ห้องเอกสารอ้างอิงทางเภสัชศาสตร์
"ประโยชน์ เปล่งวิทยา"

ไทยไภษัชยนิพนธ์
ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Thai Journal of Pharmacy (CPE)
ปีที่ 2 เดือนมกราคม-ธันวาคม 2548
ISSN 1686 - 9540

ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ภายใต้การกำกับดูแลของสภาเภสัชกรรม ถือเป็นกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องเพื่อให้ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมได้มีโอกาสติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการและวิชาชีพ

ที่ปรึกษา

ภก.รศ.ดร.สินธุ์ชัย แก้วกิติชัย
ภก.อ.ดร.สุรวุฒิ วัฒนา
ภก.อ.ฉัตรชัย เผ่าทองจีน
ภก.อ.ดร.สาธิต นิรัติศัย

บรรณาธิการ

ภก.ผศ.ดร.ธีรศักดิ์ โรจนราธา

กองบรรณาธิการ

ภญ.อ.ดร.ผกามาศ ไมตรีมิตร
ภญ.อ.นุชนาฏ กิจเจริญ
ภญ.ผศ.ดร.คนาวรรณ พจนาคม
ภญ.ผศ.ดร.สิริพรรณ ลิ้มศิริชัยกุล
ภก.รศ.ดร.ธวัชชัย แพชมัด
ภก.ผศ.ดร.สมลักษณ์ คงเมือง
ภญ.อ.ดร.นพรัตน์ นันทรัตนพงศ์
ภก.อ.วิชัย สันติมาลีวรกุล

เลขานุการ: คุณยศ รุ่งเรืองวานิช (yos@email.pharm.su.ac.th)

ปีที่พิมพ์ : พ.ศ. 2549

สถานที่พิมพ์ : บริษัท เพชรเกษมพริ้นติ้ง กรุ๊ป จำกัด จังหวัดนครปฐม

เจ้าของ : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000
โทรศัพท์ 034-255800, 034-255803 โทรสาร 034-255801

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติ

ISSN 1686 - 9540

สารบัญ

วัคซีน: ประโยชน์ ความปลอดภัย และการพัฒนา
(Vaccine : Indication, Safety and Development)
ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัต์ 1

แนวทางปัจจุบันในการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบชุมชน
(Current Therapy in Community-Acquired Pneumonia)
ภญ.อ.ทิพาพร พงษ์เมษา, ภญ.อ.ศุจิวรรณ จรรยาสุภาพ 17

การรักษาโรคอัลไซเมอร์
(Treatment of Alzheimer's disease)
ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัต์ 29

เอแนนทิโอเมอร์ : บทบาทต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา
(Enantionmer : Roles on Pharmacological Action of Drugs)
ภก.ผศ.ดร.ธีรศักดิ์ โรจนราธา 47

แนวทางการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
(Antiviral guideline for treatment and prevention of Cytomegalovirus (CMV) infection in renal transplant patients)
ภญ.อ.กรัณฑ์รัตน์ ทิวถนอม 59

อาวุธชีวภาพ Botulinum Neurotoxin
(Botulinum Neurotoxin as a biological Weapon)
ภญ.อ.ดร.ชนกพรหม์ สุคนธ์พันธุ์ 71

การบริโภคกาแฟกับความเสี่ยงต่อเบาหวานชนิดที่ 2
(Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus)
ภญ.ผศ.ดร.อวยพร อภิรักษ์อร่ามวง 81

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและคุณสมบัติของสารเชิงปริมาณ
(Quantitative structure property relationship studies)
ภญ.ผศ.ดร.สุชาดา พิริยะประสาธน์ 93

สารบัญ (ต่อ)

Botulinum Neurotoxin ในทางการแพทย์
(Medical application of Botulinum Neurotoxin)
ภญ.อ.ดร.ชนกพรหม์ สุคนธ์พันธุ์ 107

การอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ในกระบวนการพัฒนาและค้นพบยา
(Structure elucidation of metabolites in development and drug discovery)
ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์ 117

ปั๊มขับยาปฏิชีวนะและสารยับยั้ง
(Antibiotic Efflux Pumps and Inhibitors)
ภก.ผศ.ดร.ธีรศักดิ์ โรจนราธา 131

Infliximab: สารยับยั้ง TNF-α สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบ รูมาตอยด์
(Infliximab : a TNF-α inhilitor for therapy of rheumatoid arthritis)
ภก.อ.ดร.สรวง รุ่งประกายพรรณ 143

เภสัชเคมีของยาปฏิชีวนะกลุ่ม Carbapenems
Pharmaceutical Chemistry of Antibiotics: Carbapenems
ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ, ภญ.ผศ.ดร.คนาวรรณ พจนาคม 155

การประยุกต์ใช้ลิควิดโครมาโทกราฟี-แมสส์สเปกโทรเมตรี
(Application of Liquid-Chromatography and Mass spectrometry)
ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์ 167

การเสริมน้ำมันปลาในการรักษาโรคที่เกิดการอักเสบ
(Supplementation of Fish Oil for the Treatment of Inflammatory Diseases)
ภญ.หทัยพร ศิรินามารัตนะ, ภญ.ผศ.ดร.วรางคณา วารีสน้อยเจริญ 179

ยายับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอล
(Cholesterol absorption inhibitor : Ezetimibe)
ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ, ภญ.ผศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์ 189

สารบัญ (ต่อ)

การใช้ Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย Lupus nephritis
(The use of Mycophenolate mofetil (MMF) as immunosuppressive agents
in Lupus nephritis patients)
ภญ.อ.กรัณฑ์รัตน์ ทิวถนอม 201

ผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำผู้ป่วยโรคจิตเภท
(Effect of trihexyphonidyl on memory Function in shhizophrenic patients)
วิชัย สันติมาลีวรกุล และ มนัส พงศ์ชัยเดชา 213

คำชี้แจงการเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความฟื้นฟูวิชาการ 225

กระดาษคำตอบ 227

แนะนำบทความฟื้นฟูวิชาการออนไลน์ 263

คำแนะนำสำหรับการส่งต้นฉบับบทความฟื้นฟูวิชาการ 264

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนมกราคม 2548 (หน้า 1-16)
บทความฟื้นฐูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

วัคซีน: ประโยชน์ ความปลอดภัย และการพัฒนา

(Vaccine : Indication, Safety and Development)

ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0501-01
จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 มกราคม พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 มกราคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงความหมาย ประเภท ประโยชน์ และความปลอดภัยของวัคซีน
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงแนวทางในการพัฒนาวัคซีนเพื่อให้ได้วัคซีนที่มีประโยชน์และความปลอดภัยสูง
3. เพื่อให้ผู้อ่านสามารถนำความรู้ที่ได้รับไปใช้ให้ถูกวิธีเพื่อประโยชน์ในการป้องกันและรักษาโรค

บทคัดย่อ

วัคซีน (vaccine) มีความสำคัญต่อการหยุดยั้งการแพร่ระบาดของโรคติดเชื้อหลายชนิด จึงนับได้ว่าวัคซีนมีความสำคัญต่อการดำรงชีวิตของมนุษย์ไม่แพ้ยารักษาโรค ถึงแม้ว่าวัคซีนหลายชนิดจะถูกพิสูจน์แล้วว่ามีความปลอดภัยในการนำไปใช้กับมนุษย์ก็ตาม แต่ยังคงพบว่าวัคซีนบางชนิดก่อให้เกิดอันตรายที่รุนแรงต่อผู้ใช้ ดังนั้นในปัจจุบันจึงได้มีการพัฒนาเทคโนโลยีที่ช่วยเพิ่มความปลอดภัยให้กับวัคซีน เช่น วัคซีนรุ่นใหม่ที่ประกอบด้วย recombinant protein ที่บริสุทธิ์ หรือเป็นวัคซีนเชื่อมผนึก (conjugated vaccine) การทำให้วัคซีนมีประโยชน์และความปลอดภัยสูงขึ้นจะทำให้ผู้ใช้วัคซีนมีความมั่นใจมากขึ้นว่าวัคซีนสามารถป้องกันโรคได้ดีและมีความเสี่ยงในการเกิดโรคจากวัคซีนลดลง ความรู้ในด้านต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับวัคซีนมีความสำคัญต่อการนำวัคซีนไปใช้ประโยชน์ และเป็นแนวทางในการพัฒนาวัคซีนในอนาคต ในที่นี้จึงขอกล่าวถึงเป้าหมายของการให้วัคซีน ประเภทของวัคซีน ส่วนประกอบของวัคซีน วิธีการให้วัคซีน ประโยชน์ และความปลอดภัยของวัคซีน อันตรายที่เกิดจากส่วนประกอบหรือสารปนเปื้อนในวัคซีน การพัฒนาวัคซีน รวมทั้งวัคซีนที่กำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนา

คำสำคัญ
วัคซีน สารก่อภูมิต้านทาน การก่อภูมิคุ้มกัน สารเสริมฤทธิ์
vaccine antigen immunization adjuvants

บทนำ

วัคซีน (vaccine) เป็นผลิตภัณฑ์ชีวภาพที่กระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของผู้ที่ได้รับวัคซีนให้เกิดภูมิคุ้มกันต่อเชื้อโรค เซลล์ผิดปกติ หรือสารพิษ การให้วัคซีนจึงคล้ายกับการเลียนแบบธรรมชาติในการต่อสู้กับเชื้อโรค วัคซีนจะทำให้ร่างกายพร้อมต่อสู้และกำจัดเชื้อโรคหรือสารพิษ หากเกิดโรคจะมีอาการของโรคหรืออาการแทรกซ้อนน้อยลงหรือไม่มีเลย[1] ดังนั้นวัคซีนจึงมีหน้าที่ป้องกัน บรรเทา หรือรักษาโรคติดเชื้อ เมื่อเชื้อโรคผ่านผิวหนังหรือรอดพ้นจากการทำลายด้วยกรดในกระเพาะอาหาร และผ่านกลไกภูมิคุ้มกันธรรมชาติหรือภูมิคุ้มกันสืบทอด (natural or innate immune mechanism) เข้าสู่ร่างกาย[2] สารก่อภูมิต้านทาน (antigen, Ag) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเชื้อโรคและวัคซีนจะกระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกัน (immune system) สร้างภูมิคุ้มกันได้มาแบบเฉพาะ (specific or acquired immunity) ต่อสารก่อภูมิต้านทานของเชื้อโรคนั้น สารก่อภูมิต้านทานเป็นสารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่ แต่จะมีส่วนเล็ก ๆ ที่จำเพาะเจาะจงกับการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามสารก่อภูมิต้านทานหลายชนิดกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันได้ไม่ดี จึงมีการผสมสารเสริมฤทธิ์ (adjuvant) เข้าไปในวัคซีน หรือการนำสารก่อภูมิต้านทานไปเชื่อมผนึก (conjugate) กับโปรตีนบางชนิดเพื่อให้วัคซีนออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น

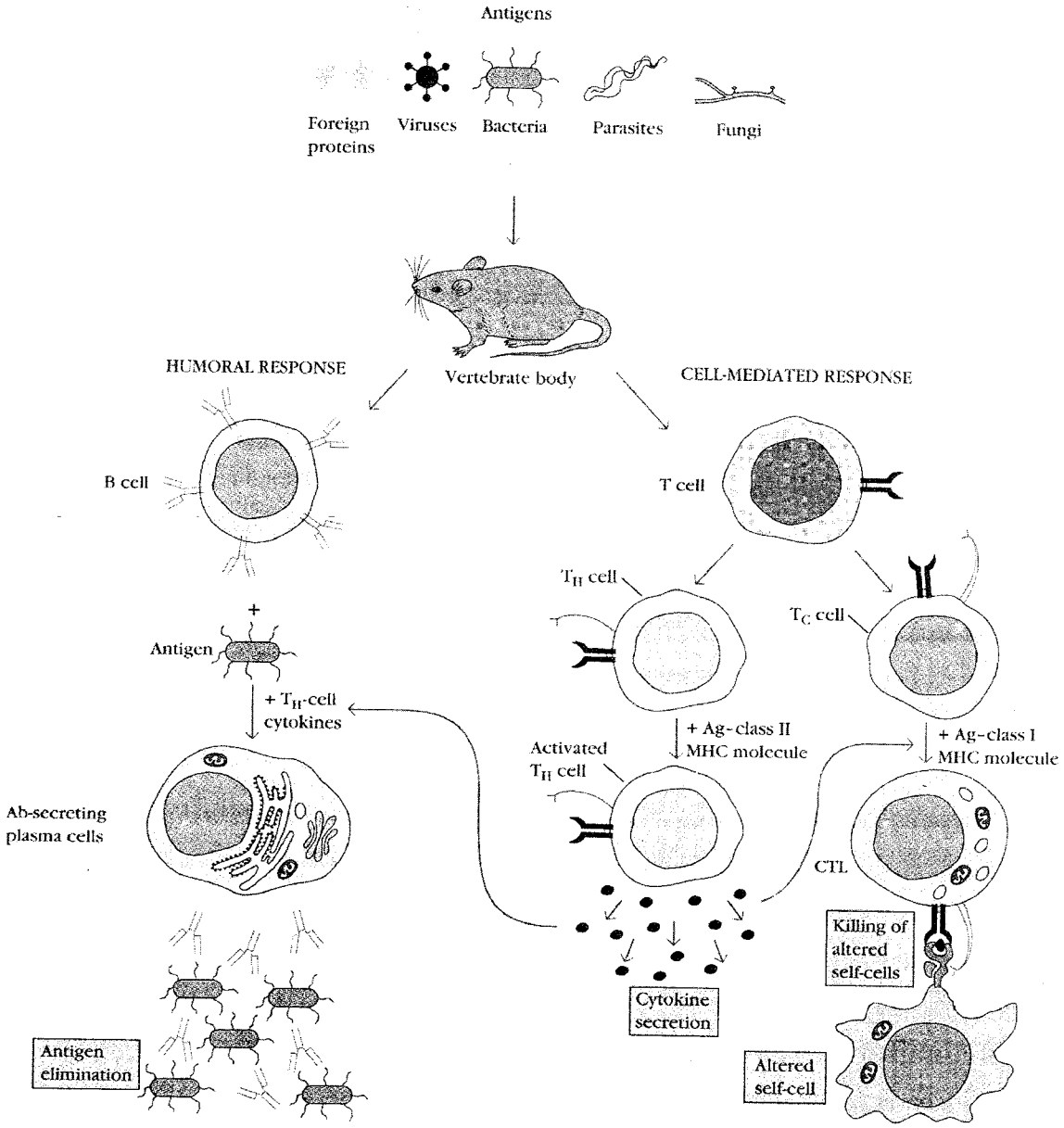
การนำวัคซีนมาใช้ป้องกันโรคติดเชื้อและสุขอนามัยที่ดีขึ้นทำให้แนวโน้มของอัตราการตายและอัตราการเกิดโรคติดเชื้อหลายชนิดลดลงอย่างมาก[3] โดยเฉพาะโรคไข้ทรพิษ (smallpox) โรคคอตีบ (diphtheria) โรคไอกรน (pertussis) โรคบาดทะยัก (tetanus) โรคโปลิโอ (poliomyelitis) โรคหัด (measles) โรคหัดเยอรมัน (rubella) โรคคางทูม (mumps) และโรคติดเชื้อ *Hemophilus influenzae* แสดงว่าวัคซีนสามารถป้องกันโรคติดเชื้อเหล่านี้ได้เป็นอย่างดี แต่หากหยุดให้วัคซีนอาจทำให้เกิดการแพร่ระบาดของโรคได้อีก

ในแต่ละปีพบว่าการให้วัคซีนแก่เด็กทั่วโลกจะช่วยลดการเสียชีวิตของเด็กได้สูงถึง 3,000,000 คน และยังป้องกันเด็กไม่ให้พิการอย่างรุนแรงได้มากกว่า 750,000 คน[4] ถึงแม้ว่าการให้วัคซีนแก่เด็กจะได้รับการยอมรับถึงความปลอดภัยมานานกว่าหลายสิบปีก็ตาม แต่ก็ยังไม่ได้รับความไว้วางใจมากนักโดยเฉพาะเรื่องของความปลอดภัย นอกจากนี้ในประเทศแถบตะวันตกยังมีแนวโน้มการใช้วัคซีนป้องกันโรคบางชนิดลดลง เช่น โรคคอตีบและโรคบาดทะยัก ดังนั้นจึงต้องกระตุ้นผู้ปกครองของเด็กทุกคนให้ความสนใจกับการได้รับวัคซีนของเด็กที่ครอบคลุมโรคติดเชื้อที่สำคัญและจำเป็นเพื่อป้องกันการแพร่ระบาดของโรค ประสิทธิภาพของวัคซีนจะมีไม่ถึง 100 เปอร์เซ็นต์ เนื่องจากมนุษย์แต่ละคนมีความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันได้ไม่เท่ากันและมีภูมิไวรัส (susceptibility) ที่แตกต่างกันไปตามพันธุกรรม ยิ่งไปกว่านั้นโรคติดเชื้อก็มีความรุนแรงไม่เท่ากันระหว่างคนที่มีภูมิคุ้มกันปกติกับคนที่มีร่างกายอ่อนแอ เช่น เด็ก ผู้ป่วย และผู้สูงอายุ ดังนั้นกลุ่มคนที่อ่อนแอเหล่านี้จึงควรได้รับการดูแลด้านสุขอนามัยเป็นพิเศษเพื่อป้องกันการเกิดโรคเรื้อรัง จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าการให้วัคซีนมีความสำคัญต่อมนุษย์มาก ดังนั้นการพัฒนาวัคซีนให้ออกฤทธิ์ได้ดีและมีความปลอดภัยสูงจึงเป็นเรื่องสำคัญที่หลาย ๆ ฝ่ายควรให้ความสนใจ ในที่นี้จะกล่าวถึงเป้าหมายของการให้วัคซีน ประเภทและส่วนประกอบของวัคซีน วิธีการให้วัคซีน ประโยชน์ และความปลอดภัยของวัคซีน อันตรายที่เกิดจากส่วนประกอบหรือสารปนเปื้อนในวัคซีน การพัฒนาวัคซีน และวัคซีนที่อยู่ในระหว่างการพัฒนา

เป้าหมายของการให้วัคซีน

โดยทั่วไปร่างกายของมนุษย์มีระบบภูมิคุ้มกันในการป้องกันเชื้อโรค[5] ซึ่งเป็นการตอบสนอง 2 แบบ คือ humoral response และ cell-mediated response ดังรูปที่ 1 ดังนั้นการให้วัคซีนจึงเป็นการกระตุ้นร่างกายให้สร้างภูมิคุ้มกันจำเพาะที่ป้องกันการติดเชื้อก่อโรค ซึ่งได้แก่ แอนติบอดี (antibody), cytotoxic T-lymphocyte (CTL), T helper cell รวมทั้ง memory B cell และ memory T cell ที่จำเพาะต่อเชื้อ ในเวลาต่อมาเมื่อร่างกายได้รับเชื้อ memory cell เหล่านี้จะถูกกระตุ้น

ให้สร้างภูมิคุ้มกันต่าง ๆ ได้แก่ (1) แอนติบอดีจับเชื้อโรค เพื่อป้องกันมิให้เชื้อโรคเข้าสู่เซลล์และทำลายฤทธิ์ของชีวพิษ (neutralize toxin) (2) CTL ทำลายเซลล์เจ้าบ้าน (host cell) ที่มีไวรัสอยู่ภายใน ซึ่งบนผิวเซลล์เหล่านี้จะมีโปรตีนที่ผิวของไวรัสปรากฏอยู่เป็นเป้าหมายให้ CTL จำได้และทำลายเซลล์ติดเชื้อนั้น



รูปที่ 1 การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันในการป้องกันเชื้อโรค (Kuby Immunology, 2002)

โดยทั่วไปวัคซีนจะหมายถึงผลิตภัณฑ์ชีวภาพที่ใช้ป้องกันการติดเชื้อหรือป้องกันการเกิดโรค (preventive vaccine) การให้วัคซีนก่อนที่จะสัมผัสโรคเรียกว่า การป้องกันก่อนได้รับเชื้อ (pre-expose prophylaxis) ซึ่งนิยมใช้กันมากที่สุด ถ้าเป็นการให้วัคซีนเพื่อป้องกันหลังได้รับเชื้อโรคแล้ว เรียกว่า การป้องกันหลังได้รับเชื้อ (post-exposure prophylaxis) เช่น วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า สำหรับการให้วัคซีนเพื่อลดอาการและพยาธิสภาพของโรค เรียกว่า การให้วัคซีนเพื่อบำบัดโรค (therapeutic vaccination) เช่น วัคซีนโรคเอดส์ (acquired immune deficiency syndrome) และวัคซีนโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)

ประเภทของวัคซีน

วัคซีนในปัจจุบันแบ่งออกเป็น 7 ประเภท[2] คือ (1) วัคซีนเชื้อตาย (inactivated vaccine) เตรียมจากเชื้อโรคที่ถูกฆ่าด้วยความร้อนหรือสารเคมี เป็นวัคซีนที่มีความคงตัวสูงและปลอดภัย เพราะเชื้อโรคจะไม่กลับมาเป็นเชื้อก่อโรคที่รุนแรงขึ้นอีก (reversion) (2) วัคซีนเชื้อเป็นแต่อ่อนฤทธิ์ (live attenuated vaccine) เตรียมจากการนำเชื้อโรคมาเพาะพันธุ์ในสภาวะพิเศษเพื่อทำให้ความรุนแรง (virulence) ของเชื้อลดลง และต้องระวังการกลับมาเป็นเชื้อก่อโรคที่รุนแรงขึ้นได้อีก วัคซีนชนิดนี้เสื่อมสภาพง่ายหากเก็บรักษาไม่ดี (3) ชีวพิษเชื่อง หรือทอกซอยด์ (toxoid) เตรียมจากการเปลี่ยนชีวพิษ (toxin) ให้กลายเป็นสารไม่มีพิษ (4) วัคซีนหน่วยย่อย (subunit vaccine) เตรียมจากส่วนที่สกัดหรือตัดมาจากเชื้อโรค เช่น วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี (hepatitis B vaccine) ผลิตจากการใช้เทคนิคตัดต่อยีน (recombinant technology) โดยนำยีนของโปรตีนที่เปลือก (hepatitis B surface antigen, HBsAg) ของไวรัสใส่เข้าไปในเชื้อยีสต์ซึ่งจะสร้างและหลั่ง HBsAg ที่ใช้เป็นวัคซีนกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่ป้องกันการติดเชื้อได้ (5) วัคซีนเชื่อมผนึก (conjugated vaccine) เตรียมจากการนำเปลือกของเชื้อโรค เช่น polysaccharide capsule ของเชื้อ *Haemophilus influenzae* type b ซึ่งกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ไม่ดี แต่เมื่อนำมาเชื่อมผนึกกับโปรตีนหรือชีวพิษเชื่องของเชื้อคอตีบหรือบาดทะยัก จะสามารถกระตุ้นให้เกิดภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น (6) วัคซีนพันธุกรรม (genetic vaccine) เตรียมจากการให้ดีเอ็นเอ (DNA) ที่กำหนดการสังเคราะห์สารก่อภูมิต้านทานเข้าไปในเซลล์ของผู้รับวัคซีน สารก่อภูมิต้านทานจะถูกสังเคราะห์ขึ้นและปรากฏบนผิวเซลล์ จึงกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดี และ (7) วัคซีนอาศัยพาหะเชื้อเป็น (live vectored vaccine)

เตรียมจากการนำยีนของสารก่อภูมิต้านทานของเชื้อไปสอดใส่ไว้ในไวรัสหรือแบคทีเรีย เมื่อเซลล์ร่างกายติดเชื้อที่เป็นพาหะ (vector) ของยีน จะทำให้เซลล์สร้างสารก่อภูมิต้านทานต่อเชื้อที่ถูกกำหนดด้วยยีนนั้น ๆ และปรากฏบนผิวเซลล์ที่ติดเชื้อพาหะ สำหรับไวรัสและแบคทีเรียที่ใช้เป็นพาหะจะไม่สามารถเพิ่มจำนวนในเซลล์ของผู้ที่ได้รับวัคซีนได้จึงน่าจะมีความปลอดภัยสูง

นอกจากนี้ยังอาจจำแนกวัคซีนเป็น (1) วัคซีนป้องกันโรคเดียว ซึ่งอาจเป็น monovalent ได้จากเชื้อสายพันธุ์เดียว เช่น วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า (rabies vaccine) หรือ multivalent ในกรณีที่เชื้อโรคมีหลายสายพันธุ์ (strain) หรือหลายซีโรไทป์ (serotype) เช่น วัคซีนป้องกันอหิวาตกโรค และ (2) วัคซีนรวม (combined vaccine) อาจตั้งตำรับเป็นวัคซีนสำหรับป้องกันโรคต่าง ๆ ประมาณ 2 ถึง 5 โรค เช่น วัคซีนรวมป้องกันโรคหัด คางทูม และหัดเยอรมัน (MMR vaccine)

ส่วนประกอบของวัคซีน

วัคซีนประกอบด้วย immunogen ซึ่งเป็นสารที่สามารถมีปฏิกิริยาสร้างภูมิคุ้มกันตอบโต้ต่อสารก่อภูมิต้านทานและส่วนประกอบอื่น[2] ได้แก่ (1) ของเหลวสำหรับแขวนตะกอน (suspending fluid) เช่น น้ำ น้ำเกลือ และโปรตีนซีรั่ม (serum protein) (2) สารกันเสีย (preservative) สารเพิ่มความคงตัว (stabilizer) และยาปฏิชีวนะ (antibiotic) ใช้ป้องกันแบคทีเรียเข้ามารบกวนในระหว่างการเพาะไวรัสหรือใช้ทำให้สารก่อภูมิต้านทานคงตัว และ (3) สารเสริมฤทธิ์

(adjuvant) เป็นสารที่ช่วยทำให้เกิดภูมิคุ้มกันดีขึ้น สารเสริมฤทธิ์ที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน คือ เกลืออะลูมิเนียม (aluminium salt) การให้วัคซีนที่ผสมเกลืออะลูมิเนียมจะต้องฉีดเข้ากล้ามเนื้อเท่านั้น สารเสริมฤทธิ์มีกลไกการทำงานดังนี้ (1) ดูดซับและปลดปล่อยสารก่อภูมิต้านทานอย่างช้า ๆ จากบริเวณที่ฉีด (2) ช่วยเปลี่ยนสารก่อภูมิต้านทานชนิดละลาย (soluble protein antigen) ไปเป็นวัสดุอนุภาค (particulate material) ซึ่งจะถูกกินด้วยแมโครเฟจ (macrophage) เซลล์เดนไดรติก (dendritic cell) และลิมโฟซัยท์ชนิดเซลล์บี (B-cell) ได้ดีขึ้น (3) เหนี่ยวนำตัวกระตุ้นร่วม (induce co-stimulator) ในแมโครเฟจ กล่าวโดยสรุปคือ สารเสริมฤทธิ์ช่วยกระตุ้นกระบวนการอักเสบ ทำให้เซลล์ต่าง ๆ ในระบบภูมิคุ้มกันพากันมารับรู้สารก่อภูมิต้านทานหรือแอนติเจนในบริเวณที่ฉีดวัคซีน

วิธีการให้วัคซีน

การให้วัคซีนมี 2 วิธี[6] คือ การให้โดยการฉีด (parenteral administration) และการให้ผ่านเยื่อเมือก (mucosal administration) การให้โดยการฉีดมีหลายวิธี เช่น การฉีดเข้าชั้นหนังแท้ (intradermal, ID) การฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous, SC) และการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular, IM) การให้ผ่านเยื่อเมือกได้รับความนิยมเพิ่มขึ้นเพราะมีพื้นที่ผิวในการสัมผัสกับวัคซีนได้มากและเลียนแบบการติดเชื้อตามธรรมชาติ จึงสามารถกระตุ้นภูมิคุ้มกันทั้งในเลือดและบริเวณเยื่อบุผิว ซึ่งการให้โดยการฉีดไม่สามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง secretory IgA ซึ่งเป็นแอนติบอดีสำคัญในการป้องกันเชื้อเข้าสู่เซลล์เยื่อบุผิวในทางเดินทางอาหารและทางเดินหายใจ การให้วัคซีนผ่านเยื่อเมือกอาจให้โดยการกิน (เช่น วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอ) และการหยอดเข้าจมูก (เช่น วัคซีนป้องกันโรคหัดและไข้หวัดใหญ่)

การให้วัคซีนหลายชนิดและการให้วัคซีนร่วมกับผลิตภัณฑ์ที่มีแอนติบอดี

การให้วัคซีนเพื่อให้เกิดภูมิคุ้มกันตามต้องการจะต้องคำนึงถึงประเภทของวัคซีน อายุและภูมิคุ้มกันที่มีอยู่เดิมของผู้ที่ได้รับวัคซีนด้วย ในย่อหน้านี้จะกล่าวถึงหลักการทั่วไปในการให้วัคซีน หากจำเป็นต้องให้วัคซีนหลายชนิดร่วมกันในเวลาเดียวกัน สามารถให้วัคซีนเชื้อตายพร้อมกันได้ แต่ควรให้ต่างตำแหน่งกันและห้ามผสมวัคซีนต่างชนิดในหลอดฉีดยาเดียวกัน สำหรับวัคซีนไวรัสชนิดเชื้อเป็นแต่อ่อนฤทธิ์ถ้าให้พร้อมกันหลายชนิดในเวลาเดียวกันจะทำให้การสร้างภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นได้ดีทั้งหมด แต่ถ้าให้ต่างเวลากันต้องให้ห่างกันอย่างน้อย 1 เดือน สำหรับวัคซีนเชื้อตายสามารถให้ห่างจากวัคซีนเชื้อเป็นหรือเชื้อตายกี่วันก็ได้ ผู้ที่ได้รับอิมมูโนโกลบุลิน พลาสมา หรือเลือด มาไม่ถึง 3 เดือน ไม่ควรให้วัคซีนไวรัสชนิดเชื้อเป็น เพราะแอนติบอดีที่ได้รับมาจะต่อต้านกับไวรัสในวัคซีนทำให้เกิดภูมิคุ้มกันน้อยลง แต่สามารถให้วัคซีนเชื้อตายได้โดยไม่มีปัญหาและควรฉีดคนละตำแหน่งที่ห่างกันออกไป สตรีมีครรภ์ไม่ควรได้รับวัคซีนเชื้อเป็นแต่สามารถรับวัคซีนเชื้อตายได้ เด็กที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติแต่กำเนิดไม่ควรได้รับวัคซีนเชื้อเป็น ไม่ควรให้วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดกินแก่เด็กปกติที่อาศัยอยู่ร่วมกับคนในบ้านที่เป็นโรคขาดภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด เพราะไวรัสจากวัคซีนโปลิโออาจไปติดผู้ป่วยที่ขาดภูมิคุ้มกันและเกิดเป็นอัมพาตได้ การแพ้วัคซีนอาจเป็นปฏิกิริยาเฉพาะที่หรือเป็นปฏิกิริยาทั่วร่างกายซึ่งมีอาการตั้งแต่ลมพิษขึ้นไปจนถึงหายใจลำบากหรือช็อก ดังนั้นคนที่แพ้ไข่แบบแอนาฟิแล็กซิส (anaphylaxis) หรือเป็นลมพิษจึงไม่ควรใช้วัคซีนที่ผลิตจากไข่ และคนที่แพ้ยาปฏิชีวนะ neomycin ห้ามใช้วัคซีนที่มี neomycin ผสมอยู่เป็นต้น

จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่า การได้รับวัคซีนหลายชนิดในเวลาเดียวกันหรือการได้รับวัคซีนรวมที่สามารถป้องกันโรคได้หลายชนิดไม่น่าจะทำให้เกิดพิษหรืออาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับวัคซีนมากเกินไป[7,8] ดังนั้นทารกจึงสามารถรับวัคซีนหลายชนิดพร้อมกันได้อย่างปลอดภัยและสามารถสร้างภูมิคุ้มกันจากวัคซีนหลายชนิดได้ในเวลาเดียวกัน นอกจากนี้ยังไม่มีหลักฐานใดที่สนับสนุนว่าการให้วัคซีนหลายชนิดพร้อมกันจะทำให้ภูมิคุ้มกันของทารกลดลง เช่น การให้วัคซีนรวมป้องกันโรคหัด คางทูม และหัดเยอรมัน

ความปลอดภัยของวัคซีน

ในหัวข้อนี้จะกล่าวถึงความความปลอดภัยและประสิทธิภาพของวัคซีนชนิดต่าง ๆ ซึ่งตัวอย่างวัคซีนที่กล่าวถึงจะเป็นวัคซีนที่รู้จักคุ้นเคยกันมาค่อนข้างนาน ดังรายละเอียดต่อไปนี้

วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดรับประทานที่อยู่ในรูปของไวรัสที่มีชีวิตแต่อ่อนฤทธิ์ลงจนไม่สามารถก่อโรคในคนที่มีภูมิคุ้มกันปกติ อาจทำให้ผู้ได้รับวัคซีนบางรายเกิดอัมพาตได้โดยมีสาเหตุจากการกลายพันธุ์ของไวรัสในวัคซีนที่กลับมามีความรุนแรงมากขึ้น ดังนั้นจึงต้องตรวจสอบไวรัสก่อโรคที่ยังมีชีวิตให้มีฤทธิ์เพียงกระตุ้นภูมิคุ้มกันเท่านั้น ถึงแม้ว่าวัคซีนจะทำให้เกิดอันตรายได้ก็ตามแต่เด็กทั่วโลกก็ยังคงได้รับวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดรับประทานเพื่อกำจัดโรคนี้ให้หมดไปตามเป้าหมายขององค์การอนามัยโลก (The World Health Organization, WHO)[9] วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดรับประทานที่เตรียมจากเชื้อมีชีวิตอาจเป็นอันตรายต่อผู้ที่อ่อนแอได้ จึงห้ามใช้ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด นอกจากนี้ในบ้านของผู้ที่ได้รับวัคซีนหากมีภูมิคุ้มกันต่ำอาจเกิดอัมพาตได้ ซึ่งต่อมาอัตราการใช้วัคซีนเชื้อเป็นชนิดรับประทานได้ลดลงไปอย่างมากและค่อย ๆ ถูกแทนที่ด้วยวัคซีนเชื้อตาย

วัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดเชื้อตายมีความปลอดภัยสูงจึงไม่ทำให้เกิดความพิการในคนที่มีภูมิคุ้มกันผิดปกติ อย่างไรก็ตามวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอทั้งชนิดเชื้อเป็นและเชื้อตายนั้นอาจมีการปนเปื้อนของ simian virus 40 (SV40) จากเซลล์เพาะเลี้ยงที่ใช้ผลิตไวรัส[9] แต่วัคซีนเชื้อเป็นไม่ผ่านกระบวนการฆ่าเชื้อด้วยฟอร์มาลิน (formalin) จึงน่าจะมีโอกาสปนเปื้อนของ SV40 มากกว่าวัคซีนเชื้อตาย อย่างไรก็ตามได้มีการควบคุมระบบการเพาะเลี้ยงไวรัสให้ปราศจากการปนเปื้อนของ SV40 ซึ่งอาจมาจากอาหารเลี้ยงเชื้อ หรือสารบางอย่างจากสัตว์ที่มีการปนเปื้อนของสปอร์ที่ทำให้เกิดโรคสมองอักเสบ (encephalitis) จากอันตรายที่เกิดขึ้นนี้จึงเป็นสิ่งเตือนให้ระวังว่าการนำวัคซีนเชื้อเป็นมาใช้ป้องกันโรคจะต้องผ่านการตรวจสอบว่าฤทธิ์ในการก่อโรคนั้นได้อ่อนลงแล้วและไม่สามารถกลับมาก่อโรคที่รุนแรงได้อีก หรือมีการตรวจวัดจำนวนของเชื้อที่อ่อนฤทธิ์ลง ซึ่งการใช้เทคนิคทางชีวโมเลกุลสามารถช่วยป้องกันเชื้อเป็นแต่อ่อนฤทธิ์ไม่ให้กลับมาก่อโรคที่รุนแรงได้อีกโดยการตัดยีนที่ก่อโรคทิ้ง นอกจากนี้การใช้วัคซีนเชื้อตายควรระวังการปนเปื้อนในระหว่างกระบวนการผลิตด้วย ในปัจจุบันมีการผลิต acellular pertussis vaccine ที่มีความปลอดภัยสูงขึ้นแต่มีราคาแพง

วัคซีนป้องกันโรคไอกรนเป็นวัคซีนเชื้อตายที่นำมาผสมกับชีวพิษเชื่องของบาดทะยักและคอตีบ จึงจัดเป็นวัคซีนรวมชนิดแรกที่สามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิต้านทานโรคได้ทั้งสามชนิด อย่างไรก็ตามควรระมัดระวังอาการไม่พึงประสงค์ของวัคซีนชนิดนี้ เช่น การหดเกร็งของกล้ามเนื้อที่ผิดปกติ ชัก และไข้สูง[10] ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงเช่นนี้ทำให้อัตราการใช้วัคซีนลดลง ยังไม่พบรายงานว่าวัคซีนชนิดนี้ทำให้เกิดโรคเรื้อรังทางระบบประสาท ในช่วงปี ค.ศ. 1980 ได้เริ่มมีการพัฒนาและใช้วัคซีนหน่วยย่อยซึ่งเป็น acellular pertussis vaccine ที่ได้จากการทำให้เซลล์แบคทีเรียแตกและสกัดเอาเฉพาะส่วนที่เป็นสารก่อภูมิต้านทานของเชื้อไอกรน วัคซีนชนิดนี้มีความปลอดภัยมากขึ้นแต่มีราคาแพงจึงไม่ค่อยได้รับความนิยมในประเทศที่กำลังพัฒนา

การให้วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง (multiple sclerosis, MS) ซึ่งเกิดขึ้นในสมองและไขสันหลังทำให้เป็นอัมพาต สั่นกระตุก ตากระตุก และพูดไม่ชัด[4] จึงได้มีความพยายามที่จะบริหารวัคซีนด้วยวิธีอื่นที่ไม่ใช่วิธีฉีด เช่น การให้วัคซีนผ่านเยื่อเมือก อย่างไรก็ตามการเกิดโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็งก็พบได้ยากมากเมื่อเปรียบเทียบกับการไม่ได้รับวัคซีนแล้วทำให้เกิดโรคตับแข็ง (liver cirrhosis) และโรคมะเร็งตับ (hepatocacinoma) ซึ่งเป็นผลสืบเนื่องจากการติดเชื้อไวรัสชนิดนี้

ในอดีตได้นำ Lipid A ที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็น lipopolysaccharide[11] ซึ่งแยกได้จากแบคทีเรียแกรมลบ *Salmonella minnesota* มาใช้เป็นสารเสริมฤทธิ์ ผสมในวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบี แต่ต่อมาต้องยกเลิกการใช้ Lipid A เนื่องจากทำให้เกิดพิษแก่ผู้ได้รับวัคซีน ต่อมาเพื่อลดความเป็นพิษของ Lipid A จึงได้มีการเตรียม Lipid A ให้เป็น 3-

deacylated form ของ monophosphoryl lipid A และได้พัฒนาต่อมาเป็นสารที่มีชื่อเรียกว่า AS04 ที่สามารถนำมาผสมกับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีได้โดยไม่ทำให้เกิดอันตราย

ในปัจจุบันวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีเป็น recombinant viral vaccine ที่ปลอดภัยมากขึ้น ผลิตโดยเทคนิคตัดต่อยีนด้วยการสอดใส่ยีนของ HBsAg เข้าไปในยีสต์ *Saccharomyces cerevisiae* (baker's yeast) ซึ่งจะสร้าง HBsAg ที่ใช้เป็นวัคซีน องค์การอาหารและยากำหนดไว้ว่าวัคซีนที่ใช้กับเด็กต้องปราศจาก thimerosal ซึ่งเป็นสารกันเสียที่ประกอบด้วยปรอท[9] นอกจากนี้ยังได้มีการผสมวัคซีน 2 ชนิดเข้าด้วยกันระหว่างวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบเอและบี มีชื่อเรียกว่า Twinrix และ AmBirix มีข้อดี คือ ลดความถี่ในการให้วัคซีนและมีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคได้ดีเหมือนเดิม

ในปี ค.ศ. 1998 ได้มีการจำหน่ายวัคซีนป้องกันไวรัสโรตา (Rotavirus) ชนิดรับประทานที่ทำขึ้นจากไวรัสที่มีชีวิต เพื่อสร้างภูมิคุ้มกันให้ทารกในการต่อต้านไวรัสโรตาที่ทำให้เกิดลำไส้อักเสบเฉียบพลันชนิดไม่รุนแรงจนถึงอาการท้องร่วงที่รุนแรงมาก แต่หลังจากนั้น 1 ปี วัคซีนชนิดนี้ได้ถูกถอนออกจากตลาดยา[12] เนื่องจากเด็กที่ได้รับวัคซีนเกิดอาการไม่พึงประสงค์ คือ อาการลำไส้กลืนกัน (intussusception) ทำให้บริษัท Wyeth Lederle ผู้ผลิตวัคซีน RotaShield™ ได้ถอนวัคซีนออกจากตลาดและเก็บวัคซีนทั้งหมดกลับคืน พยาธิกำเนิดของอาการลำไส้กลืนกันยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างชัดเจน แต่อาจเกิดจากก้อนที่ลำไส้อันเป็นผลมาจากเนื้อเยื่อต่อมน้ำเหลืองหรือเนื้อเยื่ออื่นถูกกระตุ้นด้วยเชื้อจากวัคซีนหรืออาจเกิดจากการบีบตัวผิดปกติของลำไส้ แต่จากการผ่าตัดเด็กที่ได้รับวัคซีนกลับไม่พบภาวะที่เนื้อเยื่อของระบบน้ำเหลืองมีจำนวนเซลล์เพิ่มขึ้นมากผิดปกติ (lymphoid hyperplasia) ดังนั้นภาวะลำไส้กลืนกันจึงอาจเกิดจากผลของชีวพิษในกระแสเลือด (endotoxin หรือ enterotoxin) ที่กระตุ้นให้เกิดการบีบตัวผิดปกติของลำไส้ ดังนั้นจึงต้องมีการพัฒนาวัคซีนชนิดนี้ต่อไปเพื่อให้มีความปลอดภัยมากขึ้น

วัคซีนป้องกันไข้รากสาดน้อยหรือไข้ไทฟอยด์ (typhoid vaccine) มักนิยมให้กับเด็กในวัยเรียนที่อาศัยอยู่ในแหล่งระบาดของโรคโดยเฉพาะในพื้นที่ที่มีเชื้อดื้อยาปฏิชีวนะ ซึ่งผู้ที่ได้รับวัคซีนจะมีอัตราเสี่ยงต่อการติดเชื้อไข้รากสาดน้อยเพิ่มมากขึ้นหลังจากการได้รับวัคซีนในครั้งแรก ดังนั้นจึงได้มีการพัฒนามาเป็นวัคซีนที่ผลิตจากเชื้อ Ty21a ที่ทำให้กลายพันธุ์และอ่อนฤทธิ์ลงด้วยสาร nitrosoguanidine ซึ่งจะลดอัตราเสี่ยงของการติดเชื้อจากวัคซีนลงได้ การให้วัคซีนชนิดกินที่ทำจากเชื้อ Ty21a แก่สตรีมีครรภ์อาจทำให้ทารกพิการได้ (ยังไม่พบรายงาน) และไม่ควรใช้กับผู้ป่วยโรคเอดส์หรือผู้ที่กำลังใช้ยาปฏิชีวนะและยาต้านเชื้อมาลาเรีย เพราะมีความเสี่ยงสูงต่อการป่วยเป็นโรคไข้รากสาดน้อย[13]

โรคไข้กาฬหลังแอ่นเกิดจากการติดเชื้อแบคทีเรีย *Neisseria meningitidis* แพร่ระบาดมากในทวีปแอฟริกา ในปัจจุบันมักฉีดวัคซีนป้องกันโรคไข้กาฬหลังแอ่นให้แก่ผู้เดินทางไปแสวงบุญที่ประเทศซาอุดิอะราเบีย วัคซีนป้องกันโรคไข้กาฬหลังแอ่นที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันยังมีประสิทธิภาพไม่ครอบคลุมเชื้อทุกสายพันธุ์ทำให้การป้องกันโรคไม่แน่นอน ดังนั้นจึงต้องพัฒนาให้วัคซีนสามารถป้องกันเชื้อได้ทุกสายพันธุ์ นอกจากนี้วัคซีนป้องกันโรคไข้กาฬหลังแอ่นยังทำให้เกิดอาการข้างเคียง คือ ปวดหัว ปวดกล้ามเนื้อ มีไข้ และบวมแดงในบริเวณที่ฉีด หากเกิดอาการแพ้วัคซีนจะทำให้เป็นลมพิษและหืด สำหรับอาการแพ้ที่รุนแรงและกลุ่มอาการกีแยง-บาร์เร (Guillain-Barre' syndrome) พบได้น้อยมาก[14] ไม่ควรให้วัคซีนชนิดนี้กับทารก เด็กในวัยเรียน และสตรีมีครรภ์ แม้ว่าจะยังไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าวัคซีนจะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มคนเหล่านี้ก็ตาม นอกจากนี้การได้รับวัคซีนป้องกันโรคไข้กาฬหลังแอ่นหลายครั้งอาจเกิดภาวะดื้อต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้โดยเฉพาะต่อเชื้อไข้กาฬหลังแอ่น[15]

ในปัจจุบันได้พัฒนาวัคซีนป้องกันโรคไข้กาฬหลังแอ่นให้เป็น meningococcal polysaccharides A และ C ที่คอนจูเกตอยู่กับ diphtheria toxoid (Men D) หรือ A/C polysaccharide (Men PS) สามารถสร้างภูมิคุ้มกันโรคได้ดีและพบอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อยมาก เช่น ท้องเสีย ตับอักเสบ และโลหิตจาง เป็นต้น[16]

โรคพิษสุนัขบ้าเกิดจากเชื้อไวรัสเรบีส์ (Rabies virus) ในปี ค.ศ. 1885 Louis Pasteur ได้ผลิตวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่ประกอบด้วยสมองหรือเนื้อเยื่อประสาทที่ติดเชื้อพิษสุนัขบ้า ดังนั้นวัคซีนจึงอาจทำให้ผู้ที่ได้รับป่วยเป็น

โรคพิษสุนัขบ้าได้ถ้าไวรัสก่อโรคในวัคซีนถูกฆ่าตายไม่หมด หรือเกิดผลข้างเคียงต่อระบบประสาทอันเนื่องจากภูมิแพ้เนื้อเยื่อประสาทที่ปนเปื้อนอยู่ในวัคซีน ในปัจจุบันได้พัฒนามาเป็น human diploid cell vaccine (HDCV) ที่มีความปลอดภัยสูงขึ้น แต่เนื่องจาก HDCV มีราคาแพงจึงได้พัฒนามาเป็น cell culture vaccine ที่เรียกว่า purified chick embryo cell culture vaccine (PCECV) ที่ผลิตจาก rabies virus strain Flury LEP ใน fibroblast culture ของตัวอ่อนไก่[9] วัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าอาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรงมากนัก เช่น ลมพิษ กดเจ็บบริเวณที่ฉีด ส่วนอาการข้างเคียงทางระบบประสาทพบได้น้อยมาก เช่น ความรู้สึกสัมผัสเพี้ยน (paresthesia) อาการปวดประสาทเหตุปลูกเชื้อ (inoculation neuralgia) อัมพฤกษ์ (paresis) และกลุ่มอาการกีแยง-บาร์เร สำหรับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้าที่ผสมยาปฏิชีวนะ neomycin, chlortetracycline และ amphotericin B ห้ามนำมาใช้กับผู้ที่มีประวัติการแพ้ยาเหล่านี้

จากที่กล่าวมาข้างต้นสรุปได้ว่า โดยทั่วไปวัคซีนจะมีความปลอดภัยค่อนข้างสูง แต่อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ได้ เช่น อาการบวมแดงในบริเวณที่ฉีด มีไข้ เป็นลม ชัก ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย (hypotonia) และอาการแพ้แบบแอนาฟิแล็กซิส ซึ่งพบได้ไม่บ่อยนัก นอกจากนี้ในผู้ได้รับวัคซีนบางรายอาจเกิดอาการสมองอักเสบและภาวะสมองถูกทำลายได้ด้วย อาการข้างเคียงบางชนิดเกิดขึ้นหลังจากที่วัคซีนได้รับการขึ้นทะเบียนและวางจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว เช่น อาการลำไส้กลืนกัน ที่เกิดจากการได้รับวัคซีนป้องกันโรคท้องร่วงที่มีสาเหตุมาจากไวรัสโรตา กลุ่มอาการกีแยง-บาร์เร ที่พบได้ในผู้ที่ได้รับวัคซีนป้องกันโรคพิษสุนัขบ้า และอาการอัมพาตจากการได้รับวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอชนิดรับประทานที่ประกอบด้วยเชื้อมีชีวิต อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่ปรากฏหลักฐานใดยืนยันว่าวัคซีนเป็นสาเหตุของโรคหอบ (asthma) โรคภูมิแพ้แบบเฉพาะ (specific allergy) โรคออทิซึม (autism) โรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง โรคเบาหวาน และกลุ่มอาการตายเฉียบพลันในเด็กทารก (sudden infant death syndrome) นอกจากนี้ยังไม่พบหลักฐานใดที่แสดงให้เห็นว่าการได้รับวัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีหรือวัคซีนชนิดอื่นที่ต้องได้รับเป็นประจำมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง[17] มีรายงานว่าเด็กในสหราชอาณาจักรที่ได้รับวัคซีนรวมป้องกันโรคหัด คางทูม และหัดเยอรมัน มีอาการของโรคออทิซึม แสดงว่าวัคซีนรวมชนิดนี้อาจทำให้เกิดโรคออทิซึมได้ จึงทำให้อัตราการนำวัคซีนชนิดนี้มาใช้ลดลง และส่งผลให้เด็กที่ไม่ได้รับวัคซีนป่วยเป็นโรคดังกล่าว[18] สำหรับวัคซีนป้องกันโรคโปลิโอ วัคซีนป้องกันโรคบิดไม่มีตัว และวัคซีนป้องกันอหิวาตกโรค ซึ่งประกอบด้วยเชื้อมีชีวิตแต่อ่อนฤทธิ์ลง อาจก่อให้เกิดอันตรายแก่ผู้ได้รับวัคซีน เนื่องจากเชื้อที่อ่อนฤทธิ์ลงมีโอกาสเปลี่ยนกลับไปเป็นเชื้อที่ก่อโรคได้

ในแต่ละปีมีทารกจำนวนมากที่ต้องได้รับวัคซีนจึงควรคำนึงถึงความปลอดภัยจากการได้รับวัคซีนเป็นสำคัญ โดยเฉพาะวัคซีนรุ่นใหม่ที่เพิ่งมีการนำมาใช้ควรระมัดระวังเป็นพิเศษ สิ่งสำคัญในการป้องกันอันตรายจากการใช้วัคซีนคือ ต้องระวังไม่ให้เกิดปัญหาเก่าซ้ำขึ้นมาอีก ถึงแม้ว่าโอกาสในการเกิดอันตรายจะพบได้ยากมากก็ตาม ในปัจจุบันองค์การอนามัยโลกได้ให้ความสำคัญในเรื่องการใช้วัคซีนอย่างปลอดภัย[19] นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิต การนำส่งวัคซีน และการพัฒนาวัสดุที่ใช้บรรจุวัคซีนให้มีความปลอดภัยมากขึ้น[20]

อันตรายที่เกิดจากส่วนประกอบหรือสารปนเปื้อนในวัคซีน

แอนาฟิแล็กซิส เป็นการแพ้ที่รุนแรงและอาจถึงตายได้โดยเฉพาะในเด็กเล็ก มีรายงานว่าวัคซีนทำให้เกิดการแพ้ได้แต่โดยทั่วไปจะพบได้ยาก อัตราเสี่ยงในการแพ้วัคซีนมีค่าประมาณ 0.65 คนต่อผู้ที่ได้รับวัคซีนหนึ่งล้านคน ซึ่งในจำนวนผู้ที่แพ้วัคซีนนี้ไม่มีผู้ใดเสียชีวิต วัคซีนประกอบด้วยส่วนสำคัญซึ่งทำหน้าที่กระตุ้นภูมิคุ้มกัน และส่วนประกอบอื่นที่อาจทำให้เกิดการแพ้ได้ เช่น สารกันเสีย สารเสริมฤทธิ์ และของเหลวสำหรับแขวนตะกอน อย่างไรก็ตามจากการศึกษาพบว่าปรอท (mercury) ที่ปนเปื้อนเข้ามาในระหว่างกระบวนการผลิตวัคซีน อะลูมิเนียม (aluminium) ที่ใช้เป็นสารเสริมฤทธิ์ ยาปฏิชีวนะที่ใช้ป้องกันแบคทีเรียในระหว่างการเพาะเชื้อไวรัส หรือฟอร์มาลดีไฮด์ (formaldehyde) ที่ใช้ลดฤทธิ์ของเชื้อก่อโรค หากผสมอยู่ในวัคซีนในระดับที่กำหนดจะไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อมนุษย์และสัตว์ทดลอง[21]

ในช่วงปี ค.ศ. 1920 เริ่มมีการนำสารเสริมฤทธิ์มาผสมกับวัคซีนป้องกันโรคบาดทะยักและคอตีบ เนื่องจากสารเสริมฤทธิ์จะช่วยเสริมสร้างภูมิคุ้มกัน สารเสริมฤทธิ์ที่ได้รับการยอมรับให้ใช้ได้ในประเทศสหรัฐอเมริกา คือ อะลัม (alum) ซึ่งเป็นเกลือของอะลูมิเนียมที่ไม่ละลาย (insoluble aluminium salts) มักอยู่ในรูปของเกลือฟอสเฟตหรือไฮดรอกไซด์ อย่างไรก็ตามได้มีการศึกษาถึงความปลอดภัยของอะลัมที่ผสมอยู่ในวัคซีน โดยพบว่าในแต่ละช่วงเวลาหลังการได้รับวัคซีนปริมาณของอะลัมจะลดลงต่ำกว่าระดับที่ทำให้เกิดอันตรายและไม่ทำให้เกิดพิษในระยะยาว[22] วัคซีนที่มีส่วนผสมของอะลัมสามารถชักนำให้ผิวหนังในบริเวณที่ฉีดแข็ง แดง และปวดได้ แต่อาการเหล่านี้จะหายไปในระยะเวลาสั้น อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการดูดซึมอะลัมเข้าสู่กระแสเลือด ได้แก่ ความรู้สึกไม่สบายกาย ไข้ และความเจ็บปวด ในขณะนี้ยังไม่ทราบกลไกการอักเสบของกล้ามเนื้อที่เกิดจากอะลัม และยังไม่เคยมีรายงานถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคที่เกิดขึ้นจากการดูดซึมอะลัมเข้าสู่กระแสเลือดกับความผิดปกติที่เกิดขึ้นบนผิวหนัง อะลัมสามารถชักนำให้เกิดการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบ T-helper cell type 2 (Th 2) ซึ่งกระตุ้นการสร้างแอนติบอดีชนิดต่าง ๆ รวมทั้งชนิด IgE ซึ่งทำให้เกิดโรคภูมิแพ้

ในปี ค.ศ. 1999 The American Academy of Pediatrics ได้แนะนำให้กำจัด thimerosol ซึ่งใช้เป็นสารกันเสียในวัคซีนออกไป เนื่องจากสารชนิดนี้มีปรอทเจือปนอยู่จึงเกรงว่าเด็กที่ได้รับวัคซีนจะเกิดพิษจากปรอท อย่างไรก็ตามยังไม่พบรายงานการเกิดพิษจากปรอทในผู้ที่ได้รับวัคซีน จากการศึกษาถึงพิษของปรอทในวัคซีนสำหรับเด็กพบว่าร่างกายสามารถกำจัดปรอทออกไปได้อย่างรวดเร็วและความเข้มข้นของปรอทในกระแสเลือดก็ต่ำกว่าระดับที่เป็นพิษ[23] อย่างไรก็ตามในบางประเทศได้ระงับการใช้วัคซีนที่มีการปนเปื้อนของปรอท

การพัฒนาวัคซีน

วัตถุประสงค์หลักของการพัฒนาวัคซีน คือ ต้องการให้วัคซีนที่ผลิตขึ้นมาเป็นวัคซีนในอุดมคติ ซึ่งวัคซีนที่ดีต้องมีการผลิตที่ได้มาตรฐาน ราคาถูก ไม่ก่อให้เกิดโรคในผู้ที่ได้รับวัคซีน ออกฤทธิ์ได้นาน ปราศจากการปนเปื้อนของสารที่ก่อให้เกิดพิษ ไม่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงหรือมีอาการข้างเคียงไม่รุนแรง จำนวนครั้งของการให้วัคซีนไม่บ่อยมาก วิธีการให้วัคซีนไม่ยุ่งยาก สามารถป้องกันโรคได้หลายชนิดพร้อมกันจากการให้วัคซีนเพียงครั้งเดียว เก็บรักษาง่าย มีความคงตัวสูง มีอายุการใช้งาน (shelf life) นาน นอกจากนี้ยังมีสาเหตุอื่นที่ทำให้ต้องมีการพัฒนาวัคซีน เช่น การอุบัติของโรคติดเชื้อชนิดใหม่หรือสายพันธุ์ใหม่ที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติตลอดเวลา และเชื้อโรคที่เกิดจากการก่อการร้ายในสงคราม[24] เป็นต้น ดังนั้นจึงควรเลือกพัฒนาวัคซีนสำหรับโรคที่มีอุบัติการณ์สูง เกิดภาวะแทรกซ้อนง่ายและรุนแรง และมีอัตราการตายสูง

การพัฒนาวัคซีนแบ่งออกเป็น 2 ระยะ คือ ระยะก่อนการทดสอบทางคลินิก (pre-clinical trial) และระยะการทดสอบทางคลินิก (clinical trial) ระยะก่อนการทดสอบทางคลินิกเป็นการศึกษาลักษณะของเชื้อโรค พยาธิสภาพ ชีวพิษที่เชื้อสร้างขึ้น ความหลากหลายทางพันธุกรรมของเชื้อ และความพร้อมของระบบภูมิคุ้มกันสำหรับช่วงอายุที่พบโรคบ่อย จากนั้นจึงนำมาพิจารณาว่าจะผลิตวัคซีนในรูปแบบใด เช่น วัคซีนเชื้อตายทั้งเซลล์ วัคซีนเชื้อเป็นแต่อ่อนฤทธิ์ หรือเลือกใช้เฉพาะบางส่วนที่ช่วยสร้างภูมิคุ้มกัน ซึ่งจะช่วยลดอาการข้างเคียงและเพิ่มภูมิคุ้มกันจำเพาะที่ต้องการ นอกจากนี้ยังต้องเลือกสารเสริมฤทธิ์และพาหะนำเชื้อโรค (vector) ให้เหมาะสมด้วย เมื่อได้วัคซีนตามต้องการแล้วจะนำวัคซีนไปทดสอบกับสัตว์ทดลองหรือในหลอดทดลองเพื่อศึกษาความสามารถในการสร้างภูมิคุ้มกันและความปลอดภัยในการนำไปใช้ จากนั้นจึงนำมาทดสอบกับมนุษย์ที่เรียกว่าการทดสอบทางคลินิกซึ่งมีทั้งหมด 5 ขั้นตอน คือ ขั้นตอนแรกเป็นการวิจัยเพื่อผลิตสารที่สามารถมีปฏิกิริยาสร้างภูมิคุ้มกันตอบโต้ได้ดีต่อสารก่อภูมิต้านทาน ขั้นตอนที่ 2 เรียกว่า preclinical study เป็นการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของวัคซีนในขั้นต้น ก่อนที่จะนำไปทดลองกับมนุษย์ โดยทดสอบในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง พิจารณาถึงที่มาและคุณภาพของวัตถุดิบ วิธีการทำให้เชื้ออ่อนฤทธิ์ การทดสอบความบริสุทธิ์ ความปราศจากเชื้อ และความเป็นพิษ ขั้นตอนที่ 3 เป็นการทดสอบทางคลินิก

ระยะที่ 1 (Phase I) ซึ่งจะทดสอบความปลอดภัยของวัคซีน โดยให้วัคซีนแก่มนุษย์เป็นครั้งแรกด้วยวิธีการต่าง ๆ เพื่อศึกษาอาการข้างเคียงและภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นหลังได้รับวัคซีน การทดลองในขั้นตอนนี้เป็นการดูผลในระยะสั้น ขั้นตอนที่ 4 เป็นการทดสอบทางคลินิก ระยะที่ 2 (Phase II) ทำการทดสอบในมนุษย์ที่เป็นอาสาสมัครจำนวนมากขึ้น สังเกตอาการและรายละเอียดมากขึ้น ใช้เวลาติดตามผลนานขึ้น มีการศึกษาทางด้านความปลอดภัย และหาระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับวัคซีนขนาดต่างกัน จากนั้นจึงนำระดับภูมิคุ้มกันมาเปรียบเทียบกันเพื่อเลือกขนาดวัคซีนที่เหมาะสมสำหรับการทดสอบในขั้นต่อไป ขั้นตอนที่ 5 เป็นการทดสอบทางคลินิก ระยะที่ 3 (Phase III) เป็นการทดสอบขั้นสุดท้ายก่อนนำวัคซีนออกจำหน่าย สูตรตำรับที่ใช้ทดสอบจะเป็นสูตรเดียวกันกับที่จะนำไปจำหน่าย มีการเปรียบเทียบอัตราการติดเชื้อระหว่างกลุ่มที่ได้รับและไม่ได้รับวัคซีน (placebo) สังเกตอาการข้างเคียงและศึกษาระดับภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นหลังได้รับวัคซีน ซึ่งแสดงให้เห็นว่าวัคซีนสามารถป้องกันโรคได้หรือไม่ โดยศึกษาแบบ double-blinded trial โดยใช้ randomized placebo-controlled design หากผลการทดสอบเป็นที่น่าพอใจในเชิงประสิทธิภาพและความปลอดภัยก็จะนำวัคซีนมาขึ้นทะเบียนเพื่อจำหน่ายต่อไป

การพัฒนาวัคซีนในพืชจัดเป็นแนวทางใหม่ในการพัฒนาวัคซีน เพราะเป็นการสร้างวัคซีนในพืชแทนการสร้างในสัตว์หรือการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อสัตว์ ทั้งนี้เนื่องจากพืชปลูกได้ง่าย ราคาถูก ปลอดภัยมากกว่าการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อสัตว์ซึ่งมีโอกาสปนเปื้อนด้วยไวรัสสัตว์[25] วัคซีนในพืชจะเป็นการกระตุ้นให้พืชสร้างโปรตีนที่มีคุณสมบัติเป็นสารก่อภูมิคุ้มกันขึ้น ซึ่งจะมีผลทำให้สัตว์ที่ได้รับโปรตีนชนิดนี้สามารถสร้างภูมิคุ้มกันได้ เช่น การนำยีน enterotoxin จาก *Escherichia coli* ใส่เข้าไปในมันฝรั่ง เพื่อชักนำให้หัวมันฝรั่งสร้างโปรตีนที่มีฤทธิ์กระตุ้นให้หนูทดลองสร้างแอนติบอดีต่อต้าน enterotoxin เพื่อทำลายพิษของ enterotoxin ที่ทำให้เกิดอาการท้องเสียอย่างรุนแรง อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการพัฒนาวัคซีนในพืชต่อไปเพื่อลดปัญหาของการที่ต้องรับประทานพืชดิบ เนื่องจากการนำพืชดิบบางชนิดที่มีโปรตีนต้านทานโรคไปปรุงให้สุกจะทำให้โปรตีนเสียสภาพและไม่สามารถออกฤทธิ์เป็นวัคซีนได้ ดังนั้นจึงแก้ไขโดยการใช้พืชที่สามารถรับประทานดิบได้ นอกจากนี้ยังต้องพัฒนาการเตรียมวัคซีนให้บริสุทธิ์มากขึ้นเพื่อนำมาใช้เป็นวัคซีนชนิดฉีดได้ด้วย

วัคซีนที่ออกฤทธิ์ได้ดีและมีความปลอดภัยสูงจะช่วยลดอัตราการตายและความพิการจากโรคได้ดี ดังนั้นจึงมีการพัฒนาประสิทธิภาพของวัคซีน โดยการผลิตวัคซีนชนิดใหม่ที่เรียกว่า "วัคซีนเชื่อมผนึก" ซึ่งเป็น protein-polysaccharide conjugated vaccine (เตรียมจากการนำเปลือกของเชื้อโรคที่เป็นแคปซูลพอลิแซ็กคาไรด์ซึ่งกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ไม่ดีมาเชื่อมผนึกกับโปรตีน จึงทำให้กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีขึ้น) ที่มีฤทธิ์ต้าน *Neisseria meningitides* serogroup C สามารถลดอัตราการตายจากโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบได้อย่างมีนัยสำคัญ[16] ในช่วงปี ค.ศ. 1980 ได้มีการนำวัคซีนเชื่อมผนึกที่มีฤทธิ์ต้าน *H. influenzae* type b (Hib) มาใช้เป็นครั้งแรก พบว่ามีความปลอดภัยสูงและเกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อยมาก[8]

มีหลายวิธีที่จะทำให้วัคซีนมีความปลอดภัยมากขึ้น เช่น การใช้เทคโนโลยีตัดต่อยีนในเชื้อยีสต์ ทำให้วัคซีนประกอบด้วยส่วนของสารก่อภูมิต้านทานที่ต้องการเท่านั้น จึงนับเป็นแนวทางหนึ่งในการพัฒนาวัคซีนให้มีความปลอดภัยสูง วัคซีนป้องกันโรคตับอักเสบบีชนิดที่เป็น recombinant hepatitis B vaccine ผลิตด้วยเทคโนโลยีทางพันธุวิศวกรรม กระบวนการผลิตทำโดยการนำยีนของไวรัสตับอักเสบบีตรงส่วนที่กำหนดการสร้างโปรตีน HBsAg สอดใส่เข้าไปในยีนของยีสต์ที่ใช้ทำขนมปัง *S. cerevisiae* แล้วเพาะเลี้ยงยีสต์ที่มี recombinant gene นี้ให้เพิ่มจำนวนขึ้น ยีสต์เหล่านี้จะสร้างและปลดปล่อยโปรตีน HBsAg ออกมาในปริมาณมาก จากนั้นจึงนำอาหารเลี้ยงยีสต์มาตกตะกอนโปรตีน HBsAg และทำให้บริสุทธิ์ แล้วนำมาเตรียมเป็นวัคซีน วัคซีนที่ประกอบด้วย recombinant antigen จะมีความปลอดภัยมากกว่าวัคซีนรุ่นแรกที่ทำจากพลาสมา (น้ำเลือด) ของผู้ที่เป็นพาหะนำโรค จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าสารเสริมฤทธิ์หลายชนิดที่ผสมลงในวัคซีนมีผลดีต่อการนำส่งวัคซีนโดยช่วยให้สารก่อภูมิต้านทานเข้าสู่ร่างกายได้ดีขึ้นและมีความจำเพาะเจาะจงสูงขึ้นในการกระตุ้นเซลล์ให้สร้างภูมิคุ้มกัน สำหรับการพัฒนาทางด้านวิศวพันธุศาสตร์ (genetic engineering) เช่น การ

นำยีนของสารก่อภูมิต้านทานของเชื้อไปสอดใส่ไว้ในไวรัสหรือแบคทีเรีย เมื่อเซลล์ร่างกายของผู้ได้รับวัคซีนติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียซึ่งเป็นพาหะของยีนจะทำให้เซลล์ในร่างกายสร้างสารก่อภูมิต้านทานของเชื้อตามที่กำหนดด้วยยีนนั้นและปรากฏบนผิวของเซลล์ซึ่งติดเชื้อพาหะ แต่ไวรัสและแบคทีเรียที่ใช้เป็นพาหะไม่สามารถเพิ่มจำนวนในเซลล์ของผู้ได้รับวัคซีนได้ จึงน่าจะมีความปลอดภัยสูงกว่าวัคซีนดั้งเดิม ในปัจจุบันปัญหาที่สำคัญที่สุดในเรื่องของความปลอดภัยจากการใช้วัคซีน คือ การนำเข็มฉีดยามาใช้ซ้ำโดยเฉพาะในประเทศที่ด้อยพัฒนา จึงเป็นสาเหตุการแพร่ระบาดของไวรัสเอดส์ (human immunodeficiency virus, HIV) และไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus, HCV) อย่างไรก็ตามสามารถลดปัญหาเหล่านี้ลงได้ด้วยการใช้เข็มฉีดยาชนิดที่ใช้ครั้งเดียวแล้วทิ้ง หรือพัฒนาการนำส่งวัคซีนด้วยวิธีอื่นโดยไม่ใช้เข็มฉีดยา[26]

วัคซีนที่กำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนา

ความต้องการวัคซีนรุ่นใหม่มีที่มาจากสาเหตุ ดังนี้ (1) โรคติดเชื้อที่ในปัจจุบันยังไม่มีวัคซีนป้องกันหรือมีวัคซีนป้องกันแต่ยังออกฤทธิ์ไม่ดีพอ เช่น วัคซีนป้องกันโรคเอดส์, ไวรัสตับอักเสบซี, วัณโรค, มาลาเรีย, West Nile virus, severe acute respiratory syndrome (SARS), Ebola, Hanta และ Dengue virus เป็นต้น (2) เพื่อป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อจุลินทรีย์ดื้อยา เช่น vancomycin-resistant Staphylococcus, multidrug-resistant TB และ drug-resistant strains ของ HIV (3) เพื่อป้องกันการกลับมาแพร่ระบาดของเชื้อบางชนิด และ (4) เพื่อกำจัดโรคติดต่อให้หมดไปอย่างสิ้นเชิง อย่างไรก็ตามการพัฒนาวัคซีนเหล่านี้ควรคำนึงถึงสัดส่วนของประโยชน์ที่ได้รับต่ออันตรายที่จะเกิดขึ้นด้วย ในที่นี้ขอกล่าวถึงวัคซีนที่กำลังอยู่ในระหว่างการพัฒนา ได้แก่ วัคซีนโรคเอดส์และวัคซีนโรคอัลไซเมอร์ ดังจะกล่าวถึงในรายละเอียดต่อไป

อุบัติการณ์ของการติดเชื้อไวรัสเอดส์มีแนวโน้มสูงขึ้นทุกปี ถึงแม้ว่าจะมีการรณรงค์ให้ใช้ถุงยางอนามัยและปรับเปลี่ยนพฤติกรรมทางเพศแล้วก็ตาม ด้วยเหตุนี้จึงได้มีการพัฒนาวัคซีนโรคเอดส์เพื่อป้องกันการติดเชื้อและการเกิดโรค อย่างไรก็ตามการผลิตวัคซีนก็ประสบกับปัญหาหลายอย่าง เช่น ไวรัสเอดส์มีความแปรเปลี่ยนสูง (hypervariability) ไวรัสจะสอดใส่จีโนม (genome) เข้าไปในยีนของเซลล์เจ้าบ้าน และจะซ่อนตัวอยู่นานโดยไม่สร้างโปรตีนของไวรัส จึงไม่ถูกภูมิคุ้มกันทำลาย[27] ไวรัสสามารถเข้าไปในระบบประสาทส่วนกลางจึงทำให้กำจัดไวรัสได้ยากขึ้น วัคซีนทดลองป้องกันโรคเอดส์แบ่งออกเป็นหลายชนิดซึ่งแต่ละชนิดมีความปลอดภัยแตกต่างกัน[1] ดังนี้ (1) วัคซีนเชื้อตายทั้งเซลล์ได้นำมาทดลองกับลิงชิมแปนซีแล้วพบว่าไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อไวรัสเอดส์ได้ และยังมีความปลอดภัยไม่เพียงพอ (2) วัคซีนเชื้อเป็นแต่อ่อนฤทธิ์ยังคงมีปัญหาด้านความปลอดภัย เพราะทำให้ลิงมาแคกเสียชีวิต และหากมีวัคซีนชนิดนี้อยู่ในร่างกายเป็นเวลานานอาจก่อให้เกิดมะเร็งได้ (3) วัคซีนอาศัยพาหะเชื้อเป็น อาจเป็นอันตรายต่อผู้มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง (4) วัคซีนหน่วยย่อย มักเติมสารเสริมฤทธิ์ลงไปเพื่อทำให้ฤทธิ์ในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันแรงขึ้น จึงควรระมัดระวังการแพ้สารเสริมฤทธิ์ที่มักทำให้เกิดอาการข้างเคียงเฉพาะที่มากขึ้น ในขณะนี้กำลังนำมาทดสอบในคนเพื่อศึกษาความปลอดภัยและระดับภูมิคุ้มกัน (5) วัคซีนเปปไทด์สังเคราะห์ (synthetic peptide) จะกระตุ้นให้สร้างภูมิคุ้มกันได้แตกต่างกันในประชากรต่างเชื้อชาติจึงทำให้ไม่มีการพัฒนาวัคซีนชนิดนี้ต่อไป และ (6) วัคซีนดีเอ็นเอเปลือย (naked-DNA vaccine) ที่มีชื่อว่า GTU®-MultiHIV plasmid ได้รับการทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 1 และ 2 ในประเทศฟินแลนด์ พบว่าการกระจายตัวของวัคซีนจะขึ้นอยู่กับตำแหน่งที่ฉีดวัคซีน วัคซีนสะสมที่ต่อมน้ำเหลืองได้ดี แต่จะไม่พบวัคซีนที่สมองและอวัยวะสืบพันธุ์ การฉีดวัคซีนเข้ากล้ามเนื้อไม่มีผลเสียต่อระบบเลือด ระบบทางเดินทางใจ และผิวหนัง[28] ในปัจจุบันวัคซีนเอดส์ได้พัฒนาไปมากมีการค้นพบวัคซีนหลายชนิดที่ใช้ป้องกันและรักษาโรคเอดส์ เช่น อนุภาคของไวรัสเอดส์จะถูกปกคลุมไปด้วยน้ำตาลจึงสามารถหลบหนีจากการถูกทำลายด้วยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังนั้นจึงมีการใช้เทคนิคที่เรียกว่า one-pot synthesis ทำการสังเคราะห์วัคซีนซึ่งประกอบด้วยสารที่มีลักษณะคล้ายคลึงกับสารก่อ

ภูมิต้านทาน สารชนิดนี้มีโครงสร้างทางเคมีเป็นกลุ่มของน้ำตาลแมนโนส (mannose cluster) ซึ่งทำหน้าที่เป็นแอนติเจนในการกระตุ้นให้ร่างกายสร้างแอนติบอดีขึ้นมาตอบสนอง[29]

การพัฒนาวัคซีนป้องกันโรคเอดส์จะต้องมีการประเมินอาการข้างเคียงเฉพาะที่และอาการข้างเคียงทั่วไปซึ่งจะทำในสัปดาห์แรกหลังจากได้รับวัคซีนแต่ละครั้ง ได้มีการเสนอแนวความคิดว่านอกจากวัคซีนโรคเอดส์จะสามารถกระตุ้นให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันขึ้นในกระแสเลือดได้แล้ว ยังควรมีประโยชน์ในผู้หญิงด้วยโดยต้องทำให้เกิดภูมิคุ้มกันในช่องคลอดเพื่อกำจัดไวรัสเอดส์ตั้งแต่แรกรับเชื้อ การแพร่ของไวรัสเอดส์ส่วนใหญ่จะแพร่โดยเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสเอดส์หรืออนุภาคไวรัสเอดส์ ดังนั้นการทดสอบประสิทธิภาพของวัคซีนจึงควรพิจารณาว่าวัคซีนสามารถป้องกันการติดเชื้อจากเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสเอดส์ได้หรือไม่ด้วย

โรคอัลไซเมอร์มักทำให้เกิดภาวะสมองเสื่อมในผู้สูงอายุ สาเหตุหนึ่งของการเกิดโรค คือ มีการสะสม (accumulation) ของ Aβ peptide (proteolytic cleavage product ในสมอง ซึ่งยังไม่ทราบกลไกการเกิดโรคอย่างชัดเจน การสะสมของ Aβ peptide จะทำให้เกิด Aβ amyloid plaque ที่มีพิษต่อสมอง โดยมีผลขัดขวางการส่งกระแสประสาทและทำให้เซลล์สมองตาย ดังนั้นจึงต้องป้องกันการเกิด Aβ amyloid plaque[30] วิธีหนึ่งในการป้องกัน คือ การใช้วัคซีน ได้มีการทดลองใช้วัคซีนกับหนู (mice) ที่ถูกชักนำให้เป็นโรคอัลไซเมอร์ พบว่าหนูที่ได้รับวัคซีน AN-1792 ที่ประกอบด้วย $A\beta_{1-42}$ (ที่พบได้ใน amyloid plaque) และ tetanus toxin Fragment C (ทำหน้าที่เป็นสารเสริมฤทธิ์) จะเกิดอาการสมองเสื่อมช้าลงและสามารถกำจัด Ab amyloid plaque ออกจากสมองได้[31] จากการทดลองใช้ Aβ amyloid vaccine กับลิงที่ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ ติดตามผลนาน 6 เดือนหลังจากที่ได้รับวัคซีนไม่พบอาการอักเสบของสมอง จากการทดลองทางคลินิกในระยะที่ II ได้นำ $A\beta_{1-42}$ มาใช้ป้องกันการอักเสบอย่างรุนแรงในสมอง เยื่อหุ้มสมอง และไขสันหลังที่เรียกว่า meningoencephalitis ซึ่งพบได้ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ และจากการทดลองทางคลินิกในระยะที่ 4 กับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ พบว่าวัคซีนมีความปลอดภัยในการนำไปใช้และกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่สามารถกำจัดและป้องกันการเกิด Aβ amyloid plaque ในสมอง

โปรตีน τ protein เป็น microtubule-binding protein[32] ที่พบมากในแอกซอน (axon) เป็นเป้าหมายหนึ่งของการพัฒนาวัคซีนเช่นกัน เพราะมีความสำคัญต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ เนื่องจาก τ protein ที่เกิด phosphorylation จะกลายเป็น neurofibrillary tangles (NFTs) ซึ่งจะเกาะกลุ่มกันและไปล้อมรอบ amyloid plaque จึงเป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิด τ phosphorylation จึงเป็นเป้าหมายใหม่ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์[33] เอนไซม์ PAR-1 มีหน้าที่กระตุ้นให้เกิด phosphorylation ดังนั้นในอนาคตจึงอาจมีการพัฒนาวัคซีนที่กระตุ้นภูมิคุ้มกันที่สามารถยับยั้งหรือทำลายเอนไซม์ชนิดนี้

บทสรุป

ประโยชน์ที่ได้รับจากวัคซีนไม่สามารถวัดออกมาเป็นค่าตัวเลขได้ เพราะผลของการเกิดโรคที่เกิดขึ้นอาจออกมาในรูปของการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร หรือความพิการที่เกิดขึ้นกับร่างกายโดยเฉพาะสมอง อย่างไรก็ตามควรสนับสนุนการป้องกันโรคไปพร้อมกับการรักษาโรคในทางการตลาดพบว่าวัคซีนสร้างผลกำไรได้น้อยกว่ายา ดังนั้นบริษัทยาหลายแห่งจึงลงทุนด้านการผลิตวัคซีนค่อนข้างต่ำ ด้วยเหตุนี้รัฐบาลจึงควรสนับสนุนการผลิตวัคซีนให้เพียงพอกับความต้องการ ถึงแม้ว่าวัคซีนจะมีความปลอดภัยไม่ถึง 100 เปอร์เซ็นต์ ก็ตามแต่ยังคงมีความสำคัญต่อมนุษย์ ในปัจจุบันแนวโน้มการให้วัคซีนแก่วัยรุ่นและผู้สูงอายุมีเพิ่มขึ้น เพื่อป้องกันโรคติดเชื้อชนิดต่าง ๆ ทั้งจะช่วยลดการเกิดโรคเรื้อรังอันเนื่องมาจากการติดเชื้อ เช่น การติดเชื้อตับอักเสบบีทำให้เกิดโรคตับแข็ง เป็นต้น ในปัจจุบันวัคซีนที่ดีจะมีความบริสุทธิ์และความปลอดภัยสูง ซึ่งประกอบด้วย recombinant protein หรือ protein-polysaccharide conjugate วัคซีนเหล่านี้จะมีความปลอดภัยมากกว่าวัคซีนดั้งเดิมที่เป็นวัคซีนทั้งตัวหรือวัคซีนเชื้อเป็นแต่อ่อนฤทธิ์ ยิ่งไปกว่านั้นวัคซีนดั้งเดิม

บางชนิดยังอาจทำให้เกิดโรคเบาหวาน โรคออทิซึม และโรคปลอกประสาทเสื่อมแข็ง ดังนั้นจึงควรมีการพัฒนาเทคโนโลยีการผลิตและการนำส่งวัคซีนรวมทั้งการทดสอบทางคลินิก เพื่อให้ได้วัคซีนที่ออกฤทธิ์ดีและมีความปลอดภัยสูง

เอกสารอ้างอิง

1. ประวรรณ สุนทรสมัย. ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับวัคซีน. ใน : พรรณี ปิติสุทธิธรรม, ชยันต์ พิเชียรสุนทร, บรรณาธิการ. ตำราวิทยาวัคซีน ว่าด้วยวัคซีนรุ่นใหม่ พิมพ์ครั้งที่ 1 คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล : 2546 : 1-18.
2. Ada GL. Principle of vaccine development and immunoprophylaxis. In: Root RK, Waldvogel F, Corey L, et al, eds. Clinical Infectious Disease: A practical Approach. New York: Oxford University Press; 1999: 407-10.
3. O'Hagan DT, Rappuoli R, The safety of vaccines. Drug Discov Today 2004; 9(19): 846-54.
4. Jodar L, Duclos P, Milstien JB, et al. Ensuring vaccine safety in immunization programmes – a WHO perspective. Vaccine 2001; 19: 1594-605.
5. Goldsby RA, Kindt TJ and Osborne BA. 2002. Overview of the Immune System. Kuby Immunology. W.H. Freeman and Company, New York.
6. Clements CJ, Larsen G, Jodar L, Technologies that make administration of vaccines safer. Vaccine 2004; 22: 2054-8.
7. Collins C, Salt P, McCarthy N, et al. Immunogenicity and safety of a low-dose diphtheria, tetanus and acellular pertussis combination vaccine with either inactivated or oral polio vaccine as a pre-school booster in UK children. Vaccine 2004; 22(31-32): 4262-9.
8. Bonhoeffer J, Kohl K, Chen R, et al. The Brighton Collaboration-enhancing vaccine safety. Vaccine 2004; 22(15-16): 2046.
9. Huang DB, Wu JJ, Tyring SK, A review of licensed viral vaccines, some of their safety concerns, and the advances in the development of investigational viral vaccines. J Infect 2004; 49(3): 179-209.
10. Stewart GT, Toxicity of pertussis vaccine. Lancet 1977; 2: 1130.
11. Boland G, Beran J, Lievens M, et al. Safety and immunogenicity profile of an experimental hepatitis B vaccine adjuvanted with AS04. Vaccine 2004; 23(3): 316-20.
12. Murphy TV, Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. N Engl J Med 2001; 344: 564-72.
13. Levine MM, Ferreccio C, Black RE, et al. Progress in vacines against typhoid fever. Rev Infect Dis 1989; 11(Suppl 3): S552-67.
14. Riedo FX, Plikaytis BD, Broome CV, Epidemiology and prevention of meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 643-57.
15. Mac Donald NE, Halperin SA, Law BJ, Forrest B, et al. Induction of immunologic memory by conjugates vs. plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers. JAMA 1998; 280: 1685-9.
16. Chippaux J, Garba A, Ethevenaux C, et al. Immunogenicity, safety, and memory of different schedules of *Neisseria meningitidis* A/C-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants in Niger. Vaccine 2004; 22(25-26): 3303-11.

17. West DJ, Calandra GB, Hesley TM, et al. Control of hepatitis B through routine immunization of infants: the need for flexible schedules and new combination vaccine formulations. Vaccine 1993; 11(Suppl 1): S21-7.
18. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorder in children. Lancet 1998; 351: 637-41.
19. Duclos P, A global perspective on vaccine safety. Vaccine 2004; 22: 2059-63.
20. Russell M,Pool V, Kelso J, et al. Vaccination of persons allergic to latex: a review of safety data in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Vaccine 2004; 23(5): 664-7.
21. Offit PA, Jew RK, Addressing parents'concern: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? Pediatrics 2003; 112: 1394-7.
22. Keith LS, Jones DE, Chou C, Aluminium toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. Vaccine 2002; 20(Suppl 3): S13-S17.
23. Pichichero ME, Cernichiari E, Lopreiato J, Treanor J, Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thimerosal: a descriptive study. Lancet 2002; 360: 1737-41.
24. Horne AD, Clifford J, Goldenthal KL, et al. Preventive vaccines against bioterrorism: evaluation of efficacy and safety. Vaccine 2004; 23(1): 84-90.
25. จันทร์เพ็ญ วิวัฒน์. เทคโนโลยีใหม่ในการพัฒนาวัคซีน. ใน : ปริ่มเฉียน มุ่งการดี, พจนีย์ สุริยะวงศ์, อารมณ์ พงษ์พันธุ์, แม้นสรวง วุฒิอุดมเลิศ, บรรณาธิการ. การพัฒนาวัคซีนและการประยุกต์ใช้ พิมพ์ครั้งที่ 2 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล : 2540 : 167-210.
26. O'Hagan D, Rappuoli R, Novel approaches to vaccine delivery. Pharm Res 2004; 21: 1519-30.
27. Maksyutov A, Bachinskii A, Bazhan S, et al. Exclusion of HIV epitopes shared with human proteins is prerequisite for designing safer AIDS vaccines. J Clin Virol 2004; 31(1001): 26-38.
28. Tuomela M, Malm M, Wallen M, et al. Biodistribution and general safety of a naked DNA plasmid, GTU®-MultiHIV, in a rat, using a quantitative PCR method. Vaccine 2005; 23(7): 890-6.
29. Creavin T, Antigen synthesis opens the door to a broad-spectrum AIDS vaccine. Drug Discov Today 2004; 9(12): 507-8.
30. Doherty M, Designer vaccine for Alzheimer's? Drug Discov Today 2004; 9(17): 730-1.
31. Schenk D, Immunization with amyloid-b attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature 1999; 400: 173-7.
32. Nicholls H, Talking up t in Alzheimer's disease. Drug Discov Today 2004; 9(9): 384.
33. Nishimura I, Yang Y, Lu B, PAR-1 kinase plays an initiator role in a temporally ordered phosphorylation process that confers tau toxicity. Drosophila Cell 2004; 116: 671-82.

คำถาม

1. ข้อใดจัดเป็นวัคซีนประเภทต่าง ๆ
    1. วัคซีนเชื้อตาย
    2. วัคซีนเชื้อเป็นแต่อ่อนฤทธิ์
    3. ชีวพิษเชื่อง
    4. วัคซีนเชื่อมผนึก
    5. ถูกทุกข้อ
2. ข้อใด**ไม่ใช่**ส่วนประกอบของวัคซีน
    1. น้ำเกลือ
    2. ยาปฏิชีวนะ
    3. สารกันเสีย
    4. ปรอท
    5. อะลัม
3. ข้อใดคือความจำเป็นที่ต้องพัฒนาวัคซีน
    1. วัคซีนมีราคาถูกลง
    2. วัคซีนไม่ก่อโรคในผู้ที่ได้รับวัคซีนและผู้ใกล้ชิด
    3. วัคซีนปราศจากการปนเปื้อนของสารพิษ
    4. วัคซีนมีอายุการใช้งานนาน
    5. ถูกทุกข้อ
4. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์หรืออาการข้างเคียงที่พบได้จากการใช้วัคซีน
    1. สมองอักเสบหรือถูกทำลาย
    2. ชักและมีไข้
    3. บวมแดงในบริเวณที่ฉีด
    4. ภาวะกล้ามเนื้อตึงตัวน้อย
    5. มึนงง
5. การทดสอบความปลอดภัยของวัคซีน โดยให้วัคซีนแก่มนุษย์เป็นครั้งแรกด้วยวิธีต่างกัน เพื่อศึกษาอาการข้างเคียงและภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นหลังได้รับวัคซีน จัดเป็นการทดสอบทางคลินิกในระยะใด
    1. ระยะที่ 1
    2. ระยะที่ 2
    3. ระยะที่ 3
    4. ระยะที่ 4
    5. ระยะที่ 5

6. วัคซีนชนิดใดที่เตรียมจากการให้ดีเอ็นเอที่กำหนดการสังเคราะห์สารก่อภูมิต้านทานเข้าไปในเซลล์ของผู้รับวัคซีน ซึ่งสารก่อภูมิต้านทานจะถูกสังเคราะห์ขึ้นและปรากฏที่ผิวของเซลล์
    1. วัคซีนเชื่อมผนึก
    2. วัคซีนพันธุกรรม
    3. วัคซีนหน่วยย่อย
    4. วัคซีนเชื้อเป็น
    5. ถูกทุกข้อ
7. วัคซีนที่ผสมอะลัมอาจทำให้เกิดอาการหรือโรคใดบ้าง
    1. ไข้
    2. เจ็บปวดในบริเวณที่ฉีด
    3. ไม่สบายกาย
    4. โรคภูมิแพ้
    5. ง่วงนอน
8. ข้อใดเป็นกลไกการทำงานของสารเสริมฤทธิ์
    1. ทำให้มีการปลดปล่อยสารก่อภูมิต้านทานอย่างช้า ๆ จากบริเวณที่ฉีด
    2. ช่วยเปลี่ยนสารก่อภูมิต้านทานชนิดละลายไปเป็นวัสดุอนุภาคซึ่งจะถูกกินด้วย แมโครเฟจได้ดีขึ้น
    3. เหนี่ยวนำตัวกระตุ้นร่วมในแมโครเฟจ
    4. กระตุ้นการอักเสบ
    5. ถูกทุกข้อ
9. ควรระมัดระวังการให้วัคซีนเชื้อเป็นแก่บุคคลประเภทใดบ้าง
    1. สตรีมีครรภ์
    2. ผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง
    3. ผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน
    4. ผู้ป่วยโรคเอดส์
    5. ถูกทุกข้อ
10. ข้อใด**กล่าวผิด**เกี่ยวกับการผลิต recombinant hepatitis B vaccine
    1. ผลิตด้วยเทคโนโลยีทางพันธุวิศวกรรม
    2. นำ HBsAg สอดใส่เข้าไปในยีนของยีสต์
    3. ยีสต์ที่ใช้ คือ *Saccharomyces cerevisiae*
    4. ยีสต์ทำหน้าที่สร้างและปลดปล่อย HBsAg
    5. เตรียมวัคซีนให้บริสุทธิ์ด้วยการตกตะกอนโปรตีน HBsAg

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนกุมภาพันธ์ 2548 (หน้า 17-28)
บทความฟื้นฝูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

แนวทางปัจจุบันในการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบชุมชน (Current Therapy in Community-Acquired Pneumonia)

ภญ.อ.ทิพาพร พงษ์เมษา, ภญ.อ.ศุจิวรรณ จรรยาสุภาพ
ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0502-01
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบแนวทางในการใช้ยารักษาโรคปอดอักเสบชุมชน
2. เพื่อให้ทราบถึงอาการและการแบ่งระดับความรุนแรงของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชน
3. เพื่อให้ทราบถึงเชื้อที่เป็นสาเหตุหลักของโรคปอดอักเสบชุมชน
4. เพื่อให้ทราบถึงปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคและการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชน

บทคัดย่อ

โรคปอดอักเสบชุมชนเป็นโรคที่พบได้บ่อยและเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในอันดับต้นๆ เชื้อที่เป็นสาเหตุหลักของโรคนี้ได้แก่ *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae* และ *Chlamydia pneumoniae* แนวทางในการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบชุมชนมีดังนี้ ในกลุ่มผู้ป่วยนอกจะให้ยารับประทานกลุ่ม macrolides รุ่นใหม่ ซึ่งยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรกคือ azithromycin ในกลุ่มผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลควรได้รับยาหลายตัวร่วมกัน คือยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ร่วมกับยากลุ่ม macrolides รุ่นใหม่หรือยากลุ่ม fluoroquinolones รุ่นใหม่ ซึ่งยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรกคือ ceftriaxone ร่วมกับ azithromycin หรือ moxifloxacin ในกรณีผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการรุนแรงมากอาจให้ยากลุ่ม aminoglycosides ทางหลอดเลือดดำร่วมด้วย

คำสำคัญ

community-acquired pneumonia, pneumonia, CAP guideline, โรคปอดบวม, โรคปอดอักเสบชุมชน

บทนำ

ปอดอักเสบชุมชน หมายถึง ปอดอักเสบที่เกิดจากการติดเชื้อนอกโรงพยาบาล ทั้งนี้ไม่รวมผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาอยู่ในโรงพยาบาลเป็นเวลาอย่างน้อย 2-3 สัปดาห์ รวมทั้งไม่รวมการติดเชื้อปอดบวมในผู้ป่วยโรคเอดส์ ผู้ป่วยที่มีนิวโตรฟิลต่ำ (neutropenic patients) และผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกหรือเปลี่ยนอวัยวะ[1]

ปอดอักเสบชุมชนเป็นโรคที่พบบ่อยโดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุและผู้ที่มีโรคอื่นร่วมด้วย มีการประมาณไว้ว่าทั่วโลกมีผู้ป่วยโรคนี้ 12 คนต่อประชากร 1,000 คนต่อปี[2] จัดเป็นปัญหาสำคัญเพราะจัดเป็น 1 ใน 5 อันดับของโรคที่ต้องเฝ้าระวัง และเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตในอันดับต้นๆ โดยเฉพาะกรณีผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล พบอัตราการตายสูงถึง 20-40%[3] ในประเทศสหรัฐอเมริกามีผู้ป่วยโรคนี้ประมาณถึง 5-6 ล้านคนต่อปี และต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลถึง 1.7 คนต่อปีด้วยกัน[4]

เชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคปอดอักเสบชุมชนมีความแตกต่างกันในแต่ละชุมชนขึ้นกับเชื้อที่มีในแต่ละท้องถิ่น อายุ และสภาวะภูมิต้านทานของผู้ป่วย เชื้อที่ทำให้เกิดโรคนี้อาจเป็นได้ทั้งเชื้อแบคทีเรียและ atypical pathogens

ตาราง 1 แสดงเชื้อที่เป็นสาเหตุหลักของโรคปอดอักเสบชุมชนในผู้ใหญ่[1,6,7]

เชื้อที่เป็นสาเหตุหลัก	ผู้ป่วยนอก (%)		ผู้ป่วยใน (%) (ทั่วโลก)	
	ทั่วโลก	ในประเทศไทย	Non-ICU	ICU
Gram-positive cocci				
Streptococcus pneumoniae	5-15	12-24	9-55	12-38
Staphylococcus aureus	0-1	-	1-3.6	1-18
Gram-negative bacilli				
Haemophilus influenzae	2-12	น้อยกว่า 5	4-12	2-13
Atypical pathogens				
Mycoplasma pneumoniae	17-37	6-13	1-32	1-7
Chlamydia pneumoniae	5-10	17-32	6-43	-
Legionella spp.	0-3	6-10	1-6	3-30
Virus	0-19	-	0-16	1-14
Unknown	41-55	20-34	-	-

จากตาราง 1 แสดงให้เห็นว่าไม่สามารถหาเชื้อต้นเหตุของโรคปอดอักเสบชุมชนในผู้ป่วยจำนวนมากได้ เชื้อที่ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบที่อาการไม่รุนแรง (รักษาแบบผู้ป่วยนอกได้) มากที่สุดคือ *S.pneumoniae* (pneumococcus), *M.pneumoniae* และ *C.pneumoniae* ในกลุ่มผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลก็พบว่าเชื้อ *S.pneumoniae* เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดทั้งในผู้ป่วยปกติและผู้ป่วยที่มีโรคอื่นร่วมด้วย หรือแม้กระทั่งในผู้ป่วยโรคเอดส์เชื้อนี้ก็จัดเป็นเชื้อก่อโรคอันดับ 2 รองจาก *Pneumocystic carinii*[1] สำหรับประเทศไทยโดยเฉพาะผู้ป่วยที่มาจากภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มาพบแพทย์ในช่วงฤดูฝนและมีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น เบาหวาน ไตวาย จะต้องคำนึงถึงโรค melioidosis ซึ่งเกิดจากเชื้อ *Burkholderia pseudomallei* ด้วย[1,2,8]

ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคปอดอักเสบชุมชนมากกว่าผู้ป่วยทั่วๆ ไป ได้แก่

- ผู้ป่วยโรคปอดหรือโรคหัวใจ
- ผู้ที่อยู่ในบ้านพักคนชรา
- ผู้ที่รับประทานสเตียรอยด์ติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน
- ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป
- ผู้ที่มีโรคอื่นร่วมด้วย เช่น เบาหวาน หัวใจล้มเหลว (heart failure)
- ผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรัง
- ผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง
- ผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน
- ผู้ป่วยโรคเอดส์[1,8]

การแบ่งระดับความรุนแรงของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชน

ขั้นตอนแรกในการรักษาโรคปอดอักเสบชุมชน คือ การตัดสินใจว่าจะให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกหรือรับไว้รักษาตัวในโรงพยาบาล ทั้งนี้ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนประมาณ 60-70% สามารถรับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้อย่างปลอดภัย[6,8]

ในประเทศไทยมีแบ่งผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนออกเป็น 3 กลุ่ม ได้แก่

1. ผู้ป่วยที่สามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอก
2. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย
3. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (ICU)

1. ผู้ป่วยที่สามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอก คือผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรง ไม่มีโรคอื่นร่วมหรือถ้ามีก็เป็นไม่มากและสามารถควบคุมได้ อัตราการหายใจน้อยกว่า 24 ครั้งต่อนาที สามารถรับประทานยาเองได้และสามารถมาพบแพทย์ได้ตามนัด ทั้งนี้อาจแบ่งผู้ป่วยออกเป็นกลุ่มย่อยได้ 2 กลุ่ม คือ ผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 60 ปีและผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 60 ปี[2]

2. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วย คือผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลาง มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน ได้แก่ ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปหรือเด็กเล็ก มีโรคเรื้อรังอื่นร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ไม่มีม้าม ผู้ที่มีสัญญาณชีพผิดปกติหรือไม่คงที่ เช่น อุณหภูมิมากกว่า 40 หรือน้อยกว่า 35 องศาเซลเซียส ความดันโลหิตต่ำกว่า 90/60 มิลลิเมตรปรอท อัตราการหายใจสูงกว่า 24 ครั้ง แต่น้อยกว่า 30 ครั้งต่อนาที มีภาวะแทรกซ้อนทางปอด มีอาการสับสน/ไม่รู้สึกตัว ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการผิดปกติ ได้แก่

- จำนวนเม็ดเลือดขาวน้อยกว่า 400 หรือมากกว่า 30,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์เมตร
- ความดันของออกซิเจนในเลือด (Arterial Partial Pressure of Oxygen; PaO_2) < 60 มิลลิเมตรปรอท
- ค่าความเป็นกรด-ด่างของเลือด (arterial pH) < 7.35
- ความเข้มข้นของไนโตรเจนในซีรั่ม (Blood Urea Nitrogen; BUN) > 20 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และความเข้มข้นของครีเอตินินในซีรั่ม (Serum Creatinine; SCr) > 1.2 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- จากภาพรังสีทรวงอกพบว่ามีการติดเชื้อที่ปอดแบบหลายกลีบ (multilobar pneumonia) มีของเหลวซึมผ่านเข้าไปในช่องปอดมากกว่าปกติ (pleural effusion) พบฝีในปอด (lung abscess) หรือมีการดำเนินโรคอย่างรวดเร็ว ไม่มีผู้ดูแลที่บ้านหรือให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกแล้วอาการไม่ดีขึ้น[1,2,6-8]

3. **ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (Intensive Care Unit; ICU)** คือผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงมากและมีอัตราเสี่ยงในการเสียชีวิตสูงมากกว่า 50% ซึ่งได้แก่ผู้ป่วยที่มีอัตราการหายใจมากกว่า 30 ครั้งต่อนาทีร่วมกับภาวะช็อก ผู้ที่ต้องอาศัยเครื่องช่วยหายใจ ผู้ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน หัวใจล้มเหลว สับสน/ไม่รู้สึกตัว ความดันโลหิตต่ำกว่า 90/60 มิลลิเมตรปรอท หรือพบการติดเชื้อที่ปอดเป็นแบบหลายกลีบ[1,2,6]

ปัจจัยเสี่ยงของการเสียชีวิตของผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชน[1,7]

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนมีอาการป่วยรุนแรงจนถึงขั้นเสียชีวิต ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป มีโรคอื่นร่วมด้วย มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (bacteremia) มีความดันโลหิตต่ำ มีภาวะสับสน ไม่รู้สึกตัว และผู้ป่วยที่มีผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่าเม็ดเลือดขาวต่ำ (leukopenia) หรือพบการติดเชื้อที่ปอดเป็นแบบหลายกลีบ หรือมีน้ำหรือหนองที่เยื่อหุ้มปอด (empyema)

การวินิจฉัยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชน

การวินิจฉัยโรคปอดอักเสบชุมชนต้องอาศัยข้อมูลทางคลินิกหลายอย่างประกอบกัน ได้แก่

1. **อาการ:** ไอ มีเสมหะ ไข้ หายใจลำบาก หอบ เจ็บหน้าอกเมื่อหายใจเข้า (pleuritic chest pain) โดยอาการจะเกิดขึ้นอย่างฉับพลันหรือไม่เกิน 2 สัปดาห์[4,6,7]

หมายเหตุ อาการเหล่านี้ไม่เฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชน เนื่องจากสามารถพบได้ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางระบบทางเดินหายใจอื่นๆ นอกจากนี้ยาหลายตัวยังสามารถทำให้เกิดอาการคล้ายคลึงกับโรคนี้ได้ ดังนั้นจึงต้องทำการวินิจฉัยแยกโรคโดยใช้ข้อมูลทางคลินิกหลายอย่างประกอบกัน[4,6,8]

2. **การตรวจร่างกาย:** ได้ยินเสียงหายใจที่ผิดปกติจากการตรวจฟังที่ทรวงอก (rale) หรือจากการเคาะปอดพบว่าปอดมีลักษณะแข็งกว่าเนื้อปอดปกติ (consolidation)

3. **ภาพถ่ายรังสีทรวงอก (Chest X-ray):** พบหย่อมของการอักเสบสีขาวกระจายอยู่ทั่วไป โดยอาจพบในปอดกลีบเดียวหรือหลายกลีบ

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ อาจแบ่งได้เป็น 3 อย่าง คือ[1,7]

1. **การถ่ายรังสีทรวงอก** ควรทำในผู้ป่วยทุกรายเพื่อใช้ประกอบการวินิจฉัยโรค สามารถใช้บอกความรุนแรงของโรคตลอดจนการเกิดโรคแทรกซ้อนได้ด้วย

2. **การตรวจเพื่อประเมินความรุนแรงของโรค** เช่น การตรวจนับเม็ดเลือด (Complete Blood Count; CBC), การทำงานของไต (ความเข้มข้นของไนโตรเจนในซีรั่ม และความเข้มข้นของครีเอตินินในซีรั่ม) ใช้พิจารณาว่าผู้ป่วยควรได้รับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือไม่

