



วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

- บทความพิเศษ

- Blood-Brain Barrier
- Atrial Natriuretic Peptide
- ยาแก้ไอ

- Gossypol and Food Intake, Body weight
- ภาวะกรด-ด่างในเลือดกับฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อของ Atracurium
- บอแรกซ์ในลูกชิ้นและผลต่อลำไส้
- ฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของไมยราบ
- การสอนเภสัชวิทยาในหลักสูตรทันตแพทยศาสตร์

ISSN 0125-3832 ปีที่ 10, 2531 - Vol 10, 1988

วารสารเภสัชวิทยา

THAI JOURNAL OF PHARMACOLOGY

วารสารทางวิชาการของ
สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย

Official Publication of the
Pharmacological and Therapeutic
Society of Thailand

บรรณาธิการ EDITOR

บุญเชื้อ ธอธินทร Boonchua Dhorranintra

รองบรรณาธิการ ASSOCIATE EDITOR

จنگล เทียงคาล Chongkol Tiangda

บพิตร กลางกลัยา Borpit Klangkalya

คณะบรรณาธิการ EDITORIAL BOARD

กำพล ศรีวัฒนกุล	Kampon Sriwatanakul
กิตติมา มกรานนท์	Kittima Makarananda
ชวณี ทองโรจน์	Chavanee Tongroach
ชัยชาญ แสงดี	Chaichan Sangdee
นพมาศ ว่องวิทย์เดชา	Noppamars Wongwitdecha
ประภาวดี พัวไพโรจน์	Prapawadee Puapairoj
ประสาน ธรรมอุปการย์	Prasan Dhumma-Upakorn
ปราโมทย์ เตียรพงษ์	Pramote Teerapong
ปิยวรรณ ฤๅณศิริ	Piyawan Yanapirut
พีรวิชต์ ไทยนะ	Peerarat Thaina
ไพฑูรย์ สังวรินทะ	Paitoon Sanvarinda
วรา พานิชเกรียงไกร	Wara Panichkriangkrai
สมิง เก้าเจริญ	Sming Kaojaroen
โสภิต ธรรมอารี	Sopit Thamaree
อัมพวัน อภิสิริยะกุล	Amphawan Apisariyakul
อานวย ธิธาพันธุ์	Amnuay Thithapandha
อุบลวรรณ พงษ์ประยูร	Ubonwan Pongprayoon

ผู้จัดการ MANAGER

สุเพ็ญ ภัทรกิจวานิช Supen Patarakitvanit

ผู้ช่วยผู้จัดการ ASSISTANT MANAGER

นิสามนี สัตยาบัน Nisamanee Satyapan

สำนักงาน PUBLISHED BY

ภาควิชาเภสัชวิทยา	Department of Pharmacology
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล	Faculty of Medicine Siriraj Hospital
บางกอกน้อย ทม.10700 โทร.411-5026	Bangkoknoi, Bangkok 10700, Tel. 411-5026

พิมพ์ที่ PRINTED BY

โรงพิมพ์เรือนแก้วการพิมพ์	Ruen Kaew Press
947 ถนนอรุณอมรินทร์ บางกอกน้อย	947 Arun amarin Road, Bangkoknoi
ทม.10700 โทร.411-1523, 412-6552	Bangkok 10700, Tel. 411-1523, 412-6552



สมาคมเภสัชวิทยาแห่งประเทศไทย
THE PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC SOCIETY OF THAILAND

คณะกรรมการบริหาร วาระ พ.ศ.2530-2531

นายก	รศ.ดร.อรพรรณ มาตังคสมบัติ
อุปนายก	รศ.พญ.นันทพร นิลวิเศษ
ผู้รั้งตำแหน่งนายก	รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์
เลขาธิการ	ผศ.ดร.ศรีจันทร์ พรจิราศิลป์
เหรัญญิก	ผศ.ยุพิน สังวรินทร์
ปฏิคม	พ.อ.ดร.ทัศนัย สุริยจันทร์
นายทะเบียน	ผศ.สุภาภรณ์ พงศ์กร
กรรมการวิชาการ	รศ.พญ.มณฑิรา ดัดดีเกยุร
บรรณาธิการวารสาร	รศ.นพ.บุญเจือ ธรณินทร์
กรรมการ	รศ.นพ.ไพโรจน์ ศิริวงษ์
	รศ.นสพ.ดาณิศ ทวีติยานนท์
	ดร.อุคม จันทารักษ์ศรี
	รศ.นพ.กรังไกร เจนพานิชย์
	ดร.ภักดี โพธิ์ศิริ
	รศ.ดร.ภาวิศ ทองโรจน์

EXECUTIVE COMMITTEE 1986-1987

President	Oraphan Matangkasombat
Vice-President	Nantaporn Nilvises
President Elect	Prasan Dhumma-Upakorn
Secretary General	Srichan Phorn chirasilp
Treasurer	Yupin Sanvarinda
Reception Secretary & Public Relation	Dhasanai Suriyachan
Registrar	Supaporn Pongsakorn
Chairman of Scientific Section	Monthira Tankeyoon
Editor	Boonchua Dhorranintra
Members	Pairojana Sirivongs
	Danis Davitiyananta
	Udom Chantharakasri
	Krungkrei Chenpanich
	Pakdee Pothisiri
	Pavich Tongroach

วารสารเภสัชวิทยา ปีที่ 10, 2531

Thai Journal of Pharmacology Vol 10, 1988

สารบัญ Contents

บรรณาธิการแถลง

รายงานวิจัย Original Article

บอแรกซ์ในลูกชิ้นและผลต่อลำไส้	ประเสริฐศักดิ์ ตูจินดา	1
ภาวะกรด-ด่างในเลือดกับฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อของ Atracurium	ปราโมทย์ อีรพงษ์	15
ฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของไมยราบ	พิมลวรรณ ทัพยุทธพิจารณ์	33
Gossypol and Food Intake, Body weight	มุกดา จิตต์เจริญธรรม	47
การสอนเภสัชวิทยาในหลักสูตรทันตแพทยศาสตร์	เชวงเกียรติ แสงศิรินาวิน	59

บทความปริทัศน์ Review Article

Blood Brain Barrier	ชัยณรงค์ เชิดชู	69
Atrial Natriuretic Peptide	ปัญญา คุณวัฒน์	79
ยาแก้ไอ	ปราโมทย์ อีรพงษ์	95

บรรณาธิการแถลง

ท่านสมาชิกสมาคมเภสัชวิทยา และผู้สนใจติดตามวารสารเภสัชวิทยาอยู่เป็นประจำจะรู้สึกว่ ตั้งแต่ปีที่แล้ววารสารของเราขาดหายไปไม่ค่อยได้พบกันบ่อยาเหมือนเดิม ทั้งนี้เนื่องจากที่ประชุมใหญ่ของสมาคมครั้งที่ 9 มีมติให้ออกวารสารเภสัชวิทยา ปีละ 1 เล่ม ตั้งแต่ปี พ.ศ.2530 สมาชิกบางท่านอาจเสียคาที่เวทียาการของเราจำกัดตัวลงไป แต่ก็ยังหวังว่าคงจะงวกลงไปจนเป็นครีมหรือหวักะทีในด้านคุณภาพและเนื้อหา ที่สำคัญคือวารสารของเราไม่ได้จากท่านสมาชิกไปเสียเลย ในอนาคตอาจมีการออกถี่ขึ้นจนกลับไปเหมือนเดิมก็ได้ ซึ่งเราหวังว่าจะถึงวันนั้นในเวลาอีกไม่นานนัก ในช่วงเวลานี้คิดว่าจุลสารคงจะช่วยทำหน้าที่ติดต่อสัมพันธ์กับท่านสมาชิก พร้อมทั้งให้ข้อมูลข่าวสารวิชาการที่ทันสมัยแก่ท่านได้

ในวารสารฉบับนี้มีเรื่องทางวิชาการที่น่าสนใจมาเสนอท่านผู้อ่านมากมาย บทความพื้นวิชาเกี่ยวกับ ยาแก้ไอ ยาขับเสมหะ คงจะให้รายละเอียดเป็นที่น่าสนใจ และมีประโยชน์สำหรับนักศึกษาแพทย์, เภสัชกรและบุคลากรที่เกี่ยวข้องอยู่มาก จึงทำให้คณะบรรณาธิการไม่ยากจะคัดทอนข้อความส่วนใดออกไป. นิพนธ์ต้นฉบับเรื่อง ปริมาณออกฤทธิ์ในลูกชิ้นและผลต่อลำไส้ โดย รศ.นพ.ประเสริฐศักดิ์ ตูจินดา เป็นเรื่องวิจัยที่น่าไปประยุกต์ให้ความรู้แก่ประชาชนทั่วไปได้เป็นอย่างดี เสียคาที่อาจารย์มีตัวอย่างตรวจหมุยอน้อยไปหน่อย มิฉะนั้นอาจได้ข้อมูลเกี่ยวกับสาเหตุของ "โรคจู้" ที่เป็นข่าวเกรียวกราวในจังหวัดภาคตะวันออกเฉียงเหนือเมื่อหลายปีมาแล้วก็เป็นได้. อิทธิพลของภาวะกรด-ด่างในเลือดต่อการออกฤทธิ์ของยากลายกล้ามเนื้อ โดย ผศ.ดร.ปราโมทย์ ธีรพงษ์ ก็คงจะให้แง่คิดแก่แพทย์ทางคลินิกโดยเฉพาะอย่างยิ่งวิสัญญีแพทย์. เรื่องเกี่ยวกับ Gossypol ในแง่ของการใช้เป็นยาคุมกำเนิด มีผู้รายงานไว้แล้วมากมาย ผศ.ดร.มุกดา จิตต์เจริญธรรม มอง Gossypol ในอีกแง่มุมหนึ่งที่น่าสนใจว่า สิ่งที่พบนี้จะเป็ประโยชน์หรือโทษของสารนี้กันแน่ เรื่องนี้เป็นตัวอย่างที่ดีเกี่ยวกับความช่างสังเกตของนักวิชาการเพื่อความเข้าใจถ่องแท้ ซึ่งจะช่วยให้เกิดความ"รู้รอบ"เพื่อเสริมความ"รอบรู้"ของนักวิชาการอีกด้วย. การใช้สมุนไพรในการรักษาโรคเป็นเรื่องที่น่าสนใจ และมีความสำคัญต่อการสาธารณสุขของประเทศเป็นอย่างมาก ยิ่งไม่ทราบ พืชที่มีอวัยวะรับรู้ลักษณะแตกต่างจากพืชชนิดอื่น อาจมีบทบาทในการรักษาโรคเบาหวานในอนาคต หากคุณพิมพ์วรรณและคณะจะทำการวิจัยเพิ่มเติมต่อไปเกี่ยวกับความ

ปลอดภัยของยาและข้อมูลอื่นๆ. เรื่อง Blood Brain Barrier โดย พ.ต.ดร.ชัยณรงค์
เชิดชู เป็นเรื่องพื้นฐานที่สำคัญที่จะทำให้ท่านผู้อ่านนำไปประยุกต์เพื่อเข้าใจเภสัชจลนศาสตร์
ของยาต่างๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทกลางได้เป็นอย่างดี

การรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการเรียนการสอนเภสัชวิทยาในคณะทันตแพทยศาสตร์
ของประเทศ ก็เป็นเรื่องที่ ผศ.พ.พ.เชวงเกียรติ แสงศิรินาวัน ได้เริ่มก่อให้เกิดความสนใจ
ขึ้นเกี่ยวกับด้านการเรียนการสอน ซึ่งจะเป็นจุดเริ่มให้มีการปรึกษาหารือกันเพื่อปรับปรุงการ
เรียนการสอนวิชาเภสัชวิทยาให้ดียิ่งขึ้นไปอีก โดยไม่จำเป็นที่รายละเอียดของการเรียนการ
สอนจะต้องเหมือนกันไปทุกแห่ง

Endogenous peptides "ANP" เป็นเรื่องที่ไม่ใหม่นักแต่ก็มีสาระน่าสนใจและ
นำไปประยุกต์ใช้ได้อย่างยิ่ง หวังว่าโอกาสต่อไป อาจารย์ นายแพทย์ปัญญา คุณวิวัฒน์ คงจะ
รวบรวมเรื่องทำนองนี้ เช่น Neuropeptides, Endothelins และอื่นๆ มาฝากท่าน
สมาชิกอีก

ขอขอบคุณ บริษัทห้างร้านต่างๆ ที่กรุณาให้ความอนุเคราะห์อุปถัมภ์วารสารเภสัช
วิทยาเป็นอย่างดียิ่งตลอดมา และหวังว่าท่านคงจะเลือกเพื่อใหวารสารทางวิชาการเล่มนี้
สามารถพัฒนายิ่งขึ้นในอนาคต

นายแพทย์ บุญเจือ ธรณินทร์

อินันทนาการ

จาก

โรงพยาบาลภาษีเจริญ

ศูนย์โรคผิวหนัง-ภูมิแพ้

• โรคผิวหนัง

• โรคภูมิแพ้

• ลดความอ้วน

• ศัลยกรรมตกแต่ง

เวลาทำการ 9.00-21.00 น. ทุกวัน

49/1 ถนนเพชรเกษม (ใกล้ซอยเพชรเกษม 33)

แขวงบางหว้า เขตภาษีเจริญ

กรุงเทพฯ 10160 โทรศัพท์ 4674184-6

ปริมาณของบอแรกซ์ในลูกชิ้น และผลต่อลำไส้

ประเสริฐศักดิ์ ตูจินดา,* ประสาท วานเครือ,**
กรุงไกร เจนพาณิชย์ *

*ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล,

**ภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์

มหาวิทยาลัยมหิดล

ABSTRACT

Borax (Sodium borate, $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) is often misused as a food additive in many kinds of Thai preserved food including preserved meat and meat ball. It renders the food more tender, spongy consistency and tasteful. However this additive has been forbidden by Thai FDA for years according to its both acute and chronic toxic manifestations such as gastro intestinal irritation including nausea, vomiting and hemorrhagic gastroenteritis. High dose may lead to shock and death due to cardiovascular collapse. Chronic consumption may cause nephritis abnormality of genital organs etc.

The authors investigated 52 samples of meat ball collected from various parts of Bangkok Metropolis and could

detect rather high content of borax in 9 samples. Dose dependent stimulation of guinea pig ileum by borax was clearly demonstrated in the classical in vitro experiment. Health hazard of this illegal food additive should be strickly controlled by health authorities, and be continuously emphasized by all means of public information.

บทนำ

อาหารประเภทลูกชิ้นที่มีผู้นิยมรับประทานกันมาก นอกจากมีรสอร่อยแล้ว ยังมีความเหนียวและกรอบเพราะมีบอแรกซ์ผสมด้วย ทั้งนี้อาจด้วยความตั้งใจที่จะให้กรอบเหนียวชวนรับประทาน หรือโดยไม่ตั้งใจ เพราะมีสารบอแรกซ์ปนปลอมอยู่ในผงชูรส^{1,2} กระทรวงสาธารณสุขได้ประกาศห้ามใส่บอแรกซ์ในอาหารทุกชนิด เพราะปริมาณเพียงเล็กน้อยก็ทำให้เกิดพิษต่ออวัยวะต่างๆได้³

บอแรกซ์ (Borax, Sodium borate) มีสูตรทางเคมี $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ เป็นเกลือโซเดียมของ Tetraboric acid มีลักษณะเป็นผลึกสีขาว ละลายได้ 14% ในน้ำอุณหภูมิ 55°C มีฤทธิ์เป็นด่าง ชื่อที่ชาวบ้านรู้จักกันโดยทั่วไปคือ "น้ำประสานทอง" ภาษาจีนเรียกว่า "เฟ่งแซ" มีผู้นำมาจำหน่ายโดยบรรจุของพลาสติกตามร้านขายของชำทั่วไปโดยใช้ชื่อว่า "ผงกรอบ" หรือ "ผงเนื้อมัน" และมีคำอธิบายว่าใช้สำหรับอาหารทุกชนิดเพื่อให้กรอบและเหนียว นอกจากนี้ยังใช้ในอุตสาหกรรมทำแก้ว, สารนอนไม้, เครื่องเคลือบ, เป็นผงโรยแผล

มีสารพวก Boron ที่สำคัญอีก 2 ชนิด คือ Boric acid และ Sodium perborate^{5,6,7,8,9}

กรดบอริก (Boric acid) มีสูตรทางเคมี H_3BO_3 เป็นสารไม่มีสี ไม่มีกลิ่น เป็นผลึกสีขาว stable ในอากาศ ระเหยได้เมื่อเดือดเป็นไอ ในอุณหภูมิปกติ สาร 1 กรัม ละลายในน้ำ 18 มล. ในน้ำเดือด 6 มล. และมีฤทธิ์เป็นกรดอ่อน น้ำละลาย 2.5% สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียบางชนิดได้

ในสมัยก่อนเคยใช้เป็นยาระงับเชื้อเฉพาะที่ (Topical antiseptic) และใช้เป็น food preservative (ไม่เกิน 0.5%), ผสมเป็นขี้ผึ้งทาแผลไฟไหม้, Burn, ใส่แผลเรื้อรังหรือโรยแผล (ไม่น้อยกว่า 9% และไม่เกิน 15% ของ H_3BO_3 U.S.P.), เป็น

น้ำยาสวนล้างกระเพาะปัสสาวะ, ช่องคลอด และช่องปอดซึ่งในขณะนั้นเลิกใช้ เนื่องจากมีสารเคมีอื่นที่มีคุณภาพดีกว่า และปลอดภัยกว่ามาก

ในปัจจุบันใช้ผสมกับแป้งโรยตัว (Talcum powder) เพื่อระงับการเจริญเติบโตของเชื้อราในแป้ง ใช้เป็นยาล้างตา (Eye wash) 3% และป้ายปาก (Glycerin of Boric acid) ซึ่งมี Boroglycerin U.S.P. ไม่ต่ำกว่า 47.5% และไม่เกิน 52.5%

โซเดียมเปอร์บอเรท สูตรเคมี $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (Sodium perborate) เป็น oxidising agent ที่แรงมาก เคยใช้เป็นยาทำความสะอาดแผล ยาบ้วนปาก และยาสีฟัน แต่เนื่องจากมีพิษสูง และมีฤทธิ์ระคายเคืองมาก จึงเลิกใช้

สารทั้ง 3 ตัวนี้ มีคุณสมบัติการดูดซึม การขับถ่าย และพิษที่เกิดขึ้นคล้ายคลึงกันมาก เนื่องจาก Borax มีพิษน้อยกว่า Boric acid จึงมีผู้รายงานเกี่ยวข้องกับ Borax น้อยมาก สิ่งที่จะกล่าวต่อไปจะเป็นของ Boric acid ซึ่งเหมือนกับ Borax ทุกประการ

การดูดซึม - ดูดซึมได้ดีทางผิวหนังที่มีรอยแตก, ถลอก หรือเป็นแผล และทางเยื่อเมือกทั่วร่างกาย

- เมื่อรับประทาน จะดูดซึมได้ดี และรวดเร็วทางลำไส้

การเปลี่ยนแปลงในร่างกาย ภายหลังการดูดซึม จะมีการทำลายที่ตับ และขับถ่ายส่วนใหญ่ทางไตโดยไม่เปลี่ยนแปลง¹⁰ นอกจากนี้ยังขับออกได้ทางน้ำลาย และน้ำนม

ประมาณ 50% ของปริมาณทั้งหมด จะถูกขับออกภายในเวลา 12 ชั่วโมง

ส่วนที่เหลือ จะถูกขับออกมาช้าๆ สามารถตรวจพบบอแรกซ์ได้ในปัสสาวะ ภายหลัง 5-6 วัน¹¹

การเป็นพิษของบอแรกซ์ แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

1. พิษปัจจุบัน แม้ว่าการดูดซึมของบอแรกซ์เข้าสู่ร่างกายจะรวดเร็วมาก แต่การเกิดพิษอย่างเฉียบพลันเกิดขึ้นได้ช้ากว่า คือภายหลังการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายแล้วหลายชั่วโมง¹² สาเหตุมักเกิดจากการกิน การฉีด การสวนเก็บ และการชำระล้าง (lavage) ในช่องต่างๆ ของร่างกาย เช่น ช่องปอด กระเพาะปัสสาวะ, เป็นไข้ผื่นทางผิวหนังที่ไฟไหม้ ผิวหนังแตกเป็นแผล มีรายงานมากมายจากทั่วโลกเกี่ยวกับพิษที่เกิดขึ้นนี้ ตัวอย่างเช่น

ค.ศ.1940 ในสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมัน โดยโรยผง Boric acid ใส่แผล การล้างและใส่น้ำละลาย Boric acid ในกระเพาะปัสสาวะผู้ป่วย เกิดพิษถึงตาย¹¹ ใส่สารละลาย Boric acid ในช่องปอด และผู้ป่วยตาย¹¹

ค.ศ.1944 จากรัฐนิวเจอร์ซีย์ ใส่ในอาหารทารก 19 คน ตาย 4 คน และที่รัฐอิลลินอยส์ ตาย 2 คน¹¹

ค.ศ.1928 มีรายงานการรักษาเด็กอายุ 4 1/2 เดือนเป็น Infantile eczema ใช้ Boric acid solution เป็น wet dressing โดยทาวันละ 2 ครั้ง ในวันที่ 2 เด็กมีอาการดีขึ้น จึงใช้ Boric acid ointment (มี 10% Boric acid) แทน โดยทาวันละ 2 ครั้ง ตามบริเวณที่มีผิวหนังบวมและแดง ซึ่งได้ทำไป 3 ครั้ง คิดเป็นปริมาณ 60 - 100 กรัม เด็กเริ่มมีไข้สูงและชัก มีผื่นขึ้นทั่วตัวบวมและแดงคล้ายกุ้งเผา ต่อมาอีก 1 อาทิตย์ มีอาการชัก และภายหลัง 3 อาทิตย์ หมกสติ และตาย นอกจากนี้มีรายงานเด็กอีก 3 คน ในโรงพยาบาลที่นิวยอร์ก ซึ่งมีอาการเหมือนข้างต้น และตายเช่นกัน¹¹

การใช้ 10% Boric acid ointment ทาผิวหนังไฟไหม้เพียง 4% ของเนื้อที่ผิวหนังทั้งหมดจะทำให้เกิดพยาธิสภาพของสมองใหญ่ ซึ่งเป็นสาเหตุของการตาย¹⁰ เช่น การชักกระตุกของกล้ามเนื้อ ตาบอด หูหนวก ความดันในสมองเพิ่ม และมี albumin เพิ่มขึ้นในน้ำไขสันหลัง ถ้าคิดปริมาณของ Boric acid แล้วจะได้ปริมาณมากถึง 100 กรัม¹¹

ในเด็กเล็ก (Infant) และเด็ก มีความไวต่อการเป็นพิษมากกว่าในผู้ใหญ่ พบว่าทารกแรกเกิด 11 รายที่เลี้ยงด้วย Boric acid ในขนาด 4.5 - 14 กรัม จะตายภายใน 2 - 3 วัน ส่วนพวกที่ได้รับขนาดน้อย คือ 2 - 4.5 กรัม รอดชีวิต¹²

Goldbloom¹³ รายงานการเกิดพิษของ Boric acid กว่า 100 ราย มีตาย 55 % ซึ่งพบในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี ถึง 70 % และการตายมักเกิดภายหลังกินแล้วหลายชั่วโมง แต่ส่วนใหญ่ตายภายหลังหลายวัน

ขนาดที่ทำให้เกิดพิษ Young, Smith และ Mac Intosh⁷ พบว่าขนาดที่ทำให้ตายโดยการกิน มีดังนี้

Infant 2 - 3 กรัม

เด็ก 5 - 6 กรัม

ผู้ใหญ่ 15 - 20 กรัม

อาจเปลี่ยนแปลงได้ตามบุคคล

การกินในขนาดน้อย เช่น 1 กรัม พบว่า มีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเค้น และปวดท้องบริเวณลิ้นปี่

อาการพิษอย่างเฉียบพลัน^{12,14,15}

1. อาการของระบบทางเดินอาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเค้น ปวดบริเวณลิ้นปี่ มีอาเจียนไม่หยุด มีเลือดปนกับสิ่งอาเจียน และอุจจาระมี hemorrhagic gastroenteritis

2. ระบบประสาทกลาง อ่อนเพลีย ไม่มีแรง ปวดหัว กระสับกระส่าย กล้ามเนื้อกระตุก มีการชักสลับกับการกดสมองเป็นระยะๆ

3. ผิวหนังและเยื่อเมือก เป็นตุ่มแดง บวม และตามด้วย extensive exfoliation ซึ่งมีลักษณะที่ typical มาก เป็น "boiled lobster appearance" บวมแดง และต่อมาจะหลุดลอกออก มีผื่นสีชมพูที่ typical site เช่น ฝ่ามือ ก้น scrotum บางที่พบที่ pharynx และ mucous membrane ทั่วไป

4. อาการช็อค (Shock syndrome) ผิวหนังเย็นชื้นมี cyanosis, ชีพจรอ่อนมาก (thready pulse) และ ความดันโลหิตต่ำ

5. อาจพบ kidney injury เช่น oliguria, albuminuria
Liver damage พบน้อยกว่า มี hepatomegaly, jaundice

6. อุดหนุมิกาย มักปกติ หรือต่ำกว่าปกติ แต่อาจมีไข้สูงได้ เพราะมี infectionแทรก

7. การตาย (Death) เกิดจาก vascular collapse ในระยะแรก หรือมี C.N.S. depression, Bronchopneumonia, Meningitis & 2^{ry} infection

2. พิษเรื้อรัง 6,7,8,14

เกิดเนื่องจากการดูดซึมที่ละลายน้อยของสารนี้ เข้าสู่ร่างกาย และมีการสะสมเกิดขึ้นในร่างกาย จะเกิดอาการอ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ท้องเดินเล็กน้อย ในบางครั้ง บางรายมีผื่นและขนร่วง เลือดจาง ง่วงนอน พิษต่อไต การใช้เป็นยาอมบ้วนปากเป็นประจำ นานๆ ทำให้ปากอักเสบได้

การทดลองเกี่ยวกับการเจริญเติบโตของ Immature rat¹⁰ พบว่าเมื่อใส่ 0.1 % ของ Borax ในน้ำกิน ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงในการเจริญเติบโต แต่ถ้าปริมาณของ Borax เกิน 0.25 % และให้หนูกินนาน 20 - 30 วัน จะสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตได้ แต่ไม่พบพยาธิสภาพของระบบการสร้างเลือด

ใช้ชี้ผึ้ง Boric acid 10 % ทาบาดแผลสุนัข¹⁰ วันละ 50 กรัมทุกวัน แล้วฆ่าสุนัขในวันที่ 25 นำมาตรวจปริมาณของ boric acid ที่สะสมอยู่ พบว่า มีที่สมอง 212 มก., ตับ 107 มก., ไขมันตามตัว 300 มก. ต่อปริมาตร 100 ลบ.ซม.

ผลการตรวจทางห้องทดลอง

ปัสสาวะ: มี albumin, epithelial cell, cast, rbc., bilirubin สูง, พบ borax ในปัสสาวะ (ใช้กระดาษขมิ้น)

เลือด : bilirubin สูง, อาจมีโลหิตจาง, N.P.N, Urea อาจสูงขึ้น

C.S.F.: ตรวจพบ borax (ใช้กระดาษขี้มัน)

Hyperchloremic acidosis

วิธีการ (Method)

ใช้ลูกชิ้นชนิดต่างๆ (ส่วนใหญ่เป็นลูกชิ้นเนื้อวัว) รวม 60 ตัวอย่าง จากหลายแหล่งใน กทม. และต่างจังหวัด : พรานนก 8(เนื้อ) 3(ปลา), ท่าพระจันทร์ 8(เนื้อ) 1(ปลา), ลาดพร้าว 4(เนื้อ), ศรียาน 3(เนื้อ), สามย่าน 1(เนื้อ) 1(ปลา), สยามสแควร์ 3(เนื้อ), ลูกชิ้นไก่ซีพี 1, สี่แยกคอกวัว 1(เนื้อ), สะพานควาย 1(เนื้อ), สุทธิสาร 1(เนื้อ), ศูนย์การค้าอินทรา 2(เนื้อ), สะพานกรุงธน 1(เนื้อ), โคลิ์เซียม 1(เนื้อ), ภาษีเจริญ 1(ปลา), ซอยร่วมพัฒนา 1(เนื้อ), วงเวียนเล็ก 1(เนื้อ), วงเวียนใหญ่ 1(เนื้อ), อนุสาวรีย์ชัยสมรภูมิ 2(เนื้อ), บางรัก 1(เนื้อ), ผ่านฟ้า 1(เนื้อ), เจริญกรุง 1(เนื้อ), ซอยกิ่งเพชร 1(เนื้อ), ซอยโชคชัย 4 1(เนื้อ), วัดสุทัศน์ 1(เนื้อ), หมูยออำเภอบางพลี 1, หาดใหญ่ 1(เนื้อ), ตลาดพระโขนง 2(เนื้อ), สะพานใหม่ 2(เนื้อ), รังสิต 1(เนื้อ)

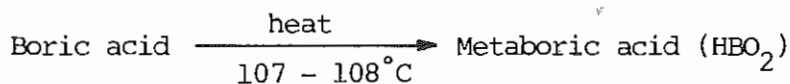
คิดเป็นชนิดของลูกชิ้น : เนื้อ 52 ตัวอย่าง, ปลา 6 ตัวอย่าง, ไก่ 1
ตัวอย่าง, หมู 1 ตัวอย่าง

การทดสอบหาปริมาณของบอแรกซ์ในลูกชิ้น^{17,18,19} มี 2 วิธี ดังนี้ :-

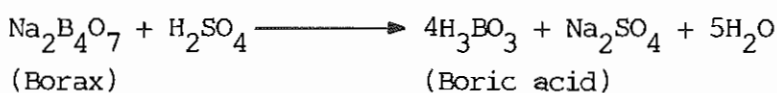
1. SEMIQUANTITATIVE METHOD มีหลักการทำ คือ

Boric acid (H_3BO_3) $\hat{n}$ atomic weight 61.84 (B = 10.811, H = 1.00797, O = 15.9994)

Boric acid เกิดจาก native borax หรือ Borate ($\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$) เช่น Sodium perborate, Calcium borate, Magnesium borate เป็นต้น



Borax เมื่อทำปฏิกิริยากับกรด จะได้ Boric acid



Reagent

ก. กระดาษขมิ้น (Turmeric paper) เตรียมกระดาษขมิ้น โดยเติม 80% Alcohol 100 มล. ลงในผงขมิ้นบริสุทธิ์ 1.5-2 กรัม เขย่าให้เข้ากันใน Flask 250 มล. นาน 5 นาที แล้วกรอง ใช้กระดาษกรอง Whatman หมายเลข 2 จุ่มลงในน้ำกรองขมิ้น แล้วตากให้แห้งนาน 1 ชั่วโมง ตัดกระดาษกรองให้ได้ขนาด 6 x 1 ซม. โดยกรรไกรที่สะอาด เก็บกระดาษขมิ้นที่ตัดแล้วในภาชนะแก้วที่ปิดจุกแน่น และไม่โดนแสง กระดาษขมิ้นมีความไวในการทดสอบ 1 : 12,500

ข. Standard solution ของ Boric acid ละลาย H_3BO_3 1 กรัม ในน้ำกลั่น 100 มล. จะได้น้ำยามาตรฐานของ H_3BO_3 10 มก. ต่อ 1 มล.

การทำ Reference Standard

ใส่ 0.00, 0.10, 0.20, 0.50, 0.75, 1.00, 2.50 และ 5.00 มล. ของสารละลาย H_3BO_3 ที่ทำไว้แล้ว ลงในหลอดแก้วจุ 15 มล. แล้วเติมน้ำลงไปจนครบ 10 มล. เติม 0.7 มล. conc. HCl ปิดจุกให้แน่นเพื่อกันระเหย น้ำละลายมาตรฐานนี้เราเทียบได้เท่ากับ 0.00, 0.02, 0.04, 0.10, 0.15, 0.20, 0.50 และ 1.00% ของ H_3BO_3 ในเนื้อ (โดยใช้ตัวอย่าง 25 กรัม สกัดด้วยน้ำ 50 มล. และ Aliquot 10 มล. ใช้สำหรับทดสอบ) น้ำละลายมาตรฐานนี้สามารถเก็บไว้ในหลอดแก้ว Pyrex ได้นานกว่า 6 เดือน แต่ถ้าเก็บไว้นานกว่านั้น สาร Borate ในเนื้อแก้ว Pyrex อาจละลายออกมาปนได้

วิธีทำ ลูกขึ้น 1 ลูกเล็ก หนักประมาณ 5 - 9 (เฉลี่ย 7) กรัม

ลูกขึ้น 1 ลูกเล็ก หนักประมาณ 10 - 24 (เฉลี่ย 17) กรัม

คนลูกขึ้นที่บดละเอียดแล้ว 25 กรัม ในน้ำ 50 มล. โดยใช้แท่งแก้วปลายแบน แล้วเทใส่ Flask จุ 125 มล. ใช้ Watch glass หรือ กรวยเล็กๆ ปิดไว้

ต้มเคี่ยวด้วยไฟแรงปานกลางระวังอย่าให้ร้อนจัดเกินไป แล้วทำให้เย็นลง โดยแช่ในน้ำแข็งหรือน้ำในตู้เย็นจนไขมันแข็ง ซึ่งกินเวลาประมาณครึ่งชั่วโมง แล้วกรองโดยใช้ใยแก้ว นำน้ำกรอง 10 มล. ใส่ลงในหลอดแก้วจุ 15 มล. เติม conc. HCl 0.7 มล. ปิดให้แน่นเขย่าให้เข้ากัน

ทำเครื่องหมายที่ปลายหนึ่งของกระดาษขมิ้น และจุ่มอีกปลายหนึ่งลงในน้ำละลายที่ต้องการทดสอบ รีบเอาออกแล้วนำมาวางไว้บนกระดาษกรองสีขาว ควรใช้ปากกึบปลายแบนจับกระดาษ ในทำนองเดียวกันใช้กระดาษขมิ้นจุ่มลงในน้ำละลายมาตรฐาน ที่มี ความเข้มข้นต่างๆ นำมาวางไว้เปรียบเทียบกัน

ภายหลัง 1 ชั่วโมง (แต่ไม่เกิน 2 ชั่วโมง) ในอุณหภูมิห้อง กระดาษขมิ้นก็จะแห้งดี นำมาเปรียบเทียบกับในที่ที่มีแสงสว่างธรรมชาติ วางกระดาษขมิ้นที่จุ่มน้ำยามาตรฐานลงบนกระดาษกรองสีขาวให้ห่างกันประมาณ 1 ซม. แล้วนำกระดาษขมิ้นที่จุ่มน้ำละลายที่ต้องการทดสอบลงระหว่างกลาง เมื่อสีของมันอยู่ระหว่างคู่ใดก็ตามค่าเฉลี่ยได้ อย่างสนใจสีที่เกิดขึ้นตรงปลายของกระดาษขมิ้น เพราะเป็นสีที่ผิดจากของจริง

ถ้าสีของน้ำละลายที่นำมาทดสอบเข้มกว่าของน้ำยามาตรฐาน ก็ให้เจือจางน้ำละลายที่ต้องการทดสอบนั้น (เช่น น้ำละลายที่ต้องการทดสอบ 5 มล. กับ conc.HCl 0.7 มล. นำผลที่อ่านได้คูณด้วย 2) ต้องใช้ชุดของกระดาษทดสอบน้ำยามาตรฐาน ที่เตรียมใหม่เสมอในการทดสอบสารตัวอย่างทุกครั้ง

2. QUANTITATIVE METHOD (A.O.A.C. 1975)

TITRIMETRIC METHOD - OFFICIAL FINAL ACTION

สารตัวอย่างหนัก 10-100 กรัม ซึ่งเป็นลูกชิ้น ถ้าเป็นขนาดลูกเล็กใช้ 8-10 ลูก หรือ 4-5 ลูกใหญ่ นำมาบดให้ละเอียดด้วยเครื่องบดไฟฟ้าเสียก่อน (ขึ้นอยู่กับชนิดและจำนวนของบอแรกซ์ที่ผสมอยู่) แล้วทำให้เป็นด่างด้วย NaOH 10 % นำมาระเหยจนแห้งใน Petri dish จนกระทั่งเป็นชิ้นได้ (แต่ต้องใช้ความร้อนที่ไม่ร้อนจัดจนแดง) จากนั้นทำให้เย็นลงแล้วเติมน้ำร้อนประมาณ 20 มล. หยด conc.HCl ที่ละหยดด้วยน้ำร้อนจำนวนเล็กน้อยเข้าให้เข้ากันทุกครั้งจนมีสภาวะเป็นกรด กรองใส่ใน volumetric flask ขนาด 100 ml. และล้าง (จำนวนของน้ำกรองต้องไม่เกิน 50 - 60 มล.) ส่วนของสารที่กรองได้และยังไม่ oxidise นำกลับมาใส่ใน Petri dish ทำให้เป็นด่างโดยผสมกับน้ำปูนขาว ทำให้แห้งบน steam bath แล้วเผาจนได้ชิ้นสีขาว

ละลายชิ้นสีขาวใน conc.HCl 2-3 มล. แล้วเติมน้ำละลายลงใน volumetric flask จุ 100 มล. ล้าง Petri dish ด้วยน้ำกลั่น 2-3 มล. รวบรวมน้ำสารละลายนี้ แล้วเติม 0.5 กรัม CaCl_2 และ Phenolphthalein 2-3 หยด แล้วเติม NaOH 10% ลงไปจนได้สีชมพูถาวรเกิดขึ้น แล้วเจือจางด้วย Lime- H_2O จนครบ 100 มล. ผสมให้เข้ากันดี แล้วกรอง นำน้ำที่กรองได้ 50 มล. เติม 1 N H_2SO_4 จนสีชมพูหายไป แล้วเติม Methyl orange 6.004 กรัม เติมกรดลงไปเรื่อยๆ จนกระทั่งสีเปลี่ยนเป็นสีชมพู นำไปต้มนาน 1 นาที เพื่อไล่ CO_2 ที่เกิดขึ้น ทำให้เย็นแล้วเติม 0.2 N NaOH ลงไปอย่างระมัดระวังจนน้ำละลายนันเปลี่ยนสีเป็นสีเหลือง ระวังอย่าเติม NaOH มากเกินไป (ซึ่ง H_3BO_3 จะออกมาในรูปอิสระ) เติม 1 - 2 กรัม ของ Neutral Mannitol และ

Phenolphthalein 2 - 3 หยด อ่าน Buret แล้ว titrate กับ Standard NaOH ลงไปจนได้สีชมพู เติม Mannitol ลงไปอีกเล็กน้อย ถ้าสีชมพูหายไปก็ให้เติม Standard NaOH ลงไปอีก จนกระทั่งได้สีชมพูกลับขึ้นมา เติม Mannitol อีก และเติม Standard NaOH ลงไป สลับกันจนกระทั่งได้ end-point ที่ถาวร บางทีอาจใช้ Glycerol (ทำให้เป็นกลางโดยทดสอบด้วย Phenolphthalein) เท่ากับปริมาตรของน้ำยาที่ titrate Mannitol ก็ได้

การคำนวณ $\text{H}_3\text{BO}_3 + \text{NaOH} \longrightarrow \text{NaBO}_2 \text{ (Sodium metaborate)} + \text{H}_2\text{O}$

1 ml. 0.2 mol. NaOH = 0.0124 g. H_3BO_3 หรือ

1 ml. 1 mol. NaOH = 61.84 mg. H_3BO_3

หมายเหตุ : 1. การทดสอบนี้มีกลิ่นเหม็นรุนแรงมากเมื่อต้มกับด่าง และการระเหยให้แห้ง

2. Boric acid solution เดิมมีสภาพเป็นกรดเล็กน้อย แต่ทำให้เป็นกลางได้โดยเติมด่างที่เหมาะสมลงไป แต่มันจะเปลี่ยนสภาพเป็นกรดอีกเมื่อเติมสารพวก Polyhydroxy organic compounds เช่น Glycerine, Mannitol, Dextrose or invert sugar เพื่อทำให้เกิด complex acid

3. จะต้องระมัดระวัง end-point เป็นพิเศษ

การทดสอบฤทธิ์ของบอแรกซ์ต่อลำไส้เล็กส่วนปลาย (Ileum) ของหนูตะเภา

สารที่ใช้ในการทดสอบ : สารละลายของบอแรกซ์ ความเข้มข้น 1%

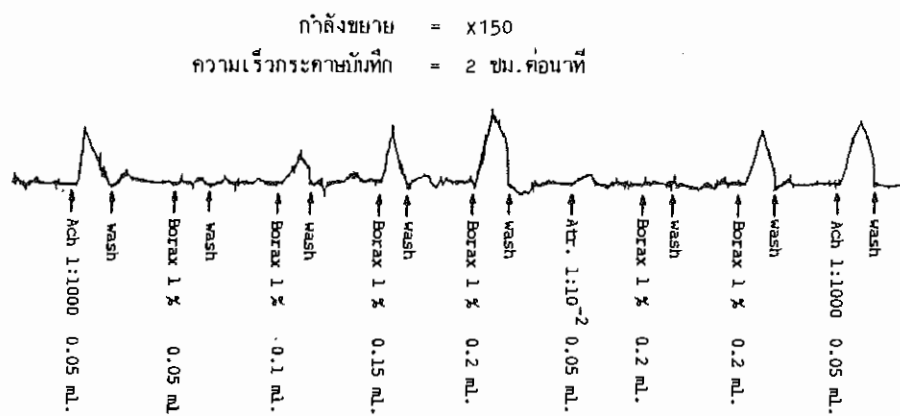
Acetylcholine 1:1000

Atropine 1:100

ใช้ลำไส้เล็กยาวประมาณ 2 เซนติเมตร เย็บหัวและท้ายด้วยด้ายขนาดเล็ก แล้วแขวนใน smooth muscle chamber ซึ่งมีน้ำยา Tyrode อุณหภูมิ 77°C บันทึกการหดตัวของลำไส้โดยใช้ Single Pen Recorder (บริษัท Rika denki) กำลังขยาย 150 เท่า ความเร็วกระดาษ 2 เซนติเมตรต่อนาที

ทำ control ก่อน โดยใส่ Acetylcholine 0.05 มล. แล้วบันทึกการทำงานของลำไส้ ล้าง พัก 2 นาที ใส่น้ำละลายบอแรกซ์ 0.05 มล., 0.1 มล., 0.15 มล. และ 0.2 มล. ใส่ Atropine และตามด้วยสารละลายบอแรกซ์ เมื่อบันทึกผลการทดลองล้างและพัก แล้วใส่สารละลายบอแรกซ์อีกครั้ง ใส่ Acetylcholine ในตอนสุดท้ายอีกครั้งหนึ่ง การทดลองนี้ใช้หนูตะเภา 15 ตัว และทำการทดลอง 25 ครั้ง

ผลของ Borax, Acetylcholine, Atropine ต่อลำไส้เล็กหนูตะเภา



ผลของบอแรกซ์ต่อลำไส้เล็กส่วน Ileum ของหนูตะเภา (ดูตาม Tracing)

Acetylcholine ทำให้ลำไส้หดตัว

น้ำละลายบอแรกซ์ 0.05 มล., 0.1 มล., 0.15 มล. และ 0.2 มล. ลำไส้
 หดตัวแรงขึ้น และสูงขึ้นตามปริมาณของบอแรกซ์ที่เพิ่มมากขึ้น

ใส่ Atropine แล้วตามด้วยน้ำละลายบอแรกซ์ ไม่มีการหดตัวของลำไส้

เมื่อด่าง Atropine ออกจนหมดแล้ว ใส่น้ำละลายบอแรกซ์อีกครั้ง จะมีการ
 หดตัวของลำไส้ สูงใกล้เคียงกับ control

