methotrexate ที่ขนาดยา 7.5-15 มก./สัปดาห์อยู่ก่อนแล้ว นานตั้งแต่ 3 เดือนขึ้นไปจนถึง 6 เดือน โดยที่ยังคงยินยอมให้ผู้ป่วยรับประทานยาในกลุ่ม NSAIDs ในขนาดยาคงที่หรือกำลังรับประทานยาในกลุ่มสเตียรอยด์ที่ขนาดยาเมื่อเทียบเท่ากับยาเพรดนิโซโลนแล้วไม่เกิน 10 มก./วัน

การประเมินผลการรักษาในการศึกษาเหล่านี้ใช้แบบของ ACR และ Paulus ในการประเมินประสิทธิผลของยาในขั้นต้น โดยประเมินจาก จำนวนข้อที่มีการบวมและตึง ช่วงเวลาการเกิดข้อตึงในตอนเช้า ผลการประเมินความรุนแรงของโรคจากแพทย์และผู้ป่วย ดัชนีวัดการทำงานและระยะที่มีปฏิกิริยาตอบสนองอย่างเฉียบพลัน อัตราเร็วการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดง (ESR) และ C-reactive protein (CRP)

การให้ยา infliximab เมื่อไม่ได้ยากลุ่ม DMARDs ร่วมด้วย

จากการประเมินผลการใช้ยา infliximab ในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ จำนวน 20 คนในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1 และระยะที่ 2 นาน 8 สัปดาห์ ผู้ป่วยต่างยังคงมีอาการปวดข้อต่างๆ ที่รักษาด้วย DMARDs ให้หยุดยาพวก DMARDs นานตั้งแต่ 1 เดือนขึ้นไปก่อนที่จะนำเข้ามาศึกษา ให้ยา infliximab เข้าทางเส้นเลือดดำในขนาด 10 มก./กก. 2 ครั้ง โดยที่ให้ยาครั้งแรกในวันแรก และให้ครั้งที่ 2 อีก 2 สัปดาห์หลังจากนั้น หรือให้ในขนาด 5 มก./กก. 4 ครั้ง โดยที่ให้ครั้งแรกในวันเริ่มต้น แล้วให้ยาที่เหลือทุก 4 วันหลังจากนั้น ค่ามัธยฐานของจำนวนการบวมของข้อลดลงจาก 18 ในตอนเริ่มแรกเป็น 6 หลังจากได้รับยาในสัปดาห์ที่ 6 (ค่า $p < 0.001$) ระดับ CRP ในซีรัมลดลงอย่างมากเช่นกัน (จาก 39.5 ไปเป็น 8 มก./ลิตร) ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อการรักษาอย่างรวดเร็ว จำนวนการบวมของข้อและระดับ CRP ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากรักษาได้ 1 สัปดาห์ ในการศึกษาที่รายงานนี้ ในช่วงเวลาที่ติดตามผลการรักษา มีผู้ป่วยบางรายที่กลับมาเป็นซ้ำได้อีก ดังนั้น มีผู้ป่วย 7 รายที่ได้รับการรักษาซ้ำด้วยยา infliximab ถึง 4 รอบ ในแต่ละรอบให้ยา 10 มก./กก. โดยปกติการให้ยาแต่ละรอบมักจะทำขึ้นภายใน 5 สัปดาห์ เมื่อปรากฏว่ามีการกลับเป็นซ้ำ ผู้ป่วยทั้ง 7 รายตอบสนองต่อการรักษาซ้ำโดยที่มากกว่าร้อยละ 80 มีอาการดีขึ้น³⁰

จากการศึกษาที่ทำขึ้นในศูนย์พยาบาล 4 แห่ง²⁷ ออกแบบการทดลองเป็นแบบ randomized placebo-controlled double blind (มีการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเปรียบเทียบกับยาหลอก โดยที่ทั้งแพทย์และผู้ป่วยจะไม่ทราบว่าได้รับยาจริงหรือยาหลอก) มีผู้ป่วยจำนวน 73 รายที่กำลังมีอาการปวดข้อได้สมัครเข้าร่วมการศึกษาตามเกณฑ์ของการประเมินประสิทธิผลเบื้องต้นแบบ Paulus ที่กำหนดให้อัตราการตอบสนองอยู่ที่ร้อยละ 20 ยา infliximab ในขนาด 1 และ 10 มก./กก. ให้ประสิทธิผลการรักษาที่ดีกว่ายา

หลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 1 จนกระทั่งถึงสัปดาห์ที่ 4 ซึ่งทำการประเมินผลครั้งสุดท้าย ($p < 0.008$) และอัตราการตอบสนองของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับขนาด 10 มก./กก. สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับขนาด 1 มก./กก.

การให้ยา infliximab ร่วมกับยา methotrexate

การศึกษาแบบให้ยาในขนาดเดียว

ศึกษาในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม DMARDs มาและยังคงมีอาการของโรคอยู่ทั้งๆ ที่รักษาด้วยยา methotrexate (ที่ขนาด 10 มก./สัปดาห์) เปรียบเทียบประสิทธิผลของยา infliximab ที่ให้ในขนาดเดียวที่ 5 หรือ 10 หรือ 20 มก./กก. กับยาหลอกในการศึกษาแบบ double blind โดยติดตามผลนาน 12 สัปดาห์ จากการประเมินผลทุกครั้ง que ผู้ป่วยเข้ามาพบแพทย์ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 71-86 ที่ได้รับยา methotrexate ร่วมกับยา infliximab ที่ขนาด 5 ถึง 20 มก./กก. มีการตอบสนองต่อการรักษา (ได้ค่า ACR ร้อยละ 20) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกร่วมกับยา methotrexate ที่ตอบสนองเพียงร้อยละ 14 ในแต่ละกลุ่มมีจำนวนผู้ป่วยเท่ากับ 7 ส่วนการตอบสนอง (ACR ร้อยละ 50) อยู่ในช่วงร้อยละ 43 ถึง 71 เมื่อเปรียบเทียบกับร้อยละ 14 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยทั่วไปจะสังเกตเห็น การตอบสนองทางคลินิกภายในเวลา 1 ถึง 2 สัปดาห์หลังจากเริ่มให้ยา²⁸

การศึกษาแบบให้ยาหลายครั้ง

จากการศึกษาแบบ multicentre randomized double blind ทำการประเมินผลการให้ยา infliximab หลายครั้งในผู้ป่วยที่กำลังได้รับยา methotrexate อยู่แล้ว ที่ขนาด 7.5 มก./สัปดาห์ นาน 26 สัปดาห์³¹ และ 15 มก./สัปดาห์ นาน 30 สัปดาห์²⁸ ผลจากการศึกษาทั้งสองครั้งนี้เรียกว่า ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomittant Therapy) ทำประเมินประสิทธิผลของยา infliximab ในผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ดื้อต่อการรักษา (refractory rheumatoid

arthritis) การศึกษาครั้งนี้ประเมินผลการรักษาโดยใช้เกณฑ์ของ ACR โดยทำการประเมินจาก จำนวนข้อตึงและบวม คะแนนจากการตอบแบบสอบถาม ประเมินสุขภาพ (HAQ) คะแนนจากการประเมินโดยแพทย์และผู้ป่วยโดยรวม คะแนนความเจ็บปวด อาการข้อตึงในตอนเช้าๆ ระดับของค่า CRP และระดับของค่า RF (rheumatoid factor) และค่า ESR สรุปผลโดยรวมการศึกษาทางคลินิกดังกล่าวไว้ในตารางที่ 2

ผลจากการศึกษาพบว่า การให้ยา infliximab ร่วมกับยา methotrexate ให้ผลการรักษาดีกว่าให้ยาหลักร่วมกับยา methotrexate อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผลการตอบสนองต่อยา เกิดขึ้นได้เร็วกว่า (ภายใน 2 สัปดาห์) ในกลุ่มที่ได้รับยาในขนาดที่สูง

อัตราการตอบสนองต่อยา infliximab ที่ให้ร่วมกับยา methotrexate ดีกว่าที่ได้รับยา infliximab แต่เพียงอย่างเดียว มีความเป็นไปได้อย่างยิ่งว่ายา methotrexate อาจกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นได้จากยา infliximab^{33,34} การให้ยาสองตัวร่วมกันมีผลทำให้ชะลอการลดต่ำลงของระดับยา infliximab ในซีรัม และยังช่วยลดการสร้างแอนติบอดีที่ต้านยา infliximab เมื่อวิเคราะห์ผลการรักษาในกลุ่มย่อยของการศึกษา ATTRACT ให้ผลการรักษาที่มีคุณประโยชน์เมื่อให้ยา infliximab เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามเพศ อายุ น้ำหนัก สถานที่อยู่ ช่วงเวลาที่เป็นโรค ช่วงเวลาที่เป็นโรค กลุ่มทางกายวิภาค การทำงาน การผ่าตัดข้อมาก่อน ค่า RF จำนวนการบวมและตึงของข้อ คะแนน HAQ ค่า CRP ช่วงระยะเวลาที่รักษาด้วยยา methotrexate หรือการรักษาด้วยสเตียรอยด์ร่วมด้วย ค่า Odds ratio ในกลุ่มย่อยๆ เหล่านี้จะอยู่ในช่วง 1.6 ถึง 13.3 (ค่าที่มากกว่า 1 หมายถึงมีประโยชน์การรักษามากกว่ายาหลักร่วม)³⁵

การศึกษาแบบให้ยาระยะยาว

เมื่อยืดการรักษาออกไปนาน 28 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 19 รายโดยให้ยาที่ขนาด 10 มก./กก. ให้ยาสัปดาห์ที่ 12, 20 และ 28 ผู้ป่วยยังคงได้รับยา methotrexate ในขนาด 10 มก./สัปดาห์ การตอบสนองตามเกณฑ์ของ ACR ยังคงมีอยู่จนถึง 40 สัปดาห์ ในผู้ป่วย 11 รายมี ACR20 (คิดเป็นร้อยละ 58) และมีการตอบสนอง ACR50 ในผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 37) ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นเมื่อนับจากค่ามัธยฐานของจำนวนข้อที่มีการบวมและตึง รักษาในระดับของคะแนน HAQ และระดับ CRP ให้คงที่ตลอดเวลาที่ทำการศึกษา³⁸

เมื่อยืดเวลาการศึกษาออกไปในการทดลองของ ATTRACT ทำให้ได้หลักฐานเพิ่มเติมของการตอบสนองทางคลินิกของการรักษาด้วยยา infliximab หลังจากติดตามผลการรักษานาน 54 สัปดาห์ ผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab 3 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ร่วมกับยา methotrexate มีการตอบสนองต่อยาตามเกณฑ์ของ ACR20 ซึ่งมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลักร่วมกับยา methotrexate มีการตอบสนองต่อยาร้อยละ 17³⁶ การทดลองเบื้องต้นที่ศึกษาในผู้ป่วย 285 รายเป็นเวลานาน 1 ปี ผลการตรวจทางภาพรังสีพบว่า ข้อต่อไม่มีการทำลายเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยจำนวน 63 รายที่ได้รับยาหลักร่วมกับยา methotrexate พบว่ามีอยู่ ร้อยละ 7 ถึง 8 ที่พบว่าการทำลายของข้อต่อเพิ่มมากขึ้น³⁶

ผลการศึกษาของ Lipsky และคณะที่ทำขึ้นในปีต่อมา³⁷ ได้ทำการวิเคราะห์ผลการรักษาให้ยาแก่ผู้ป่วย 428 รายที่ยังคงแสดงอาการโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ทั้งๆ ที่ได้รับยา methotrexate ขนาดยาที่ใช้ศึกษา 3 หรือ 10 มก./กก. ให้ทุก 4 หรือ 8 สัปดาห์ร่วมกับการรับประทานยา methotrexate ระยะเวลาที่ให้ยานาน 54 สัปดาห์ ประเมินผลโดย