3. **การตรวจเพื่อหาเชื้อก่อโรค** พบว่าไม่สามารถตรวจพบเชื้อที่เป็นสาเหตุในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนจำนวนมากได้ เนื่องจากยังไม่มีวิธีการตรวจที่มีความเฉพาะเจาะจง รวดเร็วและเป็นมาตรฐานในการพิสูจน์เอกลักษณ์เชื้อแต่ละชนิด

การตรวจอื่นๆ ที่อาจเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล ได้แก่ การตรวจ urinary antigen เพื่อวิเคราะห์หาเชื้อ *Legionella spp.* และ *S.pneumoniae* ซึ่งเป็นการตรวจที่ทำได้ง่ายและรวดเร็ว และการทำ direct stain เช่น acid-fast เพื่อตรวจหาเชื้อ Mycobacterium ในผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงต่อการติดเชื้อวัณโรค

การรักษาทั่วไป

ในการรักษาแบบผู้ป่วยนอกควรให้การรักษาแบบครอบคลุม (empiric antibiotics regimen) ไปก่อน เนื่องจากไม่ค่อยมีประโยชน์ในการสืบค้นหาเชื้อที่เป็นสาเหตุ[4] ส่วนกรณีผู้ป่วยในควรให้การรักษาแบบครอบคลุมไปก่อน และทำการสืบค้นหาเชื้อที่เป็นสาเหตุโดยการนำเสมหะมาย้อมแกรมและเพาะเชื้อก่อนให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมต่อเชื้อที่เป็นสาเหตุต่อไป นอกจากการให้ยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมแล้วอาจให้การรักษาตามอาการของผู้ป่วย เช่น ให้ยาลดอาการไอ ยาลดไข้ ยาแก้ปวด การแก้ภาวะขาดน้ำ หากผู้ป่วยมีอาการหายใจลำบากอาจพิจารณาให้ออกซิเจนหรือเครื่องช่วยหายใจ[6,8]

ตาราง 2 แนวทางการรักษาผู้ป่วย CAP โดยการใช้ยาปฏิชีวนะตามมาตรฐานการรักษาของ Year 2003 ASCAP (Antibiotic selection for Community-Acquired Pneumonia Guidelines for CAP) และสมาคมโรคติดเชื้อแห่งประเทศไทย [1,4]

กลุ่มผู้ป่วย	ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรก	ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับรอง
ผู้ป่วยนอกที่อายุต่ำกว่า 60 ปี	azithromycin PO 500 mg qd ในวันแรก ต่อไปวันที่ 2-5 ให้ 250 mg qd	moxifloxacin PO 400 mg qd 7-14 วัน, levofloxacin PO 500 mg qd 7-14 วัน, gatifloxacin PO 400 mg qd 7-14 วัน, clarithromycin PO 1,000 mg qd 10 วัน
ผู้ป่วยนอกที่อายุตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป	2nd or 3rd generation cephalosporins หรือ β-lactam/β-lactamase inhibitor ร่วมกับ new macrolides หรือ new fluoroquinolones (เช่น azithromycin, moxifloxacin)	levofloxacin PO 500 mg qd 7-14 วัน, gatifloxacin PO 400 mg qd 7-14 วัน, clarithromycin PO 1,000 mg qd 10 วัน
ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วย	ceftriaxone IV 1g ทุก 24 ชั่วโมง ร่วมกับ azithromycin IV 500 mg qd ใน 2-5 วัน แรกหลังจากนั้นเปลี่ยนเป็น azithromycin PO500 mg qd จนครบ 7-10 วันของการรักษา	moxifloxacin IV 400 mg qd 7-14 วัน, levofloxacin IV 500 mg qd 7-14 วัน, gatifloxacin IV 400 mg qd 7-14 วัน
ผู้ป่วยในที่มีอาการรุนแรงและเกิดภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย	ceftriaxone IV 1g ทุก 24 ชั่วโมง ร่วมกับ moxifloxacin 400 mg qd 7-14 วัน	vancomycin IV 2 g ต่อวันโดยแบ่งให้ทุก 6-12 ชม. ร่วมกับ azithromycin IV 500 mg qd ใน 2-5 วันแรก หลังจากนั้นเปลี่ยนเป็น azithromycin PO 500 mg qd จนครบ 7-10 วัน ของการรักษา หรือ ceftriaxone IV 1g ทุก 24 ชั่วโมง ร่วมกับ levofloxacin IV 500 mg qd 7-14 วัน
ผู้ป่วยในที่มีอาการรุนแรงและมีความผิดปกติของโครงสร้างที่ปอดร่วมด้วย เช่น bronchiectasis	cefepime IV 1-2 g ทุก 12 ชม. 5-10 วัน ร่วมกับ levofloxacin IV 500 mg qd 7-14 วัน และอาจให้ aminoglycosides ร่วมด้วยก็ได้ หรือ ciprofloxacin IV 400 mg ทุก 8-12 ชม. 7-14 วัน ร่วมกับ aminoglycoside IV ร่วมกับ azithromycin IV	ciprofloxacin IV 400 mg ทุก 8-12 ชม. 7-14 วัน ร่วมกับ cefepime IV 1-2 g ทุก 12 ชม. 5-10 วัน ร่วมกับ azithromycin IV หรือ carbapenem IV ร่วมกับ azithromycin IV ร่วมกับ aminoglycosides

กลุ่มผู้ป่วย	ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรก	ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับรอง
ผู้ป่วยที่เกิดโรคปอดอักเสบจากการสำลัก (suspected aspiration)	ceftriaxone IV 1g ทุก 24 ชั่วโมง ร่วมกับ azithromycin IV ร่วมกับ clindamycin IV 1.2-1.8 g ต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง ให้ไม่เกิน 4.8 g ต่อวัน	levofloxacin IV 500 mg qd 7-14 วัน ร่วมกับ clindamycin IV 1.2-1.8 g ต่อวันโดยแบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง ให้ไม่เกิน 4.8 g ต่อวัน หรือ levofloxacin IV 500 mg qd 7-14 วัน ร่วมกับ metronidazole IV 500 mg ทุก 6-8 ชม. ให้ไม่เกิน 4 g ต่อวัน หรือ gatifloxacin IV 400 mg qd 7-14 วัน ร่วมกับ clindamycin IV 1.2-1.8 g ต่อวันโดยแบ่งให้วันละ 2-4 ครั้ง ให้ไม่เกิน 4.8g ต่อวัน
ผู้ป่วยโรคเอดส์ที่เป็น CAP	moxifloxacin IV 400 mg qd 7-14 วัน ร่วมกับ vancomycin IV 2g ต่อวัน โดยแบ่งให้ทุก 6-12 ชม.	levofloxacin IV 500 mg qd 7-14 วัน ร่วมกับ vancomycin IV 2g ต่อวัน โดยแบ่งให้ทุก 6-12 ชม.
ผู้ป่วยอาการรุนแรงที่ได้รับการรักษาในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก (ICU)	ceftriaxone IV 1g ทุก 24ชั่วโมง ร่วมกับ levofloxacin IV 500 mg qd 7-14 วัน และอาจให้ aminoglycosides ร่วมด้วยก็ได้ (หากสงสัยว่าติดเชื้อ *P.aeruginosa*) หรือ ceftriaxone IV 1g ทุก 24 ชั่วโมง ร่วมกับ moxifloxacin IV 400 mg qd 7-14 วันและอาจให้ anti-pseudomonal agents ร่วมด้วยก็ได้	ceftriaxone IV 1g ทุก 24 ชั่วโมง ร่วมกับ azithromycin และอาจให้ anti-pseudomonal agents ร่วมด้วยก็ได้ หรือ cefepime IV 1-2 g ทุก 12 ชม. 5-10 วันร่วมกับ aminoglycosides IV ร่วมกับ moxifloxacin IV 400 mg qd 7-14 วัน หรือ carbapenem IV ร่วมกับ aminoglycosides IV ร่วมกับ azithromycin IV

*** หมายเหตุ** : วิธีการให้ยา levofloxacin แก่ผู้ป่วย สามารถให้ยานี้แบบรับประทานได้ตั้งแต่เริ่มการรักษา แต่ถ้าผู้ป่วยอยู่ในภาวะที่ไม่สามารถรับประทานได้ จะให้ยาทางหลอดเลือดดำ จนกว่าผู้ป่วยจะสามารถรับประทานยาได้จึงจะเปลี่ยนมาให้ยานี้ในรูปแบบรับประทาน

การใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษาโรคปอดอักเสบชุมชน

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคปอดอักเสบชุมชนควรได้รับยาปฏิชีวนะที่เหมาะสมภายใน 4-8 ชั่วโมง หลังการวินิจฉัย เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะช้ากว่า 8 ชั่วโมงหลังการวินิจฉัยจะมีอัตราการตายสูงขึ้น[4,6] ทั้งนี้การให้ยาปฏิชีวนะแบบครอบคลุมจะต้องมีประสิทธิภาพเพียงพอในการต้านเชื้อที่เป็นสาเหตุหลักๆ ของโรคปอดอักเสบชุมชน ในผู้สูงอายุอาจพบการติดเชื้อ *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli* และ *Pseudomonas aeruginosa* ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรให้ยาที่ครอบคลุมเชื้อเหล่านี้ด้วย[2,4,8]

การตัดสินใจเลือกยาปฏิชีวนะขึ้นกับปัจจัยต่างๆ เช่น ขอบเขตในการออกฤทธิ์ของยา เภสัชจลนพลศาสตร์ ความเข้มข้นของยา ณ ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย ราคา และการดื้อยาของเชื้อโดยเฉพาะ *S.pneumoniae* สายพันธุ์ที่ดื้อยา (Drug resistant *S.pneumoniae*; DRSP) ถ้าเป็นไปได้ควรเลือกยาที่มีขอบเขตการออกฤทธิ์แคบต่อเชื้อที่คาดว่าน่าจะเป็นสาเหตุเพื่อป้องกันการดื้อยาของเชื้อเพิ่มมากขึ้น[2,4,8]

แนวทางการเลือกใช้ยาปฏิชีวนะในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ มีดังนี้

1. ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 60 ปีที่มีอาการไม่รุนแรงสามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้และไม่มีโรคอื่นร่วมด้วย มักเป็นปอดบวมแบบ atypical pneumonia ไม่มีปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อ DRSP หรือแบคทีเรียแกรมลบ ดังนั้นยาที่ควรให้ คือ ยารับประทานกลุ่ม macrolides รุ่นใหม่ เช่น azithromycin และ clarithromycin หรือยากลุ่ม fluoroquinolones รุ่นใหม่ เช่น levofloxacin, gatifloxacin และ moxifloxacin เนื่องจากยากลุ่ม macrolides มีฤทธิ์ครอบคลุมทั้งเชื้อหลักที่ทำให้เกิดโรคปอดอักเสบชุมชนและ atypical pathogens สำหรับ azithromycin และ clarithromycin มีฤทธิ์ต่อ *H.influenzae* และ macrolide-resistant *S.pneumoniae* ดีกว่า erythromycin[2,3,4,7] แต่ azithromycin เป็นยาแนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรกเนื่องจากมีผลข้างเคียง การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา ระยะเวลาในการรักษาและค่าใช้จ่ายในการรักษาน้อยกว่า clarithromycin[2,4,7] ส่วนยากลุ่ม fluoroquinolones รุ่นใหม่มีฤทธิ์ต่อทั้ง *S.pneumoniae, H.influenzae, M.catarrhalis, M.pneumoniae* และ *L.pneumophila* การใช้ยากลุ่มนี้มากเกินความจำเป็นอาจทำให้เกิดการดื้อยาของเชื้อได้ ดังนั้นควรให้เฉพาะผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องใช้จริง ๆ

สำหรับยากลุ่ม fluoroquinolones รุ่นใหม่ moxifloxacin เป็นยาที่มีฤทธิ์ต่อ *S.pneumoniae* ดีที่สุดและครอบคลุมเชื้อที่เป็นสาเหตุหลักของโรคปอดอักเสบชุมชนมากกว่า levofloxacin และ gatifloxacin ผู้ป่วยทนยาได้ดี มีความเข้มข้นที่ lung fluid มากกว่า levofloxacin ซึ่งปัจจัยข้อนี้สำคัญเนื่องจากการออกฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อของยากลุ่ม fluoroquinolones เป็นแบบ concentration-dependent[11,12] อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยในการใช้ยากลุ่ม fluoroquinolones รุ่นใหม่ในเด็ก สตรีมีครรภ์ และหญิงให้นมบุตร ส่วนยากลุ่ม fluoroquinolones รุ่นเก่า เช่น ciprofloxacin ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนเนื่องจากฤทธิ์ของยาต่อ *S.pneumoniae* และ atypical pathogens มีความแปรผันมาก[4]

2. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 60 ปีและ/หรือมีโรคเรื้อรังอื่นร่วมด้วยที่สามารถให้การรักษาแบบผู้ป่วยนอกได้ จะมีความเสี่ยงในการติดเชื้อ DRSP และแบคทีเรียแกรมลบมากขึ้นจึงควรเลือกใช้ moxifloxacin แบบรับประทาน เนื่องจากมีฤทธิ์ต่อ DRSP ส่วนยากลุ่ม macrolides ในปัจจุบันพบว่า DRSP ดื้อต่อยากลุ่มนี้เพิ่มขึ้น

3. ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วย มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตและการเกิดอาการแทรกซ้อนเพิ่มขึ้นจึงควรได้รับยาหลายตัวร่วมกัน ซึ่งยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกคือยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 ให้ทางหลอดเลือดดำร่วมกับ macrolides รุ่นใหม่ (หรืออาจให้โดยการรับประทานก็ได้) เนื่องจากยากลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ DRSP และแบคทีเรียแกรมลบ ส่วนยากลุ่ม macrolides มีฤทธิ์ครอบคลุม atypical pathogens[1,4,7] ทั้งนี้แนะนำให้ใช้ ceftriaxone ร่วมกับ azithromycin เนื่องจากในกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 3 มี cefotaxime และ ceftriaxone ที่มีฤทธิ์ต่อเชื้อ pneumococci ที่ดื้อยาดี แต่ ceftrixone จัดเป็น cephalosporin of choice[4,7] เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อ *S.pneumoniae* ดีกว่า cefotaxime[4] และการให้ยาสะดวกคือให้เพียงวันละ 1 ครั้ง[2,4]

4. ผู้ป่วยที่อาการรุนแรงและมีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรก คือ ceftriaxone ร่วมกับ moxifloxacin เนื่องจาก *S. pneumoniae* มักดื้อต่อยากลุ่ม macrolides และ/หรือ penicillins แต่ยังคงมีความไวสูงต่อยากลุ่ม fluoroquinolones และ cephalosporins แต่ถ้าพบว่าเชื้อ *S.pneumoniae* เกิดการดื้อยากลุ่ม fluoroquinolones, cephalosporins รุ่นที่ 3 และยากลุ่ม macrolides แล้วจะแนะนำให้ใช้ vancomycin ในการรักษา[4]

5. ผู้ป่วยที่อาการรุนแรงและมีความผิดปกติของโครงสร้างปอด เช่น bronchiectasis ร่วมด้วย จะมีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ *P.aeruginosa* และ polymicrobial ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกคือ cefepime ร่วมกับ levofloxacin และยากลุ่ม aminoglycosides[1,4]

6. ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนที่เกิดจากการสำลัก (suspected aspiration) จะมีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อแกรมลบและเชื้อที่ไม่ใช้ออกซิเจนในการเจริญเติบโต ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกคือ ceftriaxone ร่วมกับ azithromycin และ clindamycin เนื่องจาก clindamycin จะมีฤทธิ์ดีต่อเชื้อที่ไม่ใช้ออกซิเจนในการเจริญเติบโต[4]

7. ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงร่วมกับเป็นโรคเอดส์ หรือเคยอาศัยอยู่ในบริเวณที่มีอุบัติการณ์ติดเชื้อ methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA) สูง จะมีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ MRSA ดังนั้นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกคือ moxifloxacin ร่วมกับ vancomycin

8. ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในหออภิบาลผู้ป่วยหนัก มีโอกาสในการติดเชื้อ *K.pneumoniae, E.coli* และ *P.aeruginosa* ดังนั้นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกคือยาที่ให้ทางหลอดเลือดดำ ได้แก่ ceftriaxone ร่วมกับ fluoroquinolones รุ่นใหม่ เช่น moxifloxacin หรืออาจให้ ceftriaxone ร่วมกับยากลุ่ม macrolides รุ่นใหม่ เช่น azithromycin เนื่องจากการติดเชื้อ atypical pathogens จะทำให้ผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้สูงอายุมีอัตราการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการรุนแรงมากอาจให้ยากลุ่ม aminoglycosides ทางหลอดเลือดดำ เช่น gentamicin ร่วมด้วยเนื่องจากยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ดีต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ในผู้ป่วยที่มีอาการหนักมากจะต้องระวังการใช้ยากลุ่ม fluoroquinolones เพียงอย่างเดียว เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาประสิทธิผลของยากลุ่ม fluoroquinolones รุ่นใหม่ในผู้ป่วยกลุ่มนี้[1,4]

ระยะเวลาในการให้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาผู้ป่วยปอดอักเสบจากการติดเชื้อแบคทีเรีย โดยทั่วไปประมาณ 7-14 วัน อย่างไรก็ตามยังไม่มีการกำหนดระยะเวลาในการให้ยาที่แน่นอน ต้องพิจารณาปัจจัยต่างๆ ของผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ชนิดของเชื้อก่อโรค

ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลและได้รับยาปฏิชีวนะชนิดฉีดเข้าเส้นเลือดแพทย์อาจเปลี่ยนการรักษาเป็นยาปฏิชีวนะชนิดรับประทาน (switch therapy) เพื่อให้ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลได้เร็วขึ้น โดยข้อบ่งชี้ในการเปลี่ยนเป็นยารับประทาน คือ ผู้ป่วยมีอาการแสดงของโรคปอดบวมดีขึ้น เช่น ไอลดลง ไข้ลดลงอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ภาพถ่ายรังสีทรวงอกพบว่าคงที่หรือกำลังดีขึ้น จำนวนเม็ดเลือดขาวมีแนวโน้มลดลงหรือมีการเปลี่ยนแปลงสู่ระดับปกติ[1,2,6] ผู้ป่วยสามารถรับประทานอาหารและยาได้[2,6] ทั้งนี้ควรใช้ยาปฏิชีวนะตัวเดียวกันถ้ายานั้นมีทั้งชนิดฉีดและรับประทาน หรือเปลี่ยนเป็นยารับประทานที่มีฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตามมีข้อมูลว่าผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นตามข้อบ่งชี้ข้างต้นอาจให้หยุดยาฉีดได้โดยไม่ต้องให้ยาปฏิชีวนะชนิดรับประทานต่อ[1,6]

การติดตามผลการรักษา[1,6]

หากการวินิจฉัยและการรักษาถูกต้องผู้ป่วยจะมีอาการดีขึ้นใน 24-48 ชั่วโมง โดยผู้ป่วยจะมีไข้ลดลง อาการเหนื่อยหอบลดลง ภายหลัง 72 ชั่วโมงผู้ป่วยควรมีอาการของภาวะปอดบวมลดลง เช่น ไอลดลง ไม่มีไข้และผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเริ่มเข้าสู่ภาวะปกติ

แต่หากไม่มีการตอบสนองหลังได้รับการรักษา 72 ชั่วโมง หรืออาการทรุดลงหลังได้รับการรักษา 24-48 ชั่วโมง ให้ประเมินใหม่ว่าการวินิจฉัยถูกต้องหรือไม่ เช่น อาจวินิจฉัยเชื้อที่เป็นสาเหตุผิดหรืออาจมีโรคแทรกซ้อนเกิดขึ้นแล้ว จึงควรปรับแผนการรักษาให้เหมาะสม แต่ไม่ควรเปลี่ยนยาปฏิชีวนะในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชน

ภายใน 72 ชั่วโมงแรกของการรักษา นอกจากผู้ป่วยจะมีอาการทรุดลงอย่างรวดเร็วใน 24-48 ชั่วโมงแรก หรือมีหลักฐานที่บ่งบอกว่าการวินิจฉัยผิดพลาด การติดตามผลการรักษาจะดูจากอาการของผู้ป่วยที่มีอาการแสดงของโรคดีขึ้นภายใน 24-48 ชั่วโมง จำนวนเม็ดเลือดขาวมีแนวโน้มลดลงและเปลี่ยนแปลงกลับไปสู่ระดับปกติ เมื่อผู้ป่วยกลับบ้านไปแล้วควรนัดผู้ป่วยกลับมาตรวจอีกครั้งภายใน 1-3 สัปดาห์เพื่อดูอาการและแนะนำให้ผู้ป่วยกลับมาพบแพทย์ก่อนเวลานัดได้หากมีอาการแย่ลง

บทสรุป

โรคปอดอักเสบชุมชนจัดเป็นปัญหาสำคัญในประเทศไทย การรักษาโรคนี้จะให้การรักษาตามอาการของผู้ป่วยและให้ยาปฏิชีวนะในการรักษา ซึ่งขณะนี้พบว่าเชื้อที่เป็นสาเหตุที่ก่อให้เกิดโรคปอดอักเสบชุมชนเกิดการดื้อต่อยาปฏิชีวนะ ดังนั้นการให้ยาปฏิชีวนะตามแนวทางการรักษาเดิมอาจไม่ได้ผล จึงมีการนำยาในกลุ่ม macrolides, fluoroquinolones รุ่นใหม่ๆ และ cephalosporins รุ่นที่ 3,4 มาใช้ อย่างไรก็ตามยาใหม่ๆ เหล่านี้ควรให้ความระมัดระวังในการใช้ ไม่ควรใช้พร่ำเพรื่อ เพราะจะทำให้เชื้อเกิดการดื้อยาได้ อีกทั้งยังต้องคำนึงถึงสภาวะของผู้ป่วย ราคา ประสิทธิภาพของยาและการแพ้ยาของผู้ป่วย เพื่อเป็นข้อมูลในการตัดสินใจเลือกใช้ยาอีกด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร ปอดบวมติดเชื้อนอกโรงพยาบาลในผู้ใหญ่ ใน ธีระพงษ์ ตัณฑวิเชียร, ศศิธร ลิขิตนุกูล, ธนสนธิ์ ธรรมกุล, วันล่า กุลวิชิต Current Practice in Common Infectious Diseases กรุงเทพฯ สำนักพิมพ์วิชาญการพิมพ์ 2545: 197-218
2. สมเกียรติ วงษ์ทิม, ประดิษฐ์ เจริญลาภ ปอดบวม ใน วิทยา ศรีดามา ตำราอายุรศาสตร์ 4 พิมพ์ครั้งที่ 4 กรุงเทพฯ โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2545: 271-4
3. American Thoracic Society. Guideline for the management of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1735-52.
4. Antibiotic Selection for Community-Acquired Pneumonia (ASCAP) Panel. Community-Acquired Pneumonia (CAP): Evidence-based Antibiotic Selection and Outcome-Effective Patient Management-Year 2003 Update. Hospital Medicine Consensus Reports: 1-33.
5. Underwood JE. Lower Respiratory Tract Infectious, In: Herfindal ET, Gourley DR Textbook of Therapeutics: Drug & Disease Management. 6th ed. Maryland: Williams & Wilkins, 1996: 1269-81.
6. วิศิษฏ์ อุดมพาณิชย์ ปอดอักเสบชุมชน ใน วิทยา ศรีดามา ตำราอายุรศาสตร์ 4 พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพฯ โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2546: 271-5
7. Thomas MFJ. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003; 362: 1991-2001.
8. วิศิษฏ์ อุดมพาณิชย์, ศักดิ์ชัย ลิ้มทองกุล, ประดิษฐ์ เจริญลาภ, สมเกียรติ วงษ์ทิม แนวทางการดูแลผู้ป่วยโรคปอดบวม ใน วิทยา ศรีดามา Clinical Practice Guideline ทางอายุรกรรม พิมพ์ครั้งที่ 3 กรุงเทพฯ โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2544: 271-6
9. Fine MJ, Auble TE, Yearly DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. New Eng J Med 1997; 336: 243-50.

10. British Thoracic Society. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Thorax 2001, 56: iv 1-64.
11. นงลักษณ์ สุขวาณิชย์ศิลป์ ยาต้านแบคทีเรียที่ใช้กับโรคติดเชื้อในทางเดินหายใจ ใน นงลักษณ์ สุขวาณิชย์ศิลป์ ยาและโรคติดเชื้อ พิมพ์ครั้งที่ 2 กรุงเทพฯ นิวไทยมิตรการพิมพ์ (1996) จำกัด 2542: 58-60
12. สุทธิพร ภัทรชยากุล Application of Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Principles in Rational Antimicrobial Use ใน สุวัฒนา จุฬาวัฒนทล, เนติ สุขสมบูรณ์ Advances in Pharmaceutical Care and Pharmacotherapeutics กรุงเทพฯ บริษัทประชาชน จำกัด 2546: 80-8

คำถาม

1. เชื้อที่เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดของโรคปอดอักเสบชุมชนคือเชื้อใด
    1. *Streptococcus pneumoniae*
    2. *Mycobacterium tuberculosis*
    3. *Legionella spp.*
    4. *Salmonella typhi*
    5. *Klebsiella pneumoniae*
2. บุคคลกลุ่มใดมีความเสี่ยงในการเกิดโรคปอดอักเสบชุมชนมากกว่าคนทั่วไป
    1. ผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหาร
    2. คนวัยหนุ่มสาว
    3. ผู้ป่วยโรคพิษสุราเรื้อรัง
    4. ผู้ที่มีอาการท้องผูกเป็นประจำ
    5. ผู้ที่รับประทานยาคุมกำเนิดติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน
3. บุคคลกลุ่มใดมีความเสี่ยงในการเสียชีวิตจากโรคปอดอักเสบชุมชน
    1. ผู้สูงอายุ
    2. ผู้ป่วยที่เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ
    3. ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *S.aureus* หรือแบคทีเรียแกรมลบ
    4. ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย
    5. ถูกทุกข้อ
4. อาการทั่วไปของโรคปอดอักเสบชุมชนคือข้อใด
    1. ไอ มีเสมหะ
    2. หายใจลำบาก
    3. หอบ เจ็บหน้าอกเมื่อหายใจเข้า
    4. มีไข้
    5. ถูกทุกข้อ
5. ข้อใดถูก
    1. โรคปอดอักเสบชุมชนเกิดได้จากการติดเชื้อแบคทีเรียเท่านั้น
    2. *S.pneumoniae* จัดเป็น atypical pathogen ที่เป็นสาเหตุหลักของโรคปอดอักเสบชุมชน
    3. ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนส่วนมากจำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล
    4. ceftriaxone เป็น cephalosporin of choice ในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนที่จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาตัวในหอผู้ป่วย
    5. ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนควรได้รับยาปฏิชีวนะหลังการวินิจฉัยไปแล้ว 8 ชั่วโมง

6. ยาใดจัดเป็นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนที่สามารถรักษาแบบผู้ป่วยนอก
    1. moxifloxacin ให้โดยการรับประทาน 400 มิลลิกรัมทุกวัน เป็นเวลา 7-14 วัน
    2. moxifloxacin ให้โดยการรับประทาน 500 มิลลิกรัมทุกวัน เป็นเวลา 7-14 วัน
    3. azithromycin ให้โดยการรับประทาน วันแรก 500 มิลลิกรัม วันที่ 2-5 ให้ 250 มิลลิกรัมต่อวัน
    4. azithromycin ให้ทางหลอดเลือดดำ 500 มิลลิกรัมต่อวันใน 2-5 วันแรก วันที่ 7-10 ให้โดยการรับประทาน 500 มิลลิกรัมต่อวัน
    5. gatifloxacin ให้โดยการรับประทาน 400 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 7-14 วัน
7. ข้อใดไม่ใช่ยากลุ่ม fluoroquinolones รุ่นใหม่
    1. moxifloxacin
    2. ciprofloxacin
    3. gatifloxacin
    4. levofloxacin
    5. ทุกข้อจัดเป็นยาในกลุ่ม fluoroquinolones รุ่นใหม่
8. ยาใดจัดเป็นยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรกในการรักษาผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนที่มีอาการรุนแรงและมีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดร่วมด้วย
    1. amoxycillin ร่วมกับ moxifloxacin
    2. ceftriaxone ร่วมกับ moxifloxacin
    3. azithromycin ร่วมกับ cefepime
    4. ceftriaxone ร่วมกับ clindamycin
    5. cephalexin ร่วมกับ aminoglycoside
9. ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนที่มีอาการรุนแรงและเป็นโรคเอดส์ร่วมด้วยควรได้รับการรักษาด้วยยาในข้อใด
    1. moxifloxacin ร่วมกับ vancomycin
    2. ofloxacin ร่วมกับ cephalexin
    3. clindamycin ร่วมกับ azithromycin
    4. ciprofloxacin ร่วมกับ clindamycin
    5. ceftriaxone ร่วมกับ azithromycin
10. ข้อใดถูก
    1. หากให้การรักษาไปแล้ว 24 ชั่วโมงผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษา ควรเปลี่ยนยาปฏิชีวนะใหม่ให้กับผู้ป่วย
    2. ผู้ป่วยโรคปอดอักเสบชุมชนควรได้รับยาปฏิชีวนะไม่เกิน 10 วัน
    3. ในยากลุ่ม fluoroquinolones รุ่นใหม่ azithromycin เป็นยาที่มีฤทธิ์ดีสุดต่อ *S.pneumoniae*
    4. ยากลุ่ม macrolides มีฤทธิ์ดีต่อ atypical pathogens
    5. เด็กและสตรีมีครรภ์สามารถใช้ยากลุ่ม fluoroquinolones ได้อย่างปลอดภัย

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนกุมภาพันธ์ 2548 (หน้า 29-46)
บทความพื้นฐูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

การรักษาโรคอัลไซเมอร์

(Treatment of Alzheimer's disease)

ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0502-02
จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 2 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 2 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงสาเหตุและความสำคัญของโรคอัลไซเมอร์
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงสรรพคุณและกลไกการออกฤทธิ์ของยา วิตามิน และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์
3. เพื่อให้ผู้อ่านเห็นแนวทางในการนำสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติไปประยุกต์ใช้เป็นยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์

บทคัดย่อ

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) เป็นความผิดปกติของระบบประสาทอันเนื่องมาจากสมองถูกทำลายด้วยสาเหตุหลายประการ เช่น มีการสะสมของ β-amyloid มีการลดลงของ acetylcholine (ACh) และการเกิด lipid peroxidation ในสมอง เป็นต้น การรักษาสามารถทำได้โดยการชะลอความก้าวหน้าของโรคและการเสริมสร้างความจำด้วยการใช้ยา วิตามิน ฮอร์โมน และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไป เช่น เป็นสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase (AChE), β-secretase, butyrylcholinesterase (BChE) และ caspase-3 เป็นต้น ในที่นี้จะกล่าวถึงยา วิตามิน และฮอร์โมน ที่นำมาใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ และจะกล่าวเน้นที่การค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สามารถนำมารักษาโรคอัลไซเมอร์ เช่น huperzine A จากมอส (*Huperzia serrata*) EGb 761 จากใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba*) hydroxystilbene resveratrol จากเปลือกของผลองุ่นดำ *Dipsacus* saponin C จากรากพืช (*Dipsacus asper Wall*) และ (-)-galanthamine จากดอกของพืช (*Galanthus nivalis*) เป็นต้น

คำสำคัญ
โรคอัลไซเมอร์ สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ฮอร์โมน วิตามิน
Alzheimer's disease natural products hormone vitamin

บทนำ

ในปัจจุบันพบว่าผู้สูงอายุมักป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)[1-3] โดยเฉพาะประชากรเชื้อสายอเมริกัน-อัฟริกันจะมีอัตราเสี่ยงต่อโรคนี้สูงกว่าเชื้อชาติอื่น[4,5] โรคอัลไซเมอร์เป็นความผิดปกติของเซลล์ประสาทที่มีอายุมาก มีลักษณะเด่น คือ เซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลางถูกทำลาย จุดประสานประสาท (synapse) จะสูญหายไป และเกิดการสะสมของ β-amyloid ในสมอง[6] สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ (1) oxidative stress (2) ภาวะขาดวิตามินบี 12 และโฟเลต (folate) (3) การเกิด advanced glycation end-products ในสมอง (4) โคเลสเตอรอลในเลือดสูงทำให้มี β-amyloid สะสมในสมอง และ (5) การทำงานของเอนไซม์ butyrylcholinesterase ที่เพิ่มขึ้น[7] การวินิจฉัยโรคนอกจากจะสังเกตอาการภายนอกแล้วยังมีการตรวจวิเคราะห์หาสารต่าง ๆ ดังนี้คือ (1) การเพิ่มขึ้นของ isoprostanes จาก lipid peroxidation (2) การสะสมของ extracellular amyloid-β peptide ในเซลล์ประสาท (3) การสะสมของ hyperphosphorylated tau protein (microtubule assembly protein) (4) การลดลงของ acetylcholine (ACh) ในสมอง (5) การเพิ่มขึ้นของ nitric oxide synthase (iNOS) ใน microglia และ astrocytes ที่อยู่รอบ β-amyloid plaques (6) การเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของ peroxynitrite ในเซลล์ประสาท และ (7) การทำงานเพิ่มขึ้นของ catalase, superoxide dismutase และ glutathione reductase ใน hippocampus และ amygdala (บริเวณหนึ่งในสมองที่มักถูกทำลายในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์) สิ่งเหล่านี้จะช่วยบ่งบอกถึงพยาธิสภาพของสมองที่ถูกทำลายมากขึ้นในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์[8,9]

Lipid peroxidation เป็นกลไกที่ไขมันถูกดึงไฮโดรเจนออกจาก methylene carbon ที่อยู่บน side chain ของโมเลกุลแล้วเกิดเป็นพันธะคู่ จำนวนพันธะคู่ในโมเลกุลยิ่งมากขึ้นเท่าใดการดึงไฮโดรเจนออกจากโมเลกุลจะยิ่งง่ายมากขึ้นเท่านั้น ไขมันที่ไม่อิ่มตัวจะไวต่อการเกิด peroxidation ซึ่งการเกิด lipid และ phospholipid peroxidation จะมีความสัมพันธ์กับพยาธิสรีรวิทยา (patho-physiology) ของโรคอัลไซเมอร์ โรคมะเร็ง และโรคหลอดเลือดแดงแข็ง[10] isoprostane จัดเป็นสารกลุ่มใหม่จำพวกไขมันและมีไอโซเมอร์ที่เกิดจากขบวนการ free radical catalyzed peroxidation ของ polyunsaturated fatty acid[11] โดยที่ F_2-isoprostane เป็น ไอโซเมอร์ที่มาจากการเปลี่ยนแปลงของ prostaglandin $F_{2\alpha}$ ใน arachidonic acid pathway ของร่างกายมนุษย์ ซึ่งมีผลต่อการอักเสบ[12] และ oxidative stress ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการเพิ่มระดับของ F_2-isoprostane ในปัสสาวะและพลาสมา ได้แก่ เบาหวาน (diabetes mellitus) ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) การสูบบุหรี่เรื้อรัง รวมถึงเด็กและสตรีที่สูดดมควันบุหรี่[13-15] ระดับของ isoprostane ที่เพิ่มสูงขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับระดับของ homocysteine และ thromboxane[16] ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ และโรคหลอดเลือดและหัวใจ[17] อย่างไรก็ตามจากการทดลองพบว่าผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะมีระดับของ isoprostane เพิ่มขึ้นในน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง พลาสมา และปัสสาวะ[18] ซึ่งวิตามินอีสามารถลดระดับของ isoprostane ลงได้ ดังนั้น F_2-isoprostane จึงเป็นสารชีวภาพที่สามารถบอกถึงแนวโน้มในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ นอกจากผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะมี free radical oxidation ของ unsaturated phospholipid ในพลาสมาเพิ่มขึ้นแล้ว ยังพบว่ามีออกซิเดชันของ glutathione เพิ่มขึ้นด้วย แสดงว่ามีการเกิด oxidative stress ใน peripheral cell ซึ่งการเกิดออกซิเดชันของ glutathione จะมีความสัมพันธ์กับความจำของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์[19]

ผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะมีการสะสม β-amyloid peptides แล้วกลายเป็น β-amyloid plaque จึงทำให้สมองเสื่อมลง[20] การสะสมของ β-amyloid จะทำให้ความเข้มข้นของเหล็กและทองแดงในเนื้อเยื่อสมองลดลง นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มการเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียมจึงทำให้เกิด oxidative stress[21] และมีการทำลายเซลล์ประสาทโดย reactive oxygen species (เช่น superoxide, hydroxyl radicals, hydrogen peroxide และ nitric oxide) ดังนั้นจึงต้องรักษาด้วยสารต้านออกซิเดชัน (antioxidants) เช่น วิตามินอี (α-tocopherol) วิตามินซี (ascorbic acid) และแคโรทีน (carotenes) ที่พบได้ในอาหารทั่วไป[22-34] ได้มีการทดลองโดยใช้ fluorescence spectroscopy และ electron microscopy ตรวจวิเคราะห์ผลของวิตามินเอ วิตามินบี 2 วิตามินบี 6 วิตามินซี วิตามินอี และ β-carotene ในการทำลายหรือยับยั้งการสร้าง

β-amyloid fibril ในหลอดทดลอง[35-37] จากการทดลองสรุปได้ว่าวิตามินเอ และ β-carotene สามารถยับยั้งการสร้าง β-amyloid fibril ได้ นอกจากนี้วิตามินอียังช่วยลดการเกิด lipid peroxidation และ oxidative stress ที่เกิดจากการชักนำของ β-amyloid และช่วยระงับการส่งสัญญาณประสาทที่เกี่ยวข้องกับอาการอักเสบ (inflammation) โดยพบว่าการได้รับวิตามินอีวันละ 2,000 IU จะช่วยเพิ่มความจำให้แก่ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ได้[38,39] วิตามินซีจะขัดขวางการสร้าง nitrosamines โดยทำให้เกิดรีดักชัน (reduction) ที่ไนไตรท์ (nitrites) และอาจส่งผลต่อการสังเคราะห์ catecholamine ในขณะที่แคโรทีนมีผลต่อ lipid peroxidation[40,41] จากที่กล่าวมาจึงสรุปได้ว่าการรับประทานสารต้านออกซิเดชันจะช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคอัลไซเมอร์ นอกจากนี้ยังช่วยลดโอกาสแตกของเส้นเลือดในสมองรวมทั้งการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย[42,43] การรับประทานวิตามินซีและวิตามินอีติดต่อกันเป็นระยะเวลานานจะช่วยเพิ่มความจำ[44] และลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ในผู้สูงอายุ[45] การรับประทานเบต้าแคโรทีน (β-carotene) หรือฟลาโวนอยด์ (flavonoids) ซึ่งเป็นสารต้านออกซิเดชันที่พบในไวน์จะช่วยให้ผู้ที่สูบบุหรี่มีอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์ลดลง และการรับประทานวิตามินอีที่มีอยู่ในอาหารหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจะช่วยลดภาวะหลงลืมในผู้สูงอายุ[46-48]

จากการทดลองในหนูที่ขาดโฟเลต วิตามินอี หรือเหล็ก (จัดเป็นสารจำพวก pro-oxidant) เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่าหนูเกิดภาวะสมองเสื่อม[49] โดยทั่วไปการขาดโฟเลต วิตามินบี 12 และวิตามินบี 6 จะทำให้ homocysteine ที่เป็นพิษต่อสมองมีความเข้มข้นสูงขึ้น ซึ่งโฟเลตและวิตามินเหล่านี้จำเป็นต่อการเปลี่ยน homocysteine ไปเป็น methionine และ cysteine[50] ดังนั้นการรับประทานโฟเลตและวิตามินเหล่านี้ในปริมาณสูงจึงช่วยชะลอความเสื่อมของสมอง การเลือกรับประทาน non-hydrogenated unsaturated fat และ n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) จากปลา และการรับประทาน hydrogenated และ saturated fat ในปริมาณต่ำ จะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้นการบริโภคอาหารในชีวิตประจำวันจึงมีอิทธิพลต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์[51] การรับประทาน hydrogenated และ saturated fat มีความสัมพันธ์กับการใช้อินซูลินในการลดน้ำตาลในเลือดไม่ได้ผล[52] ซึ่งการมีระดับอินซูลินในเลือดสูงจะชักนำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ได้[53] ดังนั้นจึงแนะนำให้รับประทาน saturated และ trans fatty acid ในปริมาณต่ำ และรับประทาน monounsaturated, polyunsaturated และไขมันจากปลาในปริมาณสูงเพื่อลดอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์

แอลกอฮอล์จะทำลายสมองของหนูทดลองเพราะทำให้เกิด oxidative stress[54] และการทำงานของไมโตคอนเดรีย (mitochondria) ผิดปกติไป[55] แต่อย่างไรก็ตามการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่เหมาะสมจะช่วยลดการเสื่อมของสมองและลดโอกาสแตกของเส้นเลือดในสมอง[56] โดยแอลกอฮอล์มีผลเพิ่มความเข้มข้นของ high-density lipoprotein (HDL) ลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และเพิ่มการทำงานของ endothelial cell จึงช่วยลดโอกาสของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งโรคอัลไซเมอร์ จากการทดลองเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ดื่มแอลกอฮอล์ วันละ 3 ครั้ง ครั้งละ 1 แก้ว เป็นประจำทุกวัน กับกลุ่มที่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ พบว่ากลุ่มที่ดื่มแอลกอฮอล์มีอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์และโรคสมองเสื่อมลดลง[57] นอกจากนี้ยังพบว่าไวน์ซึ่งประกอบด้วยสารต้านออกซิเดชันจำพวกฟลาโวนอยด์ (ไม่พบในเบียร์และสุรา) สามารถลดอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้ จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าสารอาหารหลายชนิดมีประโยชน์ในการป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ อย่างไรก็ตามหากอาการของโรครุนแรงมากควรต้องรักษาด้วยวิธีการอื่น

การรักษาโรคอัลไซเมอร์มีหลายวิธี ดังนี้ (1) การให้วัคซีนเสริมสร้างภูมิต้านทานของร่างกาย เพื่อป้องกันการสะสมของ β-amyloid ในสมอง[58-61] (2) การใช้ secretase inhibitors เพื่อกระตุ้นการสร้าง β-amyloid-cleaving-enzyme ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สามารถทำลาย β-amyloid ได้[62] และ (3) การใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เช่น aspirin, ibuprofen และ naproxen เพื่อรักษาอาการอักเสบของสมอง[63] นอกจากนี้ยังมีการใช้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและฮอร์โมนเพื่อรักษาและป้องกันโรคอัลไซเมอร์[64-73]

สารต้านออกซิเดชันที่นำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์สามารถแบ่งออกได้ตามกลไกการออกฤทธิ์[58] ดังนี้ (1) ยับยั้งการเกิด free radical (2) กำจัด free radical ด้วยกลไกทางเคมี (3) ทำลายพิษที่เกิดจาก reactive oxygen species ด้วยเอนไซม์ และ (4) ชักนำให้เซลล์เกิดกลไกป้องกันตนเองโดยกระตุ้นให้เกิด gene transcription นอกจากนี้ยังสามารถ

แบ่งสารต้านออกซิเดชันตามโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ได้ดังนี้ (1) direct antioxidant เป็นสารประกอบที่รบกวนการเกิด free radical โดยเข้าทำปฏิกิริยากับ reactive oxygen species สารในกลุ่มนี้ ได้แก่ aryl amine และ indole, carotene, lycopene, retinol และ polyene, tocopherol, flavonoid และ polyphenol เป็นต้น (2) indirect antioxidant เป็นสารประกอบที่ป้องกันการเกิด free radical สารในกลุ่มนี้ ได้แก่ aminooxidase inhibitor, calcium antagonist, dopamine receptor agonist, glutamate receptor antagonist, ion chelator และ nitric oxide synthase inhibitor (3) metabolic antioxidant สารในกลุ่มนี้จะช่วยลดการทำลายเซลล์ และ (4) สารที่ช่วยปรับระดับของ free radical สารในกลุ่มนี้ ได้แก่ ubiquinone และ idebenone, N-acetyl-cysteine, glutathione, 2-oxo-thiazolidine-4-carboxylate, N-butyl-α-phenylnitrone, carnitine, creatine และ lipoic acid (thioctic acid) จากที่กล่าวมาพบว่าวิตามินอีถูกจัดอยู่ในกลุ่ม direct antioxidant ที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็นสารประกอบที่ชอบไขมันและมีหมู่ฟีนอลอยู่ในโครงสร้าง มีกลไกการออกฤทธิ์โดยหมู่ไฮดรอกซิลของวิตามินอีจะให้โปรตอนแก่ reactive hydroxyl radical เพื่อทำให้ free radical ชนิดนี้อิ่มตัวและทำให้อิเล็กตรอนขาดคู่ (unpaired electron) ไม่มีพิษต่อเซลล์ ดังนั้นวิตามินอีจึงป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันบน side chain ที่เป็นคาร์โบไฮเดรตไม่อิ่มตัวซึ่งอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ และขัดขวางการเกิด chain reaction ของ lipid oxidation[58]

ในปัจจุบันยังได้มีการรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยเอสโตรเจน (estrogen หรือ estradiol) ซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศหญิงที่จัดเป็นสเตียรอยด์ชนิดหนึ่งที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับวิตามินอี โดยที่โมเลกุลของสารทั้งสองจะมี phenolic radical scavenging moiety และ lipophilic chalesteral moiety ที่เหมือนกัน ดังนั้นเอสโตรเจนจึงมีฤทธิ์เป็นสารต้านออกซิเดชันเช่นเดียวกับวิตามินอี โดยเอสโตรเจนจะใช้ phenolic A ring ไปยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ในเซลล์ประสาท[64-66] จากการทดลองใช้เอสโตรเจนในสตรีวัยหมดระดูที่ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์พบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น[67,68] มีการเตรียมเอสโตรเจนในหลายรูปแบบเพื่อนำมาใช้เป็นยา ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมีเอสโตรเจนในรูปแบบต่าง ๆ จำหน่ายอยู่ในท้องตลาดเป็นจำนวนมากก็ตาม แต่ชนิดที่นิยมใช้มากที่สุดจะเป็นเอสโตรเจนที่ได้จากธรรมชาติโดยพบว่า conjugated equine estrogens ซึ่งมีชื่อการค้าว่า Premarin® เป็นสารประกอบเชิงซ้อนจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านการเสื่อมของสมองซึ่งเป็นสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์และโรคพาร์คินสัน (Parkinson disease) ยาชนิดนี้ประกอบด้วยเอสโตรเจนอย่างต่ำ 10 ชนิด ที่อยู่ในรูปของ sulfate ester ซึ่งมี ring B ที่อิ่มตัวและไม่อิ่มตัว equine estrogen สามารถยับยั้งการเสื่อมของสมองได้เพราะมีฤทธิ์ต้าน ออกซิเดชันที่ดีมาก[69] นอกจากนี้ยังช่วยป้องกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้โดยมีฤทธิ์ต้าน กลูตาเมต (glutamate) ซึ่งจัดเป็นสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ในสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม[70] กรดอะมิโนกลูตาเมตที่ความเข้มข้นสูงจะมีผลต่อความผิดปกติของระบบประสาทในมนุษย์ เช่น หลอดเลือดสมองแตก (stroke) ภาวะเลือดมีน้ำตาลมาก (hyperglycemia) การบาดเจ็บ (trauma) โรคลมชัก (epilepsy) และภาวะสมองเสื่อมเรื้อรัง (chronic neurodegenerative state) โดยกลูตาเมตจะชักนำให้เซลล์ตายโดยการทำให้สายของ DNA แตกออก และจากการทดลองพบว่า Δ^8-estrogens มีฤทธิ์ยับยั้งการแตกออกของ DNA ได้ดีที่สุด[71]

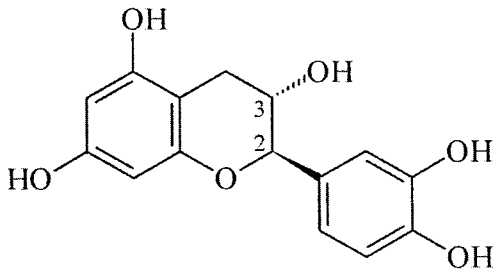
จวบจนปัจจุบันก็ยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของโรคอัลไซเมอร์ แต่พอสรุปได้ว่ามีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เกิดโรค เช่น พันธุกรรม การสะสมของ β-amyloid การอักเสบของสมอง การเกิด oxidative stress และภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน เป็นต้น จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่าการรักษาโรคอัลไซเมอร์จะประกอบด้วย 2 วิธี คือ (1) การเพิ่มความจำและรื้อฟื้นความจำ และ (2) การชะลอการดำเนินไปของโรคด้วยยาและสารต่าง ๆ องค์การอาหารและยายอมรับให้ใช้ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitors สำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์ ในอนาคตคาดว่าจะนำกรดโฟลิก (folic acid) ยาต้าน

อักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติอีกหลายชนิดมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ ได้มีการทดลองนำวิตามินอี วิตามินซี วิตามินบี 12 โฟเลต สังกะสี ทองแดง แมงกานีส กรดอะมิโนอาจินีน (arginine) และโปรตีนในนม (whey protein ที่ประกอบด้วย cysteine เป็นส่วนใหญ่) มาใช้รักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เพื่อป้องกันน้ำหนักตัวลดและชะลอการสูญเสียความจำ จากการทดลองพบว่าสารเหล่านี้ช่วยลดโคเลสเตอรอลในเลือดได้ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความก้าวหน้าของโรคอัลไซเมอร์[72] นอกจากนี้ยังได้มีการนำสารสกัดจากใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba*)[73] และ idebenone (coenzyme Q10 analogue)[74] มาใช้รักษาอีกด้วย

จากการทดลองรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยยาและสารต่าง ๆ เพื่อเพิ่มความจำให้แก่ผู้ป่วย โดยการนำ phosphatidylserine (PS), phosphatidylcholine (PC), citicoline, piracetam, vinpocetine, acetyl-L-carnitine (ALC) และสารต้านออกซิเดชัน (เช่น วิตามินอี) มาใช้รักษาผู้ป่วยเพื่อช่วยเพิ่มความจำ[75] พบว่า PS จะมีผลต่อความแก่ของเซลล์ประสาทและความจำในสัตว์ โดยจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการส่งกระแสประสาทในสมอง PC และ citicoline จะช่วยเพิ่มการสังเคราะห์และการส่งผ่านของกระแสประสาทที่มีความสำคัญต่อความจำ อย่างไรก็ตาม PC ไม่ได้รับการยืนยันว่าสามารถฟื้นฟูความจำในผู้ป่วยได้ แต่สามารถเพิ่มความจำในผู้สูงอายุปกติได้ สำหรับ citicoline ซึ่งเป็นสารที่มีความสำคัญต่อการป้องกันเซลล์ประสาทจากสารพิษที่ทำให้เกิดออกซิเดชันในเซลล์ประสาทและมีโครงสร้างทางเคมีคล้าย choline ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ ACh จะช่วยเพิ่ม ACh ในสมองได้นั้นไม่สามารถเพิ่มความจำในผู้สูงอายุปกติได้ piracetam จัดเป็น nootropic drug ที่นิยมใช้เพิ่มความจำ มีจำหน่ายทั่วไปในชื่อการค้า Nootropil® และ Pirroxil® สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์ประสาทในสัตว์ทดลองได้บ้าง โดยกระตุ้นการสร้างหรือการหลั่ง ACh แต่ยังไม่มีผลยืนยันที่ชัดเจน vinpocetine สามารถเพิ่มการไหลเวียนของโลหิตและเมแทบอลิซึมในสมอง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า vinpocetine จัดเป็นอัลคาลอยด์จำพวก vinca alkaloid ที่ได้มาจาก vincamine (สารสกัดจาก periwinkle plant) เคยถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่สูญเสียการไหลเวียนโลหิตในสมองที่เกิดจากสมองขาดออกซิเจน ในปัจจุบันนำมาใช้ในรูปของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อเพิ่มความจำ สามารถลดการสูญเสียเซลล์ประสาทที่เกิดจากการไหลเวียนโลหิตในสมองลดลง จากการศึกษาในผู้สูงอายุที่มีปัญหาเรื่องความจำที่เกิดจากการไหลเวียนโลหิตในสมองลดลงหรือโรคสมองเสื่อม พบว่า vinpocetine สามารถเพิ่มความจำได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก (placebo) สำหรับ ALC จัดเป็นกรดอะมิโนที่นำมาใช้ในรูปของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อบำรุงสมอง สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ ช่วยเพิ่มการสังเคราะห์และการหลั่ง ACh มีความเกี่ยวข้องกับการสร้างพลังงานของเซลล์โดยเฉพาะเซลล์ประสาท และช่วยกำจัดกรดไขมันที่เป็นพิษออกจากเซลล์ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ALC สามารถเพิ่มจำนวนรีเซปเตอร์บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาท จากการทดลองในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ยังไม่พบรายงานที่ ALC สามารถเพิ่มความจำในผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก วิตามินอีเป็นสารต้านออกซิเดชันที่สามารถชะลอความจำเสื่อมในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ได้ แต่ยังไม่พบรายงานที่แสดงให้เห็นว่าความจำดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามมักมีการนำวิตามินอีมาใช้ร่วมกับยาหรือสารอื่นเพื่อเพิ่มความจำ

จากที่กล่าวมาข้างต้นว่าผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จะมีการสะสม β-amyloid ใน amygdala, hippocampus และ neocortex ของสมอง ซึ่ง β-amyloid เป็นเปปไทด์ที่ถูกสังเคราะห์โดยเอนไซม์ β-secretase ต่อมาได้ค้นพบว่า catechins ที่มีอยู่ในชาเขียว (green tea) มีฤทธิ์ยับยั้ง β-secretase ได้ดีมาก[76] จากความรู้ดังกล่าวจึงได้มีการค้นหาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์เป็น β-secretase inhibitor ในพืชสมุนไพร 260 สายพันธุ์ จากการแยกสกัดสารให้บริสุทธิ์

ควบคู่ไปกับการทดสอบฤทธิ์ต้าน β-secretase ทำให้ค้นพบสารประกอบหลายชนิดที่มีฤทธิ์เป็น β-secretase inhibitor เช่น (-)-epigallocatechin gallate, (-)-epicatechin gallate และ (-)-gallocatechin gallate มีฤทธิ์ยับยั้ง β-secretase ที่ IC_{50} เท่ากับ $1.6x10^{-6}$, $4.5x10^{-6}$ และ $1.8x10^{-6}$ โมลาร์ ตามลำดับ ความรู้เหล่านี้ได้นำไปสู่การสังเคราะห์ catechin อีกหลายชนิด เช่น (-)-catechin gallate, (-)-gallocatechin และ (-)-epigallocatechin ซึ่งแสดงฤทธิ์ยับยั้ง β-secretase ที่ IC_{50} เท่ากับ $6.0x10^{-6}$, $2.5x10^{-6}$ และ $2.4x10^{-6}$ โมลาร์ ตามลำดับ[76] อย่างไรก็ตาม (+)-catechin, (-)-catechin, (+)-epicatechin และ (-)-epicatechin ต่างแสดงฤทธิ์ยับยั้ง β-secretase ได้ต่ำมาก จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์พบว่า pyrogallol moiety บน C-2 และ/หรือ C-3 ของ catechin skeleton มีความสำคัญมากในการออกฤทธิ์ยับยั้ง β-secretase ในขณะที่ stereochemistry ของ C-2 และ C-3 ไม่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์[76] จากการทดลองพบว่า catechin ออกฤทธิ์เป็น non-competitive β-secretase inhibitor แนวทางในการพัฒนา β-secretase inhibitor คือ โมเลกุลของสารยับยั้ง (inhibitor) จะต้องผ่าน blood-brain barrier และเยื่อหุ้มเซลล์ในสมองได้ดี มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ และมีความชอบไขมันค่อนข้างมาก ดังนั้นจึงต้องมีการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้งเหล่านี้ต่อไปเพื่อใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์

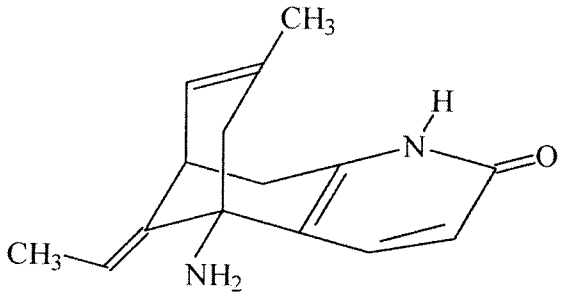


รูปที่ 1 : โครงสร้างทางเคมีของ (+)-catechin[76]

จากการศึกษาทางด้านประสาทวิทยาและชีวโมเลกุลพบว่าการทำงานที่เพิ่มขึ้นของเอนไซม์ butyrylcholinesterase (BChE) จะมีผลเพิ่มความเสี่ยงและ/หรืออาการของโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้นจึงได้สังเคราะห์ N^1,N^8-bisnorcymserine จากสารตั้งต้น physostigmine ให้มีฤทธิ์เป็น BChE inhibitor ที่แรงและมีความจำเพาะเจาะจงในการยับยั้งเอนไซม์ BChE อย่างผันกลับได้[77] แต่อย่างไรก็ตามขั้นตอนในการสังเคราะห์ค่อนข้างยุ่งยาก เนื่องจากมี enantiomer เกิดขึ้นหลายชนิดในระหว่างกระบวนการสังเคราะห์ ดังนั้นจึงต้องเลือก enantiomer ที่มีฤทธิ์มาใช้เป็นยาเท่านั้น นอกจากการรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยวิตามินและยาที่ได้จากการสังเคราะห์แล้วยังมีการนำสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากพืชและสิ่งมีชีวิตในทะเลมาทดลองใช้อีกด้วย โดยอาจใช้ในรูปแบบของยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารดังจะกล่าวต่อไป

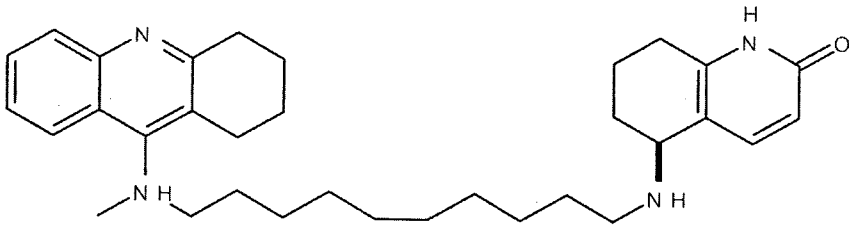
Huperzine A เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็นอัลคาลอยด์จำพวก unsaturated sesquiterpene alkaloid[78] ที่แยกได้จากมอส *Huperzia serrata* มีชื่อเรียกในภาษาจีนว่า Qian Ceng Ta หรือ Jin Bu Huan (แปลว่ามีค่ามากกว่าทอง) ในยาจีนแผนโบราณจะใช้มอสชนิดนี้รักษาอาการไข้ อาการอักเสบ การไหลเวียนโลหิตที่ผิดปกติ และโรคจิตเภท (schizophrenia)[79,80] อัลคาลอยด์ชนิดนี้มีฤทธิ์ยับยั้ง acetylcholinesterase (AChE) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ทำลาย ACh ในสมองด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิส จึงทำให้ปริมาณ ACh ใน neuronal synaptic cleft ของสมองเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การส่งกระแสประสาทในสมองดีขึ้น[81,82] โดย huperzine A จะจับกับ tyr 337 ใน choline site ของ AChE ด้วยพันธะไฮโดรเจน ซึ่งการจับที่จำเพาะเจาะจงเช่นนี้จะพบได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเท่านั้น[83] นอกจากนี้ huperzine A ยังสามารถผ่าน blood-brain barrier ของสมองได้ดีกว่า physostigmine, galanthamine, donepezil และ tacrine[84] ซึ่งจัดเป็น AChE inhibitors จำพวกหนึ่ง huperzine ประกอบด้วย enantiomer 2 ชนิด คือ (-)-huperzine A

และ (+)-huperzine A สามารถพบ (-)-huperzine A ได้ในธรรมชาติและมีฤทธิ์ดีกว่า (+)-huperzine A[85] จากการทดลองพบว่า huperzine A ช่วยเพิ่มความจำให้แก่สัตว์ทดลองหลายชนิดและสามารถชะลออาการความจำเสื่อมในลิงสูงอายุได้[86,87] ต่อมาได้มีการนำ huperzine A มาทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 4 กับผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์พบว่าสามารถเพิ่มความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก อาการข้างเคียงจาก peripheral cholinergic effect ของ huperzine A มีน้อยมาก เช่น เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาการไม่สบายที่กระเพาะและลำไส้ ปวดศีรษะ และหัวใจเต้นช้าลง[88-90] แต่อย่างไรก็ตาม huperzine A ก็มีพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ในประเทศสหรัฐอเมริกาและบางประเทศในยุโรปยังไม่รับรองให้ใช้ huperzine A เป็นยารักษาโรคอัลไซเมอร์ แต่อนุญาตให้ใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับผู้ป่วยที่สูญเสียความจำและสมองเสื่อมเท่านั้น[91] จากผลการทดลองดังกล่าวจึงทำให้ชาวตะวันตกหันมาสนใจ huperzine A และอนุพันธ์ของ huperzine A ในการนำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์



รูปที่ 2 : โครงสร้างทางเคมีของ huperzine A[78]

ในปัจจุบันได้มีการสังเคราะห์ยาใหม่ให้มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับ huperzine A มากขึ้น และพบว่า tacrine-huperzine A hybrid ที่เกิดจากการรวมกัน (fusion) ระหว่าง (-)-huperzine A กับ tacrine นั้นสามารถจับกับ AChE ได้ดีกว่า tacrine[92] ในบรรดา hybrid ทั้งหลายที่สังเคราะห์ขึ้นมา พบว่า huperzine X ซึ่งเป็นการรวมกันระหว่าง carbobicyclic substructure ของ huperzine A กับ 4-amino-quinoline substructure ของ tacrine สามารถจับกับ AChE ได้ดีที่สุด โดยจับกับเอนไซม์ AChE ได้ดีกว่า huperzine A ถึง 180 เท่า และดีกว่า tacrine ถึง 1,200 เท่า นอกจากนี้ยังได้เตรียม huperzine A ในรูปของ prodrug ที่เรียกว่า ZT-1 ซึ่งจะถูกไฮโดรไลซ์ในร่างกายได้เป็นสารออกฤทธิ์ huperzine A[93]



รูปที่ 3 : โครงสร้างทางเคมีของ tacrine-huperzine A hybrid[92]

นอกจาก huperizine A จะยับยั้ง AChE ได้แล้ว ยังมีฤทธิ์อย่างอื่นอีก เช่น (1) ลดความเป็นพิษของแก๊สพิษและสารฆ่าแมลงจำพวก organophosphate ที่มีพิษต่อระบบประสาท (2) ป้องกันพิษของกลูตาเมตที่มีผลทำลายเซลล์ประสาท เนื่องจากกลูตาเมตจะกระตุ้น *N*-methyl-D-aspartate receptor และเพิ่มการเข้าสู่เซลล์ประสาทของ

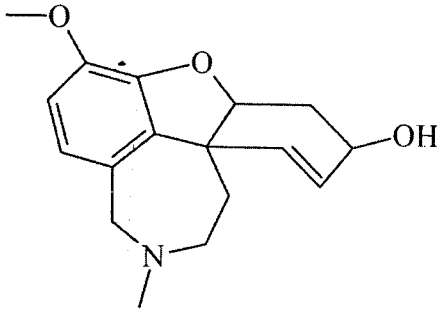
แคลเซียมไอออน ซึ่งระดับแคลเซียมที่สูงมากนี้จะทำให้เซลล์ประสาทตายได้[94,95] (3) ป้องกัน oxidative stress ซึ่งเกิดจาก free radical ทำลายการทำงานของเซลล์ และ (4) ป้องกันการทำลายสมองอันเนื่องมาจาก hypoxic-ischemic injury

EGb 761 เป็นสารสกัดจากใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba*) มีฤทธิ์ยับยั้งการทำลายเซลล์ประสาทที่เกิดจาก hydroxyl radical, staurosporine และ β-myloid peptide ได้มีการศึกษาผลของ EGb 761 ที่มีต่ออัตราการรอดชีวิตของเซลล์ประสาทหลังจากที่ได้รับ staurosporine (มีฤทธิ์ยับยั้ง protein kinase จึงทำให้เซลล์ประสาทตาย) โดยพบว่า EGb 761 ที่ความเข้มข้น 200 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและลดการรวมกันของนิวเคลียสของเซลล์ประสาทหลังจากได้รับ staurosporine ที่ความเข้มข้น 200 นาโนโมลาร์[96] กลไกการออกฤทธิ์ของ EGb 761 ได้แก่ (1) เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของเซลล์ประสาทโดยการยับยั้ง caspase-3 (2) ยับยั้งการสร้าง superoxide และ (3) ป้องกันการสร้าง β-amyloid fibril ในเซลล์ประสาท[97] โดยการยับยั้ง hydroxyl radical ที่เป็นต้นเหตุทำให้เซลล์ตาย

ในปัจจุบันได้มีการนำสารต้านออกซิเดชัน hydroxystilbene resveratrol ซึ่งเป็นสารจำพวก phytoalexin ที่สกัดได้จากเปลือกของผลองุ่นดำเติมลงในผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพ[98] โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์ สารชนิดนี้สามารถลดการเกิด reactive oxygen species ได้ จึงช่วยป้องกันเยื่อหุ้มเซลล์จากการถูกทำลายโดยกระบวนการออกซิเดชัน และป้องกันการแตกของ DNA ต่อมาได้มีการนำมารักษาโรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์คินสัน ภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด ภาวะหลอดเลือดแข็งตัว และยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอก การรับประทานไวน์แดงที่มี resveratrol จะมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ที่ลดลงของโรคหลอดเลือดแข็งตัว[99] และโรคอัลไซเมอร์[100,101] จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่า resveratrol เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สามารถป้องกันการทำลายของเซลล์ประสาทได้

จากการศึกษาทางด้านระบาดวิทยาพบว่าการได้รับอะลูมิเนียม (Al) เป็นระยะเวลานานจะทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ เนื่องจากเอนไซม์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการส่งกระแสประสาทในสมอง เช่น choline acetyl transferase (ChAT), AChE, monoamine oxidase (MAO) และ glutamate α-decarboxylase (GAD) ทำงานผิดปกติไป จึงทำให้เกิดอาการอักเสบที่เซลล์สมอง มีการสะสมของ β-amyloid ในสมอง และลดกระบวนการชีวสังเคราะห์ของสารสื่อประสาท จากการทดลองโดยใช้สารสกัดจากรากพืชสมุนไพร *Dipsacus asper Wall* เป็นเวลาติดต่อกันนานกว่า 5 เดือน พบว่าสามารถเพิ่มความจำของหนูทดลองที่ได้รับอะลูมิเนียมเป็นระยะเวลานานได้ โดยออกฤทธิ์ต้านการสะสม β-amyloid ในบริเวณ hippocampus ของสมอง[102] ในอดีตชาวจีนใช้พืชสมุนไพรชนิดนี้รักษาอาการอักเสบ ปวดหลัง ปวดเข่า ข้ออักเสบรูมาตอยด์ แท้งคุกคาม และกระดูกแตก สารสำคัญในพืชชนิดนี้ คือ *Dipsacus* saponin C มีฤทธิ์แก้ปวดต้านอักเสบ และเพิ่มกระบวนการชีวสังเคราะห์ของสารสื่อประสาทให้กลับคืนสู่สภาพปกติ

นอกจาก huperzine A และ physostigmine (เป็นอัลคาลอยด์จากธรรมชาติที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง AChE) แล้วยังพบ (-)-galanthamine ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ในดอกของพืช *Galanthus nivalis* และยังพบได้ในพืชตระกูล *Amaryllidaceae* มีฤทธิ์เป็น competitive AChE inhibitor[103] ในอดีตใช้สารสกัดหยาบจากพืชชนิดนี้รักษาอาการปวดประสาทที่ใบหน้าและอาการอัมพาตที่หลงเหลืออยู่ในผู้ป่วยโรคโปลิโอ[104] ต่อมาได้นำ (-)-galanthamine มาใช้รักษาโรคจิตเภท โรคสมองเสื่อม และโรคอัลไซเมอร์ โดยเตรียมให้อยู่ในรูปของ hydrobromide salt ที่มีชื่อการค้าว่า Reminy® หรือ Nivalin® อย่างไรก็ตามเนื่องจาก (-)-galanthamine ที่แยกได้จากพืชนั้นจะประกอบด้วย (±)-galanthamine จึงต้องทำการแยกเฉพาะ (-)-galanthamine ที่มีฤทธิ์ดีกว่าออกมา[105,106] เทคนิคที่ใช้แยก enantiomer ให้บริสุทธิ์ในที่นี้ คือ capillary electrophoresis[104] นอกจากนี้ยังพบว่าสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จากขมิ้น (*Curcuma longa*) มีฤทธิ์ลดการสะสมของ β-amyloid ในสมอง[107] จึงสามารถนำมาพัฒนาเพื่อใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ได้



รูปที่ 4 : โครงสร้างทางเคมีของ (-)-galanthamine (GAL)[103]

จากที่กล่าวมาพบว่าวิตามินและสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดมีสรรพคุณป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ได้ อย่างไรก็ตามเพื่อให้ผลในการรักษาดีที่สุดจึงได้พัฒนาโดยการนำวิตามินอี วิตามินซี และสารสกัดจากใบแปะก๊วย ที่จัดเป็นสารต้านออกซิเดชัน มาใช้ร่วมกันเพื่อเสริมสร้างความจำ โดยพบว่าการใช้สารต้านออกซิเดชันร่วมกันหลายชนิด จะสามารถลดการทำลาย DNA และลดการตายของเซลล์ประสาทได้ดี ซึ่งการใช้สารต้านออกซิเดชันร่วมกันระหว่างกลุ่มที่ละลายได้ดีในน้ำ (เช่น วิตามินซี) และกลุ่มที่ละลายได้ดีไขมัน (เช่น วิตามินอี) จะมีฤทธิ์เสริมกันในการป้องกันการเกิดออกซิเดชันในสมอง และป้องกัน DNA ถูกทำลาย จึงทำให้สัตว์ทดลองมีอายุยืนยาวขึ้น[108] นอกจากนี้ยังมีการใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับสารสกัดจากรากโสม (ginseng) หรือการใช้เอสโตรเจนร่วมกับฮอร์โมนชนิดอื่น เพื่อรักษาสตรีวัยหมดระดูที่ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์

นอกจากพืชจะเป็นแหล่งของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์รักษาโรคอัลไซเมอร์แล้ว ยังพบว่ามีสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลที่มีฤทธิ์เช่นเดียวกันนี้ด้วย โดยทั่วไปเอนไซม์ protein kinase ซึ่งมีอยู่มากกว่า 2,000 ชนิด จะทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ ซึ่งจากการศึกษาในเบื้องต้นพบว่าสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ protein kinase บางชนิดสามารถนำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ได้ hymenialdisine จัดเป็น kinase inhibitor ชนิดใหม่ที่แยกได้จากฟองน้ำในทะเลชนิดหนึ่ง[109] มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclin-dependent kinase, glycogen synthase kinase-3β และ casein kinase 1 โดยใช้พันธะไฮโดรเจนจับกับเอนไซม์ที่บริเวณ Glu81 และ Leu83 กลไกการออกฤทธิ์ของ hymenialdisine เกิดจากการยับยั้ง cyclin-dependent kinase 5/p35 และ glycogen synthase kinase-3β โดยขัดขวางขบวนการเติมหมู่ฟอสเฟต นอกจากนี้ยังทำให้เกิด down-regulation ของ Pak1 kinase ในเซลล์ประสาท และขัดขวางการเติมหมู่ฟอสเฟตของ microtubule-binding protein tau ในปัจจุบันกำลังพยายามพัฒนา hymenialdisine ให้เป็นยารักษาโรคอัลไซเมอร์

บทสรุป

วัตถุประสงค์ของการรักษาโรคอัลไซเมอร์ คือ การชะลอความก้าวหน้าของโรคและการรักษาโรคด้วยยา วิตามินและสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ เพื่อฟื้นฟูความจำ สำหรับสตรีวัยหมดระดูที่ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ควรทำการรักษาด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจน เพราะนอกจากจะชะลอความก้าวหน้าของโรคได้แล้วยังช่วยป้องกันอาการที่เกิดจากการขาดเอสโตรเจนได้ด้วยโดยเฉพาะภาวะกระดูกพรุน สารต้านออกซิเดชันที่นิยมใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ วิตามินอี และวิตามินซี นอกจากนี้ในปัจจุบันยังพบว่าการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่เหมาะสมจะช่วยลดอัตราความเสี่ยงต่อโรคอัลไซเมอร์ได้ อย่างไรก็ตามหากการใช้วิตามิน สารอาหาร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ไม่สามารถชะลอการดำเนินไปของโรคได้ จำเป็นต้องใช้ยารักษาโรคอัลไซเมอร์ซึ่งมีจำหน่ายอยู่หลายชนิด เช่น tacrine (Cognex®), SDZ ENA-713 (Exelon®), metrifonate และ E2020 (Aricept®) เป็นต้น จากที่กล่าวมาพอสรุปได้ว่าการป้องกันโรคอัลไซเมอร์

สามารถทำได้ไม่ยากด้วยการปรับเปลี่ยนนิสัยการบริโภคอาหารในชีวิตประจำวัน โดยเลือกรับประทานอาหารที่มีสารต้านออกซิเดชัน อย่างไรก็ตามหากการได้รับสารต้านออกซิเดชันจากอาหารไม่เพียงพอก็สามารถรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในปริมาณที่เหมาะสมทดแทนได้ แต่ถ้าอาการของโรครุนแรงมากขึ้นจึงจำเป็นต้องใช้ยาซึ่งมีอยู่หลายชนิดและมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไป ในปัจจุบันได้มีการนำสารต้านออกซิเดชันหลายชนิดมาใช้ร่วมกันเพื่อเสริมฤทธิ์ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ เช่น การใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับสารสกัดจากรากโสม เป็นต้น การพัฒนายาและสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์จะต้องคำนึงถึงความสามารถในการซึมผ่านของสารเข้าสู่สมอง โดยที่สารนั้นควรมีขนาดโมเลกุลเล็กและละลายได้ในไขมัน เป็นต้น ซึ่งยังคงต้องมีการค้นคว้าและพัฒนาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. JAMA, 1989; 262: 2551-6.
2. Helbert LE, Beckett LA, Scherr PA, et al. Annual projected to the years 2000 through 2050. Alzheimer Dis Assoc Discord, 2001; 15: 169-73.
3. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, et al. Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease: the impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. Neurology, 1997; 49: 1498-504.
4. Gasparini L, Netzer WJ, Greengard P, et al. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease?. Trends Pharmacol Sci, 2002; 23: 288-93.
5. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. Am J Epidemiol, 2001; 154: 635-41.
6. Khachaturian ZS, Diagnosis of Alzheimer's disease. Arch of Neurol, 1985; 42: 1097-105.
7. Ayasolla K, Khan M, Singh AK, et al. Inflammatory mediator and β-amyloid (25-35)-induced ceramide generation and iNOS expression are inhibited by vitamin E. Free Radical Biol Med, 2004; 37: 325-38.
8. Whalley LJ, Staff RT, Murray AD, et al. Plasma vitamin C, cholesterol and homocysteine are associated with grey matter volume determined by MRI in non-demented old people. Neurosci Lett, 2003; 341: 173-6.
9. Halliwell B, Chirico S, Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. Am J Clin Nutr, 1993; 57: 715S-25S.
10. Pratico D, Rokach J, Lawson J, et al. F_2-isoprostanes as indices of lipid peroxidation in inflammatory diseases. Chem and Phys of Lipids, 2004; 128: 165-71.
11. Tselepis AD, and Chapman MJ, Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein associated phospholipase A_2 platelet activating factor acetylhydrolase. Atherosclerosis, 2002; 3: S57-S68.
12. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F_2-isoprostanes) in smokers. N Engl J Med, 1995; 332: 1198-203.
13. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, et al. Modulation of oxidant stress *in vivo* in chronic cigarette smokers. Circulation, 1996; 94: 19-25.
14. Chene F, Oguogho A, Luoatelli G, et al. Increase of isoprostane, 8-epi-PGF (2 alpha) after restarting smoking. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2001; 64: 307-10.

15. Davi G, Di Minno G, Coppola A, Oxidative stress and platelet activation in homozygous homocystinuria. Circulation, 2001; 104: 1124-8.
16. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, et al. Whitehead, genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. Blood, 2003; 101: 2483-8.
17. Pratico D, Uryu K, Leight S, et al. Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis. J Neurosci, 2001; 21: 4183-7.
18. Vina J, Lloret A, Orti R, et al. Molecular bases of the treatment of Alzheimer's disease with antioxidants: prevention of oxidative stress. Mol Asp of Med, 2004; 25: 117-23.
19. Selkoe DJ, Alzheimer's disease: genes, protein, and therapy. Physiol Rev, 2001; 81: 741-76.
20. Bourdel-Marchasson I, Delmas-Beauvieux MC, Peuchant E, et al. Antioxidant defence and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. Age Ageing, 2001; 30: 235-41.
21. Ho R, Ortiz D, Shea T, Amyloid-beta promotes calcium influx and neurodegeneration via stimulation of voltage-sensitive calcium channels rather than NMDA channels in cultured neurons. J Alz Dis, 2001; 3: 479-83.
22. Foy CJ, Passmore AP, Vahidassr MD, et al. Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. QJM, 1999; 92: 39-45.
23. Jeandel C, Nicolas MB, Dobois F, et al. Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. Gerontology, 1989; 35: 275-82.
24. Jimenez-Jimenez FJ, de Bustos F, Molina JA, et al. Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol (vitanmin E) in Alzheimer's disease. J Neural Transm, 1997; 104: 703-10.
25. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, de Bustos F, et al. Serum levels of beta-carotene, alpha-carotene and vitamin A in patients with Alzheimer's disease. Eur J Neurol, 1999; 6: 495-7.
26. Riviere S, Birlouez-Aragon L, Nourhashemi F, et al. Low plasma vitamin C in Alzheimer patient despite an adequate diet. Int J Geriatr Psychiatry, 1998; 13: 749-54.
27. Schipping S, Kontush A, Arlt S, et al. Increased lipoprotein oxidation in Alzheimer's disease. Free Radical Biol Med, 2000; 28: 351-60.
28. Sinclair AJ, Bayer AJ, Johnston J, et al. Altered plasma antioxidant status in status in subjects with Alzheimer's disease ans vascular dementia. Int J Geriatr Phychiatry, 1998; 13: 840-5.
29. Zaman Z, Roche S, Fielden P, et al. Plasma concentrations of vitamins A and E and carotenoids in Alzheimer's disease. Age Ageing, 1992; 21: 91-4.
30. Engelhart MJ, Ruitenberg A, Swieten JC, et al. Dietary antioxidants and the risk of dementia. The Rotterdam study. Neurobiol Aging, 2000; 21: 203S.
31. Moris MC, Beckett LA, Scherr PA, et al. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer's disease. Assoc Disord, 1998; 12: 121-6.
32. Morris MC, Evans DA, Bienas JL, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. Arch Neurol, 2002; 59: 1125-32.

33. Paleologos M, Cumming RG, Lazarus R, Cohort study of vitamin C intake and cognitive impairment. Am J Epidemiol, 1998; 148: 45-50.
34. Sano M, Thomas RG, Klauber MR, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. N Engl J Med, 1997; 336: 1216-22.
35. Pereira C, Santos MS, Oliveira C, Involvement of oxidative stress on the impairment of energy metabolism induced by beta peptides on PC12 cells: protection by antioxidants. Neurobiol Dis, 1999; 6: 209-19.
36. Yallampalli S, Micci MA, Taglialatela G, Ascorbic acid prevents beta-amyloid-induced intracellular calcium increase and cell death in PC12 cells. Neurosci Lett, 1998; 251: 105-8.
37. Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, et al. Vitamin A exhibits potent antiamyloidogenic and fibril-destabilizing effects in vitro. Experiment Neurol, 2004; 189: 380-92.
38. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med, 1997; 336: 1216-22.
39. Yatin SM, Aksenov M, Butterfield DA, The antioxidant vitamin E modulates amyloid β peptide-induced creatine chinase activity inhibition and increased protein oxidation: implications for the free radical hypothesis of Alzheimer's disease. Neurochem Res, 1999; 243: 427-35.
40. Butterfield DA, Castegna A, Drake J, Vitamin E and neurodegenerative disorders associated with oxidative stress. Nutr Neurosci, 2002; 5: 229-39.
41. Pitchumoni SS, Doraiswamy PM, Current status of antioxidant therapy for Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc, 1998; 46: 1566-72.
42. Honig LS, Tang MX, Albert S, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. Arch Neurol, 2003; 60: 1707-12.
43. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Eng J Med, 2003; 348: 1215-22.
44. Grodstein F, Chen J, Willett WC, High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. Am J Clin Nutr, 2003; 77: 975-84.
45. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. Arch Neurol, 2004; 61: 82-8.
46. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. Arch Neurol, 2002; 59: 1125-32.
47. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of study. JAMA, 2002; 287: 3230-7.
48. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. Arch Neurol, 2003; 60: 203-8.
49. Shea TB, Rogers E, Folate quenches oxidative damage in brains of apolipoprotein E-deficient mice: augmentation by vitamine E. Mol Brain Res, 2002; 108: 1-6.

50. Leboeuf R, Homocysteine and Alzheimer's disease. J Am Diet Assoc, 2003; 103: 304-7.
51. Hu FB, Willett WC, Optimal diets for prevention of coronary heart disease. JAMA, 2002; 288: 2569-78.
52. Bray GA, Lovejoy JC, Smith SR, et al. The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. J Nutr, 2002; 132: 2488-91.
53. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer's disease. Neurology (in press).
54. Agar E, Demir S, Amanvermez R, et al., The effects of ethanol consumption on the lipid peroxidation and glutathione levels in the right and left brains of rats. Int J Neurosci, 2003; 113: 1643-52.
55. Jaatinen P, Riikonen J, Riihioja P, et al. Interaction of aging and intermittent ethanol exposure on brain cytochrome c oxidase activity levels. Alcohol, 2003; 29: 91-100.
56. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. JAMA, 1999; 281: 53-60.
57. Luchsinger J, Mayeux R, Dietary factors and Alzheimer's disease. The Lancet Neurol, 2004; 3: 579-87.
58. Behl C, Moosmann B, Antioxidant neuroprotection in Alzheimer's disease as preventive and therapeutic approach. Free radical Biol Med, 2002; 33: 182-91.
59. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature, 1999; 400: 173-7.
60. Janus C, Pearson J, McLaurin J, et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. Nature, 2000; 408: 979-82.
61. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, et al. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. Nature, 2000; 408: 982-5.
62. Skovronsky DM, Lee VY, Beta-secretase revealed: starting gate for race to novel therapies for Alzheimer's disease. Trends Pharmacol Sci, 2000; 21: 161-3.
63. Breitner JCS, The role of antiinflammatory drugs in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. Annu Rev Med, 1996; 47: 401-11.
64. McGeer EG, McGeer PL, Brain inflammation in Alzheimer disease and the therapeutic implications. Curr Pharm Des, 1999; 5: 821-36.
65. Moosmann B, Behl C, The antioxidant neuroprotective effects of estrogens and phenolic compounds are independent from their estrogenic properties. Proc Natl Acad Sci, 1999; 96: 8867-72.
66. Nakano M, Sugioka K, Naito I, et al. Novel and potent antioxidants on membrane phospholipid peroxidation: 2-hydroxy estradiol. Biochem Biophys Res Commun, 1987; 142: 919-24.
67. Sugioka K, Shimosegawa Y, Nakano M, Estrogens as natural antioxidants of membrane phospholipid peroxidation. FEBS Lett, 1987; 210: 37-9.
68. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Estrogen replacement therapy in older women. Arch Neurol, 1994; 51: 896-900.
69. Bhavnani BR, Estrogens and menopause: pharmacology of conjugated equine estrogens and their potential role in the prevention of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. J Steroid Biochem and Mol Biol, 2003; 85: 473-82.

70. Lipton SA, Rosenberg PA, Excitatory amino acid as a final common pathway for neurological disorders. New Engl J Med, 1994; 330: 613-22.
71. Zhang YM, Lu XF, Blinkley J, et al. Neuroprotective effects of equine estrogens against glutamate-induced cell death are expressed by modulation of regulatory factors involved in apoptosis, in: Proceedings of The Endocrine Society 84th Annual Meeting, San Francisco, CA, June 19-24, 2002, no. 316, p.565.
72. Planas M, Conde M, Audivert S, et al. Micronutrient supplementation in mild Alzheimer disease patients. Clin Nutr, 2004; 23: 265-72.
73. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. For the north American EGb study group. A placebo-controlled, double-blind, randomised trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. JAMA, 1997; 278: 1327-32.
74. Gutzmann H, Hadler D, Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicenter study. J Neural Transmission, 1998; 54 (suppl): 301-10.
75. McDaniel M, Maier SF, Einstein GO, "Brain-specific" nutrients: a memory cure?. Nutrition, 2003; 19: 957-75.
76. Joen S, Bae K, Seong Y, et al. Green tea catechins as a BACE1 (β-secretase) inhibitor. Bioorg Med Chem Lett, 2003; 13: 3905-8.
77. Zhu X, Greig N, Holloway HW, et al. A practical conversion of natural physostigmine into the potent butyrylcholinesterase inhibitor N^1,N^8-bisnorcymserine. Tetrahedron Lett, 2000; 41: 4861-4.
78. Lui JS, Zhu YL, Yu CM, et al. The structure of huperzine A and B, two new alkaloids exhibiting marked anticholinesterase activity. Can J Chem, 1986; 64: 837-9.
79. Lu WH, Shou J, Tang XC, Improving effect of huperzine A on discrimination performance in aged rats and adult rats with experimental cognitive impairment. Acta Pharmacol Sin, 1988; 9: 11-5.
80. Lui JS, Zhu YL, Yu CM, et al. The structure of huperzine A and B, two new alkaloids exhibiting marked anticholinesterase activity. Can J Chem, 1986; 64: 837-9.
81. Zangara A, The psychopharmacology of huperzine A: an alkaloid with cognitive enhancing and neuroprotective propeties of interest in the treatment of Alzheimer's disease. Pharmacol Biochem Behav, 2003; 75: 675-86.
82. Xiao XQ, Wang R., Tang XC, Huperzine A and tacrine attenuate beta-amyloid peptide-induced oxidative injury. J Neurosci Res, 2000; 61: 564-9.
83. Saxena A, Quan N, Kovach IM, et al. Identification of amino acid residues involved in the binding of huperzine A to cholinesterase. Protein Sci, 1994; 3: 1770-8.
84. Wang H, Tang XC, Anticholinesterase effects of huperzine A, E2020, and tacrine in rats. Acta Pharmacol Sin, 1998; 19: 27-30.
85. Hanin I, Tang XC, Kindel GL, Kozikowski AP, Natural and synthetic hyperzine A: effect on cholinergic function in vitro and in vivo. Ann N Y Acad Sci, 1993; 695: 304-6.

86. Ye JW, Cai JX, Wang LM, et al. Improving effects of huperzine A on spatial working memory in aged monkeys and young adult monkeys with experimental cognitive impairment. J Pharmacol Exp Ther, 1999; 288: 814-9.

87. Ye JW, Shang YZ, Wang ZM, et al. Huperzine A ameliorates the impaired memory of aged rat in the Morris water maze performance. Acta Pharmacol Sin, 2000; 21: 65-9.

88. Mazurek A, An open label trial of huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease. Altern Ther, 1999; 5: 97-8.

89. Xu SS, Cai ZY, Qu ZW, et al. Efficacy of tablet huperzine A on memory, cognition and behavior in Alzheimer's disease. Acta Pharmacol Sin, 1995; 16: 391-5.

90. Xu SS, Cai ZY, Qu ZW, et al, Huperzine A in capsules and tablets for treating patients with Alzheimer' s disease. Acta Pharmacol Sin, 1999; 20: 486-90.

91. Skolnick AA, Old Chinese herbal medicine used for fever yields possible new Alzheimer's disease therapy. JAMA, 1997; 277: 776.

92. Carlier PR., Du DM, Han YF, et al. Potent, easily synthesized huperzine A-tacrine hybrid acetylcholinesterase inhibitors. Bioorg Med Chem Lett, 1999; 9: 2335-8.

93. Camps P, El Achab R, Morral J, et al. New tacrine-huperizine A hybrids (huprines): highly potent tight-binding acetylcholinesterase inhibitors of interest for the treatment of Alzheimer's disease. J Med Chem, 2000; 43: 4657-66.

94. Zangara A, The psychopharmacology of huperzine A: an alkaloid with cognitive enhancing and neuroprotective properties of interest in the treatment of Alzheimer's disease. Pharmacol Biochem and Behavior, 2003; 75: 675-86.

95. Ved HS, Koenig ML, Dave JR, et al. Huperzine A, a potential therapeutic agent for dementia, reduces neuronal cell death caused by glutamate. Nueroreport, 1997; 8: 963-8.

96. Massieu L, Moran J, Christen Y, Effects of *Ginkgo biloba* (EGb 761) on staurosporine-induced neuronal death and caspase activity in cortical cultured neurons. Brain Res, 2004; 1002: 76-85.

97. Bastianetto S, Ramassamy S, Dore Y, et al. The *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells againt nitric-oxide-induced toxicity: involement of its flavonoid constituents and protein kinase C. J Neurochem, 2000; 74: 2268-77.

98. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM, Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone?. Clin Biochem, 1997; 302: 91-113.

99. Renaud SK, De Lorgnel M, Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. Lancet, 1992; 339: 1523-6.

100. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al., Wine consumption and dementia in the elderly: a protective community study in the Bordeaux area. Revue Neurologique, 1997; 153: 185-92.

101. Russo A, Palumbo M, Aliano C, et al. Red wine micronutrients as protective agents in Alzheimer-like induced insult. Life Sciences, 2003; 72: 2369-79.

102. Zhang A, Qian Y, Hu H, et al. The herbal medicine *Dipsacus asper Wall* extract reduces the cognitive deficits and overexpression of β-amyloid protein induced by aluminium expose. Life Sciences, 2003; 73: 2443-54.

103. Greenblatt HM, Kryger G, Lewis Y, et al. Structure of acetylcholinesterase complexed with (-)-galanthamine at 2.3 A resolution. FEBS Letters, 1999; 463: 321-6.

104. Rizzi A, Schuh R, Bruckner A, et al. Enantiomeric resolution of galanthamine and related drugs used in anti-Alzheimer therapy by means of capillary zone electrophoresis employing derivatized cyclodextrin selectors. J Chromatogr B: Biomed Sci and Appl, 1999; 730: 167-75.

105. Tang X, Kindel GH, Kozikowski AP, et al. Comparison of the effects of natural and synthetic huperzine-A on rat brain cholinergic function in vitro and in vivo. J Ethnopharmacol, 1994; 44: 147-55.

106. McKinney M, Miller JH, Yamada F, et al. Potencies and stereoselectivities of enantiomers of huperzine A for inhibition of rat cortical acetylcholinesterase. Eur J Pharmacol, 1991; 203: 303-5.

107. Chaffey N, Stokes T, In brief, short communication, Trends in plant science, 2002; 7: 527-9.

108. Veurink G, Liu D, Taddei K, et al. Reduction of inclusion body pathology in ApoE-deficient mice fed a combination of antioxidants, Free Radical Biology and Medicine. 2003; 34: 1070-7.

109. Meijer L, Thunnissen A, White AW, Inhibition of cyclin-dependent kinases, GSK-3β and CK1 by hymenialdisine, a marine sponge constituent. Chem & Biol, 2000; 7: 51-63.