ใส่ Acetylcholine มีการหดตัวของลำไส้ใกล้เคียงกับ control

ตาราง ปริมาณของบอแรกซ์ในลูกชิ้นเนื้อ 9 ตัวอย่าง

ตัวอย่างที่	หมายเลข	ปริมาณบอแรกซ์ (มก./100 ก.)
1	5	50.84
2	6	31.00
3	8	18.60
4	10	52.08
5	12	107.88
6	13	34.72
7	47	102.90
8	48	55.80
9	51	35.96

ผลการทดลองหาปริมาณของบอแรกซ์ในลูกชิ้น

ลูกชิ้นเนื้อ 52 ตัวอย่าง พบสารบอแรกซ์ 9 ตัวอย่าง = 17.31%

ลูกชิ้นปลา 6 " ไม่พบสารบอแรกซ์

ลูกชิ้นไก่ 1 " "

หมูยอ 1 " "

ลูกชิ้นเนื้อที่พบสารบอแรกซ์ 9 ตัวอย่าง มีปริมาณบอแรกซ์คิดเป็นมิลลิกรัม ในลูกชิ้น 100 กรัม ดังในตาราง

วิจารณ์

ปริมาณของบอแรกซ์ในลูกชิ้นเนื้อ 52 ตัวอย่าง พบสารบอแรกซ์ผสมอยู่ด้วย 9 ตัวอย่าง คิดเป็น 17.31 เปอร์เซ็นต์ ส่วนลูกชิ้นจากเนื้อสัตว์ชนิดอื่นๆไม่พบ ซึ่งนับว่าเป็นเปอร์เซ็นต์ที่ค่อนข้างสูง และปริมาณของบอแรกซ์ที่ผสมอยู่ก็ค่อนข้างสูง ถ้ารับประทานลูกชิ้นเหล่านี้มากและทุกวัน อาจเกิดอันตรายต่อร่างกายได้ ในการรับประทานลูกชิ้นโดยใช้เป็นเครื่องแกงส้มสุราจะยิ่งเพิ่มอันตรายให้มากขึ้นอีก เพราะมีผู้ทำการทดลองให้หนูกินแอลกอฮอล์ 20 เปอร์เซ็นต์ ผสมในน้ำดื่ม ร่วมกับอาหารหนูที่ผสมสารโบรอน 1.5 เปอร์เซ็นต์¹⁶ พบว่าภายใน 3 สัปดาห์ จะเกิดอาการพิษอย่างรุนแรง หนูมีน้ำหนักตัวลดลง กินอาหาร และน้ำน้อยลง น้ำหนักของตับเสียไป คือมี SGP-T เพิ่มขึ้น มีการสลายตัวของเซลล์ตับ มีการทิ้งของโบรอนในตับ, ไต และสมองอย่างชัดเจน การสร้าง spermatozoa ลดลง testis เล็กเล็กลง มดลูกมีขนาดเล็กลง และหนูตาย ส่วนหนูที่กินแอลกอฮอล์ 20 เปอร์เซ็นต์ เพียงอย่างเดียว ไม่มีอาการเป็นพิษชัดเจน ส่วนในหนูที่กินสารโบรอนเพียงอย่างเดียว มีการลีบของ testis และมดลูก ซึ่งผู้รายงานเรื่องนี้เข้าใจว่า สารโบรอนไปยับยั้ง metabolism ของแอลกอฮอล์ในตับ และแอลกอฮอล์ร่วมในการเสริมให้พิษของโบรอนรุนแรงมากขึ้นด้วย

รายงานของ รศ. อารี สุขประเสริฐ⁴ เกี่ยวกับการตรวจสอบหาบอแรกซ์ในอาหารชนิดต่างๆในประเทศไทย เช่นลูกชิ้นเต๋ง แหนม หมูยอ กุ้งชุบแป้งทอด หัวผักกาดเค็ม มะม่วงคอง ผักคอง ลอดช่อง รวมมิตร ทับทิมกรอบ ขมมเบ๊อง วุ้นสำเร็จรูป แฉงกะพูน พบว่ามีสารบอแรกซ์ผสมอยู่ เช่น จากสถิติของปี พ.ศ. 2521 ของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข พบสารบอแรกซ์ในอาหารดังกล่าวข้างต้นถึงร้อยละ 25 ดังนั้นจึงเป็น

การสมควรอย่างยิ่งที่จะมีการเสนอบทความต่างๆ ทางหนังสือพิมพ์ วิทยุกระจายเสียง และโทรทัศน์ ซึ่งจะทำให้ทราบถึงพิษภัยของสารนี้ต่อประชาชน เพื่อเป็นการป้องกันพิษ ทำให้เสียสุขภาพของประชาชนโดยทั่วไป และยังสูญเสียเงินไปในการรักษาพยาบาลอีกด้วย

อนึ่ง ผลของบอแรกซ์ต่อลำไส้เล็กส่วน Ileum ของหนูตะเภา เป็นข้อชี้ให้เห็นเกี่ยวกับอาการและการแสดงในผู้ที่รับประทานลูกชิ้นเป็นจำนวนมากและบ่อยๆ แล้วมีอาการปวดท้อง หรือท้องเดินเป็นบางครั้ง ลำไส้ส่วน Ileum หดตัวและบีบตัวแรงขึ้น เมื่อใส่น้ำละลายบอแรกซ์ลงไป และผลนี้สามารถยับยั้งได้โดย Atropine แสดงว่า เมื่อมีอาการปวดท้องหรือท้องเดิน เราสามารถใช้ Atropine เป็นยารักษาอาการได้ดี

สรุป

การหาปริมาณบอแรกซ์ในลูกชิ้นเนื้อ 52 ตัวอย่าง พบสารบอแรกซ์ผสมอยู่ 9 ตัวอย่าง คิดเป็นร้อยละ 17.3 ซึ่งเป็นปริมาณที่ค่อนข้างสูง จึงสมควรอย่างยิ่งที่จะให้ความรู้แก่ผู้ผลิตและประชาชนถึงพิษภัยที่เกิดขึ้นจากการบริโภคสารนี้ อาการปวดท้อง และท้องเดิน เนื่องจากสารบอแรกซ์สามารถยับยั้งได้โดยให้ยาพวก Atropine

กิตติกรรมประกาศ

ผู้รายงานและคณะ ขอขอบพระคุณท่านผู้มีรายนามต่อไปนี้ คือ
 รศ.บุญ.ประภัสสร จุลกะรัตน์ หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
 ผศ.ประยูร พัวไฟโรจน์ อดีตหัวหน้าภาควิชาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์
 คุณ ฉวีวรรณ หลีละเมียร ผู้อำนวยการกองวิเคราะห์อาหาร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์
 คุณ บัณฑิต เพชรเรืองรอง ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

เอกสารอ้างอิง

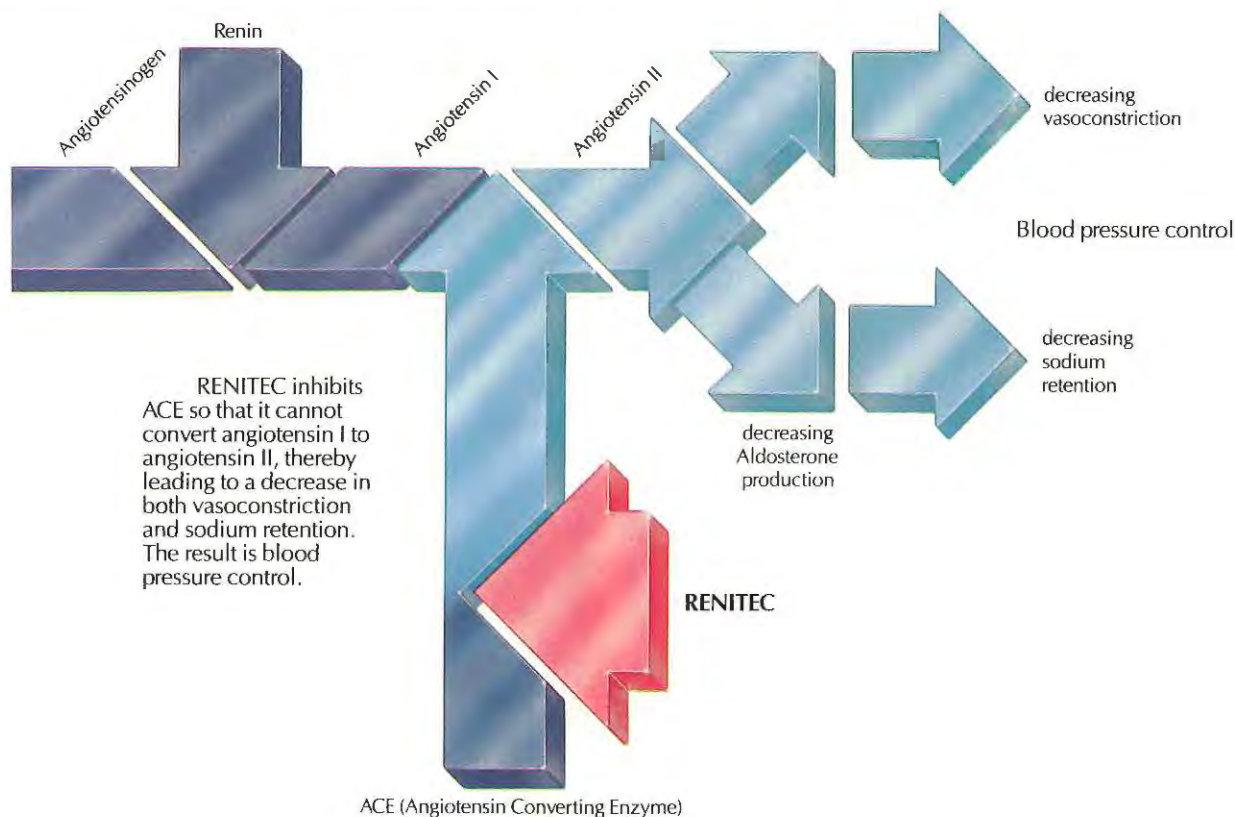
1. ดร.บุญฤกษ์ จาภูมระ . ผงชูรส . วารสารราชบัณฑิตยสถาน กรกฎาคม - กันยายน 2520; 3(1):13-22.
2. อัจฉรา มีวาสนา . ผงชูรส . วารสารของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ เมษายน 2523; 2(2):94-100.

3. ประกาศกระทรวงสาธารณสุข ฉบับที่ 21 (2517) แห่ง พ.ร.บ.ควบคุมคุณภาพอาหาร พ.ศ.2507.
4. รศ.อารี สุขประเสริฐ. บอแรกซ์ในอาหาร. จดหมายข่าวสภาวะแวดล้อม กรกฎาคม 2523; จข 50-2503:1-5.
5. AMA Department of Drugs : AMA Drug Evaluations, 3rd ed. Massachusetts : PSG Publishing Company, Inc.1977; 892.
6. Dreisbach, Robert H. Handbook of Poisoning, 10th ed. Singapore: Lange Medical Publications, Maruzen Asian Edition 1980; 357-359.
7. Moeschlin, Sven. Poisoning, Diagnosis and Treatment, 1st ed. New York and London : Grunne & Stratton 1965; 202-204.
8. British Pharmaceutical Codex 1973. London : The Pharmaceutical Press 1973; 59-60.
9. Osol, Arther, Farrar, George E. The Dispensatory of the United States of America 1950 Edition. Philadelphia 1950; 1 & 2 : 164-167.
10. Pfeiffer, Carl C. Lieutenant, Hallman, E.L.F., Gersh, Isidore Lieutenant : Boric acid ointment. JAMA May 1945; 128 (4) : 266-273.
11. Watson EH. Boric acid, A dangerous drug of little value. JAMA Sept.1945; 129(5):332-333.
12. Gleason MN, Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP. Clinical Toxicology of Commercial Products. Acute Poisoning, 3rd ed. Baltimore : The Williams & Wilkins Co. 1969; 46-47.
13. Goldbloom RB, Goldbloom A. Boric acid poisoning. Report of four cases and a review of 109 cases from the world literature. J Pediat 1953; 43:631-643.
14. Arena, Jay M. Poisoning, Toxicology - Symptoms - treatments, 3rd ed. Springfield: Charles C Thomas Publisher 1974; 134-135.
15. Thienes, Clinton H, Haley, Thomas J. Clinical Toxicology, 3rd ed. Philadelphia : Lea & Febiger 1957; 210-211.

16. จันทรา ชัยพานิช และคณะ. พิษของ แอลกอฮอล์-บอแรกซ์ในหนู. วารสารเภสัชศาสตร์
เมษายน - มิถุนายน 2521; 5(2):35-40.
 17. Horwitz, William (Editor). Journal Association Official
Analytical Chemists, 12th ed. Washington DC : Association of
Official Analytical Chemist 1975.
 18. Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th ed. Easton : Mack
Publishing Company 1975.
 19. The Merck Index, 9th ed. Rahway : Merck & Co. Inc. 1976.
-

RENITEC. Specific in action. Specific in effect. Well tolerated in practice.

Inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system by RENITEC.



Tablets
RENITEC[®]
(enalapril maleate, MSD)

- For all degrees of hypertension – including mild-to-moderate.
- Once-daily dosage.
- Helps restore haemodynamic balance – lowering peripheral resistance without adversely affecting cardiac function.
- Usually well tolerated – adverse effects in clinical trials have generally been mild and transient.
- Flexible administration – RENITEC may be taken with food or on an empty stomach.

It may change the way your patients feel on antihypertensive therapy.

Detailed information is available to physicians on request.

B.L.H. Trading Co. Ltd.,
27/2-3 Wireless Road,
Bangkok 10500,
Thailand.

MSD
MERCK
SHARP
&
DOHME



99.2% coverage* of
pathogens in
bacteremia/septicemia

12

98.8% coverage* of
intraabdominal
pathogens



9

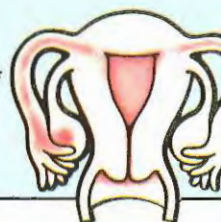
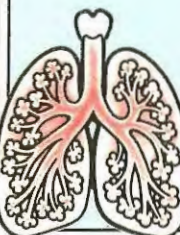
3



6

98.7% coverage*
of respiratory
pathogens

98.8% coverage*
of pelvic
pathogens



**When time demands
immediate therapy...**

imipenem/cilastatin sodium, MSD
TIENAMTM
the first thienamycin antibiotic

MSD
MERCK
SHARP
DOHME

*In vitro susceptibilities of all potential pathogens
in specific infection sites. Data on file, Merck
Sharp & Dohme Research Laboratories. For com-
plete prescribing information please consult the
Physicians Circular.

B.L.H. Trading Co. Ltd.,
27/2-3 Wireless Road,
Bangkok 10500,
Thailand.

ผลของการเปลี่ยนแปลง ภาวะความเป็นกรดและด่างของร่างกาย ต่อการออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อ ของ atracurium ในแมว

ปราโมทย์ ชีรพงษ์, วนิดา วจนะวิศิษฐ์*, ราตรี สุตทรวง**

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

*วิทยาลัยพยาบาลเกื้อการุณย์ โรงพยาบาลกลาง

**ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABSTRACT

This study was to assess the effects of respiratory acidosis, respiratory alkalosis, metabolic acidosis and metabolic alkalosis on the neuromuscular blocking action of atracurium (BW 333A) in anaesthetized cats. After a slow infusion of atracurium until a constant depression of muscle contraction was obtained, the inhalation of 5 % CO₂ ± 95 % O₂ for 10 minutes which induced respiratory acidosis (pH 7.086 ± 0.19, PaCO₂ 49.22 ± 0.27 mmHg, n=6) significantly increased the atracurium steady state block, by 16.63 ± 2.33 % (P<0.05) in the tibialis anterior, and 15.50 ± 1.12 % (P<0.05) in the soleus whereas increasing minute ventilation 2-3 folds (hyperventilation) for 10 minutes which induced respiratory alkalosis (pH 7.503 ± 0.016, PaCO₂ 17.57

± 1.06 mmHg, $n=6$) non-significantly decreased the atracurium steady state block by 4.57 ± 1.05 % ($p>0.05$) in the tibialis anterior and 9.84 ± 1.09 % ($p>0.05$) in the soleus. At the same constant block induced by atracurium pretreatment, infusion of 0.15 mmol/kg/min of 0.5 mol/l ascorbic acid for 10 minutes which produced metabolic acidosis ($pH 7.082 \pm 0.021$, $PaCO_2 24.75 \pm 1.34$ mmHg, $n=6$) Significantly increased the atracurium steady state block by 21.73 ± 3.99 % ($p<0.001$) in the tibialis anterior and 18.34 ± 1.64 % ($p<0.05$) in the soleus, whereas infusion of 0.80 mmol/kg/min of 0.5 mol/l sodium carbonate for 10 minutes, which produced metabolic alkalosis ($pH 7.634 \pm 0.009$, $PaCO_2 21.4 \pm 1.61$ mmHg, $n = 6$) non-significantly decreased the atracurium steady state block by 7.70 ± 2.13 % ($p>0.05$) in the tibialis anterior and 8.39 ± 3.06 % ($p>0.05$) in the soleus.

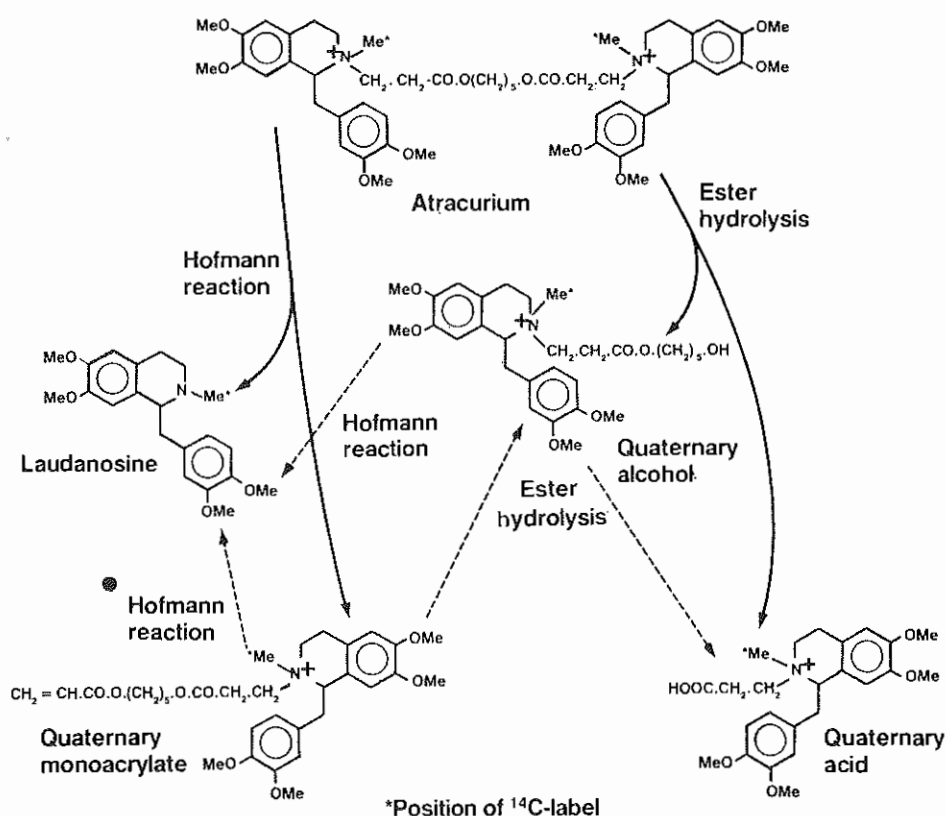
คำนำ

หลังจากที่มีรายงานว่า Petaline chloride ซึ่งเป็น 1-benzyl tetrahydroisoginoline quaternary salt และเป็นสารหลักของพืช Leontice leontopetalum มี quaternary nitrogen ที่แตกตัวเป็นสาร tertiary laudanosine ได้เองโดยไม่ต้องอาศัยเอนไซม์ในสารละลายต่าง¹⁻² (ปฏิกิริยาการแตกตัวของ quaternary ammonium salt เป็น tertiary base นี้ พบครั้งแรกโดย Hofmann ค.ศ. 1851 ซึ่งเป็นปีเดียวกับที่ Claude Bernard แสดงว่า curare ออกฤทธิ์ขัดกันที่ neuromuscular junction) ทำให้ Professor JB Stenlake และคณะสังเคราะห์ยาคล้ายกล้ามเนื้อ atracurium ซึ่งมี bis - quaternary ammonium ที่สามารถแตกตัวได้เองในเลือดหรือในอุณหภูมิและความเป็นกรด-ด่าง (pH) ของร่างกายโดยปฏิกิริยาที่เรียกว่า Hofmann reaction ดังได้กล่าวมาแล้ว เกิดเป็นสาร laudanosine และ quaternary monoacrylate สาร laudanosine อาจถูก N-demethylation ต่อไปเป็น tetrahydropapaverine

Atracurium ยังสามารถแตกตัวโดย ester hydrolysis โดยอาศัย

เอ็นไซม์ non-specific plasma esterases เกิดเป็น quaternary acid และ quaternary alcohol ซึ่งสารทั้ง 2 ตัว และ quaternary monoacrylate อาจแตกตัวต่อไปเป็น laudanosine³⁻¹⁰ (รูปที่ 1) การที่ atracurium สามารถสลายได้ 2 วิธีทาง (dual pathway) นี้ ทำให้อาหมคฤทธิ์โดยไมขึ้นอยู่กับการทำงานของตับ และไต นอกจากนี้ระดับ laudanosine ในเลือดสูงสุด วัดได้แค่ 0.4-5.1 มก./มล. ซึ่งไม่ถึงระดับที่ทำให้ชัก (17 มก./มล.) (แม้ laudanosine สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้) จึงทำให้ atracurium เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยแม้ใช้กับคนที่ เป็นโรคตับหรือไตก็ตาม¹¹⁻¹³

รูปที่ 1 วิธีทางแตกสลายของยา atracurium ซึ่งมี 2 วิธีทางใหญ่ๆ



ดังนั้น atracurium จึงเป็นยาสลายกล้ามเนื้อที่เริ่มใช้แพร่หลายมากขึ้น ยานี้ถูกนำมาใช้ทางคลินิกครั้งแรกในประเทศอังกฤษเมื่อเดือน ธันวาคม พ.ศ.2525 นี้

เนื่องจากว่า การเปลี่ยนแปลงภาวะความเป็นกรด-ด่างมีผลต่อการออกฤทธิ์

ของยากลายกล้ามเนื้อ¹⁴ การศึกษาครั้งนี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อดูผลของ respiratory acidosis, respiratory alkalosis, metabolic acidosis และ metabolic alkalosis ว่ามีผลต่อการออกฤทธิ์ของ atracurium หรือไม่

วัสดุและวิธีการ

ก. การเตรียมสัตว์ทดลอง

ใช้แมวเป็นสัตว์ทดลอง น้ำหนักระหว่าง 1.5 - 3.5 กิโลกรัม ทั้งเพศผู้และเพศเมีย, โดยแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม

กลุ่มที่ 1 มีจำนวน 10 ตัว ใช้สำหรับศึกษาค่าความดันก๊าซปกติ (normal blood gases) และค่าความเป็นกรด-ด่าง ปกติ (normal blood pH) ของเลือดแมวในกลุ่มนี้ได้รับ pentobarbitone sodium 30 มก./กก. ฉีดเข้าช่องท้องหลังจากแมวสลบ แล้วทำการผ่าตัดและใส่ท่อ polyethylene tube-60 (PE 60) ซึ่งมีน้ำเกลือผสม heparin บรรจุอยู่เข้าหลอดเลือดแดง femoral เย็บปิดแผลปล่อยให้แมวฟื้นและให้อาหารเลี้ยงดูตามปกติ ฉีด procain penicillin G 200,000 ยูนิต เข้ากล้ามเนื้อวันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 วัน ในวันที่ 3 ดูดเลือดจากท่อนี้ 0.5 มล. นำมาวัดความดันก๊าซและความความเป็นกรด-ด่าง ของเลือดด้วยเครื่อง Corning 175 automatic pH/blood gas system

กลุ่มที่ 2 มีจำนวน 12 ตัวใช้สำหรับศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ขณะที่ไม่มี atracurium (6 ตัวสำหรับศึกษาผลของ respiratory acidosis และ alkalosis และอีก 6 ตัว สำหรับศึกษาผลของ metabolic acidosis และ alkalosis) แมวในกลุ่มนี้ถูกทำให้สลบด้วย ความเข้มข้น α -chloralose 80 มก./กก. ผสมกับ pentobarbitone sodium 5 มก./กก. ฉีดเข้าช่องท้อง (และในขณะทดลองหากจำเป็นแมวอาจได้รับ pentobarbitone sodium 60 มก% 0.1 มล. เข้าทางเส้นเลือดดำ เมื่อแมวสลบจัดให้อยู่ในท่านอนหงาย เจาะหลอดลมที่คอใส่ท่อ cannula แล้วต่อเข้ากับเครื่องช่วยหายใจ (Narco Pressure Respirator) ตั้งเครื่องช่วยหายใจให้มี tidal volume เหมาะสำหรับแมวแต่ละตัว (30-60 มล.) และมีความถี่เหมาะสมที่ทำให้ได้ค่าความดันก๊าซและความความเป็นกรด-ด่าง ของเลือดปกติ ใส่ท่อ PE 60 เข้าหลอดเลือดแดง femoral ข้างขวา แล้วต่อกับ pressure transducer (Statham P 23 AA) ซึ่งส่งสัญญาณไป

บันทึกบน Beckman Dynograph (type RM) ใส่ท่อ PE 60 อีกท่อหนึ่งเข้าหลอดเลือดดำ femoral ข้างขวา เพื่อใช้สำหรับให้ยาแก่แมว และอีกท่อหนึ่งเข้าหลอดเลือดดำ jugular ข้างขวา เพื่อใช้สำหรับฉีด ascorbic acid หรือ sodium carbonate โดยวิธี infusion เพื่อเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างของเลือด เตรียมกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ซึ่งเป็นกล้ามเนื้อขาที่หดตัวเร็วและช้าตามลำดับ โดยใช้กรรไกรเปิดผิวหนังบริเวณข้อเท้าข้างซ้าย แยกกล้ามเนื้อทั้งสองให้เป็นอิสระจากกล้ามเนื้อรอบข้าง แล้วตัดเอ็นของกล้ามเนื้อให้หลุดจากที่ยึดตรงข้อเท้า ผูกปลายเอ็นแล้วไปผูกต่อกับ Force Displacement Transducer (Grass FT 10) ยึดข้อเข้าและข้อเท้าด้วยสกรูให้แน่นอยู่กับที่ในแนวนอน เตรียม sciatic nerve โดยใช้กรรไกรแหวกชั้นไขมันด้านนอกข้างซ้ายเข้าไปจนถึง popliteal space เอา platinum electrode คล้อง sciatic nerve ไว้ (เอา paraffin ทาเส้นประสาทและกล้ามเนื้อใน popliteal space ไว้ด้วย เพื่อป้องกันน้ำระเหย) ต่อ electrode เข้ากับ stimulator เมื่อทำการทดลองให้กระตุ้น sciatic nerve ด้วยกระแสไฟฟ้า rectangular pulse ที่มีคลื่นกว้าง (duration) 0.2 ms (1/5,000 วินาที) ความถี่ 0.1 Hz (1 ครั้ง/10 วินาที) และความแรงมากพอที่จะกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหดตัวได้สูงสุด ทำการกระตุ้นอย่างน้อย 30 นาที ก่อนเริ่มทำให้เกิด respiratory acidosis, respiratory alkalosis, metabolic acidosis หรือ metabolic alkalosis

การทำให้แมวเกิดภาวะ respiratory acidosis ทำโดยให้แมวหายใจ 5% CO₂ + 95 % O₂ เป็นเวลา 10 นาที ส่วนการทำให้แมวเกิดภาวะ respiratory alkalosis ทำได้โดยเพิ่ม minute ventilation ขึ้น 2-3 เท่า (จนเกิด hyperventilation) เป็นเวลา 10 นาที

การทำให้เกิดภาวะ metabolic acidosis ทำได้โดยฉีดสารละลาย ascorbic acid (vitamin C) 0.5 mol/ลิตร เข้าหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 0.15 mmol/kg./นาที เป็นเวลา 10 นาที ส่วนการทำให้แมวเกิดภาวะ metabolic alkalosis ทำได้โดยฉีดสารละลาย sodium carbonate 0.5 mol/ลิตร เข้าหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 0.08 mmol/kg./นาที เป็นเวลา 10 นาที

กลุ่มที่ 3 มีจำนวน 6 ตัว ใช้สำหรับศึกษาฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อของยา atracurium ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ Tibialis anterior และ soleus และใช้หาค่าความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา กับการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ (หรือการตอบสนองของกล้ามเนื้อ) (dose response relationship) แมวในกลุ่มนี้ถูกทำให้สลบด้วย

α -chloralose 80 มก./กก. และ pentobarbitone sodium 5 มก./กก. ฉีดเข้าช่องท้อง จัดเตรียมแมวเพื่อการทดลองโดยวิธีเช่นเดียวกับการเตรียมแมวในกลุ่มที่ 2 แต่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และความดันก๊าซของเลือด

กลุ่มที่ 4 มีจำนวน 12 ตัว ใช้สำหรับศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ขณะที่ให้ atracurium ในขนาดของยา และอัตราเร็วการให้ยาที่ทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อทั้งสองถูกกดประมาณ 50% อย่างคงที่ (โดย infuse ยา ความเข้มข้น 100-120 มก/มล. เข้าหลอดเลือดดำในอัตราเร็ว 0.02-0.05 มล./นาที)

จัดการเตรียมแมวเพื่อการทดลอง เช่นเดียวกับการเตรียมแมวในกลุ่มที่ 2 ถ้าให้ยา atracurium หลายครั้ง ต้องฉีดห่างกันไม่น้อยกว่า 1 ชั่วโมง และต้องฉีดภายหลังกล้ามเนื้อหดตัวกลับสู่สภาพปกติไม่น้อยกว่า 30 นาที ปริมาตรที่ฉีดไม่เกินครั้งละ 0.5 มล. แล้วตามด้วยน้ำเกลือสำหรับฉีดเข้าเส้นอีก 0.5 มล. การฉีดยาอื่นๆ ก็ใช้ปริมาณยาน้อยๆ เช่นเดียวกัน

การชักนำให้เกิด respiratory acidosis และ respiratory alkalosis ($n = 6$), metabolic acidosis และ metabolic alkalosis ($n = 6$) ต้องกระทำภายหลังจากที่กล้ามเนื้อถูกกดการหดตัวประมาณ 50% อย่างคงที่เป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที

ข. ยาที่ใช้

ยาต่างๆ ที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ ได้แก่ atracurium besylate (Wellcome), ascorbic acid (Merck), sodium carbonate (Merck), α -chloralose (Sigma), pentobarbitone sodium (Abbott), heparin (Leo)

ค. ค่าสถิติ

ค่าต่างๆ ในรายงานนี้เป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ค่าผิดพลาดมาตรฐาน ($\text{mean} \pm \text{S.E.M.}$) และทดสอบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ โดยใช้ student's t-test ถ้า P-values น้อยกว่า 0.05 ($p < 0.05$) ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการวิจัย

ก. ค่าปกติของความดันก๊าซและความเป็นกรด-ด่างของเลือด

หลังจาก 3 วัน ที่ฝังท่อ PE 60 เข้าเส้นเลือดแดง femoral แมวกลับ

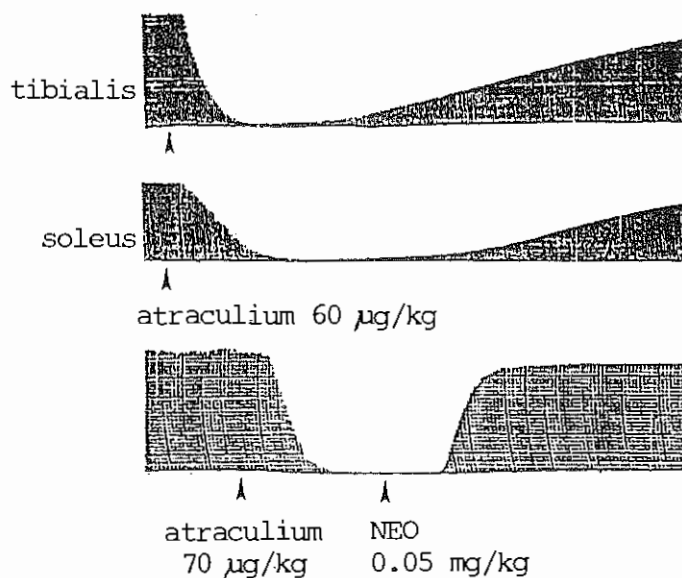
เป็นปกติ วัดค่าความดันก๊าซและค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือดแมว กลุ่มที่ 1 ($n = 10$) ในวันที่ 3 หลังจากผ่าตัด PE 60 ได้ค่าดังนี้ $\text{pH } 7.395 \pm 0.07$, $\text{PaCO}_2 23.01 \pm 0.91$ มม.ปรอท, $\text{PaO}_2 86.7 \pm 2.55$ มม.ปรอท, $\text{HCO}_3^- 13.8 \pm 0.58$ มิลลิโมล/ลิตร และ base excess -7.2 ± 0.67 มิลลิโมล/ลิตร

ข. ผลคลายกล้ามเนื้อของ atracurium

atracurium ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus

รูปที่ 2 ก. การยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่ 90 - 99 % โดย atracurium

ข. การแก้ไขฤทธิ์ของ atracurium ด้วย neostigmine



โดยไม่มี fasciculation และไม่มีการเพิ่มขึ้นของการหดตัวของกล้ามเนื้อนำมาก่อน ผลการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ ถูกแก้ไขได้ด้วย neostigmine (รูปที่ 2)

ค่า onset (ระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาจนถึงจุดที่มีผลสูงสุด), duration (ระยะเวลาตั้งแต่ให้ยาจนถึงเมื่อการหดตัวได้กลับสู่ค่า 95 % ของปกติ) และ recovery time (ระยะเวลาระหว่างการหดตัวของกล้ามเนื้อกลับสู่ปกติจาก 25 - 75 % ของค่าปกติ) ดังในตารางที่ 1

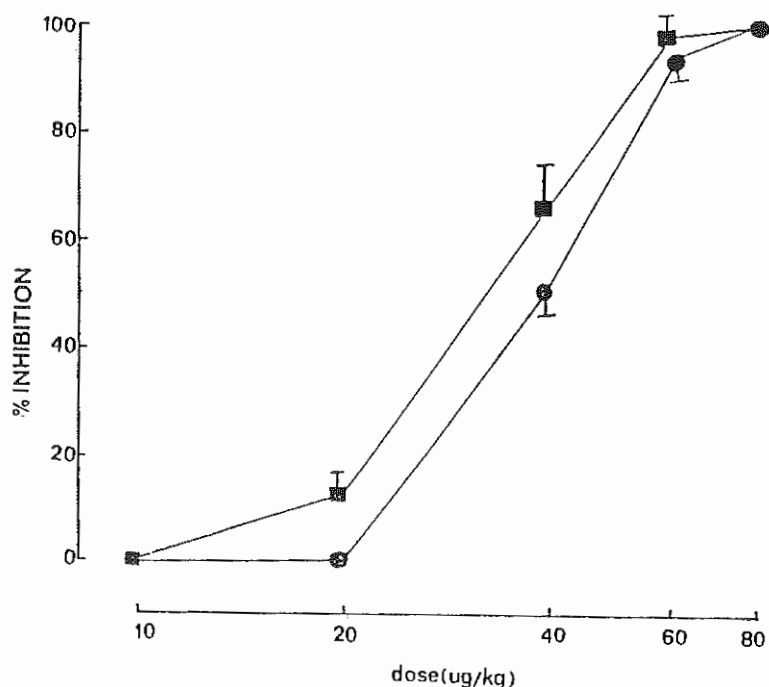
ตารางที่ 1 ค่า onset, duration และ recovery time
ของ atracurium เมื่อวัดที่การยับยั้ง 90-99 %

muscle type (n = 6)	onset (นาที)	duration (นาที)	recovery (นาที)
tibialis anterior	6.67 $\pm$ 0.56	27.83 $\pm$ 2.34	7.5 $\pm$ 0.72
soleus	7.67 $\pm$ 0.42	32.83 $\pm$ 1.70	7.83 $\pm$ 0.54

กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา กับร้อยละของการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus แสดงในรูปที่ 3 จากกราฟ ขนาดยา atracurium ที่ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่ 50 % มีค่า 32 และ 39 มก./กก. ตามลำดับ

* ค. ผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ

รูปที่ 3 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยา atracurium กับ ร้อยละของการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior (●) และ soleus (■) (n = 6)



1. กลุ่มที่ไม่ได้รับ atracurium

จากการทดลองพบว่า respiratory alkalosis (n = 6) และ metabolic alkalosis (n = 6) ไม่ทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus เปลี่ยนแปลงเลย (ตารางที่ 2)

Metabolic acidosis (n = 6) ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อทั้งสองน้อยมาก และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วน respiratory acidosis (n = 6) ทำให้กล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus หดตัวลดลงเล็กน้อย (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างต่อการหดตัวปกติของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่เกิดจากการกระตุ้นเส้นประสาท sciatic

	% decrease of muscle contraction	
	tibialis anterior (n = 6)	soleus (n = 6)
respiratory acidosis	5.93 ± 1.8(P<0.05)	3.2 ± 1.3(P>0.1)
respiratory alkalosis	0	0
metabolic acidosis	1.4 ± 0.8(p>0.1)	1.1 ± 0.7(p>0.2)
metabolic alkalosis	0	0

2. กลุ่มที่ได้รับ atracurium

จากการทดลองพบว่า respiratory acidosis (pH 7.086 ± 0.019, PaCO₂ 49.22 ± 0.27 มม.ปรอท, PaO₂ 130.15 ± 9.9 มม.ปรอท, HCO₃⁻ 13.22 ± 0.38 มิลลิโมล/ลิตร, base excess -16 ± 0.32 มิลลิโมล/ลิตร) เพิ่มการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus (n=6) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

Metabolic acidosis ($\text{pH } 7.082 \pm 0.021$, PaCO_2 24.75 ± 1.34 มม.ปรอท, PaO_2 105.30 ± 7.15 มม.ปรอท, HCO_3^- 6.67 ± 0.83 มิลลิโมล/ลิตร, base excess -22.17 ± 1.02 มิลลิโมล/ลิตร) เพิ่มการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ($n = 6$) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่างต่อการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่เกิดจากการกระตุ้นเส้นประสาท soleus โดย atracurium

% changes of muscle contraction		
	tibialis anterior ($n = 6$)	soleus ($n = 6$)
respiratory acidosis	$+16.63 \pm 2.33 (\text{p} < 0.05)$	$+15.05 \pm 1.12 (\text{p} < 0.05)$
respiratory alkalosis	$- 4.57 \pm 1.05 (\text{p} > 0.05)$	$- 9.84 \pm 1.09 (\text{p} > 0.05)$
metabolic acidosis	$+21.73 \pm 3.99 (\text{p} < 0.001)$	$+18.34 \pm 1.64 (\text{p} < 0.05)$
metabolic alkalosis	$- 7.70 \pm 2.13 (\text{p} > 0.05)$	$- 8.39 \pm 3.06 (\text{p} > 0.05)$

+ = increase inhibition of muscle contraction

- = decrease inhibition of muscle contraction

Respiratory alkalosis ($\text{pH } 7.503 \pm 0.016$, PaCO_2 17.57 ± 1.06 มม.ปรอท, PaO_2 117.37 ± 8.89 มม.ปรอท, HCO_3^- 13.42 ± 0.79 มิลลิโมล/ลิตร, base excess -6 ± 0.67 มิลลิโมล/ลิตร) ลดการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ($n = 6$) เพียงเล็กน้อย ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

Metabolic alkalosis ($\text{pH } 7.634 \pm 0.009$, PaCO_2 21.4 ± 1.61 มม.ปรอท, PaO_2 95.08 ± 8.14 มม.ปรอท, HCO_3^- 22.53 ± 1.67 มิลลิโมล/ลิตร, base excess 4.32 ± 1.39 มิลลิโมล/ลิตร) ลดการยับยั้งการหดตัวของ atracurium

ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus (n=6) เพียงเล็กน้อย ไม่มีนัยสำคัญสถิติ (ตารางที่ 3)

วิจารณ์

ถึงแม้ suxamethonium เป็นยาคลายกล้ามเนื้อที่ออกฤทธิ์เร็วและมีฤทธิ์สั้น แต่ suxamethonium ก็เป็นยาคลายกล้ามเนื้อประเภท depolarization blocker จึงมีผลข้างเคียงจากการเกิด depolarization block มากมาย เช่น fasciculation, ปวดกล้ามเนื้อภายหลังผ่าตัด, ความคันในลูกตาและช่องท้องสูงขึ้น, ระคายไปแตสเยื่อในเลือดดำ, ชีพจรช้าและมี myoglobin ออกมากับปัสสาวะ เป็นต้น ส่วนยาคลายกล้ามเนื้อประเภท nondepolarizing blocker อื่นๆ จะออกฤทธิ์ช้ากว่า ระยะเวลาการออกฤทธิ์ยาวกว่า และอาจมีผลข้างเคียงอื่นๆ ซึ่งไม่ได้เกิดจากผลของ depolarization เช่น ชีพจรเร็วขึ้น (gallamine, ancuroonium), ความดันโลหิตลดลง และ/หรือแรงต้านภายในหลอดเลือดลดลง (tubocurarine, metocurine), เพิ่มการหลั่งฮีสตามีน (alcuronium, tubocurarine, metocurine), ยับยั้งการส่งผ่านกระแสประสาทที่ปมประสาท โดยเฉพาะอย่างยิ่งปมประสาท sympathetic (tubocurarine, metocurine), ปิดกั้น muscarinic receptor ที่หัวใจ และเกิดผล vagal blockade (gallamine, alcuronium, pancuronium, fazadinium) และถ้าหากผู้ป่วยเป็นโรคตับและ/หรือไต ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาเหล่านี้มักยาวขึ้น เพราะการกำจัดยาเหล่านี้ต้องอาศัยการทำงานของตับและ/หรือไต หรืออาศัยเอ็นไซม์ในเลือดบางอย่าง (เช่น อาศัย pseudocholinesterase ในการทำลาย suxamethonium)

Atracurium เป็นยาคลายกล้ามเนื้อที่มีคุณสมบัติพิเศษ คือ สามารถแตกสลายเป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อได้สองวิธีทาง ได้แก่ Hofmann elimination และ ester hydrolysis ทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาไม่ขึ้นกับการทำงานของตับและไต และไม่ขึ้นกับการทำงานของ true และ pseudocholinesterase^{15,16} ยกเว้นถ้าผู้ป่วยมีภาวะตับวายรุนแรงพร้อมกับมีโปรตีนในเลือดต่ำ และการทำงานของเอ็นไซม์ esterase น้อย หรือผู้ป่วยได้รับยายับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ esterases อย่างแรง (เช่น diisopropylfluorophosphate) ผู้ป่วยโรคตับยังอาจมี fluid compartment clearance และการทำงานของไตเปลี่ยนไป ดังนั้นถ้าหากผู้ป่วยได้รับยา atracurium โดยวิธี infusion คิดต่อเป็นเวลานาน ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ atracurium อาจยาวขึ้น^{5,9,17}

