



Thai Journal of Pharmacology

Official Publication of
Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand

Contents

Editorial

Letter to editors

Research articles

The protective effects of vitamin E on ischemic neuronal damage in rats

Comparative studies of the bioequivalence of a generic (Tenolol®) and the innovator atenolol in healthy Thai volunteers

Reviews

Alprostadil in erectile dysfunction

Molecular mechanisms of opioid and alcohol dependence: Rationale for the treatment by naltrexone

New drugs

Montelukast: A new antiasthmatic drug as cysLT₁ receptor antagonist

Candesartan: An AT₁ receptor antagonist

Mometasone: The nasal administration of corticosteroid

Cerivastatin: A third generation HMG-CoA reductase inhibitor

Pharmacological digest

Jan-Apr 1999, Vol 21, No 1

ISSN 0125-3832

Thai Journal of Pharmacology

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

Board of Editors

Editor Supatra Srichairat

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

Website correspondent Nisamanee Satyapan

Editorial Board

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

Manager Supeecha Wittayalertpanya

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

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

Thai Journal of Pharmacology

Vol. 21, No. 1, Jan-Apr 1999

CONTENTS

3 EDITORIAL

5 LETTER TO EDITORS

RESEARCH ARTICLES

12 The protective effects of vitamin E on ischemic neuronal damage in rats

K Tilokskulchai, J Shuprisha, R Limviwatkul, S Nualplub, R Ninturk

19 Comparative studies of the bioequivalence of a generic (Tenolol®) and the innovator atenolol in healthy Thai volunteers

M Manorot, N Rojanasatien, S Teekachunhatean, C Sandee

REVIEWS

26 Alprostadil in erectile dysfunction

D Suriyachan

38 Molecular mechanisms of opioid and alcohol dependence: Rationale for the treatment by naltrexone

B Klangkalya

NEW DRUGS

55 Montelukast: A new antiasthmatic drug as cysLT₁ receptor antagonist

L Phivthong-ngam and P Akarasereenont

63 Candesartan: An AT₁ receptor antagonist

O Tangphao

71 Mometasone: The nasal administration of corticosteroid

A Wongkachornsil

80 Cerivastatin: A third generation HMG-CoA reductase inhibitor

W Tonsuwonnont

88 PHARMACOLOGICAL DIGEST

Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand
Executive Committee
1998-1999

Advisory Executive Committee	Amnuay Thithapandha Bunjua Thoranin Karnjana Ketsa-ard Monthira Tankeyoon Orapan Matungkasombat Sunan Rojanawipat All Heads of Pharmacological Departments in Thailand
President	Sumana Chompoothaweep
Pre-president	Borpit Klangkalya
Vice president	Srichan Pornjirasilp
Secretary General	Supeecha Wittayalertpanya
Academy	Kittima Sriwatanakul
Treasurer	Supen Patharagitwanich
Hospitality	Pornthip Supawilai
Editors	Supatra Srichairat
Register	Nisamanee Satayabun
Newsletters	Wacharee Limpanasithikul
Councillors	Adisak Wongkachornsil Benjamas Chanchawee Chaicharn Sangdee Dhasanai Sariyachan Laddawal Phivthong-ngam Peerapol Euswas Prapawadee Paupairoj Pravit Akarasereenont Supaporn Pongsakorn Surachai Unchern Udom Chantraraksri Wanee Taweessap Warangkana Chaichidchob

Editorial

It is a great pleasure for us that more research articles have been sent to us since the beginning of this year. It may be one step of our success or a good sign indicating that more members are interested and trust in the **Thai Journal of Pharmacology**. Moreover, the New Drugs column is generally accepted as a good academic professional information for the Thai pharmacologists and physicians. It serves also as a bridge of relationship among the pharmacologic academic institutions, the Thai pharmaceutical manufacturers, importers and distributors. We must accept that pharmacological knowledge and new drug discovery are more and more advanced and developed very fast in this era. Most of them have come from the co-operation of many academic institutes and the pharmaceutical industries. It is also our duty to catch up with the trends of these new discoveries. It is a hard task but we are trying to simplify and digest it so that you can save your valuable time in updating your knowledge. The editorial staffs also accept that we are gaining more knowledge from this mission. This year will remain the same as last year, our goal is attempting to produce 3 issues per year. For this year, in 1999, our dream editorial team is still on duty. Thanks for your trust and recommending letters. Your support and valuable advice are needed. Keep contact with us, and as usual, we're asking you to send us more your research articles and reviews in pharmacological field. We can guarantee that your work that passes our peer review process will be published within 3-6 months. See you again in the next issue delivered in August.

Supatra Srichairat

Editor

บรรณาธิการแถลง

เป็นที่น่ายินดีอย่างยิ่งที่ชาวเภสัชวิทยาสงนิพนธ์ต้นฉบับมาให้เรามากขึ้นตั้งแต่เริ่มปีใหม่นี้ น่าจะเป็นก้าวหนึ่งของความสำเร็จหรือน่าจะเป็นสัญญาณที่ดีว่ามีสมาชิกให้ความสนใจและไว้วางใจในวารสารเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยมากขึ้น ยิ่งกว่านี้คอลัมน์ยาใหม่ยังได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางว่าเป็นแหล่งข้อมูลทางวิชาการที่ดีของชาวเภสัชวิทยาและยังเชื่อมความสัมพันธ์ทางวิชาการระหว่างสถาบันต่าง ๆ ทางเภสัชวิทยาของไทยกับบริษัทผู้ผลิตและจำหน่ายยาในประเทศไทย เราคงต้องยอมรับว่าความรู้ด้านเภสัชวิทยามีการก้าวหน้าและพัฒนาไปอย่างรวดเร็วมากในยุคปัจจุบัน วิทยาการและการค้นพบยาใหม่เกิดขึ้นอยู่ตลอดเวลา ซึ่งส่วนใหญ่มาจากการทำงานร่วมกันของสถาบันการศึกษาและบริษัทผู้ผลิตยา เป็นหน้าที่ของเราเช่นกันที่ต้องคอยติดตามให้ทันต่อแนวโน้มนี้และการค้นพบใหม่ๆ ที่เกิดขึ้น นับเป็นภาระที่หนักเอากการอยู่ แต่เราพยายามทำให้ง่ายขึ้นสำหรับท่าน โดยการช่วยย่อเนื้อหาสาระสำคัญเพื่อช่วยประหยัดเวลาอันมีค่าของท่านในการปรับความรู้ให้ทันสมัยอยู่ตลอดเวลา ทีมบรรณาธิการเองก็ยอมรับว่าได้ความรู้เพิ่มขึ้นอย่างมากจากภาระกิจชิ้นนี้ ในปีนี้ยังคงเป็นเช่นปีที่ผ่านมา เรามีเป้าหมายที่จะผลิตให้ได้ 3 ฉบับต่อปีอีกเช่นเดิม สำหรับปีนี้คือปี 2542 ทีมบรรณาธิการในฝันของพวกเราก็ยังคงทำหน้าที่นี้อยู่ ขอขอบคุณความไว้วางใจของท่านและจดหมายที่ให้คำแนะนำมา เราต้องการกำลังใจและคำแนะนำที่มีประโยชน์จากท่าน โปรดเขียนมาอีกและคงต้องขอร้องท่านอีกเช่นเคยว่ากรุณาสงนิพนธ์ต้นฉบับงานวิจัยของท่านและบทความทบทวนวารสารที่เกี่ยวกับสาขาวิชาเภสัชวิทยามายังเรา เราสามารถรับประกันได้ว่าผลงานทางวิชาการของท่านที่ผ่านการทบทวนโดยผู้ทรงคุณวุฒิแล้ว จะได้รับการตีพิมพ์ภายใน 3-6 เดือนแน่นอน แล้วพบกันฉบับหน้าที่จะออกในเดือนสิงหาคมนี้

สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

บรรณาธิการ

LETTER TO EDITORS

Comment to Letter to Editors Vol 20: No 3, Sep-Dec 1998

เรียน บรรณาธิการ

เรื่องบัญชียาหลัก: หลักการกับความเป็นจริง

อ่านจดหมายถึงบรรณาธิการถึงความหมายของอาจารย์อรณี ตั้งเผ่า ที่เขียนเล่าหลักการและเรื่องราวเกี่ยวกับบัญชียาหลักๆ มาให้สมาชิกอ่านแล้ว ได้รับความรู้เพิ่มขึ้นไม่น้อย ขณะเดียวกันก็ได้รับการกระตุ้นให้เกิดความคิดต่อเนื่อง ซึ่งต้องขออนุญาตบรรณาธิการแสดงความเห็นบ้าง

ก่อนอื่นต้องขอบอกว่าเห็นด้วยอย่างยิ่งกับหลักการและเหตุผลของการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ และบัญชียาหลักของสถานพยาบาล แต่ในความเป็นจริงมีปัญหาเกิดขึ้นดังนี้

1. ปัญหาของบัญชียาเอง

1.1 รายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ฉบับล่าสุดเมื่อปี พ.ศ. 2539 ไม่ทันสมัย ยาบางอย่างไม่มีจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว แต่ยังปรากฏรายการอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เช่น nitrofurantoin ปัจจุบันมีแต่ในรูป combination ไม่มีในรูปยาเดี่ยวแล้ว ยาบางอย่างซึ่งเป็นยาที่ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางแนะนำให้ใช้และระบุไว้ในคู่มือแนวทางการรักษาโรค ก็ไม่มีในรายการของบัญชียาหลักแห่งชาติ เช่นในมาตรฐานการบำบัดรักษาโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ทั้งขององค์การอนามัยโลก (WHO) และของกองกามโรค กรมควบคุมโรคติดต่อ แนะนำให้รักษาโรคหนอง

ในด้วย ceftriaxone IM injection แต่ยานี้ก็ไม่ได้มีในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติ ผู้เขียนจึงเห็นด้วยอย่างยิ่งกับอาจารย์อรณี ที่ควรมีการทบทวนแก้ไขบัญชียาหลักแห่งชาติให้ดีขึ้น แต่การแก้ไขทุกปีอาจเป็นไปได้ยากในทางปฏิบัติ

1.2 สถานพยาบาลแต่ละแห่งยังมีความแตกต่างกันอยู่มากในเรื่องของรายการยา ซึ่งเกิดจากความเห็นที่แตกต่างกันออกไปของกรรมการผู้กำหนดรายการยาในบัญชียาหลักของสถานพยาบาลแต่ละแห่ง และส่วนหนึ่งอาจเกิดจากความรู้ความเข้าใจในหลักการของบัญชียาหลักๆ ที่ไม่เท่าเทียมกัน การที่รายการยาในบัญชียาหลักของสถานพยาบาลแต่ละแห่งไม่เหมือนกัน บางแห่งอนุญาตให้ใช้และเบิกจ่ายยาบางอย่างได้ ในขณะที่อีกแห่งหนึ่งไม่อนุญาตให้ใช้ ทำให้เกิดความเหลื่อมล้ำและความสับสนของผู้ป่วย

2. ปัญหาในส่วนที่เกี่ยวกับแพทย์ผู้สั่งใช้ยา

2.1 ปัญหาการยอมรับบัญชียาหลักๆ แพทย์บางคนไม่เห็นด้วยกับรายการยาของสถานพยาบาล ส่วนหนึ่งมีเหตุผลทางวิชาการ เช่นกรณีข้อจำกัดของการใช้ cimetidine ที่มีอยู่ในบัญชียาหลักๆ ในเรื่องของ drug interactions และ CNS adverse effect เมื่อเทียบกับ ranitidine ที่ไม่มีปัญหาแต่ไม่อยู่ในบัญชียาหลักๆ เป็นต้น กรณีนี้คณะกรรมการควรรวบรวมความคิดเห็นเหล่านี้แล้วนำไปพิจารณา ขณะเดียวกันควรแจ้งให้แพทย์ทราบถึงข้อสรุปที่ได้จากการพิจารณาตัดสิน

ของคณะกรรมการฯ ด้วย มิเช่นนั้นก็จะ เป็น ปัญหาจิตใจของแพทย์กลุ่มนี้ต่อไป

อีกส่วนหนึ่งของแพทย์ที่ไม่เห็นด้วยกับ รายการยาในบัญชียาหลักฯ ไม่ได้เกิดจาก เหตุผลทางวิชาการ แต่เป็นเรื่องของความ พอใจส่วนตัวที่อาจารย์อรณีกล่าวถึง หรือ เป็นความรู้สึกที่เกิดจากประสบการณ์ส่วนตัว มากกว่า กรณีนี้คงต้องแก้ไขที่ทัศนคติของ แพทย์เหล่านี้ให้ยอมรับความจริงที่ว่า การตัดสินใจบนพื้นฐานของหลักฐานข้อมูล (evidence based) เป็นเรื่องที่ถูกต้องและ สำคัญมากกว่าการตัดสินใจบนพื้นฐานของ ความรู้สึกหรือประสบการณ์ส่วนตัว (experience based)

2.2 ปัญหาความเคร่งครัดต่อการสั่งยา ในบัญชียาหลักฯ ยังมีความเหลื่อมล้ำกันอยู่ มาก เนื่องจากผู้บริหารที่กำหนดนโยบายการ ใช้บัญชียาหลักของสถานพยาบาลส่วนใหญ่ มักจะยึดหยุ่นให้แพทย์พิจารณาใช้ยานอก บัญชีฯ โดยสามารถเบิกได้ หากมีเหตุผลสม ควร ซึ่งตามระเบียบของกระทรวงการคลัง เหตุผลที่สมควรนี้ต้องผ่านการพิจารณาถ่วง กรองและอนุมัติจากคณะกรรมการฯ ของ สถานพยาบาลแต่ละแห่งที่ได้รับการแต่งตั้ง แต่ในความเป็นจริง กระบวนการพิจารณา ถ่วงกรองและอนุมัตินี้เป็นกระบวนการที่ ปฏิบัติได้ยากและเสียเวลามากทั้งของแพทย์ และผู้รับบริการ โดยเฉพาะในสถานพยาบาล ใหญ่ๆ ที่มีแพทย์ปฏิบัติงานเป็นจำนวนมาก เช่นในโรงเรียนแพทย์ แพทย์ส่วนใหญ่ใน สถานพยาบาลเหล่านี้จึงได้รับอนุญาตให้สั่ง ยานอกบัญชียาหลักฯ ได้ โดยเพียงแต่ระบุว่า มีความจำเป็น โดยไม่ได้รับการตรวจสอบ อย่างเคร่งครัด จึงเกิดปัญหาความเหลื่อมล้ำ

กันของการสั่งยานอกบัญชียาหลักฯ ของ แพทย์แต่ละคน บางคนใจดีเมื่อผู้ป่วยร้อง ขอก็สั่งให้โดยไม่ตัดทาน บางคนก็เข้มงวดไม่ ยอมสั่งให้เลยโดยเด็ดขาด ขณะที่บางคนก็สั่ง ให้บ้างไม่ให้บ้าง ตามความพอใจของตน กรณีเช่นนี้อาจทำให้ผู้รับบริการบางคนเกิด ความรู้สึกที่ไม่ได้รับความยุติธรรม หรือไม่ พอใจกับการเลือกปฏิบัติของแพทย์ได้

3. ปัญหาของการรวบรวมองค์ความรู้ใหม่ที่ เกี่ยวกัวยา เมื่อมีข้อจำกัดในเรื่องการสั่งใช้ ยา ข้อมูลที่จะได้จากการใช้ยาใหม่ๆ ที่ไม่อยู่ ในบัญชียาหลักฯ ย่อมจะมีน้อยลง โอกาสที่ จะนำข้อมูลเหล่านี้มาใช้วิเคราะห์สังเคราะห์ ให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ก็ย่อมจะน้อยลงตาม ไปด้วย

ที่กล่าวถึงปัญหามากมายหลายข้อนี้ ผู้ เขียนยืนยันอีกครั้งว่าไม่ได้ไม่เห็นด้วยกับ การใช้บัญชียาหลักฯ ผู้เขียนสนับสนุนการใช้ บัญชียาหลักฯ เต็มที่ เพราะอย่างน้อยก็ทำ ให้ผู้เขียนมีข้ออ้างที่จะไม่สั่งยาหลายอย่าง ที่ เห็นว่าไม่มีประโยชน์ ที่ผู้ป่วยบางคนโดย เฉพาะผู้ที่เบิกค่ารักษาพยาบาลได้พยายาม คะยั้นกะยอยให้จ่ายให้เพราะความเชื่อจากผล ของแรงโฆษณาประชาสัมพันธ์ของบริษัทยา โดยไม่ต้องเสียเวลาอธิบายให้ผู้ป่วยเชื่อ หรือ ทำให้คำอธิบายมีน้ำหนักมากขึ้น ซึ่งเดิมมี บ่อยครั้งที่ไม่สามารถเปลี่ยนความเชื่อนั้นๆ ได้ มิหนำซ้ำยังกลับทำให้ผู้ป่วยเกิดความไม่ พอใจขึ้นด้วย

ความจริงเรื่องของบัญชียาหลักฯ คงยังมี ปัญหาอื่นๆ อีกหลายอย่าง ที่ผู้เขียนยังคิดไม่ ออกในตอนนี คิดว่าทางผู้รับผิดชอบน่าจะ ได้ ระดมความคิดเห็นในเรื่องเหล่านี้ให้มากที่สุด แล้วนำไปพิจารณาปรับปรุงแก้ไขบัญชียา

หลักๆ ให้เหมาะสมและเป็นที่ยอมรับมากที่สุดต่อไป

ขอแถมอีกนิดสำหรับเรื่องหลักการในการเลือกยาที่จะบรรจุในบัญชียาหลักๆ ที่อาจารย์อรณี เขียนไว้นั้น ขอเสนอว่านอกเหนือจาก efficacy, safety, cost และ suitability แล้ว อีกปัจจัยหนึ่งที่คิดว่าควรพิจารณาแถมเข้าด้วย คือเรื่องของ ease of

storage ไม่ทราบจะเข้าไปหรือไม่ ฝากไว้ให้คิดด้วยก็แล้วกันครับ

ขอแสดงความนับถืออย่างสูง

ผศ.นพ.สุวัฒน์ วิมลวัฒนาภักดิ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

Comment to letter to editors Vol 20 : No 3, Sep-Dec 1998

เรียน บรรณาธิการ

บัญชียาหลักและระบบราชการ

พญ.อรณี ตั้งเฝ้าได้กล่าวไว้ว่า การจัดทำบัญชียาหลักที่ดีต้องสามารถครอบคลุมโรคที่พบบ่อยในประเทศนั้นๆ และมีจำนวนชนิดของยาที่เหมาะสม ซึ่งแน่นอนว่า คำกล่าวนี้ย่อมเป็นหลักการที่ดีในการจัดทำบัญชียาหลัก แต่สำหรับประเทศไทย ความเหมาะสมอยู่ที่ใด เมื่อมองดูการจัดทำบัญชียาหลักฉบับปี 2539 ซึ่งมีรายการยาทั้งหมด 372 รายการ แต่ฉบับถัดมาและเป็นฉบับล่าสุดคือปี 2542 มีจำนวนยา 932 รายการ นี่แสดงว่าประเทศไทยมีโรคเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมมากมายหรือ หรือว่ามีการค้นพบยาใหม่จำนวนมากภายใน 3 ปี คำตอบเรื่องนี้ก็อยู่ในคำกล่าวของ พญ.อรณีอีกเช่นกัน คำกล่าวนั้นก็คือหลักการเรื่องบัญชียาหลักต้องนำมาประยุกต์ใช้ให้เหมาะสมสำหรับสถานการณ์ของแต่ละประเทศมากที่สุด การเปลี่ยนแปลงรายการยาที่เพิ่มขึ้นนี้จึงเห็นได้ชัดว่าเปลี่ยนไปตามสถานการณ์ของประเทศ

ซึ่งอาจเป็นสถานการณ์ทางเศรษฐกิจมากกว่า สถานการณ์ของความเจ็บไข้ได้ป่วยของประชาชน

แนวคิดเรื่อง essential drugs ได้ถูกผลักดันในระดับองค์การอนามัยโลกมาเป็นระยะเวลายาวนานแล้ว เนื่องจากต้องการให้ทุกประเทศที่มีทรัพยากรจำกัด สามารถจัดหายาจำเป็นที่มีคุณภาพ ราคาเหมาะสม กระจายไปสำหรับการบริการรักษาประชาชนอย่างทั่วถึง แนวคิดนี้มีความสำคัญต่อการใช้ยาในโรงพยาบาลและเป็นประโยชน์ต่อการรักษาผู้ป่วยเป็นอย่างมาก ยาที่อยู่ในบัญชียาหลักควรครอบคลุมโรคที่พบเป็นส่วนใหญ่ในสถานพยาบาลนั้น มีราคาที่เหมาะสม และมีการจัดหาได้อย่างเพียงพอ บัญชียาหลักจึงควรปรับให้เข้ากับสถานการณ์และลักษณะการรักษาพยาบาลของแต่ละแห่งอยู่เสมอ อย่างไรก็ตาม ในการรักษาพยาบาลนั้น จะพบว่าโรงพยาบาลแต่ละระดับมีบทบาทในการรักษาโรคที่แตกต่างกันมาก ดังนั้นคำถามหนึ่งที่สำคัญก็คือ จะทำบัญชียาหลัก สำหรับสถานพยาบาลใน

ระดับใด เป็นไปไม่ได้ว่าบัญชียาหลักในโรงพยาบาลชุมชนจะเป็นบัญชีที่เหมาะสมกับโรงพยาบาลที่ให้การรักษาระดับ tertiary care

เมื่อประเทศไทยนำแนวคิดบัญชียาหลักมาใช้ ก็ได้นำมาผูกติดกับการบริหารในระบบราชการอย่างเต็มที่ เป็นระบบราชการที่มีการกำหนดสิ่งต่างๆ จากการรวมศูนย์อำนาจไว้ที่ส่วนกลาง เป็นระบบราชการที่ขาดความทันสมัย ไม่ทันต่อสถานการณ์ที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็ว เป็นระบบราชการที่ตั้งกฎเกณฑ์ต่างๆ เพื่อป้องกันการคอร์รัปชัน (แต่ก็ยังแก้ปัญหาการคอร์รัปชันที่มีสูงมากไม่ได้) กระทรวงสาธารณสุขซึ่งดูแลรับผิดชอบในเรื่องนี้ ได้ผลักดันการใช้บัญชียาหลักมาเป็นลำดับ ซึ่งในระยะแรกเป็นบัญชียาของกระทรวงสาธารณสุข จนกระทั่งในระยะหลังได้เปลี่ยนเป็นบัญชียาหลักแห่งชาติในลำดับต่อมา

สิ่งที่ประเทศไทยได้มาจึงเป็นบัญชียาหลักแห่งชาติจำนวน 1 ฉบับซึ่งบังคับใช้เพื่อกำหนดแนวทางการรักษาพยาบาลของประชาชนทั่วประเทศ แทนที่จะได้มีการผลักดันแนวคิดเรื่องบัญชียาหลักให้ทั่วถึง (ซึ่งแน่นอนว่าจะต้องใช้ความพยายามอย่างสูง อันหาได้ยากในระบบราชการ) และนำบัญชียาหลักนั้นไปปรับใช้ให้เหมาะสมกับสถานพยาบาลในระดับต่างๆ การบังคับใช้บัญชียาหลักดำเนินการโดยกำหนดให้โรงพยาบาลต้องใช้งบประมาณแผ่นดินส่วนใหญ่ในการจัดซื้อยาตามบัญชียาหลักนี้ ซึ่งตามบัญชียาหลักปี 2539 มียาจำนวน 372 รายการ

ในการจัดซื้อยังได้กำหนดให้จัดซื้อผ่านองค์การเภสัชกรรม ซึ่งก่อให้เกิดปัญหาตามมาในอีกหลายๆ ด้าน การกำหนดเช่นนี้ทำให้โรงพยาบาลต่างๆ หลีกเลียงไปใช้งบอื่นๆ ในการจัดซื้อยานอกบัญชียาหลักแทน โดยมิได้เห็นความสำคัญของบัญชียาหลักแต่อย่างใด แนวความคิดที่แท้จริงในเรื่องบัญชียาหลักจึงไม่ได้พัฒนาขึ้นในจิตใจของผู้ให้บริการทางสาธารณสุขส่วนใหญ่อย่างแท้จริง

การปรับปรุงบัญชียาหลักในแต่ละครั้งก็เป็นไปอย่างล่าช้า เนื่องจากกระทรวงสาธารณสุขขาดนักวิชาการที่มีความรู้ความสามารถในการติดตามสถานการณ์การใช้ยาอย่างต่อเนื่อง งานส่วนใหญ่ต้องอาศัยคณะกรรมการจากภายนอกซึ่งทำงานแบบเฉพาะกิจ ความไม่ทันต่อสถานการณ์ที่เป็นจริงได้สะท้อนให้เห็นอีกครั้งหนึ่งเมื่อมีปัญหาความดกดำทางเศรษฐกิจของประเทศ ความพยายามในการลดค่ารักษาพยาบาลโดยเฉพาะในส่วนข้าราชการถูกแปรรูปมาเป็นการเบิกค่าใช้จ่ายด้านยาได้เฉพาะที่อยู่ในบัญชียาหลัก ซึ่งก่อให้เกิดการประท้วงจากข้าราชการ เพราะยาจำนวนมากที่ใช้รักษาผู้ป่วยล้วนแต่ไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลัก การนำแนวคิดเรื่องบัญชียาหลักมาผูกติดกับการเบิกค่ารักษาพยาบาลจึงเป็นลักษณะการบริหารงานที่มั่งง่าย ไม่คำนึงถึงความเป็นจริงในการดูแลรักษาผู้ป่วย

คำสั่งที่ให้เบิกค่ารักษาพยาบาลเฉพาะยาในบัญชียาหลักจึงต้องถูกยกเลิกไปและเปลี่ยนแปลงให้แต่ละโรงพยาบาลทำบัญชีรายการยาเพื่อใช้เบิกขึ้นใหม่เพื่อรอการจัดทำบัญชียาหลักฉบับใหม่ ล่าสุดบัญชียาหลักแห่งชาติฉบับใหม่ พ.ศ. 2542 ได้ปรากฏขึ้น โดยมีอารัมภบทว่า “การที่โรงพยาบาลต่างๆ จัดทำ

บัญชีรายการยาที่เบิกจ่ายได้ในกรณีนี้ไว้แตกต่างกัน ทำให้เกิดความเหลื่อมล้ำและไม่เป็นธรรมแก่ข้าราชการที่เข้ารับการรักษาพยาบาล คณะกรรมการแห่งชาติด้านยาจึงเห็นสมควรให้มีการปรับปรุงแก้ไขบัญชียาหลักแห่งชาติ...”

บัญชียาหลักแห่งชาติฉบับใหม่ใช้บังคับตั้งแต่วันที่ 29 มกราคม 2542 เป็นต้นไป โดยมีรายการยาทั้งสิ้นจำนวน 932 รายการ บัญชียาหลักฉบับล่าสุดได้เพิ่มรายการยาจากบัญชียาหลักปี 2539 อีกจำนวนมาก โดยมีจุดมุ่งหมายว่าน่าจะครอบคลุมการรักษาพยาบาลได้มากขึ้น โดยเฉพาะส่วนของข้าราชการที่จะต้องมีการเบิกจ่ายเฉพาะตามบัญชียาหลัก แต่ทั้งหมดนี้ล้วนแต่สะท้อนให้เห็นถึงแนวคิดที่สับสนของการนำบัญชียาหลักมาผูกติดกับการเบิกค่ารักษาพยาบาล โดยไม่กำหนดเงื่อนไขต่าง ๆ ที่ยืดหยุ่นและเหมาะสมเพียงพอ

ปัญหาที่จะตามมาเช่น บัญชียาหลักฉบับใหม่อาจมียาหลายรายการที่เกินความจำเป็นในระดับโรงพยาบาลชุมชน ในขณะที่รายการยาคงไม่เพียงพอสำหรับการรักษาแบบ tertiary care ในโรงเรียน

แพทย์หลายแห่ง เมื่อเป็นเช่นนี้ ก็แสดงว่าข้าราชการที่ไม่มีเงินสะสมเพียงพอ เมื่อเจ็บป่วยคงไม่สามารถเข้ารับการรักษาแบบ tertiary care ที่ต้องใช้ยาอีกมากมายซึ่งไม่ปรากฏในบัญชียาหลักได้ เฉพาะข้าราชการที่มีฐานะดีหรือได้โงกกินมาแล้ว จึงไม่ต้องห่วงในเรื่องนี้

แม้ว่าทางเลือกในการลดค่าใช้จ่ายด้านสาธารณสุขมีอยู่มาก แต่ผู้บริหารของประเทศกลับนำมาผูกติดกับหลักการในการจัดทำบัญชียาหลักโดยไร้ซึ่งแนวปฏิบัติที่เหมาะสม การเลือกยาในบัญชียาหลักนั้น ในปัจจุบันข้อพิจารณาอันหนึ่งที่สำคัญยิ่งจึงกลายเป็นการเบิกค่ารักษาพยาบาลของข้าราชการไปแล้ว แทนที่จะดูความเหมาะสมในระดับการรักษาพยาบาลของโรงพยาบาลในระดับต่าง ๆ เรื่องนี้ก็เป็นเช่นเดียวกับหลักการที่ดีอื่นๆ ซึ่งผู้บริหารของประเทศไทยได้นำมาอย่างจนไม่เหลือหลักที่ดีอีกต่อไป

ผศ.นพ. วิทยา ตันสุวรรณนนท์
ภาควิชาเภสัชวิทยา
คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

การจัดแบ่งกลุ่มของยาระงับปวดลดไข้และต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ตามทฤษฎี COX-2 (The new classification of non-steroidal antiinflammatory drugs as COX-2 concepts)

เรียน บรรณาธิการ

เป็นที่ทราบกันดีว่ายาระงับปวดลดไข้และต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

(non-steroidal antiinflammatory drugs; NSAIDs) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) ซึ่งมีหน้าที่สร้างสาร prostaglandins (PGs) ที่มีผลต่อ

พยาธิสรีรวิทยาและพยาธิสภาพของร่างกายมากมาย เช่น ทำหน้าที่ป้องกันการทำลายเยื่อบุผนังของกระเพาะอาหาร (cytoprotection of stomach) ควบคุมการทำงานของเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal blood flow regulation) ยับยั้งหรือกระตุ้นการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด (stimulation or inhibition of platelet aggregation) และเกี่ยวข้องกับขบวนการของการอักเสบ (inflammatory process) การเจริญเติบโตของเซลล์หรือเนื้อเยื่อ (cell or tissue proliferation) ขบวนการคลอด (labour process) และการตกไข่ (ovulation) เป็นต้น ดังนั้นการใช้ NSAIDs เพื่อผลในการรักษาย่อมทำให้เกิดผลข้างเคียงจากยาตามมา ที่สำคัญคือ การเกิดแผลในกระเพาะอาหาร อย่างไรก็ตามปัจจุบันพบว่าเอนไซม์ COX ซึ่งทำหน้าที่สร้าง PGs นั้นมีอยู่อย่างน้อย 2 ชนิด คือ

1. *Constitutive isoform (COX-1)* พบในภาวะปกติของร่างกาย เกี่ยวข้องกับสรีรวิทยาใน cell-cell signalling และ tissue homeostasis เช่น cytoprotection of stomach และ renal blood flow regulation ตามที่กล่าวมาแล้ว

2. *Inducible isoform (COX-2)* ไม่พบหรือพบน้อยมากในภาวะปกติของร่างกาย แต่จะพบในภาวะผิดปกติของร่างกาย โดยถูกกระตุ้นการสร้างจากสารที่เกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพของร่างกาย เช่น การอักเสบ การติดเชื้อ เนื้องอก เป็นต้น

นอกจากนี้ยังพบว่า NSAIDs มีฤทธิ์ยับยั้ง isoform ของ COX ที่แตกต่างกัน เชื่อว่าการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม

NSAIDs ในการรักษาเช่นการอักเสบ เป็นผลมาจากการยับยั้ง COX-2 ในขณะที่ผลข้างเคียงจากการรักษา โดยเฉพาะ gastrointestinal bleeding และ renal toxicity เป็นผลมาจากการยับยั้ง COX-1 ในปัจจุบันได้มีการพัฒนา NSAIDs ชนิดใหม่ๆ ซึ่งมีฤทธิ์จำเพาะในการยับยั้งเฉพาะ COX-2 เพื่อลดฤทธิ์ข้างเคียงของยา NSAIDs ดังกล่าวกำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนา โดยบางชนิดได้มีการวางจำหน่ายหรือเตรียมที่จะจำหน่ายในประเทศไทยแล้ว ได้แก่ meloxicam, nimesulide, celecoxib (SC 58635), Rofecoxib (DFU) โดยยาดังกล่าวถูกเรียกชื่อไว้หลายอย่างเช่น COX-2 inhibitor, selective COX-2 inhibitor และ specific COX-2 inhibitor ซึ่งแพทย์ เภสัชกร หรือผู้ที่เกี่ยวข้องหลายท่านยังคงสับสนเกี่ยวกับการเรียกชื่อดังกล่าว ดังนั้นผู้เขียนในฐานะที่ทำงานวิจัยเกี่ยวข้องกับเอนไซม์นี้โดยตรงขอแสดงความคิดเห็นเกี่ยวกับการจัดแบ่งกลุ่มของ NSAIDs แบบใหม่ตามทฤษฎี COX-2 ซึ่งผู้เขียนได้รวบรวมจากการประชุมและการแสดงความคิดเห็นในงานการประชุมนานาชาติหลายแห่งเช่น IUPHAR, World Congress on Inflammation, World Congress on Rheumatology, World Congress on Pain และการประชุมเรื่อง Selective COX-2 Inhibitors ซึ่งจัดขึ้นที่จังหวัดภูเก็ต เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2539 โดยการ จัดแบ่งกลุ่มของ NSAIDs แบบใหม่ตามทฤษฎี COX-2 สามารถแบ่งได้เป็น 3 กลุ่มใหญ่ดังนี้

1. *Classical NSAIDs* ได้แก่ NSAIDs ที่มีใช้กันอยู่ในปัจจุบัน โดยมี IC_{50} ratio ของ COX-2/COX-1 มากกว่า 1 เช่น aspirin, indomethacin, ibuprofen, naproxen,

ketoprofen, tiaprofenic acid, diclofenac, sulindac, meclofenamate, piroxicam, tenoxicam, azapropazone, phenylbutazone, nabumetone

2. *Preferential COX-2 inhibitors* (selective COX-2 inhibitor) ได้แก่ NSAIDs ที่มี IC_{50} ratio ของ COX-2/COX-1 ระหว่าง 0.0001 ถึง 1 หรือแตกต่างกันระหว่าง 1 ถึง 1000 เท่า แต่ยังมี therapeutic plasma concentration ที่มีผลยับยั้ง COX-1 ด้วย เช่น meloxicam, nimesulide

3. *Highly specific COX-2 inhibitors* (COX-2 inhibitor, specific COX-2 inhibitors) ได้แก่ NSAIDs ที่มี IC_{50} ratio ของ COX-2/COX-1 น้อยกว่า หรือเท่ากับ 0.01 หรือแตกต่างกันมากกว่า 100 เท่า และมี therapeutic plasma concentration ที่ไม่มีผลยับยั้ง COX-1 เช่น celecoxib (SC 58635), rofecoxib (DFU)

จะเห็นได้ว่าตามทฤษฎีแล้ว NSAIDs ในกลุ่ม highly specific COX-2

inhibitors น่าจะเป็นยาในความหวังของผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มนี้โดยมีผลข้างเคียงน้อยที่สุด ในปัจจุบันยาในกลุ่มนี้ยังอยู่ใน phase III ของการวิจัยทางคลินิก และผลที่ได้จัดอยู่ในเกณฑ์ที่น่าพอใจโดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม osteoarthritis (OA) และ rheumatoid arthritis (RA) ซึ่งคงต้องรอดูตามผลของการรักษาในระยะยาว นอกจากนี้เกี่ยวกับบทบาทและหน้าที่ของเอนไซม์ COX-2 ในแง่อื่น ที่สำคัญคือโรคสมองเสื่อม โรคหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ความดันเลือดสูงในหญิงมีครรภ์ (preeclampsia) และมะเร็งโดยเฉพาะมะเร็งของทางเดินอาหาร ปอด เต้านม ผิวหนัง และสมอง ก็เป็นอีกแง่มุมหนึ่งที่ต้องติดตามในแง่ของการนำยาในกลุ่ม COX-2 inhibitors มาใช้

ประวิทย์ อัครเสริณนท์

ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

THE PROTECTIVE EFFECTS OF VITAMIN E ON ISCHEMIC NEURONAL DAMAGE IN RATS

Kanokwan Tilokskulchai*, Jantana Shuprisha**, Rachawan Limviwatkul**, Suparp Nualplub** and Ratana Ninturk*

**Department of Physiology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, THAILAND **Department of Physiology, Faculty of Science, Prince of Songkla University, Songkla, THAILAND*

ABSTRACT

Antioxidant vitamins (i.e. vitamin E and vitamin C) in large dosages are increasingly common self-prescribed drugs. This increase in vitamin use has, perhaps, been promoted by the claim that vitamin may provide protection from ischemic brain damage or prevent age-associated diseases induced by free radicals and lipid peroxidation. Apart from such legitimate uses of mega-dosages of vitamins, at present there is no conclusive evidence to support the recommendation of such use. Therefore, the purpose of the present study is to investigate the efficacy of short-term and long-term vitamin E supplements in protecting brain damage from transient global cerebral ischemia in Sprague-Dawley rats. The present study was designed to examine vitamin E's effect on histological outcome 7 days after transient global cerebral ischemia in the treated and untreated animals. Global cerebral ischemia was induced by 30 minutes bilateral occlusion of common carotid arteries with lowering mean arterial blood pressure to 60-80 mmHg before occlusion. For the short-term study, animals were divided into two groups. Group 1 was subjected to cerebral ischemia with no medication and group 2 was fed daily with vitamin E (30 mg/kg) from 2 weeks before to one week after ischemic insult. For the long-term study, global cerebral ischemia was induced in group 1 at the age of 15-19 months with no medication. Group 2 was fed daily with vitamin E (30 mg/kg) for 12-15 months before ischemic insult beginning from the age of 3 months. The result demonstrated that the mean percentage of cell death in the 2 weeks supplement group (17.8 ± 0.8) was significantly less than that of the untreated group (28.0 ± 0.8) ($P < 0.05$). However, the cell death in the long-term (12-15 months) vitamin E supplement group was not significantly different from the untreated group. The present study, therefore, revealed that short-term vitamin E supplement provided partial protective effect from acute ischemic brain damage. In contrast, our results also showed that long-term vitamin E supplement could not influence the outcome damage induced by transient ischemic attack. Therefore, vitamin E supplement should not be recommended in healthy elderly population. It should be reserved for individuals with documented deficiency or who are at risk only.

Key words : antioxidant, vitamin E, ischemic brain damage

INTRODUCTION

Free radicals and lipid peroxidation have been suggested as important causative agents of several human diseases including ischemic cell death and age-related degenerative disease¹⁻⁴. Free radicals are normally produced during mitochondrial respiration, autooxidation of a variety of biological molecules and chemicals. Since free radicals are highly reactive, a series of cellular defense mechanisms have been evolved to prevent uncontrolled radical reactions. However, under pathologic condition or oxidative stress such as ischemia/ reperfusion, larger amount of oxygen free radicals are formed than normal which can overwhelm the defense of the cell. The excess free radicals may induce lipid peroxidation, causing neuronal damage resulting in delayed neuronal death at selective vulnerable areas of the brain⁵. Furthermore, brain tissue is particularly susceptible to free radical attack due to its high metabolic rate and high concentration of polyunsaturated fatty acids which are highly susceptible to oxidation. Therefore, toxic free radicals may be one of the major potential causes of age-related destruction of neuronal tissue⁶. Evidences suggest that vitamin E which is well accepted as the most effective natural lipid-soluble antioxidant or free radical scavenger, could theoretically be helpful where oxidation and free radical formation are the initiating events in disease and aging processes⁷⁻⁸. Therefore, elderly subjects who are more susceptible to oxidative stress, may gain benefit from the antioxidant protection provided by vitamin E. Vitamin E supplement in large dose is increasingly common in elderly population in an attempt to halt the normal aging process or prevent and cure diseases. Despite it has been realized that antioxidant will not delay aging in healthy elderly people, vitamin E supplement may be given to prevent some diseases such as acute ischemic attack⁸.

The present study, therefore, is based on an attempt to investigate two problems. First is to assess whether short-term supplement of vitamin E in young adult rats can provide protection against brain damage from abrupt increase in free radicals by acute cerebral ischemia. Second is to observe whether long-term supplement of vitamin E in rats from the age of 3 months until 15-19 months can protect brain from damage induced by acute ischemic attack or not.