ตารางที่ 1 ผลของยา infliximab ต่อ leukocytes และ TNF- α induced factors ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ 5-68 คน ที่ได้รับขนาด 1,10 หรือ 20 มก./กก. เข้าทางหลอดเลือดดำครั้งเดียว^{8,19-22}

เนื้อเยื่อที่ศึกษา		ขนาดยา (มก./กก.)	ผลที่เกิดขึ้น (เทียบกับ baseline)				
			วันที่ 1	สัปดาห์ที่ 1	สัปดาห์ที่ 2	สัปดาห์ที่ 3	สัปดาห์ที่ 4
ผลต่อ proinflammatory cytokines							
IL-1 β	ซีรัม	1 หรือ 10	↓/↓↓	↓			
IL-6	ซีรัม	1 หรือ 10	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓/↓↓
Chemokines							
Gro α	synovial tissue	10			↔		
IL-8	synovial tissue	10			↓↓		
MCP-1	synovial tissue	10			↓↓		
MIP-1 α และ β	synovial tissue	10			↔		
RANTES	synovial tissue	10			↔		
ผลต่อ lymphocyte migration							
Leukocytes							
Lymphocytes		1 หรือ 10	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
CD4+, CD8+, T cells	เลือด	1 หรือ 10	↑	↑			
CD3+, CD4+, CD8+, T cells	synovial tissue	10 หรือ 20					↓/↓↓
Monocytes	เลือด	1 หรือ 10	↓	↓	↔	↔	↔
Neutrophils	เลือด	1 หรือ 10	↓↓	↓/↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
Endothelial Adhesion Molecules							
E-selectin	ซีรัม	1 หรือ 10	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
	synovial tissue	10 หรือ 20					↓↓
ICAM-1	ซีรัม	1 หรือ 10	↓/↓↓	↓↓	↓↓	↓/↓↓	↓/↓↓
	synovial tissue	10					↓
VCAM-1	ซีรัม	1 หรือ 10		↔	↔	↔	↔
	synovial tissue	10 หรือ 20					↓/↓↓
ผลอื่น ๆ							
MMP-1	ซีรัม	1 หรือ 10		↔	↓↓	↓/↓↓	↓/↓↓
MMP-3	ซีรัม	1 หรือ 10		↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
NOS-2 expression	PBMC	5,10 หรือ					↓↓
NOS activity	PBMC	20					↓↓
		5,10 หรือ					
		20					

หมายเหตุ: Gro α = growth-related gene product- α ; ICAM-1 = intracellular adhesion molecule-1; IL = interleukin; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; MIP-1 = macrophage inflammatory protein-1; MMP = matrix metalloproteinase; PBMC = peripheral blood mononuclear cells; NOS = nitric oxide synthase; RANTES = regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted; VCAM-1 = vascular cell adhesion molecule-1;
 ↑↑ หรือ ↓↓ หมายถึงเพิ่มขึ้นหรือลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$); ↓/↓↓ ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อให้ขนาดสูงเท่านั้น; ↓ หรือ ↑ ลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างไม่มีนัยสำคัญ; ↔ ไม่เปลี่ยนแปลง

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลการศึกษาทางคลินิกของประสิทธิผลของยา infliximab ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
ทั้งแบบที่รักษาด้วยยาเดี่ยวและร่วมกับยา methotrexate³¹⁻³²

การศึกษา (ระยะเวลา/ สัปดาห์)	ขนาดยา infliximab (จำนวนผู้ป่วย)	MTX	ตัวแปรที่ตรวจวัด					
			SJC		TJC		CRP	
			B	E	B	E	B	E
Maini et al ³¹ (26)	1 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (14)	+	16	4	17	4	3.2	3.8
	1 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (15)	-	20	8	33	8	5.3	3.5
	3 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (15)	+	16	3	21	1	4.2	1.9
	3 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (14)	-	17	11	31	10	1.8	2.0
	10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (14)	+	20	6	26	2	3.5	1.9
	10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ (14)	-	19	4	23	12	4.5	1.5
	PLA (14)	+	17	17	28	26	5.1	6.5
Maini et al ³² (ATTRACT) (30)	3 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ (86)	+	19	9	32	12	3.1	0.8
	3 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ (86)	+	20	9	31	11	2.0	0.5
	10 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ (87)	+	20	7	30	12	2.5	0.6
	10 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ (81)	+	23	6	35	9	2.4	0.5
	PLA	+	19	13	24	16	3.0	2.3

หมายเหตุ: B = baseline; CRP = C-reactive protein; E = end point; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count;

MTX = methotrexate; PLA = placebo (ยาหลอก)

* ให้ยาที่จุดเริ่มต้น (baseline) และให้ยาหลังจากนั้นอีก 2, 6, 10 และ 14 สัปดาห์

ใช้เกณฑ์ของ ACR ตอบแบบสอบถามประเมินคุณภาพชีวิตและฉายรังสีดูการทำลายของข้อต่อ ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab ร่วมกับยา methotrexate ทนต่อการรักษาตลอดจนมีคุณภาพชีวิตดีกว่ากลุ่มที่รับประทานยา methotrexate เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้หลักฐานทางภาพฉายรังสีแสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้ยา methotrexate เท่านั้น มีการทำลายของข้อต่อเพิ่มมากขึ้น แต่ไม่พบในกลุ่มที่ได้ยาสองตัวร่วมกันซึ่งการชะลอการทำลายของข้อต่อนี้ยังพบได้ในกลุ่มที่ได้รับยาแม้ว่าจะไม่ให้เกิดการตอบสนองทางคลินิกที่ดี

รายงานการศึกษาทางคลินิกที่เพิ่งผ่านมาไม่นานจากกลุ่มที่เคยทำการศึกษา ATTRACT ได้ทำการวิเคราะห์ผลย่อยออกมาจากการศึกษาเดิมโดยที่วิเคราะห์การทำลายของข้อในผู้ป่วยที่มีอาการของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่มีอาการขั้นต้นเหล่านั้นนาน 2 ปี ผู้ป่วย 428 รายที่ได้รับยา

infliximab ที่ขนาด 3 หรือ 10 มก./กก. เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา methotrexate เพียงอย่างเดียว การวิเคราะห์ผลแสดงให้เห็นว่า การให้ยาทั้งสองตัวร่วมกันมีผลยับยั้งการทำลายของข้อได้ในช่วงที่รักษานานถึง 2 ปี ได้ดีกว่าให้ยา methotrexate เพียงตัวเดียว³⁸

ศึกษาในผู้ป่วยโรค Crohn's disease

เนื่องจากโรค Crohn's disease เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังของทางเดินอาหารเรื้อรังที่มีสาร TNF- α เป็น proinflammatory cytokine เช่นกัน จึงได้มีการทดลองนำยานี้ไปรักษาโรคนี้เป็นระดับปานกลางถึงรุนแรง เพื่อช่วยบรรเทาอาการและลดการใช้ยาสเตียรอยด์ ขนาดที่ใช้ในการศึกษามักจะเริ่มต้นที่ 5 มก./กก. โดยการให้ยาทางเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง³⁹ การศึกษาของ Present และคณะ⁴⁰ ที่ทำในผู้ป่วย 94 รายที่มีผลกระทบต่อ

เดินอาหารเนื่องจากเป็นโรค Crohn's disease ขนาดยาที่ใช้ศึกษา 5 มก./กก. (31 ราย) และ 10 มก./กก. (32 ราย) เปรียบเทียบกับยาหลอก (31 ราย) ให้ยาครั้งแรกแล้วให้ซ้ำที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 หลังจากนั้น พบว่ายา infliximab มีประสิทธิภาพการรักษาแผลทะลุ (fistulas) ในทางเดินอาหารผู้ป่วยโรค Crohn's disease เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกที่แผลในทางเดินอาหารของผู้ป่วยแผลปิดร้อยละ 13 พบว่าบาดแผลปิดได้ร้อยละ 55 ในกลุ่มที่ได้รับยา 5 มก./กก. ($p<0.001$) และร้อยละ 38 ในกลุ่มได้รับยา 10 มก./กก. ($p<0.04$) จากการศึกษาที่เรียกว่า ACCENT I³⁹ ทำการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาเมื่อใช้ยาเป็นเวลานานขึ้น การศึกษาทำในผู้ป่วยจำนวน 573 รายที่มีคะแนน CDAI (Crohn's disease activity index) ตั้งแต่ 220 ขึ้นไป โดยแบ่ง ผู้ป่วยเป็น ให้ยา infliximab ที่ขนาด 5 มก./กก. ครั้งแรกแล้วทำการสุ่มตัวอย่างออกเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ผู้ป่วยกลุ่มที่สอง ได้รับยา 5 มก./กก. และกลุ่มที่สามเป็นกลุ่มที่ได้รับยา 10 มก./กก. ผู้ป่วยได้รับยาในสัปดาห์ที่ 2, 6 และทุก 8 สัปดาห์หลังจากนั้นจนถึงสัปดาห์ที่ 46 พบว่าผู้ป่วย 335 ราย (ร้อยละ 58) ตอบสนองต่อการได้รับยาเพียงครั้งเดียวภายใน 2 สัปดาห์ ในสัปดาห์ที่ 30 ผู้ป่วยในกลุ่มที่ 1 จำนวน 23 ราย จาก 110 ราย (ร้อยละ 21) มีอาการทุเลาลง เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาต่อทั้งสองกลุ่มที่พบว่าอาการดีขึ้นร้อยละ 39 ($p<0.003$) และร้อยละ 45 ($p<0.0002$) ในกลุ่มที่ 2 และ 3 ตามลำดับ

การทนต่อยา (Tolerability)

ได้มีการรวบรวมข้อมูลเรื่องการทนต่อยาที่ได้จากหลายการศึกษา³⁵⁻⁴⁰ รวมทั้งการทดลองที่มีกลุ่มยาหลอกเป็นกลุ่มควบคุม มาทำการวิเคราะห์ในครั้งนี้ โดยมีผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์จำนวน 203 ราย ผู้ป่วยโรค Crohn's disease จำนวน 199 รายและผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบ (ulcerative colitis) จำนวน 51 ราย โดยที่มีผู้ป่วย 454 รายที่ได้รับยา infliximab แบบขนาด

เดียวหรือแบบหลายขนาดและผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกจำนวน 109 ราย ขนาดยาที่ได้เป็น 1.5 ถึง 81 มก./กก.ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และ 5.3-63 มก./กก.ในผู้ป่วยโรค Crohn's disease เพราะว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกถอนตัวจากการศึกษาหรือไม่สามารถติดตามผลได้มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab จึงทำให้ระยะเวลาที่ติดตามผลในกลุ่มนี้สั้น (12 สัปดาห์) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา (22 สัปดาห์)

ข้อมูลการทนต่อยายังมีอยู่ในรายงานของบริษัทผู้ผลิตที่รวบรวมจากผู้ป่วยโรครูมาตอยด์ที่ได้รับยา infliximab 555 รายและยาหลอก 133 ราย และใช้เวลาศึกษานาน 26.9 และ 22.3 สัปดาห์

โดยรวมแล้ว พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาร้อยละ 76 มีประสบการณ์กับเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ขึ้น เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอกซึ่งมีอยู่ร้อยละ 57 อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เป็น ปวดศีรษะ คลื่นไส้ มีการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนบน และปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการให้ยาแบบ infusion เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานน้อยกว่า (ร้อยละ 5-10 ที่ใช้ยา) ได้แก่ ปวดท้อง หลอดเสียงอักเสบ มีไข้ อาเจียน ไอ ขึ้นผื่น ปวด น้ำมูกไหล ไซนัสอักเสบ ติดเชื้อที่ระบบทางเดินปัสสาวะ อ่อนเพลีย และคัน

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยา infliximab มีอยู่ร้อยละ 4.4 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอกที่มีอยู่ร้อยละ 1.8 โดยที่เกิดอาการปอดบวมร้อยละ 0.9 และ มีไข้ร้อยละ 0.9 หายใจลำบากร้อยละ 0.7 และขึ้นผื่นร้อยละ 0.4