จากการทดลองครั้งนี้ atracurium ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ tibia-
lis anterior และ soleus โดยไม่มี fasciculation และไม่มีอาการกระตุ้นให้กล้ามเนื้อ
ก่อน นอกจากนั้นฤทธิ์ของ atracurium ยังสามารถแก้ไขได้ด้วย neostigmine
แสดงว่า atracurium เป็น non-depolarizing blocker ในทางคลินิกมีรายงานว่า
edrophonium ออกฤทธิ์เร็วกว่าและมีผลข้างเคียงทาง muscarinic น้อยกว่า แต่ neo-
stigmine มีประสิทธิภาพในการแก้ไขดีกว่าและมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานกว่า ค่าระยะ
เวลาเห็นผล (onset), ระยะเวลาการออกฤทธิ์ (duration) และ ระยะเวลาฟื้นตัว
(recovery time) แสดงอยู่ในตารางที่ 1 ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับยาคลายกล้ามเนื้ออื่นๆ
จะพบว่า atracurium ออกฤทธิ์ช้ากว่า suxamethonium แต่มีระยะเวลาการออกฤทธิ์
ยาวกว่า suxamethonium และ vecuronium แต่ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของ atra-
curium ยังสั้นกว่าของ pancuronium และ tubocurarine¹⁸⁻²⁰ ดังนั้นถ้าจะใช้
atracurium เพื่อการใส่ท่อเข้าหลอดลม (endotracheal intubation) จะต้องใช้
ขนาดยาสูงขึ้น ซึ่งจะทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น และเพิ่มการหลั่งฮีสตามีน
แต่ผลข้างเคียงกับอัตราเร็วของการให้ยาและ blood flow ด้วย²¹ ขนาด atracurium
ที่พบว่าเพิ่มการหลั่งฮีสตามีนซึ่งเป็นผลให้ผู้ป่วยมีอาการหน้าแดง, ความดันโลหิตต่ำและชีพจร
เร็ว เป็นขนาดที่สูงกว่า 0.6 มก./กก. หรือสูงกว่า 2-3 ED₉₅ ผลข้างเคียงเหล่านี้เกิด
ภายหลังให้ยา ประมาณ 60-90 วินาที และคงอยู่เป็นเวลาประมาณ 5 นาที²²⁻²⁴ ยา
chlorpheniramine 0.1 มก./กก. และ cimetidine 4 มก./กก. ซึ่งเป็น H₁ และ
H₂ receptor antagonist ตามลำดับ เมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดดำก่อนให้ atracurium
15 นาที จะสามารถลดผลข้างเคียงเหล่านี้ได้แต่ไม่สมบูรณ์²⁵⁻²⁶ การลดการหลั่งฮีสตามีน
ทำได้อีกวิธีหนึ่ง โดยฉีด atracurium ซ้ำๆ เป็นเวลานานกว่า 75 วินาที จะสามารถลด
ผลข้างเคียงเหล่านี้ได้^{26,27} อีกวิธีหนึ่งที่เคยมีรายงานว่าอาจช่วยลดการหลั่งฮีสตามีน, ทำ
ให้เห็นผลของยาเร็วขึ้น, และมีฤทธิ์แรงและนานขึ้น คือ ให้ยาขนาดต่ำกว่าขนาดที่ทำให้เกิด
การคลายตัวของกล้ามเนื้อเข้าไปก่อน (ประมาณ 1/10 ของขนาดปกติ) ซึ่งเรียก priming
dose เพื่อให้ยาเข้าไปจับกับ cholinceptors ซึ่งรวมทั้ง spare receptors ที่
neuromuscular junction ประมาณ 70-75 % ส่วนยาที่เหลือให้ใน 4-8 นาทีต่อ
มา²⁸⁻³² ซึ่งจะทำให้เห็นผลคลายกล้ามเนื้อเกิดขึ้นโดยเร็วโดยไม่มีผลต่อระบบไหลเวียน
เลือดมากนัก เพราะมีการหลั่งฮีสตามีนน้อยลง สำหรับ priming dose นั้น อาจให้ก่อน
(pre-induction priming) หรือหลัง (post-induction priming) ยาสลบเพียง
เล็กน้อยก็ได้ แต่ยาคลายกล้ามเนื้อส่วนที่เหลือต้องให้หลังจากให้ยาสลบ อนึ่ง ยังมีองค์

ประกอบกันหลายอย่างที่มีผลต่อการหลังฮีสตามีนด้วย ได้แก่ ชนิดของยาสลบ ความลึกของการสลบ สภาวะ hydration ของผู้ป่วย โรคที่ผู้ป่วยเป็นอยู่ก่อน (เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด), การผ่าตัด, และยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ เช่น beta blocker, thiopentone และยาด้านฮีสตามีน เป็นต้น

จากการทดลองครั้งหนึ่งพบว่า การเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และความดันก๊าซของเลือดจากทั้ง respiratory alkalosis, metabolic alkalosis และ metabolic acidosis ไม่มีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อตามปกติของกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus ที่เกิดจากการกระตุ้น sciatic nerve ขณะที่ไม่มี atracurium ถึงแม้ respiratory acidosis จะลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเล็กน้อย ($5.93 \pm 1.8 \%$) แต่ยั้งถือว่าน้อยเมื่อเปรียบเทียบกับผลของการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และความดันก๊าซของเลือดต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อขณะที่มี atracurium

สภาวะ respirator acidosis และ metabolic acidosis เพิ่มการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3) และมากกว่าผลของ respiratory acidosis และ metabolic acidosis ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อทั้งสองตามปกติที่เกิดจากการกระตุ้น sciatic nerve (ตารางที่ 2) อย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งแสดงว่าการเปลี่ยนแปลงความเป็นกรด-ด่าง และความดันก๊าซในเลือดมีผลต่อการออกฤทธิ์ของ atracurium จริง ที่เป็นเช่นนี้อธิบายได้ว่าเพราะ atracurium แยกสลายในสภาวะต่างของร่างกายโดยวิธี Hofmann elimination ได้ดี ดังนั้นเมื่อทำให้ร่างกายเกิดสภาวะ acidosis ไม่ว่าจะจาก respiratory หรือ metabolic ก็ตาม ทำให้ยาแตกสลายโดยปฏิกิริยานี้ช้าลง atracurium จึงอยู่นานขึ้น ทำให้ยาได้ผลมากขึ้น และมีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานขึ้น Hughes และ Chapple³³ รายงานว่า atracurium แยกสลายโดยวิธี Hofmann reaction ที่ pH 6.9 ช้ากว่าที่ pH 7.6 ถึง 3 เท่า Merrett และคณะ³⁴ และ Stiller และคณะ³⁵ รายงานว่าการแตกสลายของ atracurium ในพลาสมาถูกยับยั้งโดยภาวะ acidosis และการลดอุณหภูมิ (hypothermia) ถ้าลดอุณหภูมิของพลาสมาจาก 37°C เป็น 23°C และ 5°C ค่าครึ่งชีวิตของ atracurium จะเพิ่มขึ้นจาก 18 นาทีเป็น 49 นาที และ 15.5 ชั่วโมง ตามลำดับ ภาวะ acidosis ยังอาจทำให้เอนไซม์ non-specific esterases ทำงานไม่ได้ดี ดังนั้นการแตกสลายของ atracurium โดยวิธี ester hydrolysis อาจลดลงด้วย อนึ่ง การแตกสลายของ atracurium โดยวิธี ester hydrolysis นี้มีความสำคัญไม่น้อยกว่าการแตกสลายโดยวิธี Hofmann reac-

tion เพราะพบว่าค่าครึ่งชีวิตของ atracurium ในพลาสมาซึ่งมีเอนไซม์ non-specific esterases อยู่สั้นกว่าค่าครึ่งชีวิตของ atracurium ใน buffer ซึ่งไม่มีเอนไซม์ อยู่ ถึง 3 เท่า ที่ pH และอุณหภูมิเดียวกัน และถ้าเจือจางพลาสมาด้วย buffer เพียง 1 เท่าตัว จะทำให้ค่าครึ่งชีวิตของ atracurium นานขึ้นกว่าเดิมหลายเท่า⁹

ส่วนสภาวะ respiratory alkalosis และ metabolic alkalosis ลดการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อ tibialis anterior และ soleus เพียงเล็กน้อย อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($P>0.05$) (ตารางที่ 3) แสดงว่า สภาวะ alkalosis ไม่ว่าจะเกิดจาก respiratory หรือ metabolic ก็ตาม มีผลต่อ atracurium น้อย ที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นเพราะว่า atracurium ได้แตกตัวอย่างสมบูรณ์ แล้วในเลือด ทั้งโดยวิธี Hofmann reaction และ ester hydrolysis ที่ pH และ อุณหภูมิของร่างกาย ดังนั้นการเพิ่มความเป็นด่าง (alkalosis) ขึ้น แม้อาจทำให้ atracurium แตกสลายเร็วขึ้นบ้าง แต่คงไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญนัก ดังนั้นจึงพบว่า respiratory alkalosis และ metabolic alkalosis ลดการยับยั้งการหดตัวของ atracurium ต่อกล้ามเนื้อทั้งสองเพียง เล็กน้อยโดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

การทดลองครั้งนี้ อาจมีประโยชน์ทางคลินิก เพราะจะได้ระมัดระวังการใช้ยา atracurium ในผู้ป่วยที่มีภาวะความเป็นกรด-ด่าง และ/หรือความดันก๊าซเปลี่ยนแปลงซึ่ง จะทำให้ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยาเปลี่ยนไป เช่น ในภาวะ respiratory acidosis acidosis หรือ metabolic acidosis ยาจามีระยะเวลาการออกฤทธิ์นานขึ้น ส่วนใน ภาวะ respiratory alkalosis หรือ metabolic alkalosis อาจไม่มีผลต่อระยะ ระยะเวลาการออกฤทธิ์ของยา หรืออาจทำให้สั้นลงบ้างเล็กน้อย และควรป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยเกิด ภาวะ acidosis หรือ alkalosis ในระหว่างให้ยาสลบและผ่าตัดอยู่

เอกสารอ้างอิง

1. McShefferty J, Nelson PF, Paterson JL, Stenlake JB, Todd JP. Studies on *Leontice leontopetalum* Linn. Part 1. The isolation of the chemical constituents of *Leontice leontopetalum* and some preliminary observations on the pharmacological action of leontice and petaline chloride. J Pharm Pharmac 1956; 8:117.
2. McCorkindale NJ, Magrill DS, Martin-Smith M, Smith SJ,

- Stenlake JB. Petaline. A 7,8-deoxygenated benzyloisoquinoline. Tetrahed Lett 1964; (No.51), 3841.
3. Stenlake JB, Ions-cyclic nucleotides-cholinergy. In : Stoclet JC ed. Advances in Pharmacology and Therapeutics. Oxford and New York, Pergamon Press 1979; 303.
4. Stenlake JB. Atracurium. A contribution to practice. Pharm J 1982; 229:116-20.
5. Ward S, Weatherley BC. Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites. Br J Anaesth 1986; 58:6S-10S.
6. Stenlake JB, Waigh RD, Urwin J, Dewar GH, Coker GG. Atracurium : Conception and inception. Br J Anaesth 1983; 55:3S-10S.
7. Hughes R. Atracurium - The first year. In : Norman J ed. Neuromuscular blockade. Clinic in Anesthesiology 1985; 3:331.
8. Hughes R. Atracurium : An overview. Br J Anaesth 1986; 58 : 2S-5S.
9. Stiller RL, Cook DR, Chakravorti S. In vitro degradation of atracurium in human plasma. Br J Anaesth 1985; 57:1085-8.
10. Caldwell ADS (ed). Atracurium : A review of worldwide clinical experience. Clinician 1986; 4(2):1-39.
11. Ward S, Boheimer N, Weatherley BC, Williams SG. The effect of renal impairment on the disposition of atracurium and its breakdown products. Anesthesiology 1985; 62:A 337.
12. Yate PM, Arnold RW, Flynn PJ, Weatherley BC, Simmonds RJ, Dopson T. Atracurium infusions in the intensive care unit including measurement of plasma landanosine. Anesthesiology 1985; 62:A 313.
13. Chapple DJ, Miller AA, Wheatley PL. Neurological and cardiovascular effects of laudanosine in conscious and anesthetized dogs. Anesthesiology 1985; 62:A 311.
14. ปราโมทย์ ธีรพงษ์, วนิดา วณะวิศิษฐ์, ราตรี สุดทรง. Effect of changes

- in acid - base balance on neuromuscular blockade induced by vecuronium.การประชุมใหญ่ทางวิชาการงานฉลอง 100 ปีศิริราช 2531;526-30.
15. Ward S, Neill EAM. Pharmacokinetics of atracurium in acute hepatic failure (With acute renal failure). Br J Anaesth 1983; 55:1169.
 16. Cook DR, Brandom BW, Stiller RL, Woelfel S, Lai L, Slater J. Pharmacokinetics of atracurium in normal and liver failure patients. Anesthesiology 1984; 61:A 433.
 17. Miller RD. Pharmacokinetics of atracurium and other non-depolarizing neuromuscular blocking agents in normal patients and those with renal or hepatic dysfunction. Br J Anaesth 1986; 58:11S-13S.
 18. Teerapong P, Marshall IG, Harvey AL, et al. The effects of dihydrochandonium and other chandonium analogues neuromuucular neuromuscular and autonomic transmission. J Pharm Pharmac 1979; 31:521-8.
 19. Teerapong P, Wajanawisit W, Sudsuang R, Sanguanrungsirikul S. Effects of changes in acid - base balance on the action of vecuronium in cats. Chula Med J 1988; 32:811-9.
 20. Curran MJ, Donati F, Bevan DR. Onset and recovery of atracurium and suxamethonium - induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. Br J Anaesth 1987; 59:989-94.
 21. Hennis PJ, Stanski DR. Pharmacokinetic and pharmacodynamic factors that govern the clinical use of muscle relaxants. Sem Anesth 1985; 4:21
 22. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Moss J, Gionfriddo M. Histamine -releasing potencies of atracurium besylate (BW 33A), metocurine, and d-tubocurarine. Anesthesiology 1982; 57:A 261.
 23. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Moss J, Gionfriddo M. Histamine

- releasing potencies of atracurium, dimethyltubocurarine, and tubocurarine. Br J Anaesth 1983; 55:105S.
24. Waldburger JJ, Nielsen CH, Mulroy MF. Evaluation of atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. Anesthesiology 1984; 61:A 290.
25. Hilgenberg JC, Stoelting RK. Haemodynamic effects of atracurium in the presence of potent inhalation agents. Br J Anaesth 1986; 58:70S-74S.
26. Scott RPF, Savarese JJ, Ali HH, et al . Atracurium : Clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the hemodynamic response. Anesthesiology 1984; 61:A 287.
27. Scott RPF, Savarese JJ, Basta SJ, et al. Clinical Pharmacology of atracurium given in high dose. Br J Anaesth 1986; 58:834-8.
28. Hutton P, Morgan G, El-Hassan K, Black AMS. Speeding the onset of neuromuscular block by alcuronium 1983; 55:918 P.
29. Bevan JC, Doherty WG, Breen PJ, Donati F, Bevan DR. Accelerated onset of pancuronium neuromuscular block and divided doses in infants and children. Anesthesiology 1984; 61: A 312.
30. Nagashima H, Nguyen HD, Lee S, Kaplan R, Foldes FF. Facilitation of endotracheal intubation with atracurium. Anesthesiology 1984; A 289.
31. Mehta MP, Choi W, Gergis SD, Sokoll MD, Adolphson A. Facilitation of rapid check endotracheal intubations with divided dose of non-depolarizing neuromuscular blocking drugs. Anesthesiology 1985; 62:392.
32. Schwartz S, Ilias W, Lackner F, Mayrhofer O, Foldes FF. Rapid tracheal intubation vecuronium : The priming principle. Anesthesiology 1985; 62:392.

33. Hughes R, Chapple DJ. The pharmacology of atracurium ; a new competitive neuromuscular blocking agent. Br J Anaesth 1981; 52:31.
 34. Merrett RA, Thompson CW, Webb FW. In vitro degradation of atracurium in human plasma. Br J Anaesth 1983; 55:61.
 35. Stiller RL, Brandom BW, Cook DR. Determinations of atracurium in plasma by high - performance liquid chromatography. Anesth Analg 1984; 63:572.
-

การศึกษาฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือด และความเป็นพิษเรื้อรังของไมยราบ

ขวัญฤดี เดชาติวงศ์ ณ อยุธยา, พิมลวรรณ ทัญญุทธพิจารณา,

ธริส หิณฐิระนันท์, สำเริง รัตนระพี*, พรรณี พิเดช**

ภาควิชาเภสัชวิทยา, *ภาควิชาพยาธิวิทยา, คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

**คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ABSTRACT

Extraction and fractionation of whole dried plants of *Minosa pudica* Linn were performed. The yields obtained were alcoholic extract, petroleum ether extract, flavonoids, tertiary and quaternary alkaloids respectively. The hypoglycemic effects of these extracts were studied in normal and streptozotocin induced diabetic rats. The blood sugar lowering activities of all those fractions, except the flavonoids and tertiary alkaloids could be demonstrated in diabetic rats in the second hour after single oral dose and reached to the maximum in six hours.

By thin layer chromatography with various solvent systems, the constituents in the plant could be detected. They were phenols, terpenes, sugars and steroids. The active principle in those three active fractions seem to be different.

According to some toxicity reports of the extract, three concentrations of the decoction were given orally once daily to for a period of 6 months. No abnormal symptoms were observed. The peripheral blood picture, liver function and histological findings of the lung, kidney and liver were also within normal limits.

However, further studies should be made to clarify the therapeutic value of this plant.

กาน้ำ

ไมยราบ (*Mimosa pudica* L.) เป็นพืชคลุมดินที่พบทั่วไปตามทุ่งหญ้า ทุ่งเขา และ ริมถนน คุณสมบัติทางเภสัชวิทยาตามที่มีรายงานไว้ คือ ใช้เป็นยาระงับประสาท, ลดการบวม, รักษาแผล, ขับปัสสาวะ, รักษาโรคบิด¹ฤทธิ์ที่น่าสนใจคือฤทธิ์ที่ใช้รักษาโรคเบาหวาน จากคำบอกเล่าของชาวบ้านว่า สามารถรักษาให้หายขาดได้ วิท อรรถเวชกุล และคณะ² ได้ทำการศึกษาฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดกระต่ายที่ทำให้เป็นเบาหวานด้วย alloxan พบว่า สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ ผู้รายงานได้ทำการศึกษาซ้ำ โดยใช้ทั้งน้ำต้มไมยราบและส่วนสกัดด้วย เอทานอล พบว่าได้ผลดีเช่นเดียวกัน³

เนื่องจากปัจจุบันผู้ป่วยโรคเบาหวานมีเป็นจำนวนมาก และจำเป็นต้องได้รับยาเป็นประจำ เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้อยู่ในระดับปกติเพื่อลดภาวะแทรกซ้อน และเพื่อให้การดำเนินชีวิตเป็นไปได้ตามปกติ การที่ต้องได้รับยาเป็นประจำนับว่าเป็นภาระทางเศรษฐกิจและอื่นๆ สำหรับผู้ป่วยที่อยู่ห่างไกลสถานพยาบาลมาก ผู้รายงานมีความเห็นว่า ถ้าสามารถพิสูจน์ได้แน่ชัดว่า ไมยราบมีคุณสมบัติลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ จะเกิดประโยชน์อย่างมาก เพราะไมยราบเป็นพืชที่ปลูกง่าย ขึ้นได้ทั่วไปทุกสภาพดินฟ้าอากาศ

วัตถุประสงค์ในการวิจัยครั้งนี้ เพื่อที่จะสกัดแยกส่วนต่างๆของไมยราบเป็นขั้นตอนพร้อมทั้งตรวจสอบหาสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ การศึกษารังนี้ทำทั้งในหนูปกติและหนูที่ทำให้เป็นเบาหวาน พร้อมกันนี้จะได้ศึกษาการเป็นพิษของสารสกัดจากไมยราบ ทั้งพิษที่เกิดขึ้นปัจจุบันและพิษที่เกิดในระยะยาว (acute and chronic toxicity) เพื่อเป็นแนวทางในการคัดเลือกลำไยมาใช้อย่างปลอดภัยต่อไป

วัตถุประสงค์และวิธีการ

สัตว์ทดลอง : หนูพันธุ์ Wistar จากศูนย์สัตว์ทดลองสาละยาอายุ 2-3 เดือน น้ำหนักระหว่าง 150-250 กรัม. เลี้ยงด้วยอาหารสำเร็จรูปของบริษัทโภชนภัณฑ์อาหารสัตว์ น้ำไม่จำกัดจำนวน

ทำหนูให้เป็นเบาหวานโดยการฉีด Streptozotocin (Sigma Chemical) ขนาด 65 มก./กก. เข้าหลอดเลือดที่หาง ตามวิธีของ Schmidt และคณะ⁴ สัตว์ทดลอง ทุกตัวได้พัก 7 วัน ก่อนทำการทดลองครั้งต่อไป การทดลองทำในห้องที่ควบคุมอุณหภูมิ ประมาณ 27 C

การศึกษาฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือด

แบ่งสัตว์ทดลองเป็น 3 กลุ่ม กลุ่มคอนโทรล กรอกน้ำและกรอกยามาตรฐาน Tolbutamide 250 มก./กก. กลุ่มทดลอง กรอกยาสกัดไมยราบต่างๆ โดยจัดการทดลองแบบสลับ (cross over design) สัตว์ทดลองทุกตัวอดอาหาร 17 ชั่วโมง ก่อนทำการทดลอง วัดระดับน้ำตาลในเลือดก่อนและหลังกรอกยา 2,4,6 ชั่วโมง โดยวิธี O-toluidine⁵ เปรียบเทียบความเข้มของสีด้วย Spectrophotometer ของ Coleman model 6/20 ประเมินผลโดยเปรียบเทียบระดับน้ำตาลที่ลดลง คิดเป็นร้อยละ โดยอาศัย Student-t test

การศึกษาพิษของยา

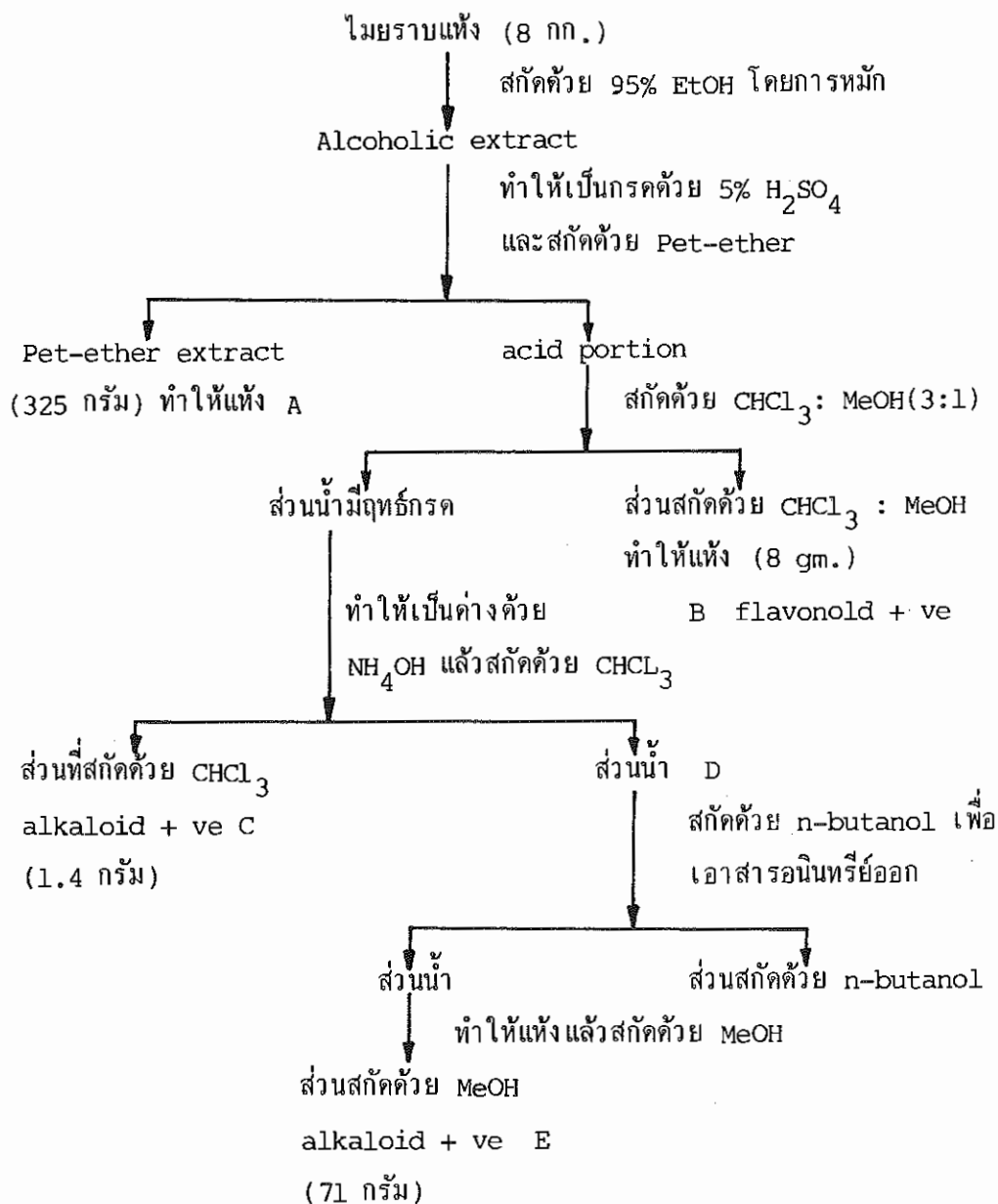
1. หา LD₅₀ ของส่วนสกัดด้วยเอทานอลในหนูถีบจักร ตามวิธีของ Litchfield⁶ และสังเกตอาการทั่วไปภายใน 48 ชั่วโมง

2. ทำ chronic toxicity test โดยแบ่งหนูออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มคอนโทรล 12 ตัว กรอกน้ำ กลุ่มทดลองกรอกยาสกัด 3 กลุ่มๆ ละ 10 ตัว กรอกน้ำดื่มไมยราบขนาด 2, 40 และ 80 กรัมของพืชแห้ง/กก./วัน ทุกวันเว้นวันอาทิตย์ติดต่อกันนาน 6 เดือน แล้วบันทึกการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ดังนี้

- 2.1 ลักษณะทั่วไปที่สังเกตได้
- 2.2 น้ำหนักตัวทุก 2 สัปดาห์
- 2.3 ระดับน้ำตาลในเลือดทุก 2 เดือน
- 2.4 ลักษณะเม็ดเลือด
- 2.5 น้ำที่ดื่ม

เมื่อครบ 6 เดือน ส่าหนู และตรวจปอด, ตับ และไต เพื่อการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิวิทยา

สกัดแยกสารเป็นขั้นตอน : ตามโคอะแกรม



สารสกัด A, B, C และ E นำมาทดสอบฤทธิ์ลดน้ำตาลโดยใช้ขนาด 100, 200 และ 400 มก./กก.

การเตรียมสารสกัด

น้ำคั้นไมยราบ : ใช้ไมยราบแห้งคั้นเคี้ยวคนาน 1 ชั่วโมง กรองและ
เคี่ยวให้เหลือความเข้มข้นเทียบเท่ากับไมยราบแห้ง 2 กรัม ต่อน้ำ 1 มล. ขนาดใช้ 20,
40 และ 80 กรัมของไมยราบแห้ง /กก.

สกัดด้วยแอลกอฮอล์ : ใช้ไมยราบแห้งสกัดด้วย 50% เอทานอล โดยวิธี
หมัก กรองระเหยให้แห้งภายใต้ความดัน (Rotary evaporator ของ Buchi) จนมี
ความเข้มข้นเทียบเท่ากับไมยราบแห้ง 2 กรัมต่อมล. ขนาดใช้ 20, 40 กรัม ของไมยราบ
แห้ง /กก.

ผลและวิจารณ์

การสกัดแยกส่วนต่างๆ จากต้นไมยราบ ได้ส่วนต่างๆ คือ ส่วนสกัดด้วย 50%
เอทานอล, ส่วนสกัดด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์ (A) ส่วนที่ตรวจพบฟลาโวนอยด์ (B) ส่วนที่
ตรวจพบแอลคาลอยด์ทั่วไป (C) และส่วนที่ตรวจพบแอลคาลอยด์ชนิด quaternary (E)
หลังจากทดสอบฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดแล้ว ปรากฏว่า ส่วนสกัดทั้งหมดไม่สามารถลดระดับ
น้ำตาลในเลือดหนูปกติ

สำหรับหนูที่ทำให้เป็นเบาหวานด้วย Streptozotocin นั้น มีระดับน้ำตาลใน
เลือดอยู่ระหว่าง 200 - 380 มก% หนูทุกตัวมีสุขภาพดี เมื่อระดับน้ำตาลในเลือดคงที่เป็น
เวลา 1 สัปดาห์แล้ว จึงนำมาทดลอง ผลปรากฏว่าเฉพาะส่วนสกัดด้วย 50% เอทานอล,
ส่วนสกัด A และส่วนสกัด E เท่านั้นที่แสดงฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดได้ เมื่อเปรียบเทียบผล
ที่ได้ในกลุ่มคอนโทรล (ตารางที่ 1) ส่วนสกัด D ทำให้สัตว์ทดลองตายภายในเวลา 30
นาทีหลังกรอกยา เข้าใจว่าเนื่องจากสารอนินทรีย์ที่มีอยู่เป็นจำนวนมาก จึงไม่นำส่วนนี้มา
ศึกษาต่อไป

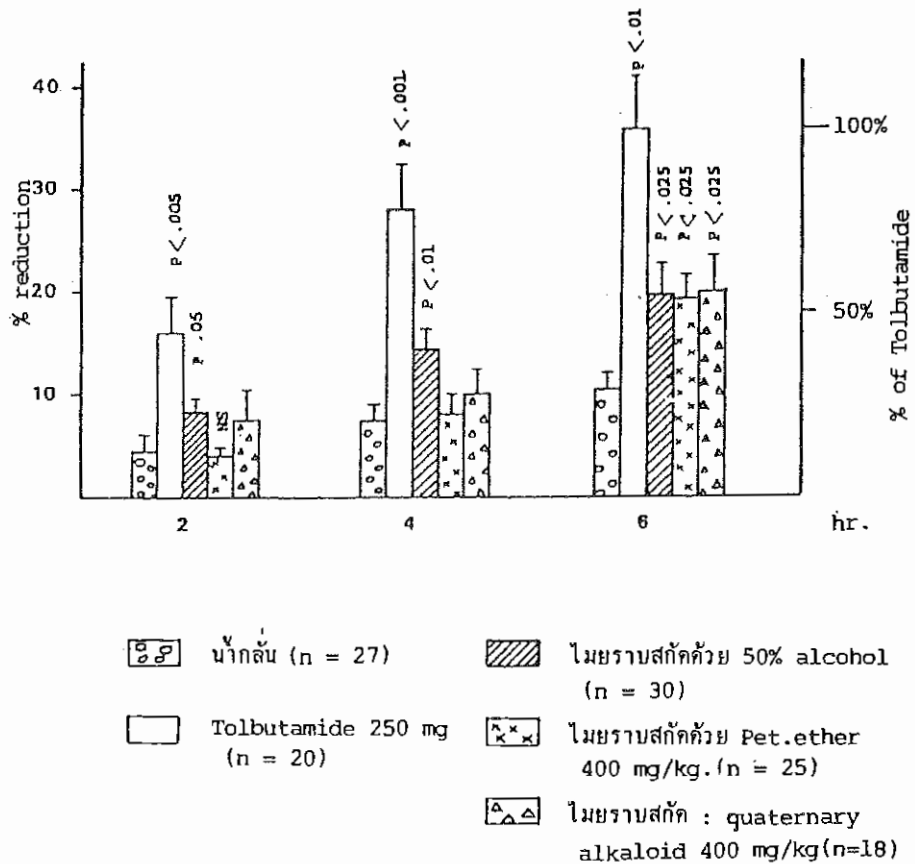
ตารางที่ 1 ผลของส่วนสกัดต่างๆ ต่อระดับน้ำตาลในเลือดหนูที่ทำให้เป็นเบาหวานด้วย Streptozotocin

ยา	จำนวนสัตว์ทดลอง	ระดับน้ำตาลในเลือด (มก.%) $\pm$ S.E				
		ก่อนให้ยา	หลังให้ยา			ระดับน้ำตาลลดลงสูงสุดคิดเป็นร้อยละ
			2 ชม.	4 ชม.	6 ชม.	
ส่วนสกัดด้วย 50%เอธานอล 40 กรัมพืช/กก.	30	273 $\pm$ 10.8	254 $\pm$ 9.8 [*]	234 $\pm$ 8.7 ^{**}	223 $\pm$ 12.1 ^{***}	19.5 $\pm$ 3.1
ส่วนสกัด A 400 มก./กก.	25	268 $\pm$ 8.1	269 $\pm$ 10.5	255 $\pm$ 11.6	222 $\pm$ 12.3 ^{***}	19.4 $\pm$ 2.8
ส่วนสกัด B 400 มก./กก.	18	285 $\pm$ 13	277 $\pm$ 17.2	266 $\pm$ 15.9	284 $\pm$ 18.1	4.4 $\pm$ 1.7
ส่วนสกัด C 400 มก./กก.	8	243 $\pm$ 12.8	246 $\pm$ 12.8	247 $\pm$ 19.9	214 $\pm$ 18.0	14.7 $\pm$ 5.6
ส่วนสกัด E 400 มก./กก.	18	254 $\pm$ 11.3	238 $\pm$ 12.3	233 $\pm$ 11.0	205 $\pm$ 15.2 ^{***}	20.1 $\pm$ 4.0
น้ำกลั่น	27	270 $\pm$ 7.0	260 $\pm$ 7.6	256 $\pm$ 7.8	246 $\pm$ 7.5	10.6 $\pm$ 1.8
Tolbutamide 250 มก./กก.	20	253 $\pm$ 17.0	214 $\pm$ 16.8	185 $\pm$ 19.3	166 $\pm$ 20.1	35.7 $\pm$ 5.1

* P<0.05 ** P<0.01 *** P<0.025 เมื่อเทียบกับกลุ่มคอนโทรล (น้ำกลั่น)

ส่วนสกัดด้วย 50% เอธานอล ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ในชั่วโมงที่ 2 และลดลงสูงสุดในชั่วโมงที่ 6 โดยลดลงคิดเป็นร้อยละ 19.5 ส่วนสารสกัด A และสารสกัด E ลดได้ชัดเจนในชั่วโมงที่ 6 โดยลดลงคิดเป็นร้อยละ 19.4 และ 20.1 ตามลำดับ ในขณะที่น้ำกลั่นสามารถลดลงได้ร้อยละ 10.6 ความแตกต่างเหล่านี้มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่า P<0.025 เมื่อเทียบกับ Tolbutamide ส่วนสกัดทั้ง 3 มีฤทธิ์เป็นร้อยละ 54.6, 54.3 และ 56.3 ของ Tolbutamide ตามลำดับ (รูปที่ 1)

รูปที่ 1 ระดับน้ำตาลในเลือดที่ลดลง คิดเป็นร้อยละของสารสกัดต่างๆ เปรียบเทียบกับน้ำกลั่น และ Tolbutamide



ฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดของสารสกัดไมยราบในหนู น้อยกว่าที่เคยรายงานไว้ในกระดาษ อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของชนิดสัตว์ทดลอง หรืออาจเนื่องมาจากความแตกต่างในคุณสมบัติของพืชที่เก็บในต่างฤดูกาล ซึ่งจะได้ทำการศึกษาต่อไป

ได้ทำ Thin - layer chromatography ของส่วนสกัดต่างๆ โดยการคัดแปลงตัวทำละลายหลายระบบ⁸ และใช้สารพ่นให้เกิดสีเฉพาะ พบว่าส่วนประกอบในสารสกัดไมยราบที่สามารถพบได้คือ สารในกลุ่ม phenols, terpenes, steroids, alkaloids, flavonoids และ sugars.

จากการเปรียบเทียบค่า R_F พบว่า สารที่ตรวจพบในส่วนสกัด A แตกต่างจากที่ตรวจพบในส่วนสกัดด้วยเอทานอล และ quaternary alkaloids ซึ่งพอจะสรุปได้ว่า

มีสารสำคัญที่ออกฤทธิ์อย่างน้อย 2 ชนิด คือ ชนิดที่ละลายได้ในปิโตรเลียมอีเทอร์ และชนิดที่ละลายได้ในน้ำซึ่งน่าจะเป็น quaternary alkaloids การศึกษาขั้นต่อไปควรสกัดแยกสารให้บริสุทธิ์ขึ้น โดยอาจใช้วิธี column chromatography เพื่อให้ทราบแน่ชัดว่าสารออกฤทธิ์สำคัญคืออะไร

พิษของสารสกัดจากต้นไมยราบ มีผู้รายงานไว้บ้างว่า ถ้าให้กินน้ำต้มจากราก ขนาดสูงทำให้ผมหงอก, สัตว์ไม่เจริญเติบโต, การเคลื่อนไหวลดลง และตายได้⁹ เนื่องจากชาวบ้านใช้น้ำต้มไมยราบเป็นยารักษาโรคเบาหวาน การศึกษาพิษครั้งนี้จึงใช้น้ำต้มไมยราบขนาดเท่ากับไมยราบแห้ง 20, 40 และ 80 กรัม/กก. กรอกในหนูขาวทุกวันนานติดต่อกัน 6 เดือน เพื่อศึกษาพิษในระยะนาน (chronic toxicity) ผลปรากฏว่าหนูทั้ง 4 กลุ่มไม่แสดงอาการผิดปกติ นอกจากบางตัวตายเนื่องจากการกรอกยาเข้าปอด ผลทางห้องปฏิบัติการทั้งกลุ่มคอนโทรลและกลุ่มทดลอง ไม่มีความแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 2, 3, 4 และ 5

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบน้ำหนักหนูแต่ละกลุ่มก่อนและหลังกินน้ำต้มไมยราบ

กลุ่มสัตว์ทดลอง	น้ำหนักตัวเป็นกรัม $\pm$ S.D.	
	ก่อนกินยา	หลังกินยา 6 เดือน
คอนโทรล	191 $\pm$ 19.4	295 $\pm$ 85.1
น้ำต้มไมยราบ 20 ก./กก.	181 $\pm$ 19.0	273 $\pm$ 84.4
น้ำต้มไมยราบ 40 ก./กก.	148 $\pm$ 19.5	299 $\pm$ 67.7
น้ำต้มไมยราบ 80 ก./กก.	189 $\pm$ 21.7	315 $\pm$ 55.7

ตารางที่ 3 ลักษณะทั่วไปของเลือดที่เจาะจากปลายหาง เมื่อบริหารยาครบ 6 เดือน

สัตว์ทดลองกลุ่ม	N	hematocrit	WBC/ Cu.mm	RBC/ Cu.mm	Segmental Neutrophil%
คอนโทรล	11	48.6 $\pm$ 5.6	10,448 $\pm$ 3021	8.46 $\pm$ 1.5	20.1 $\pm$ 5.3
น้ำต้มไมยราบ 20 ก./กก.	9	46.7 $\pm$ 2.3	10,188 $\pm$ 3629	8.08 $\pm$ 0.9	21.0 $\pm$ 3.3
น้ำต้มไมยราบ 40 ก./กก.	8	48.0 $\pm$ 2.9	10,631 $\pm$ 2412	8.08 $\pm$ 0.6	20.0 $\pm$ 4.7
น้ำต้มไมยราบ 20 ก./กก.	5	48.8 $\pm$ 0.4	10,820 $\pm$ 4913	8.53 $\pm$ 0.8	26.2 $\pm$ 3.4

ตารางที่ 4 ผลการตรวจหน้าที่ของตับ โดยเจาะเลือดจากหัวใจหนูที่ทำให้สลบด้วย ether เมื่อบริหารยาครบ 6 เดือน

สัตว์ทดลองกลุ่ม	N	SGOP	SGPT	Alk.phosphatase	Bilirubin
คอนโทรล	9	162.7±29	35.1±6.4	60.2±26.9	0.46±0.18
น้ำต้มไมยราบ 20 ก./กก.	8	110.6±21.4	24.6±4.9	49.8±27.2	0.28±0.09
น้ำต้มไมยราบ 40 ก./กก.	8	163.0±36.6	36.2±4.7	52.8±39.1	0.36±0.19
น้ำต้มไมยราบ 80 ก./กก.	3	139.0±75	33.3±5.8	25.0±12.1	0.30±0.2

ผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของ ตับ, ปอดและไต โดยการย้อมสีด้วย hematoxylin และ eosin ในกรณีนี้สงสัยว่าจะมีเลือดออกเก่าๆ ทำการย้อมพิเศษด้วย Prussian blue และ Masson trichrome stain ปรากฏว่า ไม่พบการเปลี่ยนแปลงใดๆ ในไตเลย ในตับบางตัวพบการเปลี่ยนแปลงแบบ cloudy swelling หรือ hydropic degeneration ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงที่กลับสู่ปกติได้

สำหรับพยาธิสภาพที่ปอดเกิดขึ้นหลายแบบ โดยมีการกระจายแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกัน ดังแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 พยาธิสภาพของปอดที่ตรวจพบในหนูแต่ละกลุ่ม เมื่อบริหารยาครบ 6 เดือน

พยาธิสภาพที่ตรวจพบ	กลุ่มคอนโทรล (N=12)	กลุ่ม LD (N=10)	กลุ่ม MD (N=9)	กลุ่ม HD (N=7)
1. Mild focal hemorrhage	6	3	1	5
2. Moderate focal hemorrhage	3	0	0	2
3. Massive focal hemorrhage	0	0	1	0
4. Massive difuse hemorrhage	0	0	1	0
5. Old focal hemorrhage	1	2	0	2
6. Focal fibrosis	3	0	4	1
7. Ac. and Chr. bronchiolitis	2	0	0	0
8. Atelectasis	1	0	0	0

LD = น้ำต้มไมยราบ 20 ก./กก. MD = น้ำต้มไมยราบ 40 ก./กก. HD = น้ำต้มไมยราบ 80 ก./กก.

ได้ทำการศึกษา ค่า LD_{50} ของส่วนสกัดด้วย 95% เอทานอลในหนูถีบจักร ได้ค่า $LD_{50} = 84$ กรัม คิดเทียบจากไมยราบแห้ง = 1200 กรัม ซึ่งเท่ากับ 30 เท่าของขนาดที่ได้ผลในการลดระดับน้ำตาลในเลือด เมื่อพิจารณาผลของการศึกษาโดยตลอดแล้วสรุปได้ว่า สารสกัดจากไมยราบมีขีดความปลอดภัยในการใช้ค่อนข้างสูง การเป็นพิษต่างๆ ที่มีผู้รายงานไว้ เข้าใจว่าเนื่องมาจาก mimosine ซึ่งเป็น amino acid ที่พบว่ามีอยู่มากทั้งในไมยราบยักษ์ และไมยราบบ้าน จากการศึกษาของ สุมณฑิพย์ บุณนาค พบว่า mimosine นี้ถูกสลายได้โดยกรดเจือจาง และถ้าอบที่อุณหภูมิสูงกว่า $70^{\circ}C$ นานครึ่งชั่วโมง mimosine จะถูกสลายไปมากกว่าครึ่ง¹⁰ สำหรับการเตรียมน้ำต้มไมยราบที่ทำการศึกษานี้ ต้มเดือดนาน 2 ชั่วโมง mimosine คงถูกสลายไปเป็นส่วนใหญ่ จึงไม่แสดงอาการพิษใดๆ อย่างไรก็ตาม ควรทำการศึกษาการเกิดพิษอีกครั้งในสัตว์ทดลองที่ไม่ใช่พวกฟันแทะ เช่น ศึกษาในแมว, สุนัข หรือลิง เป็นต้น และควรศึกษาถึงการเกิดมะเร็ง และผลต่อตัวอ่อนในครรภ์ด้วย เนื่องจากเป็นยาที่ต้องใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน

สำหรับฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดที่ทำการศึกษาค้างนี้ เป็นการศึกษาฤทธิ์ยาเมื่อบริหารยาครั้งเดียว การศึกษาต่อไปควรใช้การบริหารยาดังกล่าวไประยะหนึ่ง เพื่อดูว่าจะได้ผลดีขึ้นมากน้อยเพียงใด หากได้ผลเป็นที่น่าพอใจ น่าจะทำการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของยาต่อไปด้วย.