MATERIALS AND METHODS

Experimental model

Forty Sprague-Dawley rats of both sexes were used in the present study. The animals were divided into two groups to study the effects of short-term and long-term vitamin E supplements on protection the brain damage from transient global cerebral ischemia. Global cerebral ischemia was induced by bilateral occlusion of common carotid arteries for a period of 30 minutes in anesthetized animals (Nembutal 40-45 mg/kg). Anaesthesia was maintained throughout the experiment by intravenous injection of supplementary dose of nembutal (usually about 4-5 mg/kg/hr). Occlusion of the arteries was obtained by gently tightening polyethylene (PE) loops around the common carotid arteries. Collateral blood supply to the brain was prevented by lowering systolic blood pressure to less than 100 mmHg before induction of ischemia. After 30 minutes of arterial occlusion, the polyethylene loops were loosened to allow recirculation of blood to the brain. Animals were then allowed to recover from anesthesia and returned to their cages.

Experimental procedure

Short-term supplement of vitamin E

Thirty male rats, weighing from 200-250 gm, were used. Animals were randomly divided into two groups. Group 1 included 15 rats for control. Global cerebral ischemia was induced in this group of animals without vitamin E supplement. Group 2, included 18 rats for experiment, was fed with vitamin E daily (30 mg/kg) from 2 weeks before to one week after ischemic insult.

Long-term supplement of vitamin E

Ten female rats were raised for 12-16 months, from the age of 3 months. Animals were randomly divided into two groups. Group 1 included 5 rats control. Global cerebral ischemia was induced in this group at the age of 15-19 months without vitamin E supplement. Group 2, treated group, included 5 rats, was fed daily with vitamin E (30 mg/kg) for 12-16 months before ischemic insult beginning from the age of 3 months.

Histological evaluation

One week after ischemic insult, rats were reanesthetized and sacrificed. The rat's brain was prewashed with 50 ml saline and fixed by transcardial perfusion with 250 ml of 10% formalin in 0.1 M phosphate buffer (pH

7.4). The brain was removed and postfixed in the same perfusate at 4°C for one week. Following fixation, the brain was cut coronally into 6 pieces of 2-3 mm thickness and embedded in paraffin by using automatic tissue processor. Coronal sections of the forebrain were cut into 6 μ m thicknesses and stained with hematoxylin and eosin (H and E). The paraffin sections were examined under light microscope. All microscopic sections were analyzed by one observer who was blinded to the experimental conditions. Estimation of the extent of neuronal damage in each brain was assessed by counting total number of both normal cells and ischemic damaged cells in the specified regions of the frontal and parietal areas. Four randomized microscopic fields in the frontal region (two fields from left side and two fields from right side) and eight randomized fields in the parietal region (four fields from left side and four fields from right side) were chosen (Figure 1). Total number of normal cells and ischemic damaged cells in each fields were noted. The extent of ischemic damage in both areas of each animal was expressed as percentage of ischemic cell death, i.e. Percentage of dead cells in the fronto-parietal area of one animal = (Sum of total number of dead cells from 12 fields in the fronto-parietal region / Sum of total number of both normal and dead cells in the same region) x 100

Analysis of results

All data are reported as mean and standard error of the mean. Differences between groups were analysed by using unpaired t-test. P value of <0.05 was considered as statistically significant difference.

RESULTS

Physiological conditions of all animals which survived after the surgery were in good health. No obvious motor deficit or any reduction in degree of alertness was observed in each group of animals studied. Global cerebral ischemia was induced by bilateral common carotid occlusion with lowering mean arterial blood pressure to 70-74 mmHg. Microscopic examination of neuronal damage revealed that cell death was found mostly in the frontal and parietal cortex with lesser extents observed in the regions of hippocampus, striatum, thalamus and occipital cortex. Hence, the frontal-parietal area was

chosen to estimate the degree of neuronal damage in each group.

Effects of short-term supplement of vitamin E

Estimation of the amount of ischemic damage expressed as percentage of number of dead cells in the fronto-parietal area of each animal was summarized in Table 1. In the treated animals, vitamin E was administered orally (30 mg/kg) everyday from two weeks before to one week after ischemic episode. The result demonstrated that mean percentage of cell death in vitamin E treated group (17.8 ± 0.8) was significantly less than the untreated group (28.0 ± 0.8) ($P < 0.05$). The present result revealed that vitamin E supplement could provide partial protection against brain damage from oxidative stress induced by global cerebral ischemia.

Effect of long-term supplement of vitamin E

The percentages of cell death in each animal of the untreated group and the treated group were shown in Table 2. Long-term vitamin E supplement slightly attenuated the brain damage resulting from transient cerebral ischemia. However, the reduction in brain damage did not reach statistically significant level. It is interesting to note that the mean cell death of the young untreated group (28.57 ± 1.3) was significantly lower than that of the old-untreated group (33.67 ± 3.02). The present result, therefore, revealed that long-term supplement of vitamin E failed to protect the brain from acute ischemic damage.

DISCUSSION

The present results demonstrated partial protective effect of short-term vitamin E supplement against neuronal damage resulting from transient forebrain ischemia in young rats. In contrast, our study showed that long-term supplement of vitamin E failed to protect the brain against damage from transient cerebral ischemia.

The present evidence of partial protective effect of short-term vitamin E supplement in young animals is agreed with several other studies. Fujimoto demonstrated that vitamin E given intravenously helped in the recovery of brain electrical activity 3 hours after recirculation⁹. In addition, Yamamoto showed that intravenous injection of alpha-tocopherol prior to ligation of carotid arteries significantly suppressed the rises in lipid peroxides both in the brain and serum,

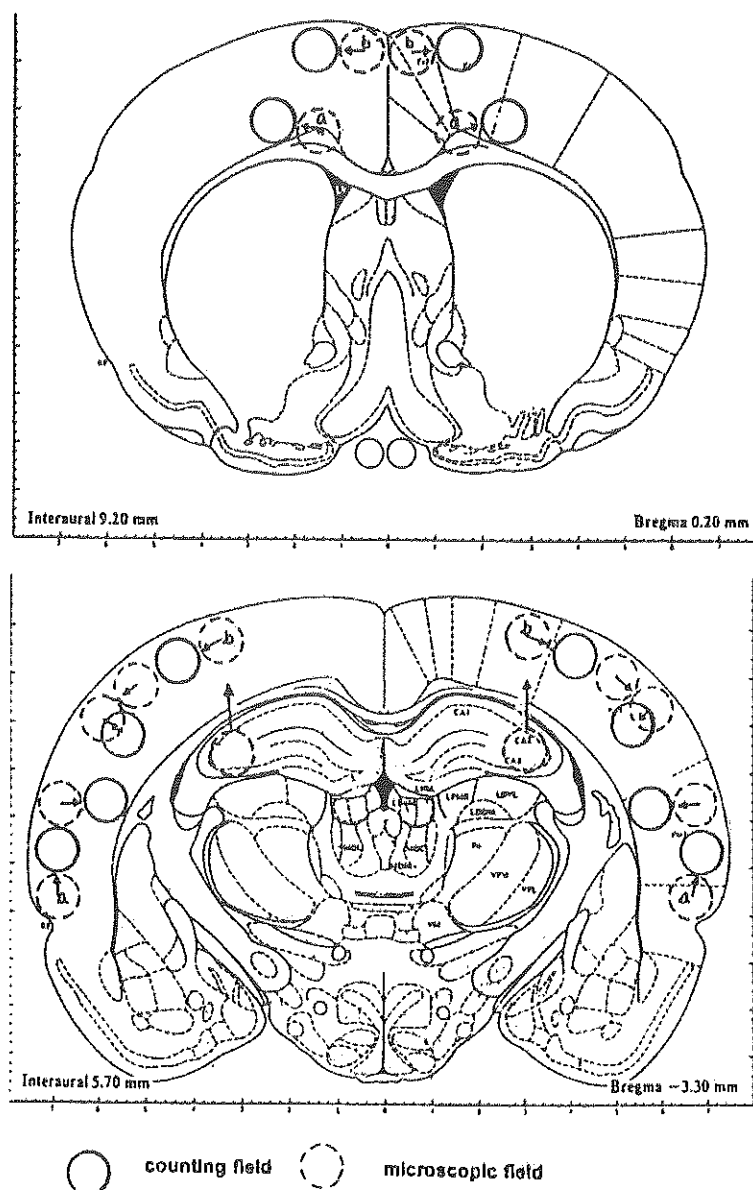


Figure 1 Semidiagrammatic drawing of coronal section demonstrating the location of counting fields used in the frontal region (upper) and parietal region (lower). In order to place the counting field in a systematic randomized manner and confined only in the frontal and parietal areas, the microscopic fields were always started from fields a and b, and then moved further to the boundary between areas (as indicated by arrows). The counting fields chosen (as indicated by solid circle) were started from the one next to 'a' and 'b' and then omitted the next one and chose the further one, respectively.

Table 1 Percentage of cell death in the fronto-parietal area of the short-term vitamin E supplement group. All data are expressed as percentage of ischemic damage cells of individual animal, mean percentage and standard error of the mean of each group. Differences between groups are identified by using unpaired t-test and the level of significance of the difference is * $P < 0.05$.

No.	Group1	Group 2
1	23.3	12.7
2	23.8	14.0
3	25.6	14.3
4	25.6	14.9
5	25.7	15.7
6	25.8	16.2
7	27.9	17.7
8	28.0	17.8
9	28.5	18.3
10	28.5	18.9
11	28.9	19.9
12	30.4	20.9
13	32.3	21.1
14	32.8	21.4
15	34.0	24.0
Mean	28.0	17.8*
SD	3.2	3.2
SEM	0.8	0.8

Table 2 Percentage of cell death in the fronto-parietal area of the long-term vitamin E supplement group. All data are expressed as percentage of dead cells of individual animal, mean percentage and standard error of the mean of each group. Differences between groups are identified by using unpaired t-test and the level of significance of the difference is * $P < 0.05$.

No.	Group1	Group 2
1	45.85	39.41
2	44.91	39.80
3	36.37	27.65
4	37.55	36.17
5	39.71	25.33
Mean	40.88	33.67
SD	4.29	6.75
SEM	1.92	3.02

improved the severely expressed neurological signs, and promoted resynthesis of ATP after reperfusion for 3 hours⁴. In addition, α -tocopherol administered immediately after ischemia prevented ischemia-induced neuronal death evaluated after 7 days of survival¹⁰. Large dose of vitamin E supplement led to significant reduction of the infarct volume by 81% after 24 hours of right middle cerebral artery occlusion for two hours¹¹. Long-term (13-16 weeks) vitamin E supplement significantly reduced ($P=0.037$) the infarct volume measured after 48 hours of survival in rats with permanent left middle cerebral artery occlusion¹². However, recent evidence showed that short-term Supplement of α -tocopherol failed to reduce posttraumatic vasogenic brain edema¹³. Inconsistencies of the outcomes of treatment in different studies may be influenced by the ineffectiveness or inappropriateness of the method of drug evaluation and survival time after the insult. In these studies, the positive results were assessed by observing the recovery of brain electrical activity after reperfusion, measuring the infarct volume after 48 hours of survival, or measuring the oxidative products after reperfusion. In fact these indexes of experimental endpoint may not be sufficient to be used as measures of antiischemic efficacy. It is now accepted that neuropathologic evaluation performed with greater than 4 days survival is regarded as the gold standard for assessing cerebroprotection. Therefore, the present study may provide a

more concrete evidence supporting the partial protective effect of vitamin E against acute ischemic brain damage.

Large-dosage antioxidant vitamin supplement is the most common self-prescribed vitamin in the elderly population. Their use and misuse are often unregulated with no concern on potential toxicity. This increase in vitamin use has, perhaps, been promoted by the belief that aging process is mediated, in part, by the production and accumulation of free radicals. Free radicals have the potential to affect protein structure and activity, alter gene expression and affect lipid metabolism⁸. Therefore, vitamin supplement may slow down the biomolecular damage associated with aging process and prevent diseases associated with aging. The present findings demonstrated more neuronal damages in older animals than in younger animals after acute ischemic attack. Furthermore, long-term vitamin E supplement could not prevent the old animals from acute ischemic brain damage. Hence, the present study agrees with several other studies demonstrating that long-term vitamin E supplement neither delay aging in healthy elderly people, nor influence the outcome damage resulting from transient ischemic attack. Therefore, vitamin E supplement should not be recommended in healthy elderly population. It should be reserved for individuals with documented deficiency or who are at risk only.

REFERENCES

1. Florence T. The role of free radicals in disease. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995; 23: 3-7.
2. Kirsch J, Helfaer M, Lange D, Traystman R. Evidence for free radical mechanisms of brain injury resulting from ischemia/reperfusion-induced events. *J Neurotrauma* 1992; 9 Suppl 1: S157-163.
3. Siesjo B. Cell damage in the brain: A speculative synthesis. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1981; 1: 155-185.
4. Yamamoto M, Shima T, Uozumi T, et al. A possible role of lipid peroxidation in cellular damages caused by cerebral ischemia and the protective effect of α -tocopherol administration. *Stroke* 1983; 14: 977-982.
5. Floyd R. Role of oxygen free radicals in carcinogenesis and brain ischemia. *FASEB J* 1990; 4: 2587-2597.
6. Chanarat N. Role of lipid peroxidation and antioxidants in aging process and thalassemia. *Kitasato Arch Exp Med* 1992; 65: 245-249.
7. Sies H, Stahl W, Sundquist A. Antioxidant functions of vitamins: Vitamins E and C, β -carotene, and other carotenoids. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 669: 7-20.
8. Thurman J, Mooradian A. Vitamin supplementation therapy in the elderly. *Drug Aging* 1997; 11: 433-449.
9. Fujimoto S, Mizoi K, Yoshimoto T, Suzuki J. The protective effect of vitamin E on cerebral ischemia. *Surg Neurol* 1984; 22: 449-454.

10. Hara H, Kato H, Kogure K. Protective effect of α -tocopherol on ischemic neuronal damage in the gerbil hippocampus. *Brain Res* 1990; 510: 2: 335-338.
11. Stohrer M, Eichinger A, Schlachter M, Stangassinger M. Protective effect of vitamin E in a rat model of focal cerebral ischemia. *Z Naturforsch* 1998; 53: 273-278.
12. Van der Worp H, Bar P, Kappelle L, de Wildt D. Dietary vitamin E levels affect outcome of permanent focal cerebral ischemia in rats. *Stroke* 1998; 29: 1002-1005.
13. Stoffel M, Berger S, Staub F, Eriskat J, et al. The effect of dietary alpha-tocopherol on the experimental vasogenic brain edema. *J Neurotrauma* 1997; 14: 339-348.

COMPARATIVE STUDIES OF THE BIOEQUIVALENCE OF A GENERIC (TENOLOL®) AND THE INNOVATOR ATENOLOL IN HEALTHY THAI VOLUNTEERS

Maleeya Manorot, Noppamas Rojanasatien, Supanimit Teekachunhatean, Chaichan Sangdee.

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

ABSTRACT

Bioequivalence of 50 mg and 100 mg of the generic atenolol tablets (Tenolol®, Siam Pharmaceutical) were compared to the innovative product (Tenormin®, Zeneca Limited). Each preparation was administered to twelve healthy Thai volunteers according to a randomized balance two-way crossover design with one week washout period. After drug administration, serial blood samples were collected over a period of 24 hr and 30 hr for 50 mg and 100 mg atenolol preparations, respectively. Atenolol plasma concentrations were measured using HPLC technique with fluorometric detection. Pharmacokinetic parameters were analyzed by noncompartmental pharmacokinetic method using TOPFIT. The means and parametric 90% confidence intervals of the ratio (Tenolol®/Tenormin®) of C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ were 1.17 (1.00-1.34) and 1.08 (0.96-1.19), as well as 0.94 (0.77-1.12) and 0.98 (0.84-1.14) for 50 mg and 100 mg doses, respectively. These values complied with the acceptable bioequivalence ranges of 0.7-1.43 and 0.8-1.25 for the ratios (Test/Reference) of C_{max} and $AUC_{0-\infty}$, respectively. The mean differences of T_{max} (Tenolol®-Tenormin®) were -0.33 and -0.06 hr for 50 mg and 100 mg, respectively. These values were well within the stipulated bioequivalence ranges of T_{max} differences ($\pm 20\%$ of the T_{max} of the reference formulation) of ± 0.58 hr and ± 0.78 hr for 50 mg and 100 mg preparations, respectively. Based on the result of this study, 50 mg and 100 mg of Tenolol® were bioequivalent to the innovator (Tenormin®) with respect to the extent and rate of absorption.

Key words : atenolol, bioequivalence

INTRODUCTION

The generic pharmaceutical industry in Thailand has expanded enormously during the last 10-20 years. The growth has been driven by a number of factors, in particular the need to contain public spending on health care, including drug products. The protection of consumers demands that a generic drug product that is intended as a substitute for, or to be interchangeable with, the drug product of the pioneer or innovator pharmaceutical company, must be 'equivalent'.^{1,2} Substitution of a generic drug product for an innovative drug product requires that the products must not only be pharmaceutically equivalent, but also bioequivalent. In general, for a generic product to be regarded as bioequivalent with the innovative product, any difference in the rate and extent of absorption of the active moiety to systemic circulation and thus the site of drug action must be judged clinically insignificant. The fundamental reason for performing bioequivalence testing is to ensure, as far as possible, the quality of generic drug products. In particular, such testing is intended to establish that there are not likely to be any differences in safety and efficacy between a generic and an innovative drug product; i.e., the products are therapeutically equivalent. Thus, in essence, bioequivalence is considered a surrogate of therapeutic equivalence.^{1,2}

Atenolol is a β -blocker widely used for the treatment of hypertension, arrhythmias, angina pectoris and acute myocardial infarction³⁻⁵. It is a synthetic, cardioselective β_1 -adrenergic receptor antagonist without intrinsic sympathomimetic activity. Because of its cardioselectivity, it has been shown to produce comparable therapeutic effects with less adverse effects than propranolol. Therefore, atenolol is considered a preferable agent in patients with bronchospastic diseases, diabetes mellitus and occlusive peripheral vascular disease^{6,7}.

At present, two dosage forms of oral atenolol preparations (50 mg and 100 mg) are available in Thailand both as the innovative (Tenormin[®], Zeneca Limited) and the generic preparation (Tenolol[®], Siam Pharmaceutical). Since the bioavailability studies of the generic (Tenolol[®]) and the innovative preparations of atenolol in Thai volunteers had never been reported, this study was thus conducted to study the pharmacokinetics and to assess the bioequivalence of a single oral 50 and 100 mg of innovative and generic atenolol preparations in healthy Thai volunteers.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

Twelve healthy volunteers (seven male and five female) aged between 21-47 years old (mean $\pm$ SD = 31.08 ± 10.91) participated and completed this study. Their average weight and height were 60.08 kg (48.0-75.0 kg) and 161.13 cm (150.0-170.0 cm), respectively. All were in good health on the basis of history, physical examination, electrocardiography, urinalysis, and laboratory investigations. The laboratory tests included complete blood count with differentials, blood urea nitrogen, creatinine, fasting blood sugar, total protein, albumin, alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, cholesterol and bilirubin. None had a history of bronchial asthma, diabetes mellitus, peripheral vascular disease or cardiovascular disease. Female subjects were not pregnant, confirmed by urine pregnancy test. Subjects with known contraindication or hypersensitivity to β -adrenergic blocking agents were excluded as were those with known history of alcoholism or drug abuse. The purpose and the procedure of the study were informed to subjects verbally. After given written informed consent, all subjects were enrolled in the study.

Study drugs

Test drugs : Siam Pharmaceutical, Bangkok, Thailand

Tenolol[®] 50 mg (Lot No. Z2562)

Tenolol[®] 100 mg (Lot No. 22ZA013)

Reference drugs : Zeneca Limited, Macclesfield Cheshire, United Kingdom

Tenormin[®] 50 mg (Lot No. LO. 949)

Tenormin[®] 100 mg (Lot No. PO.9808)

Study design

Each subject received one tablet of either 50 or 100 mg Tenolol[®] or Tenormin[®] orally by a randomized double-blind crossover design. The washout period between each treatment was at least one week to ensure the total elimination of the previous dosing. On the study day, subjects were admitted to the Clinical Pharmacology Unit of the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University at 7 A.M. after an overnight fast. Baseline supine blood pressure and heart rate were measured by automate sphygmomanometer. A peripheral intravenous catheter was

placed into a forearm vein using aseptic technique for blood sample collection. Thereafter, subjects were randomized to receive one tablet of either 50 or 100 mg Tenolol® or Tenormin® with 200 ml water. Ten ml of whole blood was collected just before the dosing and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 15 and 24 hours after dosing of 50 mg atenolol preparations and before the dosing and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 12, 24 and 30 hours after dosing of 100 mg atenolol preparations. The blood samples were immediately centrifuged and the plasma was stored at -20 °C until analysis. Supine blood pressure and heart rate were recorded at each blood sampling time. Exercise was not allowed during the study period. Juice was served two hours after dosing and lunch was served after completing the four-hour blood sampling. Meal and fluid intake were identical for all study period. Drugs, alcohol or caffeinated beverage were not allowed during the study period.

Drug assay

Plasma concentration of atenolol were determined by high-performance liquid chromatographic (HPLC) method using model LC-10A pump HPLC (Shimadzu, Japan) with RF-10 AXL spectrofluorometric detector and CTO-10A/10AC column oven. The methods being developed were modified from the solid phase extraction procedure and HPLC technique⁸. Chromatographic analysis was carried out at 40° C, using a 150 x 4.6 mm Inersil C₈ column (GL Sciences Inc., Tokyo, Japan), a mobile phase of NH₄H₂PO₄ (7.5 mM, adjusted to pH 4.85) and acetonitrile in the ratio of 9.3: 0.7 (flow rate 1 ml/min), and detected by fluorescence detector with excitation and emission wavelength of 230 nm and 310 nm, respectively. The retention time for atenolol was approximately 3.48 minutes. Calibration standards in distilled water containing 15-1500 ng/ml of atenolol were used to establish calibration curves for assay validation and for clinical assay (least squares quadratic regression analysis). From a regression equation obtained from a standard calibration curve, the area under the peaks were used to calculate atenolol concentrations in plasma. Assay recovery was determined by comparing the peak area of atenolol samples in distilled water with the peak area of atenolol in plasma. Mean atenolol recovery from plasma were 85% and the lower limit of quantitation was 10 ng/ml. The percent correlation coefficient (%CV) of inter- and intra-assay validation were less than 4%.

Statistical methods and data analysis

Plasma concentration-time data were analyzed by model-noncompartmental pharmacokinetic method. Maximal plasma concentration (C_{max}) and time to reach the maximal plasma concentration (T_{max}) were obtained directly by visual inspection of each subject's plasma concentration-time profile. Other pharmacokinetic parameters including plasma elimination half-life ($t_{1/2}$), area under the plasma concentration-time curve ($AUC_{0-\infty}$), and mean residence time (MRT) were derived with the use of TOPFIT 2.0, a pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis program for PC. Bioequivalence testing comprised equivalence assessment with respect to the rate (C_{max} and T_{max}) and extent of absorption (AUC)^{1, 9, 11}. The C_{max} and AUC were analyzed statistically by logarithmically (ln) transformed the data and performed a three-way analysis of variance (ANOVA), while T_{max} was performed as the absolute difference (untransformed data). Thereafter, using the variance estimate (VAR) obtained from the analysis of variance, calculated the parametric 90% confidence interval (CI) from the following formulation^{1, 9}.

$$(\mu_A - \mu_B) = (X_A - X_B) \pm t_{v, 0.1}^* \sqrt{\frac{2VAR}{n}}$$

Where $\bar{X}_A$, $\bar{X}_B$ were the observed means of the logarithmically (ln) transformed parameters (either C_{max} or AUC) for the test product (A) and the references (B), VAR was the error variance obtained from the three-ways ANOVA (the residual mean square of a three-way crossover study), n was the number of subjects and $t_{v, 0.1}^*$ was the tabulated two-tail t value for 90% CI and v was the number of degree of freedom of the mean square from the analysis of variance. The antilogarithm of the confidence interval would express the bioequivalence as a ratio of the test (Tenolol®)/the reference products (Tenormin®). The bioequivalence interval of 0.8-1.25 for the ratio of the average AUC values (Test/Reference) is accepted by the Division of Bioequivalence of the United States Food and Drug Administration (FDA) and by the Canadian as well as the European authorities¹. The FDA also accepts this range for C_{max} ratio values, however, the European guidelines suggest a wider acceptance range of 0.7-1.43 proposed by Steinijans et al. for C_{max} ratio^{1, 10}. Regarding analysis of T_{max} , the stipulated bioequivalence range of T_{max} difference (Test-Reference) was $\pm 20\%$ of the T_{max} of the reference preparation¹¹.

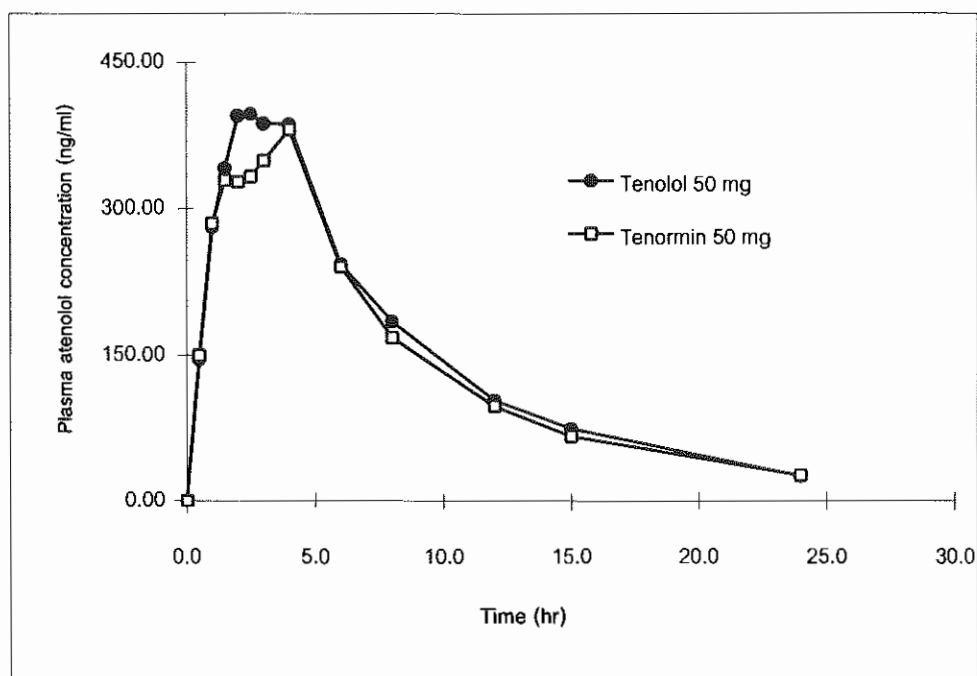


Figure 1 Mean plasma concentration-time curves following a single oral dose of 50 mg Tenolol and Tenormin.

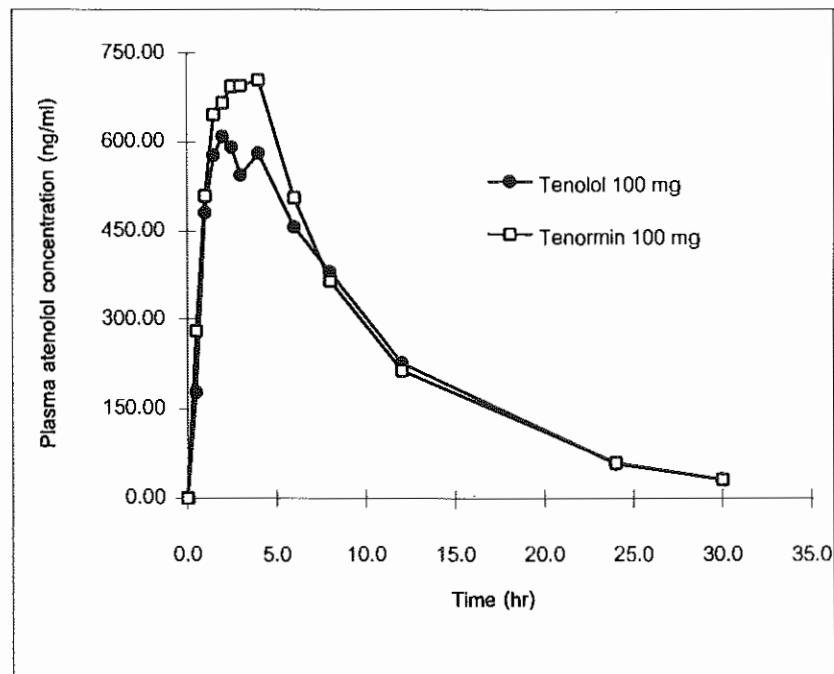


Figure 2 Mean plasma concentration-time curves following a single oral dose of 100 mg Tenolol and Tenormin.

RESULTS

Twelve healthy subjects completed this study without any serious adverse effects. The mean plasma concentration-time profiles of 50 mg and 100 mg of Tenolol® v.s. Tenormin® were shown in Figure 1 and 2, respectively. The means ($\pm$ SD) of each pharmacokinetic parameter of the two formulations of 50 mg atenolol were shown in table 1. Both formulations of atenolol were rapidly absorbed after oral administration with the mean T_{max} (hr) of 2.54 ± 1.08 and 2.88 ± 1.23 for Tenolol® and Tenormin®, respectively. At this time point the mean C_{max} (ng/ml) of Tenolol® and Tenormin® were 503.33 ± 111.22 and 436.50 ± 154.60 , respectively. The mean value of $AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/ml) Tenolol® was $3,882 \pm 756$ comparable to the value of $3,639 \pm 932$ for Tenormin®. The means of each pharmacokinetic parameter of the two formulations of 100 mg atenolol were shown in table 2. The mean values of T_{max} (hr), C_{max}

(ng/ml), $AUC_{0-\infty}$ (ng/ml) of Tenolol® and Tenormin® were 3.53 ± 1.93 and 3.58 ± 1.47 , 759.17 ± 215.29 and 880.50 ± 399.60 , $8,244 \pm 1,638$ and $7,710 \pm 2,562$, respectively.

Table 3 illustrates 90% CI and point estimate of C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of 50 mg (Tenolol®/Tenormin®) as well as the T_{max} differences of (Tenolol®-Tenormin®). The mean and 90% CI of the ratio (Tenolol®/Tenormin®) of C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ were 1.17 (1.00-1.34) and 1.08 (0.96-1.19), respectively. The mean T_{max} differences of Tenolol®-Tenormin® was -0.33 hr.

Table 4 illustrates 90% CI and point estimate of C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ of 100 mg (Tenolol®/Tenormin®) and as well as the T_{max} differences of (Tenolol®-Tenormin®). The mean and 90% CI of the ratio (Tenolol®/Tenormin®) of C_{max} and $AUC_{0-\infty}$ and were 0.94 (0.77-1.12) and 0.98 (0.82-1.14), respectively. The mean T_{max} differences of Tenolol®-Tenormin® was -0.06 hr.

Table 1 Pharmacokinetic parameters after a single 50 mg oral preparation of the generic and innovator atenolol in 12 healthy Thai volunteers. Data expressed as mean $\pm$ SD.

Pharmacokinetic parameters	Tenolol®	Tenormin®
T_{max} (hr)	2.54 ± 1.08	2.88 ± 1.23
C_{max} (ng/ml)	503.33 ± 111.22	436.50 ± 154.60
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/ml)	$3,882 \pm 756$	$3,639 \pm 932$
$MRT_{0-\infty}$ (hr)	8.76 ± 1.05	8.98 ± 1.35
$t_{1/2}$ (hr)	5.93 ± 0.71	6.21 ± 1.05

Table 2 Pharmacokinetic parameters after a single 100 mg oral preparation of the generic and innovator atenolol in 12 healthy Thai volunteers. Data expressed as mean $\pm$ SD.

Pharmacokinetic parameters	Tenolol®	Tenormin®
T_{max} (hr)	3.53 ± 1.93	3.58 ± 1.47
C_{max} (ng/ml)	759.17 ± 215.29	880.50 ± 399.60
$AUC_{0-\infty}$ (ng.hr/ml)	$8,244 \pm 1,638$	$7,710 \pm 2,562$
$MRT_{0-\infty}$ (hr)	9.40 ± 1.14	9.31 ± 1.24
$t_{1/2}$ (hr)	6.08 ± 0.75	6.47 ± 0.90

ALPROSTADIL IN ERECTILE DYSFUNCTION

Dhasanai Suriyachan

Armed Forces Research Institute of Medical Sciences, Rajvithi Road, Bangkok 10400, THAILAND

ABSTRACT

The underlying rationale behind pharmacotherapy of erectile dysfunction is to employ drugs that impair contraction or augment relaxation of the cavernous smooth muscle. At present, however, drugs that produce latter effect are more popular than the other. Among these, transurethral alprostadil (synthetic PGE₁ ; MUSE®) and sildenafil (Viagra®) are widely used for the treatment of erectile dysfunction. Transurethral administration of alprostadil at doses ranging from 125-1000 µg is effective in about 60% of patients regardless of the etiology of erectile dysfunction. The most common adverse event reported in approximately 30% of patients was penile pain. This pain was usually mild and only small proportion of patients discontinued the treatment because of it. Minor urethral trauma was found as high as 5% in some reports due to inappropriate administration technique. Such events can be minimized by proper counseling. Other side effects occurred in less than 5% of patients include dizziness and hypotension. Prolonged erection and penile fibrosis were rarely observed. Since the U.S. FDA approval in November 1996, approximately 1.0 million prescriptions for transurethral alprostadil have been filled. The average patient age is 60 years, and approximately 44% of patients have cardiovascular disease. Only one death in association with alprostadil has been reported to the U.S. FDA compared with 30 deaths in patients using sildenafil. More than 2.5 million prescriptions for this drug have been written since its approval by the U.S. FDA in March 1998. Therefore, the exposure-adjusted incidence of drug-associated death with alprostadil seems to be lower than that reported for sildenafil. Reasons for this apparent discrepancy remain unclear. From efficacy and safety standpoint, transurethral alprostadil should be considered as one of the therapeutic options for erectile dysfunction. **Key words :** erectile dysfunction, alprostadil, sildenafil

Address correspondence and reprint requests to: Col. Dhasanai Suriyachan PhD, AFRIMS, 315/6 Rajvithi Road, Bangkok 10400, THAILAND

ภาวะองคชาตไม่แข็งตัว(erectile dysfunction) เป็นความบกพร่องทางเพศชนิดหนึ่งที่อวัยวะเพศชายไม่สามารถแข็งตัวเต็มที่ หรือไม่แข็งพอที่จะร่วมเพศได้ ภาวะดังกล่าวอาจเรียกอีกอย่างหนึ่งว่าภาวะกามตายด้าน (impotence)¹ ภาวะองคชาตไม่แข็งตัวอาจเกิดจากปัญหาทางร่างกายและ/หรือทางจิตใจ สาเหตุทางร่างกายมีหลายประการ เช่น โรคหรือภาวะผิดปกติบางอย่าง (โรคติดเชื้อ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคตับ โรคไตและระบบทางเดินปัสสาวะ โรคเกี่ยวกับระบบประสาท โรคเกี่ยวกับต่อมไร้ท่อ ฯลฯ) อายุ พันธุกรรม โภชนาการ ยา และสารเคมี การผ่าตัด รังสีรักษา การได้รับบาดเจ็บ ฯลฯ สาเหตุทางจิตใจมักสัมพันธ์กับการที่ผู้ป่วยไม่สามารถแสดงสัญชาตญาณทางเพศออกมาได้เนื่องจากความรู้สึกกลัว โกรธ หรือเป็นข้อห้ามทางศีลธรรม นอกจากนี้ยังมีความรู้สึกที่ตนเองไม่เป็นที่รักของผู้อื่น มีความรู้สึกไม่ไว้วางใจคนอื่น บางรายมีความวิตกกังวลซึ่งเป็นผลจากความขัดแย้งภายในจิตใจตั้งแต่วัยเด็กเกี่ยวกับเรื่องเพศ ชีวิตสมรสและความเป็นบิดามารดา เช่น ถูกอบรมเลี้ยงดูอย่างเข้มงวด กวดขันในเรื่องเพศ ถูกสั่งสอนว่าเรื่องเพศเป็นสิ่งสกปรกและน่ารังเกียจ¹

เนื่องจากภาวะองคชาตไม่แข็งตัวไม่ทำให้ผู้ป่วยถึงแก่ชีวิต และอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นตามอายุ ผู้ที่ประสบปัญหาดังกล่าวจำนวนไม่น้อยจึงไม่ขอความช่วยเหลือทางการแพทย์ อย่างไรก็ตามภาวะนี้ทำให้เกิดความวิตกกังวลเมื่อนานเข้าจะเกิดอาการซึมเศร้า ซึ่งอาจนำไปสู่ความไม่ปรองดองในชีวิตสมรส และการแตกแยกของครอบครัวในที่สุด

การบำบัดรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัวมีหลายวิธี เช่น การบำบัดทางจิตเพศ (psycho-sexual therapy) การใช้ยา การใช้อุปกรณ์สุญญากาศ และการผ่าตัด² การจะเลือกใช้วิธีใดขึ้นกับการวินิจฉัยถึงสาเหตุของอาการอวัยวะเพศไม่แข็งตัวและปัจจัยที่เกี่ยวข้อง ซึ่งเป็นดุลยพินิจของแพทย์

การควบคุมการแข็งตัวขององคชาต

การแข็งตัวขององคชาตเป็นกระบวนการอันซับซ้อนซึ่งเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบต่างๆ คือ ระบบประสาท ระบบกล้ามเนื้อเรียบ ระบบไหลเวียนเลือด และระบบฮอร์โมน³ ความบกพร่องของระบบใดระบบหนึ่งหรือหลายระบบร่วมกันจะนำไปสู่ภาวะองคชาตไม่แข็งตัว ระบบประสาทที่ควบคุมการแข็งตัวหรือการอ่อนตัวขององคชาตประกอบด้วยระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย⁴ จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าสมองส่วน hypothalamus บริเวณ medial preoptic area (MPOA) และ paraventricular nucleus (PVN) ทำหน้าที่เป็น integration center ซึ่งเกี่ยวข้องกับความรูสึกทางเพศและการแข็งตัวขององคชาต^{5,6} โดยมีสารส่งกระแสประสาท (neurotransmitters) หลายชนิดที่มีบทบาทในการทำให้เกิดภาวะดังกล่าว ตัวอย่างเช่น การกระตุ้น D₂ receptors ของ dopamine โดยยาพวก apomorphine ทำให้เกิดการแข็งตัวขององคชาตในคนปกติและในผู้เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ^{7,8} แต่ผลการรักษาของยานี้ไม่ค่อยแน่นอนและยาทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์หลายอย่าง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ง่วงซึม และวิงเวียน จึงไม่

นิยมใช้ในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว ต่อมาพบว่าผลของ apomorphine ถูกยับยั้งได้โดย oxytocin antagonists^{9,10} และ dopamine antagonists ไม่สามารถยับยั้งผลในการทำให้อวัยวะเพศแข็งตัว เมื่อฉีด oxytocin เข้าใน PVN¹¹ จึงสรุปได้ว่า apomorphine ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการหลั่งของ oxytocin จากเซลล์ประสาท และผลของ dopamine ในการทำให้องคชาตแข็งตัวเกิดจากการที่สารดังกล่าวกระตุ้น oxytocinergic neurons ใน PVN^{12,13} ผลของ oxytocin อาจเกิดขึ้นโดยผ่านสารส่งกระแสประสาทที่มีฤทธิ์ค่อนข้างแรงในการกระตุ้นการแข็งตัวขององคชาต คือ nitric oxide (NO) เพราะมีหลักฐานว่า dopamine agonists เพิ่มการสร้าง NO ใน PVN ซึ่งสัมพันธ์กับการแข็งตัวของอวัยวะเพศ นอกจากนี้สารที่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase ซึ่งควบคุมการสร้าง NO สามารถต้านฤทธิ์ของ apomorphine และ oxytocin ในการทำให้เกิดการแข็งตัวขององคชาต^{14,15}

สารส่งกระแสประสาทในสมองอีกชนิดหนึ่งที่มีบทบาทต่อพฤติกรรมทางเพศ คือ norepinephrine การกระตุ้น α_2 -adrenoceptors ทำให้ความต้องการทางเพศในหนูเพศผู้ลดลง^{16,17} การให้สารที่ยับยั้ง receptors ดังกล่าวเช่น yohimbine จะกระตุ้นความต้องการทางเพศและการแข็งตัวขององคชาต^{16,18,19} ได้มีการนำ yohimbine มาทดลองใช้ในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว แต่ผลที่ได้ไม่เป็นที่น่าพอใจนัก^{20,21} ดังนั้นบทบาทของ α_2 -adrenoceptors และ

norepinephrine ในสมองต่อการควบคุมการแข็งตัวขององคชาตจึงไม่เด่นชัด

สารส่งกระแสประสาทอีกตัวหนึ่งที่มีผลต่อพฤติกรรมทางเพศ คือ 5-hydroxy-tryptamine (5-HT; serotonin) แต่บทบาทของสารนี้ต่อความรู้สึกทางเพศและการแข็งตัวขององคชาตค่อนข้างสลับซับซ้อน เพราะ receptors ของ 5-HT มีหลายชนิด กระจายอยู่ตามส่วนต่างๆของสมอง นอกจากนี้สัตว์ทดลองชนิดต่างๆ ตอบสนองต่อผลของสารดังกล่าวต่างกันไป²² ดังนั้น 5-HT อาจมีผลกระตุ้นหรือยับยั้งสมรรถภาพทางเพศ ขึ้นกับการจับของสารนี้กับ receptor ว่าเป็น receptor ชนิดใดและที่บริเวณใดของสมอง