ปฏิกิริยาไวต่อยา (Sensitization Reactions)

ปฏิกิริยาที่เกิดจากการให้ยาแบบ infusion พบได้ในผู้ป่วยที่ได้รับยาร้อยละ 5 จากการให้ยาทั้งหมด 1,207 ครั้ง ซึ่งมีปฏิกิริยาเป็นแบบไม่จำเพาะเจาะจง โดยมีอาการไข้⁴¹ และจากการศึกษาแบบเดียวกันอีกการศึกษาก็ได้ผลเช่นเดียวกัน คือ ประมาณร้อยละ 4 จากการให้ยา 3,284 ครั้ง⁴²

เมื่อคิดตามจำนวนผู้ป่วยที่ไชยา พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab มีอุบัติการณ์ดังกล่าวขึ้นร้อยละ 17 เปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไชยาหลอก เกิดขึ้นร้อยละ 7 อาการที่เกิดขึ้นได้แก่ มีไข้ (ร้อยละ 1) อาการที่เกิดขึ้นกับระบบหัวใจและปอด (ได้แก่ เจ็บหน้าอก ความดันโลหิตต่ำ ความดันโลหิตสูง และ หายใจลำบาก) ร้อยละ 1 หรือเกิดขึ้นทั้งสองอย่างร้อยละ 0.1 ทั้งนี้มีผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 2 ที่จำเป็นต้องหยุดยา ผู้ป่วยโรค Crohn's disease บางกลุ่มที่มีการสร้างแอนติบอดีต่อยา infliximab โดยจะมีปฏิกิริยาไวต่อยาเกิดขึ้นได้บ่อยกว่ากลุ่มอื่น⁴²

การสร้างแอนติบอดีขึ้นมามีต้านยา infliximab

การได้รับ murine monoclonal antibodies ทำให้เกิดการตอบสนองด้วยการสร้าง human anti-mouse antibody ขึ้น ถึงแม้ว่า ศักยภาพที่เกิดการตอบสนองด้านภูมิคุ้มกันของร่างกายกับ chimaeric หรือ แอนติบอดีของมนุษย์นั้นลดลงไป การสร้างแอนติบอดีที่ต่อต้านโดยทั่วไปยังคงเกิดขึ้นอยู่⁴³ แต่ก็ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า การสร้างแอนติบอดีเหล่านี้ส่งผลอย่างไรในทางคลินิก การได้รับยา infliximab อยู่ก่อนแล้วมีผลต่อการตรวจหาระดับ ATI ด้วยเหตุนี้จึงวัดระดับ ATI เมื่อหยุดให้ยา ความถี่ของการสร้าง ATI ขึ้นนั้นขึ้นอยู่กับขนาดยา infliximab พบว่า 12 สัปดาห์หลังจากได้รับยาครั้งสุดท้ายจากการให้ยาทั้งหมด 5 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์มีการสร้าง ATI ขึ้นร้อยละ 53, 21 และ 7 ในผู้ป่วยที่ได้รับยา infliximab ที่ขนาด 1 มก./กก, 3 มก./กก. และ 10 มก./กก. ตามลำดับ มีการเสนอแนะว่า ขนาดยาที่สูงกว่าอาจเกี่ยวข้องกับ immunological tolerance การให้ยา infliximab ร่วมกับยา methotrexate ช่วยลดการสร้าง ATI เนื่องจาก infliximab ในการศึกษาเดียวกันนี้ พบว่า อัตราการสร้าง ATI เป็นร้อยละ 15, 7 และ 0 เมื่อได้รับยาในขนาด 1, 3 และ 10 มก./กก.ร่วมกับ methotrexate ในการศึกษา ATTRACT ผู้ป่วย 27 ราย ที่หยุดรักษาด้วย infliximab แล้วตรวจสอบหา ATI พบว่ามีอยู่ 3

รายที่ให้ผลการตรวจเป็นบวก โดยที่ 2 รายมีค่าไคเดอร์ 1:10 และอีก 1 รายมีค่าไคเดอร์ 1:40³²

เหตุการณ์ที่เกิดขึ้นและเกี่ยวข้องกับการกตุมิต้านทาน

การติดเชื้อ

เมื่อนำเอาการศึกษาทั้งหมดมาวิเคราะห์ด้วยกันพบว่า มีอุบัติการณ์ของการเกิดการติดเชื้อร้อยละ 21ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด 453 รายที่รักษาด้วยยา infliximab โดยที่มีอยู่ร้อยละ 3.4 ที่จัดว่าเป็นการติดเชื้อร้ายแรง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยจำนวน 109 รายที่ได้รับยาหลอกมีการติดเชื้อขึ้นร้อยละ 11 และจัดว่าติดเชื้อรุนแรงร้อยละ 1.8⁴¹ ข้อมูลที่ได้จากรายงานที่ได้จากการใช้ยาตามใบสั่งระบุว่า ผู้ป่วยที่ได้รับยาเกิดการติดเชื้อได้ร้อยละ 26 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มได้ยาหลอกที่มีอยู่ร้อยละ 16 หลังจากติดตามผลการรักษานาน 27 และ 20 สัปดาห์ ที่มีรายงานบ่อยครั้งที่สุดมักเป็นการติดเชื้อที่ระบบทางเดินหายใจส่วนบนและทางเดินปัสสาวะ⁴²

อัตราการตายใน 30 สัปดาห์ที่พบในการศึกษา ATTRACT เป็นร้อยละ 3 ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก และผู้ป่วยที่ได้ยา infliximab มีอัตราการตายร้อยละ 0.6 ผู้ป่วยสองรายที่อยู่ในการศึกษานี้ตายจากการติดเชื้อในช่วง 6 เดือนที่สองของการศึกษา (ตรวจพบว่าเป็นเชื้อวัณโรคและเชื้อรา) ถึงแม้ว่ามีความสัมพันธ์กันของการรักษาด้วยยา infliximab แต่ก็ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า TNF- α มีบทบาทสำคัญในการปกป้องเชื้อโรคเหล่านี้ภายในเซลล์ อย่างไรก็ตามต้องคำนึงถึงคำเตือนเกี่ยวกับเรื่องนี้ด้วยในการจ่ายยาตัวนี้

เกิดการสร้าง autoantibodies ขึ้น

มีรายงานไว้ว่า สารต้าน TNF- α เช่น ยา infliximab และยา etanercept เกี่ยวข้องกับการสร้าง Antinuclear antibodies (ANA) และ antibodies to double-stranded DNA (anti-dsDNA) ขึ้น⁴³⁻⁴⁵ ถึงแม้ว่าแอนติบอดีทั้งสองตัวนี้มีอยู่ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ANA มี

อยู่ในผู้ป่วยร้อยละ 50-75 และ anti-dsDNA มีอยู่แล้วร้อยละ 3

ในการศึกษา ATTRACT ตรวจพบ ANA ได้ร้อยละ 23 ในผู้ป่วยที่ได้ยา infliximab เมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้ยาหลอกพบเพียงร้อยละ 6 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยามีการตรวจพบ anti-dsDNA ได้ร้อยละ 16 (54 รายจาก 342 ราย) และไม่พบเลยในกลุ่มที่ได้ยาหลอก สารแอนติบอดีดังกล่าวมีขึ้นหลังจากเริ่มได้รับยานาน 4-10 สัปดาห์ (โดยเฉลี่ย 6.5 สัปดาห์) และจะค่อยๆ หายไปได้เองระหว่างนั้นหรือหลังจากหยุดใช้ยา³¹ ไม่มีหลักฐานที่บ่งบอกถึงความสัมพันธ์ของขนาดยา infliximab กับการเกิดแอนติบอดีจากการศึกษา ATTRACT

ผู้ป่วยประมาณ 880 รายที่รักษาด้วย infliximab พบว่า 3 ราย (น้อยกว่าร้อยละ 0.5) ที่เกิดอาการ lupus ขึ้นเนื่องจากยา⁴⁶ เป็นผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์สองรายที่ได้รับยาที่ขนาด 10 มก./กก./วัน ทุก 8 สัปดาห์ หรือ 3 มก./กก. ทุกๆ 4 สัปดาห์หรือเร็วกว่านั้นเพื่อเสริมกับยา methotrexate ที่ได้มาก่อนหน้านั้น และผู้ป่วยอีก 1 รายเป็นโรค Crohn's disease ในผู้ป่วยสองรายที่เป็นโรครูมาตอยด์ มี 1 รายที่มีอาการ serositis และมีไข้ (มีระดับแอนติบอดีทั้ง ANA และ anti-dsDNA สูง) และผิวหนังขึ้นเป็นผื่นพร้อมกับมี perivascular infiltrate อาการเหล่านี้จะหายไปเมื่อหยุดใช้ยาและให้ยาสเตียรอยด์

การแบ่งตัวของเซลล์ผิดปกติ

มีเนื้อร้าย 7 ชนิดเกิดขึ้นในผู้ป่วยอยู่ 6 ราย จาก 771 ราย (ร้อยละ 0.8) ที่รักษาด้วยยา infliximab นานถึง 36 สัปดาห์ โดยที่ 5 ชนิดเป็นแบบที่เกิดขึ้นใหม่และอีก 2 ชนิดกลับมาเป็นซ้ำ ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่า การเกิดเนื้อร้ายเกี่ยวข้องกับการใช้ยา^{32,42}

ขนาดใช้และวิธีการบริหารยา

ผลการศึกษา ATTRACT ทำให้คณะกรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ยอมรับให้ใช้ยา infliximab ในการรักษาโรคข้อ

อักเสบรูมาตอยด์ โดยแนะนำให้เริ่มใช้ในขนาด 3 มก./กก. สำหรับรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ให้ยาโดยปล่อยยาเข้าทางเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง (intravenous infusion) ควรให้ยาเพิ่มหลังจากให้ยาครั้งแรกที่ 2 และ 6 สัปดาห์และให้ยาหลังจากนั้นอีกทุก 8 สัปดาห์ ควรให้ยาร่วมกับยา methotrexate และไม่แนะนำให้ใช้ยานี้กับเด็ก

สำหรับโรค Crohn's disease ขนาดที่แนะนำให้ใช้ 5 มก./กก. โดยให้ทางเส้นเลือดดำอย่างต่อเนื่อง ช่วยลดขนาดยาสเตียรอยด์ที่เคยใช้ลงไป

ข้อควรระวัง

มีคำเตือนถึงความเสี่ยงต่อการเกิดติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม anti TNF- α มีรายงานว่ามีย่อยน้อยรายที่มีการติดเชื้ออย่างรุนแรงและถึงแก่เสียชีวิต เป็นที่สังเกตพบว่าผู้ป่วยอาสาสมัครที่จำเป็นต้องได้รับยา infliximab มักจะได้รับยากดภูมิคุ้มกันร่วมด้วยอยู่ก่อนแล้ว แนะนำให้ระวังการใช้ยา infliximab ในผู้ป่วยที่มีประวัติติดเชื้ออย่างเรื้อรังหรือมีประวัติกลับมาติดเชื้อซ้ำ ดังนั้นจึงควรห้ามใช้ยาในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อที่ทำให้เกิดโรค แพทย์ผู้จ่ายยาควรคอยเฝ้าระวังการติดเชื้อขึ้นใหม่และควรหยุดใช้ยาถ้าเกิดมีการติดเชื้ออย่างร้ายแรงขึ้น⁴²

ควรหยุดการรักษาด้วย infliximab ในผู้ป่วยที่เริ่มแสดงอาการเหมือนโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (lupus-like syndrome)

บทสรุป

ยา infliximab เป็นยาด้านสาร TNF- α ที่กำลังมีบทบาทสำคัญต่อความก้าวหน้าของการรักษาโรคที่เกิดขึ้นเนื่องจากความผิดปกติของการสร้างสารก่อให้เกิดการอักเสบพวก cytokines เช่น โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และโรค Crohn's disease ในปัจจุบัน จากการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยา ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ แสดงให้เห็นว่ายานี้ infliximab มีคุณ