คำถาม

1. ข้อใดคือสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์
    1. acetylcholine ในสมองลดลง
    2. acetylcholinesterase ในสมองลดลง
    3. protein kinase ในร่างกายถูกทำลาย
    4. butyrylcholinesterase ในสมองทำงานลดลง
    5. ไม่มีข้อใดถูก
2. ข้อใดกล่าวถูกเกี่ยวกับการพัฒนา huperzine A ให้เป็นยารักษาโรคอัลไซเมอร์
    1. ZT-1 เป็น prodrug ของ huperzine A
    2. tacrine-huperzine A hybrid จะจับกับ AChE ได้ดีกว่าตัวยาเดี่ยว
    3. tacrine-huperzine A hybrid มีฤทธิ์ในการรักษาอัลไซเมอร์ได้ดีกว่าตัวยาเดี่ยว
    4. ข้อ 2 และ 3
    5. ถูกทุกข้อ
3. ข้อใดคือประโยชน์ของ huperzine A
    1. ป้องกันอาการพิษจากการได้รับแก๊สพิษที่มีผลต่อระบบประสาท
    2. ป้องกันพิษของกลูตาเมตที่มีผลทำลายเซลล์ประสาท
    3. ป้องกัน oxidative stress ที่ส่งผลทำลายเซลล์ประสาท
    4. ป้องกันสมองถูกทำลายจาก hypoxic ischemic injury
    5. ถูกทุกข้อ
4. ระดับของ F_2-isoprostanes ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคใด
    1. เบาหวาน
    2. มะเร็ง
    3. โคเลสเตอรอลในเลือดสูง
    4. อัลไซเมอร์
    5. ถูกทุกข้อ
5. catechins ที่แยกได้จากชาเขียว มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไรในการรักษาโรคอัลไซเมอร์
    1. BChE inhibitor
    2. AChE inhibitor
    3. β-secretase inhibitor
    4. cyclin-dependent kinase inhibitor
    5. casein kinase 1 inhibitor
6. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ equine estrogens ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์
    1. BChE inhibitor
    2. ป้องกันพิษของกลูตาเมตที่มีผลทำลายเซลล์ประสาท
    3. ป้องกัน oxidative stress ที่ส่งผลทำลายเซลล์ประสาท
    4. ข้อ 1 และ 2
    5. ถูกทุกข้อ

7. ไม่สามารถใช้ (-)-galanthamine รักษาโรคใด
    1. สมองเสื่อม
    2. จิตเภท
    3. เบาหวาน
    4. ปวดเส้นประสาทที่ใบหน้า
    5. โปลิโอ
8. ข้อใดกล่าวผิดเกี่ยวกับสารสกัดจากผิวของผลงุ่นดำ
    1. ลดการเกิด reactive oxygen species
    2. ช่วยเพิ่มระดับ acetylcholine ในสมอง
    3. ช่วยป้องกันเยื่อหุ้มเซลล์จากการถูกทำลายด้วยกระบวนการออกซิเดชัน
    4. ช่วยป้องกันการแตกของ DNA
    5. ใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์คินสัน และภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด
9. สารในข้อใดไม่สามารถนำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ได้
    1. quercetin
    2. resveratrol
    3. catechin
    4. vitamin A
    5. vitamin E
10. ข้อใดคือกลไกการออกฤทธิ์รักษาโรคอัลไซเมอร์ของสารสกัดจากพืช *Curcuma longa*
    1. ลดการทำลาย insoluble beta amyloid protein ในเซลล์ประสาท
    2. เพิ่มระดับ BChE ในสมอง
    3. ลดการสะสมของ insoluble beta amyloid protein ในเซลล์ประสาท
    4. ข้อ 1 และ 2
    5. ถูกทุกข้อ

วารสาร ไทยใกษัชชนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนมีนาคม 2548 (หน้า 47–58)
บทความพื้นฐานวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เอแนนทิโอเมอร์ : บทบาทต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา

(Enantionmer : Roles on Pharmacological Action of Drugs)

ภก.ผศ.ดร.ธีรศักดิ์ โรจนราธา
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0503-01
จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 มีนาคม พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 มีนาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายความหมายของคำว่าเอแนนทิโอเมอร์ (enantiomer) ราซีเมต (racemate) และ chiral switch รวมถึงวิธีการเรียกชื่อสารที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์ได้
2. อธิบายผลของเอแนนทิโอเมอร์ และราซีเมตต่อสมบัติทางกายภาพ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยาและอาการไม่พึงประสงค์ของยาได้
3. อธิบายข้อดี ข้อเสียของการใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวได้

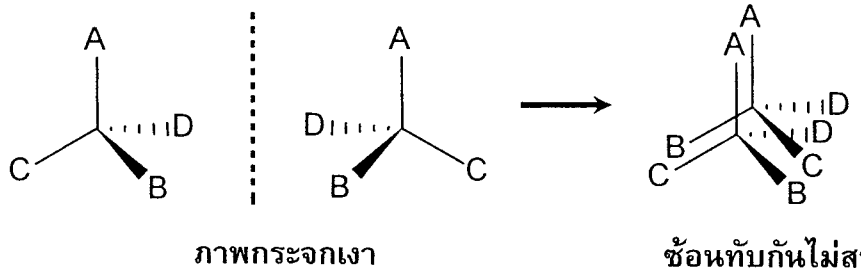
บทคัดย่อ

สารหรือยาที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์มีโครงสร้างซึ่งประกอบด้วยอะตอมหรือหมู่อะตอมที่เหมือนกันแต่เรียงตัวในสามมิติแตกต่างกันทำให้อาจมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยาและอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน ยาส่วนใหญ่เป็นเอแนนทิโอเมอร์แต่เมื่อถูกสังเคราะห์ด้วยกรรมวิธีทางเคมีมักจะได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็นสารผสมของคู่เอแนนทิโอเมอร์ซึ่งเรียกว่าราซีเมต เนื่องจากผลจากการใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวอาจแตกต่างไปจากราซีเมต แนวโน้มการใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทนราซีเมตจึงกำลังเพิ่มขึ้น บทความนี้เป็นการทบทวนความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับเอแนนทิโอเมอร์ อธิบายความสำคัญของเอแนนทิโอเมอร์ในทางเภสัชกรรม และรายงานสถานการณ์การใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทนราซีเมตในปัจจุบัน

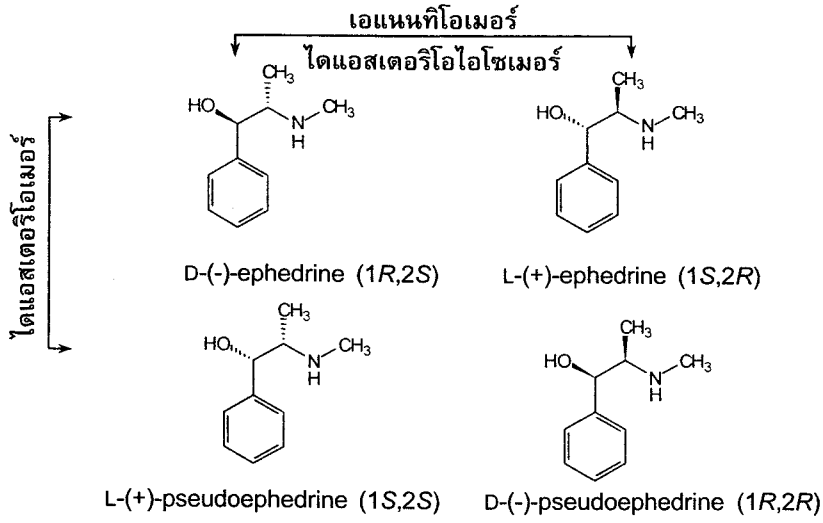
คำสำคัญ
เอแนนทิโอเมอร์ ราซีเมต ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ความรู้เบื้องต้นเกี่ยวกับเอแนนทิโอเมอร์ (enantiomer)

เอแนนทิโอเมอร์เป็นสเตอริโอไอโซเมอร์ (stereoisomer) ประเภทหนึ่งที่ใช้เรียกโมเลกุลที่มีองค์ประกอบอะตอมเหมือนกันแต่มีการเรียงตัวในสามมิติแตกต่างกันในลักษณะที่ทำให้เกิดโครงสร้างที่เป็นภาพกระจกเงาซึ่งกันและกัน และไม่สามารถซ้อนทับกันสนิท เอแนนทิโอเมอร์มักมีคาร์บอนซึ่งมีอะตอมหรือหมู่ของอะตอมที่แตกต่างกัน 4 หมู่เกาะอยู่ (รูปที่ 1) รวมไปถึงอะตอมของฟอสฟอรัส ซัลเฟอร์ และไนโตรเจนซึ่งอาจเป็นศูนย์ไครัล (chiral center) ได้ในบางกรณี โมเลกุลหนึ่งโมเลกุลอาจมีศูนย์ไครัลมากกว่า 1 ตำแหน่ง ในกรณีที่สารประกอบมีศูนย์ไครัล n ตำแหน่ง จะมีจำนวนสเตอริโอไอโซเมอร์ได้มากที่สุด 2^n แบบ และในจำนวนนี้ประกอบด้วยเอแนนทิโอเมอร์ 2^{n-1} คู่ ตัวอย่างเช่น ephedrine และ pseudoephedrine มีศูนย์ไครัล 2 ตำแหน่งทำให้เกิดสเตอริโอไอโซเมอร์ได้ 4 แบบ ซึ่งประกอบด้วยเอแนนทิโอเมอร์ของ D- และ L-ephedrine 1 คู่ และเอแนนทิโอเมอร์ของ D- และ L-pseudoephedrine อีก 1 คู่ ส่วนความสัมพันธ์ระหว่าง ephedrine กับ pseudoephedrine นั้นไม่จัดเป็นคู่เอแนนทิโอเมอร์กันเนื่องจากโมเลกุลมีการจัดเรียงตัวของอะตอมรอบศูนย์ไครัลหรือมีคอนฟิกูเรชัน (configuration) เหมือนกันที่ศูนย์ไครัลหนึ่ง แต่แตกต่างกันที่อีกศูนย์ไครัลหนึ่ง ทำให้ไม่เกิดภาพกระจกเงาซึ่งกันและกัน เรียกสเตอริโอไอโซเมอร์ชนิดนี้ว่า ไดแอสเตอริโอเมอร์ (diastereomer) (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 อะตอมของคาร์บอนที่เป็นศูนย์ไครัลมีอะตอมหรือหมู่ของอะตอม (A-D) ที่แตกต่างกันสี่หมู่เกาะอยู่ ทำให้เกิดภาพกระจกเงาซึ่งซ้อนทับกันไม่สนิท เส้นตรงปกติ (——) แสดงแนวแกนพันธะที่อยู่บนระนาบ เส้นทึบปลายบานออก (—◥) แสดงแนวแกนพันธะที่อยู่เหนือระนาบ และเส้นประปลายบานออก (·····) แสดงแนวแกนพันธะที่อยู่หลังระนาบ



รูปที่ 2 สเตอริโอไอโซเมอร์ 4 แบบที่เกิดจากศูนย์ไครัล 2 ตำแหน่งของ ephedrine และ pseudoephedrine ประกอบด้วยเอแนนทิโอเมอร์และไดแอสเตอริโอเมอร์

เอแนนทิโอเมอร์มีสมบัติทางกายภาพเหมือนกัน ได้แก่ จุดหลอมเหลว จุดเดือด ความถ่วงจำเพาะ และค่าการละลาย ยกเว้น คุณสมบัติในการหมุนระนาบของแสงโพลาร์ไรส์ ซึ่งมีทิศทางตรงกันข้ามแต่องศาของการหมุนซึ่งแสดงด้วยค่า specific rotation ยังคงเท่ากัน อย่างไรก็ตามหากเป็นสารผสมของคู่เอแนนทิโอเมอร์ในปริมาณเท่ากันซึ่งเรียกว่าราซีเมต (racemate) จะไม่แสดงคุณสมบัติในการหมุนระนาบของแสงโพลาร์ไรส์ และราซีเมตอาจมีสมบัติทางกายภาพแตกต่างไปจากเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยว เช่น ราซีเมตของ thalidomide มีค่าการละลายต่ำกว่าเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวประมาณ 5-9 เท่า นอกจากนี้เอแนนทิโอเมอร์จะมีคุณสมบัติทางเคมีที่เหมือนกันด้วย เช่น ความเป็นกรดเบส และการเข้าทำปฏิกิริยา ยกเว้นเมื่อทำปฏิกิริยากับสารที่เป็นไครัล

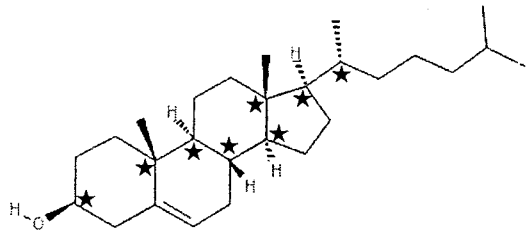
ปัจจุบันการเรียกชื่อสารเพื่อระบุเอแนนทิโอเมอร์มีถึง 3 ระบบ ระบบ -(+)- และ -(-)- หรือ *dextro*- (หรือ d-) และ *levo*- (หรือ l-) เป็นระบบแรกที่ใช้จำแนกชนิดของเอแนนทิโอเมอร์โดยพิจารณาจากคุณสมบัติการหมุนระนาบของแสงโพลาร์ไรส์ไปทางขวา (ตามเข็มนาฬิกา) หรือซ้าย (ทวนเข็มนาฬิกา) ตามลำดับ ข้อจำกัดของระบบนี้คือ เอแนนทิโอเมอร์หนึ่งซึ่งหมุนระนาบของแสงโพลาร์ไรส์ไปในทิศทางหนึ่งในตัวทำละลายชนิดหนึ่งอาจหมุนระนาบของแสงไปในทิศตรงกันข้ามเมื่อวัดในตัวทำละลายชนิดอื่น ในปี ค.ศ.1919 Emile Fisher จึงได้เสนอระบบเรียกชื่อแบบที่สองเพื่อแสดงคอนฟิกูเรชันของโมเลกุลสัมพัทธ์เทียบกับสารมาตรฐาน (+)-glyceraldehyde โดยโมเลกุลที่มีทิศทางการจัดเรียงตัวของอะตอมรอบศูนย์ไครัลเหมือนหรือตรงกันข้ามกับ (+)-glyceraldehyde ถูกกำหนดให้มีคอนฟิกูเรชันเป็น D- หรือ L- ตามลำดับ สำหรับกรดอะมิโนให้พิจารณาเทียบกับ L-(-)-serine ในขณะที่ยังใช้ระบบแรกพร้อมกับการเรียกชื่อด้วยระบบ D- และ L- มักสร้างความสับสนจากการเขียน "D" หรือ "d" และ "L" หรือ "l" เพราะ "D" อาจมิได้บ่งบอกหรือสัมพันธ์กับ "d" หรือ "-(+)-" หรือ "*dextro*" ในทำนองเดียวกัน "L" อาจมิได้บ่งบอกหรือสัมพันธ์กับ "l" หรือ "-(-)-" หรือ "*levo*" ก็ได้ ในปัจจุบันยังคงใช้ระบบของ Fisher กับคาร์โบไฮเดรตและกรดอะมิโนเท่านั้น ในปี ค.ศ.1955 ได้มีการนำระบบใหม่มาใช้เรียกว่า Cahn-Ingold-Prelog ซึ่งถูกเพิ่มเข้าไปในระบบ IUPAC เพื่อบอกคอนฟิกูเรชันแบบสมบูรณ์ (absolute configuration) ของโมเลกุลโดยการจัดลำดับอะตอมหรือหมู่อะตอมรอบศูนย์ไครัลตามเลขอะตอมจากค่ามากไปหาน้อย จากนั้นจึงมองโมเลกุลแบบสามมิติจากด้านที่อยู่ไกลที่สุดจากหมู่อะตอมที่มีเลขอะตอมต่ำที่สุด แล้วพิจารณาการจัดเรียงตัวของหมู่อะตอมที่เหลืออีกสามหมู่ตามลำดับค่าเลขอะตอมจากค่ามากไปหาน้อย ถ้าการจัดเรียงตัวของหมู่อะตอมเหล่านี้เมื่อเรียงลำดับเลขอะตอมจากมากไปหาน้อยมีทิศตามเข็มนาฬิกาเรียกว่า *R* (มาจาก rectus หรือ right) แต่ถ้าการจัดเรียงตัวของหมู่อะตอมมีทิศทวนเข็มนาฬิกาจะเรียกว่า *S* (มาจาก sinister หรือ left) ดังนั้น *R*- จึงมิได้สัมพันธ์กับ -(+)- หรือ d- และ *S*- มิได้สัมพันธ์กับ -(-)- หรือ l- แต่อย่างใด บางครั้งอาจระบุ -(+)- หรือ -(-)- เพื่อแสดงทิศทางการหมุนระนาบของแสงร่วมกับระบบ *R*- หรือ *S*- ด้วย เช่น *R*-(+)-propranolol หรือ *S*-(-)-propranolol แม้ว่าระบบ Cahn-Ingold-Prelog มีความชัดเจนในการบอกคอนฟิกูเรชันและใช้กันกว้างขวางในปัจจุบัน แต่ยาจำนวนมากยังคงถูกเรียกชื่อด้วยหลายระบบตามความนิยม เอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวอาจถูกเรียกว่า -(+)- หรือ -(-)-, d- หรือ l-, D- หรือ L-, *R*-หรือ *S*- และราซีเมตอาจถูกระบุด้วย (±), dl-, DL-, *RS*- หรือ *rac*- ซึ่งมาจากคำว่า racemate

ความสำคัญของเอแนนทิโอเมอร์ในทางเภสัชกรรม

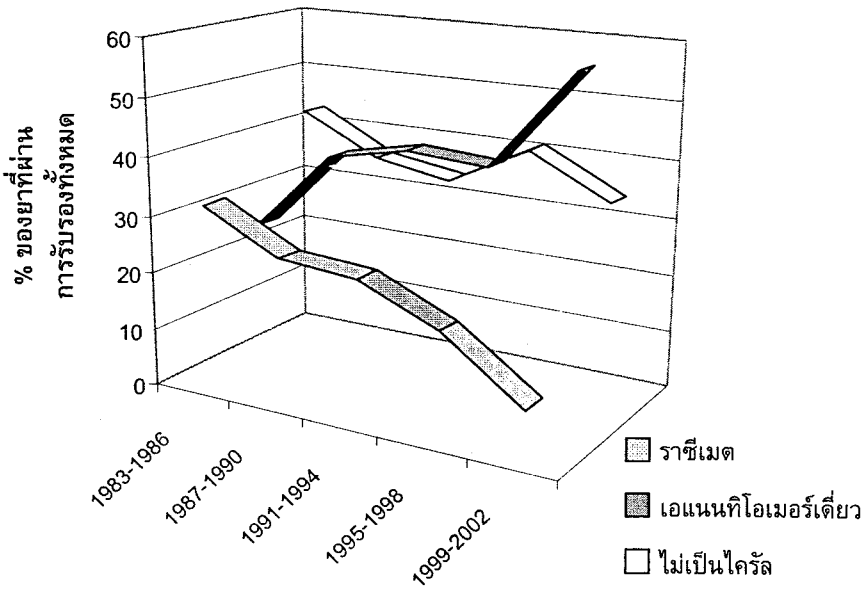
ช่วง ค.ศ.1960 มีเหตุการณ์ที่สำคัญเกิดขึ้นเมื่อ thalidomide ซึ่งใช้เป็นยานอนหลับและบรรเทาอาการแพ้ท้องในหญิงตั้งครรภ์ทำให้เกิดกำเนิดทารกวิรูป (teratogenesis) เนื่องจากยาที่วางจำหน่ายในท้องตลาดอยู่ในรูปราซีเมตซึ่งประกอบด้วย (*R*)-thalidomide ที่มีฤทธิ์ในการรักษาและ (*S*)-thalidomide ที่เป็นพิษ แม้ว่าข้อเสนอแนะในขณะนั้นที่ว่าการหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าวทำได้โดยเลือกใช้เฉพาะ (*R*)-enantiomer ที่บริสุทธิ์เท่านั้นซึ่งได้รับการพิสูจน์ในเวลาต่อมาว่าไม่ถูกต้องก็ตาม (เนื่องจาก (*R*)-enantiomer สามารถเปลี่ยนรูปไปเป็น (*S*)-enantiomer ด้วยกระบวนการที่เรียกว่า racemization อย่างรวดเร็วเมื่อเข้าสู่ร่างกาย[1]) แต่เหตุการณ์นี้ก็เป็นจุดเริ่มต้นของการตระหนักถึงความสำคัญของเอแนนทิโอเมอร์ต่อการออกฤทธิ์ของยา เนื่องจากเอแนนทิโอเมอร์มีคุณสมบัติทางกายภาพและทางเคมีใกล้เคียงกันมากและ

เป็นปัญหาในการที่จะแยกหรือวิเคราะห์เอแนนทิโอเมอร์ที่เป็นรูปเดี่ยวโดยใช้เทคนิคการแยกหรือการวิเคราะห์แบบดั้งเดิม ในอดีตยาส่วนใหญ่ในเภสัชตำรับมักอยู่ในรูปราซีเมต ในช่วงหลังปี ค.ศ.1980 เป็นต้นมาได้มีการพัฒนาวิธีการเตรียมเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวที่บริสุทธิ์ให้ได้ปริมาณมาก รวมถึงวิธีการวิเคราะห์สารที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์ ส่งผลให้ความสนใจและความตระหนักถึงสเตอริโอเคมีในทางเภสัชกรรมมีมากขึ้นตามไปด้วย[2-5] ตัวอย่างหนึ่งที่เห็นได้ชัดเจนคือการตั้งชื่อยาเพื่อบ่งบอกชนิดของเอแนนทิโอเมอร์ เช่น lev- (levibuprofen), dextro- (dextromethorphan), ar- (arbupivacaine) หรือ es- (esomeprazole) เป็นต้น

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่เป็นสารไครัลมักปรากฏอยู่ในรูปเอแนนทิโอเมอร์แบบใดแบบหนึ่งเป็นหลัก ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า homochirality เกิดขึ้นเนื่องจากสารเหล่านี้มีชีวสังเคราะห์มาจากปฏิกิริยาที่ใช้เอนไซม์ซึ่งเป็นสารไครัลทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา เช่น โคเลสเตอรอลซึ่งแม้ว่ามีศูนย์ไครัล 8 ตำแหน่งและมีโอกาสเกิดสเตอริโอไอโซเมอร์ได้ถึง $2^8 = 256$ แบบ แต่ในธรรมชาติพบเอแนนทิโอเมอร์ของโคเลสเตอรอลเพียงแบบเดียวเท่านั้น (รูปที่ 3) นอกจากนี้ยังมีตัวอย่างของการสร้างกรดอะมิโนในธรรมชาติซึ่งมี L-configuration ในขณะที่น้ำตาลมี D-configuration ราซีเมตมักไม่พบในธรรมชาติ แต่เกิดขึ้นได้จากการที่สารไครัลนั้นถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยกรรมวิธีทางเคมี มีรายงานว่าปัจจุบัน 56 เปอร์เซ็นต์ของยาที่ได้จากการสังเคราะห์เป็นสารไครัลแต่ 88 เปอร์เซ็นต์ของยาดังกล่าวถูกนำไปใช้รักษาในรูปราซีเมต[6] อย่างไรก็ตาม แนวโน้มของการใช้เอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทนราซีเมตกำลังเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วทั้งในทางอุตสาหกรรม การวิจัย และพัฒนายาใหม่[2-5] (รูปที่ 4)

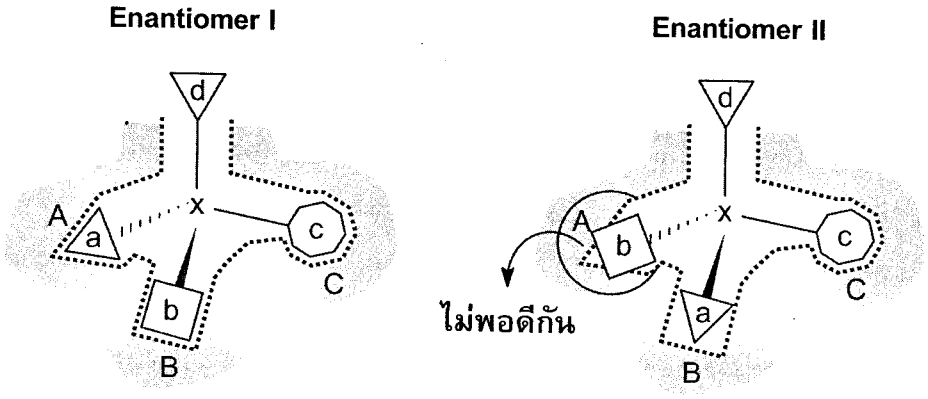


รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของโคเลสเตอรอล ซึ่งมีศูนย์ไครัล 8 ตำแหน่ง (แสดงด้วย ★)



รูปที่ 4 สัดส่วนของยาใหม่ที่ผ่านการรับรองทั่วโลกในช่วงปี ค.ศ.1983-2002 จำแนกตามสมบัติทางไครัล[5]

ผลของเอแนนทิโอเมอร์ที่มีต่อเภสัชพลศาสตร์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอธิบายได้ด้วยการจับกันระหว่างโมเลกุลของยากับตัวรับ (receptor) ซึ่งในกรณีนี้ยาต้องมีคอนฟิกูเรชันหรือตำแหน่งของไครัลสอดคล้องกับบริเวณตำแหน่งจับ (binding site) บนตัวรับ ดังนั้นคู่ของเอแนนทิโอเมอร์ซึ่งมีการจัดเรียงหมู่อะตอมแตกต่างกันอาจมีอันตรกิริยาในการจับกับตัวรับได้แตกต่างกันจึงส่งผลให้มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแตกต่างกันได้ (รูปที่ 5) โดยทั่วไปเอแนนทิโอเมอร์มักแตกต่างกันในด้านความชอบจับ (affinity) ความจำเพาะ (selectivity) ต่อตัวรับและบริเวณตำแหน่งจับ โดยเอแนนทิโอเมอร์ที่มีความชอบจับต่อตัวรับสูงกว่าเรียกว่า ยูโทเมอร์ (eutomer) และเรียกเอแนนทิโอเมอร์ที่มีความชอบจับต่อตัวรับต่ำกว่าว่า ดิสโตเมอร์ (distomer)



รูปที่ 5 เอแนนทิโอเมอร์มีการจัดเรียงหมู่อะตอมในสามมิติแตกต่างกัน ทำให้อาจมีอันตรกิริยาในการจับกับตัวรับและมีฤทธิ์ทางวิทยาแตกต่างกัน

ผลของเอแนนทิโอเมอร์ต่อการออกฤทธิ์ของยาอาจสรุปได้ดังนี้

1) ดิสโตเมอร์ไม่ส่งผลข้างเคียงที่รุนแรง

บางกรณียาที่เป็นไครัลสามารถบริหารได้ในรูปราซีเมตเนื่องจากดิสโตเมอร์ไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงไปกว่ายูโทเมอร์ ตัวอย่างเช่น ยาในกลุ่ม β-blocker ซึ่งออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตโดยการขัดขวาง adrenergic receptor โครงสร้างของยากลุ่มนี้เป็น chiral aryloxypropanolamines ซึ่งมี (*S*)-enantiomer เท่านั้นที่ให้ผลในการรักษาเนื่องจากความคล้ายคลึงกับ noradrenaline ตัวอย่างเช่น (*S*)-propranolol ออกฤทธิ์แรงกว่า (*R*)-propranolol ถึง 130 เท่า อย่างไรก็ตาม propranolol รวมถึง atenolol และ metoprolol ซึ่งจัดเป็นยาในกลุ่มโครงสร้างเดียวกันที่วางจำหน่ายในท้องตลาดล้วนแต่เป็นราซีเมตเนื่องจากการเตรียมยาเหล่านี้ให้อยู่ในรูป (*S*)-enantiomer บริสุทธิ์มีความซับซ้อนยุ่งยาก เสียค่าใช้จ่ายสูงและ (*R*)-enantiomer ก็มิได้ส่งผลข้างเคียงที่รุนแรงแต่อย่างใด[7] อย่างไรก็ตามหากยาใหม่ในกลุ่มนี้ได้รับการพัฒนาควรผลิตยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวซึ่งให้ผลในการรักษาที่ดีกว่าเนื่องจากการกำจัดดิสโตเมอร์ที่ไม่มีความจำเป็นออกไปจะช่วยลดขนาดยาได้ครึ่งหนึ่ง รวมทั้งลดผลข้างเคียงจากดิสโตเมอร์ (ที่เกิดขึ้นเหมือนกับยูโทเมอร์) ที่มีอยู่ในตำรับซึ่งไม่มีประโยชน์ในการรักษา

2) ดิสโตเมอร์ส่งผลข้างเคียงที่รุนแรงและไม่พึงประสงค์

ในกรณีที่ดิสโตเมอร์ส่งผลข้างเคียงที่รุนแรงและไม่พึงประสงค์ รวมทั้งมีการออกฤทธิ์ที่ต่างไปจากยูโทเมอร์จึงจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องใช้ยาในรูปยูโทเมอร์เดี่ยว ตัวอย่าง เช่น (*S*)-penicillamine เป็นยารักษาข้ออักเสบ (antiarthritic drug) แต่ (*R*)-penicillamine เป็นสารก่อกลายพันธุ์ หรือ (*S,S*)-ethambutol เป็นยาต้านวัณโรค แต่ (*R,R*)-ethambutol ทำให้ตาบอด หรือ L-dopa เป็นยารักษาโรคพาร์กินสันแต่ D-dopa ทำให้เกิด granulocytopenia

3) เอแนนทิโอเมอร์แต่ละตัวมีฤทธิ์ในการรักษาคล้ายคลึงกัน

ตัวอย่างเช่น ทั้ง (*R*)- และ (*S*)-flecainide ต่างมีฤทธิ์และความแรงเท่ากันในการรักษาภาวะหัวใจเสียจังหวะ (arrhythmia)

4) เอแนนทิโอเมอร์แต่ละตัวมีฤทธิ์ในการรักษาที่แตกต่างกัน

เอแนนทิโอเมอร์แต่ละตัวของยาที่เป็นไครัลอาจมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกันและนำไปใช้ในการรักษาโรคที่แตกต่างกันได้ ตัวอย่างเช่น (*2R,3S*)-(+)-dextropropoxyphene มีฤทธิ์ระงับปวด ขณะที่ (*2S,3R*)-(-)-levopropoxyphene ไม่มีฤทธิ์ระงับปวดแต่ใช้เป็นยาแก้ไอ ยาทั้งสองชนิดมีชื่อการค้าโดยเขียนด้วยตัวอักษรที่กลับกันเป็นภาพสะท้อนว่า Darvon® และ Novrad® ตามลำดับ

5) เอแนนทิโอเมอร์ทั้งสองตัวช่วยเสริมประสิทธิภาพในการรักษา

การใช้เอแนนทิโอเมอร์สองชนิดร่วมกันอาจช่วยให้การรักษามีประสิทธิภาพดีขึ้น ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่าเกิดจากการที่ดิสโตเมอร์ทำหน้าที่ต้าน (antagonist) ผลข้างเคียงที่เกิดจากจากยูโทเมอร์[7] ตัวอย่างเช่น indacrinone มี (*R*)-isomer ทำหน้าที่ขับปัสสาวะแต่ทำให้เกิดกรดยูริคคั่งเป็นผลข้างเคียง ขณะที่ (*S*)-isomer จะช่วยส่งเสริมการขับกรดยูริคออกจากร่างกาย จึงช่วยหักล้างผลข้างเคียงอันเกิดจาก (*R*)-isomer

สำหรับผลของเอแนนทิโอเมอร์ที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา สรุปได้ดังนี้

1) การดูดซึม (absorption)

คู่ของเอแนนทิโอเมอร์ถูกดูดซึมผ่านเมมเบรนด้วยวิธีการแพร่แบบพาสซีพ (passive diffusion) ด้วยอัตราเร็วและปริมาณที่ไม่แตกต่างกันเนื่องจากมีค่าการละลายเท่ากัน อย่างไรก็ตามความสามารถในการละลายน้ำของสารที่เป็นราซีเมตอาจแตกต่างไปจากรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยว ในกรณีนี้อาจทำให้เกิดความแตกต่างของอัตราการละลายของยา ณ ตำแหน่งที่บริหารยา ส่วนการดูดซึมโดยใช้ตัวพา (carrier transport) มีความแตกต่างที่ชัดเจนระหว่างเอแนนทิโอเมอร์แต่ละตัว เช่น L-dopa ผ่านผนังลำไส้โดยใช้ amino acid pump ได้รวดเร็วกว่า D-isomer[8] การศึกษาในหนูพบว่า L-cephalexin ถูกดูดซึมผ่านผนังลำไส้ได้ดีกว่า D-form เนื่องจากการดูดซึมยาปฏิชีวนะกลุ่ม β-lactam ใช้ไดเปปไทด์ (dipeptide) ซึ่งเป็นสารไครัลและมีความชอบจับต่อ L-cephalexin มากกว่า อย่างไรก็ตาม L-form มักถูกทำลายโดยเอนไซม์ peptidase ในลำไส้ได้มากกว่า D-form ในเวลาเดียวกัน[9]

นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นที่ทำให้เกิดความแตกต่างในการดูดซึมยา ตัวอย่างเช่น (-)-terbutaline สามารถเพิ่มสภาพให้ซึมผ่านของเมมเบรน (membrane permeability) ได้มากกว่า (+)-terbutaline ทำให้ (-)-terbutaline มีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) สูงกว่า หรือ (*S*)-bupivacaine ซึ่งเป็นยาชาเฉพาะที่ ทำให้หลอดเลือดบริเวณที่บริหารยาหดตัวแต่ (*RS*)- bupivacaine ทำให้หลอดเลือดขยายตัวเป็นผลให้ (*S*)-bupivacaine ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตช้ากว่าและออกฤทธิ์ได้นานกว่า (*RS*)-bupivacaine[10]

2) การกระจายตัว (distribution)

ยาที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์อาจจับกับ albumin หรือ α_1-acid glycoprotein ในพลาสมาได้แตกต่างกันทำให้มีระดับยาในรูปอิสระไม่เท่ากัน เช่น (*R*)-(+)-propranolol จับกับ human α_1-acid glycoprotein ได้น้อยกว่า (*S*)-(-)-isomer ในขณะที่ (*R*)-(+)-isomer จับกับ human albumin ได้มากกว่า (*S*)-(-)-isomer[11] นอกจากนี้ เอแนนทิโอเมอร์ยังอาจจับกับเนื้อเยื่อ ได้แตกต่างกันด้วย เช่น (*S*)-(-)-propranolol ออกฤทธิ์ได้ดีกว่า (*R*)-(+)-propranolol เนื่องจากถูกกักเก็บและปลดปล่อยโดยปลายประสาทของระบบ adrenergic ในเนื้อเยื่อหัวใจและเนื่อเยื่อบางชนิด หรือ (*R*)-enantiomer ของยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์บางชนิดถูกนำเข้า (uptake) สู่เนื้อเยื่อไขมันได้มากกว่า (*S*)-enantiomer[12]

3) เมแทบอลิซึม (metabolism)

เป็นที่ทราบกันดีว่าไบโอทรานสฟอร์เมชัน (biotransformation) ซึ่งเป็นปฏิกิริยาชีวเคมีที่ใช้เอนไซม์เป็นตัวเร่ง มีความจำเพาะต่อสารตั้งต้น เช่น จำเพาะกับหมู่ฟังก์ชั่น หรือสเตอริโอเคมีของสารตั้งต้น ดังนั้นคู่ของเอแนนทิโอเมอร์จึงอาจถูกเมแทบอไลส์โดยปฏิกิริยาหนึ่งได้แตกต่างกัน เช่น (*R*)-propranolol ถูกเมแทบอไลส์โดย 4-hydroxylation ที่วงแหวนเป็นหลัก และยังถูกเมแทบอไลส์ด้วยอีกสองปฏิกิริยาได้แก่ ออกซิเดชันที่ side chain ซึ่งมักเกิดกับ (*R*)-isomer และกลูโคโรนิเดชัน (glucoronidation) ที่มักเกิดกับ (*S*)-isomer มากกว่า[13] นอกจากนี้คู่ของเอแนนทิโอเมอร์อาจมีวิถีเมแทบอลิซึมที่แตกต่างกันโดยสิ้นเชิง เช่น (*S*)-(-)-warfarin ถูกเมแทบอไลส์โดย 7-hydroxylation แต่ (*R*)-(+)-warfarin ถูกเมแทบอไลส์โดยปฏิกิริยา 6-hydroxylation และ ketone reduction[14] นอกจากความจำเพาะต่อสารตั้งต้นดังที่กล่าวมาแล้ว ปฏิกิริยาในวิถีเมแทบอลิซึมยังอาจมีความจำเพาะต่อการเกิดผลิตภัณฑ์ที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์แบบใดแบบหนึ่ง เช่น เมื่อ debrisoquine เกิด 4-hydroxylation จะได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น (*S*)-isomer หรือเมื่อเกิด *p*-hydroxylation ที่วงแหวนเบนซีนของ phenytoin จะทำให้เกิดศูนย์ไครัลใหม่ได้ผลิตภัณฑ์ที่เป็น (*S*)-isomer[15] เป็นต้น

ข้อควรคำนึงอีกประการหนึ่งเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของเอแนนทิโอเมอร์คือ การที่เมแทบอลิซึมทำให้เอแนนทิโอเมอร์หนึ่งเปลี่ยนไปเป็นอีกเอแนนทิโอเมอร์หนึ่งได้ (metabolic chirality inversion) ตัวอย่างเช่น α-arylpropionic acid NSAIDs ซึ่งใช้เป็นยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ เช่น ibuprofen หรือ naproxen ยาในกลุ่มนี้มี (*S*)-enantiomer ออกฤทธิ์ต้านอักเสบ ขณะที่ (*R*)-enantiomer ไม่มีฤทธิ์ อย่างไรก็ตามเมื่อ (*R*)-enantiomer เข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูป (*R*)-enantiomer coenzyme A thioester ซึ่งจะถูกราซีไมซ์และไฮโดรไลส์ต่อได้เป็น (*S*)-enantiomer ที่มีฤทธิ์[7] ดังนั้นยาในกลุ่มนี้บางตัวจึงถูกวางจำหน่ายในรูปราซีเมตได้ ตัวอย่างข้างต้นจัดเป็น unidirectional inversion เนื่องจากเป็นการเปลี่ยนคอนฟิกูเรชันในทิศทางเดียว [(*R*)⟶(*S*) หรือ (*S*)⟶(*R*)] นอกจากนี้ยังมี bi-directional inversion หรือ racemization ซึ่ง (*R*) สามารถถูกเปลี่ยนเป็น (*S*) และ (*S*) ถูกเปลี่ยนเป็น (*R*) ได้เช่นกัน [(*R*)⟷(*S*)] เช่น ยา thalidomide

4) การขับยาออกจากร่างกาย (excretion)

ผลของเอแนนทิโอเมอร์ต่อการขับยาออกทางไตอาจเป็นผลมาจากความแตกต่างระหว่างเอแนนทิโอเมอร์ในการจับกับโปรตีนในพลาสมาแล้วส่งผลต่อการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerulus) และการดูดกลับแบบพาสซีพ (passive reabsorption) สำหรับการศึกษาและข้อมูลเกี่ยวกับการขับยาออกทางน้ำดีและทางเดินอาหารของเอแนนทิโอเมอร์ในปัจจุบันยังมีไม่มากนัก

นอกจากผลโดยตรงของสเตอริโอเคมีที่มีต่อเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์แล้ว ความรู้เกี่ยวกับสเตอริโอเคมียังนำมาใช้อธิบายการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) ได้ ตัวอย่างเช่น warfarin ซึ่งเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับ phenylbutazone โดยพบว่าระดับ warfarin [(*R*)+(*S*)] ในเลือดไม่แตกต่างกันเมื่อให้หรือไม่ให้ phenylbutazone ร่วมด้วย แต่หากวัดระดับยาโดยจำแนกเอแนนทิโอเมอร์จะพบว่ามีระดับของเอแนนทิโอเมอร์แต่ละตัวแตกต่างกัน ที่เป็นเช่นนี้เพราะ phenylbutazone ไปยับยั้งการกำจัด (*S*)-warfarin ซึ่งเป็นเอแนนทิโอเมอร์ที่ออกฤทธิ์ได้ดีและส่งเสริมการกำจัด (*R*)-enantiomer ที่มีฤทธิ์น้อยกว่าออกจากร่างกาย ยาอื่น ๆ ที่มีผลต่อเมแทบอลิซึมของ warfarin เช่น cimetidine ยับยั้งเมแทบอลิซึมของ (*R*)-warfarin ยา amiodarone ยับยั้งเมแทบอลิซึมของทั้ง (*R*)- และ (*S*)-warfarin ในขณะที่ rifampicin ส่งเสริมการกำจัด (*R*)-warfarin

การใช้เอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวในทางเภสัชกรรม

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าเอแนนทิโอเมอร์อาจมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและผลข้างเคียงแตกต่างกัน การใช้ยาในรูปราซีเมตจึงเสมือนกับการใช้ยาสองชนิดผสมกันอยู่ ปัจจุบันแนวโน้มของการใช้และพัฒนายาใหม่ในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทนราซีเมตกำลังเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วควบคู่กับความพยายามในการผลักดันจากองค์กรที่เกี่ยวข้อง ข้อดีของการใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวได้แก่ เพิ่มฤทธิ์ในการรักษา ลดขนาดยาและลดอาการข้างเคียง ในปี ค.ศ. 1992 สหรัฐอเมริกาเสนอแนวทางในการพัฒนายาที่เป็นไครัลอย่างเป็นทางการโดยตีพิมพ์ "Policy Statement for the Development of New Stereoisomeric Drugs"[16] และในปี ค.ศ.1994 ประชาคมยุโรป (EU) ก็ออกเอกสาร "Investigation of Chiral Active Substances" ตามมา[17] สาระสำคัญคือการขึ้นทะเบียนยาใหม่จะต้องคำนึงถึงความเป็นไครัลของตัวยา และควรแยกสเตอริโอไอโซเมอร์ที่เป็นไปได้แบบต่าง ๆ ออกจากกัน เพื่อนำไปประเมินผลของสเตอริโอไอโซเมอร์ที่มีต่อฤทธิ์ในการรักษาที่ต้องการ รวมทั้งพิจารณาว่าสเตอริโอไอโซเมอร์ใดเหมาะสมที่สุดในการนำไปใช้ แม้ว่านโยบายดังกล่าวเป็นเพียงแนวทางที่ชี้นำหรือสนับสนุนมากกว่าการบังคับ แต่นโยบายนี้ก็ส่งผลให้ยาใหม่ที่รับรองโดยสำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาและทั่วโลกอยู่ในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวเพิ่มขึ้นมากกว่าราซีเมตอย่างเห็นได้ชัดยาใหม่ 15 ชนิดที่รับรองโดยสำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในช่วงเดือนมกราคมถึงสิงหาคมปี ค.ศ. 2003 เป็นเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวถึง 64 เปอร์เซ็นต์ ราซีเมต 14 เปอร์เซ็นต์ และยาที่ไม่เป็นไครัลอีก 22 เปอร์เซ็นต์ หากมองย้อนไปในปี ค.ศ. 2001 และ 2002 จะพบว่าไม่มียาในรูปราซีเมตชนิดใดเลยที่รับรองโดยสำนักงานอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา ขณะที่เกือบ 60 เปอร์เซ็นต์ของยาที่ผ่านการขึ้นทะเบียนเป็นเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยว[5]

"single enantiomer switch หรือ chiral switch" เป็นการนำยาที่วางจำหน่ายในท้องตลาดในรูปราซีเมตมาพิจารณาอีกครั้งว่าการเปลี่ยนมาใช้ในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวจะให้ประสิทธิภาพในการรักษาสูงหรือต่ำกว่ารูปราซีเมตหรือไม่ ปัจจุบันตัวอย่างยาที่ผ่านการพิจารณาแล้วว่าเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวมีประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่ารูปราซีเมตถูกผลิตและจำหน่ายเป็นเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทน (หรือควบคู่) ยาเดิมในรูปราซีเมต ได้แก่ esomeprazole (Nexium®) ซึ่งเป็น (*S*)-enantiomer ของ omeprazole (Losec®) ใช้ลดการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร escitalopram (Lexapro®) เป็น (*S*)-enantiomer ที่พัฒนามาจากยาต้านการซึมเศร้า citalopram (Celexa®) หรือยา levocetirizine (Xyzal®) เป็น L-enantiomer ของ cetirizine (Zyrtec®) ซึ่งใช้สำหรับโรคภูมิแพ้ นอกจากความสำเร็จของ chiral switch ในการพัฒนายาดังที่กล่าวมาแล้ว ในทางกลับกันยาบางตัวไม่ประสบความสำเร็จในการเปลี่ยนมาใช้ในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวได้ เช่น fluoxetine เป็นยารักษาภาวะซึมเศร้าที่วางจำหน่ายในรูปราซีเมตในชื่อการค้าว่า Prozac® ต่อมาบริษัท Sepracor ได้รับสิทธิบัตรในการผลิต (*R*)-fluoxetine เพื่อใช้เป็นยารักษาภาวะซึมเศร้ารุ่นใหม่ที่คาดว่าน่าจะให้ผลในการรักษาดีกว่า Prozac® (และได้รับสิทธิบัตรในการผลิต (*S*)-fluoxetine เพื่อใช้เป็นยาป้องกันและรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรน) อย่างไรก็ตามการทดลองทางคลินิกพบว่าเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยว (*R*)-fluoxetine เป็นพิษต่อหัวใจ ดังนั้น chiral switch ของยาตัวนี้จึงถูกยกเลิกไปและ Prozac® ยังคงถูกใช้ในรูปราซีเมตเช่นเดิม นอกจากนี้ chiral switch อาจมิได้เพิ่มข้อดีไปมากกว่าราซีเมตหากยานั้นสามารถเกิด chirality inversion หรือ racemization ในร่างกายได้เพราะเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวที่เข้าสู่ร่างกายจะกลับกลายเป็นราซีเมตในที่สุด

บทสรุป

สเตอริโอเคมีได้เข้ามามีบทบาทในทางเภสัชกรรมมากขึ้นเนื่องจากยาส่วนใหญ่เป็นสารไครัล ในอดีตยาที่เป็นไครัลถูกใช้ในรูปราซีเมตแต่ในปัจจุบันความตระหนักที่ว่าเอแนนทิโอเมอร์แต่ละแบบมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พิษวิทยา และอาการไม่พึงประสงค์แตกต่างกัน ทำให้แนวโน้มในการพัฒนาและใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวที่มีประสิทธิภาพในการรักษาสูงกว่าเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ข้อดีของการใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวคือเพิ่มฤทธิ์ในการรักษา ลดขนาดยาและอาการข้างเคียง ดังนั้นในช่วงสองทศวรรษที่ผ่านมายาใหม่ที่ผ่านการขึ้นทะเบียนส่วนใหญ่เป็นเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยว รวมไปถึงยาที่วางจำหน่ายแล้วในท้องตลาดในรูปราซีเมตบางชนิดก็ถูกเปลี่ยนมาใช้ในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวเช่นเดียวกัน

เอกสารอ้างอิง

1. Schmahl HJ, Nao H, Neubert D. The enantiomers of the teratogenic thalidomide analogue EM 12: 1. Chiral inversion and plasma pharmacokinetics in the marmoset monkey. Arch Toxicol 1988; 62: 200-4.
2. Eichelbaum K, Gross AS. Stereochemical aspects of drug action and disposition. Adv Drug Res 1996; 28: 1-64.
3. Caldwell J. Throgh the looking glass in chiral drug development. Modern Drug Discov. 1999; 2: 51-60.
4. Agranat I, Caner H, Caldwell J. Putting chirality to work: the strategy of chiral switches. Nat Rev Drug Discov 2002; 1: 753-68.
5. Caner H, Groner E, Levy L. Trends in the development of chiral drug. Drug Discov Today 2004; 9: 105-10.
6. Rentsch KM. The importance of stereoselective determination of drugs in the clinical laboratory. J Biochem Biophys Methods 2002; 54: 1-9.
7. Sheldon RA. Chirality and biological activity, In: Sheldon RA (ed) Chirotechnology : industrial synthesis of optically active compounds. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993: 39-72.
8. Wade DN, Mearrick PT, Morris JL. Active transport of L-dopa in the intestine. Nature 1973; 242: 463-5.
9. Tamai I, Ling HY, Timbul SM, et al. Stereospecific absorption and degradation of cephalexin. J Pharm Pharmac 1988; 40: 320-34.
10. Ala-Kokko TI, Karinen J, Räihä E, et al. Pharmacokinetics of 0.75 % ropivacaine and 0.5 % bupivacaine after ilioinguinal–iliohypogastric nerve block in children. Br J Anaesth 2002; 89, 438-41.
11. Walle T, Webb JG, Bagwell EE, et al. Stereoselective delivery and actions of beta receptor antagonists. Biochem Pharmac 1988; 37: 115-24.
12. Williams K, Day R, Knihinicki R, et al. The stereoselective uptake of ibuprofen enantiomers into adipose tissue. Biochem Pharmac 1986; 35: 3403-5.
13. Ward SA, Walle T, Walle UK, et al. Propranolol's metabolism is determined by both mephenytoin and debrisoquine hydroxylase activities. Clin Pharmac Ther 1989; 45: 72-9.
14. Lewis RJ, Targer WF, Chan KK, et al. Warfarin: stereochemical aspects of its metabolism and the interaction with phenylbutazone. J Clin Invest 1974; 53: 1607-17.
15. Meese CO, Eichelbaum M. Stereochemical aspects of polymorphic 4-hydroxylation of debrisoquine in man. Naunyn Schmeid Arch Pharmacol Suppl 1986; 332: R95.

16. Policy statement for the development of new stereoisomeric drugs (online). Available at http://www.fda.gov/cder/guidance/stereo.htm (05/02/1992).
17. Investigation of chiral active substances (online). Available at http://pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-3/pdfs-en/3cc299en.pdf (09/09/2004).
18. Stahl SM. Mirror, mirror on the wall, which enantiomer is the fairest of the all? J Clin Psychiatry 2002; 63: 349-54.

คำถาม

1. คุณสมบัติในข้อใดที่แตกต่างกันระหว่างเอแนนทิโอเมอร์
    1. จุดหลอมเหลว
    2. ความสามารถในการละลายน้ำ
    3. ความสามารถในการละลายในตัวทำละลายอินทรีย์
    4. ความสามารถในการทำปฏิกิริยาทางเคมีกับสารที่ไม่เป็นไครัล
    5. ความสามารถในการทำปฏิกิริยากับสารที่เป็นไครัล
2. สารในข้อใด**ไม่**หมุนระนาบของแสงโพลาไรส์
    1. สารละลาย D-phenylglycine ในน้ำ
    2. สารละลาย (*S*)-(+)-phenylglycine ในน้ำ
    3. สารผสม D-phenylglycine และ L-phenylglycine ในอัตราส่วน 1:1
    4. สารผสม (*S*)-(+)-phenylglycine และ (*R*)-(-)-phenylglycine ในอัตราส่วน 1:2
    5. สารผสม (*S*)-(+)-phenylglycine และ (*R*)-(-)-phenylglycine ในอัตราส่วน 2:1
3. ข้อใด**ไม่ใช่**วิธีเรียกชื่อเอแนนทิโอเมอร์
    1. (α)-(β)
    2. (D)-(L)
    3. (+)-(-)
    4. (*R*)-(*S*)
    5. ทุกข้อเป็นวิธีเรียกชื่อเอแนนทิโอเมอร์
4. ข้อใดถูกต้อง
    1. สารที่มีศูนย์ไครัล n ตำแหน่งจะมีจำนวนสเตอริโอไอโซเมอร์ได้มากที่สุด n แบบ
    2. กรดอะมิโนส่วนใหญ่ในธรรมชาติมีคอนฟิกูเรชันเป็น L
    3. วิธีแยกเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวออกจากราซีเมตทำได้ง่ายโดยอาศัยความแตกต่างของคุณสมบัติทางกายภาพ
    4. การเรียกชื่อเอแนนทิโอเมอร์ในระบบ Cahn-Ingold-Prelog กำหนดให้ (*R*)- แทนเอแนนทิโอเมอร์ที่หมุนระนาบของแสงโพลาไรส์ไปทางขวา
    5. ไดแอสเตอริโอไอโซเมอร์เป็นเอแนนทิโอเมอร์ประเภทหนึ่ง
5. ปรากฏการณ์ที่ทำให้ (*R*)-thalidomide ที่มีฤทธิ์ในการรักษาเปลี่ยนเป็น (*S*)-thalidomide ที่เป็นพิษ เรียกว่า
    1. ionization
    2. epimerization
    3. racemization
    4. resolution
    5. optical rotation
6. ข้อใด**ไม่ใช่**ผลที่เกิดจากเอแนนทิโอเมอร์ที่มีความชอบจับต่อตัวรับต่ำกว่าหรือดิสโตเมอร์ต่อการออกฤทธิ์ของยา
    1. ดิสโตเมอร์ไม่ขัดขวางการออกฤทธิ์ของยูโทเมอร์
    2. ดิสโตเมอร์ส่งผลข้างเคียงที่รุนแรง
    3. ดิสโตเมอร์เสริมประสิทธิภาพในการรักษาของยูโทเมอร์
    4. ดิสโตเมอร์มีฤทธิ์ในการรักษาที่แตกต่างไปจากยูโทเมอร์
    5. ทุกข้อเป็นผลที่เป็นไปได้ที่อาจเกิดจากดิสโตเมอร์

7. ข้อใดคือความหมายของ chiral switch
    1. การเปลี่ยนจากยาที่ไม่เป็นไครัลไปเป็นไครัล
    2. การเปลี่ยนจากยาที่เคยใช้ในรูป *R*-enantiomer ไปเป็น *S*-enantiomer
    3. การเปลี่ยนจากยาที่เคยใช้ในรูป *S*-enantiomer ไปเป็น *R*-enantiomer
    4. การเปลี่ยนจากยาที่เคยใช้ในรูป *(RS)*-enantiomer ไปเป็น *R*-enantiomer *หรือ S*-enantiomer
    5. ข้อ ข. และ ค.
8. ข้อใด**ไม่ใช่**เหตุผลที่ทำให้ยาที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์ถูกดูดซึมไม่เท่ากัน
    1. เอแนนทิโอเมอร์ละลายในไขมันได้แตกต่างกัน
    2. เอแนนทิโอเมอร์มีความชอบจับต่อตัวพาแตกต่างกัน
    3. เอแนนทิโอเมอร์ทำให้สภาพให้ซึมผ่านของเมมเบรนเปลี่ยนไปแตกต่างกัน
    5. ทุกข้อที่กล่าวมาเหตุผลที่ทำให้ยาที่เป็นเอแนนทิโอเมอร์ถูกดูดซึมไม่เท่ากัน
9. ข้อใด**ไม่**ถูกต้องเกี่ยวกับการใช้ยาในรูปเอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวแทนราซีเมต
    1. มีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นกับยาใหม่ที่กำลังพัฒนา
    2. เกิดขึ้นกับยาที่วางตลาดอยู่แล้ว
    3. เกิดขึ้นควบคู่กับการผลิตและวิเคราะห์เอแนนทิโอเมอร์เดี่ยวที่พัฒนามากขึ้น
    4. ช่วยแก้ปัญหาความเป็นพิษของยาที่เกิด metabolic chirality inversion
    5. อาจทำให้ขนาดยาที่จำเป็นลดลงได้ครึ่งหนึ่งจากเดิมที่อยู่ในรูปราซีเมต
10. ยาในข้อใด**ไม่**ได้เกิดจาก chiral switch
    1. esomeprazole
    2. escitalopram
    3. fluoxetine
    4. levocetirizine
    5. ทุกข้อเป็นยาที่เกิดจาก chiral switch

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนมีนาคม 2548 (หน้า 59-70)
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

แนวทางการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

(Antiviral guideline for treatment and prevention of Cytomegalovirus (CMV) infection in renal transplant patients)

ภญ.อ.กรัณฑ์รัตน์ ทิวถนอม
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0503-02
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 มีนาคม พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 มีนาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงแนวทางการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันและรักษาการติดเชื้อ Cytomegalovirus ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

บทคัดย่อ

การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV) เป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต เชื้อนี้มีบทบาทต่อระบบภูมิคุ้มกันและทำให้เกิดการปฏิเสธไตใหม่ โดยเฉพาะผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อดังกล่าว ปัจจุบันมี 3 แนวทางเพื่อควบคุมการติดเชื้อ CMV ได้แก่ การใช้ยาป้องกัน การใช้ยารักษาต่อเมื่อมีการพบค่าทางปฏิบัติการที่บ่งชี้ว่ามีการติดเชื้อ (pre-emptive therapy) และ การใช้ยารักษาเมื่อผู้ป่วยแสดงอาการติดเชื้อ ganciclovir เป็นยาต้านไวรัสที่เลือกใช้เป็นตัวแรกและควรปรับขนาดยาตามค่า creatinine clearance ยาอื่นๆ ที่ใช้ได้คือ foscarnet และ cytomegalovirus immunoglobulin แต่ไม่ใช้เป็นตัวเลือกแรก เพราะ foscanet เป็นพิษต่อไต และใช้กรณีที่เชื้อ CMV ดื้อ ganciclovir ส่วน cytomegalovirus immunoglobulin มักใช้ร่วมกับ ganciclovir กรณีติดเชื้อ CMV ที่มีอาการรุนแรง ยาป้องกันการติดเชื้อจะใช้ ganciclovir เป็นตัวแรก ยาที่อยู่ในระหว่างวิจัย เช่น acyclovir, valacyclovir, valganciclovir และ cytomegalovirus immunoglobulin ระยะเวลาในการป้องกันการติดเชื้อดังกล่าวคือ 3 เดือน

คำสำคัญ
cytomegalovirus, การปลูกถ่ายไต, ยาต้านไวรัส

บทนำ

การติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV) ซึ่งเป็นเชื้อในกลุ่มเดียวกับ Hepes simplex และ Vericella zoster ในคนปกติจะไม่ก่อให้เกิดโรค (CMV disease) ที่รุนแรงตามมา แต่ในผู้ป่วยที่ระบบภูมิคุ้มกันบกพร่องหรือทำงานได้ลดลงเนื่องจากได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เช่น ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตจะก่อให้เกิดผลแทรกซ้อนที่เป็นอันตรายต่อชีวิต แม้ว่าปัจจุบันจะมีการพัฒนาการวินิจฉัยและการรักษามาเป็นเวลา 10 กว่าปี แต่การติดเชื้อดังกล่าวก็ยังก่อให้เกิดความเจ็บป่วยและเสียชีวิต เชื้อไวรัสนี้ไม่เพียงแต่ทำอันตรายต่อเนื้อเยื่ออื่น เช่น ทำให้เกิดตับอักเสบ ปอดอักเสบ ยังมีความสัมพันธ์กับการเกิดการปฏิเสธไตอีกด้วย ดังนั้นสิ่งสำคัญไม่เพียงให้การรักษาเมื่อติดเชื้อ CMV เท่านั้น แต่ต้องมีการป้องกันการเกิดการติดเชื้อดังกล่าวด้วย[1] บทความนี้จึงสรุปถึงการใช้ยาต้านไวรัสป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

คำจำกัดความ

ก่อนที่จะกล่าวการติดเชื้อ CMV ขอกล่าวถึงคำจำกัดความของคำบางคำที่เกี่ยวข้อง เพื่อให้เป็นที่เข้าใจตรงกันดังนี้ [2,3]

การติดเชื้อ CMV (CMV infection): หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับเชื้อ CMV ผู้ป่วยจะมีอาการไข้โดยไม่ทราบสาเหตุ จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenia) และ/หรือเกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia) รวมถึงมีความผิดปกติของการทำงานของเอนไซม์ตับ มีการตรวจพบ CMV antibodies ซึ่งถ้าเป็น IgM จะหมายถึงผู้ป่วยพึ่งได้รับเชื้อครั้งแรก แต่ถ้าเป็น IgG จะหมายถึง ผู้ป่วยเคยได้รับเชื้อแล้ว มีการติดเชื้อซ้ำหรือเชื้อที่อยู่ในระยะสงบมีการถูกกระตุ้น

การติดเชื้อ CMV ระยะกำเริบ (Active CMV infection): หมายถึง การพบ CMV pp65 antigen ในเม็ดเลือดขาว และพบเชื้อ CMV โดยใช้เทคนิค Polymerase Chain Reaction (PCR)

การติดเชื้อ CMV ระยะสงบ (Latent CMV infection): จะหมายถึง ผู้ป่วยติดเชื้อ CMV (คือมีการตรวจพบ CMV antibody) แต่ไม่มีอาการหรือยังไม่เกิดโรค

โรคที่เกี่ยวเนื่องจากการติดเชื้อ CMV (CMV disease): หมายถึง การมีอาการทางคลินิกในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ CMV ระยะกำเริบ ร่วมกับการตรวจพบเชื้อ CMV ในอวัยวะที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดโรค เช่น ปอด (ทำให้เกิดปอดอักเสบ) ระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาท

อัตราการติดเชื้อและช่วงเวลาที่มักจะทำให้เกิดการติดเชื้อ

การติดเชื้อ CMV มักจะเกิดขึ้นในช่วง 1-4 เดือนแรก หลังจากการปลูกถ่ายไต อัตราการติดเชื้อจากผู้บริจาคไตที่มีผลตรวจ CMV antibodies เป็นบวก และผู้รับบริจาคมีผลเป็นลบซึ่งหมายถึงไม่เคยได้รับเชื้อมาก่อน (D+/R-) จะมีสูงถึง 80-100% และทำให้เกิดโรคจากการติดเชื้อดังกล่าว 40-50% เนื่องจากผู้รับบริจาคที่ยังไม่เคยสัมผัสเชื้อนี้มาก่อนจึงยังไม่มีภูมิต้านทานเชื้อนี้ โอกาสติดเชื้อจึงสูง สำหรับกรณีผู้บริจาคไตและผู้รับบริจาคมี CMV antibodies เป็นบวก (D+/R+) จะมีโอกาสติดเชื้อ 40-60% และทำให้เกิดโรคจากการติดเชื้อดังกล่าว 20-30% ส่วนผู้บริจาคไตและผู้รับบริจาคที่มี CMV antibodies เป็นลบ (D-/R-) จะมีโอกาสติดเชื้อเพียง 0-5%[4,5]

อัตราเสี่ยงของการติดเชื้อ

ผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนไตที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ CMV[1,4]

1. ผู้ป่วยที่ไม่เคยติดเชื้อ CMV มาก่อนแต่ได้รับไตจากผู้บริจาคที่ติดเชื้อ CMV (D+/R-)
2. ผู้ป่วยสูงอายุ
3. ผู้ป่วยที่ได้รับการถ่ายเลือดปริมาณมากในช่วงผ่าตัด
4. ได้รับ Anti-lymphocyte antibodies
5. มีการผ่าตัดเปลี่ยนไตซ้ำ เนื่องจากมีการปฏิเสธไตใหม่อย่างเฉียบพลัน
6. ได้รับยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูง

นอกจากนี้ จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่า การฟอกไตก่อนปลูกถ่ายไตเป็นเวลานานกว่า 6 เดือน การได้รับ Mycophenolate mofetil (MMF) เพื่อการรักษาแบบประคับประคอง (Maintenance therapy) เป็นปัจจัยที่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อการเกิดการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต[6] Kuypers และคณะได้เน้นถึงบทบาทของยากดภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต[3] และจากการวิเคราะห์ตัวแปรพหุ (multivariate) พบว่า การให้ tacrolimus, MMF และ steroids เป็นปัจจัยส่งเสริมการติดเชื้อ CMV นอกเหนือไปจากการใช้ยารักษาการปฏิเสธไต อายุ และ CMV serology ดังที่กล่าวแล้วข้างต้น[6]

แนวทางควบคุมการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

มี 3 แนวทางหลักสำหรับการควบคุมการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตดังนี้[7]

1. การป้องกัน (prophylaxis): โดยการให้ยาต้านไวรัสก่อนที่จะเกิดการติดเชื้อ
2. Pre-emptive treatment หรือ targeted prophylaxis: คือการเริ่มให้ยาต้านไวรัสเมื่อตรวจพบเชื้อ CMV ในเลือดหรือในสารคัดหลั่งของผู้ป่วยรวมทั้งการให้ยาต้านไวรัสแก่ผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อ
3. การรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV: จะให้ยาต้านไวรัสเมื่อมีอาการหรืออาการแสดงว่ามีการติดเชื้อ CMV หรือเกิดโรคเนื่องจากเชื้อ CMV

ยาต้านไวรัสที่ใช้สำหรับโรคติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ยาต้านไวรัสที่ใช้เพื่อการป้องกัน

ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่มีความเสี่ยงสูงในการติดเชื้อ CMV มีการแนะนำให้ใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันดังแสดงในตารางที่ 1[1,8-20] โดยอาศัยหลักฐานจากการทดลองทางคลินิกที่แสดงในตารางที่ 2[8-16,18,19]

ตารางที่ 1 ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ยา	ขนาด	ระยะเวลา	ผลไม่พึงประสงค์
ยาที่เลือกใช้เป็นอันดับแรก			
Ganciclovir[1,10,12,13,20] (Cymevene®, Cytovene®) กลไกการออกฤทธิ์ คือ เมื่อยาเกิด phosphorylation จะสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งสร้าง DNA ของไวรัสโดยการขัดขวางการจับกันของ dGTP กับ enzyme DNA polymerase ของไวรัส	**IV** : ขนาดเริ่มต้น **5mg/kg/dose** ทุก 12 h กรณีที่ต้องการเจือจาง สามารถเจือจางโดยใช้ sterile water for injection และให้ร่วมกับ NSS, 5% Dextrose, ringer's solution หรือ lactate ringer's solution ระยะเวลาของการให้ยาทางหลอดเลือดดำ ไม่ควรเกิน 1 h	7-14 วัน	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ เม็ดเลือดขาวต่ำ เกล็ดเลือดต่ำ อาการไม่พึงประสงค์อื่น เช่น มีไข้ ผื่น เอ็นไซม์ตับเพิ่มขึ้นผิดปรกติ ซึ่งอาจจะเป็นเพราะขนาดยามากไป หากเกิดอาการดังกล่าวให้หยุดยาแล้วรักษาตามอาการ ค่าทางโลหิตวิทยาจะกลับมาเป็นปรกติ ในรายที่มีการขาดน้ำ อาจจะให้ IV fluid
	: ขนาดของการใช้ยาแบบประคับ-ประคอง (maintenance) **5mg/kg/day**	3 เดือน	**สิ่งที่ควรติดตาม**: Urinalysis, BUN, Scr, Liver enzyme, CBC with differential, platelet count ทุกสัปดาห์ ควรหยุดยาเมื่อ neutrophil< 500/mm^3 และ Plt < 25,000/mm^3
	Oral : การใช้ยาแบบประคับประคอง **1000 mg** วันละ 3 ครั้ง	3 เดือน	
ยาที่อยู่ในระหว่างวิจัย			
Acyclovir (Zovirax®)[9,16,20] กลไกการออกฤทธิ์คือ เมื่อยาเกิด phosphorylation จะสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งสร้าง DNA ของไวรัสโดยการขัดขวางการจับกันของ dGTP กับ enzyme DNA polymerase ของไวรัส	**IV** : **500 mg/m^2/dose** ทุก 8 h	3 เดือน	อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ สั่น มีอาการเพ้อ อาการชา
Valacyclovir (Valtrex®)[17,20]	Oral : **200 mg** 3-4 ครั้งต่อวัน, หรือ **400 mg** วันละ 2 ครั้ง	3 เดือน	**สิ่งที่ควรติดตาม**: Urinalysis, BUN, Scr, Liver enzyme, CBC ทุกสัปดาห์
	Oral: **2g** 4 ครั้งต่อวัน	3 เดือน	เหมือนกับ Acyclovir

ยา	ขนาด	ระยะเวลา	ผลไม่พึงประสงค์
เป็น L-vanyl ester prodrug ของ acyclovir โดยจะเปลี่ยนเป็น acyclovir และออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อโดยกลไกเดียวกับ acyclovir Valganciclovir[20,21] (Valcyte®) ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยเป็น L-vanyl ester prodrug ของ ganciclovir โดยจะเปลี่ยนเป็น ganciclovir และออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อโดยกลไกเดียวกับ gancyclovir Cytomegalovirus Immunoglobulin (Cytogam®)[8,18-20] ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยเป็น anti CMV-IgG ออกฤทธิ์เป็น passive immunization	**Oral: 900 mg** OD (ไม่นิยมใช้) : ขนาดที่ใช้คือ **1mg/kg/dose** หรือ **0.25mg/kg/dose** (ทั้งหมด 8 dose; 1 dose/สัปดาห์)	>3 เดือน (100 วัน) 3 เดือน 2 เดือน	เหมือนกับ ganciclovir อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่สัมพันธ์กับอัตราการให้ยาทางหลอดเลือดดำ เช่น มีไข้, หนาวสั่น,ปวดศีรษะ,ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ , มึนงง, คลื่นไส้ อาเจียน ควรเริ่มต้นด้วยอัตรา 15 mg/kg/hr ถ้าให้ไป 30 นาทีไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ สามารถเพิ่มเป็น 30 mg/kg/hr และถ้าผ่านไป 30 นาทีไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์สามารถเพิ่มเป็น 60 mg/kg/hr ปริมาตรที่ให้ไม่ควรมากกว่า 75 mL/hr หากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ให้ลดอัตราการให้หรือหยุดให้ยา ระยะเวลาการให้ยาประมาณ 6 ชั่วโมง **สิ่งที่ควรติดตาม:** Vital signs ระหว่างการให้ยา, อาการหน้าแดง ,สั่น ไข้ เป็นตะคริว

ตารางที่ 2 การทดลองทางคลินิกของยาต้านไวรัสเพื่อรักษาและป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

รูปแบบ	ยากดภูมิคุ้มกันที่ได้รับ	กลุ่ม 1	กลุ่ม 2 *	จำนวน (1/2)	การเกิดโรค (%) (1/2)	P-value	หมายเหตุ
เพื่อการป้องกัน[9]	CyA, azathioprine, steroids; บางคนได้รับ ALG	Acyclovir ชนิดรับประทาน ขนาดสูง 800-3200 mg 12 สัปดาห์	Placebo	53/51	7.5/29	0.002	เป็นการป้องกัน ในผู้ป่วยที่ใช้ anti-lymphocyte และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงที่จะเกิดการปฏิเสธไต, ไม่มีผลข้างเคียงต่อผู้ป่วย รวมทั้งการอยู่รอดของไตใหม่
เพื่อการป้องกัน[16]	CyA, azathioprine, steroids และ ALG	Acyclovir ชนิดรับประทาน ขนาดสูง 800-3200mg 12 สัปดาห์	กลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยา)	22/10	40.1/40	NS	ผู้ป่วยทุกรายเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อสูง ไม่พบประโยชน์ที่ให้การป้องกัน, ไม่มีความแตกต่างกันในด้านความรุนแรงของโรค
เพื่อการป้องกัน[10]	CyA, azathioprine, steroids และ ALG 10 วัน จากนั้นได้ steroids, CyA	IV ganciclovir 10 mg/kg/day, ในวันที่ 14-28	กลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยา)	17/15	47.1/73.3	NS	ผู้ป่วยทุกรายเป็นผู้ที่มีความเสี่ยงในการติดเชื้อสูง, ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ gancicloivir จะมีความรุนแรงของโรคและจะเกิดโรคช้ากว่า
เพื่อการป้องกัน[18]	CyA หรือ azathioprine ร่วมกับ steroids, ส่วนน้อยได้ ALG	Anti-CMV immunoglobulin จนกระทั่งสัปดาห์ที่ 16	กลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยา)	24/35	21/60	<0.001	ผู้ป่วยทุกรายจะมีความเสี่ยงสูง, พบการติดเชื้อราและ parasite ในกลุ่มควบคุม (20%)
เพื่อการป้องกัน[14]	CyA, azathioprine, steroids และ ALG	ganciclovir ชนิดรับประทาน 1000 mg วันละ 3 ครั้ง 12 สัปดาห์	Acyclovir ชนิดรับประทาน 200 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 12 สัปดาห์	19/23	0/61	<0.0001	ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเชื้อโดยวิธี PCR กลุ่มที่ได้ ganciclovir จะตรวจพบเชื้อในกระแสเลือดช้ากว่ากลุ่มที่ได้รับ acyclovir พบ mismatch 2 รายในกลุ่ม ganciclovir และ 3 รายในกลุ่ม acyclovir
เพื่อการป้องกัน[13]	เริ่มด้วย OKT3, CyA, azathioprine, steroids	ganciclovir ชนิดรับประทาน 750 mg วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 เดือน	ไม่ได้รับยาต้านไวรัส	21/22	0/5	<0.05	มีการติดเชื้อ CMV 5% ในกลุ่มที่ได้รับ ganciclovir และ 27% ในกลุ่มควบคุม (p<0.005) มี mismatch 4 รายในแต่ละกลุ่ม
เพื่อการป้องกันและการรักษาแบบ pre-emptive[12]	เริ่มต้นด้วย ALG, จากนั้นให้ CyA, azathioprine และ steroids	Immunoglobulin เป็นเวลา 6 สัปดาห์	IV ganciclovir 2.5 mg/kg/day นาน 21 วัน และในระหว่างที่ได้ ALG	27/24/23	4/0/26	<0.05	มีทั้งหมด 3 กลุ่ม กลุ่มที่ 3 คือกลุ่มควบคุม พบว่ามีอัตราการเสียชีวิต 13% ในกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีผู้เสียชีวิตในอีก 2 กลุ่มที่เหลือ
การรักษาแบบ pre-emptive[11]	เริ่มต้น ด้วย ALG, จากนั้นให้ CyA, azathioprine และ steroids	IV ganciclovir 2.5mg/kg วันละ 2 ครั้ง ระหว่างได้รับ ALG	กลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยา)	22/18	9/56	<0.05	ผู้ป่วยทุกรายจะเคยติดเชื้อ CMV แต่ไม่พบการเกิดโรคเนื่องจากการติดเชื้อ CMV ในกลุ่มที่ได้ ganciclovir
การรักษาแบบ pre-emptive[19]	steroids และ azathioprine โดยใช้การรักษาแบบประคับประคอง, ให้ RATG เมื่อเกิด acute rejection	Immunoglobulin ในวันที่ได้ RATG และให้ต่อจากนั้นอีก 2 สัปดาห์	Placebo	20/20	35/30	NS	Immunoglobulin ป้องกันการเสียชีวิตจาก CMV แต่ไม่มีผลต่อการเกิดอุบัติการณ์ของโรค
การรักษาแบบ pre-emptive[6]	ป้องกันด้วย ALG, azathioprine และ steroids, ต่อมาให้ CyA, azathioprine, steroids	Immunoglobulin ทุก 12 สัปดาห์ 5 doses	กลุ่มควบคุม (ไม่ได้รับยา)	16/18	12/39	0.1	ในกลุ่มที่ได้รับ immunoglobulin จะมีระยะเวลาที่โรคมีอาการรุนแรงและมีไข้ลดลง
การรักษาแบบ pre-emptive[15]	CyA, azathioprine, steroids	ผู้ป่วยจะได้รับ IV ganciclovir อย่างน้อย 2 สัปดาห์ และมีการติดตามผู้ป่วยโดยการเจาะเลือดเพื่อหา CMV antigen		160	0	-	ผู้ป่วย 35 รายจะได้รับการรักษาแบบ pre-emptive และไม่มีผู้ป่วยที่เกิดโรคเนื่องจากการติดเชื้อ CMV

CyA = Cyclosporin A, ALG = Anti Lymphocyte immunoglobulin, RATG = Rabit Anti- Thymocyte immunoglobulin, OKT3 = Anti CD_3 monoclonal antibody, NS= not statistically significance

ยาต้านไวรัสที่ใช้เพื่อการรักษา

ยาต้านไวรัสที่ใช้เพื่อการรักษาโรคติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตแสดงในตารางที่ 3[4,5,7,20-23] จากตารางพบว่า Ganciclovir เป็นยาตัวแรกที่เลือกใช้ในการติดเชื้อดังกล่าว

ตารางที่ 3 : ยาต้านไวรัสเพื่อรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

ยา	ขนาด	ระยะเวลา	ผลไม่พึงประสงค์
First choice Ganciclovir[4,7,20,22] (Cymevene®, Cytovene®)	**IV** : ขนาดเริ่มต้น **5 mg/kg/dose** ทุก 12 h ขนาดประคับประคอง **5 mg/kg/day** ทุกวัน หรือ **6 mg/kg/day** (5 วันต่อสัปดาห์)	14-21 วัน	เหมือนที่กล่าวในการใช้ ganciclovir เพื่อการป้องกัน
	Oral : ขนาดประคับประคอง **1000 mg** วันละ 3 ครั้ง ให้พร้อมอาหาร หรือ **500 mg 6 ครั้ง/วัน** *ไม่แนะนำให้ใช้ ganciclovir ชนิดรับประทานในการรักษาเริ่มต้น เนื่องจากปัญหาการดูดซึมของยา	14-21 วัน	**สิ่งที่ควรติดตาม**: CMV antigen ทุกสัปดาห์ Urinalysis, BUN, Scr, Liver enzyme, CBC with differential, platelet count ทุกสัปดาห์ ควรหยุดยาเมื่อ neutrophil< 500/mm^3 และ Plt count < 25,000/mm^3
	Renal impairment **IV** (ขนาดเริ่มต้น) Clcr 50-69 mL/min: **2.5 mg/kg/dose** ทุก 12 h Clcr 25-49 mL/min: **2.5 mg/kg/dose** ทุก 24 h Clcr 10-24 mL/min: **1.25 mg/kg/dose** ทุก 24 h Clcr < 10 mL/min: **1.25 mg/kg/dose** 3 ครั้ง/สัปดาห์ ตามด้วย hemodialysis	7 วัน	
	IV (ขนาดประคับประคอง) Clcr 50-69 mL/min: **2.5 mg/kg/dose** ทุก 24 h Clcr 25-49 mL/min: **1.25 mg/kg/dose** ทุก 24 h Clcr 10-24 mL/min:**0.625 mg/kg/dose** ทุก 24 h Clcr < 10 mL/min:**0.625 mg/kg/dose** 3 ครั้ง/สัปดาห์ ตามด้วย hemodialysis	7 วัน	
	Oral (ขนาดประคับประคอง) Clcr 50-69 mL/min: **1500 mg/day** หรือ **500 mg** วันละ 3 ครั้ง Clcr 25-49 mL/min: **1000 mg/day** หรือ **500 mg** วันละ 2 ครั้ง Clcr 10-24 mL/min: **500 mg/day** Clcr < 10 mL/min: **500 mg** 3 ครั้ง/สัปดาห์ ตามด้วย hemodialysis	7 วัน	

ตารางที่ 3 : ยาต้านไวรัสเพื่อรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (ต่อ)

ยา	ขนาด	ระยะเวลา	ผลไม่พึงประสงค์
Alternative choices			
Foscarnet[4,7,20,22] (Foscavir®) ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย และไม่นิยมเป็นตัวเลือกแรก เนื่องจากมีพิษต่อไต จะใช้เมื่อผู้ป่วยดื้อต่อยา Ganciclovir ยาดังกล่าวออกฤทธิ์โดยเป็น non-competitive RNA, DNA polymerase inhibitor	IV : ขนาดเริ่มต้น **60 mg/kg/dose** ทุก 8 h หรือ **100 mg/kg/dose** ทุก12 h : ขนาดประคับประคอง **90-120 mg/kg/day** โดยให้ทางหลอดเลือดดำ (IV infusion) ครั้งเดียว	14-21 วัน 14-21 วัน	อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและควรคำนึงถึงคือ พิษต่อไต (nephrotoxicity) ซึ่งมีโอกาสเกิด 50% **สิ่งที่ควรติดตาม:** อิเลคโทรไลท์ และการทำงานของไต
Cytomegalovirus Immunoglobulin[4,7,20,22] (Cytogam®) ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย * มักจะใช้ร่วมกับ ganciclovir กรณีที่เกิดโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV ที่อาการรุนแรง	IV : ขนาดเริ่มต้น : **150 mg/kg/dose** ต่อมาลดขนาดเป็น **100 mg/kg/dose** จากนั้นให้ขนาด **50 mg/kg/dose**	ภายใน 72 h ของการผ่าตัดเปลี่ยนไต ในสัปดาห์ที่ 2, 4, 6 และ 8 ของการผ่าตัดเปลี่ยนไต สัปดาห์ที่ 12 และ 16 ของการผ่าตัดเปลี่ยนไต	เหมือนที่กล่าวไว้ในการใช้ Cytomegalovirus immunoglobulin เพื่อการป้องกัน
ยาที่อยู่ในระหว่างการวิจัย			
Valganciclovir[23] (Valcyte®) ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย	Oral: ขนาดเริ่มต้น **900 mg** วันละ 2 ครั้ง จากนั้นให้ขนาด **900 mg** วันละครั้ง	Max = 48 วัน	เหมือนที่กล่าวไว้ในการใช้ ganciclovir เพื่อการป้องกัน

สรุป

การติดเชื้อ CMV มีความสำคัญและส่งผลถึงชีวิตของผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายไต จากการทบทวนหลักฐานทางวิชาการพบว่า การใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันและรักษามีบทบาทสำคัญในผู้ป่วยกลุ่มนี้ อย่างไรก็ตาม จำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกในประชากรขนาดใหญ่เพื่อยืนยันประโยชน์ของการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนไต โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อดังกล่าว

เอกสารอ้างอิง

1. Kusne S, Shapiro R, Fung J. Prevention and treatment of cytomegalovirus infection in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:187-203.
2. Chak WL, Choi KS, Wong KM et.al. Pharmacoeconomic analysis of preemptive gancyclovir therapy in the prevention of cytomegalovirus infections in high-risk renal graft recipients. *Transplant Proc* 2003;35:280-1.
3. Kuypers DR, Evenepoel P, Maes BD et.al. Role of immunosuppressive drugs in the development of tissue-invasive cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:1164-70.
4. Dupris R. Solid organ transplantation. In: Mary Anne Koda-Kimble WAK, B. Joseph Guglielmo, Lloyd Yee Young, (ed). Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:33-43.
5. Cohen JH,J K. Infection complications after renal transplantation. In: Morris P, (ed). Kidney transplantation. New York: W.B. Saunders company, 2001:476-7.
6. Abbott KC, Hypolite IO, Viola R et.al. Hospitalizations for cytomegalovirus disease after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2002;12:402-9.
7. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G et.al. The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther* 2003;98:269-97.
8. Steinmuller DR, Novick AC, Streem SB et.al. Intravenous immunoglobulin infusions for the prophylaxis of secondary cytomegalovirus infection. *Transplantation* 1990;49:68-70.
9. Balfour HH, Jr., Chace BA, Stapleton JT et.al. A randomized, placebo-controlled trial of oral acyclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in recipients of renal allografts. *N Engl J Med* 1989;320:1381-7.
10. Rondeau E, Bourgeon B, Peraldi MN et.al. Effect of prophylactic ganciclovir on cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:858-62.
11. Conti DJ, Freed BM, Singh TP et.al. Preemptive ganciclovir therapy in cytomegalovirus-seropositive renal transplants recipients. *Arch Surg* 1995;130:1217-21; discussion 21-2.
12. Conti DJ, Freed BM, Gruber SA et.al. Prophylaxis of primary cytomegalovirus disease in renal transplant recipients. A trial of ganciclovir vs immunoglobulin. *Arch Surg* 1994;129:443-7.
13. Ahsan N, Holman MJ,Yang HC. Efficacy of oral ganciclovir in prevention of cytomegalovirus infection in post-kidney transplant patients. *Clin Transplant* 1997;11:633-9.
14. Brennan DC, Garlock KA, Singer GG et.al. Prophylactic oral ganciclovir compared with deferred therapy for control of cytomegalovirus in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;64:1843-6.
15. Gotti E, Suter F, Baruzzo S et.al. Early ganciclovir therapy effectively controls viremia and avoids the need for cytomegalovirus (CMV) prophylaxis in renal transplant patients with cytomegalovirus antigenemia. *Clin Transplant* 1996;10:550-5.
16. Kletzmayr J, Kotzmann H, Popow-Kraupp T et.al. Impact of high-dose oral acyclovir prophylaxis on cytomegalovirus (CMV) disease in CMV high-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:325-30.
17. Ormrod D, Scott LJ, Perry CM. Valacyclovir: a review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Drugs* 2000;59:839-63.

18. Snydman DR, Falagas ME, Avery R et.al. Use of combination cytomegalovirus immune globulin plus ganciclovir for prophylaxis in CMV-seronegative liver transplant recipients of a CMV-seropositive donor organ: a multicenter, open-label study. *Transplant Proc* 2001;33:2571-5.
19. Metselaar HJ, Rothbarth PH, Brouwer RM et.al. Prevention of cytomegalovirus-related death by passive immunization. A double-blind placebo-controlled study in kidney transplant recipients treated for rejection. *Transplantation* 1989;48:264-6.
20. Charles F. Lacy, Lora L Armstrong, Morton P Goldman et.al. Drug information handbook. NewYork, USA: Lexi-Comp Inc, 2003:36-8, 622-4, 36-38, 1421-4.
21. Curran M,Noble S. Valganciclovir. *Drugs* 2001;61:1145-50 ; discussion 51-2.
22. Johnson HJ, Heim-Duthoy KL,RJ P. Renal transplantation. In: Joseph T. DiPiro RLT, Gary C. Yee, Gary R. Matzke, Barbara G. Wells, L. Michael Posey, (ed). Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.: Mc Graw-Hill Inc., 2002:858-60.
23. Babel N, Gabdrakhmanova L, Juergensen J-S et.al. Treatment of cytomegalovirus disease with valganciclovir in renal transplant recipients: a single center experience. *Transplantation* 2004;78:283-5.

คำถาม

1. ข้อใดคือสาเหตุหลักที่ต้องมีการป้องกันและรักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
    1. เนื่องจากเชื้อนี้พบได้บ่อยในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
    2. มีการศึกษาทางคลินิกมากมายถึงผลดีของการให้การป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยกลุ่มนี้
    3. เนื่องจากเกิดการติดเชื้อ CMV แล้ว จะเป็นอันตรายแก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ที่ไม่เคยได้รับเชื้อมาก่อน และได้รับบริจาคไตจากผู้ติดเชื้อ CMV
    4. เนื่องจากการติดเชื้อ CMV ถือเป็นโรคระบาดร้ายแรง
    5. เนื่องจากการติดเชื้อดังกล่าวก่อให้เกิดการเสียค่าใช้จ่ายอย่างมากมายต่อผู้ป่วย
2. ข้อใด**ไม่ใช่**ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
    1. สูงอายุ
    2. เป็นเพศหญิง
    3. มี CMV serology D+/R-
    4. ได้รับ ALG
    5. ได้รับยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูง
3. ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตมักจะมีการติดเชื้อ CMV หลังจากการปลูกถ่ายไต
    1. 1-4 เดือน
    2. 4-7 เดือน
    3. 7-12 เดือน
    4. 1-2 ปี
    5. 2-3 ปี
4. ข้อใดถูกเกี่ยวกับหลักการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อควบคุมการติดเชื้อ CMV
    1. targeted prophylaxis คือการให้ยาต้านไวรัสแก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทุกรายก่อนเกิดการติดเชื้อ CMV
    2. การให้ยาต้านไวรัสเพื่อรักษาโรคที่เกิดจากการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต จะให้เมื่อผู้ป่วยมีอาการหรืออาการแสดงว่ามีการติดเชื้อ CMV
    3. ความแตกต่างระหว่าง pre-emptive treatment และ prophylaxis ต่างกันตรงชนิดยาต้านไวรัสที่ใช้
    4. ยาต้านไวรัสที่ใช้ป้องกันการติดเชื้อ CMV ในประเทศไทยมีเพียงตัวเดียวคือ ganciclovir
    5. ควรให้ ganciclovir ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตทุกราย หลังจากปลูกถ่ายไต 1-3 เดือน
5. ข้อใดถูก สำหรับยาต้านไวรัสที่ใช้รักษาการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต
    1. ganciclovir เป็นยาต้านไวรัสที่ใช้รักษาการติดเชื้อ CMV ชนิดให้ทางหลอดเลือดดำเท่านั้น
    2. foscarnet เป็นยาต้านไวรัสที่เป็นตัวเลือกแรกในการรักษาการติดเชื้อ CMV
    3. อาการข้างเคียงของ ganciclovir ที่พบบ่อยคือ neutropenia
    4. ระยะเวลาการรักษาโดยใช้ ganciclovir คือ 7-30 วัน
    5. cytomegalovirus immunoglobulin จะใช้เฉพาะการป้องกันการติดเชื้อ CMV เท่านั้น

6. กรณีที่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตติดเชื้อ CMV ที่ดื้อต่อยา ganciclovir สามารถเลือกใช้ยาในข้อใดเป็นทางเลือกต่อไป
    1. cytomegalovirus immunoglobulin
    2. cidofovir
    3. foscarnet
    4. acyclovir
    5. atazanavir
7. ข้อใดคืออาการ**ไม่**พึงประสงค์ของ ganciclovir
    1. anemia
    2. diarrhea
    3. neutropenia
    4. agranulocytosis
    5. hepatic jaundice
8. ข้อใดถูกเกี่ยวกับการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV
    1. ใช้ยา ganciclovir เพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV ชนิดรับประทานขนาดใน 500 mg bid
    2. กรณีดื้อยา ganciclovir จะใช้ยา foscarnet IV infusion 80 mg/kg/day
    3. ขนาดของ cytomegalovirus immunoglobulin เริ่มต้น 150 mg/kg/dose ใน 72 ชั่วโมง หลังการผ่าตัดปลูกถ่ายไต
    4. ขนาดของ acyclovir ที่ใช้ในการวิจัยทางคลินิกเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV คือ 400 mg tid
    5. ขนาด valganciclovir ที่ใช้ในการวิจัยทางคลินิกเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV คือ 1000 mg q 24 h
9. ข้อใดคือสิ่งที่ต้องติดตามเมื่อให้ ganciclovir แก่ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตเพื่อป้องกันการติดเชื้อ CMV
    1. electrolyte
    2. uric acid
    3. fasting blood sugar
    4. complete blood count
    5. serum albumin
10. ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตรายหนึ่งติดเชื้อ CMV ต้องใช้ ganciclovir ผู้ป่วยมี Clcr 25 mL/min ควรได้รับ ganciclovir ชนิดรับประทานขนาดเท่าไร
    1. 500 mg tid
    2. 1000 mg tid
    3. 1500 mg q 24 h
    4. 800 mg bid
    5. 500 mg bid

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนเมษายน 2548 (หน้า 71-80)
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

อาวุธชีวภาพ Botulinum Neurotoxin

(Botulinum Neurotoxin as a Biological Weapon)

ภญ.อ.ดร.ชนกพรหม์ สุคนธ์พันธุ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000
chanokporn@email.pharm.su.ac.th

รหัส 1-000-SPU-000-0504-01
จำนวน 1.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 เมษายน พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 เมษายน พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงกลไกการเกิด botulism โดยสารพิษ botulinum neurotoxin
2. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงคุณสมบัติ กลไกการเกิดพิษ และการนำสารพิษ botulinum neurotoxin ไปใช้เป็นอาวุธชีวภาพ
3. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงการรักษา ป้องกันและการเฝ้าระวังการก่อการร้ายทางชีวภาพโดยใช้สารพิษ botulinum neurotoxin

บทคัดย่อ

Botulinum Neurotoxin (BoNT) เป็นสารพิษชนิดแรกที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา (Food Drug Administration (FDA)) ของประเทศต่างๆ ให้ใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปรกติในมนุษย์ แต่เนื่องจาก BoNT เป็นสารพิษที่มีความคงตัวสูง สามารถรับเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายและยังไม่มีวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการที่เกิดจากสารพิษนี้ สารพิษชนิดนี้จึงถูกนำมาใช้เป็นอาวุธชีวภาพตั้งแต่ในสมัยสงครามโลกครั้งที่สอง ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกา (US-CDC) จัด *C. botulinum* และ BoNT เป็นเชื้อโรคและสารพิษต้องเฝ้าระวังมากที่สุดในระดับเดียวกับ เชื้อ anthrax เชื้อ ebola และเชื้อไข้ทรพิษ

คำสำคัญ
botulinum neurotoxin, biological weapon, bioterrorism

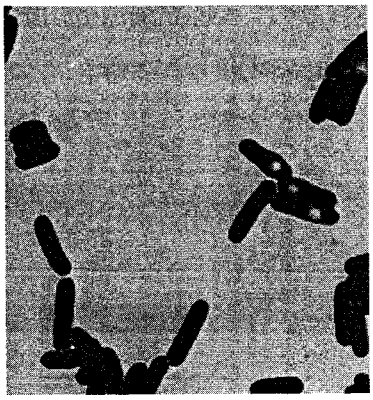
บทนำ

อาวุธชีวภาพ หรือ biological weapon คืออาวุธที่ได้จากสิ่งมีชีวิต ซึ่งรวมตั้งแต่ตัวสิ่งมีชีวิตเอง สารพิษหรือสารใดๆ ที่สิ่งมีชีวิตนั้นผลิตขึ้นมา ได้แก่ เชื้อไข้ทรพิษ (*Variola major*), สารพิษไรซิน (ricin) จากเมล็ดละหุ่ง, สารพิษ botulinum neurotoxin (BoNT) จาก *Clostridium botulinum* เป็นต้น เป้าหมายของการก่อการร้ายโดยใช้อาวุธชีวภาพหรือ bioterrorism คือการทำให้มนุษย์และสัตว์เลี้ยงของฝ่ายตรงข้ามบาดเจ็บล้มตายจำนวนมาก ซึ่งมีผลทำให้ประชาชนของฝ่ายตรงข้ามหวาดกลัว เสียขวัญและก่อให้เกิดความวุ่นวายในสังคม ซึ่งมีผลกระทบต่อสุขภาพจิตของประชาชนและมีผลเสียต่อเศรษฐกิจของประเทศทั้งโดยตรงและโดยอ้อม[1]

หลังจากเหตุการณ์ที่ผู้ก่อการร้ายถล่มตึก World Trade Center ในวันที่ 11 กันยายน พ.ศ. 2545 ประเทศต่างๆ ทั่วโลกโดยเฉพาะประเทศสหรัฐอเมริกาได้เพิ่มการเฝ้าระวังการก่อการร้ายมากขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งการก่อการร้ายโดยอาวุธชีวภาพใน category A ซึ่งเป็นอาวุธชีวภาพที่ต้องเฝ้าระวังมากที่สุด เนื่องจากอาวุธชีวภาพในกลุ่มนี้มีความสามารถในการก่อโรคและมีความสามารถในการแพร่กระจายสูง โรคที่เกิดขึ้นมีอัตราการตายสูง มีผลให้ประชาชนตื่นตระหนก หวาดกลัว และก่อให้เกิดความวุ่นวายในสังคมได้มาก และต้องการปฏิบัติการพิเศษในการเตรียมพร้อมของระบบสาธารณสุขเพื่อรับมือกับการก่อการร้ายชนิดนี้ ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกา หรือ The Centers for Disease Control and Prevention (US-CDC) จัดให้ botulinum neurotoxin (BoNT) ซึ่งเป็นสารพิษที่เชื้อ *Clostridium botulinum* อยู่ใน category A เช่นเดียวกับเชื้อโรคอีกสี่ชนิด คือ เชื้อ anthrax (*Bacillus anthracis*), เชื้อ ebola virus, เชื้อกาฬโรค (*Yersinia pestis*) และ เชื้อไข้ทรพิษ (*Variola major*) โดย [1-5] ในประเทศไทยเองถึงแม้ว่าจะยังไม่มีรายงานถึงการก่อการร้ายทางชีวภาพโดยสารพิษชนิดนี้ แต่ในฐานะของบุคลากรด้านสาธารณสุขก็ควรที่จะทราบถึงกลไกการเกิดพิษ วิธีการได้รับพิษ อาการของการได้รับพิษ ตลอดจนการป้องกันและรักษา เพื่อจะได้ตื่นตัวและเฝ้าระวังการก่อการร้ายโดยสารพิษชนิดนี้

Botulinum Neurotoxin (BoNT)

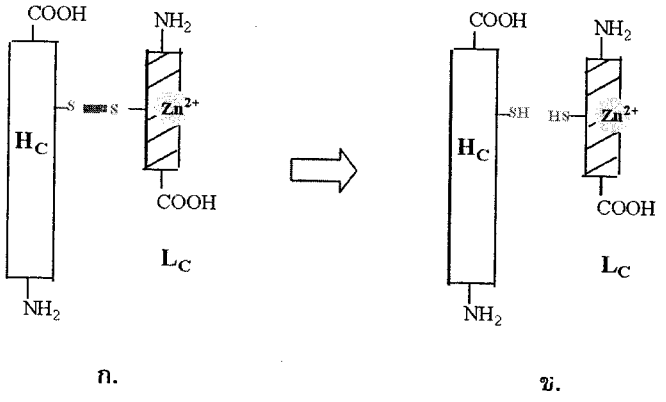
BoNT เป็นโปรตีนที่เป็นพิษต่อระบบประสาท ซึ่งสร้างโดยเชื้อ *Clostridium botulinum* ซึ่งเป็น gram positive anaerobic bacteria ที่มีรูปร่างเป็นแท่ง (รูปที่ 1) ซึ่งพบได้ในดินและโคลนในทุกภูมิภาคของโลก แบคทีเรียชนิดนี้สามารถเจริญเติบโตได้ในช่วงอุณหภูมิที่ค่อนข้างกว้างคือตั้งแต่ 10°C ถึง 48°C เมื่ออยู่ในสภาวะที่ไม่เหมาะสม เช่น ในสภาวะที่มีอุณหภูมิสูง เชื้อชนิดนี้สามารถสร้างสปอร์ที่สามารถทนต่อความแห้งและความร้อนได้ดี โดยเฉพาะอย่างยิ่งสปอร์ที่ถูกสร้างขึ้นโดย *C. botulinum* ชนิด *A* สามารถทนความร้อน 100°C นานกว่า 25 นาที สปอร์เหล่านี้สามารถเจริญเติบโตและสร้างสารพิษ BoNT ออกมาเมื่ออยู่ในสภาวะที่เหมาะสม เช่น ในสภาวะที่มีออกซิเจนน้อยและอุณหภูมิต่ำกว่า 48°C[2,4] จึงมักพบการปนเปื้อนของสารพิษ BoNT ในอาหารกระป๋องที่ผ่านการฆ่าเชื้อไม่ทั่วถึงและไม่สมบูรณ์ ดังนั้นจึงไม่ใช่เรื่องยากที่จะจัดหาและเก็บรักษาเชื้อ *C. botulinum* และเตรียมสารพิษ BoNT



รูปที่ 1: รูปร่างของ *Clostridium botulinum* (รูปจาก http://www.mwra.state.ma.us/ *germs/botulism.htm*)

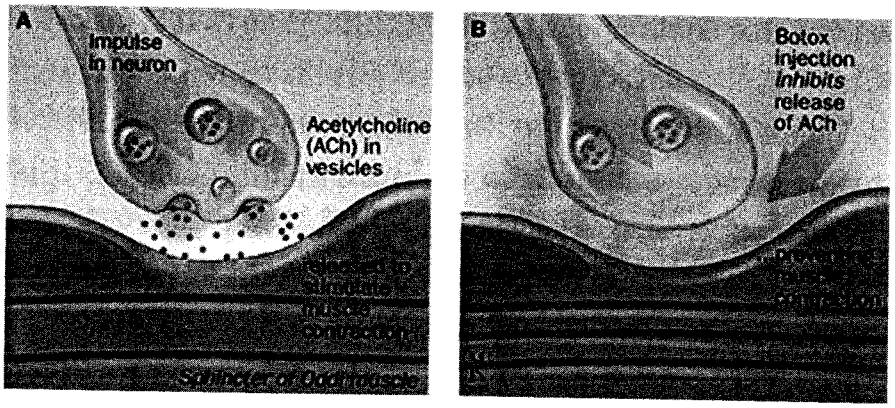
BoNT มี 7 ชนิดคือ ชนิด A ถึง ชนิด G โดยชนิดที่มักทำให้ให้เกิดพิษต่อระบบประสาทในมนุษย์ คือ A, B และ E ส่วนชนิด F นั้นพบรายงานการเกิดพิษในมนุษย์ได้แต่ไม่บ่อยนัก ส่วนชนิด C และ D มักทำให้เกิดโรคในสัตว์ [6]

โครงสร้างของ BoNT ประกอบด้วยโปรตีนสองสายที่มีขนาดมีขนาด 100 Kd (heavy chain หรือ Hc) และ ขนาด 50 Kd (light chain หรือ Lc) ตามลำดับ (รูปที่ 2) โดยในระยะแรกโปรตีนทั้งสองสายจะเชื่อมต่อกันด้วยพันธะ disulfide หลังจากที่โปรตีน Hc พาโปรตีน Lc ผ่านเข้าไปในเซลล์ประสาทแล้ว พันธะ disulfide นี้จะถูก reduce เพื่อปลดปล่อยโปรตีน Lc ซึ่งเป็นเป็นเอนไซม์ protease ซึ่งจะไปทำลายโปรตีนที่ใช้ในการ docking และปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle ซึ่งได้แก่ SNAP-25 (snaptosomal associated protein), VAMP (vesicle associated membrane protein) และ Syntaxin[2, 7]



รูปที่ 2: โครงสร้างของ BoNT ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนสองสายคือ light chain (Lc) และ heavy chain (Hc) ซึ่งเชื่อมกันด้วยพันธะ disulfide (รูป ก) หลังจากที่พันธะ disulfide นี้ถูก reduce ภายในปลาย axon ของเซลล์ประสาท โปรตีน Lc ซึ่งเป็นเป็นเอนไซม์ protease จะถูกปลดปล่อยให้เป็นอิสระและเข้าทำลายโปรตีนที่ใช้ในการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle

การทำลายโปรตีนที่จำเป็นต่อการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle แบบ irreversible[2,7] ทำให้ไม่มีการหลั่งสารสื่อประสาทออกจาก presynaptic neurone และไม่มีการนำกระแสประสาทต่อไปยังกล้ามเนื้อที่อยู่ปลายทาง ดังในรูปที่ 3 มีผลทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อดังที่พบในโรค botulism



รูปที่ 3: กลไกการออกฤทธิ์ของ BoNT ซึ่งยับยั้งการการนำกระแสประสาท (รูปจาก www.hopkins-gi.org)

Botulism

Botulism เป็นอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจากการยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาท โดยกล้ามเนื้อจะเริ่มอ่อนแรงจากส่วนบนของร่างกายสู่ส่วนล่าง เนื่องจาก BoNT จะไปยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทของเส้นประสาทสมองเป็นลำดับแรก ทำให้เกิดอาการปากแห้ง ตาพร่า ม่านตาขยายและไม่ตอบสนองต่อแสง (pupil dilated and fixed) เห็นภาพซ้อน (diplopia) ออกเสียงลำบาก (dysphonia) กลืนอาหารลำบาก (dysphagia) จากนั้นจึงเกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแขน กล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ และกล้ามเนื้อขา ตามลำดับ [2,4] ซึ่งในภาวะนี้ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาตามอาการเพื่อพยุงชีวิต มักจะเสียชีวิตจากระบบหายใจล้มเหลวเนื่องจากการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ

นอกจากอาการดังกล่าว การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจาก botulism จะมีลักษณะ symmetry คือเกิดอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อขึ้นในลักษณะเดียวกันและพร้อมกันทั้งซีกซ้ายและซีกขวาของร่างกาย อาการอ่อนแรงแบบ symmetry นี้ช่วยแยกอาการ botulism จากการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจากความผิดปกติหรือโรคของระบบประสาท เช่น อาการกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากโรคลมอัมพาต (stroke) ซึ่งมักจะเกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในซีกใดซีกหนึ่งของร่างกายเท่านั้น

โดยทั่วไป botulism แบ่งได้เป็น 6 ชนิดตามสาเหตุการเกิด ได้แก่ adult infectious botulism, wound botulism, infant botulism, foodborne botulism, inadvertent botulism และ inhaled botulism แต่ชนิดที่ต้องระวังว่าอาจเกิดจากการก่อการร้ายคือ foodborne botulism และ inhaled botulism[8] เนื่องจาก BoNT เป็นสารพิษที่มีความคงตัวสูง สามารถทนความร้อนจากการอุ่นอาหารได้ และสามารถถูกดูดซึมเข้าสู่ระบบไหลเวียนได้ทั้งจากทางเดินอาหารและทางเยื่อบุจมูก

ความเป็นพิษ

สารพิษ BoNT เป็นโปรตีนที่มีความเป็นพิษสูงที่สุดชนิดหนึ่ง โดยสารพิษ BoNT ทั้ง 7 ชนิดมีความเป็นพิษไม่เท่ากัน โดย BoNT ชนิด A (BoNT/A) ซึ่งมีความเป็นพิษสูงที่สุด มีพิษรุนแรงกว่าสารพิษประเภท cyanide ถึง 1,000,000 เท่า[6, 9] โดยสารพิษแต่ละชนิดมีความคงตัวที่ต่างกัน โดย BoNT/A และ BoNT/B มีความคงตัวสูงกว่าชนิดอื่น โดยสามารถทนความร้อนที่ 80°C ได้นานกว่า 5 นาที

ระยะเวลาในการเริ่มปรากฏอาการ (onset) ระยะเวลาที่ botulism (duration) แสดงอาการ และความรุนแรงไม่ขึ้นกับเพศหรืออายุของผู้ป่วย แต่จะขึ้นกับชนิดของสารพิษ ปริมาณและวิธีการที่ได้รับสารพิษเข้าสู่ร่างกาย โดยถ้ารับประทานอาหารที่มี BoNT ปนเปื้อน botulism จะปรากฏภายใน 2 ชั่วโมง หรืออาจนานถึง 8 วัน ทั้งนี้ขึ้นกับปริมาณของสารพิษที่ได้รับ แต่โดยเฉลี่ย botulism จะปรากฏภายใน 12 - 72 ชั่วโมงหลังจากรับประทาน ส่วน inhaled botulism นั้นยังไม่สามารถระบุระยะเวลาในการเริ่มปรากฏอาการเนื่องจาก botulism ชนิดนี้พบน้อยและผู้ป่วยไม่สามารถระบุได้ว่าได้รับพิษเมื่อใดเนื่องจากเป็นสารพิษที่ไม่มีสีและไม่มีกลิ่น ส่วนระยะเวลาที่แสดงอาการ botulism (duration) จะขึ้นกับชนิดและปริมาณของสารพิษที่ได้รับ เช่น BoNT/A ซึ่งมีความแรงสูงที่สุดและมีความคงตัวดีที่สุดจะใช้เวลาในการฟื้นตัวนานกว่า BoNT ชนิดอื่น เมื่อได้รับโดยวิธีเดียวกันและในปริมาณที่เท่ากัน โดยอาการ botulism จากการได้รับสารพิษ BoNT/A อาจจะต้องใช้เวลาในการฟื้นตัวนาน 4 เดือนหรือมากว่าทั้งนี้ขึ้นกับปริมาณของสารพิษที่ได้รับ โดยถ้าได้รับสารพิษในปริมาณมาก จะมีผลให้ต้องใช้เวลาในการฟื้นตัวนานขึ้น[1-4, 9, 10]

ส่วนความรุนแรงของพิษนั้นจะขึ้นกับชนิด ปริมาณและวิธีการที่ได้รับสารพิษเข้าสู่ร่างกาย โดยสามารถประมาณได้จากค่า LD_{50} สำหรับมนุษย์ของ BoNT/A ซึ่งมีค่า 0.1 ng/Kg (เมื่อให้ฉีดเข้าทางเส้นเลือดดำ) ได้โดย มนุษย์ที่มีน้ำหนัก 70 กิโลกรัม จะเสียชีวิต ถ้าได้รับการฉีดผลึกบริสุทธิ์ของ BoNT/A เข้ากล้ามเนื้อในปริมาณ 0.09 ถึง 0.15 ไมโครกรัม หรือ ถ้าหายใจเอาผลึกบริสุทธิ์ BoNT/A เข้าไปในปริมาณ 0.7 ถึง 0.9 ไมโครกรัม หรือ ถ้ารับประทาน BoNT/A เข้าไปในปริมาณ 70 ไมโครกรัม [2, 3]

อาวุธชีวภาพ Botulinum Neurotoxin

อาวุธชีวภาพส่วนมากมักเป็นเชื้อโรคที่สามารถเพิ่มจำนวนได้ง่าย มีความสามารถในการก่อให้เกิดโรคได้สูง ทำให้เกิดโรคที่มีอาการรุนแรง มีอัตราการตายสูง สามารถใช้มนุษย์หรือสัตว์เป็นพาหะในการช่วยแพร่กระจายโรค หรืออาจเป็นสารพิษสูงที่สร้างขึ้นโดยสิ่งมีชีวิต ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ผลิตได้ง่าย มีความคงตัวดี แพร่กระจายได้ง่ายโดยสามารถเตรียมให้อยู่ในรูปผงแห้งและแพร่กระจายได้โดยฉีดพ่นเป็นละออง (aerosol) โดยใช้เครื่องพ่น และไม่มียารักษาหรือไม่มีวัคซีนสำหรับป้องกันโรค [2, 4, 11]

ถึงแม้ว่า BoNT จะเป็นเพียงสารพิษซึ่งไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ในมนุษย์และสัตว์ และไม่สามารถใช้มนุษย์หรือสัตว์เป็นพาหะในการช่วยแพร่กระจายโรค นอกจากนี้ยังก่อให้เกิดโรคที่มีความรุนแรงและอัตราการตายที่ไม่สูงนักเมื่อเทียบกับเชื้อโรคอีกสี่ชนิด ได้แก่ เชื้อ anthrax (*Bacillus anthracis*), เชื้อ ebola virus, เชื้อกาฬโรค (*Yersinia pestis*) และเชื้อไข้ทรพิษ (*Variola major*) แต่ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกายังคงจัดให้ BoNT เป็นอาวุธชีวภาพใน category A ซึ่งมีความรุนแรงสูงและต้องการการเฝ้าระวังอย่างมากเป็นพิเศษเช่นเดียวกับเชื้อโรคทั้งสี่ชนิดดังกล่าว ทั้งนี้เนื่องจาก *C. botulinum* ซึ่งใช้ผลิต BoNT นั้น สามารถจัดหาและเก็บรักษาได้ง่ายเนื่องจากเป็นเชื้อที่พบในดินโดยทั่วไป และสามารถสร้างสปอร์ที่ทนต่อความร้อน แสงแดดและความแห้งได้ดี นอกจากนี้ BoNT เป็นสารพิษมีความเป็นพิษสูง โดย BoNT ชนิด A (BoNT/A) ซึ่งมีพิษร้ายแรงที่สุด มีค่า LD_{50} เท่ากับ 0.1 ng/Kg ทำให้สามารถประมาณได้ว่าผลึกบริสุทธิ์ของสารพิษนี้ปริมาณ 1 กรัมที่เตรียมในรูปของ aerosol สามารถฆ่าคนได้มากกว่า 1 ล้านคน นอกจากคุณสมบัติดังกล่าว BoNT ยังมีความคงตัวสูง โดยเฉพาะ BoNT ชนิด A และ B ทนความร้อนที่ 80°C ได้นานกว่า 5 นาที ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น ไม่มีรส สามารถรับเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายโดยการรับประทานและการหายใจ สามารถทำให้อยู่ในรูปของผลึกบริสุทธิ์และเตรียมให้อยู่ในรูป aerosol ได้และสารพิษในรูป aerosol ที่ถูกพ่นออกมาสามารถคงค้างอยู่ในบริเวณที่ฉีดพ่นได้ถึง 2 วัน นอกจากนี้ในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการ botulism โดยทั่วไปใช้การรักษาเพื่อพยุงชีวิตของผู้ป่วย (supportive treatment) จนกว่าอาการจะดีขึ้น ซึ่งต้องใช้เวลานานและค่าใช้จ่ายสูง นอกจากคุณสมบัติที่กล่าวมา สิ่งที่ทำให้ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกายังคงจัดให้ BoNT เป็นอาวุธชีวภาพใน category A น่าจะมาจาก ระยะเวลาในการเริ่มปรากฏอาการ botulism ค่อนข้างนานและระยะเวลาในการเริ่มปรากฏอาการไม่แน่นอน นอกจากนี้อาการ botulism ที่ปรากฏยังคล้ายคลึงกับอาการที่เกิดจากโรคทางระบบประสาท ทำให้ต้องใช้เวลาในการทราบถึงการก่อการร้ายโดยใช้ BoNT จึงทำให้ยากที่จะเฝ้าระวังและป้องกันการแพร่กระจายของสารพิษ BoNT ในฝูงชน ซึ่งแตกต่างจากสารพิษประเภทอื่น เช่น สารพิษ cyanide ซึ่งอาการของการได้รับพิษจะปรากฏให้เห็นระยะเวลาอันสั้นและมีลักษณะเฉพาะ ซึ่งทำให้การเฝ้าระวังและป้องกันการแพร่กระจายของสารพิษง่ายกว่าและรวดเร็วกว่าสารพิษ BoNT นอกจากนี้การรักษาอาการ botulism ต้องใช้การรักษาแบบพยุงชีวิตซึ่งมีค่าใช้จ่ายสูง และใช้ระยะเวลาในการรักษานาน ทำให้มีผลกระทบต่อระบบเศรษฐกิจของประเทศ[1-5, 11-14]

จากคุณสมบัติดังกล่าวทำให้ทั้งฝ่ายอักษะและฝ่ายพันธมิตรต่างพยามพัฒนา BoNT ไปใช้เป็นอาวุธชีวภาพตั้งแต่ในสมัยสงครามโลกครั้งที่สอง ในระหว่างพ.ศ. 2475 จนกระทั่งสมัยสงครามโลกครั้งที่สองสิ้นสุดลงในพ.ศ. 2487 หน่วยอาวุธชีวภาพของประเทศญี่ปุ่น ได้พัฒนาอาวุธชีวภาพจากแบคทีเรียและทดลองใช้อาวุธชีวภาพที่ผลิตกับเชลยในประเทศจีน โดย *C. botulinum* เป็นแบคทีเรียชนิดหนึ่งที่ถูกนำมาผสมอาหารให้นักโทษในเขตแมนจูเรียเพื่อกำจัดนักโทษเหล่านั้น ในขณะเดียวกันประเทศสหรัฐอเมริกาได้จัดตั้งโครงการอาวุธชีวภาพเพื่อผลิต BoNT เพื่อเป็นอาวุธชีวภาพ พร้อมกับผลิตวัคซีน BoNT toxoid ออกมาเพื่อฉีดป้องกันทหารพันธมิตรจากอาวุธชีวภาพ BoNT แต่โครงการนี้ได้สิ้นสุดลงในสมัยประธานาธิบดีนิกสัน[15, 16]

ในระหว่างพ.ศ. 2533 ถึง 2538 องค์กรลัทธิโอมชินริเคียว ซึ่งเป็นลัทธิก่อการร้ายในญี่ปุ่นได้พยายามที่จะใช้ BoNT/A ในการก่อการร้าย แต่เนื่องจากขาดเทคนิคที่ดีในการเตรียม aerosol ของ BoNT/A จึงทำให้การก่อการร้ายไม่สำเร็จ นอกจากนี้หลังจากสงครามอ่าวเปอร์เซีย (gulf war) สิ้นสุดลงในพ.ศ. 2533 ประเทศสหรัฐอเมริกาตรวจพบว่า

ประเทศอิรักได้การผลิตสารพิษเพื่อใช้เป็นอาวุธชีวภาพเป็นจำนวนมาก โดยประเทศอิรักมีสารละลายเข้มข้นของสารพิษ BoNT/A ในครอบครองถึง 19,000 ลิตร ซึ่งประมาณเท่ากับ 3 เท่าของปริมาณที่สามารถฆ่าคนทั้งโลก โดยสารละลาย BoNT/A ปริมาณ 10,000 ลิตร ถูกบรรจุไว้ในหัวรบของจรวดที่มีพิสัยทำการ 600 กิโลเมตร และในเครื่องพ่นละอองขนาด 2,000 ลิตร ซึ่งสามารถติดตั้งในเครื่องบินรบ ด้วยเหตุนี้หลังจากการก่อการร้ายในวันที่ 11 กันยายน พ.ศ. 2545 ประเทศสหรัฐอเมริกาได้ให้ความสำคัญต่อการเฝ้าระวังการก่อการร้ายในรูปแบบต่างๆ มากขึ้น[2, 11, 16]

การรักษาและป้องกัน

ปัจจุบันยังไม่มียาที่ใช้รักษาอาการ botulism ที่เกิดจากสารพิษชนิดนี้ ทำได้เพียงให้ heptavalence antitoxin ซึ่งเป็น antibody สำหรับต้าน BoNT ทั้ง 7 ชนิด โดย antitoxin จะใช้ได้ผลเฉพาะเมื่อสารพิษยังอยู่ในระบบไหลเวียน จึงจำเป็นที่จะต้องแยกอาการ botulism ออกจากโรคทางระบบประสาทให้เร็วที่สุด โดยตรวจหาสารพิษจากตัวอย่างเลือด หรือ อุจาระของผู้ป่วยโดยใช้ mouse assay ซึ่งต้องใช้เวลา 2-3 วัน แต่ถ้าสารพิษ BoNT เข้าไปในปลาย axon ของเซลล์ประสาทและทำลายโปรตีนที่จำเป็นต่อการปลดปล่อยสารสื่อประสาทแล้ว ต้องใช้การรักษาเพื่อพยุงชีวิต (supportive treatment) จนกว่าอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นและพ้นขีดอันตราย ซึ่งมักต้องใช้เวลานานหลายเดือน [2, 3, 10]

การป้องกันการก่อการร้ายโดยใช้สารพิษ BoNT นั้นทำได้ยาก เนื่องจากเป็นสารที่ไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และคาดว่าจะไม่มีรส มีความคงตัวสูง และที่สำคัญคือ ระยะเวลาในการเริ่มปรากฏอาการ botulism ค่อนข้างนานและคาดเดาได้ยาก ดังนั้นศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงกำหนดให้บุคลากรทางการแพทย์ต้องรายงานต่อศูนย์สาธารณสุขของเมือง (sate health department) และมลรัฐทันทีที่พบผู้ป่วย botulism เพื่อการเฝ้าระวัง ส่วนวิธีป้องกันการปนเปื้อนของเชื้อและสารพิษในอาหารและสิ่งแวดล้อม ทำโดยการใช้ความชื้นและความร้อนที่อุณหภูมิสูงกว่า 100°C นานกว่า 25 นาที เพื่อทำลายเชื้อ *C.botulinum* สำหรับสารพิษ BoNT ทำลายโดยใช้ความชื้นและความร้อนที่อุณหภูมิสูงกว่า 85°C เป็นเวลาอย่างน้อย 5 นาที หรือใช้ สารละลาย 0.1 % ของ Sodium hypochlorite ส่วนบุคลากรในห้องทดลองซึ่งต้องสัมผัสกับสารพิษต้องได้รับการฉีด pentavalence toxoid สำหรับเหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้างภูมิคุ้มกันต่อ BoNT ชนิด A B C D และ E[2, 3]

สรุป

Botulinum Neurotoxin (BoNT) เป็นสารพิษชนิดแรกที่ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยา (Food Drug Administration (FDA)) ของประเทศต่างๆ ให้ใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปรกติในมนุษย์ ในปัจจุบันยาฉีด Botox® หรือ botulinum neurotoxin ชนิด A (BoNT/A) เป็นที่รู้จักกันดีในวงการเสริมสวยในฐานะที่เป็นยาฉีดที่ใช้ลบรอยย่นและตีนกาแทนการผ่าตัด Botox® เป็นยาฉีดที่ได้รับความนิยมสูงมากโดยเฉพาะในหมู่นักแสดงในอเมริกา ดังจะเห็นได้จากรายงานของ American Society for Aesthetic Plastic Surgery ที่ระบุว่า ในระยะเวลาจากพ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2545 ความต้องการใช้ Botox® และ Myobloc® ซึ่งเป็น BoNT ชนิด A และ B ในงานเสริมความงามในสหรัฐอเมริกาเพิ่มขึ้นกว่า 25 เท่า[17] นอกจากนี้ BoNT ยังถูกจัดให้เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงในรักษาอาการที่มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้อผิดปกติ แต่จากความเป็นพิษของ BoNT สามารถรับเข้าสู่ร่างกายได้ง่ายทั้งทางเดินอาหารและทางเดินหายใจ มีความคงตัวสูง ยากที่จะทราบถึงการแพร่กระจายของสารพิษในชุมชน ไม่มีวิธีการที่มีประสิทธิภาพในการรักษา botulism ที่เกิดจากสารพิษ BoNT และมีระยะเวลาในการปรากฏอาการนาน ซึ่งมีผลกระทบต่อระบบเศรษฐกิจของประเทศโดยตรง ทำให้มีความพยามนำสารพิษชนิดนี้ไปใช้เป็นอาวุธชีวภาพตั้งแต่สมัยสงครามโลกครั้งที่สอง ศูนย์ป้องกันและควบคุมโรคของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงได้จัดให้สารพิษ BoNT เป็นอาวุธชีวภาพใน category A ซึ่งระวังมากที่สุด ในระดับเดียวกับเชื้อ anthrax (*Bacillus anthracis*), เชื้อ ebola virus, เชื้อกาฬโรค (*Yersinia pestis*) และเชื้อไข้ทรพิษ (*Variola major*)

เอกสารอ้างอิง

1. Nolte KB, Hanzlick, R.L., Pyne, D.C., Kroger, A.T., Oliver, W.R., Baker, A.M., McGowan, D.E., Bell, M.R., Guarner, J., Shieh W., and Zaki,*S.R. Medical examiners, coroners, and biologic terrorism: A guide book for surveilleance and case management. *Morbidity and Motality Weekly Report.* June 11, 2004 2004;53(RR-8):1-27.
2. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon - medical and public health management. *Jama-Journal of the American Medical Association.* FEB 28 2001;285(8):1059-1070.
3. Madsen JM. Toxins as weapons of mass destruction. A comparison and contrast with biological-warfare and chemical-warfare agents. *Clin Lab Med.* Sep 2001;21(3):593-605.
4. Josko D. Botulin toxin: a weapon in terrorism. *Clin Lab Sci.* Winter 2004;17(1):30-34.
5. Darling RG, Catlett, C.L., Huebner, K,D., Jarrett, D.G. Threats in Bioterrorism I: CDC category A agents. *Emergency Medicine Clinics of North America.* 2002;20:273-309.
6. Adler M, Keller JE, Baskin S, Salem H, Filbert MG, Romano J. Promising new approaches for treatment of botulinum intoxication. *Journal of Applied Toxicology.* DEC 1999;19:S3-S4.
7. Schiavo G, Rossetto O, Montecucco C. Clostridial neurotoxins as tools to investigate the molecular events of neurotransmitter release. *Semin Cell Biol.* Aug 1994;5(4):221-229.
8. Woodruff BA, Griffin PM, Mccroskey LM, et al. Clinical and laboratory comparison of botulism from toxin type-A, type-B, and type-E in the United States, 1975-1988. *Journal of Infectious Diseases.* DEC 1992;166(6):1281-1286.
9. Foran P, Mohammed, G., Nagwaney, S., Lawrence, G., Johnson, E., Aoki, R. and Dolly, J. Evaluation of the therapeutic usefulness of botulinum neureotoxin B, C2, E and F compared with the long lasting type A. *J. Biological Chemistry.* 2003;278(2):1363-1371.
10. American Medical Association ANA-ANF, Centers for Diseases Control and prevention, Center of Food Safety and Applied Nutrition, Food Drug Administration Food safety and Inspection Service and US Department of Agriculture. Diagnosis and management of forborne illness: A primer for physicians and other health care professionals. *Morbidity and Mortality weekly report.* April 16, 2004 2004;53(RR-4):1-37.
11. Noah DL, Huebner, K.D., Darling R.G., Waeckerle, J.F. The History and Threat of Biological Warfare and Terrorism. *Emergency Medicine Clinics of North America.* 2002;20:255-271.
12. Hambleton P. Clostridium botulinum toxins: a general review of involvement in disease, structure, mode of action and preparation for clinical use. *J Neurol.* Jan 1992;239(1):16-20.
13. Prevention CDC. Biological and ıhemical errorism: Strategic plan for preparedness and reports; recommendation of the CDC strategic planning work group. *Morbidity and Mortality weekly report.* April 21, 2000 2000;49(RR-4):1-14.
14. Prevention CDC. Facts about botulism. *Centers for Disease Control and Prevention* [web site]. Available at: www.bt.cdc.gov. Accessed Febuary 25, 2005.