เมื่อมีสิ่งเร้าทางเพศ กระแสประสาทจากสมองจะถูกส่งไปที่ศูนย์ควบคุมการแข็งตัวขององคชาต (erection center) ในไขสันหลังบริเวณ T11-L2 และ S2-S4³ Pathway ที่มีต้นตอจากไขสันหลังส่วน T11-L2 เป็นระบบประสาท sympathetic ซึ่งควบคุมการอ่อนตัวของอวัยวะเพศ (detumescence) ส่วน pathway ที่มาจากไขสันหลังส่วน S2-S4 เป็นระบบประสาท parasympathetic ซึ่งเกี่ยวข้องกับการพองตัวขององคชาต (tumescence) ระบบประสาททั้งสองเป็นส่วนประกอบของ cavernous nerves ซึ่งไปเลี้ยงเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศที่มีลักษณะคล้ายฟองน้ำ คือ corpora cavernosa และ corpus spongiosum³

นอกจากระบบประสาทอัตโนมัติดังกล่าวมาแล้ว ยังมีระบบประสาทอีกระบบหนึ่งที่เกี่ยวข้องกับการรับรู้และการทำงานของกล้ามเนื้อที่ควบคุมการหลั่งของน้ำกาม ระบบนี้คือ somatic pathway ซึ่ง

ประกอบด้วย dorsal nerves และ pudendal nerves

กลไกในการแข็งตัวขององคชาต คือ การหย่อนตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดแดง และ sinusoids ของ corpora cavernosa (cavernous smooth muscle) เมื่อกล้ามเนื้อเรียบหย่อนตัว หลอดเลือดแดงขยายตัว เลือดจะไหลเข้าสู่ sinusoids อย่างมาก ทำให้ sinusoids มีขนาดใหญ่ขึ้น เป็นผลให้อวัยวะเพศพองตัวขึ้น sinusoids จะกดหลอดเลือดดำที่อยู่ระหว่าง sinusoids ให้ตีบลง ทำให้เลือดไหลออกไม่ได้ เลือดจึงถูกขังอยู่ภายในเนื้อเยื่อขององคชาต ทำให้อวัยวะดังกล่าวแข็งตัวพร้อมที่จะมีเพศสัมพันธ์ได้ การทำงานของกล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศถูกควบคุมโดยสารส่งกระแสประสาทของระบบประสาทอัตโนมัติ และสารอื่นๆที่ถูกสร้างขึ้นในเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบและในเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelium)

ในส่วนของระบบประสาท para-sympathetic ที่ควบคุมการแข็งตัวของอวัยวะเพศชาย มีสารส่งกระแสประสาทที่เกี่ยวข้องคือ acetylcholine, nitric oxide, และ vasoactive intestinal polypeptide (VIP)³ Acetylcholine อาจไม่มีผลโดยตรงต่อการแข็งตัวของอวัยวะเพศเพราะการให้ atropine ไม่มีผลยับยั้งการแข็งตัวขององคชาตเมื่อถูกกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าในสัตว์ทดลอง²³ หรือโดยสิ่งเร้าอารมณ์เพศในคน²⁴ อย่างไรก็ตาม acetylcholine มีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบของ corpora cavernosa คลายตัว ซึ่งนำไปสู่การแข็งตัวของอวัยวะเพศเมื่อมีเซลล์บุผนังหลอดเลือดอยู่ด้วย^{25,26} ผลดังกล่าวถูก

ขัดขวางโดยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS)^{27,28} จึงสรุปได้ว่า acetylcholine กระตุ้นเซลล์บุผนังหลอดเลือดให้หลั่ง NO ซึ่งเป็นสารส่งกระแสประสาทที่มีบทบาทสำคัญในการทำให้องคชาตแข็งตัว²⁹⁻³¹ เมื่อมีการกระตุ้นทางเพศ NO ที่ถูกหลั่งจากปลายประสาทพวก non-adrenergic-noncholinergic (NANC)^{32,33} และเซลล์บุผนังหลอดเลือดจะผ่านเข้าไปในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบและไปกระตุ้นเอนไซม์ guanylyl cyclase ซึ่งเปลี่ยน GTP ให้เป็น cGMP^{29,34} สารนี้ทำหน้าที่เป็น second messenger ทำให้ระดับของแคลเซียมในเซลล์ลดลง ซึ่งเป็นกุญแจสำคัญที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของ corpora cavernosa หย่อนตัว ซึ่งนำไปสู่การแข็งตัวของอวัยวะเพศ^{29,35} กลไกที่แท้จริงในการลดระดับแคลเซียมโดย NO-cGMP ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ protein kinase G (PKG) ซึ่งควบคุมระบบต่างๆที่มีผลต่อระดับแคลเซียมในเซลล์ เช่น calcium และ potassium channels และ gap junctions³⁵ การลดลงของระดับแคลเซียมในเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบ มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการหดตัวของกล้ามเนื้อดังกล่าว เช่น phosphorylase b kinase และ myosin light chain kinase^{36,37} เป็นเหตุให้กล้ามเนื้อเรียบหย่อนตัว cGMP ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น GMP โดยเอนไซม์ phosphodiesterase (PDE) ซึ่งเป็น isozyme เอนไซม์ที่พบมากและมีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลง cGMP โดยเนื้อเยื่อของ องคชาตคือ PDE5 ข้อมูลดังกล่าวนำไปสู่การพัฒนาที่ใช้ในภาวะอวัยวะ

เพศไม่แข็งตัว คือ sildenafil (Viagra®) ซึ่งออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ PDE5^{38,39}

บทบาทของ VIP ต่อการแข็งตัวของอวัยวะเพศไม่เด่นชัดเหมือนกับผลของ NO VIP ถูกหลังจาก NANC เช่นเดียวกับ NO⁴⁰ และทำให้กล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะเพศของสัตว์ทดลองบางชนิด เช่น กระต่าย หย่อนตัว⁴⁰ แต่การฉีดสารดังกล่าวเข้าในองคชาตของคนปกติหรือผู้ที่เสื่อมสมรรถภาพทางเพศไม่ทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวพอที่จะร่วมเพศได้⁴¹⁻⁴³ อย่างไรก็ตาม การให้ VIP ด้วยขนาดที่สูงขึ้นร่วมกับยาอื่นๆ เช่น phentolamine ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้ง α -adrenoceptors ในสมองและในกล้ามเนื้อเรียบขององคชาต² ทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวพอที่จะมีเพศสัมพันธ์ได้^{44,45}

ในส่วนของระบบประสาท sympathetic มี norepinephrine เป็นสารส่งกระแสประสาทที่สำคัญ ระบบประสาทนี้ควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดแดงและ sinusoids ทำให้เลือดไหลเข้าสู่เนื้อเยื่อของอวัยวะเพศจำนวนไม่มากนัก องคชาตจึงอยู่ในสภาพอ่อนตัว ในภาวะปกติ^{25,46} receptors ที่มีบทบาทสำคัญต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศ คือ α_1 -adrenoceptors ส่วนบนกล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดแดง คือ α_1 - และ α_2 -adrenoceptors⁴⁷ การจับ α_1 -adrenoceptors บนเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของ corpora cavernosa โดย norepinephrine จะกระตุ้นเอนไซม์ phospholipase C ให้เปลี่ยน phosphatidylinositol ซึ่งอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อเรียบเป็น inositol triphosphate

(IP₃) และ diacylglycerol (DAG) ซึ่งทำหน้าที่เป็น second messengers IP₃ จะกระตุ้นให้แคลเซียมออกจาก mitochondria และ endoplasmic reticulum ส่วน DAG จะกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase C (PKC) ซึ่งควบคุมการทำงานของ calcium และ potassium channels และ gap junctions³⁵ เป็นผลให้ความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์เพิ่มขึ้น เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ การให้ยาที่ยับยั้งเฉพาะ α_1 -adrenoceptors เช่น prazosin หรือยาที่ยับยั้งทั้ง α_1 และ α_2 -adrenoceptors เช่น phentolamine โดยฉีดเข้าในองคชาตจะทำให้อวัยวะเพศแข็งตัวและแข็งตัวได้⁴⁷ ยาเหล่านี้ได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว โดยใช้เดี่ยวๆ หรือใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น prostaglandin E₁^{48,49}

นอกจากสารส่งกระแสประสาทต่างๆ ที่กล่าวมาแล้ว ยังมีสารอื่นๆ ที่มีบทบาทต่อการแข็งตัวของอวัยวะเพศ ตัวอย่างเช่น prostaglandins (PGs) ซึ่งเนื้อเยื่อขององคชาตสังเคราะห์ PGs ได้หลายชนิด^{50,51} นอกจากนี้ยังพบเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลง PGs คือ prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase ในเนื้อเยื่อดังกล่าวด้วย⁵² จากการศึกษาพบว่า PGE₁ และ PGE₂ ทำให้กล้ามเนื้อเรียบในเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศที่ถูกทำให้หดตัวโดย norepinephrine หรือ PGF_{2 α} คลายตัวได้โดย PGE₁ ออกฤทธิ์แรงกว่า PGE₂^{53,54} การทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวของ PGEs เกิดจากการจับของสารดังกล่าวกับ receptors บนเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่ง coupled อยู่กับ regulatory G protein (G_i)⁵⁵ เป็นผลให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ adenylyl cyclase

ซึ่งควบคุมการเปลี่ยน ATP ให้เป็น cAMP cAMP จะไปกระตุ้นเอนไซม์อีกตัวหนึ่ง คือ cAMP-dependent protein kinase A (PKA) ซึ่งจะไปยับยั้ง calcium channels และ gap junctions ทำให้ความเข้มข้นของแคลเซียมในเซลล์ลดลง^{35,56} นอกจากนี้ยังพบว่า PGE₁ ขัดขวางการหลั่งของ norepinephrine จาก adrenergic nerves⁵⁷ ผลดังกล่าวนำไปสู่การคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

ALPROSTADIL

ได้มีการนำ PGE₁ มาใช้ในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว PGE₁ ที่ได้จากการสังเคราะห์มีชื่อเรียกว่า alprostadil² ในระยะแรกยานี้อยู่ในรูปของยาฉีดเข้าเนื้อเยื่อของอวัยวะเพศ (intra-cavernous injection; Caverject®) ขนาดที่ใช้อยู่ระหว่าง 1-40 ไมโครกรัม⁵⁸ ภาวะองคชาตไม่แข็งตัวที่เกิดจากการบาดเจ็บของกระดูกสันหลังตอบสนองต่อยานี้ค่อนข้างดีโดยใช้อย่างขนาดต่ำๆ เพียง 1 หรือ 2 ไมโครกรัม⁵⁹ จากการรวบรวมข้อมูลของคณะผู้วิจัยจำนวน 5 คณะ ที่ศึกษาผลของ alprostadil ในผู้ป่วยกามตายด้านจำนวน 618 คน โดยใช้ขนาด 10 หรือ 20 ไมโครกรัม พบว่าได้ผลร้อยละ 61.0-79.0 เฉลี่ยร้อยละ 71.0 อวัยวะเพศจะเริ่มแข็งตัวหลังให้ยาไปแล้วประมาณ 10 นาที และแข็งอยู่เป็นเวลา 0.5-6 ชม. (ประมาณ 2 ชม.โดยเฉลี่ย)⁵⁸ ผลของยาลดลงในผู้ป่วยโรคเบาหวาน^{60,61} หรือมีภาวะเลือดซึมออกทางหลอดเลือดดำในอวัยวะเพศ (venous leakage)⁶⁰ Alprostadil เป็นยาฉีดเข้า องคชาตเพื่อรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัวมานานแรกที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะ

กรรมการอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา²

อย่างไรก็ดี alprostadil ในรูปของยาฉีดก็มีข้อเสียหลายประการ เช่น การยอมรับของผู้ป่วย ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ไม่ยอมรับการรักษาเพราะกลัวเจ็บหรือเกรงว่าจะเกิดอันตรายจากการฉีดยาเข้าในอวัยวะเพศ ผู้ป่วยบางรายไม่ตอบสนองต่อยา นอกจากนี้ยังทำให้เกิดอาการอื่นไม่พึงประสงค์ เช่น ปวดองคชาต ซึ่งพบบ่อยกว่าอาการอื่นๆ โดยพบตั้งแต่ร้อยละ 16.8-80.0⁶²⁻⁶⁷ ห้อเลือด (ร้อยละ 1.5-8.0)^{62,66} อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ (นานกว่า 4 ชม.; ร้อยละ 1.3-6.0)^{58,62,66} การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใย (ร้อยละ 2.0)⁶⁶ เนื่องจากผลเสียต่างๆ ดังกล่าวมาแล้ว ทำให้อัตราการเลิกใช้ยาภายใน 6 เดือนแรกค่อนข้างสูง ประมาณร้อยละ 70.0^{68,69} ต่อมาได้มีการปรับปรุงรูปแบบและวิธีการให้ยา โดยให้ทางท่อปัสสาวะ (Medicated Urethral System for Erection; MUSE®)⁷⁰ ด้วยยา alprostadil ในรูปกึ่งของแข็งได้รับการบรรจุในอุปกรณ์สำหรับสอดยาทำด้วยพลาสติก การให้ยาทางท่อปัสสาวะ ยาจะถูกดูดซึมผ่านเซลล์บุท่อปัสสาวะเข้าสู่เนื้อเยื่อ corpus spongiosum ซึ่งห่อหุ้มท่อปัสสาวะอยู่ จากนั้นยาจะกระจายเข้าสู่ corpora cavernosa ทางหลอดเลือดที่เชื่อมระหว่างส่วนทั้งสองขององคชาต^{71,72} การดูดซึมยาจากท่อปัสสาวะเกิดขึ้นค่อนข้างเร็วโดยประมาณร้อยละ 80.0 ของขนาดที่ให้ถูกดูดซึมภายใน 10 นาที⁷³ Alprostadil ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase ในเนื้อเยื่อ corpora cavernosa ท่อปัสสาวะและต่อมลูกหมาก

^{52, 73, 74} ปริมาณร้อยละ 96.0 ของ alprostadil ที่ให้โดยการฉีดเข้าอวัยวะเพศ ด้วยขนาด 20 ไมโครกรัมถูกเปลี่ยนแปลง ภายใน 60 นาที การให้ยาโดยวิธีดังกล่าวไม่ ทำให้ความเข้มข้นของ PGE₁ ในกระแส เลือดเพิ่มขึ้น⁷⁴

จากการศึกษาผลของการให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะในผู้ป่วยภาวะ องค์กรขาดไม่แข็งตัวจากสาเหตุต่างๆ จำนวน 2,212 คน โดยคณะผู้วิจัยจำนวน 4 คณะ⁷⁵⁻⁷⁸ พบสรุปได้ดังนี้ ยาสามารถทำให้ อวัยวะเพศแข็งตัวเพียงพอที่จะร่วมเพศได้ (ค่า Erection Assessment Scale, EAS ตั้ง แต่ 4 ขึ้นไป)^{79, 80} หรือสามารถมีเพศ สัมพันธ์ได้อย่างน้อย 1 ครั้งเมื่อกลับไป รักษาตัวเองที่บ้านตลอดช่วงเวลาของการ ศึกษา (0.5-3 เดือน) ร้อยละ 49.2-70.3 (เฉลี่ยร้อยละ 62.3) เมื่อทดสอบที่คลินิก และระหว่างร้อยละ 57.1-69.0 (เฉลี่ยร้อย ละ 63.7) เมื่อประเมินที่บ้าน ขนาดของยา ที่ใช้มี 4 ขนาดคือ 125, 250, 500 และ 1000 ไมโครกรัม⁷⁵⁻⁷⁸ ระยะเวลาที่ยาเริ่ม ออกฤทธิ์และให้ผลสูงสุดมีค่าประมาณ 7 และ 21-24 นาทีหลังให้ยาตามลำดับ⁷⁶ อัตราการตอบสนองของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นตาม ขนาดของยา⁷⁵⁻⁷⁷ เช่นเดียวกับระยะเวลาใน การออกฤทธิ์^{75, 76} นอกจากนี้ยังพบว่าการให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะได้ผลกับผู้ป่วย ปริมาณร้อยละ 58.0-68.0 ที่เคยถอนตัว หรือประสบความล้มเหลวจากการใช้ยาฉีด เข้าอวัยวะเพศ⁸¹

อาการอันไม่พึงประสงค์จากการให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะที่พบบ่อยที่สุดคือ อาการปวดองคชาต พบร้อยละ 12.5-38.9

ของผู้ป่วย⁷⁶⁻⁷⁸ หรือร้อยละ 9.1-18.3 ของ จำนวนครั้งของการให้ยา^{75, 76, 78} แต่ส่วน ใหญ่อาการไม่รุนแรง ผู้ป่วยสามารถใช้ยาต่อ ไปได้^{75, 76} อาการอื่นๆที่พบบ่อยเช่น ความดัน เลือดต่ำ (ร้อยละ 0.4-3.3) วิงเวียน (ร้อย ละ 0.9-2.4) การบาดเจ็บของท่อปัสสาวะมี เลือดออกเล็กน้อย (ร้อยละ 0.6-5.1) อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ (ร้อยละ 0.6-1.5) ไม่พบการติดเชื้อในทางเดิน ปัสสาวะหรือการเกิดเนื้อเยื่อเส้นใย อุบัติ การณ์ของอาการอันไม่พึงประสงค์ เช่น ปวด องค์กรขาดและความดันเลือดต่ำขึ้นกับขนาด ของยา^{75, 76} Alprostadil ที่ความเข้มข้น ประมาณ 5-10 เท่าของความเข้มข้นของยา ในท่อปัสสาวะไม่มีผลต่อการเคลื่อนที่ การมี ชีวิตและความแข็งแรงของเยื่อของเชื้ออสุจิ⁸²

จากการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัย ในการใช้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะในผู้ ป่วยที่มีภาวะองค์กรขาดไม่แข็งตัวจำนวน 2,591 คน โดยศูนย์วิจัยต่างๆทั้งในสหรัฐ และยุโรปเป็นเวลา 2 ปี พบอุบัติการณ์ของ อาการอันไม่พึงประสงค์ดังนี้⁸³ ปวดอวัยวะ เพศ (ร้อยละ 29.0) การบาดเจ็บของท่อ ปัสสาวะมีเลือดออกเล็กน้อย (ร้อยละ 5.0) ความดันเลือดต่ำ (ร้อยละ 3.0) วิงเวียน (ร้อยละ 2.0-4.0) การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใย (ร้อยละ 1.4) อวัยวะเพศแข็งตัวนานกว่า 6 ชม. (< ร้อยละ 0.1) การติดเชื้อในทางเดิน ปัสสาวะ (ร้อยละ 1.4) ซึ่งใกล้เคียงกับอัตรา การติดเชื้อดังกล่าวที่เกิดขึ้นเองในคนปกติ กลุ่มอายุเดียวกัน⁸³ จะเห็นได้ว่าอาการอันไม่ พึงประสงค์ส่วนใหญ่จากการให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะ เป็นผลเฉพาะที่ คือเกิดขึ้น ภายในองคชาตของผู้ที่ได้รับยา

จากข้อมูลข้างต้นพอสรุปได้ว่า การใช้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัวให้ผลต่ำกว่าการให้ยาโดยการฉีดเข้าอวัยวะเพศ แม้ว่าบางรายงานพบประสิทธิผลของยาก่อนข้างต่ำ คือได้ผลเพียงร้อยละ 49.2 เมื่อประเมินที่คลินิกโดยใช้ค่า EAS ตั้งแต่ 4 เป็นจุดตัด แต่มีผู้ป่วยถึงร้อยละ 63.6 ที่สามารถมีเพศสัมพันธ์ได้⁷⁵ แสดงว่าผู้ป่วยบางรายที่มีค่า EAS ต่ำกว่า 4 องคชาตก็แข็งตัวพอที่จะร่วมเพศได้ ในด้านการยอมรับของผู้ป่วย การให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะน่าจะได้รับการยอมรับมากกว่าการฉีดยาเข้าทางอวัยวะเพศ เพราะให้สะดวกกว่าและไม่ทำให้เกิดความเจ็บปวดจากการฉีดยา นอกจากนี้การให้ยาทางท่อปัสสาวะทำให้เกิดอาการอันไม่พึงประสงค์บางอย่างน้อยกว่าการฉีด เช่น อวัยวะเพศแข็งตัวนานผิดปกติ การเกิดเนื้อเยื่อเส้นใยและห่อเลือด อย่างไรก็ตามการให้โดยวิธีดังกล่าว อาจทำให้เกิดผลเสียบางอย่างน้อยกว่าการให้โดยการฉีด เช่น การบาดเจ็บของท่อปัสสาวะ ความดันเลือดต่ำ และวิงเวียน สำหรับอุบัติการณ์ของการปวดองคชาตจากการให้ยาโดยวิธีการทั้ง 2 แบบไม่ต่างกันอย่างชัดเจน การที่อุบัติการณ์ของภาวะดังกล่าวค่อนข้างสูงจากการใช้ alprostadil เนื่องจาก PGE₁ กระตุ้น pain receptors ให้ไวมากขึ้นต่อสิ่งเร้าที่ทำให้เกิดอาการปวด⁸⁴ การให้ alprostadil ทางท่อปัสสาวะควรปรับขนาดให้เหมาะสมในผู้ป่วยแต่ละราย เพื่อหลีกเลี่ยงอาการอันไม่พึงประสงค์ เช่น ความดันเลือดต่ำ และควรแนะนำผู้ป่วยให้ใช้ยาอย่างถูกวิธีเพื่อลดอุบัติการณ์ของการบาดเจ็บของท่อปัสสาวะซึ่งมัก

พบเมื่อผู้ป่วยนำยาไปใช้ที่บ้าน^{76,85} ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของอวัยวะเพศ เช่น ท่อปัสสาวะตีบหรือมีการติดเชื่อในท่อปัสสาวะ หัวองคชาตอักเสบ (balanitis) อวัยวะเพศโค้งงอหรือมีช่องเปิดของท่อปัสสาวะผิดปกติ (hypospadias) ในผู้ที่มีภาวะผิดปกติของเม็ดเลือดแดง (sickle cell) มีเม็ดเลือดและเกล็ดเลือดมากเกินไป และ multiple myeloma เพราะเสี่ยงต่อการเกิดภาวะองคชาตแข็งตัวนานผิดปกติ^{2,85} การมีเพศสัมพันธ์กับหญิงตั้งครรภ์ยกเว้นในรายที่สวมถุงยางอนามัย และในผู้ที่แพทย์ไม่แนะนำให้มีกิจกรรมทางเพศ⁸⁶

ปัจจุบันยาที่ใช้ในภาวะองคชาตไม่แข็งตัวที่ได้รับความนิยมเป็นอย่างมากคือ sildenafil เพราะใช้สะดวกเนื่องจากเป็นยากินและให้ผลการรักษาค่อนข้างดี³⁹ อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ ปวดศีรษะ หน้าแดง อาหารไม่ย่อย ที่พบรองลงมาคือ เยื่อจมูกอักเสบ และการรบกวนการมองเห็น³⁹ อุบัติการณ์ของอาการอันไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นตามขนาดของยา³⁹ นับตั้งแต่ sildenafil ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนมีนาคม 2541 มีใบสั่งสำหรับยานี้จำนวนมากถึง 2.5 ล้านใบ⁸⁶ และมีรายงานการเสียชีวิตของผู้ป่วยจำนวน 30 รายที่อาจเกี่ยวข้องกับการใช้ยาดังกล่าว สาเหตุของการตายส่วนใหญ่มาจากความผิดปกติของระบบหัวใจและการไหลเวียนเลือด เช่น หัวใจและปอดหยุดทำงาน กล้ามเนื้อหัวใจตาย และ stroke⁸⁶ ดังนั้นผู้ป่วยที่มีโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือดอย่างรุนแรง ไม่ควรใช้ยานี้ รวมทั้งผู้ที่กำลังได้รับยา

พวก organic nitrates ซึ่ง sildenafil เสริมฤทธิ์ในการลดความดันเลือดของยาสูบดังกล่าวซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงตายได้ นอกจากนี้ผู้ที่มิโรคหรือภาวะผิดปกติของจอตา (retina) ต้องระมัดระวัง โดยเฉพาะการใช้ยานี้ในระยะยาว⁶⁶

สำหรับ alprostadil ชนิดใส่ทางท่อปัสสาวะ หลังจากได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนพฤศจิกายน 2539 จนถึงปัจจุบันได้มีใบสั่งยานี้แล้วประมาณ

1.0 ล้านใบ สำหรับผู้ป่วยที่มีอายุเฉลี่ย 60 ปี และประมาณร้อยละ 44.0 มีโรคหัวใจและหลอดเลือดร่วมด้วย มีรายงานว่าผู้ป่วยเสียชีวิตที่อาจเกิดจากใช้ alprostadil จำนวน 1 ราย (FDA MedWatch) อุบัติการณ์ของการตายจากการใช้ยานี้ต่ำกว่าการใช้ sildenafil ซึ่งยังไม่ทราบเหตุผลที่แน่ชัด เมื่อพิจารณาในแง่ของประสิทธิภาพและความปลอดภัย alprostadil น่าจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะองคชาตไม่แข็งตัว

เอกสารอ้างอิง

1. ไพรรัตน์ พงกษชาติคุณากร, บรรณาธิการ. จิตเวชศาสตร์. เล่มที่ 1 พิมพ์ครั้งที่ 2. เชียงใหม่: ธนบรรณการพิมพ์, 2534.
2. Lue TF, Broderick G. Evaluation and nonsurgical management of erectile dysfunction and priapism. In : Walsh PC, et al., editors. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia : W.B. Saunders, 1998:1181-1214.
3. Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and priapism. In : Walsh PC, et al., editors. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia : W.B.Saunders, 1998:1157-1179.
4. Giuliano FA, Rampin O, Benoit G, et al. Neural control of penile erection. Urol Clin N Amer 1995; 22: 747-766.
5. Sachs BD, Meisel RL. The physiology of male sexual behavior. In : Knobil E, Neill JD, Ewing LL, editors. The Physiology of Reproduction. New York : Raven Press, 1988; 1393-1423.
6. Marson L, Platt KB, McKenna KE. Central nervous system innervation of the penis as revealed by the transneuronal transport of pseudorabies virus. Neuroscience 1993; 55: 263-280.
7. Danjou P, Alexandre L, Warot D, et al. Assessment of erectogenic properties of apomorphine and yohimbine in man. Br J Clin Pharmacol 1988; 26: 733-739.
8. Heaton JPW, Morales A, Adams MA, et al. Recovery of erectile function by the oral administration of apomorphine. Urology 1995 ; 45 : 200-206.
9. Melis MR, Argiolas A, Gessa GL. Evidence that apomorphine induces penile erection and yawning by releasing oxytocin in the central nervous system. Eur J Pharmacol 1989; 164:565.
10. Melis MR, Stancampiano R, Argiolas A. Hippocampal oxytocin mediates apomorphine-induced penile erection and yawning. Pharmacol Biochem Behav 1992; 42: 61-66.
11. Melis MR, Argiolas A, Gessa GL. Oxytocin-induced penile erection and yawning : site of action in the brain. Brain Res 1986 ; 398 : 259-265.
12. Argiolas A. Oxytocin stimulation of penile erection. Pharmacology, site, and mechanism of action. Ann NY Acad Sci 1992; 652: 194-203.
13. Argiolas A, Melis MR, Stancampiano R. Role of central oxytocinergic pathways in the expression of penile erection. Regul Peptides 1993; 45:139-142.
14. Melis MR, Succu S, Argiolas A. Dopamine agonists increase nitric oxide production in the paraventricular nucleus of the hypothalamus : correlation with penile erection and yawning. Eur J Neurosci 1996; 8: 2056-2063.

15. Melis MR, Argiolas A. Nitric oxide synthase inhibitors prevent apomorphine- and oxytocin-induced penile erection and yawning in male rats. *Brain Res Bull* 1993; 32: 71-74.
16. Clark JT, Smith ER, Davidson JM. Evidence for the modulation of sexual behavior by α -adrenoceptors in male rats. *Neuroendocrinology* 1985; 41: 36-43.
17. Benelli A, Arletti R, Basaglia R, et al. Male sexual behaviour : further studies on the role of α 2-adrenoceptors. *Pharmacol Res* 1993; 28: 35-45.
18. Smith ER, Lee RL, Schnur SL, et al. Alpha-2-adrenoceptor antagonists and male sexual behavior. I. Mating behavior. *Physiol Behav* 1987; 41: 7-14.
19. Smith ER, Lee RL, Schnur SL, et al. Alpha-2-adrenoceptor antagonists and male sexual behavior. II. Erectile and ejaculatory reflexes. *Physiol Behav* 1987; 41: 15-20.
20. Morales A, Condra M, Owen JA, et al. Is yohimbine effective in the treatment of organic impotence ? Results of a controlled trial. *J Urol* 1987; 137: 1168-1172.
21. Susset JG, Tessier CD, Wincze J, et al. Effect of yohimbine hydrochloride on erectile impotence : a double-blind study. *J Urol* 1989; 141: 1360-1363.
22. de Groat WC, Booth AM. Neural control of penile erection. In : Maggi CA, editor. *The Autonomic Nervous System. Nervous Control of the Urogenital System*. London: Harwood, 1993: 465-513.
23. Stief C, Benard F, Bosch R, et al. Acetylcholine as a possible neurotransmitter in penile erection. *J Urol* 1989; 141: 1444-1448.
24. Wagner G, Uhrenholdt A. Blood flow measurement by the clearance method in the human corpus cavernosum in the flaccid and erect states. In: Zornigotti AW, Rossi G, editors. *Vasculogenic Impotence*. Springfield : Charles C. Thomas, 1980: 41-46.
25. Hedlund H, Andersson KE. Comparison of the responses to drugs acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J Auton Pharmacol* 1985; 5: 81-88.
26. Saenz de Tejada I, Blanco R, Goldstein I, et al. Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. I. Responses of isolated tissue. *Am J Physiol* 1988; 254 : H459-H467.
27. Knispel HH, Goessl C, Beckman R. Basal and acetylcholine-stimulated nitric oxide formation mediates relaxation of rabbit cavernous smooth muscle. *J Urol* 1991; 146: 1429-1433.
28. Azadzi KM, Kim N, Brown ML, et al. Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *J Urol* 1992; 147: 220-225.
29. Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 170: 843-850.
30. Holmquist F, Andersson KE, Hedlund H. Characterization of inhibitory neurotransmission in the isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *J Physiol (Lond.)* 1992; 449: 295-311.
31. Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, et al. Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J Urol* 1992; 147: 1650-1655.
32. Kim N, Azadzi KM, Goldstein I, et al. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest* 1991; 88: 112-118.
33. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med* 1992; 326: 90-94.
34. Sparwasser C, Drescher P, Will JA, et al. Smooth muscle tone regulation in rabbit cavernosal and spongiosal tissue by cyclic AMP- and cyclic GMP-dependent mechanisms. *J Urol* 1994; 152: 2159-2163.
35. Christ GJ. The penis as a vascular organ. *Urol Clin N Amer* 1995; 22: 727-745.
36. Johnson RM, Lincoln TM. Effects of nitroprusside, glyceryl trinitrate, and 8-bromo cyclic GMP on phosphorylase a formation and myosin light chain phosphorylation in rat aorta. *Mol Pharmacol* 1985; 27: 333-342.
37. Lincoln TM, Laks J, Johnson RM. Ultraviolet radiation-induced decreases in tension and phosphorylase a formation in rat aorta. *J Cyclic Nucleotide Prot Phosphor Res* 1985; 10: 525-533.

38. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1996; 8: 47 - 52.
39. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1998; 338: 1397 - 1404.
40. Kim YC, Kim JH, Davies MG, et al. Modulation of vasoactive intestinal polypeptide (VIP)-mediated relaxation by nitric oxide and prostanoids in the rabbit corpus cavernosum. *J Urol* 1995; 153: 807 - 810.
41. Wagner G, Gerstenberg T. Intracavernous injection of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) does not produce erection in man per se. *World J Urol* 1987; 5: 17-177.
42. Kiely EA, Bloom SR, Williams G. Penile response to intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide alone and in combination with other vasoactive agents. *Br J Urol* 1989; 64: 191-194.
43. Roy JB, Petrone RL, Said SI. A Clinical trial of intracavernous vasoactive intestinal peptide to induce penile erection. *J Urol* 1990; 143: 302-304.
44. Gerstenberg TC, Metz P, Ottesen B, et al. Intracavernous self-injection with vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine in the management of erectile failure. *J Urol* 1992; 147: 1277-1279.
45. Dinsmore WW, Alderdice DK. Vasoactive intestinal polypeptide and phentolamine mesylate administered by autoinjector in the treatment of patients with erectile dysfunction resistant to other intra-cavernosal agents. *Br J Urol* 1998; 81: 437-440.
46. Diederichs W, Stief CG, Lue TF, et al. Norepinephrine involvement in penile detumescence. *J Urol* 1990; 143: 1264-1266.
47. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev* 1995; 75: 191-236.
48. Eardley I. New oral therapies for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Urol* 1998; 81: 122-127.
49. Peterson CA, Bennett AH, Hellstrom WJG, et al. Erectile response to transurethral alprostadil, prazosin and alprostadil-prazosin combinations. *J Urol* 1998; 159: 1523-1528.
50. Melman A, Maayani S, Schwartzman M. Prostaglandin synthesis as a putative biochemical correlate of spontaneous myotonic oscillations in the isolated human penile erectile tissue. *J Urol* 1986; 135: 361A.
51. Barada JH, McKimmy RM. Vasoactive pharmacotherapy. In: Bennett AH, editor. *Impotence :diagnosis and management of erectile dysfunction*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994: 229- 250.
52. Roy AC, Adaikan PG, Sen DK, et al. Prostaglandin 15-hydroxydehydrogenase activity in human penile corpora cavernosa and its significance in prostaglandin-mediated penile erection. *Br J Urol* 1989; 64: 180-182.
53. Hedlund H, Andersson KE. Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *J Urol* 1985; 134: 1245-1250.
54. Kirkeby HJ, Andersson KE, Forman A. Comparison of the effects of prostanoids on human penile circumflex veins and corpus cavernosum tissue. *Br J Urol* 1993; 72: 220-225.
55. Ross EM. Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. editors. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York : McGraw-Hill, 1996: 29-41.
56. Derouet H, Eckert R, Trautwein W, et al. Muscular cavernous single cell analysis in patients with venoocclusive dysfunction. *Eur Urol* 1994; 25: 145-150.
57. Molderings GJ, van Ahlen H, Gothert M. Modulation of noradrenaline release in human corpus cavernosum by presynaptic prostaglandin receptors. *Int J Impot Res* 1992; 4: 19-25.
58. Fallon B. Intracavernous injection therapy for male erectile dysfunction. *Urol Clin N Amer* 1995; 22: 833-845.
59. Earle CM, Keogh EJ, Ker JK, et al. The role of intracavernosal vasoactive agents to overcome impotence due to spinal cord injury. *Paraplegia* 1992; 30: 273-276.
60. Hwang TIS, Yang CR, Wang SJ, et al. Impotence evaluated by the use of prostaglandin E₁. *J Urol* 1989; 141: 1357-1359.
61. Valdevenito R, Melman A. Intracavernous self-injection pharmacotherapy program: analysis of results and complications. *Int J Impot Res* 1994; 6: 81 - 91.

62. Linet OI, Neff LL. Intracavernous prostaglandin E₁ in erectile dysfunction. *Clin Invest* 1994; 72: 139-149.
63. Junemann KP, Alken P. Pharmacotherapy of erectile dysfunction : a review. *Int J Impot Res* 1989; 1: 71-93.
64. Ravnik-Oblak M, Oblak C, Vodusek DB, et al. Intracavernous injection of prostaglandin E₁ in impotence diabetic men. *Int J Impot Res* 1990; 2: 143-150.
65. Floth A, Schramek P. Intracavernous injection of prostaglandin E₁ in combination with papaverine : enhanced effectiveness in comparison with papaverine plus phentolamine and prostaglandin E₁ alone. *J Urol* 1991; 145: 56 - 59.
66. Linet OI, Ogrinc FG. Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. *N Engl J Med* 1996; 334: 873 - 877.
67. Lee LM, Stevenson RWD, Szasz G. Prostaglandin E₁ versus phentolamine/papaverine for the treatment of erectile impotence : a double-blind comparison. *J Urol* 1989; 141: 549 - 550.
68. Gerber GS, Levine LA. Pharmacological erection program using prostaglandin E₁. *J Urol* 1991; 146: 786 - 789.
69. Irwin MB, Kata EJ. High attrition rate with intracavernous injection of prostaglandin E₁ for impotency. *Urology* 1994; 43: 84 - 87.
70. Padma-Nathan H, Bennett A, Gesundheit N, et al. Treatment of erectile dysfunction by the medicated urethral system for erection (MUSE). *J Urol* 1995; 153: 472.
71. Vardi Y, Saenz de Tejada I. Functional and radiologic evidence of vascular communication between the spongiosal and cavernosal compartments of the penis. *Urology* 1997; 49: 749-752.
72. Tam PY, Keller T, Poppiti R, et al. Hemodynamic effects of transurethral alprostadil measured by color duplex ultrasonography in men with erectile dysfunction. *J Urol* 1998; 160: 1321 - 1324.
73. Gesundheit N, Azzam SM, Balabanov G, et al. The pharmacokinetics of transurethral alprostadil (prostaglandin E₁) in men with erectile dysfunction. The 12th Congress of the European Association of Urology; Sept 1 - 4 1996 ; Paris.
74. van Ahlen H, Peskar BA, Sticht G, et al. Pharmacokinetics of vasoactive substances administered into the human corpus cavernosum. *J Urol* 1994; 151: 1227-1230.
75. Hellstrom WJG, Bennett AH, Gesundheit N, et al. A double-blind, placebo-controlled evaluation of the erectile response to transurethral alprostadil. *Urology* 1996; 48: 851-856.
76. Padma-Nathan H, Hellstrom WJG, Kaiser FE, et al. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. *N Engl J Med* 1997; 336: 1-7.
77. Williams G, Abbou CC, Amar ET, et al. Efficacy and safety of transurethral alprostadil therapy in men with erectile dysfunction. *Br J Urol* 1998; 81: 889-894.
78. Costabile RA, Spevak M, Fishman IJ, et al. Efficacy and safety of transurethral alprostadil in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1325-1328.
79. Waldhauser M, Schramek P. Efficiency and side effects of prostaglandin E₁ in the treatment of erectile dysfunction. *J Urol* 1988; 140: 525-527.
80. Ishii N, Watanabe H, Irisawa C, et al. Intracavernous injection of prostaglandin E₁ for the treatment of erectile impotence. *J Urol* 1989; 141: 323-325.
81. Engel JD, McVary KT. Transurethral alprostadil as therapy for patients who withdrew from or failed prior intracavernous injection therapy. *Urology* 1998; 51: 687-692.
82. Hellstrom WJG, Wang R, Peterson CA, et al. Effects of alprostadil and prazosin on motility, viability and membrane integrity of human sperm. *J Urol* 1998; 159: 1559 - 1562.
83. Labasky RC, Spivack AP. Transurethral alprostadil for the treatment of erectile dysfunction : two - year safety update. The 93rd Annual Meeting of the American Urological Association; May 30 - June 4 1998 ; San Diego, California.
84. Campbell WB, Halushka PV. Lipid-derived autacoids, Eicosanoids and platelet-activating factor. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al., editors. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th ed. New York : McGraw-Hill, 1996: 600-617.
85. Lue TF, Saenz de Tejada I, editors. *MUSE® (alprostadil) urethral suppository*. California : Vivus Inc., 1996.
86. Lue TF. Editorial comment. *J Urol* 1998; 160: 1945.

MOLECULAR MECHANISMS OF OPIOID AND ALCOHOL DEPENDENCE : RATIONALE FOR THE TREATMENT BY NALTREXONE

Borpit Klangkalya

Department of Pharmacology, Pramongkutklao College of Medicine, Bangkok, THAILAND

ABSTRACT

The mechanisms in opioid addiction and dependence involve cellular adaptations at several possible steps in the balance between opioid and other neurotransmitter systems in the brain. Several lines of evidence indicated that the noradrenergic system at the locus coeruleus may play pivotal role in these adaptations. The uses of opioid antagonist, naltrexone, in the treatment of opioid dependence have been widely practiced for more than 2 decades. The rationale for its efficacy in preventing relapse is strongly supported by scientific evidence, but major limitations are due to low patient compliance. The roles of psychotherapeutic methods in improving patient compliance must be emphasized in the therapeutic program. Another therapeutic indication of naltrexone is for the treatment of alcohol dependence. This theory has based on rather new evidence on the interactions between alcohol and several neurotransmitter systems, including opioid and dopamine. Naltrexone reverses alcohol effects on opioid receptors, dopamine release, reinforcing mechanism, euphoria, craving, and finally reduces relapse and helps patients remain abstinent for longer period of time. The use of naltrexone, thus, could be an effective therapy for alcoholism, providing that psychosocial treatment programs are fully supported.

Key words : naltrexone, opioid dependence, alcohol dependence.