ประโยชน์การรักษาอาการปวดข้อแล้วยังมีผลช่วยชะลอการทำลายของข้ออีกด้วย มีความเป็นไปได้ว่ายาตัวนี้มีบทบาทสำคัญต่อการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ที่ยากต่อการรักษา⁸ อย่างไรก็ตามราคาก็อาจจะเป็นปัจจัยตัวหนึ่งที่เราควรนำมาพิจารณาประกอบ จากการศึกษาของ Wong และคณะ, 2002¹⁷ ที่ประเมินราคาการรักษาตามระบบ ARMIS (Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System) พบว่า การให้ยา infliximab ร่วมกับยา methotrexate รักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์นานถึง 54 สัปดาห์ควรมีความคุ้มค่าด้านค่าใช้จ่ายในการรักษา เมื่อคำนึงถึงการสูญเสียทางเศรษฐกิจ เมื่อผู้ป่วยไม่สามารถทำงานได้

References

1. Gruss HJ, Dower SK. Tumor necrosis factor ligand superfamily: involvement in the pathology of malignant lymphomas. *Blood* 1995; 85:3378-404.
2. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF- α a primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:625-55.
3. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech* 2000; 50:184-95.
4. Kwon B, Kim BS, Cho HR, Park JE, Kwon BS. Involvement of tumor necrosis factor receptor superfamily (TNFRSF) members in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Exp Mol Med* 2003; 35:8-16.
5. Romas E, Gillespie MT, Martin TJ. Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. *Bone* 2002; 30:340-6.
6. Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. Role of pro-inflammatory cytokines in rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 1998; 20:133-47.
7. Feldmann M, Maini RN. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38 Suppl 2:3-7.
8. Markham A, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000; 59:1341-59.
9. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996; 14:397-440.
10. Van Assche G, Rutgeerts P. Anti-TNF agents in Crohn's disease. *Expert Opin Investig Drugs* 2000; 9:103-11.
11. Feagan BG, Enns R, Fedorak RN, et al. Infliximab for the treatment of Crohn's disease: efficacy, safety and pharmacoeconomics. *Can J Clin Pharmacol* 2001; 8:188-98.
12. Rutgeerts PJ. Review article: efficacy of infliximab in Crohn's disease--induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl 4:9-15; discussion 38.
13. Toussiot E, Wendling D. The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an overview. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5:581-94.
14. Summary of product characteristics: EU/1/99/116/001. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 1999.
15. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, et al. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. *Gastroenterology* 1999; 116:22-8.
16. Cornillie F, Shealy D, D'Haens G, et al. Infliximab induces potent anti-inflammatory and local immunomodulatory activity but no systemic immune suppression in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:463-73.
17. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, et al. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with 308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37:818-24.
18. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:761-9.
19. Lorenz HM, Antoni C, Valerius T, et al. In vivo blockade of TNF-alpha by intravenous infusion of a chimeric monoclonal TNF-alpha antibody in patients with rheumatoid arthritis. Short term cellular and molecular effects. *J Immunol* 1996; 156:1646-53.
20. Paleolog EM, Hunt M, Elliott MJ, Feldmann M, Maini RN, Woody JN.

- Deactivation of vascular endothelium by monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1082-91.
21. Brennan FM, Browne KA, Green PA, Jaspar JM, Maini RN, Feldmann M. Reduction of serum matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumour necrosis factor-alpha (cA2) therapy. *Br J Rheumatol* 1997; 36:643-50.
22. Perkins DJ, St Clair EW, Misukonis MA, Weinberg JB. Reduction of NOS2 overexpression in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (cA2). *Arthritis Rheum* 1998; 41:2205-10.
23. Maini RN, Elliot MJ, Long-Fox A et al. Clinical response of rheumatoid arthritis (RA) to anti-TNF- α monoclonal antibody (mab) is related to administered dose and persistence of circulating antibody (abstract no. 200). *Arthritis Rheum* 1995 Sep; 38 Suppl.: S186
24. Paleolog E, Young S, McClosky RV, et al. Angiogenesis as a therapeutic target in rheumatoid arthritis: serum vascular endothelial growth factor is decreased by anti TNF- α therapy (abstract no. 147). *Clin Exp Rheumatol* 1998 Mar-Apr; 16: 232.
25. Hawkey CJ, Stack WA. Chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease (letter). *N Engl J Med* 1998 Jan 29; 338: 334.
26. Targan SR, Schaible TF. Chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease (reply letter). *New Engl J Med* 1998 Jan 29; 338:334.
27. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Randomised double blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994 Oct 22; 344:1105-10.
28. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune WJ, et al. Chimeric antitumor necrosis factor - α monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *J Rheumatol* 2000; 27 (4):841-50.
29. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 1993 Dec; 36:1681-90.
30. Elliot MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Repeated therapy with monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994 Oct 22; 344: 1125-7.
31. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998 Sep; 41:1552-63.
32. Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric antitumor necrosis α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. *Lancet* 1999 Dec 4; 354:1932-9.
33. Razaian MM. Do infliximab and methotrexate act synergistically in the treatment of rheumatoid arthritis? (letter). *Arthritis Rheum* 1999 Aug; 42:1779
34. Maini RN, Feldmann M, Schaible T, et al. Do infliximab and methotrexate act synergistically in the treatment of rheumatoid arthritis? (reply letter). *Arthritis Rheum* 1999 Aug; 42:1779-80.
35. Lipsky P, St Clair W, Furst D et al. 54 week clinical and radiographic results from the ATTRACT trial: a phase III study of infliximab (Remicade^{RM}) in patients with active RA despite methotrexate (abstract no. 1980). *Arthritis Rheum* 1999 Sep; 42 Suppl.:401.
36. Antoni C, Maini R, Breedveld F, et al. Subgroup analyses show consistent clinical benefit in a 30-week double blind trial (ATTRACT) with an anti-TNF- α monoclonal antibody, infliximab in rheumatoid arthritis patients on methotrexate (abstract no. 905). *Ann Rheum Dis* 1999 June; 6:217.
37. Lipsky PE, van der Heijde D, St Clair W, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 2000 Nov 30; 343:1594-1602.
38. Breedveld FC, Emery P, Keystone E, et al. Infliximab in active early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:149-155.
39. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the Accent I randomised trial. *Lancet* 2002 May 4; 359:1541-1549.
40. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *New Engl J Med* 1999 May 6; 340:1405.

41. Hanauer SB. Safety of infliximab in clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 Suppl. 4: 16-22.
42. Feldmann M, Elliot MJ, Woody JN, et al. Anti tumor necrosis factor- α therapy of rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 1997; 64:283-350.
43. Jarvis B, Faulds D. Eterncept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999 Jun; 57 (6):945-66.
44. Onrust SV, Lamb HM. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Biodrugs* 1998 Nov; 397- 422.
45. Charles PJ, Elliott MJ, Feldmann M et al. Development of antidsDNA antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with a chimeric monoclonal antibody to TNF- α (abstract no. B114). *Rheumatol Eur* 1995; 24 suppl.3: 108.
46. Smolen JS, Steiner G, Breedveld FC, et al.. Anti TNF- α therapy and drug induced lupus-like syndrome (abstract no. 906). *Ann Rheum Dis* 1999 Jun 6; EULAR Suppl; 217.
47. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *Am J Med* 2002; Oct 1; 113:400-08.

NEW DRUGS

Nicergoline : A Drug for Dementia and Vertigo

Laddawal Phivthongngam

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University

Abstract

Nicergoline is a semisynthetic ergoline derivative used for the treatment of cognitive impairment in various forms of dementia, including Alzheimer's disease, vascular dementia and mixed dementia, and vestibular imbalance, including vertigo and dizziness. Animal studies indicate that the drug is endowed with a board spectrum of actions on cellular and molecular mechanisms. The drug increases the regional cerebral flow, activates protein synthesis, enhances cholinergic and catecholaminergic neurotransmitter functions and improves age-related cognitive deficits, stimulates phosphoinositide turnover, modulates translocation of protein-kinase C (PKC) and PKC-mediated α -secretase processing of amyloid-precursor protein. It protects neurons from death induced by oxidative stress or apoptosis, and interacts with endogenous nerve growth factor-mediated processed, providing trophic support to cholinergic neurons. Significant improvement of cognitive symptoms and overall clinical conditions have been observed in a number of placebo-controlled clinical trials in mild to moderately demented patients. Moreover, the drug was shown to have a consistent positive effect on concurrent symptoms of vertigo and dizziness. Nicergoline was well tolerated in all clinical studies. The type, frequency and severity of adverse events were generally comparable with those observed in the placebo control groups.

Key words : nicergoline, dementia, vertigo, alzheimer's disease

Nicergoline : A Drug for Dementia and Vertigo

ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม

ภาควิชาเภสัชวิทยา, คณะแพทยศาสตร์, มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

บทคัดย่อ

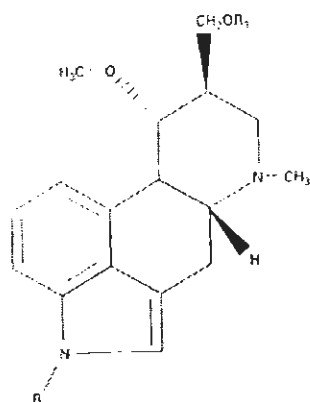
Nicergoline เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ของอนุพันธ์เออร์โกลีน มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ dementia เช่น ในโรคอัลไซเมอร์ ภาวะสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือด หรือภาวะสมองเสื่อมในหลายสาเหตุ เป็นต้น รวมทั้งใช้ในการรักษาภาวะ vestibular imbalance เช่น vertigo และ dizziness การศึกษาในสัตว์ทดลองชี้ให้เห็นว่ายามีกลไกการออกฤทธิ์ทั้งในระดับเซลล์และระดับโมเลกุล โดยมีผลเพิ่มการไหลเวียนของหลอดเลือดในสมอง กระตุ้นการสังเคราะห์โปรตีน เพิ่มการทำงานของสารสื่อประสาทของระบบประสาท cholinergic และ catecholamines ทำให้ภาวะ cognitive ในภาวะสูงอายุดีขึ้น กระตุ้น phosphoinositide turnover กระตุ้นการ translocation ของ protein-kinase C (PKC) และ กระบวนการสร้าง amyloid-precursor protein ผ่าน PKC nicergoline ยังสามารถป้องกันเส้นประสาทจากภาวะเครียดออกซิเดชันและ apoptosis และยังช่วยในการทำงานของระบบประสาท cholinergic ผ่านการเพิ่ม nerve growth factor การศึกษาทางคลินิกพบว่า nicergoline ให้ผลดีในผู้ป่วย dementia ที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และยังมีผลดีในผู้ป่วย vertigo และ dizziness ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก

คำสำคัญ : nicergoline, dementia, vertigo, alzheimer's disease

Nicergoline เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ของอนุพันธ์เออร์โกลิโน ถูกพัฒนาขึ้นครั้งแรกในปลายทศวรรษที่ 1960 มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการและอาการแสดงที่เกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดทั้งในสมองและอวัยวะส่วนปลายที่เกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันหรือเรื้อรัง รวมทั้งที่มีอาการสมองเสื่อม (cerebrovascular insufficiency, senile หรือ presenile dementia, Parkinson's disease) เช่น อาการความจำและสมาธิบกพร่อง วิงเวียน อารมณ์หดหู่ ขาดความสนใจในตนเอง วงจรการหลับตื่นผิดปกติ การไม่ทราบสถานที่และเวลา มีเสียงดังในหู (tinnitus) การมองเห็นไม่ชัดเจน เป็นต้น¹⁻²

โครงสร้างทางเคมี

Nicergoline [8β-(5-bromonicotinoyl-hydroxymethyl)-1,6-dimethyl-10α-methoxyergoline] เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ของอนุพันธ์เออร์โกลิโน โครงสร้างทางเคมีดังรูป