15. Eitzen Emat, E.T. Historical overview of biological warfare. *Medical Aspect of Chemical and Biological Warfare*; 1996:415-423.

16. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *Jama-Journal of the American Medical Association.* AUG 6 1997;278(5):399-411.

17. American Society for Aesthetic Plastic Surgery. The ASFPA 2002 Statistics on cosmetic surgery [web site]. Available at: www.surgery.org. Accessed Febuary 25, 2005.

คำถาม

1. Botulism ชนิดใด ที่อาจจะเกิดจากการใช้ Botulinum neurotoxin เป็นใช้อาวุธชีวภาพ
    1. foodborne botulism
    2. inhaled botulism
    3. wound botulism
    4. ข้อ 1 และ 2 ถูก
    5. ข้อ 1 และ 3 ถูก
2. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ *C.botulinum*
    1. เป็น aerobic bacteria
    2. สามารถพบได้ในดินและโคลน
    3. เป็น bacteria ชนิดแท่ง
    4. สปอร์ของ *C.botulinum* ชนิด *A* สามารถทนความร้อน 100°C นานกว่า 25 นาที
    5. สร้างสารพิษที่ชื่อ botulinum neurotoxin ออกมา
3. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ botulinum neurotoxin
    1. เป็นโปรตีนที่มีพิษต่อระบบประสาท
    2. ส่วน Lc เป็นเอนไซม์ที่สามารถทำลายโปรตีนที่ใช้ในการปลดปล่อยสารสื่อประสาท
    3. ส่วน Hc ทำหน้าที่พา Lc เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ
    4. BoNT ชนิด A มีความเป็นพิษมากที่สุด
    5. BoNT ชนิด B ทนความร้อนที่ 80°C ได้นานกว่า 5 นาที
4. Botulinum neurotoxin ชนิดใดที่ไม่พบรายงานว่าสามารถทำให้เกิด botulism ในมนุษย์
    1. ชนิด A
    2. ชนิด B
    3. ชนิด G
    4. ชนิด E
    5. ไม่มีข้อถูก
5. ข้อใดไม่ใช่อาการ botulism ในมนุษย์
    1. diplopia
    2. dystonia
    3. dysphonia
    4. dysphagia
    5. dry mouth
6. ข้อใดไม่ใช่อาวุธชีวภาพใน category A ตามการจัดของ US-CDC
    1. เชื้อบาดทะยัก
    2. เชื้อ ebola virus
    3. เชื้อไข้ทรพิษ
    4. เชื้อ plague
    5. เชื้อ anthrax

7. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ botulism
    1. มีอาการการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อแบบ symmetry
    2. การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจาก botulism จะมีลักษณะเหมือนกับอาการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อจาก stroke
    3. สาเหตุหลักที่ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับ BoNT เสียชีวิต คือ การอ่อนแรงของกล้ามเนื้อกระบังลม
    4. จะเกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อขาเป็นอันดับสุดท้าย
    5. ยังไม่มีวิธีที่มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการ botulism
8. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ BoNT/A
    1. มีความเป็นพิษสูงกว่า cyanide
    2. มีความคงตัวสูงกว่า BoNT/E
    3. มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Botox®
    4. สามารถเข้าสู่ร่างกายโดยการหายใจ
    5. มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้นกว่า BoNT/F
9. เด็กหนัก 35 กิโลกรัม ถ้าได้รับ BoNT/A ปริมาณ 60 นาโนกรัม จะเสียชีวิตถ้าได้รับสารพิษโดยวิธีใด
    1. ฉีด IV
    2. ฉีด IM
    3. หายใจ
    4. รับประทาน
    5. ข้อ 1 และ 2 ถูก
10. ท่านสามารถป้องกันการได้รับ BoNT ที่ปนเปื้อนในอาหารได้โดยวิธีใด
    1. นำไปต้มให้เดือดอย่างน้อย 5 นาที
    2. ลวกน้ำร้อนที่มีอุณหภูมิ 75°C
    3. แช่ในสารละลาย 1% ของ Sodium Chloride อย่างน้อย 5 นาที
    4. รับประทาน heptavalence antitoxin
    5. ใช้ได้ทุกข้อ

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนเมษายน 2548 (หน้า 81–92)
บทความฟื้นฐูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

การบริโภคกาแฟกับความเสี่ยงต่อเบาหวานชนิดที่ 2

(Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus)

ภญ.ผศ.ดร.อวยพร อภิรักษ์อร่ามวง
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0504-02
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 เมษายน พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 เมษายน พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบถึงสารสำคัญในกาแฟที่มีผลต่อการดูดซึมของกลูโคส
2. เพื่อทราบฮอร์โมนที่สร้างจากทางเดินอาหารที่มีผลต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2
3. เพื่อทราบถึงเหตุผลที่น่าจะเป็นไปได้ในการลดความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 โดยการดื่มกาแฟ

บทคัดย่อ

กาแฟเป็นเครื่องดื่มที่ได้รับความนิยมจากคนทั่วโลกเป็นเวลานาน สารสำคัญในกาแฟนอกจากคาเฟอีนซึ่งมีฤทธิ์เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือด ยังมีสารในกลุ่มฟีนอลคือกรดคลอโรจีนิก (chlorogenic acid) ซึ่งเป็นเอสเตอร์ของกรดควินิกกับกรดคาเฟอิกหรือกรดเฟอรูริก มีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ และอาจมีผลลดหรือชะลอการดูดซึมของกลูโคสโดยยับยั้งการขนส่งกลูโคสในลำไส้เล็กด้วย glucose-6-phosphate translocase 1 อีกทั้งกรดคลอโรจีนิกมีผลต่อการหลั่งของฮอร์โมนที่สร้างจากทางเดินอาหารในการตอบสนองต่อการเดินทางของสารอาหารเข้าสู่ทางเดินอาหารที่เรียกว่าอินครีติน (incretin) ซึ่งในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีการหลั่งของอินซูลินหลังการรับประทานอาหารลดลง และมีความบกพร่องในการหลั่งของอินครีติน ดังนั้นการบริโภคกาแฟจึงมีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2

คำสำคัญ

กาแฟ เบาหวานชนิดที่ 2 กรดคลอโรจีนิก คาเฟอีน อินครีติน
coffee, type 2 diabetes mellitus, chlorogenic acid, caffeine, incretin

บทนำกาแฟและสารสำคัญในกาแฟ

กาแฟเป็นพืชที่มีถิ่นกำเนิดในทวีปแอฟริกา[1] ปัจจุบันมีประเทศที่ปลูกกาแฟเพื่อการค้ากว่า 80 ประเทศในอเมริกากลางและใต้ คาริบเบียน แอฟริกาและเอเชีย ประเทศที่ปลูกกาแฟมากเป็นอันดับหนึ่งคือบราซิล รองลงมาคือโคลัมเบีย อินโดนีเซีย เวียดนาม และเม็กซิโก กาแฟที่ปลูกกันทั่วไปมี 2 สายพันธุ์ใหญ่ ๆ คือ *Coffea canephora* P. ซึ่งให้เมล็ดกาแฟชนิดที่เรียกว่าโรบัสตา (robusta) และ *Coffea arabica* L. ให้เมล็ดกาแฟชนิดที่เรียกว่าอะราบิกา (arabica)[1,2,3] ภายหลังจากการเก็บเกี่ยวเมล็ดกาแฟที่แก่เต็มที่แล้ว ก่อนการนำไปใช้จะต้องมีการแกะเปลือกออก ตากแห้งได้เป็นเมล็ดกาแฟที่ยังมีสีเขียวอยู่ หลังจากนั้นจึงนำไปคั่วและบดจึงจะได้ผงกาแฟที่สามารถนำไปต้มได้เป็นน้ำกาแฟ นอกจากนี้ยังมีกาแฟที่ผ่านการผลิตให้อยู่ในรูปผงสำเร็จ ชงกับน้ำร้อนได้ทันทีซึ่งเป็นการนำกาแฟจากการคั่ว บดและต้มเป็นน้ำกาแฟแล้วนำไปการทำให้แห้งด้วยวิธี spray drying หรือ freeze drying ส่วนกาแฟอีกรูปแบบคือกาแฟที่ไม่มีคาเฟอีน (decaffeinated coffee) โดยสกัดคาเฟอีนจากเมล็ดกาแฟที่ยังไม่ผ่านการคั่ว ด้วยวิธีการสกัดด้วยน้ำ หรือคาร์บอนไดออกไซด์ หรือใช้ตัวทำละลาย ซึ่งตัวทำละลายที่นิยมใช้คือ dichlorometane, ethyl acetate[1] สำหรับการปลูกกาแฟในประเทศไทยมีอยู่จำนวนมากในทางภาคใต้เป็นกาแฟชนิดโรบัสตา สำหรับกาแฟอะราบิกาต้องการความหนาวเย็นในการปลูก จึงมีการนำไปทดลองปลูกทางภาคเหนือตามภูเขาสูงมานานแล้ว ขณะนี้มีการวิจัยเรื่องกาแฟอะราบิกาโดยโครงการหลวงที่สถานีแม่หลอด อ.แม่แตง จ.เชียงใหม่[4]

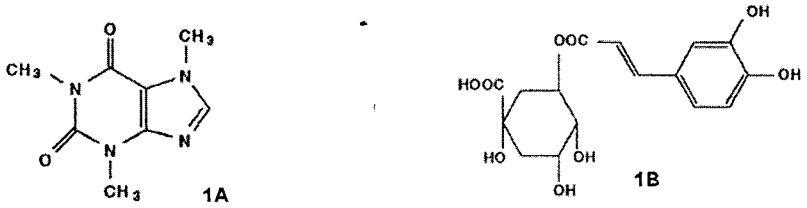
ตารางที่ 1 ปริมาณสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพในกาแฟ

ชื่อสาร[7,8]	สารที่เกี่ยวข้องและฤทธิ์ทางชีวภาพ		ร้อยละของน้ำหนักเมล็ดกาแฟแห้ง[7,8]
	ตัวอย่างสารในกลุ่ม	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	
Phenolic polymers	Phenolic acids: caffeic acid, ferulic acid[9]	Antioxidant[10]	8
Polysaccharides	Mannans and arabinogalactans[10]	-	6
Chlorogenic acids	3-caffeoylquinic acid, 4-ferruoylquinic acid[2,11]	Antioxidant[10]	4
Minerals	Potassium, manganese, magnesium[12]	Major minerals (for K and Mg), trace element (for Mn)[12]	3
Caffeine	-	Palpitation, anxiety, GI disturbance, insomnia[5], diuretics[6], antagonist of adenosine receptors[13]	1

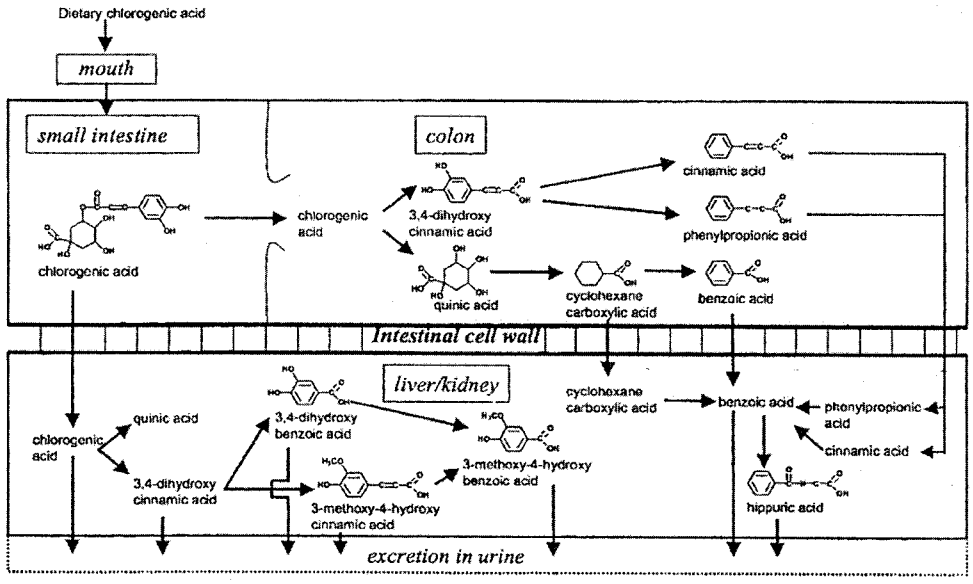
ชื่อสาร[7,8]	สารที่เกี่ยวข้องและฤทธิ์ทางชีวภาพ		ร้อยละของน้ำหนักเมล็ดกาแฟแห้ง[7,8]
	ตัวอย่างสารในกลุ่ม	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	
Organic acids	Citric acid, malic acid, quinic acid[8,10]	Large role in quality of coffee[8,14]	0.5
Sugars	Sucrose, arabinose[8,14]	-	0.3
Lipids	Diterpines kahweol and cafestol[10]	-	0.2
Aroma or volatile components	Furans, pyrazines, ketones[14]	Flavor	0.1

ในกาแฟมีสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายชนิด (ตารางที่ 1) สารที่รู้จักกันดีคือคาเฟอีน (caffeine) หรือ 1,3,7-trimethylxanthine (รูปที่ 1 A) ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์เพิ่มความดันโลหิต ระคายเคืองระบบทางเดินอาหาร มือสั่น นอนไม่หลับ[5] ขณะเดียวกันคาเฟอีนถูกนำมาผสมในเครื่องดื่มชนิดต่าง ๆ รวมทั้งเครื่องดื่มกาแฟเองก็ใช้เป็นเครื่องดื่มสำหรับบรรเทาอาการง่วงนอนในระหว่างการทำงานหรือการขับรถ[6] ปริมาณคาเฟอีนในเมล็ดกาแฟแต่ละชนิดมีไม่เท่ากัน กล่าวคือใน *C. canephora* P. มีคาเฟอีนประมาณร้อยละ 1.7 ส่วนใน *C. arabica* L.. มีคาเฟอีนประมาณร้อยละ 1.0[5]

สารสำคัญอีกชนิดหนึ่งในกาแฟคือกรดคลอโรจีนิก (chlorogenic acids) ซึ่งเป็นเอสเตอร์ของกรดควินิกกับกรดคาเฟอิกหรือกรดเฟอรูริก กรดคลอโรจีนิกเป็นสารที่ให้รสขมในกาแฟและจัดเป็นกลุ่มของสารประกอบที่แบ่งเป็นสารสำคัญ 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือเอสเตอร์ของกรดควินิกกับกรดคาเฟอิก ซึ่งเรียกชื่อว่า กรดคาเฟโออิลควินิก เช่น กรด 3-คาเฟโออิลควินิก (3-caffeoylquinic acid) (รูปที่ 1B) กรด 3,4-ไดคาเฟโออิลควินิก (3,4-dicaffeoylquinic acid) และเอสเตอร์ของกรดควินิกกับกรดเฟอรูริก ซึ่งเรียกชื่อว่า กรดเฟอรูโลอิลควินิก (feruloylquinic acid)[2] เช่น กรด 3-เฟอรูโลอิลควินิก (3-feruloylquinic acid) โดยทั่วไปในเมล็ดกาแฟจะมีปริมาณกรดคลอโรจีนิก ชนิดกรด 3-คาเฟโออิลควินิกมากที่สุด รองลงมาจะเป็นกรด 5-คาเฟโออิลควินิกและกรด 4-คาเฟโออิลควินิกตามลำดับ[11] ปริมาณกรดคลอโรจีนิกในเมล็ดกาแฟแต่ละชนิดมีไม่เท่ากันเช่นเดียวกับคาเฟอีน โดยปริมาณกรดคลอโรจีนิกที่มีในเมล็ดกาแฟแต่ละชนิดจะเป็นไปในทำนองเดียวกับปริมาณคาเฟอีน นั่นคือเมล็ดกาแฟที่มีปริมาณคาเฟอีนมากจะมีกรดคลอโรจีนิกมากด้วย[2] ดังนั้นในเมล็ดกาแฟชนิดโรบัสตาจะมีคาเฟอีนและกรดคลอโรจีนิกสูงกว่าเมล็ดกาแฟชนิดอะราบิกา แต่เมื่อเปรียบเทียบปริมาณคาเฟอีนกับกรดคลอโรจีนิกในเมล็ดกาแฟจะพบว่าปริมาณกรดคลอโรจีนิกจะมากกว่าคาเฟอีนประมาณ 5 เท่า ในกาแฟแต่ละถ้วยจะมีปริมาณกรดคลอโรจีนิกประมาณ 100-200 มิลลิกรัม[15] หากแต่ละวันผู้ที่ดื่มกาแฟจำนวนประมาณ 5 ถ้วย จะได้รับกรดคลอโรจีนิกประมาณวันละ 0.5-1 กรัม[16] เมื่อร่างกายของคนเราได้รับกรดคลอโรจีนิก ปริมาณกรดคลอโรจีนิกประมาณ 1 ใน 3 จะถูกดูดซึมผ่านลำไส้เล็กเข้าสู่ร่างกาย[7] ส่วนอีก 2 ใน 3 กรดคลอโรจีนิกจะผ่านไปยังลำไส้ใหญ่ (รูปที่ 2) แล้วถูกเมแทบอไลซ์โดยแบคทีเรียได้เป็นกรดคาเฟอิก (caffeic acid) หรือ กรด 3,4-ไดไฮดรอกซีซินนามิก (3,4-dihydroxycinnamic acid) และกรดควินิก (quinic acid) หลังจากนั้นทั้งสองสารจะถูกเปลี่ยนเป็นกรดเบนโซอิกในร่างกาย เช่นเดียวกับกรดคลอโรจีนิกที่ถูกดูดซึมผ่านลำไส้เล็ก ซึ่งกรดเบนโซอิกจะเกิดคอนจูเกทกับไกลซีนเป็นกรดฮิบบูอิกแล้วถูกขับออกในปัสสาวะ[17]



รูปที่ 1 โครงสร้างของคาเฟอีน (1A) และกรดคลอโรจีนิก (1B) (ชื่ออื่น ๆ คือ 3-(3,4-Dihydroxycinnamoyl)quinic acid, 3-Caffeoylquinic acid, 3-O-Caffeoylquinic acid) (คัดลอกรูปจากเอกสารหมายเลข 6)



รูปที่ 2 วิถีการเมแทบอลิซึมของกรดคลอโรจีนิกในร่างกายมนุษย์ (คัดลอกรูปจากเอกสารหมายเลข 17)

ฮอร์โมนที่สร้างจากทางเดินอาหาร "อินครีติน (incretin)"[18]

อินครีตินเป็นฮอร์โมนที่สร้างในทางเดินอาหารส่วนต้นในการตอบสนองการมีสารอาหารเข้าสู่ทางเดินอาหารมีผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลินหลังจากการรับประทานอาหารเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือด และในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 พบว่ามีการหลั่งอินซูลินหลังการกระตุ้นด้วยอาหารลดลงหรือมีการทำงานของอินครีตินลดลง

อินครีตินชนิดที่สำคัญมีด้วยกัน 2 ชนิดคือ glucose-dependent insulinotropic polypeptide หรืออีกชื่อหนึ่งคือ gastric inhibitory polypeptide (GIP) และอีกชนิดหนึ่งคือ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ทั้งคู่เป็นฮอร์โมนในglucagon peptide superfamily โดย GIP หลั่งจาก K cell ในดูโอดีนัมและเจจูนัมส่วนต้น ขณะที่ GLP-1 หลั่งจาก L cell ในไอเลียมและลำไส้ใหญ่ หลังจากที่หลั่งแล้วจะถูกทำลายโดยเอนไซม์ dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) หน้าที่ที่สำคัญของ GIP คือกระตุ้นการหลั่งอินซูลินหลังจากการรับประทานอาหาร โดยไม่มีหน้าที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินขณะที่อดอาหาร นอกจากนี้ GIP ยังกระตุ้นการเจริญของเซลล์เบตาใน islet cell-line เร่งให้อาหารออกจากกระเพาะอาหารเร็วขึ้น

หน้าที่ของ GLP-1 จะเป็นส่วนหนึ่งที่กระตุ้นการหลั่งอินซูลินในการตอบสนองต่อกลูโคส และยับยั้งการหลั่งกลูคากอนในภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติหรือมากกว่าปกติ ในลักษณะขึ้นกับระดับปริมาณของกลูโคส นั่นคือ GLP-1 น่าจะมีบทบาทในภาวะการทนต่อกลูโคสตามปกติ (normal glucose tolerance) หน้าที่อื่นของ GLP-1 เช่น

เดียวกับ GIP คือกระตุ้นการเจริญของเซลล์เบตา และส่งเสริมให้เซลล์เบตามีอายุยาวนานขึ้น แต่ GLP-1 ทำให้อาหารออกจากกระเพาะอาหารเข้าสู่ลำไส้เล็กช้าลง ลดระดับน้ำตาลหลังการรับประทานอาหาร

ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จะมีการหลั่งของ GIP ปกติ แต่ความสามารถในการกระตุ้นการหลั่งของอินซูลินลดลงหรือเกือบจะไม่มี ขณะที่มีการหลั่งของ GLP-1 ลดลงทำให้มีการหลั่งอินซูลินหลังการกระตุ้นด้วยอาหารลดลง

การดื่มกาแฟกับความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2

ในระยะ 2-3 ปีที่ผ่านมามีรายงานหลายชิ้นเกี่ยวกับการดื่มกาแฟแล้วมีผลต่อการลดความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 ดังนี้ ในปี ค.ศ. 2002 van Dam RM และ Feskens EJM[19] ได้ทำการศึกษาแบบ population-based cohort study ในประชากรชาวเนเธอร์แลนด์จำนวน 17,111 คนที่เป็นผู้มีอายุระหว่าง 30-60 ปี มีสุขภาพดี ทำการศึกษาระหว่างปี ค.ศ.1987-2000 และในผู้ที่ติดตามข้อมูลได้ทั้งหมดจำนวน 125,774 คน ในจำนวนนี้พบว่ามีผู้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 306 รายจากเดิมที่ไม่พบอาการ ในรายงานนี้ได้กล่าวว่าการดื่มกาแฟจำนวนมากมีความสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 โดยการปรับข้อมูลให้ระบุเป็นความเสี่ยงสัมพัทธ์หรือ relative risk ด้วยอายุ เพศ ถิ่นที่อยู่ ดัชนีมวลกาย และลักษณะชีวิตประจำวัน (lifestyle) รวมถึงโรคอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องคือโรคหัวใจและหลอดเลือด ความดันโลหิตสูงและภาวะไขมันในเลือดสูง ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบปริมาณการดื่มกาแฟในผู้ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 นี้

พบว่าผู้ที่ดื่มกาแฟมากกว่าวันละ 7 ถ้วยจะเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 น้อยกว่าผู้ที่ดื่มกาแฟวันละ 2 ถ้วยหรือน้อยกว่า 2 ถ้วยถึง 0.5 เท่า (relative risk 0.50 [95% confidence intervals 0.35-0.72, p=0.0002])

ปี ค.ศ. 2004 มีรายงานจากกลุ่มนักวิจัย 4 กลุ่ม 2 กลุ่มแรกได้ทำการศึกษาในประชากรชาวสวีเดนมีการทดลองจากกลุ่มของ Rosengren A และคณะ[20] ซึ่งทดลองเฉพาะในผู้หญิงกับ Agardh EE และคณะ[21] กลุ่มที่ 3 ทดลองในประชากรชาวอเมริกัน โดย Salazar-Martinez E และคณะ[22] และกลุ่มที่ 4 โดย Tuomilehto J และคณะ[23] ทดลองในชาวฟินแลนด์ การศึกษาทั้ง 4 เรื่องนี้ศึกษาแบบ cohort study ในประชากรกลุ่มใหญ่ในลักษณะคล้ายกับการศึกษาของ van Dam RM และ Feskens EJM[19] ผลการศึกษาสรุปในทำนองเดียวกันคือการดื่มกาแฟในปริมาณมาก[20,21,22,23] หรือเป็นเวลานาน[22] (ตารางที่ 2) เกี่ยวข้องกับการลดความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 โดยมีผลต่อการลดความผิดปกติในการทนต่อกลูโคสด้วย[23]

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบผลการทดลองการบริโภคกาแฟกับความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 จากการศึกษาที่ผ่านมา

คณะผู้วิจัย	ช่วงระยะเวลาวิจัย (ปี)	จำนวนตัวอย่าง (คน)	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อดื่มกาแฟต่อวัน				
			≤2 ถ้วย	3-4 ถ้วย	5-6 ถ้วย	≥6 ถ้วย	≥7 ถ้วย
van Dam RM และ Feskens EJM[19]	13	17,111	1.00	0.79	0.73	-	0.5
Rosengren A และคณะ[20]	20	1,361 (F*)	1.00	0.55	0.39	-	0.48
Agardh EE และคณะ[21]	-	7,949	0.63 (M)	-	0.45 (M)	-	-
			0.47 (F)	-	0.27 (F)	-	-

คณะผู้วิจัย	ช่วงระยะเวลาวิจัย (ปี)	จำนวนตัวอย่าง (คน)	ความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 เมื่อดื่มกาแฟต่อวัน				
			≤ 2 ถ้วย	3-4 ถ้วย	5-6 ถ้วย	≥6 ถ้วย	≥7 ถ้วย
Salazar-Martinez E และคณะ[22]	13 (M)	41,934 (M)	0.93	0.71	-	0.46	-
	18 (F)	84,276 (F)	0.99	0.70	-	0.71	-
Tuomilehto J และคณะ[23]	10	6,974 (M)	1.00	0.73	0.70	-	0.67
		7,655 (F)	1.00	0.71	0.39	-	0.39
Saremi A และคณะ[24]	23	2,680	0.92	1.01	-	-	0.81 (occasionally heavy drink)

* F = female, M = male

โดยที่ Salazar-Martinez E และคณะ[22] ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบผู้ที่ดื่มกาแฟชนิดสกัดคาเฟอีนออกหรือไม่มีคาเฟอีน (decaffeinated coffee) กับผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟ พบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ของผู้ดื่มกาแฟชนิดไม่มีคาเฟอีน (ดื่มวันละ 4 ถ้วยขึ้นไป) ต่อผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟมีค่า 0.74 และ 0.85 ในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ ขณะที่เมื่อเปรียบเทียบผู้ที่ดื่มกาแฟที่มีคาเฟอีน (ดื่มวันละ 4 ถ้วยขึ้นไป) กับผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟ พบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ของผู้ดื่มกาแฟต่อผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟมีค่า 0.71 และ 0.70 ในเพศชายและเพศหญิงตามลำดับ ซึ่งทั้งกาแฟที่มีคาเฟอีนและที่ไม่มีคาเฟอีนมีผลลดความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2

นอกเหนือจากการศึกษาที่มีการระบุถึงข้อดีในการดื่มกาแฟกับการลดความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานแล้วยังมีรายงานอีกด้านหนึ่งที่ขัดแย้งกัน สำหรับการศึกษาในประชากร Pima Indians ในเมืองอริโซนาโดย Saremi A และคณะ[24] โดยการศึกษาแบบ longitudinal population-based study ในประชากรที่ไม่เป็นเบาหวาน สุขภาพดี อายุตั้งแต่ 15 ปี ขึ้นไป จำนวน 2,680 คน จากการใช้แบบสอบถามในเรื่องการดื่มกาแฟในช่วงระยะเวลาของปี ค.ศ. 1978-1992 และติดตามในปี ค.ศ. 2002 เพื่อทดสอบการเป็นเบาหวานโดยใช้ oral glucose tolerance test ตามเกณฑ์ขององค์การอนามัยโลก ค.ศ. 1985 พบว่าในผู้ที่ดื่มกาแฟมีอัตราความเสี่ยงในการเป็นเบาหวานไม่แตกต่างจากผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟหรือดื่มน้อย

ในการอธิบายถึงกลไกที่กาแฟมีผลต่อความเสี่ยงในการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 ได้มีการวิจัยที่มุ่งยังสารสำคัญหรือสารที่พบมากในกาแฟนั่นคือคาเฟอีนและกรดคลอโรจีนิก สำหรับคาเฟอีนมีผลลดความไวต่ออินซูลินในคนปกติอาจเนื่องจากมีฤทธิ์เพิ่มระดับอิพิเนฟรินในเลือด[25] นอกเหนือจากที่ทราบกันดีว่าคาเฟอีนมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเตอเรส (phosphodieaterase) ที่ใช้สลาย cyclic adenosine monophosphate (cAMP) เมื่อมี cAMP เพิ่มขึ้น จะทำให้การสลายไกลโคเจนในตับเพิ่มและ cAMP ควบคุมการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์ด้วย คาเฟอีนยังมีฤทธิ์เป็น adenosine receptor antagonist ทำให้ยับยั้งการ uptake กลูโคสเข้าสู่กล้ามเนื้อ โดยรวมทำให้คาเฟอีนมีผลต่อระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดความผิดปกติในการทนต่อกลูโคส[26] หากพิจารณาสารสำคัญในกาแฟที่มีผลลดความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 สารตัวแรกที่ควรพิจารณาคือคาเฟอีน จากกลไกการทำงานของคาเฟอีนดังกล่าวข้างต้นคาเฟอีนในกาแฟน่าจะทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานเพิ่มขึ้น แต่ในกาแฟยังมีสารสำคัญอีกกลุ่มคือกรดคลอโรจีนิก ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ[2,3,16,17] แต่ฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับภาวะเบาหวานน่าจะเกิดจากการที่พบว่ากรดคลอโรจีนิกมีผลต่อการสร้างอินครีติน[26] เนื่องจากไม่ว่าการดื่มกาแฟที่มีหรือไม่มีคาเฟอีนมีผลลดระดับ GIP หลังจากการรับประทานอาหารทำให้อัตราการดูดซึมกลูโคสจากทางเดินอาหารช้าลง ขณะที่ระดับ GLP-1 เพิ่มขึ้นโดย

ที่ระดับที่เพิ่มขึ้นนี้พบในการดื่มกาแฟที่ไม่มีคาเฟอีนมากกว่ากาแฟที่มีคาเฟอีน ผลโดยรวมคือทำให้การดูดซึมกลูโคสช้าลง อินซูลินทำงานได้ดีขึ้น[7]

การที่กรดคลอโรจีนิกสามารถชะลอการดูดซึมกลูโคสนั้น อธิบายได้จากภาวะปกติการดูดซึมกลูโคสผ่านเซลล์ลำไส้เล็กอาศัยการขนส่งทั้งที่ใช้พลังงานคือ sodium-dependent transporters (SGLT1 และ SGLT2) และไม่ใช้พลังงานคือ facilitated sodium-independent transporters (GLUT1- GLUT 4)[27] เมื่อกลูโคสถูกขนส่งเข้าสู่เซลล์เยื่อบุของลำไส้เล็ก กลูโคสจะถูกเปลี่ยนเป็น glucose-6-phosphate โดยเอนไซม์ hexokinase ซึ่ง glucose-6-phosphate จะถูกสลายต่อเป็นพลังงานตามวิถีเมแทบอลิซึมของกลูโคสหรือไม่ก็ถูกขนส่งเข้าสู่ endoplasmic reticulum ซึ่งต้องใช้ facilitated glucose-6-phosphate translocase 1 แล้ว glucose-6-phosphate ถูกเปลี่ยนกลับเป็นกลูโคสอีกครั้งในออร์กาเนลนี้โดยเอนไซม์ glucose-6-phosphatase ซึ่งกลูโคสใน endoplasmic reticulum จะถูกขนส่งออกนอกเซลล์ได้จากการ exocytosis ของ microsome หรือการขนส่ง endoplasmic reticulum ผ่าน GLUT2 transporters[28]

กรดคลอโรจีนิกและอนุพันธ์มีผลยับยั้งการทำงานของ glucose-6-phosphate translocase transporter ในตับ ทำให้ลดการสร้างกลูโคสจากตับ[29] ทำให้การใช้กรดคลอโรจีนิกน่าจะมีผลดีต่อผู้ที่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 เนื่องจากเบาหวานชนิดนี้มีการสร้างกลูโคสจากตับเพิ่ม ส่งผลให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นด้วย กรดคลอโรจีนิกที่มีในกาแฟจึงน่าจะเป็นสารสำคัญที่ลดความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานชนิดที่ 2 โดยอาจยับยั้งการทำงานของ glucose-6-phosphate translocase 1 ในเซลล์ลำไส้เล็ก ชะลอการดูดซึมกลูโคส รวมกับผลที่มีต่ออินครีตินโดยเฉพาะ GLP-1 ที่ทำให้เซลล์เบตาทำงานดีขึ้น

บทสรุป

สารสำคัญในกาแฟคือคาเฟอีนและกรดคลอโรจีนิก มีผลต่อการดูดซึมและการขนส่งกลูโคสที่แตกต่างกันในทางตรงกันข้าม ทำให้ผลวิจัยของการดื่มกาแฟต่อการลดความเสี่ยงการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 มีข้อขัดแย้งกัน ดังนั้นกลไกในการลดความเสี่ยงต่อการเกิดเบาหวานโดยการดื่มกาแฟโดยละเอียดยังคงต้องมีการศึกษาต่อไปเพื่อจะได้ข้อสรุปที่ชัดเจนว่าการดื่มกาแฟสามารถป้องกันการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ได้หรือไม่

เอกสารอ้างอิง

1. The pan-European Coffee Science Information Centre. Coffee production (online). Available at http:// www.cosic.org/background-on-coffee/coffee-production (2004 December, 14).
2. Campa C, Doulbeau S, Dussert S, et. al. Qualitative relationship between caffeine and chlorogenic acid contents among wild *Coffea* species. Food Chemistry, In Press, Corrected Proof, Available online 13 December 2004. (online) Available at http://www.sciencedirect.com/ science?_ob=MImg&_imagekey=B6T6R-4F14YV8-6-1&_cdi=5037&_user=1184727&_orig=search &_coverDate=12%2F13%2F2004&_sk=999999999&view=c&wchp=dGLbVzz-zSkWA&md5= aaf97523b5cfd73d27a779ef410221ba&ie=/sdarticle.pdf (2005 February, 15).
3. Sánchez-González I , Jiménez-Escrig A and Saura-Calixto F. In vitro antioxidant activity of coffees brewed using different procedures. (Italian, espresso and filter). Food Chemistry 2005; 90(1-2): 133-139.
4. The Royal Project Foundation. Coffee production (online). Available at http://www.cosic.org/back-ground-on-coffee/coffee-production (2004 December, 14).

5. Ashihara H, and Crozier A. Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant science. Trends Plant Sci. 2001; 6(9): 407-413.
6. Shinomiya K, Omichi J, Ohnishi R, et.al. Effects of chlorogenic acid and its metabolites on the sleep-wakefulness cycle in rats. Eur. J. Pharmacol. 2004; 504: 185-189.
7. Shearer J, Farah A, de Paulis T, et. al. Quinides of roasted coffee enhance insulin action in conscious rats. J. Nutr. 2003; 133: 3529-3532.
8. Institute for Coffee Studies. Chemical composition of coffee. (online) Available at http://www.mc.vanderbilt.edu/coffee/chemical.html (2005 February, 15).
9. Scalbert A, and Williamson G. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. J. Nutr. 2000; 130: 2073S-2085S.
10. The International Coffee Organization. Positively coffee. (online) Available at www.positivelycoffee.org/docs/ public/newsletters/NewsletterIssue1.pdf (2005 February, 15).
11. Ky C-L, Louarn J, Dussert S, et.al. Caffeine, trigonelline, chlorogenic acids and sucrose diversity in wild *Coffea arabica* L., and *C. canephora* P. accessions. Food Chemistry 2001; 75: 223-230.
12. Gillies ME and Birkbeck JA. Tea and coffee as sources of some minerals in the New Zealand diet. Am. J. Clin. Nutr. 1983; 38: 936-942. [Abstract].
13. Biaggioni I and Davis SN. Caffeine: a cause of insulin resistance? Diabetes Care 2002; 25(2): 399-340.
14. Lancashire RJ. Jamaican Coffee-the finest in the world. (online) Available at http://wwwchem.uwimona.edu.jm:1104/lectures/coffee.html (2005 February, 15).
15. Hodgson JM, Chan SY, Puddey IB, et.al. Phenolic acid metabolites as biomarkers for tea- and coffee-derived polyphenol exposure in human subjects. Br. J. Nutr. 2004; 91: 301-305.
16. Olthof MR, Hollman PCH, and Katan MB. Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. J. Nutr. 2001; 131 (1):66-71.
17. Olthof MR, Hollman PCH, Buijisman MNCP, et.al. Chlorogenic acid, quercetin-3-rutinoside and black tea phenols are extensively metabolized in human. J. Nutr. 2003; 133:1806-1814.
18. Aroda VR, and Henry RR. Incretin hormones in diabetes and metabolism (online). Available at http://www.medscape.com/viewprogram/3075_pnt (2004 December, 14).
19. van Dam RM and Feskens EJM. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. Lancet 2002 ; 360(9): 1477-1478.
20. Rosengren A, Dotevall A, Wilhelmsen L, et. al. Coffee and incidence of diabetes in Swedish women: a prospective 18-year follow-up study. J Intern Med. 2004; 255(1): 89-95. [Abstract].
21. Agardh EE, Carlsson S, Ahlbom A, et. al. Coffee consumption, type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in Swedish men and women. J Intern Med. 2004; 255(6): 645-52. [Abstract].
22. Salazar-Martinez E, Willett WC, Ascherio A, et. al. Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004; 140(1): 1-8. [Abstract].
23. Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, et. al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. JAMA. 2004; 291(10): 1213-1219. [Abstract].

24. Saremi A, Tulloch-Reid M, Knowler WC. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26(7):2211-2212.
25. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, et. al. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. Diabetes Care 2002 ;25(2):364-369.
26. Johnston KL, Clifford MN, and Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in human: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. Am J Clin Nutr 2003; 78: 728-733.
27. Song J, KwanO, Chen S, et. al. Flavonoid inhibition of sodium-dependent vitamin C transporter 1 (SVCT1) and glucose transporter isoform 2 (GLUT2), intestinal transporters for vitamin C and glucose. J Biol Chem 2002; 277(18): 15252-15260.
28. McCarty MF. A chlorogenic acid-induced increase in GLP-1 production may mediate the impact of coffee consumption on diabetes risk. Med Hypotheses 2004: in press (online). Available at http://www.intl.elsevierhealth.com/journals/mehy (2004 December, 14).
29. Schwab D, Herling AW, Hemmerle H, et. al. Hepatic uptake of synthetic chlorogenic acid derivatives by the organic anion transport proteins. J Pharmacol Exp Ther 2001; 296(1): 91-98.

คำถาม

1. สารสำคัญในกาแฟนอกเหนือจากคาเฟอีนที่พบในปริมาณสูงและคาดว่าจะเป็นสารที่ลดความเสี่ยงต่อการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 คือสารใด
    1. กรดควินิก
    2. กรดเฟอรูริก
    3. กรดคลอโรจีนิก
    4. กรดคาเฟอิก
    5. กรดฟีนอล
2. กาแฟชนิดใดที่มีปริมาณคาเฟอีนและสารสำคัญในข้อ 1 ในปริมาณสูง
    1. กาแฟเอสเปรสโซ
    2. กาแฟอะราบิกา
    3. กาแฟมอคคา
    4. กาแฟโรบัสตา
    5. กาแฟคาปุชิโน
3. อินครีตินคืออะไร
    1. ฮอร์โมนที่สร้างจากกระเพาะอาหาร
    2. ฮอร์โมนที่สร้างจากลำไส้ใหญ่
    3. ฮอร์โมนที่สร้างจากลำไส้เล็ก
    4. ฮอร์โมนที่สร้างจากลำไส้เล็กและบางส่วนของลำไส้ใหญ่
    5. ฮอร์โมนที่สร้างจากลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย

คำตอบต่อไปนี้สำหรับคำถามข้อ 4-5

1. กระตุ้นการหลั่งของอินซูลิน หลังการรับประทานอาหาร
2. กระตุ้นการหลั่งของอินซูลิน ขณะที่อดอาหาร
3. ยับยั้งการหลั่งของกลูคากอนในภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติหรือมากกว่าปกติ
4. กระตุ้นการหลั่งของกลูคากอนในภาวะที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ
5. กระตุ้นการเจริญของเซลล์เบตาในตับอ่อน

4. ข้อใดคือหน้าที่หลักของ glucacon-like peptide-1 (GLP-1)
5. ข้อใดคือหน้าที่ที่เหมือนกันของ GIP และ GLP-1
6. ทั้ง GIP และ GLP-1 เมื่อหลั่งออกมาแล้วจะถูกทำลายโดยเอนไซม์ใด
    1. dipeptidase
    2. dipeptidyl peptidase IV
    3. peptidase V
    4. protease
    5. translocase

7. อินครีตินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีการทำงานอย่างไร
    1. GIP ลดลง, GLP-1 ลดลง
    2. GIP ลดลง, GLP-1 เพิ่มขึ้น
    3. GIP เพิ่มขึ้น, GLP-1 ลดลง
    4. GIP เพิ่มขึ้น, GLP-1 เพิ่มขึ้น
    5. ไม่เปลี่ยนแปลง
8. ข้อใด**ไม่ใช่**กลไกที่ทำให้คาเฟอีนมีผลเพิ่มระดับกลูโคสในเลือด
    1. เพิ่มระดับอิพิเนฟรินในเลือด
    2. ยับยั้งการทำงานของ phosphodiesterase
    3. เป็น adenosine receptor antagonist
    4. ทำให้ระดับ cAMP เพิ่มขึ้น
    5. เพิ่มการ uptake กลูโคสเข้าสู่กล้ามเนื้อ
9. ข้อใดเป็นกลไกที่ทำให้กรดคลอโรจีนิกมีผลลดระดับกลูโคสในเลือด
    1. ยับยั้งการทำงานของ glucose-6-phosphate translocase 1 ในเซลล์ลำไส้เล็ก
    2. ลดการหลั่ง GLP-1
    3. ลดการหลั่ง GIP
    4. ทำให้ระดับ cAMP เพิ่มขึ้น
    5. ลดการ uptake กลูโคสเข้าสู่กล้ามเนื้อ
10. ถ้าการดื่มกาแฟมีผลลดความเสี่ยงหรือป้องกันการเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ สารใด**ไม่น่า**จะเป็นสารสำคัญในการมีประโยชน์ดังกล่าวของกาแฟได้
    1. กรดคลอโรจีนิก
    2. กรดคาเฟอิก
    3. คาเฟอีน
    4. กรด 5-คาเฟโออิลควินิก
    5. กรด 3,4-ไดไฮดรอกซีซินนาโมอิลควินิก

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนพฤษภาคม 2548 (หน้า 93–106)
บทความพื้นฐานวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและคุณสมบัติของสารเชิงปริมาณ (Quantitative structure property relationship studies)

ภญ.ผศ.ดร.สุชาดา พิริยะประสาธน์
ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0505-01
จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายโครงสร้างของ QSPR
2. ทราบหลักเกณฑ์และเทคนิคต่างๆ (โดยสังเขป) ที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองความสัมพันธ์
3. ทราบหลักการในการสร้างแบบจำลอง
4. ทราบประโยชน์ของ QSPR ในงานวิจัย

บทคัดย่อ

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์ของสารเชิงปริมาณ (Quantitative Structure Activity Relationships, QSAR) ได้ถูกนำมาใช้ในกระบวนการพัฒนายาใหม่มาเป็นเวลานานนับสิบปี ปัจจุบันมีการนำเทคนิคนี้มาใช้ในขั้นตอนการค้นหาสารต้นแบบ (lead) มากขึ้น โดยจะเน้นความสนใจเรื่องคุณสมบัติของสาร (property) เพื่อช่วยในการคัดเลือกสารที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสมต่อการนำไปพัฒนาเป็นยา ทำให้สามารถลดจำนวนสารสังเคราะห์ลงได้อย่างมหาศาล บทความนี้จะให้ความรู้เกี่ยวกับการพัฒนาวิธีศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและคุณสมบัติของสารเชิงปริมาณ (Quantitative Structure Property Relationships, QSPR) การนำไปประยุกต์ใช้ในทางเภสัชกรรม ข้อดีและข้อจำกัดของวิธี รวมถึงชนิดของตัวแปรอิสระ คุณสมบัติของสาร และวิธีทางสถิติที่นิยมใช้ในการศึกษา QSPR

คำสำคัญ
QSPR, structural descriptor, multivariate statistical technique, property

บทนำ

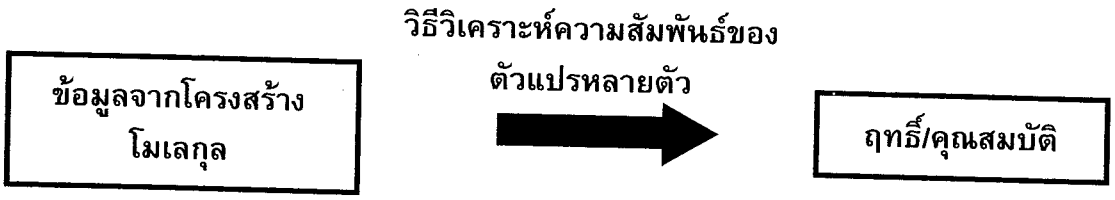
โดยทั่วไปนักเคมีจะใช้วิธีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและฤทธิ์ของสารเชิงปริมาณ (Quantitative Structure Activity Relationships, QSAR) เพื่อศึกษาหาสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่เหมาะสมเพื่อนำไปเป็นสารต้นแบบในการพัฒนายา ในปัจจุบันด้วยเทคโนโลยีที่ก้าวหน้าและการใช้เทคนิคทางสถิติและคณิตศาสตร์ ทำให้สามารถค้นหาสารที่จะนำมาศึกษาเพื่อใช้เป็นสารต้นแบบได้เป็นจำนวนมาก

การออกแบบยาโดยอาศัยโครงสร้างของยา (Structure-based design) เป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับกันอย่างแพร่หลายในกระบวนการพัฒนาเภสัชภัณฑ์ใหม่ๆ เทคนิคที่นำมาใช้ไม่เพียงแต่เป็นการทำนายฤทธิ์ของสารเท่านั้น แต่ยังใช้ทำนายคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์และคุณสมบัติอื่นๆของสารนั้นๆ ก่อนการสังเคราะห์การออกแบบยาโดยอาศัยโครงสร้างของยา จึงเป็นที่มาของวิธีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและคุณสมบัติของสารเชิงปริมาณ (Quantitative Structure Property Relationships, QSPR)[1] แม้ว่า QSPR จะไม่สามารถแก้ปัญหาความยุ่งยากในเรื่องการใช้เวลาในการค้นหาพารามิเตอร์ที่เหมาะสมสำหรับการสร้างแบบจำลอง QSPR แต่วิธี QSPR มีส่วนช่วยอย่างมากในการลดปริมาณสารที่จะต้องสังเคราะห์ โดยเป็นเครื่องมือเพื่อใช้ในการคัดเลือกสารที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสมที่สุดมาสังเคราะห์และทดสอบฤทธิ์ในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ต่อไป

โดยหลักการ สูตรโครงสร้างของสารจะมีรหัสข้อมูลในเรื่องคุณสมบัติทางกายภาพ เคมีและชีวภาพของสารนั้นๆ ดังนั้นถ้าสามารถถอดรหัสข้อมูลในเรื่องคุณสมบัติเหล่านี้จากสูตรโครงสร้างทางเคมีได้ย่อมเป็นประโยชน์กับกระบวนการค้นหายาใหม่ ในปี ค.ศ.1968 Crum-Brown&Fraser ได้ตีพิมพ์การศึกษาหาความสัมพันธ์ระหว่างผลทางสรีรวิทยากับโครงสร้างของสารเป็นครั้งแรก[2] จากนั้นมีงานวิจัยหลายงานที่ค้นพบความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติความชอบละลายในไขมัน (lipophilicity) ซึ่งแสดงโดยค่าการละลายหรือค่าสัมประสิทธิ์การแพร่ผ่านในน้ำกับน้ำมันกับผลทางชีวภาพ[3-4] เช่น ความเป็นพิษหรือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ในปี ค.ศ.1935 Hammett ได้ทำการศึกษาผลของการเปลี่ยนแปลงสูตรโครงสร้างของสารที่มีต่อกลไกการเกิดปฏิกิริยา โดยสร้างแบบจำลองซึ่งแสดงให้เห็นว่าการเกิดปฏิกิริยาทางเคมีโดยทั่วไปจะเกิดขึ้นได้ยากในส่วนของโมเลกุลที่มี aromatic ring ซึ่งเป็นผลมาจาก resonance effect[5] การศึกษานี้ได้ถูกศึกษาต่อในปี ค.ศ.1956 โดย Taft ซึ่งอธิบายผลที่แตกต่างกันของคุณสมบัติ electrostatic และ steric ของกลุ่มที่มาแทนที่ในสารที่มีโครงสร้างเป็นไฮโดรคาร์บอน (aliphatic hydrocarbon) สายโซ่ยาว[6] วิวัฒนาการในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับฤทธิ์ทางชีวภาพได้เกิดขึ้นอีกครั้งในช่วงปี ค.ศ.1964 โดย Hansch และคณะ ได้ค้นพบ Linear Free Energy Relationship (LFER) ซึ่งแบบจำลอง (model) ที่สร้างขึ้นตั้งอยู่บนสมมติฐานที่ว่าฤทธิ์ทางชีวภาพมีความสัมพันธ์กับตัวแปรทางเคมีฟิสิกส์ซึ่งแสดงในรูปของ free energy[7] ดังนั้นต่อมาจึงมีการสร้างแบบจำลองมากมาย โดยการใช้เดสคริปเตอร์ซึ่งในที่นี้คือตัวแปรบรรยายโครงสร้าง (structural descriptor) ในรูปแบบต่างๆ เป็นตัวแปรอิสระ ซึ่งกำหนดได้โดยการสังเกต หรือจากการทดลองและการคำนวณ เช่น ตัวแปรทางเคมีฟิสิกส์ ได้แก่ Hammett constant (σ), Hansch substituent constant (π), Taft steric parameter (Es) เป็นต้น ในระยะหลังการคำนวณตัวแปรบรรยายโครงสร้างจะได้มาจากการใช้ทฤษฎี ซึ่งจะเน้นการคำนวณค่าตัวแปรจากสูตรโครงสร้างทางโมเลกุลของสารโดยการประยุกต์ใช้เทคนิคทางสถิติและคณิตศาสตร์ และการคำนวณโดยคอมพิวเตอร์ในการสร้างแบบจำลองสำหรับทำนาย ซึ่งทำให้การศึกษาไม่ต้องใช้เวลามากดังเช่นสมัยก่อน

โครงสร้างของ QSPR

QSPR[8-9] ประกอบด้วยสามส่วนที่สำคัญคือ 1) ข้อมูลจากโครงสร้างโมเลกุลของสารหรือตัวแปรบรรยายโครงสร้าง 2) คุณสมบัติของสารที่ต้องการศึกษาโดยแสดงเป็นค่าที่สามารถวัดได้ และ 3) วิธีหรือเทคนิคที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองความสัมพันธ์ เช่น วิธีวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรหลายตัว ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งจะกล่าวถึงดังต่อไปนี้



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างของ QSPR

1. ข้อมูลจากโครงสร้างโมเลกุลของสาร

ในการศึกษา QSPR สิ่งแรกที่จะต้องทำคือการสร้างข้อมูลที่ได้จากส่วนของโครงสร้างของสาร ซึ่งอาจเป็นตัวแปร (parameter) หรือตัวแปรบรรยายโครงสร้าง (structural descriptor) ชนิดต่างๆ ตัวแปร (parameter) จะให้ข้อมูลของคุณสมบัติของทั้งโมเลกุล เช่น มวลโมเลกุล จุดหลอมเหลว ค่าความชอบละลายในไขมัน หรือตัวคาดประมาณ (estimator) ในแบบจำลองความถดถอย (regression model) ส่วนตัวแปรบรรยายโครงสร้าง (structural descriptor) เป็นดัชนี (index) ที่ให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงสร้างของสาร เช่น topological indices ซึ่งคำนวณจากส่วนประกอบทางโครงสร้างโมเลกุลแบบ 2 มิติของสาร โดยไม่จำเป็นต้องใช้โครงสร้างทาง electronic ของโมเลกุล จึงทำให้สามารถคำนวณได้อย่างรวดเร็วจากซอฟต์แวร์เฉพาะเมื่อเปรียบเทียบกับการคำนวณจากโครงสร้างโมเลกุลแบบ 3 มิติ ตัวอย่าง เช่น Weiner indices, Randic indices, Kier and Hall molecular connectivity indices ตัวแปรเหล่านี้จะมีความสัมพันธ์กับคุณสมบัติทางฟิสิกส์บางประการ เช่น ค่าการละลายในน้ำ ขนาดและพื้นที่ผิวของโมเลกุล เป็นต้น กล่าวโดยสรุปว่าตัวแปรเป็นค่าสังเกต (empirical) ที่ได้จากการทดลอง ในขณะที่ตัวแปรบรรยายโครงสร้างอาจเป็นค่าสังเกตที่ได้จากการทดลอง หรือเป็นค่าที่ได้จากการคำนวณโดยใช้ทฤษฎี (theory) ก็ได้

เป็นที่ทราบกันว่าค่าความชอบละลายในไขมัน เช่น partition coefficient (Log $P_{o/w}$) และ distribution coefficient (Log D) เป็นตัวแปรที่สำคัญที่สุดของยาในการศึกษา QSAR ที่เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติทางชีวภาพ ทั้งนี้เนื่องจากยาจะต้องมีการดูดซึมผ่านเยื่อเมมเบรนซึ่งอาจจะมีความหนาของชั้นไขมันมากหรือน้อยตามธรรมชาติ ในบางครั้งเพื่อให้ประหยัดเวลาในการทำการทดลอง อาจคำนวณค่าดังกล่าวจากการสร้างแบบจำลอง โดยกำหนดให้ partition coefficient หรือ distribution coefficient เป็นคุณสมบัติที่เราสนใจ และใช้ตัวแปรบรรยายโครงสร้างอื่นๆ เพื่อให้ข้อมูลจากโครงสร้างของสาร

2. คุณสมบัติของสารที่ต้องการศึกษา

คุณสมบัติของสารที่นิยมใช้ในการศึกษา QSPR ได้แก่คุณสมบัติที่สำคัญต่อการค้นหาและพัฒนายาใหม่ ซึ่งไม่ได้หมายความเพียงแค่ฤทธิ์ทางชีวภาพเท่านั้น แต่ยังรวมถึงคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์ต่างๆ ดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์และฤทธิ์ทางชีวภาพที่ใช้ในการศึกษา QSPR

Physicochemical property	Biological property
Organoleptic properties	Activity
Boiling point	Acute toxicity (LD_{50})
Dissociation constant	Alkylating profile (with DNA)
Viscosity	Bioconcentration
Meltingpoint	Biodegradation
Molar volume	Carcinogenicity
Diffusion coefficient	Chronic toxicity
Partition coefficient	Inhibitor constant
Octanol-water	Metabolic profile
Air-water	Michaelis constant
Reactivity	Mutagenesis
Release characteristic	Penetration through skin
Solubility	Pharmacokinetics
Stability	Receptor binding
Transportability	

3. เทคนิคหรือวิธีที่ใช้ในการสร้างแบบจำลองความสัมพันธ์เชิงปริมาณ

ในการศึกษา QSPR อาจใช้เทคนิคทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรหลายตัว (Multivariate Statistical Techniques, MSTs) เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติที่สนใจศึกษากับตัวแปรบรรยายโครงสร้าง หรือใช้เทคนิคอื่นๆ เช่น comparative molecular field analysis (CoMFA)[10] และ artificial neural network (ANN)[11] เป็นต้น

ในบรรดาเทคนิคทางสถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรหลายตัว การวิเคราะห์ความถดถอยเส้นตรงพหุคูณ (Multiple Linear Regression Analysis, MLRA)[12] เป็นวิธีที่นิยมใช้ในการศึกษา QSPR มากที่สุด เทคนิคนี้จะใช้บอกความสัมพันธ์ระหว่างคุณสมบัติของยา (y) กับตัวแปรบรรยายโครงสร้างทั้งหมด (x) ที่ใช้ในการศึกษาได้ในเชิงปริมาณ ซึ่งสามารถแสดงสมการได้ดังนี้

$$y = a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + \ldots a_mx_m + e$$

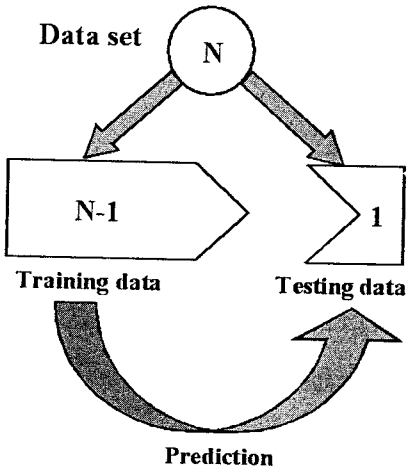
โดย $x_1, x_2, x_3, \ldots x_m$ คือค่าตัวแปรที่ต้องการศึกษา

y คือค่าของคุณสมบัติที่สนใจ

$a_1, a_2, a_3, \ldots a_m$ คือค่าสัมประสิทธิ์ความถดถอย

e คือค่าความคลาดเคลื่อน

โดยจะใช้ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์พหุคูณ (multiple correlation coefficient, R) Fisher's F ratio Student's t-value และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, s) เพื่อหาค่าความถูกต้องของสมการ MLRA และเพื่อตรวจสอบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของเกณฑ์ที่ใช้หรือไม่ การจำกัดจำนวนตัวแปรอิสระที่ใช้เมื่อเทียบกับจำนวนข้อมูลทั้งหมดจะช่วยลดโอกาสที่กลุ่มตัวแปรอิสระที่ใช้ในการคำนวณจะมีความสัมพันธ์กันสูง (chance correlation) ซึ่งเป็นปัญหาที่มักพบในการวิเคราะห์ความถดถอยเส้นตรงพหุคูณ นอกจากนี้สามารถตรวจสอบแบบจำลองที่สร้างขึ้นโดยใช้วิธี leave-one-out (LOO) cross validation ซึ่งเป็นวิธีที่ได้รับการยอมรับอย่างแพร่หลาย หลักการของวิธี LOO cross validation (รูปที่ 2) อาจกล่าวได้โดยสรุปคือสมมติว่ามีข้อมูลทั้งหมด n ข้อมูล ข้อมูลหนึ่งตัวจะถูกนำออกไปเพื่อใช้ทดสอบแบบจำลองที่สร้างขึ้นโดยข้อมูลที่เหลือ (n-1) ทำการคำนวณซ้ำในลักษณะนี้ จนกระทั่งข้อมูลทุกตัวถูกนำมาใช้ในการทดสอบ จากนั้นใช้ค่า cross validated r^2 (r^2_{cv}, q^2) เพื่อตรวจสอบความมีนัยสำคัญของความสัมพันธ์ของแบบจำลอง



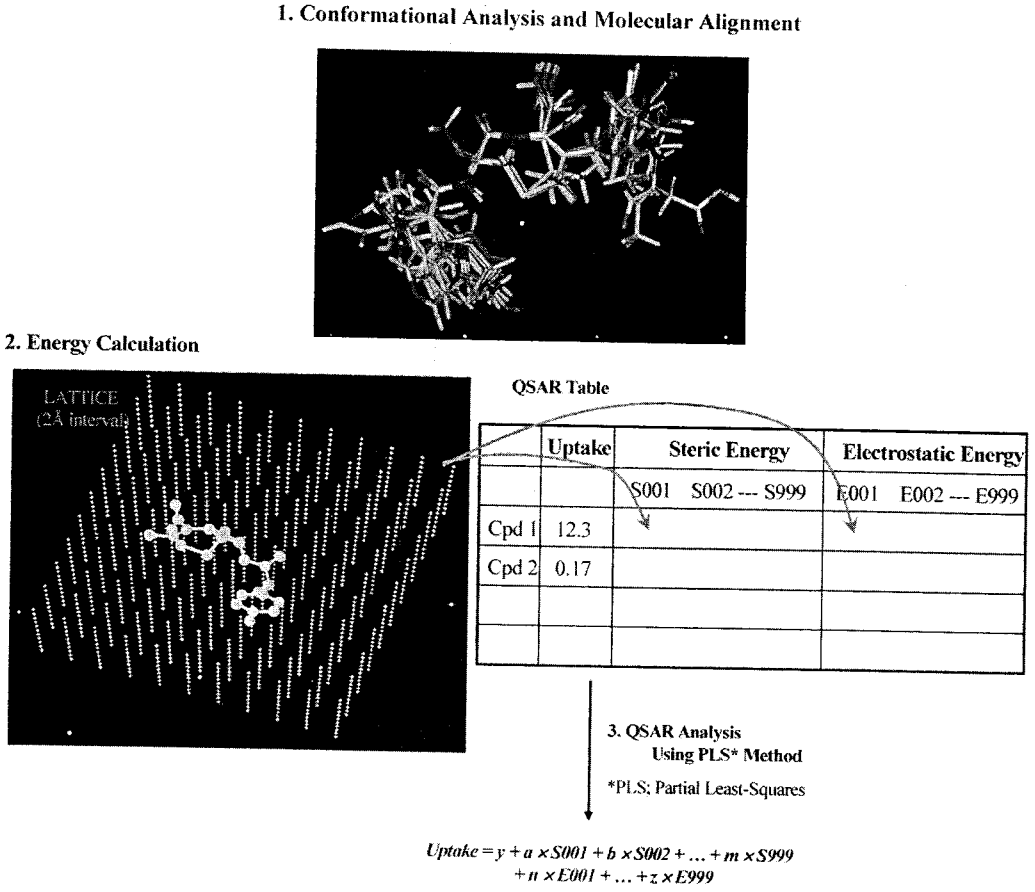
รูปที่ 2 แสดงขั้นตอนวิธี Leave-one-out (LOO) cross validation โดย N คือจำนวนข้อมูลทั้งหมด ข้อมูลหนึ่งตัวจะถูกนำออกไปเพื่อใช้ทดสอบแบบจำลองที่สร้างขึ้นโดยข้อมูลที่เหลือ (N-1)

Comparative molecular field analysis (CoMFA)[13] เป็นวิธีหาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับฤทธิ์ทางชีวภาพหรือคุณสมบัติอื่นๆ แบบ 3 มิติ (3D-QSAR) ซึ่งรวมหลายๆ เทคนิคเข้าด้วยกัน ได้แก่ QSAR การคำนวณพลังงานระหว่างโมเลกุล pharmacophore mapping และเทคนิคการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรหลายตัว (MSTs) CoMFA จะใช้ค่าตัวแปรต่างๆ ได้แก่ พลังงาน steric และ electrostatic รอบๆ โมเลกุลเป็นตัวแปรอิสระที่ให้ข้อมูลของโครงสร้างเพื่ออธิบายถึงฤทธิ์ทางชีวภาพหรือคุณสมบัติของสารในเชิงปริมาณ โดยขึ้นกับลักษณะทางเคมีที่จำเพาะในพื้นที่ที่กำหนด พลังงาน steric และ electrostatic สามารถคำนวณโดยการวาง sp^3 hybridized carbon probe atom ที่ตำแหน่งต่างๆ ในโครงร่างผลึกสามมิติ จากนั้นจึงคำนวณพลังงานอันตรกิริยาแต่ละจุด (หลายร้อยจุด) ภายในโครงร่างผลึกสามมิติที่เกิดขึ้นรอบๆ แต่ละโมเลกุล สถิติที่ใช้ใน CoMFA คือการวิเคราะห์ partial least squares ซึ่งจะอธิบายในช่วงท้ายของบทความ หลักการวิเคราะห์ข้อมูลด้วย CoMFA ประกอบด้วยขั้นตอนดังต่อไปนี้ (รูปที่ 3)

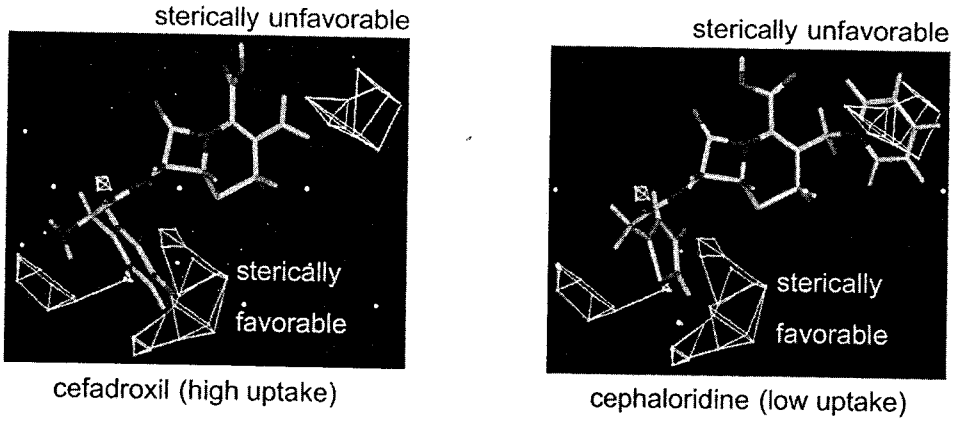
1. ทำการวิเคราะห์ conformation เพื่อเลือก conformation ที่เหมาะสมของสาร เช่น conformation ที่สารนั้นๆ มีพลังงานต่ำที่สุด จากนั้นทำการซ้อนทับ (alignment) สารในกลุ่มข้อมูลที่ต้องการวิเคราะห์ โดยที่สารแต่ละตัวจะต้องมี conformation ตามที่ได้เลือกไว้
2. คำนวณพลังงาน steric (S1, S2, S3,...S999) และ electrostatic (E1, E2, E3,...E999) ในโครงสร้างผลึกสามมิติของสารแต่ละตัว
3. วิเคราะห์ความสัมพันธ์ของพลังงาน steric (S1, S2, S3,...S999) และ electrostatic กับฤทธิ์ทางชีวภาพหรือคุณสมบัติที่สนใจ และสร้างแบบจำลอง QSAR/QSPR

ค่าสัมประสิทธิ์ของพลังงานอันตรกิริยาใน CoMFA จะใช้ในการแสดงรูปร่าง (contour) เพื่อช่วยในการออกแบบยาได้ เช่น Wanchana และคณะ[14] ได้ทำการศึกษาการสร้างแบบจำลองของการ uptake เข้าสู่ CaCO-2 cell ของยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตม 20 ตัว โดยการใช้วิธี CoMFA รูปที่ 4 แสดง contour map ของค่าสัมประสิทธิ์ของพลังงาน steric ซึ่งแสดงให้เห็นว่าบริเวณใดในสูตรโครงสร้างที่ควรมีกลุ่ม steric และไม่ควรมีกลุ่ม steric ซึ่งสามารถนำไปเป็นข้อมูลช่วยในการออกแบบยาเพื่อเพิ่มการเข้าสู่เซลล์ได้ นอกจาก CoMFA จะใช้ในการสร้างแบบจำลองของฤทธิ์ทางชีวภาพแล้ว ยังสามารถนำไปใช้สร้างแบบจำลอง 3D-QSAR เพื่อใช้ทำนายคุณสมบัติอื่นๆ เช่น ความเป็นพิษ คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ การขนส่งยา เป็นต้น

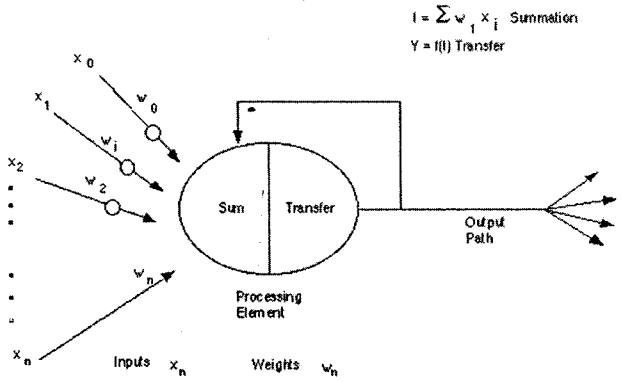
เครือข่ายประสาทเทียม (Artificial neural network, ANN)[11] เป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ออกแบบขึ้นเพื่อจำลองขบวนการให้และรับข้อมูลของสมองมนุษย์ โดยรวบรวมความรู้จากการค้นพบรูปแบบและความสัมพันธ์ของข้อมูล และการเรียนรู้ (training) ผ่านประสบการณ์ รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างพื้นฐานของระบบเครือข่ายประสาทเทียม ANN ที่ถูกสร้างจากหน่วยประสาทเทียมย่อยนับร้อย ซึ่งเรียกว่า artificial neuron หรือ processing element (PE) ต่อเชื่อมกับค่าสัมประสิทธิ์หรือค่าน้ำหนัก (weight) โดยสร้างเป็นเครือข่ายของระบบประสาทและถูกจัดเรียงอย่างเป็นระบบเป็นชั้น ประสิทธิภาพการคำนวณของหน่วยประสาทจะมาจากการเชื่อมต่อกันของตัวหน่วยประสาทในเครือข่าย หน่วยประสาท PE แต่ละตัวจะทำหน้าที่เป็นตัวรับการป้อนข้อมูล (input) จากนั้นจะมีการคำนวณโดยฟังก์ชันการถ่ายโอน (transfer function) และให้ผลลัพธ์ (output) พฤติกรรมของ ANN จะถูกกำหนดโดยฟังก์ชันการถ่ายโอนของหน่วยประสาทภายใต้กฎของการเรียนรู้ และโครงสร้างของเครือข่าย ANN เป็นระบบที่ขึ้นกับค่าตัวแปร (parameterized system) เนื่องจากค่าน้ำหนักเป็นพารามิเตอร์ที่สามารถปรับค่าได้ในระหว่างการเรียนรู้ ผลรวมของค่าน้ำหนักของตัวรับการป้อนข้อมูลจะทำให้เกิดสัญญาณกระตุ้นระบบประสาทเทียม โดยสัญญาณการกระตุ้นจะถูกส่งผ่านฟังก์ชันการถ่ายโอนเพื่อสร้างผลลัพธ์ การเชื่อมต่อระหว่างหน่วยประสาทจะถูกคำนวณเพื่อหาค่าที่เหมาะสม (optimize)



รูปที่ 3 แสดงขั้นตอนการวิเคราะห์ข้อมูลด้วยวิธี CoMFA



รูปที่ 4 แสดงโครงสร้างของยา cefadroxil และ cephaloridine ใน contour map ของค่าสัมประสิทธิ์ของพลังงาน steric ของการเข้าสู่ CaCO-2 cell ของยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตม 20 ตัว โดยการใช้วิธี CoMFA โดยสีเขียวแสดงบริเวณที่ควรมีกลุ่ม steric ในขณะที่สีเหลืองแสดงบริเวณที่ไม่ควรมีกลุ่ม steric



รูปที่ 5 แสดงโครงสร้างพื้นฐานของระบบเครือข่ายประสาทเทียม

โดยดูจากค่าความแตกต่างระหว่างค่าที่ได้จริงจากการทดลองกับค่าที่ได้จากการคำนวณควรมีค่าน้อยที่สุด และเครือข่ายมีระดับความถูกต้องที่ค่าจำเพาะค่าหนึ่ง ANN มีความสามารถในการทำนายสูง มีพัฒนาการของการเรียนรู้และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในสถานการณ์ต่างๆ เพื่อสร้างความสัมพันธ์ระหว่างเหตุกับผลได้ จึงทำให้ ANN เป็นที่แพร่หลายในช่วงสิบปีที่ผ่านมา ANN จะให้คำตอบได้ดีโดยเฉพาะอย่างยิ่งในการสร้างแบบจำลองที่มีความสัมพันธ์ที่ไม่เป็นเส้นตรงและค่อนข้างซับซ้อน หรือในสภาวะที่มีอันตรกิริยาระหว่างตัวแปรอิสระ อย่างไรก็ตามวิธี ANN มีข้อจำกัดในเรื่องความน่าเชื่อถือ (reliability) และความสามารถในการทำนาย (prediction ability) ซึ่งจะขึ้นกับชนิดและจำนวนของข้อมูลที่นำมาใช้ในการสร้างแบบจำลอง ปัญหาที่มักพบบ่อยในการใช้ ANN คือ overfitting ซึ่งหมายถึงการที่แบบจำลองที่สร้างขึ้น สามารถที่นำมาใช้ในการเรียนรู้ได้ดีแต่นำไปใช้ทำนายข้อมูลอื่นๆ ได้ไม่ดี ซึ่งจะพบเมื่อจำนวนข้อมูลมีน้อย นอกจากนี้ยังมีปัญหาเรื่องการเรียนรู้มากเกินไป (overtraining) ซึ่งทำให้เวลาที่ใช้ในการเรียนรู้เครือข่ายนานขึ้นและนำไปสู่ความไม่คงตัวของระบบ ความสามารถของ ANN จะจำกัดในกรณีที่มีตัวแปรอิสระจำนวนมากในขณะที่จำนวนข้อมูลมีน้อย อย่างไรก็ตามปัญหานี้อาจแก้ไขได้โดยการนำเทคนิค genetic algorithm ซึ่งเป็นขั้นตอนวิธีที่ใช้เลือกตัวแปรอิสระที่เหมาะสมสำหรับการสร้างแบบจำลอง มาใช้ร่วมกับวิธี ANN เป็นต้น

Pattern recognition[10] เป็นวิธีทางคอมพิวเตอร์ที่ใช้ในการหารูปแบบความสัมพันธ์ของกลุ่มข้อมูลที่มีตัวแปรหลายตัวซึ่งไม่เคยทราบรูปแบบความสัมพันธ์มาก่อน โดยการคำนวณหาระยะทางหรือความห่างของหมู่อะตอมในกลุ่มของสารที่ทำการศึกษา และใช้เป็นตัวแปรในการหาความสัมพันธ์กับคุณสมบัติของสารที่สนใจ วิธีนี้จะแตกต่างจากวิธีอื่นๆ คือจะใช้ลักษณะโครงสร้างของโมเลกุล เช่น การปรากฏไนโตรเจนอะตอมในโมเลกุล การปรากฏกลุ่มไฮและรับไฮโดรเจนอะตอม เป็นต้น โดยไม่เกี่ยวข้องกับการใช้ตัวแปรทางเคมีฟิสิกส์

Factor analysis[15] หรือการวิเคราะห์ปัจจัย เป็นเทคนิคที่ใช้แบ่งกลุ่มตัวแปรหรือรวมตัวแปรที่มีความสัมพันธ์กันไว้ในกลุ่มเดียวกัน อาจทำได้โดยการเปลี่ยนตัวแปรอิสระให้อยู่ในรูปตัวแปรใหม่โดยใช้ส่วนประกอบของตัวแปรดั้งเดิม (original variables) วิธีนี้จึงเน้นที่ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรที่สร้างขึ้นใหม่ (Z) กับตัวแปรดั้งเดิม (X) ใช้ในการหาความมีมิติภายในหรือมิติอันแท้จริง (intrinsic dimensionality) ของคุณสมบัติทางเคมีที่ได้จากการทดลอง หรืออาจกล่าวอีกนัยหนึ่งว่าเป็นการหาจำนวนปัจจัยพื้นฐานที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงนั่นเอง Principal component analysis (PCA) ใช้สมมติฐานว่าการเปลี่ยนแปลงของค่าตัวแปรที่ได้จากการทดลองขึ้นอยู่กับค่าตัวแปรหรือคุณสมบัติที่ไม่สามารถสังเกตได้เพียงไม่กี่ชนิด ตัวอย่างเช่น ความแข็งของยาเม็ด (y) ขึ้นกับอุณหภูมิ (x_1) และเวลาที่ใช้ในการอบแกรนูล (x_2) แรงที่ใช้ในการตอก (x_3) ชนิด (x_4) และปริมาณสารช่วย (x_5) อาจกล่าวได้ว่าความแข็งของเม็ดยา (y) ขึ้นกับ 2 ปัจจัยหลักเท่านั้น คือปัจจัยในเรื่องขบวนการผลิต (z_1) และปัจจัยทางด้านตำรับ (z_2) เป็นต้น ตามปกติ PCA จะช่วยลดจำนวนมิติของตัวแปรบรรยายโครงสร้างและสร้างตัวแปรบรรยายโครงสร้างใหม่โดยวิธีการหมุนแกนเพื่อเปลี่ยนเมตริกซ์ที่จะนำไปใช้ในการคำนวณ โดยอาจหมุนแกนเพื่อให้ตัวแปรบรรยายโครงสร้างที่ยังคงตั้งฉากกัน (orthogonal) หรือตัวแปรบรรยาย

โครงสร้างต่างๆ เป็นอิสระต่อกัน แต่ยังคงมีข้อมูลของตัวแปรบรรยายโครงสร้างดั้งเดิมอยู่ วิธีนี้ประสบความสำเร็จในการนำไปใช้กับกลุ่มข้อมูลที่มีโครงสร้างคล้ายคลึงกันเมื่อนำไปทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพในระบบต่างๆ

Cluster analysis เป็นเทคนิคที่ใช้ในการแบ่งข้อมูลออกเป็นกลุ่มย่อย โดยให้ข้อมูลที่มีความคล้ายกัน (similarity) อยู่ในกลุ่มเดียวกันและบอกว่ากลุ่มของข้อมูลเหล่านี้เหมือนกับข้อมูลกลุ่มอื่นหรือไม่ นอกจากนี้ยังสามารถแสดงจำนวนกลุ่มที่แตกต่างกันของข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ เช่น ใช้ในการแบ่งกลุ่มข้อมูลที่มีคุณสมบัติทางกายภาพเหมือนกัน หรือสามารถนำมาใช้แยกสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ ออกจากสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพได้ เทคนิคนี้ไม่จำเป็นต้องทราบจำนวนกลุ่มย่อยมาก่อนว่าควรแบ่งเป็นกี่กลุ่มและแต่ละข้อมูลอยู่ในกลุ่มใด ในขณะที่ Discriminant analysis เป็นเทคนิคการแบ่งกลุ่มข้อมูลโดยใช้หลักเกณฑ์ของการวิเคราะห์แบบถดถอยเส้นตรงพหุคูณ โดยตัวแปรตามเป็นตัวแปรเชิงกลุ่ม ตัวแปรต้นเป็นตัวแปรเชิงปริมาณ เทคนิคนี้จะต้องทราบมาก่อนว่าข้อมูลอยู่ในกลุ่มใดและมีกี่กลุ่ม เช่น มีข้อมูลยา 3 กลุ่มคือยาที่ละลายน้ำได้ดีมาก กลุ่มยาที่ละลายน้ำได้ปานกลาง และกลุ่มยาที่ละลายน้ำน้อย วัตถุประสงค์ของเทคนิคนี้คือการศึกษาว่าตัวแปรใดที่ทำให้ข้อมูลอยู่ต่างกลุ่มกัน โดยศึกษาหาความสัมพันธ์เชิงเส้น จากนั้นจึงนำสมการเชิงเส้นไปใช้ในการพยากรณ์ว่าข้อมูลใหม่ควรอยู่ในกลุ่มใด

Evolution algorithms เป็นเทคนิคที่นอกเหนือจากวิธีมาตรฐานซึ่งใช้ความสัมพันธ์เชิงเส้น (polynomial) แต่เป็นเทคนิคที่มีอันดับ polynomial ที่สูงกว่าเพื่อสร้างรูปแบบความสัมพันธ์ที่ดีกว่าการใช้วิธีดั้งเดิม เช่น genetic algorithms (GA)[16] ใช้หลักการของวิวัฒนาการ โดยการเลียนแบบหลักการใช้วิธีการคัดเลือกตามธรรมชาติ (natural selection) ในการแก้ปัญหาการเลือกกลุ่มตัวแปรที่เหมาะสมโดยให้ตัวแปรเปรียบเสมือนยีน วิธีการนี้ประกอบด้วยขั้นตอนที่สำคัญสามขั้นตอน คือ การคัดเลือก การสับเปลี่ยนค่าตัวแปร (crossover) และการกลายพันธุ์ (mutation) โดยกลุ่มตัวแปรที่ใช้ในการทำนายผลได้ดีกว่าจะถูกคัดเลือกไว้ในประชากรรุ่น (generation) ถัดไป ในขณะที่กลุ่มตัวแปรที่ให้ผลในการทำนายไม่ดีจะถูกคัดทิ้ง การวิเคราะห์ด้วยวิธี GA จะเริ่มจากการสร้างประชากร (population) ของกลุ่มตัวแปรอิสระ แต่ละกลุ่มย่อยจะถูกใส่รหัสด้วยระบบตัวเลขสองตัวคือ "1" กับ "0" โดยที่ความยาวของรหัสจะเท่ากับจำนวนตัวแปรทั้งหมด ค่า "1" หมายความว่าตัวแปรอิสระนั้นมีความสำคัญ ในขณะที่ค่า "0" หมายความว่าตัวแปรอิสระนั้นไม่สำคัญไม่จำเป็นต้องนำมาใช้ในการสร้างแบบจำลอง จากนั้นกำหนดค่า fitness เพื่อใช้ในการแยกความแตกต่างของแต่ละกลุ่มย่อยว่ากลุ่มย่อยใดมีกลุ่มของตัวแปรที่เหมาะสมกว่า โดยอาจใช้เทคนิควิธีวิเคราะห์ตัวแปรหลายตัว เช่น วิธีการวิเคราะห์ความถดถอยเส้นตรงพหุคูณ โดยคำนวณค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของค่าที่ทำนายได้ (predictive correlation coefficients, q^2) เพื่อใช้เป็นค่า fitness เป็นต้น ในการคัดเลือกกลุ่มตัวแปรที่เหมาะสมด้วยเทคนิค GA ตัวอย่าง เช่น ถ้ามีตัวแปรทั้งหมด 5 ตัว กลุ่มย่อยของตัวแปรทั้งหมดที่เป็นไปได้ มีทั้งหมด 2^5 กลุ่มย่อย ได้แก่ 01110, 00010, 00110 เป็นต้น กลุ่มย่อยของตัวแปรสองกลุ่มจะถูกคัดเลือกขึ้นมาอย่างสุ่มโดยดูจากค่า fitness จากนั้นจะมีการสับเปลี่ยนค่าตัวแปรและทำการกลายพันธุ์ตามสภาวะที่กำหนด จะได้กลุ่มย่อยของตัวแปรรุ่นใหม่เกิดขึ้น ในแต่ละรุ่นจะทำการคำนวณซ้ำจนกระทั่งได้ประชากรครบตามที่กำหนดไว้

Partial least square (PLS) analysis[17] เป็นวิธีที่ใช้ในการสร้างความสัมพันธ์ระหว่างกลุ่มของตัวแปรอิสระกับฤทธิ์เชิงเส้นตรงคล้ายกับวิธี multiple linear regression (MLR) แต่มีข้อแตกต่างคือ PLS จะใช้ PCA มาช่วยในการหาจำนวนปัจจัย (factor) ที่สามารถใช้แทนตัวแปรทั้งหมด เพื่อเป็นการดึงรายละเอียดจากตัวแปรมาไว้ในปัจจัย จากนั้นจึงหาความสัมพันธ์เชิงเส้นตรงระหว่างปัจจัยกับฤทธิ์ ดังนั้น PLS จึงให้ผลดีกว่าวิธี MLR โดยเฉพาะอย่างยิ่งในกรณีที่มีตัวแปรอิสระจำนวนมากในขณะที่ข้อมูลที่ต้องการศึกษามีจำนวนจำกัด เนื่องจากสามารถแก้ปัญหาการที่ตัวแปรอิสระของการวิเคราะห์ความถดถอยมีความสัมพันธ์กัน (multicolinearity) ซึ่งเป็นปัญหาที่มักพบในวิธี MLR

หลักการสร้างแบบจำลอง QSPR

หลักการสร้างแบบจำลอง[18] เพื่อทำนายคุณสมบัติต่างๆ มีดังต่อไปนี้

1. ควรใช้ข้อมูลที่มาจากแหล่งเดียวกัน ไม่ควรมีความแตกต่างของแหล่งข้อมูลที่จะนำมาใช้ในการสร้างแบบจำลอง
2. ควรใช้ข้อมูลที่มีจำนวนมากเพียงพอ มีความหลากหลายในโครงสร้างทางโมเลกุลของสาร และครอบคลุมค่าที่ต้องการศึกษาในช่วงกว้าง
3. ควรมีการประยุกต์ใช้เครื่องมือชนิดต่างๆ เช่น การใช้ซอฟต์แวร์ Molconn-Z ในการสร้างตัวแปรบรรยายโครงสร้างในระดับโมเลกุล
4. เลือกใช้วิธีการที่ถูกต้องเหมาะสมในการกำจัดตัวแปรอิสระที่มีความสัมพันธ์กันสูง
5. ในการสร้างความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของสารกับฤทธิ์หรือคุณสมบัติที่ต้องการ ควรใช้ขั้นตอนวิธีชนิดต่างๆ ร่วมกัน เช่น การใช้ factor analysis เพื่อลดจำนวนตัวแปรอิสระ ร่วมกับการใช้การวิเคราะห์แบบเครือข่ายประสาทเทียม เป็นต้น วิธีที่เลือกใช้ควรให้แบบจำลองที่สามารถให้ผลลัพธ์ที่สามารถตรวจสอบได้
6. ควรใช้วิธีทางสถิติเพื่อทดสอบ ตรวจสอบความถูกต้อง และเลือกแบบจำลองเพื่อการนำไปใช้
7. สามารถประยุกต์แบบจำลองที่สร้างขึ้นกับอุปกรณ์คอมพิวเตอร์ที่มีจำหน่ายในท้องตลาดได้ เพื่อให้ง่ายต่อการใช้ประโยชน์

ซอฟต์แวร์ที่ใช้ในการศึกษา QSPR

การพัฒนาแบบจำลอง QSPR มุ่งเน้นที่จะหาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและคุณสมบัติของสารเชิงปริมาณ โดยใช้ตัวแปรบรรยายโครงสร้างที่ได้จากโครงสร้างหรือจากคุณสมบัติทางเคมีฟิสิกส์หนึ่งตัวหรือมากกว่านั้น แต่ไม่ใช่เรื่องง่ายที่จะสร้างตัวแปรบรรยายโครงสร้างจากโครงสร้างรวมถึงการเลือกตัวแปรบรรยายโครงสร้างที่เหมาะสมในการสร้างความสัมพันธ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อมีกลุ่มของตัวแปรบรรยายโครงสร้างจำนวนมากๆ ในปัจจุบันมีงานวิจัยพยายามที่จะพัฒนาโปรแกรมซอฟต์แวร์เพื่อใช้ในการคำนวณค่าตัวแปรอิสระชนิดต่างๆ บางโปรแกรมอาจรวมวิธีวิเคราะห์ความสัมพันธ์ของตัวแปรหลายตัวเพื่อสร้างแบบจำลองทางคณิตศาสตร์ที่จะเชื่อมโยงตัวแปรบรรยายโครงสร้างเข้ากับคุณสมบัติที่สนใจโดยตรง ปัจจุบันมีทั้งโปรแกรมที่มีขายในท้องตลาดและที่กำลังพัฒนา[19] ตัวอย่างเช่น Metabolexpert (Compudrug) META (Multicase) Meteor (Lhasa) บางโปรแกรมสามารถเชื่อมโยงกับการคาดประมาณความเป็นพิษของยาได้ เช่น DEREK (Lhasa) และ MCASE(-ES)/ MC4PC (Multicase) เป็นต้น

การประยุกต์ใช้วิธี QSPR ในงานวิจัย

ตัวอย่างของกลุ่มยาหรือสารเคมีที่มีการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างความชอบละลายในไขมันกับโครงสร้าง ได้แก่ barbiturates (Wong 1988)[20] chlorobenzenes และ polychlorinated biphenyl compounds (de Bruijn 1990)[21] teicoplanin antibiotic derivatives (Altomare 1994)[22] และ peptides (Akamatsu 1994)[23] เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีการศึกษา quantitative structure–pharmacokinetic relationships (QSPKR) ของยา adenosine A1 โดยใช้ค่า Cl, Vd, และ fraction unbound เป็นตัวแปรอิสระ และใช้ค่า log P (PALLAS) เป็นตัวแปรตาม โดยใช้สถิติ CoMFA, PLS ในการสร้างแบบจำลองและตรวจสอบความถูกต้องของความสามารถในการทำนายโดยวิธี cross validation ของ adenosine A1 (van de Graaf 1999)[24] และในการวิเคราะห์กลุ่มยาอื่นๆ เช่น barbiturates (Blakey 1997)[25] และ cephalosporins (Radouane 1996)[26] เป็นต้น

บทสรุป

ในการศึกษา QSPR เมื่อพบความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างกับคุณสมบัติของสาร เราสามารถที่จะคัดเลือกสารที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสม เช่น มีการละลายดี ดูดซึมเข้าสู่ร่างกายได้ดี เพื่อนำไปเป็นสารต้นแบบในการพัฒนายาจากสารจำนวนมาก ทำให้ไม่จำเป็นต้องสังเคราะห์สารทั้งหมดเพื่อมาทดสอบคุณสมบัติที่ต้องการดังกล่าว โดยการใช้คอมพิวเตอร์เลือกโครงสร้างที่มีคุณสมบัติตามที่ต้องการได้อย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ยังใช้เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยได้ เช่น ให้ข้อมูลในเรื่องชนิดของแรงที่ทำให้เกิดอันตรกิริยา ลักษณะของ receptor และกลไกในการเกิดปฏิกิริยา เป็นต้น

ข้อจำกัดในการใช้วิธี QSPR คือถึงแม้ว่าจะมีข้อมูลจากโครงสร้างโมเลกุลของสารซึ่งนำมาใช้เป็นตัวแปรอิสระในการศึกษาหาความสัมพันธ์จำนวนมาก แต่ข้อมูลเหล่านี้ยังไม่สามารถอธิบายการเกิดอันตรกิริยาที่สำคัญบางอย่างได้ เช่น การซึมผ่านของยาเข้าสู่เมมเบรน ความแข็งแรงของการเกิดพันธะไฮโดรเจน หรือการเกิด steric interaction กับอวัยวะเป้าหมาย เป็นต้น ดังนั้นการประยุกต์ใช้วิธี QSPR อาจไม่สามารถอธิบายการทำงานของยาในร่างกายได้ทั้งหมด

เอกสารอ้างอิง

1. Waterbeemd VH, Smith DA, Beaumont K, et al. Property-based design: Optimisation of drug absorption and pharmacokinetics. J. Med. Chem. 2001; 44: 1313–33.
2. Crum-Brown A, Fraser TR. On the connection between chemical constitution and physiological action. Part 1. On the physiological action of the salts of the ammonium bases, derived from Strychnia, Brucia, Thebia, Codeia, Morphia, and Nicotia. Trans. R. Soc. Edinburgh. 1968; 25: 151-203.
3. Glave WR, Hansch C. Relationship between lipophilic character and anesthetic activity. J. Pharm. Sci. 1972; 61(4): 589-91.
4. Coats EA, Milstein SR, Pleiss MA, et al. Comparative analysis of the cytotoxicity of substituted [phenylglyoxal bis(4-methyl-3-thiosemicarbazone)] copper(II) chelates. 2. Parabolic correlations and their implications for selective toxicity. J. Med. Chem. 1978; 21(8): 804-9.
5. Hammett LP. Some relations between reaction rates and equilibrium constants. Chem. Rev. 1935; 17: 125-36.
6. Taft RW. Separation of polar, steric and resonance effects in reactivity. In: Newman MS (ed) Steric effect in organic chemistry. New York: Wiley, 1956: 556-675.
7. Hansch C, Fujita T. Rho-sigma-pi analysis: A method for the correlation of biological activity and chemical structure. J. Am. Chem. Soc. 1964; 86: 1616-26.
8. Grover M, Singh B, Bakshi M, et al. Quantitative structure–property relationships in pharmaceutical research – Part 1. PSTT. 2000; 3: 28-35.
9. Grover M, Singh B, Bakshi M, et al. Quantitative structure–property relationships in pharmaceutical research – Part 2. PSTT. 2000; 3: 50-7.
10. Kubinyi H. QSAR and 3D QSAR in drug design Part 1: Methodology. Drug Discovery Today 1997; 2: 457–67.
11. Agatonovic-Kustrin S, Beresford R. Basic concepts of artificial neural network (ANN) modeling and its application in pharmaceutical research. J. Pharm. Biomed. Anal. 2000; 22(5): 717-27.

12. Dillon WR, Goldstein M. Multiple regression, In: Dillon WR, Goldstein M (ed) Multivariate analysis: method and applications. New York: John Wiley& Sons, 1984: 209-50.
13. Cramer RD, Patterson DE, Bunce JD. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape on binding of steroids to carrier proteins. J. Am. Chem. Soc. 1988; 110(18): 5959-67.
14. Wanchana S, Yamashita F, Hara H, et al. Two- and three-dimensional QSAR of carrier-mediated transport of beta-lactam antibiotics in Caco-2 cells. J. Pharm. Sci. 2004; 93(12): 3057-65.
15. Dillon WR, Goldstein M. Factor analysis, In: Dillon WR, Goldstein M (ed) Multivariate analysis: method and applications. New York: John Wiley& Sons, 1984: 53-106.
16. Goldberg DE. A gentle introduction to genetic algorithms, In: Goldberg DE (ed) Genetic algorithms in search, optimization, and machine learning. New York: Addison-Wesley, 1989: 1-22.
17. Geladi P, Kowalski BR. Partial least-squares regression: a tutorial. Anal. Chim. Acta. 1986; 185:1-17.
18. Ekins S, Boulanger B, Swaan PW, et al. Towards a new age of virtual ADME/TOX and multidimensional drug discovery. J. Comput.-Aided Mol. Des. 2002; 16: 381-401.
19. Langowski J, Long A. Computer systems for the prediction of xenobiotic metabolism. Adv. Drug Deliv. Rev. 2002; 54: 407-15.
20. Wong O, McKeown RH. Substituent effects on partition coefficients of barbituric acids. J. Pharm. Sci. 1988; 77: 926–31.
21. de Bruijn J, Hermens J. Relationship between octanol/water partition coefficients and total molecular surface area and total molecular volume of hydrophobic organic chemicals. Quant. Struct-Act. Relat. 1990; 9: 11–20.
22. Altomare C, Carotti A, Cellamare S, et al. Lipophilicity of teicoplanin antibiotics as assessed by reversed phase high-performance liquid chromatography: quantitative structure-property and structure-activity relationships. J. Pharm. Pharmacol. 1994; 46: 994–9.
23. Akamatsu M, Katayama T, Kishimoto D, et al. Quantitative analyses of the structurehydrophobicity relationship for N-acetyl di- and tripeptide amides. J. Pharm. Sci. 1994; 83: 1026–33.
24. Van der Graaf PH, Nilsson J, Van Schaick EA, et al. Multivariate quantitative structurepharmacokinetic relationships (QSPKR) analysis of adenosine A1 receptor agonists in rat. J. Pharm. Sci. 1999; 88: 306–12.
25. Blakey GE, Nestorov IA, Arundel PA, et al. Quantitative structure-pharmacokinetics relationships: I. Development of a whole-body physiologically based model to characterize changes in pharmacokinetics across a homologous series of barbiturates in the rat. J. Pharmacokin. Biopharm. 1997; 25: 277–312.
26. Radouane A, Pehourcq F, Tramu G, et al. Influence of lipophilicity on the diffusion of cephalosporins into the cerebrospinal fluid. Fundam. Clin. Pharmacol. 1996; 10: 309–13.