สรุป

ได้ทำการศึกษาฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดของสารสกัดต่างๆ จากต้นไมยราบ (*Mimosa pudica* L.) ในหนูปกติและหนูที่ทำให้เป็นเบาหวาน ผลปรากฏว่าเฉพาะส่วนสกัดด้วยเอทานอล, ส่วนสกัดด้วยปิโตรเลียมอีเธอร์ และส่วนที่ตรวจพบ quaternary alkaloids มีฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดหนูที่ทำให้เป็นเบาหวาน โดยสามารถลดได้ประมาณร้อยละ 20 และลดได้เป็นครั้งหนึ่งของ Tolbutamide

ได้ตรวจสอบหาส่วนประกอบต่างๆ ในสารสกัดไมยราบ และทำการศึกษาริษย์ที่เกิดขึ้นและชนิดที่เกิดขึ้นในระยะยาวด้วย ส่วนประกอบที่ตรวจพบมี phenols, steroids, terpenes, alkaloids, flavonoids และ น้ำตาล ส่วนผลการศึกษาพิษนั้น พบว่าค่า LD_{50} สูงเป็น 30 เท่าของขนาดที่ใช้ได้ผล และเมื่อกรอกน้ำต้มไมยราบให้หนูนาน 6 เดือน ไม่พบความผิดปกติใดๆ ที่แตกต่างไปจากกลุ่มคอนโทรล

เอกสารอ้างอิง

1. Perry LM. Medicinal plants of East and Southeast Asia. The MIT Press, Cambridge England, 1980.
 2. วิจิต วรรณเวชกุล และ ชูลีธีร์ พานิชวิฑิตกุล. การตรวจสอบฤทธิ์รักษาโรคเบาหวานของต้นไมยราบ รายงานการศึกษาเพื่อปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล พ.ศ.2522.
 3. ขวัญฤดี เฉลาติวงศ์ ณ ออยุธยา. รายงานการวิจัยเรื่อง ทดสอบฤทธิ์ลดน้ำตาลในสมุนไพรมางออย่าง โดยได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยของมหาวิทยาลัยมหิดล ปี 2524.
 4. Schmidt RE, Christopher WM and Henry KY. Retrograde axonal transport of intravenously administered ^{125}I -nerve growth factor in rats with Streptozotocin-induced diabetes. Diabestes 1983; 32:654.
 5. คู่มือปฏิบัติการชีวเคมี ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล พ.ศ.2523 หน้า 94-95.
 6. Litchfield JT, Wilcoxon JR and Wilcoxon F. A Simplified Method of Evaluating Dose-Effect Experiments. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1949; 96:101-103.
 7. Farnsworth NR. Biological and Phytochemical Screening of Plants. Journal of Pharmaceutical Sciences 1966; 55:225-276.
 8. Stahl E. Thin-Layer Chromatography. 2nd edition, Springer-Verlag Berlin 1969.
 9. สมุนไพรร ของโครงการศึกษาวิจัยสมุนไพรร ฉบับ มกราคม - กันยายน 2523 หน้า 190-194.
 10. สุนนทพิทย์ บุณนาค. การศึกษาปริมาณนิโมซินและโปรตีนในไมยราบยักษ์ รายงานการศึกษาเพื่อปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ.2526.
-

ด้วยความปรารถนาดีจาก

จำกัด

สยามเมดิโก ซัพพลาย
บริษัท

138 ถนนนเรศ สีพระยา บางรัก กรุงเทพฯ 10500

โทร. 2330151, 2339460, 2343188

AUTHORIZED DISTRIBUTOR

Advanced Instruments	U.S.A	Osmometer, Cryoscope etc.
Bio-Rad	U.S.A	Products for Molecular Biology, Slab and Tube Electrophoresis, Horizontal Electrophoresis, Column Chromatography, Supplies for Immunological Techniques, etc.
Cambridge Instruments	U.K	S.E.M., Image Analyzer, E-beam Microtithography, Inspection Equipment, Semiconductor Production Equipment, etc.
Dynatech	U.S.A	Microtiter System, Immulon Plate, ELISA Reader, Multi-channel Pipette, Automatic Washer, Cell Harvester, M.I.C, Microplate Blood Grouping System, etc.

Hawksley	U.K	Haematocrit Centrifuge, Table Centrifuge, Counting Chamber, etc.
Hotpack	U.S.A	Furnace, Growth Chamber, Humidity Chamber, Low-temp Incubator, Glass-Ware Washer, Deep Freezer, etc.
Kone	Finland	NA/K/CL/CA/TCO ₂ /PH Analyzer, Automatic Chemistry Analyzer, etc.
Napco	U.S.A	CO ₂ Incubator, Autoclave, Water Bath, Incubator Oven, Anaerobic Incubator, Vacuum Oven, etc.
Nycomed	Norway	Serum Control, Coagulogram
Nesco	Japan	Parafilm
Reichert-Jung	U.S.A, Austria, W.Germany	Counting Chamber, Microscope, Microtome, Ultramicrotome, Diamond Knife, Glass Knife Maker, Tissue Processor, Knife Sharpener, Embedding Center, Cryostat, Bilirubinometer, Abbe Refractometer, Colony Counter, etc.
Syva	U.S.A	Drug Abuse Urine Test Kit, Therapeutic Drug Monitoring Test Kit
LKB	Sweden	Ultramicrotome, Glass Knife Maker, Equipments for EM Laboratory, etc.
Bausch & Lomb	U.S.A	Microscopes, Stereo-Zoom Microscope, Zoom Transfer Microscope, Photogrammetry Instruments, etc.

อินันทนาการ
จาก



บริษัท ไชทรอนิกส์ จำกัด
SCITRONIC CO., LTD.

410/65-66 Ratchadapisek Rd.,
Huay Kwang, Bangkok 10310
Tel: 2798314, 2794725
Tlx: 87150 VITTA TH

ผู้แทนจำหน่ายและรับซ่อม อุปกรณ์ และ เครื่องมือวิเคราะห์
ในห้องปฏิบัติการ

- * HPLC, GPC, SFC
- * HPLC columns, Accessories
- * UV, TLC, D₂-Lamp
- * IR, FT-IR, Accessories
- * Micro-Macro Centrifuge
- * Furnace 1200-1700 °C
- * Microsyringe
- * Shaker, Stirrer
- * CO₂ Incubator
- * Autoclave
- * PIERCE CHEMICAL

บริการหลังการขาย โดยช่างผู้ชำนาญ
ราคาถูกกว่า คุณภาพดีกว่า
ฝึกอบรมให้ ทั้งภาคทฤษฎี และ ปฏิบัติ
ใช้ในหน่วยงานของรัฐ และ เอกชนหลายแห่ง

SHORT COMMUNICATION

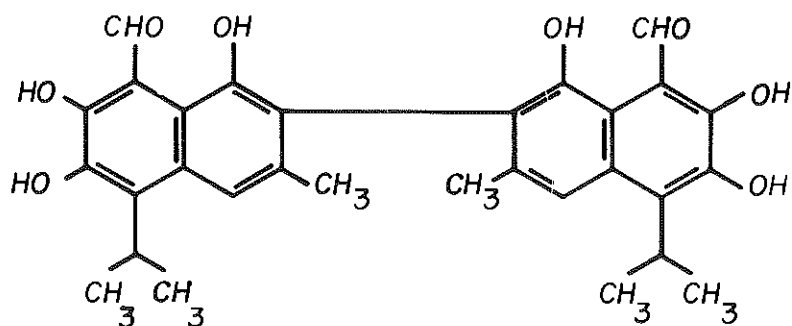
EFFECTS OF GOSSYPOL ON FOOD INTAKE AND BODY WEIGHT

Muckda Chitcharoenthum

Department of Pharmacology, Khon Kaen University

Gossypol is a compound extracted from cotton seeds. Its structure is composed of many aldehyde and hydroxyl groups which can bind with amino, carbonyl and hydroxyl constituents in cell membrane, amino acids, proteins and enzymes. The compound exerts a variety of biological effects which may be of medical usefulness, for example, as contraceptive and topical spermicide, antiviral agent, anticancer agent and in the treatment of abdominal pain and bleeding in endometriosis.

Chemical structure of Gossypol



Presented at 18th Annual Meeting of the Society for Neurosciences,
Toronto, Ontario, Canada.

Many investigators have reported the depressant effects of gossypol on food intake (FI) and body weight (BW) during the study of its antifertility effect. Moreover, Sotelo in 1982 and Beaudoin in 1985 pointed out that the effect of this compound on BW was relatively irreversible compared to its antifertility effect. Therefore, it is of interest to study the mechanism of action of gossypol on FI and BW to see whether the effects are useful or adverse. We began the investigation of how gossypol decreases FI and BW in young rats. In the first experiment we studied dose-response of FI and BW to subcutaneously injected gossypol acetic acid (GAA) in Sprague-Dawley rats.

Figure 1 Effects of subcutaneously injected gossypol acetic (GAA) on body of young male rats.

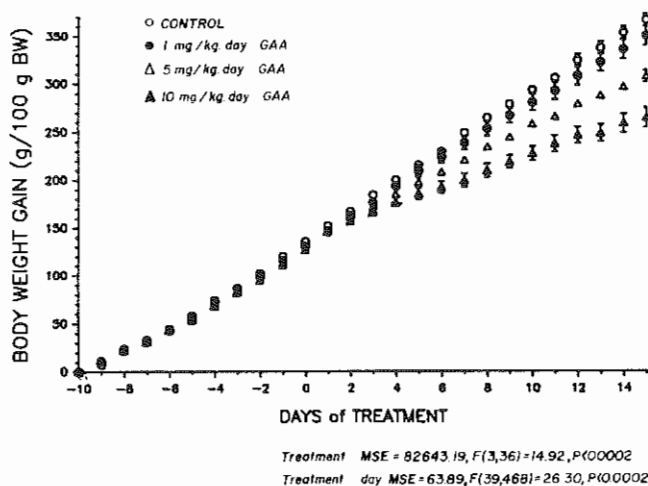


Figure 1 shows percentage of BW-gain from the age of 24 days in 4 groups of 10 rats. During 10 pre-treatment days, there is no significant difference in growth among these groups of rats. Gossypol treatment at 1, 5, or 10 mg daily per 100 g BW began at

day zero, when the rats were 34 days old, and was given for 14 days. During the treatment period, the control group maintained their growth linearly and similar to its pre-treatment rate. On the other hand, the group treated with 1 mg dose of gossypol exhibited a nonsignificant decrease in growth rate by 7% below that of the control; that of the group receiving the 5 mg dose decreased significantly by 20 % and the 10 mg dose produced a significant 40 % decrease in rate. The effect on growth seems to appear within 2 or 4 days of treatment.

Table 1 Effects of gossypol acetic acid (GAA, s.c.) on food intake of young male rats.

Days of treatment	Daily Food Intake (g/100 g BW $\pm$ S.E)		
	3	6	14
Treatments (6 observations/group)			
Control	14.0 $\pm$ 0.24	12.8 $\pm$ 0.24 ^c	11.0 $\pm$ 0.16 ^c
GAA			
1 mg/kg.day	13.8 $\pm$ 0.16	13.0 $\pm$ 0.24 ^c	10.7 $\pm$ 0.16 ^c
5 mg/kg.day	13.5 $\pm$ 0.20	11.8 $\pm$ 0.33 ^a	9.8 $\pm$ 0.12 ^a
10 mg/kg.day	12.9 $\pm$ 0.41	10.5 $\pm$ 0.24 ^b	8.8 $\pm$ 0.29 ^b

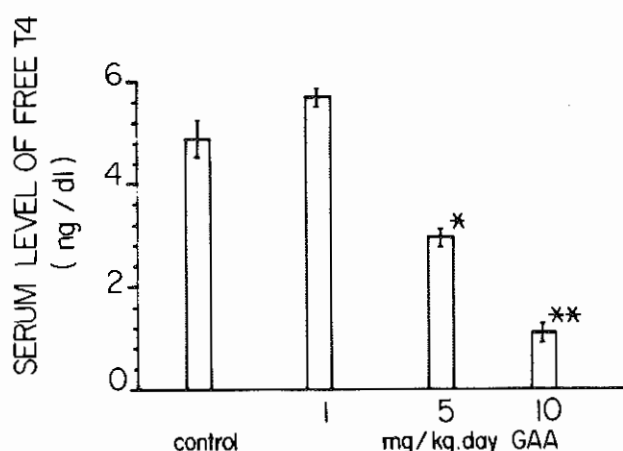
Means are compared using the Student-Newman-Keul test at $p < 0.05$

Means with the same letter are not significantly different

Daily food intake of these rats (Table 1) was also depressed by this compound in a dose related manner. The amount of food eaten daily per 100 g BW of these 4 groups of rats was similar before the treatment and up to day 6 of treatment when significant depressant effects of the 5 and 10 mg doses of gossypol appeared. This effect persisted to the end of 14 days of treatment. Rats treated with 5 mg gossypol ate less than the control by 10% and those treated with 10 mg gossypol ate 20% less than controls.

At the end of treatment, trunk blood was collected. Serum samples from 2 rats each were assayed for free T₄ and total T₃ by radioimmunoassay using commercial kits from Amersham and Serono Diagnostics. Figure 2 shows a dose-dependent effect of

Figure 2 Effects of gossypol acetic acid (GAA) on free thyroxine (fT₄) level. Dunnett's test * $p < 0.005$, ** $p < 0.01$



gossypol on serum free T₄. Gossypol at 1 mg dose has no significant effect on T₄ level while the 5 mg dose significantly decreased the hormone level by 30% and at 10 mg dose by 75%. Similarly, the serum level of T₃ (Fig 3), an active metabolite of T₄, is affected by gossypol.

The hormone levels are decreased 20%, and significantly decreased 35 % and 45 % by 1 mg, 5 and 10 mg dose of gossypol, respectively.

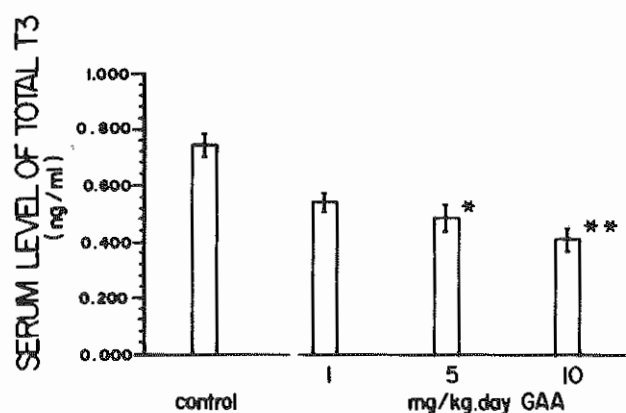
Table 2 shows the result from carcass analysis of 5 rats treated with 10 mg dose of gossypol compared controls. At the end of 14 days of treatment both control and gossypol treated rats have similar BW and wet carcass weight which is the BW of rats

Table 2 Effects of 14-days treatment with gossypol acetic acid (GAA) (10 mg/kg.day,s.c.) on body composition of young male rats.

	# rats	BW (g±se)	wet carcass weight (g±se)	Body Composition (mean±se)		
				water (g/rat)	fat (g/rat)	protein (g/rat)
Control	5	136.2±8.4	102.4±7.3	72.6±4.8	6.0±0.6	8.7±0.7
GAA	5	121.1±8.2	92.2±5.8	68.0±4.6	1.7±0.4	8.8±0.6
t (B)		0.75	1.09	0.69	6.53	0.10
p		>0.20	>0.20	>0.50	<0.001	>0.50

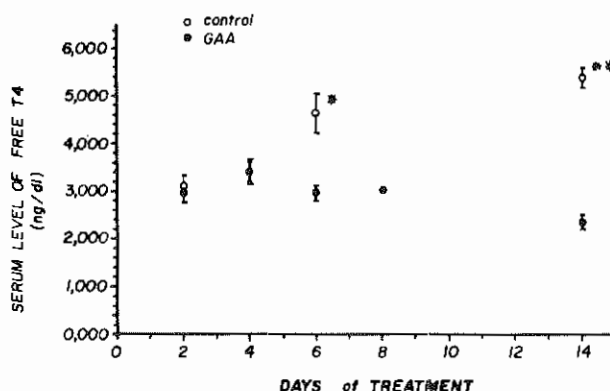
minus head,tail,blood and GI-contents. Fat is the only compartment in gossypol treated rats that is significantly decreased regardless of whether the body composition is expressed in absolute term as show here or relative to BW.

Figure 3 Effects of gossypol acetic acid (GAA) on serum triiodothyronine (T_3) level.
Dunnett's test * $p<0.05$, ** $p<0.01$



In the next experiment, we studied the time-course of effect of gossypol on serum free T₄ in groups of 5 rats treated for 2, 4, 6, 8 and 14 days.

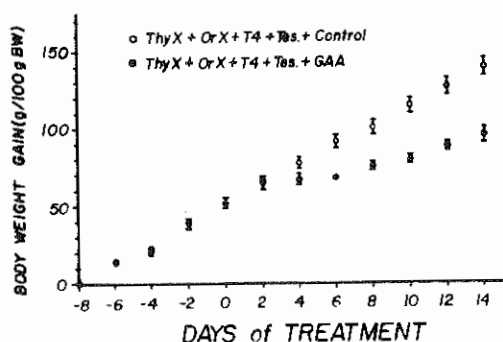
Figure 4 Time course of effects of gossypol acetic acid (GAA) on serum thyroxine (Free T₄) level. t-test * $p < 0.03$, ** $p < 0.001$



The results (Fig.4) show that whereas the serum level of T₄ increased in control rats from 34 to 48 days of age, gossypol treated rats have a constant level of free T₄ after day 2 or 4 of treatment. The time course of the effect on T₄ is similar to that on BW. This suggests that the effect of gossypol on BW may be mediated through its effect on T₄. We also found that the time course of gossypol's effects on serum testosterone is similar to that on T₄. Thus the effects on these two hormones may influence the effect on BW and FI.

The results of experiment designed to assess the participation of thyroid hormone and testosterone in the effects of gossypol on BW using hormone supplementation are shown in figure 5.

Figure 5 effects of gossypol acetic acid (GAA, 10 mg/kg.day, s.c.) on body weight of orchidectomized (OrX) and thyroidectomized (ThyX) rats supplemented with testosterone (Tes, 5 mg/rat) or thyroxine (T_4 , 800 ng/100 gBW).



Effects of gossypol on BW were compared with the control treatment in 2 groups of 9 orchidectomized and thyroidectomized young rats receiving testosterone implants and daily subcutaneous injection of T_4 for 14 days. The doses used had been found to be optimal for maintaining BW in orchidectomized and thyroidectomized rats. The depressant effect of gossypol on growth rate by 50% is still observable and appears by day 2 or 4 of treatment. Similarly, FI of these rats as shown in table 3 is still significantly depressed by gossypol from day 4 to the end of 12 days of treatment.

These results suggest that the effect of gossypol on FI and BW may be from action sites other than the thyroid and testes.

Table 4 shows results from carcass analysis of these hormone supplemented rats. After 14 days of treatment gossypol treated rats have significantly lower BW and wet carcass weight

Table 3 Effects of gossypol acetic acid (GAA, 10 mg/kg. day, s.c.) on food intake of orchidectomized (OrX) and thyroidectomized (ThyX) rats supplemented with testosterone (Tes.) and thyroxine (T_4).

Daily Food Intake (g/100 g BW $\pm$ S.E)				
Days of treatment		2	4	12
Treatments		#rats		
ThyX+OrX+T4+Tes.				
+ control	9	15.2 $\pm$ 0.2	15.4 $\pm$ 0.7	12.8 $\pm$ 0.5
+ GAA	8	14.4 $\pm$ 0.4	11.8 $\pm$ 0.7	10.8 $\pm$ 0.3
t(14)		1.79	3.60	3.43
p		>0.2	<0.005	<0.005

than the controls. Although absolute weight of water, fat and protein of gossypol treated carcass are significantly lower than the controls, only fat content is significantly lower than the

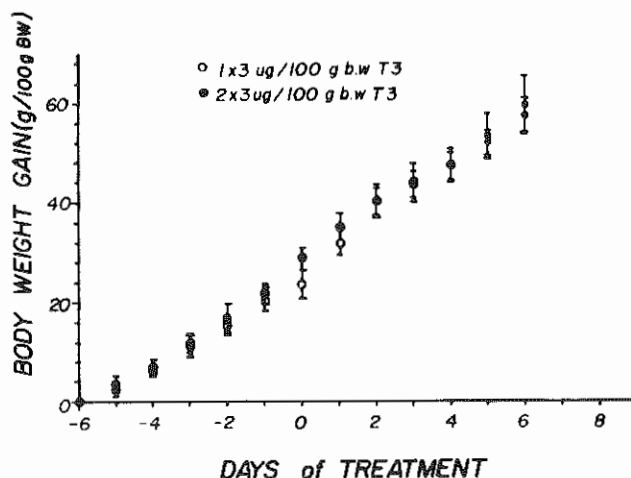
Table 4 Effects of gossypol acetic acid (GAA) (10 mg/kg.day) on body composition of the thyroidectomized (ThyX) and orchidectomized (OrX) rats supplemented with testosterone (Tes.) and thyroxine (T_4).

	# rats	BW wet carcass weight (g $\pm$ se)	Body Composition (mean $\pm$ se)			
			water	fat	protein	
(g/rat)						
Treatment						
ThyX+OrX+T4+Tes.						
+ Control	8	155.7 $\pm$ 5.3	118.2 $\pm$ 3.6	80.4 $\pm$ 2.7	7.6 $\pm$ 0.5	11.1 $\pm$ 0.4
+ GAA	6	132.6 $\pm$ 4.5	95.3 $\pm$ 4.3	68.8 $\pm$ 3.0	2.9 $\pm$ 0.5	9.3 $\pm$ 0.6
t(14)		8.75	4.08	2.87	6.65	2.50
p		<0.0005	<0.005	<0.05	<0.0005	<0.05

controls when body composition is expressed relative to BW. These results suggest that gossypol may interfere with fat metabolism to affect FI and BW.

In the last experiment we examined gossypol's effects in rats in which almost all carcass fat had been eliminated. Two groups of 7 young male rats were treated with 3 and 6 mcg of T₃ for 7 days before BW was recorded. Growth rates of these two groups of rats during 7 days of gossypol treatment were similar to rates before the treatment (Fig.6)

Figure 6 Effects of gossypol acetic acid on body weight of young rats when body fat has been removed by high dose of triiodothyronine (T₃).



Thus elimination of body fat can prevent the effects of gossypol on BW. Our observations also tentatively suggest that the depression of FI is prevented as well. In conclusion, gossypol may affect both BW and FI through actions on fat metabolism.

ผลิตโดย Spret Mauchant, France

ผู้แทนจำหน่าย

บริษัท

แปซิฟิกเฮลท์แคร์ (ไทยแลนด์)

จำกัด

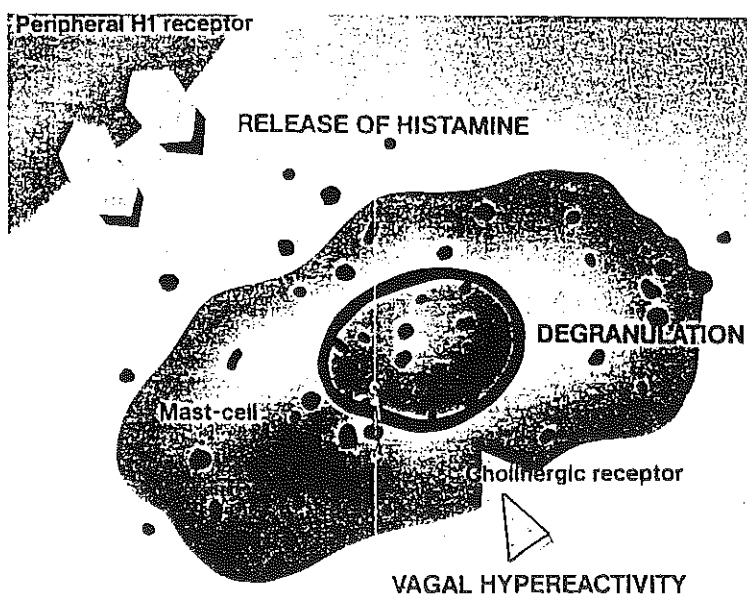
ตู้ ปณ. 1500 กรุงเทพมหานคร

Primalan[®]

MEQUITAZINE

ANTI-ALLERGIC

AN OVERALL ACTIVITY



Triple action

- ANTIHISTAMINE H1
- ANTIDEGRANULATION
- VAGAL REGULATION

Triple protection

- rapid relief of symptoms
- prevention of development of symptoms
- avoidance of return of symptoms

อภิธานการ

จาก

ศิริรัตน์ เกสซ์

179 หน้าตีพิมพ์โดย ร.พ.ศิริราช กรุงเทพฯ

โทร. 4110052, 4124031

ขายและแนะนำโดยเกสซ์กร

ตลอดวัน

การสอนเภสัชวิทยา ในหลักสูตรทันตแพทยศาสตร์ของไทย

เชวงเกียรติ แสงศิรินาวิน

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ABSTRACT

The teaching of pharmacology in 5 dental schools in Thailand was studied through the analysis of information provided by the head of departments. The study focused on the length and content of the courses and professional qualification. The result showed that pharmacology is taught by using lecture principally. Most of the instructors held M.S. and Ph.D. degree. The lecture hours are quite different between dental schools. It range from 54 to 121 hours, with the mean of 89.2 ± 23.9 hours. Some dental schools are not emphasize on the drugs used in dental practice. The result revealed that the contents in pharmacology curriculum of dental schools in Thailand should be revised.

บทคัดย่อ

ข้อมูลการสอนเภสัชวิทยาในคณะทันตแพทยศาสตร์ของไทย 5 แห่ง ได้รับจากหัวหน้าภาควิชาที่ทำการสอน การสำรวจข้อมูลครั้งนี้เน้นที่ชั่วโมงการเรียนการสอน, เนื้อหาการสอน ตลอดจนคุณวุฒิของอาจารย์ ผลการศึกษาพบว่า วิชาเภสัชวิทยาสอนโดยวิธีบรรยายในชั้นเรียนเป็นหลัก อาจารย์ส่วนใหญ่จบปริญญาโทและปริญญาเอกทางเภสัชวิทยา จำนวนชั่วโมง

บรรยายมีความแตกต่างกันมากในแต่ละคณะ ซึ่งมีตั้งแต่ 54 ถึง 121 ชั่วโมง เฉลี่ย 89.2 ± 23.9 ชั่วโมง คณะทันตแพทยศาสตร์บางแห่งเน้นการสอนยาเพื่อการบำบัดทางทันตกรรมน้อย จึงควรมีการปรับปรุงเนื้อหาการสอนให้เหมาะสมยิ่งขึ้น

คำนำ

ความรู้ด้านยาได้พัฒนาอย่างรวดเร็วในช่วง 20 ปีที่ผ่านมา นอกจากยาใหม่ที่มีจำนวนมากแล้ว โรคของผู้ป่วยก็มีผลต่อการรักษาด้วยยา การสอนวิชาเภสัชวิทยาในคณะทันตแพทยศาสตร์ของไทย อาจมีความแตกต่างกันในเนื้อหาและวิธีการสอน ทั้งนี้เนื่องจากการจัดหลักสูตรที่แตกต่าง การศึกษานี้ได้สำรวจการสอนวิชาเภสัชวิทยาในคณะทันตแพทยศาสตร์ของไทยใน 5 มหาวิทยาลัย ว่ามีชั่วโมงการสอน เนื้อหาของวิชา อาจารย์ นักศึกษา และตำราที่แนะนำ หรือใช้ประกอบการสอนว่าเป็นอย่างไร ข้อมูลที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อการจัดการเรียนการสอนวิชาเภสัชวิทยาในคณะทันตแพทยศาสตร์ เพื่อให้สามารถผลิตบัณฑิตที่มีมาตรฐานใกล้เคียงกัน และมีคุณภาพเหมาะสมกับความต้องการ

วิธีการ

สร้างแบบสอบถาม เพื่อขอข้อมูลการสอนวิชาเภสัชวิทยา จากหัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยาในคณะทันตแพทยศาสตร์จาก 5 มหาวิทยาลัย ได้แก่ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, มหาวิทยาลัยขอนแก่น, มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ และมหาวิทยาลัยมหิดล

วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา

ผลการวิจัย

แบบสอบถามที่ตอบกลับมา ได้ครบทั้ง 5 มหาวิทยาลัย ผลการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่า

1. นักศึกษาทันตแพทย์ มีการเรียนวิชาเภสัชวิทยาในชั้นปีที่ต่างกันตั้งแต่ชั้นปีที่ 2 ถึงชั้นปีที่ 6 ส่วนใหญ่จะเรียนในชั้นปีที่ 3 และชั้นปีที่ 4 ของหลักสูตรทันตแพทยศาสตร์ จำนวนนักศึกษามีตั้งแต่ 35 ถึง 100 คน เฉลี่ย 43.0 ± 24.4 คน

2. อาจารย์ที่สอนวิชาเภสัชวิทยาให้แก่คณะทันตแพทยศาสตร์ เป็นอาจารย์ของภาควิชาเภสัชวิทยา ซึ่งสังกัดอยู่ในสถาบันต่างๆ ดังนี้ คือ

คณะทันตแพทยศาสตร์	จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
คณะทันตแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยมหิดล
คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
คณะแพทยศาสตร์	มหาวิทยาลัยขอนแก่น
คณะวิทยาศาสตร์	มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

จำนวนอาจารย์ในแต่ละภาควิชา มีตั้งแต่ 5 ถึง 14 ท่าน เฉลี่ยมีอาจารย์ภาควิชาละ 9 ± 3.4 ท่าน ส่วนใหญ่จบปริญญาโทและปริญญาเอก รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของอาจารย์ที่สอนเภสัชวิทยาในโรงเรียนทันตแพทย์ 5 แห่ง

คุณสมบัติ	จำนวน	คิดเป็นร้อยละ
Ph.D.	15	33.3
M.S.	23	51.1
M.D.	3	6.6
D.D.S.	3	6.6
B.S.	1	2.2

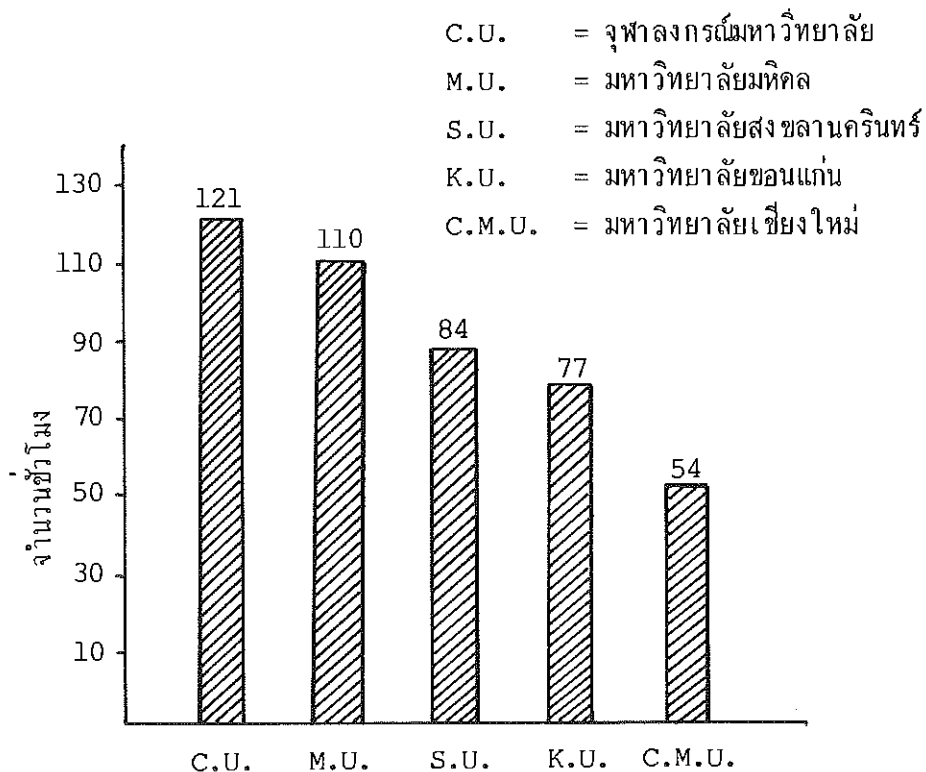
3. จำนวนชั่วโมงวิชาเภสัชวิทยาที่สอน มีความแตกต่างกันมากในแต่ละคณะ คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย มีชั่วโมงการสอนมากที่สุดคือ 121 ชั่วโมง คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ มีชั่วโมงการสอนน้อยที่สุดคือ 54 ชั่วโมง รายละเอียดแสดงในรูปที่ 1 และตารางที่ 2 เนื้อหาที่สอนและจำนวนชั่วโมงในแต่ละหัวข้อของวิชาเภสัชวิทยาในหลักสูตรทันตแพทยศาสตร์แสดงในตารางที่ 3

ตำราที่ใช้ประกอบการเรียนการสอน คณะทันตแพทยศาสตร์ทุกแห่งแนะนำให้ใช้ตำรา Pharmacological basis of therapeutics ของ Goodman and Gilman รายละเอียดแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 3 หัวข้อการสอนวิชาเภสัชวิทยาใน คณะทันตแพทยศาสตร์ 5 แห่ง

หัวข้อวิชาที่สอน	จำนวนชั่วโมงบรรยาย		
	พิสัย	$X \pm S.D.$	ร้อยละ
1. หลักเภสัชวิทยาเบื้องต้น	2 - 10	7.4 ± 3.3	8.3
2. ยาระงับปวด-ลดไข้	2 - 9	4.4 ± 2.5	4.9
3. ยาชาเฉพาะที่	1 - 6	3.2 ± 1.7	3.6
4. ยาปฏิชีวนะ	4 - 14	8.6 ± 3.3	9.7
5. ยาระงับอาการชัก	1 - 7	4.0 ± 2.2	4.5
6. พลุโอไรด์	0 - 1	0.8 ± 0.4	0.9
7. การเขียนใบสั่งยาและการปรุงยา	1 - 18	6.0 ± 6.4	6.7
8. การออกฤทธิ์ร่วมกันของยา	1 - 2	1.2 ± 0.4	1.3
9. ยาสลบ	2 - 2	2.0 ± 0	2.3
10. ยาระบบประสาทอัตโนมัติ	4 - 13	7.6 ± 4.0	8.5
11. ยาระบบประสาทกลาง	5 - 9	6.8 ± 1.3	7.6
12. ยาระบบไหลเวียนเลือด และหัวใจ	4 - 10	6.8 ± 2.0	7.6
13. ยาระบบหายใจ , ทางเดิน อาหารและระบบขับถ่าย ปัสสาวะ	3 - 6	4.8 ± 9.8	5.5
14. สтероโมนและยาที่เกี่ยวข้อง กับต่อมไร้ท่อ	0 - 7	3.8 ± 2.3	4.3
15. พิษวิทยา	0 - 8	3.4 ± 2.6	3.8
16. ยาระงับเชื้อ	1 - 10	5.0 ± 3.4	5.6
17. ยาต้านวัณโรคและ ยารักษามะเร็ง	1 - 4	2.6 ± 1.0	2.9
18. ยาที่ออกฤทธิ์	0 - 5	2.2 ± 1.6	2.5
19. เบ็ดเตล็ด	2 - 21	6.8 ± 7.4	7.6

รูปที่ 1 จำนวนชั่วโมงสอนบรรยายวิชาเภสัชวิทยาในคณะทันตแพทยศาสตร์
5 แห่งของไทย



ตารางที่ 2 จำนวนชั่วโมงการสอนวิชาเภสัชวิทยาของคณะทันตแพทยศาสตร์

คณะทันตแพทยศาสตร์ ในมหาวิทยาลัย	จำนวนชั่วโมง		
	บรรยาย	ปฏิบัติ	สัมมนา
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	121	22	-
มหาวิทยาลัยมหิดล	110	18	2
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์	84	-	-
มหาวิทยาลัยขอนแก่น	77	-	-
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่	54	6	-
Mean $\pm$ S.D.	89.2 $\pm$ 23.9	9.2 $\pm$ 9.2	0.4 $\pm$ 0.8

ตารางที่ 4 ตำราเภสัชวิทยาที่คณะทันตแพทยศาสตร์แนะนำให้ใช้

ชื่อตำรา	Recommended
1. Pharmacological basis of therapeutics (Goodman and Gilman)	5
2. Pharmacology and therapeutic for dentistry (Yagiela, Kroeger and Neidle)	2
3. Clinical pharmacology in dental practice (Holroyd and Wynn)	2
4. Basic and Clinical Pharmacology (Katzung)	1

วิจารณ์

การศึกษานี้ได้รับความร่วมมือ ในการให้ข้อมูลจากหัวหน้าภาควิชาที่เกี่ยวข้อง เป็นอย่างดี จึงทำให้ได้ข้อมูลครบทั้ง 5 สถาบัน คิดเป็นการตอบกลับร้อยละ 100 ผลที่ได้จึง ควรสมบูรณและถูกต้องในขณะนี้

จำนวนนักศึกษาที่เรียนในคณะทันตแพทยศาสตร์ มีตั้งแต่ 35 ถึง 100 คน มาก น้อยแล้วแต่ศักยภาพของแต่ละสถาบัน เป็นการยากที่จะบอกว่่านักศึกษาเท่าไรจึงเหมาะสม สำหรับการศึกษาระดับอุดมศึกษา เพราะการเรียนการสอนที่ดีต้องอาศัยปัจจัยหลายอย่าง เช่น วิธีการสอน คุณภาพอาจารย์ และนักศึกษา เป็นต้น อย่างไรก็ตามสถาบันที่มีนักศึกษามากอาจใช้ วิธีแยกชั้นเรียนเป็น 2 ห้อง หรือให้มีเวลาสำหรับการซักถามมากขึ้น

อาจารย์ที่รับผิดชอบการสอนวิชาเภสัชวิทยา เป็นอาจารย์ประจำภาควิชาเภสัช วิทยาของแต่ละมหาวิทยาลัย มีถึงร้อยละ 33.3 ที่จบปริญญาเอก และร้อยละ 51.1 ที่จบ ปริญญาโททางเภสัชวิทยา ดังนั้นคุณภาพของอาจารย์ควรจะเป็นเพียงพอสำหรับการสอนวิชา เภสัชวิทยาให้นักศึกษาทันตแพทยศาสตร์ซึ่งเป็นหลักสูตรปริญญาตรี ส่วนอาจารย์ท่านใดที่มี คุณวุฒิทางแพทย์หรือทันตแพทย์ด้วยก็สามารถเชื่อมโยงเนื้อหาทางเภสัชวิทยากับทาง การแพทย์ ได้ดียิ่งขึ้น กรณีที่คณะทันตแพทยศาสตร์แห่งใดไม่มีภาควิชาเภสัชวิทยาของตนเอง ผู้บริหาร การศึกษาในสถาบันควรพิจารณาถึงเนื้อหาเภสัชวิทยาที่สอนอยู่ในหลักสูตร และประสานงาน กับคณะวิทยาศาสตร์ หรือคณะแพทยศาสตร์ที่ทำการสอนวิชานี้ให้ เพื่อจัดให้นักศึกษาทันตแพทย์ ได้รับความรู้เหมาะสมกับความต้องการ

ทุกสถาบันสอนโดยใช้วิธีบรรยายเป็นหลัก มี 3 มหาวิทยาลัยที่มีการสอนภาคปฏิบัติ และมีเพียงแห่งเดียวคือของมหาวิทยาลัยมหิดลที่มีการสัมมนา จริงอยู่การสอนภาคปฏิบัติช่วยให้นักศึกษาเข้าใจเนื้อหาได้ง่ายขึ้น แต่อาจเนื่องจากชั่วโมงการสอนจำกัดเมื่อเทียบกับเนื้อหาที่มาก ประกอบกับวิชาเภสัชวิทยาเป็นวิชาเสริมการรักษาในคลินิก ดังนั้นจำนวนชั่วโมงที่เรียนภาคปฏิบัติจึงถูกลดความสำคัญลง อย่างไรก็ตามถ้าหากนักศึกษามีโอกาสได้ชมภาพยนตร์แทนการเรียนภาคปฏิบัติจริง จะช่วยให้นักศึกษาเข้าใจภาคทฤษฎีได้ดียิ่งขึ้น ปัจจุบันการให้นักศึกษาศึกษาค้นคว้าด้วยตัวเองแทบไม่มีเลย ดังนั้นควรนำสื่อและวิธีการสอนสมัยใหม่มาใช้เพื่อให้นักศึกษาสนใจเรียน และควรจัดหลักสูตรให้มีการกระตุ้นให้ศึกษาค้นคว้าด้วยตัวเองแทนการรับฟังคำบรรยายจากอาจารย์เพียงอย่างเดียว

ชั่วโมงการสอนบรรยายมีเฉลี่ย 89.2 ± 23.9 ชั่วโมง นับว่าเพียงพอเมื่อเทียบกับการสอนวิชาเภสัชวิทยาในคณะทันตแพทยศาสตร์และโรงเรียนแพทย์ในสหรัฐอเมริกาที่มีการสอนเภสัชวิทยาเฉลี่ยเพียง 63.80 ± 19.56 ชั่วโมงและ 90.65 ± 18.36 ชั่วโมงตามลำดับ ตามผลการศึกษาของ Waigandt และคณะ ในปี 1986¹ หรือผลการศึกษาของ Kahn ในปี 1976 พบว่า มีการสอนเพียง 55 ชั่วโมงเท่านั้น² รายละเอียดแสดงในตารางที่ 5

ตารางที่ 5 เปรียบเทียบชั่วโมงการสอนบรรยายวิชาเภสัชวิทยาในคณะทันตแพทยศาสตร์ของไทยกับสหรัฐอเมริกา

คณะ - ประเทศ	ชั่วโมงบรรยาย (mean $\pm$ S.D.)
ทันตแพทยศาสตร์-ไทย	89.2 ± 23.9 (n = 5)
ทันตแพทยศาสตร์-สหรัฐอเมริกา ¹	63.8 ± 19.52 (n = 15)
ทันตแพทยศาสตร์-สหรัฐอเมริกา และแคนาดา ²	55 (n = 55)
แพทยศาสตร์-สหรัฐอเมริกา ¹	90.65 ± 18.36 (n = 20)

จำนวนชั่วโมงการสอนบรรยายที่แตกต่างกันมากในแต่ละสถาบันคือ ค่าสุดสอน

54 ชั่วโมง สูงสุด 121 ชั่วโมง แต่จะให้ระบุว่าจำนวนชั่วโมงเท่าไรจึงเหมาะสมยังไม่ได้ เพราะไม่มีการศึกษาคงกันในเรื่องนี้ ถ้ามองตามตัวเลขเฉลี่ย การสอนเภสัชวิทยาในโรงเรียนทันตแพทย์ของสหรัฐอเมริกาในปี 1986¹ ซึ่งมีเพียง 63.80 ± 19.56 ชั่วโมง ชั่วโมงการสอนของไทยที่มีอยู่น่าจะเพียงพอ โดยเฉพาะสถาบันที่มีการสอนมากกว่า 100 ชั่วโมงคือ มหาวิทยาลัยมหิดลและจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คงจะสามารถบรรจุเนื้อหาให้กว้างขวางและลึกซึ้งได้ตามความประสงค์ หากมีการเน้นถึงยาที่ใช้ทางทันตกรรมและฝึกฝนให้นักศึกษาเรียนรู้ด้วยตนเอง โดยใช้โสตทัศนูปกรณ์ร่วมด้วยจะทำให้การเรียนรู้เภสัชวิทยาได้สมบูรณ์ยิ่งขึ้น