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ nicergoline

กลไกการออกฤทธิ์และเภสัชพลศาสตร์

1. ความสามารถในการจับกับ receptor

การทดลอง *in vitro* ในเนื้อเยื่อของสมองหนูพบว่า nicergoline มีความสามารถสูง (high affinity) ในการจับกับ α_1 -adrenergic และ

serotonin 5-HT_{1A} receptors โดยมีค่า IC₅₀ เท่ากับ 0.2 และ 0.6 nmol/L ตามลำดับ สามารถจับกับ 5-HT₂ และ α_2 -adrenergic receptors ได้ระดับปานกลาง ขณะที่มีความสามารถต่ำจนถึงไม่สามารถจับกับ dopamine ทั้ง D₁ และ D₂ รวมทั้ง muscarinic receptors ได้³

2. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงและการหลั่งสารสื่อประสาท

2.1 monoamine turnover

จากการศึกษาผลของยา nicergoline ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับสารสื่อประสาท monoamine โดยวัดระดับของสารสื่อประสาทและเมตาโบไลต์ในบริเวณของสมอง การเปลี่ยนแปลงขึ้นกับขนาดของยา วิถีทางและระยะเวลาที่ให้ การให้ nicergoline ขนาด 20 mg/kg ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในหนูขาวเพียงครั้งเดียว พบว่าสามารถเพิ่มระดับ 3-methoxy-4-hydroxy-sulphate phenylglycol ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์ของ noradrenaline และ homovanillic acid ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์ของ dopamine ใน cerebral cortex และ striatum โดยไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับของ serotonin⁴ การให้ nicergoline ขนาด 5 mg/kg ทางปากในหนูขาววันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 สัปดาห์ สามารถเพิ่ม dopamine turnover ในสมองส่วน mesolimbic โดยไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับของ noradrenaline และ serotonin⁴ ขณะที่การให้ยาในขนาด 25 mg/kg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 60 วันมีผลเพิ่มการเปลี่ยนแปลงทั้ง noradrenaline และ dopamine turnover³

2.2 Acetylcholine release

Nicergoline มีผลเพิ่มการหลั่งของ acetylcholine จากการศึกษาด้วยการทำ microdialysis ในหนูขาวที่ได้รับ nicergoline ทางปากในขนาด 5 mg/kg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าสามารถเพิ่มการหลั่ง acetylcholine ใน hippocampus ได้ ซึ่งชี้ให้เห็นถึงการเพิ่ม cholinergic transmission โดยการเพิ่มปริมาณของ

acetylcholine ที่พร้อมจะจับกับ postsynaptic hippocampal receptors จึงเป็นการเพิ่มการทำงานของระบบประสาท cholinergic นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ nicergoline เป็นระยะเวลานานยังช่วยให้ภาวะการลดลงตามอายุของการทำงานของเอนไซม์ choline acetyltransferase และจำนวนของ muscarinic receptors ในสมองหลายส่วนกลับสู่ภาวะปกติ⁶ ซึ่งผลดังกล่าวเป็นประโยชน์อย่างมากในการรักษาภาวะที่มีความบกพร่องของความจำ เช่น ใน Alzheimer's disease ซึ่งมีหลักฐานแน่นอนแล้วว่ามีการลดลงของการทำงานของ acetylcholine ทั้งใน cortex และ hippocampus

3. การยับยั้งเอนไซม์

acetylcholinesterase

Nicergoline มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ทำลาย acetylcholine ใน synaptosomal fraction ของสมองหนูขาวที่ IC₅₀ เท่ากับ 0.47 mmol/L⁷ฤทธิ์การยับยั้งนี้มีความแรงเท่ากับ physostigmine แต่มีความแรงน้อยกว่า tacrine

4. ผลต่อระบบ signal transduction

4.1 Phosphoinositide pathway

หลายการศึกษาได้ชี้ให้เห็นว่า receptors ที่ทำงานโดยผ่าน phosphoinositide เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของการเสื่อมสภาพในการทำงานของสมองที่มีอายุมากและในโรคอัลไซเมอร์ โดยพบว่าระดับของ phosphoinositide ในสมองลดลงในภาวะดังกล่าว⁸⁻⁹ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า [³H] inositol triphosphate binding sites ลดลงอย่างมากในส่วน temporal cortex และ hippocampus ในสมองของ ผู้ป่วยอัลไซเมอร์¹⁰ และการให้ nicergoline ขนาด 5 mg/kg ทางปากวันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 7 สัปดาห์ในหนู พบว่ามีผลเพิ่ม basal phosphoinositide turnover ใน cerebral cortex แต่ไม่มีผลเพิ่มใน striatum ร่วมกับการเพิ่มระดับของ inositol triphosphate ใน

cerebral cortex และเสริมฤทธิ์ของ agonist ที่ทำให้เกิดการสะสมของ [³H] inositol monophosphate ใน striatum¹¹

4.2 Protein Kinase C (PKC)

มีการศึกษาพบว่าระดับของ PKC α และ β ลดลงในหลายส่วนของสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ nicergoline และเมตาโบไลต์ มีผลชักนำให้เกิดการ translocation ของ PKC isoforms ในสมองส่วนต่างๆ เช่น striatum, hippocampus เป็นต้น¹²

4.3 ระดับเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) ในสมอง

ในสมอง nitric oxide (NO) มีบทบาทในการควบคุมระบบไหลเวียน ทำให้หลอดเลือดขยายตัว การไหลเวียนดีขึ้น และควบคุมการหลั่งสารสื่อประสาทในสมอง การทดลองโดยใช้ maze model ในหนูขาวซึ่งเป็นการทดสอบพฤติกรรมการเรียนรู้และความจำ พบว่าสารใดก็ตามที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ nNOS ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สังเคราะห์ NO ในสมองจะทำให้การเรียนรู้และความจำบกพร่อง ซึ่งชี้ให้เห็นว่า NO ในสมองมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความทรงจำ ดังนั้นการกระตุ้นให้มีการสังเคราะห์ NO เพิ่มขึ้นอาจมีประโยชน์ต่อภาวะผิดปกติของความจำ¹³

การศึกษา *in vitro* พบว่าการ expression ของ nNOS mRNA ใน caudate putamen nucleus และ cerebral cortex ของเส้นประสาทที่ได้จากหนูอายุ 24 เดือนจะลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับหนูอายุ 3 เดือน การให้ nicergoline ขนาด 5 mg/kg/day เป็นเวลา 28 วัน สามารถช่วยเพิ่มการ expression ของ nNOS mRNA ในสมองทั้ง 2 ส่วนที่ลดลงในหนูสูงอายุกลับสู่ภาวะปกติ และยังสามารถเพิ่มการ expression ของ nNOS mRNA ในส่วนของ cerebral cortex บริเวณที่ไม่มีแตกต่างของการ expression ระหว่างหนูอายุมากและหนูอายุน้อย¹⁴

5. Amyloid precursor protein (APP) processing

กระบวนการ hydrolysis ของ phospho-inositide ที่ถูกกระตุ้นโดย protein kinase C และสารสื่อประสาทที่ทำงานผ่าน receptor/G-protein จะบกพร่องอย่างมากในสมองของผู้เป็นโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งเชื่อว่าส่งผลทำให้เกิดการสะสมของ β -amyloid และการสร้าง neurofibrillary tangle ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์¹⁵ เชื่อว่าการกระตุ้น protein kinase C จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ α -secretase ในกระบวนการสร้าง β -APP ส่งผลให้เกิดการเพิ่มการผลิตส่วนของ APP ที่ละลายน้ำได้ที่ไม่ใช่ amyloid (non-amyloidogenic N-terminal soluble fragment of APP derivatives; APPs) และในบางกรณีอาจเกิดร่วมกับการลดการสร้าง β -amyloid¹⁶

จากการศึกษาโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อ human neuroblastoma SH-SY5Y¹⁷ พบว่าการให้ nicergoline ความเข้มข้นระหว่าง 1-10 $\mu\text{mol/L}$ เป็นเวลา 2.5 ชั่วโมงแก่เซลล์ดังกล่าว มีผลเพิ่มการผลิต APPs derivatives ประมาณ 150-200% เหนือระดับปกติ ในขณะที่ aniracetam และ hydergine ซึ่งเป็นยาที่ใช้ในการรักษาภาวะสมองความจำบกพร่องไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว โดยผลของ nicergoline ดังกล่าวมีกลไกผ่านการ translocation ของ protein kinase C ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ว่า nicergoline อาจมีผลต่อกลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์ และจะเป็นประโยชน์อย่างมากในการทำให้การดำเนินโรคช้าลง

6. Neuroprotection

ฤทธิ์การป้องกันเส้นประสาทของ nicergoline ถูกศึกษาในหลายการทดลอง ในสัตว์ทดลองหลายพันธุ์และหลากหลายรูปแบบ^{1,18} การทดลองฤทธิ์ด้านการเกิด apoptosis ในเซลล์ pheochromocytoma ที่ถูกดึงเอา nerve growth factor ออก (NGF-differentiated PC12 cell

model) การขาด NGF จะทำให้เซลล์เกิดการตายถึง 80-85% ในลักษณะและรูปแบบของ apoptotic degeneration ซึ่งการตายดังกล่าวสามารถลดลงได้โดยการให้ nicergoline ในช่วงเวลาเดียวกับการดึงเอา NGF ออก โดยสามารถป้องกันการตายของเซลล์ได้ถึง 40-50% ที่ความเข้มข้นของยาระหว่าง 1-10 $\mu\text{mol/L}$ เชื่อว่ากลไกดังกล่าวอาจเนื่องมาจากการยับยั้ง lipid peroxidation และการออกฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของ nicergoline ถูกศึกษาอีกในหลายรูปแบบของการทดลองและให้ผลเป็นไปในทางเดียวกัน เช่น ยับยั้งการเกิดภาวะพิษโดย H_2O_2 ในเซลล์ประสาท B50¹⁹ (H_2O_2 -induced toxicity in B50 neuronal cells), ยับยั้งการเกิดอนุมูลอิสระใน neutrophils โดยสาร phorbol myristate²⁰ (phorbol myristate-induced free radical formation in neutrophils), ลดการตายของเซลล์ประสาทที่ชักนำโดย diethylmaleate²¹, nicergoline สามารถแก้ไขภาวะการลดลงของระดับ glutathione ในสมองส่วนต่างๆ ของหนูจากการชักนำด้วย haloperidol²² นอกจากนี้ยังพบว่า nicergoline ยังสามารถรักษาภาวะสมดุลของแคลเซียมได้²³

หลายๆ การศึกษาได้ชี้ให้เห็นว่า NGF มีบทบาทสำคัญในการคงอยู่ของเส้นประสาท cholinergic ในสมองส่วนหน้า หากเกิดความผิดปกติของกลไกการทำงานของ NGF ที่จะช่วยรักษาเส้นประสาท cholinergic จะทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ดังนั้นการเพิ่มการทำงานของ NGF ย่อมมีประโยชน์ในภาวะที่มีพยาธิสภาพหรือความผิดปกติของระบบประสาท cholinergic²⁴ การศึกษาของ Giardino L และคณะ²⁵ โดยให้ nicergoline 10 mg/kg/day เป็นระยะเวลา 14 สัปดาห์ในหนูที่มีอายุและได้รับสาร colchicine ซึ่งเป็นพิษต่อสมอง พบว่ามีการเพิ่มระดับของ NGF ในสมองส่วนหน้า และ mRNA ของ choline acetyltransferase ซึ่งหมายความว่า ในภาวะที่เนื้อเยื่อสมองเสื่อม nicergoline กระตุ้นให้สมองสร้าง NGF และ acetylcholine เพิ่มขึ้น