คำถาม

1. ข้อใด**ไม่**ใช่ส่วนประกอบของ QSPR
    1. การซ้อนทับของโมเลกุล
    2. คุณสมบัติที่ต้องการศึกษา
    3. ข้อมูลที่ได้จากโครงสร้างของสาร
    4. วิธีวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรหลายตัว
    5. ข้อ 1 และ 4
2. ข้อใดเป็นเทคนิคที่สามารถนำมาใช้ในการสร้างแบบจำลองความสัมพันธ์
    1. Mutiplelinear regression
    2. Pattern recognition
    3. Partial least squares
    4. Artificial neural network
    5. ถูกทุกข้อ
3. ข้อใด**ไม่**ถูกต้องเกี่ยวกับ Comparative molecular field analysis
    1. เป็นวิธี 3D-QSAR
    2. ต้องการการซ้อนทับของโมเลกุลก่อนการคำนวณ
    3. ใช้ steric และ electrostatic energy เป็นเดรสคริปเตอร์ระดับโมเลกุล
    4. ใช้ Artificial neural network เป็นเครื่องมือในการสร้างแบบจำลอง
    5. ข้อ 3 และ 4
4. ข้อใดเป็นตัวแปรที่แสดงถึงความชอบละลายในไขมัน
    1. log $P_{o/w}$
    2. log D
    3. log K_{w}
    4. เฉพาะข้อ 1 และ 2
    5. ทั้งข้อ 1, 2 และ 3
5. ตัวแปรในข้อใดที่**ไม่**ใช่ตัวแปร 3 มิติ
    1. Orbital electron densities
    2. Randic indices
    3. Molecular polarizabilities
    4. Atom–atom polarizabilities
    5. Quantum molecular energies
6. ข้อใด**ไม่**ถูกต้องเกี่ยวกับการสร้างแบบจำลอง
    1. ข้อมูลที่นำมาใช้ในการสร้างแบบจำลองควรมาจากแหล่งเดียวกัน
    2. สามารถใช้วิธี leave-one-out cross validation ในการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง
    3. ควรเลือกใช้ตัวแปรอิสระที่มีความสัมพันธ์กันสูง
    4. ควรมีความหลากหลายในโครงสร้างของสาร
    5. มีความครอบคลุมค่าที่ต้องการศึกษาในช่วงกว้าง

7. ข้อใดเป็นข้อดีของการศึกษา QSPR

1. ใช้ในการสร้างแบบจำลองเพื่อใช้ในการทำนายคุณสมบัติของสารที่ต้องการศึกษาได้
2. ช่วยลดปริมาณสารที่ต้องสังเคราะห์-
3. เป็นเครื่องมือในการคัดเลือกสารที่มีคุณสมบัติที่เหมาะสม
4. เฉพาะข้อ 1 และ 3
5. ถูกทุกข้อ

จงใช้ตัวเลือกต่อไปนี้ตอบคำถามข้อ 8-10

1. genetic algorithm
2. discriminant analysis
3. cluster analysis
4. partial least squares
5. principal component analysis

8. ข้อใดใช้ในการคำนวณส่วนประกอบของตัวแปรที่ใช้ในการทำนายเพื่อแยกกลุ่มย่อยจากกลุ่มข้อมูลที่ทราบประเภทของกลุ่มข้อมูลล่วงหน้าอยู่แล้วได้

9. ข้อใดเป็นวิธีที่ใช้ในการคัดเลือกกลุ่มของตัวแปรที่เหมาะสมสำหรับการสร้างแบบจำลอง

10. ข้อใดเป็นเทคนิคที่ใช้ในการชี้แนะว่ากลุ่มของข้อมูลเหล่านี้เหมือนกับข้อมูลกลุ่มอื่นหรือไม่และสามารถแสดงจำนวนกลุ่มที่แตกต่างกันของข้อมูลที่นำมาวิเคราะห์ได้

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนพฤษภาคม 2548 (หน้า 107–116)
บทความปริทัศน์วิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

Botulinum Neurotoxin ในทางการแพทย์

(Medical application of Botulinum Neurotoxin)

ภญ.อ.ดร.ชนกพรหม์ สุคนธ์พันธุ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0505-02
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ Botulinum neurotoxin
2. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงประโยชน์ในการบำบัดรักษา และผลข้างเคียงของ Botulinum neurotoxin
3. เพื่อให้ผู้เรียนได้ทราบถึงความแรงและความคงตัวของ Botulinum neurotoxin ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด

บทคัดย่อ

Botulinum neurotoxin (BoNT) เป็นสารที่มีพิษต่อระบบประสาทที่มีพิษแรงมากที่สุดชนิดหนึ่ง แต่เนื่องจาก BoNT สามารถยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทอย่างเฉพาะเจาะจงและทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อโดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการสร้างและสะสมของสารสื่อประสาท จึงมีการนำ BoNT มาใช้ในทางคลินิก องค์การอาหารและยา (Food and Drug Administration (FDA)) ของประเทศต่างๆ ยอมรับบทบาทนี้ของ BoNT และอนุญาตให้ผลิตออกจำหน่ายในรูปยาฉีด โดย BoNT ชนิด A มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Botox® Dysport® และ CS-BOT® ส่วน BoNT ชนิด B มีชื่อการค้า Neurobloc® และ Myobloc® ตลอดเวลา 25 ปีที่ผ่านมาได้มีการนำ BoNT ไปใช้รักษาอาการที่มีภาวะกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติชนิดอื่นอีกมากมาย รวมไปถึงการใช้ BoNT ในงานเสริมความงาม

คำสำคัญ

Botulinum Neurotoxin, Botox®, Dysport®, CS-BOT®, Neurobloc®, Myobloc®, non-surgical facelift, stability, pharma cokinetics, adverse effect

บทนำ

Botulinum neurotoxin (BoNT) อาจไม่ใช่ชื่อที่คุ้นหูนัก หากกล่าวถึง Botox® จะเป็นที่รู้จักมากขึ้น ในปัจจุบันได้มีการนำเอาสารพิษที่มีอยู่ในธรรมชาติ มาประยุกต์ใช้ในการบำบัดรักษาอาการผิดปกติต่างๆ เพิ่มมากขึ้น BoNT เป็นตัวอย่างหนึ่งของการนำสารพิษมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ โดย BoNT เป็นสารพิษที่มีพิษรุนแรงมากและยังไม่มียาที่ใช้ในการรักษาอาการที่เกิดจากสารพิษชนิดนี้ ในสมัยสงครามโลกครั้งที่สองประเทศมหาอำนาจหลายประเทศได้ผลิตและสะสมสารพิษชนิดนี้เพื่อใช้เป็นอาวุธชีวภาพ[1, 2] จากความสามารถยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทอย่างเฉพาะเจาะจงที่บริเวณ neuromuscular junction (NMJ) ของ BoNT ทำให้มีการนำเอาสารพิษชนิดนี้มาใช้บำบัดอาการที่มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ โดย BoNT จัดเป็นยาลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อที่มีประสิทธิภาพสูงและมีอาการข้างเคียงต่ำ ในระยะหลังได้มีการนำ BoNT มาใช้ในทางเครื่องสำอาง (cosmetic) เพื่อลบรอยย่นและรอยตีนกาแทนการผ่าตัดดึงหน้า[3, 4] ทำให้มีการใช้ BoNT ในงานเสริมความงามเพิ่มมากขึ้นตลอดเวลา จากรายงานของ American Society for Aesthetic Plastic Surgery ระบุว่า ในระยะเวลาจากพ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2545 การใช้ Botox® และ Myobloc® ซึ่งเป็น BoNT ชนิด A และ B ในงานเสริมความงามในประเทศสหรัฐอเมริกาเพิ่มขึ้นถึง 2,446 % (จาก 65,157 รายในปี พ.ศ. 2540 เป็น 1,658,667 รายในปีพ.ศ. 2545)[5] นอกจากงานเสริมความงาม ได้มีการนำเอา BoNT ไปใช้ในการรักษาอาการที่มีการหดเกร็งของกล้ามเนื้ออีกหลายชนิด

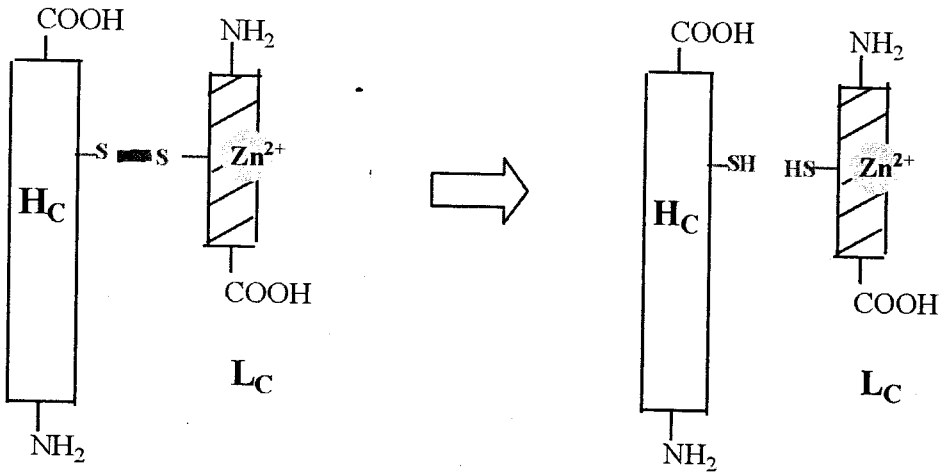
Botulinum neurotoxin

Botulinum neurotoxin (BoNT) เป็นสารพิษต่อระบบประสาทหรือ neurotoxin ซึ่งสร้างโดยเชื้อ gram positive anaerobic bacteria ที่ชื่อ *Clostridium botulinum* โดย BoNT ที่สร้างโดย *C. botulinum* แบ่งเป็น 7 ชนิด คือ ชนิด A ถึง G โดยชนิดที่มักทำให้เกิดพิษต่อระบบประสาทในมนุษย์ คือ A, B และ E ส่วนชนิด F นั้นพบรายงานการเกิดพิษในมนุษย์ได้แต่ไม่บ่อยนัก ส่วนชนิด C และ D ทำให้เกิดโรคในสัตว์[6]

เมื่อมนุษย์หรือสัตว์ ได้รับสารพิษชนิดนี้เข้าไปจะทำให้เกิด Botulism ซึ่งจะมีอาการปากแห้ง ตาพร่า และกล้ามเนื้อทั่วร่างกายอ่อนแรง (Flaccid paralysis) ซึ่งมักเกิดหลังจากได้รับ BoNT ไปเป็นเวลา 18-72 ชั่วโมง โดยถ้าได้รับสารพิษในปริมาณมาก จะทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากกล้ามเนื้อกระบังลมอ่อนแรงและหยุดหายใจ ปัจจุบันยังไม่มียาที่ใช้รักษาอาการที่เกิดจากสารพิษชนิดนี้ ทำได้เพียงทำการรักษาเพื่อพยุงชีวิต (supportive treatment) จนกว่าอาการของผู้ป่วยจะดีขึ้นเองซึ่งมักต้องใช้เวลานานหลายเดือน และมีค่าใช้จ่ายสูง[1]

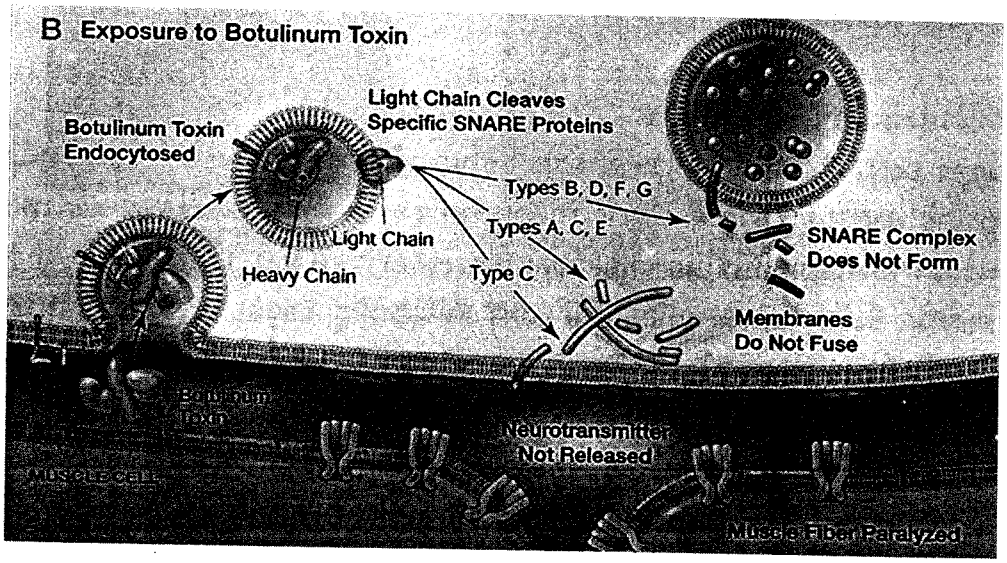
โครงสร้างและกลไกการออกฤทธิ์ของ Botulinum neurotoxin

โครงสร้างของ BoNT ประกอบด้วยโปรตีนสองสายที่มีขนาด 100 Kd (heavy chain หรือ Hc) และ ขนาด 50 Kd (light chain หรือ Lc) ตามลำดับ (รูปที่ 2) โดยในระยะแรกโปรตีนทั้งสองสายจะเชื่อมต่อกันด้วยพันธะ disulfide หลังจากที่โปรตีน Hc พาโปรตีน Lc ผ่านเข้าไปในเซลล์ประสาทแล้ว พันธะ disulfide นี้จะถูก reduce เพื่อปลดปล่อยโปรตีน Lc ซึ่งเป็นเอนไซม์ protease ซึ่งจะไปทำลายโปรตีนที่ใช้ในการ docking และปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle :ซึ่งได้แก่ SNAP-25 (snaptosomal associated protein), VAMP (vesicle associated membrane protein) และ Syntaxin[1, 7] ดังในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างของ BoNT ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนสองสายคือ light chain (Lc) และ heavy chain (Hc) ซึ่งเชื่อมกันด้วยพันธะ disulfide (รูป ก) หลังจากที่พันธะ disulfide นี้ถูก reduce (รูป ข) ภายในปลาย axon ของเซลล์ประสาท โปรตีน Lc ซึ่งเป็นเป็นเอนไซม์ protease จะถูกปลดปล่อยให้เป็นอิสระและเข้าทำลายโปรตีนที่ใช้ในการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle

เมื่อสารพิษเข้าสู่ร่างกาย โปรตีน Hc จะเป็นตัวพาเอนไซม์ Lc เข้าสู่เซลล์ประสาท โดยจับกับตัวรับ (receptor) ที่ผิวเซลล์และจะถูกพาเข้าสู่เซลล์ในรูปของสารประกอบเชิงซ้อนของตัวรับกับ BoNT ที่อยู่ในเอนโดโซม (endosome) เมื่อความเป็นกรดในเอนโดโซมเพิ่มขึ้น โปรตีน Hc และโปรตีน Lc จะแยกตัวจากตัวรับและโปรตีน Hc จะเหนี่ยวนำให้เกิดเป็นรูที่ผิวของเอนโดโซมและปลดปล่อยเอนไซม์ Lc เข้าสู่ cytosol เพื่อไปทำลายโปรตีนที่ใช้ในการปลดปล่อยสารสื่อประสาทออกจากถุงเก็บ[1, 7] การทำลายโปรตีนที่จำเป็นต่อการปลดปล่อยสารสื่อประสาทจาก synaptic vesicle แบบ irreversible ทำให้ไม่มีการหลั่งสารสื่อประสาทออกจาก presynaptic neurone และไม่มีการนำกระแสประสาทต่อไปยังกล้ามเนื้อที่อยู่ปลายทาง ดังในรูปที่ 2 ซึ่งมีผลให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่อยู่ปลายทาง ดังที่พบในโรค botulism



รูปที่ 2 การออกฤทธิ์ยับยั้งการนำกระแสประสาทของ BoNT ซึ่งมีรายละเอียดดังในเนื้อความข้างต้น[1]

การใช้ Botulinum Neurotoxins ในการรักษา

BoNT เป็นสารพิษที่สามารถยับยั้งการหลั่งของสารสื่อประสาท Acetylcholine (Ach) ที่บริเวณรอยต่อระหว่างปลายเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular junction) และทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ โดยไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการสร้างและสะสมของ Ach จึงได้มีการทดลองนำสารพิษ BoNT ชนิด A (BoNT/A) มาใช้ในการลดอาการเกร็งของกล้ามเนื้อในสัตว์ทดลองตั้งแต่ใน พ.ศ. 2513 หลังจากประสบความสำเร็จในสัตว์ทดลอง ต่อมาใน พ.ศ. 2520 นายแพทย์ Alan B. Scott ได้รายงานถึงความสำเร็จในการนำ BoNT/A ซึ่งมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อได้ดีที่สุด มาใช้รักษาผู้ป่วยที่มีอาการตาเหล่ (strabismus) ในปี พ.ศ. 2532 องค์การอาหารและยาของอเมริกาได้ยอมรับให้ใช้ BoNT/A ในการรักษาอาการตากระพริบถี่และค้าง (blepharospasm) ตากระตุก (nystagmus) คอเอียงและคอบิดเกร็ง (cervical dystonia) ในผู้ป่วยที่มีอายุมากกว่า 12 ปี ตลอดระยะเวลา 25 ปีที่ผ่านมา BoNT/A ถูกนำมาใช้ภายใต้ข้อบ่งใช้ต่างๆ เพิ่มมากขึ้น และข้อบ่งใช้ที่ทำให้ BoNT/A เป็นที่รู้จักมากคือการฉีด BoNT เพื่อลบรอยย่นและรอยตีนกา (Glabella frawn lines and facial wrinkles) โดยไม่ต้องผ่าตัด (non-surgical face lift) [8, 9]

BoNT จัดเป็นสารที่ออกฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อที่มีความแรงและความเฉพาะเจาะจงสูงมาก จึงถูกนำมาใช้รักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติ โดย BoNT ชนิด A (BoNT/A) และ ชนิด B (BoNT/B) ได้รับการยอมรับโดยองค์การอาหารและยาของประเทศในทวีปยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา ประเทศจีน ประเทศญี่ปุ่นและประเทศไทยให้ใช้ในการรักษาอาการกล้ามเนื้อเกร็งตัวผิดปกติ โดย BoNT/A มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Botox® ซึ่งผลิตโดยบริษัท Allergan ประเทศสหรัฐอเมริกา Dysport® ซึ่งผลิตโดยบริษัท Spreywood Pharmaceuticals ประเทศอังกฤษ และCS-BOT® ผลิตในประเทศญี่ปุ่น ส่วน BoNT/B มีจำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Neurobloc® ซึ่งผลิตโดยบริษัท Allergan ประเทศสหรัฐอเมริกา และ Myobloc® ซึ่งผลิตโดยบริษัท Elan ประเทศสหรัฐอเมริกา[10, 11]

ปัจจุบันมีการนำ BoNT มาใช้ในทางคลินิกสำหรับลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อและลดอาการที่เกิดจากระบบประสาท cholinergic ทำงานมากผิดปกติชนิดอื่นนอกเหนือจากที่ระบุไว้ในเอกสารขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (Off-labeled applications) เช่น ลดภาวะกล้ามเนื้อหดเกร็งผิดปกติเนื่องจาก stroke (spastic disorder from stroke) รักษาอาการกระเพาะปัสสาวะไวเกิน (overactive bladder) ลดอาการปวดเนื่องจากการเกร็งตัวผิดปกติของกล้ามเนื้อ เช่น อาการปวดศีรษะจากไมเกรน (migraine headache) อาการปวดศีรษะจากภาวะเครียด (tension headache) อาการปวดจากความผิดปกติของข้อต่อขากรรไกร (temporo-mandibular joint disorder) อาการปวดหลังเรื้อรัง (chronic back pain) อาการปวดเรื้อรังในช่องเชิงกราน (chronic pelvic pain) และลดภาวะเหงื่อออกมากผิดปกติ (hyperrhidrosis) [3, 4, 12-16]

ความแรงและหน่วยของยาที่ใช้ในการรักษา

ปริมาณของ BoNT ที่ระบุบนฉลากและปริมาณที่ใช้ในการรักษาของสารพิษชนิดนี้ จะระบุเป็นหน่วยชีวภาพ (biological unit) โดย BoNT 1 หน่วย คือปริมาณของสารพิษที่สามารถฆ่าหนู Swiss-Webster เพศเมียที่มีน้ำหนัก 18-20 กรัม จำนวนครึ่งหนึ่งของหนูที่ใช้ในการทดสอบความแรงของสารพิษ (LD_{50}) [8]

ยาฉีด BoNT/A ซึ่งมีความแรงมากที่สุด เป็น BoNT ชนิดแรกที่ถูกผลิตออกมาจำหน่าย ในรูปยาฉีด BoNT/A โดยยาฉีดที่ผลิตในทวีปยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกาและประเทศญี่ปุ่น จะมีความแรงไม่เท่ากัน โดยยาฉีด Botox® ปริมาณ 1 นาโนกรัมจะมีความแรง 20 หน่วย ขณะที่ Dysport® และ CS-BOT® มีความแรง 40 หน่วย/ng และ 15.2 หน่วย/ng ตามลำดับ[17] ถึงแม้ว่าค่าความแรงต่อหน่วยน้ำหนักของ Dysport® จะเป็นสองเท่าของ Botox® แต่จากการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการรักษาส่วนใหญ่พบว่าประสิทธิภาพในการรักษาของ Dysport® จะต่ำกว่า Botox® โดย 1 หน่วยความแรงของ Botox® จะให้ผลการรักษาเทียบเท่ากับ 3-4 หน่วยของ Dysport® ส่วน CS-BOT® นั้นให้ประสิทธิภาพในการรักษาต่อหน่วยความแรงใกล้เคียงกับ Botox®[17]

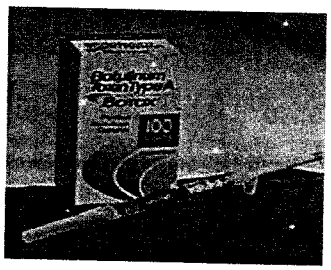
ส่วนยาฉีดของ BoNT/B ซึ่งมีความแรงน้อยกว่า BoNT/A ถูกนำมาผลิตออกจำหน่ายในประเทศสหรัฐอเมริกาภายใต้ชื่อการค้า Neurobloc® และ Myobloc® เพื่อใช้แทน BoNT/A สำหรับผู้ป่วยที่สร้างภูมิต้านทานต่อ BoNT/A โดย BoNT/B มีความแรงน้อยกว่า BoNT/A ประมาณ 50 เท่า จึงต้องใช้ในขนาดที่สูงกว่า BoNT/A เพื่อให้ได้ผลการรักษาเท่ากัน[11]

รูปแบบของ BoNT ที่มีการผลิต

BoNT ที่ใช้ในการรักษามีเพียงรูปแบบเดียวคือ ยาฉีด โดยในแต่ละขวดของยาฉีด BoNT/A จะประกอบด้วย BoNT/A ในรูปสารประกอบเชิงซ้อนของสารพิษกับโปรตีนอีกชนิดซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุล 900 KDa และ human serum albumin (HSA) ในปริมาณที่ระบุไว้ในฉลากเพื่อช่วยเพิ่มความคงตัว โดยส่วนประกอบทั้งหมดถูกทำให้อยู่ในรูปผงแห้งโดยขบวนการทำให้แห้งโดยสูญญากาศ ต้องเจือจางด้วยสารละลายเกลือแกงสำหรับฉีด (saline solution for injection) ซึ่งปราศจากสารกันบูดก่อนฉีด ไม่ควรเขย่าหรือทำให้เกิดฟองอากาศขณะเจือจางเพราะจะทำให้เกิดการสลายตัวของสารพิษและสูญเสียประสิทธิภาพในการรักษา[18, 19]

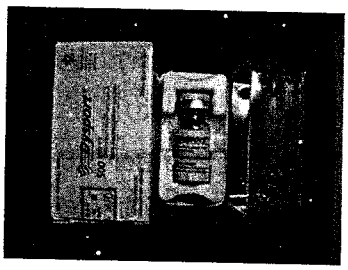
ขนาดของยาฉีด BoNT/A ที่ผลิตในยุโรป ประเทศสหรัฐอเมริกา และประเทศญี่ปุ่น มีความแรงและมีปริมาณของ BoNT/A ไม่เท่ากัน โดย Botox® มีปริมาณ BoNT/A 100 หน่วยต่อขวด ส่วน Dysport® มีปริมาณ BoNT/A 500 หน่วยต่อขวด ดังในรูปที่ 3 ก. และ 3 ข. ส่วนรูป 3 ค.แสดงผลจากการฉีด Botox® เพื่อลบรอยย่นบนหน้าผาก

ก.



Botox®

ข.



Dysport®

ค. ผลจากการฉีด Botox®



ก่อนฉีดด้วย Botox®

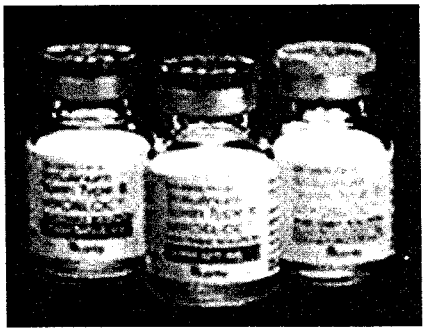


หลังจากฉีด Dysport®

รูปที่ 3 รูปแสดงบรรจุภัณฑ์ของยาฉีด BoNT/A ของ Botox® และ Dysport® (รูป ก. เป็นรูปจาก http://unisonproyouth.com/botox.php. และ รูป ข. เป็นรูปจาก www.wanfang.gov.tw:1160/ newdrugphoto.htm) ส่วนรูป ค. เป็นผลจากการฉีด Botox® เพื่อลบรอยย่นบนหน้าผาก (รูป ค.เป็นรูปจาก www.som.tulane.edu/plastic/gallery/botox.htm)

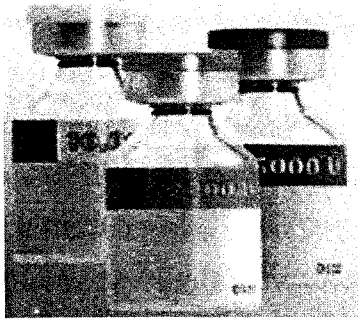
ส่วน BoNT/B ผลิตในรูปของสารละลายพร้อมใช้ มีจำหน่ายใน 3 ขนาดความแรงต่อขวด คือ 2500 หน่วย 5000 หน่วย และ 10,000 หน่วย ภายใต้ชื่อการค้า Myobloc® และ Neurobloc® ดังในรูปที่ 4 ก. และ 4 ข.

ก.



Myoboc®

ข.



Neurobloc®

รูปที่ 4 รูปแสดงบรรจุภัณฑ์ของยาฉีด BoNT/B ของ Myoboc® และ Neurobloc® (รูป ก.เป็นรูปจาก http://www.derm.net และ รูป ข. เป็นรูปจาก http://www.pharmj.com/Editorial/20010310/products/ products.html.)

การเก็บรักษาและความคงตัว

ยาฉีด BoNT/A ที่อยู่ในรูปผงแห้งสามารถเก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 5 ˚C ได้นาน 12 เดือน แต่ผู้ผลิตแนะนำว่าไม่ควรใช้เมื่อนานเกิน 4 ชั่วโมง หลังจากเจือจางด้วยสารละลายเกลือแกงสำหรับฉีด (0.9% normal saline for injection) แต่จากการศึกษาในกระต่ายพบว่า สารละลาย BoNT/A ที่เก็บตู้เย็นไม่เกิน 2 สัปดาห์ยังมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับเมื่อแรกผสม โดยสารละลาย BoNT/A ที่เก็บไว้ ควรมีลักษณะเป็นสารละลายใสไม่มีสี ไม่มีกลิ่น และไม่มีตะกอนเช่นเดียวกับเมื่อแรกผสม ส่วนสารละลายของ BoNT/B ที่อยู่ในรูปพร้อมฉีด สามารถเก็บในตู้เย็นที่มีอุณหภูมิ 2˚C ถึง 8˚C ได้นานถึง 21 เดือน แต่ไม่ควรแช่แข็งและเขย่าสารละลายเพราะจะทำให้สารพิษเสื่อมสภาพได้[18]

เภสัชจลนศาสตร์

เนื่องจาก BoNT เป็นสารพิษที่มีพิษร้ายแรงมาก จึงยังไม่มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของสารพิษชนิดนี้ในมนุษย์ แต่ข้อมูลจากการรักษาพบว่าหลังจากฉีดยากล้ามเนื้อจะเริ่มอ่อนแรงภายใน 2-3 วัน โดยฤทธิ์ของยาจะสูงที่สุดภายใน 1-2 สัปดาห์ และผลของยาจะคงอยู่นาน 4-6 เดือน[20] ทั้งนี้ความแรง ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ และ ช่วงเวลาในการออกฤทธิ์ จะขึ้นกับชนิดของ BoNT ที่ใช้ปริมาณที่ฉีด และบริเวณที่ฉีดว่ามีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากหรือน้อยเพียงใด โดย BoNT/A มีความแรงมากที่สุดและออกฤทธิ์ได้นานที่สุด ส่วน BoNT/B จะมีความแรงน้อยกว่า BoNT/A ประมาณ 50 เท่า[17]

ผลข้างเคียง (Side Effects)

ขนาดของ BoNT/A ที่ใช้ในการรักษาอาการกล้ามเนื้อหดเกร็งจะขึ้นกับขนาดของกล้ามเนื้อที่ต้องการรักษา ปริมาณของสารพิษที่ใช้ในการรักษาจะมีค่าน้อยกว่าค่าประมาณของ LD_{50} ในมนุษย์ประมาณ 10 เท่า ดังนั้นถ้าฉีดอย่างถูกวิธีโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญและใช้เข็มฉีดยาที่มีขนาด 27-30 gauze จะเกิดผลข้างเคียงจากการใช้สารพิษ BoNT/A น้อยมาก[4, 21, 22]

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นส่วนมากมักคล้ายคลึงกับการฉีดยาโดยทั่วไปคือ มีเลือดออก หรือ แสบร้อน บวมแดงเล็กน้อยในบริเวณที่ฉีด หรืออาจมีไข้เล็กน้อยหลังฉีด โดยอาการเหล่านี้จะหายไปในเวลาไม่นาน อาการที่อาจพบบ้าง

แต่ไม่บ่อยนัก มักเกิดจากการกระจายของสารพิษออกนอกบริเวณที่ฉีด และทำให้เกิดการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อนอกเหนือจากบริเวณที่ต้องการ เช่น หลังจากฉีด BoNT บริเวณกล่องเสียงและลำคอ อาจพบการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อที่ควบคุมการกลืน ทำให้กลืนอาหารลำบาก นอกจากนี้อาจพบอาการหายใจลำบาก ตาแห้ง โดยอาการที่พบเหล่านี้มักจะไม่รุนแรงและหายได้เองภายใน 1-2 สัปดาห์ นอกจากผลข้างเคียงที่กล่าวข้างต้น อาจพบอาการ general botulism หรือการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อในหลายๆ บริเวณของร่างกายได้จากการกระจายของสารพิษเข้าสู่ระบบไหลเวียน โดยผลข้างเคียงชนิดนี้พบน้อยมาก ดังจะเห็นได้จากการรายงานการพบผู้ป่วยเกิดอาการข้างเคียงชนิด general botulism ไม่ถึง 10 ราย ในช่วงเวลา 25 ปีของการใช้ BoNT/A ในทางการแพทย์[22]

เนื่องจาก BoNT เป็นสารประเภทโปรตีน จึงสามารถเหนี่ยวนำให้ร่างกายสร้างภูมิต้านทานต่อสารพิษขึ้นมา โดยภูมิต้านทานที่สร้างขึ้นจะมากหรือน้อย ขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับและความถี่ของการฉีด เมื่อร่างกายสร้างภูมิต้านทานต่อสารพิษจะทำให้ผลการรักษาไม่ดีเท่าที่ควรและอาจจะต้องเพิ่มขนาดของยาเพื่อให้ได้ผลการรักษาเหมือนเดิม การเพิ่มปริมาณยาที่ฉีดจะทำให้เสี่ยงต่อการเกิดอาการข้างเคียงมากขึ้น วิธีที่ดีที่สุดในการแก้ปัญหานี้คือ หยุดใช้ยาชั่วคราวประมาณ 2-3 เดือน[21] กรณีจำเป็นต้องใช้ยาในการรักษาอย่างต่อเนื่อง ควรเปลี่ยนไปใช้ BoNT ชนิดอื่นชั่วคราว เนื่องจาก BoNT แต่ละชนิดจะมีลำดับการเรียงตัวของกรดอะมิโนที่แตกต่างกันค่อนข้างมาก ทำให้ภูมิคุ้มกันของ BoNT ชนิดหนึ่งจึงไม่สามารถต้านฤทธิ์ของ BoNT ชนิดอื่น ดังนั้นในระยะหลังจึงมีความพยายามที่จะพัฒนา BoNT ชนิดอื่นมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์[23, 24]

สรุป

BoNT เป็นสารพิษที่สามารถยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทจาก presynaptic neurone ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เนื่องจาก BoNT สามารถยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาทอย่างเฉพาะเจาะจงและไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการสร้างและสะสมของสารสื่อประสาท องค์การอาหารและยาของหลายประเทศ ยอมรับให้มีการนำ BoNT มาใช้รักษาอาการที่เกิดจากกล้ามเนื้อหดเกร็งผิดปกติ และใช้ลดการทำงานของระบบประสาท cholinergic การใช้ยาฉีด BoNT ในการลบรอยตีนกาและรอยย่นบนใบหน้า ทำให้ BoNT โดยเฉพาะชนิด A เป็นที่รู้จักของคนทั่วไปในชื่อการค้า Botox® ถึงแม้ว่าตลอดระยะเวลากว่า 20 ปีที่มีการใช้ BoNT รักษาอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อมีรายงานถึงผลข้างเคียงของยาฉีด BoNT น้อยมาก แต่เนื่องจาก BoNT เป็นสารพิษที่มีอันตรายสูง ดังนั้นการฉีด BoNT จึงควรทำโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้นเพื่อป้องกันการเกิดอันตรายจากการใช้สารพิษชนิดนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Arnon SS, Schechter R, Inglesby TV, et al. Botulinum toxin as a biological weapon - Medical and public health management. *Jama-Journal of the American Medical Association.* FEB 28 2001;285(8):1059-1070.
2. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *Jama-Journal of the American Medical Association.* AUG 6 1997;278(5):399-411.
3. Lewis C. Botox Cosmetic: A Look at Looking Good. *FDA Consumer magazine 2002.*
4. Blitzer A, Binder WJ. Current practices in the use of botulinum toxin A in the management of facial lines and wrinkles. *Facial Plast Surg Clin North Am.* Aug 2001;9(3):395-404.
5. ASFAP. S. the ASAPS 2002 Statistics on Cosmetic Surgery. *American Society for Aesthetic Plastic Surgery.* 2002.

6. Adler M, Keller JE, Baskin S, Salem H, Filbert MG, Romano J. Promising new approaches for treatment of botulinum intoxication. *Journal of Applied Toxicology.* DEC 1999;19:S3-S4.
7. Schiavo G, Rossetto, O. and Monteccuco, C. Clostridial Neurotoxina as tools to investegate the molecular events of Neurotransmitter release. *Seminars in Cell Biology.* 1994;5:221-229.
8. Aoki KR, Guyer B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *European Journal of Neurology.* NOV 2001;8:21-29.
9. Callaway JE, Arezzo JC, Grethlein AJ. Botulinum toxin type B: an overview of its biochemistry and preclinical pharmacology. *Semin Cutan Med Surg.* Jun 2001;20(2):127-136.
10. Aoki KR. A comparison of the safety margins of botulinum neurotoxin serotypes A, B, and F in mice. *Toxicon.* DEC 2001;39(12):1815-1820.
11. Callaway JE, Arezzo JC, Grethlein AJ. Botulinum toxin type B: an overview of its biochemistry and preclinical pharmacology. *Dis Mon.* May 2002;48(5):367-383.
12. Bigalke H. Pharmacology of botulinum neurotoxin type A. *Wiener Klinische Wochenschrift.* 2001;113:2-5.
13. Jankovic J. Dystonia: medical therapy and botulinum toxin. *Adv Neurol.* 2004;94:275-286.
14. Jankovic J. Treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord.* Apr 2004;19 Suppl 8:S109-115.
15. Andersson KE. New pharmacologic targets for the treatment of the overactive bladder: an update. *Urology.* Mar 2004;63(3 Suppl 1):32-41.
16. Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ. New therapeutic indications for botulinum toxins. *Mov Disord.* Apr 2004;19 Suppl 8:S157-161.
17. Wohlfarth K BH. Pharmacokinetic properties of different formulations of botulinum neurotoxin type A. *Mov Disord.* 2004;19(Suppl. 8):S65-67.
18. Jabor MA, Kaushik R, Shayani P, et al. Efficacy of reconstituted and stored botulinum toxin type A: an electrophysiologic and visual study in the auricular muscle of the rabbit. *Plast Reconstr Surg.* Jun 2003;111(7):2419-2426; discussion 2427-2431.
19. Sukonpan C. *Design and assay of inhibitors of botulinum neurotoxins serotypes A and B.*, Ph.D. dissertation, Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, University of Wisconsin-Madison; USA, 2002.
20. Tilton AH. Injectable neuromuscular blockade in the treatment of spasticity and movement disorders. *J. Child Neurol.* Sep 2003;18 Suppl 1:S50-66.
21. Huang W, Foster JA, Rogachefsky AS. Pharmacology of botulinum toxin. *J Am Acad Dermatol.* Aug 2000;43(2 Pt 1):249-259.
22. Klein AW. Complications and adverse reactions with the use of botulinum toxin. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* JUN 2001;20(2):109-120.
23. Swaminathan S, Eswaramoorthy S, Kumaran D. Structure and enzymatic activity of botulinum neurotoxins. *Mov Disord.* Apr 2004;19 Suppl 8:S17-22.
24. Eleopra R, Tugnoli V, Quatrale R, Rossetto O, Montecucco C. Different types of botulinum toxin in humans. *Mov Disord.* Mar 2004;19 Suppl 8:S53-59.

คำถาม

1. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ Botulinum neurotoxin
    1. เป็นสารพิษประเภทโปรตีน
    2. มีน้ำหนักโมเลกุล 900,000 Da
    3. ทำให้เกิด botulism ในคนและสัตว์
    4. ถูกนำไปใช้เป็นอาวุธชีวภาพ
    5. ไม่มีข้อใดผิด
2. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ Botulinum neurotoxin
    1. สร้างโดย *C. tetani*
    2. เป็นโปรตีนสายเดี่ยว
    3. Heavy chain เป็น protease
    4. มีความคงตัวเพิ่มขึ้นเมื่อผสมกับ albumin
    5. ไม่มีข้อใดถูก
3. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ Botulinum neurotoxin
    1. ยับยั้งการ docking ของ synaptic vesicles ที่บรรจุสารสื่อประสาท
    2. ยับยั้งการจับของสารสื่อประสาทกับตัวรับที่อยู่บนผิวของ presynaptic membrane
    3. ยับยั้งการจับของสารสื่อประสาทกับตัวรับที่อยู่บนผิวของ postsynaptic membrane
    4. ลดการสร้างของสารสื่อประสาท
    5. ไม่มีข้อใดถูก
4. ข้อใดเป็นชื่อการค้าของ Botulinum neurotoxin ชนิด A
    1. Neurobloc®
    2. Dysport®
    3. Myoboc®
    4. ถูกทุกข้อ
    5. ไม่มีข้อถูก
5. ข้อใดเป็นข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้ในเอกสารขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาของ Botox®
    1. Overactive bladder
    2. Delay preterm labor
    3. Glabeller frawn lines
    4. Migraine headache
    5. Botulism
6. ชนิดของ Botulinum neurotoxin ที่ใช้ในการรักษาจะมีผลต่อปัจจัยใดบ้าง
    1. Onset of Action
    2. Duration of Action
    3. Potency
    4. Dose ที่ใช้ในการรักษา
    5. ถูกทุกข้อ

7. ถ้ามีคนมาถามท่านเกี่ยวกับการฉีด Botox® ท่านจะให้คำแนะนำอย่างไร
    1. สามารถให้แพทย์หรือพยาบาลที่ไหนฉีดก็ได้เพราะเป็นยาที่ปลอดภัย
    2. ควรฉีดในบริเวณที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากเพื่อให้ Botox® กระจายตัวได้ดี
    3. หลังจากฉีดควรคลึงบริเวณที่ฉีดเพื่อให้ Botox® ดูดซึมได้ดี
    4. ถ้าต้องการให้ Botox® ออกฤทธิ์ได้ดีและนานควรฉีดบ่อยๆ
    5. อาการกลืนอาหารลำบาก อาจพบได้เมื่อฉีด Botox® บริเวณกล่องเสียงและลำคอ
8. ถ้ามีแพทย์มาถามท่านเกี่ยวกับการเตรียมยาฉีด Botox® ท่านควรให้คำแนะนำอย่างไร
    1. ควรเลือกใช้ saline for injection ที่มีสารกันบูดผสมเพื่อจะได้เก็บได้นานขึ้น
    2. หลังจากเติมตัวทำละลายลงไปควรเขย่าแรงๆ เพื่อเพิ่มการละลาย
    3. ควรใช้ให้หมดภายใน 4 ชั่วโมง หลังจากผสมตัวทำละลาย
    4. หลังจากผสมแล้วควรเก็บในช่องแข็งเพื่อให้เก็บได้นานขึ้น
    5. สามารถใช้ Myobloc® แทนได้โดยฉีดในปริมาณเท่าเดิม
9. ถ้ามีแพทย์มาถามท่านว่าต้องฉีด CS-BOT® ปริมาณเท่าใด เพื่อใช้แทน Botox® ปริมาณ 50 หน่วย
    1. 50 หน่วย
    2. 100 หน่วย
    3. 150 หน่วย
    4. 250 หน่วย
    5. ใช้แทนกันไม่ได้
10. ข้อใดถูก
    1. สามารถใช้ Neurobloc® แทน Dysport® ได้โดยไม่ต้องปรับ dose
    2. Neurobloc® เป็น botulinum neurotoxin serotype F
    3. Botox® มีจำหน่ายในขนาดเดียวคือ ความแรง 500 หน่วย
    4. Botulinum neurotoxin serotype A จะมีความแรงสูงกว่า serotype อื่นและออกฤทธิ์ได้นานกว่า
    5. ไม่มีข้อใดถูก

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนมิถุนายน 2548 (หน้า 117-130)
บทความฟื้นฝูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

การอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ในกระบวนการพัฒนาและค้นพบยา

(Structure elucidation of metabolites in development and drug discovery)

เภสัชกรหญิงผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชุดิมา ลิ้มมัทวาภิรัต์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0506-01
จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 มิถุนายน พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ : 1 มิถุนายน พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงประโยชน์ของการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ในกระบวนการพัฒนาและค้นพบยา
2. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงข้อดีและข้อเสียของเทคนิคที่ใช้แยกและการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ รวมทั้งสามารถเลือกใช้เทคนิคต่าง ๆ ได้อย่างเหมาะสม
3. เน้นให้ผู้อ่านเล็งเห็นถึงความสำคัญของเทคนิคที่ใช้อธิบายโครงสร้างทางเคมีเพื่อประโยชน์ในการนำไปพัฒนายาต่อไป

บทคัดย่อ

การทำนายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ (metabolite) ด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (software) และการอธิบายโครงสร้าง (structure elucidation) ทางเคมีของเมแทบอไลท์ด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปี (spectroscopy) ที่ทันสมัยจะช่วยให้กระบวนการพัฒนาและค้นพบยา (drug discovery) เป็นไปอย่างรวดเร็ว เพราะสามารถทราบโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่มีพิษหรือมีฤทธิ์ทางชีวภาพได้อย่างถูกต้อง จึงทำให้สารพิษหรือสารที่ไม่มีฤทธิ์ทางชีวภาพถูกกำจัดออกไปก่อนที่จะก่อให้เกิดผลเสียในกระบวนการพัฒนาและค้นพบยา ในบทความนี้กล่าวถึงโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ใช้ทำนายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ รวมทั้งการแยกและการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ด้วยเทคนิคที่ทันสมัย เพื่อนำความรู้เกี่ยวกับโครงสร้างทางเคมีที่ได้ไปศึกษากลไกของกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) และความเป็นพิษของยา ซึ่งจะเป็นแนวทางในการค้นพบและพัฒนายาต่อไปการศึกษาโครงสร้างทางเคมีของ

เมแทบอไลท์ ประกอบด้วย การแยกเมแทบอไลท์โดยวิธีโครมาโทกราฟฟี (chromatography) และการอธิบายโครงสร้างทางเคมีโดยใช้เครื่องมือทางสเปกโตรสโกปี ซึ่งในปัจจุบันนิยมใช้การแยกสารและอธิบายโครงสร้างทางเคมีของสารด้วยเทคนิคลิควิดโครมาโทกราฟฟี-แมสส์สเปกโตรเมตรี (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) และลิควิดโครมาโทกราฟฟี-นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี (liquid chromatography-nuclear magnetic resonance spectroscopy, LC-NMR) เนื่องจากมีความไว ความจำเพาะเจาะจง ความถูกต้อง และแม่นยำสูง

คำสำคัญ
เมแทบอไลท์ การค้นพบยา การอธิบายโครงสร้าง

บทนำ

การอธิบายโครงสร้าง (structure elucidation) ทางเคมีของเมแทบอไลท์ (metabolite) มีความสำคัญต่อกระบวนการพัฒนาและค้นพบยา (drug discovery) เพราะการทราบถึงโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นจะทำให้ทราบถึงกระบวนการเมแทบอลิซึม (metabolism) ของยาในสิ่งมีชีวิต เมแทบอลิซึมมีความแตกต่างกันในสิ่งมีชีวิตแต่ละสายพันธุ์ โดยทั่วไปกระบวนการเมแทบอลิซึมแบ่งออกเป็น 2 ระยะ คือ Phase I และ Phase II ที่อาจทำให้เกิดเมแทบอไลท์ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหรือมีความเป็นพิษ ตัวอย่างการศึกษากระบวนการเมแทบอลิซึมของยา ได้แก่ BW1370U87 เป็นสารสังเคราะห์ที่มีฤทธิ์เป็น monoamine oxidase inhibitor[1] เมื่อถูกเมแทบอไลท์ด้วย microsome ของหนูจะเกิดเมแทบอไลท์หลายชนิด ซึ่งจากการศึกษาโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นหลายชนิดนี้ทำให้ทราบว่า ในกระบวนการเมแทบอลิซึมนั้นสารมีการเปลี่ยนแปลงอย่างไร เมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเหมือนหรือต่างจากสารตั้งต้น และมีพิษหรือไม่ เป็นต้น จากความรู้เหล่านี้ทำให้สามารถออกแบบยา (drug design) ให้มีฤทธิ์ทางชีวภาพได้ตามต้องการ สามารถปรับปรุงโครงสร้างยา เช่น การเปลี่ยนหรือตัดหมู่ฟังก์ชันที่ทำให้เกิดพิษออกไป นอกจากนี้ยังสามารถกำจัดเมแทบอไลท์ที่เป็นพิษออกไปจากกระบวนการพัฒนาและค้นพบยาได้อีกด้วย จึงทำให้ยามีความปลอดภัยสูงขึ้น

ในปัจจุบันการออกแบบยามุ่งเน้นไปที่การปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีของยาให้มีฤทธิ์ทางชีวภาพและเภสัชจลนศาสตร์ที่เหมาะสม รวมทั้งมีเมแทบอไลท์ที่มีพิษต่ำลง เพื่อลดโอกาสในการที่ยาจะถูกถอนออกจากตลาดยาเนื่องจากความเป็นพิษที่เกิดขึ้นกับผู้บริโภค การทดสอบความเป็นพิษหรือฤทธิ์ทางชีวภาพในหลอดทดลองอาจให้ผลที่แตกต่างไปจากการทดสอบในสัตว์ทดลอง เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์และการเกิดพิษของเมแทบอไลท์ในสัตว์ทดลองมีความซับซ้อนมากกว่ากลไกอย่างง่ายในหลอดทดลอง โดยทั่วไปการศึกษาเมแทบอไลท์ของยา มักทำโดยการบ่ม (incubation) ยากับเอ็นไซม์จากตับ เช่น cytochrome P450s, flavin monooxygenases และ glucuronosyltransferases ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา อย่างไรก็ตามผลการทดสอบก็ไม่ถูกต้องเหมือนกับการทดสอบในสัตว์ทดลองที่มีเมแทบอลิซึมคล้ายคลึงกับมนุษย์[2] สามารถนำเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นมาทำการแยกให้บริสุทธิ์และอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ด้วยเทคนิคทางโครมาโทกราฟฟี (chromatography) และสเปกโตรสโกปี (spectroscopy) ตามลำดับ ซึ่งเทคนิคที่นิยมใช้กันมากในปัจจุบัน ได้แก่ ลิควิดโครมาโทกราฟฟี-แมสส์สเปกโตรเมตรี (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) และลิควิดโครมาโทกราฟฟี-นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี (liquid chromatography-nuclear magnetic resonance spectroscopy, LC-NMR) เพราะมีความไว (sensitivity) ความจำเพาะเจาะจง (selectivity) ความถูกต้อง (accuracy) และแม่นยำ (precision) สูง[3] ซึ่งข้อมูลที่ได้จากเทคนิคทั้งสองนี้จะช่วยให้การพัฒนาและค้นพบยาเป็นไปได้ง่ายขึ้น เพราะ (1) สามารถทำนายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นได้อย่างถูกต้อง (2) ทราบถึงความแตกต่างของโครงสร้างทางเคมีระหว่างเมแทบอไลท์แต่ละ

ชนิดที่เกิดขึ้นได้ใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากที่สุด (3) ทราบถึงความแตกต่างของโครงสร้างทางเคมีระหว่างเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นในสิ่งมีชีวิตต่างสายพันธุ์ได้ และ (4) ทราบปริมาณของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง

อย่างไรก็ตามก่อนที่จะพิจารณาเลือกใช้ LC-MS หรือ LC-NMR ในการวิเคราะห์และทำนายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ ควรทราบถึงข้อดีและข้อเสียของแมสส์สเปกโตรเมตรี (mass spectrometry, MS) และนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี (nuclear magnetic resonance spectrometer, NMR) ดังนี้ MS มีความไวสูงกว่า (ใช้ปริมาณสารในการอธิบายโครงสร้างทางเคมีน้อยกว่า) NMR และสามารถวิเคราะห์สารที่มีความเป็นขั้วสูงได้ดีกว่า NMR[4] อย่างไรก็ตามข้อมูลจากสเปกตรัม (spectrum) ของ MS ไม่สามารถบอกถึงเคมีที่เกี่ยวข้องกับระยะอะตอมในโมเลกุล (stereochemistry) ของสารได้ จึงจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลเหล่านี้จาก NMR ทั้งนี้ต้องเตรียมสารให้เป็นอนุพันธ์และอธิบายโครงสร้างทางเคมีของอนุพันธ์เปรียบเทียบกับสารเดิมด้วยข้อมูลจากสเปกตรัมของ NMR ตามวิธีของ Mosher[5] ตัวอย่างเช่น การศึกษาเคมีที่เกี่ยวข้องกับระยะอะตอมในโมเลกุลของสารสังเคราะห์ (+)-arisugacin A และ B ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์ acetylcholinesterase อย่างจำเพาะเจาะจง เริ่มจากการเตรียมสารทั้งสองให้เป็นอนุพันธ์ตามวิธีของ Mosher จากนั้นจึงนำข้อมูลจากสเปกตรัมของ NMR มาเปรียบเทียบกันระหว่าง (+)-arisugacin A และ B กับอนุพันธ์ของสารทั้งสอง ซึ่งจะทำให้ทราบถึงเคมีที่เกี่ยวข้องกับระยะอะตอมในโมเลกุลของ (+)-arisugacin A และ B ดังนั้นด้วยความจำเป็นที่ต้องทราบข้อมูลเกี่ยวกับโครงสร้างทางเคมีอย่างครบถ้วน ในปัจจุบันจึงได้มีการพัฒนาเทคนิคการแยกสารและการอธิบายโครงสร้างทางเคมีมาเป็นลิควิดโครมาโทกราฟฟี-นิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรสโกปี-แมสส์สเปกโตรเมตรี (liquid chromatography-nuclear magnetic resonance spectroscopy-mass spectrometry, LC-NMR-MS) ที่ให้ข้อมูลของโครงสร้างทางเคมีได้อย่างถูกต้องและครบถ้วน

เพื่อให้การพัฒนาและค้นพบยาใหม่ประสบความสำเร็จเป็นอย่างดี ควรต้องมีการตั้งสมมติฐานโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่น่าจะเกิดขึ้น โดยการนำโปรแกรมคอมพิวเตอร์ (software) ที่เกี่ยวข้องมาช่วยในการทำนาย ทั้งนี้ยังคงต้องใช้ LC-MS และ LC-NMR ช่วยแยกเมแทบอไลท์ให้บริสุทธิ์และยืนยันความถูกต้องของโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นจริง ดังนั้นจึงจำเป็นต้องใช้เทคนิค LC-MS และ LC-NMR ร่วมไปในแต่ละขั้นตอนของการพัฒนาและค้นพบยา[6] ตามลำดับดังนี้ (1) การทดลองสังเคราะห์สารเพียงบางส่วนก่อนลงมือสังเคราะห์จริง จะใช้ LC-MS และ/หรือ LC-NMR ช่วยในการตัดสินใจกำจัดสารพิษหรือสารที่ไม่น่าสนใจออกไปก่อนที่จะลงมือสังเคราะห์จริง (2) การคัดเลือกสารที่น่าสนใจในระหว่างกระบวนการค้นพบยา จะใช้ LC-MS และ/หรือ LC-NMR อธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์หลักซึ่งเป็นโครงสร้างทางเคมีอย่างง่ายและไม่ซับซ้อน ทำให้ทราบถึงกระบวนการเมแทบอลิซึมที่เกิดขึ้นได้อย่างถูกต้องและทราบถึงวิธีการขัดขวางหรือชักนำกระบวนการเมแทบอลิซึมที่จะเกิดขึ้นได้ และ (3) ในการพัฒนาทางคลินิก LC-MS และ/หรือ LC-NMR จะช่วยบอกถึงเมแทบอไลท์ที่เป็นพิษและปริมาณของเมแทบอไลท์แต่ละชนิดที่เกิดขึ้น ซึ่งในที่นี้ขอกล่าวถึงการแยกและการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ด้วยเทคนิคทางโครมาโทกราฟฟีและสเปกโตรสโกปี

โปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่ใช้ทำนายโครงสร้างทางเคมี และการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ควบคู่กับเทคนิคอื่นที่ทันสมัยในกระบวนการพัฒนาและค้นพบยา

ในกระบวนการพัฒนายาต้องมีความสมดุลระหว่าง (1) การพัฒนาทางด้านการดูดซึม การกระจายตัว เมแทบอลิซึม และการขับออก (absorption, distribution, metabolism, excretion หรือ ADME) (2) การปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีให้มีความจำเพาะเจาะจงต่อรีเซปเตอร์ และ (3) การพัฒนาทางด้านความปลอดภัยของยา ซึ่งในการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีของยาให้มีความจำเพาะเจาะจงกับเป้าหมายในการออกฤทธิ์จะต้องคำนึงถึงความเป็นพิษที่อาจจะเกิด

ขึ้นด้วย ทั้งนี้ความเป็นพิษที่เกิดขึ้นอาจพบในระหว่างที่ยานั้นกำลังจัดจำหน่ายอยู่ในท้องตลาด ตัวอย่างเช่น Vioxx® (rofecoxib) ซึ่งเป็นยาของบริษัท Merck Sharp & Dohme ที่ได้พัฒนาให้มีฤทธิ์บรรเทาปวด โดยการยับยั้งเฉพาะที่เอ็นไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) ได้ถูกถอนออกจากตลาดยา เนื่องจากทำให้เกิดหัวใจวายและหมดสติเนื่องจากหลอดเลือดในสมองอุดตัน ภายหลังจากการรับประทานยาติดต่อกันนานเกินกว่า 18 เดือน[7] จึงเห็นได้ว่าในกระบวนการพัฒนายานั้นจะต้องปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีของยาเพื่อให้มีฤทธิ์ทางชีวภาพดีขึ้น (ในตัวอย่างนี้ยามีความจำเพาะเจาะจงกับ COX-2 มากขึ้น จึงมีอาการข้างเคียงลดลง) ควบคู่ไปกับการศึกษาความเป็นพิษของยาในระยะยาว ดังนั้นหากต้องการศึกษาความเป็นพิษและ ADME ของยา สามารถทำได้โดยอาศัยโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่พัฒนามาจากฐานข้อมูลของโครงสร้างทางเคมีของยาและเมแทบอไลท์หลายชนิด ซึ่งการทราบถึงข้อมูลเหล่านี้ก่อนล่วงหน้าจะมีผลดีต่อการออกแบบโครงสร้างทางเคมีของยา

ในปัจจุบันได้มีการนำโปรแกรมคอมพิวเตอร์ เช่น TOPKAT, CASE/MULTI-CASE, DEREK และ Hazard Expert มาใช้ทำนายสารที่ทำให้เกิดมะเร็งและเกิดการเปลี่ยนแปลงของยีน สำหรับโปรแกรมคอมพิวเตอร์ เช่น Pallas, MetaboLynx™ และ ACD/MS ใช้ทำนายความเป็นพิษของเมแทบอไลท์และ ADME ของยา[3] ซึ่งความเป็นพิษและ ADME จะขึ้นอยู่กับโครงสร้างทางเคมีที่กำหนดความชอบไขมันและความสามารถในการละลายของยาแต่ละชนิด โปรแกรมคอมพิวเตอร์เหล่านี้เกิดขึ้นจากการเก็บรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับโครงสร้างทางเคมีของยาและสารต่าง ๆ รวมทั้งเมแทบอไลท์ของมัน ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ความเป็นพิษ ความชอบไขมัน และความสามารถในการละลาย เป็นต้น เพื่อจัดทำเป็นฐานข้อมูล จากนั้นจึงประมวลผลหาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีของยากับเมแทบอไลท์ของมัน ความสัมพันธ์ระหว่างปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาและโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้น เป็นต้น จากนั้นจึงเขียนเป็นโปรแกรมคอมพิวเตอร์ขึ้นมาใช้ทำนายสิ่งที่ต้องการ เช่น ทำนายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่คาดว่าน่าจะเกิดขึ้น แต่อย่างไรก็ตามการทำนายอาจไม่ถูกต้องเสมอไป จึงควรทำการทดลองในหลอดทดลองหรือในสิ่งมีชีวิตควบคู่ไปด้วย โดยมีการนำ LC-MS และ/หรือ LC-NMR เข้ามาทำการแยกเมแทบอไลท์ให้บริสุทธิ์และศึกษาโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่แยกได้ อย่างไรก็ตามโปรแกรมคอมพิวเตอร์ก็ยังคงมีประโยชน์สูงในเชิงการพัฒนาและค้นพบยา เพราะทำให้เกิดความสะดวกและรวดเร็วในการทำนายผลที่ใกล้เคียงกับความจริง ทั้งนี้ความคลาดเคลื่อนของการทำนายผลนั้นอาจเกิดจากฐานข้อมูลมีตัวอย่างของข้อมูลไม่เพียงพอ หรือกลไกในกระบวนการเมแทบอลิซึมมีความซับซ้อนมาก

ในปัจจุบันกระบวนการพัฒนาและค้นพบยาได้นำเทคนิค high-throughput screening (การทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพของสารจำนวนมากในเวลาที่รวดเร็ว และใช้ปริมาณสารตัวอย่างในการทดสอบน้อยมาก) และ combinatorial synthesis (การสังเคราะห์สารหลายชนิดจากการสลับตำแหน่งของหน่วยย่อยภายในโครงสร้างของโมเลกุล) มาใช้ร่วมกับโปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่สามารถศึกษาความเป็นพิษ ฤทธิ์ทางชีวภาพ เภสัชจลนศาสตร์ และปฏิกิริยาระหว่างยาได้ จึงช่วยให้ค้นพบยาที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจและปราศจากพิษหรือมีพิษต่ำได้อย่างรวดเร็ว[8] อย่างไรก็ตามการทำนายฤทธิ์ทางชีวภาพด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์อาจคลาดเคลื่อนไปจากความเป็นจริงได้ เช่น การควบคุมความดันโลหิตให้ลดต่ำลงสู่ระดับปกติ ประกอบด้วยกลไกที่ซับซ้อน มีเป้าหมายในการออกฤทธิ์หลายตำแหน่ง (multi-site action) ดังนั้นผลการทำนายฤทธิ์ทางชีวภาพหรือความเป็นพิษด้วยโปรแกรมคอมพิวเตอร์จึงอาจคลาดเคลื่อนไปจากความเป็นจริงที่เกิดขึ้นในสิ่งมีชีวิต

High-performance computing (HPC) เป็นเทคโนโลยีทันสมัยที่บริษัทผู้ผลิตยาได้นำมาใช้กับโปรแกรมคอมพิวเตอร์ในการรวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับโครงสร้างทางเคมีและความเป็นพิษของยา เพื่อใช้วางแผนการสังเคราะห์ยาใหม่ให้มีฤทธิ์ทางชีวภาพตามต้องการและมีความเป็นพิษต่ำ[9] คอมพิวเตอร์ที่ใช้สำหรับการรวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลเหล่านี้ เรียกว่า supercomputer มีหน่วยความจำมากกว่า 3 TB (terabyte) จึงทำให้คอมพิวเตอร์ทำงานได้อย่างมีประสิทธิภาพ รวดเร็ว และสามารถจำลองโครงสร้างทางเคมีของยาได้อย่างถูกต้อง

เทคนิคทางโครมาโทกราฟฟีและสเปกโตรสโกปีที่ใช้ทำนายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้น

ก่อนที่จะอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นด้วยเทคนิคทางสเปกโตรสโกปีจะต้องมีการแยกเมแทบอไลท์ให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคทางโครมาโทกราฟฟี ซึ่งในปัจจุบันลิควิดโครมาโทกราฟฟี (liquid chromatography, LC) ที่ใช้แยกเมแทบอไลท์ให้บริสุทธิ์มักเป็น high-performance liquid chromatography (HPLC) ที่มีคอลัมน์เป็น RP-C_8 เพราะสามารถแยกสารได้หลายชนิดทั้งที่มีขั้วและไม่มีขั้ว โดยมี retention time ไม่นานจนเกินไป ดังนั้น RP-C_8 จึงสามารถแยกสารที่มีขั้ว เช่น ยาและเมแทบอไลท์ของมันออกจากของเหลวทางชีวภาพได้ดี การแยกสารที่มีขั้วสูงมากด้วยคอลัมน์ที่เป็น RP-C_{18} จะให้ผลการแยกที่ไม่ดีเพราะสารที่มีขั้วสูงจะถูกชะออกมาเร็วเกินไป ดังนั้นจึงต้องเลือกใช้คอลัมน์ให้เหมาะสมกับชนิดของสารที่จะแยก[6] หากต้องการประหยัดเวลาในการแยกสารควรเลือกใช้คอลัมน์ที่มีขนาดเล็กและสั้น เลือกใช้วัฏภาคเคลื่อนที่ (mobile phase) ที่มีความหนืด (viscosity) ลดลง เพื่อให้ความแรงในการชะสารออกจากคอลัมน์สูงขึ้น หลังจากที่แยกสารให้บริสุทธิ์แล้วจึงศึกษาโครงสร้างทางเคมีด้วย MS หรือ NMR ต่อไป

ในปัจจุบันนิยมใช้ LC-MS ในกระบวนการพัฒนาและค้นพบยา เนื่องจากสามารถอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ได้อย่างถูกต้อง และสามารถศึกษาองค์ประกอบทางเคมีในตัวอย่าง (sample) ที่ซับซ้อนได้ดี โดยเฉพาะยาและเมแทบอไลท์ที่อยู่ในของเหลวทางชีวภาพ เช่น พลาสมา ซีรั่ม และปัสสาวะ ดังนั้นเทคนิคนี้จึงช่วยให้ทราบถึงชีวประสิทธิผล (bioavailability) ความคงตัว (stability) และเภสัชจลนศาสตร์ของยาได้เป็นอย่างดี LC-MS ใช้ปริมาณตัวอย่างในการวิเคราะห์น้อยมาก คือ ใช้พลาสมาหรือซีรั่มเพียง 40 ไมโครลิตร ที่ความเข้มข้นประมาณ 10-25 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และใช้เวลาในการวิเคราะห์สั้นมากเพียง 1-2 วัน ซึ่งถ้าเปรียบเทียบกับลิควิดโครมาโทกราฟฟี-อัลตร้าไวโอเลตสเปกโตรโฟโตเมตรี (liquid chromatography-ultraviolet spectrophotometry, LC-UV) ซึ่งเป็นเทคนิคดั้งเดิมจะต้องใช้พลาสมาประมาณ 200-1,000 ไมโครลิตร และใช้เวลาในการวิเคราะห์นาน 1-3 สัปดาห์[11] ในปัจจุบันได้มีการพัฒนา MS ให้มีประสิทธิภาพสูงขึ้นเพื่อทำให้การอธิบายโครงสร้างทางเคมีเป็นไปอย่างถูกต้องและแม่นยำมากยิ่งขึ้น โดยพัฒนามาเป็น MS-MS[10] ซึ่งในเครื่องตรวจวิเคราะห์มวล (mass analyzer) ของ MS-MS จะมีขั้วโลหะสี่ขั้วที่เรียกว่าควอดรูโพล (quadrupole mass analyzer) โดยควอดรูโพลแรกจะเป็นการเลือก protonated molecule (MH^+) ของสารที่สนใจ ต่อมาเมื่อไอออนที่ได้เลือกไว้เคลื่อนที่เข้าสู่ควอดรูโพลที่สองจะเกิดการแตกตัวกลายเป็น fragment ion หรือ product ion ที่มีขนาดเล็กลง ซึ่ง fragment ion เหล่านี้จะถูกวิเคราะห์ต่อไปด้วยควอดรูโพลที่สาม และในที่สุดจะวัดค่ามวลต่อประจุ (m/z) ด้วยอุปกรณ์ตรวจวัด (detector) จากข้อดีดังกล่าวข้างต้นจึงสามารถนำ MS-MS มาใช้อธิบายโครงสร้างทางเคมีได้อย่างถูกต้องและแม่นยำมากกว่าเทคนิค MS ดั้งเดิม[11] สเปกตรัมของ MS-MS แสดงลักษณะพีคของ fragment ion ที่คล้ายคลึงกันระหว่างยาและเมแทบอไลท์ แต่จะมีบาง fragment ion ที่แตกต่างกันซึ่งจะช่วยบอกถึงโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่แตกต่างไปจากโครงสร้างทางเคมีของยา จากการตรวจวัดปริมาณของเมแทบอไลท์หลายชนิดที่เกิดจากเมแทบอลิซึมของยาจะสามารถบอกแนวทางการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีของยาชนิดนั้นเพื่อเพิ่มความคงตัวต่อการถูกเมแทบอไลซ์ได้[10,11] MS-MS บางชนิดสามารถบอกค่ามวลโมเลกุลที่ละเอียดและมีความถูกต้องสูงมากจึงช่วยทำนายธาตุที่เป็นองค์ประกอบของโมเลกุลได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ ซึ่งเป็นข้อมูลสำคัญในการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์

LC-MS เป็นเทคนิคที่ใช้แยกและอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ ซึ่งหลังจากที่เมแทบอไลท์ถูกแยกให้บริสุทธิ์ด้วยลิควิดโครมาโทกราฟฟีแล้ว เมแทบอไลท์จะถูกวิเคราะห์มวลต่อไปด้วยแมสส์สเปกโตรเมตรี ซึ่งพีคที่มีความเข้มสูงสุดบนสเปกตรัมจะเป็นพีคของไอออนที่มีประจุและมีความสำคัญต่อการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ จาก nitrogen rule พบว่ายาหรือสารประกอบที่ภายในโครงสร้างทางเคมีประกอบด้วยไนโตรเจนเป็นจำนวนคู่

หรือไม่มีไนโตรเจนอยู่ในโมเลกุลจะมีมวลโมเลกุลเป็นเลขคู่ ในขณะที่ยาหรือสารประกอบที่ภายในโครงสร้างประกอบด้วยไนโตรเจนเป็นจำนวนคี่จะมีมวลโมเลกุลเป็นเลขคี่ จึงสามารถนำกฎนี้ไปใช้ควบคู่กับค่ามวลโมเลกุลที่ได้จาก MS เพื่อทำนายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบได้ นอกจากนี้ยังสามารถนำ double-bond-equivalent (DBE) rule[12] มายืนยันโครงสร้างในส่วนที่เป็นวงแหวน (ring) หรือพันธะคู่ (double bond) ที่ปรากฏอยู่ในโครงสร้างทางเคมีของสารที่ประกอบด้วยคาร์บอน (C) ไฮโดรเจน (H) ไนโตรเจน (N) ออกซิเจน (O) และธาตุชนิดอื่นที่มีวาเลนซี (valence) เหมือนกัน การคำนวณค่า DBE เป็นดังนี้

$$\text{DBE} = \text{จำนวนคาร์บอน} - \frac{\text{จำนวนไฮโดรเจน}}{2} - \frac{\text{จำนวนฮาโลเจน}}{2} + \frac{\text{จำนวนไนโตรเจน} + 1}{2}$$

ตัวอย่างการคำนวณ DBE ของ C_7H_7NO เป็นดังนี้

$\text{DBE} = 7 - 3.5 + 0.5 + 1 = 5$

โปรดสังเกตว่าจำนวน divalent atom เช่น ออกซิเจน และซัลเฟอร์ จะไม่ถูกนำมาใช้ในการคำนวณ DBE

จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่า ค่ามวลโมเลกุลจาก MS จะมีความสัมพันธ์กับ nitrogen rule และ DBE rule ซึ่งจะช่วยยืนยันความถูกต้องของโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้น นอกจากการใช้ MS แล้วยังนิยมใช้ NMR ในการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของ เมแทบอไลท์ NMR เป็นการศึกษาโมเลกุลที่อยู่ในสนามแม่เหล็กและได้รับคลื่นความถี่วิทยุนิวเคลียสที่สามารถตรวจพบได้ด้วย NMR คือ ^{1}H, ^{19}F, ^{13}C, ^{31}P และ ^{15}N สำหรับเครื่องมือนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโตรมิเตอร์ (NMR spectrometer) ที่มีความแรงของสนามแม่เหล็กสูง (500, 600, 800 และ 900 MHz) จะมีความไวในการวิเคราะห์สูงขึ้นตามไปด้วย[3] NMR ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันมี 3 ชนิด[13] คือ (1) solid-state NMR (2) NMR imaging (MRI) และ (3) solution-state NMR ซึ่งชนิดหลังสุดนี้นิยมใช้ในการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของสาร เทคนิคการศึกษาด้วย 2D NMR ที่นำไปใช้ประโยชน์ในการอธิบายโครงสร้างทางเคมีได้ดี คือ COSY (H-H correlation spectroscopy) ซึ่งให้ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างโปรตอนที่อยู่ใกล้เคียงกัน TOCSY (H-H total correlation spectroscopy) ให้ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างโปรตอนที่อยู่ไกลออกไป และ HSQC (heteronuclear single quantum coherence spectroscopy) ให้ข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างโปรตอนและคาร์บอนที่อยู่ใกล้กัน เป็นต้น ข้อดีของการวิเคราะห์ด้วย NMR คือ ไม่ทำลายโครงสร้าง ทางเคมีของสารที่ถูกวิเคราะห์โดยเฉพาะสารที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก ไวต่อการเกิดปฏิกิริยาและระเหยง่าย สามารถใช้ NMR ศึกษาโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่ปะปนอยู่ในของเหลวทางชีวภาพได้โดยไม่จำเป็นต้องแยกสกัดเมแทบอไลท์ให้บริสุทธิ์ก่อนการวิเคราะห์ด้วย NMR สามารถใช้ NMR วิเคราะห์ได้ทั้งในเชิงปริมาณและคุณภาพ นอกจากนี้ NMR ยังใช้ปริมาณสารในการวิเคราะห์น้อย ตั้งแต่ 1 ไมโครกรัม ซึ่งจะใช้เวลาในการวิเคราะห์ 1 ชั่วโมง ถึง 10 มิลลิกรัม ซึ่งจะใช้เวลาในการวิเคราะห์ลดลงเหลือประมาณ 5 นาที ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพของเครื่องมือ ตัวอย่างเช่น การศึกษาโปรตอนของสารที่มีมวลโมเลกุล 500 ดาลตัน ด้วยเครื่องมือที่มีความเข้มของสนามแม่เหล็ก 600 MHz จะใช้สารในการวิเคราะห์เพียง 100 นาโนกรัม แสดงว่า NMR มีความไวในการวิเคราะห์สูงมาก ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาความเข้มของสนามแม่เหล็กให้สูงขึ้นเป็น 800 หรือ 900 MHz เพื่อเพิ่มความไวของการวิเคราะห์ให้สูงขึ้น อย่างไรก็ตามในบางครั้ง NMR ไม่สามารถให้ข้อมูลบางอย่างได้ เช่น สารจำพวกกรดคาร์บอกซิลลิค ฟีนอล และสารที่มีหมู่อะมิโน อาจไม่สามารถใช้ ^{1}H NMR อธิบายโครงสร้างทางเคมีได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ[14] เนื่องจากเกิดปรากฏการณ์การแลกเปลี่ยนโปรตอนและดิวทีเรียม (proton-deuterium exchange) ในโมเลกุลของสารทำให้ไม่พบพีคของโปรตอนที่อยู่ในหมู่ฟังก์ชันดังกล่าว นอกจากนี้สารที่มีหมู่ไนโตรและสารที่คอนจูเกตอยู่กับหมู่ซัลเฟตซึ่งไม่มีโปรตอนจะไม่สามารถใช้ ^{1}H NMR อธิบายโครงสร้างทางเคมีได้ แต่สามารถใช้ข้อมูลจาก MS อธิบายแทนได้ ดังนั้นในปัจจุบันจึงพบว่ามี

การนำ MS มาใช้ร่วมกับ NMR กลายเป็นเทคนิคใหม่ที่เรียกว่า LC-NMR-MS โดยที่สารจำนวนน้อยมากจะถูกส่งไปวิเคราะห์สเปกตรัมที่ NMR แต่สารส่วนมากจะถูกเก็บไว้ใน loop storage เพื่อป้องกันไม่ให้เกิด peak diffusion บนคอลัมน์ ต่อมาได้มีการพัฒนาโดยการนำ solid-phase extraction (SPE) มาใช้ร่วมกับเทคนิคนี้กลายเป็น SPE-LC-NMR-MS ซึ่ง SPE จะช่วยกำจัดสารรบกวนออกไปจากตัวอย่างที่ต้องการวิเคราะห์โดยเฉพาะการวิเคราะห์เมแทบอไลท์ในพลาสมา ซึ่งมีสารอื่นเจือปนอยู่มาก[15]

การแลกเปลี่ยนโปรตอนและดิวทีเรียม หรือเรียกว่า H-D exchange เป็นปรากฏการณ์ที่ช่วยแก้ปัญหาการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่ประกอบด้วย exchangeable (labile) hydrogen atom[16] การแลกเปลี่ยนโปรตอนและดิวทีเรียมมีข้อดีต่อเทคนิค LC-MS คือ สามารถตรวจสอบค่ามวลของ labile hydrogen ที่อยู่ในหมู่ฟังก์ชัน -OH, -SH, -NH, $-NH_2$ และ -COOH ได้อย่างถูกต้อง การทราบจำนวน labile hydrogen ที่อยู่ในโมเลกุลจะมีประโยชน์มากในการเปรียบเทียบโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์กับสารตั้งต้นที่เป็น parent molecule เพราะทำให้ทราบว่าหมู่ฟังก์ชันที่ประกอบด้วย labile hydrogen นั้นยังคงอยู่หรือหายไปจากโมเลกุลหลังจากเกิดกระบวนการเมแทบอลิซึม[3] ดังนั้นการนำปรากฏการณ์การแลกเปลี่ยนโปรตอน และดิวทีเรียมมาใช้ร่วมกับเทคนิค MS-MS จึงช่วยให้การอธิบายโครงสร้างทางเคมี ถูกต้องมากยิ่งขึ้น ในปัจจุบันนิยมนำการแลกเปลี่ยนโปรตอนและดิวทีเรียมมาใช้ร่วมกับ LC-MS เพื่ออธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดจากปฏิกิริยา dehydrogenation, oxidation, glucuronidation และ dealkylation นอกจากนี้ยังช่วยแยกความแตกต่างระหว่าง N-oxide หรือ S-oxide กับสารที่เกิดจากปฏิกิริยา monohydroxylation และแยกความแตกต่างระหว่าง primary กับ secondary glucuronide ที่เกิดจากปฏิกิริยา conjugation เป็นต้น

ในที่นี้ขอยกตัวอย่างการศึกษากระบวนการเมแทบอลิซึมของยาด้วยเทคนิคทางโครมาโทกราฟฟีและสเปกโตรสโกปี Tamoxifen เป็นยาต้านมะเร็ง[16,17] ที่ถูกเมแทบอไลซ์ด้วยการเติมหมู่ไฮดรอกซิลลงบนวงแหวนอะโรเมติก (aromatic ring) กลายเป็น hydroxytamoxifen สามารถศึกษากระบวนการเมแทบอลิซึมที่เกิดขึ้นนี้ด้วย LC-MS โดยพบว่าพีคของเมแทบอไลท์มีค่า m/z สูงกว่า m/z ของตัวยา ซึ่งค่าที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นมวลของหมู่ไฮดรอกซิลที่เพิ่มเข้ามาในโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ อีกตัวอย่างหนึ่งคือยาในกลุ่มของ classical dopamine D_2 antagonist ซึ่งเป็นยารักษาโรคจิตเภท (schizophrenia) แต่ยาในกลุ่มนี้มักก่อให้เกิดอาการข้างเคียงทางสมอง ต่อมาได้มีการพัฒนามาเป็น dopamine D_3/D_4 receptor antagonist ที่มีความจำเพาะเจาะจงและมีความคงตัวต่อการถูกเมแทบอไลท์ได้ดีขึ้น[18] จากการศึกษาด้วย LC-MS/MS พบว่า piperazinylalkylisoxazole ที่มีฤทธิ์เป็น dopamine D_3/D_4 receptor antagonist จะถูกเมแทบอไลท์ด้วยปฏิกิริยาที่สำคัญ คือ N,O-dealkylation และ ring hydroxylation เกิดเป็นเมแทบอไลท์ 17 ชนิด ที่มีโครงสร้างทางเคมีที่แตกต่างกัน ทราบได้จากพีคของเมแทบอไลท์แต่ละชนิดมีค่า m/z ของ molecular ion แตกต่างกันไป ซึ่งเมแทบอไลท์ทุกชนิดมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกันมากแตกต่างกันเฉพาะที่หมู่ฟังก์ชันเท่านั้น Indinavir เป็นยารักษาโรคเอดส์ [6] ที่ออกฤทธิ์เป็น HIV protease inhibitor เมื่อวิเคราะห์เมแทบอไลท์ทั้ง 7 ชนิด ด้วย LC-MS/MS พบว่าเมแทบอไลท์เหล่านี้เกิดจากปฏิกิริยา monohydroxylation และ N-dealkylation ทราบได้จาก m/z ของเมแทบอไลท์ที่เพิ่มขึ้นจากปฏิกิริยา hydroxylation เพราะมีการเติมหมู่ไฮดรอกซิล หรือมี m/z ลดลงจากปฏิกิริยา dealkylation เพราะมีการตัดหมู่อัลคิลออกไป การอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์และการศึกษากระบวนการเมแทบอลิซึมมักทำได้ยากเพราะต้องเลือกใช้เทคนิคและเครื่องมือที่เหมาะสม นอกจากนี้ยังต้องอาศัยประสบการณ์ในการแยกสารและการแปรผลข้อมูลจากสเปกตรัมที่ซับซ้อน ดังนั้นขั้นตอนนี้จึงเปรียบเสมือนคอขวดของกระบวนการพัฒนาและค้นพบยาเพราะต้องอาศัยประสบการณ์และความชำนาญของนักวิจัย นอกจากนี้ยังต้องใช้ระยะเวลาในการวิเคราะห์ข้อมูลบนสเปกตรัมค่อนข้างนาน แต่ในปัจจุบันการนำ LC-MS และ LC-NMR เข้ามาช่วยแยกและอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ได้ทำให้กระบวนการพัฒนาและการค้นพบยามีความก้าวหน้าอย่างรวดเร็ว

การศึกษากระบวนการเมแทบอลิซึมด้วยเทคนิคทางโครมาโทกราฟฟีและสเปกโตรสโกปีพอสรุปได้ว่า เมแทบอไลท์เกิดจากการนำยามาบ่มกับ liver microsome[19] แล้วจึงสกัดเมแทบอไลท์ออกมาด้วยสารทำละลายที่เหมาะสม เช่น ethyl acetate และนำสารสกัดหยาบที่ได้มาทำให้บริสุทธิ์ต่อไปด้วย HPLC จากนั้นจึงศึกษาโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ด้วย MS หรือ NMR ในกรณีที่ใช้ LC-MS หรือ LC-NMR ที่มีประสิทธิภาพสูงไม่จำเป็นต้องสกัดแยกเมแทบอไลท์ด้วยสารทำละลายการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่ประกอบด้วยวงแหวนอะโรเมติกโดยใช้ NMR พบว่าบนสเปกตรัมของ ^{1}H NMR ที่ค่า chemical shift ค่อนไปทาง downfield คือมีค่ามากกว่า 5.5 ppm เป็นบริเวณที่ปรากฏพีคของโปรตอนบนวงแหวนอะโรเมติกของเมแทบอไลท์ แต่โปรตอนของ aliphatic endogenous substance ที่ปะปนอยู่กับเมแทบอไลท์จะปรากฏพีคที่ upfield คือมีค่า chemical shift ประมาณ 0.7-5.5 ppm ดังนั้นจึงไม่พบพีคที่ซ้อนทับกันระหว่างโปรตอนของเมแทบอไลท์ที่ต้องการศึกษากับโปรตอนของสารอื่นที่เข้ามารบกวน สารจำพวก phenyl analogue เมื่อถูกเมแทบอไลท์ด้วยปฏิกิริยา aromatic hydroxylation วงแหวนอะโรเมติกจะถูกแทนที่ด้วยหมู่ไฮดรอกซิลในตำแหน่งที่ 4 (หรือตำแหน่ง para) ดังนั้นจึงพบพีคคู่ (doublet) ของโปรตอนที่มีความเข้ม (intensity) เท่ากันบนสเปกตรัมของ ^{1}H NMR สรุปได้ว่าเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้น คือ 4-hydroxyphenyl analogue นอกจากนี้ยังสามารถยืนยันโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นนี้ด้วย MS โดยพบว่ามวลของเมแทบอไลท์จะเพิ่มขึ้นเป็น M+16[13] จากที่กล่าวมาข้างต้นจะเห็นได้ว่า LC-MS สามารถวิเคราะห์และทำนายโครงสร้างทางเคมีของยาและเมแทบอไลท์ของมันที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับยาได้ อย่างไรก็ตามหากพบว่าบาง fragment ion มีค่า m/z เท่ากัน ก็ควรยืนยันโครงสร้างทางเคมีอีกครั้งด้วย NMR เพื่อเพิ่มความถูกต้องมากขึ้น

ยาหรือสารที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็น arylacetic acids, arylpropionic acids, aryl hydroxamic acids, oximes, anilines, anilides, hydrazines, hydrazides, hydantoins, quinones, quinone methides, nitroaromatics, heteroaromatics, halogenated hydrocarbons และ halogenated aromatics (บางชนิด) จะถูกออกซิไดส์ไปเป็น acroleins และ medium-chain fatty acids ซึ่งเมแทบอไลท์เหล่านี้จะไม่คงตัวจึงถูกเปลี่ยนไปเป็นสารที่มีความคงตัวสูงขึ้นแต่สามารถก่อให้เกิดอาการข้างเคียงแก่มนุษย์ที่ได้รับยาหรือสารดังกล่าวเข้าสู่ร่างกาย[20] ดังตัวอย่างของยาที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็น quinone เช่น minocycline (ยาปฏิชีวนะ) acetaminophen (ยาบรรเทาปวด) และ aminodiaquine (ยาต้านมาเลเรีย) จะถูกเมแทบอไลท์ในร่างกายกลายเป็นเมแทบอไลท์ที่มีพิษต่อตับ ดังนั้นในการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีของยาจึงมักหลีกเลี่ยงการเติมหมู่ฟังก์ชัน (functional group) ดังต่อไปนี้เข้าไปในโมเลกุลยา เช่น aromatic amines, hydroxy amines, phenols, epoxides, acyl halides, acyl glucuronides, thiopenes, furans และ quinone เป็นต้น เพราะทำให้เกิดเมแทบอไลท์ที่มีพิษขึ้นได้

การป้องกันไม่ให้ยาถูกเมแทบอไลท์กลายเป็นสารพิษได้นั้นสามารถทำได้โดยการเติม blocking group หรือลดความชอบไขมันของโมเลกุลยา[2] ตัวอย่างเช่น ยาที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็น aromatic ring เมื่อถูกแทนที่ด้วยหมู่ฟังก์ชันที่ชอบอิเล็คตรอน (electron-withdrawing-groups) เช่น CF_3, SO_2NH_2 และ SO_3- จะถูกเมแทบอไลท์ด้วยปฏิกิริยาออกซิเดชันได้น้อยลง หรือการเติม N-t-butyl group เข้าไปในโมเลกุลยาจะป้องกันการเกิด N-dealkylation การทำให้โมเลกุลมี conformation ที่จำกัดมากขึ้น หรือการเติม steric group เข้าไปในโครงสร้างจะช่วยให้ยาถูกเมแทบอไลท์ได้น้อยลง โมเลกุลที่มี phenolic group มักถูกเมแทบอไลท์ด้วยปฏิกิริยา glucuronidation ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการนำโมเลกุลในลักษณะเช่นนี้มาพัฒนาเป็นยา สรุปได้ว่ายาควรมีโครงสร้างทางเคมีที่มีความชอบไขมันไม่สูงจนเกินไปและมีหมู่ฟังก์ชันที่ช่วยป้องกันการถูกเมแทบอไลท์ให้กลายเป็นสารพิษในที่นี้ขอยกตัวอย่างปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นในกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาบางกลุ่ม เช่น ยาที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็น oxazole หรือ oxadiazole ring system เมื่อถูกเมแทบอไลท์จะทำให้วงแหวนของโครงสร้างแตกออก และต่อมาจะถูกไฮโดรไลซ์ให้กลายเป็น ketone ซึ่งเป็นเมแทบอไลท์หลัก[16] สำหรับเมแทบอลิซึมของ indole ring มักมีการเติมหมู่ไฮดรอกซิลบนวงแหวน อย่างไรก็ตามหากบนวงแหวนมี

หมู่ฟังก์ชันอื่นที่รบกวนการเกิดปฏิกิริยา hydroxylation ก็จะไม่สามารถเติมหมู่ไฮดรอกซิลบนวงแหวนได้ การเติมหมู่ไฮดรอกซิลบนวงแหวนในตำแหน่งที่ meta กับไนโตรเจนของ indole ring จะมีโอกาสเกิดขึ้นได้มากที่สุด ความรู้เกี่ยวกับปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นดังกล่าวได้มาจากการศึกษารวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับโครงสร้างทางเคมีของยาชนิดต่าง ๆ และเมแทบอลิซึม ซึ่งโครงสร้างทางเคมีจะมีความสัมพันธ์กับความชอบไขมันและคุณสมบัติทางไฟฟ้าของสารที่จะมีผลต่อการจับกันระหว่างสารกับรีเซปเตอร์ จึงสามารถนำความรู้เหล่านี้มาประยุกต์ใช้ในการทำนายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์และสามารถปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีของสารให้ดีขึ้น การทราบถึงโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นสามารถช่วยให้การออกแบบหรือการปรับปรุงโครงสร้างยาประสบความสำเร็จ ในการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีอาจเพิ่มความคงตัวของโมเลกุลไม่ให้ถูกเมแทบอไลท์ได้ง่าย รวมถึงการเติมธาตุฮาโลเจน (ฟลูออรีน คลอรีน หรือโบรมีน) เข้าไปในโมเลกุลจะช่วยเพิ่มสภาพไฟฟ้าลบ (electronegativity) และความชอบไขมันให้แก่โมเลกุล สำหรับการเติมหมู่แทนที่ขนาดใหญ่ (bulky group) จะช่วยยับยั้งกระบวนการเมแทบอลิซึมและการเกิด cyclization ของยาบางชนิด

ในกระบวนการพัฒนายาจะต้องมีการติดตามความเป็นพิษของยาในท้องตลาดอยู่เสมอ เพราะในอดีตมียาหลายชนิดในท้องตลาดที่ทำให้เกิดพิษต่อผู้ใช้ยา เช่น troglitazone ซักนำให้เกิดตับอักเสบ felbamate ซักนำให้เกิดภาวะโลหิตจาง และ lamotrigine ทำให้เกิดผื่นแพ้ เป็นต้น หากทราบถึงกลไกในการเกิดพิษของยาก็จะช่วยลดอันตรายที่จะเกิดขึ้นกับผู้ใช้ยาได้ เช่น การนำ LC-MS/MS มาศึกษาเมแทบอไลท์ที่เป็นพิษของ naproxen (Nap) ซึ่งเป็นยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) ยาชนิดนี้มีหมู่คาร์บอซิลอยู่ในโมเลกุล จึงเกิดปฏิกิริยา glucuronidation ได้ดีกลายเป็น acyl glucuronides ที่สามารถจับกับโปรตีนในร่างกาย ทำให้เกิด drug-protein adducts ที่เป็นต้นเหตุของการแพ้และเป็นพิษต่อตับ[21] เมแทบอไลท์หลักของ naproxen คือ naproxen-1-β-O-glucuronide (Nap-GlcU) และ naproxen coenzyme A (Nap-CoA) thioester ซึ่งเมแทบอไลท์ทั้งสองชนิดนี้จัดเป็นสปีชีส์ที่ชอบอิเล็คตรอน (electrophilic species) โดยจะจับกับ glutathione ในร่างกายแล้วกลายเป็น Nap-glutathione conjugate ที่มีพิษ ดังนั้น LC-MS/MS ที่ทำการแยกและวิเคราะห์โครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เป็นพิษจึงช่วยให้ทราบถึงอันตรายของยาที่เกิดขึ้นจากเมแทบอไลท์ส่งผลให้มีการเฝ้าระวังอันตรายที่จะเกิดขึ้นจากการใช้ยา รวมทั้งนำความรู้ที่ได้มาปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีของยาให้มีความเป็นพิษต่ำลง ด้วยการตัดหมู่ฟังก์ชันที่เป็นพิษออกไป หรือปรับเปลี่ยนหมู่ฟังก์ชันให้มีพิษลดลง

จากที่กล่าวมาข้างต้นจึงควรทราบข้อมูลความเป็นพิษของสารตั้งแต่ตอนต้นของกระบวนการพัฒนาและค้นพบยาเพื่อจะได้กำจัดสารที่มีพิษออกไปก่อนที่จะพัฒนาสารในกลุ่มโครงสร้างนั้นเพื่อเป็นยาต่อไป หรือเพื่อกำจัดยาที่เป็นพิษออกจากท้องตลาดได้อย่างรวดเร็ว[22] การให้ได้ข้อมูลของความเป็นพิษที่จะเกิดขึ้นจำเป็นต้องอาศัยข้อมูลจากโปรแกรมคอมพิวเตอร์หรือการใช้เทคนิคทางโครมาโทกราฟฟีร่วมกับสเปกโตรสโกปีดังกล่าวข้างต้น ดังนั้นจึงเห็นได้ว่านอกจาก LC-MS, LC-NMR และ LC-NMR-MS จะเป็นเทคนิคที่ใช้ในขั้นตอนแรกของกระบวนการพัฒนาและค้นพบยาแล้ว ยังสามารถนำมาใช้ได้ในทุกขั้นตอนของกระบวนการพัฒนาและค้นพบยาอีกด้วย สำหรับการพัฒนายาในขั้นตอนสุดท้ายจะเป็นการพัฒนาทางคลินิก (preclinical และ clinical development) เพื่อศึกษา ADME ชีวประสิทธิผล และเภสัชจลนศาสตร์ เป็นต้น สารที่ได้รับการคัดเลือกมาจนถึงขั้นตอนนี้จะถูกวิเคราะห์ด้วย LC-MS หรือ LC-NMR หรือถูกวิเคราะห์ด้วยการเตรียมสารให้อยู่ในรูปที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี เช่น ^{14}C และ ^{3}H จากนั้นจึงนำเมแทบอไลท์ของสารที่ถูกติดฉลากด้วยกัมมันตรังสีมาวิเคราะห์ด้วย LC-ARC (liquid chromatography-accurate radioisotope counting) ที่เชื่อมต่ออยู่กับเครื่องตรวจวัดกัมมันตรังสี (radioactivity detector) และ MS[23] เพื่ออธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่แตกต่างไปจากสารตั้งต้น ซึ่งการทราบถึงโครงสร้างทางเคมีที่เปลี่ยนแปลงไปนี้จะเป็นแนวทางในการปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีให้สารมี ADME ชีวประสิทธิผล และเภสัชจลนศาสตร์ดีขึ้น รวมทั้งสามารถบอกความเป็นพิษของสารได้จากโครงสร้างทางเคมีที่เปลี่ยนแปลงไป

บทสรุป

กระบวนการพัฒนาและค้นพบยาประกอบด้วยหลายขั้นตอน ตั้งแต่การทดลองสังเคราะห์สารในขั้นต้น การคัดเลือกสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพและไม่เป็นพิษ การปรับปรุงโครงสร้างทางเคมีเพื่อเพิ่มฤทธิ์ทางชีวภาพและลดความเป็นพิษ รวมทั้งมีการดูดซึม การกระจายตัว เมแทบอลิซึม และการขับออกที่ดี การออกแบบโครงสร้างทางเคมีของยานั้นจำเป็นต้องอาศัยความรู้เกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมที่เกิดขึ้นกับยาเหล่านั้น ซึ่งข้อมูลเกี่ยวกับกระบวนการเมแทบอลิซึมสามารถทำนายได้จากโปรแกรมคอมพิวเตอร์หรือจากการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้น ดังนั้นเพื่อให้การอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์เป็นไปอย่างถูกต้องและรวดเร็วจึงได้มีการนำเทคนิคที่ทันสมัย เช่น LC-MS, LC-NMR และ LC-NMR-MS มาใช้ในการศึกษาโครงสร้างของเมแทบอไลท์ ทำให้สามารถทำนายกระบวนการเมแทบอลิซึมที่น่าจะเป็นไปได้ จากที่กล่าวมาจะเห็นว่าปัจจัยสำคัญอย่างหนึ่งที่ทำให้การพัฒนาและค้นพบยาประสบความสำเร็จ คือ เทคนิคและเครื่องมือที่ทันสมัยโดยเฉพาะ MS และ NMR ซึ่ง MS ให้ข้อมูลมวลโมเลกุลของสารและแนวทางการแตกตัวของสาร สำหรับ NMR ให้ข้อมูลเพิ่มเติมเกี่ยวกับตำแหน่งของหมู่ฟังก์ชัน เช่น -OH, -OMe และ -COOH เป็นต้น รวมทั้งส่วนประกอบอื่นบนโครงสร้างของสาร และในบางกรณีสามารถบอกถึงเคมีที่เกี่ยวข้องกับระยะอะตอมในโมเลกุลของสารได้อีกด้วย ต่อมาได้มีการพัฒนาเทคนิคการแยกและการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของสารมาเป็น LC-NMR-MS ที่ให้ข้อมูลเกี่ยวกับโครงสร้างทางเคมีของสารได้อย่างถูกต้องและครบถ้วน จึงเห็นได้ว่าการพัฒนาและค้นพบยาจะมีความก้าวหน้าไปมากน้อยเพียงใดนั้น ส่วนหนึ่งจะขึ้นอยู่กับเทคนิคทางโครมาโทกราฟฟีและสเปกโตรสโกปีที่ทันสมัยซึ่งยังคงต้องมีการพัฒนาเทคนิคเหล่านี้ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Corcoran O, Spraul M, Hofmann M, et al. 750 MHz HPLC-NMR spectroscopic identification of rat microsomal metabolites of phenoxypyridines. J Pharmaceut Biomed Anal 1997 ; 16 : 481-9.
2. Nassar A, Kamel A, and Clarimont C. Improving the decision-making process in the structural modification of drug candidates: enhancing metabolic stability. Drug Discov Today 2004; 9(23) : 1020-8.
3. Nassar AF, and Talaat RE. Strategies for dealing with metabolite elucidation in drug discovery and development. Drug Discov Today 2004; 9(7) : 317-27.
4. Berna M, Ackerman B, and Murphy A. High-throughput chromatographic approaches to liquid chromatographic/tandem mass spectrometric bioanalysis to support drug discovery and development. Analytica Chemica Acta 2004; 509(1) : 1-9.
5. Sunazuka T, Handa M, Nagai K, et al. Absolute stereochemistries and total synthesis of (+)-arisugacins A and B, potent, orally bioactive and selective inhibitors of acetylcholinesterase. Tetrahedron 2004; 60(36) : 7845-59.
6. Yu X, Cui D, and Davis MR. Identification of in vitro metabolites of indinavir by "intelligent automated LC-MS/MS" (INTAMS) utilizing triple quadrupole tandem mass spectrometry. J Am Soc Mass Spectrom 1999; 10 : 175-83.
7. Nassar A, Kamel A, and Clarimont C. Improving the decision-making process in structural modification of drug candidates : reducing toxicity. Drug Discov Today 2004; 9(24) : 1055-64.
8. Kassel D. Applications of high-throughput ADME in drug discovery. Curr Opin in Chem Bio 2004 ; 8(3) : 339-45.

9. Scott KR. Assessing the impact of high-performance computing on the discovery and development process. Drug Discov Today 2004 ; 2(5) : 175-9.
10. Korfmacher WA, Cox KA, Bryant MS, et al. HPLC-API/MS/MS: a powerful tool for integrating drug metabolism into the drug discovery process. Drug Discov Today 1997; 2(12) : 532-7.
11. Zubritsky E. MALDI-TOF MS: Biomolecules and beyond. Anal Chem 1998 ; 69 : 733A-7A.
12. Silverstein RM, Bassler GC and Morrill TC. Spectrometric identification of organic compound, 5th ed. Singapore : John Wiley & Sons, Inc., 1991 : 289-316.
13. Corcoran O, and Spraul M. LC-NMR-MS in drug discovery. Drug Discov Today 2003; 8: 624-31.
14. Hsieh Y, Brisson J, Wang G, et al. Simultaneous fast HPLC-MS/MS analysis of drug candidates and hydroxyl metabolites in plasma. J Pharmaceut Biomed Anal 2003; 33(2): 251-61.
15. Schellem A, Ooms B, Lagemaat D, et al. Generic solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for fast determination of drugs in biological fluids. J Chromatogr. B 2003 ; 788 : 251-3.
16. Hawkins DR. Use and value of metabolism databases. Drug Discov Today 1999 ; 4(10) : 466-71.
17. Lim HK, Stellingweif S, Sisenwine S, et al. Rapid drug metabolite profiling using fast liquid chromatography, automated multiple-stage mass spectrometry and receptor-binding. J Chromatogr A 1999 ; 831(2) : 227-41.
18. Lee J, Son J, Koh HY, et al. Rapid analysis of metabolic stability of dopamine receptor antagonist and detection of their metabolites by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Anal Biochem 2003 ; 313(2) : 292-300.
19. Gerhard U, and Thomas S. Accelerated metabolite identification by "Extraction-NMR". J Pharmaceut Biomed Anal 2003 ; 32 : 531-8.
20. Walker M, Barrett T, and Guppy L. Functional pharmacology: the drug discovery bottleneck?. Drug Discov Today 2004 ; 3(5) : 208-15.
21. Olsen J, Bj?rnsdottir I, Tj?rnelund J, and Hansen S. Chemical reactivity of the naproxen acyl glucuronide and the naproxen coenzyme A thioester towards bionucleophiles. J Pharm Biomed Anal 2002 ; 29: 7-15.
22. Uetrecht J. Screening for the potential of a drug candidate to cause idiosyncratic drug reactions. Drug Discov Today 2003 ; 8(18) : 832-7.
23. Boersen KO. Use of a microplate scintillation counter as a radioactivity detector for miniaturized separation techniques in drug metabolism. Anal Chem 2000 ; 72 : 3956-9.