จริงอยู่ สถาบันทั้ง 5 แห่งไม่จำเป็นต้องผลิตบัณฑิตทันตแพทย์ที่มีคุณภาพทัดเทียมกันทุกประการ แต่ถ้าต้องการให้ได้บัณฑิตที่มีมาตรฐานใกล้เคียงกัน เนื้อหาที่สอนในหลักสูตรควรจะใกล้เคียงกัน³ ถ้าผู้บริหารการศึกษาทั้ง 5 แห่ง ได้ตกลงร่วมกันมองเห็นความจำเป็นในการจัดการเรียนการสอนให้สอดคล้องกัน จะเป็นหนทางหนึ่งที่ช่วยให้บัณฑิตทันตแพทย์ของไทยมีมาตรฐานใกล้เคียงกัน

หัวข้อในวิชาเภสัชวิทยาที่สอนในคณะทันตแพทยศาสตร์ของไทยโดยเฉลี่ย พบว่าเรื่องยาแก้ปวด ยาปฏิชีวนะและยาชา ซึ่งเป็นยาที่ทันตแพทย์ใช้มากที่สุด แต่มีชั่วโมงการสอนเฉลี่ยเพียงร้อยละ 18.2 ของชั่วโมงการสอนเภสัชวิทยาทั้งหมด หากพิจารณาถึงสภาพการใช้งานจริง จำนวนชั่วโมงสอนนั้นก็น่าจะน้อยเกินไป การที่จำนวนชั่วโมงในหัวข้อข้างต้นมีน้อยอาจเนื่องจาก หลักสูตรทางทันตแพทยศาสตร์ มีรากฐานการพัฒนามาจากทางแพทยศาสตร์ ความรู้ในวิชาเภสัชวิทยาจึงสอนครอบคลุมทุกระบบซึ่งมีเนื้อหามาก ผลจึงทำให้ดูเหมือนว่าเนื้อหาของวิชาเน้นความสัมพันธ์กับสาขาทันตแพทยศาสตร์น้อย ภาควิชาที่สอนเภสัชวิทยาให้นักศึกษาทันตแพทย์แต่ละสถาบัน ควรมีการพิจารณาทบทวน ปรับปรุง เนื้อหาที่บรรจุในหลักสูตรทันตแพทยศาสตร์ ส่วนวิธีการปรับปรุงอาจใช้แนวทางการจัดหลักสูตรวิชาเภสัชวิทยาซึ่งแนะนำโดยทันตแพทยสมาคมของสหรัฐอเมริกา⁴ ทั้งนี้เพื่อให้ได้หลักสูตรเข้าเกณฑ์มาตรฐานสากลที่ใกล้เคียงกันหมดทุกสถาบัน จากตารางที่ 3 จะเห็นว่าบางสถาบันมีการสอนเรื่อง ยาแก้ปวดเพียง 2 ชั่วโมง ยาชา 1 ชั่วโมง ยาปฏิชีวนะเพียง 4 ชั่วโมง แสดงให้เห็นว่า การสอนวิชาเภสัชวิทยาในคณะทันตแพทยศาสตร์บางแห่ง มิได้เน้นถึงความสำคัญของชั่วโมงการสอนให้สอดคล้องกับการปฏิบัติงานจริง ของวิชาชีพทันตแพทย์ และเมื่อมองในภาพรวมหัวข้อการสอนข้างต้น ก็ยังมีชั่วโมงการสอนน้อยกว่าในสหรัฐอเมริกา ตามตารางที่ 6²

ดังนั้น สมควรที่ผู้บริหารการศึกษา จะพิจารณาปรับเปลี่ยนหัวข้อการสอนให้

เหมาะสม โดยไม่ลืมเป้าหมายว่า เภสัชวิทยาเป็นเพียงวิชาเสริมการรักษาผู้ป่วยทันตกรรม การเรียนรู้ยาต่างๆควรอยู่ในขอบเขตใด เรากำลังผลิตแพทย์ เภสัชกร นักเภสัชวิทยา หรือ กำลังสอนนักศึกษาให้เป็นทันตแพทย์ ที่มีความรู้แตกฉานทางเภสัชวิทยาในอนาคต

ตารางที่ 6 ชั่วโมงการสอนบางหัวข้อในวิชาเภสัชวิทยาของหลักสูตร
 ทันตแพทยศาสตร์

วิชา	ชั่วโมงบรรยายโดยเฉลี่ย	
	ประเทศไทย	สหรัฐอเมริกา ²
ยาระงับปวด	4.4	6.8
ยาปฏิชีวนะ	8.6	11.1
ยาชาเฉพาะที่	3.2	4.2

สรุป

ได้ศึกษาข้อมูลการสอนวิชาเภสัชวิทยาของคณะทันตแพทยศาสตร์ของไทย พบว่า อาจารย์ที่สอนมีคุณสมบัติเหมาะสมคือ การสอนใช้วิธีการบรรยายเป็นหลัก จำนวนชั่วโมงสอนในแต่ละสถาบันแตกต่างกัน เฉลี่ยมีจำนวนชั่วโมงการสอน 89.2 ± 23.9 ชั่วโมง บางสถาบันมีการเน้นยาเพื่อการบำบัดทางทันตกรรมน้อย จึงควรมีการทบทวนปรับเปลี่ยนเนื้อหาการสอนบ้าง

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอแสดงความขอบคุณคือ อาจารย์ทันตแพทย์ ประเสริฐ ทรงกิตติคุณ, อาจารย์ ปิติ ทัศนิกุล, รองศาสตราจารย์ทันตแพทย์ ทะนง ฉัตรอุทัย, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ทันตแพทย์หญิง สรียา ศรีสินทร และ ทันตแพทย์ อรุณ ธีรพงษ์ ที่ช่วยให้ข้อมูลและประสานงานจนงานนี้สำเร็จขึ้น และขอขอบคุณ คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่สนับสนุนการวิจัยนี้

เอกสารอ้างอิง

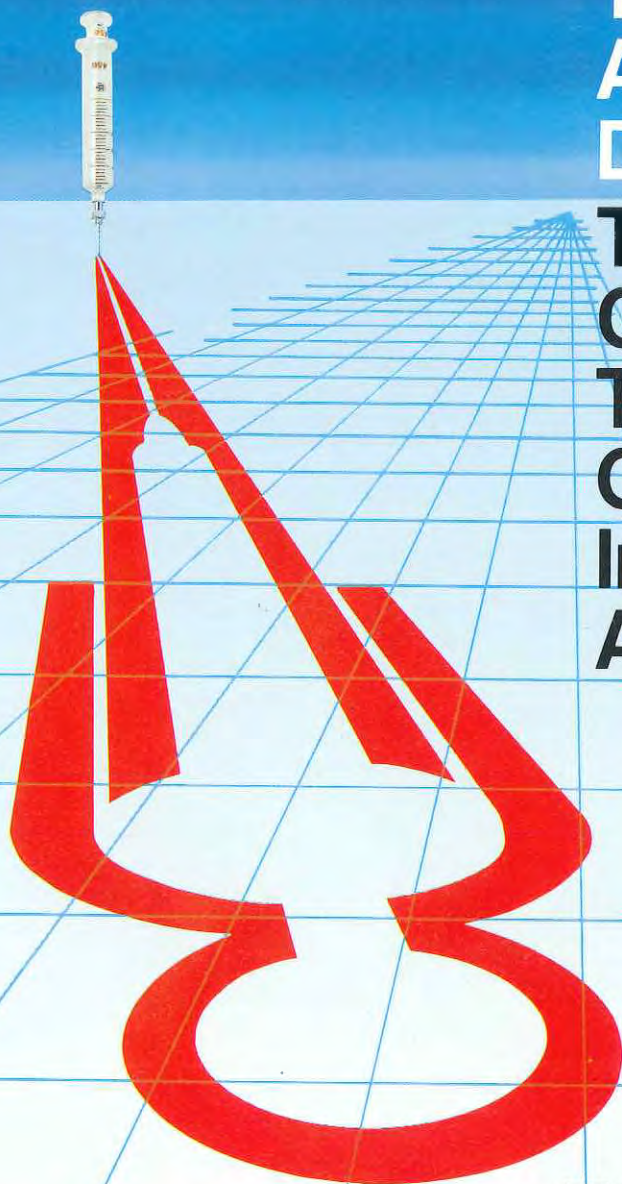
1. Waigandt A. et al : Comparing pharmacology instruction. J Amer Coll Dent 1986; 53(3) 23-27.
 2. Kahn N and Neidle EA. : The teaching of pharmacology in dental school in United State and Canada. J Dent Educ 1976;40:541-545.
 3. Kangvonkit P. : Standard of oral maxillo facial surgery. Thai J Oral Max Surg 1988;2:55-56.
 4. AADS. Curricular guidelines in pharmacology. J Dent Educ 1982; 46:176-183.
-



Announcing

**The
Antibiotic
Discovery**

**That Will
Change
The Way
Gram-Negative
Infections
Are Treated**



AZACTAM[®]
(aztreonam)

Discover a new class of antibiotics

- The first monobactam—structurally unique
- **Monocyclic, bacterially produced, beta-lactam**
- Very low immunological cross-reactivity with other beta-lactam antibiotics suggested by *in vivo* evidence*
- *In vivo* evidence suggests only weak immunogenicity†

Patients who have exhibited immediate hypersensitivity to penicillins or cephalosporins should be observed carefully following treatment with AZACTAM

†A rare patient has been reported to experience possibly allergic reactions after receiving aztreonam, including rash, urticaria, eosinophilia, bronchospasm and anaphylaxis

Discover broad gram-negative coverage

- Bactericidal activity against gram-negative aerobes including *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *H. influenzae*, *Providencia*, *Citrobacter*, *Serratia*, *N. gonorrhoeae*, *Pseudomonas*
- More active *in vitro* than gentamicin against *Pseudomonas*
- Resists degradation by beta-lactamases

Discover rapid penetration into tissues and fluids

- Penetrates rapidly into body fluids in high concentrations
- 1 g provides peak serum concentrations hundreds of times higher than the MIC₉₀ for most susceptible Enterobacteriaceae

Discover high efficacy proven in a wide range of clinically important gram-negative infections in over 1,900 patients.

Primary Diagnosis (no. of evaluable patients)*	Microbiologic Cure†
Single Dose	
Acute, uncomplicated gonorrhea (209)	97%
Acute, uncomplicated cystitis (56)	84%
Multiple Dose	
Urinary tract infection (712)	83%
Lower respiratory tract infection (348)	80%
Skin/Skin structure infection (316)	86%
Septicemia (122)	98%
Intra-abdominal infection (121)	88%
Gynecologic infection (73)	99%
Bone/Joint infection (22)	91%

*Evaluable patients: Investigators adhere to the protocol, microbiologic diagnosis is certain.

†Microbiologic cure: Original pathogen(s) eliminated or reduced to insignificant numbers at the end of therapy (for UTI 5-9 days post-therapy). This includes some patients whose culture(s) became positive for the original pathogen during the post-therapy period (relapse), for UTI such patients were classified as failures. Also, some patients had positive cultures for a new pathogen during the post-therapy period (reinfection) or during therapy (superinfection).

- Well tolerated—suitable for use in elderly and/or renally impaired patients
- Well tolerated by the kidney
- No clinical reports of ototoxicity

AZACTAM[®]
 (aztreonam)
 In a class by  itself

REVIEW ARTICLE

THE BLOOD - BRAIN BARRIER

ชัยณรงค์ เชิดชู

ภาควิชาเภสัชวิทยา วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า

บทนำ

Blood-brain barrier เป็นเยื่อที่กั้นแยกระหว่างเลือดและเนื้อสมอง ทำหน้าที่สำคัญในการควบคุมการผ่านเข้าออกของสารที่จำเป็นต่อการทำงานของเซลล์ประสาทในสมอง เช่น สอร์โอม กรดอะมิโนบางชนิด กลูโคส สารนำสัญญาณประสาท โปแตสเซียม และ โซเดียมไอออน เป็นต้น ทั้งนี้เพื่อรักษาคุลยของสภาพแวดล้อมรอบๆเนื้อสมองเพื่อให้เซลล์ประสาทในสมองจะทำงานเป็นปกติ อย่างไรก็ตาม เยื่อกั้นนี้จะขัดขวางโปรตีนหรือยาบางชนิดในเลือดไม่ยอมให้ผ่านเข้าสู่สมองโดยง่าย

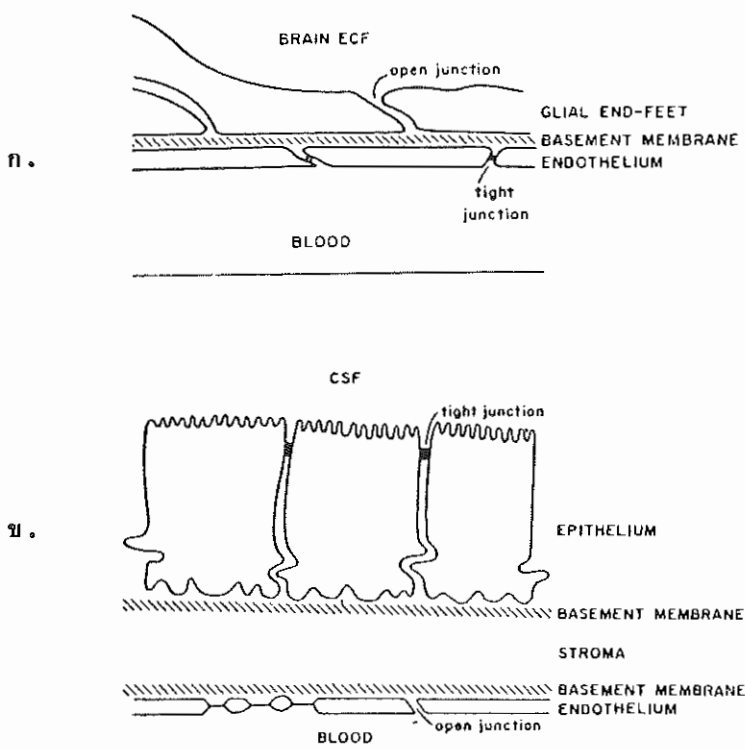
การศึกษาเรื่อง blood-brain barrier ได้มีมาตามลำดับเป็นเวลาประมาณหนึ่งร้อยปี โดยที่แนวคิดเกี่ยวกับเยื่อกั้นนี้เริ่มขึ้นในช่วงปลาย ศตวรรษที่ 19 เมื่อนักแบคทีเรียวิทยาชาวเยอรมัน Paul Ehrlich รายงานว่า ไม่สามารถย้อมสีของเนื้อสมองได้เมื่อนำ trypan blue เข้าหลอดเลือดดำในสัตว์ทดลอง เขาสรุปว่าเซลล์สมองจับกับสีได้ไม่ดี การค้นพบนี้ถูกโต้แย้งโดยผลการทดลองของ E.E.Goldman (ค.ศ.1931) ที่พบว่าเมื่อนำ trypan blue เข้าโดยตรงในน้ำไขสันหลังและสมองของกระต่ายและสุนัข เซลล์สมองจะย้อมติดสีของ trypan blue ขณะที่เซลล์หรืออวัยวะอื่นๆ นอกสมองไม่ถูกย้อมด้วยสีนี้ ผลการทดลองบ่งชี้ว่าต้องมีเยื่อกั้นระหว่างประสาทส่วนกลางและเลือด ซึ่งข้อสรุปนี้ช่วยขยายความเข้าใจในผลการทดลองของ A.Biedel กับ R.Kraus (ค.ศ.1898) ที่พบว่า การฉีด bile acid เข้าหลอดเลือดดำในสัตว์ทดลอง ไม่ทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาท

บรรยายในงานการประชุมพันธุวิทยาการประจำปี ครั้งที่ 30 วันที่ 28 มีนาคม 2632

ณ ห้องบรรยาย อวย เกตุสิงห์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

กลาง แต่จะทำให้สัตว์ทดลองมีอาการชักและโคม่าเมื่อฉีดเข้าสมองโดยตรง ในทำนองเดียวกัน M.Lewandowsky (ค.ศ.1900) พบว่าเมื่อฉีด sodium ferrocyanide เข้าใน subarachnoid space ของสัตว์ทดลอง จะทำให้เกิดอาการชัก แต่ไม่มีผลใดๆเมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ก็อาจอธิบายได้ว่าทั้ง bile acid และ sodium ferrocyanide ไม่สามารถซึมผ่านเยื่อกั้นระหว่างเลือดกับสมอง ปัจจุบันการใช้วิธีการและเครื่องมือที่ทันสมัยทำให้สามารถศึกษาเกี่ยวกับอุปสรรคทางกายวิภาค คุณสมบัติทางสรีรวิทยาและชีวเคมี รวมทั้งสามารถศึกษาหน้าที่ของเยื่อกั้นนี้ที่เกี่ยวกับการขนส่งสารอาหารหรือยาผ่านระหว่างเลือดกับระบบประสาทส่วนกลางได้

รูปที่ 1 ก, ข แสดง blood-brain barrier (ก) และ blood-cerebrospinal fluid barrier (ข) tight junction กั้นการซึมผ่านของยาและสารหลายชนิด การขนส่งของสารเหล่านี้เข้าสู่สมองหรือน้ำไขสันหลังและสมอง จึงต้องผ่าน endothelial cells หรือ choroidal epithelial cells



รูปลักษณะของ blood-brain barrier

Blood-brain barrier เกิดจากการเชื่อมต่อของ endothelial cells ที่ประกอบเป็นผนังของหลอดเลือดฝอย (รูปที่ 1 ก) โดยต่อกันเป็นแผ่นกัน (tight junction) บนผนังของ endothelial cells ไม่มี fenestration มี mitochondria มากกว่า endothelial cells ที่อยู่ในอวัยวะระบบประสาทกลาง มี pinocytotic vesicles ค่อนข้างน้อย มี basement membrane และ glial cells พวก astrocytes จับอยู่รอบนอกของหลอดเลือดฝอย เยื่อกันจะทำหน้าที่เสมือนผนังเซลล์ของ endothelial cells ป้องกันไม่ให้สารหลายชนิดซึมผ่านไป เยื่อกันนี้ไม่ไครพบในหลอดเลือดที่อยู่รอบระบบประสาทกลาง (ยกเว้นที่รก) ในบางบริเวณของสมอง เช่นที่ choroid plexus เยื่อกันปรากฏอยู่ที่รอยต่อระหว่าง epithelial cells ซึ่งเชื่อมหลอดเลือดฝอยกับโพรงสมอง (รูปที่ 1 ข) แต่ในบางแห่งของสมองก็ไม่มีเยื่อกันนี้อยู่เลย เช่น คอมมิสซอร์ คอมโพเนียล บางส่วนของคอมมิสซอร์โพธาลามัส และที่ area postrema

ตัวเยื่อกันเองมีคุณสมบัติของ lipid membrane โดยมีโมเลกุลของ lipid ประกอบกันขึ้นเป็นผนังกันเซลล์สองชั้น ทั้งด้านที่อยู่ติดกับเลือดและด้านที่อยู่ติดกับเนื้อสมอง ดังนั้นการซึมผ่านของสารต่างๆ จึงกำหนดโดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องในการดูดซึมผ่านผนังเซลล์ เช่น ความสามารถละลายในไขมัน การแตกตัวเป็นประจุ การรวมกับโปรตีนในพลาสมา เป็นต้น ซึ่งได้กล่าวไว้ข้างล่างนี้ การที่เยื่อกันมีคุณสมบัติในการกำหนดการซึมผ่านของสารต่างๆ นับว่าเป็นข้อดีในการควบคุมการทำงานของเซลล์ประสาท ทั้งนี้เพราะ ฮอร์โมน สารนำสัญญาณประสาท รวมทั้งโปรตีนและไขมัน ล้วนมีผลต่อการกระตุ้นการนำสัญญาณประสาทของเซลล์ประสาท สำหรับในบริเวณที่ไม่มีเยื่อกันนี้ การไหลผ่านของฮอร์โมนจากกระแสเลือดเข้าสู่สมอง เพื่อไปยังเซลล์ประสาทหรือศูนย์ต่างๆ ย่อมช่วยให้การควบคุมการทำงานของคอมมิสซอร์ในสมองกับอวัยวะที่อยู่นอกสมองครบวงจรของระบบ neuroendocrine ได้

ลักษณะของ blood-brain barrier ในสัตว์แรกเกิด แตกต่างกันไปตามชนิดของสัตว์ ในหนูแรกเกิดเยื่อกันนี้มีลักษณะเป็นรูพรุน แต่จะเชื่อมต่อกันเป็นแผ่นกันภายหลังคลอด ในกระต่ายและสุนัขเยื่อกันเจริญเต็มที่ตั้งแต่อยู่ในท้องแม่

หน้าที่ของ blood-brain barrier

Blood-brain barrier ไม่เพียงแต่ทำหน้าที่ป้องกันไม่ให้สารพิษจากภายนอกร่างกายหรือที่อาจเกิดจากภายในร่างกายผ่านเข้าไปในสมองเท่านั้น หากแต่ยังป้องกันไม่ให้สารนำสัญญาณประสาทในสมองซึมผ่านออกมาในระบบไหลเวียนเลือด ประกอบกับพวก

astrocytes ที่ล้อมรอบหลอดเลือดฝอย ยังทำหน้าที่ดูดซับเอาสารนำสัญญาณประสาทที่หลั่งออกจากปลายประสาทเข้าไปเก็บไว้ใช้ต่อไปอีกด้วย นอกจากนี้หน้าที่สำคัญของเยื่อ屏障ระหว่างเลือดกับสมองยังเกี่ยวข้องกับการรักษาดุลย์ภายในบริเวณรอบๆ เนื้อสมองให้เปลี่ยนแปลงน้อยที่สุด การรักษาระดับความเข้มข้นของไอออนในน้ำไขสันหลังและสมองให้คงตัวนับว่ามีความสำคัญอย่างยิ่ง เพราะการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของไอออน เช่น โซเดียม โพแทสเซียมและแคลเซียม อาจนำไปสู่อาการผิดปกติในการทำงานของสมองได้ เช่น ภาวะ hyponatremia จะทำให้เกิดอาการเฉื่อยชา หลงทิศทาง คลื่นไส้และอาเจียน ภาวะ hypernatremia ทำให้รู้สึกกระหายน้ำ ถ้าเป็นมากอาจทำให้สับสนและโคม่าได้ สำหรับการเปลี่ยนแปลงของระดับโพแทสเซียม และแคลเซียม นำไปสู่การผันแปรของ membrane potential ได้

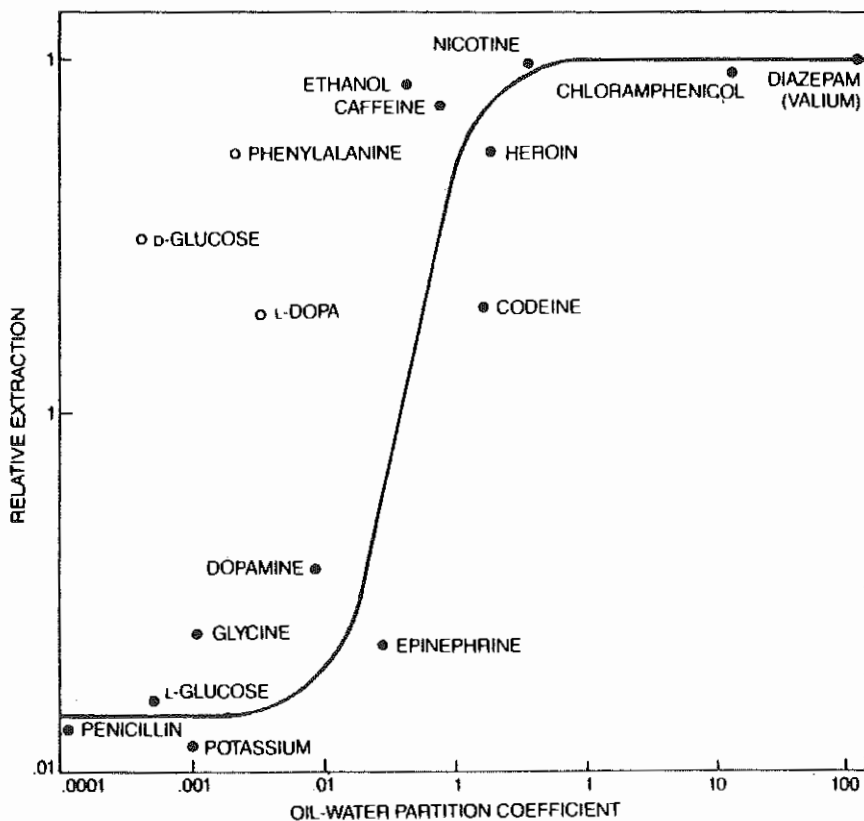
นอกจากจะกำหนดการซึมผ่านของสารต่างๆแล้ว endothelial cells ที่เป็นส่วนประกอบของเยื่อ屏障นี้ยังมีระบบเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงสารที่ซึมผ่านจากเลือดเข้าไปในเซลล์ให้อยู่ในรูปที่ไม่สามารถซึมผ่านผนังเซลล์ด้านที่ติดกับสมองได้ หรืออยู่ในรูปที่ไม่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ตัวอย่างเช่น การใช้ L-dopa เพื่อรักษาผู้ป่วย Parkinson เมื่อยานี้ผ่านเข้าไปใน endothelial cells จะถูก aromatic acid decarboxylase เปลี่ยนให้เป็น dopamine ที่ไม่สามารถซึมผ่านผนังเซลล์ด้านที่ติดกับสมอง และจะถูก monoamine oxidase เปลี่ยนแปลงให้เป็น metabolite ที่จะถูกกำจัดออกจาก endothelial cells ในที่สุด อีกตัวอย่างหนึ่งได้แก่ การย่อย enkephalins โดย aminopeptidase และ peptidyl dipeptidase ให้อยู่ในรูปที่ไม่มีฤทธิ์เป็น opioid peptide เอ็นไซม์อื่นๆ ที่มีใน endothelial cells เช่น GABA transaminase, γ -glutamyl transpeptidase

การขนส่งสารจากเลือดเข้าสู่สมอง และปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อการขนส่งผ่าน blood-brain barrier

ดังที่กล่าวในข้างต้นว่า เยื่อ屏障ระหว่างเลือดและสมองกำหนดการซึมผ่านเข้าออกของสารต่างๆ บางชนิดซึมผ่านได้ดี แต่บางชนิดไม่สามารถซึมผ่านได้เลย กระบวนการซึมผ่านของสารเหล่านี้อาจเป็นไปในลักษณะของ simple diffusion, carrier-mediated transport, pinocytosis อัตราการซึมผ่านของสารแบบ simple diffusion กำหนดโดยระดับความเข้มข้นของสาร การละลายในไขมัน และการแตกตัวเป็นประจุ โดยทั่วไปการซึมผ่านโดยวิธีนี้เป็นไปอย่างช้าๆ ส่วนการขนส่งสารแบบ pino-

cytosis ไม่ใช่กระบวนการที่สำคัญในการที่สารจะผ่าน blood-brain barrier ที่สำคัญเป็นแบบ carrier-mediated ซึ่งต้องอาศัยการจับรวมตัวของสารกับตัวพาจำเพาะที่อยู่บนผนังเซลล์ พาเอายาหรือสารนั้นๆ เข้าสู่ endothelial cells การขนส่งวิธีนี้แบ่งออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ๆ ได้แก่ facilitated diffusion และ active transport ชนิดแรกอธิบายกระบวนการขนส่งที่ไม่ต้องใช้พลังงานในการนำสารเข้าสู่เซลล์ ซึ่งตรงข้ามกับ active transport ที่ต้องใช้พลังงานและการขนส่งสาร เป็นการขนส่งจากที่ที่สารมีความเข้มข้นต่ำไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นสูง ตัวอย่างยาที่สามารถซึมผ่านเยื่อกั้นนี้เข้าสู่สมองได้อย่างดี ได้แก่ caffeine, nicotine, ethanol, heroin, imipramine, diazepam ยาเหล่านี้ล้วนละลายได้ดีในไขมัน (รูปที่ 2) ในทางตรงข้ามยาหรือสารที่

รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการละลายในไขมัน และการผ่านเข้าสู่สมองของยาและสารอาหารต่างๆ ความยากง่ายในการซึมผ่านของสารส่วนใหญ่กำหนดโดยการละลายในไขมัน (●) แต่สารอาหารที่จำเป็นต่อเซลล์สมองเข้าสู่สมองได้ค่อนข้างง่าย โดยอาศัยตัวพาจำเพาะ (○)



ละลายได้ดีในน้ำ หรือพวกที่อยู่ในรูปแตกตัวเป็นประจุเมื่ออยู่ในพลาสมา ไม่สามารถซึมเข้าสู่สมองได้ง่ายๆ ตัวอย่างเหล่านี้มีตั้งแต่สารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ เช่น อัลบูมิน ไปจนถึงสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก เช่น โซเดียม ไอออน สำหรับตัวอย่างยาที่ผ่านเข้าสมองได้น้อย ได้แก่ aminoglycosides, penicillins, cephalosporins, salicylic acid, chloroquine, azathioprine, methotrexate, morphine, neostigmine, pimozide

สารอาหารสำหรับเซลล์ เช่น กรดอะมิโน ทั้งชนิดที่จำเป็นต่อเมตาบอลิซึมของเซลล์สมองและชนิดที่เซลล์สมองไม่สามารถสร้างขึ้นได้เอง และกลูโคสซึ่งไม่ละลายในไขมัน จะผ่านเข้าสู่สมองโดยอาศัยตัวพาจำเพาะ ตัวพาของกลูโคสที่อยู่บนเยื่อชั้นระหว่างเลือดกับสมองแตกต่างจากชนิดที่อยู่ในกล้ามเนื้อลาย แต่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับตัวพาชนิดที่อยู่บนผนังของเซลล์เม็ดเลือดแดง เช่น ยอมให้เฉพาะ D-form ของกลูโคสผ่าน การขนส่งถึงจุดอิมิตัวได้ และถูกยับยั้งได้โดย cytochalasin B เป็นต้น ปัจจุบันพบว่า endothelial cells ที่ประกอบเป็นเยื่อชั้นระหว่างเลือดกับสมองมีตัวพาจำเพาะสำหรับกลูโคสอยู่มากมาย พบอยู่บนผนังทั้งด้านที่ติดอยู่กับเลือดและด้านที่อยู่ติดกับสมอง ทำให้การขนส่งกลูโคสผ่านเยื่อชั้นเข้าสู่สมองเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ

สำหรับการซึมผ่านของกรดอะมิโน ก่อนข้างซับซ้อน เชื่อว่ามีตัวพาทำหน้าที่ขนส่งกรดอะมิโนจากเลือดเข้าสู่สมองอยู่ 3 ชนิด ได้แก่ ตัวพาสำหรับกรดอะมิโนที่มีคุณสมบัติเป็นกลาง, เป็นกรด และเป็นเบส ชนิดแรกจะทำหน้าที่ขนส่งกรดอะมิโนซึ่งจำเป็นแก่เซลล์สมอง รวมทั้งพวกที่เซลล์สมองไม่สามารถสร้างขึ้นเองได้ ตัวอย่างเช่น phenylalanine, leucine, methionine, tryptophan, histidine, tyrosine กรดอะมิโนเหล่านี้เป็นชนิดที่เป็นกลางและมีขนาดโมเลกุลโต ขณะที่พวกเป็นกลางและมีขนาดโมเลกุลค่อนข้างเล็ก เช่น glycine ผ่านได้ช้าหรือไม่ผ่านเลย มีรายงานที่เสนอว่า สมองพยายามรักษาระดับของ glycine ให้ต่ำ เพราะ glycine เป็น inhibitory neurotransmitter โดยมีหน้าที่กระตุ้น glycine ออกจากรอบสมอง เข้าสู่ endothelial cells แล้วขับออกไปในระบบไหลเวียนเลือด

พวกกรดอะมิโนที่เป็นกรด เช่น glutamate, aspartate, GABA ถูกขนส่งเข้าสู่สมองค่อนข้างช้า และเมื่อเข้าไปแล้วจะถูกทำลายโดยเอ็นไซม์อย่างรวดเร็ว ซึ่งตรงกันข้ามกับพวกที่เป็นด่าง เช่น lysine, arginine, ornithine ที่ผ่านเข้าสมองได้เร็วพอๆกับพวกที่เป็นกลาง

ปัจจุบันเชื่อว่า สารพวกเบบีไทด์และโปรตีนไม่สามารถผ่านเยื่อชั้นนี้ได้ โดยที่

ไม่ปรากฏว่ามีตัวพาจำเพาะสำหรับเปปไทด์บนเยื่ออื่น รวมทั้งการที่มีเอ็นไซม์ aminopeptidase และ peptidyl dipeptidase อยู่ทั่วหลอดเลือดฝอยในสมอง ทำหน้าที่ย่อยเปปไทด์หรือโปรตีนต่างๆได้ ทำให้การซึมผ่านเข้าสู่สมองเป็นไปได้บ้างน้อย มีรายงานที่แสดงว่าเปปไทด์และโปรตีน เช่น enkephalins, thyrotropin releasing hormone, insulin, angiotensin II, vasopressin ไม่สามารถผ่านเข้าสู่สมองได้โดยตรง อย่างไรก็ตาม เนื่องจากบางบริเวณของสมองไม่มีเยื่ออื่นอยู่ เปปไทด์บางชนิดอาจผ่านเข้าไปสู่บางตำแหน่งของสมองได้

การผ่านของยาหรือสารอาหารเข้าสู่สมองอาจเพิ่มขึ้นได้ ถ้า blood-brain barrier เปิดออกหรือ permeability ต่อสารต่างๆเพิ่มขึ้น S.I. Rapoport (ค.ศ. 1977) พบว่า เมื่อฉีดสารละลาย hyperosmotic เช่น น้ำตาลเข้มข้น เข้าหลอดเลือดแดง carotid ในสัตว์ทดลอง permeability ของเยื่ออื่นจะเพิ่มขึ้นชั่วคราวหนึ่งโดยไม่ปรากฏอาการผิดปกติใดๆของสัตว์ทดลอง และเยื่ออื่นเองก็ไม่มีลักษณะผิดปกติ

ปัจจัยสำคัญที่กำหนดการซึมผ่านของสารหรือยาดังกล่าวแล้ว ได้แก่ ความสามารถในการละลายไขมันและการแตกตัวเป็นประจุ อันเป็นคุณสมบัติเฉพาะของยาหรือสารเคมีนั้นๆ โดยที่อัตราการซึมผ่านของสารหรือยาซึ่งจัดเป็นพวก non-polar จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับความสามารถในการละลายไขมัน ขณะที่พวกซึ่งจัดเป็น polar อัตราการซึมผ่านจะแปรผกผันกับอัตราการแตกตัวของสารซึ่งละลายในพลาสมา (pH 7.4) หรือน้ำในสมอง (pH 7.35) ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับว่าสารนั้นเป็นกรดอ่อน ด่างอ่อน มีค่า pKa มากหรือน้อย ตัวอย่างเช่น thiopental (pKa 7.6) เป็นกรดอ่อนกว่า salicylic acid (pKa 3) เมื่ออยู่ในพลาสมาจะอยู่ในรูปที่ไม่แตกตัวมากกว่า ทำให้ซึมผ่านเยื่ออื่นเลือดและสมองได้เร็วและดีกว่า salicylic acid หรือ aminopyrine (pKa 4.6) เป็นด่างอ่อนมากกว่า quinine (pKa 8.4) สามารถซึมผ่านจากเลือดเข้าสู่สมองได้ดีกว่า เป็นต้น สำหรับการรวมตัวกับพลาสมา โปรตีนนั้นจะทำให้สารซึมผ่านเยื่ออื่นได้น้อย

ประโยชน์ในทางคลินิก

ความรู้เรื่อง blood-brain barrier นับว่าเป็นประโยชน์ในการเลือกใช้ยาเพื่อรักษาโรคสมอง หรือภาวะผิดปกติอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น สามารถเลือกใช้ยา neostigmine เพื่อรักษาผู้ป่วย myasthenia gravis โดยไม่ต้องกังวลว่า ยาจะเพิ่มระดับ acetylcholine ในสมอง การใช้ carbidopa ร่วมกับ L-dopa เพื่อรักษาผู้ป่วย Parkinsonism ช่วยให้ L-dopa ไปยังตำแหน่งออกฤทธิ์ได้มากขึ้นโดยไม่ถูกทำลาย

โดยเอ็นไซม์เสียก่อน รวมทั้งลดผลข้างเคียงที่จะเกิดจาก dopamine กระตุ้นศูนย์อาเจียน ในบริเวณสมองส่วนกลางอีกด้วย

อย่างไรก็ตาม blood-brain barrier อาจทำให้เกิดความยุ่งยากในการรักษาโรคบางชนิด เช่น การรักษาผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวด้วยยา antileukemic ยาให้ผลดีมากในระยะแรก แต่ผู้ป่วยมักจะมีอาการพิษทางสมองปรากฏตามมา ทั้งนี้เพราะยา (methotrexate) ไม่สามารถผ่านเยื่อกั้นเข้าไปทำลายเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดที่อยู่ในสมองได้ แม้จะแก้ปัญหาโดยฉีดยาเข้าไขสันหลังโดยตรง ผู้ป่วยก็มักได้รับพิษจากยาที่จะมีความเข้มข้นสูง ณ บริเวณที่ฉีดนั้น ตัวอย่างอื่นที่พบว่าก่อให้เกิดปัญหาที่ยุ่งยากต่อการรักษา ได้แก่ ภาวะติดเชื้อของระบบประสาทกลาง ในภาวะปกติ ยาพวก penicillins, cyclosporins, aminoglycosides, polyenes ผ่านเข้าสู่สมองได้น้อยมาก แต่เมื่อมีการติดเชื้อของเยื่อหุ้มสมอง มีสมองอักเสบ เยื่อกั้นนี้จะยอมให้ยาดังกล่าวผ่านจากเลือดเข้าสู่สมองได้มาก และเมื่อภาวะอักเสบหายไปเยื่อกั้นกลับมีคุณสมบัติดั้งเดิม การรักษาต้องดำเนินไปอีกสักระยะหนึ่ง และอาจต้องเพิ่มขนาดยาที่ไม่ใช่หยดยา เพราะเชื้อแบคทีเรียอาจหลบซ่อนอยู่ในสมอง

ผลการทดลองในสัตว์ที่พบว่า สารละลายน้ำตาลเข้มข้นสามารถเพิ่ม permeability ของเยื่อกั้นได้ชั่วคราว อาจเป็นประโยชน์ในการบริหารยาที่ต้องการให้ออกฤทธิ์ในสมองโดยตรง ซึ่ง E.A. Neuwelt แสดงให้เห็นว่าสารละลายน้ำตาลเข้มข้นสามารถเพิ่ม permeability ของเยื่อกั้นในผู้ป่วยเนื้องอกในสมองได้จริงๆ ในอนาคตการทำให้เยื่อกั้นนี้เปิดชั่วคราวเพื่อบริหารยาเข้าสมอง อาจเป็นอีกวิธีการหนึ่งนอกเหนือจากการฉีดเข้าน้ำไขสันหลังโดยตรง ที่ไม่ค่อยสะดวกและอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนได้

สรุป

Blood-brain barrier เป็นเยื่อกั้นระหว่างเลือดกับสมอง พบในระบบประสาทส่วนกลาง โดยเกิดจากการเชื่อมต่อของ endothelial cells ที่บุหลอดเลือดฝอย ทำหน้าที่กำหนดการซึมผ่านของสารต่างๆ ทั้งที่เป็นสารอาหารของเซลล์สมองและยาที่ใช้รักษาโรคหรือภาวะผิดปกติต่างๆ โดยที่การซึมผ่านของสารเหล่านี้จากเลือดเข้าสู่สมองขึ้นอยู่กับความสามารถในการละลายในไขมัน การแตกตัวเป็นประจุ และการรวมตัวกับโปรตีนในเลือดของสารนั้นๆ สารที่ละลายในไขมันได้ดีจะซึมผ่านเยื่อกั้นนี้ได้โดยง่าย ขณะที่สารซึ่งละลายในน้ำได้ดี ต้องการตัวพาจำเพาะที่จะช่วยขนส่งสารดังกล่าวจากเลือดเข้าสู่สมอง

หรือกลับกัน ประโยชน์ที่ได้จากความรู้เรื่อง blood-brain barrier นี้สามารถนำไปใช้พิจารณาเลือกยาหรือเลือกวิธีปฏิบัติเพื่อรักษาโรคจิตประสาท โรคสมองอักเสบ เป็นต้น ทั้งนี้ การบริหารยา เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ต่อสมองโดยตรงอาจกระทำได้ดีขึ้นเมื่อ permeability ของยาเพิ่มขึ้น การฉีดเข้าน้ำไขสันหลังโดยตรง หรือการเปลี่ยนแปลงโมเลกุลของยาให้อยู่ในรูปที่ละลายในไขมันได้ดี

เอกสารอ้างอิง

1. Betz, AL and Goldstein, GW : Specialized properties and solute transport in brain capillaries, Ann Rev Physiol 1986;48:241-50.
 2. Bradbury, M : The concept of a blood-brain barrier, John Wiley & sons, Chichester, 1979.
 3. Calne, DB : Therapeutics in neurology, 2nd ed., Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980.
 4. Cutler, RWP : Neurochemical aspects of blood-brain-cerebrospinal fluid barriers. in : J.H.Wood, ed. Neurobiology of cerebrospinal fluid. Plenum Press, New York, 1980; pp.41-51.
 5. Goldstein, GW and Betz, AL : The blood-brain barriers, Sci Amer 1986; 255:70-79.
 6. Pardridge, WM : Neuropeptides and the blood-brain barrier, Ann Rev Physiol, 1983; 45:73-82.
 7. Pearlman, AL and Collins, RC : Neurological pathophysiology 3rd ed., Oxford University Press, New York, 1984.
-

อภินันทนาการ

จาก

ห้างหุ้นส่วนจำกัด
แวนซัน สิงห์ทอง เทรดิง

1091/227 ถนนเพชรบุรีตัดใหม่ เขตพญาไท กทม.