ข้อมูลความรู้เกี่ยวกับกลไกที่เกี่ยวข้องกับการติดยาเสพติดและสุรา ตลอดจนแนวทางใหม่ ๆ ในการบำบัดรักษาผู้ป่วย เป็นหัวข้อสำคัญเรื่องหนึ่งที่นักวิชาการและสถาบันวิจัยต่าง ๆ ให้ความสนใจ หุ่่มเทพพยากรณ์ลงไปเป็นจำนวนมหาศาล โดยมี ความหวังเพื่อที่จะแก้ปัญหที่สำคัญมากที่สุดเรื่องหนึ่งของวงการแพทย์และสาธารณสุข นั่นคือปัญหาการใช้ยาในทางที่ผิดและการติดยา แม้ว่าการบำบัดรักษาจะเป็นเพียงส่วนเล็ก ๆ ส่วนหนึ่งของวงจรการแก้ปัญหานี้ แต่ถ้่าขั้นตอนนี้เป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ ตลอดจนสามารถป้องกันปัญหา คือการหวนกลับไปใช้ยาได้อีก บทบาทของการบำบัดรักษาก็จะกลายเป็นส่วนสำคัญที่สุดในการแก้ปัญหาคือ

บทความนี้ได้รวบรวมสรุปข้อมูล ความก้าวหน้าเกี่ยวกับเรื่องการรักษาผู้ป่วยติดยาเสพติดหรือติดสุรา โดยใช้ naltrexone ซึ่งเป็น opioid antagonist โดยจะนำเสนอในประเด็นสำคัญ ๆ คือความรู้เกี่ยวกับกลไกที่เกี่ยวข้องกับการติดยาเสพติดหรือการติดสุร่าว่าเป็นอย่างไร และข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ naltrexone ในการบำบัดรักษาสรุปได้อย่างไรบ้าง เนื่องจากมีเอกสารที่เกี่ยวข้องเป็นจำนวนมากนับพันเรื่อง จึงพยายามอ้างอิงเอกสารเท่าที่จำเป็นเท่านั้น ข้อมูลพื้นฐานในเรื่องการรักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟีนตลอดจนกลไกทางชีวเคมีของการติดยา ได้เคยตีพิมพ์ในวารสารนี้มาแล้ว¹ และมีอยู่ในตำราทางเภสัชวิทยาแล้วเช่นกัน² จึงจะขอนำมากล่าวถึงโดยสังเขป และเพิ่มเติมข้อมูลความรู้ใหม่ ซึ่งส่วนใหญ่สรุปจากบทความปริทัศน์หลายเรื่องในช่วง

5 ปีที่ผ่านมา เกี่ยวกับกลไกของการติดยากลุ่มมอร์ฟีนและวิธีการบำบัดรักษา³⁻⁸ กลไกการออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ และการติดสุรา⁹⁻¹⁸ การศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ naltrexone^{6,9-12,17-24} ผู้ที่สนใจรายละเอียดเกี่ยวกับข้อมูลและเอกสารอ้างอิงกรุณาดูได้จากบทความเหล่านั้น

อนึ่ง เพื่อความเข้าใจง่าย ๆ จะใช้คำว่ายาากลุ่มมอร์ฟีน แทนกลุ่ม opioid agonists และใช้คำว่าติดสุรา แทน alcohol dependence ส่วนความหมายของคำว่า addiction กับ dependence แม้จะแตกต่างกันบ้างในแง่การตีความทางจิตวิทยา (addiction มักหมายถึงความรู้สึกอยากยา จะต้องแสวงหาให้ได้รับยา ซึ่งเกิดจากความประทับใจในฤทธิ์เคลิ้มสุขหรือผลอื่นๆของยา แต่ dependence มักใช้กับอาการหรือพฤติกรรมที่เกิดขึ้นเมื่อไม่ได้รับยา ซึ่งเป็นผลจากการปรับระดับการทำงานของร่างกาย อันเกิดจากการที่เคยได้รับยามาก่อน) แต่ในบทความนี้จะใช้คำรวมเป็นคำเดียวกันคือ การติดยา

กลไกการติดยามอร์ฟีน

สมมุติฐานที่กล่าวถึงกันมากเมื่อสิบกว่าปีมาแล้ว คือภาวะสมดุลระหว่างระบบ opioid กับ norepinephrine (NE) โดยมีปลายประสาท enkephalin ยับยั้งอยู่ที่ปลายประสาท NE มีข้อมูลว่าการให้มอร์ฟีนหลายครั้งในสัตว์ทดลองมีผลเพิ่ม ³H-dihydroalprenolol binding ในสมอง และเพิ่มการสร้าง cyclic-AMP จากการกระตุ้นโดย NE และ isoprenaline²⁵ ซึ่งหมายถึงการเพิ่มการตอบสนองที่ β -adrenoreceptor ใน

อีกด้านหนึ่ง การกระตุ้นที่ locus coeruleus (LC) ด้วยยาหรือไฟฟ้า ทำให้สัตว์ทดลองมีอาการหลายอย่างคล้ายกับอาการถอนยา มอร์ฟิน โดยที่มอร์ฟิน enkephalins และ clonidine สามารถยับยั้งไม่ให้เกิดอาการเหล่านั้นได้²⁶ และ clonidine (ซึ่งลดการหลั่ง NE โดยการกระตุ้นที่ α_2 -adrenoreceptor) มีประสิทธิภาพในการลดอาการถอนยาเฮโรอินและ methadone²⁷ รวมทั้งสามารถลดภาวะ LC cell hyperactivity เมื่อมีอาการถอนยา มอร์ฟินได้ด้วย⁵

จากข้อมูลเหล่านี้ จึงมีสมมุติฐานที่อธิบายว่า หากกลุ่มมอร์ฟินไปออกฤทธิ์กดการหลั่งของ NE ซึ่งเมื่อนานเข้าจะมีการปรับตัวจนเกิด NE receptor supersensitivity ขึ้นเป็นผลให้การตอบสนองต่อยา กลุ่มมอร์ฟินลดลง จนต้องการยาเพิ่ม (อธิบายการเกิด tolerance) และเมื่อหยุดยา มอร์ฟิน การยับยั้งการหลั่งของ NE ลดลง มีการหลั่ง NE มากเท่า(หรือมากกว่า)ปกติ ผสมกับการเพิ่มจำนวน NE receptor จึงมีการตอบสนองต่อ NE มากผิดปกติ (อธิบายการเกิดอาการถอนยา)

การอธิบายตามที่กล่าวมานี้เป็นเพียงตัวอย่างซึ่งจับประเด็นเรื่องสมดุลระหว่างระบบ opioid กับ NE และอธิบายขั้นตอนเฉพาะที่ NE receptor ยังมีข้อมูลอีกจำนวนมากที่ไม่ได้นำมาใช้ และเป็นข้อเท็จจริงที่ควรจะนำมาพิจารณาด้วย เช่นการมีสมดุลระหว่างระบบ opioid กับเซลล์ประสาทกลุ่มอื่นๆ เช่น dopamine (DA), serotonin (5-HT), glutamate และ GABA ซึ่งมีข้อมูลที่น่าสนใจเกี่ยวกับเรื่องนี้ได้เช่นเดียวกัน^{3-8,28-31} และแม้แต่ที่ปลายประสาท

NE เอง ขั้นตอนที่เกิดการปรับตัวจนเกิด supersensitivity ได้ก็อาจมีอีกหลายชั้น ไม่เพียงเฉพาะการเพิ่มจำนวน β -adreno-receptor เช่นขั้นตอนการสังเคราะห์ การกักเก็บ การหลั่ง การรับกลับเข้าปลายประสาท การทำลายโดยเอนไซม์ รวมทั้งการทำงานของเอนไซม์ adenylate cyclase, G protein และ second messengers ต่างๆ ที่เป็นการตอบสนองต่อ opioid หรือ β -adreno-receptor ก็พบว่าการปรับตัวได้เช่นเดียวกัน^{5,32,33}

เฉพาะที่สมอง ส่วน LC นับเป็นจุดที่มีการศึกษามากที่สุด จนอาจมีผู้ตีความว่าเป็นศูนย์ที่ควบคุมการเกิดอาการถอนยา มอร์ฟิน โดยอาศัยเหตุผลทั้งจากการกระตุ้นด้วยยา กระตุ้นด้วยไฟฟ้า หรือการทำ lesion ที่ LC เพื่อวัดว่ามีผลต่ออาการถอนยา แต่ข้อมูลทั้งหมดนี้ก็ยังมีข้อปลีกย่อยที่สรุปไม่ได้อยู่อีกหลายจุด เช่น การเกิด NE hyperactivity ที่ LC เป็นสาเหตุหรือเป็นผลที่เกิดจากอาการถอนยา เป็นไปได้ไหมที่อาจมีความผิดปกติที่สมองบริเวณอื่นที่อยู่ใกล้กัน (เช่น periaqueductal grey, PAG) แล้วส่งผ่านความผิดปกตินั้นต่อไปยัง LC ที่มีคำถามเช่นนี้เกิดขึ้นก็มีเหตุผลหลายอย่าง เช่น ความเฉพาะเจาะจงของการฉีดยาโดยตรงที่ LC หรือการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า หรือการทำ lesion ที่ LC ซึ่งไม่สามารถยืนยันได้ว่าไม่กระทบต่อ PAG ที่อยู่ติดกัน การทำ chemical lesion ที่ LC หลายกรณีไม่มีผลต่ออาการถอนยา ผลจากการให้ naloxone ทางหลอดเลือดแล้ววัดการเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าของสมองส่วนต่างๆ พบว่ามีพื้นที่หลาย ๆ ส่วนที่มีบทบาทต่อการเกิดอาการ

ลอนยาเช่นเดียวกับ LC เช่น cerebral cortex, hypothalamus, rostral ventrolateral medulla, dorsal horn of spinal cord ผลจากการให้ naloxone โดยวิธี micro-injections เข้าไปที่สมองส่วนต่างๆโดยตรง ก็พบว่ามีสมองหลายส่วนที่ตอบสนองเป็นปฏิกิริยาการถอนยาคล้ายกับ LC เช่น PAG, ventral tegmental area, amygdala, raphe nucleus, hypothalamus, nucleus accumbens, spinal cord ผลการวัดดัชนีที่จะบอกได้ว่าการเพิ่มการทำงานของเซลล์ประสาทเมื่อมีอาการถอนยา (เช่นวัดการกระตุ้น c-fos immunoreactivity หรือ RNA หรือการใช้กลูโคส) ก็พบว่าการเพิ่มขึ้นในสมองหลายส่วนที่กล่าวมาแล้วนี้เช่นเดียวกันกับวิธีวัดจากการฉีด naloxone⁵ และอีกประการหนึ่ง ผลการตอบสนองที่มากเกินไปผิดปกติของ cyclic-AMP ก็ไม่สามารถบอกได้ว่าเกิดเฉพาะที่ β -adrenoreceptor เพราะการตอบสนองของ receptor หลายชนิด ก็ผ่าน cyclic-AMP เช่นเดียวกัน

วิธีการศึกษาจาก LC slice (ซึ่งตัดเนื้อเยื่อสมองส่วนใกล้เคียงออกไป) และ การทำ lesion ที่ paraventricularis (PVi ซึ่งเป็น excitatory input ที่สำคัญไปยัง LC) พบว่าลดการเกิด LC hyperactivity เมื่อทำให้เกิดอาการถอนยาได้ โดยการให้ naloxone³⁴ แสดงว่า input จาก PVi ไปยัง LC มีบทบาทสำคัญต่อการเกิด withdrawal LC hyper-activity เซลล์ประสาทจาก PVi ไป LC นี้ใช้สารส่งกระแสประสาท glutamate นอกจากวิธี lesion แล้ว การให้ glutamate antagonist ก็สามารถลดการเกิด LC hyperactivity ได้เช่นเดียวกัน³⁰ ผลจาก

การศึกษาโดยให้ naloxone ทางหลอดเลือด เพื่อให้เกิดอาการถอนยาแล้ววัดคลื่นไฟฟ้าที่ PVi หรือวัด markers เช่น c-fos, cyclic-AMP และการใช้กลูโคสหลังการให้มอร์ฟินหลายวัน พบว่ามีผลที่ PVi เหมือนกับผลที่ LC

สำหรับระบบของสารส่งกระแสประสาทที่มีข้อมูลเกี่ยวข้องกับการเกิดอาการถอนยานั้น นอกเหนือจากข้อมูลระบบ NE ใน LC แล้ว ระบบของ dopamine (DA) ที่ mesotelencephalon ก็เป็นส่วนหนึ่งที่แสดงให้เห็นว่าเกี่ยวข้องกับระบบ reinforcement ของสมอง³¹ สมองส่วน ventral tegmental area มีเซลล์ของ DA ซึ่งมีปลายประสาทไปที่ limbic cortex และ nucleus accumbens โดยมี opiate receptor อยู่ที่ปลายประสาทหลายๆกลุ่มเหล่านี้โดยเฉพาะที่ระบบ limbic และ PAG การทำลายเซลล์ DA ที่ nucleus accumbens มีผลต่อ reinforcement ซึ่งทดลองโดยให้สัตว์กดคันเพื่อฉีด amphetamine ให้ตัวเอง³¹ ระบบอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับ reinforcement ด้วยเช่นกันคือ 5-HT จาก raphe nucleus ปลายประสาท 5-HT มีผลยับยั้งเซลล์ของ DA ใน ventral tegmental area ซึ่งมีการยับยั้งจากเซลล์ของ GABA อีกส่วนหนึ่ง^{7,18} โดยที่สารกลุ่มมอร์ฟินออกฤทธิ์ได้ทั้งที่ปลายประสาท GABA, 5-HT และ DA

จากรายละเอียดของข้อมูลหลายๆข้อเหล่านี้ ทำให้มีแนวทางอื่นที่อาจอธิบายได้อีก เช่น การเกิด hyperactivity จาก overactivity ของกลุ่มเซลล์ที่ PAG หรือ PVi ซึ่งมี afferent ไปที่ LC แต่ข้อสรุปว่าสมองส่วนใดบ้างมีบทบาทในเรื่องนี้มากหรือ

น้อย ที่ใดเกิดก่อนหรือหลัง คงจะต้องรอข้อมูลเพิ่มเติมอีกมากจึงจะสามารถสรุปได้ในมุมมองอีกด้านหนึ่งอาจพิจารณาการทำงานของเซลล์ประสาทที่ต่อเนื่องกันอยู่กันอย่างเป็นระบบ การปรับเปลี่ยนที่เป็นการตอบสนองต่อการใช้ยาเป็นเวลานานเกิดขึ้นทั้งระบบ ที่ขั้นตอนต่างๆ มากหรือน้อยแตกต่างกันออกไป และไม่สามารถอธิบายได้จากการศึกษาเฉพาะจุดเท่านั้น นี่ก็เป็นแนวความคิดที่น่าสนใจ⁷

การออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์และกลไกการติดสุรา

การออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์แบ่งได้เป็นฤทธิ์ระยะสั้นหลังการดื่มแต่ละครั้งซึ่งจะมากหรือน้อยขึ้นกับปริมาณที่ดื่ม ถ้ามากก็จะถึงขั้นการเกิดอาการพิษ กับฤทธิ์ระยะยาวหลังการดื่มต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน เป็นผลจากการปรับระดับการทำงานของระบบต่างๆ ในร่างกาย อย่างไรก็ตามฤทธิ์ต่อระบบต่างๆ ทั้งในระยะสั้นและระยะยาวมักเป็นผลสืบเนื่องกัน จึงจะนำมาอธิบายรวมกันว่าแอลกอฮอล์มีผลต่อระบบต่างๆ อย่างไร

เนื่องจากโมเลกุลของแอลกอฮอล์ละลายได้ทั้งในน้ำและในไขมัน การซึมผ่านของแอลกอฮอล์ไปยังสมองจึงเกิดได้รวดเร็วมาก สามารถวัดระดับแอลกอฮอล์ในสมอง

ได้ภายในระยะเวลา 2-3 นาทีหลังการดื่มเมื่อเข้าไปในสมองแล้วการออกฤทธิ์ต่อเซลล์ประสาท อาจเกิดขึ้นได้หลายวิธี (ตารางที่ 1)

ที่ระดับความเข้มข้นต่ำๆ เชื่อกันว่าการออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ต่อเยื่อหุ้มเซลล์น่าจะมีลักษณะเฉพาะเจาะจงต่อ receptor หรือ transporter หรือ signal transduction บางชนิดโดยตรง^{15,35,36} แต่ที่ระดับสูงขึ้นผลที่เฉพาะเจาะจงน้อยลง น่าจะเกิดจากการที่โมเลกุลของแอลกอฮอล์แทรกซึมเข้าไปอยู่ระหว่างโมเลกุลของน้ำกับไขมันที่เยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและเพิ่มการเคลื่อนไหว (fluidity) ที่เยื่อหุ้มเซลล์^{15,37} ซึ่งสามารถมีผลต่อการทำหน้าที่ของ receptors และขั้นตอนการตอบสนองชนิดต่างๆ ได้อย่างกว้างขวาง นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงในระยะยาวอาจส่งผลสืบเนื่องได้อีกหลายประการ เช่น มีการเปลี่ยนแปลงของส่วนประกอบ ที่เป็นไขมันในเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นต้น¹⁵

เมื่อประมาณเกือบ 30 ปีมาแล้ว มีข้อมูลใหม่ที่ทำให้ตื่นตัวกันมากอยู่ระยะหนึ่ง กล่าวคือมีรายงานที่พบว่ามีการเกิดขึ้นใหม่จากปฏิกิริยาระหว่างสารที่ได้จากแอลกอฮอล์คือ acetaldehyde กับ dopamine

ตารางที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของ ethanol ต่อสมอง

1. เพิ่มการสังเคราะห์สารกลุ่ม isoquinolines ซึ่งมีผลต่อสมอง
2. ออกฤทธิ์โดยตรงต่อเยื่อหุ้มเซลล์ เพิ่ม fluidity และมีผลต่อการทำหน้าที่ของ receptors หรือการหลั่งของสารส่งกระแสประสาทชนิดต่างๆ
3. ออกฤทธิ์โดยตรงต่อโมเลกุลของ receptors หรือ transporters หรือ ion-channels

ได้เป็นสารกลุ่ม isoquinolines คือ salsolinol และจากปฏิกิริยาระหว่าง dopamine กับ aldehyde ที่เป็น metabolite ของแอลกอฮอล์เอง ได้เป็นสาร tetrahydropapaveroline (THP)^{38,39} สาร THP เป็นสารเริ่มต้นที่ใช้ในการสังเคราะห์มอร์ฟีนในต้นฝิ่น จึงทำให้สนใจกันมากกว่า สาร 2 ชนิดที่เกิดขึ้นเมื่อมีการดื่มสุรานี้มีบทบาทต่อการออกฤทธิ์และการติดสุราหรือไม่ ผลการจากสอบฤทธิ์การจับกับ opioid receptor พบว่ามีผลเป็น agonist แต่เป็นฤทธิ์ที่อ่อนกว่ามอร์ฟีน⁴⁰ ในระยะต่อมามีความพยายามที่จะพิสูจน์ให้ได้ว่ามีสาร salsolinol กับ THP เกิดขึ้นได้จริงในสัตว์ทดลองหรือแม้แต่ในคนที่ได้รับแอลกอฮอล์ผลที่ได้แม้จะยืนยันว่าจริง^{4,12} แต่ปริมาณที่วัดได้อยู่ในระดับที่ต่ำมาก เมื่อเปรียบเทียบกับฤทธิ์ที่อ่อนด้วย ทำให้ความสนใจที่จะศึกษาเรื่องนี้ต่อยังมีไม่มากเท่าที่ควร แต่ก็ยังเป็นสมมุติฐานข้อหนึ่งที่เป็นไปได้ และยังได้รับการอ้างอิงอยู่สำหรับเรื่องกลไกการออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์

ข้อมูลเกี่ยวกับผลของแอลกอฮอล์ต่อ receptor และโมเลกุลของโปรตีนชนิดต่างๆของเซลล์ประสาทมีเป็นจำนวนมาก ได้นำข้อมูลบางส่วนมาสรุปไว้ในตารางที่ 2 โดยเน้นเฉพาะข้อมูลที่สามารถยืนยันได้ชัดเจนและมีส่วนโยงไปอธิบายกลไกการเกิดอาการถอนยาในผู้ติดสุราได้ด้วย^{12,15,17}

โดยสรุปแล้วกลไกการออกฤทธิ์และผลที่นำไปสู่การเสพติดและอาการถอนยาของแอลกอฮอล์ น่าจะเกิดจากผลต่อ receptors หลายชนิด รวมทั้ง calcium channels และขั้นตอนที่เป็นการตอบสนอง

ต่อ receptors ทั้งหลายด้วย ความรู้ใหม่เหล่านี้จะทำให้มีการพัฒนาการใช้ยาเพื่อรักษาภาวะพิษจากแอลกอฮอล์ตลอดจนแก้ปัญหาการติดยาและการป้องกันอาการถอนยาต่อไปได้ดีขึ้น

การใช้ยารักษาอาการพิษของแอลกอฮอล์หรือการติดสุรา

การรักษาผู้ได้รับพิษจากแอลกอฮอล์มีหลายวิธี วิธีตรงที่น่าจะดีที่สุดคือการใช้ antagonist แต่จนถึงปัจจุบันยังไม่พบสารใดที่ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงในลักษณะยับยั้งฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ เนื่องจากแอลกอฮอล์ออกฤทธิ์เสริมระบบ benzodiazepine-GABA receptors จึงทำให้เป็นที่สนใจว่า reverse agonist ของ benzodiazepine คือ RO15-4513 อาจต้านฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ได้ แต่ก็พบว่าต้านฤทธิ์ได้เพียงบางส่วนเท่านั้น และถ้าได้รับแอลกอฮอล์ขนาดสูง ก็พบว่าไม่มีผลต่ออัตราการตายในสัตว์ทดลอง¹⁰ นอกจากนี้ RO15-4513 ยังมีผลเสียคือทำให้เกิดอาการวิตกกังวลและอาจทำให้ชักได้ จึงไม่เป็นที่นิยมใช้

สำหรับยากระตุ้นสมอง เช่น amphetamine และ caffeine อาจต้านฤทธิ์กดสมองของแอลกอฮอล์ได้ในลักษณะเป็น physiological antagonist ส่วนยาอื่นๆไม่พบว่ามีประสิทธิภาพโดยตรง สำหรับวิธีการเพื่อลดการดูดซึมหรือเพิ่มการขับถ่ายแอลกอฮอล์พบว่าอาจใช้ได้ ดังสรุปในตารางที่ 3

ตารางที่ 2 การออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ต่อระบบสารส่งกระแสประสาทชนิดต่าง ๆ 15,17,35-40

สารส่งกระแสประสาท	การออกฤทธิ์
Glutamate	แอลกอฮอล์ลดการทำงานของ glutamate receptor (NMDA-type) มีผลลด calcium influx และลดการทำหน้าที่ของเซลล์ประสาทหลายกลุ่ม เช่น hippocampus ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับผลลดการรับรู้ ทำให้สับสน และจำสิ่งที่ตัวเองทำไม่ได้ (blackouts) การได้รับแอลกอฮอล์เป็นเวลานานมีผลทำให้มีการปรับเพิ่มระดับ NMDA-type receptor ขึ้น วัดได้ทั้งวิธีการจับกับ receptor และวิธี subunit immuno-reactivity และการเพิ่ม calcium influx ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการเกิด excitotoxicity, การทำลายเซลล์ประสาท, Wernicke-Korsakoff syndrome, เซลล์ประสาทเสื่อมที่ cerebellum และการเกิดอาการชัก
GABA	แอลกอฮอล์เสริมการทำงานของ GABA-A receptor มีผลเพิ่ม chloride influx ทำให้เยื่อหุ้มเซลล์มี hyperpolarization เกิดผลกดสมอง ทำให้วังงซึม ลดอาการวิตกกังวล นอนหลับ ระวังชัก และผลเสีย เช่น อาการเดินเซ การได้รับแอลกอฮอล์เป็นเวลานานมีผลลดการทำงานของ GABA-A receptor แอลกอฮอล์เสริมฤทธิ์ของ benzodiazepines และใช้ benzodiazepines ลดอาการถอนยาในผู้ป่วยติดสุราได้ ในขณะที่ benzodiazepine reverse agonist (RO15-4513) มีผลต้านฤทธิ์แอลกอฮอล์ และใช้แก้พิษของแอลกอฮอล์ได้ ทั้งนี้แสดงว่าเป็นฤทธิ์ต่อระบบ GABA-A receptor-chloride influx เช่นเดียวกัน
Opioid	แอลกอฮอล์เพิ่มการสังเคราะห์ tetrahydroisoquinolines (salsolinol) และTHP ซึ่งมีฤทธิ์ต่อ opioid receptor หรืออาจถูกเปลี่ยนแปลงไปเป็นสารกลุ่มมอร์ฟินในสมอง แอลกอฮอล์เพิ่มการหลั่ง met-enkephalin หรือ β-endorphin ทั้ง in vitro (hypothalamic culture) และ in vivo จากต่อมใต้สมองในหนู และเพิ่มระดับ β-endorphin ในพลาสมา ผลต่อระดับของ β-endorphin นี้อาจสัมพันธ์กับข้อมูลทางพันธุกรรมด้วย โดยพบผลเพิ่มเฉพาะในหนูกลุ่มที่ชอบกินเหล้า (เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่กิน) และในคนที่มึนประวัติคนในครอบครัวติดสุรา (เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ครอบครัวไม่มีผู้ติดสุรา) แอลกอฮอล์ยับยั้งการจับที่ opioid receptor ผลดังกล่าวอาจเปลี่ยนแปลงตามระดับของแอลกอฮอล์ (ขนาดต่ำอาจเพิ่มการจับ) ระยะเวลาที่ออกฤทธิ์ (ระยะแรกอาจเพิ่มการจับ) ชนิดย่อยของ receptor (เช่นยับยั้งที่ delta-มากกว่าที่ mu-receptor) ผลของแอลกอฮอล์ระยะสั้นในเซลล์เพาะเลี้ยงยับยั้งการจับที่ delta-receptor ในขณะที่ระยะยาวมีผลเพิ่ม mRNA ของ delta-receptor และมีการตอบสนองเพิ่มขึ้น Opioid antagonist (naltrexone) มีผลลดการติ่มสุรา ทั้งในสัตว์ทดลองและในคน (ดูรายละเอียดในหัวข้อต่อไป)

ตารางที่ 2 การออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ต่อระบบสารส่งกระแสประสาทชนิดต่าง ๆ^{15,17,35-40} (ต่อ)

สารส่งกระแสประสาท	การออกฤทธิ์
Dopamine (DA)	แอลกอฮอล์เพิ่มการทำงานของ DA ที่ reward centers เพิ่มการหลั่งของ DA ที่ nucleus accumbens ในหนู และเพิ่ม firing ของเซลล์ DA ที่ slice ของ ventral tegmental area มีการลดการหลั่งของ DA และลด firing ของเซลล์ DA ในหนูที่เกิดอาการถอนยา (แอลกอฮอล์) และเมื่อให้กินแอลกอฮอล์ สามารถเพิ่มการหลั่งของ DA ได้ แสดงว่าการลดลงของ DA อาจเป็นเหตุให้เกิดพฤติกรรมแสวงหายา (แอลกอฮอล์) แต่มีข้อมูลที่ขัดกันในประเด็นนี้ คือรายงานว่ายารักษาโรคจิตที่ยับยั้ง DA receptor มีผลลดพฤติกรรมการกินแอลกอฮอล์ได้ แต่ในการศึกษาอีกริธีหนึ่ง ในหนูกลุ่มที่ชอบกินแอลกอฮอล์ พบว่า DA agonist ลดการกินแอลกอฮอล์ในขณะที่ DA antagonist เพิ่ม
Serotonin (5-HT)	5-HT มีผลกระตุ้นการหลั่ง DA ที่ striatum และเสริมฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ที่เพิ่มการหลั่งของ DA ที่ nucleus accumbens ด้วย แอลกอฮอล์ความเข้มข้นต่ำเสริมฤทธิ์ของ 5-HT ที่ 5-HT₂ receptor ซึ่งมีผลต่อการผ่านของ Na⁺, K⁺ ที่ ion channels (และเพิ่มการหลั่งของ DA) 5-HT antagonist ทำให้หนูตะเภาแยกแยะไม่ได้ระหว่างการกินน้ำกับกินเหล้า และลดการกินเหล้าได้ Ondansetron มีผลลดการดื่มสุราในคนปกติ และในกลุ่มผู้ติดสุราที่มีอาการไม่มาก สมองบางส่วนของหนูที่ชอบกินเหล้ามีปริมาณ 5-HT₂ receptor น้อยกว่าปกติ ในขณะที่มี 5-HT_{1A} receptor เพิ่มขึ้น
Muscarinic (M) receptor	แอลกอฮอล์มีผลยับยั้ง M receptor ทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงและในสมอง ในขณะที่การได้รับแอลกอฮอล์ระยะยาว มีผลเพิ่มการตอบสนองที่ M receptor เสริมการยับยั้งการสร้าง cyclic-AMP
Adenosine (A) receptor	A agonist เสริมฤทธิ์แอลกอฮอล์ ในขณะที่ antagonist ด้านฤทธิ์จากการวัดผล incoordination และยับยั้งผลของแอลกอฮอล์ต่อการสร้าง cyclic-AMP ทั้งระยะสั้นและระยะยาว การให้แอลกอฮอล์ในเซลล์เพาะเลี้ยงพบผลเพิ่ม A นอกเซลล์ ทั้งนี้เกิดจากผลยับยั้ง A uptake การเพิ่ม A มีผลกระตุ้น A₂ receptor เพิ่มการสร้าง cyclic-AMP

ตารางที่ 2 การออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ต่อระบบสารส่งกระแสประสาทชนิดต่าง ๆ ^{15,17,35-40} (ต่อ)

สารส่งกระแสประสาท	การออกฤทธิ์
Calcium channels	ผลระยะสั้นของแอลกอฮอล์คือ กด voltage-dependent L-type calcium channels, N-channels และ T-channels แต่ไม่มีผลต่อ P-type channels การได้รับแอลกอฮอล์เป็นเวลานานมีผลปรับเปลี่ยนการทำงานของ calcium channels และเพิ่ม calcium influx ซึ่งน่าจะเป็นขั้นตอนที่มีผลให้เกิดอาการถอนยา เช่น อาการชัก เพื่อค้ำชั่ง การเพิ่ม calcium channels นี้มีอยู่นานถึง 16 ชั่วโมงหลังจากหยุดให้แอลกอฮอล์ ซึ่งเป็นระยะเวลาตรงกันกับช่วงเวลาที่เกิดอาการชักได้มากที่สุดของผู้ติดสุราที่ไม่ได้ดื่ม ยายับยั้ง calcium channel มีผลลดอาการถอนยาในผู้ติดสุราได้ เช่น ลดอาการสั่น ชัก รวมทั้งลดอัตราการตายในสัตว์ทดลองได้ด้วย มีรายงานว่า nimodipine ลดอาการอยากแอลกอฮอล์ และลดการกลับไปดื่มได้ด้วย
Adenylate cyclase, G Proteins, Protein kinase	ผลระยะสั้นของแอลกอฮอล์คือ กระตุ้น adenylate cyclase เพิ่มการตอบสนองต่อ receptors โดยเพิ่ม cyclic-AMP แต่ผลระยะยาวคือ กดการทำงาน ลดการตอบสนองต่อ β-adrenoreceptor, adenosine receptor และ prostaglandin receptor ซึ่งอาจเป็นการลดการควบ (coupling) กับ Gs protein เช่น พบว่ามีจำนวน mRNA ของ α-subunit ของ Gs protein ลดลง ในระยะยาวแอลกอฮอล์มีผลกดการทำงานของ protein kinase, ลดส่วนประกอบ $C\alpha$ ซึ่งส่งผลต่อการตอบสนองต่อ receptor ชนิดต่าง ๆ

ตารางที่ 3 การใช้ยาเพื่อแก้ไขภาวะ alcohol intoxication^{9,10}

ยา	การออกฤทธิ์
Antagonist	ไม่มี specific antagonist สำหรับแก้ฤทธิ์โดยตรง
RO15-4513	Reverse benzodiazepine agonist RO15-4513 ลดผลกดสมองได้บ้าง แต่ไม่มีผลลดการตายในกรณีที่ได้รับแอลกอฮอล์ขนาดสูง (ซึ่งผลของแอลกอฮอล์ต่อเยื่อหุ้มเซลล์มีมากและอาจไม่เฉพาะเจาะจงต่อระบบ benzodiazepine-GABA) ผลเสียของ RO15-4513 คือ ภาวะวิตกกังวลและอาจทำให้เกิดอาการชักได้ จึงมีข้อจำกัดในการใช้อยู่มาก
Caffeine	ลดผลการกดสมองได้บ้าง และอาจช่วยลดอาการหลงลืมได้ แต่มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลเสีย เช่นภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ
Propranolol, Zimelidine, Lithium, Ibuprofen, Amantadine	ไม่มีประสิทธิภาพชัดเจน
Charcoal, Gastric lavage	ช่วยได้เฉพาะเมื่อดื่มสุรามาไม่เกิน 2 ชั่วโมง
Dialysis	แนะนำให้ใช้เมื่อระดับแอลกอฮอล์ในเลือดมากกว่า 0.4% หรือมีภาวะ acidosis
Fructose	เพิ่มการย่อยแอลกอฮอล์ได้บ้าง แต่ขนาดสูงมีผลเสียมาก
Thiamine	มีผลทางอ้อมในการป้องกันผลเสียต่อสมองเช่น Wernicke's encephalopathy

เป้าหมายเบื้องต้นในการรักษาผู้ที่ติดสุรา น่าจะเป็นการป้องกันอาการถอนยาที่รุนแรง เช่นหัวใจเต้นผิดจังหวะ ชัก เพื่อกลั่นซึ่งอาจรุนแรงมากจนเป็นเหตุให้เสียชีวิตได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้สูงอายุหรือมีพยาธิสภาพอื่น ๆ ร่วมด้วย เมื่อลดอาการถอนยาได้ ก็จะทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือในขั้นตอนการรักษาต่อไปจนหยุดดื่มสุราอย่างสมบูรณ์

ได้ มียาหลายสิบชนิดที่ได้รับการทดสอบเพื่อเป้าหมายในการลดอาการถอนแอลกอฮอล์ แต่จนถึงปัจจุบัน กลุ่มที่นับว่ามีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากที่สุดน่าจะได้แก่กลุ่ม benzodiazepines รองลงไปคือ phenobarbital ยาอื่น ๆ มีผลเฉพาะในบางเรื่อง (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 การใช้ยาเพื่อบำบัดรักษาผู้ติดสุรา^{9,10,17,41}

วัตถุประสงค์	ยา	การออกฤทธิ์
เพื่อป้องกันการดื่มสุราโดย ทำให้เกิดผลเสียจากการดื่ม	Disulfuram (Antabuse ^(R))	ยับยั้งเอนไซม์ aldehyde dehydroge- nase ทำให้มีการสะสม acetaldehyde มากเมื่อดื่มสุราและเกิดผลเสีย ได้แก่ อาการหน้าแดง ปวดศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน แน่นหน้าอก ใจสั่น อ่อนเพลีย ง่วงงุน ตาพร่า สับสน และความดันโลหิต ต่ำจนอาจช็อค หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือ ล้มเหลว กัดการหายใจ ชักและอาจมาก ถึงเสียชีวิตได้ นอกจากผลเสียดังกล่าว แล้ว ยังมีปัญหาปฏิกิริยากับยาอื่นๆ จำนวนมาก จึงมีข้อจำกัดในการใช้มาก
	Calcium carbimide	ยับยั้งเอนไซม์ aldehyde dehydroge- nase แบบกลับคืนได้ มีผลระยะสั้น และ มีผลเสียน้อยกว่า disulfuram
เพื่อป้องกันการดื่มสุราโดย ลดความอยากดื่ม และลดผล เคล็ดสุขจากการดื่ม	Naltrexone	ลด reinforcing effects ของ แอลกอฮอล์ ทำให้ลดความต้องการดื่ม เพิ่มเวลาที่ไม่ดื่ม
	5-HT agonist, Serotonin reuptake inhibitors: Ritanterin, Ondansetron, Fluoxetine Acamprosate	กำลังมีการทดสอบประสิทธิภาพอยู่ มีผลลดการดื่มในกลุ่มที่ดื่มอย่างหนัก แต่ในผู้ป่วยทั่วไปยังไม่ต่างจากกลุ่มควบ คุม ใช้ในยุโรป ไม่ลด reinforcing effect ของแอลกอฮอล์ แต่ลดการอยากดื่มจาก ประสบการณ์ที่เกิดกับอาการถอนยา โดยกลไกกระตุ้นที่ระบบ GABA และ ยับยั้งที่ glutamate/ลด Ca ²⁺ flux

ตารางที่ 4 การใช้ยาเพื่อบำบัดรักษาผู้ติดสุรา^{9,10,17,41} (ต่อ)

วัตถุประสงค์	ยา	การออกฤทธิ์
เพื่อป้องกันการเกิดอาการถอนยา	Benzodiazepines	ที่นิยมใช้มากคือ chlordiazepoxide และ diazepam ในกรณีที่มีอาการถอนรุนแรง ใช้ diazepam ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ยานชนิดอื่นๆในกลุ่มนี้อาจใช้ได้ผลใกล้เคียงกัน ยกเว้นชนิดที่ออกฤทธิ์สั้น พบว่ามีประสิทธิภาพน้อยกว่า
	Phenobarbital	มีประสิทธิภาพดีในการแก้ไขอาการชักที่เกิดจากการอดเหล้า แต่มีอันตรายจากฤทธิ์กดการหายใจ
	Phenothiazines	ประสิทธิภาพน้อย อาจเพิ่มอาการชัก
	Haloperidol	อาจใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อลดอาการประสาทหลอน
	Clonidine	อาจลดอาการได้บางส่วน แต่ไม่มีผลลดอาการชักหรือ delirium tremens
	Carbamazepines	ลดอาการได้บางส่วน อาจลดอาการชักได้ แต่มีผลเสียค่อนข้างมาก และยังไม่มียาข้อมูลมากพอในผู้ป่วยติดสุรา
	Propranolol	อาจเพิ่มอาการ delirium tremens
	Phenytoin	ไม่ได้ผลต่ออาการชักที่เกิดจากการอดเหล้า

วิธีการรักษาผู้ติดสุราอีกวิธีหนึ่งที่มีการใช้มานานแล้วคือการให้ยาที่ทำให้มีการสะสมของ acetaldehyde มากเมื่อดื่มสุรา ทำให้มีอาการที่ไม่สบายมากจึงไม่อยากจะดื่มหรือไม่กล้าดื่มอีก แต่วิธีนี้มีอันตรายมาก ควรอยู่ในการดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด ยาที่ใช้คือ disulfuram หรือยาใหม่ที่มีผลสั้นกว่าและมีอันตรายน้อยกว่าคือ calcium carbimide

วิธีการล่าสุดที่ได้รับความสนใจมากคือการให้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ reinforcing เพื่อลดผลอารมณ์เคลิ้มสุข (euphoria) ลด

ความอยากดื่ม (craving) โดยตรง และสามารถยืดระยะเวลาที่ไม่ดื่มสุราออกไปได้ Naltrexone เป็น opioid antagonist ที่มีผลในข้อนี้ ดังจะกล่าวถึงรายละเอียดในตอนต่อไป ยาอื่นๆที่ยังอยู่ในขั้นตอนการทดสอบประสิทธิภาพได้แก่กลุ่มยาที่กระตุ้นระบบ 5-HT และยา acamprosate ดังสรุปไว้ในตารางที่ 4

เหตุผลในการใช้ naltrexone รักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟีน

เหตุผลที่สนับสนุนว่าสามารถใช้ opioid antagonist ในการรักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟีนได้ อธิบายไว้แล้วในบทความที่ตีพิมพ์ในวารสารนี้¹ โดยสรุปและข้อมูลเพิ่มเติมก็คือ

1. เป็นวิธีการที่ทำให้มีการหยุดยากลุ่มมอร์ฟีนได้ทันที ใช้ขั้นตอนการถอนพิษยาสั้น (เช่น 3 วัน) เหมาะสำหรับผู้ที่มีความตั้งใจมุ่งมั่นที่จะถอนยาโดยเร็ว และพบว่าได้ผลดีในผู้ติดยาที่มีอาชีพนั่งคงหรือมีเกียรติในสังคม

2. อาการถอนยาอาจเกิดขึ้นเร็วและรุนแรง แต่มีรายงานว่ามิได้รุนแรงมากกว่าวิธีการหักดิบ และมีวิธีการที่จะลดความรุนแรงลงได้โดยใช้ร่วมกับยาอื่น เช่น clonidine ซึ่งมีผลลดอาการถอนยาได้ส่วนหนึ่ง

3. หลังจากขั้นตอนการถอนพิษยาแล้ว สามารถให้ naltrexone ต่อไปได้โดยไม่มีอาการถอนยา และสามารถป้องกันไม่ให้เกิดผลของยากลุ่มมอร์ฟีนเมื่อกลับไปเสพอีก เป็นการป้องกันปัญหาการกลับไปติดยาซ้ำอีก ซึ่งเป็นความล้มเหลวของวิธีการรักษาที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน (เช่นการใช้ methadone)