คำถาม

1. เทคนิคใดที่ใช้แยกและอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์
    1. LC-MS
    2. LC-NMR
    3. LC-SPE-MS
    4. LC-NMR-MS
    5. ถูกทุกข้อ
2. ข้อใดคือประโยชน์ของการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์
    1. ทำนายเมแทบอลิซึมของยาได้
    2. ทำนายความเป็นพิษที่จะเกิดขึ้นได้
    3. ปรับปรุงโครงสร้างของยาให้ออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น
    4. ปรับปรุงโครงสร้างของยาให้มีความคงตัวสูงขึ้น
    5. ถูกทุกข้อ
3. โปรแกรมคอมพิวเตอร์ชนิดใดที่สามารถทำนายโครงสร้างของเมแทบอไลท์ได้
    1. Pallas software
    2. MetaboLynx™ software
    3. ACD/MS software
    4. DEREK software
    5. ข้อ 1, 2 และ 3
4. MS สามารถบอกข้อมูลใดของเมแทบอไลท์
    1. มวลโมเลกุล
    2. การแตกตัวของโมเลกุล
    3. เคมีที่เกี่ยวข้องกับระยะอะตอมในโมเลกุล
    4. ข้อ 1 และ 2
    5. ข้อ 1-3
5. ในกระบวนการพัฒนายาจะเกี่ยวข้องกับสิ่งใดบ้าง
    1. ชีวประสิทธิผล
    2. เภสัชจลนศาสตร์
    3. การดูดซึม
    4. การขับออก
    5. ถูกทุกข้อ

6. โปรแกรมคอมพิวเตอร์ที่รวบรวมข้อมูลพื้นฐานเกี่ยวกับการแตกตัวของสาร เป็นการรวบรวมข้อมูลที่ได้จากเทคนิคทางสเปกโตรสโกปีชนิดใด
    1. MS
    2. NMR
    3. UV
    4. HPLC
    5. SPE
7. กฎใดที่ใช้ในการอธิบายโครงสร้างทางเคมีร่วมกับ MS และ NMR
    1. nitrogen rule
    2. double-bond-equivalent rule
    3. hydrogen rule
    4. ข้อ 1 และ 2
    5. ข้อ 1-3
8. การพบพีคคู่ที่มีความเข้มเท่ากันบนสเปกตรัมของ ^{1}H NMR แสดงว่ามีการแทนที่ด้วยหมู่ไฮดรอกซิลบนตำแหน่งใดของวงแหวนอะโรเมติก
    1. *ortho*
    2. *meta*
    3. *para*
    4. *ortho* หรือ *meta*
    5. ไม่มีข้อใดถูก
9. ข้อใดเป็นข้อดีของการแลกเปลี่ยนไฮโดรเจนและดิวทีเรียม
    1. ตรวจสอบค่ามวลของ labile hydrogen
    2. บอกจำนวน labile hydrogen
    3. บอกความแตกต่างระหว่าง N-oxide กับ S-oxide
    4. บอกความแตกต่างระหว่าง primary และ secondary glucuronide
    5. ถูกทุกข้อ
10. NMR ชนิดใดที่สามารถนำมาใช้อธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ได้
    1. solid-state NMR
    2. solution-state NMR
    3. NMR imaging
    4. ข้อ 1 และ 2
    5. ไม่มีข้อใดถูก

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนมิถุนายน 2548 (หน้า 131-142)
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

ปั๊มขับยาปฏิชีวนะและสารยับยั้ง
(Antibiotic Efflux Pumps and Inhibitors)

ภก.ผศ.ดร.ธีรศักดิ์ โรจนราธา
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0506-02
จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 มิถุนายน พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายความหมาย ประเภทและการทำงานของปั๊มขับยาปฏิชีวนะได้
2. อธิบายความสำคัญของปั๊มขับยาปฏิชีวนะในแบคทีเรียต่อปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะได้
3. อธิบายวัตถุประสงค์ของการพัฒนาสารยับยั้งปั๊มขับยาปฏิชีวนะ และกระบวนการพัฒนาโดยสังเขปได้

บทคัดย่อ

ปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะที่เพิ่มขึ้นในปัจจุบันทำให้ยาหลายชนิดมีประสิทธิภาพในการรักษาลดลงจนอาจไม่เพียงพอต่อการนำไปใช้ กลไกหนึ่งของการดื้อยาเกิดจากการที่แบคทีเรียใช้ปั๊มขับยาออกจากเซลล์เพื่อลดระดับยาภายในเซลล์ให้ต่ำกว่าความเข้มข้นที่ยาจะออกฤทธิ์ได้ การศึกษาเกี่ยวกับโครงสร้างและการทำงานของปั๊มขับยานำไปสู่การแสวงหาและพัฒนาสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของปั๊ม ซึ่งอาจจะเป็นประโยชน์ในการพัฒนายาใหม่ที่สามารถเอาชนะการดื้อยาด้วยกลไกนี้หรืออาจนำไปใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะบางชนิดที่มีมาแต่เดิม บทความนี้อธิบายคุณสมบัติ ประเภทของปั๊มขับยา และความสำคัญต่อปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะ รวมถึงการพัฒนาสารยับยั้งปั๊มขับยาและตัวอย่างในปัจจุบัน

คำสำคัญ
ปั๊มขับยา, ยาปฏิชีวนะ, สารยับยั้ง, การดื้อยา

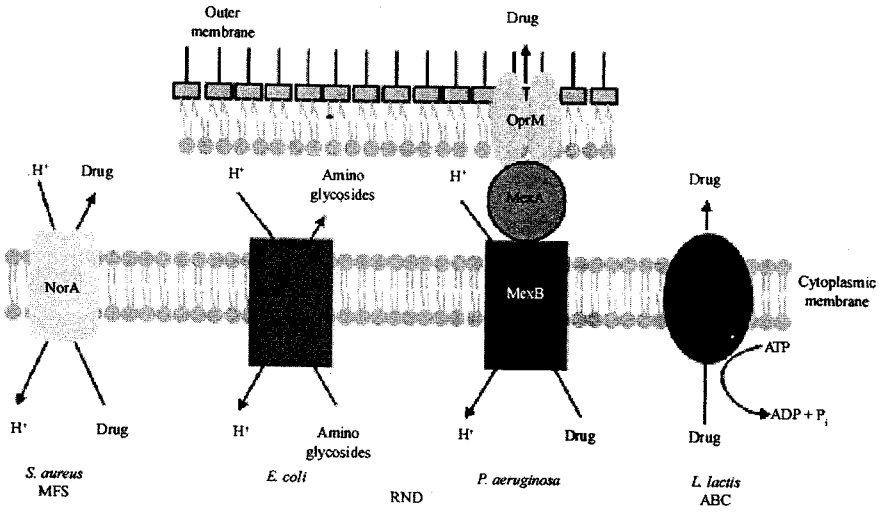
บทนำ

ปัญหาการดื้อยาปฏิชีวนะที่เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วในปัจจุบันทำให้มีความจำเป็นอย่างยิ่งในการแสวงหายาใหม่ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างไปจากเดิม หรือสามารถเอาชนะการดื้อยาของจุลชีพได้ การดื้อยาปฏิชีวนะของแบคทีเรียอาจเกิดจาก (1) การเปลี่ยนแปลงเป้าหมายหรือตัวรับของยา เช่น การที่แบคทีเรียทำให้โปรตีนที่จับกับเพนนิซิลลิน (penicillin-binding protein) ไรโบโซมหรือ b-subunit ของเอ็นไซม์ดีเอนเอไจเรส (DNA gyrase) ลดสัมพรรคภาพ

(affinity) ต่อยากลุ่มเพนนิซิลลิน เตตราซัยคลินและควิโนโลน ตามลำดับ (2) การเปลี่ยนแปลงหรือทำลายยาให้หมดฤทธิ์หรือมีฤทธิ์ลดลง เช่น เอ็นไซม์เบต้าแลคแทมเมสสามารถทำลายโครงสร้างวงแหวนเบต้าแลคแทมของยากลุ่มเพนนิซิลลินและเซฟาโลสปอริน หรือเอ็นไซม์ที่สามารถเติมหมู่ฟอสฟอริล อะดีนิลหรืออะเซทิลให้กับยากลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์ และ (3) การขับยาออกจากเซลล์ของแบคทีเรียเพื่อให้ระดับยาไม่เพียงพอต่อการออกฤทธิ์ฆ่าหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ เช่น การที่เชื้อใช้ปั๊มขับยาออกจากเซลล์ ในอดีตการศึกษาส่วนใหญ่มักให้ความสำคัญกับกลไกการดื้อยาสองแบบแรกจนสามารถออกแบบและพัฒนายาให้สามารถจับกับเป้าหมายเดิมและเป้าหมายที่เปลี่ยนไปได้ดีขึ้น หรือมีโครงสร้างที่ทนต่อการถูกทำลายหรือเปลี่ยนแปลงโดยจุลชีพ ตลอดจนมีการใช้สารยับยั้งเอ็นไซม์ที่ทำลายยา เช่น การใช้ clavulanic acid เพื่อยับยั้งเอ็นไซม์เบต้าแลคแทมเมสร่วมกับยาปฏิชีวนะกลุ่มเพนนิซิลลิน ส่วนกลไกการดื้อยาโดยปั๊มขับยานั้นเพิ่งได้รับความสนใจในเวลาต่อมา สมมติฐานแรกในปี ค.ศ.1978 กล่าวว่าโปรตีนบางชนิดที่เมมเบรนของแบคทีเรียชนิดกรัมลบทำหน้าที่ขับยาปฏิชีวนะออกจากเซลล์ เช่น การขับยาเตตราซัยคลินออกของเชื้อ Escherichia coli[1] หลังจากการศึกษาในเวลาต่อมาพบว่าแบคทีเรียก่อโรคเกือบทุกชนิดมีปั๊มทำหน้าที่กำจัดยาปฏิชีวนะและสารพิษบางชนิดออกจากเซลล์ โดยเฉพาะสำหรับยากลุ่มเตตราซัยคลิน เบต้าแลคแทม มาโครไลด์ ฟลูออโรควิโนโลน และอะมิโนกลัยโคไซด์[2] ปัจจุบันความพยายามในการแสวงหาและพัฒนาสารที่สามารถยับยั้งปั๊มขับยาจึงเกิดขึ้นด้วยความหวังที่จะทำให้ยาปฏิชีวนะบางชนิดที่ประสบปัญหาการดื้อยาโดยแบคทีเรียด้วยกลไกนี้กลับมามีประสิทธิภาพในการรักษาอีกครั้ง

คุณสมบัติและประเภทของปั๊มขับยา

ปั๊มขับยา (efflux pump) หรืออาจเรียกว่า efflux protein เป็นโปรตีนที่แทรกตัวอยู่ในเมมเบรน (transmembrane protein) ทำหน้าที่ขับยาปฏิชีวนะหรือสารพิษบางชนิดออกจากเซลล์ พบได้ทั้งในเซลล์ยูแคริโอตและโพรแคริโอต ในยูแคริโอตมีรายงานครั้งแรกเกี่ยวกับบทบาทของ P-glycoprotein[3] และ multidrug resistance-associated protein (MRP)[4] ในการทำให้เซลล์ดื้อต่อยาต้านมะเร็ง ปัจจุบันความรู้เกี่ยวกับปั๊มขับยาในยูแคริโอตอาจนำไปใช้อธิบายเภสัชจลนศาสตร์ของยาปฏิชีวนะและยาต้านมะเร็งได้ ส่วนการศึกษาปั๊มขับยาในโพรแคริโอตหรือแบคทีเรียนั้นมักมุ่งไปที่บทบาทในการดื้อยาปฏิชีวนะ จากการศึกษาพบว่าปั๊มขับยาของแบคทีเรียอาจทำหน้าที่ในการขับสารใดสารหนึ่งออกจากเซลล์ หรือเป็นกลุ่มสารที่มีคุณสมบัติต่างๆ ใกล้เคียงกัน เช่น โครงสร้างทางเคมี ประจุ หรือความไม่ชอบน้ำ ไปจนถึงสารอื่นๆ ที่มีโครงสร้างไม่สัมพันธ์กันก็ได้ การพิจารณาโดยอาศัยคุณสมบัติด้านกลไกและความต้องการพลังงานในการทำงานทำให้จำแนกปั๊มขับยาออกได้เป็น 2 ประเภท คือปั๊มที่ใช้พลังงานจากการสลาย ATP (adenosine triphosphate) ได้แก่ ATP-binding cassette proteins และปั๊มที่ใช้แรงขับจากปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้าซึ่งเกิดจากความแตกต่างระหว่าง pH ภายในและภายนอกเซลล์ โดยเมื่อปั๊มทำงานจะเกิดการนำโปรตอนเข้าสู่เซลล์ควบคู่ไปกับการขับยาออกจากเซลล์ ปั๊มขับยาประเภทหลังนี้แบ่งออกได้เป็น 5 ซูเปอร์แฟมิลี ประกอบด้วย small multidrug resistance (SMR) multidrug endosomal transporter (MET) multi antimicrobial resistance (MAR) resistance nodulation division (RND) และ major facilitator superfamily (MFS) (รูปที่ 1) จุลชีพชนิดหนึ่งอาจมีปั๊มขับยามากกว่าหนึ่งแบบ นอกจากนี้ปั๊มขับยาบางชนิดอาจทำงานร่วมกับองค์ประกอบอื่นๆ ของเซลล์ทำให้ประสิทธิภาพในการขับยาเพิ่มขึ้น เช่น RND ทำงานร่วมกับ membrane fusion protein และ outer membrane factor ในการขับยาข้ามเมมเบรนชั้นในและชั้นนอกโดยไม่เกิดการสะสมในช่องว่างเพอริพลาซึม การเรียกชื่อปั๊มขับยามักเรียกตามชนิดของสารที่ถูกขับโดยปั๊มนั้นๆ เช่น โปรตีน AcrA และ AcrB สามารถขับ acridine โปรตีน NorA สามารถขับ norfloxacin หรือ Qac ทำหน้าที่ขับสารประกอบ quaternary ammonium และ disinfectants บางชนิดออกจากเซลล์



รูปที่ 1 ปั๊มขับยาบางชนิดที่พบในแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* และ *Lactobacillus lactis* ปั๊มขับยา NorA จัดอยู่ใน major facilitator superfamily (MFS) ส่วน AcrD และ MexAB-OprM จัดอยู่ใน resistance nodulation division (RND) ปั๊มทั้งสามชนิดใช้การแลกเปลี่ยนโปรตอนเป็นแรงขับในการกำจัดยาออกจากเซลล์ ส่วน LmrA ซึ่งเป็น ABC-transporter ใช้พลังงานจากการสลาย ATP ในการทำงาน[5]

ความสำคัญของปั๊มขับยาต่อการดื้อยาปฏิชีวนะ

แม้ว่าปั๊มขับยาอาจมีผลในระดับปานกลางต่อการดื้อยาปฏิชีวนะเมื่อเทียบกับกลไกการดื้อยาแบบอื่นๆ เช่น อาจทำให้ความเข้มข้นที่ยับยั้งเชื้อที่ต่ำที่สุดหรือ MIC (minimal inhibitory concentration) ของยาเพิ่มขึ้น 1-64 เท่า[6,7] แต่ประเด็นที่ควรคำนึงถึงเกี่ยวกับความสำคัญของการดื้อยาด้วยกลไกนี้ ได้แก่

1. การดื้อยาปฏิชีวนะที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ (intrinsic resistance) ในเชื้อแต่ละชนิดมักเกิดจากการที่แบคทีเรียมีระบบปั๊มขับยาซึ่งอาจมีการแสดงออกอย่างต่อเนื่องตามลักษณะของเชื้อเอง (constitutive) หรือเมื่อถูกเหนี่ยวนำ (inducible) เช่น โดยปกติ *Pseudomonas aeruginosa* ทนต่อยาปฏิชีวนะหลายชนิดแต่เมื่อทำลายยีนที่ทำหน้าที่สร้างปั๊มขับยา MexB พบว่าเชื้อมีความไวต่อยาปฏิชีวนะในกลุ่มเบต้าแลคแทม เตตราซัยคลิน ฟลูออโรควิโนโลนและคลอแรมเฟนิคอลเพิ่มขึ้นอย่างมาก[8] เช่นเดียวกับการทำลายยีนที่ทำหน้าที่สร้าง MdrL ใน *Listeria monocytogenes* ที่ทำให้ค่า MIC ของยา cefotaxime ลดลง 10 เท่า[9]

2. ระดับการดื้อยาอาจเพิ่มขึ้นหากแบคทีเรียชนิดหนึ่งมีปั๊มขับยาหลายชนิดทำงานร่วมกัน ตัวอย่างเช่น แบคทีเรียกรัมลบบางชนิดใช้ปั๊มขับยาแบบ RND ขับยาจากซัยโทพลาซึมไปสู่เพอริพลาซึมในขั้นตอนแรก แล้วจึงใช้ปั๊มแบบ MFS ขับยาต่อจากบริเวณนี้ออกสู่นอกเซลล์ นอกจากนี้ปั๊มขับยาแต่ละระบบอาจทำงานเป็นอิสระจากกัน นั่นคือหากระบบหนึ่งถูกยับยั้งอาจมีระบบอื่นๆ ทำหน้าที่ทดแทนได้

3. การขับยาออกโดยปั๊มอาจเกิดขึ้นร่วมกับกลไกการดื้อยาแบบอื่นๆ ทำให้เชื้อดื้อต่อยาปฏิชีวนะในระดับที่สูงขึ้นและ/หรือเกิดการดื้อต่อยามากกว่าหนึ่งชนิด เช่น การดื้อยากลุ่มพีเนมของ *Pseudomonas aeruginosa* เป็นผลมาจากการขับยาออกด้วยปั๊มขับยาชนิด MexAB–OprM ร่วมกับการทำลายยาด้วยเอ็นไซม์เบต้าแลคแทมเมส หรือการที่เชื้อดื้อยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนเกิดจากการขับยาออกโดยปั๊มขับยาร่วมกับการกลายพันธุ์ (mutation) ของเอ็นไซม์ดีเอนเอ-ไจเรสและ/หรือโทโพไอโซเมอเรส IV

4. ยาปฏิชีวนะเองอาจเป็นตัวเหนี่ยวนำให้เกิดการแสดงออกของปั๊มขับยาได้โดยเกิดอันตรกิริยากับระบบที่ควบคุมยีนซึ่งทำหน้าที่ในการสร้างปั๊มนั้นๆ นอกจากนี้การที่เชื้อสร้างปั๊มขับยาในระดับที่มากกว่าปกติอาจเป็นผลมาจาก

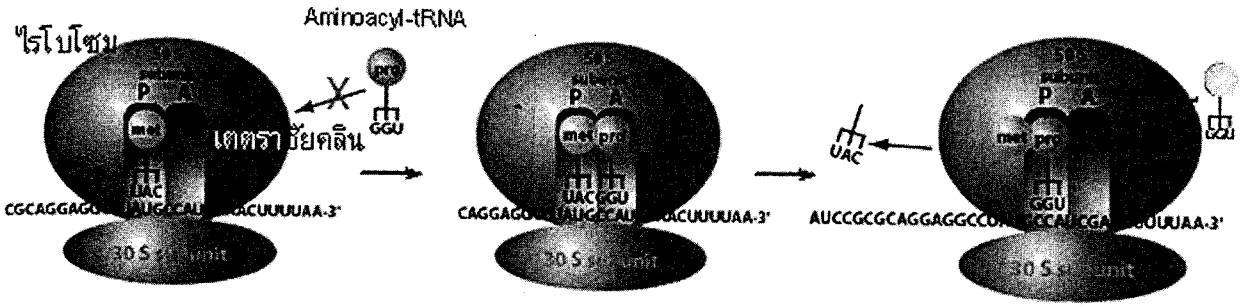
การกลายพันธุ์ของยีนซึ่งทำหน้าที่ควบคุม (regulatory gene) ในระบบดังกล่าว เช่น สาเหตุสำคัญที่ทำให้ *Pseudomonas aeruginosa* ดื้อยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลนในผู้ป่วย cystic fibrosis คือ การกลายพันธุ์ของยีนซึ่งทำหน้าที่ควบคุมยีนสำหรับการสร้าง MexCD-OprJ และ MexEF-OprN เป็นต้น การกลายพันธุ์ของยีนซึ่งทำหน้าที่ควบคุมนี้อาจกลายเป็นปัญหาที่รุนแรงเพิ่มขึ้นหากยีนนั้นสามารถควบคุมหรือไปมีผลต่อระบบที่ประกอบด้วยยีนหลายยีนหรือโอเพอรอน หลายโอเพอรอนที่มีการควบคุมร่วมกัน ซึ่งเรียกว่า regulon เช่น mar regulon ใน *Escherichia coli* สามารถควบคุมการแสดงออกได้ทั้ง AcrB, porins และปั๊มขับยาอื่น ๆ[10]

5. การดื้อยาปฏิชีวนะโดยปั๊มขับยาสามารถถ่ายทอดและแพร่กระจายระหว่างแบคทีเรียได้ง่ายเนื่องจากยีนสำหรับสร้างปั๊มขับยามักอยู่บนพลาสมิด (เช่น ยีนสำหรับ Tet transporters ของแบคทีเรียชนิดกรัมบวก) หรือเป็นหน่วยพันธุกรรมที่สามารถเคลื่อนย้ายจากตำแหน่งหนึ่งไปยังอีกตำแหน่งหนึ่งได้ ซึ่งเรียกว่า transposon บนพลาสมิด (เช่น ยีนสำหรับ Tet transporters ของแบคทีเรียชนิดกรัมลบ) หรืออยู่บนโครโมโซม (เช่น ยีน *mef* ของ *Streptococcus pneumoniae*) และที่สำคัญไปกว่านั้นคือการดื้อยาโดยปั๊มขับยาอาจถ่ายทอดจากแบคทีเรียชนิดหนึ่งไปยังแบคทีเรียอีกชนิดหนึ่งซึ่งมีความแตกต่างทางความสัมพันธ์ทางพันธุกรรม (phylogeny) ได้ เช่น การแพร่กระจายของปั๊มขับยาบางชนิดสำหรับยากลุ่มมาโครไลด์มิได้เกิดเฉพาะระหว่างแบคทีเรียกลุ่มสเตรปโตคอคคัสซึ่งเป็นแบคทีเรียกรัมบวกด้วยกันเท่านั้นแต่ยังถ่ายทอดไปสู่แบคทีเรียกรัมลบได้ด้วย[11] นอกจากนี้การแพร่กระจายของการดื้อยาโดยกลไกปั๊มขับยายังอาจเกิดขึ้นพร้อมกับการดื้อยาโดยกลไกอื่นๆ ด้วยหากยีนที่เกี่ยวข้องอยู่ใกล้กันบน transposon ขนาดใหญ่

การพัฒนาสารยับยั้งปั๊มขับยา

จากแนวคิดที่จะทำให้ยาปฏิชีวนะบางชนิดซึ่งประสบปัญหาการดื้อยาโดยแบคทีเรียด้วยกลไกนี้กลับมามีประสิทธิภาพอีกครั้ง ปัจจุบันจึงได้มีการพัฒนาสารที่สามารถยับยั้งปั๊มขับยาซึ่งอาจมีฤทธิ์ต้านจุลชีพโดยตัวเอง หรือไม่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพแต่ใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะที่มีอยู่เดิมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพของยานั้นก็ได้ สิ่งที่ควรคำนึงถึงคือสารยับยั้งควรออกฤทธิ์จำเพาะต่อเซลล์แบคทีเรียและไม่ส่งผลข้างเคียงต่อเซลล์ยูแคริโอตเพื่อลดความเป็นพิษและอาการอันไม่พึงประสงค์อันอาจเกิดจากการใช้ยา ในกรณีที่สารยับยั้งปั๊มขับยาจะถูกนำไปใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะ สารยับยั้งและยาปฏิชีวนะนั้นควรมีสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ใกล้เคียงกัน เช่น การดูดซึม การกระจายตัวเพื่อให้การออกฤทธิ์เป็นไปอย่างควบคู่ประสานกัน

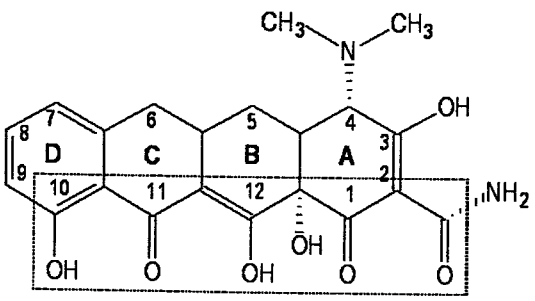
ในที่นี้ขอยกตัวอย่างเกี่ยวกับยากลุ่มเตตราซัยคลิน ยาปฏิชีวนะกลุ่มนี้ถูกนำมาใช้เป็นครั้งแรกในปี ค.ศ.1948 เพื่อยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อโดยการยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนเนื่องจากยาจะไปขัดขวางการจับกันระหว่าง aminoacyl-tRNA กับตำแหน่ง A บนไรโบโซมในขั้นตอนการแปลรหัส (รูปที่ 2) เนื่องจากเตตราซัยคลินออกฤทธิ์กว้างครอบคลุมทั้งต่อแบคทีเรียกรัมบวกและกรัมลบ คลามัยเดีย ไมโคพลาสมา ริกเกตเซีย และโปรโตซัว อีกทั้งมีผลข้างเคียงต่ำ ทำให้ยากลุ่มนี้ถูกนำไปใช้อย่างแพร่หลายจนทำให้เกิดปัญหาการดื้อยาขึ้นในปัจจุบัน กลไกที่ทำให้แบคทีเรียดื้อต่อยากลุ่มนี้ ได้แก่ การที่เชื้อสร้างโปรตีนบางชนิดมาปกป้องไรโบโซมจากการจับของยา และการขับยาออกจากเซลล์ด้วยปั๊มขับยา ปัจจุบันพบว่ามียีนอย่างน้อย 19 ยีน เป็นรหัสของปั๊มชนิดต่างๆ ซึ่งทำหน้าที่ขับยากลุ่มเตตราซัยคลิน เช่น *tetA tetB tetC* และ *tcr3* เป็นต้น ปั๊มขับยาเตตราซัยคลินเกือบทุกชนิดขับยาออกในรูปสารประกอบเชิงซ้อนที่มีประจุบวก เช่น สารประกอบเชิงซ้อนของยากับแคลเซียมควบคู่กับการนำโปรตอนเข้าสู่เซลล์โดยใช้ปั๊มขับยาชนิด 12-transmembrane proteins หรือ 14-transmembrane proteins ยกเว้นปั๊มขับยาเตตราซัยคลินที่พบใน *Corynebacterium striatum* ซึ่งสันนิษฐานว่าใช้ ATP เป็นพลังงานในการขนส่งยา[12]



รูปที่ 2 ขั้นตอนการสังเคราะห์โปรตีนประกอบด้วยการนำ aminoacyl-tRNA ที่มีรหัสเหมาะสมกับรหัสบน mRNA มาจับกับตำแหน่ง A บนไรโบโซมเพื่อสร้างพันธะเปปไทด์กับกรดอะมิโนที่อยู่ก่อนหน้าที่ตำแหน่ง P หลังจากนั้นไรโบโซมจะเคลื่อนที่ไปทาง 3' ของ mRNA และ tRNA ที่ไม่มีกรดอะมิโนแล้วจะหลุดออก ตำแหน่ง A เดิมจะกลายเป็นตำแหน่ง P และมีตำแหน่ง A ใหม่ว่างสำหรับ aminoacyl-tRNA ตัวต่อไป ยากลุ่มเตตราซัยคลินยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนโดยขัดขวางการจับกันระหว่าง aminoacyl-tRNA กับตำแหน่ง A บนไรโบโซม (รูปดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 13)

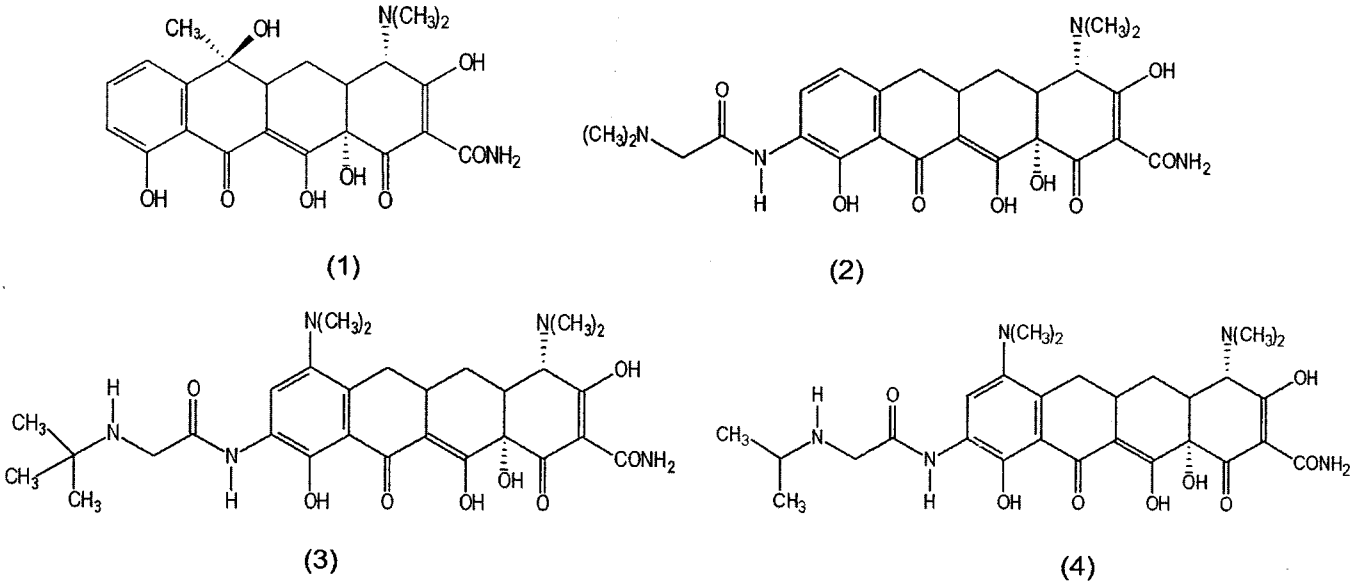
ในช่วงราว ค.ศ.1990 เริ่มมีการวิจัยและพัฒนายาเตตราซัยคลินที่สามารถออกฤทธิ์ได้กับจุลชีพทั้งชนิดที่ไวต่อยาและที่ดื้อยา ทั้งนี้ ยารุ่นใหม่นี้น่าจะมีความสามารถในการยับยั้งการทำงานของปั๊มขับยา โดยอาจมีโครงสร้างที่ปั๊มขับยาไม่สามารถจดจำได้ หรือแม้ว่าจดจำได้ก็ไม่สามารถขับยานั้นออกจากเซลล์ได้ การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีของยา (รูปที่ 3) กับการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของปั๊มขับยา พบว่า

- โครงสร้าง naphthacene A, B, C และ D จำเป็นต่อการยับยั้งการขับยาออกจากเซลล์
- โครงสร้าง phenolic keto-enol ที่ C10, C11, C12 และ C1 ที่ด้านล่างของโครงสร้าง naphthacene (ในกรอบเส้นประ) จำเป็นต่อการยับยั้งการทำงานของปั๊มขับยา เนื่องจากออกซิเจนที่บริเวณนี้จะเกิดพันธะโคออร์ดิเนต โควาเลนต์กับไอออนบวกชนิดไดวาเลนท์ได้เป็นสารประกอบเชิงซ้อน
- หมู่ dimethylamino ที่ตำแหน่ง C4 ไม่จำเป็นในการออกฤทธิ์ยับยั้งการขับยาออกเนื่องจากอนุพันธ์ที่ไม่มีหมู่ dimethylamino นี้ยังคงมีฤทธิ์ยับยั้งการขับยาออกได้ แต่ไม่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ
- การดัดแปลงที่ตำแหน่ง 2, 4, 5, 6, 7, 8 และ 9 ทำให้ได้สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการขับยาออกแตกต่างกันไป โดยพบว่าโครงสร้างที่มีหมู่แทนที่ *N*-alkyl glycylamido ที่ C9 ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของปั๊มขับยาได้ดีมาก



รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของยากลุ่มเตตราซัยคลิน

จากการทดลองและข้อมูลดังกล่าวนำไปสู่การค้นพบสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียที่มีปั๊มขับยาหรือดื้อต่อเตตราซัยคลิน (รูปที่ 4(1)) ได้แก่ ยากลุ่ม glycylcyclines เช่น 9-(*N,N*)-dimethylglycylamido-6-demethyl-6-deoxytetracycline (รูปที่ 4(2)) tigecycline (GAR 936 หรือ 9-*tert*-butylglycylamido-minocycline) (รูปที่ 4(3)) ซึ่งกำลังอยู่ในการทดลองทางคลินิกระยะที่ 3[14]



รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของ (1) เตตราซัยคลิน (2) 9-(*N,N*)-dimethylglycylamido-6-demethyl-6-deoxytetracycline (3) 9-*tert*-butylglycylamido-minocycline และ (4) 9-(*N,N*)-dimethylglycylamido-minocycline

อีกประเด็นหนึ่งที่ควรคำนึงถึงคือโอกาสในการดื้อยากลุ่ม glycylcyclines เนื่องจากยาดังกล่าวมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับเตตราซัยคลินแบบดั้งเดิม เท่าที่มีการรายงานยังไม่พบเชื้อสายพันธุ์ตามธรรมชาติซึ่งแยกได้จากผู้ป่วยที่ดื้อต่อยากลุ่ม glycylcyclines แต่มีรายงานการดื้อยา dimethylglycylamido-demethyl-deoxytetracycline และ dimethylglycylamido-minocycline (รูปที่ 4 (4)) ในเชื้อ *Salmonella typhimurium* และ *Salmonella cholerasuis* ในสัตว์เนื่องจากการกลายพันธุ์ของปั๊มขับยา Tet (A) อย่างไรก็ตามเชื้อดังกล่าวยังคงไวต่อยา tigecycline[15] นอกจากนี้ยังพบการดื้อยาทั้งสองที่กล่าวมาที่เกิดจากการกลายพันธุ์ของ Tet (B) แต่ปรากฏการณ์ดังกล่าวเกิดขึ้นจากการทดลองในห้องปฏิบัติการเท่านั้นในขณะนี้[15,16]

สารยับยั้งปั๊มขับยาอื่น ๆ

กลุ่ม Indanes

นักวิจัยแห่งมหาวิทยาลัยโอซาก้า ประเทศญี่ปุ่น และ Hoffman-LaRoche laboratories[17] รายงานเกี่ยวกับสาร 1,1-dimethyl-5-(1-hydroxypropyl)-4,6,7-trimethylindan (Ro 07-3149) (รูปที่ 5(1)) และอนุพันธ์อีกสองชนิดมีฤทธิ์ยับยั้งปั๊ม Tet(K) ใน *Staphylococcus aureus* แบบ non-competitive และเมื่อทดสอบกับ *Staphylococcus aureus* 743 ซึ่งมีทั้ง Tet (K) และกลไกปกป้องไรโบโซมพบว่า Ro 07-3149 ที่ความเข้มข้น 8 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถลดค่า MIC ของยาเตตราซัยคลินลงได้ครึ่งหนึ่ง อย่างไรก็ตามสารนี้ไม่มีฤทธิ์กับเชื้อ *Escherichia coli* เนื่องจากไม่สามารถผ่านชั้นไลโพพอลีแซคคาไรด์ด้านนอกของเชื้อเพื่อเข้าสู่เซลล์ได้

กลุ่ม Ginsenosides (รูปที่ 5(2))

Prosapogenins จากโสม (*Panax ginseng*) ที่มี β-D-glucopyranoside มีฤทธิ์ในการยับยั้ง Tet(K) ใน *Staphylococcus aureus*[18]

กลุ่ม Indoles

โดยวิธีการ high-throughput screening ของบริษัท Pfizer ทำให้พบอนุพันธ์ของ indoles ชื่อ UK-57,562 (รูปที่ 5(3)) ที่เป็นสารต้นแบบซึ่งสามารถยับยั้งปั๊มขับยากลุ่มเตตราซัยคลินได้ เมื่อทดลองกับเชื้อก่อโรคในระบบทางเดินหายใจของวัว ได้แก่ *Pasteurella haemolytica* และ *Pasteurella multocida* ซึ่งมีปั๊ม Tet(C) พบว่าสารชนิดนี้ที่ความเข้มข้น 25-50 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ไม่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพโดยลำพังแต่สามารถลดค่า MIC ของยาเตตร้าซัยคลินได้ถึง 8-32 เท่าในเชื้อทั้งสองชนิด[19]

Reserpine

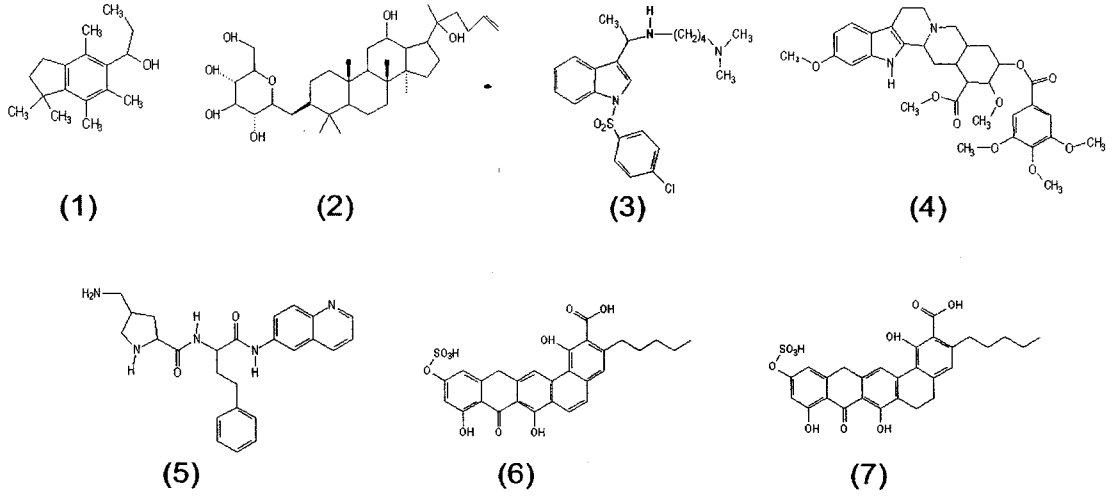
Reserpine (รูปที่ 5(4)) เป็นสารแอลคาลอยด์จากรากของต้นระย่อม (*Rauwolfia serpentina*) ใช้เป็นยาลดความดันโลหิตสามารถยับยั้ง Bmr และ NorA ซึ่งเป็นปั๊มขับยาที่ทำให้เชื้อ *Bacillus subtilis* และ *Staphylococcus aureus* ดื้อต่อยากลุ่มฟลูออโรควิโนโลน อย่างไรก็ตามผลข้างเคียงต่อระบบประสาททำให้ไม่สามารถนำสารนี้มาใช้ได้โดยตรง จึงต้องมีการพัฒนาอนุพันธ์ที่มี reserpine เป็นโครงสร้างต้นแบบ ซึ่งพบว่าอนุพันธ์ของสารนี้มีความสามารถในการยับยั้งการทำงานของปั๊มขับยาใน *Staphylococcus aureus* SA1199B ที่มียีน *norA* ได้แรงกว่า reserpine ถึง 8 เท่า และทำให้ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อของยา ciprofloxacin เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าอนุพันธ์เหล่านี้สามารถลดอัตราการดื้อยา ciprofloxacin ได้ด้วย[20]

เปปไทด์ยับยั้งปั๊มขับยา Acr-AB

ปั๊มขับยาระบบหนึ่งที่พบใน *Escherichai coli* และแบคทีเรียหลายชนิด ได้แก่ AcrA-AcrB-TolC ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนสามชนิดทำหน้าที่ร่วมกันในขับยาปฏิชีวนะออกจากซัยโทพลาซึมข้ามชั้นเพอริพลาซึมสู่นอกเซลล์โดยตรง โดยการเชื่อมเมมเบรนชั้นในและชั้นนอกเข้าด้วยกัน โปรตีน AcrB ทำหน้าที่เป็นตำแหน่งจดจำโมเลกุลของยา ขณะที่โปรตีน AcrA ทำหน้าที่ส่งผ่านยาข้ามเมมเบรนไปสู่ช่องโปรตีนที่ผิวเซลล์ (channel protein) อันได้แก่ TolC ปัจจุบันบริษัท Microcide Pharmaceuticals ค้นพบสารชื่อว่า MC-04,124 (รูปที่ 5(5)) ซึ่งเป็นไดเปปไทด์ที่มี quinoline ที่ปลายด้านคาร์บอกซี และ aminomethylproline ที่ปลายด้านอะมิโน สามารถยับยั้งปั๊มขับยาระบบ AcrA-AcrB[21] และเพิ่มฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรียของยา azithromycin clarithromycin และ erythromycin ต่อเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมลบหลายชนิด ได้แก่ *Escherichia coli, Salmonella typhimurium, Haemophilus influenza, Klebsiella pneumoniae* และ *Pseudomonas aeruginosa* เมื่อให้ MC-04,124 ที่ความเข้มข้น 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรร่วมกับ azithromycin ในขนาด 25 เปอร์เซ็นต์ ของ MIC ปกติ เพื่อฆ่าเชื้อ *Escherichia coli* และ *Haemophilus influenza* สามารถลดจำนวนแบคทีเรียลงได้ในปริมาณที่เทียบเท่ากับการใช้ azithromycin ที่ระดับ 100 เปอร์เซ็นต์ ของ MIC ภายในเวลา 24 ชั่วโมง

Benastatins

Benastatins A และ B (รูปที่ 5(6,7)) ซึ่งสร้างโดยแอคทิโนมายซีท (Actinomycete) สามารถเพิ่มฤทธิ์ของ levofloxacin ต่อเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* เนื่องจากสามารถยับยั้ง MexA-MexB-OprM ทำให้ค่า MIC ของ levofloxacin ลดลง 4 เท่า (0.625 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร)[22]



รูปที่ 5 โครงสร้างทางเคมีของ (1) Ro 07-3149 (2) ginsenoside (3) UK-57,562 (4) reserpine (5) MC-04,124 (6) benastatin A และ (7) benastatin B

บทสรุป

กลไกการดื้อยาปฏิชีวนะโดยการใช้ปั๊มขับยาออกจากเซลล์เป็นประเด็นที่น่าสนใจสำหรับการพัฒนายาใหม่หรือเพื่อทำให้ยาที่ใช้ในปัจจุบันแต่ประสบปัญหาการดื้อยากลับมามีประสิทธิภาพอีกครั้ง การแสวงหาสารยับยั้งปั๊มขับยาอย่างเป็นระบบเริ่มต้นจากการทำความเข้าใจเกี่ยวกับการทำงานของปั๊ม โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับสัมพรรคภาพต่อโมเลกุลแบบต่างๆ และการหาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างของสารกับการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของปั๊มขับยา จากนั้นจึงออกแบบโมเลกุลที่มีโครงสร้างแบบต่างๆ แล้วคัดเลือกสารที่ออกฤทธิ์ยับยั้งได้ดีที่สุดและมีความจำเพาะต่อเซลล์แบคทีเรียโดยไม่ส่งผลข้างเคียงต่อเซลล์ยูแคริโอต หากสารยับยั้งปั๊มขับยาจะถูกนำไปใช้ร่วมกับยาปฏิชีวนะ สารยับยั้งและยาควรมีสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์คล้ายคลึงกันเพื่อให้มีการออกฤทธิ์ที่ควบคู่ประสานกัน และในลำดับต่อไป คือการพัฒนาสารที่สามารถยับยั้งปั๊มขับยาได้หลายระบบทั้งที่พบในแบคทีเรียชนิดกรัมบวกและกรัมลบ

เอกสารอ้างอิง

1. Levy SB, McMurry L. Plasmid-determined tetracycline resistance involves new transport systems for tetracycline. Nature 1978 ; 276(5683) : 90-2.
2. Borges-Walmsley MI, Walmsley AR. The structure and function of drug pumps. Trends Microbiol 2001 ; 9(2) : 71-9.
3. Beck WT. Cellular pharmacology of Vinca alkaloid resistance and its circumvention. Adv Enzyme Regul 1984 ; 22 : 207-27.
4. Berger W, Erich H, Leonilla, et al. Possible role of the multidrug resistance-associated protein (MRP) in chemoresistance of human melanoma cells. Int J Cancer 1997 ; 71(1) : 108-15.
5. Herbert PS. Efflux as a mechanism of resistance to antimicrobials in *Pseudomonas aeruginosa* and related bacteria: unanswered questions. Genet Mol Res 2003 ; 2(1) :48-62.

6. Lomovskaya O, Lee A, Hoshino K, Ishida, H, et al. Use of a genetic approach to evaluate the consequences of inhibition of efflux pumps in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1999 ; 43 : 1340–6.
7. Mazzariol A, Cornaglia G, Nikaido H. Contributions of the AmpC beta-lactamase and the AcrAB multidrug efflux system in intrinsic resistance of *Escherichia coli* K-12 to beta-lactams. Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 1387–90.
8. Li XZ, Nikaido H, Poole K. Role of mexA-mex-oprM in antibiotic efflux in *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1995 ; 39 :1948–53.
9. Mata MT, Baquero F, Perez-Diaz JC. A multidrug efflux transporter in *Listeria monocytogenes*. FEMS Microbiol Lett 2000 ; 187 :185–8.
10. George AM. Multidrug resistance in enteric and other Gram-negative bacteria. FEMS Microbiol Lett 1996 ; 139 : 1–10.
11. Luna VA, Cousin S, Whittington WL, et al. Identification of the conjugative mef gene in clinical Acinetobacter junii and Neisseria gonorrhoeae isolates. Antimicrob Agents Chemother 2000 ; 44 : 2503–6.
12. Chopra I, Glycylcyclines: third-generation tetracycline antibiotics. Curr Opin Pharmacol 2001 ; 1 : 464–9.
13. Anonymous. Translation: elongation (online). Available at http://www.emunix.emich.edu/~rwinning/genetics/transl4.htm (18 April 2005).
14. Anonymous. Tigecycline - antibiotic evaluated in surveillance trial (online). Available at http://www.eurekalert.org/pub_releases/2004-05/pn-ta051904.php (19 May 2004)
15. Tuckman M, Petersen PJ, Projan SJ. Mutations in the interdomain loop region of the tetA(A) tetracycline resistance gene increase efflux of minocycline and glycylcyclines. Microbiol Drug Res 2000 ; 6 : 277–82.
16. Guay GG, Tuckman M, Rothstein DM. Mutations in the tetA(B) gene that cause a change in substrate specificity of the tetracycline efflux pump. Antimicrob Agents Chemother 1994 ; 38 : 857–60.
17. Hirata T, et al. A novel compound, 1,1-dimethyl-5(1-hydroxypropyl)-4,6,7-trimethyl-indan, is an effective inhibitor of the tet(K) gene-encoded metal-tetracycline/H+ antiporter of *Staphylococcus aureus*. FEBS Lett 1997 ; 412(2) : 337-40.
18. Hasegawa HS, Kitamura H, Matsumiya S, et al. Interactions of triterpenoids from Panax (Araliaceae) and Glycyrrhiza (Leguminosae) spp. with membrane transporters. Saengyak Hakhoechi 1995 ; 26 : 204-21.
19. Silvia AM, Gavitt NE, Pere WD, et al. Identification of a tetracycline efflux resistance reverser UK-57, 562. in 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1999. San Francisco, CA, American Society for Microbiology

20. Markham PN, Westhaus E, Klyachko K, et al. Multiple novel inhibitors of the NorA multidrug transporter of *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 1999 ; 43(10) : 2404-8.
21. Cho D, Lofland D, Blais J, et al. An efflux pump inhibitor, MC-04,124, enhances the activity of macrolides against Gram negative bacteria. in 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000, Toronto, Canada, American Society for Microbiology.
22. Lee JC, Galazzao JL, Ianiro T, et al. MF-EA371-a and MF-EA371-d, novel bacterial efflux pump inhibitors from microbial fermentation. in 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000, Toronto, Canada, American Society of Microbiology.

คำถาม

1. ข้อใด<u>ผิด</u>เกี่ยวกับปั๊มขับยาในแบคทีเรีย
    1. มีโปรตีนเป็นองค์ประกอบ
    2. พบบริเวณเมมเบรนของเซลล์
    3. อาจทำหน้าที่ขับสารประกอบ หรือสารพิษบางชนิดออกจากเซลล์ได้ด้วย
    4. ทำหน้าที่ทั้งนำยาเข้าและออกจากเซลล์
    5. ไม่มีข้อใดผิด
2. ข้อใดไม่ใช่ปั๊มขับยาในแบคทีเรีย
    1. P-glycoprotein
    2. TetA
    3. AcrA
    4. NorA
    5. QacA
3. ปั๊มขับยาในแบคทีเรียอาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์ของยาใดมากที่สุด
    1. Omeprazole
    2. Methotrexate
    3. Doxycycline
    4. Propanolol
    5. Fluoxetine
4. ปั๊มขับยาในแบคทีเรียทำงานโดยอาศัยหลักการใด
    1. การแพร่ (simple diffusion)
    2. พลังงานจากการสลาย ATP
    3. พลังงานจากความแตกต่างของ pH (pH gradient)
    4. ข้อ 2 และ 3 ถูกต้อง
    5. ข้อ 1, 2 และ 3 ถูกต้อง
5. ปั๊มขับยาในข้อใดทำงานได้โดยไม่มีการแลกเปลี่ยนโปรตอนเข้าสู่เซลล์
    1. MSF
    2. RND
    3. MAR
    4. MET
    5. ABC
6. เหตุใดปั๊มขับยาจึงมีความสำคัญต่อปัญหาการดื้อยา
    1. เพราะแบคทีเรียเกือบทุกชนิดมีปั๊มขับยา
    2. เพราะยาปฏิชีวนะเองอาจเหนี่ยวนำให้เกิดการแสดงออกของปั๊มขับยา
    3. เพราะการดื้อยาโดยปั๊มขับยาอาจเกิดร่วมกับการดื้อยาแบบอื่น ๆ
    4. เพราะยีนที่ควบคุมการแสดงออกของปั๊มขับยาแพร่กระจายได้ง่าย
    5. ถูกทุกข้อ

7. เป้าหมายของการพัฒนาสารที่ยับยั้งการทำงานของปั๊มขับยาคือข้อใด
    1. ให้ได้สารที่สามารถยับยั้งการทำงานของปั๊มและมีฤทธิ์ต้านจุลชีพโดยตัวเอง
    2. ให้ได้สารที่สามารถยับยั้งการทำงานของปั๊ม ที่อาจไม่มีฤทธิ์ต้านจุลชีพโดยตัวเองแต่สามารถให้ร่วมกับยาปฏิชีวนะเดิมที่ประสบปัญหาการดื้อยา
    3. ให้ได้สารที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อแบคทีเรียโดยไม่ส่งผลข้างเคียงต่อเซลล์ยูแคริโอต
    4. ให้ได้สารที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียหลายชนิด
    5. ถูกทุกข้อ
8. ข้อใดกล่าวไม่ถูกต้อง
    1. ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการทำงานของปั๊มเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนาสารยับยั้ง
    2. การดื้อต่อยาปฏิชีวนะที่สามารถยับยั้งปั๊มขับยามีโอกาสเกิดขึ้นได้
    3. ค่า MIC ของยาปฏิชีวนะที่เพิ่มขึ้นเมื่อให้ยาร่วมกับสารยับยั้งปั๊มเป็นตัวบ่งชี้ว่าสารนั้นสามารถยับยั้งปั๊มได้ดี
    4. สารยับยั้งและยาปฏิชีวนะที่จะใช้ร่วมกันควรมีสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ใกล้เคียงกัน
    5. ไม่มีข้อใดผิด
9. ข้อใดมีฤทธิ์ยับยั้งปั๊มขับยากลุ่มเตตราซัยคลิน
    1. Glycylcycline
    2. Doxycycline
    3. Minocycline
    4. TetB
    5. ถูกทุกข้อ
10. แหล่งที่มาของสารยับยั้งการทำงานของปั๊มขับยา ได้แก่
    1. พืช
    2. จุลชีพ
    3. ไดเพปไทด์
    4. การสังเคราะห์ทางเคมี
    5. ถูกทุกข้อ

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนกรกฎาคม 2548 (หน้า 143–154)
บทความฟื้นฐูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

Infliximab : สารยับยั้ง TNF-α สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบ รูมาตอยด์

(Infliximab : a TNF-α inhilitor for therapy of rheumatoid arthritis)

ภก.อ.ดร.สรวง รุ่งประกายพรรณ
ภาควิชาชีวเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0507-01
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อเข้าใจบทบาทของ TNF-α ในพยาธิวิทยาของโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์และแนวทางการรักษาโรคโดยการยับยั้ง TNF-α
2. เพื่อเข้าใจโครงสร้างระดับโมเลกุลและกลไกการทำงานของยา Infliximab
3. เพื่อตระหนักถึงผลข้างเคียงและอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา Infliximab

บทคัดย่อ

จากการศึกษาวิจัยพบว่า Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นบริเวณข้อของผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เมื่อยับยั้งการทำงานของ TNF-α ในสัตว์ทดลองที่ถูกกระตุ้นให้เป็นโรคข้ออักเสบ พบว่าอาการข้ออักเสบลดลงอย่างมีนัยสำคัญ จึงเกิดแนวทางการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ด้วยชีววัตถุที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ TNF-α ขึ้น Infliximab (Remicade®) เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีที่จำเพาะต่อ TNF-α ได้ผ่านการทดสอบทางคลินิก และได้รับการรับรองจากสำนักงานอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ โดยสามารถลดการอักเสบ และลดการเสื่อมของข้อ ซึ่งทำให้คุณภาพชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น โดยทั่วไปแพทย์จะให้ Infliximab ร่วมกับ methotrexate แม้ว่า Infliximab จะให้ผลการรักษาที่ดีและไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ร้ายแรงในช่วงที่ทำการทดสอบทางคลินิก แต่จากรายงานการติดตามการใช้ยาหลังวางตลาดกลับพบอาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ เช่น การติดเชื้อ ความผิดปกติของระบบประสาทและหัวใจ และโรคภูมิต้านตนเองเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นในการใช้ Infliximab จึงจำเป็นต้องมีการเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์อย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์, โมโนโคลนัล แอนติบอดี, Tumor necrosis factor-alpha, ซัยโตไคน์, Infliximab

1. บทนำ

โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatiod arthritis, RA) เป็นโรคเรื้อรังที่มีลักษณะการอักเสบลุกลามบริเวณข้อต่อ ซึ่งก่อให้เกิดความเสียหายต่อกระดูกและกระดูกอ่อน ทำให้ข้อต่อไม่สามารถทำหน้าที่ได้สมบูรณ์ จนถึงทุพพลภาพ สาเหตุของโรคที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าเกิดจากการสูญเสียสมดุลในการควบคุมระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย เกิดแอนติบอดีต่อสารต่างๆ ภายในร่างกายของผู้ป่วยเอง โรค RA มีอุบัติการประมาณร้อยละ 0.5 -1.0 ของประชากรโลก ในประเทศไทยพบอุบัติการร้อยละ 0.12 ของประชากรทั่วไป[1,2] ขณะนี้ยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาด ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการรักษาจึงมุ่งลดอาการอักเสบ ลดความเสียหาย และรักษาหน้าที่ของข้อต่อต่างๆ ให้ทำงานได้เป็นปกติ โดยไม่ให้เกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ การรักษาจะได้ผลดีที่สุดเมื่อสามารถวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่เริ่มเป็น เพราะจะทำให้การดำเนินโรคช้าลง และลดความเสียหายของข้อได้ ซึ่งวิธีการรักษาในขณะนี้นั้นใช้หลายวิธีร่วมกัน ทั้งการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน และเวชศาสตร์ฟื้นฟู หรืออาจจะมีการผ่าตัดร่วมด้วย[3]

ยาสำหรับการรักษา RA ที่ใช้กันอย่างแพร่หลายมีสองกลุ่มหลักๆ ได้แก่ ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอด์ (Non-steroidal anti-inflamatory drugs, NSAIDs) เช่น Aspirin Ibuprofen และยาต้านรูมาติซั่มที่ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค (Disease modifying antirheumatic drugs, DMARDs) เช่น Methotrexate Hydroxychloroquine และเกลือทองคำ (Gold salt) ยากลุ่ม NSAIDs สามารถลดอาการปวด บวม โดยยับยั้งการสร้างพรอสตาแกลนดิน (Prostaglandin) แต่ไม่สามารถป้องกันการเสื่อมของข้อได้ ส่วน DMARDs มีฤทธิ์หลากหลาย ทั้งช่วยลดอาการอักเสบ ลดการแบ่งตัวของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในบริเวณข้อต่อ เช่น ไฟโบรบลาสท์ (fibroblast) และลดการทำลายเนื้อเยื่อบริเวณข้อต่อได้ดี โดยทั่วไปผู้ป่วยมักได้รับยาทั้งสองกลุ่มเพื่อผลการรักษาที่ดี นอกจากยาทั้งสองกลุ่มแล้ว แพทย์อาจใช้ยา Corticosteroid ในขนาดต่ำๆ เพื่อลดการอักเสบและบวม แม้ว่าการใช้ NSAIDs ร่วมกับ DMARDs จะให้ผลการรักษาที่ดีในระยะแรก แต่การตอบสนองในระยะยาวกลับไม่ดีนัก อีกทั้งยาที่ใช้มีความเป็นพิษ (toxicity) และผลข้างเคียงสูง ซึ่งความเป็นพิษและผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดจะแตกต่างกันไป เช่น Hydroxychloroquine มีความเป็นพิษต่อระบบประสาทตา เกลือทองคำอาจก่อให้เกิดอาการเยื่อบุช่องปากอักเสบ ผื่นผิวหนังลอกทั่วตัว (exfoliative dermatitis) และไตอักเสบ ส่วน Methotrexate อาจก่อให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดลดต่ำกว่าปกติ[3]

ในช่วงปลายทศวรรษ 90 ได้มีการนำยาใหม่ที่มีลักษณะเป็นชีววัตถุ (biologics) และจัดเป็นยาในกลุ่ม DMARDs เข้าสู่การทดสอบทางคลินิกสำหรับการรักษา RA ชีววัตถุกลุ่มนี้มีฤทธิ์ต้านการทำงานของ Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α antagonists) ในปัจจุบันมียาในกลุ่มนี้ 3 ชนิดที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษา RA ในประเทศสหรัฐอเมริกา ได้แก่ Infliximab Etanercept และ Adalimumab

2. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α)

2.1 TNF-α กับการอักเสบ

TNF-α ถูกผลิตโดยเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันหลายชนิด โมโนซัยต์ (monocyte) และแมคโครฟาจ (macrophage) ที่ถูกกระตุ้นโดยสิ่งแปลกปลอมหรือระบบภูมิคุ้มกัน ลิมโฟซัยต์ (lymphocyte) ทั้งชนิดบี และที รวมทั้งไฟโบรบลาสท์ TNF-α จัดเป็นสารซัยโตไคน์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (proinflamatory cytokine) มีฤทธิ์กระตุ้นการผลิตซัยโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบชนิดอื่นๆ และสารตัวกลางสำหรับกระบวนการอักเสบ (inflammatory mediator) หลายชนิด เช่น interleukin 1(IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) และ granulocyte monocyte colony stimulating factor (GM-CSF) นอกจากนั้น TNF-α ยังกระตุ้นให้ไฟโบรบลาสท์สร้างโมเลกุลสำหรับยึดติด (adhesion molecule) ออกมาที่ผิว ซึ่งตัวโมเลกุลยึดติดเหล่านี้จะจับกับลิแกนด์ (ligand) บนผิวของลิมโฟซัยต์ ทำให้มีลิมโฟซัยต์เคลื่อนที่เข้าสู่บริเวณที่มีการอักเสบ เช่น ข้อต่อที่มีการอักเสบของผู้ป่วย RA มากขึ้น[4]

2.2 บทบาทของ TNF-α ในการก่อให้เกิดการทำลายกระดูกและกระดูกอ่อนใน RA

จากการศึกษาทางพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) พบว่า การผลิต TNF-α ที่มากเกิน มีความสัมพันธ์กับอัตราเร็วในการเสื่อมของข้อ โดย TNF-α มีฤทธิ์กระตุ้นให้ไฟโบรบลาสท์ บริเวณข้อต่อเกิดการแบ่งตัว และเปลี่ยนแปลงเป็นเซลล์ที่ก่อให้เกิดความเสียหาย (destructive phenotype) นอกจากนั้น TNF-α ยังกระตุ้นให้ออสติโอคลาสท์ (osteoclast) ย่อยเนื้อกระดูก (resorption) และกระตุ้นให้ไฟโบรบลาสท์ และคอนโดรซัยต์ (chondrocyte) หลั่ง matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่มีฤทธิ์ย่อยสลายแมทริกซ์ของกระดูก และกระดูกอ่อนชนิดต่างๆ ออกมา ในขณะเดียวกัน TNF-α ยังมีฤทธิ์ในการลดจำนวนออสติโอบลาสท์ (csteoblast) ซึ่งเป็นเซลล์ที่สร้างเนื้อกระดูก โดยยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต้นกำเนิดไปเป็นออสติโอบลาสท์ และเร่งการตายโดยอัตโนมัติ (apoptosis) ของออสติโอบลาสท์[4]

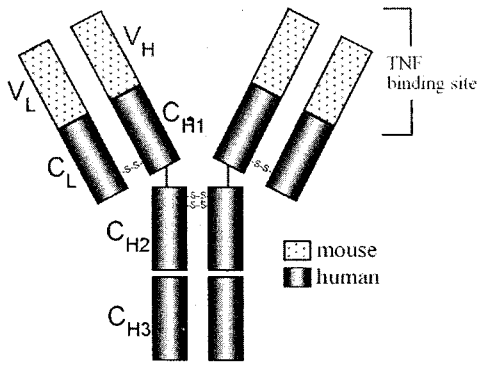
2.3 การรักษา RA ด้วยสารยับยั้งการทำงานของ TNF-α

จากการศึกษาทดลองพบว่า TNF-α เป็นสารที่อยู่ลำดับต้นของ cytokine cascade ในขบวนการอักเสบ โดย TNF-α เป็นตัวไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างซัยโตไคน์ และสารตัวกลางสำหรับกระบวนการอักเสบอื่นๆตามมาเป็นลำดับขั้น การยับยั้งการทำงานของ TNF-α ส่งผลให้การผลิตสารตัวกลางสำหรับกระบวนการอักเสบต่างๆ เช่น IL-1[5], GM-CSF[6], IL-6 และ IL-8[7] ลดลง จากการค้นพบดังกล่าวทำให้เกิดการพัฒนาแนวทางการรักษา RA ด้วยการยับยั้ง TNF-α เมื่อมีการศึกษาเพื่อทดสอบสมมติฐานนี้ในหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นให้มีอาการข้ออักเสบ โดยการฉีดสารคอลลาเจนเพื่อกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน (collagen-induced arthritis) และหนูทรานส์เจนิก (transgenic mice) ที่มีการแสดงออกของ TNF-α ของมนุษย์ พบว่าการใช้แอนติบอดีต่อ TNF-α มีผลในการป้องกันและรักษาอาการข้ออักเสบที่ดี[8,9] สารยับยั้ง TNF-α ที่ผ่านการทดสอบทางคลินิกและได้รับอนุญาตให้ใช้ในการรักษา RA ในขณะนี้ ได้แก่ Infliximab Etanercept และ Adalimumab

3. Infliximab (Remicade®)

3.1 ข้อมูลทั่วไป

Infliximab เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีโมเลกุลผสม (chimeric monoclonal antibody) ระหว่างแอนติบอดีของหนูและคน โดยมีส่วน variable (V_H และ V_L) ซึ่งเป็นส่วนที่จับกับ TNF-α จากหนู และส่วนที่เหลือซึ่งเป็น constant region จาก IgG1 ที่มี light chain เป็นชนิด *kappa* จากคน (รูปที่ 1) Infliximab ผลิตจากเซลล์เพาะเลี้ยง (recombinant cell culture) โดยบริษัท Centocor Inc. เริ่มแรกเป็นที่รู้จักกันในชื่อ cA2 มีฤทธิ์สูงในการสะเทิน (neutralizing) TNF-α โดยออกฤทธิ์ยับยั้งแบบแข่งขัน (competitive inhibitor) กับตัวรับ (receptor) ในการจับกับ TNF-α อย่างไรก็ตาม Infliximab จะไม่จับกับ TNF-β ซึ่งมีตัวรับตัวเดียวกันกับ TNF-α[10,11] Infliximab มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษา RA, Crohn's disease และ Ankylosing spondylitis ให้โดยวิธีหยดเข้าหลอดเลือดดำ (IV infusion) ขนาดยาที่แนะนำโดยผู้ผลิตสำหรับการรักษา RA คือ 3 มก./กก.ในครั้งแรก จากนั้นให้ซ้ำในขนาดเดียวกันในสัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 6 นับจากครั้งแรก หลังจากนั้นให้ซ้ำทุก 8 สัปดาห์ ทั้งนี้ควรใช้ร่วมกับ DMARDs ซึ่งตัวที่ได้รับความนิยม ได้แก่ methotrexate สำหรับผู้ป่วยที่มีการตอบสนองไม่สมบูรณ์ต่อแผนการรักษาดังกล่าว สามารถปรับเพิ่มขนาด Infliximab ได้ถึง 10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์



รูปที่ 1 Infliximab เป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีผสมระหว่างแอนติบอดีจากหนูและคน (human-mouse chimeric monoclonal antibody) โดยมีส่วน variable (V_H และ V_L) มาจากหนู

3.2 ผลการทดสอบทางคลินิกของ Infliximab ในการรักษา RA

Infliximab เริ่มเข้าสู่การทดสอบทางคลินิก (clinical trial) สำหรับการรักษา RA ในปี 1992 การทดสอบครั้งแรกเป็นชนิดเปิด ในระยะหนึ่งและสอง (phase I/II, non-placebo controlled) ในผู้ป่วย RA ระยะกำเริบ ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย DMARDs 4 ชนิดโดยเฉลี่ย ผลการทดสอบปรากฏว่า อาการปวด บวม และข้อแข็งตอนเช้าลดลงภายใน 1-2 สัปดาห์ ระดับของ C-reactive protein (CRP) ซึ่งเป็นสารบ่งชี้การอักเสบ (inflammatory marker) ในซีรั่มลดลง อย่างไรก็ตาม การตอบสนองนี้จะคงอยู่ในระยะ 8-22 สัปดาห์ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการให้ Infliximab ซ้ำ[12] ซึ่งผลการรักษา RA ของ Infliximab ได้รับการยืนยันในการทดสอบแบบ double-blind, randomized placebo-controlled trial ในผู้ป่วย RA 73 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab ร้อยละ 79 มีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (placebo) ร้อยละ 8 มีอาการดีขึ้น[13]

ในผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab พบว่ามีการแทรกซึม (infiltration) ของ T cell เข้าสู่บริเวณข้อต่อลดลง และมีการแสดงออกของ vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) และ E-selectin ที่ผิวของเซลล์เยื่อบุผิว (endothelial cell) ภายในบริเวณข้อต่อลดลง[14] นอกจากนั้น ยังพบว่าระดับของ IL-6 CRP MMP-1 MMP-3 และ vascular endothelial growth factor (VEGF) ในซีรั่มยังลดลงอย่างรวดเร็วหลังจากที่ผู้ป่วยได้รับ Infliximab[4, 15] การที่ระดับของซัยโตไคน์ที่ก่ออาการอักเสบลดลงอย่างรวดเร็วนี้ อาจจะเป็นเหตุผลที่ทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab รู้สึกดีขึ้น

ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 มีผู้ป่วย RA ในระยะกำเริบ 428 คน จากทั้งสหรัฐอเมริกา แคนาดา และยุโรป เข้าร่วมในการศึกษา ซึ่งผู้ป่วยเหล่านั้นได้รับยา methotrexate อย่างต่อเนื่องมาก่อนเข้าสู่โครงการไม่น้อยกว่า 3 เดือน ผู้ป่วยถูกแบ่งเป็นกลุ่มย่อย 5 กลุ่ม กลุ่มแรกได้รับยาหลอก กลุ่มที่ 2 ได้รับ Infliximab 3 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ 3 ได้รับ Infliximab 3 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ กลุ่มที่ 4 ได้รับ Infliximab 10 มก./กก. ทุก 8 สัปดาห์ กลุ่มที่ 5 ได้รับ Infliximab 10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยทุกคนได้รับ methotrexate ร่วมด้วยในขนาดเดิมที่ได้รับก่อนเข้าสู่การทดสอบ การประเมินผลการรักษาใช้เกณฑ์ของ American College of Rheumatology (ACR) โดยคิดเป็นร้อยละของผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นเข้ามาตรฐาน ACR 20 (รูปที่ 2) จากการศึกษาพบว่า ในสัปดาห์ที่ 54 ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 3 4 และ 5 มีอาการดีขึ้นเข้ามาตรฐาน ACR 20 คิดเป็นร้อยละ 42 48 59 และ 59 ตามลำดับ ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกร่วมกับ methotrexate (กลุ่มที่ 1) มีอาการดีขึ้นเข้ามาตรฐาน ACR 20 เพียงร้อยละ 17 เมื่อตรวจสอบค่า Modified Sharp Score ซึ่งเป็นค่าที่บ่งบอกความเสียหายของข้อต่อที่เพิ่มขึ้นจากวันที่เริ่มการทดสอบ โดยวัดจากข้อต่อในข้อมือจำนวน 44 ข้อ และข้อต่อในเท้าจำนวน 40 ข้อ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Infliximab มีอัตราการเสียหายของข้อน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ[16,17] ซึ่งผลการทดสอบนี้ยืนยันว่า Infliximab สามารถชะลอการเสื่อมของข้อในผู้ป่วย RA ได้

เกณฑ์การตอบสนองตามมาตรฐาน ACR 20

จำนวนข้อที่บวม ลดลงร้อยละ 20
และ
จำนวนข้อที่กดเจ็บ ลดลงร้อยละ 20
และ
มีการเปลี่ยนแปลงที่ดีขึ้นร้อยละ 20 ของตัววัดต่อไปนี้อย่างน้อย 3 ตัว :

การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยแพทย์
หรือ
การประเมินสภาพทั่วไปของโรคโดยผู้ป่วย
หรือ
ความสามารถในการทำกิจกรรม
หรือ
อาการเจ็บปวด
หรือ
ระดับ C-Reactive Protein หรือค่า Erythrocyte Sedimentation Rate

รูปที่ 2 เกณฑ์การวัดผลการตอบสนองต่อการรักษา RA ตามมาตรฐาน ACR 20 ของ American Collage of Rheumatology

3.3 ความปลอดภัยในการใช้ Infliximab

เนื่องจากการยับยั้งฤทธิ์ของ TNF-α โดย Infliximab ไม่ได้เกิดขึ้นเฉพาะที่บริเวณข้อต่อ แต่เกิดขึ้นทั่วร่างกาย ดังนั้นการใช้ Infliximab อาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงขึ้นได้ โดยเฉพาะการติดเชื้อรุนแรง หรือเชื้อฉวยโอกาส แม้ว่าในช่วงที่ทำการทดสอบทางคลินิก ผู้ป่วยจะทนต่อยาได้ดี ไม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ หรือผลข้างเคียงที่รุนแรง[16-18] แต่การติดตามผลหลังการวางจำหน่าย (post-marketing surveillance) อย่างต่อเนื่องเป็นสิ่งจำเป็น

3.3.1 รายงานการติดเชื้อในผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab

แม้ว่าในทางทฤษฎี การยับยั้งการทำงานของ TNF-α จะเพิ่มโอกาสในการติดเชื้อเพราะ TNF-α มีบทบาทสำคัญในระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อการรุกรานของเชื้อแบคทีเรียและไวรัส โดยเป็นสารสื่อที่ทำให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น นิวโตรฟิล (neutrophiles) อีโอซิโนฟิล (eosinophiles) และแมคโครฟาจมายังบริเวณที่เกิดการติดเชื้อ แต่จากผลการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 3 กลับไม่พบการเพิ่มอัตราการติดเชื้ออย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยพบการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Infliximab และ methotrexate คิดเป็นร้อยละ 50 ขณะที่ผู้ป่วยกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับ methotrexate อย่างเดียว พบการติดเชื้อร้อยละ 40 อัตราการติดเชื้อจะมากที่สุดถึงร้อยละ 73 เมื่อผู้ป่วยได้รับ Infliximab ในขนาดสูง 10 มก./กก. ทุก 4 สัปดาห์ โดยลักษณะอาการติดเชื้อที่พบมักเป็นการติดเชื้อที่ทางเดินหายใจส่วนต้น (upper respiratory tract) และทางเดินปัสสาวะส่วนปลาย (lower urinary tract) [16]

เมื่อมีการนำ Infliximab มาใช้รักษาผู้ป่วย มีรายงานการก่อให้เกิดการติดเชื้อวัณโรคจำนวนมาก ในปี 2001 มีรายงานการติดเชื้อถึง 70 ราย โดยส่วนใหญ่เป็นการกระตุ้นให้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อวัณโรคซึ่งอยู่ในระยะสงบ หรือระยะแฝงแสดงอาการของวัณโรคออกมา แต่ก็มีบางรายงานที่พบการติดเชื้อวัณโรคในผู้ป่วยที่ไม่มีประวัติการติดเชื้อวัณโรค

มาก่อน[19] นอกจากนี้ ยังมีรายงานการเกิดโรคติดเชื้อชนิดอื่น เช่น Necrotising facilitis, Listeriosis, Histoplasmosis, Coccidiomycosis, Disseminated cryptococcal infection, Pneumocystis carinii pneumonia, Peptostreptococaal pericarditis, Pulmonary cryptococcosis[20] ดังนั้นก่อนเริ่มต้นการรักษาด้วย Infliximab จึงจำเป็นต้องตรวจวินิจฉัยการติดเชื้อวัณโรค และต้องเฝ้าระวังการเกิดโรคติดเชื้ออื่นๆอย่างใกล้ชิดขณะที่ผู้ป่วยได้รับยา

3.3.2 รายงานการเกิดโรคทางระบบประสาทในผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab

มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงอีกชนิดหนึ่งในผู้ป่วย RA ที่ได้รับการรักษาด้วยสารยับยั้ง TNF-α คือ demyelination หรือการหลุดลอกหรือเสียหายของปลอกมัยอีลิน (myelin sheath) ที่หุ้มเส้นใยประสาท โดยพบผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab เกิดอาการเช่นนี้ 2 ราย[21] นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิด aseptic meningitis, Parkinson's disease และ bilateral anterior toxic optic neuropathy ในผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab[20] แม้ว่าจะยังไม่ทราบสาเหตุและกลไกการเกิดอาการดังกล่าวที่แน่ชัด ตลอดจนยังไม่สามารถสรุปได้ว่า Infliximab เป็นสาเหตุของอาการเหล่านี้ แต่ควรเฝ้าระวังการเกิดโรคทางระบบประสาทในผู้ป่วยที่ได้รับยา

3.3.3 รายงานการเกิดภูมิต้านตนเอง (autoimmunity) ในผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab

จากการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 3 ในผู้ป่วย RA ที่ได้รับ methotrexate ร่วมด้วย มีรายงานการเกิดออโตแอนติบอดี (autoantibody) ชนิดใหม่บางชนิดที่ไม่พบในผู้ป่วยก่อนเริ่มใช้ Infliximab เช่น แอนติบอดีต่อแอนติเจนที่อยู่ภายในนิวเคลียสของเซลล์ (antinuclear antibody ; ANA) และแอนติบอดีต่อดีเอ็นเอสายคู่ (anti-double stranded DNA antibody; anti-dsDNA) โดยพบการสร้าง ANA และ anti-dsDNA ชนิดใหม่ขึ้นมาในผู้ป่วยร้อยละ 60 และ 10 ตามลำดับ[18] อย่างไรก็ตาม ความสำคัญทางพยาธิวิทยาของการสร้างออโตแอนติบอดีดังกล่าวยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ในการศึกษานี้มีผู้ป่วยเพียงรายเดียวที่แสดงอาการของกลุ่มอาการลูปุส (lupus-like syndrome) แต่จากการติดตามผลหลังการจำหน่าย มีรายงานการเกิดโรคภูมิต้านตนเอง (autoimmune disease) เพิ่มมากขึ้น โรคที่พบบ่อยได้แก่ systemic lupus erythematosus (SLE) และ leucocytoclastic vasculitis นอกจากนี้ยังพบ cutaneous vasculitis, CNS vasculitis, polymyositis, bullous skin eruption และตับอักเสบเฉียบพลันชนิดที่เกี่ยวข้องกับ ANA และ anti-dsDNA ซึ่งความผิดปกติต่างๆ จะบรรเทาลงเมื่อหยุดยา[20]

แม้ว่าผู้ป่วย RA ซึ่งเป็นโรคภูมิต้านตนเองชนิดหนึ่งนั้น มีโอกาสป่วยเป็นโรคภูมิต้านตนเองชนิดที่สองในอัตราที่สูงกว่าคนปกติ โดยเฉพาะ SLE และรายงานการเกิดโรคภูมิต้านตนเองในผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab ดังกล่าวในผู้ป่วยบางราย อาจจะเป็นความบังเอิญที่ผู้ป่วยเกิดโรคภูมิต้านตนเองชนิดที่สองในระหว่างที่รับ Infliximab พอดี แต่จากการพบออโตแอนติบอดีชนิดใหม่ขึ้นมาในขณะที่ได้รับยาก็เป็นตัวบ่งชี้ให้เห็นว่า Infliximab อาจเป็นสาเหตุของโรคภูมิต้านตนเองได้ ดังนั้นการเฝ้าระวังในขณะใช้ยาจึงเป็นสิ่งจำเป็น

3.3.4 รายงานการเกิดโรคหัวใจ ในผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab

โดยปกติ ผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure; CHF) จะมีระดับ TNF-α ในซีรั่มสูง ซึ่งระดับของ TNF-α ในซีรั่มจะสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค[22] ทำให้ในระยะแรกมีแนวคิดที่จะใช้สารยับยั้ง TNF-α สำหรับรักษา CHF แต่จากผลการทดสอบพบว่าผู้ป่วย CHF ที่ได้รับ Infliximab ในขนาดสูง 10 มก./กก. มีอัตราตายสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก ซึ่งยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างผู้ป่วย CHF ที่ได้รับ Infliximab ขนาด

ต่ำกว่า 5 มก./กก. กับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก[23] ทั้งนี้ขนาดยาดังกล่าวสูงกว่าระดับยาปกติ (3 มก./กก.) ที่ระบุให้ใช้ในผู้ป่วย RA ทั่วไป จากการติดตามผลการใช้สารยับยั้ง TNF-α ด้วยระบบ Medwatch ของสำนักงานอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา มีรายงานการเกิด CHF ในผู้ป่วย RA ที่ไม่มีประวัติเป็น CHF 29 ราย ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่ได้รับ Infliximab จำนวน 19 ราย อย่างไรก็ตามผู้ป่วยเหล่านั้นส่วนใหญ่มีอายุเกิน 50 ปี ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด CHF และโดยปกติผู้ป่วย RA จะมีอัตราการตายด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าคนปกติอยู่แล้ว[20] จึงยังไม่สามารถสรุปแน่ชัดได้ว่าสารยับยั้ง TNF-α เป็นสาเหตุ แต่ควรเฝ้าระวังขณะใช้ยาโดยเฉพาะเมื่อให้ยาในขนาดสูง

4. บทสรุป

Infliximab เป็นความก้าวหน้าทางการแพทย์และเภสัชภัณฑ์สำหรับการรักษา RA จากผลการทดสอบทางคลินิกและการนำมาใช้ในผู้ป่วย RA พบว่า การยับยั้ง TNF-α ด้วย Infliximab ให้ผลดีอย่างมีนัยสำคัญในการรักษา RA โดยเฉพาะเมื่อใช้ร่วมกับ methotrexate สามารถลดการอักเสบและการเสื่อมของข้อ ตลอดจนช่วยปรับปรุงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยให้ดีขึ้น ซึ่งสามารถใช้เป็นทางเลือกสำหรับการรักษาผู้ป่วย RA ที่ไม่ตอบสนองต่อยาในกลุ่ม DMARDs หรือเสี่ยงต่อความเป็นพิษของ DMARDs หลังจากมีการใช้ Infliximab มาเป็นระยะเวลาประมาณ 5 ปี มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ทั้งการติดเชื้อ โดยเฉพาะเชื้อวัณโรค และการเกิดความผิดปกติเกี่ยวกับระบบประสาท หัวใจและหลอดเลือด ตลอดจนโรคภูมิต้านตนเอง นอกจาก Infliximab แล้วยังมีสารชีวภาพที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ TNF-α อีกสองชนิดที่ได้รับการรับรองโดยสำนักงานอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ได้แก่ Etarnercept (Enbrel®) ซึ่งมีโครงสร้างเป็นตัวรับ TNF-α สองตัวเชื่อมอยู่กับส่วน Fc ของอิมมูโนกลอบบูลินจากมนุษย์ และ Adalimumab (Humira®) ซึ่งเป็นโมโนโคลนัลแอนติบอดีจากมนุษย์ที่จำเพาะต่อ TNF-α จากรายงานการศึกษาพบว่าทั้ง Etanercept และ Adlimumab ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่างๆ เช่นเดียวกับ Infliximab[24] อย่างไรก็ตาม สารต้าน TNF-α จัดเป็นยาที่มีคุณประโยชน์อย่างสูงสำหรับการรักษา RA แต่ต้องมีการเฝ้าระวังและติดตามผลของยาอย่างใกล้ชิดขณะใช้ เพื่อการป้องกัน หรือแก้ไขอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นอย่างทันท่วงที

เอกสารอ้างอิง

1. สุรศักดิ์ นิลกานุวงศ์ สาเหตุและพยาธิกำเนิด ใน วรวิทย์ เลาห์เรณู โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เชียงใหม่ หจก.ธนบรรณการพิมพ์ 2544 : 1-12.
2. วรวิทย์ เลาห์เรณู ลักษณะทางคลินิกและอาการแสดงนอกข้อ ใน วรวิทย์ เลาห์เรณู โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เชียงใหม่ หจก.ธนบรรณการพิมพ์ 2544 : 13-30.
3. วรวิทย์ เลาห์เรณู การรักษาทั่วไป ใน วรวิทย์ เลาห์เรณู โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ เชียงใหม่ หจก.ธนบรรณการพิมพ์ 2544 : 83-105.
4. Shanahan JC and Clair E Tumor necrosis factor-α blockade : A novel therapy for rheumatic disease. Clinical Immunology 2002 ; 103 : 231-42.
5. Brennan FM, Chantry D, Jackson A, et al. Inhibitory effect of TNF-α antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. Lancet 1989 ; ii : 244–7.
6. Haworth C, Brennan FM, Chantry D, et al. Expression of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in rheumatoid arthritis: Regulation by tumor necrosis factor-α. European Journal of Immunology 1991 ; 21 : 2575–9.

7. Butler DM, Maini RN, Feldmann M, et al. Modulation of proinflammatory cytokine release in rheumatoid synovial membrane cell cultures. Comparison of monoclonal anti TNF-alpha antibody with the interleukin-1 receptor antagonist. European Cytokine Network 1995 ; 6 : 225–30.
8. Williams RO, Ghrayeb J, Feldmann M, et al. Successful therapy of collagen-induced arthritis with TNF receptor-IgG fusion protein and combination with anti-CD4. Immunology 1995 ; 84 : 433–9.
9. Keffer J, Probert L, Cazlaris H, et al. Transgenic mice expressing human tumor necrosis factor : a predictive genetic model of arthritis. The EMBO Journal 1991 ; 10 : 4025e31.
10. Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. Molecular Immunology 1993 ; 30 : 1443-53.
11. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, et al. Chimeric anti-TNFα monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNFα and activates immune effector functions. Cytokine 1995 ; 7 : 251-9.
12. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to TNF-α. Arthritis & Rheumatism 1993 ; 36 : 1681–90.
13. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor α (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 1994 ; 344 : 1105e10.
14. Tak PP, Taylor PC, Breedveld FC, et al. Decrease in the cellularity and expression of adhesion molecules by antitumor necrosis factor-α monoclonal antibody in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism 1996 ; 40 : 789–90.
15. Charles, PJ, Elliott MJ, Davis D, et al. Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute phase proteins following anti-TNF-α therapy in rheumatoid arthritis. Journal of Immunology 1999 ; 163 : 1521-8.
16. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor-α monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: A randomized phase III trial. Lancet 1999; 354: 1932–9.
17. Lipsky PE, St Clair EW, Furst DE, et al. 54 week clinical and radiographic results from the ATTRACT trial : A phase III study of Infliximab in patients with RA despite methotrexate. Arthritis & Rheumatism 1999 ; 42 : S401.
18. Lipsky PE, van der Heijde D, St Clair EW, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. The New England Journal of Medicine 2000 ; 343 : 1594–602.
19. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with Infliximab, a tumornecrosis factor α–neutralizing agent. The New England Journal of Medicine 2001 ; 345 : 1098–104.
20. Hyrich KL, Silman AJ, Watson KD, et al. Anti-tumour necrosis factor α therapy in rheumatoid arthritis: an update on safety. Annals of the Rheumatic Diseases 2004 ; 63 : 1538–43.
21. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. Arthritis & Rheumatism 2001 ; 44 : 2862–9.

22. Levine B, Kalman J, Mayer L. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. The New England Journal of Medicine 1990 ; 323 : 236-41.
23. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of Infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. Circulation 2003 ; 107 : 3133–40.
24. Choy E Clinical trial outcome of anti-tumour necrosis factor alpha therapy in rheumatic arthritis. Cytokine 2004 : 28, 158-61.

คำถาม

1. ข้อใด**ไม่**ถูกต้องเกี่ยวกับโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์
    1. เป็นโรคที่มีลักษณะการอักเสบเรื้อรังตามข้อ
    2. จัดเป็นโรคกลุ่ม autoimmune disease
    3. ไม่ทราบสาเหตุแน่ชัด
    4. สามารถรักษาให้หายขาดได้ด้วยสารยับยั้ง TNF-α
    5. ผู้ป่วย RA จะมีอัตราเสี่ยงการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าปกติ
2. ยาในข้อใด**ไม่มี**ฤทธิ์ลดการแบ่งตัวของไฟโบรบลาสท์บริเวณข้ออักเสบรูมาตอยด์
    1. Celecoxib
    2. Methotrexate
    3. Infliximab
    4. Etanercept
    5. Hydroxychloroquine
3. ข้อใดเป็นฤทธิ์ของ TNF-α ที่ทำให้เกิดการอักเสบ
    1. กระตุ้นให้ไฟโบรบลาสท์สร้าง adhesion molecule ที่ผิว
    2. ยับยั้งการสร้าง interleukin 6
    3. ยับยั้งการทำงานของ osteoclast
    4. เพิ่มจำนวน osteoblast
    5. ลดการหลั่ง MMP จาก chondrocyte
4. คำกล่าวข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ Infliximab
    1. เป็นดีเอ็นเอสายผสม
    2. เป็นแอนติบอดีที่มีต้นกำเนิดจากมนุษย์
    3. เป็นแอนติบอดีโมเลกุลผสมของหนูและมนุษย์
    4. เป็นแอนติบอดีที่มีต้นกำเนิดจากกระต่าย
    5. เป็นแอนติบอดีที่มีต้นกำเนิดจากหนู
5. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ Infliximab
    1. จับและสะเทิน TNF-α
    2. จับกับ TNF-α receptor
    3. ยับยั้งการจับกันของ TNF-α กับ TNF-β
    4. ย่อยสลาย TNF-α
    5. ย่อยสลาย TNF-α receptor
6. ยาใดที่นิยมใช้ร่วมกับ Infliximab ในการรักษา RA
    1. Etanercept
    2. Adalimumab
    3. Methotrexate
    4. Corticosteroid
    5. Gold salt

7. ก่อนเริ่มรักษาผู้ป่วย RA ด้วย Infliximab ควรทำการทดสอบใด
    1. PPD skin test
    2. White blood cell count
    3. วัดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ
    4. ตรวจระดับเอ็นไซม์จากตับ
    5. ปริมาณออโตแอนติบอดี
8. ข้อใดคือวิธีบริหารยา Infliximab สำหรับการรักษา RA
    1. รับประทาน
    2. ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ
    3. ฉีดใต้ผิวหนัง
    4. หยดเข้าหลอดเลือดดำ
    5. ทาบริเวณข้อที่อักเสบ
9. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ TNF-α และ congestive heart failure (CHF)
    1. ผู้ป่วย CHF จะมีระดับ TNF-α ในเลือดต่ำกว่าปกติ
    2. สารยับยั้งTNF-α ให้ผลดีในการรักษา CHF
    3. TNF-α antagonist ในขนาดสูงอาจทำให้อาการ CHF รุนแรงขึ้น
    4. ระดับของ TNF-α ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของ CHF
    5. TNF-α เป็นสาเหตุของ CHF
10. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นในการใช้ Infliximab
    1. หัวใจล้มเหลว
    2. การติดเชื้อฉวยโอกาส
    3. SLE
    4. Demyelinating disease
    5. ถูกทุกข้อ

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนกรกฎาคม 2548 (หน้า 155-166)
บทความพิมพ์วิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เภสัชเคมีของยาปฏิชีวนะกลุ่ม Carbapenems

Pharmaceutical Chemistry of Antibiotics : Carbapenems

ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ
ภญ.ผศ.ดร.คนาวรรณ พจนาคม
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0507-02
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของยากลุ่ม carbapenems
2. สามารถอธิบายหลักการออกแบบยากลุ่ม carbapenems

บทคัดย่อ

carbapenems เป็นยาต้านแบคทีเรียกลุ่ม β-lactams ที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมทั้งแกรมลบและแกรมบวก ให้ผลการรักษาที่ดีต่อเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา β-lactams ชนิดอื่นๆ carbapenems ที่ใช้ในปัจจุบันอยู่ในรูปยาฉีด สำหรับการรักษาอาการติดเชื้ออย่างรุนแรงภายในโรงพยาบาล carbapenems รุ่นใหม่มีการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีให้ยามีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียดีขึ้น มีฤทธิ์คลอบคลุมเชื้อแบคทีเรียกว้างขึ้น ชีวประสิทธิผลที่ดีขึ้น และจำนวนครั้งในการบริหารยาลดลง และในอนาคตจะมียารูปแบบรับประทานซึ่งอยู่ในรูปบรรพเภสัชของเอสเทอร์ (ester prodrug) สำหรับการรักษาการติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจ

คำสำคัญ
carbapenems ยาต้านแบคทีเรีย การออกแบบยา ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีกับการออกฤทธิ์

บทนำ

ยากลุ่ม carbapenems เป็นยาต้านแบคทีเรียกึ่งสังเคราะห์กลุ่ม β-lactams ชนิดฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal) ครอบคลุมทั้งแกรมลบและแกรมบวกทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน และสามารถทนต่อเอ็นไซม์ β-lactamase ได้ดี carbapenems เริ่มนำมาใช้ทางคลินิกประมาณ ค.ศ. 1980 สำหรับการติดเชื้ออย่างรุนแรงภายในโรงพยาบาล imipenem เป็นยาชนิดแรกที่ออกจำหน่ายในรูปของยาฉีด

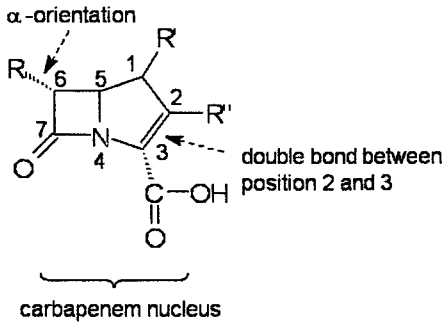
Imipenem ไม่คงตัวเพราะเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซีสกับเอ็นไซม์ renal dehydropeptidase-I (renal DHP-I) ซึ่งหลั่งมาจากเซลล์ที่บรัชบอร์เดอร์ (brush border) ของไต ดังนั้นการบริหารยาต้องให้ร่วมกับ dehydropeptidase-I inhibitors (DHP-I inhibitors) เช่น cilastatin ยาที่จำหน่ายจึงอยู่ในรูปยาฉีดผสม

Imipenem มีฤทธิ์ทำให้เกิดอาการชัก (seizures) ได้สูงในผู้ป่วยระบบประสาทส่วนกลางผิดปกติ โดยทฤษฎีที่ใช้อธิบายโดยทั่วไปคือ imipenem ต้านฤทธิ์ของ γ-aminobutyric acid (GABA) ที่ GABA-receptor และการใช้ยา imipenem ร่วมกับ cilastatin ก่อให้เกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ 2 ประการ ประการแรกคือ ความเป็นพิษต่อเนื้อเยื่อเส้นประสาท (neurotoxicity) ทำให้เกิดอาการชักเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยระบบประสาทส่วนกลางผิดปกติหรือระบบไตผิดปกติ imipenem-cilastatin จึงมีข้อห้ามใช้กับผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) และประการที่สองคือความเป็นพิษต่อระบบทางเดินอาหาร อาการที่พบบ่อย เช่น คลื่นไส้และอาเจียน เมื่อบริหารยาอย่างรวดเร็วหรือได้รับยาในขนาดสูง[1]

จากสูตรโครงสร้างที่สามารถทนต่อเอ็นไซม์ β-lactamase ดีกว่า β-lactams กลุ่มอื่นๆ เช่น เพนิซิลลิน (penicillins) ทำให้ยากลุ่ม carbapenems ได้รับการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง ซึ่งในบทความนี้กล่าวถึงเภสัชเคมีของยากลุ่ม carbapenems การพัฒนายาใหม่เพื่อให้ยามีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียกว้างขึ้น มีความคงตัวต่อเอ็นไซม์ renal DHP-I ดีขึ้น และเพื่อลดผลข้างเคียงดังกล่าวข้างต้น

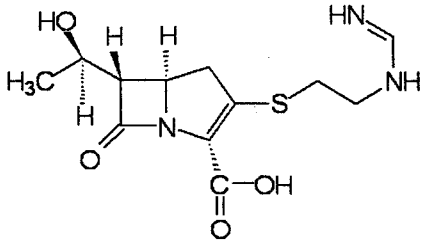
โครงสร้างทางเคมีของยากลุ่ม carbapenems

โครงสร้างหลักทางเคมีของ carbapenems เป็น bicyclic system ประกอบด้วยวงแหวน β-lactam เชื่อมต่อกับวงแหวน 2-pyrroline เรียกรวมว่าวงแหวน carbapenem ซึ่งที่ตำแหน่ง 1 เป็น methylene carbon ($-CH_2$) และมีพันธะคู่อยู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3 นอกจากนี้ตำแหน่งที่ 6 มีหมู่แทนที่เป็น aliphatic chain สายสั้น ๆ และมีการจัดเรียงตัวต่อกับวงแหวน carbapenem แบบ α-orientation ตำแหน่งที่ 3 เป็นหมู่คาร์บอกซิล และมีหมู่แทนที่ต่างๆ ที่ตำแหน่งที่ 1 และ 2 ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 โครงสร้างหลักทางเคมีของยากลุ่ม carbapenems

การออกแบบและการพัฒนายากลุ่ม carbapenems

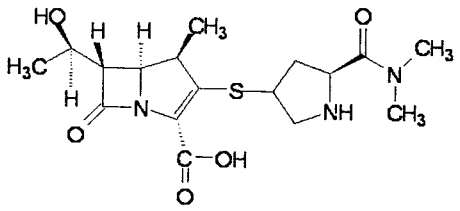


รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของยา imipenem

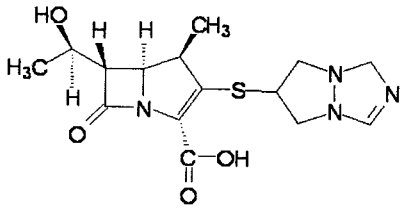
จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ของ imipenem พบว่าการเติมหมู่แทนที่ที่ตำแหน่ง 6 ด้วยหมู่ไฮดรอกซีเอทิล (1-hydroxyethyl) ที่เป็น aliphatic chain สายสั้น ๆ และมีการจัดเรียงตัวต่อกับวงแหวน carbapenem แบบ α-orientation ทำให้ยาทนต่อเอ็นไซม์ β-lactamase ทั้งชนิด plasmid-mediated และ chromosomal β-lactamases ทำให้ยานี้ใช้ได้ผลดีต่อแบคทีเรียที่ดื้อยาในกลุ่ม β-lactam ยามีขอบเขตการออกฤทธิ์ที่กว้างทั้งแบคทีเรียแกรมลบ (รวมถึง Enterobacteriaceae) และแกรมบวกทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน แต่ไม่มีผลต่อ *Pseudomonas aeruginosa* ยา imipenem ถูกไฮโดรไลส์ด้วยเอ็นไซม์ renal DHP-I ของมนุษย์ ดังนั้นการบริหารยาต้องให้ร่วมกับ DHP-I inhibitors เช่น cilastatin[1]

อนุพันธ์ใหม่ๆ ในกลุ่มนี้ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อให้มีข้อดีที่เหนือกว่า imipenem ในด้านที่สามารถทนต่อเอ็นไซม์ renal DHP-I และทนต่อเอ็นไซม์ metallo-β-lactamase (carbapenemase) เพื่อให้มีฤทธิ์ที่ดีขึ้นต่อเชื้อ *Staphylococcus pneumoniae* ที่ดื้อต่อยาเพนิซิลลิน (PRSP; *penicillin-resistant S. pneumoniae*) รวมถึงแบคทีเรียแกรมลบที่ผลิต Extended Spectrum β-Lactamases (ESBLs) และ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อ imipenem และพัฒนาคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ให้ดีขึ้น เช่น เพิ่มระยะเวลาในการออกฤทธิ์ หรือเพิ่มชีวประสิทธิผลหลังจากให้ยาทางปาก

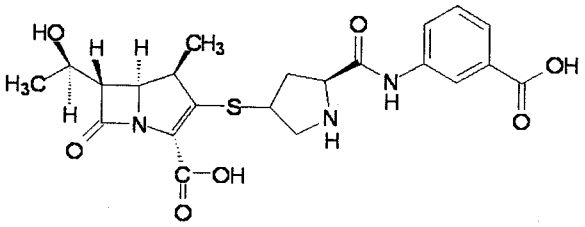
การพัฒนา carbapenems ให้สามารถทนต่อเอ็นไซม์ renal DHP-I ได้นั้นพบว่าการเติมหมู่เมทิลที่ตำแหน่งที่ 1 ซึ่งมีการจัดเรียงตัวแบบ β-orientation ทำให้ยาสามารถทนต่อเอ็นไซม์ renal DHP-I ได้ดีขึ้น จึงสามารถบริหารยาโดยลำพังได้โดยไม่ต้องใช้ร่วมกับ cilastatin และมีฤทธิ์ที่ดีขึ้นต่อแบคทีเรียแกรมลบ อนุพันธ์ที่มีโครงสร้างลักษณะนี้เรียกว่า 1β-methyl-carbapenem อนุพันธ์ใหม่ที่พัฒนาขึ้นจนถึงปัจจุบันมีโครงสร้างหลักเป็น 1β-methyl-carbapenem ทุกตัว ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ ชนิดฉีด และชนิดรับประทาน



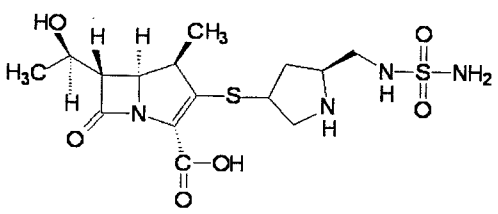
meropenem



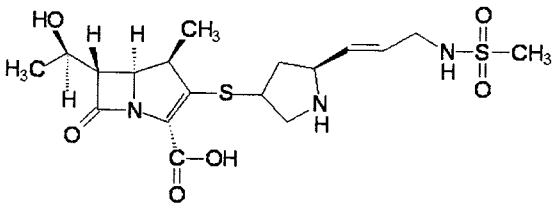
biapenem



ertapenem



doripenem



DA-1131

รูปที่ 3 โครงสร้างทางเคมีของยากลุ่ม 1β-methyl-carbapenem ชนิดฉีด

1β-methylcarbapenem ชนิดฉีด

1β-methylcarbapenem ชนิดฉีดที่นำมาใช้เป็นยาและกำลังพัฒนาเป็นยามีดังนี้ (รูปที่ 3)

Meropenem เป็นอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ที่มีการพัฒนาโดยมีหมู่เมทิลที่ตำแหน่งที่ 1 ซึ่งมีการจัดเรียงตัวแบบ β-orientation ซึ่งทำให้ทนต่อเอ็นไซม์ renal DHP-I ได้ดีขึ้น รวมถึงมีฤทธิ์ที่ดีขึ้นต่อแบคทีเรียแกรมลบ และการมีตำแหน่งที่ 6 เป็นหมู่ไฮดรอกซีเอทิลซึ่งจัดเรียงตัวแบบ β-orientation ทำให้ทนต่อเอ็นไซม์ β-lactamase และ carbapenemase ได้ นอกจากนี้หมู่เบสิกเอมีน (basic amine) ที่ตำแหน่ง 2 มีการดัดแปลงจาก imipenem ให้อยู่ในรูปวงแหวน pyrrolidine ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น non-nucleophillic base ทำให้ลดการเกิด intermolecular aminolysis ซึ่งส่งผลให้ไม่เกิดการแตกออกของวงแหวน β-lactam ยาจึงมีความคงตัวทางเคมีมากขึ้น และสามารถเกิดเป็นไอออนสองประจุ (zwitterions) ระหว่างหมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ได้ ทำให้ยาสามารถเข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรียโดยผ่านทาง porin ได้ดีขึ้น ส่งผลให้ meropenem มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแกรมลบและแบคทีเรียที่ไม่ใช้ออกซิเจนได้มากขึ้นโดยเฉพาะฤทธิ์ต่อ *P. aeruginosa* นอกจากนั้นยานี้ไม่กระตุ้นให้แบคทีเรียสร้างเอ็นไซม์ β-lactamase[2]และการเปลี่ยนแปลงที่ตำแหน่งนี้ เชื่อว่าทำให้ฤทธิ์ในการเกิดการชักลดลง แต่ยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน

Biapenem จัดเป็น second generation carbapenem ที่มีคุณสมบัติทางเคมีและการออกฤทธิ์ต่อเชื้อจุลชีพคล้ายกับ meropenem เนื่องจากตำแหน่งที่ 6 มีหมู่ไฮดรอกซีเอทิลซึ่งมีการจัดเรียงตัวแบบ α-orientation เหมือนกัน แต่ biapenem มีการดัดแปลงหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ให้เป็นวงแหวน pyrazolidine เชื่อมกับวงแหวน triazole ซึ่งสามารถเกิดเป็นไอออนสองประจุระหว่างหมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ได้ดี ทำให้มีขอบเขตการออกฤทธิ์ครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน และแกรมบวกทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน ยานี้มีความคงตัวต่อเอ็นไซม์ renal DHP-I β-lactamase และ carbapenemase ได้ดีกว่า imipenem และ meropenem และสามารถกระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อได้ดี ส่งผลให้ระดับยาในเนื้อเยื่อสูงขึ้น และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่า imipenem และ meropenem สามารถบริหารยาเพียงวันละ 2 ครั้ง ยานี้จำหน่ายที่ประเทศญี่ปุ่นในปี ค.ศ. 2002 และอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกที่ประเทศสหรัฐอเมริกา[3]

Ertapenem เป็นยาตัวใหม่ของกลุ่ม 1β-methylcarbapenem ที่ได้รับการรับรองที่สหรัฐอเมริกา และยุโรป ในปี ค.ศ. 2001 และ 2002 ตามลำดับ ภายใต้ชื่อการค้า Invanz® ยา ertapenem มีข้อดีเหนือกว่ายาอื่นในกลุ่มนี้คือออกฤทธิ์กว้างครอบคลุมแบคทีเรียแกรมลบที่ผลิต ESBLs นอกจากนี้ยังสามารถบริหารยาโดยฉีดเข้าหลอดเลือดดำ หรือฉีดเข้ากล้ามเนื้อได้เพียงวันละครั้ง เนื่องจากที่ตำแหน่ง 2 มีหมู่เบนโซเอท (benzoate) ต่อกับหมู่เบสิกเอมีนที่อยู่ในรูปวงแหวน pyrrolidine ส่งผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงประจุของโมเลกุลทั้งหมด ยานี้จับกับพลาสมาโปรตีนได้ถึงร้อยละ 94 และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวกว่ายา imipenem meropenem และ biapenem นอกจากนี้ ertapenem มีความคงตัวต่อปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสโดยเอ็นไซม์ renal DHP-I และ β–lactamase รวมถึง penicillinase หรือ cephalosporinase และไม่กระตุ้นให้แบคทีเรียสร้างเอ็นไซม์ β-lactamase จึงใช้ยานี้สำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยาหลายชนิด อย่างไรก็ตาม ertapenem ให้ผลต่ำต่อ *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* spp.[1,4,5-6] ผลการศึกษาฤทธิ์ทำให้เกิดอาการชัก พบว่ายานี้ทำให้เกิดอาการชักต่ำกว่า meropenem และ imipenem[1]