โทรศัพท์ 2539101-2

รับออกแบบ และจำหน่าย

เนคไท VANSON แต่ผู้เดียวในประเทศไทย

ทั้งปลีกและส่ง

REVIEW ARTICLE

ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE

ปัญญา คุณวัฒน์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

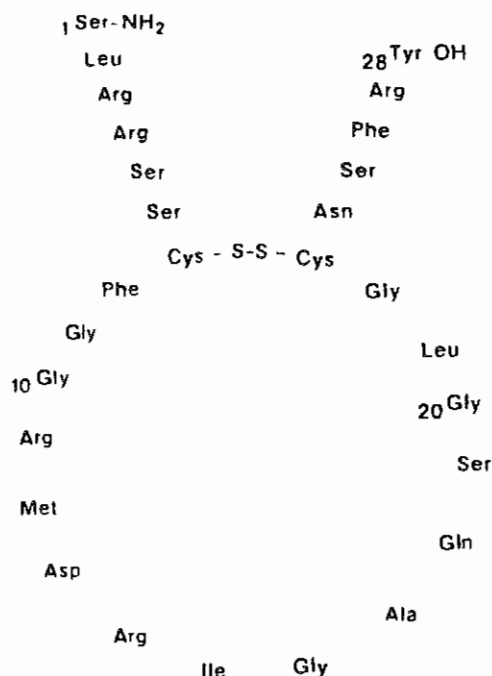
เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า atria มีบทบาทสำคัญในการควบคุมปริมาณของ
น้ำนอกเซลล์ ตัวอย่างเช่น atrial distension จะทำให้เกิดการขับปัสสาวะ และ
atrial tachycardia จะทำให้เพิ่มการขับปัสสาวะและเกลือออกทางไต

หลังจากมีผู้รายงานพบว่า พบ secretory granules ในเซลล์กล้ามเนื้อของ
atria^{1,2} de Bold และคณะก็ได้รายงานการค้นพบ atrial natriuretic factor
ในปี 1981³ และหลังจากนั้นก็ได้มีการแยก และศึกษา sequence ของ active pep-
tide ต่อมาได้มีการสังเคราะห์ peptide ขึ้นหลายรูปแบบ และพบว่า peptide
สังเคราะห์เหล่านี้มีฤทธิ์หลายอย่างเช่นเดียวกับ atrial extract ในที่สุดก็ได้ clone
และ sequence complementary DNA ซึ่งทำให้ทราบโครงสร้างของ prepro ANP^{4,5}
ซึ่งมี sequence homologies ระหว่าง species⁶

atrial natriuretic peptide (ANP) เป็น hormonal system ซึ่ง
รักษาสสมดุลของ sodium, ปริมาณน้ำ และอาจมีส่วนควบคุมความดันเลือดด้วย เนื่องจาก
มีนักวิทยาศาสตร์จำนวนมากร่วมกันศึกษา peptide นี้ ANP จึงมีชื่อหลายอย่าง เช่น
atrial natriuretic factor (ANF), atriopeptin, cardionatrin, auri-
culin, atrial natriuretic polypeptide และ atrin เป็นต้น ซึ่งโดยทั่วไป
แล้ว ใช้ propeptide ซึ่งมี 126 residue และ ANP ซึ่งมี 28 residue เป็น
reference sequence และควรใช้ชื่อ atrial natriuretic peptide (ANP) เป็น

ข้อทางการต่อไป เพราะ peptide นี้เป็นสิ่งที่ทราบ sequence แน่ชัดแล้ว ไม่ใช่ unknown factor อีกต่อไป

รูปที่ 1. สูตรโครงสร้างของ human ANP¹⁻²⁸



ลักษณะทางเคมี

Atrial extract ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งเกลือ ANP ที่แยกได้จากหนูและคนมีโครงสร้างคล้ายกัน คือมี amino acid 17 หน่วยเชื่อมเป็นวงด้วย disulfide bond ระหว่าง cysteine₇ และ cysteine₂₃ (รูปที่ 1) ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญยิ่งของ biological activity ของ peptide⁷ ANP รูปแบบอื่นๆ ที่ต่างกันนั้น ผิดแตกต่างกันเฉพาะ N หรือ C terminal extension เท่านั้น แต่ peptide ที่ active จะต้องมี C terminal เป็น Phe-Arg-Tyr เสมอ ส่วนการเปลี่ยนแปลงที่ N terminal ไม่มีผลต่อ biological activity ของ peptide มากนัก ในคนพบ ANP จาก atria 3 รูปแบบ^{8,9} คือ

α form มี 28 amino acid

β form มี 56 amino acid, เป็น dimer ของ α form

α form มี 126 amino acid เป็น pro ANP

α form ของคนต่างกับของหนู โดยมี Met₁₂ แทน Ile₁₂ โดย ANP 28 เป็น major form ใน human plasma¹⁰⁻¹² Processing ในคนเริ่มจาก pre-propeptide (151 amino acid) โดย signal peptide ถูกตัดออกไป ได้ pro-peptide (126 amino acid) ซึ่งมี active sequence 28 amino acid อยู่ที่ C terminal pro ANP นี้จะถูกเก็บอยู่ใน secretory granule ของเซลล์กล้ามเนื้อ atria ในเซลล์เหล่านี้จะมี enzyme ที่เปลี่ยน ANP 126 ให้เป็น ANP 28

Biological Actions

kidney

เมื่อน้ำ ANP เข้าหลอดเลือดดำของหนูทดลอง จะได้ผลเช่นเดียวกับการฉีด atrial extract คือ พบฤทธิ์ขับเกลือและน้ำที่แรง แต่มีฤทธิ์สั้น¹³ โดยมีฤทธิ์ขับ phosphate และ magnesium ด้วย¹⁴ แต่ไม่มีฤทธิ์ขับ potassium¹⁵ ANP ออกเหล่านี้โดยเพิ่มปริมาณเลือดที่ไหลผ่าน medulla ของไต, ขยายหลอดเลือดที่เข้าสู่ glomeruli และทำให้หลอดเลือดที่ออกจาก glomeruli หดตัว¹⁶ จึงทำให้ glomerular filtration pressure เพิ่มขึ้น นอกจากฤทธิ์ต่อหลอดเลือดเหล่านี้แล้ว ฤทธิ์ที่สำคัญอีกอย่างคือ ANP ยับยั้งการดูดกลับ sodium ที่ inner medullary collecting duct¹⁷

ANP ออกฤทธิ์ตามที่กล่าวโดยจับกับ receptor ที่ glomeruli, vasa recta และ inner medullary collecting duct^{18,19} แล้วกระตุ้นการสร้าง cyclic GMP²⁰ ซึ่งจะตอบสนองต่อการหยด ANP เข้าทางหลอดเลือดดำ เช่นเดียวกันกับ atrial distension²¹ การหยด antibody ที่จำเพาะต่อ ANP เข้าหลอดเลือดดำจะลดฤทธิ์ขับปัสสาวะของ ANP²²

Blood vessels

เมื่อ ANP จับกับ receptor จำเพาะ บนกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดง จะทำให้หลอดเลือดแดงที่หดตัวอยู่ก่อนคลายออก²³ โดยกระตุ้นการสร้าง cyclic GMP²⁴ ฤทธิ์ in vivo ของ ANP จะเห็นได้ชัดที่ renal และ splanchnic arteries^{25,26} ANP ลด cardiac output โดยการลด venous return²⁷ มิใช่โดยกีดการทำงานของหัวใจ นอกจากนี้ยังทำให้น้ำในหลอดเลือดเคลื่อนออกนอกหลอดเลือด^{28,29} ดังนั้นแม้ ANP ในขนาดสูงจะลดความดันเลือด แต่ ANP จะมีผลต่อการควบคุมปริมาณเลือดที่ไหลเวียนมากกว่าการควบคุมความดันเลือด

Adrenal cortex

ANP ยับยั้งการสังเคราะห์และการหลั่ง aldosterone จาก zona glomerulosa cell³⁰ โดยออกฤทธิ์ที่ receptor³¹ และมีผลต่อการหลั่ง aldosterone ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย angiotensin หรือ ACTH มากกว่า basal secretion³² โดยมีผลทั้งโดยตรงและโดยอ้อมสำหรับผลโดยตรงก็คือโดยยับยั้งการหลั่ง hormone ทั้งสองดังกล่าว ส่วนผลโดยอ้อมคือยับยั้งการหลั่ง renin จาก juxtaglomerular cells เมื่อให้ ANP เข้าเส้นเลือดดำในสุนัข

Central nervous system

ANP immunoreactive neurons มีอยู่ในส่วนของสมองที่ควบคุมระบบไหลเวียนเลือด³⁴ การฉีด ANP เข้าสู่ช่องสมองจะลดปริมาณน้ำที่ดื่มทั้งในหนูที่ดื่มน้ำมาก่อนและในหนูที่ได้รับการฉีด angiotensin มาก่อน^{35,36} นอกจากนี้ ANP ยังยับยั้งการหลั่ง vasopressin ทั้งเมื่อฉีดเข้าสู่ช่องสมองและทั้งเข้า hypothalamoneurohypophyseal preparation ด้วย³⁷ ANP อาจจะมีหน้าที่ควบคุมการไหลเวียนของน้ำในระบบประสาทกลาง เนื่องจากมีผู้พบ ANP receptor และ ANP-sensitive guanylate cyclase ที่ capillary endothelium ของ blood brain barrier และ endothelium ของ choroid plexus³⁸

Control of ANP synthesis and secretion

เมื่อกระตุ้น stretch receptor ที่ atrium จะทำให้ ANP ถูกหลั่งออกมาทันที ไม่ว่าจะเป็นการจับยึดโดยตรง³⁹, high perfusion pressure⁴⁰ หรือ acute volume expansion⁴¹ ถ้าตัด atrial appendage ออกจะทำให้การหลั่ง ANP และการรับสนองของไตต่อ acute hypervolemia ลดลง^{42,43} ตัวกระตุ้นที่ทำให้มีการหลั่ง ANP in vivo จะออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม intravascular volume หรือ central blood volume⁴⁴ การเพิ่มปริมาณเกลือที่หนูกินจะเพิ่มระดับของ immunoreactive ANP ใน atria และในเลือด⁴⁵ ในขณะที่การขาดน้ำและการกินเกลือน้อยจะให้ผลตรงข้าม^{46,47}

สำหรับในคน การเพิ่มระดับของ ANP ที่เกิดจาก physiological stimuli นั้น นับว่ายังน้อยเมื่อเทียบกับระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้นในพยาธิสภาพ หรือระดับ ANP ที่เพียงพอแก่การทำให้เกิด diuresis เมื่อหยด ANP เข้าทางหลอดเลือดดำ ดังนั้น physiological role ของ ANP ยังเป็นที่โต้แย้งกันอยู่ แต่มีผู้รายงานว่า การให้ ANP ในขนาด

ไม่เกิน normal range ก็ทำให้เกิดการขับเกลือได้⁴⁸

Pathophysiological implications

Experimental animals

หลังจากพบว่า Syrian hamster ที่มี hereditary cardiomyopathy มีระดับ ANP ในเลือดต่ำ⁴⁹ จึงเชื่อว่าผู้ป่วย congestive heart failure น่าจะเป็นเพราะขาด ANP แต่แล้วกลับพบว่าในผู้ป่วยเหล่านี้มีระดับ ANP ในเลือดสูงมากทุกรายใน spontaneously hypertensive rat (SHR) ระดับ ANP ใน left atrium จะลดต่ำลง โดย plasma ANP จะสูง⁵⁰ ซึ่งอาจเกิดจาก chronic hypersecretion หรือ ANP อาจมีบทบาทในการทำให้เกิด hypertension ใน SHR เพราะพบว่าใน SHR ระดับ ANP ใน hypothalamus สูง⁵⁰ และเมื่อนำ ANP เข้าไปใน hypothalamus ของ SHR จะทำให้ความดันเลือดเพิ่มขึ้นด้วย⁵¹

Human disease

Atrial tachycardia

ระดับ ANP จะเพิ่มสูงมากใน paroxysmal atrial tachycardia⁵² และกลับสู่ระดับปกติเมื่อหัวใจเข้าสู่ sinus rhythm แล้ว ขณะที่ tachycardia plasma ANP จะสัมพันธ์กับ atrial pressure โดยไม่สัมพันธ์กับ heart rate⁵³ แสดงว่า atrial pressure เท่านั้นที่มีบทบาทหลักในการหลั่ง ANP

Congestive heart failure (CHF)

ระดับ plasma ANP ที่เพิ่ม ขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค โดยไม่ขึ้นกับสาเหตุของ CHF⁵⁴ โดยระดับของ plasma ANP จะลดลงเป็นปกติเมื่อรักษาอาการของ CHF ได้⁵⁵ และความดันใน left atrium ลดลงเป็นปกติแล้ว⁵⁶ ดังนั้นจึงน่าจะใช้ระดับ ANP เป็น marker ของ CHF ได้ โดยระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้นนี้เกิดจาก compensatory reaction ต่อการกั่งของเกลือ ดังนั้นการวัดระดับ ANP จึงเป็นการทดสอบที่แสดงถึง volume overload และ circulatory compromise

เหตุที่อวัยวะต่างๆโดยเฉพาะอย่างยิ่งไต ไม่ตอบสนองต่อระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้นนี้ เชื่อว่าเกิดจาก down regulation ของ ANP receptor⁵⁷ โดยอาจจะมี intrinsic renal dysfunction และ activation of sodium retaining system ร่วมด้วย

Essential hypertension

ในผู้ป่วยที่ความดันเลือดสูงไม่มากนัก ระดับ ANP จะไม่เปลี่ยนแปลง⁵⁸ และระดับ ANP จะสูงขึ้นเพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยที่ความดันเลือดสูงมาก ผู้ป่วยที่มีระดับ renin ในเลือดต่ำจะมี ANP ในระดับสูงกว่าผู้ป่วยที่ renin สูง⁵⁸ และในผู้ป่วยที่ไม่มี target organ damage ระดับ ANP จะขึ้นอยู่กับอายุโดยไม่ขึ้นกับความดันเลือด ดังนั้น atria อาจตอบสนองต่อความดันเลือดที่สูงขึ้นโดยการหลั่ง ANP น้อยกว่าที่ควรจะเป็น⁵⁸

Chronic renal failure (CRF)

ระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้นใน CRF จะขึ้นกับ volume overload⁵⁹ โดย CRF ที่ไม่มี fluid retention จะไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับ ANP ผู้ป่วยที่มีระดับ ANP สูงหลังจากทำ hemodialysis แล้ว ระดับ ANP จะลดลง⁵⁹ เชื่อว่าตัวกระตุ้นสำคัญที่เพิ่มระดับ ANP ในภาวะไตวายคือ การเพิ่ม sodium load ต่อ nephron ที่ยังทำหน้าที่ได้และการเพิ่มปริมาตรของน้ำนอกเซลล์

Liver cirrhosis

ในผู้ป่วยที่มีท้องมานจากตับแข็งจะพบระดับ ANP ได้ทั้งปกติ⁶⁰ สูงน้อย⁶¹ และสูงมาก⁶² ทั้งนี้เป็นเพราะใน decompensated liver cirrhosis นั้น ไม่ค่อยจะพบ increased atrial pressure

Other conditions

ใน primary hyperaldosteronism ระดับ ANP จะสูงขึ้น และลดลง เป็นปกติเมื่อผ่าตัดเอาเนื้องอกที่ต่อมหมวกไตออกแล้ว⁶³ หรือเมื่อให้ยาขับปัสสาวะ⁶⁴ ใน idiopathic edema ซึ่งพบได้ในสตรี ระดับ ANP ที่ลดต่ำลงอาจเป็นสาเหตุของการคั่งของเกลือในโรคนี้⁶²

จึงสรุปได้ว่า ในผู้ป่วยส่วนมาก ระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้น เกิดจากการขยายปริมาตรของน้ำนอกเซลล์ และ/หรือ การเพิ่มความดันเลือด และระดับ ANP ที่เพิ่มขึ้นนั้น จะเป็นผลมากกว่าเป็นเหตุของพยาธิสภาพต่างๆ

การวัดระดับ ANP

Bioassays

โดยวัดจากฤทธิ์ขับปัสสาวะ in vivo หรือฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัว in vitro วิธีเหล่านี้ไม่ไวพอที่จะวัดระดับ ANP ใน plasma

Competitive binding assays

Radioreceptor assay มีข้อดีที่วัดเฉพาะ active forms ของ ANP ส่วน enzyme immunoassay นั้นมีความไวเท่ากับ radioimmunoassay (RIA) สำหรับ RIA นั้นจะต้องสกัดเอา plasma protein ออกไปเสียก่อนโดย Sep Pak C₁₈ cartridge (เพราะโปรตีนเหล่านี้จะทำลาย radioligand โดยทำให้มี deiodination และ incubation⁶⁵ ค่าปกติของ ANP อยู่ระหว่าง 10-70 pg/ml (3.3-23.3 pmol/L)

เอกสารอ้างอิง

1. Kisch B. Electron microscopy of the atrium of the heart: guinea pig. *Exp Med Surg* 1956; 14:99-112.
2. Jamieson JD, Palade GE. Specific granules in atrial muscle. *J Cell Biol* 1964; 23:151-172.
3. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28:89-94.
4. Yamanaka M, Greenberg B, Johnson L, et al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding for the rat atrial natriuretic factor precursor. *Nature* 1984; 309:719-722.
5. Oikawa S, Imai M, Ueno A, et al. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor of human atrial natriuretic polypeptide. *Nature* 1984; 309:724-726.
6. Cantin M, Genest J. The heart and the atrial natriuretic factor. *Endocrine Rev* 1985; 6:107-127.
7. Misono KS, Fukami H, Grammer T, Inagami T. Rat atrial natriuretic factor: complete amino acid sequence and disulfide linkage essential for biological activity. *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 119:524-529.

8. Kangawa K, Matsuo H. Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP). *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 118:131-139.
9. Kangawa K, Fukuda A, Matsuo H. Structural identification of beta- and gamma-human atrial natriuretic polypeptides. *Nature* 1985; 313:397-400.
10. Sugawara A, Nakao K, Morii N, et al. α -human atrial natriuretic polypeptide is released from the heart and circulates in the body. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 129:439-446.
11. Arendt RM, Stangl E, Zahringer J, Liebisch DC, Herz A. Demonstration and characterisation of α -human atrial natriuretic factor in human plasma. *FEBS Lett* 1985; 189:57-61.
12. Yamaji T, Ishibashi M, Takafu F. Atrial natriuretic factor in human blood. *J Clin Invest* 1985; 76:1684-1687.
13. Seidah NG, Lazure c, Chretien M, et al. Amino acid sequence of homologous rat atrial peptides: natriuretic activity of native and synthetic forms. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 81: 2640-2644.
14. Hammond TG, Haramati A, Knox FG. Synthetic atrial natriuretic factor decreases renal tubular phosphate reabsorption in rat. *Am J Physiol* 1985; 249:F315-F318.
15. Murray RD, Itoh S, Inagami T, et al. Effects of synthetic atrial natriuretic factor in the isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 1985; 249:F603-F609.
16. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes preglomerular vasodilatation and postglomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 309: 473-476.
17. Sonnenberg H, Honrath U, Chong CK, Wilson DR. Atrial natriuretic factor inhibits sodium transport in medullary collecting duct. *Am J Physiol* 1986; 250:F963-F966.

18. DeLean A, Vinay P, Cantin M. Distribution of atrial natriuretic factor receptors in dog kidney fractions. FEBS Lett 1985; 193:239-241.
19. Murphy KMM, McLaughlon LL, Michener ML, Needleman P. Autoradiographic localization of atriopeptin III receptors in rat kidney. Eur J Pharmacol 1985; 111:291-292.
20. Hamet P, Tremblay J, Pang SC, et al. Effects of native and synthetic atrial natriuretic factor on cyclic GMP. Biochem Biophys Res Commun 1984; 123:525-527.
21. Goetz KL, Wang BC, Geer PG, Sundet WD, Needleman P. Effects of atriopeptin infusion versus effects of left atrial stretch in awake dogs. Am J Physiol 1986; 250:R221-R226.
22. Naruse M, Obana K, Naruse K, et al. Antisera to atrial natriuretic factor reduces urinary sodium excretion and increased plasma renin activity in rats. Biochem Biophys Res Commun 1985; 132:954-960.
23. Currie MG, Geller DM, Cole BR, et al. Purification and sequence analysis of bioactive atrial peptides (atriopeptins). Science 1984; 223:67-69.
24. Winquist RJ, Faison EP, Waldman SA, et al. Atrial natriuretic factor elicits an endothelium - independent relaxation and activates particulate guanylate cyclase in vascular smooth muscle. Proc Natl Acad Sci USA 1984; 81:5946-5950.
25. Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, et al. Changes of regional blood flow induced by atrial natriuretic factor (ANF) in conscious rats. Life Sci 1985; 36:1685-1692.
26. Caramelo C, Fernandez-Cruz A, Villamediana LM, et al. Systemic and hemodynamic effects of a synthetic atrial natriuretic peptide in conscious rats. Clin Sci 1986; 71:323-325.

27. Breuhaus BA, Ssaneii HH, Brandt MA, Chimoskey JE. Atriopeptin II lowers cardiac output in conscious sheep. *Am J Physiol* 1985; 249:R776-R780.
28. Almeida FA, Suzuki M, Maack T. Atrial natriuretic factor increases hematocrit and decreased plasmas volume in nephrectomized rats. *Life Sci* 1986; 39:1193-1199.
29. Flugkiger JP, Waeber B, Matsueda G, et al. Effect of atriopeptin III on hematocrit and volemia of nephrectomized rats. *Am J Physiol* 1986; 251:H880-H883.
30. Atarashi K, Mulrow PJ, Franco-Saenz R, Rapp J. Inhibition of aldosterone production by an atrial extract. *Science* 1984; 224:992-994.
31. De lean A, Racz K, Gutkowska J, et al. Specific receptor-mediated inhibition by synthetic atrial natriuretic factor of hormone - stimulated steroidogenesis in cultured bovine adrenal cells. *Endocrinology* 1984; 115:1636-1638.
32. Chartier L, Schiffrin EL, Thibault G, Garcia R. Atrial natriuretic factor inhibits the stimulation of aldosterone secretion by angiotensin II, ACTH and potassium in vitro and angiotensin II-induced steroidogenesis in vivo. *Endocrinolgy* 1984; 115:2026-2028.
33. Maack T, Marion DN, Canargo MJ, et al. Effect of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984; 77:1069-1075.
34. Saper CB, Standaert DG, Currie MG, et al. Atriopeptin-immunoreactive neurons in the brain : presence in the cardiovascular regulatory areas. *Science* 1985; 227:1947-1149.
35. Masotto C, Negro-Vilar A. Inhibition of spontaneous or angiotensin II stimulated water intake by atrial natriuretic

- factor. Brain Res Bull 1985; 15:523-526.
36. Antunes-Rodrigues J, McCann SM, Rodgers LC, Samson WK. Atrial natriuretic factor inhibits dehydration- and angiotensin II-induced water intake in the conscious, unrestrained rats. Proc Natl Acad Sci USA 1985; 82:8720-8723.
37. Poole CJM, Carter DA, Vallejo M, Lightman SL. Atrial natriuretic factor inhibits the stimulated in vivo and in vitro release of vasopressin and oxytocin in the rat. J Endocrinol 1987; 112:97-102.
38. Steardo L, Nathanson JA. Brain barrier tissues: end organ for atriopeptins. Science 1987; 235:470-473.
39. Ledsome JR, Wilson N, Courneya CA, Rankin AJ. Release of atrial natriuretic peptide by atrial distension. Can J Physiol Pharmacol 1985; 63:739-742.
40. Dietz JR. Release of natriuretic factor from rat heart-lung preparations by atrial distension. Am J Physiol 1984; 247: R1093-1096.
41. Lang RE, Tholken H, Ganten D, et al. Atrial natriuretic factor: a circulating hormone stimulated by volume loading. Nature 1985; 314:264-266.
42. Veress AT, Sonnenberg H. Right atrial appendectomy reduces the renal response to acute hypovolemia in the rat. Am J Physiol 1984; 247:R610-R613.
43. Villareal D, Freeman RH, Davis JO, et al. Effects of atrial appendectomy on circulating atrial natriuretic factor during volume expansion in the rat. Proc Soc Exp Biol Med 1986; 183: 54-58.
44. Sato F, Kamoi K, Wakiya Y, et al. Relationship between plasma atrial natriuretic peptide levels and atrial pressure in man. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63:823-827.

45. Tanaka I, Misono KS, Inagami T. Atrial natriuretic factor in rat hypothalamus, atria and plasma: determination by specific radioimmunoassay *Biochem Biophys Res Commun* 1984; 124: 663-668.
46. Januszewicz P, Thibault G, Gutkowska J, et al. Atrial natriuretic factor and vasopressin during dehydration and rehydration in rats. *Am J Physiol* 1986; 251:E947-E501.
47. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, et al. Plasma atrial natriuretic peptide: its relationship to changes in sodium intake, plasma renin activity and aldosterone in man. *Clin Sci* 1987; 72:25-30.
48. Anderson JV, Donckier J, Payne NN, et al. Atrial natriuretic peptide: evidence of action as a natriuretic hormone at physiological plasma concentrations in man. *Clin Sci* 1987; 72:305-312.
49. Chimoskey JE, Spielman WS, Beandt MA, Heidemal SR. Cardiac atria of Bio 14.6 hamsters are deficient in natriuretic factor. *Science* 1984; 223:820-822.
50. Imada T, Takanayagi R, Inagami T. Changes in the content of atrial natriuretic factor with the progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1985; 133:759-765.
51. Sills MA, Nguen KQ, Jacobowitz DM. Increases in heart rate and blood pressure produced by microinjections of atrial natriuretic factor into the AV3V region of rat brain. *Peptides* 1985; 6:1037-1042.
52. Schiffrin EL, Gutkowska J, Kuchel O, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic factor in patients with paroxysmal atrial tachycardia. *N Engl J Med* 1985; 312:1196-1197.
53. Nicklas Jm, DiCarlo LA, Koller PT, et al. Plasma levels of

- immunoreactive atrial natriuretic factor increase during supraventricular tachycardia. *Am Heart J* 1986; 112:923-928.
54. Burnett JC, Kao PC, Hu DC, et al. Atrial natriuretic peptide elevation in congestive heart failure in the human. *Science* 1986; 231:1145-1147.
55. Singer DR, Shore AC, Markandu ND, et al. Atrial natriuretic peptide levels in treated congestive heart failure. *Lancet* 1986; 1:851-852.
56. Hartter E, Weissel M, Stummvol HK, et al. Atrial natriuretic peptide concentrations in blood from right atrium in patient with severe right heart failure. *Lancet* 1985; 2:93-94.
57. Thibonnier M, Snajdar RM, Hinko A, et al. Atriopeptin and vasopressin plasma levels and platelet receptors in congestive heart failure. In: *The American Society of Hypertension. Second World Congress on Biologically Active Atrial Peptides*, 1987; p.232.
58. Larochelle P, Cusson JR, Gutkowska J, et al. Plasma atrial natriuretic factor concentrations in essential and renovascular hypertension. *Br Med J* 1987; 294:1249-1252.
59. Rascher W, Tulassay T, Lang RE. Atrial natriuretic peptide in plasma of volume - overloaded children with chronic renal failure. *Lancet* 1985; 2:303-305.
60. Burghardt W, Wernze H, Diehl KL. Atrial natriuretic peptide in hepatic cirrhosis: relation to stage of disease, sympatho-adrenal system and renin - aldosterone axis. *Klin Wochenschr* 1986; 64(suppl 6):103-107.
61. Gerbes AL, Arendt RM, Ritter D, et al. Plasma atrial natriuretic factor in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1985; 313:1609-1610.
62. Naruse M, Naruse K, Obana KK, et al. Immunoreactive alpha-human

- atrial natriuretic polypeptide in human plasma. Peptides 1986; 7:141-145.
63. Tunny TJ, Gordon RD. Plasma atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism (before and after treatment) and in Barter's and Gordon's syndromes. Lancet 1986; 1:272-273.
64. Yamaji T, Ishibashi M, Sekihara H, et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in primary aldosteronism and essential hypertension. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 815-818.
65. Nishiuchi T, Saito H, Yamasaki Y, Saito S. Radioimmunoassay for atrial natriuretic peptide: method and results in normal subjects and patients with various diseases. Clin Chem Acta 1986; 159:45-47.
-

อธิบดีพนักงานการ

จาก

คลินิกพลาสติก

449/1-2 ซอยไสวสุพรรณ ถนนกรุงเทพ-นนทบุรี

บางซื่อ เขตดุสิต กรุงเทพฯ 10800

โทร. 585-3567 , 585-3579

จำหน่าย

ขวดพลาสติกบรรจุยาน้ำขนาดต่างๆ ตลับยาบรรจุขี้ผึ้ง

กล่องพลาสติกบรรจุยาเม็ดและยาผง ข้อนยาอย่างดี

หลอดหยดยา (MEDICINE DROPPER), ขวดสมุนไพร

ขวดยาหยอดตา ตลับเครื่องสำอาง

รับพิมพ์ซองชิปพลาสติกชนิดมีชิปรู

ถุงหิ้วพลาสติกแบบถือกล้าม และงานสิ่งพิมพ์ทุกชนิด

อภินันทนาการ

จาก

บริษัท

อูยเฮง อิมพอร์ต
จำกัด

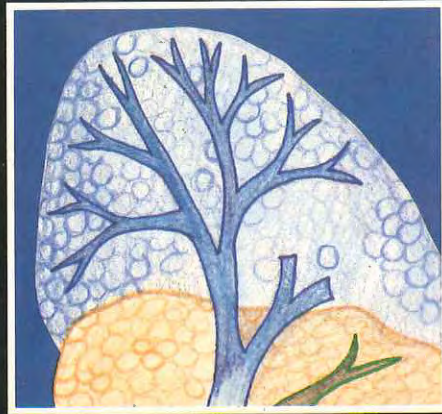
489/2 ซอยบางยี่ขัน ถนนจรัลสนิทวงศ์
กทม. โทร.4330061-6

“ข้อสัตย์ บริการดี

คือ

นโยบายของบริษัท”

Antitussive and Expectorant



TERCO-D

Dextromethorphan HBr
Guaiphenesin
Terpin Hydrate

TERCO LIQUID

Dextromethorphan HBr
Ephedrine HCl
Promethazine HCl



B.L. Hua & Co., Ltd.

4 Somdej Chaopraya Road, Bangkok.
Office: 2 Somdej Chaopraya Road,
Bangkok, Thailand.



PEPSITASE

DIGESTIVE ENZYMES COMPLEX

Each tablet contains

Pepsin NF XII	180 mg.
Diastase	30 mg.
Papain	60 mg.
Extract of Gentian	20 mg.
Pancreatin	20 mg.

with Activated Charcoal and Vitamin B1



B.L. Hua & Co., Ltd.

2 Somdej Chaopraya Rd., Bangkok.
Tel: 4370154-5, 4379169

ยาแก้ไอ

ปราโมทย์ ชีรพงษ์, เสรี ชีรพงษ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำนำ

อาการไอ เป็นกลไกป้องกันของร่างกาย เพื่อกำจัดสิ่งขับของทางเดินหายใจ ผื่นผง และสิ่งแปลกปลอมที่พัดหลงเข้าสู่ทางเดินหายใจ อาการไอเกิดได้จากสาเหตุต่างมากมาย (ตารางที่ 1) เช่น การอักเสบซึ่งอาจเกิดจากการติดเชื้อหรือไม่ติดเชื้อก็ได้ จากสารเคมี, ภาวะบางอย่าง, อุณหภูมิเย็นหรือร้อน, วัตถุแปลกปลอม, มะเร็ง, โรคทางเดินหายใจ, โรคภูมิแพ้, หัวใจวาย, โรคหรือมีการระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร, และจากความวิตกกังวล ความประหม่า หรือความง่วงใจ เป็นต้น¹

ถึงแม้อาการไอเป็นกลไกที่มีประโยชน์ แต่ในบางครั้งอาการไอก็มีความรุนแรงมากหรือติดต่อกันจนต้องการความช่วยเหลือ เช่น ใจนอนไม่หลับ หอบเหนื่อย หน้าแดง ปวดศีรษะ เจ็บคอ เจ็บหน้าอก ปวดหลัง ปวดท้อง อ่อนแรง เนื้อปอดฉีกขาด เยื่อหุ้มปอดฉีก กระดูกซี่โครงร้าวหรือหัก แผลผ่าตัดปริแตก ใส่เลือด อาเจียน เป็นลม ระบบไหลเวียนเลือดเปลี่ยนแปลง เช่น ความดันเลือดเปลี่ยนแปลง หรือเลือดกลับสู่หัวใจไม่สะดวก หรือในบางครั้งอาการไอไม่สามารถขับเสมหะออกมาได้ เพราะเสมหะเหนียวเหน็ดเกินไป หรือเพราะระบบการไอไม่มีประสิทธิภาพ

ดังนั้นการใช้ยาที่เกี่ยวข้องกับอาการไอ จึงต้องใช้ให้ถูกกับสถานการณ์ เช่น ถ้าเป็นอาการไอแห้งรุนแรงไม่มีเสมหะ อาจต้องใช้ยาระงับไอ หรือกดอาการไอ ขณะที่ถ้าเป็นอาการที่มีเสมหะมาก ชื่นเหนียว หรือแห้งเหนียวจนไม่สามารถไอขับออกมาได้ อาจต้องเลือกใช้ยาขับเสมหะ และ / หรือ ยาละลายเสมหะ บทความนี้จะกล่าวถึงรายละเอียดของยาทั้ง 3 ประเภท

ตารางที่ 1 สาเหตุต่างๆ ของอาการไอ

Ear-nose-throat

External ear canal and tympanic membrane

Sinusitis

Neoplasm eg. laryngeal tumors

Foreign body

Irritation and infections

Aspiration of pharyngeal secretions

Postnasal drip

Chronic mouth breathing

Rhinitis

Thyroid enlargement

Nasal polyps

Elongated uvula

Tonsils (enlarged, infected)

Common cold (upper respiratory infection)

Pharyngitis

Laryngitis

Respiratory

Asthma

Acute and chronic bronchitis (viral, bacterial,
irritant)

Bronchiectasis

Alveolitis

Neoplasm

Foreign body

Diffuse parenchymal disease (fibrosis, sarcoidosis)

Compression or traction of tracheobronchial
structures

Cystic fibrosis

Pneumonia

Tuberculosis

Fungal and other infections

Bronchopleural fistula

Large effusion in pleural space

Subphrenic abscess

Cardiovascular

Aortic aneurysm and enlarged left auricle

Left ventricular heart failure

Mitral stenosis and pulmonary congestion

Pulmonary edema.

Pulmonary embolism with infarction

Pericardial diseases

Mediastinal

Neoplastic, inflammatory, or fibrotic precesses

that compress or distort the tracheobronchial

tree, aneurysms, enlarged lymph nodes

Gastrointestinal

Aspiration (achalasia, incompetent lower

esophageal sphincter, esophageal disease)

ประเภทของยาแก้ไอ

การแบ่งกลุ่มของยาแก้ไอ แบ่งได้หลายวิธี วิธีหนึ่งที่นิยมมากในปัจจุบันคือ การแบ่งตามฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เด่นของยา ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่ม คือ

1. ยากดอาการไอหรือยาระงับไอ (Antitussives)
2. ยาขับเสมหะ (Expectorants)
3. ยาละลายเสมหะ (Mucolytics)

ยาในกลุ่มที่ 2 และ 3 นี้ มีชื่อรวมเรียกว่า Mucokinetic agents² เพราะช่วยกำจัดเสมหะ สิ่งแปลกปลอม และสิ่งระคายเคือง เป็นต้น น้ำและสารลดแรงตึงผิว (surfactant) อาจจัดรวมอยู่ด้วย เพราะช่วยเพิ่มความชื้นและลดความหนืดของเสมหะ (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 สาร Mucokinetic ต่างๆ ที่ช่วยให้เสมหะถูกกำจัดออกง่ายขึ้น

Category	Probable Mechanism of Action
Diluent	
Water	Aerosol: Decreases viscosity of gel layer; systemic: increases of sol layer hydration
Saline solution	Hypotonic aerosol: transfer of water from particles to luminal mucus; hypertonic aerosol: osmotic effect of saline, drawing water from the mucosa
Surface-Active	
Propylene glycol	Altered hydration and hydrogen bonding of mucous glycoproteins
Sodium bicarbonate	Decreased mucous viscosity and adhesion, increased ciliary activity
Expectorant	
Potassium iodide	May include stimulation of glands, vagal reflex, or ciliary activity, as well as a direct mucolytic effect or potentiation of proteases
Glyceryl guaiacolate	Vagal stimulation and direct action on bronchial glands
Ammonium chloride	Vagal stimulation and possible enhanced ciliary activity
Mucolytic	
Acetylcysteine	Destruction of disulfide bonds
Dornase	Direct digestion of DNA and indirect enhancement of mucous proteolysis

1. ยากดอาการไอ (Antitussives หรือ Cough Suppressants)

เป็นยาที่กดอาการไอ ที่ออกฤทธิ์โดยกดศูนย์ไอในสมอง จึงเหมาะสมที่จะใช้กับอาการไอชนิดไอแห้ง และไม่มีเสมหะ ยากดอาการไอแบ่งออกได้เป็น narcotic antitussives ที่นิยมใช้มากที่สุดได้แก่ codeine และ hydrocodone และ non-narcotic antitussives ซึ่งได้แก่ dextromethorphan, noscapine และ levopropoxyphene napsylate ส่วนยา benzonatate ออกฤทธิ์ลดการกระตุ้น cough receptor ที่ส่วนปลาย

1.1 Codeine

Codeine เป็น narcotic antitussives ที่ใช้แพร่หลายมากที่สุดตัวหนึ่ง ยานี้มีฤทธิ์ลดอาการไอได้ดีมาก และเกิดการเสพติดน้อยกว่า morphine ยาออกฤทธิ์กดศูนย์ไอ (cough center) ใน medulla ทำให้อาการไอลดลง ยาสามารถกดศูนย์การหายใจ (respiratory center) และทำให้สงบประสาท (sedation) ด้วย codeine มีฤทธิ์แก้ปวดอ่อนๆ และทำให้เยื่อเมือก (mucosa) ของทางเดินหายใจแห้ง และสารเมือก (mucus) เหนียว³

ผู้ป่วยที่เป็นโรคหอบหืดหรือโรคถุงลมโป่งพอง (pulmonary

emphysema) ต้องระวังการใช้ยา codeine เพราะยากด reflex ของการไอและทำให้เสมหะเหนียวมากขึ้น ผู้ป่วยที่ใช้ยาคิดต่อกันเป็นเวลานานอาจเกิดการติดยาทางร่างกาย (physical dependence) และ/หรือ ทำให้ทนต่อยามากขึ้น (tolerance) ผู้ป่วยที่ทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร หรือขับยานพาหนะ ควรระวังการใช้ยาด้วย เพราะยามีฤทธิ์สงบประสาท

Codeine ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารหลังจากเริ่มรับประทาน ยามักเห็นผลสูงสุดภายใน 1-2 ชั่วโมง ยามีระยะครึ่งชีวิตในพลาสมา 2.5-3 ชั่วโมง มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์นานประมาณ 4 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงในตับโดยวิธี O-demethylation, N-demethylation ยางานส่วนจับกับ glucuronic acid และถูกขับออกทางปัสสาวะ

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ในขนาดที่ใช้รักษาได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก กัน มึนงง ใจสั่น (palpitation) สะลึมสะลือ (drowsiness) เป็นต้น

ขนาดรับประทาน ผู้ใหญ่ครั้งละ 10-20 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 120 มก.) เด็ก 2-6 ปี ใช้ในขนาดครั้งละ 2.5-5 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 30 มก.) เด็ก 6-12 ปี ใช้ในขนาดครั้งละ 5-10 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 60 มก.) หรือถ้ากิดตามน้ำหนักตัวเด็กใช้ในขนาด 1 มก./กก./วัน แบ่งเป็น 4 ครั้ง

1.2 Hydrocodone bitartrate (Dihydrocodeinone bitartrate)

Hydrocodone มีฤทธิ์แก้ไอเหมือน codeine แต่แรงกว่า codeine 2-3 เท่า (คิดตามน้ำหนัก) เป็นยาสงบประสาท และทำให้เสพติดมากกว่าด้วย hydrocodone มีฤทธิ์แก้ปวด และทำให้เยื่อทางเดินหายใจแห้ง และสารเมือกเหนียว เช่นเดียวกับ codeine^{3,4}

Hydrocodone ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร มีฤทธิ์สูงสุดภายใน 1-2 ชั่วโมง ยามีระยะการออกฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง ซึ่งนานกว่า codeine และมีระยะครึ่งชีวิต ประมาณ 4 ชั่วโมง ซึ่งยาวกว่า codeine เช่นกัน

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้ คือ คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ (dizziness) ชีพ ท้องผูก คอแห้ง ผื่นขึ้น และคัน เป็นต้น

Hydrocodone มีข้อควรระวังในการใช้ยาเช่นเดียวกับ codeine

ถ้าได้รับยาเกินขนาดจนเป็นพิษสามารถแก้ไขได้โดยให้ naloxone hydrochloride หรือ levallorphan tartrate ซึ่งเป็น opiate antagonists

ขนาดรับประทานคือ ผู้ใหญ่ครั้งละ 5-10 มก. วันละ 4 ครั้ง เด็กคิดตามน้ำหนักตัว ในขนาด 0.6 มก./กก./วัน แบ่งเป็น 3-4 ครั้ง

1.3 Dextromethorphan [(d-3-methoxy-N-methylmorphinan หรือ (+)-3-methoxy-17-methyl-9,13,14-morphinan]

Dextromethorphan เป็น dextrorotatory form ของ methyl ether ของ levorphanol ซึ่งต่างจาก 1-isomer ที่ไม่มีฤทธิ์แก้ปวด ไม่เสพติด และกดระบบประสาทเพียงเล็กน้อยหรือไม่กดเลยนอกจากจะใช้ในขนาดสูงกว่าปกติเท่านั้น ยาไม่กดการหายใจด้วยนอกจากจะใช้ขนาดสูงมาก. Dextromethorphan มีฤทธิ์พอกับ codeine ในการกด reflex การไอ ทำให้ลดอาการไอ ยาไปเพิ่ม threshold ของศูนย์ไอ โดยไม่มีฤทธิ์กระตุ้นให้ไอและขับเสมหะ (expectoration) ยาไม่กดการทำงานของ cilia ไม่รบกวนระบบทางเดินอาหาร และไม่ทำให้วังสละลิมสลือเหมือน codeine ในขนาดที่เป็นพิษ ยาทำให้เกิดอาการง่วงง (stupor) อาการเดินผิดปกติ และอาจทำให้เกิดอาการเคลิบเคลิ้มสูง (enphoria) แต่เนื่องจากว่ายามีสูตรโครงสร้างของ morphinan จึงอาจแก้ไขความเป็นพิษของยาด้วย naloxone^{4,5}

Dextromethorphan ถูกดูดซึมได้เร็วจากทางเดินอาหาร ยาเริ่มเห็นผลภายใน 15-30 นาที และมีระยะเวลาออกฤทธิ์ประมาณ 3-6 ชั่วโมง ยาในขนาดที่ใช้แก้ไขไอมีผลข้างเคียงน้อย ที่อาจพบได้แก่ คลื่นไส้ สละลิมสลือ เวียนศีรษะ

Dextromethorphan เป็นยาที่ใช้แพร่หลายมากตัวหนึ่ง ในการบรรเทาอาการไอที่เกิดจากการระคายเคืองที่ลำคอหรือหลอดลม เช่น ที่เกิดจากหวัดหรือจากการสูดดมเอาสารระคายเคืองเข้าไป⁶ ยาใช้ไม่ได้ผลหรือไม่ควรนำมาใช้กับการไอชนิดเรื้อรัง เช่น ที่เกิดจากโรคหืด, โรคถุงลมโป่งพอง หรือจากการสูบบุหรี่ Dextromethorphan ไม่ควรใช้กับอาการไอที่มีเสมหะมาก ๆ เพราะทำให้เกิดการคั่งของเสมหะเมื่อใช้ยาแล้วแต่ผู้ป่วยยังไอเกินกว่า 1 สัปดาห์ หรือมีไข้ ผื่น หรือปวดศีรษะบ่อยๆ ควรแนะนำให้ปรึกษาแพทย์

Dextromethorphan ไม่ใช้กับผู้ป่วยที่กำลังใช้ยาจำพวก mono-amine oxidase inhibitors อยู่ ยาผสมเข้าไม่ได้ (incompatible) กับยาพวก penicillins, tetracyclines, salicylates, sodium phenobarbital, hy-

driodic acid และ iodide ของโซเดียมหรือโปแตสเซียมความเข้มข้นสูงๆ

ขนาดที่ใช้ผู้ใหญ่รับประทานครั้งละ 10-20 มก. ทุก 4 ชั่วโมง หรือ ครั้งละ 30 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 120 มก.) เด็กอายุ 2-6 ปี รับประทานครั้งละ 2.5-5 มก. ทุก 4 ชั่วโมง หรือ 7.5 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 30 มก.) เด็กอายุ 6-12 ปี รับประทานครั้งละ 5-10 มก. ทุก 4 ชั่วโมง หรือครั้งละ 15 มก. ทุก 6-8 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 60 มก.) หรือถ้าคิดตามน้ำหนักตัวเด็ก รับประทานในขนาด 1 มก./กก./วัน แบ่งเป็น 3-4 ครั้ง

1.4 Noscapine

เป็นอัลคาลอยด์ benzyloquinoline ของฝิ่นที่มีปริมาณมากเป็นที่สองรองจาก morphine ยามีฤทธิ์กดอาการไอพอกับ codeine แต่ไม่ทำให้เสพติด ไม่ทำให้เคลิบเคลิ้ม และไม่มีฤทธิ์แก้ปวด ยาสามารถทำให้เกิดการหลั่งฮีสตามีน อาจเกิดอาการง่วงซึม สงบประสาท หลอกลมหายใจ ความดันเลือดลดลงชั่วคราว มีผื่นหรือแพ้ได้ ขนาดสูงอาจกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง กระตุ้นการหายใจ และเพิ่มการขับสารคัดหลั่งในทางเดินหายใจ ในสัตว์ทดลองยาในขนาดสูงมาก อาจทำให้ชัก