4. Naltrexone ไม่มีฤทธิ์เสพติด จึงไม่มีปัญหาในด้านการควบคุมการจำหน่ายเหมือน methadone

5. เนื่องจาก naltrexone ไปยับยั้ง opioid receptors ได้ทุกกลุ่ม ทำให้เกรงกันว่าจะมีผลรบกวนการทำงานตามปกติของร่างกายหรือไม่ ข้อมูลด้านนี้ได้มีการศึกษาอย่างละเอียดจาก National Institute on Drug Abuse (NIDA) และ Special Action

Office for Drug Abuse Prevention (SAODAP) รวมทั้งกลุ่มต่างๆที่ได้รับทุนวิจัย^{19,20,42} ไม่พบผลเสียร้ายแรงต่อระบบสืบพันธุ์ ต่อทารกในครรภ์ หรือระบบอื่นๆ ยกเว้นในรายงานที่ใช้ยาขนาด 300 มก.ในการทดสอบผลการรักษาโรคอ้วน พบว่ามีผลเสียต่อเซลล์ตับ ทำให้ระดับของ serum transaminase (SGPT) สูงขึ้นประมาณ 3-19 เท่าของระดับปกติ แต่ผลนี้หายไปได้เมื่อหยุดยา ผลข้างเคียงที่สำคัญได้แก่อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ผื่นคัน มึนงง ชีพจรเร็ว วิดกกังวล หรืออารมณ์เสีย ปวดเมื่อย และอ่อนเพลีย ซึ่งบางอาการอาจเป็นอาการถอนยาที่เกิดขึ้น นอกจากนี้มีอาการอื่นที่พบบ้าง เช่น ท้องผูกหรือท้องเสีย เบื่ออาหาร เวียนศีรษะ หงุดหงิด หนาวสั่น สมรรถภาพทางเพศลดลง เป็นต้น

6. ปัญหาที่สำคัญประการหนึ่งของการใช้ naltrexone คือความร่วมมือของผู้ป่วย มีรายงานที่พบว่าผู้ป่วยถอนตัวจากโปรแกรมการรักษาค่อนข้างมาก ส่วนหนึ่งเนื่องจากผลเสีย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน อารมณ์เสีย เป็นต้น อีกส่วนหนึ่งน่าจะเป็นเพราะไม่ได้รับผลเคลิ้มสุขจากการกลับไปเสพยากลุ่มมอร์ฟีนอีก (เนื่องจากยังฝังจำกับผลของยากลุ่มมอร์ฟีน) ดังนั้น การให้การศึกษา การจูงใจ และการช่วยเหลือจากครอบครัวและสังคม จึงมีบทบาทสำคัญมาก ดังมีรายงานที่พบว่าประสิทธิภาพของการรักษาทั้งในผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟีนหรือผู้ติดยาสุราได้ผลเพิ่มขึ้นอย่างมากเมื่อใช้ร่วมกับจิตบำบัดหรือได้รับการช่วยเหลือสนับสนุนจากสังคม^{22,43,44}

อย่างไรก็ตาม การใช้ opioid antagonist ในผู้ป่วยที่ติดยากลุ่มมอร์ฟีนโดย

ที่ยังมีอาการถอนยาอยู่นั้น นับว่าเป็นวิธีการที่เสี่ยง จึงอาจจะใช้ได้เฉพาะกับผู้ป่วยในโรงพยาบาลเท่านั้น แม้แต่เอกสารกำกับยาของบริษัทยาเองก็ไม่ได้สนับสนุนให้ใช้โดยตรง เพียงแต่เสนอแนะให้ใช้กับผู้ป่วยที่หยุดยากลุ่มมอร์ฟินแล้วไม่ต่ำกว่า 7 วัน หรือตรวจปัสสาวะไม่พบยากลุ่มนี้ หรือไม่มีอาการถอนยาเมื่อทำ naloxone challenge test โดยมีคำเตือนหรือข้อห้ามใช้สำหรับผู้ป่วยที่ยังแสดงอาการถอนยาอยู่ การใช้ยาในกรณีเช่นนี้จึงมิใช่ใช้กับขั้นตอนการถอนพิษยา แต่ใช้ในขั้นตอนการติดตามผล เพื่อป้องกันการกลับไปติดยาอีก

ข้อสำคัญประการหนึ่งที่ต้องทำความเข้าใจกับผู้ป่วยคือหากผู้ป่วยพยายามกลับไปใช้มอร์ฟิน เฮโรอีน หรือเมธาโดนอีกในขนาดเดิม จะไม่ได้รับผลที่เคยมีก่อนการใช้ naltrexone แต่ผู้ป่วยอาจพยายามเพิ่มขนาดของยากลุ่มมอร์ฟินขึ้นไปอีกเพื่อเอาชนะ วิธีการเช่นนี้เป็นอันตรายมากเพราะไม่สามารถควบคุมได้ เมื่อได้รับยาเกินขนาดจะทำให้ผู้ป่วยช็อค หมดสติ หายใจหยุดหายใจ และเสียชีวิตได้

อนึ่ง ผู้ป่วยที่ได้รับ naltrexone ควรได้รับบัตรเตือนหรือทำความเข้าใจอย่างดีว่าอาจมีปัญหามาเมื่อจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มอื่นๆที่มีปฏิกิริยาต่อกันได้ เช่นยาแก้ปวด แก้อักเสบ แยกปวด และเมื่อจำเป็นต้องใช้ยากลุ่มมอร์ฟิน (เช่นการผ่าตัด) จะต้องแจ้งให้แพทย์รู้และปรับขนาดยาตามความเหมาะสม

เหตุผลในการใช้ naltrexone รักษาผู้ติดสุรา

แม้ว่าการใช้ naltrexone ในการต้านฤทธิ์หรือป้องกันการติดยากลุ่มมอร์ฟินจะผ่านมานานกว่า 25 ปีแล้ว และมีการทดลองใช้รักษาอาการอื่นๆอีกมากที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องกับระบบ opioid เช่น โรคจิตเภท ความจำเสื่อม โรคพาร์กินสัน โรคฮันติงตัน และโรคอ้วน (ซึ่งส่วนมากไม่ได้ผล) แต่บทความเกี่ยวกับ naltrexone ก่อนปี คศ.1990 ก็ไม่มีบทความใดกล่าวถึงการใช้ในผู้ติดสุรา และบทความเกี่ยวกับการรักษาผู้ติดสุราก็ไม่มีบทความใดกล่าวถึง opioid antagonist เลย^{20,42} ข้อมูลสนับสนุนการใช้ naltrexone ในผู้ติดสุรา จึงนับว่าเป็นเรื่องใหม่ที่น่าสนใจ

ความสนใจในเรื่องนี้เริ่มจากการสังเกตพบว่าผู้ติดเฮโรอีนที่ได้รับการรักษาด้วย naltrexone มีการดื่มสุราลดลง ข้อมูลการศึกษาบทบาทของระบบ opioid ในทางพฤติกรรม พบว่ายาที่ต้านฤทธิ์ระบบนี้มีผลลดพฤติกรรมการกิน รวมทั้งการดื่มแอลกอฮอล์ เมื่อมีข้อมูลมากขึ้นเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของแอลกอฮอล์ต่อระบบ opioid ดังได้กล่าวถึงก่อนหน้านี้แล้ว และจากผลการทดสอบทางคลินิกด้วยวิธีมาตรฐานคือมีกลุ่มควบคุมที่เหมาะสม^{45,46} ซึ่งสรุปได้ว่าการให้ naltrexone วันละ 50 มก.เป็นเวลา 12 สัปดาห์ สามารถลดอัตราและปริมาณของการกลับไปดื่มสุราได้ ลดความรู้สึกอยากดื่ม (craving) ได้ การใช้ naltrexone เพื่อรักษาผู้ติดสุราจึงได้รับการรับรองจาก FDA ของสหรัฐอเมริกาในปี คศ.1995 ข้อมูลการศึกษาผลของ naltrexone ในระยะต่อมามีอีกมาก^{12-18,21-24} และศึกษาในผู้ป่วยกลุ่มใหญ่มากขึ้น โดยสรุปแล้ว naltrexone มีผลลดการกลับไปดื่มสุราได้ และแม้จะกลับ

ไปดื่มบ้างก็ยังดื่มน้อยลง ทั้งนี้ น่าจะเป็นผลจากการยับยั้งระบบ reinforcing ที่ตอบสนองต่อแอลกอฮอล์ นอกจากนี้ผลของ naltrexone ยังยืดต่อไปได้หลังการหยุดใช้ยา แต่ก็ลดลงตามระยะเวลา การรักษาจะได้ผลดีเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับวิธีการทางจิตบำบัด (coping skill, psychosocial support) เช่นเดียวกับกรณีการใช้ naltrexone รักษาผู้ติดยากลุ่มมอร์ฟีนดังกล่าวมาแล้ว^{22,43,44}

สรุป

ปัญหาสำคัญของวิธีการบำบัดรักษาที่ใช้กันอยู่สำหรับผู้ป่วยที่ติดยากลุ่มมอร์ฟีนคือการหวนกลับไปติดยาซ้ำอีก ทำให้ขั้นตอนการรักษามีความหมายเป็นเพียงส่วนเล็กๆ ของวงจรในการแก้ปัญหา การนำวิธีการรักษาด้วย opioid antagonist มาใช้ เป็นแนวทางปฏิบัติที่น่าจะช่วยแก้ปัญหาได้ส่วนหนึ่ง หลักการในเรื่องนี้เป็นเรื่องตรงไปตรงมา คือการใช้ antagonist ไปป้องกันมิให้สารกลุ่มมอร์ฟีนออกฤทธิ์ ลดผลที่เกิดจากการเสพยาเสพติดและหวังจะทำให้หยุดเสพยาได้ในที่สุด แต่สิ่งที่ยังเป็นปัญหาอยู่คือรายละเอียดวิธีการปฏิบัติเพื่อให้มีอาการถอนยาน้อยที่สุด หรือถอนพิษยาได้เร็วที่สุด ป้องกันการกลับไปติดยาอีกได้นานที่สุด และที่สำคัญได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยดีที่สุด

ข้อหลังนี้เป็นปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษาอย่างยิ่งและเป็นปัญหาสำหรับ naltrexone ซึ่งจะต้องหาวิธีการปฏิบัติที่เหมาะสมต่อไป เช่นการใช้วิธีการทางจิตบำบัดร่วมด้วย เป็นต้น

ส่วนปัญหาในการรักษาผู้ติดสุรานั้นแตกต่างออกไป ข้อจำกัดที่สำคัญน่าจะอยู่ที่ประสิทธิภาพของยาที่ใช้ส่วนหนึ่ง และความร่วมมือของผู้ป่วยอีกส่วนหนึ่ง การพบว่าแอลกอฮอล์ออกฤทธิ์ต่อระบบสารส่งกระแสประสาทหลายๆ ชนิด ซึ่งมีเซลล์ประสาทหลายกลุ่มที่มีผลต่อ reinforcing เช่น opioid, glutamate, GABA, 5-HT และ DA และการพบว่า naltrexone สามารถลดความอยากดื่มสุรา ยืดเวลาหวนกลับไปดื่มและลดปริมาณที่ดื่มได้ ทำให้มีการศึกษา และได้ข้อมูลความรู้มากขึ้นเกี่ยวกับการทำงานของระบบสารส่งกระแสประสาทต่างๆ ระบบ reinforcing และกลไกที่ทำให้เกิดการเสพติดและอาการถอนยา การใช้ naltrexone รักษาผู้ติดสุราจึงเป็นแนวทางใหม่ที่อาศัยข้อมูลความรู้ใหม่ๆ เหล่านี้ เมื่อมีการพัฒนาการใช้ยานี้กว้างขวางมากขึ้น มีรายละเอียดของวิธีการปฏิบัติที่ทำให้ได้ความร่วมมือจากผู้ป่วยดีที่สุด วิธีการนี้ก็ควรจะนำไปสู่การรักษาที่มีประสิทธิภาพ รวมถึงการป้องกันปัญหาการกลับไปดื่มสุราอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. บพิตร กลางกลยา. การใช้ยารักษาผู้ติดยา
กลุ่มมอร์ฟิน. วารสารเภสัชวิทยา
2525;4:95-114.
2. Jaffe JH. Drug addiction and drug abuse.
In Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al
(eds): The Pharmacological Basis of
Therapeutics. New York, McGraw-Hill
Inc. 1992; pp.522-573.
3. Gold MS. Opiate addiction and the locus
coeruleus: the clinical utility of clonidine,
naltrexone, methadone, and buprenor-
phine. *Psychiat Clin N Amer* 1993; 16: 61-
73.
4. Miller NS and Gold MS. A hypothesis for
a common neurochemical basis for alcohol
and drug disorders. *Psychiat Clin N Amer*
1993; 16: 105-117.
5. Christie MJ, Williams JT, Osborne PB and
Belchambers CE. Where is the locus in
opioid withdrawal? *Trends Pharmacol Sci*
1997; 18: 134-140.
6. Warner EA, Kosten TR and O'Connor
PG. Pharmacotherapy for opioid and
cocaine abuse. *Med Clin N Amer* 1997;
81: 909-925.
7. Simonato M. The neurochemistry of
morphine addiction in the neocortex.
Trends Pharmacol Sci 1996; 17: 410-415.
8. Di Chiara G. Cortical and limbic
dopamine (on opiate addiction): do not
mix before use. *Trends Pharmacol Sci*
1997; 18: 77-78.
9. Gorelick DA. Overview of pharmacologic
treatment approaches for alcohol and other
drug addiction : intoxication, withdrawal
and relapse prevention. *Psychiat Clin N
Amer* 1993; 16: 141-156.
10. Bohn MJ. Alcoholism. *Psychiat Clin N
Amer* 1993; 16: 679-692.
11. Volpicelli JR and O'Brien CP. Opioid
involvement in alcohol dependence. *J Clin
Psychiatry* 1995; 56 (suppl 7): 3-4.
12. Ulm RR, Volpicelli JR and Volpicelli
LA. Opiate and alcohol self-administration
in animals. *J Clin Psychiatry* 1995; 56
(suppl 7): 5-14.
13. Froehlich JC. Genetic factors in alcohol
self-administration. *J Clin Psychiatry*
1995; 56 (suppl 7): 15-23.
14. Gordis E. Alcohol research at the cutting
edge. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 199-
201.
15. Gordon AS and Diamond I. Cellular and
molecular neuroscience of alcoholism.
Physiol Rev 1997; 77: 1-20.
16. Kosten TR. Addiction as a brain disease.
Am J Psychiatry 1998; 155: 711-713.
17. Saitz R and O'Malley SS. Pharmaco-
therapies for alcohol abuse: withdrawal
and treatment. *Med Clin N Amer* 1997; 81:
881-907.
18. Spanagel R and Zieglansberger W. Anti-
craving compounds for ethanol: new
pharmacological tool to study addictive
processes. *Trends Pharmacol Sci* 1997;
18: 54-59.
19. Ginzburg HM and Glass WJ. The role of
National Institute on Drug Abuse in the
development of naltrexone. *J Clin
Psychiatry* 1984; 9 (2): 39-41.
20. Gonzalez JP and Brogden RN.
Naltrexone: a review of its pharmaco-
dynamic and pharmacokinetic properties
and therapeutic efficacy in the manage-
ment of opioid dependence. *Drugs* 1988;
35: 192-213.
21. Swift RM. Effect of naltrexone on human
alcohol consumption. *J Clin Psychiatry*
1995; 56 (suppl 7): 24-29.
22. O'Malley SS. Integration of opioid
antagonist and psychosocial therapy in
the treatment of narcotic and alcohol
dependence. *J Clin Psychiatry* 1995; 56
(suppl 7): 30-38.
23. Volpicelli JR, Clay KL, Watson NT and
O'Brien CP. Naltrexone in the treatment
of alcoholism: predicting response to
naltrexone. *J Clin Psychiatry* 1995; 56
(suppl 7): 39-44.
24. Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF. The
safety profile of naltrexone in the
treatment of alcoholism. *Arch Gen
Psychiatry* 1997; 54: 1130-1135.
25. Llorens C, Martress MP, Baudry M and
Schwartz JC. Hypersensitivity to nor-
adrenaline in cortex after chronic
morphine: relevance to tolerance and
dependence. *Nature* 1978; 274: 603-605.
26. Aghajanian GK. Tolerance of locus
coeruleus neurons to morphine and
suppression of withdrawal response by
clonidine. *Nature* 1978; 276: 186-188.
27. Gold MS, Redmond DE Jr and Kleber
HD. Clonidine in opiate withdrawal.
Lancet 1978; 1: 929-930.
28. Wise RA. The brain and reward. In
Liebman JM, Cooper SJ (eds): The
Neuropharmacological Basis of Reward.
Oxford, Oxford University Press, 1989.

29. Wiesenfeld-Hallin Z. Combined opioid-NMDA antagonist therapies: What advantages do they offer for the control of pain syndromes? *Drugs* 1998; 55: 1-4.
30. Tung CS, Grenhoff J, Svensson TH. Morphine withdrawal responses of rat locus coeruleus neurons are blocked by an excitatory amino acid antagonist. *Acta Physiol Scand* 1990; 138: 581-582.
31. Lyness WH, Friedle NM, Moore KE. Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: effect on d-amphetamine self-administration. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 11: 553-556.
32. Collier HOJ. Cellular site of opiate dependence. *Nature* 1980; 283: 625-629.
33. Crain SM and Shen K-F. Modulation of opioid analgesia, tolerance and dependence by Gs-coupled, GM 1 ganglioside-regulated opioid receptor function. *Trends Pharmacol Sci* 1998; 19: 358-365.
34. Rasmussen KL, Aghajanian GK. Withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons in opiate-dependent rats: attenuation by lesions of the nucleus paragiganto-cellularis. *Brain Res* 1989; 505: 346-350.
35. Weight FF. Cellular and molecular physiology of alcohol action in the nervous system. *Int Rev Neurobiol* 1992; 33: 289-348.
36. Li C, Peoples RW and Weight FF. Alcohol action on a neuronal membrane receptor: evidence for a direct interaction with the receptor protein. *Neurobiology* 1994; 91: 8200-8204.
37. Goldstein DB and Chin JH. Interaction of ethanol with biological membranes. *Fed Proc* 1981; 40: 2073-2076.
38. Davis VE and Walsh MJ. Alcohol, amines, and alkaloids: a possible biochemical basis for alcohol addiction. *Science* 1970; 167: 1005-1007.
39. Cohen G and Collins MA. Alkaloids from catecholamines in adrenal tissue: possible role in alcoholism, *Science* 1970; 167: 1749-1751.
40. Fertel RH, Greenwald JE, Schwarz R et al. Opiate receptor binding and analgesic effects of the tetrahydroisoquinolines salsolinol and tetrahydropapaveroline. *Res Commun Chem Patho Pharmacol* 1980; 27: 3-16.
41. Reachey JE and Naranjo CA. The role of drugs in the treatment of alcoholism. *Drugs* 1984; 27: 171-182.
42. Resnick BB, Schuyten-Resnick E and Washton AM. Assessment of narcotic antagonists in the treatment of opioid dependence. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1980; 20: 463-474.
43. Volpicelli JR, Rhines KC, Rhines JS, et al. Naltrexone and alcohol dependence: role of subject compliance. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 737-742.
44. O'Conner PG, Farren CK, Rounsavill BJ and O'malley SS. A priliminary investigation of the management of alcohol dependence with naltrexone by primary care providers. *Am J Med* 1997; 103: 477-482.
45. O'Malley SS, Jaffe AJ, Chang G, Schottenfeld RS, Meyer RE, Rounsaville B. Naltrexone and coping skills therapy for alcohol dependence: a controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 881-887.
46. Volpicelli JR, Alterman AI, Hayashida M, O'Brien CP. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 876-880.

NEW DRUGS

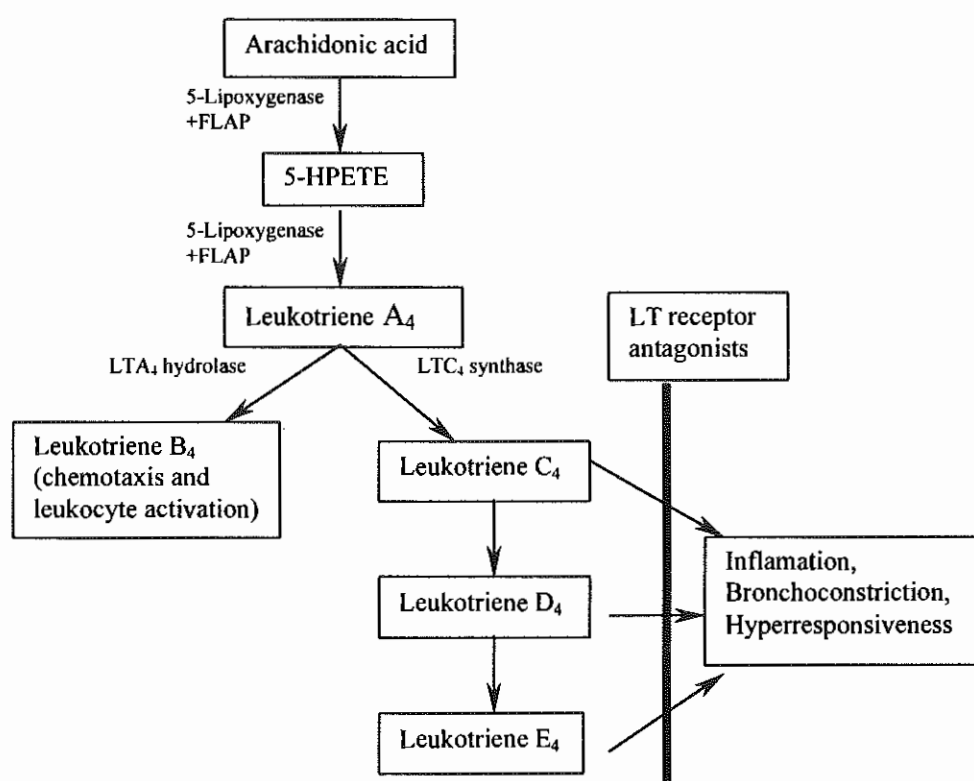
Montelukast: A new anti-asthmatic drug as cysLT₁ receptor antagonist

Laddawal Phivthong-ngam¹, Pravitt Akaraseenont²

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok 10140, ²Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, Thailand

Leukotrienes (LT) เป็นสาร eicosanoids ที่มีกำเนิดจากกรดไขมันไม่อิ่มตัว (polyunsaturated fatty acid) ซึ่งเป็นส่วนประกอบอยู่ใน cell membrane phospholipids ซึ่งถูกเอนไซม์ phospholipase A₂ ย่อยได้ เป็น arachidonic acid ออกมาแล้วถูกเปลี่ยนต่อโดยเอนไซม์ 5-lipoxygenase (5-LOX) ร่วมกับ 5-lipoxygenase activating protein

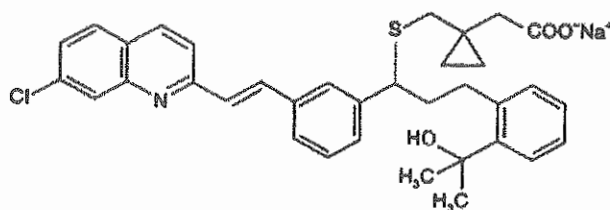
(FLAP) ได้เป็นสารที่ไม่คงตัว คือ 5-hydroxy-peroxy-eicosatetraenoic acid (5-HPETE) ซึ่งถูกเปลี่ยนต่อไปจนได้เป็นสาร leukotriene A₄ (LTA₄), leukotriene B₄ (LTB₄), leukotriene C₄ (LTC₄), leukotriene D₄ (LTD₄), และ leukotriene E₄ (LTE₄) ตามลำดับ (รูปที่ 1)¹



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงการสังเคราะห์ leukotrienes และบริเวณที่ leukotriene receptor antagonist ออกฤทธิ์

FLAP = 5-lipoxygenase activating protein, 5-HPETE = 5-hydroxyperoxy-eicosatetraenoic acid,

LT = leukotriene



รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของ Montelukast

LTB₄ จัดเป็นสารพวก chemotaxin ส่วนใหญ่สร้างจาก neutrophil LTC₄, LTD₄, และ LTE₄ เป็น cysteinyl containing leukotrienes (sulphidopeptide LT; cystLT) หลังจากเซลล์ต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น mast cells, eosinophils, basophils, macrophages cystLT ยังจัดเป็นสารในกลุ่ม slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) cystLT ออกฤทธิ์ต่อระบบทางเดินหายใจโดยจับกับ cystLT receptors ในทางเดินหายใจ โดยเฉพาะ cystLT₁ (cystLT receptors มี 2 ชนิดคือ cystLT₁ receptor or LTD₄ receptor อยู่ที่กล้ามเนื้อหลอดลมและ cystLT₂ receptor อยู่ที่หลอดเลือด) มีผลทำให้หลอดลมหดตัว (bronchoconstriction; มีฤทธิ์แรงกว่า histamine 1000 เท่า), เพิ่มการสร้างและการหลั่ง mucus, เพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือดทางผนังหลอดเลือด และเร่งให้เกิดการรวมตัวของ eosinophils ซึ่งมีผลทำให้เกิด epithelial cell damage และเริ่มขบวนการของการผลิต leukotrienes อีกครั้งหนึ่ง²⁻³

Montelukast เป็นยาที่มีผลยับยั้งการออกฤทธิ์ของ CysLT โดยแย่งจับที่ CysLT₁ receptors อย่างเฉพาะเจาะจง จึงถูกพัฒนาขึ้นเป็นยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคหืด

ลักษณะทางเคมี

สูตรเคมีของยานี้คือ [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-chloro-2-quinolinyl)ethyl]phenyl]-3-[2-(1-hydroxy-1-methylethyl)phenyl]propyl]thio]methyl]cyclopropane acetic acid มีน้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 608.18 (รูปที่ 2)

กลไกการออกฤทธิ์

Montelukast ออกฤทธิ์โดยแย่งจับกับ CysLT ที่ CysLT₁ receptors อย่างจำเพาะเจาะจง มี affinity สูงกว่า LTD₄ ถึง 2 เท่า จึงสามารถยับยั้งขบวนการต่างๆที่มีสาเหตุจาก CysLT ได้

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ทางปากยาจะถูกดูดซึมได้ดี อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยา oral bioavailability ของยาในรูปเม็ดเคลือบมีค่าประมาณ 64% ขณะที่ในรูปยาเคี้ยวกลืนมีค่าประมาณ 73% ยาถึงระดับสูงสุดในพลาสมา 3.6-4.9 ชั่วโมง หลังกินยาค่าครึ่งชีวิตโดยเฉลี่ยประมาณ 2.7-5.5 ชั่วโมง ปริมาณการ

กระจายประมาณ 8-11 ลิตร และจับกับโปรตีนในเลือดได้มากกว่า 99%⁴⁻⁵

ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยกลุ่มเอนไซม์ cytochrome P450 3A4 และ 2C9 ได้ metabolites ซึ่งเป็น analogs ของ montelukast 6 รูป⁶ คือ acyl glucuronide (M1), sulfoxide (M2), 25-hydroxy (M3), dicarboxylic acid (M4), 21-hydroxy (M5), และ 36-hydroxy (M6) analogs พบว่า M4, M5 และ M6 metabolites ยังสามารถจับกับ CysLT₁ receptors ได้ แต่ในภาวะสมดุล (steady state) ตรวจไม่พบ metabolites ดังกล่าวในพลาสมา ทั้ง montelukast และ metabolites ของยาถูกขับถ่ายส่วนใหญ่ทางน้ำดี plasma clearance เฉลี่ยประมาณ 45 มล./นาที ในขนาด 10 มก.ต่อวันมีการสะสมของยาเพียงเล็กน้อย (ประมาณ 14%) ในร่างกาย⁷

ไม่มีความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาระหว่างเพศชายและหญิง แต่พบว่าในผู้สูงอายุค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมาสูงขึ้นเล็กน้อย ในผู้ป่วยโรคตับที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง พบว่าระยะเวลาในการขับยาออกจากร่างกายยาวนานขึ้น และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 7.4 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลา (area under the concentration-time curve; AUC) หลังจากได้ยาในขนาด 10 มก. 1 ครั้ง สูงขึ้นประมาณ 41% เนื่องจากยาไม่ถูกขับทางปัสสาวะจึงสามารถใช้ได้อย่างปลอดภัยในผู้ป่วยโรคไต

เภสัชพลศาสตร์

1. ผลต่อระดับ eosinophils ในเลือดและทางเดินหายใจ

ระดับของ eosinophils ในเสมหะและเลือดเป็นดัชนีที่ชี้ถึงภาวะการอักเสบของทางเดินหายใจ และพบว่ามีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหืด⁸ จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคหืดที่ได้รับ montelukast ขนาด 10 มก. ก่อนนอนเป็นเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าระดับ eosinophils ในเลือดและในเสมหะลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก⁹

2. ผลในการยับยั้งฤทธิ์ของ cysLTs ที่ทำให้เกิด LTD₄-induced bronchoconstriction

จากการศึกษาในหนูขาว หนูตะเภา ลิง และคน¹⁰⁻¹² พบว่า montelukast ในรูปที่ให้ทางหลอดเลือดดำหรือให้ทางปากสามารถยับยั้งภาวะหลอดลมหดตัวที่เกิดจากการกระตุ้นโดย LTD₄, ascaris หรือ ovalbumin ได้ แต่ไม่มีผลต่อการถูกกระตุ้นโดย arachidonic acid, histamine, serotonin หรือ acetylcholine ผลการขยายหลอดลมของ montelukast เสริมฤทธิ์ขยายหลอดลมอื่นๆ เช่น β -agonist

การศึกษาแบบ randomised, double-blind, placebo controlled, crossover studies¹³ ในผู้ป่วยโรคหืดที่มีค่า FEV₁ (mean forced expiratory volume ใน 1 วินาที) 82.3% ของค่า predicted (FEV₁-PP = 82.3%) พบว่า montelukast ในขนาด 5, 20, 100 และ 250 มก. สามารถลดการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากการสูดดม LTD₄ ขนาดสูงสุด (ขนาดของ LTD₄ ที่ให้ด้วยการสูดดมที่มีผลลด specific airway conductance ได้มากกว่าหรือเท่ากับ 50%) ในผู้ป่วย ภายหลังได้

รับยา 4 ชั่วโมง เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยที่ montelukast ขนาด 200 มก. สามารถลดการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากการให้ LTD₄ ขนาดสูงสุดภายหลังได้รับยาได้นานถึง 20 ชั่วโมง

ผลการรักษาทางคลินิก

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของยาในขนาดต่างๆ ตั้งแต่ 10-200 มก.ต่อวัน พบว่าขนาดต่ำสุดของยาที่ให้ประสิทธิผลสูงสุดในการยับยั้งการหดตัวของหลอดลมคือ 10 มก. ต่อวัน¹⁴⁻¹⁵

Primary chronic asthma

การศึกษา randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study¹⁶⁻¹⁷ ในผู้ป่วยโรคหืดชนิดเรื้อรังเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า montelukast ในขนาด 10 มก.ต่อวัน สามารถลดอัตราการเกิดอาการหอบหืดลงได้ 37%, ลดการใช้ β -agonist ลงได้ 22%, และลดความจำเป็นในการใช้ corticosteroid ในการบรรเทาอาการลงได้ 39% เมื่อเทียบกับยาหลอก โดยมีผลตลอด 12 สัปดาห์ของการได้รับยา และจากการศึกษาเพิ่มเติม (extended study) ในอาสาสมัครกลุ่มเดิม ยายังคงประสิทธิผลอยู่ได้นานถึง 1 ปี การหยุดยาเมื่อใช้ยานาน 12 สัปดาห์ไม่ก่อให้เกิดอาการถอนยา

Concomitant use with inhaled corticosteroids

การศึกษาเปรียบเทียบผลของ montelukast 10 มก. ต่อวัน กับ inhaled beclomethasone 400 ไมโครกรัมต่อวัน^{16,18} ซึ่งใช้ spacer ช่วยเพื่อให้ได้ compliance

มากกว่า 90 % โดยศึกษาจากค่า FEV₁, อัตราการใช้ β -agonist และการลดอาการที่เกิดขึ้นในช่วงกลางวัน (daytime symptom score) พบว่า 80% ของผู้ป่วยที่ได้รับ montelukast ตอบสนองต่อการรักษาเทียบเท่ากับผู้ป่วยที่ได้รับ beclomethasone โดยวิธีสุดคม การตอบสนองดังกล่าวได้ผลเหมือนกันในทุกช่วงอายุ นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ montelukast ร่วมกับ beclomethasone มีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ beclomethasone เพียงลำพัง เนื่องจากฤทธิ์โดยรวมของ corticosteroid ไม่สามารถยับยั้งการสร้าง LTs ได้⁹ (corticosteroid ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง LTs โดยยับยั้ง phospholipase A₂ ในขณะที่ออกฤทธิ์กระตุ้นการสร้าง LTs โดยเพิ่มการทำงานของ 5-LOX)²⁰

Steroid tapering

เมื่อให้ montelukast 10 มก. ต่อวัน ในผู้ป่วย stable asthma ที่ต้องควบคุมอาการด้วย corticosteroid²¹⁻²² โดยการสูดดม พบว่า montelukast มีผลเสริมฤทธิ์กับยา corticosteroid ทำให้ควบคุมอาการได้ดีขึ้น และสามารถลดขนาดของยาสูดดมได้ลงได้ 47% นอกจากนี้ 40% ของผู้ป่วยที่ได้รับ montelukast ยังสามารถหยุดการใช้ corticosteroid ได้ด้วย

Aspirin-induced asthma

ในผู้ป่วยโรคหืดที่เกิดจากการแพ้ aspirin ซึ่งปกติมักจะคุมอาการด้วยการใช้ corticosteroid แต่บ่อยครั้งก็ไม่สามารถควบคุมได้ การใช้ montelukast 10 มก.ต่อวัน สามารถลดอัตราการเกิดอาการหอบได้ และ

ลดปริมาณการใช้ β -agonist ในแต่ละวันลงได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยเห็นผลตั้งแต่วันแรกของการใช้ยา²³

Exercise-induced asthma

การออกกำลังกายเป็นกิจกรรมที่เป็นตัวกระตุ้นอย่างดีที่จะทำให้เกิดการตีบของทางเดินหายใจ²⁴ โดยเฉพาะในคนที่มีความไวต่อการตอบสนองสูง ซึ่งเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้ 80% ของผู้ป่วยโรคหืดไม่สามารถควบคุมอาการได้ จากการศึกษาโดยการให้ยาในผู้ป่วยทั้งในระยะสั้น^{15,25} (montelukast 100 มก.ต่อวันเป็นเวลา 2 วัน) และระยะยาว²⁶ (montelukast 10 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์) พบว่า montelukast สามารถยับยั้งการอุดกั้นของหลอดลม ลดความรุนแรงและระยะเวลาของการหดตัวของหลอดลมที่เกิดจากการออกกำลังกายได้ 47% ผู้ป่วยกลับสู่ภาวะปกติหลังเกิดอาการได้เร็วกว่ากลุ่มที่ใช้ยาหลอก จำนวนของการใช้ยาขยายหลอดลมเพื่อบรรเทาอาการในขณะหรือภายหลังการออกกำลังกายลดลง ค่า FEV_1 ในระหว่างและหลังการออกกำลังกายของผู้ป่วยที่ได้รับยา montelukast ลดลงน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาขยายหลอดลม

Paediatric asthma

การใช้ยา montelukast ได้ผลดีเช่นเดียวกันในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคหืดชนิดเรื้อรังซึ่งจำเป็นต้องใช้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน จึงเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในการศึกษา double blind, placebo-controlled study²⁷ ในผู้ป่วยเด็กอายุระหว่าง 6-14 ปีที่เป็นโรคหืดชนิดเรื้อรัง พบว่าการให้

montelukast 5 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 2 เดือนสามารถลดความถี่ของการเกิดอาการหอบและลดการใช้ β -agonist ลงได้ 11.7% ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกต้องเพิ่มปริมาณการใช้อีก 8.2% เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ค่า FEV_1 เพิ่มขึ้นถึง 8.23% ยาให้ผลดีเช่นเดียวกันกับ exercise-induced asthma ในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคหืด¹⁶ ซึ่งยาสามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดลม ลดความรุนแรง และระยะเวลาของอาการหอบที่เกิดจากการออกกำลังกายได้ 59% และค่า FEV_1 ภายหลังการออกกำลังกายลดลงน้อยกว่าเมื่อได้รับยาหลอก ผลที่ตามมาคือคุณภาพของชีวิตและการเจริญเติบโตของเด็กดีขึ้นอย่างมาก เมื่อทำการศึกษาคู่โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ montelukast 5 มก. ต่อวัน กับ corticosteroid 252 ไมโครกรัมต่อวันในผู้ป่วยเด็ก พบว่าให้ผลในการรักษาเท่าเทียมกัน

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของยา^{6,17,18,26,27}

Montelukast เป็นยาที่มีขอบเขตความปลอดภัยกว้าง ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี อาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่รุนแรง อาการข้างเคียงที่พบได้แก่ ปวดศีรษะ ไอ มีไข้ ปวดท้อง ท้องเสีย ซึ่งอัตราการเกิดไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการที่เกิดขึ้นไม่ขึ้นกับขนาดของยาและไม่จำเป็นต้องหยุดยา ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าขนาดเท่าไรที่ทำให้เกิดพิษ แต่จากการศึกษาโดยให้ montelukast ขนาด 200 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 22 สัปดาห์ และ 900 มก.ต่อวัน เป็นเวลา 1 สัปดาห์ ไม่พบอาการข้างเคียงที่สำคัญทางคลินิก

ผลข้างเคียงที่สำคัญแต่พบได้น้อยมาก (3 ใน 350,000) คือ Churg-Strauss-like

syndrome (allergic angitis and granulomatosis) โดยมีรายงานว่าเกิดจากการใช้ยา zafirlukast²⁸ ซึ่งเป็นยาในกลุ่มเดียวกับ montelukast ก่อน (20 รายงานถึงปัจจุบัน) หลังจากนั้นจึงมีรายงานที่เกิดจากการใช้ montelukast²⁹ (3 รายงานถึงปัจจุบัน) อาการดังกล่าวพบในผู้ป่วยที่ได้รับยาในกลุ่ม LT receptor antagonist ร่วมกับ systemic corticosteroids แล้วหยุดการใช้ corticosteroids ในทันที ผลข้างเคียงดังกล่าวบ่งชี้ว่ายาในกลุ่ม LT receptor antagonist ไม่ควรนำมาใช้ทดแทนการรักษาผู้ป่วยโรคหืดที่ต้องใช้ systemic corticosteroids การศึกษาทางระบาดวิทยาเพิ่มเติมจะช่วยให้ข้อมูลในเรื่องดังกล่าวชัดเจนยิ่งขึ้น

ปฏิกิริยาระหว่างกันของยา

Montelukast ไม่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ตับ¹¹ จึงไม่มีปฏิกิริยาต่อกันระหว่าง montelukast ในขนาดรักษากับยาที่ใช้ในการรักษาโรคทางเดินหายใจตัวอื่นเช่น theophylline³⁰, prednisone, prednisolone, terfenadine รวมทั้งยาอื่นๆ เช่น oral contraceptive, warfarin, digoxin แต่จากการศึกษาพบว่าเมื่อให้ montelukast ร่วมกับ phenobarbital ซึ่งเป็นยาที่กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่ตับชนิด cytochrome P450 3A4 ระดับความเข้มข้นสูงสุด (C_{max}) ในพลาสมาและค่าเฉลี่ยพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลา (AUC) ของ montelukast ลดลงประมาณ 20 % และ 40 % ตามลำดับ ขณะที่ค่าครึ่งชีวิตลดลงจาก 3.6 ชั่วโมงเป็น 2.8 ชั่วโมง แต่ไม่มีผลต่อเวลาที่ยาถึงระดับสูงสุด (T_{max}) อย่างไรก็ตามพบว่าไม่แสดงผลแตกต่างทางคลินิก¹⁶

ข้อบ่งใช้ในการรักษา

1. ใช้ในการป้องกันและรักษาระยะยาว (chronic treatment) สำหรับผู้ป่วยโรคหืดชนิดเรื้อรังทั้งในผู้ป่วยเด็ก (อายุมากกว่า 5 ปี) และผู้ใหญ่ ใน step 3 (moderate persistent) และอาจพิจารณาให้ได้ใน step 2 (mild persistent) ตาม GINA guideline³¹
2. ป้องกันอาการหอบหืดที่จะเกิดขึ้นทั้งในช่วงกลางวันและกลางคืน
3. ป้องกันการเกิดหลอดลมหดตัวจากการออกกำลังกาย (exercise-induced asthma)
4. รักษาผู้ป่วยที่มีอาการของโรคหืดที่เกิดจากการแพ้ยา aspirin

ขนาดและรูปแบบของยา

ในผู้ใหญ่และเด็กอายุ 15 ปีขึ้นไปรับประทานยาเม็ด 10 มก. วันละครั้งก่อนนอน เด็กอายุ 6-14 ปี รับประทานยาเม็ดชนิดเคี้ยว 5 มก. วันละครั้งก่อนนอน ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยโรคไตและระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง สามารถใช้เพียงตัวเดียวหรืออาจใช้ร่วมกับยายขยายหลอดลมอื่นได้

ข้อควรระวัง

ไม่ควรใช้ montelukast ในการรักษาโรคหืดชนิดเฉียบพลัน การใช้ร่วมกับยาสเตียรอยด์ชนิดสูดดมควรค่อยๆปรับลดขนาดยาสเตียรอยด์ลง ไม่ควรหยุดใช้สเตียรอยด์ทันที

ยังไม่มีการศึกษาผลของยาในหญิงตั้งครรภ์ หญิงให้นมบุตร และเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี จึงไม่ควรใช้ยานี้ในผู้ป่วยเหล่านี้ หรือหากจำเป็นต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง

ในผู้สูงอายุ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ ระหว่างอายุ ประสิทธิภาพ และความปลอดภัย

ชองยา

เอกสารอ้างอิง

1. Ford-Hutchinson AW, Gresser M, Young RN. 5-Lipoxygenase. *Ann Rev Biochem* 1994; 63: 383-417.
2. Holtzman MJ, Shannon VR, Masi AM, et al. Mechanisms of airway inflammation and implications for treatment of asthma and bronchitis. In: Page CP, Metzger WJ, editors. *Advances in Clinical Pharmacology: Drugs and the Lung*. New York: Raven Press Ltd., 1994: 549-83.
3. Beasley R, Burgess C, Crane J, et al. Pathology of asthma and its clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 148-54.
4. Zhao JJ, Rogers JD, Holland SD, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of montelukast sodium (MK-0476) in healthy young and elderly volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1997; 18: 769-77.
5. Balani SK, Xu X, Pratha V, et al. Metabolic profiles of montelukast sodium (Singulair), a potent cysteinyl leukotriene 1 receptor antagonist, in human plasma and bile. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1282-7.
6. Cheng H, Leff JA, Amin R, et al. Pharmacokinetics, bioavailability, and safety of montelukast (MK-0476) in healthy males and females. *Pharm Res* 1996; 13: 445-8.
7. Ochiai H, Uchiyama N, Takano T, et al. Determination of montelukast sodium in human plasma by column-switching high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1998; 713: 409-14.
8. Bjornsdottir US, Quan SF, Busse WW. Eosinophils and asthma. In: Busse WW, Holgate ST, editors. *Asthma*. Cambridge: Blackwell Science, 1995: 328-46.
9. Wenzel SE. Arachidonic acid metabolites: mediators of inflammation in asthma. *Pharmacotherapy* 1997; 17:3S-12S.
10. Aharony D. Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S214-8.
11. Renzi PM. Antileukotriene agents in asthma: The dart that kills the elephant? *CMAJ* 1999; 160: 217-23.
12. Jones TR, Labelle M, Belley M, et al. Pharmacology of montelukast sodium (Singulair), a potent and selective leukotriene D₄ receptor antagonist. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73:191-201.
13. De-Lepeleire I, Reiss TF, Rochette F, et al. Montelukast causes prolonged, potent leukotriene D₄-receptor antagonism in the airways of patient with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 83-92.
14. Altman LC, Munk Z, Seltzer J, et al. A placebo-controlled, dose-ranging study of montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist. Montelukast Asthma Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 50-6.
15. Bronsky EA, Kemp JP, Zhang J, et al. Dose-related protection of exercise bronchoconstriction by montelukast, a cysteinyl leukotriene-receptor antagonist, at the end of a once-daily dosing interval. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 556-61.
16. Data on file, MSD.
17. Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, et al. Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: A multicenter, randomized, double-blind trial. Montelukast Clinical Research Study Group. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1213-20.
18. Reiss TF, White R, Noonan G, et al. Montelukast (MK-0476) A CysLT₁ receptor antagonist, improves the signs and symptoms of asthma over one year of treatment [abstract]. *Eur Respir J* 1997; 10 (Suppl.):437s.
19. Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6 to 14 year-old children with asthma. *J Pediatr* 1998; 133: 424-8.
20. Riddick CA, Ring LL, Baker JR, et al. Dexamethasone increases expression of 5-lipoxygenase and its activating protein in human monocytes and THP-1 cells. *Eur J Biochem* 1997; 246: 112-8.
21. Reiss TF, Sorkness CA, Stricker W, et al. 8 Effects of montelukast (MK-0476); a potent cysteinyl leukotriene receptor antagonist, on bronchodilation in asthmatic subjects treated with and without inhaled corticosteroids. *Thorax* 1997; 52:45-8.
22. Kamada AK and the Asthma Clinical Research Network. Issues in the use of

- inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1739-48.
23. Kuna P, Malmstrom K, Dahlen SE, et al. Montelukast (MK-0476), a cysLT₁ receptor antagonist, improves asthma control in aspirin-intolerance asthmatic patients [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4 Suppl.): A975.
24. McFadden ER Jr. Exercise-induced airway obstruction. *Clin Chest Med* 1995; 16: 671-82.
25. Reiss TF, Hill JB, Harman E, et al. Increased urinary excretion of LTE₄ after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 1997; 52: 1030-5.
26. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction. *N Engl J Med* 1998; 339:147-52.
27. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. Montelukast for chronic asthma in 6 to 14 year-old children: a randomized, double-blind trial. Pediatric Montelukast Study Group. *JAMA* 1998; 279: 1181-6.
28. Wechsler ME, Garbpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279: 455-7.
29. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999; 353: 57-62.
30. Malstrom K. Effect of montelukast on single-dose theophylline pharmacokinetics. *Am J Ther* 1998; 5: 189-95.
31. Global Initiative for Asthma (GINA). Pocket guide for asthma management and prevention revised 1998, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. NIH Publication No. 96-3659B, November 1998.