7. การศึกษาด้านพฤติกรรม

Nicergoline สามารถแก้ไขภาวะความจำบกพร่องในรูปแบบของการทดลองในสัตว์ทดลองหลายชนิดและในคนสูงอายุ หรือที่มีภาวะความจำเสื่อม¹ นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ nicergoline 5 mg/kg ทางปากวันละ 2 ครั้ง เป็นระยะเวลานานยังช่วยรักษาไม่ให้ระดับ acetylcholine ลดลงในหนูอายุมากและช่วยให้ความทรงจำดีขึ้นจากการศึกษาโดยใช้ eight-arm radial maze performance²⁶ ซึ่งชี้ให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่างฤทธิ์การเพิ่มภาวะความทรงจำและระดับของ acetylcholine การให้ nicergoline ยังมีผลลดความรุนแรงของอาการแสดงทางพฤติกรรมที่เกิดขึ้นในหนูอายุมากที่ทำ labyrinth unilateral lesion โดยประเมินจากอาการหนังตากระตุก (nystagmus) และ rotarod test²⁷ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่ามีการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมและระบบประสาท GABA ในสมองของหนูที่ทำ hemilabyrinthectomy สัมพันธ์กับอายุของหนู ซึ่งหนูที่มีอายุมากจะมีอาการแสดงทางพฤติกรรม เช่น การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติ การรักษาสมดุลของการทรงตัว ที่รุนแรงกว่า และมีความสามารถในการปรับตัวให้กลับสู่ภาวะปกติได้ยากและช้ากว่าหนูอายุน้อย การให้ nicergoline มีผลลดความรุนแรงของอาการแสดงออกทางพฤติกรรมในหนูอายุมาก และยังช่วยให้ glutamic acid decarboxylase mRNA expression กลับสู่ภาวะปกติ²⁸

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ nicergoline ในขนาดรักษาโดยการกิน ยาถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วและสมบูรณ์ มากกว่า 80% ยาถูกขับทางปัสสาวะ มีเพียง 10-20% ถูกขับทางอุจจาระ ความเข้มข้นของยาในเลือดสูงสุดภายใน 3 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 15 ชั่วโมง¹ ยามี first-pass metabolism ประมาณ 81 และ 6% ของยาถูกเปลี่ยนเป็นสารเมตาโบไลต์ 10-methoxy-dihydrolysergol (MDL) และ 1-methyl-10-methoxy-dihydrolysergol (MMDL) ตามลำดับ²⁹ ความเข้มข้นของสารเมตาโบไลต์ทั้ง

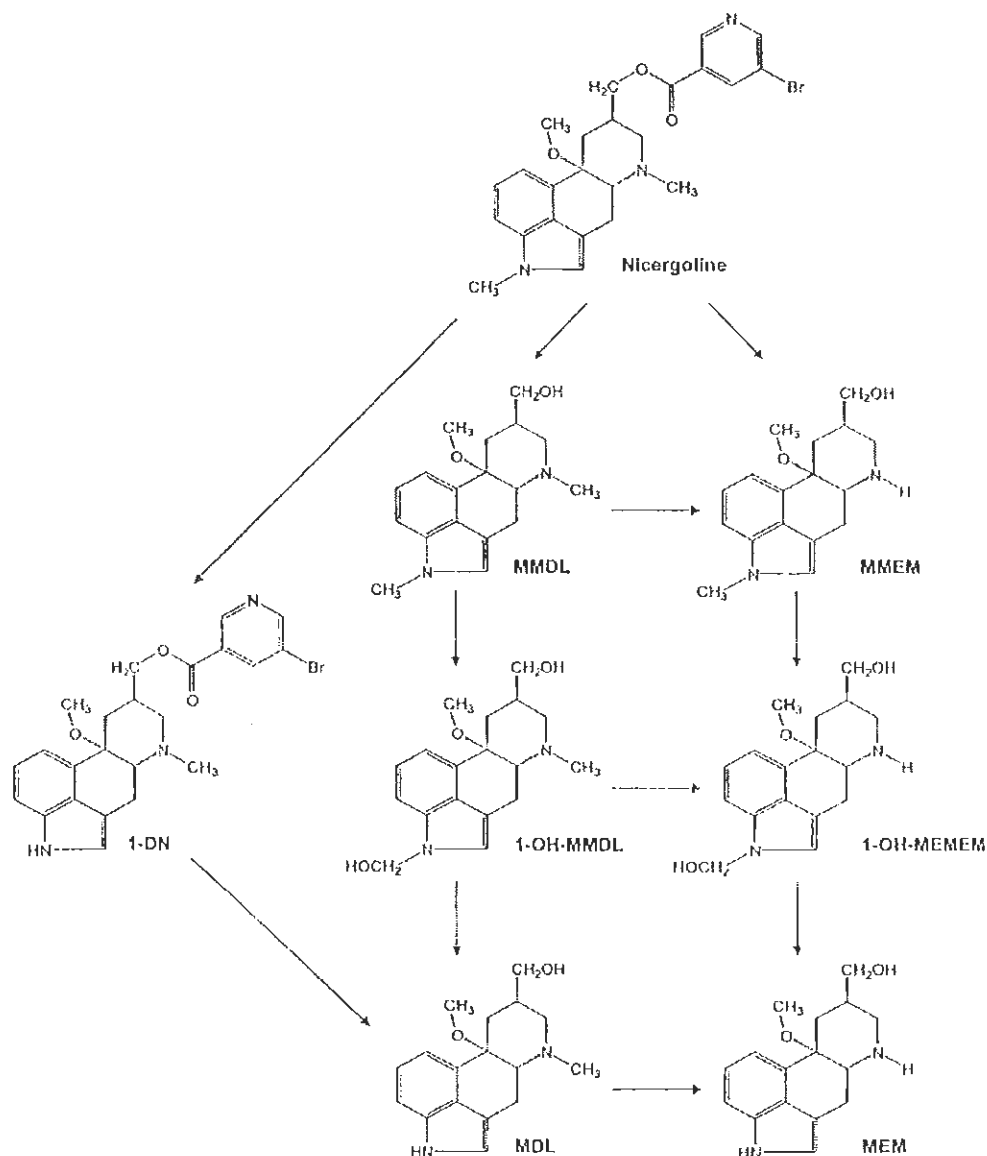
คู่ขึ้นสูงสุดภายใน 1 และ 4 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต 13 และ 20 ชั่วโมงตามลำดับ ค่าปริมาตรการกระจายของยามากกว่า 105 ลิตร ยาถูกเมตาโบไลต์โดยกระบวนการ hydrolysis (ดังรูป 2) ได้เป็น MMDL แล้วถูก demethylation ต่อได้เป็น MDL ถูกขับออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้ nicergoline อาจถูก demethylation ได้เป็น 1-demethyl-nicergoline (1-DN) ตามด้วยกระบวนการ hydrolysis ได้เป็น MDL ถูกขับออกทางปัสสาวะเช่นเดียวกัน

การศึกษาทางคลินิก

1. การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะความจำเสื่อม (dementia)

ภาวะความจำเสื่อมเป็นภาวะที่มีการสูญเสียหน้าที่การทำงานของสมองในส่วน cognitive การใช้วิจารณญาณ ความคิด (intellectual) ซึ่งอาจมีสาเหตุจากโรคต่างๆ เช่น โรคอัลไซเมอร์ โรคความจำเสื่อมจากหลอดเลือดในสมอง (vascular dementia) หรือจากหลายสาเหตุร่วมกัน (mixed dementia) โรคอัลไซเมอร์และโรคความจำเสื่อมจากโรคหลอดเลือดบ่อยครั้งที่เกิดร่วมกัน และภาวะของโรคหลอดเลือดก็อาจเป็นสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์ได้ พยาธิสภาพของโรคเชื่อว่าเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น ความบกพร่องของสารสื่อประสาท ภาวะพิษจากสาร glutamate การอักเสบของเส้นประสาท การลดการสร้าง NGF การเสื่อมสภาพของระบบประสาท cholinergic ความผิดปกติของphosphoinositide-protein kinase C pathway ความผิดปกติของการสะสมของ amyloid การขาดเลือด (infarction) เป็นต้น¹

จากการศึกษา meta analysis³⁰ ซึ่งรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาต่างๆ ที่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะความจำเสื่อมหรือมีความบกพร่องของ cognitive จากสาเหตุต่างๆ โดยทั้งหมดเป็นการศึกษาแบบ double-blind, randomized, placebo-controlled วัตถุประสงค์



รูปที่ 2 กระบวนการเปลี่ยนแปลงของ nicergoline ในคน สารที่เป็นเมตาโบไลต์หลักคือ 10-methoxy-dihydrolysergol (MDL) และ 1-methyl-10-methoxy-dihydrolysergol (MMDL) ซึ่งทั้งคู่ยังคงมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา¹

1-DN: 1-demethyl-nicergoline; 1-OH-MEMEM: 1-hydroxymethyl-8-hydroxymethyl-10 α -methoxy-ergoline; 1-OH-MMDL: 1-hydroxy-MMDL; MEM: 8-hydroxymethyl-10methoxy-ergoline; MEMEM: 1-methyl-8-hydroxymethyl-10 α -methoxy-ergoline

เพื่อประเมินประสิทธิภาพทางการรักษาของ nicergoline ตลอดจนประเมินความปลอดภัยและอาการข้างเคียง การวัดการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมโดยใช้ Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) ใน 7 การศึกษาครอบคลุมผู้ป่วยจำนวน 814 รายได้รับยาตั้งแต่ 2-12 เดือน การประเมินด้าน cognitive 3 การศึกษาใช้เครื่องมือ Mini-Mental State Examination (MMSE) score ในผู้ป่วยจำนวน 261 รายได้รับยานาน 3-12 เดือน และ 2 การศึกษาใช้เครื่องมือ Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) ในผู้ป่วยจำนวน 342 รายได้รับยา 6-12 เดือน และการวัดความพึงพอใจโดยรวมทางคลินิกใน 6 การศึกษารวมผู้ป่วยจำนวน 857 ราย ได้รับยา 2-12 เดือน ทุกกรณีพบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nicergoline ทำให้เกิดความพึงพอใจมากกว่า

1.1 การศึกษาเบื้องต้น

การศึกษาในช่วงแรกเป็นการศึกษาเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสม โดยการหาความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของยาและผลที่เกิดขึ้น (dose-effect relationship)³¹ ในอาสาสมัครวัยทำงานและผู้สูงอายุ พบว่าขนาดที่เหมาะสมคือ 60 mg/day โดยแบ่งให้ครั้งละ 30 mg วันละ 2 ครั้ง

การศึกษาประสิทธิภาพของ nicergoline ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะความจำเสื่อมที่มีความรุนแรงของโรคระดับต่ำหรือปานกลาง จำนวน 315 คน³² เป็นการศึกษาแบบ double-blind, randomized ผู้ป่วยได้รับยา nicergoline ขนาด 60 mg/day เป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับยาหลอก ประเมินทางคลินิกโดยใช้ Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) พบว่าในช่วง 1 เดือนแรกผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มทั้งที่ได้รับยา nicergoline และยาหลอกมีอาการดีขึ้นแต่กลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีอาการดีขึ้นมากกว่า จนกระทั่ง 6 เดือนกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีอาการที่ดีขึ้นมากกว่าอย่างเห็นได้ชัดและแตกต่างทางสถิติอย่างมีนัยสำคัญ