ในทางคลินิก noscapine ใช้ลดอาการไอชนิดไอแห้งและไม่มีเสมหะ ผลข้างเคียงที่พบ ได้แก่ ปวดศีรษะ ง่วงซึม คลื่นไส้ เยื่อจมูกอักเสบ เยื่อตาอักเสบ และเป็นผื่น เป็นต้น⁶⁻⁸

ขนาดรับประทาน สำหรับผู้ใหญ่ คือ ครั้งละ 15-30 มก. วันละ 4-6 ครั้ง

1.5 Levopropoxyphene napsylate

เป็นยากดอาการไอที่ไม่มีฤทธิ์บรรเทาปวดเหมือน (dextro) propoxyphene แต่ยามีความแรงน้อยกว่า codeine⁸ ยามีผลข้างเคียงเล็กน้อย ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ง่วงซึม มึนงง เป็นผื่นลมพิษ แสบยอกคอ ท้องเสีย ปวดปัสสาวะ เป็นต้น ขนาดรับประทานสำหรับผู้ใหญ่คือครั้งละ 60-100 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (ไม่เกิน 600 มก./วัน) ภายหลังจากรับประทานยา ต้องระมัดระวังการขับรถ และการทำงานกับเครื่องจักรกล

1.6 Benzonatate[2,5,8,11,14,17,23,26-Nonaoxaoctaxosan-28-yl p-(butylamino) benzoate]

Benzonatate เป็นอนุพันธ์ polyglycol ที่มีสูตรโมเลกุลเป็นเส้นยาว มีสูตรโครงสร้างคล้าย tetracaine และ procaine Benzonatate ถูกค้นพบเมื่อ พ.ศ. 2499 มีฤทธิ์เป็นยาชาเฉพาะที่ ถ้าทาที่เยื่อเมือกบุทางเดินหายใจ จะทำให้ชาในทางเดินหายใจจึงมีประโยชน์ในการทำ bronchoscopy ปัจจุบันได้นำ benzonatate มาใช้เป็นยาลดอาการไออย่างแพร่หลาย เพราะยาขัดขวาง afferent pathway ของ reflex การไอ และมีฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางด้วย กล่าวคือยาออกฤทธิ์ที่ stretch receptors และ cough receptors ของ vagal afferent fibers ที่ถุงลมปอด (alveoli) เยื่อหุ้มปอดและหลอดลม (bronchi) และยาขัดขวางการถ่ายทอดกระแสประสาทที่ระดับ vagal nuclei ของ medulla ยากด polysynaptic reflexes ที่ไซสันหลังอย่างแรงด้วย แต่ในขนาดที่ใช้แก้ไข้โดยไม่ก่อกการหายใจ ถ้าฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ยาอาจกระตุ้นการหายใจด้วยซ้ำ มีรายงานว่ายาเพิ่มความลึกและความถี่ของการหายใจ, เพิ่ม minute volume และ vital capacity ในคนที่เป็นโรคหอบหืด ทำให้ลดอาการ dyspnea จึงทำให้เชื่อว่ายามีประโยชน์ในคนไข้โรคหอบหืด ยาถูกนำมาใช้ลดอาการไอในโรคอื่น ทั้งชนิดเฉียบพลัน และเรื้อรังอย่างกว้างขวางด้วย เช่น ในโรคหวัด, ปอดบวม, หลอดลมอักเสบ, ไอกรน, หอบหืด, วัณโรค, โรคถุงลมปอดโป่งพอง และเนื้องอกในทางเดินหายใจ^{4,8}

ในการทดลองบรรเทาอาการไอในห้องปฏิบัติการ ทั้งในคนและสัตว์พบว่า ยามีฤทธิ์พอกกับ codeine ยามีผลข้างเคียงน้อยแต่อาจพบได้ ได้แก่ คลื่นไส้ ท้องปั่นป่วน ท้องผูก แน่นจมูก ปวดศีรษะ สะลึมสะลือ เวียนศีรษะเล็กน้อย สงบระงับรู้สึกศีรษะหมุน ผื่นคัน มีความรู้สึกเย็นตาร้อนๆ หน้าอกชา หนาวสั่น และอาจเกิดแพ้ยา หรือเกิดภาวะภูมิไวเกิน (hypersensitivity) ได้ ถ้าเคี้ยวยาจะทำให้ปาก ล้น และลำคอชา จึงให้รับประทานโดยไม่ต้องเคี้ยว ถ้าได้รับยาเกินขนาด อาจเกิดผลในทางกระตุ้นสมองก่อน, ล้น, กระสับกระส่าย และชักได้ ต่อมาอาจตามด้วยอาการกดสมองอย่างมาก

ขนาดที่ใช้ ผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุมากกว่า 10 ปีขึ้นไป ให้รับประทานในขนาดครั้งละ 100 มก. เท่ากัน วันละ 3-6 ครั้ง ส่วนเด็กอายุต่ำกว่า 10 ปี ไม่แนะนำให้ใช้นี้ ยาออกฤทธิ์ภายใน 15-20 นาที ภายหลังรับประทาน และมีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ ประมาณ 3-8 ชั่วโมง

1.7 Diphenhydramine hydrochloride

Diphenhydramine เป็นยาด้านฮีสตามีนกลุ่ม ethanolamine มี

ฤทธิ์ลดอาการไอได้โดยออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง เพราะพบว่าในสัตว์ทดลองที่ทำให้ไอโดยกระตุ้นที่ศูนย์ไอโดยตรง diphenhydramine สามารถยับยั้งอาการไอได้ และเนื่องจากยามีฤทธิ์ anticholinergic ยาจึงใช้ลำพังหรือร่วมกับยาอื่น เช่น benztropine, beperiden, levodopa เป็นต้น เพื่อลดอาการ Parkinsonism หรือ อาการ extra-pyramidal effect จากการใช้อื่น⁴

ยาสามารถลดอาการไอในคนที่ไอเรื้อรัง และในคนที่ทดลองกระตุ้นให้ไอในห้องปฏิบัติการ โดยไม่มีความสัมพันธ์หรือมีความสัมพันธ์แต่เพียงเล็กน้อยกับฤทธิ์สงบประสาทของยา ยาในขนาดรับประทาน 25 มก. สามารถลดอาการไอได้โดยไม่เกิดอาการระคายเคืองเลย ขณะที่ยาในขนาด 50 มก. อาจทำให้เกิดอาการระคายเคืองและง่วงนอนอย่างมากในคนที่ไวต่อยา จึงอาจใช้เป็นยานอนหลับในขนาด 50 มก. โดยรับประทานก่อนนอนครึ่งชั่วโมงหรือใช้เป็นยาแก้เมาเรือ โดยรับประทานก่อนออกเดินทางครึ่งชั่วโมง

สำหรับการใช้เป็นยาแก้ไอ Diphenhydramine ในขนาด 25 มก. ใช้บรรเทาอาการไอที่เกิดจากการระคายเคืองที่ลำคอหรือหลอดลม อาการไอที่เกิดจากหวัดหรือการแพ้ และอาการไอที่เกิดขึ้นในคอนกลางคืนซึ่งทำให้รบกวนการนอน ขนาดที่สูงกว่านี้อาจทำให้ง่วงและปากแห้งเนื่องจากมีฤทธิ์คล้าย atropine ยาสามารถเสริมฤทธิ์กับผลการกดระบบประสาทของแอลกอฮอล์, tranquilizers, ยาสงบประสาท และยานอนหลับ และเสริมฤทธิ์ยา anticholinergic อื่น

ดังนั้น ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังในคนที่ทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรกล ขัยานพาหนะ เพราะยาอาจทำให้ง่วงและเป็นสาเหตุของอุบัติเหตุได้ ยาไม่ควรนำมาใช้กับคนที่ เป็นโรคต้อหินชนิด narrow-angle และ ต่อมลูกหมากโต

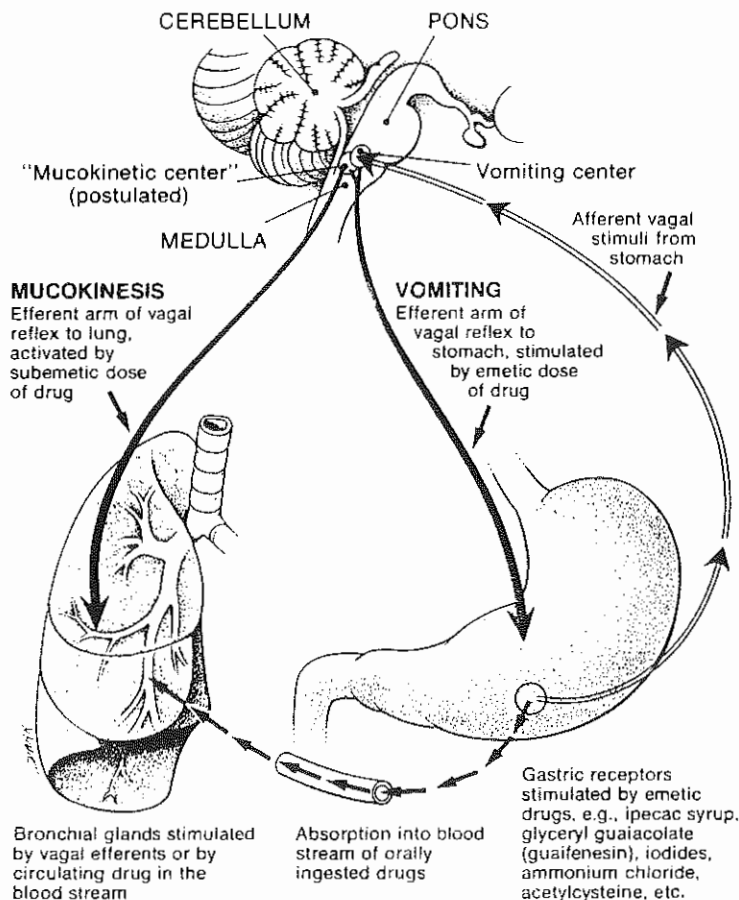
ขนาดที่ใช้แก้ไอ ผู้ใหญ่รับประทานครั้งละ 25 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (ไม่เกินวันละ 150 มก.) เด็กอายุมากกว่า 12 ปี รับประทานในขนาดเดียวกับผู้ใหญ่ เด็กอายุ 6-12 ปี รับประทานครั้งละ 12.5 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (ไม่เกินวันละ 75 มก.) เด็กอายุ 2-6 ปี (ภายใต้การดูแลของแพทย์) รับประทานครั้งละ 6.25 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (ไม่เกินวันละ 25 มก.) แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้กับเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี

2. ยาขับเสมหะ (Expectorants)

เป็นยาที่ช่วยกระตุ้นให้มีการขับเสมหะ เพิ่มปริมาณของเหลวจากทางเดินหายใจมากขึ้น และทำให้เสมหะเหนียวน้อยลง ยาเพิ่มการพัดโบกของ cilia และการเคลื่อนที่ของของเหลวจากหลอดลม (tracheobroncheal tree) สู่ลำคอ ทำให้พาล้าง

แปลกปลอมและสิ่งที่ทำให้เกิดการระคายเคืองในทางเดินหายใจออกมาด้วย การเพิ่มการขับของเหลวทำให้เยื่อเมือกในทางเดินหายใจชุ่มชื้น และลดการระคายเคือง ยาในกลุ่มนี้มีมาก (ตารางที่ 3) แต่ที่สำคัญคือ guaifenesin, ammonium chloride และ ผลึกมันต์ที่มีไอโอดีน ยาออกฤทธิ์โดยการไปกระตุ้น gastric receptors ทำให้มี gastropulmonary vagal reflex ซึ่งไปทำให้การขับของเหลวมากขึ้น (รูปที่ 1) และยาอาจไปกระตุ้น bronchial glands และ secretory mucosa cells โดยตรงด้วย ทำให้มีการสร้างและขับของเหลวออกมามากขึ้น ความเหนียวหนืด (viscosity) ของเสมหะจึงลดลง ด้วยและขับออกง่ายขึ้น 9, 10

รูปที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาขับเสมหะซึ่งออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น gastric receptor ในกระเพาะอาหาร แล้วเกิด vagal reflex ไปเพิ่มสารน้ำกักตุนในทางเดินหายใจ (จาก Ziment²³)



2.1 Guaifenesin (Glyceryl guaiacolate, Guaianesin)

Guaifenesin เป็น glycerol ether ของ guaiacol เตรียมโดยการกลั่น glycerol กับ guaiacol จึงเรียกได้อีกชื่อหนึ่งว่า glyceryl guaiacolate ในสัตว์ทดลอง ยาเพิ่มการขับสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจและเพิ่มการพัดโบกของ cilia แต่ต้องใช้ขนาดสูงกว่าที่บริษัทแนะนำ (100-200 มก.) จึงทำให้ตกเถียงกันว่า ขนาดที่ใช้ทางคลินิกจะให้ผลการรักษาจริงหรือไม่ รายงานการรักษาทงคลินิกก็มีทั้งที่เห็นผลของยาและไม่เห็นผลของยา รายงานส่วนใหญ่พบว่ายาทำให้การขับเสมหะออกง่ายขึ้น แต่ขนาดที่ลดความเหนียวหนืดของเสมหะและทำให้ขับง่ายขึ้นจะอยู่ระหว่าง 300-600 มก. ขนาดรับประทานวันละ 800 มก.ตามที่บริษัทแนะนำไม่พบว่ามีผลคงกล่าว รายงานว่าขนาดครึ่งละ 600 มก.เพิ่มการพัดโบกของ cilia ขนาดสูงขึ้นไปอีกทำให้อาเจียนได้ บางคนเชื่อว่า guaifenesin มีฤทธิ์ขยายหลอดลมอ่อนๆ ด้วย เพราะสาร glycerol ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว

Guaifenesin ได้ถูกนำมาใช้ในอาการไอที่เกิดจากหวัด หลอดลมอักเสบ กล้องเสียงอักเสบ ลำคออักเสบ ไอกรน ใช้หัตถ์ใหญ่ หัก และโพรงจมูกอักเสบเรื้อรัง ยานำมาใช้ผสมกับยาอื่นๆ อย่างแพร่หลาย เช่น ยาขยายหลอดลม, decongestants codeine¹¹

ยามีผลข้างเคียงน้อย แต่ผลข้างเคียงที่อาจพบได้มี คลื่นไส้ อาเจียน ยาลดการเกาะของเกร็ดเลือด (platelets) ทำให้เลือดแข็งตัวช้า ขนาดสูงมากทำให้วังงไค อาจทำให้เกิดผลบวกเท็จเมื่อตรวจ 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) และ vanillylmandelic acid (VMA) ในปัสสาวะ

ขนาดที่ใช้ ผู้ใหญ่และเด็กอายุมากกว่า 12 ปี รับประทานครึ่งละ 200-300 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 2.5 กรัม) เด็กอายุ 2-5 ปี รับประทานครึ่งละ 50-100 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 600 มก.) เด็กอายุ 6-11 ปี รับประทานครึ่งละ 100-200 มก. ทุก 4 ชั่วโมง (สูงสุดไม่เกินวันละ 1.2 กรัม) เด็กต่ำกว่า 2 ปี ต้องปรับขนาดให้เหมาะสมที่แต่ละบุคคล

2.2 สารประกอบของเกลือ

สารเกลือหลายชนิดที่มีรายงานว่าอาจช่วยขับเสมหะให้ออกง่ายขึ้น ได้แก่ ammonium carbonate, ammonium bicarbonate, ammonium chloride, sodium chloride, sodium iodide, sodium bicarbonate, sodium

citrate, potassium citrate, potassium iodide, potassium acetate, antimony potassium tartrate และ calcium iodide เป็นต้น ในบรรดาเกลือเหล่านี้ potassium iodide และ ammonium chloride เป็นสารที่พบบ่อยในตำรับยาขับเสมหะ

2.2.1 Potassium iodide

ผลิตภัณฑ์ยาที่มีไอโอดีนหรือไอโอไดค์เป็นองค์ประกอบมีมาก เช่น hydriodic acid (1.4 %), iodinated glycerol (iodopropylideneglycerol), potassium iodide, Lugol's solution, และ sodium chloride เป็นต้น ในบรรดาผลิตภัณฑ์เหล่านี้ potassium iodide เป็นยาที่รู้จักและใช้กันอย่างกว้างขวางมากที่สุด

Potassium iodide ถูกนำมาใช้เป็นยาขับเสมหะและลดความเหนียวของเสมหะในโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง, หลอดลมโป่งพอง (bronchiectasis), หอบหืด, ถุงลมโป่งพอง และยังใช้ช่วยรักษา cystic fibrosis, โพรงจมูกอักเสบเรื้อรัง และป้องกัน atelectasis ภายหลังผ่าตัด^{11,12}

Iodide ถูกดูดซึมในรูป iodinated amino acid หลังจากนั้น iodide กระจายอยู่ในน้ำนอกเซลล์อย่างกว้างขวาง iodide สะสมมากที่สุดที่ต่อมไทรอยด์และถูกปล่อยออกมาสู่กระแสเลือดในรูปของ thyroid hormone iodide ถูกขับออกมากับน้ำลายและน้ำย่อยกระเพาะอาหาร ในความเข้มข้นที่สูงกว่าความเข้มข้นของ iodide ในน้ำนอกเซลล์

Potassium iodide เพิ่มการขับสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจและลดความเหนียวของเสมหะโดย

2.2.1.1 กระตุ้น afferent receptor ที่กระเพาะอาหาร แล้วมี vagal reflex โดยผ่านทาง mucokinetic center ซึ่งอยู่ใกล้กับ vomiting center ที่ medulla oblongata (gastropulmonary mucokinetic vagal reflex) ไปเพิ่มการขับสารคัดหลั่งในทางเดินหายใจ

2.2.1.2 iodide ไปสะสมที่ bronchial gland และกระตุ้นให้หลั่งสารคัดหลั่งโดยตรง และโดยวิธีเดียวกันนี้ยากระตุ้นต่อมน้ำลาย, ต่อมน้ำมูก และต่อมน้ำตา ให้หลั่งน้ำลาย น้ำมูก และน้ำตา

2.2.1.3 iodideกระตุ้นเอ็นไซม์ย่อยโปรตีนให้ย่อยสลาย mucoprotein คืบขึ้น (mucolytic effect)

2.2.1.4 iodideกระตุ้น cilia ให้โบกพัดเพื่อทำความสะอาดมากขึ้น (mucociliary clearance)

2.2.1.5 มีหลักฐานว่า iodide สามารถลดอาการอักเสบได้ ดังนั้นจึงอาจลดอาการอักเสบในโรคหลอดลมอักเสบ, ปอดอักเสบ และหอบหืด

อย่างไรก็ตามยาอาจมีผลข้างเคียงได้เมื่อได้รับยาเป็นเวลานาน และ/หรือ ในขนาดสูงอาจเกิดอาการพิษจาก iodide ซึ่งเรียกว่า iodism ได้แก่ อาการน้ำมูก น้ำตา น้ำลาย ออกมามาก (hypersecretion), ต่อมน้ำลาย parotid และ/หรือ submaxilar บวมอักเสบ, ต่อมน้ำตาบวม, หนังตาบวม, ระคายเคืองนัยน์ตา, ภาวะแพ้อาหาร, ท้องเสีย, เกิดสิว, ปากมีรสไอโอดีน, ปวดเหงือกและฟัน หรือลำคอ ปาก และ/หรือ ลำคามีแผล, คลื่นไส้, อาเจียน, ปวดศีรษะ, ปวดท้อง, น้ำท่วมปอด, กล้องเสียงและ/หรือต่อมทอนซิลอักเสบ นอกจากนี้ยังอาจมีอาการเซ้า, nervousness, นอนไม่หลับ, Parkinsonism, impotence เป็นต้น ถ้าได้รับยามานาน ยาสามารถกดการทำงานของต่อมไทรอยด์ทำให้เกิด hypothyroidism, ต่อมโตขึ้น, คอพอก myxedema, และแม้แต่เป็นมะเร็งชนิด adenoma ได้ เพราะฉะนั้นจึงควรใช้ potassium iodide เป็นระยะเวลาสั้นๆ เท่านั้น, ยายังไปเพิ่มฤทธิ์ของ anti-thyroid drug และ lithium และทำให้โปแตสเซียมในเลือดสูงเมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นที่มีโปแตสเซียม หรือยาขับปัสสาวะชนิด potassium sparing

ผู้ป่วยที่ใช้ยาคิดต่อกันเกิน 2-3 เดือน ควรทำการตรวจสอบหน้าที่ของต่อมไทรอยด์ (ทดสอบ T_4 และ TSH) สตรีตั้งครรภ์ห้ามใช้ยานี้เพราะยาทำให้ต่อมไทรอยด์ของทารกในครรภ์ทำงานผิดปกติ ได้แก่ คอพอกธรรมดา, hypothyroidism, thyrotoxic เป็นต้น

ผู้ป่วยที่แพ้ยาอาจเกิดอาการบวมตามตัวเพราะแพ้ (angio-neurotic edema), กล้องเสียงบวม, เลือดออกที่ผิวหนังหรือที่เยื่อเมือกและอาการ serum sickness เช่น มีไข้, ปวดข้อ, ต่อมม้ามโต และ eosinophilia เป็นต้น ดังนั้นจึงห้ามใช้ยานี้กับบุคคลที่เคยแพ้ยาหรือไวต่อยา, ผู้ป่วย hypothyroidism หรือ hyperthyroidism, เด็กที่เป็นโรค cystic fibrosis, ผู้ป่วยคอพอก, เป็นผื่น, มีโปแตสเซียมในเลือดสูง รวมทั้งผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเฉียบพลันและวัณโรคด้วย

ขนาดที่ใช้รับประทานของ potassium iodide คือครั้งละ 300-600 มก. วันละ 3-4 ครั้ง อนึ่ง iodinated glycerol (Organidin) เป็นสารประกอบไอโอดีนอีกชนิดหนึ่งที่นิยมใช้ และใช้ในขนาดครั้งละ 60 มก. (ผสมกับน้ำ) วันละ 4 ครั้ง (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ขนาดรับประทานของยาขับเสมหะและยาละลายเสมหะ

ยา	ขนาดปกติ
Guaifenesin (glyceryl guaiacolate)	400 มก. วันละ 4-6 ครั้ง
Potassium iodide	300-1,200 มก. หรือ 5-20 หยดของสารละลายย้อมตัว วันละ 3-4 ครั้ง
Iodinated glycerol	60 มก. หรือ 2 มล. ของสารละลาย 5 % วันละ 4 ครั้ง
Calcium iodide	0.3-1.0 กรัม
Sodium iodide	1-3 กรัม/วัน (ฉีดเข้าเส้นเลือดดำ)
Hydriodic acid	15 มล. ของน้ำเชื่อมที่มียา 65-75 มก./5มล.
Ammonium chloride	0.3 - 1.0 กรัม วันละ 3 ครั้ง
Sodium chloride	0.3 - 1.0 กรัม
Bromhexine	8-16 มก. วันละ 3 ครั้ง
Terpin hydrate	300 มก. วันละ 4 ครั้ง
Syrup of ipecac	0.5 - 2.0 มล. วันละ 3 ครั้ง
Acetylcysteine	200 มก. วันละ 3 ครั้ง
Methylcysteine	200 มก. วันละ 2-3 ครั้ง
S-Carboxymethylcysteine	375-750 มก. วันละ 4 ครั้ง
น้ำ	วันละ 6-8 แก้ว หรือ ตามความต้องการของแต่ละคน

2.2.2 Ammonium chloride

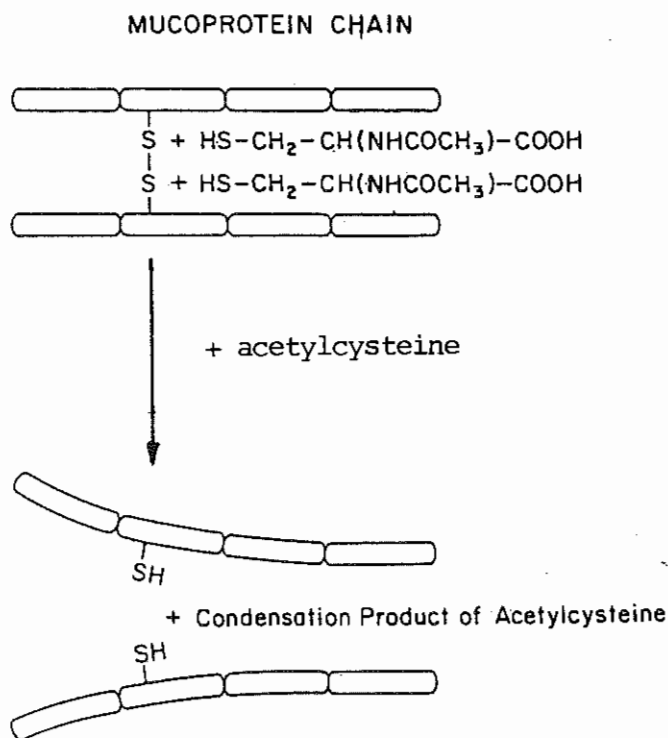
Ammonium chloride เป็นการขับสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจและช่วยขับเสมหะ แต่มีฤทธิ์อ่อนกว่า potassium iodide ตามปกติมักไม่ใช้ ammonium chloride เพื่อการขับเสมหะตามลำพัง เพราะยาอาจมีฤทธิ์อ่อนเกินไปเมื่อเพิ่มขนาดยาขึ้นก็สามารถทำให้เกิดอาการ คลื่นไส้ อาเจียน และเกิดภาวะเป็นกรดชนิด (systemic metabolic) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคตับ, ไต และ/หรือปอดที่ไม่สามารถกำจัด ammonium ได้ ดังนั้น ammonium chloride มักใช้ผสมอยู่กับยาขับเสมหะอื่นในตำรับต่างๆ

Ammonium chloride เป็นการขับสารคัดหลั่งทางเดินหายใจ โดยกระตุ้น receptor ที่กระเพาะอาหารแล้วเกิด gastropulmonary mucokinetic vagal reflex ไปเพิ่มการขับสารคัดหลั่งในทางเดินหายใจ ammonium chloride ทำให้ร่างกายเกิดภาวะกรด เพราะเมื่อ ammonium ion ถูกเปลี่ยนเป็น urea ที่ตับจะปล่อย H^+ ออกมาพร้อมกับ Cl^- (ammonium chloride 1 กรัม มี chloride 18.7 mEq) ทำให้ pH ของเลือดและปัสสาวะลดลง ยาจึงถูกนำมาใช้แก้ไขภาวะต่างจาก metabolic ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับปกติด้วย และใช้ทำให้ปัสสาวะเป็นกรดเพื่อเร่งการขับตะกั่วและยาบางอย่าง เช่น amphetamine และ quinidine เป็นต้น หรือเพื่อเพิ่มอำนาจการทำลายเชื้อจุลินทรีย์ในทางเดินปัสสาวะของยา methenamine (เพราะยาแตกตัวเป็น formaldehyde มากขึ้น) ammonium chloride ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคตับวาย ตับแข็ง, uremia หรือมีภาวะ respiratory acidosis

ผลข้างเคียงที่อาจพบได้คือ คลื่นไส้ อาเจียน ระบายท้อง กระเพาะอาหาร, เกิด systemic hyperchloremic acidosis และถ้าผู้ป่วยเป็นโรคตับหรือขาดเอนไซม์ ornithine transcarbamylase หรือ carbamyl phosphate synthetase ผู้ป่วยเป็นโรคตับอาจเกิดการสะสมของ ammonia จนเป็นพิษซึ่งมีอาการต่างๆ ได้แก่ ปวดศีรษะ ง่วงซึม อาเจียน สับสน pallor เหงื่อออกมาก ระบายน้ำ hyperventilation หรือหายใจไม่เป็นจังหวะ หัวใจเต้นช้าหรือไม่สม่ำเสมอ twitching, asterixis, encephalopathy, tonic convulsion และ hepatic coma สารละลายต่างที่อาจแก้ไขภาวะกรดนี้ได้แก่ sodium bicarbonate, sodium lactate, sodium acetate และ sodium citrate เป็นต้น

ขนาดรับประทานของ ammonium chloride ที่ช่วยขับเสมหะคือ ครั้งละ 300-1,000 มก. วันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร

รูปที่ 2 กลไกการออกฤทธิ์แตกสลายสาย mucoprotein
ในเสมหะของยา acetylcysteine



3. ยาละลายเสมหะ (Mucolytics)

ยาละลายเสมหะ เป็นสารที่สามารถทำให้โมเลกุลของ mucopoly saccharides (mucoprotein) ขนาดใหญ่แตกออกเป็นก้อนเล็กลง (รูปที่ 2) เข้าใจว่าโดยวิธี depolymerization ทำให้เสมหะมีความเหนียวหนืดน้อยลงและสามารถละลายน้ำได้มากขึ้น^{11,13} ยาละลายเสมหะที่สำคัญคือ N-acetylcysteine methylcysteine, carbocysteine และ bromhexine ทำให้เสมหะอ่อนตัวและเหลวลงได้โดยการทดลองในหลอดแก้ว

3.1 Acetylcysteine (N-Acetyl-L-cysteine)

Acetylcysteine เป็น N-acetyl derivative ของ L-cysteine และการเตรียมก็เตรียมจาก acetylation ของ L-cysteine โดยตรง ยาจึงมีกลิ่นกรุน้ำส้มอ่อนๆ และมีรสเปรี้ยว ยาที่ใช้บ่อยมักทำเป็นรูปของสารละลายเกลือโซเดียม และปรับ pH ให้เป็น 7 ด้วย sodium hydroxide สารละลายของยามีกลิ่นและรสของ

hydrogen sulfide ซึ่งถูกปลดปล่อยออกมาจากการทำปฏิกิริยากับค่าง ขวดยาที่ยังไม่เปิด ควรเก็บไว้ในที่อุณหภูมิประมาณ $15-30^{\circ}\text{C}$ แต่ถ้าเปิดออกให้ถูกกับอากาศแล้ว เนื่องจากยา เป็นสารพวก reducing agent ควรเก็บไว้ในตู้เย็น $2-8^{\circ}\text{C}$ เพื่อลด oxidation และ ใช้ภายใน 96 ชั่วโมง ระวังไม่ให้ยาถูกกับสารพวก oxidising agents เช่น hydrogen peroxide เพราะจะเกิดปฏิกิริยากัน และควรเก็บยาไว้ในภาชนะที่ยาไม่ทำปฏิกิริยา ด้วย เช่น แก้ว พลาสติก อลูมิเนียม โครเมียม เงินและเหล็กกล้า ไม่ควรให้ยาสัมผัสกับยาง เหล็ก และทองแดง เพราะจะเกิดปฏิกิริยาและปล่อยก๊าซ hydrogen sulfide ออกมา

Acetylcysteine ลดความเหนียวหนืดของเสมหะและทำให้เสมหะ ถูกขับออกมาง่ายขึ้นโดยการไค การลดความเหนียวของเสมหะเกิดจากการที่ยามี sulfhydryl group (-SH) ที่อิสระ ซึ่งสามารถไปแตก disulfide linkages ของ mucopolysaccharide ของเสมหะให้แยกออกจากกันโดยวิธี reduction ได้ ดังนั้นยาจะ คงมีประสิทธิภาพที่ดีต่อเมื่อยังเป็น reducing agent มี sulfhydryl group ที่อิสระอยู่ ถ้ายาถูก oxidise ไปบางส่วนก็จะทำให้ประสิทธิภาพลดลง และถ้าถูก oxidise จนหมดก็ จะไม่มีฤทธิ์ในการแตก disulfide bonds ปฏิกิริยาการแตก disulfide bonds ด้วย acetylcysteine จะเกิดได้ดีที่สุดที่ pH 7-9 และมี hydrogen sulfide, acetate และ cysteine เกิดขึ้นด้วย^{12,14}

การใช้ยาอาจใช้โดยวิธีการสูดดมเข้าไป , โดยพ่นเป็นละอองแล้วสูดดมหรือฉีดเข้าไปในหลอดลมด้วยสารละลาย 10-20% ยาทำให้เสมหะเหลวลงและช่วยขับออกมาด้วย การที่ยาช่วยขับเสมหะอาจเกิดจากองค์ประกอบหลายอย่างด้วยกันคือ

3.1.1 เสมหะมีความเหนียวหนืดน้อยลง ทำให้ขับง่ายขึ้น

3.1.2 acetylcysteine กระตุ้นการพัดโบกของ cilia และ hydrogen sulfide ที่เกิดขึ้นก็ช่วยกระตุ้นให้พัดโบกมากขึ้น

3.1.3 ทางเดินหายใจ ขับสารละลายที่เป็นน้ำและมีความหนืดน้อยออกมา

3.1.4 ยากระตุ้น cough receptor ทำให้ไอออกมาในผู้ป่วยโรคหอบหืด, หลอดลมอักเสบ, atelectasis, cystic fibrosis, ทางเดินหายใจอุดกั้นเรื้อรัง, หลังผ่าตัดหรือบาดเจ็บทรวงอก ยาอาจทำให้เกิดหลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) มากยิ่งขึ้น ดังนั้นจึงมีการใส่ยาขยายหลอดลม เช่น Isoproterenol เข้าไปด้วยหรือให้เข้าไปก่อนเพื่อกระตุ้น B_2 -adrenergic receptors ของทางเดินหายใจ ทำให้หลอดลมขยาย แต่ก็ไม่ได้ผลเสมอไป ถ้าอาการหลอดลมหดเกร็งยังคงมีอยู่ ควรหยุดยา

acetylcysteine เสีย และถ้าผู้ป่วยไม่สามารถไอเอาเสมหะออกมาได้พอเพียง อาจต้องใช้วิธีดูดเอาเสมหะออก Isoproterenol อาจเป็นอันตรายกับผู้ที่ที่เป็นโรคหัวใจ เช่น ผู้ป่วยโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmias), หัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) เพราะ isoproterenol สามารถกระตุ้น β_1 -adrenergic receptors ที่หัวใจด้วย อาจทำให้หัวใจหยุดได้ ผลข้างเคียงอื่นๆของ acetylcysteine กับ isoproterenol ที่อาจพบได้ คือ สะลิมสะลือ สั่น ที่ระบะเบาหวี ทางเดินหายใจอุดตันยิ่งขึ้น ซึ่งทำให้เสียชีวิตได้ ควรทำการทดสอบการตอบสนองของผู้ป่วยต่อยา isoproterenol อย่างเดียว ก่อนที่จะใช้ยาผสม acetylcysteine กับ isoproterenol เพราะผู้ป่วยบางคนกลับตอบสนองต่อ isoproterenol ด้วยอาการหลอดลมหดเกร็ง ผู้ป่วยบางคนตอบสนองด้วยการขยายหลอดลมก็จริง แต่เมื่อใช้ยา isoproterenol ซ้ำๆ บ่อยๆ หรือใช้มากเกินไปกลับเกิดการหดตัวของหลอดลมอย่างรุนแรง มีรายงานว่าทำให้เสียชีวิตได้ ยาผสมนี้ไม่ใช้กับผู้ป่วยที่แพ้ยาไม่ว่าตัวหนึ่งตัวใดในยาผสมนั้น

ถ้าใช้โดยวิธีรับประทาน ยาถูกดูดซึมได้จากทางเดินอาหาร ยากรกระตุ้น receptors ในทางเดินหายใจทำให้ vagal reflex ไปทำให้มีการขับสารคัดหลั่งจาก bronchial glands ทำให้สารเมือกในทางเดินหายใจเหลวและอ่อนตัวลง ยายังถูกนำมาใช้ลดความเหนียวของสารเมือกในทางเดินอาหารในโรค cystic fibrosis

ยาไม่ทำให้เกิดการแตก depolymerize ของ DNA, โพรตีน, เซลล์ หรือ fibrin ในเสมหะที่มีหนอง (purulent) ยาทำให้ความเหนียวหนืดลดลงด้วยซึ่งเกิดจากทั้งที่ยาทำให้ mucopolysaccharide แตกออก และเพราะโซเดียมและความเป็นด่างของยาช่วยให้เสมหะลดความเหนียวลง และทำให้ mucopolysaccharide และ DNA สลาย เพราะเอนไซม์ proteases ถูกกระตุ้น

Acetylcysteineไม่ว่าจะถูกดูดซึมจากทางเดินหายใจหรือทางเดินอาหาร จะถูก deacetylate ที่ตับเป็น cysteine และถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปตามขบวนการเปลี่ยนแปลงของ amino acid ตามปกติของร่างกาย ยาจึงมีพิษต่ำ

ในทางคลินิก acetylcysteine นำมาใช้ลดความเหนียวหนืดของเสมหะ อาจใช้ร่วมกับยาหรือการรักษาอย่างอื่น ในโรคของทางเดินหายใจทั้งชนิดเฉียบพลันและเรื้อรัง เช่น ปอดอักเสบ ปอดบวม หลอดลมอักเสบ วัณโรค โรคหลอดลมพอง หลอดลมอักเสบจากหอบหืดเรื้อรัง, ถุงลมโป่งพอง, primary amyloidosis ของปอด, atelectasis ที่มีเสมหะอุดตันทางเดินหายใจ, cystic fibrosis, ภายหลังการผ่าตัดหรือได้รับบาดเจ็บที่ทรวงอกแล้วมีเสมหะข้นเหนียว, ภายหลังการผ่าตัดระบบหัวใจและหลอดเลือด ยา

ยังถูกนำมาใช้ช่วยในการทำ bronchogram, bronchospirometry, bronchial wedge catheterization และมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ทำ tracheostomy ใส่ endotracheal tube และใช้ช่วยการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคทางเดินหายใจ

ผลข้างเคียงของยาพบน้อย นอกจากจะใช้ในขนาดสูงหรือใช้สารละลายความเข้มข้นสูงหยอดใส่หลอดลมโดยตรงหรือสูดดม เช่น สารละลายของยาความเข้มข้น 20% หยอดใส่หลอดลมหรือสูดดม จะทำให้เกิดหลอดลมหดเกร็งได้ง่ายกว่าใช้สารละลายของยา ความเข้มข้น 10% อาจทำให้เกิดอาการแสบร้อนที่หลอดลม, พร้อมกับมีกลิ่นหรือรสของกำมะถันหรือ hydrogen sulfide ซึ่งอาจทำให้เกิดอาการ คลื่นไส้ อาเจียน และลมหายใจมีกลิ่น ยาอาจกระตุ้นให้ไอและในบางคนยาทำให้เกิดหลอดลมหดเกร็ง ดังนั้นในผู้ป่วยโรคหอบหืดหรือในโรคหลอดลมอักเสบ ต้องระวังการใช้ยามาก และควรมียาขยายหลอดลมไว้เพื่อแก้ไขและควรหยุดยา acetylcysteine ทันที ในผู้ป่วยบางคนยาอาจทำให้มีการขับสารคัดหลั่งออกจากทางเดินหายใจอย่างมาก (rhinorrhea และ bronchorrhea) จนอาจอุดตัน และถ้าผู้ป่วยไม่สามารถไอเอาออกมาได้หรือ cilia ทำงานได้ไม่ดี เสมหะและสารคัดหลั่งก็จะเคลื่อนลงสู่ปอด ทำให้การแลกเปลี่ยนก๊าซที่ alveoli ลดลง ผู้ป่วยจำพวกนี้ต้องช่วยคุ้ยเอาเสมหะและสารคัดหลั่งออก ดังนั้นการใช้ยา acetylcysteine อย่างปลอดภัยจึงควรมีเครื่องคุ้ยเสมหะไว้ใช้ด้วย การใช้ยาลดอาจทำให้เกิดการระคายเคืองต่อเยื่อเมือกทำให้เกิดปากอักเสบ (stomatitis), เยื่อจมูกอักเสบ (rhinitis), กล้องเสียงอักเสบ, หลอดลมอักเสบ, เสียงแหบห้าวมาก, rhinorrhea, อาจพบอาการใช้และหนาวสั่นบางครั้ง การใช้ยาลดอาจยังอาจทำให้เกิด sensitization และผื่นขึ้น ควรใช้ยาดด้วยความระมัดระวังในคนสูงอายุ และผู้ป่วยหนักหรืออ่อนเพลียมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่มีปัญหาเกี่ยวกับการหายใจ สำหรับการใช้อย่างในสตรีมีครรภ์และสตรีที่อยู่ในระยะให้นมบุตรยังไม่มีการศึกษาดีพอ ในสัตว์ทดลองไม่พบว่ายามีผลต่อ fertility หรือเป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์ เด็กที่อายุต่ำกว่า 6 ปี หากใช้ยาที่มี isoproterenol ผสมอยู่ ต้องใช้ด้วยความระมัดระวัง

Acetylcysteine ผสมเข้าไม่ได้กับยาต่อไปนี้ tetracyclines, erythromycin, ampicillin, amphotericin B, oleandomycin, lipiodol, trypsin, chymotrypsin, iodized oil, hydrogen peroxide สารเหล่านี้สามารถทำปฏิกิริยาเคมี และ/หรือ ฟิสิกส์กับ acetylcysteine ทำให้มีการตกตะกอน มีกลิ่น สีเปลี่ยน และประสิทธิภาพลดลง acetylcysteine อาจใช้ร่วมกับ 2-5% sodium bicarbonate ในขนาดเท่ากัน และอาจใช้ร่วมกับ isoproterenol ด้วย แต่ไม่ควร

นำมาผสมกับสารละลายที่เป็นกรดเพราะเมื่อ pH ลดต่ำกว่า 7 ยางจะมีประสิทธิภาพลดลง ปกติสารละลายของ acetylcysteine จะอยู่ในรูปเกลือโซเดียม ปรับ pH ให้เป็น 7 ด้วย sodium hydroxide และมี EDTA (0.05 %) ผสมอยู่ เพื่อป้องกันการสลายของ acetylcysteine จากปฏิกิริยา oxidation

Acetylcysteine มีทั้งชนิดที่ใช้พ่น ใช้รับประทานและชนิดฉีด

ชนิดที่ใช้พ่นสูดดม จะเป็นสารละลายความเข้มข้น 10-20% อาจต้องเข้ากับ intermittent positive pressure breathing (IPPB) ยาอาจใช้สูดโดยตรง โดยใช้หน้ากาก (face mask), กระโจม (fore tent), mouth piece, กระโจมศีรษะ (head tent) ไม่ควรใช้เครื่องพ่นละออง (nebulizer) ชนิดมือบีบเพราะให้อุณหภูมิสูง แต่อาจใช้เครื่องพ่นละออง ultrasonic ได้ ถ้าใช้หน้ากาก ควรล้างหน้าล้างปากหลังจากให้ยา เพราะหน้าจะเหนียวและปากมีรสและกลิ่นไม่ดี ไม่ควรใช้เครื่องพ่นละอองที่ใช้ความร้อน เพราะยาอุณหภูมิความร้อนจะสลายตัว