Candesartan cilexetil: An AT₁ receptor antagonist

Oranee Tangphao

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand

Renin angiotensin aldosterone (RAA) system เป็นระบบที่สำคัญในการควบคุมการทำงานของหัวใจและหลอดเลือด และเป็นเป้าหมายของการพัฒนายาที่นำมาใช้ในการรักษาโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด angiotensin II ซึ่งเป็นผลของระบบ RAA นี้เป็นสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวและมีผลต่อการควบคุมความดันเลือด angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) เป็นกลุ่มยาที่ถูกพัฒนามาใช้ในการรักษาโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะความดันโลหิตสูงและหัวใจวาย¹⁻²

ACEI ออกฤทธิ์ยับยั้ง angiotensin converting enzyme ซึ่งโดยทฤษฎีจะลดการสร้าง angiotensin II ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด เพิ่มการหดตัวของหัวใจ สนับสนุนการเกิด ventricular hypertrophy นอกจากนั้น ACEI ยังออกฤทธิ์ยับยั้งการทำลาย bradykinin ซึ่งเชื่อว่าเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับการไอแห้งๆ และการเกิด angioedema ซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่พบจากการใช้ ACEI³

ในระยะต่อมาจึงได้มีความพยายามพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบ RAA นี้โดยไม่เกี่ยวข้องกับ bradykinin ซึ่งก็น่าจะเป็นการกำจัดอาการข้างเคียงของยา² โดยพยายามพัฒนายาที่ออกฤทธิ์โดย

ตรงต่อ angiotensin receptor ซึ่งในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันแล้วว่า receptor สำหรับ angiotensin II มีอย่างน้อย 2 subtypes เรียกว่า AT₁ และ AT₂ ผลการตอบสนองต่อ angiotensin II ที่เคยทราบมาก่อนโดยมากเป็นผลจากการกระตุ้น AT₁ สำหรับ AT₂ มักพบในภาวะที่ผิดปกติและออกฤทธิ์ตรงกันข้ามกับ AT₁ การออกฤทธิ์ผ่าน AT₂ นั้นอาจจัดว่าเป็น protective mechanism อย่างหนึ่งของร่างกายในสภาวะที่มี angiotensin II สูงเกินไป

การพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ต้าน angiotensin II ที่ระดับ receptor จึงมุ่งเน้นไปที่ยาที่ออกฤทธิ์ต้าน AT₁ receptor ในระยะแรกมีการทดลองใช้สาร peptide ที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ AT receptor แต่ไม่สามารถนำมาใช้ทางคลินิกได้ในระยะยาว เนื่องจากไม่สามารถดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ ต่อมา Furukawa และพวกได้พัฒนาสูตรโครงสร้างและสังเคราะห์สารซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ imidazole ที่ออกฤทธิ์ปิดกั้นฤทธิ์ของ angiotensin II ที่ทำให้เส้นเลือดหดตัวได้ และได้มีการพัฒนาสูตรโครงสร้างต่อมาเรื่อยๆจนได้ losartan ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม non-peptide ที่มีฤทธิ์จำเพาะต่อ AT₁ และมีการนำมาใช้ทางคลินิก⁴ ในปัจจุบันมียาที่ได้รับการพัฒนาและจัดอยู่ในกลุ่มนี้อีกหลายตัว แต่ละตัวมีความแตกต่างกันในแง่เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ และอาจมี

ฤทธิ์เฉพาะตัวบางอย่างที่แตกต่างไปจากตัวอื่นๆในกลุ่ม

คุณสมบัติและสูตรโครงสร้างทางเคมี

candesartan cilexetil เป็นยาในกลุ่ม non-peptide angiotensin II receptor antagonist ที่ใช้ในรูปแบบออกฤทธิ์ยาวและมีประสิทธิภาพดี สูตรทางเคมีของยานี้คือ (+)-1-(cyclo-hexyloxy-carbonyloxy) ethyl 2-ethoxy-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylate หรือ candesartan cilexetil ยายอยู่ในรูป prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น active metabolite คือ candesartan ซึ่งออกฤทธิ์แย่งจับกับ angiotensin II receptor ได้ทันที Active metabolite มีสูตรเคมีเป็น 2-ethoxy-1-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)-methyl]-1H-benzimidazole-7-carboxylic acid

เภสัชจลนศาสตร์

โดยทั่วไป candesartan cilexetil ในขนาดรักษาคือ 2 ถึง 16 mg จะมี linear pharmacokinetics ทั้งในคนปกติ และในผู้สูงอายุ

การดูดซึม

ยานี้เมื่อเข้าสู่ร่างกายโดยการรับประทาน จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยขบวนการ hydrolysis ที่ลำไส้เล็กและที่ตับโดยอาศัยเอนไซม์ carboxylesterase ได้เป็น candesartan ซึ่งเป็น active metabolite

ก่อนเข้าสู่ systemic circulation ยานี้มีค่า oral bioavailability ประมาณ 15-30% ในสัตว์ทดลอง สำหรับในคน bioavailability มีค่าประมาณ 42% และการดูดซึมไม่ถูกรบกวนโดยอาหาร⁴

การกระจายตัวของยาในร่างกาย

หลังจากดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย peak plasma concentration จะเกิดขึ้นเมื่อประมาณ 3 ถึง 5 ชั่วโมงหลังรับประทาน ความเข้มข้นของยาในเลือดแปรผันโดยตรงกับขนาดของยาที่ได้รับ หลังจากเข้าสู่กระแสเลือด ยากระจายตัวได้ดี พบความเข้มข้นของยาสูงในลำไส้ เลือด กระเพาะอาหาร ตับ ไต ปอด และต่อมไธสมอง บริเวณที่พบความเข้มข้นต่ำคือสมอง Volume of distribution (Vd) ของยามีค่าประมาณ 0.13 L/kg ยาสามารถจับกับโปรตีนได้สูง (มากกว่า 99 %)เช่นเดียวกับยาตัวอื่นๆในกลุ่มนี้ มียาปริมาณน้อยมากที่เข้าไปในเม็ดเลือดแดง

การเปลี่ยนแปลงของยาในร่างกาย

ไม่พบยาในรูปแบบ candesartan cilexetil ในปัสสาวะหรือน้ำดี มียาปริมาณน้อยที่ไม่ถูกดูดซึมและขับออกมาพร้อมกับอุจจาระ ยาส่วนใหญ่ที่เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงก่อนที่จะถูกขับออกจากร่างกาย candesartan cilexetil จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยขบวนการ hydrolysis เป็นส่วนใหญ่ได้สารที่เป็น active metabolite คือ candesartan ซึ่งส่วนมากจะถูกขับออกในรูปแบบเดิม มียาปริมาณไม่มากที่ถูก metabolized โดยผ่านเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP 2C9) ที่ตับและ glucuronidation ได้เป็น inactive metabolite แล้วจึงถูกขับออกจากร่าง

กาย อย่างไรก็ดี candesartan ไม่ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450⁵

การขับถ่าย

ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกจากร่างกายในรูป candesartan บางส่วนจะถูก metabolized โดย glucuronidation แล้วขับออกทางน้ำดี และบางส่วนถูกดูดซึมกลับโดยขบวนการ enterohepatic recirculation จากการศึกษาในผู้ป่วยความดันเลือดสูงจำนวน 185 คน พบว่าเมื่อได้รับ candesartan cilexetil ในขนาด 2 ถึง 16 mg ต่อวันเป็นเวลา 28 วัน ยานี้จะมีค่า clearance ประมาณ 14.07 L/hr โดยมี terminal elimination half life ($T_{1/2}$) ประมาณ 9-13 วัน ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ หลังจากได้รับยา 33% ของยาจะถูกขับออกในปัสสาวะ 68% ถูกขับออกทางอุจจาระในรูป candesartan หรือ glucuronide ซึ่งเป็น inactive metabolite มากกว่า 90 % ของยาที่ได้รับถูกกำจัดออกจากร่างกายภายใน 72 ชั่วโมงหลังรับประทาน

เมื่อใช้ยาอย่างต่อเนื่องไม่พบว่ามี การสะสมของยาและไม่พบการเปลี่ยนแปลงของค่าต่างๆทางเภสัชจลนศาสตร์ อย่างไรก็ดี พบว่าค่า C_{max} , AUC และ terminal $T_{1/2}$ ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจะเพิ่มขึ้นมากกว่า 40 % แต่ไม่พบว่าการดังกล่าวมีการเปลี่ยนแปลงในผู้ป่วยโรคตับ สำหรับในผู้สูงอายุ พบว่าในผู้ที่มียามากกว่า 60 ปีขึ้นไป จะมีค่า C_{max} เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับคนอายุน้อยกว่า 40

ปี ทั้งในกรณีที่ได้รับยาเพียงครั้งเดียวและที่ได้รับติดต่อกันหลายครั้ง

เภสัชพลศาสตร์

หลังจาก candesartan cilexetil ถูกเปลี่ยนแปลงเป็น candesartan ระหว่างที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย candesartan สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ angiotensin II ต่อเส้นเลือดได้ โดยออกฤทธิ์จำเพาะต่อ receptor subtype 1 (AT_1) และแยกตัวออกจาก receptor ก่อนเข้าเมื่อเทียบกับ losartan และ irbesartan เมื่อ candesartan จับกับ receptor นี้แล้วจะไม่มี intrinsic activity จึงออกฤทธิ์เป็น receptor antagonist candesartan จับกับ receptor ของ AT_1 ได้แน่นกว่ายาตัวอื่นในกลุ่มเดียวกันทั้งใน *in vitro* และ *in vivo* ทั้งนี้อาจเกี่ยวข้องกับ การจับกับ binding site ที่ transmembrane segment V candesartan ไม่มีผลกับ AT_2 เลย ซึ่งก็น่าจะเป็นข้อดี เพราะการกระตุ้น AT_2 มักให้ผลที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกาย แม้ว่า AT_2 จะพบเฉพาะในภาวะที่ผิดปกติเท่านั้น แต่ก็อาจมีความสำคัญในแง่ที่ร่างกายพยายามต้านฤทธิ์ของ angiotensin ที่มีต่อ AT_1 จากการศึกษาใน *in vitro* ในหลาย models พบว่ายานี้มีค่า IC_{50} ประมาณ 10^{-10} M และมีการยับยั้งเป็นแบบ noncompetitive ซึ่งต่างจากยาอื่นในกลุ่ม angiotensin II receptor antagonist⁵ ความแตกต่างในด้านกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งนี้ทำให้ candesartan แตกต่างไปจากยาตัวอื่นๆ ซึ่งควรได้รับความสนใจติดตามผลการศึกษาทางคลินิกต่อไป ผลการศึกษาฤทธิ์ของ candesartan ยังพบว่ายานี้ไม่ได้มีฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับ bradykinin

การศึกษาใน *in vivo* พบว่าเมื่อให้ candesartan ในขนาดมากกว่า 0.001 mg/kg ยาสามารถยับยั้งฤทธิ์ของ angiotensin II ที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้ โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือดในหนูปกติ (ถ้าให้ในขนาดไม่เกิน 1 mg/kg) candesartan มีความแรงมากกว่า metabolite ของ losartan ถึง 13 เท่า และมีฤทธิ์อยู่ได้นานหลายชั่วโมง ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดที่ได้รับ ขณะที่ candesartan cilexetil เองมีความแรงมากกว่า losartan ถึง 50 เท่า⁵

สำหรับในหนูที่มีความดันเลือดสูง (spontaneous hypertensive rat) candesartan ในขนาดที่ให้ทางหลอดเลือดดำตั้งแต่ 0.001 mg/kg ขึ้นไป สามารถลดความดันเลือดได้นานกว่า 8 ชั่วโมง โดยไม่มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ และ candesartan มีความแรงมากกว่า metabolite ของ losartan ถึง 10 เท่า นอกจากนี้ถ้าให้รับประทานยาติดต่อกันยังสามารถลดความดันเลือดได้อย่างต่อเนื่อง โดยไม่มี rebound เกิดขึ้นเมื่อหยุดยา ฤทธิ์ลดความดันเลือดนี้สัมพันธ์กับฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดจาก angiotensin II อย่างชัดเจน

การศึกษาทางเภสัชวิทยาโดยทั่วไป ไม่พบว่า candesartan มีผลต่อระบบประสาทหรือระบบทางเดินอาหาร สำหรับระบบ RAA system แล้วพบว่า candesartan ทำให้ระดับ renin และ angiotensin II สูงขึ้นได้

นอกจาก angiotensin II จะมีฤทธิ์เป็น vasoconstrictor แล้ว ยังเป็นตัว

กระตุ้นที่สำคัญที่ทำให้เกิด hypertrophy หรือ hyperplasia ของ vascular smooth muscle ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิด atherosclerosis ดังนั้นการยับยั้งฤทธิ์ของ angiotensin II จึงอาจมีบทบาทในการชะลอการเกิด atherosclerosis ได้ด้วย metabolite ของ candesartan สามารถยับยั้งการเพิ่มของระดับแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดที่เกิดหลังถูกกระตุ้นโดย angiotensin II และลดการเกิด vascular smooth muscle hypertrophy ในหนูที่มีความดันเลือดสูง นอกจากนั้นการให้ oral candesartan ยังช่วยลดภาวะ proteinuria และชะลอการเสื่อมของไต ในหนูที่มีความดันเลือดสูงและหนูที่ถูกตัดไตออกบางส่วนด้วย

พิษวิทยา

ในหนูและสุนัข พบว่ายาคandesartan cilexetil มีความปลอดภัยสูง มีค่า median lethal single oral dose สูงกว่า 2,000 mg/kg สำหรับ candesartan เองก็มีความปลอดภัยสูง โดยมีค่า lethal single intravenous dose ประมาณ 1,120-1,550 mg/kg ซึ่งเป็นขนาดที่สูงมากเมื่อเทียบกับขนาดยาที่ใช้ในการรักษาในคน คือ 8 mg ต่อวัน

ผลการศึกษาทางคลินิก

การศึกษาใน phase 1 ทั้งที่ให้แบบ single dose และ repeated dose ในอาสาสมัครเพศชายจำนวน 36 คนที่มีความดันเลือดในเกณฑ์ปกติ พบว่ามีปริมาณ candesartan ในเลือดประมาณ 10% ของปริมาณ candesartan ทั้งหมดที่ได้รับเข้าไป และจะถูกขับออกทางปัสสาวะใน 24 ชั่วโมงแรก ค่าต่างๆ ทาง

เภสัชจลนศาสตร์ของยาไม่ถูกรบกวนโดยอาหาร นอกจากนั้นยังพบว่ามีเพิ่มขึ้นของ renin, angiotensin I และ angiotensin II ในเลือดหลังให้ยาแม่เพียงครั้งเดียว ในการศึกษาฤทธิ์ของ candesartan cilexetil ระยะเฉียบพลันต่อการไหลเวียนเลือดทั้งใน systemic และของไต พบว่าหลังให้ candesartan cilexetil ขนาด 16 mg ในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดสูง จะทำให้ความดันเลือดลดลง เนื่องจากการขยายตัวของหลอดเลือด และทำให้เลือดไหลเวียนไปเลี้ยงไตเพิ่มขึ้น เนื่องจากแรงต้านทานในหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงไตลดลง

ในการวิจัยเพื่อหาขนาดยาที่เหมาะสมเพื่อนำมาใช้ทางคลินิก พบว่าการให้ candesartan cilexetil ในขนาด 8 ถึง 32 mg ต่อวัน โดยให้เพียงวันละครั้งเดียว สามารถลดความดันเลือดได้ดีในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีความดันเลือดสูงไม่มากจนถึงสูงปานกลาง โดยไม่เกี่ยวข้องกับอายุของผู้ป่วย แต่ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ⁷

ฤทธิ์ลดความดันเลือดของยานี้แปรผันตามขนาดของยาที่ได้รับ (dose dependent) โดยอัตราการเต้นของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลง⁸ โดยทั่วไป candesartan cilexetil ในขนาดรับประทาน 8 mg ต่อวัน ได้ผลในการลดความดันเลือดเท่ากับการใช้ enalapril 10 mg, losartan potassium 50 mg, hydrochlorothiazide 25 mg และ amlodipine 5 mg ผลการวิจัยเปรียบเทียบโครงการหนึ่งสนับสนุนว่าการใช้ candesartan cilexetil ในขนาด 16 mg ต่อวัน ให้ผลในการลดความดันเลือด

ดีกว่าการใช้ losartan ในขนาด 50 mg ต่อวัน นอกจากนั้นการใช้ candesartan cilexetil ร่วมกับ hydrochlorothiazide หรือ amlodipine ยังให้ผลเสริมกันในการลดความดันเลือดด้วย

จากการศึกษาพบว่า การให้รับประทาน candesartan ในขนาด 1-8 mg เพียงครั้งเดียว สามารถทำให้ renin activity และระดับ angiotensin II ในพลาสมาเพิ่มขึ้นได้ทั้งในอาสาสมัครและในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดสูง การให้ยาทั้งแบบที่ให้ครั้งเดียวและให้ต่อเนื่องมีผลลดความดันเลือดโดยสามารถยับยั้งฤทธิ์ของ angiotensin II ได้ประมาณครึ่งหนึ่งหลังจากที่ให้ยาในขนาด 8 mg ไปประมาณ 24 ชั่วโมง ในการศึกษาที่ใช้ยาในขนาด 8 ถึง 16 mg ต่อวัน พบว่า trough-to-peak ratio ของการลดความดันเลือดใกล้เคียงกับ 1 ซึ่งเป็นข้อดีของยาเพราะแสดงว่าสามารถควบคุมความดันเลือดได้สม่ำเสมอ การศึกษาผลของยาหลังการให้ยาระยะหนึ่งในหลายรายงาน พบว่า candesartan สามารถลดความดันเลือดได้ดีแม้จะได้รับยาอยู่เป็นประจำ การศึกษาฤทธิ์ของยาในระยะยาวนี้มีการศึกษาที่ใช้ยานานถึง 12 เดือนด้วย

ในการศึกษาโดยการทำ meta-analysis ของผลการวิจัยชนิดที่มีกลุ่มควบคุมจำนวน 6 รายงาน มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 1,482 คน พบว่ามีผู้ตอบสนองต่อผลการรักษาประมาณ 35-55% โดยขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับ (2-16 mg ต่อวัน) กลุ่มที่จัดว่าตอบสนองต่อการรักษาคือกลุ่มที่สามารถควบคุมความดัน diastolic ได้ไม่เกิน 90 mmHg หรือลดลงอย่างน้อย 10 mmHg หลังได้รับยา candesartan cilexetil อย่างไรก็ดีในการวัดความดันเลือดโดยวิธี ambulatory พบว่าการ

ให้ candesartan ในขนาด 8 ถึง 16 mg ต่อวัน มีผลการตอบสนองสูงถึง 80 % แม้ว่าจะได้ปรับค่าความดันเลือดที่เปลี่ยนแปลงตามเวลาในแต่ละวันโดยใช้ค่าความดันเลือดของกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การใช้ candesartan cilexetil ในขนาด 8 ถึง 16 mg ต่อวัน พบว่าความดันเลือดจะลดลงภายในเวลา 2 สัปดาห์หลังเริ่มให้ยา

การศึกษาในขั้นต้นนี้ สนับสนุนผลของ candesartan cilexetil ในการป้องกัน end organ damage ที่เกิดจากความดันเลือดสูง จากข้อมูลในสัตว์ทดลอง พบว่าการให้ candesartan cilexetil สามารถรักษาและป้องกันการเกิด left ventricular hypertrophy ได้ ในคน การศึกษาในระยะแรกก็สนับสนุนผลนี้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม การยืนยันข้อมูลในแง่นี้คงต้องรอผลการศึกษาในระยะยาว โดยดูจากอัตราการป่วยหรือการตายที่เปลี่ยนแปลงไปในกลุ่มที่ได้รับยา นอกจากนั้นยังมีข้อมูลที่สนับสนุนผลของ candesartan ในการรักษาสภาพการทำงานของไตในผู้ป่วยความดันเลือดสูง และมีข้อมูลในสัตว์ทดลองที่แสดงให้เห็นว่ายานี้น่าจะมี cardioprotective effect ในผู้ป่วยหลังเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายด้วย

สำหรับผลของ candesartan cilexetil ต่อการเกิด stroke นั้นยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัด แม้ว่าการศึกษาหนึ่งจะพบว่า candesartan อาจช่วยรักษาปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองได้ในกรณีที่มีความดันเลือดลดต่ำลง และในสัตว์ทดลองพบว่าการให้ candesartan cilexetil ในหนูที่มีความดันเลือดสูงจะช่วยลดอัตราการเกิด stroke ได้ก็ตาม

candesartan cilexetil ช่วยให้การตอบสนองต่อ insulin ดีขึ้น โดยไม่รบกวน glucose homeostasis หรือระดับไขมันในเลือดในผู้ป่วยความดันเลือดสูงที่มีเบาหวานชนิดไม่พึ่ง insulin ร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า candesartan ช่วยลดปริมาณ albumin ที่ขับออกทางปัสสาวะในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 นี้ด้วย candesartan ออกฤทธิ์ลดความดันเลือดได้ดีทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่มีเบาหวานชนิดที่ 2 ร่วมด้วยและกลุ่มผู้ป่วยสูงอายุ

อาการข้างเคียง

จากการศึกษาอาการข้างเคียงของ candesartan ในผู้ป่วยหลายพันคนในงานวิจัยที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ candesartan cilexetil ในขนาด 8-16 mg ต่อวัน ทนต่อยาได้ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดคือ ปวดศีรษะ อาการข้างเคียงที่พบได้บ้าง ได้แก่ ฝัน อ่อนเพลีย และผลการตรวจทางชีวเคมีในห้องปฏิบัติการอาจผิดปกติเล็กน้อยแต่ไม่มีความสำคัญทางคลินิก อาการข้างเคียงเหล่านี้ไม่เกี่ยวข้องกับขนาดยาที่ได้รับ และมักไม่รุนแรง ผู้ป่วยมักทนต่อยา candesartan cilexetil ได้ดีกว่า enalapril ทั้งนี้เนื่องจากพบอาการข้างเคียงจากการไหลลดลงมาก อัตราการไอในกลุ่มที่ได้รับ candesartan ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ ACEI อย่างชัดเจน ในผู้ป่วยที่เกิดอาการไอหลังได้รับ enalapril เมื่อได้รับ candesartan cilexetil ก็ไม่พบอาการไอแตกต่างไปจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก นอกจากนั้นยังไม่พบการเกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดต่ำหรือกรดยูริกในเลือดสูงขึ้นเหมือนที่พบจากการใช้ hydro-

chlorothiazide โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยสูงอายุ

อาการข้างเคียงของยาในผู้ป่วยที่มีความดันเลือดสูงระดับ mild ถึง moderate ไม่แตกต่างจากการใช้ losartan แม้ในผู้สูงอายุก็ทนต่อยานี้ได้ดี และไม่พบว่าทำให้เกิด orthostatic hypotension เพิ่มขึ้น

ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาหรืออาหาร

พบว่าการดูดซึมของ candesartan ไม่ถูกรบกวนโดยอาหาร และไม่พบปฏิกิริยาสัมพันธ์กับอาหาร สำหรับปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่นก็ไม่มีรายงานที่พบว่ามียาที่มีปฏิกิริยาสัมพันธ์ที่มีความสำคัญทางคลินิกอย่างชัดเจน เนื่องจาก candesartan ไม่ยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 จึงไม่น่าจะมีปฏิกิริยาสัมพันธ์ที่รบกวน metabolism ของยาอื่น

ข้อควรระวังในการใช้

ในผู้ป่วยสูงอายุ ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของยา แต่ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตหรือตับบกพร่องอย่างมาก ควรระวังการใช้ยาโดยเริ่มยาในขนาดต่ำก่อน

ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์

ขนาด และวิธีการใช้

candesartan ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย มีบริษัท Takeda เป็นผู้ผลิตและนำเข้า ในรูปแบบยาเม็ดขนาด 8 และ 16 mg มีชื่อการค้าว่า Blopress สำหรับการนำเข้าในประเทศอื่นๆที่ขึ้นทะเบียน

แล้วได้แก่ Amias ในอังกฤษ, Kensen ในประเทศฝรั่งเศส และ Atacand ในประเทศสหรัฐอเมริกา

candesartan มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยความดันเลือดสูง โดยให้เพียงวันละครั้ง อาจใช้เป็นยาตัวเดียวในการรักษาความดันเลือดสูงหรือใช้ร่วมกับยาตัวอื่น ในระยะเริ่มรักษาแนะนำให้ใช้ candesartan cilexetil ในขนาด 8 ถึง 16 mg ต่อวันโดยให้รับประทานวันละครั้งสำหรับในสหรัฐอเมริกา แนะนำให้ปรับขนาดยาอยู่ในช่วง 8 ถึง 32 mg ต่อวัน โดยดูจากการตอบสนองต่อยาเป็นหลัก ในการศึกษาการใช้ยาในขนาด 32 mg ต่อวัน ไม่พบว่ามีอาการข้างเคียงที่แตกต่างไปจากการให้ยาหลอก

สรุป

candesartan cilexetil เป็นยาใหม่ที่ได้ผ่านการขึ้นทะเบียนในประเทศไทย ยานี้เป็น angiotensin receptor antagonist ออกฤทธิ์จำเพาะต่อ angiotensin II receptor subtype 1 (AT₁) แบบ non competitive ซึ่งเป็นข้อเด่นที่แตกต่างจากยาอื่นในกลุ่มเดียวกัน โดยหลักการทั่วไปยานี้น่าจะมี dose response curve ต่างไปจากยาอื่นที่ออกฤทธิ์แบบ competitive ต่อ receptor เดียวกัน นอกจากนั้นยานี้ยังจับกับ receptor ค่อนข้างแน่นและหลุดออกจาก receptor อย่างช้าๆ ซึ่งก็น่าจะเป็นผลดีต่อการรักษาคือทำให้ฤทธิ์ของยาอยู่ได้นานครอบคลุมถึง 24 ชั่วโมงเมื่อให้ยาเพียงวันละครั้ง candesartan cilexetil เป็นยาที่อยู่ในรูป prodrug ที่จะถูก metabolized ขณะที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย เป็นยาที่น่านำมาใช้ลดความดันเลือดได้ดีในผู้ป่วยทั่วไปรวมทั้งผู้สูงอายุและผู้ป่วยที่มีเบาหวานร่วมด้วย ยานี้ใช้

ได้สะดวกเพราะกินเพียงวันละครั้ง และมี
อาการข้างเคียงต่ำ สำหรับผลทางคลินิก

ในระยะยาวเป็นเรื่องที่น่าติดตามต่อไป

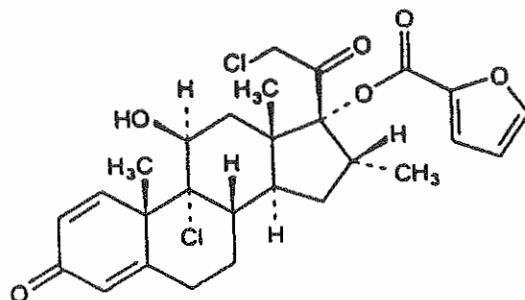
เอกสารอ้างอิง

1. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil: A review of its use in essential hypertension. *Drug* 1998; 56:847-69.
2. McInnes G. Angiotensin II antagonists in hypertension. In: McInnes G, editor. Pocket Reference to Angiotensin II Antagonists. Science Press, London, UK, 1998: 29-33.
3. McInnes G. Future prospects of angiotensin II antagonists. In: McInnes G, editor. Pocket Reference to Angiotensin II Antagonists. Science Press, London, UK, 1998: 34-38.
4. Kinugawa K, Kohmoto O, Serizawa T, et al. CV-11974: A nonpeptide angiotensin II type I receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 1997;15:59-74.
5. Nishikawa K, Naka T, Chatani F, et al. Candesartan cilexetil: A review of its preclinical pharmacology. *J Hum Hypertens* 1997; 11(suppl2): S9-17.
6. Abrahmsson T, Brandt-Eliasson U, Morsing P, et al. Candesartan causes a long-lasting antagonism of the angiotensin II receptor mediated contractile effects in isolated vascular preparations: A comparison with losartan and its active metabolite (EXP 3174). *Am J Hypertens* 1998; 11: 36.
7. Weber MA. Comparison of type I angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in the treatment of hypertension. *J Hypertens* 1997; 15(suppl6): S31-36
8. Elmfeldt D, George M, Hubner R, et al. Candesartan cilexetil, a new generation angiotensin II antagonist, provides dose dependent antihypertensive effect. *J Hum Hypertens* 1997; 11(Suppl2): S49-53.

Mometasone: The nasal administration of corticosteroid

Adisak Wongkajornsilp

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok 10700, THAILAND



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ mometasone

Mometasone furoate เป็นยาสังเคราะห์ที่มีสูตรโครงสร้าง (รูปที่ 1) จัดอยู่ในกลุ่ม adrenocorticosteroid¹ ทั้งโครงสร้างและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาใกล้เคียงกับ prednisolone มาก เป็น 17-heterocyclic corticosteroid แต่ยานี้มีข้อแตกต่างที่เป็นลักษณะเฉพาะคือมี furoate side group เกาะติดที่ตำแหน่ง C17 ทำให้ละลายในไขมันได้ดี นอกจากนี้แล้วโครงสร้างของ mometasone furoate ยังมีส่วนประกอบดังนี้คือ (1) chlorine group ที่ C21 แทนที่จะเป็น propionyloxy group (2) มี furoate group เพิ่มอีกชุดที่ C17 แทนที่จะมีเพียงแค่ 1 ชุด ทั้งนี้เป็นประสบการณ์ที่เกิดกับ beta-methasone benzoate ที่เมื่อมี aromatic ester ที่ C17 แล้ว จะมีฤทธิ์ที่ผิวหนังมากขึ้น (3) CH₃ group ที่ตำแหน่ง C16 เรียงตัวแบบ α -orientation แทนที่จะเป็นแบบ β -orientation โดยทั่วไปแล้วยา steroids ที่มีฤทธิ์แรงมักมี β -CH₃ ที่ตำแหน่ง C16 แต่

ไม่พบว่า α -orientation นี้มีผลเสียต่อ mometasone furoate ยานี้แรกเริ่มใช้เป็นยาทาผิวหนังในรูปแบบของ cream, ointment และ lotion (Elocom[®], Elocon[®], Elomet[®] และ Ecurol[®]) เพื่อลดการอักเสบและอาการคันที่เกิดจาก dermatoses เช่น psoriasis และ atopic dermatitis ซึ่งพบว่ามีฤทธิ์แรง โดยมีความเสี่ยงต่อฤทธิ์ข้างเคียงทั่วร่างกายต่ำ ต่อมาถูกนำไปพัฒนาเป็นยาพ่นเข้าจมูกสำหรับการรักษา allergic rhinitis และกำลังอยู่ในระหว่างการศึกษาประสิทธิภาพของการรักษา asthma

Allergic rhinitis (hay fever) เป็นผลจากภาวะภูมิไวเกินต่อ allergens ที่สูดดมเข้าไป แบ่งเป็น seasonal allergic rhinitis และ perennial allergic rhinitis โดย seasonal allergic rhinitis จะไวต่อ allergens เช่น เกสรหญ้าหรือดอกไม้ซึ่งมีมากในบางฤดู ส่วน perennial allergic rhinitis จะไวต่อ

allergens เช่น ไรฝุ่น หรือเศษผงจากสัตว์ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของฤดู แต่ผู้ป่วย perennial allergic rhinitis บางรายมีอาการมากขึ้นในบางฤดูได้ อาการที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มประกอบด้วย คัดจมูก น้ำมูกไหล คันจมูก จาม บางรายมีอาการที่ตา คือ น้ำตาไหล ตาแดง คัน หรืออาการคันที่เพดานปากหรือที่หู

กลไกการออกฤทธิ์

Mometasone furoate และ glucocorticoids อื่น ๆ สามารถยับยั้งการตอบสนองต่อ allergic rhinitis การตอบสนองต่อ allergic rhinitis เริ่มจาก allergens ไปจับกับ specific immunoglobulin-E (IgE) ซึ่งติดแน่นอยู่กับ IgE receptors บน mast cells ที่เยื่อบุโพรงจมูก การจับกับ mast cells นี้จะกระตุ้นให้หลั่ง histamine, eosinophil chemotactic factor (ECF), metabolites ของ arachidonic acid, cytokines เช่น interleukin-4 (IL-4), IL-5 และ tumor necrosis factor- α (TNF- α) สารที่หลั่งออกมาเหล่านี้มีผลต่อเซลล์ที่อยู่รอบข้าง เซลล์ประสาทและหลอดเลือด Histamine และ metabolites ของ arachidonic acid เช่น leukotrienes, prostaglandins และ thromboxanes เป็นสารที่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงใน early phase response เช่นเกิด vasodilatation และกระตุ้น afferent nerve endings ทำให้เกิดอาการคัดจมูก น้ำมูกไหล จาม ภายในเวลาไม่กี่นาทีหลังจากเริ่มสัมผัสกับ allergens Glucocorticoids สามารถยับยั้ง early phase โดยลดจำนวน mast cell ที่เยื่อบุโพรงจมูก และลดการตอบสนองของ

เนื้อเยื่อต่อ histamine การตอบสนองระยะ early phase จะตามมาด้วย late phase response ซึ่งประกอบด้วย การเหนี่ยวนำ monocytes, T lymphocytes, basophils และ eosinophils ให้มารวมกลุ่มที่ nasal mucosa ภายใน 6-12 ชั่วโมงหลังการสัมผัส allergens การตรวจชิ้นเนื้อในระยะนี้จะพบการแทรกซึมของ eosinophils เข้าไปใน nasal mucosa อาการที่เกิดขึ้นตั้งแต่ระยะ early phase ก็ยังดำเนินต่อไปเนื่องจากเซลล์เม็ดเลือดขาวยังคงหลั่ง IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α , interferon- γ (IFN- γ) และ leukotrienes อาการเหล่านี้จะหมดไปถ้า allergen ถูกถอนออกไป การสัมผัสกับ allergen บ่อยครั้งจะทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรัง ซึ่งทำให้ late phase response เด่นขึ้นมา Glucocorticoids สามารถยับยั้ง late phase response โดยยับยั้งการรวมกลุ่มของ inflammatory cells ที่ nasal mucosa ของผู้ป่วย allergic rhinitis แล้วยังสามารถยับยั้งการหลั่ง inflammatory mediators จากเซลล์เหล่านี้ จึงสามารถระงับอาการที่ต่อเนื่องมาจากระยะ early phase ด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ mometasone furoate อาศัยการวัดระดับยาในพลาสมาด้วย liquid chromatography ร่วมกับ mass spectrometry ซึ่งสามารถวัดระดับยาต่ำสุดได้ที่ 50 pg/mL การศึกษาฤทธิ์ทางคลินิกอาศัยการวัดผลต่อ hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis ซึ่งเป็นตรรกะที่ไวที่สุดต่อฤทธิ์ของ corticosteroids การดูดซึม mometasone

furoate เข้าสู่ systemic circulation เกิดขึ้นน้อยมาก การพ่นยาทางจมูกขนาด 400 μg ครั้งเดียว มี bioavailability ต่ำกว่าร้อยละ 0.1 และระดับยาสูงสุดใน พลาสมาต่ำกว่าระดับต่ำสุดที่สามารถวัดได้² คือ 50 ng/L การขจัดยาเกิดขึ้นที่ตับและ metabolites ถูกขับถ่ายทางน้ำดีเป็นส่วนใหญ่ การฉีด mometasone furoate เข้าหลอดเลือดดำพบว่าค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยานาน 5.8 ชั่วโมง ยังไม่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอายุ เพศ หน้าที่ตับและไตต่อคุณสมบัติทาง pharmacokinetics ของ mometasone furoate