1.2 การศึกษาในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์

การศึกษาในสหรัฐอเมริกาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วยอายุระหว่าง 50-85 ปี จำนวน 149 คน ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ความรุนแรงระดับต่ำถึงปานกลางได้รับ nicergoline ขนาด 30 mg/day วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับการได้รับยาหลอก โดยใช้เครื่องมือในการวัด cognitive ตาม Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog) และ Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC)³³ พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีภาวะอาการที่ดีขึ้นเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก อัตราการใช้ยาที่มีผลต่อจิตประสาท (psychotropic drugs) เพิ่มขึ้นเช่นเดียวกันทั้ง 2 กลุ่ม คือ จาก 6 เป็น 22% ในกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline และจาก 3 เป็น 19% ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การศึกษาในยุโรป (multicentre European study)¹ ในผู้ป่วยจำนวน 346 รายได้รับ nicergoline ขนาดเท่ากัน เปรียบเทียบกับการได้รับยาหลอก เป็นเวลา 6 เดือน โดยใช้เครื่องมือในการวัดทั้ง ADAS-cog และ ADCS-CGIC พบว่าการประเมินโดยเครื่องมือ ADAS-cog กลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีภาวะที่ดีขึ้นเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกทั้งการประเมินที่สิ้นสุดระยะเวลา 3 และ 6 เดือน ขณะที่ไม่พบความแตกต่างทางสถิติเมื่อใช้เครื่องมือวัดแบบ ADCS-CGIC แต่จากการสังเกตทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา nicergoline สามารถดำเนินกิจกรรมในชีวิตประจำวันได้ดีกว่า เมื่อทำการศึกษาต่ออีก 6 เดือนโดยความสนใจของผู้ป่วยที่เข้าร่วมกันการศึกษาครั้งแรกจำนวน 1196 ราย โดยทั่วไปแล้วในระยะเวลาที่นานขึ้นผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะมีสภาวะที่แย่ลงเรื่อยๆ ในการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีความเสื่อมลงที่เร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับ nicergoline อัตราการใช้ psychotropic drugs ลดลงจาก 28 เป็น 18% ในกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline ขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกอัตราการใช้ยาจะเพิ่มขึ้นจาก 20 เป็น 41% นั่นหมายถึง nicergoline สามารถ

ช่วยชะลอการดำเนินของโรค และยังสามารถลดการใช้ psychotropic drugs ลงได้

1.3 การศึกษาในผู้ป่วยความจำเสื่อมจากโรคหลอดเลือด (vascular dementia)

Nicergoline ขนาด 30 mg/day สามารถรักษาอาการความจำเสื่อมในผู้ป่วย chronic cerebrovascular disorders ได้ผลดีและปลอดภัยโดยทำให้ cognitive function ดีขึ้นภายใน 2 เดือนของการรักษา³⁴

การศึกษาแบบ multicenter randomized double-blind, placebo-controlled ในผู้ป่วย multi-infarct dementia³⁵ ตามเกณฑ์ของ DSM III อายุระหว่าง 55-85 ปี จำนวน 136 ราย เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ nicergoline ขนาด 30 mg วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 6 เดือน โดยใช้เกณฑ์การประเมินเป็น 2 ระดับ คือ ในระดับที่ 1 (primary endpoints) ประเมินอาการทางคลินิกและภาวะการรับรู้ (cognitive performance) การติดตามประเมินอาการทางคลินิกโดยแพทย์ใช้ Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale (SCAG) ซึ่งจะเป็นการประเมินระบบต่างๆ ใน 5 ปัจจัย คือ ความผิดปกติทางด้าน cognitive ความสัมพันธ์ระหว่างบุคคล ภาวะการกระตุ้นทางอารมณ์ (affectivity) ภาวะการเหม่อลอยไม่ตอบสนอง (apathy) และความผิดปกติทางกาย การประเมิน cognitive โดยแพทย์โดยใช้ Mini-Mental State Examination (MMSE) score การประเมินในระดับที่ 2 (secondary endpoints) ประกอบด้วย 1) ประเมินอาการโดยรวมของผู้ป่วยโดยแพทย์ด้วย Clinical Global Impression (CGI), 2) ประเมินลักษณะท่าทางของผู้ป่วยโดยใช้ Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), 3) การประเมินพฤติกรรมของผู้ป่วยโดยญาติหรือผู้ดูแลโดยใช้ Blessed A (BL-A) Scale, 4) การประเมินโดยตัวผู้ป่วยเอง และ 5) การตรวจทางระบบประสาทภายหลังสิ้นสุดการศึกษาที่ 6 เดือน ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีอาการดีขึ้นมากกว่ากลุ่มที่

ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทั้งโดยใช้ SCAG, MMSE, CGI, BL-A scores

1.4 การศึกษาในผู้ป่วยความจำเสื่อมจากโรคอัลไซเมอร์และโรคหลอดเลือด

การศึกษาแบบ double-blind, placebo-controlled³⁶ ในผู้ป่วย senile dementia ชนิดที่เป็นโรคอัลไซเมอร์จำนวน 56 ราย และผู้ป่วย multi-infarct dementia จำนวน 56 ราย ได้รับยา nicergoline ขนาด 60 mg/day หรือยาหลอกเป็นเวลา 2 เดือน (แต่ละกลุ่ม n = 28) ประเมินในระดับแรกโดยใช้ CGI, MMSE, และ SCAG ประเมินในระดับที่สองโดยใช้ Nurse Observation Scale for Inpatient Evaluation (NOSIE), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) และการตรวจ EEG การประเมินโดย CGI พบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 ประเภทที่ได้รับ nicergoline ตอบสนองต่อการรักษาดีกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก การประเมินตาม MMSE และ SCAG พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา nicergoline มีอาการดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยา nicergoline มีอาการดีขึ้นตาม HAM-D แต่ไม่มีความแตกต่างทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ และไม่พบความแตกต่างตามเกณฑ์ประเมินแบบ NOSIE ในทำนองเดียวกันการเปลี่ยนแปลงทาง EEG พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline และไม่พบความเปลี่ยนแปลงในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกซึ่งชี้ให้เห็นว่ายา nicergoline ทำให้ผู้ป่วยมี cognitive และ alertness ดีขึ้น

การศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ หรือ multi-infarct dementia จำนวน 108 ราย³⁷ ได้รับยา nicergoline 60 mg/day เป็นเวลา 12 เดือนเปรียบเทียบกับยาหลอก ประเมินการรับรู้และพฤติกรรมด้วย MMSE, SCAG scale และ HAM-D หลังจาก 6 และ 12 เดือน พบว่า 2 กลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญโดยในกลุ่มที่ได้รับ nicergoline มีอาการที่ตึกกว่าและการดำเนินของโรคช้ากว่า

2. การศึกษาในผู้ป่วย vestibular disturbances

ภาวะสมดุลเป็นผลมาจากการทำงานร่วมกันของหลายระบบ เช่น การได้ยิน การเห็น การรับรู้ และ vestibular signal ซึ่งจะทำให้ร่างกายสามารถทรงตัวอยู่ในสภาวะต่างๆ ของการเคลื่อนไหว ภาวะความไม่สมดุลของการทรงตัว (dysequilibrium) สามารถเกิดได้จากหลายสาเหตุที่มีผลให้การทำงานของหน่วยเล็กๆ ในระบบที่ทำงานเกี่ยวกับการควบคุมภาวะสมดุลนี้ (balance system) เปลี่ยนแปลงไป รวมทั้งเมื่ออายุมากขึ้น การทำงานของระบบประสาทรับรู้เสียไปเรื่อยๆ จึงทำให้กระบวนการปรับตัวต่างๆ เสียไป อาการที่มักพบได้แก่ dizziness และ vertigo จากการศึกษาวิจัยพบว่า กลไกของการเกิดอาการดังกล่าวเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทหลายตัวร่วมกับกระบวนการเกิดพฤติกรรม ยาที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเรียนรู้และความจำเช่น corticotrophin และ N-methyl-D-aspartate receptor agonists สามารถช่วยให้ vestibular compensation ดีขึ้น ดังนั้นจึงเชื่อว่ายาใดก็ตามที่ให้ผลดีในต่อกระบวนการ cognitive ยานั้นก็น่าจะสามารถแก้ไขภาวะไม่สมดุลนี้ได้ เช่น nicergoline

การศึกษา Italian multicenter study ในผู้ป่วยอายุระหว่าง 45-85 ปีที่มีอาการ dizziness จำนวน 2,396 คน³⁸ เพื่อศึกษาผลของ nicergoline ขนาด 30 mg/day (ครั้งละ 10 mg วันละ 3 ครั้ง) เป็นเวลา 3 เดือน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา nicergoline จะมี dizziness score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ การประเมินภาพรวม (overall assessment) โดยแพทย์พบว่าอาการดีขึ้น 88.1% และประเมินผู้ป่วยพบว่าอาการดีขึ้น 95.5% และผู้ป่วย 65 คนในจำนวนทั้งหมด แสดงอาการข้างเคียงจากการใช้ยา nicergoline ซึ่งเป็นอาการเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจ

การศึกษาแบบ prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group³⁹ ในผู้ป่วยนอกอายุระหว่าง 50-85 ปี ที่มีอาการแสดงของ balance disorders จำนวน 89 คน ได้รับยา nicergoline ขนาด 60 mg/day (30 mg วันละ 2 ครั้ง) เป็นเวลา 3 เดือน ติดตามผู้ป่วยทุกเดือนเพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาด้วย Dizziness Assessment Rating Scale (DARS) ซึ่งเป็นการประเมินความรุนแรงของโรค โดยดูจากอาการแสดงดังตารางที่ 1, Dizziness Handicap Inventory (DHI) เป็นการประเมินอาการแสดงทางด้านกายภาพ อารมณ์และการทำงาน และ static posturography เป็นการดูการทรงตัว ติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยาโดยสังเกตอาการข้างเคียง การเปลี่ยนแปลงของค่าทางเคมีของเลือดและสารต่างๆ ในเลือด พบว่าคะแนน DARS และ DHI ในกลุ่มที่ได้รับยา nicergoline ลดต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ การวัดทาง static posturography พบประสิทธิภาพทางการรักษาของยา nicergoline ดีกว่ายาหลอกอย่างเห็นได้ชัดเจน ขณะที่ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่มีความแตกต่างระหว่างทั้ง 2 กลุ่ม

อาการไม่พึงประสงค์

การได้รับยา nicergoline ในขนาดต่ำกว่า 90 mg/day ผู้ป่วยมักทนต่อยาได้ดี หากให้ยาในขนาดที่สูงกว่านั้น อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงตามขนาดของยาโดยเฉพาะในผู้สูงอายุ อาการที่พบ เช่น ความดันโลหิตต่ำ มึนงง คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ง่วงนอนและนอนไม่หลับ ปัสสาวะบ่อย กรดยูริกในเลือดสูง จากการศึกษาทางคลินิกในหลายงานวิจัย³⁵⁻³⁹ ดังที่ได้กล่าวมาแล้วผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นโดยรวมที่มากกว่า 0.5% ดังแสดงในตารางที่ 2 ไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรง

ตารางที่ 1 รายละเอียดการประเมินและเกณฑ์การให้คะแนน Dizziness Assessment Rating Scale (DARS)³⁹

Dysequilibrium (standing)
Dysequilibrium (walking)
Dizziness (now)
Dizziness (past week)
Feeling confused or disoriented
Global impression (physician)
Global impression (patient)
Score: 0 = none; 1 = very mild; 2 = mild; 3 = mild to moderate; 4 = moderate;
5 = moderate to severe; 6 = severe

ตารางที่ 2 ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น $\geq 0.5\%$ จากการใช้ยา nicergoline 60 มก./วันเปรียบเทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะความจำเสื่อม³⁵⁻³⁹

ผลข้างเคียง	Nicergoline	Placebo
Vertigo	1.3	1.0
Diarrhoea	0.9	0.7
Headache	0.8	0.5
Confusion	0.8	0.6
Constipation	0.7	0.3
Vasodilation	0.6	0.1
Vomiting	0.6	0
Convulsion	0.5	0
Hostility	0.3	0.6
Agitation	0.3	0.9
Somnolence	0.3	0.6
Heart failure	0.2	0.6

ปฏิกริยาต่อกันระหว่างยา

เนื่องจาก nicergoline มีผลทำให้ความดันโลหิตต่ำและเพิ่มระดับกรดยูริกในเลือด ดังนั้นจึงอาจเพิ่มฤทธิ์ของยาลดความดันโลหิต และควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง หรือมีประวัติโรคเก๊าท์ และ/หรือกำลังรักษาด้วยยาที่มีผลกับเมตาบอลิซึมและการกำจัดกรดยูริก ยังไม่มีรายงานผลข้างเคียงหรือพิษของ nicergoline ต่อทารกในครรภ์ อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังการใช้ในหญิงมีครรภ์