ขนาดที่ใช้สำหรับพ่นโดยใช้หน้ากาก mouth piece หรือ tracheostomy (เช่น ใน cystic fibrosis) คือ 6-10 มล. ของ 10% acetylcysteine solution หรือ 3-5 มล. ของ 20 % acetylcysteine solution วันละ 3-4 ครั้ง ขนาดนี้อาจเปลี่ยนแปลงได้ตั้งแต่ 2-20 มล. ของ 10% หรือ 1-10 มล. ของ 20% acetylcysteine solution ทุก 2-6 ชั่วโมง ถ้าใช้ tent อาจใช้ถึงวันละ 300 มล. ของ 10-20% acetylcysteine solution ถ้าใช้ผสมซึ่งมี acetylcysteine 10% ผสมกับ isoproterenol 0.05% เมื่อใช้กับหน้ากากหรือ mouth piece ใช้ 3-5 มล. ทุก 3-6 ชั่วโมง แต่ไม่ควรเกินวันละ 4 ครั้ง เด็กอายุ 2-6 ปี ใช้ครั้งละ 2-3 มล. วันละ 2 ครั้ง เด็กอายุ 7-14 ปี ใช้ในขนาดครั้งละ 2-3 มล. วันละ 2-3 ครั้ง ระยะเวลาให้ยาแต่ละครั้งนานประมาณ 15-30 นาที ยาชนิดพ่นนี้เมื่อใช้ไปประมาณ $2\frac{1}{3}$ - $3\frac{1}{4}$ ของในขวด ส่วนที่เหลือจะมีความเข้มข้นมากกว่าปกติควรเติมน้ำกลั่นสำหรับฉีดในปริมาณเท่ากันเข้าไปเพื่อให้เจือจางลง เครื่องมือต่างๆที่นำมาใช้ในการให้โดยวิธีพ่นนี้ต้องล้างให้สะอาดทันทีหลังจากเลิกใช้ มิฉะนั้นจะเกิดการอุดตันหรือเกิดปฏิกิริยากับส่วนที่เป็นโลหะหรือยาง

การให้ยาโดยวิธีพ่นนี้ บางครั้งอาจไม่ดีเท่าการหยดยา เข้าไปที่ทางเดินหายใจโดยตรงซึ่งอาจให้ทาง endotracheal tube, tracheostomy, transtracheal catheter หรือ bronchoscope การให้ยา acetylcysteine ผู้ป่วยมักไอ เพราะเกิดการกระตุ้น cough receptor หรือเกิดการระคายเคืองขึ้น ควรใช้เครื่องดูด

เสมหะช่วยคลุเคลเสมหะออกหลังจากให้ยาไป 2-3 นาที เพราะเสมหะเหล่านี้ถ้าไหลลงสู่หลอดหรืออุดตันจะเป็นอันตราย ผู้ป่วยบางคนไม่สามารถไอออกมาได้ เช่น ผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัดหรือได้รับอุบัติเหตุทรวงอก บางทีต้องจัดทำผู้ป่วยให้อยู่ในท่าที่ช่วยให้เสมหะออกมาง่ายขึ้น ด้วย ขนาดที่ใช้โดยวิธีหยอดเข้าทางเค้นหายใจโดยตรงคือครั้งละ 1-2 มล. ของ 10-20% acetylcysteine solution สามารถให้ได้ทุก 1-4 ชั่วโมง

ในต่างประเทศยังมี acetylcysteine ชนิดรับประทานขาย โดยวิธีรับประทานนี้ acetylcysteine อาจกระตุ้นให้มีการขับสารละลายที่เป็นน้ำออกจากทางเค้นหายใจโดย vagal reflex ขนาดที่ใช้รับประทานคือ ครั้งละ 200 มก. หรือวันละ 600 มก. acetylcysteine ชนิดรับประทานสามารถใช้แก้ความเป็นพิษของยา paracetamol (acetaminophen) ได้ด้วย

ในยุโรปได้มีการทดลองให้ยาโดยวิธีฉีดเข้าเส้นเลือดดำ ในขนาดวันละ 600 มก. การให้ยาโดยวิธีนี้ไม่มีความจำเป็นสำหรับการใช้เพื่อละลายเสมหะถ้าสามารถให้โดยวิธีอื่นได้ และผลของยายังอยู่ในขั้นทดลองเท่านั้น

Acetylcysteine ชนิดฉีดมีประโยชน์มากสำหรับใช้แก้ความเป็นพิษของ paracetamol กล่าวคือยา paracetamol ในขนาดสูงมาก (10-15 กรัมขึ้นไป) จะเป็นพิษต่อตับและทำให้เสียชีวิตได้ อาการพิษจะเกิดภายใน 2-3 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยาในขนาดเป็นพิษเข้าไปจะมีอาการ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เหงื่อแตกซึด (pallor) ส่วนอาการพิษต่อตับ เช่น ตับโต คีซ่าน หน้าที่ของตับผิดปกติจะปรากฏภายใน 2-5 วัน หลังจากรับประทานยา ถ้าตรวจเลือดจะพบเอ็นไซม์ transaminases และ lactic dehydrogenase ในเลือดสูงขึ้น ที่ตับ paracetamol บางส่วนจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น N-acetyl-p-benzoquinone, N-acetylimidoquinone ซึ่งสามารถจับกับองค์ประกอบของเซลล์โดย covalent bond ทำให้เป็นอันตรายต่อเซลล์และเซลล์ตายได้ ตับอาจวายภายใน 4-7 วัน หลังจากรับประทานยา

สารที่เป็นพิษต่อตับนี้ ถ้ามีน้อยตับสามารถทำลายได้โดยการให้จับกับ glutathione ถ้าสารที่เป็นพิษนี้มีมากเกินไปตับจะมี glutathione ไม่พอที่จะทำลายสารเป็นพิษได้หมด การแก้ไขความเป็นพิษต่อตับทำได้โดยการให้สารที่มี sulfhydryl group เช่น L-methionine, L-cysteine, mercaptamine, cysteamine (เป็นแหล่งของ sulfate สำหรับ conjugation ด้วย แต่มีผลข้างเคียงรุนแรง) และ N-acetylcysteine ซึ่งสามารถผ่านเข้าเซลล์ได้ และสลายไปเป็น L-cysteine มีฤทธิ์แก้พิษเช่นกัน

N-acetylcysteine พบว่าเป็นยาแก้พิษ paracetamol ที่ได้ผลดี

ไม่ว่าจะให้โดยวิธีฉีดหรือกิน ยามีผลข้างเคียงต่ำและคนไข้ทนต่อยาได้ดี ขนาดของยาที่ใช้ถ้าให้โดยวิธีฉีด ให้ยาครั้งแรกในขนาด 150 มก./กก. โดยละลาย acetylcysteine ชนิดฉีด (10-20%) ใน 200 มล. ของ 5% dextrose solution แล้วให้ทางเส้นเลือดดำเป็นเวลา นานกว่า 15 นาที อีก 4 ชั่วโมงต่อมาให้ยาซ้ำอีกในขนาด 50 มก./กก. โดยผสมกับ 5% dextrose solution 500 มล. หลังจากนั้นให้ครั้งสุดท้ายในชั่วโมงที่ 16 ในขนาด 100 มก./กก. โดยผสมกับ 5% dextrose solution 1,000 มล. รวมยาที่ให้ทั้งหมดคือ 300 มก./กก. ภายใน 20 ชั่วโมง

ส่วนการให้โดยวิธีรับประทาน ถ้าคนไข้ยังรู้สึกตัวควรทำให้อาเจียนก่อน ถ้าไม่รู้สึกตัวอาจต้องใช้วิธีล้างท้องหลังจากนั้นให้รับประทานยาครั้งแรก 140 มก./กก. อาจผสมกับน้ำผลไม้ให้ดื่ม หรือผสมกับน้ำสะอาดจนมีความเข้มข้น 5% แล้วให้ทาง gastric tube หลังจากนั้นทุกๆ 4 ชั่วโมง ให้รับประทานในขนาด 70 มก./กก. เป็นจำนวน 17 ครั้ง ถ้าผู้ป่วยอาเจียนภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากให้ยาไม่ว่าครั้งใดต้องให้ใหม่ในขนาดเท่ากัน ถ้าอาเจียนหลังดื่มเป็นครั้งแรกต้องให้ใหม่ในขนาด 140 มก./กก. ถ้าผู้ป่วยอยู่ในถิ่นห่างไกลแพทย์อาจใช้ยาละลายเสมหะ acetylcysteine ที่มีขายในท้องตลาดแทน

การให้ยา Acetylcysteine ต้องใช้ให้เร็วที่สุดเท่าที่จะเร็วได้ หลังจากที่รู้ว่าผู้ป่วยได้รับ paracetamol ในขนาดเป็นพิษมา เพราะ acetylcysteine จะใช้ได้ผลดีมากใน 8 ชั่วโมงแรกหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยา paracetamol และจะได้ผลน้อยลงถ้าให้หลังจากผู้ป่วยรับประทานยา paracetamol มาเกิน 15 ชั่วโมง

3.2 Methyl cysteine

Methyl cysteine เป็นยาที่เคยใช้ลดอาการไอของโรคทางเดินหายใจ เช่น โรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ขนาดรับประทานครั้งละ 200 มก. วันละ 2-3 ครั้ง เป็นเวลาประมาณ 1 เดือน พบว่ายาสามารถลดความถี่และความรุนแรงของการไอ ลดความเหนียวของเสมหะ และเพิ่มปริมาตรสิ่งขับในหลอดลมทำให้ผู้ป่วยไอเอาเสมหะออกมาง่ายขึ้น

3.3 Carbocysteine

Carbocysteine (หรือ S-carbosymethyl cysteine) ใช้กับผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจเช่นเดียวกับ methyl cysteine สาร carbocysteine ลดความเหนียวเหนืดของเสมหะ เพิ่มปริมาตรของสิ่งขับและทำให้ขับออกง่ายขึ้น¹⁷ carbocysteine ออกฤทธิ์เร็วกว่า bromhexine ยาสามารถลดความเหนียวของเสมหะได้ภายใน

2-3 วัน จึงเหมาะเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านจุลชีพ เพราะหากใช้ยาต้านจุลชีพเพียงอย่างเดียว เสมหะจะเหนียวขึ้นในวันที่ 2 ของการใช้ยา

ผู้ป่วยหลอดลมอักเสบเรื้อรัง มีจำนวน goblet cell ที่เยื่อเมือกเพิ่มมากขึ้น และมีเสมหะเหนียวเพราะสิ่งขับจากทางเดินหายใจมีส่วนประกอบผิดไปจากปกติ คือ มี mucin (glycoprotein) ที่มีสาย amino acid เชื่อมต่อกับสาย polysaccharide ด้วย glycosidic bond ชนิด neutral (มี fucose หรือ galactose) สูง และมี acid sulfomucin (มี sulfate มาก) สูง แต่มี acid sialomucin (มี sialic acid มาก) ต่ำ และการสร้าง sulfhydryl ลดลง (แต่การสร้างโปรตีนที่ปอดเพิ่มขึ้น) carbocysteine ช่วยซ่อมแซมเยื่อเมือกของทางเดินหายใจ ลดจำนวน goblet cell, ลดการสร้างโปรตีนที่ปอด และทำให้ส่วนประกอบสิ่งขับในทางเดินหายใจกลับสู่ปกติ โดยลดปริมาณสิ่งขับประเภท neutral mucin และ acid sulfomucin แต่เพิ่มปริมาณสิ่งขับ acid sialomucin และเพิ่มการสร้าง sulfhydryl ฤทธิ์ในการช่วยซ่อมแซมเยื่อเมือกและขับสิ่งขับปกตินี้เรียกว่า mucoregulatory action

carbocysteine ถูกนำมาใช้บรรเทาอาการไอในผู้ป่วยโรคทางเดินหายใจที่มีเสมหะมากและเหนียว และยังอาจใช้ในโรคหอบหืดเรื้อรังบางอย่าง (ตารางที่ 5) carbocysteine อาจมีผลข้างเคียงที่พบได้คือ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ท้องเสีย ปวดกระเพาะอาหาร หรืออาจมีเลือดออกในทางเดินอาหาร ดังนั้นควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากับผู้ป่วยที่มีอาการกรดแผลในกระเพาะอาหารเฉียบพลัน

ขนาดรับประทาน สำหรับผู้ใหญ่คือ ครั้งละ 750 มก. วันละ 3 ครั้ง เด็กอายุ 5-12 ปี รับประทานครั้งละ 250 มก. วันละ 3 ครั้ง และเด็กอายุ 2-5 ปี รับประทานครั้งละ 62.5-125 มก. วันละ 3-4 ครั้ง

3.4 Bromhexine hydrochloride

Bromhexine hydrochloride ซึ่งมีชื่อทางเคมีว่า 2-amino-3, 5 dibromo-N-cyclohexyl-N-methyl-benzylamine hydrochloride เป็นอนุพันธ์สังเคราะห์ของสาร vasicine (peganine) ซึ่งได้จากพืชชื่อ Adhatoda vasica ซึ่งใบพืชชนิดนี้ถูกนำมาใช้เป็นยาขับเสมหะ

Bromhexine เป็นยาที่ใช้แพร่หลายในประเทศต่างๆ ทางทวีปยุโรป ยาลดความเหนียวของเสมหะโดยทำให้โครงสร้างของสาย acid mucopolysaccharide แตกออกเป็นชิ้นเล็กๆ ภายในเวลา 5-10 วันหลังจากใช้ยา นอกจากนี้ยายังเพิ่มปริมาณสิ่งขับในหลอดลม ทำให้ขับเสมหะออกง่ายขึ้น

ตารางที่ 5 ข้อบ่งใช้ของ Carbocysteine

Bronchopulmonary disorders

- acute and chronic bronchitis
- bronchorrhea
- asthmatic and emphysematous bronchitis
- hypersecretion in asthma
- tracheobronchitis

Respiratory obstructions, from different causes :

- patients in post-operative care
- respiratory failure
- patients on assisted breathing

Acute and chronic ENT disorders

- rhinopharyngitis
- sinusitis, rhinitis
- tracheolaryngitis
- tubal otopathy

and particularly : glue ear syndrome

ขนาดยารับประทาน สำหรับผู้ใหญ่คือ ครั้งละ 8-16 มก. วันละ 3-4 ครั้ง สำหรับเด็กอายุ 5-10 ปี ครั้งละ 5 มก. วันละ 3-4 ครั้ง และสำหรับเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี ครั้งละ 4 มก. วันละ 2 ครั้ง

อาจให้โดยวิธีฉีดเข้ากล้ามเนื้อเล็ก ๆ หรือฉีดเข้าเส้นเลือดดำช้า ๆ (infusion) ในขนาดวันละ 8-24 มก.

ยานี้อาจทำให้เกิดอาการ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ปากแห้ง มึนงง หรือ เวียนศีรษะ และต้องระวังการใช้ยากับผู้ป่วยที่มีโรคแผลในกระเพาะอาหาร

3.5 เอ็นซัยม์

เอ็นซัยม์บางชนิดนำมาใช้ลดความเหนียวของเสมหะ และสลายคั่งค้าง

ของทางเดินหายใจในโรคบางอย่าง ได้แก่ cystic fibrosis, bronchiectasis, ฝูในปอด, หลอดลมอักเสบ, เป็นหนองเรื้อรัง และการติดเชื้อที่หลอดลมและปอด หรือที่โพรงอากาศ paranasal เป็นต้น เอ็นไซม์เหล่านี้ได้แก่ deoxyribonuclease (pancreatic dornase), trypsin, chymotrypsin, streptokinase และ strepto-dornase เป็นต้น

กลไกที่เอ็นไซม์ไปลดความเหนียวของเสมหะ หรือ สารคัดหลั่ง คือ เอ็นไซม์ ไปย่อยสลายเสมหะให้แตกเป็นชิ้นเล็กลง เช่น deoxyribonuclease ย่อย DNA และเมื่อ DNA หลุดจาก mucoprotein แล้วก็ยังทำให้เอ็นไซม์ protease ย่อยได้ง่ายขึ้น อย่างไรก็ตาม เอ็นไซม์เป็นสารที่มีราคาแพง และอาจเกิดผลข้างเคียงได้ เช่น ทำให้เกิดการระคายเคืองทางเดินหายใจ, หลอดลมอักเสบ, หลอดลมอักเสบ ถ้าผู้ป่วยแพ้อาจเกิดอาการบวมเป็นผื่น มีไข้ และ pulmonary infiltrate เป็นต้น

การเลือกใช้ยา

ยาที่เกี่ยวข้องกับการไอ นอกจากยากดการไอ ยาขับเสมหะ และยาละลายเสมหะแล้ว ยังมียาด้านอื่นอีก เช่น ยาแก้ปวดลดไข้, ยาชาเฉพาะที่, สารที่ไปเคลือบคลุมทำให้ชุ่มคอ และยาลดการระคาย (demulcent), ยาที่ทำให้เส้นเลือดหดตัว (vasoconstrictor) เป็นต้น⁴ ยาเหล่านี้มีผลข้างเคียงทั้งในลักษณะมีตัวยาชนิดเดียว และ ในลักษณะมีตัวยาหลายชนิดผสมกัน

ปกติยากดอาการไอที่ออกฤทธิ์กดศูนย์ไอที่ระบบประสาทส่วนกลาง มักถูกนำมาใช้กับอาการไอชนิดไอแห้งๆ และไม่มีเสมหะ เช่น dextromethorphan, noscapine และ caramiphan ใช้กับอาการไอที่ไม่รุนแรง ได้แก่ การไอจากการติดเชื้อไวรัสในทางเดินหายใจตอนบน และหวัด เป็นต้น ไม่ควรใช้ dextromethorphan กับอาการไอชนิดเรื้อรังถาวร เช่น อาการไอจากการสูบบุหรี่, หอบหืด, ถุงลมปอดโป่งพอง และไม่ควรใช้กับอาการไอที่มีน้ำคั่งหลังของทางเดินหายใจมากๆ codeine สามารถใช้กับอาการไอที่มีลักษณะเช่นเดียวกับ dextromethorphan แต่ codeine มีฤทธิ์กดอาการไอแรงกว่าประมาณ 2 เท่า และกดการหายใจมากกว่า จึงห้ามใช้กับทารกอายุต่ำกว่า 6 เดือน เพราะทารกยังมีกลไกทำลายยาโดยวิธี glucuronidation ไม่สมบูรณ์ และต้องใช้ด้วยความระมัดระวังอย่างยิ่งในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี อย่างไรก็ตาม codeine กดการหายใจน้อยกว่า morphine ประมาณ 4 เท่า (หรือมีฤทธิ์กดการหายใจประมาณ 25 % ของ morphine)

และทำให้เกิดความรู้สึกเคลิบเคลิ้มน้อยกว่า morphine ถึง 20 เท่า (หรือให้ผลประมาณ 5% ของ morphine) pholcodine เป็นยาที่เหมาะสมจะใช้กับเด็กมากที่สุด ถ้าหากใช้ dextromethorphan ไม่ได้ผล normethadone มีฤทธิ์กดอาการไอแรงกว่า codeine 2 เท่า แต่มีผลข้างเคียงและทำให้เสพติดได้พอกับ codeine ยา hydrocodone มีฤทธิ์กดอาการไอแรงกว่า codeine เล็กน้อยและทำให้เกิดการเสพติดมากกว่า codeine ยา hydrocodone ถูกนำมาใช้ลดอาการไอในผู้ป่วยที่ไออย่างแสบๆ ไม่มีเสมหะจากการระคายเคือง และในผู้ป่วยที่ไอและมีโรคหัวใจวายร่วมด้วยอย่างกว้างขวาง ส่วน morphine, hydromorphone, methadone และ heroin มีฤทธิ์กดอาการไออย่างแรง แต่ยาทำให้เกิดการเสพติดได้สูงกว่า กดการหายใจมากกว่า และลดการบีบตัวของหัวใจของทางเดินอาหารมากกว่า ดังนั้นจึงใช้ในกรณีที่เป็นเท่านั้น เช่น ผู้ป่วยมะเร็งที่ไอและมีอาการปวด วิตกกังวลและกระสับกระส่ายมาก ผู้ป่วยไอชนิดไม่มีเสมหะจากสาเหตุของการระคายเคืองในหลอดลม ผู้ป่วยที่ไอและมีอาการปวดจากกระดูกซี่โครงหักหรือมีเนื้อตาย (infarction) ของปอด หรือจากโรคปอดอักเสบแต่มีไข้ต่ำเพียงระยะสั้นเท่านั้น ยากลุ่มนี้ไม่ควรใช้กับอาการไอที่มีการขับของสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจมากเพราะจะทำให้มีการคั่งของเสมหะในทางเดินหายใจ และไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่ระบบประสาทส่วนกลางถูกกด, ผู้ป่วยขาดออกซิเจน, ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง, ไอกรน, รวมทั้งต้องระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยภายหลังการผ่าตัด เพราะอาจทำให้เกิดการคั่งของเสมหะ, atelectasis, ทางเดินหายใจอุดตัน และปอดบวม รวมทั้งผู้ป่วยที่ติดยาเสพติด ยาจำพวกมอร์ฟีนและอนุพันธ์ต้องระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคหอบหืด เพราะยาปลดปล่อยฮีสตามีน, ซึ่งทำให้เกิดหลอดลมหดเกร็ง หรือเกิดอาการหอบหืด และเกิดอาการลมพิษได้

ยาด้านฮีสตามีน เช่น diphenhydramine และ promethazine ออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง ลดอาการไอด้วยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่นอน แต่เข้าใจว่ากดศูนย์ไอด้วย ยา diphenhydramine ยังมีฤทธิ์ anticholinergic ลดการขับสารคัดหลั่งในทางเดินหายใจ หรือทำให้สารคัดหลั่งข้นเหนียว ซึ่งเคยเชื่อว่าเป็นผลดีกับผู้ป่วยโรคหอบหืด แต่ในปัจจุบันเชื่อว่าอาจไม่เป็นเช่นนั้น

สำหรับอาการไอชนิดไอแห้งไม่มีเสมหะ และไม่รุนแรง เกิดจากมีการระคายเคือง (คือ cough receptor) ยาบางชนิดซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะที่ต่อระบบประสาทส่วนปลาย เช่น ยาชาเฉพาะที่ ยาลดความเจ็บปวดและกดการไอเฉพาะที่ ยารเพิ่มความชุ่มชื้นและปกคลุมสามารถลดการไอได้ เช่น lidocaine และ benzonatate ออกฤทธิ์ลดการระคายเคืองของ receptor ที่บริเวณลำคอ benzonatate ยังยับยั้งการส่งกระแส

ประสาทจาก stretch receptor ในปอดไปตามเส้นประสาท vagus และอาจมีฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลางด้วย อาจใช้ลดอาการไอที่มีอาการเจ็บคอหรือมี postnasal drip ยา lidocaine ยังใช้พ่นคอก่อนทำ bronchoscopy ยาชาเฉพาะที่บางตัว เช่น tetracaine ผสมอยู่ในยาอมแก้ไอด้วย menthol เป็นยาที่ลดความระคายเคืองและความเจ็บปวดเฉพาะที่ ยาอมต่างๆที่ทำให้ชุ่มคอก็สามารถลดความระคายเคืองได้ เพราะยาครอบคลุม cough receptor ที่ tracheobronchial tree ทำให้ receptor ถูกกระตุ้นน้อยลง ผู้ป่วยจึงไอน้อยลง

ผู้ป่วยที่มีเสมหะแห้งเหนียวหรือข้นเพราะขาดน้ำ และมีปริมาณน้อย ทำให้ไม่สามารถถูกขับออกมาได้ง่าย เกิดการระคายเคืองและกระตุ้นให้เกิดอาการไอ ควรเลือกใช้ยาขับเสมหะ¹⁹⁻²¹ ซึ่งเพิ่มการหลั่งสารคัดหลั่งของทางเดินหายใจ ทำให้เสมหะเหลวและปริมาณเสมหะเพิ่มขึ้น ความเหนียวหนืดของเสมหะลดลง เหมาะสำหรับผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ซึ่งไม่ควรใช้ยากดอาการไอ นอกจากนี้ปริมาณสารคัดหลั่งที่เพิ่มขึ้นยังทำให้ทางเดินหายใจชุ่มชื้น การพัดโบกของ mucocilia ดีขึ้น และสารคัดหลั่งยังช่วยปกคลุมเยื่อเมือกต่างๆ ทำให้ลดการระคายเคืองของศูนย์ไอและเยื่อเมือก (soothing effect) ผู้ป่วยจึงไอน้อยลง ยาขับเสมหะที่สำคัญคือ guaifenesin, potassium iodide, ammonium chloride, guaiacolsulfonate และ ipecac syrup ยา guaifenesin มักใช้ขนาดครั้งละ 200-400 มก. ทุก 4-6 ชั่วโมง ขนาดต่ำกว่านี้อาจใช้ไม่ได้ผล และขนาดสูงกว่านี้อาจทำให้อาเจียน potassium iodide เป็นยามีฤทธิ์แรงที่สุด และถูกนำมาใช้ในโรคหลอดลมอักเสบเป็นเวลานาน แต่ยากการทำงานของต่อมไทรอยด์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน

นอกจากยาขับเสมหะแล้ว น้ำและสารคัดความชื้นได้ถูกนำมาช่วยทำให้ทางเดินหายใจชุ่มชื้น เพิ่มการพัดโบกของ cilia และลดความเหนียวหนืดของเสมหะ การทำให้อากาศในห้องมีความชื้น เช่น พ่นละอองน้ำโดยใช้เครื่องพ่นละออง (เช่น Handi-vent) หรือหายใจเอาไอน้ำเข้าไป (วันละ 3-4 ครั้ง) และดื่มน้ำวันละ 6-8 แก้ว เป็นวิธีง่ายๆ ที่ใช้ได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีเสมหะเหนียวในทางเดินหายใจตอนบนจากการขาดน้ำ แต่การหายใจเอาละอองน้ำหรือไอน้ำเข้าไป ต้องระวังการเกิดหลอดลมอักเสบในผู้ป่วยโรคหอบหืด และหลอดลมอักเสบเรื้อรัง เชื่อกันว่าการดื่มน้ำอุ่นแก้วใหญ่ที่ผสมยาขับเสมหะด้วย (เช่น potassium iodide) มีประสิทธิภาพในการช่วยขับเสมหะดีที่สุด บางครั้งน้ำมันหอมระเหยบางอย่าง เช่น น้ำมัน eucalyptus, anise และ nutmeg, รวมทั้ง camphor, benzoin และสาร balsams ใส่ลงในน้ำร้อน หรืออบกับไอน้ำ เพื่อให้มีกลิ่นหอมชวนสูดดม

แต่ยังไม่ทราบว่าสารเหล่านี้มีคุณสมบัติช่วยให้ชุ่มชื้นและช่วยขับเสมหะมากน้อยเพียงใด

สารละลาย hypotonic (0.4% NaCl) และ isotonic (0.9% NaCl) ที่ปราศจากเชื้อ ได้ถูกนำมาใช้พ่นและสูดดมอย่างกว้างขวางเช่นกัน เมื่อต้องการความชื้นเหนียวของน้ำคืดหลังทางเดินหายใจที่ลึกลงไป การทำให้ทางเดินหายใจชุ่มชื้นมีประโยชน์ในผู้ป่วยโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง ผู้ป่วยสูบบุหรี่จัดที่มีเสมหะในทางเดินหายใจตอนล่างชั้นเหนียว ผู้ป่วยเหล่านี้ควรคิมน้ำมากด้วย เคยมีผู้ใช้สารละลายความเข้มข้นสูง (2-7 % NaCl) มากพ่นเช่นกัน ปรากฏว่ามีฤทธิ์เพิ่มปริมาณของเสมหะโดยกระตุ้นทางเดินหายใจให้หลั่งน้ำคืดหลังออกมามากขึ้น และยังอาจมีฤทธิ์โดยตรงทำให้เสมหะมีความเหนียวน้อยลงด้วย อนึ่ง มีข้อควรระวังว่า ทั้งสารละลายเกลือเจือจางและเข้มข้นอาจชักนำให้ผู้ป่วยหอบหืดเกิดอาการหลอดลมหดเกร็งได้

สารเพิ่มความชื้นบางอย่าง เช่น propylene glycol และ glycerine ใช้ตามลำพังหรือเป็นน้ำกระสายยาสำหรับพ่นและสูดดมเพื่อคุดน้ำและทำให้ทางเดินหายใจชุ่มชื้น

สารละลายโซเดียมโบคาร์บอเนต (7.5%) ได้นำมาใช้พ่นเป็นละอองสูดดมหรือให้โดยตรงเข้าทางเดินหายใจ เพื่อลดความเหนียวหนืดของเสมหะลง ทั้งโดยลำพังหรือผสมกับสาร tyloxapol ซึ่งเป็นสารจำพวกลดแรงตึงผิว เพื่อให้เสมหะชุ่มและลดความเหนียวลง หรือผสมกับสาร acetylcysteine

อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ.2519 คณะที่ปรึกษาของสำนักงานอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาได้ลงความเห็นว่ามียาขับเสมหะใดเลยที่สามารถจัดอยู่ในกลุ่ม I คือ กลุ่มที่ปลอดภัยและมีประสิทธิภาพแท้จริง²² (ตารางที่ 3)

ผู้ป่วยที่มีเสมหะมากและเหนียวหนืด ทำให้ cilia พัดโบกไม่สะดวกและถูกขับออกยาก ยาละลายเสมหะ เช่น acetylcysteine, carbocysteine และ bromhexine ช่วยทำให้ mucoprotein ในเสมหะแตกสลายเล็กลง ความเหนียวหนืดลดลงจึงถูกขับออกง่ายขึ้น บางทีใช้ร่วมกับยาขับเสมหะ เช่น potassium iodide หรือ organic iodide (Organidin) ซึ่งผสมกับน้ำหรือน้ำผลไม้ คิมนวันละ 3 ครั้ง จะทำให้ง่ายต่อการคายน้ำด้วย การจัดทำของร่างกายให้อยู่ในท่า 20° Trendelenburg เป็นเวลา 10-20 นาที จะเพิ่มการกำจัดเสมหะที่เหนียวขึ้นด้วย

สารจำพวกเอ็นไซม์ เคยนำมาใช้ทำให้เสมหะที่เหนียวและอาจมีหนองผสมอยู่ด้วยให้มีความเหนียวลดลงในผู้ป่วย cystic fibrosis, หลอดลมอักเสบเรื้อรัง และมีหนอง และฝีในปอด แต่ในปัจจุบันไม่ค่อยนิยมใช้

ผู้ป่วยที่มีการขับของสารคัดหลั่งจากเยื่อเมือกจมูกหรือโพรงจมูก และคอ (nasopharynx) อาจใช้ยา decongestant ร่วมด้วย เพื่อลดการคัดหลั่ง (ยกเว้นกรณีโพรงจมูกอักเสบ มีหนอง) ซึ่งจะช่วยให้อาการโอดคลงด้วย และอาจต้องให้ยาต้านฮีสตามีนร่วม หากการคัดหลั่งจากเยื่อบุจมูกเกิดจากการแพ้ (เช่น ยา decongestant มีทั้งที่ใช้หยอดหรือพ่นเข้าจมูก วันละ 2-3 ครั้ง เช่น oxymetazoline, xylometazoline, naphazoline, tymazoline และ tetrahydrozoline เป็นต้น ชนิดรับประทาน เช่น pseudoephedrine hydrochloride (ครั้งละ 30 - 60 มก. วันละ 3 - 4 ครั้ง), phenylephrine hydrochloride และ phenylpropanolamine เป็นต้น

นอกจากยาต่าง ๆ ที่กล่าวมาแล้วนี้ ยาอื่น ๆ อาจถูกนำมาใช้ เช่น ยาขยายหลอดลม คอร์ติโคสเตอรอยด์ และ ยาต้านฮีสตามีน เป็นต้น ยาขยายหลอดลมใช้ลดอาการไอและการหดเกร็งของหลอดลมในผู้ป่วยโรคหอบหืด เช่น รับประทาน albuterol (salbutamol) ครั้งละ 4 มก. วันละ 3 ครั้ง หรือ terbutaline ครั้งละ 5 มก. วันละ 2 ครั้ง หรืออาจใช้วิธีพ่น (spray) albuterol หรือ terbutaline วันละ 3 ครั้ง

ตารางที่ 6 ข้อดี-ข้อเสีย ของคอร์ติโคสเตอรอยด์ชนิดต่าง ๆ

Drug	Advantages	Disadvantages
Cortisol (sodium succinate salt)	Standard intravenous therapy effective in status asthmaticus	May cause electrolyte disturbance
Prednisolone	Fairly rapid acting when given by mouth	Slightly more expensive than prednisone
Prednisone	Standard oral preparation; inexpensive, effective	Not as effective in patients with liver disease
Methylprednisolone	Rapid acting; minimal mineralocorticoid side effects; unproven advantages in severe disease	Relatively expensive
Triamcinolone	Potent; minimal mineralocorticoid side effects; not likely to produce weight gain (acetate used as aerosol; see below)	May cause myopathy and mental depression
Dexamethasone	Potent; minimal mineralocorticoid side effects; suitable for topical therapy	May markedly stimulate appetite; value in asthma has been controversial
Beclomethasone†	Potent; minimal mineralocorticoid side effects; dipropionate used as aerosol; not very active by oral route	Aerosol may cause hoarseness and oral candidiasis
Betamethasone†	Similar to, but more potent than, dexamethasone; valerate used as aerosol; less potent than beclomethasone dipropionate	Aerosol may cause hoarseness and oral candidiasis; may cause greater adrenal suppression than beclomethasone
Triamcinolone acetate	Delivers higher percentage of dose to the airways; may have lower incidence of oral candidiasis	Aerosol may cause hoarseness, wheezing, cough

ตารางที่ 7 ผลแทรกซ้อนต่างๆ ของคอร์ติโคสเตอรอยด์

Site or System Affected	Unpleasant Effects	Dangerous Effects
Skin	Acne, hirsutism, striae, flushing, facial erythema, increased perspiration	Loss of subcutaneous tissue, poor wound healing
Vascular	Petechiae, bruising	Thromboemboli, vasculitis, periarteritis nodosa
Appearance	Fat deposition (facial mooning, buffalo hump)	Stunting of growth in children
Central nervous system	Insomnia, restlessness, agitation, nocturia	Altered personality, psychosis (euphoria, mania, depression, confusion), pseudotumor cerebri
Cardiovascular	Edema (caused by sodium retention)	Hypertension, heart failure, arrhythmias
Metabolic	Electrolyte disturbance, calcium loss, alkalosis, negative nitrogen balance, hyperlipidemia	Diabetogenic effect, hyperosmolar nonketotic coma
Musculoskeletal	Weakness (caused by myopathy, hypokalemia, wasting), osteoporosis	Vertebral and other fractures, aseptic bone necrosis of femoral and humeral heads
Endocrine	Menstrual disorders, menopausal symptoms, impotence	Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression
Gastrointestinal	Nausea, vomiting, fatty liver, increased appetite, esophagitis	Increased risk of peptic ulceration (in rheumatoid arthritis), large bowel perforation, pancreatitis
Ocular	Exophthalmos, posterior subcapsular cataract, sixth nerve palsies (diplopia)	Papilledema, increased risk of fungal and viral keratitis
Immunologic	Suppression of skin responses to antigenic tests, depression of immunologic responses	Impaired response to infection, susceptibility to dissemination of vaccinations, opportunistic infections
Fetus		Risk of teratogenicity in first trimester, possible adrenal insufficiency in neonate

แทน ยาอื่นที่อาจได้ผลคือรับประทาน theophylline ครั้งละ 300 มก. ทุก 12 ชั่วโมง ส่วนยา cromolyn sodium (sodium cromoglycate) ใช้ป้องกันโรคหอบหืด และอาจมีประโยชน์ในการลดอาการไอที่เกิดจากโรคหอบหืด หรือ hyper-reactivity ของทางเดินหายใจ, ipratropium bromide เป็นยาขยายหลอดลมชนิด anticholinergic ที่อาจใช้ได้ผลในอาการไอที่เกิดจากการหดตัวของหลอดลม ยาต้านฮีสตามีน เช่น diphenhydramine อาจมีประโยชน์ในอาการไอที่เกิดจากการแพ้ของเยื่อจมูกที่มี postnasal drip คอร์ติโคสเตอรอยด์ เช่น beclomethasone dipropionate, dexamethasone sodium phosphate และ flunisolide เมื่อใช้พ่นจมูกวันละ 2-4 ครั้ง เป็นเวลา 1 สัปดาห์หรือมากกว่า อาจลดอาการไอที่เกิดจากการแพ้ของเยื่อจมูกที่มี postnasal drip

และที่เกิดจากหอบหืด หรือ hyper-reactivity ของหลอดลม (ตารางที่ 6) ยายังมีผลต่ออาการไอที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสและการติดเชื้ออื่นของทางเดินหายใจ บางครั้งอาจต้องใช้วิธีรับประทานแทน เช่น prednisolone ครั้งละ 40 มก. วันละครั้ง เป็นเวลา 2-3 วัน แล้วลดลงครั้งละ 10 มก. ทุก 2-3 วัน จนกระทั่งเหลือขนาดวันละ 10 มก. และหยุดยาในที่สุด โดยใช้เวลาไม่เกิน 14 วัน ไม่ควรใช้คอร์ติโคสเตอรอยด์ประจำติดต่อกันเป็นเวลานาน เพราะจะเกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์และผลแทรกซ้อนตามมามากมาย (ตารางที่ 7) และไม่ควรใช้ยานี้กับผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ต้องพึ่งอินซูลิน, ผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหารเฉียบพลันหรือที่ควบคุมไม่ได้, ผู้ป่วยโรคจิต, ผู้ป่วยที่ได้รับยาประเภท antimetabolite, ยากดภูมิคุ้มกันหรือยารักษามะเร็ง, ผู้ป่วยที่ติดเชื้อง่ายและผู้ป่วยที่เป็นโรคต้อหินหรือต้อกระจก (cataract) เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Brashear RE. Symptom syndromes in lung disease. In : Stein JH. ed. Internal medicine. Boston, Little, Brown Company 1987; 603 - 10.
2. Hollinger MA. Mucokinetic agents, radionuclides and anticoagulant - thrombolytic agents. In : Respiratory pharmacology and toxicology. Philadelphia : W.B. Saunders Company 1985; 130 - 42.
3. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F eds. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Seventh edition. New York, Macmillan Publishing Company 1985; 491-531.
4. American Medical Association Department of Drugs. Decongestant, cough and cold preparations. In : Drug Evaluation. Sixth edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1986; 369 - 91.
5. Hurni JES, Salkeld RM. Dextromethorphan. Second edition. Basle, F Hoffmann - La Roche & Co Limited Company 1978.
6. Bickermann HA. Antitussive drugs. In : Modell W ed. Drug of

- choice 1982 - 3. St Louis, C.V. Mosby 1982; 454 - 70.
7. Reynolds JEF ed. Martindale. The extra pharmacopoeia. 28th edition. London, The Pharmaceutical Press 1982.
 8. Swinyard EA. Respiratory drugs. In : Gennaro AR ed. Remington's Pharmaceutical Sciences. Seventeenth edition. Easton, Mack Publishing Company 1985; 866 - 75.
 9. Zanzanian MH. Expectorant and antitussive agents. Ann Allergy 1980 ; 44:290 - 5.
 10. Berglund E, et al. Cough and expectoration. Eur J Respir Dis 1980; 61:7.
 11. McEvoy GK ed. Antitussives, expectorants and mucolytic agents. In : Drug information 88. Bethesda, The American Society of Hospital Pharmacists, Inc 1988; 1493 - 508.
 12. Olin BR, et al (eds), Respiratory drugs. In : Drug facts and comparisons. St Louis, Facts and Comparisons Division, JB Lippincott Company 1988; 687 - 835.
 13. Hughes DTD. Cough suppressants, expectorants and mucolytic agents. Br med J 1978; 1:1202 - 3.
 14. Ziment I. Medications for coughs and colds. In : Respiratory pharmacology and therapeutics. Philadelphia, WB Saunders Company 1978; 282 - 339.
 15. Multicenter Study Group. Long term oral acetylcystein in chronic bronchitis. Eur J Resp Dis 1980; 61(Suppl 111):93-108.
 16. Clarke SW, Thomson ML, Pavia D. Effect of mucolytic and expectorant drugs on tracheobronchial clearance in chronic bronchitis. Eur J Resper Dis 1980; 61(suppl 110):179 - 84.
 17. Edwards GF, Steel AE, Scott JK, Jordan JW. S-Carboxymethylcysteine in the fluidification of sputum and treatment of chronic airway obstruction. Chest 1976; 70:506 - 13.
 18. British Thoracic and Tuberculosis Association Research

- Committee. A Controlled trial of the effects of bromhexine on the symptoms of outpatients with chronic bronchitis. *Br j Dis Chest* 1973; 67:49 - 60.
19. Whelan AJ, Rutland J. Drugs which influence cough, mucus and ciliary function. In : Wilson JD ed. *Drug use in respiratory disease*. Sydney, Williams & Wilkins and Associated PTY Limited 1987; 47 - 59.
20. Ziment I. Drugs used in respiratory therapy. In : Burton GG, Hodgkin JE eds. *Respiratory care : A guide to clinical practice*. Second edition. Philadelphia, JB Lippincott Company 1984; 456 - 92.
21. Ho ALW. Cough suppressants and expectorants. In : *Non - prescription drugs*. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1982; 267 - 87.
22. Establishment of monograph for OTC cold, cough, allergy, bronchodilator and antiasthmatic products. *Federal Register* 1976; 41(September 9):38312 - 38424.
23. Ziment I. *Respiratory pharmacology and therapeutics*. Philadelphia, WB Saunders Company 1978.
-

อภินันทนาการ

จาก

บริษัทแอสตรา (ไทย) จำกัด

75 ถนนสุขุมวิท 42 เขตพระโขนง กทม.

โทรศัพท์ 3918282-5

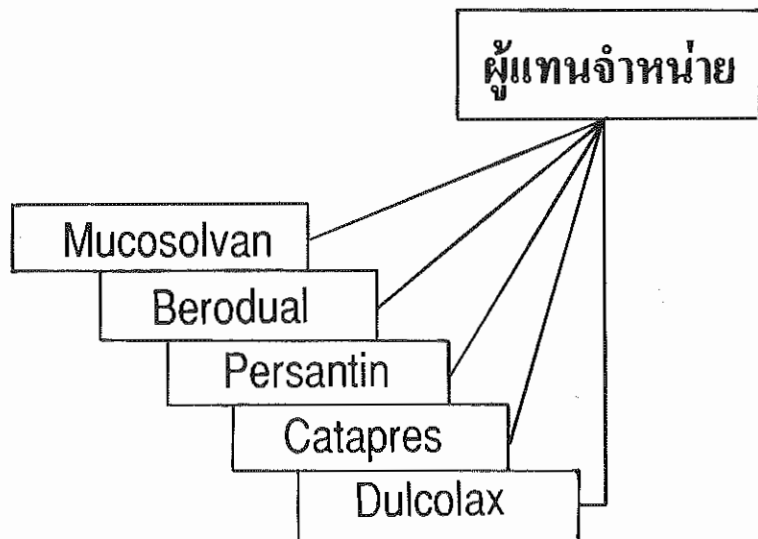
อนันตนาการ

จาก

บริษัท

เบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ (ไทย)

จำกัด



รายการแจ้งความ

บริษัท ห้าง ร้าน

คลินิกพลาสติก

เต็มหน้า

ไซทรอนิก จำกัด

เต็มหน้า

ธนาคารทหารไทย จำกัด สาขาศรียาน

ปกหลังด้านใน

เบอร์ริงเกอร์ อินเทลไฮม์ จำกัด

เต็มหน้า

บี.แอล.ฮั่ว จำกัด

ใบแทรก

บี.แอล.เอช.เทร็คคิง จำกัด

ใบแทรก

แปซิฟิกเฮลท์แคร์ จำกัด

เต็ม 2 หน้า

โรงพยาบาลภาษีเจริญ

เต็มหน้า

แวนชั่น สิ่งทอง เทรคคิง

เต็มหน้า

ศิริรัตน์เภสัช

เต็มหน้า

สควิบ (ฟาร์อีสต์) จำกัด

ใบแทรก

ส เจริญเภสัช

เต็มหน้า

สยามเมดิโกซ์พหลาย จำกัด

เต็ม 2 หน้า

สยามฟาร์มาซูติคอล จำกัด

ปกหน้าด้านใน

โอสดสภา (เติกเฮงหยู) จำกัด

ปกหลังด้านนอก

โอลิค (ประเทศไทย) จำกัด

แผนกเมอเรียล ดาว

ใบแทรกหลังปกหน้า

แอสตรา (ไทย) จำกัด

เต็มหน้า

อูยเฮงอิมพอร์ต จำกัด

เต็มหน้า