การดูดซึม

การศึกษาในคนโดยใช้ยาติดฉลาก tritium พบว่ายากถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้เพียงร้อยละ 8 และจะถูกขจัดเกือบหมดเมื่อเข้าสู่ตับ จึงตรวจไม่พบระดับยาในพลาสมาในอาสาสมัครส่วนใหญ่ ส่วนการให้ยาพ่นทางจมูกไม่สามารถคำนวณค่า bioavailability ได้ มีอาสาสมัคร 2 คนที่ตรวจวัดระดับยาในพลาสมาได้ 50.8 และ 52.3 ng/L ซึ่งคำนวณค่า bioavailability ได้ต่ำกว่าร้อยละ 0.1

การกระจาย

การศึกษาในหนูพบว่า การพ่นยาทางจมูกครั้งเดียวสามารถตรวจพบยาได้ที่ esophagus, trachea, nasal passage และปาก³

การเปลี่ยนแปลงและการขับถ่าย

Metabolism

เมื่อพ่นยาทางจมูกจะมียาน้อยที่เล็ดลอดไประบบทางเดินอาหารแล้วถูกขจัดที่ตับจนเกือบหมดโดยการเกิด hydroxylation ที่ตำแหน่ง 6, hydrolysis ที่ furoate ester และการแทนที่ chlorine ที่ C21 ด้วย hydroxyl group² การขจัดที่ตับจะเกิด polar metabolites มากกว่า 30 ชนิด metabolites เหล่านี้ล้วนมีฤทธิ์ต่ำ

Excretion

การพ่นยาทางจมูก จะพบ mometasone furoate ถูกขับถ่ายทางอุจจาระเป็นหลัก ส่วนที่ metabolites จะถูกขับถ่ายทางน้ำดี และมีส่วนน้อยที่ขับถ่ายทางปัสสาวะ

เภสัชพลศาสตร์

ฤทธิ์ต่อการหลั่ง inflammatory mediators

ยาในกลุ่ม glucocorticoids รวมทั้ง mometasone furoate เปลี่ยนแปลงทั้ง humoral และ cellular immune response โดยการควบคุมที่ระดับ gene มีผลลดการผลิต mRNA และโปรตีน การศึกษาทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่า mometasone furoate สามารถยับยั้งการหลั่ง inflammatory mediators จากเซลล์ที่เกี่ยวข้องใน early phase และ late phase ใน early phase ยามีผลยับยั้งการหลั่ง cytokines เช่น interleukins, $\text{TNF-}\alpha$ และ $\text{IFN-}\gamma$ หลังการกระตุ้น macrophage ส่วนใน late phase ยายับยั้งการหลั่ง interleukins และ cytokines อื่น ๆ จาก T cells ดังนั้นจึงยับยั้งการจับกลุ่มของ eosinophils และ inflam-

matory cells อื่นๆ ยาในกลุ่ม glucocorticoids นี้ยังยับยั้งการสังเคราะห์ leukotrienes จึงสามารถลด vascular permeability และลดการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวที่ผนังหลอดเลือด

การศึกษาใน mouse myelomonocytic cell line และ primary mouse macrophage พบว่า mometasone furoate มีฤทธิ์แรงกว่า beclomethasone, dexamethasone และ hydrocortisone อย่างต่ำ 10 เท่า ในการยับยั้งการผลิตและการหลั่ง IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, และ TNF- α จากการวัดระดับ cytokines ด้วย ELISA โดยมีค่า IC_{50} ของยาดำกว่า 0.25 nM Mometasone furoate ยังยับยั้งการหลั่ง leukotrienes ได้แรงกว่า beclomethasone ด้วย Cytokines ที่ถูกยับยั้งเหล่านี้ล้วนมีส่วนเกี่ยวข้องกับการอักเสบ

Mometasone furoate ยับยั้งการผลิต cytokines และ leukotrienes จากเม็ดเลือดขาว ผลต่อ $CD4^+$ T cells คือยับยั้งการผลิต IL-4 และ IL-5 ซึ่งเป็น mediators ที่ทำให้ eosinophil แทรกซึมเข้ามา โดยมี IC_{50} ของยาเท่ากับ 0.27 nM ยามีฤทธิ์แรงกว่า beclomethasone dipropionate, triamcinolone acetonide, budesonide และ betamethasone แต่ใกล้เคียงกับ fluticasone propionate⁵ การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการผลิต leukotrienes จากเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วย atopic dermatitis ที่กระตุ้นโดยการให้ anti-immunoglobulin E (anti-IgE) พบว่า mometasone furoate มีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.007 nM ในขณะที่ beclomethasone dipropionate ให้ค่า IC_{50} ในเซลล์คนปกติที่

9 nM และในเซลล์ของผู้ป่วย atopic dermatitis เท่ากับ 4 nM ซึ่งไม่แตกต่างกันมากนัก ข้อมูลของ IC_{50} ที่แตกต่างกันระหว่างเซลล์ของคนปกติและเซลล์ของผู้ป่วย atopic dermatitis นี้ไม่ได้มาจากแหล่งเดียวกัน ค่า IC_{50} ของยา budesonide และ triamcinolone acetonide อยู่ระหว่าง 1.7–11.1 nM ซึ่งสูงกว่าของ mometasone furoate ส่วนค่า IC_{50} ของ betamethasone และ hydrocortisone ยิ่งสูงขึ้นเป็น 50 และ 200 nM ตามลำดับ ส่วน fluticasone propionate มีค่า IC_{50} สำหรับยับยั้ง IL-4 เท่ากับ 0.32 nM และสำหรับ IL-5 เท่ากับ 0.19 nM ในเซลล์ของผู้ป่วย atopic dermatitis⁶

การศึกษามลต่อ early phase และ late phase ของ inflammatory responses ในผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis โดยการให้ mometasone furoate วันละ 200 μ g เป็นเวลา 2 สัปดาห์ก่อนการกระตุ้นด้วย antigen เปรียบเทียบกับกลุ่ม control ที่ได้รับ placebo ในช่วง 30 นาทีแรก (early phase response) พบว่าระดับ histamine ลดลง ($p=0.02$) ระดับ eosinophilic cationic protein (ECP) ลดลง ($p<0.01$) จำนวนครั้งของอาการจามลดลง ($p<0.01$) อาการทางจมูกลดลง ($p=0.03$) ส่วนในช่วงหลัง 6 ชั่วโมง (late phase response) จะพบว่า mometasone furoate ลดระดับ IL-6, IL-8, IL-1 β , intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) และ TNF- α นอกจากนี้ยังลดจำนวน eosinophil, neutrophil และลดค่า ECP ด้วย

ฤทธิ์ยับยั้งการแทรกซึมของ inflammatory cells เข้าสู่ nasal mucosa

ผลจากการตรวจชิ้นเนื้อของผู้ป่วยที่พ่น mometasone furoate เข้าทางจมูกพบว่าสามารถยับยั้งการแทรกซึมของ inflammatory cells ทั้งที่เกิดจากการสัมผัสกับ allergen ตามธรรมชาติและที่เกิดจากการเหนี่ยวนำในห้องทดลอง การใช้ยานาน 12 เดือนสามารถยับยั้งการแทรกซึมของ eosinophils และ mast cells ทั้งที่ nasal mucosa และ lamina propria ของผู้ป่วย perennial allergic rhinitis อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$)⁷ การใช้ยาเพียง 2 สัปดาห์ในผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis จำนวน 30 คน พบว่าสามารถลดจำนวน eosinophils ใน nasal smear⁸ ลงได้

ฤทธิ์ต่อการทำงานของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis

การใช้ยาในกลุ่ม glucocorticoids ในระยะยาวโดยเฉพาะในเด็ก คนชรา และหญิงหลังวัยเจริญพันธุ์ ล้วนมีความเสี่ยงต่อการเกิด systemic side effects เช่นการกดหน้าที่ของ hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis ซึ่งสามารถทำให้เกิดฤทธิ์แทรกแซงตามมาคือ growth retardation ในเด็ก ความดันเลือดสูง อ่อนเพลีย เสี่ยงต่อโรคติดเชื้อ นอกจากนี้การหยุดยาหลังจากได้รับยาเป็นเวลานานสามารถทำให้เกิด adrenal insufficiency ซึ่งการตรวจหน้าที่ของ HPA axis เป็นกรณีที่ไวที่สุด โดยการวัดผลของ mometasone furoate ต่อดัชนี plasma cortisol ทั้งในคนปกติและในผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis ผลการศึกษาไม่พบว่ายานี้

มีผลต่อ HPA axis แต่อย่างใด ซึ่งเข้ากันได้กับการที่ mometasone furoate มี bioavailability ต่ำ การใช้ยาขนาดสูงเป็น 20 เท่าของขนาดปกติก็ยังไม่มียาต่อระดับ cortisol ทั้งในพลาสมาและในปัสสาวะ ในช่วง 24 ชั่วโมงหลังบริหารยา นอกจากนี้การใช้ cosyntropin stimulation test ในการศึกษาการกระตุ้น adrenocortical function โดยการหยด cosyntropin เข้าหลอดเลือดนาน 6 ชั่วโมง ก็ไม่พบความผิดปกติเช่นกัน²

ประโยชน์ทางคลินิก

การศึกษาแบบ multi-center, double-blind, randomized trials ในการรักษาผู้ป่วยทั้งผู้ใหญ่และเด็กด้วย mometasone furoate ขนาดวันละ 200 μg เป็นเวลา 2-12 สัปดาห์ ได้ผลดีกว่า placebo ในการรักษา perennial allergic rhinitis และในการป้องกันและรักษา seasonal allergic rhinitis ทั้งนี้อาศัยการประเมิน objective tests 2 ชนิดคือ total nasal symptom scores (TNSS) และ total symptom scores ที่ลดลง นอกจากนี้ยังมีการตรวจ objective test คือ total airway resistance ค่า TNSS เป็นคะแนนรวมของอาการทางจมูก 4 อย่าง คือ คัดจมูก น้ำมูกไหล คันระคายจมูก และจาม (sneezing) โดยคะแนนของแต่ละอาการถูกบันทึกโดยแพทย์และผู้ป่วยเอง วันละ 2 ครั้งเข้าเย็น แต่ถือคะแนนจากผู้ป่วยเป็นหลักเนื่องจากมีความถี่ของการบันทึกสูงกว่าแพทย์ คะแนนมีค่าอยู่ระหว่าง 0-3 ค่า 0 คือไม่มีอาการ ค่า 1, 2 และ 3 คืออาการรุนแรงน้อย ปานกลาง และมาก ตามลำดับทั้งหมดรวมเป็นคะแนน TNSS ได้ในช่วง

ระหว่าง 0-12 ในบางรายงานยังให้คะแนนกับอาการอื่น นอกเหนือจากอาการที่จมูก 4 อย่าง คือ คันเคืองตา น้ำตาไหล ตาแดง และคันที่หูหรือเพดานปาก โดยใช้คะแนนแบบเดียวกัน คะแนนรวมทั้งที่จมูกและนอกจมูกรวมกันเป็น total symptom score (TSS)

การศึกษา mometasone furoate ในผู้ป่วย seasonal หรือ perennial allergic rhinitis ทั้งหมดกว่า 6,000 คน อายุระหว่าง 12-85 ปี มีประวัติป่วยไม่ต่ำกว่า 2 ปี และทดสอบทางผิวหนังพบภาวะภูมิแพ้ ผู้ป่วยจะมีอาการรุนแรง ปานกลาง หรือมาก เมื่อเริ่มเข้ารับการศึกษพบว่า mometasone furoate ขนาด 50-800 μg บริหารวันละครั้งเป็นเวลา 28 วัน สามารถลดอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ placebo การศึกษานี้พบว่าขนาด 800 μg ให้ผลใกล้เคียงกับขนาด 200 μg ส่วนขนาด 100 μg ให้ผลการรักษาต่ำกว่า 200 μg ดังนั้นขนาด 200 μg จึงดีที่สุด⁹

การศึกษา onset of action จากผู้ป่วย 197 คนที่ตอบสนองโดยอาการบรรเทา ลดตั้งแต่ปานกลางขึ้นไป ต่อการรักษาด้วยยาขนาดวันละ 200 μg ในช่วงเวลา 3 วัน พบว่าผู้ป่วยจำนวน 1/3 เริ่มตอบสนองต่อยาใน 12 ชั่วโมง และอาการดีขึ้นได้ภายใน 7 ชั่วโมง โดยรวมแล้ว median onset time ของการบรรเทาอาการตั้งแต่ปานกลางขึ้นไป คือ 36 ชั่วโมง ในขณะที่ถ้าใช้ placebo เวลาจะนานออกไปเป็น 72 ชั่วโมง¹⁰ ประสิทธิภาพสูงสุดของยาอยู่ในช่วงระหว่าง 7-14 วัน^{9,11} นอกจากนี้สัดส่วนของผู้ป่วยที่อาการบรรเทา ลดได้ตั้งแต่ปานกลางขึ้นไป ก็พบในกลุ่มที่ได้

mometasone furoate สูงกว่ากลุ่มที่ได้ placebo อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$)

การศึกษาเปรียบเทียบ mometasone furoate ขนาด 200 μg วันละครั้ง กับ beclomethasone dipropionate ขนาด 200 μg วันละ 2 ครั้ง ในผู้ป่วย seasonal allergic rhinitis (SAR) เป็นเวลา 28 วัน โดยเปรียบเทียบคะแนน TNSS ตั้งแต่เริ่มต้นจนถึง 8 วัน พบว่าสามารถบรรเทาอาการได้เท่ากัน และได้ผลดีกว่า placebo กลุ่มที่ใช้ mometasone furoate มีค่า TNSS ลดลงร้อยละ 47-71 กลุ่มที่ใช้ beclomethasone ค่า TNSS ลดลงร้อยละ 64 ส่วนกลุ่ม placebo ค่า TNSS ลดลงเพียงร้อยละ 27-46

การป้องกันอาการของโรคในผู้ป่วย SAR ที่มีประวัติอาการรุนแรงในช่วงเฉพา ฤดูมีการใช้ glucocorticoids เนื่องจากสามารถยับยั้ง early phase response ที่เกิดจาก allergen และป้องกันการรวมกลุ่มของเม็ดเลือดขาวบริเวณ nasal mucosa ได้ การศึกษาประสิทธิภาพในการป้องกันนี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติ SAR โดยใช้ยาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ และเริ่มให้ยาก่อนเริ่มฤดูที่คาดว่าจะเกิดอาการเป็นเวลา 4 สัปดาห์¹²⁻¹³ พบว่า mometasone furoate เพิ่มสัดส่วนของจำนวนวันที่อาการทุเลาลงมากที่สุดเป็นร้อยละ 81-83 และได้ผลในการป้องกันดีกว่า placebo ซึ่งมีสัดส่วนของจำนวนวันที่อาการทุเลาเป็นร้อยละ 63-64 กลุ่มที่บริหาร beclomethasone dipropionate ได้ผลต่ำกว่ากลุ่มของ mometasone furoate เล็กน้อย คือ มีสัดส่วนของจำนวนวันที่อาการทุเลาเป็นร้อยละ 77 ส่วนกลุ่มที่ได้รับ budesonide มีสัดส่วนเป็นร้อยละ 82 ผู้ป่วยที่ได้รับยา

mometasone furoate หรือ beclomethasone dipropionate เริ่มปรากฏอาการหลังจากเริ่มฤดูกาลได้ 27 วันและมีอาการเพียงเล็กน้อย ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ placebo ปรากฏอาการหลังเริ่มฤดูได้ 10.5 วัน และอาการรุนแรงกว่า

การศึกษาประสิทธิภาพของ mometasone furoate ขนาดวันละ 200 μ g หรือ beclomethasone dipropionate หรือ fluticasone propionate ในการรักษา perennial allergic rhinitis เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดความรุนแรงของอาการได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับ placebo และพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา ยังคงสามารถควบคุมอาการได้หลังจากหยุดยาไปได้ 1 สัปดาห์ ซึ่งดีกว่ากลุ่ม placebo¹⁴ แต่ค่า TNSS หลังหยุดยาไม่ดีเท่าในช่วงสัปดาห์สุดท้ายที่ได้รับยา

การศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาจากการใช้ยาในระยะยาวถึง 12 เดือนในผู้ป่วย perennial allergic rhinitis พบว่าผู้ป่วยสามารถใช้ยาขนาดวันละ 200 μ g ได้ตลอดการศึกษา บางรายสามารถลดขนาดยาลงเป็นวันละ 100 μ g ในช่วงอาการน้อยโดยไม่ทำให้อาการรุนแรงขึ้น แต่ผู้ป่วยบางรายก็ต้องเพิ่มขนาดยาเป็น 400 μ g จึงสงบอาการลงได้ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการตีป่านกลางขึ้นไปตั้งแต่สัปดาห์แรกหลังการรักษา สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีอาการลดลงนี้ มากขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 และเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ ตลอดการศึกษา 12 เดือน

ความปลอดภัยของยาและการทนต่อยา

ฤทธิ์แทรกแซงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย allergic rhinitis จากการใช้ mometasone furoate มีอุบัติการณ์ใกล้เคียงกับที่เกิดจากยาพ่น corticosteroids ชนิดอื่น รวมทั้ง placebo อาการที่เกิดขึ้นมี ปวดหัว ร้อนหรือระคายจมูก และ pharyngitis ซึ่งเกิดขึ้นไม่บ่อย ความรุนแรงต่ำหรือปานกลาง เป็นเพียงชั่วคราว และระยะเวลาสั้นๆ อาการมักหายไปก่อนสิ้นสุดการศึกษา มีเพียงอาการของ epistaxis ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยาในกลุ่ม corticosteroids รวมทั้ง mometasone furoate ที่เกิดขึ้นร้อยละ 6-19 ซึ่งดีกว่ากลุ่มที่ได้ placebo ที่เกิดขึ้นเพียงร้อยละ 3-11^{9,15} ความถี่จะเพิ่มขึ้นเมื่อระยะรักษานานขึ้น สัดส่วนของผู้ป่วยที่หยุดยาเนื่องจากฤทธิ์แทรกแซงมีร้อยละ 3-4 ซึ่งใกล้เคียงกับสัดส่วนของกลุ่มที่ได้ placebo หรือ corticosteroids ชนิดอื่น^{9,11-12,14} การศึกษาในผู้ป่วยเด็กอายุ 3-12 ปี ไม่พบความแตกต่างระหว่างฤทธิ์แทรกแซงของ mometasone furoate และ placebo ผู้ป่วยสูงอายุก็ทนต่อยาได้ดี ไม่พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกายและตรวจเพิ่มเติมอื่นๆ ยังไม่มีรายงานการเกิดฤทธิ์แทรกแซงอื่นๆ ในรายที่ใช้ mometasone furoate ที่สามารถเกิดขึ้นได้จากการให้ corticosteroids พ่นทางจมูกชนิดอื่น เช่น เกิดสะเก็ดที่จมูก จมูกแห้ง หรือ nasal septum ทะลุ¹⁶

การศึกษาผลต่อ nasal mucosa ของผู้ป่วย perennial allergic rhinitis¹⁷ เมื่อได้ mometasone furoate เป็นเวลานาน โดยการลุ่มผู้ป่วยตัดชิ้นเนื้อเพื่อตรวจความหนาของชั้น lamina propria รูปร่างลักษณะของเซลล์

และการจับกลุ่มของ eosinophil พบว่าสัดส่วนของ ciliated epithelium เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 59 เป็น 71 ในกลุ่มที่ได้ mometasone furoate ซึ่งใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้ placebo ขึ้นเนื้อของกลุ่มที่ได้รับ mometasone furoate ตรวจไม่พบการแทรกซึมของ eosinophil ทั้งในชั้น epithelium และ lamina propria และยังมีแนวโน้มว่า epithelium มีลักษณะใกล้เคียงกับสภาพปกติมากขึ้นจากร้อยละ 22 เป็นร้อยละ 29 ลักษณะผิดปกติแบบ metaplasia เป็นหย่อมๆ ก็ลดลง นอกจากนี้ยังไม่พบว่าการเปลี่ยนแปลงของความหนาของ epithelium และไม่เกิด atrophy หลังให้ยานาน 12 เดือนฤทธิ์แทรกแซงของยาเกิดมากขึ้นตามระยะเวลาของการใช้ยา การใช้ยานาน 3 เดือน เกิดฤทธิ์แทรกแซงร้อยละ 25 การใช้ยานาน 6-12 เดือน ฤทธิ์แทรกแซงเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 33 แต่ฤทธิ์แทรกแซงที่รุนแรงพบน้อยและไม่เพิ่มขึ้นตามระยะเวลาการใช้ยา

การบริหาร mometasone furoate เพียงครั้งเดียวหรือติดต่อกันถึง 36 วัน ไม่พบว่ามีผลต่อ HPA axis การศึกษา cosyntropin stimulation test เมื่อ 12, 24 และ 52 สัปดาห์หลังเริ่มการรักษาด้วย mometasone furoate หรือ triamcinolone acetonide ขนาดวันละ 220 µg พบว่าระดับ cortisol ที่ถูกกระตุ้นในทั้ง 2 กลุ่ม ไม่แตกต่างจากระดับในช่วงก่อนการรักษา การวัดระดับ free cortisol ในปัสสาวะที่เก็บในช่วง 24 ชั่วโมงในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกันก็ไม่พบความ

แตกต่างจากช่วงก่อนการรักษาเช่นกันทั้ง 2 กลุ่ม

ปฏิกิริยาระหว่างยา

ผู้ป่วยภูมิแพ้มักได้ antihistamine ร่วมกับ glucocorticoids จึงมีการศึกษาปฏิกิริยาระหว่าง loratadine และ mometasone furoate พบว่าไม่มีปฏิกิริยาที่สำคัญเกิดขึ้น การเกิดภูมิแพ้จาก mometasone furoate ก็ต่ำกว่าจาก budesonide และไม่แพ้ข้ามพวกกับ corticosteroids ชนิดอื่น

ขนาดยา

ยาพ่น mometasone furoate ทางจมูกมีข้อบ่งใช้ในการรักษาและป้องกัน seasonal allergic rhinitis และรักษา perennial allergic rhinitis ในผู้ป่วยอายุไม่ต่ำกว่า 12 ปี โดยแนะนำให้ใช้ขนาดวันละ 200 µg การเริ่มรักษาด้วย mometasone furoate ควรเริ่มโดยการพ่น 2 ครั้ง ๆ ละ 50 µg ในจมูกแต่ละข้างซึ่งจะได้ขนาดยารวม 200 µg เมื่ออาการทุเลาลงแล้วสามารถลดขนาดยาลงเป็นพ่นครั้งเดียวในจมูกแต่ละข้างจะได้ขนาดยารวม 100 µg แต่ถ้าอาการยังไม่ดีขึ้นให้พ่นข้างละ 4 ครั้งเป็นขนาดยารวม 400 µg เมื่อควบคุมอาการได้แล้วจึงสามารถลดขนาดยาลง ในรายที่เป็นรุนแรงเฉพาะฤดูในกรณี seasonal allergic rhinitis อาจต้องให้ยาป้องกันนาน 2-4 สัปดาห์ก่อนเริ่มฤดูภูมิแพ้

เอกสารอ้างอิง

1. Onrust SV, Lamb HM. (1998). Mometasone furoate: a review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 56 (4): 725-745.
2. Data on files.
3. Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. (1997). Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Ther* 19(6): 1330-1339.
4. Crocker IC, Zhou CY, Bewtra AK, Kreutner W, Townley RG. (1997). Glucocorticoids inhibit leukotriene production. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 78: 497-505.
5. Umland SP, Nahrebne DK, Razac, et al. (1997). The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5 and interferon- γ production by cultured primary CD4⁺ T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 100: 511-519.
6. Crocker IC, Church MK, Newton S, Townley RG. (1998). Glucocorticoids inhibit proliferation and interleukin-4 and interleukin-5 secretion by aeroallergen-specific T-helper type 2 cell lines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 80: 509-516.
7. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, et al. (1998). Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 118: 648-654.
8. Chyrek-Borowska S, Rogalewska AM, Lenczewska D. (1998). Open study of the efficacy and safety of Nasonex (mometasone furoate), a new intranasal glucocorticosteroid in seasonal allergic rhinitis (SAR). *Allergy* 53 Suppl. 43: 158.
9. Bronsky EA, Aaronson DW, Berkowitz RB, et al. (1997). Dose ranging study of mometasone furoate (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 79: 51-56.
10. Berkowitz RB, Nolop KB, Mesarina-Wicki BE, et al. (1997). Onset of action of mometasone furoate (Nasonex) aqueous nasal spray in seasonal allergic rhinitis [Abstract]. *J Allergy Clin. Immunol.* 99: (Pt 2): S441.
11. Hebert JR, Nolop K, LutskyBN. (1996). Once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in seasonal allergic rhinitis: an active- and placebo-controlled study. *Allergy* 51: 569-576.
12. Graft D, Aaronson D, Chervinsky P, et al. (1996). A placebo- and active-controlled randomized trial of prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis with mometasone furoate aqueous nasal spray. *J Allergy Clin Immunol.* 98: 724-731.
13. Marazzi P, Nolop K, Lutsky BN, et al. (1997). Prophylactic use of once daily mometasone furoate (Nasonex) aqueous nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis [Abstract]. *J Allergy Clin Immunol.* 99(Pt 2): S440.
14. Mandl M, Nolop K, Lutsky BN, et al. (1997). Comparison of once daily mometasone furoate (Nasonex) and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 79: 370-378.
15. Bernstein DI, Nolop K, Mesarina-Wicki B, et al. (1996). Evaluation of mometasone furoate (Nasonex) nasal spray in perennial rhinitis [Abstract]. *Annual Meeting of the American College of Allergy, Asthma & Immunology*: 76.
16. Mygind N, Lund, V. (1996). Topical corticosteroid therapy of rhinitis: a review. *Clin Immunother.* 5: 122-136.
17. Davies RJ, Nelson HS. (1997). Once-daily mometasone furoate nasal spray: efficacy and safety of a new intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clin Ther.* 19(1): 27-38.

Cerivastatin : A third-generation HMG-CoA reductase inhibitor

Wittaya Tonsuwonnon

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

การเพิ่มขึ้นของโคเลสเตอรอลในเลือดเป็น risk factor ที่สำคัญในการทำให้เกิดโรคเส้นเลือดหัวใจอุดตัน การลดโคเลสเตอรอลจึงมีความสำคัญในการลดอัตราการตายของผู้ป่วยที่มีโคเลสเตอรอลสูงในเลือด ในการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือด การลดปริมาณ LDL-cholesterol ในพลาสมาเป็นเป้าหมายหลักในการลดระดับโคเลสเตอรอลในร่างกาย ยาในกลุ่ม 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (HMG-CoA reductase inhibitors) หรือที่เรียกกันในปัจจุบันว่า “statins” เป็นยาหลักในการรักษาภาวะโคเลสเตอรอลสูงในเลือดที่รักษาไม่ได้ผลด้วยการควบคุมอาหาร ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ลด LDL-cholesterol ได้เป็นอย่างดี โดยเป็นผลลดเซชจากการยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่เซลล์ตับ ในปัจจุบันมีข้อมูลที่ยืนยันว่ายาในกลุ่ม statins สามารถลดอัตราการตายของผู้ป่วยจากโรคเส้นเลือดหัวใจอุดตันได้อย่างเด่นชัดโดยไม่เกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงจากการใช้ยา^{1,2,3}

ยาในกลุ่ม statins ถูกค้นพบว่ามีฤทธิ์ในการลดโคเลสเตอรอลตั้งแต่ปี พ.ศ. 2519 ยาในกลุ่มนี้อาจจัดแบ่งกลุ่มย่อยได้ตามการพัฒนาของยา⁴ ยาในยุคแรกได้แก่ lovastatin, simvastatin และ pravastatin เป็นสารที่ได้จากจุลินทรีย์ lovastatin และ pravastatin ผลิตได้จากเชื้อราโดยตรง ส่วน simvastatin เป็นสาร

กึ่งสังเคราะห์จากเชื้อรา ยาทั้งสามชนิดนี้จึงมีลักษณะเป็น pure enantiomer ตามธรรมชาติ นอกจากนี้ lovastatin และ simvastatin ยังเป็นยาที่มีคุณสมบัติเป็น prodrug คือตัวยาเองไม่ออกฤทธิ์ ต้องถูกเปลี่ยนเป็นสารอีกชนิดหนึ่งก่อน จึงจะออกฤทธิ์ได้ ยาในยุคที่สองเป็นยาสังเคราะห์ที่เป็น racemate ได้แก่ fluvastatin ซึ่งเป็นยาชนิดแรกที่ได้จากการสังเคราะห์ทั้งหมด โดยอาศัยการดัดแปลงจากโครงสร้างของ mevalonolactone ยาในยุคที่สามเป็นยาสังเคราะห์ที่เป็น pure enantiomer ได้แก่ atorvastatin และ cerivastatin

Cerivastatin เป็นอนุพันธ์ของ pyridine ซึ่งผลิตโดยการสังเคราะห์ขึ้นมาทั้งหมด cerivastatin ได้รับการพัฒนาให้มีความจำเพาะต่อเซลล์ตับและออกฤทธิ์ได้ในระดับยาที่ต่ำมาก ทำให้มีความปลอดภัยที่ดีขึ้นและเกิดปฏิกิริยากับยาชนิดอื่นน้อยลง cerivastatin เป็นยาเพียงชนิดเดียวในกลุ่ม statins ที่ใช้รักษาผู้ป่วยโคเลสเตอรอลสูงในเลือดด้วยขนาดยาในระดับไมโครกรัม ส่วนยาอื่นๆจะใช้ในขนาดเป็นมิลลิกรัมขึ้นไป cerivastatin ไม่ได้เป็น prodrug การออกฤทธิ์ของยาเกิดจาก cerivastatin โดยตรงร่วมกับ active metabolites ที่เกิดขึ้น

การออกฤทธิ์

ในการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลภายในเซลล์ต่างๆของร่างกาย สารตั้งต้นคือ acetyl

CoA จะถูกเปลี่ยนเป็น HMG CoA จากนั้นเอนไซม์ HMG-CoA reductase จะเปลี่ยน HMG CoA ให้เป็น mevalonic acid ซึ่งจะเข้าสู่วิถีการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลต่อไป cerivastatin เป็นยาลดไขมันในเลือดที่ออกฤทธิ์เช่นเดียวกับยาอื่นๆในกลุ่ม statins คือยับยั้ง HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีบทบาทสำคัญและเป็น rate-limiting step ในการสังเคราะห์โคเลสเตอรอล⁵

ผลทางเภสัชวิทยา

ผลต่อระดับไขมันในเลือด

เนื่องจากเซลล์ตับต้องใช้โคเลสเตอรอลจำนวนมากในการสังเคราะห์ bile acids เซลล์ตับจึงเป็นตำแหน่งที่สำคัญในการยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอล ยา statins ทำให้โคเลสเตอรอลในเซลล์ตับลดจำนวนลงจนไม่พอเพียงสำหรับการนำไปสังเคราะห์ bile acids เซลล์ตับจึงต้องนำโคเลสเตอรอลจากที่อื่นมาใช้ โดยเฉพาะแหล่งที่สำคัญคือจากในเลือด เซลล์ตับจะมีกลไกการชดเชยโดยการเพิ่มจำนวน LDL receptors ที่เซลล์เมมเบรนให้มากขึ้น เพื่อดึงโคเลสเตอรอลในรูปของ LDL-cholesterol ออกจากพลาสมาเข้ามาใช้ภายในเซลล์ ผลที่เกิดขึ้นทำให้ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดลดลง⁶

Cerivastatin มีความสามารถในการจับกับ HMG-CoA reductase แบบ competitive ความเข้มข้นของ cerivastatin ที่ใช้ในการยับยั้งเอนไซม์ในหลอดทดลองต่ำกว่าความเข้มข้นของยาอื่นๆในกลุ่มเดียวกัน เช่น lovastatin, simvastatin, pravastatin เป็นอย่างมาก⁷

ในการศึกษาผลของยากลุ่ม statins พบว่า cerivastatin มีความแรงมากที่สุดในการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA reductase ที่เป็น membrane-bound ซึ่งแยกได้จาก microsomal fraction ของตับหนู เมื่อเปรียบเทียบค่า IC_{50} (ความเข้มข้นที่ยับยั้งเอนไซม์ได้ 50%) พบว่า cerivastatin มีค่าเป็น 1.3 nM ในขณะที่ simvastatin, lovastatin และ pravastatin มีค่าเป็น 66 nM, 77 nM และ 176 nM ตามลำดับ⁸

Cerivastatin ที่ให้โดยการกินในขนาด 0.002 มก./กก. ทำให้เกิดการยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่ตับหนูได้ 50% (ED_{50}) ในขณะที่ ED_{50} ของ lovastatin มีค่าเป็น 0.3 มก./กก. แสดงว่า cerivastatin มีความแรงในการออกฤทธิ์มากกว่า lovastatin ประมาณ 100 เท่า นอกจากนี้ยังพบว่า cerivastatin ออกฤทธิ์ต่อ HMG-CoA reductase และมีผลยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่ลำไส้เล็กและอวัยวะได้น้อยกว่าที่ตับถึง 50 เท่า แสดงว่าการออกฤทธิ์ของ cerivastatin มีความจำเพาะต่อเซลล์ตับเป็นอย่างมาก⁷ cerivastatin มีผลในการยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่ตับได้นาน 5-7 ชั่วโมง ในขณะที่ lovastatin ออกฤทธิ์ได้นาน 4-6 ชั่วโมง

ในการลดการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลที่เซลล์ตับ ยาในกลุ่ม statins ทำให้เกิดกลไกการชดเชยเพื่อนำโคเลสเตอรอลจากที่อื่นมาใช้ เซลล์ตับจะดึง LDL-cholesterol จากพลาสมาเข้าไปในเซลล์มากขึ้นโดยการเพิ่มปริมาณ LDL receptor จากการศึกษานี้สัตว์ทดลองพบว่า cerivastatin มีผลในการเพิ่ม LDL receptor ที่สัมพันธ์กับการลดระดับ

LDL-cholesterol ในพลาสมา cerivastatin ในขนาด 0.1 มก./กก.สามารถเพิ่มปริมาณของ LDL receptor ที่ตับได้ 90%⁷

ในสุนัขที่ได้รับ cholestyramine ไว้ก่อน การให้ cerivastatin ทางปากในขนาด 0.01-0.1 มก./กก. เป็นเวลา 20 วัน ให้ผลในการลด total cholesterol มากหรือน้อยขึ้นกับขนาดยาที่ให้ โดยมีผลเต็มที่ลดลงได้ถึง 59% ของระดับเริ่มต้น นอกจากนี้ยังสามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ถึง 77% ของระดับเริ่มต้นด้วย⁷

ในสุนัขปกติ การให้ cerivastatin ในขนาด 0.1 มก./กก. เป็นเวลา 13 สัปดาห์สามารถลดระดับ total cholesterol ได้ 41% ลดระดับ LDL-cholesterol ได้ 52% และลดระดับ VLDL-cholesterol ได้ 23% นอกเหนือจากผลในการลดโคเลสเตอรอลอย่างเด่นชัด ยังพบผลในการลดไตรกลีเซอไรด์ด้วย โดยลดได้ประมาณ 24% เมื่อพิจารณาอัตราส่วนระหว่าง HDL-cholesterol และ LDL-cholesterol ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญในการเกิดภาวะไขมันอุดตันในเส้นเลือด พบว่า cerivastatin ในขนาด 0.1 มก./กก. เพิ่ม HDL:LDL ratio จาก 6.4 เป็น 11.6 (เพิ่มขึ้น 80%)⁷

ผลอื่นๆ

การเคลื่อนตัว (migration) และการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่ผนังหลอดเลือดมีบทบาทสำคัญในการเกิดภาวะไขมันอุดตันในเส้นเลือด จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า cerivastatin มีผลยับยั้งการเจริญของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบได้ 50% ผลที่เกิดขึ้นนี้สัมพันธ์กับการยับยั้งการสังเคราะห์โคเลสเตอรอลประมาณ 80-90%⁹

ในการทดลองกับกระต่ายที่ได้รับอาหารที่มีโคเลสเตอรอลสูง (0.2%) เป็นเวลา 9 สัปดาห์ ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดสูงขึ้นถึง 700 มก./ดล. (กลุ่มที่ได้รับอาหารปกติมีระดับโคเลสเตอรอลต่ำกว่านี้ 18 เท่า) เมื่อได้รับการรักษาด้วย cerivastatin ระดับโคเลสเตอรอลจะลดลง 50% การลดลงของระดับโคเลสเตอรอลนี้เกิดขึ้นร่วมกับการลดลงของการสะสม cholesterol ester ที่ผนังหลอดเลือด⁷

เภสัชจลนศาสตร์

ลักษณะโดยรวมทางเภสัชจลนศาสตร์ของ cerivastatin คือ เมื่อให้ยาโดยการกิน ยาจะถูกดูดซึมได้เร็วและสมบูรณ์ เกิด first-pass metabolism ในปริมาณสูง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้เป็น active metabolites และมีปริมาณยาในเนื้อเยื่อตับมากกว่าอวัยวะอื่น¹⁰

Cerivastatin ส่วนใหญ่ถูกขจัดโดยเอนไซม์ Cytochrome P450 ชนิด 2C8 และ 3A4 ที่ตับ¹¹ การขจัดยาเป็นแบบ demethylation และ hydroxylation เปลี่ยน cerivastatin ให้เป็น active metabolites ได้แก่ M1 และ M23 ตามลำดับ จากนั้น M1 จะถูก hydroxylated และ M23 จะถูก demethylated กลายเป็น active metabolite อีกตัวหนึ่งคือ M24 ปริมาณยา cerivastatin ที่เข้าสู่ร่างกายประมาณ 30% ถูกขจัดที่ไตในรูปของเมแทบอไลต์ ส่วนที่เหลือขจัดออกทางอุจจาระ

การให้ cerivastatin ขนาด 0.2 มก. โดยการกินในอาสาสมัครสุขภาพดี เปรียบเทียบกับการให้ยาทางหลอดเลือดดำในขนาด 0.1 มก. พบว่า absolute bioavailability ของ cerivastatin มีค่าเป็น 60% เมื่อให้ยาโดยการกินระดับยาถึงจุดสูงสุดที่เวลา 2.5-3 ชั่วโมง

ได้ระดับความเข้มข้นในพลาสมาสูงสุดประมาณ 0.002 มก./ลิตร พื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้น-เวลา (AUC) มีค่าประมาณ 0.01 มก. x ชั่วโมง/ลิตร ยามีค่าครึ่งชีวิตของการดูดซึมประมาณ 1-2 ชั่วโมง ภายใน 6 ชั่วโมงยาจะถูกดูดซึมได้มากกว่า 80% ค่าครึ่งชีวิตของการขจัดยาในร่างกายอยู่ในช่วง 1.5-2.4 ชั่วโมง total body clearance มีค่า 13 ลิตร/ชั่วโมง และมีปริมาตรการกระจายประมาณ 0.3 ลิตร/กก.¹²

จากการที่ยาส่วนใหญ่ถูกขจัดที่ตับ โดยมีค่า total clearance 13 ลิตร/ชั่วโมง ร่วมกับข้อมูลจากการศึกษาโดยใช้ cerivastatin ที่ติดฉลากรังสี ซึ่งพบว่ายาถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายมากกว่า 98% การที่ absolute oral bioavailability ของ cerivastatin มีค่าเพียง 60% จึงมีสาเหตุจาก first-pass metabolism เป็นส่วนใหญ่

ในส่วนของปริมาตรการกระจายยาที่มีค่าต่ำเพียง 0.3 ลิตร/กก. มีสาเหตุเนื่องจากยามีการกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อต่างๆน้อย ยกเว้นที่ตับ ร่วมกับการที่ยาจับกับโปรตีนในพลาสมามากถึง 99%

เชื้อชาติ อายุ เพศ อาหารและเวลาที่กินยาไม่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ cerivastatin^{13,14} การให้ cerivastatin ร่วมกับ cimetidine หรือ magnesium/aluminium hydroxide พบว่าไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ cerivastatin¹⁵ cholestyramine ซึ่งใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins ในการลดไขมันในเลือด มีผลลด bioavailability ของ cerivastatin ประมาณ 21% เมื่อให้ยาพร้อมกัน แต่ไม่มีผลต่อการรักษาเมื่อให้ยาห่างกันอย่างน้อย 1 ชั่วโมง¹⁶ erythromycin มีผลยับยั้งเมตาบอลิซึม

ของ cerivastatin โดยทำให้ AUC เพิ่มขึ้น 21% และค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้น 10% อย่างไรก็ดี ผลเปลี่ยนแปลงในระดับนี้ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ cerivastatin¹⁷