ข้อบ่งใช้ทางคลินิก ขนาดและวิธีการใช้ยา

Nicergoline มีที่ใช้ในการรักษาโรค dementia, vertigo, tinnitus และ dizziness ยารับประทานมีขนาด 10 และ 30 มิลลิกรัม โดยในการรักษาภาวะ vertigo, tinnitus และ dizziness ให้ยารับประทานวันละ 30 มิลลิกรัมโดยแบ่งให้ครั้งละ 10 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้ง และขนาด 60 มิลลิกรัมต่อวันในการรักษาภาวะ dementia โดยแบ่งให้ครั้งละ 60 มิลลิกรัมวันละ 2 ครั้ง

เอกสารอ้างอิง

1. Winblad B, Carfagna N, Bonura L, et al. Nicergoline in dementia: A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Dr* 2000; 14:267-87.
2. Felisati G, Pignataro O, Di Girolamo A, et al. Nicergoline in the treatment of dizziness in elderly patients. A review. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; Suppl. 9:163-70.
3. Moretti A, Carfagna N, Caccia C, et al. Neurochemical effects of ergoline derivatives. In: Heidrich H, editor. Proof of therapeutic effectiveness of nootropic and vasoactive drug. Berlin:Springer-Varlag, 1986:103-10.
4. Moretti A, Carfagna N, Caccia C, Carpentieri M. Effect of ergolines on neurotransmitter systems in the rat brain. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1988; 294:33-45.
5. Carfagna N, Di Clemente A, Cavanus S, et al. Modulation of hippocampal ACh release by chronic nicergoline treatment in freely moving young and aged rats. *Neurosci Lett* 1995; 197:195-8.
6. Ogawa N, Asanuma M, Hirata H, et al. Cholinergic deficits in aged rat brain are corrected with nicergoline. *Arch Gerontol Geriatr* 1993; 16:103-10.
7. Matsuoka Y, Fukushima T, Iwata H, et al. Inhibitory action of nicergoline and its metabolites on acetylcholinesterases activity in rats and mouse brain. In: Nagatsu T, editor. Basic, clinical and therapeutical aspects of Alzheimer's and Parkinson's disease. New York (NY): Plenum Press, 1990:415-9.
8. Stokes CE, Gillon KR, Hawthorne JN. Free and total lipid myo-inositol concentrations decrease with age in human brain. *Biochim Biophys Acta* 1983; 753:136-8.
9. Stokes CE, Hawthorne JN. Reduced phosphoinositide concentrations in anterior temporal cortex of Alzheimer-diseased brains. *J Neurochem* 1987; 48:1018-21.
10. Young LT, Kish SJ, Li PP, Warsh JJ. Decreased brain [3H]inositol 1,4,5-trisphosphate binding in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1988; 94:198-202.
11. Carfagna N, Cavanus S, Damiani D, et al. Modulation of phosphoinositide turnover by chronic nicergoline in rat brain. *Neurosci Lett* 1996; 209:189-92.
12. Caputi A, Di Luca M, Pastorino L, et al. Nicergoline and its metabolic induce translocation of PKC isoforms in selective rat brain areas. *Neurosci Res Commun* 1998; 23:159-67.
13. Bohme GA, Bon C, Stutzmann JM, Doble A, Blanchard JC. Possible involvement of nitric oxide in long-term potentiation. *Eur J Pharmacol* 1991; 199:379-81.
14. Giardino L, Zanni M, Pozza M, et al. Nitric oxide synthase mRNA regulation by nicergoline treatment in the brain of old rats. In: Korczyn AD, editor. Proceedings of 4th Congress of the European Society for Clinical Neuropharmacology: 1997 Dec 1-4; Eilat. Bologna: Monduzzi Editore, 45-9.
15. Cowburn RF, Fowler CJ, O'Neill C. Neurotransmitter receptor/G-protein mediated signal transduction in Alzheimer's disease brain. *Neurodegeneration* 1996; 5:483-8.
16. Racchi M, Solano DC, Sironi M, Govoni S. Activity of alpha-secretase as the common final effector of protein kinase C-dependent and -independent modulation of amyloid precursor protein metabolism. *Neurochem* 1999; 72:2464-70.
17. Cedazo-Minguez A, Bonecchi L, Winblad B, et al. Nicergoline stimulates protein kinase C mediated alpha-secretase

- processing of the amyloid precursor protein in cultured human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neurochem Int* 1999; 35:307-15.
18. Flynn BL, Ranno AE. Pharmacologic management of Alzheimer disease, Part II: Antioxidants, antihypertensives, and ergoloid derivatives. *Ann Pharmacother* 1999; 33:188-97.
19. Iwata E, Miyazaki I, Asanuma M, Iida A, Ogawa N. Protective effects of nicergoline against hydrogen peroxide toxicity in rat neuronal cell line. *Neurosci Lett* 1998; 251:49-52.
20. Tanaka M, Yoshida T, Okamoto K, Hirai S. Antioxidant properties of nicergoline; inhibition of brain auto-oxidation and superoxide production of neutrophils in rats. *Neurosci Lett* 1998; 248:68-72.
21. Sortino MA, Battaglia A, Pamparana F, Carfagna N, Post C, Canonico PL. Neuroprotective effects of nicergoline in immortalized neurons. *Eur J Pharmacol* 1999; 368:285-90.
22. Vairetti M, Feletti F, Battaglia A, et al. Haloperidol-induced changes in glutathione and energy metabolism: effect of nicergoline. *Eur J Pharmacol* 1999; 367:67-72.
23. Takahashi K, Akaike N. Nicergoline inhibits T-type Ca²⁺ channels in rat isolated hippocampal CA1 pyramidal neurones. *Br J Pharmacol* 1990; 100:705-10.
24. Lad SP, Neet KE, Mufson EJ. Nerve growth factor: structure, function and therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* 2003; 2:315-34.
25. Giardino L, Giuliani A, Battaglia A, et al. Neuroprotection and aging of the cholinergic system: a role for the ergoline derivative nicergoline (Sermion). *Neuroscience* 2002; 109:487-97.
26. McArthur RA, Carfagna N, Banfi L, et al. Effects of nicergoline on age-related decrements in radial maze performance and acetylcholine levels. *Brain Res Bull* 1997; 43:305-11.
27. Rampello L, Drago F. Nicergoline facilitates vestibular compensation in aged male rats with unilateral labyrinthectomy. *Neurosci Lett* 1999; 267:93-6.
28. Giardino L, Zanni M, Fernandez M, et al. Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention. *Brain Res* 2002; 929:76-86.
29. Chen P, Tian Z, Digenis GA, Tai HH. Enzyme immunoassay of two nicergoline metabolites, 10 alpha-methoxy-9, 10-dihydrolysergol (MDL) and 1-methyl-10 alpha-methoxy-9, 10-dihydrolysergol (MMDL). *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996; 92:315-28.
30. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4:CD003159
31. Pricheps LS, John ER, Ferris H, et al. Quantitative EEG correlates of cognitive deterioration in the elderly. *Neurobiol Aging* 1994; 1:85-90.
32. Battaglia A, Bruni G, Ardia A, Sacchetti G. Nicergoline in mild to moderate dementia. A multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:295-302.
33. Crook TH. Nicergoline in the treatment of probable Alzheimer's disease: Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Neurol Sciences* 1997; 150(Suppl):18.
34. Hadjiev DI, Yancheva ST, Raychev IR, Nikolova GS. Clinical trial on the efficacy of nicergoline in patients with chronic cerebrovascular disorders. *New Trends Clin Neuropharmacol* Vol VII n. 4/93.
35. Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, Apeceche M. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8:9-17.
36. Saletu B, Paulus E, Linzmayer L, et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. *Psychopharmacology (Berl)* 1995; 117:385-95.
37. Nappi G, Bono G, Merlo G, et al. Long-term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia. *Clin Drug Invest* 1997; 13:308-16.
38. Pignataro O, Felisati G, Battaglia A, et al. Nicergoline in the treatment of central dizziness results of an Italian multicenter study. XIV World Congress of otorhinolaryngology head and neck surgery, Marid, 11-16 june 1999.
39. Felisati G, Battaglia A, Papini MG, et al. Nicergoline in balance alterations in adult and elderly patients. *Clin Drug Invest* 2002; 22:731-40.

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 footnotes 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, 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. 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 table or illustrations.

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

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

References: Place the number 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 vomitting . *Gastroenterology* 1980; 79:311-4.

- (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;2:742-4.

- (3) No author given

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ* 1981;283-628.

- (4) Volume with supplement

Magni F, Borghi S, Berti F. BN-52021 protects guinea-pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 suppl 5:75-8.

- (5) Books and other monographs

5.1 Personal author(s)

Colson JH, Armour WJ. *Sports injuries and their treatment*. 2nd rev ed. London: S 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 basic 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 paper are critically reviewed by the 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.



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่

วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

นาย

ข้าพเจ้า นาง ชื่อสกุล.....

นางสาว

อาชีพ ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
และขอรับรองว่า จะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีจะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย

- ☐ เป็นรายปี ปีละ 200 บาทถ้วน
- ☐ ครั้งเดียว 1,000 บาทถ้วนสำหรับสมาชิกตลอดชีพ

ลงชื่อ

()

เรียน

รศ.สมใจ นครชัย

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์

มหาวิทยาลัยมหิดล

ถนนศรีอยุธยา

กทม. 10400

ทะเบียนประวัติ

นาย

1. ชื่อ นามสกุล.....

นางสาว

ชื่อภาษาอังกฤษ (ตัวพิมพ์ใหญ่)

2. เกิดวันที่เดือน.....พ.ศ.....

3. ตำแหน่งหน้าที่หรือตำแหน่งทางวิชาการในปัจจุบัน

4. สถานที่ทำงาน

.....

.....

..... โทรศัพท์/ แฟกซ์

e-mail address

5. ที่อยู่ปัจจุบัน

.....

.....

6. ประวัติการศึกษาชั้นอุดมศึกษา (เรียงลำดับจากวุฒิสูงสุด)

ปี พ.ศ.

ชื่อสถานศึกษา

วุฒิที่ได้รับ

.....

.....

.....

7. สาขาหรือแขนงวิชาที่สนใจหรือเชี่ยวชาญเป็นพิเศษ

.....

.....

.....

.....

รายนามคณะกรรมการที่ปรึกษาและบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

วาระประจำปี พ.ศ. 2547-2549

คณะกรรมการที่ปรึกษา

ภก.พลตรี สุนันท์ โรจนินิภาต
ศ.ดร.อำนาจ ติฐาพันธ์
รศ. พลตรี ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
รศ.พญ.สุมนา ชมพูทวีป
รศ.น.สพ.พีระพล อยู่สวัสดิ์
ผศ. นพ.ดร.วิทยา ตันสุวรรณนนท์

คณะกรรมการบริหาร

นายกสมาคม

ภก.รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

อุปนายก

ภญ.รศ.ดร.ไชแสง โรจนสถาพร

ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม

ดร.อุดม จันทรรักษ์ศรี

เลขาธิการ

ภญ.รศ.สุพิชา วิทย์เลิศปัญญา

ฝ่ายวิชาการ

ภญ.รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

เหรียญก

ภญ.รศ.ดร.จงบกล เทียงดาห์

ปฏิคม

รศ.พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา

นายทะเบียน

ภญ.รศ.สมใจ นครชัย

บรรณาธิการวารสาร

ภญ.รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

กรรมการกลาง

รศ.นพ.ประวิทย์ อัครเสรีนนท์

ผศ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม

ภญ.ผศ.ดร.ชวณี ทองโรจน์

ภญ.ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์

ภญ.รศ.ดร.มยุรี ดันติสระ

ผศ.นพ. วีรวัฒน์ มหัทธนะตระกูล



Remicade[®]