การให้ cerivastatin ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ digoxin และ warfarin ซึ่งแตกต่างจากยา statins บางชนิดที่มีผลกระทบต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ digoxin¹⁸ และ warfarin¹⁹ ซึ่งทำให้ต้องปรับขนาดยาหรือควบคุมผลของการใช้ยาเหล่านี้อย่างใกล้ชิด

การศึกษาในผู้ป่วยโรคไต ซึ่งการเปลี่ยนแปลงการทำงานของไตไม่มีผลที่สำคัญทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ cerivastatin และเมตาบอลิซึม²⁰ โดยทั่วไปจึงไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยโรคไต อย่างไรก็ดีในผู้ป่วยที่มีการสูญเสียการทำงานของไตมาก (creatinine clearance น้อยกว่า 30 มล./นาที) ควรให้ยาดด้วยความระมัดระวังโดยเฉพาะในระยะเริ่มต้น

ผลการรักษา

ในผู้ป่วย 319 รายที่เป็น type IIa hypercholesterolemia การรักษาด้วย cerivastatin ในขนาด 0.2 มก./วัน ลด LDL-cholesterol ได้ถึง 30% ระดับ total cholesterol และไตรกลีเซอไรด์ลดลง 22% และ 12% ตามลำดับ ในขณะที่ HDL-cholesterol เพิ่มขึ้น 5% ผลเบื้องต้นปรากฏให้เห็นภายใน 1 สัปดาห์ และผลเต็มที่เกิดขึ้นเมื่อใช้ยาได้ 3 สัปดาห์ การให้ยารวันละครั้งในช่วงเย็นหรือก่อนนอน ให้ผลในการลดโคเลสเตอรอลได้ดีกว่าการให้ยารวันละ 2 ครั้ง²¹

ในการศึกษาผู้ป่วย type IIb hypercholesterolemia จำนวน 751 คน ที่ใช้

ยา cerivastatin ในขนาด 0.1, 0.2 และ 0.3 มก./วัน เป็นเวลา 16 สัปดาห์ พบว่า LDL-cholesterol ลดลง 15.1, 23.0 และ 24.2% ตามลำดับ ส่วนไตรกลีเซอไรด์ลดลง 14.8, 11.7 และ 20.3% ตามลำดับ ประสิทธิภาพของ cerivastatin ดำรงอยู่หลังใช้ยาต่อไปอีก 1 ปี ในการศึกษาเดียวกัน ผลจากการใช้ยา gemfibrozil ในขนาด 1,200 มก./วัน สามารถลด LDL-cholesterol ลง ได้ 7.5% และลดไตรกลีเซอไรด์ได้ 50.3%²²

การศึกษาทางคลินิกใน phase II และ III ของ cerivastatin ในผู้ป่วยที่เป็น primary hypercholesterolemia จำนวนมากกว่า 2,700 ราย โดยมากกว่า 1,000 รายใช้ยาจนถึง 1 ปี²³ ขนาดยาที่ใช้ 0.025-0.4 มก./วัน เปรียบเทียบกับยาหลอกหรือยาเปรียบเทียบกับออกฤทธิ์ชนิดอื่น พบว่า cerivastatin เมื่อให้เป็นเวลา 8 สัปดาห์ขึ้นไปสามารถลด LDL-cholesterol ได้ 14.2-36.1% มากหรือน้อยตามขนาดยา ในขนาด 0.025-0.2 มก./วัน ได้ผลในการลด LDL-cholesterol 14.2-28.2% ขนาด 0.3 และ 0.4 มก./วัน ลด LDL-cholesterol ได้ 31.3 และ 36.1% ตามลำดับ การลด LDL-cholesterol เกิดขึ้นรวมกับการลด total cholesterol โดยเมื่อใช้ในขนาด 0.4 มก./วันจะลด total cholesterol ได้ 26.8% cerivastatin ทำให้ HDL-cholesterol เพิ่มขึ้น 4-8% ซึ่งเป็นผลที่เหมือนกับยาอื่นๆ ในกลุ่ม statins การเพิ่มขึ้นนี้ไม่สัมพันธ์โดยตรงกับขนาดยา ส่วนความสามารถในการลดไตรกลีเซอไรด์ของ cerivastatin สัมพันธ์กับระดับไตรกลีเซอไรด์เริ่มต้น ในผู้ป่วยที่มีระดับพลาสมาไตรกลีเซอไรด์เริ่มต้นมากกว่า 250

มก./ดล. cerivastatin ในขนาด 0.4 มก./วัน สามารถลดระดับไตรกลีเซอไรด์ได้ 36%

ผลของ cerivastatin ในขนาด 0.2 มก./วัน ที่สามารถลด LDL-cholesterol ได้ 28% อยู่ในระดับเดียวกับ pravastatin ในขนาด 40 มก./วัน ในการศึกษา WOSCOPS¹ และ CARE² ในขณะที่ LDL-cholesterol ลดลงได้ 36% จากการใช้ cerivastatin ขนาด 0.4 มก./วัน เปรียบเทียบได้กับ simvastatin ขนาด 20-40 มก./วัน จากการศึกษา 4S³ WOSCOP เป็นการศึกษาผลของยาแบบ primary coronary prevention ส่วน CARE และ 4S เป็นการศึกษาผลของยาแบบ secondary coronary prevention ผลการศึกษาทั้งสามกลุ่มนี้มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการเลือกใช้ยา statins ในการรักษาผู้ป่วยไขมันในเลือดสูง เนื่องจากผลการศึกษาก่อนหน้านี้ของยาลดไขมันในเลือดบางกลุ่ม ไม่สามารถแสดงให้เห็นผลในการลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุลงได้ แม้ว่าจะลดอัตราการตายจากการเกิดโรคเส้นเลือดหัวใจอุดตันก็ตาม ผลดังกล่าวชี้ให้เห็นว่าการให้ยาอาจมีผลไม่พึงประสงค์บางประการที่กลับไปเพิ่มการตายจากสาเหตุอื่น ผลการศึกษาจาก WOSCOP, CARE และ 4S จึงเป็นผลการศึกษาที่สำคัญในการชี้ให้เห็นเป็นครั้งแรกว่ายากลุ่ม statins ไม่เพียงแต่ลดอัตราเสี่ยงของการป่วยและตายจากโรคเส้นเลือดหัวใจอุดตันเท่านั้น ยังสามารถลดอัตราเสี่ยงของการตายจากทุกสาเหตุลงได้ด้วย

ในการออกฤทธิ์ลด LDL-cholesterol cerivastatin แสดงลักษณะ log-linear dose-response เช่นเดียวกับยาอื่นๆในกลุ่ม statins โดยเมื่อเพิ่มขนาดยาเป็นสองเท่า จะสามารถลด LDL-cholesterol ได้มากขึ้นประมาณ

6%²³ จากการคาดคะเนผลการออกฤทธิ์ของ cerivastatin ชี้ว่า ผลของยาน่าจะเพิ่มขึ้นอีกเมื่อเพิ่มขนาดยาเกินกว่า 4 มก./วัน มีรายงานที่แสดงให้เห็นว่าการให้ยาในขนาด 8 มก./วัน ให้ผลในการลด LDL-cholesterol ได้ 44% ซึ่งเป็นผลที่ใกล้เคียงกับการใช้ยา statins ชนิดอื่นๆในขนาดสูง²⁴

ผลไม่พึงประสงค์

ผลการวิเคราะห์ความปลอดภัยของ cerivastatin ที่ได้จากการศึกษาใน phase II และ III ในผู้ป่วยกว่า 3,000 รายพบว่าผลไม่พึงประสงค์ของยาที่พบบ่อยลำดับแรก คือ flu syndrome, headache, pharyngitis, rhinitis, abdominal pain, diarrhea, back pain, sinusitis, arthralgia และ myalgia โดยผลไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยสุดได้แก่ flu syndrome ซึ่งมีอุบัติการณ์การเกิด 6.3% ส่วนในอันดับสิบคือ myalgia มีอุบัติการณ์การเกิด 2%²³ เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง cerivastatin ยาหลอกและยาเปรียบเทียบกับออกฤทธิ์ชนิดอื่นพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ ในอุบัติการณ์ของการเกิดผลไม่พึงประสงค์

ในด้านการทนต่อยาพบว่าการใช้ cerivastatin ในขนาด 0.025-0.4 มก./วัน ไม่แตกต่างจากการใช้ยา lovastatin, simvastatin, gemfibrozil และยาหลอก ประมาณ 1.6% ของผู้ป่วยต้องหยุดใช้ยาเนื่องจากผลไม่พึงประสงค์ของ cerivastatin ในขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาเปรียบเทียบกับออกฤทธิ์ชนิดอื่นและยาหลอก ต้องหยุดใช้ยา 3.2 และ 2.2% ตามลำดับ ส่วนการหยุดใช้ยาในระหว่างการรักษาเป็นระยะเวลานานพบว่า สำหรับ

cerivastatin เป็น 1.9-4.7% ในขณะที่การใช้ยาเปรียบเทียบกับชนิดอื่น เป็น 3%

ผลไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงที่สุดซึ่งพบได้จากการใช้ยาในกลุ่ม statins คือ hepatotoxicity และ myotoxicity ผลต่อตับอาจตรวจได้จากการเพิ่มขึ้นของ serum transaminase ซึ่งส่วนใหญ่ยา statins ทำให้ transaminase เพิ่มขึ้นแบบชั่วคราว ข้อมูลที่ได้จากผลการศึกษาที่รวบรวมจากผู้ป่วยจำนวนมาก พบว่า cerivastatin ไม่มีความแตกต่างในการเพิ่มระดับของ alanine transaminase หรือ aspartate transaminase เมื่อเปรียบเทียบกับยาในกลุ่ม statins ชนิดอื่นหรือเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่ใช้ cerivastatin ขนาดต่ำจนถึง 0.4 มก./วัน พบว่าการเพิ่มขึ้นของ transaminase ไม่สัมพันธ์กับขนาดยา ดังนั้นจึงไม่น่ามีพิษต่อตับในลักษณะ dose-dependent toxicity ส่วนการเพิ่มขึ้นของ creatine kinase ที่บ่งชี้ถึง myotoxicity ก็เป็นไปในทำนองเดียวกันคือไม่แตกต่างจากยาเปรียบเทียบกับยาหลอก และไม่สัมพันธ์กับการเพิ่มขนาดยา

การบริหารยา

ผู้ป่วยควรได้รับการควบคุมอาหารโดยกินอาหารที่มีโคเลสเตอรอลต่ำก่อนที่จะให้การรักษาด้วยยา การควบคุมอาหารควรกระทำต่อไปแม้ว่าจะได้เริ่มใช้ cerivastatin แล้ว

ในการใช้ยา ควรเริ่มต้นจากขนาดต่ำ โดยใช้ในขนาด 0.1 มก.วันละครั้งในตอนเย็นหรือก่อนนอน อาจให้ยาเพิ่มขึ้นครั้งละ 0.1 มก. จนได้ 0.3 มก.ต่อวัน ขนาดยาควรปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายตามเป้าหมายในการรักษาและการตอบสนองของผู้ป่วย

การกินยาสามารถกินก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ เนื่องจากอาหารไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา

สรุป

Cerivastatin เป็นยาลดไขมันในเลือด ชนิดใหม่ จัดเป็น third-generation ของยาในกลุ่ม statins ที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง HMG-CoA reductase มีลักษณะเด่นคือออกฤทธิ์ได้ในระดับยาที่ต่ำมากและมีความจำเพาะเจาะจงต่อ

การสังเคราะห์โคเลสเตอรอลของเซลล์ตับ ในด้านเภสัชจลนศาสตร์ ยาถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการกิน และถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับให้ metabolite ที่ยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา จากคุณสมบัติของยาในด้านต่างๆ ทำให้สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลในเลือดได้เป็นอย่างดี และสามารถลดไตรกลีเซอไรด์ร่วมไปด้วย โดยเกิดผลไม่พึงประสงค์น้อยมากและเกิดปัญหาน้อยในด้าน ปฏิกริยาระหว่างยา

เอกสารอ้างอิง

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford CG, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
3. Pedersen TR, and the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
4. Farnier M, Davignon J. Current and future treatment of hyperlipidemia: the role of statins. *Am J Cardiol* 1998; 82: 3J-10J.
5. Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988; 319: 24-33.
6. Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
7. Bishoff H, Angerbauer R, Bender J, et al. Cerivastatin : pharmacology of a novel synthetic and highly active HMG-CoA reductase inhibitor. *Atherosclerosis* 1997; 135: 119-30.
8. Bishoff H, Angerbauer R, Boberg M, et al. Cerivastatin: high enzyme affinity and active metabolites contribute to its high pharmacological activity. *Atherosclerosis* 1997; 130(suppl): 25.
9. Corsini A, Arnaboldi L, Raiteri M, et al. Effect of the new HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin (BAY W 6228) on migration, proliferation and cholesterol synthesis in arterial myocytes. *Pharmacol Res* 1996; 33: 55-61.
10. Steinke W, Yamashita S, Tabei M, et al. Cerivastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: pharmacokinetics in rats and dogs. *Jpn Pharmacol Ther* 1996; 24(suppl 9): S1217-37.
11. Muck W. Rational assessment of the interaction profile of cerivastatin supports its low propensity for drug interactions. *Drugs* 1998; 56(suppl1): 15-23.
12. Muck W, Ritter W, Ochmann K, et al. Absolute and relative bioavailability of the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 255-60.
13. Lettieri J, Krol G, Mazzu A, et al. Effect of age and gender on the steady-state pharmacokinetics of cerivastatin [abstract]. *Pharm Res* 1993; 10(suppl): S338.
14. Mazzu A, Lettieri J, Heller AH, et al. Pharmacokinetics of cerivastatin administration with and without food in the morning and evening [abstract]. *Atherosclerosis* 1997; 130(suppl): S29.
15. Muck W, Ritter W, Dietrich H, et al. Influence of the antacid Maalox and the H₂-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics of cerivastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 261-4.
16. Muck W, Ritter W, Frey R, et al. Influence of cholestyramine on the pharmacokinetics of cerivastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 250-4.

17. Ritter W, Frey R, Krol G, et al. Rivastatin single dose pharmacokinetics [abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 210.
18. Lettieri J, Krol G, Mazzu, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between cerivastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, and digoxin [abstract]. *Atherosclerosis* 1997; 130(suppl): 29.
19. Schall R, Muller FO, Hundt HKL, et al. No pharmacokinetic or pharmacodynamic interactions between rivastatin and warfarin. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 306-13.
20. Vormfelde SV, Gleiter CH, Freudenthaler S, et al. Pharmacokinetics of single dose cerivastatin in subjects with normal and impaired renal function [abstract]. *Atherosclerosis* 1997; 130(suppl): 33.
21. Stein E, Sprecher D, Allenby KS, et al. Cerivastatin, a new potent synthetic HMG-CoA reductase inhibitor: effect of 0.2 mg daily in subjects with primary hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1997; 2: 7-16.
22. Farnier M, the cerivastatin study group. Cerivastatin in the treatment of mixed hyperlipidemia: the RIGHT study. *Am J Cardiol* 1998; 82: 47J-51J.
23. Stein E. Cerivastatin in primary hyperlipidemia: a multicenter analysis of efficacy and safety. *Am J Cardiol* 1998; 82: 40J-46J.
24. Stein EA, Isaacsohn J, Stoltz R, et al. Efficacy and safety of 0.8 mg dosage of cerivastatin, a novel HMG-CoA reductase inhibitor [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 281A.

PHARMACOLOGICAL DIGEST

Laddawal Phivthong-ngam

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University, Bangkok, 10140, Thailand

Estrogen complements cardiovascular risk reduction of statins in postmenopausal women

Estrogen therapy improves markers of fibrinolysis and vascular inflammation when added to simvastatin in hypercholesterolemic postmenopausal women. In a prospective study, 28 hypercholesterolemic postmenopausal women were randomized to receive either 0.625 mg conjugated equine estrogen, q.d., 10 mg simvastatin, q.d. or a combination of the two for 6 weeks. Levels of plasminogen activator inhibitor-1 and cell adhesion molecule E-selectin, markers of fibrinolysis, inflammation and platelet aggregability, and levels of total cholesterol, HDL and LDL were measured. Estrogen therapy alone or in combination with simvastatin significantly raised HDL level to a greater extent than the statin alone. Estrogen alone or in combination with simvastatin lowered plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 and cell adhesion molecule E-selectin. A combination of estrogen and simvastatin lowered LDL cholesterol to a greater degree than either therapy alone. The findings suggest that estrogen therapy may provide vasculo-protective benefit to hypercholesterolemic postmenopausal women, even if they are already on statin therapy.

[Circulation 1999; 99: 354-360]

DNA vaccination activates dendritic cells to initiate immune response in mice

DNA vaccination transfects only a few dendritic cells, but this leads to general activation of dendritic cells and to long-lasting CD4 T cell responses in mice. The vaccine coded for the fifth component of complement,

C5, a protein that is not secreted by transfected cells. The investigators detected C5 in keratinocytes in the ears of mice and in approximately 2% of dendritic cells within draining lymph nodes of 5.4-vaccinated mice. In mice vaccinated with empty vector, no dendritic cells expressed C5. The antigen-expressing dendritic cells presumably migrated from the site of DNA application to the draining lymph nodes. In the spleen of 5.4-vaccinated mice, frequencies of C5-specific T cells peaked 4 weeks after vaccination and at 40 weeks were still greater than in untreated controls. Although DNA vaccination results in direct transfection of only a very small proportion of dendritic cells, it leads to general activation of all found in the draining lymph nodes, thus providing optimal conditions for effective T cell activation. In 5.4-vaccinated mice, the scientists detected C5 in keratinocytes for up to 12 weeks, but in dendritic cells from draining lymph nodes they detected C5 for no longer than 2 weeks. When they injected transgenic lymph node T cells into mice that had been immunized with the 5.4 vaccine 20 days before, the T cells remained unactivated. These latter findings propose that there is no long-lived source of antigenic material present. It seems that DNA vaccination can induce memory CD4 T cells that can be long-lived without repeated antigenic stimulation. These may lie in optimal activation and expansion of most antigen-specific T cell precursors, rather than in long-term storage of antigen leading to periodic restimulation.

[J Exp Med 1999; 189: 169-177]

Gene linked to smoking behavior

Researchers have found a gene that appears to influence an individual's risk of starting to smoke and of becoming addicted to nicotine. The findings may lead to more effective

smoking cessation therapies tailored to a smoker's genetic makeup. Study of 289 smokers and 233 nonsmokers showed that people who had the dopamine transporter gene SLC6A3-9 were less likely to smoke, or if they did, they tended to start later and found it easier to give up than those who lacked the gene. People with this particular gene were 1.5 times more likely to quit smoking than people who did not carry it. This gene was associated with lower levels of a personality trait called "novelty seeking", which was thought to be modulated by dopamine and had been linked to cigarette smoking behavior. Those with low levels of novelty seeking had an easier time giving up cigarettes than those with high levels of novelty seeking. The study authors concluded that a fuller understanding of the genetics of cigarette smoking behavior could lead to more effective, targeted pharmacological and psychoeducational cessation strategies that took such individual differences into account.

[*Health Psychology* 1999; 18: 7-13,14-20]

Adding etanercept to methotrexate improves rheumatoid arthritis

In patients with rheumatoid arthritis whose signs and symptoms are not controlled with methotrexate, the addition of etanercept, a genetically engineered receptor-fusion protein, binding and inhibiting tumor necrosis factor, and blocking the inflammatory process in rheumatoid arthritis, is safe and results in clinically significant reductions in disease activity. The study involved 75 women and 14 men who had active rheumatoid arthritis, average duration 13 years, despite treatment with oral or subcutaneous methotrexate for at least 6 months. For the 4 weeks prior to the study, the patients had been receiving a stable dose of 10 to 25 mg per week. In a double-blind protocol, the investigators randomly assigned 59 patients to receive twice-weekly injections of etanercept, 25 mg per dose, and 30 patients to receive placebo injections. All patients continued to receive the same dose of methotrexate. After 6 months of treatment, at least a 20% reduction in various measures of disease activity, specified by the American College of Rheumatology (ACR), in 71% of the patients who received combination therapy, versus 27% of those who received

monotherapy. The study group observed a 50% reduction in disease activity in 39% and 3% of the groups, respectively, and a 70% reduction in 15% and 0%, respectively. The FDA has specified that improvement of at least 70% according to the ACR criteria constitutes a "major clinical response". Toxicity in the short-term study was minimal, and except for mild injection-site reactions, there were no significant differences between the groups with regard to adverse events. Specifically, gastro-intestinal side effects, hematologic effects, and headaches were not increased by the addition of etanercept. Additional research is needed to determine whether etanercept is an appropriate initial therapy for rheumatoid arthritis and to identify the patients who will benefit most.

[*N Engl J Med* 1999; 340: 253-259, 310-312]

Vaccine reduces colon cancer recurrence

An experimental vaccine reduced the risk of tumor recurrence in some patients who had undergone surgery for colon cancer. The study involved 254 patients with stage II (the cancer had spread through the bowel wall but not further) and stage III (the cancer had spread through the bowel wall to local lymph nodes) colon cancer. Following surgery to remove their tumors, half of the patients were given the experimental vaccine as part of a procedure called "active specific immunotherapy" because it was made using cells from a patient's own tumor. The other half of the group of patients did not receive the vaccine. The vaccine was administered once a week for three weeks shortly after surgery, and once more six months later. The researchers reported that after a median follow-up of 5.3 years, patients who received the vaccine had an overall 44% reduction in risk of recurrence of the cancer. The greatest reduction in recurrence rate was seen in patients with stage II cancers. In these patients, those who received the vaccine had a significantly longer recurrence-free period, and 61% risk reduction for recurrences and showed a trend towards improved overall survival. The vaccine had little effect on the recurrence rate in patients whose disease had progressed to stage III. In addition, it did not have an effect on overall survival in patients who received it, but this

might have been partly due to deaths from other diseases, such as heart disease, in the group studied. The side effects of the vaccine were minimal, and appeared to contribute to a better quality of life in the patients who received it. The investigators estimated that use of the vaccine in addition to adjuvant chemotherapy could provide benefit over surgery alone in more than 90% of colon cancer patients (64% stage II, 30% stage III). One drawback to the procedure was the requirement for a high-quality vaccine-manufacturing center that could make the vaccine from the individual's tumor.

[*Lancet* 1999; 353: 345-350]

AHA: too early to recommend antioxidant supplements

Although epidemiologic evidence suggests that diets rich in antioxidants can reduce heart disease risk, it is still too early to recommend the use of antioxidant supplements for the general public, according to American Heart Association (AHA) officials. Primary prevention trials examining beta carotene, vitamin E, and vitamin C supplements have produced mixed results about reduction in heart disease risk. In the Nurses' Health Study, more than 85,000 women followed for approximately 8 years revealed a relative risk of major coronary disease of 0.66 for women with the highest vitamin E consumption compared with those with the lowest vitamin E consumption. Lower risk was associated with levels of vitamin E intake that were achievable only by supplementation. Subsequent analyses revealed a 43% lower risk in vitamin E supplement users versus nonusers and an inverse relationship between risk and duration of supplement use. Primary prevention trials have not uncovered similar benefits. In the Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study, researchers found no reduction in risk of lung cancer or major coronary events in more than 29,000 male smokers who took daily doses of vitamin E, beta-carotene, or both. Similarly, investigators found no reduction in cancer or heart disease risks with beta-carotene supplementation in the Physician's Health Study, which followed more than 22,000 US physicians for 12 years. The evidence was much stronger among patients with established heart disease. In the

Cambridge Heart Antioxidant Study, the risk of myocardial infarction was reduced by 77% and the risk of all cardiovascular events was reduced by 47% among patients who received high doses of alpha-tocopherol. In view of these findings, the most prudent and scientifically supportable recommendation for the general population is to consume a balanced diet with emphasis on antioxidant-rich fruits and vegetables and whole grains. Although diet alone may not provide the levels of vitamin E intake that have been associated with the lowest risk in a few observational studies, the absence of efficacy and safety data from randomized trials precludes the establishment of population wide recommendation regarding vitamin E supplementation.

[*Circulation* 1999; 99: 591-595]

BRCA1/2 gene mutations unrelated to survival in women with breast or ovarian cancers

New evidence adds to the controversy surrounding the effects of BRCA1 and BRCA2 mutations on survival in women with breast and ovarian cancers, and suggests that survival is similar in women with and without the mutations. The researchers examined survival after breast or ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and noncarriers in Jewish women in a community of Ashkenazi. They tested more than 5,300 women for three specific mutations and interviewed them regarding carrier status and survival of first-degree relatives who had been diagnosed with one of the two cancers. Among 50 mutation carriers, 58 of their first-degree relatives had been diagnosed with breast cancer and 10 with ovarian cancer, and among 907 noncarriers in the population, the corresponding numbers were 979 and 116. Median survivals with breast cancer among the relatives of carriers and noncarriers were 16 years and 18 years, respectively, a difference that did not reach statistical significance. Survival with ovarian cancer also did not appear to be affected by BRCA1 or BRCA2 mutation carrier status. The findings suggested that BRCA1 and/or BRCA2 mutation carrier status did not have a major impact on overall survival time among patients with breast or ovarian cancer. They concluded that screening for the mutations would not contribute

prognostic information about survival among these patients.

[*Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91: 201-203, 259-263]

Repeated transfections of human hepatocyte growth factor (HGF) gene into the skeletal muscles of rats, using the hemagglutinating virus of Japan (HVJ) as a carrier, can produce complete resolution of liver cirrhosis. Rats were induced pathological changes similar to those of human liver cirrhosis by injection of dimethylnitrosamine. Beginning 4 weeks later, the rats were injected weekly with saline or with 10 or 20 mg of HGF-HVJ liposomes. Gene therapy increased the plasma levels of human HGF as well as endogenous rat HGF. It inhibited plasma levels of transforming growth factor beta-1, which according to the research team induced liver fibrosis, inhibited the growth of hepatocytes and induced apoptosis. Quantitative analysis of fibrosis by image analysis techniques showed a more than 70% reduction of fibrosis after HGF-HVJ liposome treatment. Hepatocyte apoptosis was suppressed in HGF-transfected rats, and immunohistochemical staining showed that 47% of hepatocytes were mitotic. Transfection also improved survival from 34 days of untreated rats to 43 days of transfected rats with 20 mg of HGF DNA. In nine rats that were transfected with 40 mg of HGF DNA, liver cirrhosis resolved completely within 50 days after the start of the dimethylnitrosamine injection.

[*Nat Med* 1999; 5: 226-230]

Digoxin plus atenolol offers best control of chronic atrial fibrillation

The combination of digoxin and atenolol provides better stabilization of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation than either drug alone, diltiazem alone or diltiazem plus digoxin. The finding comes from a crossover comparison of the five regimens in 12 patients with chronic atrial fibrillation. For single-drug therapy, diltiazem provided the worst control of ventricular heart rate, while atenolol offered the best control. Atenolol plus digoxin offered the best overall results, reducing the average daily ventricular rate to only 65 compared with 75.9 and 78.9, respectively, for atenolol alone and digoxin

Hepatocyte growth factor gene therapy treats liver cirrhosis in rats

alone. The two drugs appeared to work synergistically. Digoxin favorably modulated the parasympathetic nervous system, while atenolol blocked the effect of the sympathetic nervous system, which drove the heart rate. This synergism resulted in almost ideal control of the heart. The study showed that, while digoxin remained the first-line therapy for chronic atrial fibrillation, it was among the least effective drugs for this indication when used alone. Data provided a rational basis for the choice of a pharmacologic regimen for rate control in atrial fibrillation and an approach for defining the significance of various regimens for preventing the deterioration of ventricular and left atrial function.

[*J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304-310]

Possible new vaccine fights malaria throughout its life cycle

A team of researchers has discovered a possible new way to vaccinate against malaria, one of the world's biggest killers. Creating a vaccine is crucial because the parasite has begun developing resistance to drugs used to treat malaria, and even mosquitos that spread the disease are withstanding pesticides. But finding a malaria vaccine has proved exceptionally difficult and failed because most vaccines focused on just one part of the malaria parasite's complex life cycle. The investigators have created a multipronged vaccine designed to make the immune system fight the parasite at many stages, i.e., when the mosquito bite sends it into the body, when it invades the liver and when infection moves into the bloodstream. Antigens corresponding to the sporozoite, liver, erythrocytic asexual, and sexual stages were constructed as a synthetic gene that encoded for 12 B cell, 6 T cell proliferative, and 3 cytotoxic T lymphocyte epitopes derived from 9 stage-specific *P. falciparum*. Immunization in rabbits with the purified protein in the presence of different adjuvants generated antibody response that recognized vaccine antigen, linear peptide contained in the vaccine, and all stages of *P. falciparum*. A multicomponent, multistage

malaria vaccine can induce immune response that inhibits parasite development at multiple stages. The rational and approach used in the development of a multicomponent *P. falciparum* vaccine will be useful in the development

of a multispecies human malaria vaccine and vaccine against other infectious diseases.

[Proc Natl Acad USA 1999; 96: 1615-1620]

Thai Journal of Pharmacology

Instruction for Authors

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

Manuscripts

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

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

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

Research articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Examples**Articles in journals**

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

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

- (2) Organisation as author

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

- (3) No author given

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

- (4) Volume with supplement

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

- (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 Basis of Therapeutics*. 6th ed. New York: MacMillan Publishing, 1980:494-543.
- 5.4 Conference proceedings
Vivian VL, editor. Child abuse and neglect: a medical community response. *Proceeding of the first AMA National Conference on Child Abuse and Neglect*; 1984; Mar 30-31; Chicago. Chicago: American Medical Association, 1985.

- (6) Dissertation

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

- (7) In press

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

Reviews

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

Short communication

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

All manuscripts are to be submitted to editor or associate editors, Thai Journal of Pharmacology, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Chulalongkorn Hospital, Rama IV Road, Bangkok 10330, Thailand. All papers will be critically reviewed by invited referees. Reviewers' comments are usually returned to the authors. The editorial board will decide upon the time of publication and retain the right to modify the style of contribution. However, major changes will be agreed with the authors. Authors will receive 25 reprints free.

Copyright

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

ใบบอกรับวารสารเภสัชวิทยา

วันที่

เรียน ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา

ข้าพเจ้า

ที่อยู่

โทรศัพท์

มีความประสงค์จะรับ วารสารเภสัชวิทยา ปีที่ ฉบับที่ เป็นต้นไป เป็นเวลา ปี

พร้อมกันนี้ได้แนบเช็คไปรษณีย์หรือธนบัตรในนาม “ผู้จัดการวารสารเภสัชวิทยา”

สั่งจ่าย ป.ณ. ปทุมวัน เป็นจำนวนเงิน บาท มาเป็นค่าสนับสนุนการจัดทำวารสารด้วยแล้ว

ลงชื่อ.....

()

หมายเหตุ อัตราค่าบอกรับวารสาร เภสัชวิทยา

1. สมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา
2. สมาชิกวารสารเภสัชวิทยา
3. นิสิต/นักศึกษา (แสดงสำเนาบัตรประจำตัวนักศึกษา)

ไม่ต้องชำระค่าวารสาร

อัตราบอกรับปีละ 200 บาท (3 ฉบับ)

อัตราบอกรับปีละ 100 บาท (3 ฉบับ)

ทะเบียนประวัติ

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

สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

ใบสมัครเข้าเป็นสมาชิก

เขียนที่

วันที่ เดือน พ.ศ.

นาย

ข้าพเจ้า นาง ชื่อสกุล

นางสาว

อาชีพ ขอสมัครเข้าเป็นสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทยและ
ขอรับรองว่าจะปฏิบัติตามระเบียบข้อบังคับของสมาคมทุกประการ

ข้าพเจ้ายินดีที่จะชำระค่าบำรุงสมาคมโดย

- ☐ เป็นรายปี ปีละ 200 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกรายปี
- ☐ ครั้งเดียว 1,000 บาทถ้วน สำหรับสมาชิกตลอดชีพ
(ผ่อนชำระได้ 2 งวด งวดละ 500 บาท)

ลงชื่อผู้สมัคร

()

รายนามคณะกรรมการบริหารสมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
วาระประจำปี พ.ศ. 2541-2542

กรรมการที่ปรึกษา

พล.ต.สุนันท์ โรจนวิภาต
ศ.(พิเศษ)พญ. มณฑิรา ตันต์เกียร
รศ.พญ.กาญจนา เกษสอาด
ศ.นพ.บุญเจือ ธรณินทร์
ศ.ดร.อำนาจ ถิฐาพันธ์
รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาทุกสถาบัน

นายกสมาคม

รศ.พญ.สุนา ชมพูทวีป

ผู้รั้งตำแหน่งนายกสมาคม

พ.อ.ดร.บพิตร กลางกัลยา

อุปนายก

รศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์

เลขาธิการ

รศ.สุพิชา วิทยเลิศปัญญา

ฝ่ายวิชาการ

รศ.ดร.กิตติมา ศรีวัฒนกุล

เหรียญก

พ.อ.หญิงสุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช

ปฏิคม

รศ.ดร.พรทิพย์ ศุภวิไล

บรรณาธิการวารสาร

รศ.ดร.สุพัตรา ศรีไชยรัตน์

ทะเบียน

พ.อ.หญิงนิสามณี สัตยาบัน

จุลสาร

อ.ดร.วัชร ลิ้มปนลธิกุล

กรรมการกลาง

รศ.ดร.ชัยชาญ แสงดี

รศ.น.สพ.พีระพล อยู่สวัสดิ์

ดร.อุดม จันทรรักษ์ศรี

พ.อ.พิเศษ ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์

ผศ.วณิ ทวีทรัพย์

ผศ.ดร.สุรัชย์ อัญเชิญ

ผศ.ประภาวดี พัวไพโรจน์

ผศ.สุภาพร พงศกร

ผศ.ทญ.วรางคณา ชัยชิดชอบ

ผศ.ดร.นพ.ประวิทย์ อัครเสรินนท์

อ.นพ.อดิศักดิ์ วงศ์จรศิลป์

อ.ดร.เบญจมาศ จันทรณี

อ.ดร.ลัดดาวัลย์ ผิวทองงาม

MUSE[®]

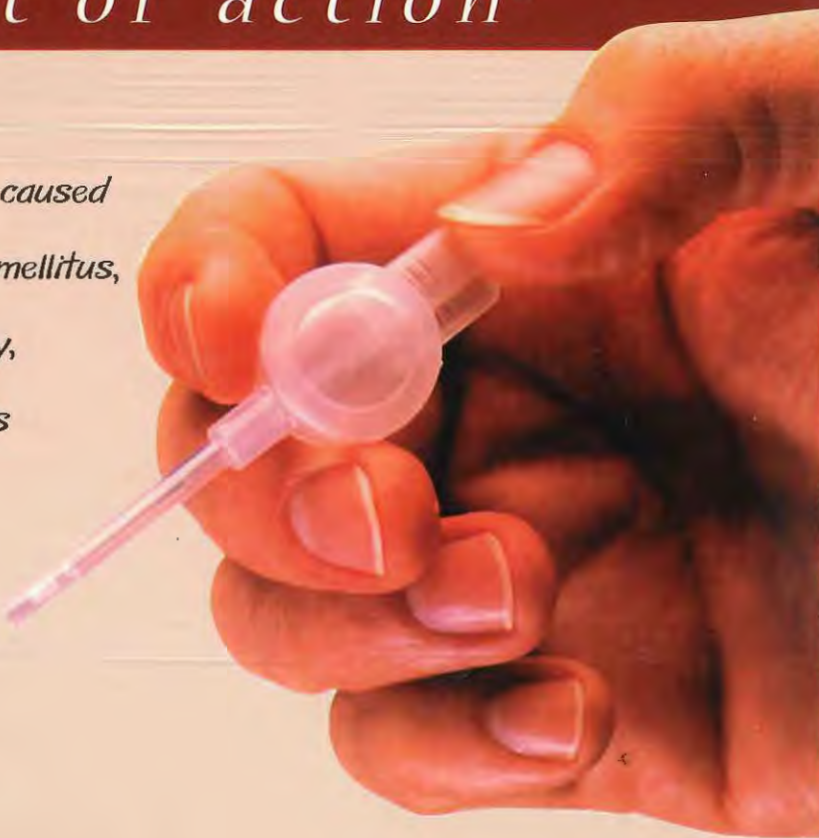
(alprostadil)



An effective treatment of erectile dysfunction
Local problem, local solution

- ✓ *favourable safety profile*
- ✓ *fast onset of action²*

80% of erectile dysfunction caused
by organic diseases : eg diabetes mellitus,
vascular disease, spinal cord injury,
endocrine disorders. These patients
are taking many medications
for treatment¹. Muse is effective
in treating erectile dysfunction
regardless of the causes².



JANSSEN - CILAG

Further product information available on request Tel. 2070252

Ref. 1. Zonszein J. Uro clin. North Am 1995; 22: 789-802 2. Padma-Nathan H. NEJM. 1997; 336: 1-7

MUSE (alprostadil) 250 500 and 1000 mcg MUSE is a sterile, single-use transurethral system for the delivery of alprostadil to the male urethra. Alprostadil is formed into an urethral stick (1.4mm in diameter by 3mm or 6mm in length) which is contained in the tip of the polypropylene applicator. Therapeutic Indications 1. Treatment of erectile dysfunction. 2. Adjunct to other tests in the diagnosis and management of erectile dysfunction. Contraindications In men with any of the following conditions: Known hypersensitivity to alprostadil. Abnormal penile anatomy (urethral stricture, severe hypospadias or severe curvature), balanitis, acute or chronic urethritis. Conditions with an increased risk of priapism (sickle cell anemia or trait, thrombocythemia, polycythemia, multiple myeloma; predisposition to venous thrombosis). MUSE should not be used in men for whom sexual activity is inadvisable. Not recommended for use in children. Special warnings and special precautions for use Underlying treatable medical causes of erectile dysfunction should be diagnosed and treated prior to initiation of treatment with MUSE. Incorrect insertion of MUSE may cause urethral abrasion and minor urethral bleeding. Patients on anticoagulants or with bleeding disorders may have an increased risk of urethral bleeding. Because MUSE dilates blood vessels, it has the potential to lower blood pressure (hypotension), which may result in dizziness or fainting. Patients should be asked to report to a physician any erections lasting 4 hours or more. In clinical trials of MUSE, priapism (rigid erections lasting 6 hours or more) and prolonged erection (rigid erection lasting a minimum of 4 hours but less than 6 hours) were reported infrequently 0.1% and 0.3% of patients, respectively. It may be necessary to reduce the dose or discontinue treatment in any patient who develops priapism. Patients and their partners should be advised that MUSE offers no protection from the transmission of sexually transmitted diseases. They should be counseled about the protective measures that are necessary to prevent the spread of sexually transmitted agents, including the human immunodeficiency virus (HIV). The use of MUSE will not affect the integrity of condoms. Since MUSE may add small amounts of alprostadil to the naturally occurring PGE1 already present in the semen, it is recommended that adequate contraception is used if the woman is of child-bearing potential. MUSE should not be used if a woman is pregnant unless the couple uses a condom barrier. Interaction with other medications and other forms of interaction Systemic interactions are unlikely because of the low levels of alprostadil in the peripheral venous circulation; however, the presence of medication affecting erectile function may influence the effect of MUSE. Decongestants and appetite suppressants may diminish the effect of MUSE. Patients on anticoagulants or with bleeding disorders may have an increased risk of urethral bleeding. Although formal studies have not been conducted, the concomitant use of MUSE and anti-hypertensive medications may increase the risk of hypotension. It is therefore advised that caution be used in the administration of MUSE in individuals on anti-hypertensive medications. The use of MUSE in patients with penile implants has not been studied. Pregnancy and Lactation MUSE may add small amounts of alprostadil to the naturally occurring PGE1 already present in the semen. A condom barrier should therefore be used during sexual intercourse if the female partner is pregnant to avoid irritation of the vagina and guard against any risk to the fetus. Although not tested in pregnant women, alprostadil has been shown to be maternally toxic, embryotoxic, and teratogenic in laboratory animals following subcutaneous or intravenous administration of alprostadil at a dose of 2000 mcg/kg/day. Subcutaneous bolus administration of 500 mcg/kg/day of alprostadil resulted in decreased fetal weight. However, intravaginal administration of 1100 mcg/kg/day, approximately 12.5 times the maximum recommended daily dose adjusted for body surface area resulted in no evidence of harm to the fetus. Effects on Ability to Drive and Use Machines Patients should be cautioned to avoid activities, such as driving or hazardous tasks, where injury could result if hypotension or syncope were to occur after MUSE administration. In patients experiencing hypotension and/or syncope, these events have usually occurred during initial titration and within one hour of drug administration. Undesirable Effects The most frequently reported local adverse events in clinical trials of home treatment with MUSE are (reported as % of patients): Penile pain 32%, urethral burning 12%, minor urethral bleeding 5%, testicular pain 5%, Swelling of the leg veins, leg and perineal pain have been observed during a supervised initiation of treatment, symptomatic hypotension occurred in 3% of patients. Dizziness was reported in 4% of patients. Syncope was reported by 0.4% of patients. Patients should be advised about the symptoms of hypotension; in addition, some lowering of blood pressure may occur without symptoms. Rapid pulse has also been reported. These same effects have been reported, although less frequently, during home treatment. Vaginal burning/itching was reported by approximately 6% of partners of patients on active treatment. A causal relationship to the medication has not been established.