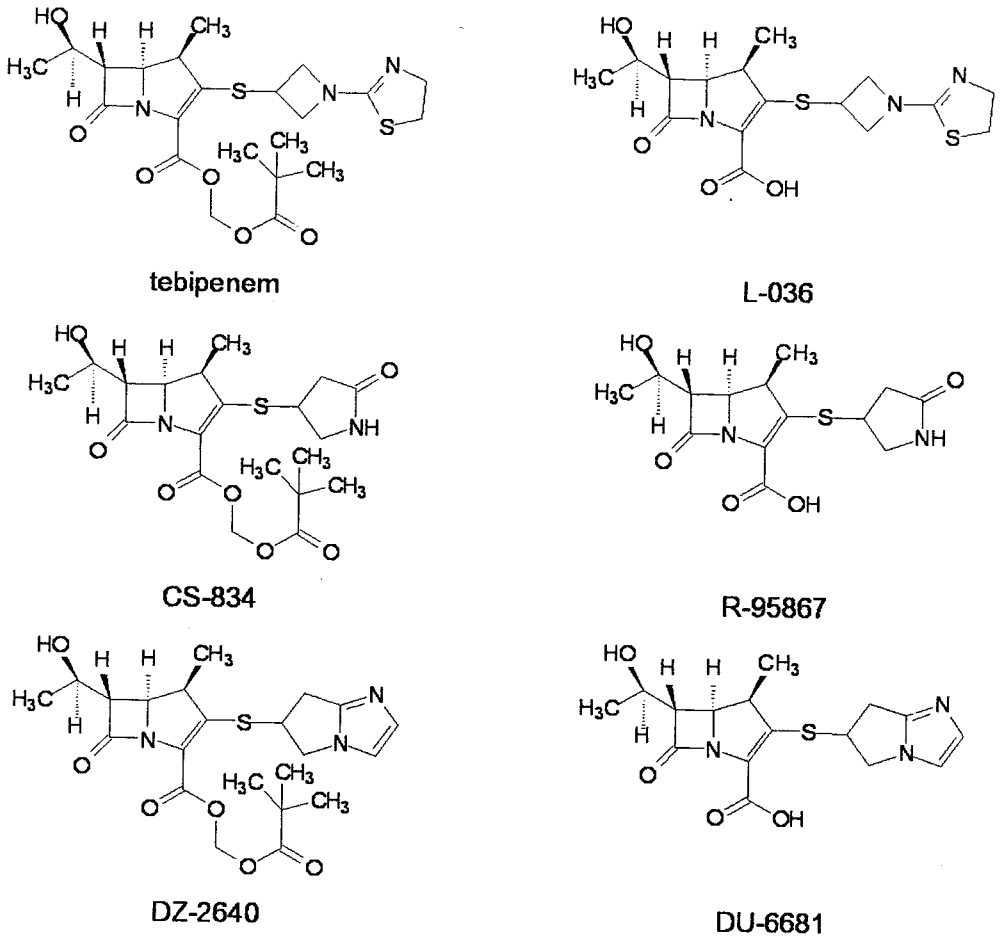
อนุพันธ์ใหม่ที่ยังอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิก เช่น ยา doripenem หรือ S-4661 (รูปที่ 3) ซึ่งพัฒนาโดยบริษัท Shionogi ยานี้เป็นยาฉีดตัวใหม่ที่มีการดัดแปลงหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ให้เป็นวงแหวน pyrrolidine ที่เชื่อมต่อกับหมู่ sulfamoylaminomethyl ซึ่งมีคุณสมบัติค่อนข้างมีขั้ว ทำให้ยามีฤทธิ์กว้างครอบคลุมแบคทีเรียแกรมบวก แกรมลบ รวมถึงเชื้อ PRSP และ *P. aeruginosa* ที่ดื้อต่อ imipenem ด้วย ยานี้พัฒนาสำหรับการติดเชื้อที่รุนแรงซึ่งเกิดจากเชื้อที่ดื้อยาหลายชนิด ขณะนี้ยาอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 ในประเทศญี่ปุ่น[7-9] นอกจากนี้ยังมียา DA-1131 (รูปที่ 3) ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับ doripenem โดยที่ตำแหน่ง 2 มีหมู่ methanesulfonylamino

1-propenyl ที่เชื่อมต่อกับวงแหวน pyrrolidine ยานี้มีฤทธิ์กว้างครอบคลุมแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ และอยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 1[10-11]

1β-methylcarbapenem ชนิดรับประทาน

ยาที่ใช้ปัจจุบันอยู่ในเฉพาะรูปแบบยาฉีด ดังนั้นจึงมีการพัฒนาอนุพันธ์ใหม่ เพื่อให้ได้ยาที่สามารถรับประทานได้ โดยดัดแปลงหมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ให้อยู่ในรูปบรรพเภสัชของเอสเทอร์ที่มีคุณสมบัติที่ชอบไขมัน หลังจากรับประทานแล้วจะถูกไฮโดรไลส์โดยเอ็นไซม์เอสเทอร์เลสที่ลำไส้ได้เป็นสารที่ออกฤทธิ์ ตัวอย่างยาในรูปแบบรับประทานที่กำลังพัฒนาและน่าสนใจมีดังนี้ (รูปที่ 4)

Tebipenem หรือ L-084 เป็นบรรพเภสัชของสารที่ออกฤทธิ์ L-036 โดยเป็นเอสเทอร์ของหมู่ pivaloyloxymethyl ที่ตำแหน่ง 3 และมีการดัดแปลงหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ให้เป็นวงแหวน azetidine ที่เชื่อมต่อกับวงแหวน thiazoline ที่ตำแหน่งไนโตรเจน ยานี้มีฤทธิ์ดีต่อแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจจากเชื้อภายนอกโรงพยาบาล (community-acquired respiratory tract infection, CARTI) โดยเฉพาะเชื้อ PRSP รวมถึงเชื้อ *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae และ Haemophilus influenzae* ที่ดื้อต่อยาเพนิซิลลิน แต่ tebipenem ไม่มีผลต่อเชื้อ *Enterococcus* spp. และ *Pseudomonas* spp.หลังจากให้ยานี้แล้วจะถูกดูดซึมและมีชีวประสิทธิผลที่ดี สามารถกระจายยาสู่เนื้อเยื่อปอดได้อย่างรวดเร็ว ขณะนี้ยา tebipenem อยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ ที่ประเทศญี่ปุ่น [12-13]



รูปที่ 4 โครงสร้างทางเคมีของอนุพันธ์ 1β-methylcarbapenems ชนิดรับประทานและรูปที่ออกฤทธิ์

CS-834 เป็นบรรพเภสัชของเอสเทอร์ของสารที่ออกฤทธิ์ R-95867 อยู่ในระหว่างการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจที่ประเทศญี่ปุ่น และประเทศในทวีปยุโรป โครงสร้างทางเคมีของยามีการดัดแปลงคาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ให้เป็นเอสเทอร์ของหมู่ pivaloyloxymethyl เช่นเดียวกับ tebipenem และดัดแปลงหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ให้เป็นวงแหวน pyrrolidone หลังจากให้ยานี้ทางปากจะมีชีวประสิทธิผลที่ดีและถูกไฮโดรไลส์ได้เป็นสาร R-95867 ซึ่งมีฤทธิ์ดีต่อเชื้อ PRSP และเชื้อที่ผลิต ESBL รวมถึงเชื้อส่วนใหญ่ที่เป็นสาเหตุของโรคติดเชื้อทางเดินหายใจ ยกเว้นเชื้อ *Enterococcus* spp. และ *Pseudomonas* spp. [14-17]

DZ-2640 เป็นบรรพเภสัชของเอสเทอร์ของสาร DU-6681 ที่มีการดัดแปลงที่ตำแหน่ง 3 เช่นเดียวกับ tebipenem และ CS-834 นอกจากนั้นมีการดัดแปลงหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ให้เป็นวงแหวน dihydropyrrolimidazole หลังจากให้ยา DU-6681 แล้วจะถูกดูดซึมและมีชีวประสิทธิผลที่ดีและถูกไฮโดรไลส์ได้เป็นสาร DZ-2640 ซึ่งมีฤทธิ์ต่อเชื้อ *S. pneumoniae, H. influenzae* และ *Moraxella catarrhalis* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรค CARTI ที่ดีกว่า R-95867[18-19]

ความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์

โครงสร้างของยากลุ่ม carbapenems มีส่วนวงแหวน β-lactam ที่ใช้จับกับ penicillin binding proteins (PBPs) ชนิดต่างๆ ออกฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์ของแบคทีเรีย ทำให้แบคทีเรียมีผนังไม่สมบูรณ์ จึงไม่สามารถทนต่อแรงดันออสโมติกระหว่างภายในและภายนอกเซลล์ เซลล์จึงตาย carbapenems แต่ละชนิดมีความสามารถในการจับกับ PBPs แต่ละชนิดแตกต่างกัน เช่น ertapenem จับกับ PBP 1a 1b 2 3 4 และ 5 โดยเฉพาะ PBP2 และ PBP3 ของ *Escherichia coli* โดย ertapenem จับกับ PBP3 ได้ดีกว่า imipenem จึงออกฤทธิ์ต่อเชื้อนี้ได้ดีกว่า imipenem หรือ meropenem จับกับ PBP1 PBP2 และ PBP4 ของ *Staphylococcus aureus* ได้ดีแต่จับกับ PBP3 ของเชื้อนี้ไม่ดี ในขณะที่ meropenem สามารถจับกับ PBP2 และ PBP3 ของ *P. aeruginosa* ได้ดีกว่า imipenem จึงมีฤทธิ์ต่อเชื้อนี้มากกว่า

หมู่ไฮดรอกซีเอทิลที่ตำแหน่ง 6 ซึ่งต่อแบบ α-orientation กับวงแหวน β-lactam และพันธะคู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3 รวมถึงหมู่แทนที่ตำแหน่ง 2 มีความสำคัญต่อขอบเขตการออกฤทธิ์ที่กว้างของยากลุ่มนี้ และทำให้ยาคงตัวต่อเอ็นไซม์ β-lactamase จากการดัดแปลงโครงสร้างที่ตำแหน่ง 2 พบว่าการที่ยามีหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ที่มีคุณสมบัติเป็น non-nucleophillic base เช่น ในยา biapenem, ertapenem และ tebipenem เป็นต้น ส่งผลให้ยามีความคงตัวทางเคมีเพิ่มขึ้น เนื่องจากเกิด intermolecular aminolysis ได้น้อยลง และถ้าเติมหมู่เบสิกเอมีนที่สามารถเกิดไอออนสองประจุระหว่างหมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ได้ดี จะส่งผลต่อขอบเขตการออกฤทธิ์ที่กว้างของยากลุ่มนี้ ทั้งนี้รวมถึงหมู่แทนที่ซึ่งมีขั้วที่ตำแหน่ง 2 เช่นยา doripenem จะทำให้มีฤทธิ์ที่ดีต่อเชื้อ *P. aeruginosa* ที่ดื้อยา

นอกจากนี้การแทนที่ของหมู่เมทิลที่ตำแหน่ง 1 แบบ β-orientation ทำให้ยามีความคงตัวไม่ถูกทำลายด้วยเอ็นไซม์ renal DHP-I ซึ่งมีข้อดีคือไม่จำเป็นต้องใช้ร่วมกับ cilastatin รวมถึงมีฤทธิ์ที่ดีขึ้นต่อแบคทีเรียแกรมลบ และการมีหมู่เบนโซเอทต่อกับหมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงประจุของโมเลกุลทั้งหมด ซึ่งส่งผลให้ยาจับกับพลาสมาโปรตีนได้มากกว่า 90% และมีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวขึ้น ทำให้บริหารยาเพียงวันละครั้ง รวมถึงการพัฒนาดัดแปลงหมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ให้อยู่ในรูปบรรพเภสัชของเอสเทอร์ซึ่งมีคุณสมบัติที่ชอบไขมัน เช่น หมู่ pivaloyloxymethyl ทำให้สามารถบริหารยาทางปากได้ และมีชีวประสิทธิผลที่ดี

ข้อบ่งใช้

ยากลุ่ม carbapenems ใช้สำหรับรักษาโรคติดเชื้อจากแบคทีเรียแกรมลบ (รวมถึง Enterobacteriaceae) และแกรมบวกทั้งชนิดที่ใช้ออกซิเจนและไม่ใช้ออกซิเจน โดยมีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อแบบซับซ้อนของระบบ

ต่างๆ เช่น โรคปอดอักเสบจากเชื้อภายนอกโรงพยาบาล (complicated community-acquired pneumonia, CAP) การติดเชื้อที่ผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน (complicated skin and skin structure infections, CSSSI) ช่องท้อง (complicated intra-abdominal infections, CIAI) และเชิงกราน (pelvis)[1-2]

Meropenem, biapenem และ ertapenem ใช้สำหรับผู้ป่วยเยื่อหุ้มสมองอักเสบ โดยไม่ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการชัก ซึ่งเป็นข้อห้ามใช้ของ imipenem

Ertapenem มีค่าครึ่งชีวิตยาวกว่า meropenem และ biapenem สามารถบริหารยาทางหลอดเลือดดำหรือกล้ามเนื้อ วันละ 1 ครั้ง ertapenem ยังไม่ระบุให้ใช้กับผู้ป่วยอายุต่ำกว่าหรือเท่ากับ 18 ปี เนื่องจากยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความทนต่อยา (tolerability)[1]

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์และการแพ้ยา

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปจากการฉีด เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ช่องคลอดอักเสบ บริเวณที่ฉีดอาจมีการปวด หลอดเลือดดำอักเสบ (phlebitis) หรือหลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด (thrombophlebitis) ลำไส้อักเสบที่เรียกว่า pseudomembranous colitis และการแพ้ยากลุ่ม β-lactam เช่น คัน ผื่นแพ้ อาการชักพบได้เมื่อให้ยา imipenem ร่วมกับ cilastatin ส่วนยาในกลุ่ม carbapenems ชนิดอื่น พบว่าทำให้ชักน้อยมาก

สรุป

ยากลุ่ม carbapenems ได้รับการพัฒนาให้มีโครงสร้างเป็น 1β-methylcarbapenems ทำให้สามารถบริหารยาในรูปยาเดี่ยวได้ จึงลดปัญหาการเกิดอาการชักในผู้ป่วย การดัดแปลงโครงสร้างทางเคมีทำให้การบริหารยาในรูปยาฉีดมีชีวประสิทธิผลที่ดี สามารถฉีดเพียงวันละ 1-2 ครั้ง และออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียได้กว้างขึ้น carbapenems ชนิดรับประทานอยู่ในระหว่างการพัฒนาในรูปเอสเทอร์โพรดรัก เพื่อใช้สำหรับการรักษาโรคติดเชื้อทางเดินหายใจจากเชื้อภายนอกโรงพยาบาล นอกจากนี้ยังมีการพัฒนาโครงสร้างให้มีฤทธิ์คลอบคลุมเชื้อแบคทีเรียได้กว้างขึ้น รวมถึงเชื้อที่ดื้อต่อยา β-lactam กลุ่มอื่นๆ

เอกสารอ้างอิง

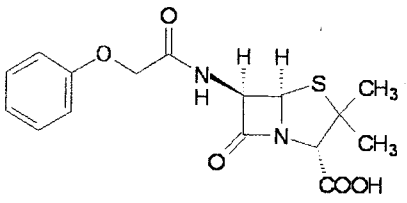
1. Curran MP, Simpson D, and Perry CM. Ertapenem: A review of its use in the management of bacterial infections. Drug 2003 ; 63 (17) :1855-78.
2. Matsumoto T, and Muratani T. Newer carbapenems for urinary tract infections. Int. J. Antimicrob. Agents. 2004 : 24S :S35-S38.
3. Perry CM, and Ibbotson T. Biapenem. Drug 2002 ; 62(15) :2221-34.
4. Shah PM, and Isaacs RD. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. J. Antimicrob. Chemother. 2003 ; 52:538-42.
5. Livermore DM, Sefton AM, and Scott GM. Properties and potential of ertapenem. J. Antimicrob. Chemother. 2003 ; 52 : 331-44.
6. Livermore DM, Oakton KJ, Carter W, et al. Activity of ertapenem (MK-0826) versus *Enterobacteriaceae* with potent β-lactamasees. Antimicrob. Agents. Chemother. 2001 ; 45(10) :2831-37.
7. Tsuji M, Ishii Y, Ohno A, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of S-4661, a new carbapenem. Antimicrob. Agents. Chemother. 1998 ; 42(1) : 94-9.

8. Mushtaq S, Ge Yigong, and Livermore D. Comparative activities of doripenem versus isolates, mutants, and transconjugants of *Enterobacteriaceae* and *Acinetobacter* spp. with characterized β-lactamases. Antimicrob. Agents. Chemother. 2004 ; 48(4) :1313-19.
9. Ge Y, Wikler MA, Sahm DF, et al. *In vitro* antibacterial activities of doripenem, a new carbapenem. Antimicrob. Agents. Chemother. 2004 ; 48(4) :1384-96.
10. Kim SH, Shim J, Kim WB, et al. Pharmacokinetics of a new carbapenem, DA-1131, after intravenous administration to rats with uranyl nitrate induced acute renal failure. Antimicrob. Agents. Chemother. 1998 ; 42(5) :1217-21.
11. Park SW, We JS, Kim GW, et al. Stability of new carbapenem DA-1131 to renal dipeptidase (Dehydropeptidase I). Antimicrob. Agents. Chemother. 2002 ; 46(2) : 575-77.
12. Hikida M, Itahashi K, Igarashi A, et al. *In vitro* antibacterial activity of LJC 11,036, an active metabolite of L-084, a new oral carbapenem antibiotic with potent antipneumococcal activity. Antimicrob. Agents. Chemother. 1999 ; 43(8) :2010-16.
13. Miyazaki S, Hosoyama T, Furuya N, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of L-084, a novel oral carbapenem, against causative organisms of respiratory tract infections. Antimicrob. Agents. Chemother. 2001 ; 45(1) :203-7.
14. Fukuoka T, Ohaya S, Utsui Y, et al. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of CS-834, a novel oral carbapenem. Antimicrob. Agents. Chemother. 1997 ; 41(12) : 2652-63.
15. Kobayashi K, Fukuhara H, Kawamoto I, et al. Crystal and molecular structure of a 1β-methylcarbapenem antibiotic, CS-834. Anal. Sci. 2000 ; 16:555-6.
16. Fukuoka T, Kawada H, Kitayama A, et al. Effiacy of CS-834 against experimental pneumonia caused by penicillin-susceptible and -resistant *Streptococcus pneumoniae* in mice. Antimicrob. Agents. Chemother. 1998 ; 42(1) : 23-7.
17. Kato N, Tanaka, K, Kato H, et al. *In vitro* activity of R-95867, the active metabolite of a new oral carbapenem, CS-834, against anaerobeic bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 2000 ; 45 : 357-61.
18. Okuda J, Otsuki M, Oh T, and Nishimo T. *In vitro* activity of DU-6681a, an active for of the new oral carbapenem compound DZ-2640, in comparison with that of R-95867, faropenem and oral cephalosporins. J. Antimicrob. Chemother. 2000 ; 46 :101-8.
19. Tanaka M, Kato K, Hakusui H, et al. Pharmacokinetics and safety of ascending single doses of DZ-2640, a new oral carbapenem antibiotics, administered to healthy Japanese subjects. Antimicrob. Agents. Chemother. 2000 ; 44(3) : 578-82.

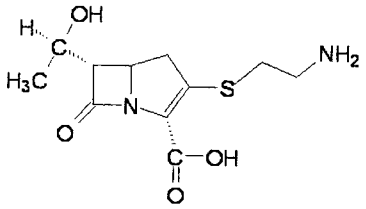
คำถาม

1. โครงสร้างใดเป็นโครงสร้างของ carbapenems

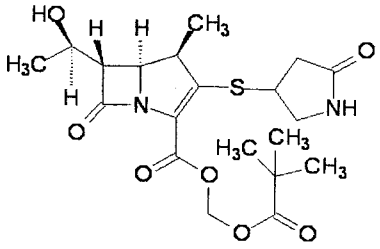
1.



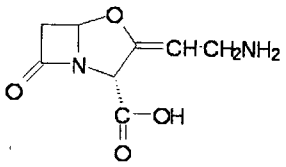
2.



3.



4.



5. ข้อ 2 และ 3

2. ข้อใดคือฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยากลุ่ม carbapenems

1. ยับยั้งการสังเคราะห์ mycolic acid
2. ยับยั้งการสังเคราะห์ผนังเซลล์
3. ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน
4. ยับยั้งการสังเคราะห์ ergosterol
5. ยับยั้งการสังเคราะห์โฟเลท

3. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม carbapenems

1. จับกับ DNA gyrase
2. จับกับ dihydrofolate reductase
3. จับกับ 30S ribosome subunit
4. จับกับ 50S ribosome subunit
5. จับกับ penicillin binding proteins

4. โครงสร้างส่วนใดของยาในกลุ่ม carbapenems ที่ทำให้ยามีความคงตัวทางเคมีเพิ่มขึ้น

1. หมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ที่มีคุณสมบัติเป็น non-nucleophillic base
2. หมู่ไฮดรอกซีเอทิลที่ตำแหน่ง 6 ซึ่งต่อแบบ α-orientation กับวงแหวน β-lactam
3. พันธะคู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3
4. หมู่เมทิลที่ตำแหน่ง 1 แบบ β-orientation
5. หมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ที่ดัดแปลงให้อยู่ในรูปเอสเทอร์โพรดรัก

5. โครงสร้างส่วนใดของยาในกลุ่ม carbapenems ที่ทำให้ยามีความคงตัวไม่ถูกทำลายด้วยเอนไซม์ β–lactamase
    1. หมู่ไฮดรอกซีเอทิลที่ตำแหน่ง 6 ซึ่งต่อแบบ α-orientation กับวงแหวน β-lactam
    2. พันธะคู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3
    3. หมู่เมทิลที่ตำแหน่ง 1 แบบ β-orientation
    4. ข้อ 1 และ 2
    5. ข้อ 1 2 และ 3

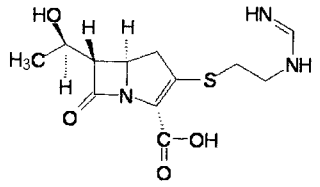
6. โครงสร้างส่วนใดของยาในกลุ่ม carbapenems ที่ทำให้ยามีความคงตัวไม่ถูกทำลายด้วยเอนไซม์ renal DHP-I
    1. หมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ที่มีคุณสมบัติเป็น non-nucleophillic base
    2. หมู่ไฮดรอกซีเอทิลที่ตำแหน่ง 6 ซึ่งต่อแบบ α-orientation กับวงแหวน β-lactam
    3. พันธะคู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3
    4. หมู่เมทิลที่ตำแหน่ง 1 แบบ β-orientation
    5. หมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ที่ดัดแปลงให้อยู่ในรูปเอสเทอร์โพรดรัก

7. โครงสร้างส่วนใดของยาในกลุ่ม carbapenems ที่ทำให้สามารถบริหารยาด้วยการรับประทานได้
    1. หมู่เบสิกเอมีนที่ตำแหน่ง 2 ที่มีคุณสมบัติเป็น non-nucleophillic base
    2. หมู่ไฮดรอกซีเอทิลที่ตำแหน่ง 6 ซึ่งต่อแบบ α-orientation กับวงแหวน β-lactam
    3. พันธะคู่ระหว่างตำแหน่งที่ 2 และ 3
    4. หมู่เมทิลที่ตำแหน่ง 1 แบบ β-orientation
    5. หมู่คาร์บอกซิลที่ตำแหน่ง 3 ที่ดัดแปลงให้อยู่ในรูปเอสเทอร์โพรดรัก

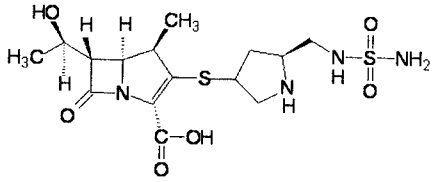
8. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ carbapenems ในรูปเอสเทอร์โพรดรัก
    1. มีความคงตัวต่อความชื้นและความร้อนดีกว่ายาที่ไม่ได้อยู่ในรูปเอสเทอร์ จึงเก็บได้นานกว่า
    2. มีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียแรงกว่ายาที่ไม่ได้อยู่ในรูปเอสเทอร์
    3. ในร่างกายเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซีสกับเอ็นไซม์เอสเทอร์เลสที่ลำไส้ได้สารที่ออกฤทธิ์
    4. มีค่าครึ่งชีวิตนานกว่ายาที่ไม่ได้อยู่ในรูปเอสเทอร์
    5. เกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ เช่น คลื่นไส้ อาเจียน น้อยกว่า ยาที่ไม่ได้อยู่ในรูปเอสเทอร์

9. Carbapenems ชนิดใดมีฤทธิ์ต้านเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ดีที่สุด

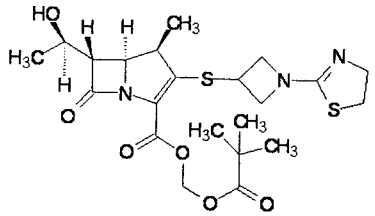
1.



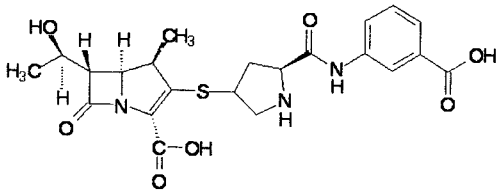
2.



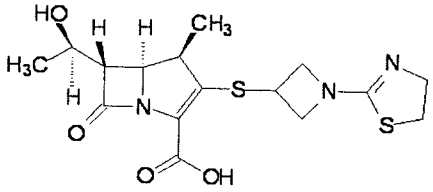
3.



4.

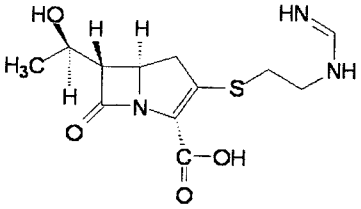


5.

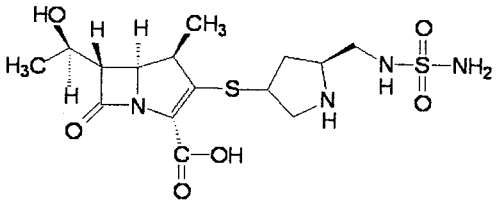


10. Carbapenems ชนิดใดสามารถบริหารยาด้วยการฉีดเพียงวันละ 1 ครั้ง

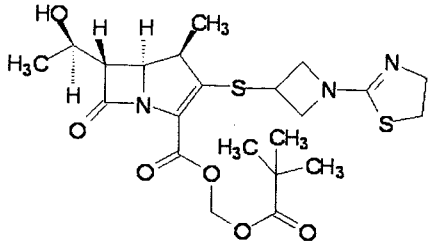
1.



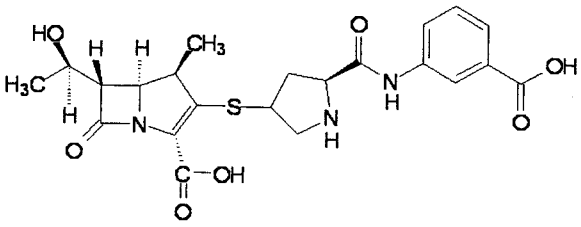
2.



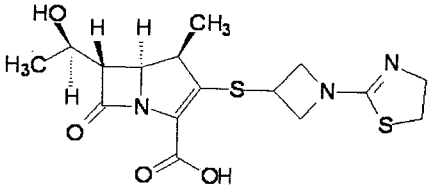
3.



4.



5.



วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนสิงหาคม 2548 (หน้า 167–178)
บทความฟื้นฝูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

การประยุกต์ใช้ลิควิดโครมาโทกราฟี-แมสส์สเปกโทรเมตรี
(Application of Liquid-Chromatography and Mass spectrometry)

ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์
ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0508-01
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 สิงหาคม พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงหลักการเบื้องต้นของลิควิดโครมาโทกราฟี-แมสส์สเปกโทรเมตรี
2. เพื่อให้ผู้อ่านเล็งเห็นถึงความสำคัญของลิควิดโครมาโทกราฟี-แมสส์สเปกโทรเมตรี ในการนำไปใช้งานด้านต่าง ๆ
3. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงข้อดีและข้อเสียของลิควิดโครมาโทกราฟี-แมสส์สเปกโทรเมตรี

บทคัดย่อ

ในปัจจุบันได้มีการนำเทคนิคลิควิดโครมาโทกราฟี-แมสส์สเปกโทรเมตรี (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) มาใช้ในการวิเคราะห์สารหลายชนิด เช่น ยาและเมแทบอไลท์ของยา ยาฆ่าแมลง ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และสารมลพิษ เป็นต้น โดยเป็นการศึกษาในเชิงคุณภาพและปริมาณวิเคราะห์ ซึ่งได้แก่ การวิเคราะห์ยาเพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ชีวประสิทธิผล และชีวสมมูล การแยกและการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ การวิเคราะห์สารมลพิษในอาหารและสิ่งแวดล้อม และการศึกษาทางด้านพิษวิทยา เป็นต้น LC-MS มีข้อดีเหนือกว่าเทคนิคอื่นโดยเฉพาะความไวและความจำเพาะเจาะจงในการตรวจวิเคราะห์สาร นอกจากนี้ยังสามารถวิเคราะห์สารที่มีขั้วและน้ำหนักโมเลกุลสูงได้เป็นอย่างดี

คำสำคัญ
ลิควิดโครมาโทกราฟี-แมสส์สเปกโทรเมตรี ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ สารมลพิษ สารพิษ

บทนำ

ลิควิดโครมาโทกราฟี-แมสส์สเปกโทรเมตรี (liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) เป็นเทคนิคขั้นสูงสำหรับการวิเคราะห์สารที่มีความซับซ้อน[1] ตัวอย่าง (sample) จะถูกแยกให้บริสุทธิ์ด้วยคอลัมน์ (column) โดย

เทคนิคที่เรียกว่าโครมาโทกราฟีชนิดของเหลว (liquid chromatography, LC) จากนั้นสารบริสุทธิ์จะถูกตรวจวัดด้วยเครื่องมือแมสส์สเปกโทรมิเตอร์ (mass spectrometer) การแยกสารด้วย LC เป็นการตรวจวิเคราะห์ตัวอย่างที่เป็นของเหลว ซึ่งจะถูกปั๊มเข้าสู่คอลัมน์ที่ภายในบรรจุด้วยอนุภาคของแข็งขนาดเล็ก ทำหน้าที่เป็นวัฏภาคคงที่ (stationary phase) การแยกเกิดขึ้นในคอลัมน์ได้ เนื่องจากสารแต่ละชนิดเคลื่อนที่ผ่านวัฏภาคคงที่ด้วยความเร็วที่แตกต่างกัน แมสส์สเปกโทรเมตรี (mass spectrometry, MS) เป็นเทคนิคที่ใช้วิเคราะห์สารอินทรีย์และสารอนินทรีย์ โดยตัวอย่างจะถูกทำให้แตกตัวเป็นไอออนด้วยวิธีต่างๆ เช่น electrospray ionization (ESI), atmospheric pressure chemical ionization (APCI) และ collision-induced decomposition (CID) ในระยะหลังได้พัฒนาการทำให้เกิดไอออนโดยใช้พลังงานต่ำ (soft ionization) เช่น fast atom bombardment ionization (FAB) และ matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) ที่สามารถทำให้เกิดไอออนได้โดยสารไม่สลายตัว จึงเหมาะสำหรับการวิเคราะห์สารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่และระเหยได้ยาก[2,3] เช่น การศึกษาการสลายตัวทางชีวภาพ (biodegradation) และการศึกษาเมแทบอลิซึมของยา (drug metabolism) เป็นต้น MS สามารถวิเคราะห์มวลของไอออนที่เกิดขึ้นด้วยวิธีต่างๆ ได้ดังนี้ time of flight (TOF), magnetic section ion trap และ Fourier-transform ion cyclotron resonance (FTICR) ซึ่งจะทำให้เกิดสเปกตรัม (spectrum) ของไอออนได้อย่างสมบูรณ์ การวิเคราะห์มวลด้วย TOF มีข้อดีที่แตกต่างไปจากวิธีอื่น คือ สามารถบันทึกค่ามวลของไอออนได้ทั้งหมดในเวลาอันรวดเร็ว จึงช่วยลดระยะเวลาในการวิเคราะห์ และในขณะเดียวกันยังให้ผลการวิเคราะห์ที่เชื่อถือได้ แมสส์สเปกโทรมิเตอร์จะตรวจวัดไอออนที่เกิดขึ้นและปรากฏเป็นพีค (peak) บนสเปกตรัมตามขนาดมวลต่อประจุของไอออน ดังนั้นจึงใช้ MS ศึกษาน้ำหนักโมเลกุลและอธิบายโครงสร้างทางเคมี (structure elucidation) ของสารได้ LC-MS มีความไวในการวิเคราะห์สูง เนื่องจากใช้ปริมาณตัวอย่างเพียงเล็กน้อยในระดับพิโคกรัม (picogram) หรือระดับหนึ่งต่อพันล้านส่วนหรือพีพีบี (part per billion, ppb) เท่านั้น

แก๊สโครมาโทกราฟี-แมสส์สเปกโทรเมตรี (gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS) เป็นการผสมผสานสองเทคนิคเข้าด้วยกัน คือ โครมาโทกราฟีชนิดแก๊ส (gas chromatography, GC) และ MS สารบริสุทธิ์ที่แยกได้จากการผ่านตัวอย่างไปบนคอลัมน์ GC จะถูกส่งไปยัง MS เพื่อตรวจหาน้ำหนักโมเลกุลและรูปแบบการแตกตัวของสาร สามารถใช้ GC-MS อธิบายโครงสร้างทางเคมีของสารได้เกือบทุกชนิด โดยการเปรียบเทียบน้ำหนักโมเลกุลหรือแมสส์สเปกตรัมของตัวอย่างกับน้ำหนักโมเลกุลหรือแมสส์สเปกตรัมของสารมาตรฐานที่มีอยู่ในฐานข้อมูล GC เป็นเทคนิคการแยกสารที่ระเหยได้ออกจากสารผสม ไอของสารจะเคลื่อนที่ไปพร้อมกับแก๊สเฉื่อย (inert gas) ซึ่งทำหน้าที่ในการพาสารเคลื่อนไปในคอลัมน์ สารแต่ละชนิดจะเคลื่อนที่ผ่านคอลัมน์ด้วยความเร็วแตกต่างกัน โดยขึ้นอยู่กับขนาดโมเลกุลและความสามารถในการกลายเป็นไอ ดังนั้นจึงสามารถแยกสารหลายชนิดออกจากกันได้ สารบริสุทธิ์ที่ถูกแยกออกมาจะเคลื่อนที่ออกจากคอลัมน์ไปยังแมสส์สเปกโทรมิเตอร์ ข้อจำกัดของ GC-MS คือ ไม่สามารถวิเคราะห์สารที่มีขั้วสูงหรือน้ำหนักโมเลกุลสูงได้ เนื่องจากสารเหล่านี้ไม่สามารถกลายเป็นไอได้หมด หรือสารบางชนิดจับกับวัฏภาคคงที่ในคอลัมน์แน่นจนเกินไป รวมทั้งในบางกรณีอุณหภูมิที่ใช้วิเคราะห์สูงจนทำให้สารสลายตัวได้ ดังนั้นการวิเคราะห์สารเหล่านี้จึงต้องอาศัยเทคนิคการทำอนุพันธ์ (derivatization) เข้ามาช่วยเพื่อให้สามารถวิเคราะห์ด้วย GC ได้วัตถุประสงค์ของการทำอนุพันธ์ คือ เพิ่มการกลายเป็นไอของสาร ลดความเป็นขั้วของสาร ลดการเสื่อมสลายของสารจากความร้อน เพิ่มการตอบสนองของเครื่องตรวจวัด และเพิ่มประสิทธิภาพในการแยกสาร เป็นต้น GC-MS เป็นเทคนิคที่มีประสิทธิภาพสูงในการวิเคราะห์คุณภาพน้ำดื่ม น้ำเสีย การตรวจคุณภาพของบรรยากาศโดยตรวจวัดสารอินทรีย์ที่ระเหยได้ซึ่งปนเปื้อนอยู่ในอากาศ การตรวจหาสารพิษในทางนิติเวช การวิเคราะห์ยา และการพิสูจน์เอกลักษณ์สารแต่งกลิ่นและรสในอาหาร เป็นต้น

ลิควิดโครมาโทกราฟี-อัลตราไวโอเลตสเปกโทรสโกปี (liquid chromatography-ultraviolet spectroscopy, LC-UV) เป็นการผสมผสานสองเทคนิคเข้าด้วยกัน คือ LC และอัลตราไวโอเลตสเปกโทรสโกปี (ultraviolet spectroscopy, UV) ซึ่งอัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ (ultraviolet spectrophotometer) เป็นเครื่องมือพื้นฐานที่มีอยู่ในห้องปฏิบัติการทั่วไป ใช้สำหรับการวิเคราะห์สารอินทรีย์ เมื่อผ่านแสงอัลตราไวโอเลตไปยังตัวอย่าง โมเลกุลของสารจะถูกกระตุ้นและดูดกลืนแสงไว้ ปริมาณแสงที่ถูกดูดกลืนที่ความยาวคลื่นหนึ่งๆ เป็นลักษณะเฉพาะตัวของสาร[1] หลักการนี้จึงช่วยบอกถึงองค์ประกอบของตัวอย่างได้ นิยมใช้ LC-UV ในการวิเคราะห์และควบคุมคุณภาพในทางเภสัชกรรม และใช้ในอุตสาหกรรมเคมีและอาหาร เช่น การตรวจหาสารปรุงแต่งกลิ่น สี และรส

หากเปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียระหว่าง LC-MS, GC-MS และ LC-UV พบว่า LC-MS มีความถูกต้อง ความแม่นยำ ความไว และความจำเพาะเจาะจงสูงกว่าเทคนิคอื่น สามารถนำมาวิเคราะห์สารที่มีขั้วและน้ำหนักโมเลกุลสูง (เช่น ยาฆ่าแมลงและสารมลพิษ) ได้ดีกว่า GC-MS อย่างไรก็ตามสามารถใช้ GC-MS วิเคราะห์สารที่มีขั้วและน้ำหนักโมเลกุลสูงได้ แต่จำเป็นต้องเตรียมสารให้อยู่ในรูปที่ระเหยได้ง่ายโดยการทำอนุพันธ์ด้วยปฏิกิริยาเคมี ดังนั้นจึงสิ้นเปลืองทั้งเวลาและค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ยังใช้ LC-MS วิเคราะห์สารที่ไม่คงตัวต่อความร้อนได้ดีกว่า GC-MS อีกด้วย ข้อเสียของ MS คือ ไม่สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับเคมีที่เกี่ยวข้องกับระยะอะตอมในโมเลกุล (stereochemistry) ของสารได้[1] จึงต้องอาศัยข้อมูลจากนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี (nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR) หรือข้อมูลจากการวิเคราะห์โครงสร้างผลึกด้วยรังสีเอ็กซ์ (X-ray crystallography) ที่สามารถบอกถึงโครงสร้างทางเคมีของสารในเชิงสามมิติได้เป็นอย่างดี ทั้งนี้สารที่จะใช้กับเทคนิคนี้ได้ต้องสามารถตกผลึกได้ ในปัจจุบันได้พัฒนา LC-MS มาใช้ในงานวิเคราะห์ด้านต่างๆ ทั้งในเชิงคุณภาพและปริมาณวิเคราะห์ เช่น การวิเคราะห์ยาและเมแทบอไลท์เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetic) ชีวประสิทธิผล (bioavailability) และชีวสมมูล (bioequivalence) การแยกและอธิบายโครงสร้างทางเคมีของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ การวิเคราะห์สารมลพิษในอาหารและสิ่งแวดล้อม การศึกษาทางด้านพิษวิทยา และการใช้ประโยชน์ในด้านอื่น ๆ

การวิเคราะห์ยาและเมแทบอไลท์

ได้มีการนำ LC-MS มาใช้ศึกษาการดูดซึม การแพร่กระจาย เมแทบอลิซึม และการกำจัด (absorption, distribution, metabolism และ elimination, ADME) ของยาที่ถูกเมแทบอไลท์ในสิ่งมีชีวิต ซึ่งข้อมูลที่ได้จะมีประโยชน์อย่างมากต่อการพัฒนายาเนื่องจาก mass spectrum ช่วยอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ที่เกิดขึ้นได้ นอกจากนี้ LC-MS ยังมีความไวในการตรวจวิเคราะห์ยาและเมแทบอไลท์ที่มีปริมาณน้อยมากในของเหลวทางชีวภาพ อีกทั้งมีความจำเพาะเจาะจงสูงอีกด้วย[4] การทราบถึงเภสัชจลนศาสตร์และกลไกการเปลี่ยนแปลงของยาในสิ่งมีชีวิตจะช่วยปรับปรุงสูตรโครงสร้างทางเคมีของยาให้มีฤทธิ์ดีขึ้นและลดความเป็นพิษลง[5] การวิเคราะห์ยาและเมแทบอไลท์ในเนื้อเยื่อหรือของเหลวในร่างกายสิ่งมีชีวิตมักเป็นกระบวนการที่ทำได้ยากและใช้เวลานาน จึงส่งผลให้กระบวนการพัฒนายาเป็นไปอย่างล่าช้า ดังนั้นจึงได้นำ LC-MS เข้ามาเป็นส่วนหนึ่งของการประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่จะพัฒนามาใช้กับมนุษย์ สำหรับคอลัมน์ที่ใช้ร่วมกับ LC-MS เพื่อแยกสารให้บริสุทธิ์นั้นมีหลายชนิด เช่น คอลัมน์ที่แยกสารตามลำดับความมีขั้ว และคอลัมน์ที่แยกสารตามขนาดโมเลกุล เป็นต้น ซึ่งกลไกที่ใช้แยกสารตามขนาดโมเลกุลนี้เรียกว่า size exclusion mechanism โดยโปรตีนหรือชีวโมเลกุลขนาดใหญ่ที่ปะปนอยู่กับยาจะถูกชะออกจากคอลัมน์ไปก่อน ต่อมายาและเมแทบอไลท์ที่มีขนาดโมเลกุลเล็กกว่าจะถูกชะตามออกมาในภายหลัง ในปัจจุบันได้มีการนำเทคนิค column switching มาใช้ในการแยกตัวอย่างที่ซับซ้อน โดยมี pre-column ซึ่งเป็นคอลัมน์ตัวแรกที่ช่วยแยกองค์ประกอบในพลาสมาออกไปจากตัวอย่างก่อนที่จะแยกตัวอย่างให้บริสุทธิ์ต่อไปด้วยคอลัมน์ตัวที่สองหรือคอลัมน์วิเคราะห์ (analytical column)

ซึ่งเป็นคอลัมน์ที่มีประสิทธิภาพสูงมากสำหรับการแยกสารให้บริสุทธิ์ ดังนั้นเทคนิคนี้จึงทำให้การแยกสารมีประสิทธิภาพดีขึ้นและประหยัดเวลาในการวิเคราะห์ เนื่องจากคอลัมน์ตัวที่สองสามารถกลับคืนสู่สมดุลได้อย่างรวดเร็ว[6] เพื่อให้การวิเคราะห์ยาและเมแทบอไลท์ในของเหลวทางชีวภาพมีประสิทธิภาพดีขึ้นจึงได้มีการนำ solid-phase extraction (SPE) มาใช้ร่วมกับ LC-MS ซึ่งช่วยลดระยะเวลาในการวิเคราะห์ได้อย่างมีนัยสำคัญจึงจัดเป็น high-throughput mode สำหรับการศึกษาระดับยาในของเหลวทางชีวภาพ SPE เป็นการแยกสารด้วยคอลัมน์ขนาดเล็กมีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 1 เซนติเมตร ภายในบรรจุอนุภาคที่มี normal-phase group (silica, polar phase) หรือ reversed-phase group (octyl, C8, nonpolar phase) เป็นต้น การเลือกตัวทำละลายที่เหมาะสมจะสามารถชะสารปนเปื้อนให้หลุดออกมาก่อน แต่สำหรับสารที่ต้องการวิเคราะห์จะถูกจับเอาไว้ ทำให้สารที่ต้องการวิเคราะห์มีความเข้มข้นสูงขึ้นและบริสุทธิ์มากขึ้น จากนั้นจึงชะสารที่ต้องการวิเคราะห์ออกมาด้วยตัวทำละลายที่เหมาะสมกับสารนั้น คอลัมน์สำหรับ SPE นี้มักทำมาจากอนุภาค ชนิดเดียวกันกับที่ใช้ในการเตรียมคอลัมน์สำหรับ high-performance liquid chromatography (HPLC) แต่มีขนาดอนุภาคใหญ่กว่า โดยทั่วไป HPLC จะใช้อนุภาคที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 3 ถึง 10 ไมครอน ในขณะที่ SPE จะใช้อนุภาคที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 40 ถึง 80 ไมครอน ขนาดคอลัมน์ของ SPE มีเส้นผ่าศูนย์กลางและความยาวประมาณ 10 และ 75 มิลลิเมตร ตามลำดับ ข้อดีของ SPE คือ ช่วยทำให้สารที่ต้องการวิเคราะห์บริสุทธิ์ขึ้นและมีความเข้มข้นสูงขึ้นโดยใช้ตัวทำละลายเพียงเล็กน้อยเท่านั้น จึงช่วยให้การแยกสารด้วย LC-MS มีประสิทธิภาพดีและรวดเร็วขึ้น ทั้งนี้การวิเคราะห์ยาในของเหลวทางชีวภาพด้วย SPE ร่วมกับ LC-MS จึงได้มีการคัดเลือกยาบางชนิดมาเป็นตัวแทนกลุ่มยาที่หลากหลายเพื่อเป็นแนวทางในการวิเคราะห์ยาทั่วไป โดยปัจจัยที่ใช้ในการคัดเลือก คือ (ก) ความมีขั้วของยา ตัวอย่างยาที่มีขั้ว คือ theobromine และตัวอย่างยาที่ไม่มีขั้ว คือ taxol (ข) ความเป็นกรด-เบสของยา ตัวอย่างยาที่เป็นกรด คือ sulfadiazine และตัวอย่างยาที่เป็นเบส คือ procainamide และ (ค) โครงสร้างทางเคมีของยา ตัวอย่างยาที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็นเส้นตรง คือ ranitidine และตัวอย่างยาที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็นวงแหวนอะโรเมติก คือ carbamazepine ผลที่ได้จากวิธีการนี้สามารถนำไปประยุกต์ใช้กับการวิเคราะห์ยาอื่นๆ ในของเหลวทางชีวภาพได้[7]

ตัวอย่างของงานวิจัยในปัจจุบันที่มีการประยุกต์ใช้ LC-MS สำหรับการวิเคราะห์ยาและเมแทบอไลท์อื่นๆ ได้แก่ (ก) การศึกษาเภสัชพลศาสตร์ (pharmacodynamic) ของยาต้านมะเร็งโดยการนำ strong anion exchange-solid phase extraction (SAX-SPE) ซึ่งจัดเป็น SPE ชนิดหนึ่งที่ช่วยทำให้ตัวอย่างสะอาดและเข้มข้นมากขึ้น มาเชื่อมต่อกับ HPLC และทำการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของสารบริสุทธิ์ที่แยกได้ด้วย atmospheric pressure chemical ionization-mass spectrometry (APCI-MS) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบเทคนิค LC-MS ที่ใช้นี้กับเทคนิคอื่นๆ พบว่า LC-MS เป็นเทคนิคที่มีความไวและความจำเพาะเจาะจงสูงกว่า HPLC-UV (high-performance liquid chromatography-ultraviolet spectroscopy) และเป็นวิธีที่สะดวกกว่า GC-MS เนื่องจากไม่ต้องเตรียมยาต้านมะเร็งให้เป็นอนุพันธ์ที่ระเหยง่ายก่อน และยาต้านมะเร็งยังไม่คงตัวต่อความร้อนที่เกิดขึ้นใน GC อีกด้วย[8] (ข) การวิเคราะห์หาปริมาณของยากลุ่ม $\alpha_1\beta_3$ bone integrin antagonist และเมแทบอไลท์ในพลาสมาและปัสสาวะเพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์โดย high throughput LC-MS ซึ่งยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการสลายของกระดูก จึงมีประโยชน์ในการรักษาและป้องกันภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ในการทดลองนี้เนื่องจากยามีหมู่คาร์บอกซิล (-COOH) อยู่ในโครงสร้างจึงต้องปรับสภาวะของการวิเคราะห์ให้เป็นกรดเพื่อให้หมู่คาร์บอกซิลไม่แตกตัวและชอบจับกับ reversed-phase group ที่ใช้เป็นวัฏภาคคงที่ของการวิเคราะห์[9] (ค) การศึกษาชีวสมมูลของ pioglitazone hydrochloride ซึ่งจัดเป็นยาในกลุ่ม thiazolidinedione ที่ใช้รักษาโรคเบาหวาน ในอดีตได้มีการใช้ HPLC-UV ศึกษาชีวสมมูลของยาชนิดนี้ ซึ่งให้ผลการวิเคราะห์ที่มีความจำเพาะเจาะจงต่ำและใช้เวลานาน แต่ในปัจจุบันใช้เทคนิคที่มีประสิทธิภาพดีกว่าเดิม คือ direct-injection high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry โดยใช้ rosiglitazone เป็นสารมาตรฐาน ซึ่งยาและสารมาตรฐานจะมีโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกันมาก แต่สามารถแยกออกจากกันด้วย HPLC และต่างก็มี mass spectrum ที่แตกต่างกัน จึงสามารถวิเคราะห์หาปริมาณของ pioglitazone ได้ โดยเปรียบเทียบกับปริมาณของสารมาตรฐาน[10] ซึ่ง

เทคนิคใหม่นี้จะช่วยลดขั้นตอนความยุ่งยากในการเตรียมสารตัวอย่างก่อนฉีดเข้า HPLC และสามารถอธิบายโครงสร้างเคมีจากรูปแบบการแตกตัวของสารได้ถูกต้องมากกว่าการใช้อัลตราไวโอเลตสเปกโทรโฟโตเมทรี (ง) การติดตามระดับของยาในเลือด (therapeutic drug monitoring, TDM) ของยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressant) ในการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะด้วยยากดภูมิคุ้มกันร่วมกัน 3 ชนิด ที่มีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน คือ (1) ยาที่ออกฤทธิ์โดยผลิต interleukin-2 (2) ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง interleukin-2 driven T-lymphocyte proliferation และ (3) glucocorticoids ยาทั้งสามกลุ่มนี้มีฤทธิ์เสริมกันจึงสามารถลดขนาดยาแต่ละชนิดลงได้ ดังนั้นจึงช่วยลดอาการข้างเคียงที่จะเกิดขึ้นจากการใช้ยาแต่ละชนิดในขนาดสูงได้ อย่างไรก็ตามยากดภูมิคุ้มกันมักมีช่วงการรักษาที่ปลอดภัย (therapeutic range) แคบ ดังนั้นการติดตามระดับยาในเลือดของยาเหล่านี้จึงมีความสำคัญมากโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนอวัยวะ เมื่อเปรียบเทียบวิธีการวิเคราะห์ระดับยาในเลือดระหว่าง LC-MS และ LC-UV พบว่า LC-MS มีข้อดีกว่า LC-UV เพราะขนาดยาที่ลดลงส่งผลให้ความเข้มข้นของยาแต่ละชนิดในกระแสเลือดลดต่ำลงมาก ทำให้อัลตราไวโอเลต-วิซิเบิลสเปกโทรโฟโตมิเตอร์ (ultraviolet-visible spectrophotometer) ไม่สามารถตรวจวิเคราะห์ได้ นอกจากนี้สารอื่นที่สามารถดูดกลืนรังสีได้ในช่วงความยาวคลื่นเดียวกันกับยาที่ต้องการวิเคราะห์ยังส่งผลรบกวนการวิเคราะห์อีกด้วย[11]

การแยกและการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาเทคนิคการแยกและการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของสารจาก LC-UV ไปเป็น LC-MS และ LC-NMR (liquid chromatography-nuclear magnetic resonance spectroscopy) จนกระทั่งเป็น LC-MS-NMR (liquid chromatography-mass spectrometry-nuclear magnetic resonance spectroscopy) โดยทั่วไป mass spectrometer สามารถวิเคราะห์สารในระดับพิโคกรัมซึ่งต่ำกว่า nuclear magnetic resonance spectrometer ที่สามารถวิเคราะห์สารได้ในระดับนาโนกรัม (nanogram) แสดงว่า mass spectrometer มีความไวสูงกว่า nuclear magnetic resonance spectrometer ในการศึกษาผลิตภัณฑ์ธรรมชาตินิยมใช้ LC-MS, LC-NMR หรือ LC-MS-NMR เนื่องจากเป็นเทคนิคที่ใช้วิเคราะห์สารสำคัญที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาซึ่งมีปริมาณน้อยมากได้ โดยเฉพาะผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีปริมาณต่ำมากซึ่งมักพบในสิ่งมีชีวิตในทะเล[12] ตัวอย่างเช่น (ก) การนำ LC-MS มาศึกษา taurine, hypotaurine และ thiotaurine ที่มีปริมาณต่ำมากและจัดเป็น sulfur amino acid ในเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตในทะเลที่อาศัยอยู่ร่วมกัน (marine symbiotic organism) สารที่แยกได้จะถูกอธิบายโครงสร้างทางเคมีด้วยเทคนิค positive ion mode tandem mass spectrometry จากการทดลองสรุปได้ว่าจะพบ thiotaurine ได้ในสิ่งมีชีวิตในทะเลที่อาศัยอยู่ร่วมกันในทะเลลึกเท่านั้น[13] (ข) การนำ reversed-phase HPLC มาใช้ร่วมกับ MALDI-TOF-MS (matrix-assisted laser desorption/ionization with time-of-flight mass spectrometry) เพื่อศึกษา α-amidated neuropeptide ในสมองของ red swamp crayfish ซึ่งเป็นสิ่งมีชีวิตในทะเลชนิดหนึ่ง โดยเริ่มจากการแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วย HPLC จากนั้นจึงอธิบายโครงสร้างทางเคมีของสารด้วย MALDI-TOF-MS เทคนิคนี้เหมาะสำหรับการวิเคราะห์สารจำพวกเปปไทด์และโปรตีนที่มีปริมาณน้อยโดยไม่จำเป็นต้องมีการเตรียมตัวอย่างให้บริสุทธิ์มากขึ้นก่อนฉีดเข้า HPLC จากการศึกษาพบว่า neuropeptide มักกระจายอยู่ทั่วไปในสัตว์จำพวก arthropods และมีความสำคัญต่อการทำงานของระบบ ประสาท[14] (ค) การนำ liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry (LC-ESI-MS-MS) มาใช้ในการศึกษา pectenotoxins ซึ่งจัดเป็นสารพิษ (toxins) ที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็น polyether macrolide สามารถทำให้เกิดอาการท้องเสียที่เรียกว่า diarrhetic shellfish poisoning (DSP) และมีพิษต่อตับ (hepatotoxic) อย่างไรก็ตามสามารถพัฒนาสารพิษเหล่านี้ให้เป็นยาต้านมะเร็งได้ เพราะมีความเป็นพิษต่อ human cancer cell line หลายชนิด จากการทดลองพบว่าสามารถใช้ LC-ESI-MS-MS ค้นพบสารพิษชนิดใหม่ชื่อ pectenotoxin 11 จาก *Dinophysis acuta* ซึ่งจัดเป็น dinoflagellate ในทะเลที่พบได้ในประเทศนิวซีแลนด์[15]

นอกจากจะใช้ LC-MS ในการแยกและอธิบายโครงสร้างทางเคมีของสารสำคัญในสิ่งมีชีวิตในทะเลแล้ว ยังพบว่าสามารถใช้ LC-MS ศึกษาองค์ประกอบทางเคมีในพืชเพื่อช่วยจำแนกชนิดของพืชได้อย่างถูกต้องและรวดเร็ว ในอดีตนักอนุกรมวิธาน (taxonomist) ได้อาศัยเทคนิค DNA sequencing และ cladistic data analysis ในการศึกษาอนุกรมวิธานเพื่อจัดจำแนกชนิดของพืช อย่างไรก็ตามการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีในพืชจะทำให้ทราบถึงวิวัฒนาการทางชีวเคมี (biochemical evolution) ของพืช hyphenated technique ประกอบด้วยวิธีการทางโครมาโทกราฟีและสเปกโทรสโกปี เช่น GC-MS, LC-MS และ LC-NMR เป็นต้น ซึ่งใช้ในการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีของพืช โดยนิยมใช้ GC-MS ในการวิเคราะห์สารที่ระเหยได้ เช่น น้ำมันหอมระเหย (essential oils) แต่ถ้าสารที่ต้องการวิเคราะห์ระเหยไม่ได้จะต้องเตรียมเป็นอนุพันธ์ที่ระเหยได้ง่ายขึ้นด้วยการใช้ปฏิกิริยาเคมีจึงทำให้เกิดความยุ่งยากในการวิเคราะห์ ต่อมาได้พัฒนามาใช้ LC-MS ซึ่งเป็นเทคนิคที่นิยมใช้กันมากในปัจจุบัน ตัวอย่างเช่น การใช้ LC-MS ในการศึกษา flavonoids, alkaloids และ non-protein amino acids ในพืชวงศ์ Leguminosae โดยใช้เทคนิค ESI และ APCI ในการทำให้สารแตกตัวเป็นไอออน[16] ต่อมาได้มีการนำ LC-UV, LC-MS และ LC-NMR มาศึกษาโครงสร้างทางเคมีขององค์ประกอบสำคัญในสารสกัดหยาบ (crude extract) จากพืชหลายชนิด เพื่อค้นหาสารใหม่ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและเป็นการศึกษาทางเคมีอนุกรมวิธาน (chemotaxonomy) โดยทั่วไปนิยมใช้ LC-MS ที่ทำให้สารเกิดการแตกตัวเป็นไอออนด้วย APCI หรือ ESI เพราะใช้พลังงานต่ำจึงส่งผลให้โมเลกุลของสารไม่แตกตัว ทำให้สามารถอธิบายโครงสร้างทางเคมีของสารหลายชนิดได้อย่างถูกต้อง[17] นอกจาก LC-MS จะช่วยศึกษาองค์ประกอบทางเคมีในพืชแล้ว ยังช่วยอธิบายและยืนยันความถูกต้องของโครงสร้างทางเคมีของสารที่สกัดแยกได้ในสภาวะที่แตกต่างกัน เช่น การค้นพบ Rg3 และ Rh2 ซึ่งจัดเป็น ginsenosides ที่พบได้ทั่วไปในรากของ Korean red ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meger) ว่ามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย เช่น ต้านมะเร็ง กระตุ้นภูมิคุ้มกัน บำรุงประสาท และเป็นสารต้านออกซิเดชันเป็นต้น จากการศึกษา ginsenosides ที่มีโครงสร้างเป็น triterpenoid ที่เชื่อมต่ออยู่กับน้ำตาล พบว่าการสกัดใบโสมด้วยน้ำร้อนจะพบ Rg3 และ Rh2 แต่การสกัดด้วย 80% aqueous ethanol ที่อุณหภูมิห้องจะไม่พบ ginsenosides ทั้งสองชนิดนี้ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า Rg3 และ Rh2 นั้นไม่ใช่สารที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติแต่เกิดจากสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมีโครงสร้างทางเคมีเปลี่ยนแปลงไปเป็น Rg3 และ Rh2 เมื่อสัมผัสกับตัวทำละลายและความร้อนในกระบวนการสกัดโสม สำหรับการทดลองนี้เทคนิคที่ใช้แยกสารให้บริสุทธิ์และอธิบายโครงสร้างทางเคมี คือ HPLC-ESI-MS และใช้คอลัมน์ที่เป็น fresh polymeric absorbent Amberlite XAD-4[18]

การวิเคราะห์วิตามินและสารปนเปื้อนในอาหาร

สามารถใช้ LC-MS ในการควบคุมคุณภาพและความปลอดภัยในอาหารได้ โดยเฉพาะการตรวจวิเคราะห์อาหารที่มีส่วนผสมของวิตามินหรืออาหารที่ปนเปื้อนด้วยยาปฏิชีวนะและยาฆ่าแมลง ตัวอย่างเช่น การวิเคราะห์วิตามิน B_5 ซึ่งเป็นวิตามินที่มีความสำคัญต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมและการสร้างพลังงานในมนุษย์ การวิเคราะห์หาปริมาณวิตามิน B_5 ในอาหาร โดยเฉพาะอาหารสำหรับทารกนั้นมีความสำคัญมาก แต่เดิมจะใช้ HPLC-UV ในการวิเคราะห์วิตามิน B_5 ซึ่งเป็นเทคนิคที่มีความจำเพาะเจาะจงต่ำ เพราะสารประกอบหลายชนิดที่ปะปนอยู่กับวิตามิน B_5 สามารถดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่นเดียวกันกับวิตามิน B_5 สำหรับการวิเคราะห์วิตามิน B_5 ด้วย GC-MS นั้นจะต้องเตรียมวิตามิน B_5 ให้เป็นอนุพันธ์ที่ระเหยได้ง่ายใน GC เสียก่อน ซึ่งทำให้เกิดความยุ่งยากในการวิเคราะห์ ดังนั้นจึงได้นำเทคนิค LC-MS มาใช้แทน HPLC-UV และ GC-MS[19]

ในปัจจุบันมีการให้ยาหลายชนิดกับสัตว์เลี้ยงที่ใช้เป็นอาหาร จึงทำให้ยาปนเปื้อนในอาหารโดยเฉพาะยาปฏิชีวนะที่พบในเนื้อสัตว์หรือนม เช่น ยาในกลุ่ม β-lactams, aminoglycosides, chloramphenicol, sulfonamides, trimethoprim, tetracyclines, macrolides, quinolones, nitrofurans และ nitroimidazoles เป็นต้น นอกจากนี้ยัง

พบยากล่อมประสาทในเนื้อสุกรและพบสเตียรอยด์ที่ใช้เร่งการเจริญเติบโตของสัตว์อีกด้วย ดังนั้นการวิเคราะห์หาปริมาณยาเหล่านี้ในอาหารจึงมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่ง[20] Sulfonamides จัดเป็นสารต้านจุลชีพ (antimicrobial agents) ที่นิยมนำมาใช้กับสัตว์เลี้ยงที่ใช้เป็นอาหาร โดยทำหน้าที่เป็นสารกระตุ้นการเจริญเติบโต (growth promoter) และนำมาใช้กับผึ้งเพื่อป้องกันการติดเชื้อแบคทีเรียก่อโรค ดังนั้นการเก็บน้ำผึ้งในช่วงที่มีการใช้ยาจึงอาจมีการปนเปื้อนของ sulfonamides เข้ามาในน้ำผึ้งได้ ในประเทศสวิตเซอร์แลนด์ได้กำหนดค่า maximum residue level (MRL) ของยาปฏิชีวนะที่ปะปนมากับน้ำผึ้ง ให้มีค่าไม่เกินกว่า 50 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม ในอดีตการวิเคราะห์ sulfonamides ในน้ำผึ้งจะใช้เทคนิค enzyme immunoassay และ thin-layer chromatography (TLC) ซึ่งต่อมาได้นำ GC-MS มาใช้ในการวิเคราะห์ แต่มีข้อเสีย คือ ต้องเตรียม sulfonamides ซึ่งเป็นสารที่มีขั้วให้เป็นอนุพันธ์ที่ระเหยง่ายเสียก่อน ในปัจจุบันได้พัฒนามาใช้เทคนิค LC-ESI-MS-MS ที่มีความไวในการวิเคราะห์ถึงระดับไมโครกรัมต่อกิโลกรัม และสามารถวิเคราะห์ sulfonamides ที่แตกต่างกันได้ถึง 10 ชนิด อย่างไรก็ตามส่วนหนึ่งของการวิเคราะห์จะต้องนำน้ำผึ้งมาผ่านกระบวนการ acid hydrolysis เพื่อเปลี่ยน sugar-bound sulfonamides ที่จับกับน้ำตาลไปเป็น sulfonamides อิสระเสียก่อน จากนั้นจึงทำการสกัดด้วย liquid-liquid extraction และวิเคราะห์ด้วย LC-MS-MS ตามลำดับ[21]

ในทางเกษตรกรรมนิยมใช้ยาฆ่าแมลงเพื่อควบคุมแมลงศัตรูพืช แต่ยาเหล่านี้มีความเป็นพิษและก่อให้เกิดมะเร็งได้ โดยเฉพาะในอาหารสำหรับเด็กที่มีการเจือปนของ organophosphates และ carbamates ที่มีพิษต่อระบบประสาท ยาฆ่าแมลงส่วนใหญ่ออกฤทธิ์เป็น acetylcholinesterase (AChE) inhibitor ซึ่ง 55 เปอร์เซ็นต์ จัดเป็นสารในกลุ่ม pyrethroids และ chlorinated hydrocarbons ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาวิธีวิเคราะห์ยาในกลุ่มนี้มาใช้ acetylcholinesterase-biosensor[22] และ LC-MS สำหรับวิธี acetylcholinesterase-biosensor เป็นวิธีที่สะดวกเพราะสามารถตรวจหายาฆ่าแมลงในตัวอย่างอาหารได้ทันทีโดยไม่ต้องมีการเตรียมตัวอย่างก่อนการตรวจวิเคราะห์ ในขั้นตอนการวิเคราะห์จะบ่ม (incubate) ตัวอย่างอาหารกับ AChE biosensor ที่เตรียมขึ้นจากเอ็นไซม์ AChE จากนั้นจึงตรวจวัดการทำงานของเอ็นไซม์ที่เหลืออยู่ด้วยวิธีวัดกระแสไฟฟ้า (amperometry) สำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณยา ฆ่าแมลงที่ปนเปื้อนอยู่ในน้ำผลไม้ด้วยเทคนิค LC-ESI-MS-MS จะใช้คอลัมน์ในการแยกเป็น reverse-phase polar และชะสารออกจากคอลัมน์ด้วยเทคนิค gradient elution[23] ซึ่งการวิเคราะห์ด้วย acetylcholinesterase-biosensor เป็นเทคนิคใหม่ที่มีขั้นตอนไม่ยุ่งยาก ประหยัดเวลา และมีความไวสูงกว่าเทคนิค LC-ESI-MS-MS

การวิเคราะห์สารมลพิษในสิ่งแวดล้อม

ในปัจจุบันนิยมวิเคราะห์สารมลพิษ (pollutants) ที่มักเป็นสารที่มีขั้วสูงและไม่ระเหยในตัวอย่างจากสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะตัวอย่างที่เป็นน้ำจากแหล่งน้ำธรรมชาติ ตะกอนใต้แหล่งน้ำ และน้ำทิ้งจากโรงงานอุตสาหกรรม ตัวอย่างเช่น การวิเคราะห์ความปนเปื้อนของ alkylphenolic surfactants, steroid sex hormones และยาชนิดต่างๆ ในแหล่งน้ำ ซึ่งนิยมวิเคราะห์ด้วย LC-MS โดยทำให้สารแตกตัวเป็นไอออนด้วยเทคนิค ESI ที่เหมาะสำหรับการวิเคราะห์สารประกอบที่มีขั้วสูง ในขณะที่เทคนิค APCI เหมาะสำหรับการวิเคราะห์สารที่มีขั้วต่ำถึงปานกลาง LC-MS สามารถวิเคราะห์ตัวอย่างของแข็ง เช่น ตะกอนใต้แหล่งน้ำ ได้ดีกว่าเทคนิคอื่นเพราะ LC-MS ในปัจจุบันมีความไวสูงสามารถตรวจพบสารปนเปื้อนในปริมาณต่ำมากได้ นอกจากนี้ยังนิยมใช้ LC-MS วิเคราะห์ยาจำพวก macrolides, sulfonamides, penicillins และ tetracyclines อย่างไรก็ตามการวิเคราะห์ tetracyclines ไม่ควรใช้คอลัมน์ที่มีวัฏภาคคงที่เป็นซิลิกาเจล (silica gel) เพราะ silanol group ของซิลิกาเจล จะจับกับหมู่ฟังก์ชันของยาอย่างไม่ผันกลับ (irreversible) ทำให้ไม่สามารถชะยาออกจากคอลัมน์ได้ จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่า LC-MS สามารถวิเคราะห์สารที่มีขั้วสูงได้ซึ่งเทคนิคอื่นทำไม่ได้ และสามารถวิเคราะห์สารที่มีความ เข้มข้นต่ำมากได้ถึงระดับพิโคกรัมต่อลิตรหรือพิโคกรัมต่อกรัม[24]

การใช้ประโยชน์ในด้านอื่น

ได้มีการประยุกต์ใช้ LC-MS ในงานด้านพิษวิทยา เพื่อวิเคราะห์ยาหรือสารอื่นๆ ในเชิงพิษวิทยา เช่น ยาในกลุ่มมอร์ฟีน ยาต้านมะเร็ง ยากันชัก ยานอนหลับ และแอลกอฮอล์ เป็นต้น ตัวอย่างเช่น การวิเคราะห์ปริมาณแอลกอฮอล์และยานอนหลับในมนุษย์ที่ได้รับสารเหล่านี้และเกิดเป็นคดีทางกฎหมาย โดยทั่วไป 95 ถึง 98 เปอร์เซ็นต์ของแอลกอฮอล์ (ethanol) ที่รับประทานเข้าไปจะถูกเมแทบอไลท์ในตับโดย class I isozymes ด้วยเอ็นไซม์ alcohol dehydrogenase สำหรับแอลกอฮอล์ที่เหลืออีก 2 ถึง 5 เปอร์เซ็นต์ จะถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ เหงื่อ และลมหายใจออก นอกจากนี้แอลกอฮอล์ในปริมาณน้อยมาก (ต่ำกว่า 0.1 เปอร์เซ็นต์) สามารถเกิด phase II conjugation reaction โดย UDP-glucuronyltransferase ได้เป็น ethyl glucoronide (EtG) ที่ละลายน้ำได้และถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ ดังนั้น EtG จึงเป็น เมแทบอไลท์ของแอลกอฮอล์ที่ตรวจพบได้ในปัสสาวะ ในอดีตจะใช้ GC-MS ในการศึกษาปริมาณ EtG ในปัสสาวะ แต่ในปัจจุบันนิยมใช้ LC-MS มากกว่าเนื่องจากมีความจำเพาะเจาะจงและความไวสูงกว่า GC-MS ค่าครึ่งชีวิตของ EtG ในปัสสาวะจะยาวนานกว่าค่าครึ่งชีวิตของแอลกอฮอล์ ดังนั้นการตรวจวัดระดับ EtG ในปัสสาวะจึงบอกถึงระยะเวลาที่รับประทานแอลกอฮอล์ในครั้งสุดท้ายได้ดี และเป็นข้อมูลที่ช่วยในการตัดสินคดีที่เกี่ยวข้องกับการกระทำความผิดทางกฎหมายโดยเฉพาะคดีทางด้านอุบัติเหตุที่เกิดจากการขับขี่ยานพาหนะของผู้ที่เสพของมึนเมา มีรายงานว่าสามารถใช้ negative ion electrospray LC-MS วิเคราะห์หาปริมาณ EtG ในปัสสาวะ โดยมี deuterium-labeled EtG เป็นสารมาตรฐาน[25]

นอกจากนี้ยังใช้ LC-MS ในการพิสูจน์หลักฐานของเหยื่อที่ถูกวางยานอนหลับชื่อ zolpidem ซึ่งจัดเป็นยาในกลุ่ม imidazopyridine derivative มีฤทธิ์ทำให้ง่วงนอนและประสาทหลอน ยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดและเมแทบอไลท์จะถูกกำจัดออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้เมแทบอไลท์บางส่วนยังถูกสะสมอยู่ในเส้นผม LC-MS เป็นเทคนิคที่ใช้วิเคราะห์ปริมาณเมแทบอไลท์ของยานอนหลับในปัสสาวะและเส้นผม และยังสามารถระบุได้ว่าเหยื่อได้รับยา ตั้งแต่เมื่อใด เพราะความยาวและอายุของเส้นผมที่มีเมแทบอไลท์สะสมอยู่จะบอกถึงระยะเวลาของการได้รับยา หากเพิ่งได้รับยาจะสามารถตรวจพบเมแทบอไลท์ได้ในปัสสาวะ แต่ถ้าเคยได้รับยาเพียงครั้งเดียวและผ่านมานานแล้วจะไม่พบเมแทบอไลท์ของยาในปัสสาวะแต่จะพบในเส้นผมเท่านั้น มีรายงานว่าสามารถใช้ LC-MS ในการวิเคราะห์ปริมาณเมแทบอไลท์ของยานอนหลับชนิดอื่นที่อยู่ในเส้นผมของเหยื่อที่ได้รับยา เช่น zopiclone, flunitrazepam, clonazepam, bromazepam และ alprazolam[26] เมื่อเหยื่อได้รับยานานเกินกว่า 17 ชั่วโมง จะไม่สามารถตรวจพบเมแทบอไลท์ในปัสสาวะได้จึงต้องทำการวิเคราะห์เมแทบอไลท์ในเส้นผม ซึ่งโดยปกติเส้นผมจะยาวประมาณ 0.7-1.4 เซนติเมตรต่อเดือน ดังนั้นการสะสมของยาในเส้นผมที่ความยาวต่างกันจะช่วยบอกถึงช่วงเวลาที่ได้รับยานั้น เทคนิคการวิเคราะห์เช่นนี้มีความไวสูง จึงสามารถตรวจพบเมแทบอไลท์ของยาที่ไม่คงตัวและมีปริมาณต่ำมากได้

บทสรุป

LC-MS เป็นเทคนิคที่ควบคู่กันระหว่างการแยกสารด้วย LC และการอธิบายโครงสร้างทางเคมีของสารบริสุทธิ์ที่แยกได้ด้วย MS ในปัจจุบันนิยมใช้ LC-MS ในการวิเคราะห์หาสาร ปนเปื้อน สารปรุงแต่งอาหาร และวิตามิน ที่มีอยู่ในอาหารชนิดต่างๆ งานทางด้านพิษวิทยา งานควบคุมคุณภาพ และในกระบวนการพัฒนายา เป็นต้น LC-MS มีข้อดีเหนือกว่าเทคนิคอื่น ทั้งในแง่ที่นำมาใช้กับสารที่มีขั้วสูง สารที่ไม่ระเหย และสารที่มีปริมาณต่ำได้ ซึ่งจะให้ผลการวิเคราะห์ที่ถูกต้อง แม่นยำ สะดวก และรวดเร็ว จึงเป็นเทคนิคที่ได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางใน แวดวงของงานวิเคราะห์ อย่างไรก็ตาม LC-MS ก็มีข้อเสียที่ไม่สามารถให้ข้อมูลเกี่ยวกับระยะอะตอมในโมเลกุลได้ ดังนั้นจึงต้องอาศัยข้อมูลจาก X-ray crystallography เข้ามาช่วยในการอธิบายโครงสร้างในเชิงสามมิติ จากตัวอย่างการนำ LC-MS ไปใช้ประโยชน์ในงานวิเคราะห์ด้านต่างๆ ดังที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่า LC-MS เป็นเทคนิคหนึ่งที่น่าสนใจและสามารถประยุกต์ใช้กับงานได้หลายประเภท ดังนั้นนักวิจัยหลายกลุ่มจึงหันมาสนใจเทคนิคนี้มากขึ้นและมีแนวโน้มว่าจะมีการพัฒนาเทคนิคนี้ต่อไปในอนาคตอย่างไม่หยุดยั้ง

เอกสารอ้างอิง

1. Zubritsky E. MALDI-TOF MS: Biomolecules and beyond. Anal Chem 1998 ; 69 : 733A-7A.
2. Fenselau C. MALDI MD and strategies for protein analysis. Anal Chem 1997 ; 69 : 661-5.
3. Silverstein RM, Bassler GC and Morrill TC. Spectrometric identification of organic compound, 5th ed., Singapore : John Wiley & Son, 1991 : 3-39.
4. Kassel D. Applications of high-throughput ADME in drug discovery. Curr Opin in Chem Bio 2004 ; 8(3) : 339-45.
5. Ma Y, Kiesewetter D, Lang L, et al. Application of LC-MS to the analysis of new radiopharmaceuticals. Mol Imag & Bio 2003 ; 5(6) : 397-403.
6. Berna M, Ackerman B, and Murphy A. High-throughput chromatographic approaches to liquid chromatographic/tandem mass spectrometric bioanalysis to support drug discovery and development. Anal Chim Acta 2004 ; 509(1) : 1-9.
7. Schellem A, Ooms B, Lagemaat D, et al. Generic solid phase extraction-liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for fast determination of drugs in biological fluids. J Chromatogr B 2003 ; 788 : 251-3.
8. Li K, Clarke S, and Rivory L. Quantitation of plasma thymidine by high-performance liquid chromatography-atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry and its application to pharmacodynamic studies in cancer patients. Anal Chim Acta 2003 ; 486 : 51-61.
9. Zhang J, Zeng W, Kitchen C, et al. High-throughput sample preparation procedures for the quantitation of a new bone integrin $\alpha_1\beta_3$ antagonist in human plasma and urine using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Chromatogr A 2004 ; 806(2) : 167-75.
10. Xue Y, Turner K, Meeker J, et al. Quantitative determination of pioglitazone in human serum by direct-injection high-performance liquid chromatography mass spectrometry and its application to a bioequivalence study. J Chromatogr A 2003 ; 795 : 215-26.
11. Deters M, Kaever V, and Kirchner G. Liquid chromatography-mass spectrometry for therapeutic drug monitoring of immunosuppressants. Anal Chim Acta 2003 ; 492 : 133-45.
12. Elipe M. Advantages and disadvantages of nuclear magnetic resonance spectroscopy as a hyphenated technique. Anal Chim Acta 2003 ; 497(1-2) : 1-25.
13. Chaimbault P, Alberic P, Elfakir C, et al. Development of LC-MS/MS method for the quantification of taurine derivatives in marine invertebrates. Anal Biochem, In press, 2004.
14. Yasuda A, Yasuda-Kamatani Y, Nozaki M, et al. Identification of GYRKPPFNGSIFamide (crustacean-SIFamide) in the crayfish *Procambarus clarkii* by topological mass spectrometry analysis. Gen and Comp Endocrin 2004 ; 135 : 394-400.
15. Suzuki T, Beuzenbery V, Mackenzie L, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry of spiroketal stereoisomers of pectenotoxins and the analysis of novel pectenotoxin isomers in the toxic dinoflagellate *Dinophysis acuta* from New Zealand. J Chromatogr A 2003 ; 992 : 141-50.

16. Kite G, Veitch N, Grayer R, et al. The use of hyphenated techniques in comparative phytochemical studies of legumes. Biochem Syst Ecol 2003 ; 31 : 813-43.
17. Wolfender J, Ndjoko K, and Hostettmann K: Liquid chromatography with ultraviolet absorbance-mass spectrometric detection and with nuclear magnetic resonance spectroscopy detection and with nuclear magnetic resonance spectroscopy: a powerful combination for the on-line structural investigation of plant metabolites. J Chromatogr A 2003 ; 1000 : 437-55.
18. Popovich D, and Kitts D. Generation of ginsenosides Rg3 and Rh2 form North America ginseng. Phytochemistry 2004 ; 65(3) : 337-44.
19. Mittermayr R, Kalman A, Trisconi M, et al. Determination of vitamin B_5 in a range of fortified food products by reversed-phase liquid chromatography-mass spectrometry with electrospray ionisation. J Chromatogr 2004 ; 1032(1-2) : 1-6.
20. Balizs G, and Hewitt A. Determination of veterinary drug residues by liquid chromatography and tandem mass spectrometry. Anal Chim Acta 2003 ; 492(1-2) : 105-31.
21. Verzegnassi L, Savoy-Perroud M, and Stadler R. Application of liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry to the detection of 10 sulfonamides in honey. J Chromatogr A 2002 ; 977 : 77-87.
22. Schulze H, Schebaum E, Anastassiades M, et al. Development, validation, and application of an acetylcholinesterase biosensor test for the direct detection of insecticide residues in infant food. Biosensors Bioelectron 2002 ; 17 : 1095-105.
23. Sannio A, Bolzoni L, and Badini M. Application of liquid chromatography with electrospray tandem mass spectrometry to the determination of a new generation of pesticides in posed fruits and vegetables. J Chromatogr A 2004 ; 1036(2) : 161-9.
24. Alda M, Diaz-Cruz S, Petrovic M, et al. Liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry of selected emerging pollutants (steroid sex hormones, drugs and alkylphenolic surfactants) in the aquatic environment. J. Chromatogr A 2003 ; 1000 : 503-26.
25. Bergstrom J, Helander A, and Jones A. Ethyl glucoronide concentrations in two successive urinary voids from drinking drivers: relationship to creatinine content and blood and urine ethanol concentrations. Forensic Sci Int 2003 ; 133 : 86-94.

Villain M, Cheze M, Tracqui A, et al. Windows of detection of zolpidem in urine and hair: application to two drug facilitated sexual assaults. Foresic Sci Int 2004 ; 143(2-3) : 157-61.

คำถาม

1. นิยมใช้ LC-MS ในงานวิเคราะห์ด้านใดบ้าง
    1. วิเคราะห์สารปนเปื้อนในอาหาร
    2. วิเคราะห์สารมลพิษในสิ่งแวดล้อม
    3. ศึกษาอนุกรมวิธานของพืชและสัตว์
    4. ค้นพบยาใหม่
    5. ถูกทุกข้อ
2. ข้อใดคือข้อดีของ LC-MS
    1. ความไวสูง
    2. ถูกต้อง
    3. แม่นยำ
    4. สะดวกและรวดเร็ว
    5. ถูกทุกข้อ
3. ข้อมูลใดเกี่ยวกับโครงสร้างทางเคมีที่สามารถศึกษาได้ด้วย LC-MS
    1. น้ำหนักโมเลกุล
    2. ระยะอะตอมในโมเลกุล
    3. โครงสร้างสามมิติของโมเลกุล
    4. ข้อ 1 และ 3 ถูก
    5. ข้อ 1 และ 4 ถูก
4. เหตุใดจึงต้องปรับสภาวะการแยกสารที่มีหมู่คาร์บอกซิลให้เป็นกรด ในขณะที่แยกสารให้บริสุทธิ์ด้วย reversed-phase C18 column
    1. เพื่อให้หมู่คาร์บอกซิลไม่แตกตัว
    2. เพื่อให้สารจับกับวัฏภาคคงที่ได้ดี
    3. เพื่อให้การแยกสารมีประสิทธิภาพสูง
    4. ป้องกันสารสลายตัว
    5. ข้อ 1-3 ถูก
5. เหตุใดจึงไม่สามารถใช้ GC-MS วิเคราะห์ยาฆ่าแมลงในอาหารได้
    1. ยาฆ่าแมลงมีอัตราการระเหยต่ำ
    2. ยาฆ่าแมลงมีความเป็นขั้วสูง
    3. ยาฆ่าแมลงไม่ทนต่อความร้อน
    4. ข้อ 1 และ 2
    5. ถูกทุกข้อ
6. ข้อใดเป็นข้อดีของเทคนิค column switching
    1. แยกสารที่ซับซ้อนได้อย่างมีประสิทธิภาพ
    2. ใช้เวลาน้อยในการแยกสารที่ซับซ้อน
    3. ช่วยแยกองค์ประกอบในพลาสมาออกไปจึงลดปริมาณสารที่รบกวนการวิเคราะห์
    4. คอลัมน์กลับคืนสู่สมดุลได้อย่างรวดเร็ว
    5. ถูกทุกข้อ

7. เหตุใดจึงใช้ HPLC-UV วิเคราะห์หาปริมาณวิตามิน B_5 ไม่ได้
    1. สารอื่นที่ปะปนอยู่กับวิตามินสามารถดูดกลืนแสงในช่วงความยาวคลื่นเดียวกันกับวิตามิน
    2. มีความจำเพาะเจาะจงต่ำ
    3. วิตามินสลายตัวสูงมากในระหว่างการวิเคราะห์
    4. ข้อ 1 และ 2
    5. ถูกทุกข้อ
8. เหตุใดจึงนิยมใช้ LC-MS วิเคราะห์เมแทบอไลท์ของยานอนหลับในเส้นผมมนุษย์
    1. LC-MS สามารถวิเคราะห์ตัวอย่างที่มีปริมาณน้อยมากได้ดี
    2. สามารถบอกระยะเวลาที่ได้รับยานอนหลับได้อย่างถูกต้อง
    3. มีความจำเพาะเจาะจงสูง
    4. ข้อ 1 และ 2 ถูก
    5. ถูกทุกข้อ
9. เมแทบอไลท์ชนิดใดของแอลกอฮอล์ที่ตรวจพบได้ในปัสสาวะด้วย LC-MS
    1. ethyl glucuronic acid
    2. ethyl glucoronide
    3. ethyl alcohol
    4. ข้อ 1 และ 2 ถูก
    5. ไม่มีข้อใดถูก
10. MALDI เป็นเทคนิคที่เหมาะสำหรับการวิเคราะห์สารประเภทใด
    1. สารที่มีขนาดโมเลกุลใหญ่มาก
    2. สารที่ระเหยได้ยาก
    3. สารจำพวกโปรตีน
    4. สารที่ไม่คงตัวต่อความร้อน
    5. ถูกทุกข้อ

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนกันยายน 2548 (หน้า 179-188)
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

การเสริมน้ำมันปลาในการรักษาโรคที่เกิดการอักเสบ

(Supplementation of Fish Oil for the Treatment of Inflammatory Diseases)

ภญ.หทัยพร ศิรินามารัตนะ[1,2], ภญ.ผศ.ดร.วรางคณา วารีสน้อยเจริญ[2,*]
[1]ภาควิชาเภสัชเวท คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาลัยเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000
[2]ภาควิชาอาหารเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330
*ผู้เขียนที่สามารถติดต่อได้

รหัส 1-000-SPU-000-0509-01
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 กันยายน พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 กันยายน พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อทราบถึงแหล่งที่มา คุณสมบัติของน้ำมันปลา
2. เพื่อทราบถึงกลไกของน้ำมันปลาในการต้านกระบวนการอักเสบ
3. เพื่อทราบถึงผลดีของการเสริมน้ำมันปลาเพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะอักเสบของโรคต่างๆ

บทคัดย่อ

ในน้ำมันปลามีกรดไขมันในกลุ่มโอเมก้า 3 ที่สำคัญ คือ eicosapentaenoic acid (EPA) และ docoxahexaenoic acid (DHA) กรดไขมันทั้งสองนี้มีผลในการลดภาวะการอักเสบโดยลดปริมาณของสารตัวกลางของการอักเสบบางชนิด ได้แก่ prostaglandins (PGI_2 และ PGE_2) leukotrienes (LTC_4 LTD_4 และ LTE_4) และ cytokines (IL-1 IL-6 IL-8 และ TNF-α) เพิ่มปริมาณของสารตัวกลางของการต้านอักเสบบางชนิด ได้แก่ PGE_3 และ LTB_5 รวมทั้งลดการเหนี่ยวนำการเคลื่อนที่ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมายังบริเวณที่เกิดการอักเสบ การศึกษาการเสริมน้ำมันในผู้ป่วยที่ได้รับโภชนบำบัด พบว่า ช่วยลดภาวะอักเสบ ลดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลและอัตราการติดเชื้อ สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะอักเสบเรื้อรัง อันได้แก่ โรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ โรคสะเก็ดเงิน และโรคลำไส้อักเสบนั้น การเสริมน้ำมันปลาร่วมกับการรักษาด้วยยา ช่วยบรรเทาอาการของโรคที่เป็นอยู่ ลดการกลับมาเป็นซ้ำของโรคเดิม รวมถึงลดขนาดของยาแผนปัจจุบันที่ใช้ในการรักษา

คำสำคัญ
การอักเสบ กรดไขมันกลุ่มโอเมก้า-3 น้ำมันปลา

แหล่งที่มาและคุณสมบัติของน้ำมันปลา

น้ำมันปลาเป็นน้ำมันที่สกัดได้จากปลาทะเลน้ำลึก โดยเฉพาะในทะเลเขตหนาว เช่น ปลาแมคเคอเรล เฮอริง ทูนา และแซลมอน เป็นต้น[1] ดังแสดงในตารางที่ 1 น้ำมันปลาเป็นแหล่งของกรดไขมันที่สำคัญ 2 ชนิดคือ eicosapentaenoic acid (EPA) และ docoxahexaenoic acid (DHA) ซึ่งเป็นกรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดหลายพันธะคู่ (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) น้ำมันปลามีบทบาทสำคัญต่อร่างกายคือเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ ช่วยลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด มีผลในการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายรวมทั้งมีผลลดภาวะการอักเสบในร่างกาย[1-3]

กรดไขมันประเภท PUFAs สามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ กลุ่มโอเมก้า-6 (ω-6) ซึ่งมีสูตรโครงสร้างประกอบด้วยคาร์บอนอะตอม 18 ตัว และมีพันธะคู่ 2 พันธะ (C18:2) กรดไขมันในกลุ่มนี้ที่จัดเป็นกรดไขมันจำเป็น (essential fatty acid) ไม่สามารถสังเคราะห์ได้ในร่างกายมนุษย์ คือ linoleic acid ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งคือกลุ่มโอเมก้า-3 (ω-3) ซึ่งกรดไขมันในกลุ่มนี้ที่เป็นกรดไขมันชนิดจำเป็นคือ a-linolenic acid มีสูตรโครงสร้างประกอบด้วยคาร์บอน 18 ตัว และมี 3 พันธะคู่ (C18:3)[1,2] กรดไขมันทั้งสองกลุ่มสามารถถูกเมแทบอลิซึมในร่างกายได้เป็นกรดไขมันอื่นๆ ได้แก่ arachidonic acid (AA; C20:4) ซึ่งได้จาก linoleic acid นอกจากนั้นยังมี EPA (C20:5) และ DHA (C22:6) ซึ่งได้จาก α-linolenic acid อย่างไรก็ตามพบว่าการเมแทบอลิซึมของ α-linolenic acid ให้ได้เป็น EPA และ DHA นั้นจะเกิดขึ้นอย่างช้าๆในร่างกายมนุษย์[1] การรับประทานปลาทะเลเป็นผลทำให้ได้รับ EPA และ DHA โดยตรง ความสำคัญของ AA EPA และ DHA คือการที่กรดไขมันดังกล่าวจะถูกออกซิเดชันเปลี่ยนเป็นสารในกลุ่มที่เรียกว่า eicosanoids ซึ่งจะหมายถึงกรดไขมันที่มีจำนวนคาร์บอนอะตอมตั้งแต่ 20 ตัวขึ้นไปและมีผลต่อการทำงานของร่างกาย โดยทำหน้าที่เป็นสารตัวกลางของการอักเสบ หรือ การต้านอักเสบ เช่น สารในกลุ่ม prostaglandins (PGs) และ leukotrienes (LTs)[4]

ตารางที่ 1 องค์ประกอบของกรดไขมันที่พบในน้ำมันจากปลาทะเล[1]

น้ำมันปลา	ปริมาณ (ร้อยละ) ของกรดไขมัน				
	กรดไขมันอิ่มตัว		กรดไขมันไม่อิ่มตัวชนิดหนึ่งพันธะคู่กลุ่ม ω-3		
			α-Linolenic acid	EPA	DHA
Cod liver	18	51	0.7	9.0	9.5
Herring	19	60	0.6	7.1	4.3
Menhaden	34	32	1.0	12.7	8.0
Salmon	24	40	1.0	8.0	11.0
Pilchard	25	29	-	17	9.0
Mackerel	21	43	-	11	11
Anchovy	28	29	-	17	9
Sardine	24	34	-	15	10

ภาวะการอักเสบและบทบาทของน้ำมันปลาต่อภาวะการอักเสบ

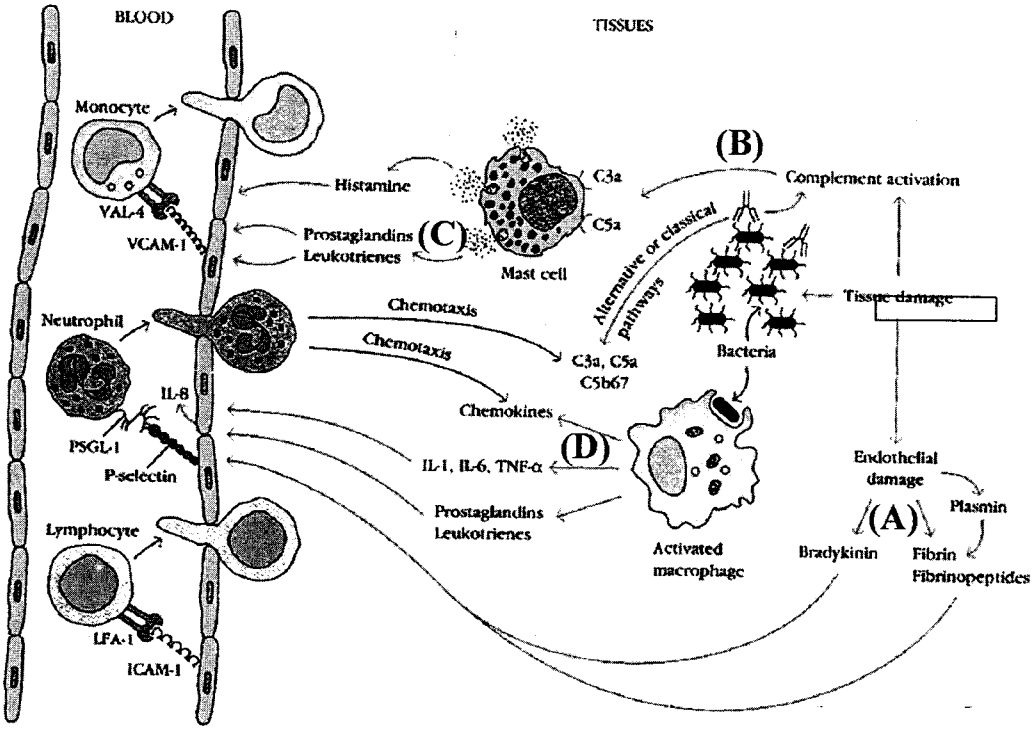
โดยทั่วไปเมื่อร่างกายถูกกระตุ้นโดยสิ่งเร้าต่างๆ เช่น การเกิดบาดแผล การติดเชื้อ จะมีผลทำให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนองต่อสิ่งเร้านั้น ที่สำคัญคือการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น leukocytes จะเคลื่อนที่ไปยังบริเวณที่เกิดบาดแผล หรือติดเชื้อ เกิดการหลั่งของสารต่างๆ ที่มีผลต่อกระบวนการทางชีวเคมี โดยเฉพาะสารตัวกลางของการอักเสบ (inflammatory mediators) ต่างๆ[4,5] ดังแสดงในตารางที่ 2 การหลั่งของสารตัวกลางเหล่านี้มีผลทำให้เกิดการอักเสบแบบเฉียบพลัน (acute inflammation) ก่อให้เกิดอาการ ปวด บวม แดง และร้อนในบริเวณที่เกิดการอักเสบเฉพาะที่ และถ้าสารตัวกลางกระจายไปตามระบบไหลเวียนโลหิตจะส่งผลให้เกิดการอักเสบทั่วร่างกาย ทั้งนี้ร่างกายจะกลับสู่ระบบสมดุลได้ถ้าอาการอักเสบมีไม่มากนัก อย่างไรก็ตามในผู้ป่วยที่มีภาวะของโรครุนแรงเช่น การติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) การผ่าตัดหรือการเกิดบาดแผล (trauma)[4,6] หรือถ้าผู้ป่วยมีภาวะการอักเสบเป็นเวลานานหรือ เรื้อรัง (chronic inflammation) เช่น ในโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ (rheumatoid arthritis) โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) และ โรคลำไส้อักเสบ (Crohn's disease) เป็นต้น[6] ผู้ป่วยจำต้องได้รับการรักษาเพื่อบรรเทาอาการของโรคที่เกิดขึ้น

ดังที่ได้กล่าวแล้วว่า AA EPA และ DHA มีบทบาทในกระบวนการอักเสบโดยเป็นสารตั้งต้น (precursor) ของสารตัวกลางของการอักเสบ (inflammatory mediators) หรือ สารตัวกลางของการต้านอักเสบ (antiinflammatory mediators) โดยมีสองปัจจัยที่เกี่ยวข้อง คือ ชนิดของกรดไขมัน ได้แก่ ω-6 และ ω-3 และ ชนิดของเอ็นไซม์ ได้แก่ cyclooxygenase (COX) และ lipoxygenase (LOX)[5-8] กรดไขมันชนิด ω-6 คือ AA จะถูกเปลี่ยนโดยเอ็นไซม์ COX เกิดเป็นสารกลุ่ม prostaglandins series 2 ได้แก่ PGE_2 และ PGI_2 และถ้า AA ถูกเปลี่ยนโดยเอ็นไซม์ LOX จะได้สารในกลุ่ม leukotrienes series 4 ได้แก่ LTC_4 LTD_4 และ LTE_4 ซึ่งสารจำพวก eicosanoids ที่ผลิตได้นี้จัดเป็นสารตัวกลางของการอักเสบ ซึ่งมีผลโดยรวมคือทำให้หลอดเลือดขยายตัว (vasodilator) และเพิ่มการซึมผ่านหลอดเลือด (increased vascular permeability) ทำให้เกิดอาการบวมขึ้น[5,6]

เมื่อร่างกายได้รับ EPA และ DHA จะทำให้ส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเช่น mast cells และ macrophage มีปริมาณของกรดไขมันกลุ่ม ω-3 เพิ่มขึ้นซึ่ง จะลดการหลั่งของสารตัวกลางชนิดที่ทำให้เกิดการอักเสบจากกรดไขมันกลุ่ม ω-6 ได้ สำหรับสาร eicosanoids ที่ได้จากการออกซิเดชันของ EPA และ DHA โดยเอ็นไซม์ COX เกิดเป็นสารในกลุ่ม prostaglandins series 3 ได้แก่ PGE_3 และโดยเอ็นไซม์ LOX จะได้สารในกลุ่ม leukotrienes series 5 ได้แก่ LTB_5 สาร eicosanoids ที่เกิดขึ้นทำหน้าที่เป็นสารตัวกลางของการต้านอักเสบ[8-11] ลดการหลั่งของสารกลุ่ม cytokines ชนิดที่เป็นสารตัวกลางของการอักเสบ ได้แก่ interleukin-1 (IL-1) IL-6 IL-8 และ tumor necrosis factor-α (TNF-α) จากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน[9-12] และลดการเคลื่อนที่ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันเช่น monocytes มายังบริเวณที่เกิดการอักเสบ[12]

กระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในร่างกายแสดงดังรูปที่ 1 เริ่มจากเมื่อมีเชื้อโรคหรือเกิดบาดแผล จะเกิดการหลั่งสารตัวกลางของการอักเสบชนิดต่างๆ[6] เช่น (A) จากพลาสมา ได้แก่ bradykinin และ fibrinopeptides (B) จากระบบ complement ซึ่งถูกกระตุ้นได้ด้วย antigen-antibody complexes ได้เป็น anaphylatoxins (C3a, C5a) ซึ่งจะไปมีผลต่อการแตกออกของแกรนูล (degranulation) และเกิดหลั่ง histamine จาก mast cell (C) จากการเมแทบอลิซึมของกรดไขมันที่เป็นองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ ได้แก่ prostaglandins series 2 และ leukotrienes series 4 และ (D) จากเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน (เช่น T-cells และ macrophages เป็นต้น) ได้แก่ chemokines และ cytokines ทั้งนี้สารจาก (A) (B) และ (C) จะมีผลทำให้หลอดเลือดขยายตัวและเพิ่มการซึมผ่านของของเหลวผ่านหลอดเลือด สารจาก (B) และ (D) เหนี่ยวนำให้เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น lymphocytes neutrophils และ monocytes เคลื่อนที่ออกจากหลอดเลือดมายังบริเวณที่เกิดการอักเสบ (chemotaxis) โดยจะเกิดการยึดติด (adhesion) ของเซลล์ระบบภูมิคุ้มกัน

กับตัวรับ (receptor) บนเนื้อเยื่อบุหลอดเลือด (endothelium) หลังจากนั้นเซลล์จะเคลื่อนที่ผ่านเนื้อเยื่อบุหลอดเลือด (transmigration) มายังบริเวณที่เกิดการอักเสบและหลั่งสารตัวกลางของการอักเสบได้ต่อไป น้ำมันปลามีผลในการลดการเกิดสารจาก (C) และ (D) รวมทั้งลดการ chemotaxis ของของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน[12]



รูปที่ 1 เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและสารตัวกลางที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบในร่างกาย[6]

ตารางที่ 2 สารตัวกลางของการอักเสบที่สำคัญในร่างกาย[4,5]

สารตัวกลาง	แหล่งที่มา	ผลทางชีวเคมีต่อร่างกาย
Histamine	Mast cells, basophils, platelets	• Vasodilation • Increased vascular permeability
Serotonin	Platelets	• Vasodilation • Increased vascular permeability
Bradykinin	Plasma	• Vasodilation • Increased vascular permeability
Fibrinopeptides	Plasma	• Increased vascular permeability • Chemotaxis of macrophage and neutrophil
Anaphylatoxins (C3a, C5a)	Plasma (by activated complement system)	• Mast cell degranulation • Vasodilation • Increased vascular permeability
Prostaglandins (PGI_2, PGE_2)	All leukocytes	• Vasodilation

ตารางที่ 2 สารตัวกลางของการอักเสบที่สำคัญในร่างกาย[4,5] (ต่อ)

สารตัวกลาง	แหล่งที่มา	ผลทางชีวเคมีต่อร่างกาย
Leukotrienes (LTC4, LTD4, LTE4)	Mast cells, eosinophils, basophils	• Increased vascular permeability
Platelet activating factor	Mast cells, monocytes, platelets, neutrophils, eosinophils, basophils	• Vasodilation • Increased vascular permeability
Cytokines		
Interleukin 1 (IL-1)	Monocytes, macrophages, endothelium	• Chemotactic for monocytes and neutrophils • Induces fever and other acute phase responses • Promotes endothelial cells binding to leukocytes
Interleukin 6 (IL-6)	Mast cells, macrophage, fibroblast, CD4+ T-cells	• Stimulates growth of hematopoietic progenitor cells • Enhance maturation of activated T and B cells
Interleukin 8 (IL-8)	Monocytes	• Chemotaxis and activation of polymorphornulcear neutrophil, lymphocytes
Tumor necrosis factor-α (TNF-α)	Monocytes, macrophage	• Mimic many action of IL-1 • Cytotoxic to some tumor cells

ผลทางคลินิกของการเสริมน้ำมันปลาในการรักษาโรคที่เกิดการอักเสบ

การศึกษาวิจัยถึงประโยชน์ของการเสริมน้ำมันปลาเพื่อรักษาภาวะอักเสบที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยบางโรค เพื่อเป็นแนวทางในการรักษามีดังต่อไปนี้

1) ผู้ป่วยที่ได้รับโภชนบำบัดผ่านระบบทางเดินอาหารหรือทางหลอดเลือดดำ

ผู้ป่วยที่ต้องได้รับโภชนบำบัดผ่านระบบทางเดินอาหารหรือหลอดเลือดดำ มักเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะวิกฤติ (critically ill) มีการติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ได้รับผ่าตัด (surgery) หรือเกิดอาการบาดเจ็บ (trauma) ซึ่งจำต้องรักษาตัวในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน การให้อาหารที่ผสมน้ำมันปลาจะช่วยลดอัตราการติดเชื้อ และระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลได้ สำหรับการให้โภชนบำบัดผ่านระบบทางเดินอาหาร (enteral nutrition, EN) มักให้น้ำมันปลาผสมในสูตรอาหารร่วมกับการให้สารอาหารอื่นซึ่งมีผลกระตุ้นภูมิคุ้มกัน เช่น arginine glutamine และ nucleotides[13-15] Senkal และคณะ[16] ได้ทำการทดลองในผู้ป่วยผ่าตัดจำนวน 77 คน โดยให้ EN ที่มีส่วนผสมเป็นกรดไขมันกลุ่ม ω-3 จำนวน 85 มิลลิกรัม arginine 310 มิลลิกรัม และ nucleotides 30 มิลลิกรัม ต่อ น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมของผู้ป่วยต่อวัน เป็นเวลาอย่างน้อย 5 วัน พบว่าสามารถลดอัตราการติดเชื้อและระยะเวลาการรักษาซึ่งทำให้ค่าใช้จ่ายในการรักษา

พยาบาลลดลงด้วย นอกจากนี้ การให้น้ำมันปลาในรูปแบบอิมัลชันไขมัน (lipid emulsion) แก่ผู้ป่วยผ่าตัดช่องท้องที่ได้รับโภชนบำบัดทางหลอดเลือดดำ (parenteral nutrition, PN) จะช่วยลดระยะเวลาการรักษาตัวในโรงพยาบาลได้เช่นกัน[17]

ในปี ค.ศ. 2003 Koller และคณะ[10] ได้ทำการศึกษาผลของการให้น้ำมันปลาทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่ผ่าตัดช่องท้องจำนวน 30 คน ซึ่งมีอายุระหว่าง 18-80 ปี การศึกษาเป็นแบบ double-blind randomized placebo-controlled study โดยกลุ่มควบคุม จำนวน 16 คนจะได้รับสารอาหารทางหลอดเลือดดำซึ่งประกอบด้วยอิมัลชันไขมันของน้ำมันถั่วเหลือง ส่วนในกลุ่มทดลองจำนวน 14 คนจะได้รับอิมัลชันไขมันที่มีส่วนผสมของน้ำมันปลาร้อยละ 10 ของปริมาณน้ำมันทั้งหมด ผู้วิจัยได้วิเคราะห์ผลโดยทำการแยกเม็ดเลือดขาวจากกลุ่มตัวอย่างทั้งสองและเปรียบเทียบปริมาณของสารในกลุ่ม leukotrienes พบว่ากลุ่มทดลองมีปริมาณ LTB_5 มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

Mayer และคณะ[11,12] ได้ศึกษาผลของการเสริมน้ำมันปลาต่อระดับของ cytokines ชนิดต่างๆ ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ จำนวน 21 คน วิธีศึกษาเป็นแบบ randomized controlled open-labeled study โดยผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับอิมัลชันไขมันของน้ำมันถั่วเหลืองและกลุ่มที่สองได้รับอิมัลชันของน้ำมันปลา เมื่อทำการเจาะเลือดของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มหลังการให้อิมัลชันแล้วอย่างน้อย 5 วัน และนำมาวิเคราะห์หาปริมาณของ EPA และ DHA ในพลาสมาและในเยื่อหุ้มเซลล์ของ mononuclear leukocytes พบว่าปริมาณของกรดไขมันทั้งสองชนิดในผู้ป่วยกลุ่มที่สองซึ่งได้รับน้ำมันปลาจะสูงกว่ากลุ่มแรกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนั้นเมื่อทำการวิเคราะห์ปริมาณของ cytokines ใน mononuclear leukocytes พบว่า ปริมาณของ cytokines ต่างๆ คือ TNF-α IL-1 IL-6 และ IL-8 ในผู้ป่วยกลุ่มที่สองต่ำกว่ากลุ่มแรกอย่างมีนัยสำคัญ คณะผู้วิจัยยังได้ศึกษาถึงผลของน้ำมันปลาต่อการทำงานของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันโดยทดลองในอาสาสมัครสุขภาพดี จำนวน 12 คน ซึ่งได้รับอิมัลชันของน้ำมันปลาสลับกับอิมัลชันของน้ำมันถั่วเหลืองชนิดละ 2 วัน พบว่าอิมัลชันของน้ำมันปลามีผลลดการเคลื่อนที่ของเซลล์ monocytes ไปยังเนื้อเยื่อบริเวณที่เกิดการอักเสบ โดยลดการยึดติดกับเนื้อเยื่อบุหลอดเลือดและลดการเคลื่อนย้ายของเซลล์ผ่านผนังของเนื้อเยื่อบุหลอดเลือดได้[12]

2) ผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์ (rheumatoid arthritis)

Fortin และคณะ[18] ได้วิเคราะห์งานวิจัยเกี่ยวกับการเสริมน้ำมันปลาในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์จำนวน 10 งานวิจัยที่มีรูปแบบการศึกษาเป็น randomized placebo-controlled studies ด้วยวิธี meta-analysis พบว่าการเสริมน้ำมันปลาในการรักษาผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาทอยด์เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน จะช่วยลดความรุนแรงของโรค และลดระยะเวลาของอาการข้อติดได้ นอกจากนั้น James และคณะ[19] ยังได้ทำการรวบรวมผลการศึกษาจำนวน 13 งานวิจัยที่มีรูปแบบการศึกษาเป็น double-blind randomized controlled trials พบว่าการเสริมน้ำมันปลาในผู้ป่วยในปริมาณ 3.1 กรัมต่อวันโดยเฉลี่ยจะช่วยลดความรุนแรงของอาการของโรคได้ ทั้งยังสามารถปรับลดขนาดของยาต้านการอักเสบกลุ่ม NSAIDs ที่ใช้ลงได้ด้วย

3) ผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน (psoriasis)

การให้ EPA ในปริมาณ 1.8 กรัมต่อวันร่วมกับการรักษาด้วยยา etretinate ในขนาด 20 มิลลิกรัม ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงินเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าทำให้ผู้ป่วยมีอาการของโรคดีขึ้นถึงร้อยละ 75 โดยอาการคัน บวมแดง และการเกิดสะเก็ดของผิวหนังในผู้ป่วยลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และลดระยะเวลาในการรักษาได้ถึงร้อยละ 50 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับน้ำมันปลา และการเสริมน้ำมันปลาช่วยลดขนาดของยาที่ใช้จากขนาดปกติคือ 0.75-1 มิลลิกรัม เป็น 0.3-0.5 มิลลิกรัม ต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวต่อวันได้ โดยให้ผลการรักษาที่ดีขึ้นด้วย[20,21]

4) ผู้ป่วยลำไส้อักเสบ (Crohn's disease)

จากผลการศึกษาที่มีรายงานโดย Belluzzi และคณะ[22] พบว่าการให้ผู้ป่วยโรคลำไส้อักเสบเรื้อรังหรือ Crohn's disease รับประทานน้ำมันปลาในรูปแบบเม็ดเคลือบ ซึ่งมีกรดไขมัน ω-3 ประกอบอยู่ในปริมาณ 2.7 กรัมต่อวัน เป็นระยะเวลา 1 ปี จะช่วยป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ของโรค Crohn's disease ได้ถึงร้อยละ 59 เมื่อเทียบกับ

กลุ่มควบคุมที่ได้รับยา placebo อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้กรดไขมันกลุ่ม ω-3 เป็น maintenance treatment ในผู้ป่วยโรคนี้[23]

นอกจากผลดีของน้ำมันปลาที่ได้กล่าวถึงข้างต้นแล้วนั้น การให้น้ำมันปลาแก่ผู้ป่วยมีข้อควรระวังในผู้ป่วยที่ได้รับยาที่มีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (antiplatelet aggregation) เช่น warfarin และ aspirin เนื่องจากอาจทำให้เกิดภาวะตกเลือด (haemorrhage) ได้ สำหรับคำแนะนำการรับประทานน้ำมันปลาในคนปกตินั้น คือควรรับประทานปลาทะเลประมาณ 2 ครั้งต่อสัปดาห์หรือประมาณ 240 กรัมต่อสัปดาห์[24]

บทสรุป

การได้รับ EPA และ DHA ซึ่งพบในน้ำมันปลามีผลในการลดภาวะอักเสบได้โดยพบว่ามีผลลดปริมาณของสารตัวกลางของการอักเสบชนิดต่างๆ รวมทั้งลดการเหนี่ยวนำการเคลื่อนที่ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันมายังบริเวณที่เกิดการอักเสบ ในงานวิจัยทางคลินิกพบผลดีของน้ำมันปลาที่ช่วยเสริมการรักษาในผู้ป่วยที่มีภาวะของโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบแบบเรื้อรัง หรือ ในผู้ป่วยที่ได้รับโภชนบำบัดผ่านระบบทางเดินอาหารหรือทางหลอดเลือดดำ อย่างไรก็ตามการใช้น้ำมันปลาในการรักษาภาวะอักเสบของโรคต่างๆ ควรเป็นเพียงการเสริมการรักษาเท่านั้นและยังไม่มีข้อมูลชัดเจนว่าสามารถใช้แทนยาในการรักษาได้ ทั้งนี้ยังต้องอาศัยการศึกษาทางคลินิกเกี่ยวกับผลของน้ำมันปลาในด้านอื่นๆ เพิ่มเติมด้วย เพื่อใช้เป็นแนวทางในการนำน้ำมันปลามาใช้ในการรักษาภาวะอักเสบของโรคต่างๆ ได้อย่างเหมาะสมยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acid in growth and development. In : Lees RS, Karel M (ed) Omega-3 fatty acid in health and disease. USA: Marcel Dekker, 1990 : 115-116.
2. Ettinger S. Macronutrient: carbohydrates, proteins, and lipids. In: Mahan LK, Escott-Stump S (ed) Krause's food, nutrition & diet therapy. Philadelphia : Saunders, 2004 : 52-59, 1244-1245.
3. Krummel DA. Medical nutrition therapy in cardiovascular disease. In: Mahan LK, Escott-Stump S (ed) Krause's food, nutrition & diet therapy. Philadelphia: Saunders, 2004 : 878-879.
4. Roitt I, Brostoff J and Male D. Immunology. 5th edition. London: Mosby, 2000 : 68, 127.
5. Trowbridge HO, Emling RC. Inflammation : a review of the process. 5th edition. Illinois : Quintessence Publishing, 1997 :19-109.
6. Goldsby R, Kindt TJ, Osborne BA. Kuby Immunology. 4thedition. USA : WH Freeman and Company, 2001 : 383-390.
7. Furst P, Kuhn KS. Fish oil emulsions : what benefits can they bring? Clinical Nutrition 2000 ; 19(1) : 7-14.
8. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. Journal of American College of Nutrition 2002 ; 21(6) : 495-505.
9. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immuno-suppressive. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine 2001 ; 163 : 316-321.
10. Koller M, Senkal M, Kemen M, et al. Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery. Clinical Nutrition 2003 ; 22(1) : 59-64.
11. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. American Journal of Respiratory Critical Care Medicine 2003 ; 167 : 1321-1328.

12. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation and adhesive interaction with endothelium in humans. The Journal of Immunology 2003 ; 171 : 4837-4843.
13. Alexander JW. Nutritional pharmacology in surgical patients. American Journal of Surgery 2002 ; 183 : 349-352.
14. Atkinson S, Sieffert E, Bihari D. A prospective, randomized, double-blind, controlled clinical trial of enteral immunonutrition in the critically ill. Critical Care Medicine 1998 ; 26(7) : 1164-1172.
15. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. Critical Care Medicine 1999; 27(12) : 2799-2805.
16. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. Critical Care Medicine 1997 ; 25(9) : 1489-1496.
17. Calder PC. Long-chain n-3 fatty acids and inflammation: potential application in surgical and trauma patients. Brazil Journal of Medical Biological Research 2003 ; 36(4) : 433-446.
18. Fortin PR, Lew RA, Liang MH, et al. Validation of a meta-analysis: the effects of fish oil in rheumatoid arthritis. Journal of Clinical Epidemiology 1995 ; 48(11) : 1379-1390.
19. James MJ, Proudman SM. Dietary n-3 fats as adjunctive therapy in a prototypic inflammatory disease: issues and obstacles for use in rheumatoid arthritis. Prostaglandins Leukotrienes Essential Fatty Acids 2003 ; 68 : 399-405.
20. Bittiner SB, Cartwright I. A double-blind, randornized, placebo-controlled trial of fish oil in psoriasis. The Lancet 1988 ; 331 : 378-380.
21. Danno K, Sugie N. Combination therapy with low-dose etretinate and eicosapentaenoic acid for psoriasis vulgaris. The Journal of Dermatology 1998 ; 25 : 703-705.
22. Belluzzi A, Brignola C, Campieri M, et al. Effect of an enteric-coated fish-oil preparation on relapses in Crohn's disease. The New England Journal of Medicine 1996 ; 334(24) : 1557-1560.
23. Herbert L. Nutritional in inflammatory bowel disease. In: Sartor RB, Sandborn WJ (ed) Kirsner's inflammatory bowel diseases 6th edition USA : Saunder, 2004: 570-571.
24. Wardlaw GM. Lipids. Perspectives in Nutrition 4th edition USA : McGraw-Hill, 1999 : 119-120.

คำถามท้ายบทความ : <u>จงเลือกคำตอบที่ถูกที่สุดเพียงคำตอบเดียว</u>

1. อาหารดังต่อไปนี้มีกรดไขมันชนิดโอเมก้า 3 อยู่มาก **<u>ยกเว้น</u>** อาหารในข้อใด?

1) แกงเผ็ดปลาดุก
2) ต้มยำปลาซาร์ดีน
3) แซนวิชทูน่า
4) ปลาแมคเคอเรลย่าง
5) ฉู่ฉี่ปลาแซลมอน

2. กรดไขมันในข้อใดจัดเป็นกรดไขมันชนิดจำเป็น?

1) α–linolenic acid
2) Arachidonic acid (AA)
3) γ–linolenic acid
4) Eicosapentaenoic acid (EPA)
5) Docoxahexaenoic acid (DHA)

3. Prostaglandins ชนิด PGI_2 ได้มาจากการกรดไขมันและเอนไซม์ในข้อใด?

1) Arachidonic acid, Lipoxygenase
2) Arachidonic acid, Cyclooxygenase
3) Eicosapentaenoic acid, Cyclooxygenase
4) Docoxahexaenoic acid, Phospholipase
5) α–linolenic acid, Lipoxygenase

4. ในการเมแทบอลิซึมของ eicosapentaenoic acid เพื่อให้เกิดสารตัวกลางของการต้านอักเสบจะต้องใช้เอนไซม์ชนิดใดบ้าง?

1) Lipoxygenase
2) Lipase
3) Cyclooxygenase
4) Lipoxygenase และ cyclooxygenase
5) Protein kinase และ lipoxygenase

5. สารในข้อใด<u>ไม่</u>จัดอยู่ในกลุ่มของสารตัวกลางของการอักเสบ?

1) Bradykinin
2) Leukotrienes ชนิด LTB_5
3) Histamine
4) Prostaglandins ชนิด PGI_2
5) Tumor necrosis factor-α

6. ข้อใดบ้างเป็นกลไกของน้ำมันปลาในการลดการอักเสบ?

1) เพิ่มการสร้าง prostaglandin series 3
2) ลดการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวมายังบริเวณที่อักเสบ
3) เพิ่มการสร้าง leukotrienes series 5
4) ลดการหลั่ง interleukin-1, interleukin-6 และ tumor necrosis factor-α
5) ข้อ 1) 2) 3) และ 4) เป็นกลไกที่ถูกต้องทุกข้อ

7. สารตัวกลางของการอักเสบในข้อใดที่**ไม่มี**ผลทำให้หลอดเลือดขยายตัวหรือเพิ่มการซึมผ่านของของเหลวผ่านหลอดเลือด?

1) Serotonin
2) Histamine
3) Interleukin 6
4) Leukotrienes ชนิด LTD
5) Prostaglandins ชนิด PGE_2

8. ข้อใด**ไม่ใช่**ผลของการเสริมน้ำมันปลาในการให้อาหารทางหลอดเลือดดำแก่ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อ?

1) ลดอัตราการติดเชื้อ
2) ลดระยะเวลาการพักรักษาตัวในโรงพยาบาล
3) ลดปริมาณของสารตัวกลางของการอักเสบ
4) ลดปริมาณของ EPA และ DHA ในพลาสมาและเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดขาว
5) เพิ่มปริมาณของ EPA และ DHA ในพลาสมาและเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดขาว

9. จากการวิจัยพบว่าการเสริมน้ำมันปลาช่วยลดขนาดของยาที่ใช้รักษาโรคใดบ้าง?

1) โรคสะเก็ดเงิน
2) โรคข้ออักเสบรูมาทอยด์
3) โรคหวัด
4) โรคไมเกรน
5) ข้อ 1) และ 2)

10. ข้อความใดต่อไปนี้ถูกต้องเกี่ยวกับน้ำมันปลา?

1) การใช้น้ำมันปลาเพื่อเสริมการรักษาโรคอักเสบเรื้อรังควรอยู่ในความดูแลของแพทย์
2) การรับประทานปลาทะเลอย่างน้อยสัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง จะทำให้ได้รับกรดไขมันชนิด EPA และ DHA เพิ่มขึ้น
3) การรับประทานน้ำมันปลาในขนาดสูงๆ อาจเกิดอันตรายได้เพราะกรดไขมันในน้ำมันปลาเป็นสารตั้งต้นในการผลิต eicosanoids ซึ่งมีผลต่อการทำงานต่างๆ ของร่างกาย
4) ข้อ 1) 2) และ 3) ถูก
5) ไม่มีคำตอบที่ถูกต้อง

วารสาร ไทยใกบัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนตุลาคม 2548 (หน้า 189-200)
บทความพื้นฐานวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

ยายับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอล
(Cholesterol absorption inhibitor : Ezetimibe)

ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ*
ภญ.ผศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์**
*ภาควิชาเภสัชเคมี **ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0510-01
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 ตุลาคม พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

สามารถอธิบายคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา เภสัชจลนศาสตร์ การศึกษาทางคลินิก อาการอันไม่พึงประสงค์ และการนำมาใช้ทางคลินิกของยา ezetimibe

บทคัดย่อ

ezetimibe (SCH 58235) เป็นยาในกลุ่มสารยับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอล ซึ่งเป็นยากลุ่มใหม่สำหรับลดระดับไขมันในเลือด ezetimibe ออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงต่อคอเลสเทอรอลที่ลำไส้เล็ก โดยไม่มีผลต่อการดูดซึมไขมันชนิดอื่นๆ กรดน้ำดี และวิตามินที่ละลายในไขมัน สามารถใช้เป็นยาเดี่ยวเพื่อลดระดับ LDL-C หรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins โดยให้ยาร่วมกันตั้งแต่เริ่มการรักษาหรือให้ ezetimibe เพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ statins อยู่แล้วแต่ไม่สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ตามต้องการ การใช้ร่วมกับ statins ช่วยให้สามารถใช้ยา statins ในขนาดลดลงและเพิ่มประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือด โดยไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อความผิดปกติของตับหรือกล้ามเนื้อ

คำสำคัญ
ezetimibe SCH 58235 ยายับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอล ยาลดระดับไขมันในเลือด

เนื้อหา

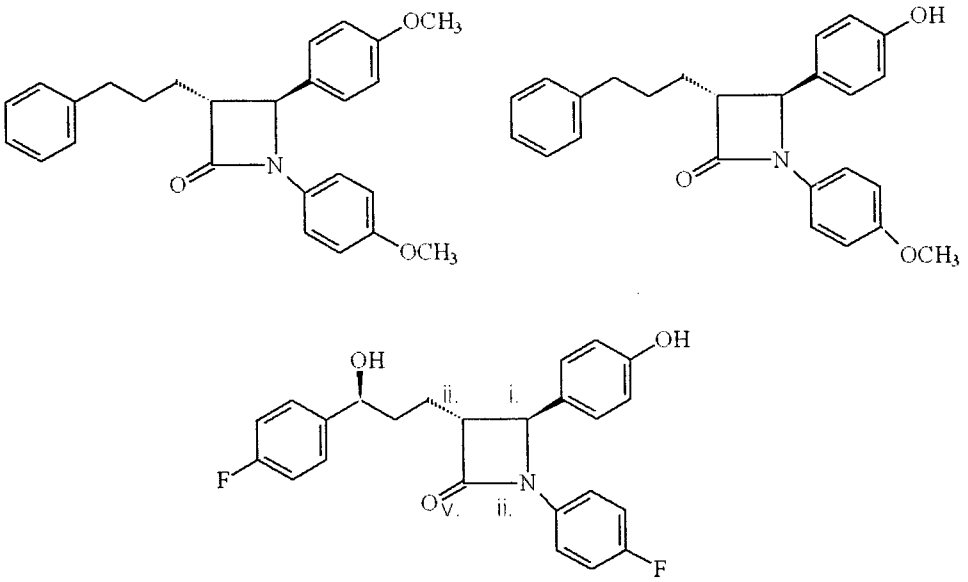
ezetimibe (SCH 58235) เป็นยาชนิดแรกของยากลุ่มยับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอล (cholesterol-absorption inhibitor) ที่ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนตุลาคม พ.ศ.ปี 2545 ezetimibe เป็นยากลุ่มใหม่สำหรับรักษาภาวะไขมันในเลือดสูง (antihyperlipidemic agent)มีข้อบ่งใช้เป็นยาเดี่ยวสำหรับรักษา homozygous familial sitosterolemia และ primary hypercholesterolemia หรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins สำหรับรักษา primary hypercholesterolemia และ homozygous familial hyperchlolesterolemia เพื่อลดระดับ

total chloresterol (TC) low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ไตรกลีเซอร์ไรด์ (triglyceride) และ apolipoprotein B (Apo-B) และเพิ่มระดับ high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) [1] ในประเทศไทย ezetimibe ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา เมื่อเดือนเมษายน พ.ศ. 2547 ในข้อบ่งใช้เดียวกัน ezetimibe จำหน่ายภายใต้ชื่อการค้า Ezetrol® และ Zetia®

บทความนี้กล่าวถึง สูตรโครงสร้างและชื่อทางเคมี กลไกการออกฤทธิ์ เภสัชจลนศาสตร์ การศึกษาทางคลินิก อาการอันไม่พึงประสงค์ รวมถึงการนำมาใช้ทางคลินิกของยา ezetimibe

สูตรโครงสร้างและชื่อทางเคมี

SCH 48461 SCH 53695



Ezetimibe (SCH 58235)

Ezetimibe สูตรโมเลกุล $C_{24}H_{21}F_2NO_3$ น้ำหนักโมเลกุล 409.4

ชื่อทางเคมี (1-(4-fluorophenyl)-3(*R*)-[3-(4-fluorophenyl)-3(*S*) – hydroxypropyl]-4(*S*) – (4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone)

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ SCH 48461 SCH 53695 และ Ezetimibe

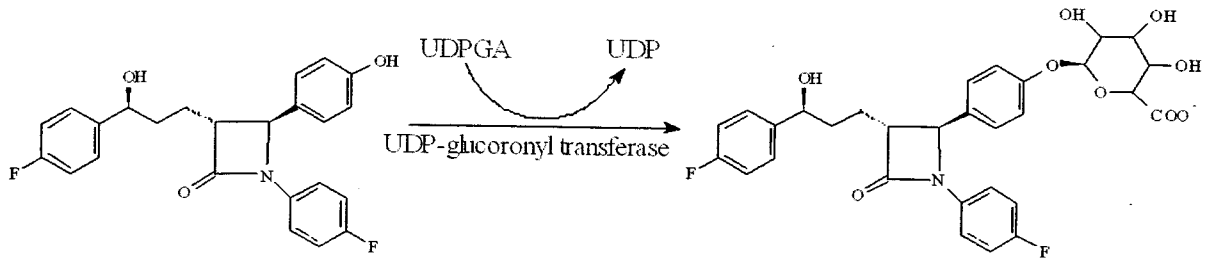
การพัฒนายายับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอลเริ่มจากการแทนที่หมู่ต่างๆ บน 2-azetidinones nucleus หรือวงแหวนเบต้าแลกแทม (β-lactam ring) ซึ่งหมู่แทนที่สำคัญที่มีผลยับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอล คือ N-1 aryl group 4S-alkoxyaryl substituent และ C-3 arylalkyl substituent จากการพัฒนาโดยการเติมหมู่แทนที่ต่างๆ พบว่า SCH 48461 (รูปที่ 1) เป็นสารชนิดแรกของกลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอลอย่างเฉพาะเจาะจง จากการศึกษาในหนูพบว่า SCH 48461 ถูกเมแทบอไลท์ ได้ SCH 53695 ที่ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอลดีกว่า SCH 48461 จากนั้นมีการพัฒนาโครงสร้างของ SCH 48461 โดยเติมหมู่ฟลูออรีน เพื่อลดการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันโดย cytochrome P 450 (CYP) ที่วงแหวนอะโรมาติก และเติมหมู่ไฮดรอกซี ที่ C-3 side chain ทำให้ได้ ezetimibe (รูปที่ 1) [1] ที่มีฤทธิ์แรงกว่า SCH 48461 ถึง 400 เท่า [2,3]

กลไกการออกฤทธิ์

ตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่นอนของ ezetimibe ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เท่าที่ทราบ คือ ezetimibe ออกฤทธิ์ที่บรัชบอเดอร์ (brush border) ของลำไส้เล็กโดยยับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอลจากอาหารและน้ำดีเข้าสู่เอนเทอโรไซต์ (enterocytes)[1,4] โดยยับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอลจากอาหารและน้ำดีโดยไม่มีผลต่อการดูดซึมของไตรกลีเซอร์ไรด์ จึงมีฤทธิ์แตกต่างจากสารชนิดอื่นในกลุ่ม 2-azetidinones เช่น SCH 48461 และ SCH 53695 ที่ยับยั้งการดูดซึมไตรกลีเซอร์ไรด์ นอกจากนี้ ezetimibe ยังมีผลยับยั้งการดูดซึมสเตอรอลที่ได้จากพืช (plant sterols) ezetimibe ออกฤทธิ์ลดระดับไขมันในเลือดโดยไม่จับกับน้ำดีและไม่มีผลต่อเอ็นไซม์ไลเปสจากตับอ่อน [4]

เภสัชจลนศาสตร์

ezetimibe ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วที่ลำไส้เล็ก หลังจากนั้น ezetimibe เกือบทั้งหมด (มากกว่า 95%) จะถูกเมแทบอไลท์ การเมแทบอลิซึมของยาเกิดอย่างรวดเร็วที่ผนังลำไส้เล็กและตับโดยผ่านปฏิกิริยากลูคูโรนิเดชัน (glucuronidation) ได้สารเมแทบอไลท์ คือ SCH 60663 (active phenolic glucuronide metabolite) ที่มีฤทธิ์แรงกว่า ezetimibe (รูปที่ 2) ซึ่งถูกขจัดออกทางน้ำดีและปัสสาวะ [2]



รูปที่ 2 การเมแทบอลิซึมยา ezetimibe โดยปฏิกิริยากลูคูโรนิเดชัน

ระดับยาทั้งหมดในเลือด ประกอบด้วย ezetimibe 10-20% และ ezetimibe glucuronide 80-90% ซึ่งยาสามารถจับกับพลาสมาโปรตีนในเลือดได้มากกว่า 90% ของระดับยาทั้งหมด ezetimibe และ ezetimibe glucuronide ถูกกำจัดออกอย่างช้าๆ โดยมีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 22 ชั่วโมง จากการให้ยาโดยการรับประทานในขนาด 20 มิลลิกรัม ครั้งเดียวในอาสาสมัครสุขภาพดี 8 คน พบ ezetimibe glucuronide ในเลือดภายในเวลา 8 นาที หลังจากรับประทานยา และตรวจพบระดับยาสูงสุดในเลือดภายในเวลา 2-3 ชั่วโมง ระดับยารวมของ ezetimibe และ ezetimibe glucuronide สูงสุดในเลือดทั้งหมด มีค่า 64.2 นาโนกรัม/มิลลิลิตร [3] ezetimibe และ ezetimibe glucuronide ถูกดูดซึมกลับสู่ร่างกายผ่าน enterohepatic recirculation โดย ezetimibe glucuronide เกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซีส (hydrolysis) ด้วยเอ็นไซม์ในลำไส้เล็กกลับมาเป็น ezetimibe และถูกดูดซึมกลับได้อีก ezetimibe และ ezetimibe glucuronide ถูกกำจัดออกทางอุจจาระ (90%) และปัสสาวะ (10%) [1]

การรับประทานยาร่วมกับอาหาร (ไขมันสูงหรืออาหารที่ปราศจากไขมัน) ไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม[5] แต่การรับประทานยาร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูงทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดเพิ่มขึ้น แต่ก็ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก [6]

การศึกษาทางคลินิก

- การใช้ ezetimibe เป็นยาเดี่ยว (monotherapy)

ในการศึกษาแบบ double-blind, randomised controlled trial ของ Dujovne และคณะ [7] ซึ่งเปรียบเทียบ ezetimibe 10 มิลลิกรัม วันละครั้งกับยาหลอก (placebo) ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia จำนวน 892 คน

ที่มีระดับ LDL-C ในเลือด 130-250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และระดับไตรกลีเซอร์ไรด์ในเลือด น้อยกว่าหรือเท่ากับ 350 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดยมีระยะเวลาศึกษา 12 สัปดาห์ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe มีระดับ LDL-C (-16.9% เทียบกับ +0.4%) total cholesterol (-12.5% เทียบกับ -0.8%) ไตรกลีเซอร์ไรด์ (-5.7% เทียบกับ +5.7%) และ Apo-B (-15.5% เทียบกับ –1.4%) ลดลง และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น (+1.3% เทียบกับ –1.6%) อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$) เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (ตารางที่ 1) การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม โดยเหตุการณ์ที่พบบ่อย ได้แก่ การติดเชื้อทางเดินหายใจตอนบน ปวดศีรษะ ปวดหลัง ปวดข้อ และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ โดยมีความรุนแรงในระดับอ่อนจนถึงปานกลาง

ในรายงานการศึกษาของ Knopp และคณะ [8] ซึ่งเปรียบเทียบการใช้ ezetimibe 10 มิลลิกรัม วันละครั้งกับยาหลอก ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia จำนวน 826 คน ที่มีระดับ LDL-C 130-250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ ไตรกลีเซอร์ไรด์ในเลือด น้อยกว่าหรือเท่ากับ 350 มิลลิกรัม/เดซิลิตร พบว่า ezetimibe ให้ผลดีกว่ายาหลอกในการลดระดับ LDL-C total cholesterol Apo-B และเพิ่มระดับ HDL-C ส่วนผลต่อระดับไตรกลีเซอร์ไรด์ไม่แตกต่างกัน (ตารางที่ 1) เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์โดยทั่วไปมีความรุนแรงในระดับอ่อนจนถึงปานกลางและไม่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่ม โดยทั่วไปมีความรุนแรงในระดับอ่อนจนถึงปานกลาง เหตุการณ์ที่พบบ่อย ได้แก่ ปวดศีรษะ (4% เทียบกับ 11%) และการติดเชื้อทางเดินหายใจตอนบน (8% เทียบกับ 7%)

การศึกษาทั้งสองครั้งพบว่า การให้ ezetimibe สามารถลดระดับ LDL-C ได้สูงสุดภายในเวลา 2 สัปดาห์และคงอยู่ตลอดระยะเวลาที่การศึกษา และการลดลงของระดับ LDL-C ไม่ขึ้นกับปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease) ของแต่ละบุคคล (ได้แก่ การสูบบุหรี่ ระดับ HDL-C ระดับ LDL-C ระดับไตรกลีเซอร์ไรด์ ดัชนีมวลกาย โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด) เชื้อชาติ เพศ และอายุ ก่อนเริ่มใช้ยา [7,8]

- การใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins

เนื่องจาก ezetimibe ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอลที่ลำไส้เล็ก ดังนั้นเมื่อใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างคอเลสเทอรอลที่ตับ จะช่วยให้ระดับไขมันในเลือดลดลงได้มากขึ้น การศึกษาการใช้ยาร่วมกัน แบ่งออกเป็น 2 แบบ ได้แก่ การให้ ezetimibe เพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม statins อยู่แล้ว (Add-on therapy) และ การใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins โดยให้ยาร่วมกันตั้งแต่เริ่มการรักษา (Co-administration)

การให้ ezetimibe เพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ยากลุ่ม statins อยู่แล้ว

การเพิ่มยา ezetimibe (add-on therapy) ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia ที่ได้รับการรักษาด้วยยากลุ่ม statins อยู่แล้วแต่ไม่สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามที่ต้องการ ช่วยให้ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดได้ดีขึ้น การศึกษาของ Gagne และคณะ [9] โดยการติดตามผู้ป่วย 769 คน ที่ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง หรือยาหลอก เป็นเวลา 8 สัปดาห์นอกเหนือจากการควบคุมอาหารและการใช้ยากลุ่ม statins ที่ผู้ป่วยรับประทานอยู่เป็นประจำ (atorvastatin simvastatin pravastatin fluvastatin lovastatin และ cerivastatin) พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับยา statin มีระดับ LDL-C ลดลงมากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา statin ร่วมกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (-25.1% เทียบกับ –3.7%, $p < 0.001$) ภายในเวลา 2 สัปดาห์ (ตารางที่ 1) และระดับ LDL-C ที่ลดลงมีค่าใกล้เคียงกันโดยไม่ขึ้นกับชนิดของยากลุ่ม statins ที่ผู้ป่วยได้รับอยู่และไม่ขึ้นกับคุณลักษณะของผู้ป่วย (เพศ อายุ เชื้อชาติ ดัชนีมวลกาย) ส่วนผลที่มีต่อระดับไขมันอื่นๆ ในเลือดก็เช่นเดียวกัน โดยกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับยา statin มีระดับ total cholesterol (-17.5% เทียบกับ –2.3%) ไตรกลีเซอร์ไรด์ (-14.0% เทียบกับ –2.9%) และ Apo-B (-19.1% เทียบกับ – 3.5%) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) และมีระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น (+2.7% เทียบกับ +1.0%, $p < 0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกร่วมกับยากลุ่ม statins เมื่อสิ้นสุดการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 72%

ที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins และผู้ป่วยจำนวน 19% ที่ได้รับยา statins ร่วมกับยาหลอก ($p < 0.001$) สามารถลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายที่กำหนดโดย National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel II (ATP II) การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ในทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน เหตุการณ์ที่พบบ่อย คือ ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร

การใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins โดยให้ยาร่วมกันตั้งแต่เริ่มการรักษา

การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia สามารถลดระดับ LDL-C ได้มากกว่าการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว จากการศึกษาแบบ double-blind, randomised controlled trial ในผู้ป่วย 668 คน ที่มีระดับ LDL-C 145-250 มิลลิกรัม/เดซิลิตร และ ไตรกลีเซอร์ไรด์ น้อยกว่าหรือเท่ากับ 350 มิลลิกรัม/เดซิลิตร โดย Davidson และคณะ [10] ซึ่งเปรียบเทียบการใช้ยา 4 แบบ ได้แก่ แบบที่ 1 การใช้ ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม เพียงชนิดเดียว แบบที่ 2 การใช้ simvastatin ขนาด 10 หรือ 20 หรือ 40 หรือ 80 มิลลิกรัม ขนาดใดขนาดหนึ่งเพียงอย่างเดียว แบบที่ 3 การใช้ยา ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ simvastatin ขนาด 10 หรือ 20 หรือ 40 หรือ 80 มิลลิกรัม ขนาดใดขนาดหนึ่ง และแบบที่ 4 การใช้ยาหลอก โดยให้ยาวันละครั้งติดต่อกันนาน 12 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าการใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin (รวมผลที่ได้จากทุกขนาดยา) ทำให้ระดับ LDL-C (-49.9% เทียบกับ –36.1%) และไตรกลีเซอร์ไรด์ (-24.1% เทียบกับ –16.6%) ลดลง ($p < 0.01$) และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น (+9.3% เทียบกับ +6.9%, $p = 0.03$) มากกว่าการใช้ simvastatin เพียงอย่างเดียว และการใช้ยาทั้งสองชนิดร่วมกันทำให้ระดับ LDL-C (-49.9% เทียบกับ -18.1%) total cholesterol (-36.6% เทียบกับ –13.3%) และไตรกลีเซอร์ไรด์ (-24.1% เทียบกับ -8.3%) ลดลง และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น (+9.3% เทียบกับ +5.1%) ได้มากกว่าเมื่อใช้ ezetimibe เพียงอย่างเดียว ($p < 0.01$) (ตารางที่ 1) การใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin ทำให้ระดับ LDL-C ลดลง 44-57% ไตรกลีเซอร์ไรด์ลดลง 20-28% และระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น 8-11% ทั้งนี้ขึ้นกับขนาดยา simvastatin ที่ใช้ เมื่อสิ้นสุดการศึกษา ผู้ป่วยจำนวน 77% ที่ได้รับ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin และผู้ป่วยจำนวน 64% ที่ได้รับ simvastatin มีระดับ LDL-C ลดลงตามเป้าหมายที่กำหนดโดย ATP III ($p < 0.001$) การเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาหลอก simvastatin ezetimibe และกลุ่มที่ได้รับยา ezetimibe ร่วมกับ simvastatin

การใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins ชนิดอื่นๆ ในผู้ป่วย primary hypercholesterolemia ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน การใช้ ezetimibe ขนาด 10 มิลลิกรัม ร่วมกับ atorvastatin (ขนาด 10-80 มิลลิกรัม) หรือ pravastatin (ขนาด 10-40 มิลลิกรัม) หรือ lovastatin (ขนาด10-40 มิลลิกรัม) ชนิดใดชนิดหนึ่ง ทำให้ระดับ LDL-C ลดลง 50-60% 34-41% และ 33-45% ตามลำดับ โดยขึ้นกับขนาดของยา statin ที่ใช้ [11-13] การใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin atorvastatin หรือ lovastatin ชนิดใดชนิดหนึ่ง ในขนาดเริ่มต้น (10 มิลลิกรัม) ทำให้ระดับ LDL-C ลดลงได้ไม่แตกต่างจากเมื่อใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียวในขนาดสูงสุด (80 มิลลิกรัม สำหรับ simvastatin และ atorvastatin และ 40 มิลลิกรัม สำหรับ lovastatin)[10,11,13] นอกจากนี้การใช้ ezetimibe ร่วมกับ ยากลุ่ม statins ทำให้ระดับไตรกลีเซอร์ไรด์ และ total cholesterol ลดลงได้มากกว่าการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว โดยการใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin[10] หรือ atorvastatin [11] หรือ pravastatin[12] หรือ lovastatin[13] ลดระดับไตรกลีเซอร์ไรด์ได้เพิ่มขึ้น 7.5% 8% 10% และ 11% ตามลำดับ และลดระดับ total cholesterol ได้เพิ่มขึ้น 11% 9% 10% และ 11% ตามลำดับ การใช้ ezetimibe ร่วมกับ simvastatin[10] atorvastatin[11] และ lovastatin[13] ทำให้ระดับ HDL-C เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 1)

การใช้ ezetimibe ร่วมกับ ยากลุ่ม statins จะช่วยลดระดับ LDL-C ได้ดีกว่าการใช้ยาในกลุ่ม statins เดี่ยวๆ ซึ่งจะเห็นผลหลังจากการใช้ยาไป 2 สัปดาห์และคงอยู่ตลอดระยะเวลาการศึกษา ผลการลดระดับ LDL-C ไม่ขึ้นกับ

ปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของแต่ละบุคคล เชื้อชาติ เพศ อายุ และระดับ LDL-C ก่อนเริ่มใช้ยา การใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่ม statins ไม่ก่อให้เกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์มากกว่าการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว [10-13]

การศึกษาของ Gagne และคณะ[14] ในผู้ป่วย homozygous familial hypercholesterolemia แบ่งเป็น 3 กลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัม ร่วมกับยา statin (atorvastatin หรือ simvastatin) 40 มิลลิกรัม กลุ่มที่ 2 ได้รับ ezetimibe 10 มิลลิกรัม ร่วมกับยา statin (atorvastatin หรือ simvastatin) 80 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ 3 ได้รับยา statin (atorvastatin หรือ simvastatin) 80 มิลลิกรัม เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับยา statin (atorvastatin หรือ simvastatin 40 และ 80 มิลลิกรัม) ทำให้ระดับ LDL-C ลดลงได้มากขึ้น 14% และระดับ total cholesterol ลดลงได้มากขึ้น 14% เมื่อเทียบกับการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว

รูปแบบยา

ยาเม็ดเคลือบฟิลม์ขนาด 10 มิลลิกรัม

ข้อบ่งใช้[15]

ผู้ป่วย primary (heterozygous familial และ non-familial) hypercholesterolemia ใช้ ezetimibe เพียงอย่างเดียวหรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins และการควบคุมอาหาร เพื่อลดระดับ total cholesterol LDL-C และ Apo-B

ผู้ป่วย homozygous familial hypercholesterolemia ใช้ ezetimibe ร่วมกับ atorvastatin หรือ simvastatin เพื่อลดระดับ total cholesterol และ LDL-C และอาจใช้ร่วมกับวิธีอื่นๆ ในการลดระดับไขมันในเลือด เช่น LDL apheresis

ผู้ป่วย homozygous sitosterolemia ใช้ ezetimibe ร่วมกับ การควบคุมอาหาร เพื่อลดระดับ sitosterol และ campesterol

ขนาดยาที่ใช้

ขนาดยาที่แนะนำ คือ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง สามารถรับประทานยาในตอนเช้าหรือตอนเย็น และรับประทานพร้อมอาหารหรือไม่ก็ได้ ขนาดยาที่แนะนำสามารถลดระดับ LDL-C ได้ประมาณ 20%[1]

หลังจากให้ยาในขนาดวันละ 10 มิลลิกรัม ติดต่อกัน 10 วัน ในผู้ที่อายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป พบว่าระดับยาในเลือดมีค่าเป็น 2 เท่าของผู้ที่อายุน้อยกว่า 65 ปี แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา [1,15]

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในเด็กอายุ 10-18 ปี ไม่ต่างจากในผู้ใหญ่ จึงไม่ต้องปรับขนาดยา แต่ไม่แนะนำให้ใช้ยาในเด็กอายุต่ำกว่า 10 ปี

สำหรับสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร ยังไม่มีข้อมูลการใช้ยาในสตรีมีครรภ์ แต่การศึกษาในหนูและกระต่าย พบว่ายาสามารถผ่านรกและทำให้เกิดความผิดปกติของโครงสร้างของตัวอ่อน ทั้งยังไม่มีข้อมูลว่า ezetimibe ถูกขับออกทางน้ำนมแม่หรือไม่ ดังนั้นจึงควรใช้ยาต่อเมื่อพิจารณาแล้วว่าการใช้ยาจะเป็นประโยชน์มากกว่าที่จะก่อให้เกิดอันตราย

เนื่องจากยากลุ่ม statins มีข้อห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร การใช้ยา ezetimibe ร่วมกับ ยากลุ่ม statins จึงมีข้อห้ามใช้ในคนเหล่านี้ด้วย

อาการไม่พึงประสงค์

เมื่อใช้ยาในขนาดวันละ 10 มิลลิกรัม ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดีและการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่าง

จากยาหลอก การหยุดยาเนื่องจากเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับ ezetimibe และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก [7,10-13] อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับระบบต่างๆ ของร่างกาย ได้แก่ ระบบทั่วร่างกาย เช่น อ่อนเพลีย (2.2%) ระบบทางเดินอาหาร เช่น ปวดท้อง (3%) ท้องเดิน (3.7%) ระบบกล้ามเนื้อและโครงสร้าง เช่น ปวดข้อ (3.8%) ปวดหลัง (4.1%) ระบบทางเดินหายใจ เช่น ไอ (2.3%) การติดเชื้อไวรัส (2.2%) คออักเสบ (2.3%) และโพรงจมูกอักเสบ (3.6%)[15]

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบโดยทั่วไปไม่แตกต่างกันระหว่างการใช้ยานี้ร่วมกับยากลุ่ม statins และการใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว[10-13] แต่การใช้ยาร่วมกันจะพบความผิดปกติของตับ (เอ็นไซม์ตับมากกว่าหรือเท่ากับ 3 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) มากกว่าเมื่อใช้ยากลุ่ม statins เพียงอย่างเดียว (1.3% เทียบกับ 0.4%)[10-13,15] สำหรับผลที่มีต่อ creatine phosphokinase (creatine phosphokinase มากกว่าหรือเท่ากับ 10 เท่าของขีดจำกัดบนของค่าปกติ) ไม่แตกต่างกันระหว่าง ezetimibe (0.4%) และยาหลอก (0.4%)[7] และไม่แตกต่างกันระหว่างการใช้ ezetimibe ร่วมกับยากลุ่ม statins (0.1%) เทียบกับการใช้ยากลุ่ม statins (0.4%) [10-13]

อันตรกิริยาของยา [1,15]

ezetimibe เกิดอันตรกิริยากับยาอื่นได้น้อยโดยเฉพาะกับยาที่ถูกเมแทบอไลท์ด้วย CYP เนื่องจากตัวยาเองถูกกำจัดโดยปฏิกิริยากลูคูโรนิเดชันในลำไส้เล็กเป็นส่วนใหญ่ ezetimibe ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยา warfarin digoxin glipizide ethinyl estradiol levonorgestrel และยากลุ่ม statins

ezetimibe ไม่เกิดอันตรกิริยากับ cimetidine และไม่มีผลต่อการดูดซึมวิตามินที่ละลายในไขมัน (วิตามิน เอ ดี และอี) และแคโรทีน

การใช้ยาร่วมกับ gemfibrozil ทำให้ระดับยารวมของ ezetimibe (unconjugated ezetimibe และ ezetimibe glucuronide) ในเลือดเพิ่มขึ้น 1.7 เท่า เช่นเดียวกับ fenofibrate ที่ทำให้ระดับยารวมของ ezetimibe เพิ่มขึ้น 1.5 เท่า และทำให้ระดับยาสูงสุดในเลือดและปริมาณยาทั้งหมดของ ezetimibe ในร่างกายเพิ่มขึ้น 64% และ 48% ตามลำดับ อย่างไรก็ตามไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา ezetimibe เนื่องจากระดับยาที่สูงขึ้นไม่มีผลต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

cholestyramine ทำให้ปริมาณยา ezetimibe ทั้งหมดในร่างกายลดลง 55% และปริมาณ unconjugated ezetimbe ลดลง 80%

ข้อควรระวังและข้อห้ามใช้ [1,15]

เนื่องจากยาถูกเมแทบอไลท์โดยปฏิกิริยากลูคูโรนิเดชันเป็นส่วนใหญ่ และยาถูกขับออกทางไตร้อยละ 10 จึงควรระวังการใช้ยาในผู้ที่ตับหรือไตทำงานบกพร่อง

ไม่แนะนำให้ใช้ยาในผู้ที่ตับทำงานบกพร่องระดับปานกลางถึงรุนแรง เนื่องจากพบว่าปริมาณยาในร่างกายอาจเพิ่มขึ้นได้ถึง 6 เท่าและยังไม่มีรายงานผลการใช้ยาในผู้ป่วยเหล่านี้

ในผู้ที่ไตทำงานบกพร่องรุนแรง (Creatinine Clearance ≤" 30 มิลลิลิตร/นาที/พื้นที่ผิว 1.73 ตารางเมตร) พบว่าปริมาณ total ezetimibe ezetimibe glucuronide และ ezetimibe ในร่างกายเพิ่มขึ้น 1.5 เท่า อย่างไรก็ตามไม่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยา ezetimibe

ห้ามใช้ในผู้ที่แพ้ยา และห้ามใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม statins ในผู้ป่วยโรคตับหรือผู้ที่มีระดับเอ็นไซม์ serum transaminase สูงผิดปกติติดต่อกันโดยไม่ทราบสาเหตุที่แน่นอน

สรุป

ezetimibe เป็นยาลดระดับไขมันในเลือดซึ่งออกฤทธิ์อย่างเฉพาะเจาะจงโดยยับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอลจากอาหารและน้ำดีที่ลำไส้เล็ก โดยไม่มีผลต่อการดูดซึมไตรกลีเซอไรด์ กรดน้ำดี และวิตามินที่ละลายในไขมัน การเมแทบอลิซึมของยาเกิดจากปฏิกิริยากลูคูโรนิเดชันได้เมแทบอไลท์ที่มีฤทธิ์แรงกว่า ezetimibe การเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นเกิดขึ้นน้อยมาก ezetimibe ใช้เป็นยาเดี่ยวเพื่อลดระดับ LDL-C หรือใช้ร่วมกับยากลุ่ม statins โดยให้ยาร่วมกันตั้งแต่เริ่มการรักษาหรือให้ ezetimibe เพิ่มในผู้ป่วยที่ใช้ statins แล้วไม่สามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ตามต้องการ การใช้ ezetimibe ร่วมกับ statins ช่วยให้สามารถใช้ยา statins ในขนาดลดลงและเพิ่มประสิทธิผลในการลดระดับไขมันในเลือด ezetimibe มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยานานกว่า 20 ชั่วโมง สามารถให้ยาวันละครั้ง อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ อ่อนเพลีย ปวดท้อง ท้องเดิน ปวดข้อ ปวดหลัง การติดเชื้อไวรัส คออักเสบ และโพรงจมูกอักเสบ

เอกสารอ้างอิง

1. Jeu L and Cheng JWM. Pharmacology and therapeutics of ezetimibe (SCH 58235), a cholesterol-absorption inhibitor. Clin Ther 2003 ; 25 : 2352-87.
2. Earl J, Kirkpatrick P. Ezetimibe. Drug Discovery 2003 ; 2 : 97-8.
3. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, Altoon KB, Maxwell SE, Zhu Y, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. Drug Metab Dispos 2002 ;30 : 430-7.
4. David HR. Ezetimibe: first in a new class of cholesterol absorption inhibitors. Int Congress Series 2004 ; 1262 : 243-6.
5. Courtney RD, Kosoglou T, Statkevich P, et al. Effect of food on the oral bioavailalibity of ezetimibe. (Abstract) Clin Pharmacol Ther 2002 ; 71 : 80.
6. Punwani N, Pai S, Bach C, et al. Effect of food on oral bioavailability of SCH 58235 in healthy male volunteers. (Abstract) AAPSPharmSci 1998;1 : 2147.
7. Dujovne CA, Ettinger MP, McNeer JF, Lipka LJ, LeBeaut AP, Suresh R, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002;90 : 1092-7.
8. Knopp RH, Gitter H, Truitt T, Bays H, Manion CV, Lipka LJ, et al. Ezetimibe Study Group. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. Eur Heart J 2003 ; 24 : 729-41.
9. Gagne C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002 ; 90 : 1084-91.
10. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol. 2002 ; 40 : 2125-34.
11. Ballantyne CM, Houri J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R, et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation 2003 ; 107 : 2409-15.

12. Melani L, Mills R, Hassman D, Lipetz R, Lipka L, LeBeaut A, et al. for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimebe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomised, double-blind trial. Eur Heart J 2003 ; 24 : 717-28.

13. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, Lipka LJ, Melani L, LeBeaut A, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003 ; 91 : 418-24.

14. Gagne C, Gaudet D, Bruckert E. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. Circulation 2002 ; 105 : 2469-75.

15. Zetia™ (ezetimibe) Tablets. Prescribing information for Zetia. Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals ; 2002.

คำถาม

1. ข้อใด**ผิด**เกี่ยวกับ ezetimibe
    1. ezetimibe ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมไขมันที่สังเคราะห์ในร่างกาย
    2. ezetimibe ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมสเตอรอลที่ได้จากพืช
    3. ezetimibe ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอลจากอาหาร
    4. ezetimibe ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอลจากน้ำดี
    5. ezetimibe ไม่มีผลยับยั้งการดูดซึมไตรกลีเซอไรด์
2. จากสูตรโครงสร้างของ ezetimibe หมู่แทนที่ใด มีผลลดการเกิดเมแทบอลิซึมแบบ Phase I reaction
    1. 2-azetidinone
    2. 4-hydroxyphenyl
    3. hydroxypropyl
    4. 4-methoxyphenyl
    5. fluorine
3. หมู่แทนที่ใด ทำให้ ezetimibe มีฤทธิ์แรงกว่า SCH 48461
    1. 2-azetidinone
    2. phenyl ที่ตำแหน่งที่ 1
    3. hydroxypropyl ที่ตำแหน่งที่ 3
    4. 4-methoxyphenyl ที่ตำแหน่งที่ 4
    5. phenylpropyl ที่ตำแหน่งที่ 3
4. ข้อใด**ถูก**เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา ezetimibe
    1. ผู้สูงอายุจะมีระดับยาในเลือดเพิ่มขึ้น จึงควรลดขนาดยาลงครึ่งหนึ่ง
    2. การเมแทบอลิซึมของยาเกิดผ่าน CYP2D6
    3. active metabolite คือ ezetimibe sulfate
    4. ezetimibe จะถูกดูดซึมกลับสู่ร่างกายผ่าน enterohepatic circulation
    5. ไม่มีข้อใดถูก
5. ข้อใด**ถูก**เกี่ยวกับ ezetimibe
    1. อาหารมีผลลดอัตราการดูดซึม จึงต้องรับประทานยาก่อนอาหาร 1 ชั่วโมง
    2. ปริมาณยามากกว่าร้อยละ 90 ถูกกำจัดโดย glucuronidation ที่ลำไส้เล็กและตับ
    3. ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง
    4. สามารถรับประทานพร้อมกับยา cholestyramine ได้
    5. สตรีมีครรภ์และให้นมบุตรสามารถใช้ยาได้
6. ข้อใด**ถูก**เกี่ยวกับ ezetimibe
    1. ezetimibe ไม่มีฤทธิ์ ต้องถูกเมแทบอไลท์จึงได้สารที่มีฤทธิ์
    2. ทั้ง ezetimibe และสารเมแทบอไลท์ ออกฤทธิ์ที่ผนังลำไส้เล็ก
    3. ezetimibe ถูกเมแทบอไลท์ได้สารที่ไม่มีฤทธิ์ แต่ถูกไฮโดรไลส์ด้วยเอ็นไซม์ในลำไส้เล็กกลับมาเป็น ezetimibe ที่ออกฤทธิ์ได้
    4. ezetimibe มีฤทธิ์สูงกว่าสารเมแทบอไลท์
    5. ezetimibe มีฤทธิ์ต่ำกว่าสารเมแทบอไลท์ SCH 53695 แต่มีพิษต่ำกว่า

7. ข้อใด**ไม่ใช่**ข้อบ่งใช้ของยา ezetimibe
    1. Hypertriglyceridemia
    2. Homozygous sitosterolemia
    3. Homozygous familial hypercholesterolemia
    4. Heterozygous familial hypercholesterolemia
    5. Non-familial hypercholesterolemia
8. ข้อใดเป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้จากการใช้ยา ezetimibe
    1. ชัก
    2. ตาพร่ามัว
    3. อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น
    4. ปวดข้อ
    5. ง่วงซึม ประสาทหลอน
9. ezetimibe อาจเกิดอันตรกิริยากับยาต่อไปนี้
    1. gemfibrozil
    2. warfarin
    3. cimetidine
    4. pravastatin
    5. vitamin A
10. ข้อใด**ถูก**เกี่ยวกับการใช้ ezetimibe ร่วมกับ statins
    1. การลดลงของระดับ LDL-C ขึ้นกับชนิดของ statins เมื่อใช้ยาร่วมกันแบบ add-on therapy
    2. การใช้ ezetimibe ร่วมกับ statins เพิ่มประสิทธิผลในการลดระดับ LDL-C โดยไม่มีผลต่อระดับไขมันอื่นๆ ในเลือด
    3. การลดลงของระดับ LDL-C ขึ้นกับขนาดยาของ statins เมื่อใช้ยาร่วมกันแบบ co-administration
    4. การใช้ ezetimibe ร่วมกับ statins ให้ผลการรักษาดีพอๆ กับการใช้ ezetimibe ร่วมกับ fenofibrate
    5. การใช้ ezetimibe ร่วมกับ statins เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดตับอักเสบรุนแรง เมื่อเทียบกับการใช้ ezetimibe หรือ statins เดี่ยวๆ

วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนพฤศจิกายน 2548 (หน้า 201-212)
บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

การใช้ Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย Lupus nephritis

(The use of Mycophenolate mofetil (MMF) as immunosuppressive agents in Lupus nephritis patients)

ภญ.อ.กรัณฑ์รัตน์ ทิวถนอม
ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0511-01
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงบทบาทของ Mycophenolate mofetil ที่ใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย Lupus nephritis
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงคุณสมบัติของยา Mycophenolate mofetil เพื่อเป็นความรู้พื้นฐานในการให้คำแนะนำในการใช้ยา

บทคัดย่อ

Mycophenolate mofetil (MMF) เป็น ester prodrug ของ Mycophenolic acid (MPA) สารกดภูมิคุ้มกันที่มีคุณสมบัติยับยั้ง เอ็นไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งเป็น เอ็นไซม์ ที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของ T และ B ลิมโฟไซต์ จากผลการศึกษาทางคลินิก องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาจึงรับรองให้ใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนไต และนำมาใช้ในประเทศไทยเมื่อปี พ.ศ. 2536 ต่อมามีการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็น Lupus nephritis (LN) พบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและลดการทำลายไต ซึ่งจากผลการทดลองดังกล่าว ทำให้มีผู้สนใจทำการศึกษาผลทางคลินิกของการใช้ MMF ในผู้ป่วย LN ผลการศึกษาทางคลินิกปัจจุบันพบว่าการใช้ MMF สำหรับการรักษาในขั้นแรก (induction therapy) เป็นเวลา 6 เดือน จะได้ผลดีในรายที่มีความรุนแรงของโรคปานกลางและได้ผลในระยะเวลาอันสั้น (12 เดือน) จากนั้นจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรคมากขึ้นเมื่อเทียบกับ Cyclophosphamide (CYP) แต่หากใช้ในการรักษาแบบประคับประคองพบว่าจะมีประสิทธิภาพไม่ต่างกันและมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ดังนั้นในการรักษา LN จึงจะใช้ MMF กรณีที่ดื้อต่อ CYP ในการรักษาขั้นแรก หรือกรณีที่เกิดผลข้างเคียงเมื่อใช้ CYP หรือ Azathioprine (AZA) จากการที่ MMF เข้ามามีบทบาทสำคัญใน LN จึงเป็นหน้าที่ของเภสัชกรที่ดูแลผู้ป่วย LN จะต้องแนะนำการใช้ยาที่ถูกต้อง บอกผลข้างเคียงแก่ผู้ป่วย LN เพื่อให้ใช้ยาได้ถูกต้องและมีประสิทธิภาพ

คำสำคัญ
Mycophenolate mofetil, MMF, Lupus nephritis, enzyme

บทนำ

Mycophenolate mofetil (MMF) เป็น ester prodrug ของ Mycophenolic acid (MPA) ซึ่งเป็นยากดภูมิคุ้มกัน MPA มีคุณสมบัติยับยั้ง เอ็นไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของ B และ T ลิมโฟไซต์ Guzio และคณะ (1896) เป็นผู้พบสาร MPA จากรากลุ่ม *Penicilium* ในช่วงปี 1940-1950 พบว่าสารดังกล่าวมีฤทธิ์ต้านแบคทีเรียและเชื้อรา ต่อมาในปี 1968 William และคณะพบว่าสารดังกล่าวมีฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสและมะเร็ง สำหรับฤทธิ์กดภูมิคุ้มกันค้นพบในหนูเมื่อปี 1969 โดย Mitsui และ Suzuki จากนั้น Allison ได้ทดลองพัฒนาชีวประสิทธิผล (bioaviability) โดยการทำในรูป morpholinoethyl ester และได้มีการศึกษาทางคลินิกจนได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาในการใช้ยาดังกล่าวเพื่อป้องกันการปฏิเสธไตในผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนไตและต่อมาก็ได้รับการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยาในประเทศอื่นๆรวมทั้งประเทศไทย ซึ่งได้นำยาดังกล่าวมาใช้ในปี ค.ศ. 1996 เป็นต้นมา[1]

จนกระทั่งปี 1997 มีการศึกษาพบว่ายาดังกล่าวสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ รวมทั้งลดการทำลายไตเมื่อศึกษาในหนูที่เป็น Lupus nephritis[2] และได้รับการยืนยันในปี 1999 โดย Johnson และคณะ[3] นอกจากนี้มีรายงานการศึกษาและการทดลองมากมายในผู้ป่วย Lupus nephritis ที่ดื้อต่อการรักษาแบบดั้งเดิมว่ามีแนวโน้มที่จะให้ผลดี ดังนั้นบทความนี้จึงจะขอกล่าวถึงการใช้ MMF ในผู้ป่วย lupus nephritis พร้อมทั้งรวบรวมการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

สำหรับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา MPA แสดงดังตารางที่ 1 [4-6]

ตารางที่ 1 สรุปค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา MPA

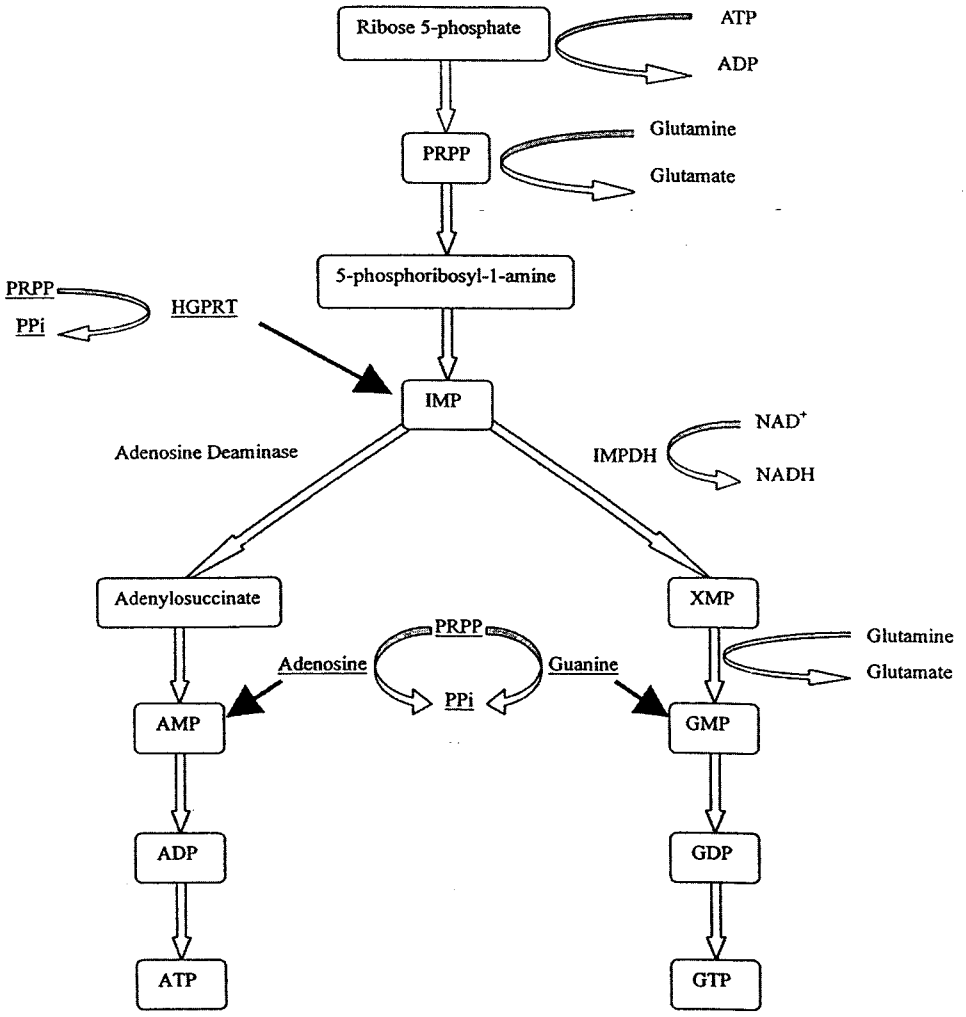
เภสัชจลนศาสตร์พารามิเตอร์	ค่า
C_{max} (mg/L)	8-25
T_{max} (h)	0.5-1.5
Vd (L)	3.6-4.0
Ke (hr^{-1})	0.029-0.041
AUC (mg*hr/L)	29-64
$T_{1/2}$ (h)	16.6-17.9
CL (mL/min)	177-193
Fu (%)	1-2.5
Protein binding (%)	97
Bioavailability (%)	94

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ รวมทั้งกลไกการออกฤทธิ์ของ MMF สามารถสรุปโดยย่อได้ดังนี้

ยาดังกล่าวเมื่อถูกดูดซึมแล้วจะเกิดปฏิกิริยาไฮโดรไลซิสเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์คือ MPA ซึ่งเป็นสารที่ยับยั้งเอ็นไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) ซึ่งจะยับยั้งการสังเคราะห์ guanosine nucleotide จาก de novo pathway ดังแสดงในรูปที่ 1[7]

จากผลการยับยั้งเอ็นไซม์ IMPDH มีผลทำให้กระบวนการสังเคราะห์ purine โดย de novo pathway ถูกยับยั้งและทำให้การแบ่งตัวของ T และ B ลิมโฟไซต์ ถูกยับยั้งด้วย เนื่องจากกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์ ดังกล่าวต้องอาศัย purine ในขณะที่เซลล์อื่นๆ สามารถสังเคราะห์ purine จาก salvage pathway ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับเอ็นไซม์ IMPDH ดังนั้น MPA จึงมีผลในการยับยั้งการแบ่งเซลล์ ของ T และ B ลิมโฟไซต์ มากกว่าเซลล์อื่นๆ นอกจากนี้ MPA ยังป้องกันการเกิด glycosylation ของ ลิมโฟไซต์ และ โมโนไซต์ไกลโคโปรตีน ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการเกาะติดกับเซลล์เยื่อบุผิว และอาจยับยั้งการเกาะกลุ่มหรือรวมกลุ่มของเม็ดเลือดขาว ในบริเวณที่เกิดการอักเสบ และการปฏิเสธไต[1,4,5,8]



รูปที่ 1 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของ MMF

(ที่มา : Gabardi S., Tran JL.,Clarkson MR. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Ann Pharmacother* 2003 ; 37 : 1685-93.)

การเริ่มต้นใช้ Mycophenolate mofetil ใน Lupus nephritis

ก่อนที่จะกล่าวถึงการใช้ Mycophenolate mofetil ใน Lupus nephritis ขอกล่าวสรุปถึงพยาธิสภาพของโรคดังกล่าวโดยสังเขปเพื่อช่วยให้เกิดความเข้าใจมากขึ้น

Lupus nephritis (LN) เป็นพยาธิสภาพที่ไตที่พบมากที่สุดในโรค SLE เป็นการอักเสบของหลอดเลือดฝอยของไต (glomerulus) และ หน่วยไต (nephron) ที่เรียกว่า glomerulonephritis ซึ่งเกี่ยวเนื่องกับ immune complex จะเริ่มตั้งแต่การมี immune complex เกาะอยู่ที่เซลล์ mesangial เพียงเล็กน้อยจนถึงเกิดการแบ่งตัวของผนังเส้นเลือดฝอยและเกิดการอักเสบของเยื่อบุที่ glomerulus และ nephron ซึ่งจะมีการตรวจพบ antibody ของ double strain DNA (anti-ds DNA) ถ้าระดับของ antibody ดังกล่าวนี้เพิ่มขึ้นก็แสดงว่าเกิดการทำลาย DNA เนื่องจาก immune complex มากขึ้น โรคมีความรุนแรงมากขึ้น ดังนั้นจึงมักจะวัดระดับ anti-ds DNA เพื่อใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยกลุ่มนี้ องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ทำการแบ่งความรุนแรงของพยาธิสภาพของ Lupus nephritis ตามลักษณะทางกล้องจุลทรรศน์เป็น 6 กลุ่ม ดังตารางที่ 2[9] กลุ่มที่ 6 จะหมายถึงระยะที่เกิดไตวายระยะสุดท้ายซึ่งไม่ควรจะรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันและสำหรับกลุ่มที่มีการดำเนินโรคไม่ค่อยดีนักคือกลุ่มที่ 3 (พยาธิสภาพที่หลอดเลือดฝอยของไต (glomerulus) < 50%) และ กลุ่มที่ 4 (พยาธิสภาพที่หลอดเลือดฝอยของไต (glomerulus) > 90%) หากไม่ทำการรักษา กระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นจะทำให้เกิดรอยโรคที่ หลอดเลือดฝอยของไต ท่อไตเสื่อมลงและการทำงานของไตลดลง ดังนั้นผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ส่วนกลุ่มที่ 2 จะรักษาตามอาการของโรค SLE ซึ่งอาจจะใช้สเตียรอยด์ขนาดปานกลาง และ/หรือ azathioprine หากผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อสเตียรอยด์

ในอดีต กลุ่มที่ 3 และ 4 มักจะเป็นกลุ่มที่นำมาศึกษา เนื่องจากมีอุบัติการณ์และมีการดำเนินโรคไม่ค่อยดีนักดังที่กล่าวแล้วข้างต้น การรักษาเริ่มต้นคือใช้ prednisolone และ cyclophosphamide (CYP) การศึกษา ของ Donadio และคณะ [10] รวมทั้งการศึกษาของ Steinberg และคณะ (สถาบันสุขภาพแห่งชาติ) พบว่าการศึกษาการได้รับ CYP ชนิดรับประทาน โดยติดตามผลระยะสั้นประมาณ 6 เดือนเป็นที่น่าพอใจ แต่เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลานานขึ้นพบว่าประสิทธิภาพลดลง[11]

ตารางที่ 2 ความรุนแรงของพยาธิสภาพของ Lupus nephritis

ชนิด	ลักษณะพยาธิสภาพ
1	ปกติ
2	เกิดพยาธิสภาพที่เซลล์ Mesangial (Mesangial nephropathy)
3	เซลล์บางส่วนใน glomerulus ที่เกิดพยาธิสภาพ มีการแบ่งตัวผิดปกติ ทำให้เกิดการอักเสบ (Focal, segmental proliferative glomerulonephritis)
4	เกิดแพร่กระจายของการแบ่งตัวของเซลล์ glomerulus ที่เกิดการอักเสบ (Diffuse proliferative glomerulonephritis)
5	เกิดพยาธิสภาพที่ membrane ทำให้เกิดเสื่อมของหน่วยไต (membranous nephropathy)
6	เกิดการเสื่อมของหน่วยไตเนื่องจากมีการแข็งกระด้างของเซลล์ (Sclerosing nephropathy)
7	หน่วยไตรวมถึงท่อไตอักเสบ (Tubulo-intestitial nephritis)

นอกจากนี้การรับประทาน CYP จะทำได้เพียงระยะสั้นเนื่องจากมีอุบัติการณ์การเกิดพิษ เช่น มีอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินปัสสาวะ การติดเชื้อและเนื้องอก จึงทำการศึกษาเพิ่มเติมโดยเริ่มให้ cyclophosphamide แบบ bolus และให้เป็นช่วงๆ พบว่ามีประสิทธิภาพเท่าการให้ทุกวัน แต่สามารถลดผลข้างเคียง[12] จึงมีการวิจัยทางคลินิกโดย Dinant และคณะได้ออกแบบการวิจัยโดยสุ่มผู้ป่วย Lupus nephritis 41 คน แบ่งเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มที่ 1 คือได้ prednisolone, กลุ่มที่ 2 ได้รับ CYP ชนิดรับประทานร่วมกับ azathioprine (AZA), กลุ่มที่ 3 ได้รับ bolus CYP พบว่ากลุ่มที่ได้รับ CYP จะมีการรักษาการทำงานของไตและชะลอการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพได้ดีกว่า prednisolone[13]

มีการศึกษาเปรียบเทียบรูปแบบการให้ยากดภูมิคุ้มกัน 4 รูปแบบ ร่วมกับ prednisolone 0.5 mg/kg/day คือ pulse CYP (0.5-1 g/m^2/month iv), oral CYP (4 mg/kg/day), AZA (4mg/kg/day) และ oral CYP (1mg/kg/day) ร่วมกับ AZA (1mg/kg/day) กับการใช้ prednisolone ขนาดสูง (1 mg/kg/day) แม้ผลการศึกษาพบว่าการให้ pulse CYP จะลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะไตวายระยะสุดท้ายโดยไม่พบอาการข้างเคียงเหมือนกับที่พบใน oral CYP[14] แต่ข้อจำกัดของการให้ pulse CYP คือ ต้องให้ขนาดไม่เกิน 1 g เนื่องจากหากมากกว่านี้จะมีความเสี่ยงในการเกิดการติดเชื้อ ปัญหาดังกล่าวจึงอาจเป็นเหตุให้ผู้วิจัยพยายามเปลี่ยนไปเป็นเป็นยากดภูมิคุ้มกันตัวอื่น [12]

MMF ได้รับความสนใจนำมาศึกษาในผู้ป่วย LN เนื่องจากผลการทดลองในหนูพบว่าจะช่วยชลอการเสื่อมของการทำงานของไตและเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ดังแสดงในตารางที่ 3 รวมทั้งมีรายงานในผู้ป่วย 2 รายที่ดื้อต่อการรักษาด้วย CYP พบว่า MMF จะช่วยรักษาหรือทำให้การทำงานของไตดีขึ้น[15,16]

ผู้วิจัย	รูปแบบ	การใช้ MMF (mg/kg/day)	ผลการทดลอง	ค่าทางสรีระวิทยาและทางปฏิบัติการ
Corna และคณะ (1997)	NZB/NZW F1	60 เป็นเวลา 12 สัปดาห์	อัตราการตายเท่ากับ 20% ที่เวลา 9.5 เดือน (อัตราการตายเท่ากับ 50% ในกลุ่มควบคุม) ชะลอการพบโปรตีนในปัสสาวะและการเกิดไตวาย	มีระดับ Anti-ds DNA ลดลง
McMurry และคณะ (1998)	NZB/NZW F1	200 เป็นเวลา 6 สัปดาห์	หนูทุกตัว (100%) ที่ได้รับ MMF มีชีวิตรอดในระยะเวลา 60 สัปดาห์ (เทียบกับ 10% ในกลุ่มควบคุม) ระดับ Anti-dsDNA และอัลบูมินในปัสสาวะจะไม่ต่างกันในกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดลอง	IgG ของ Anti-dsDNA ลดลงการแสดงออกของ cell adhesion โมเลกุลลดลง
Van Bruggen และคณะ (1998)	MRL lpr/lpr	90 เป็นเวลา 8 สัปดาห์	ลดอุบัติการณ์การเกิดโปรตีนในปัสสาวะ	ลดความรุนแรงของการอักเสบของไตเมื่อทำการวินิจฉัยเนื้อเยื่อ (biopsy) พบว่ามี IgG anti-dsDNA มีระดับลดลง (ผลเหมือนกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับ CYP)
Jonsson และคณะ (1999)	MRL lpr/lpr	100 เป็นเวลา 12 สัปดาห์	ทำให้อัตราการอยู่รอดยาวนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญลดการเกิดโปรตีนในปัสสาวะและการมีเลือดปนในปัสสาวะ	ลดการเกาะของ Complinunt C_3 ที่ glomerulus ลดการซึมผ่านของ T-cell เข้าสู่ไต
Yu และคณะ (2001)	MRL lpr/lpr	90 เป็นเวลา 3 เดือน	ลดการเกิดโปรตีนในปัสสาวะอย่างมีนัยสำคัญ	ลดการแสดงออกของ mRNA ที่ผลิต inducible nitric oxide synthase beta actin ลดปริมาตรของ Glomerular ลดการผลิต nitrite และความรุนแรงในการเกิดการแข็งตัวของหลอดเลือดฝอยที่ไต (glomerulosclerosis)
Zoja และคณะ (2001)	NZB/NZW F1	60 เป็นเวลา 9 เดือน	ชลอการเกิดการพบโปรตีนในปัสสาวะ ลดระดับยูเรียในเลือดที่เวลา 9 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อัตราการรอดชีวิตที่ 9 เดือน ดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับ MMF (67% ในกลุ่ม MMF เทียบกับ 47% ในกลุ่มควบคุม)	ลดความรุนแรงของการอักเสบของไตเมื่อทำการวินิจฉัยเนื้อเยื่อ (biopsy) คือพบการสะสมของสารประกอบเชิงซ้อนของภูมิคุ้มกันและการทำลายท่อไตลดลง

Randomized Controlled Trials

- การใช้ MMF ในการรักษาขั้นแรก (Induction therapy)

Chan และคณะ[18,19] เป็นกลุ่มแรกที่ได้ทำการศึกษาผลของ MMF ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis จำนวน 42 ราย โดยสุ่มและแบ่งเป็น 2 กลุ่ม ผู้ป่วยกลุ่มแรกได้รับ prednisolone (0.8 mg/kg/day) จากนั้นค่อยๆลดขนาดลงเป็น 10 mg/day ภายใน 6 เดือน ร่วมกับให้ MMF 2 g/day เป็นเวลา 6 เดือน จากนั้น ลดขนาดลงเป็น 1 g เป็นเวลา 6 เดือน ส่วนอีกกลุ่มหนึ่งได้ prednisolone จากนั้นก็ให้ CYP (2.5 mg/kg/day) เป็นเวลา 6 เดือน ตามด้วย AZA (1.5mg/kg/day) หลังจากนั้น 1 ปี ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีการเปลี่ยนแปลงค่า serum C_3, albumin, Scr และ proteinuria ในทางที่ให้ผลดีต่อการรักษา ไม่มีความแตกต่างของค่าต่างๆที่กล่าวแล้วระหว่างผู้ป่วย 2 กลุ่ม รวมทั้งอุบัติการณ์ของการหายขาดจากโรค อาการที่ดีขึ้น และการกลับเป็นซ้ำ ได้มีการติดตามผู้ป่วยต่อ ในกลุ่มที่ได้ MMF จะได้รับยาเป็นเวลา 12 เดือน หลังจากนั้นจะได้ AZA ต่อ สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ CYP/AZA และได้รับ AZA ขนาด 1-1.5 mg/kg/day ต่อ เมื่อครบ 36 เดือนพบว่ามีอุบัติการณ์กลับเป็นซ้ำในกลุ่มที่ได้ MMF (46%) มากกว่ากลุ่มที่ได้ CYP/AZA (17%) อย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.02$) แต่การทำงานของไตในทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน แม้ว่าการศึกษาที่กล่าวมายังมิได้แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ MMF ที่ชัดเจน แต่จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า MMF มีประสิทธิภาพใน Lupus nephritis ที่มีความรุนแรงปานกลางและใช้ได้ในช่วงระยะเวลาอันสั้น (12 เดือน) ซึ่งพบว่ามีอัตราการหายจากโรค 81% เมื่อติดตามผลเป็นเวลา 12 เดือน แต่เนื่องจากทั้ง 2 กลุ่มจะได้ AZA เป็นการรักษาแบบประคับประคอง อาจจะเป็นไปได้ว่าการใช้ MMF ในขั้นแรก (induction) อาจมีผลด้อยกว่า CYP แต่อย่างไรก็ตาม ยังต้องมีติดตามผลระยะยาวของ MMF ในการช่วยรักษาการทำงานของไตซึ่งอาจใช้เวลาอย่างน้อย 5 ปี

นอกจากนี้ยังมีการศึกษายืนยันจาก Li และคณะ[20] ที่ได้ทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ MMF (1.5 g/day) กับ pulse CYP ในการรักษา diffuse proliferative lupus nephritis เมื่อติดตามต่อไปเป็นเวลา 6 เดือน กลุ่มที่ได้รับ MMF มีอาการที่ดีขึ้นคือมี protein ในปัสสาวะลดลงและผลการตรวจเนื้อเยื่อดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ CYP รวมทั้งอัตราการติดเชื้อ และผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารก็จะต่ำกว่าด้วย และสอดคล้องกับผลการศึกษาของ Hu และคณะ[21] ซึ่งเปรียบเทียบผลการรักษาระหว่าง MMF และ pulse CYP ในผู้ป่วย proliferative lupus nephritis พบว่ากลุ่มที่ได้รับ MMF มีร้อยละ 90 ที่มีเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะลดลงครึ่งหนึ่ง ในขณะที่พบปรากฏการณ์ดังกล่าวในกลุ่ม CYP เพียง 50% ในปีเดียวกัน Ye และคณะ[17] ได้คัดเลือกผู้ป่วย SLE 90 ราย ที่มีการแสดงของโรคในอวัยวะต่างๆ เช่น อาการทางปอด ไต ระบบประสาทส่วนกลางและระบบเลือด ผู้ป่วยดังกล่าวจะได้รับการสุ่มมาเพื่อแบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ได้ MMF (1.5 g/day เป็นเวลา 3 เดือน, 1 g/day 3 เดือน และจากนั้นลดขนาดลงหลือ 0.5-0.75 g/day) และกลุ่มที่ได้ IV pulse CYP (0.75 g/m^2/month เป็นเวลา 6-12 เดือน) บางรายจะได้ steroid ร่วมด้วย เมื่อครบ 12 เดือน พบว่า อาการทางห้องปฏิบัติการจะดีขึ้นทั้ง 2 กลุ่มและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แม้ว่ายังไม่สามารถพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากอาจมีผลของ steroid ที่ยังไม่ได้ปรับและจำนวนตัวอย่างอาจจะไม่เหมาะสม แต่ก็แสดงให้เห็นว่า MMF สามารถใช้ใน SLE ที่แสดงอาการกับระบบอวัยวะอื่นๆ นอกเหนือจากไตได้

หลังจากนั้น Kapitsinou และคณะ[22] ก็ได้ทำการศึกษาเพื่อดูประสิทธิภาพของ MMF ในผู้ป่วย LN พบว่าในผู้ป่วย 18 ราย สามารถหายขาด 10 ราย และ 4 ราย มีอาการดีขึ้น คือ creatinine clearance และ protein ในปัสสาวะ มีค่าดีขึ้น ระหว่างการรักษาด้วย MMF มีผู้ป่วยเพียง 2 รายที่มีอาการทางระบบทางเดินอาหารและ 1 รายที่เกิดเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ผู้วิจัยจึงสรุปว่า MMF น่าจะมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในผู้ป่วย LN ชนิด proliferative lupus nephritis ซึ่งไม่ตอบสนองต่อ CYP แต่ต้องมีการศึกษายืนยันในกลุ่มประชากรที่มากขึ้น

การศึกษาที่เป็น Randomized Controlled Trial ล่าสุด [23] ได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการใช้ IV cyclophosphamide และ mycophenolate mofetil (1-3 g/day) ในการรักษาขั้นแรก (induction) โดยติดตามเป็นเวลา 24 เดือน พบว่าไม่มีความแตกต่างของการทำงานของไต อย่างไรก็ตามอัตราการหายขาดหรือการมีอาการดีขึ้นจะพบได้มากใน

กลุ่มผู้ใช้ MMF ผู้วิจัยให้ความเห็นว่าระยะเวลาการติดตามผลนั้นยังสั้นเกินไปที่จะยืนยันการแนะนำให้ใช้ MMF ในระยะเริ่มต้น

- การใช้ในการรักษาแบบประคับประคอง (Maintenance Therapy)

สิ่งสำคัญที่ควรคำนึงมากที่สุดหลังจากให้การรักษาในขั้นแรก คือการระวังอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการใช้ยากดภูมิคุ้มกันและการกำเริบของโรค ความถี่ในการเกิดอาการกำเริบของโรคจะอยู่ในช่วง 10-78% ขึ้นอยู่กับความแตกต่างของความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย การรักษา นิยามของการแสดงอาการกำเริบของโรคที่เกี่ยวกับไต รวมทั้งเวลาในการติดตามผู้ป่วย ในการศึกษาของ Donadio[10] พบการกำเริบของโรค 78% ในผู้ที่ได้รับ prednisolone เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับ CYP และ prednisolone ร่วมกัน ซึ่งมีอัตรา 30% ส่วนใหญ่อาการกำเริบทางไตจะเกิดขึ้นใน 4 ปีที่รักษาได้ผลแต่จะมีโอกาสกำเริบมากขึ้นในผู้ป่วยที่มีการตอบสนองบางส่วน (Partial remission) สำหรับปัจจัยอื่นๆ เช่น การมี activity และ chronicity index ที่มีค่าสูง มีโปรตีนในปัสสาวะสูง เพศชาย อายุน้อย สัญชาติ African มีระดับ Complement C_4 ต่ำ มีภาวะ arterial hypertension เริ่มต้นรักษาช้าเกินไปและรักษาหายมานานแล้ว จากการศึกษาพบว่าโอกาสเกิดการกำเริบของโรคลดลงและคงที่หลังจาก 7 ปีผ่านไป[18]

Boumpas และคณะ[24] เป็นกลุ่มแรกที่ศึกษาบทบาทของการรักษาแบบใช้เวลานานหรือที่เรียกว่าการรักษาแบบประคับประคองในกรณีที่มีการกำเริบของโรคบ่อย

ผู้ป่วยที่ได้รับ methylprednisolone จะมีโอกาสสูงที่จะมี serum creatinine เพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CYP ในระยะเวลานาน การได้รับ CYP ในช่วงระยะเวลาสั้นและยาวไม่ได้ทำให้ความเสี่ยงในการเกิดการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine แตกต่างกันแต่ความถี่ในการกำเริบของโรคจะต่างกัน (ระยะสั้น โอกาสกำเริบ 13% ระยะยาว 2% ต่อเดือน)

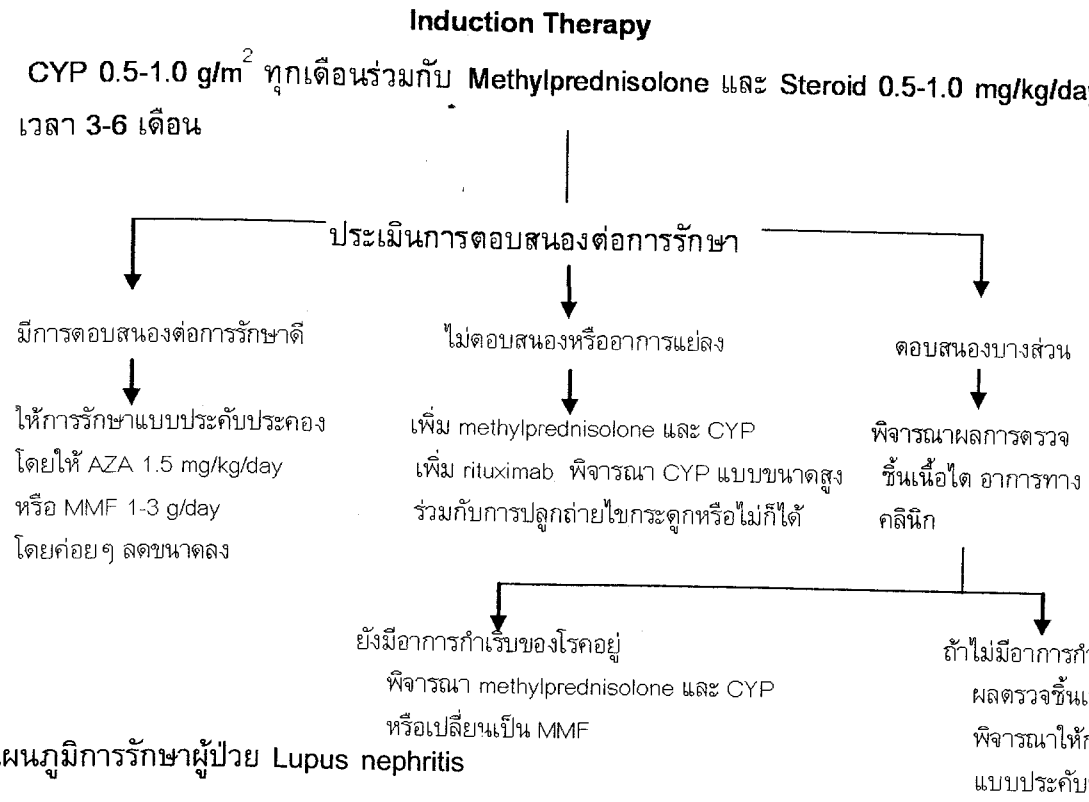
เมื่อไม่นานนี้ ได้มีการศึกษาการใช้ AZA (1-3 mg/kg/day) และ MMF (500-300 mg/day) ในการรักษาแบบประคับประคอง โดยเปรียบเทียบกับ CYP [25] พบว่าระยะเวลาในการรักษาโดยเฉลี่ยในการได้รับ CYP, MMF และ AZA เท่ากับ 25, 29, และ 30 เดือนตามลำดับ ในช่วงการรักษาขั้นแรก (induction) ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ CYP ในขนาดที่เท่าๆกันคือ 0.5-1.0 g/m^2 พบว่าอัตราการรอดชีวิตของกลุ่มที่ได้ AZA จะสูงกว่า เมื่อเปรียบเทียบกับ CYP แม้อัตราการอยู่รอดของไตไม่ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญแต่กลุ่มที่ได้ MMF จะมีค่าสูงกว่า (MMF = 95%, ASA = 74%, CYP = 80%) รวมถึงอัตราการไม่กลับเป็นซ้ำจะสูงในกลุ่มที่ได้ MMF จากผลการศึกษาดังกล่าวทำให้ มีการสนใจในรูปแบบการรักษา LN โดยเริ่มต้นจาก CYP จากนั้นก็ใช้ AZA หรือ MMF ในการรักษาแบบประคับประคอง อย่างไรก็ตามในการที่ผู้ป่วยมีการเกิดอาการข้างเคียงจาก AZA มากกว่า MMF การใช้ MMF ก็น่าจะเป็นตัวเลือกหนึ่งที่น่าสนใจ

อาการข้างเคียง

จากการศึกษาผลข้างเคียงของ MMF ในผู้ป่วย Systemic Lupus Erythematosus (SLE)[26] ซึ่งส่วนใหญ่มีอาการทางไต พบว่า อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร (เช่น ท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน) ผลข้างเคียงอื่นที่เกิดขึ้น คือ ผลต่อระบบเลือด เช่น เม็ดเลือดขาวต่ำ (leukocytopenia) เกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดการใช้ยา

สรุป

จากการศึกษาดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้นจึงสรุปได้เป็นลำดับขั้นแผนภูมิการรักษาดังรูปที่ 2[18] ซึ่งจะสามารถแสดงให้เห็นว่า MMF เริ่มเข้ามามีบทบาทสำคัญในผู้ป่วย LN ดังนั้นจึงเป็นหน้าที่ของเภสัชกรที่ต้องให้ข้อมูลหรือแนะนำการใช้ยาดังกล่าวให้กับผู้ที่ใช้เพื่อให้ใช้ได้ถูกต้องและมีประสิทธิภาพ



รูปที่ 2 แผนภูมิการรักษาผู้ป่วย Lupus nephritis

เอกสารอ้างอิง

1. Mathew TH. Mycophenolate mofetil. In : Morris PJ, ed. Kidney transplant. New York : W.B. Saunders company, 2001 : 476-477.
2. Corna D., Morigi M., Facchinetti D., Bertani T., Zoja C., Remuzzi G. Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 1997;51 : 1583-9.
3. Jonsson CA., Svensson L., Carlsten H. Beneficial effect of the inosine monophosphate dehydrogenase inhibitor mycophenolate mofetil on survival and severity of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus (SLE)-prone MRLlpr/lpr mice. *Clin Exp Immunol* 1999 ; 116 : 534-41.
4. Roche pharmaceutical. Celcept^{R} (mycophenolate mofetil capsules, mycophenolate mofetil tablets) Celcept^{R} oral suspension (mycophenolate mofetil for oral suspension) Celcept^{R} intravenous (mycophenolate mofetil hydrochloride for injection). Newjersy, 2003.
5. Holt DW. Monitoring mycophenolic acid. *Ann Clin Biochem* 2002;39:173-83.
6. Bullingham RES., Nicholls AJ., Barbara R. Kamm BR. Clinical pharmacokinetic of mycophenolate mofetil. *Clinical Pharmacokinetic* 1998 ; 34 : 429-455.
7. Gabardi S., Tran JL., Clarkson MR. Enteric-coated mycophenolate sodium. *Ann Pharmacother* 2003 ; 37 : 1685-1693.
8. Fulton B., Markham A. Mycophenolate mofetil: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in renal transplantation. *Drugs* 1996 ; 51 : 278-298.
9. Kuiper-Geertsma DG., Derksen RH. Newer drugs for the treatment of lupus nephritis. *Drugs* 2003 ; 63 : 167-80.
10. Donadio JVJ., Hooley KE., Ferguson RH., Ilstrup DM. Treatment of diffuse proliferative lupus

nephritis with prednisolone and combined prednisolone and cyclophosphamide. *New Engl J Med* 1978 ; 21 : 1151-1155.

11. Steinberg AD., Decker JL. A double-blind controlled trial comparing cyclophosphamide, azathioprine and placebo in the treatment of lupus glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 1974 ; 1974 : 923-937.
12. Illei GG., Czirjak L. Novel approaches in the treatment of lupus nephritis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001 ; 10 : 1117-30.
13. Dinant HJ., Decker JL., Klippel JH., Balow JE., Plotz PH., Steinberg AD. Alternative modes of cyclophosphamide and azathioprine therapy in lupus nephritis. *Ann Intern Med* 1986 ; 96 : 728-736.
14. Austin HA., Muenz LR., Joyce KM., Antonovych TT., Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984 ; 25 : 689-695.
15. Glicklich D., Acharya A. Mycophenolate mofetil therapy for lupus nephritis refractory to intravenous cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 1998;32:318-22.
16. Dooley MA., Cosio FG., Nachman PH., Falkenhain ME., Hogan SL., Falk RJ., Hebert LA. Mycophenolate mofetil therapy in lupus nephritis: clinical observations. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:833-9.
17. Mok CC., Lai KN. Mycophenolate mofetil in lupus glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 40 : 447-57.
18. Mercadel L., Deray G. Lupus nephritis:a review of the current pharmacological treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2004 ; 5 : 1-16.
19. Chan TM., Li FK., Tang CS., Wong RW., Fang GX., Ji YL., Lau CS., Wong AK., Tong MK., Chan KW., Lai KN. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1156-62.
20. Li L., Wang H., Lin S. Mycophenolate mofetil treatment for diffuse proliferative lupus nephritis: a multicenter clinical trial in China. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2002 ; 41 : 476-9.
21. Hu W., Liu Z., Chen H., Tang Z., Wang Q., Shen K., Li L. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)* 2002 ; 115 : 705-9.
22. Kapitsinou PP., Boletis JN., Skopouli FN., Boki KA., Moutsopoulos HM. Lupus nephritis : treatment with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2004 ; 43 : 377-80.
23. Ginzler EM., Aranow C., Buyon J., Dooley MA., Merril JT., Petri M. A multicenter study of mycophenolate mofetil vs intravenous cyclophosphamide as induction therapy for severe lupus nephritis : preliminary results. American Congress Rheumatology, 2003.
24. Boumpas DT, Austin III HA, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, JE B. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 1992 ; 340 : 741-745.
25. Contreras G., Pardo V., Leclercq B., Lenz O., Tozman E, O'Nan P., Roth D. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 971-80.
26. Riskalla MM., Somers EC., Fatica RA., Joseph McCune JW. Tolerabilty of Mycophenolate mofetil in patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology* 2003 ; 30 : 1508-1512.

คำถาม

1. ข้อใดถูก

1. Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นสารกดภูมิคุ้มกันที่ได้จากรา กลุ่ม Penicillium
2. องค์การอาหารและยาของสหรัฐรับรองการใช้ MMF ใน Lupus nephritis แล้ว
3. กลไกการออกฤทธิ์ของ Mycophenolic acid (MPA) คือยับยั้ง เอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase
4. ค่า Tmax ของ MPA โดยทั่วไป ประมาณ 3 ชั่วโมง
5. MPA จับกับโปรตีนได้ไม่ถึง 10%

2. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ MPA

1. ยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์ purine (*de novo* pathway) ทำให้ T และ B lymphocyte ไม่ถูกกระตุ้นและแบ่งตัว
2. เร่งการสร้าง glycoprotein ของ lymphocyte และ monocyte
3. ทำให้เกิดสารเกี่ยวกับกระบวนการอักเสบมากมาย
4. มีผลทำให้กระบวนการสังเคราะห์ purine ผ่าน salvage pathway ถูกยับยั้งด้วย

3. ตามที่องค์การอนามัยโลกได้แบ่งความรุนแรงของพยาธิสภาพของ Lupus nephritis (LN) กลุ่มผู้ป่วยในข้อใดที่จำเป็นต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

1. LN class 2, class 3
2. LN class 6, class 7
3. LN class 3, class 4
4. LN class 6, class 3
5. LN class 2, class 7

4. ข้อใดเป็นข้อจำกัด**ที่สำคัญ**ของการใช้ cyclophosphamide (CYP) ในผู้ป่วย LN

1. เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินปัสสาวะ
2. ราคายาแพง
3. รูปแบบยาที่มีในท้องตลาดคือยาฉีด
4. มีความไม่สะดวกในการรับประทาน
5. ให้ผลการรักษาที่ไม่ดี

5. ข้อใดไม่ใช่ผลของการใช้ mycophenolate mofetil (MMF) ที่พบจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เป็น LN

1. มีระดับ anti-ds DNA ลดลง
2. อัตราการรอดชีวิตเพิ่มขึ้น
3. ลดอุบัติการณ์การพบโปรตีนในปัสสาวะ
4. ทำให้การแสดงออกของ adhesion โมเลกุลเพิ่มขึ้น เพิ่มการเกาะติดของ T ลิมโฟไซต์
5. ลดความรุนแรงของการอักเสบของไต

6. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ MMF กับ pulse cyclophosphamide (CYP) ในการรักษาขั้นแรก (induction therapy) ของ LN
    1. มีประสิทธิภาพไม่ต่างกันแต่ CYP เกิดผลข้างเคียงมากกว่า
    2. CYP มีประสิทธิภาพดีกว่าแต่อัตราการกลับเป็นซ้ำมากกว่า MMF เมื่อติดตามระยะยาว
    3. มีประสิทธิภาพไม่ต่างกันเมื่อติดตามผลในระยะสั้น แต่เมื่อติดตามผลในระยะยาวจะพบอัตราการกลับเป็นซ้ำของ MMF มากกว่า
    4. MMF มีประสิทธิภาพดีกว่า CYP รวมทั้งมีอาการข้างเคียงที่น้อยกว่า
    5. CYP จะมีประสิทธิภาพดีเฉพาะในผู้ป่วย LN แต่ถ้าเป็น SLE ที่มีอาการแสดงของโรคที่อวัยวะอื่นจะไม่ได้ผล
7. ข้อใดเป็นสิ่งที่ควรคำนึงถึง**มากที่สุด**หลังจากให้การรักษา LN ในขั้นแรก
    1. การปรับเปลี่ยนขนาดยา prednisolone
    2. การติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของการให้ยากดภูมิคุ้มกันและการกำเริบของโรค
    3. การติดตามระดับยาในเลือด
    4. การปรับเปลี่ยนรูปแบบการให้ยากดภูมิคุ้มกัน
    5. การให้ non-pharmacological treatment
8. ข้อใดถูกต้องสำหรับผลการศึกษาการใช้ MMF เพื่อการรักษาแบบประคับประคอง (Maintenance therapy) ในผู้ป่วย LN
    1. มีอัตราการกำเริบของโรคมากกว่าการให้ prednisolone หรือ pulse CYP
    2. อัตราการหายจากโรคไม่แตกต่างจากการได้รับ CYP แต่อาการข้างเคียงมากกว่า
    3. ผลการรักษาไม่แตกต่างกันเมื่อเทียบกับ CYP และ azathioprine (AZA) แต่อัตราการไม่กลับเป็นซ้ำจะสูงกว่า
    4. กลุ่มที่ได้ MMF จะมีอัตราการรอดชีวิตน้อยกว่ากลุ่มที่ได้ CYP
    5. กลุ่มที่ได้ MMF จะมีการเพิ่มขึ้นของ Scr สูงกว่า กลุ่มที่ได้ CYP
9. ข้อใดเป็นอาการข้างเคียงที่พบได้บ่อยจากการใช้ mycophenolate mofetil (MMF) ในผู้ป่วย Lupus nephritis (LN)
    1. อาการทางผิวหนัง ผื่นแพ้
    2. อาการทางระบบทางเดินอาหาร
    3. อาการของระบบประสาทส่วนกลาง
    4. อาการทางตาและ/หรือการมองเห็น
    5. อาการทางระบบหัวใจและหลอดเลือด
10. จากการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมาสามารถสรุปได้ว่า โดยทั่วไปขนาดของ MMF สำหรับการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วย LN ตรงกับข้อใด
    1. มากกว่า 3 กรัมต่อวัน
    2. 1-3 กรัมต่อวัน
    3. 4-5 กรัมต่อวัน
    4. น้อยกว่า 0.5 กรัมต่อวัน
    5. ไม่เกิน 1 กรัมต่อวัน

วารสาร ไทยใกษัชยนิพนธ์
ปีที่ 2 ฉบับเดือนธันวาคม 2548 (หน้า 213-224)
บทความฟื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

ผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำผู้ป่วยโรคจิตเภท

(Effect of trihexyphonidyl on memory Function in shhizophrenic patients)

วิชัย สันติมาลีวรกุล และ มนัส พงศ์ชัยเดชา
ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0512-01
จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 ธันวาคม พ.ศ. 2548
วันที่หมดอายุ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงหน้าที่และความสำคัญของ acetylcholine ที่เกี่ยวข้องกับความจำ
2. เพื่อให้ทราบถึงสมมติฐานของยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ
3. เพื่อให้ทราบถึงแนวทางการแก้ไขปัญหาจากยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ

บทคัดย่อ

trihexyphenidyl ออกฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับ acetylcholine ทำให้ acetylcholine ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ ยาชนิดนี้ใช้ควบคุม Extra-Pyramidal Symptoms (EPS) ซึ่งมีลักษณะคืออาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ (dystonia) อาการกระวนกระวายไม่หยุดนิ่ง (akathisia) การเคลื่อนไหวแบบผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน (parkinsonism) และความผิดปกติการเคลื่อนไหวของริมฝีปากและลิ้น (tardive dyskinesia) EPS เกิดขึ้นจากการใช้ยาต้านโรคจิต มีประเด็นที่นักประสาทวิทยาให้ความสนใจการใช้ยา trihexyphenidyl คือ ผลกระทบที่เกิดขึ้นกับความจำของผู้ป่วย ผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำนั้นมีการกล่าวไว้ 2 สมมติฐาน คือ 1. การปิดกั้นตัวรับ acetylcholine ของเซลล์ประสาท และ 2. การลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ trihexyphenidyl ได้คะแนนด้านความจำจากแบบทดสอบต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แนวทางในการแก้ไขผลกระทบจากยา trihexyphenidyl คือ การหยุดใช้ยาแบบค่อยๆ ปรับลดขนาดยา (gradual withdraw) หรือการเลือกใช้ยาต้านโรคจิตที่มีฤทธิ์ทาง anticholinergic สูง หรือ การเลือกใช้กลุ่มยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ

คำสำคัญ
trihexyphenidyl, ความจำ, โรคจิตเภท

องค์การอนามัยโลก (WHO) ประมาณการณ์ว่าจำนวนผู้ป่วยโรคจิตเภท (Schizophrenia) ในปัจจุบันมีอยู่ประมาณ 24 ล้านคนทั่วโลก[1] และปัญหาดังกล่าวได้ทวีความรุนแรงขึ้นเช่นกันในประเทศไทย โดยกรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข รายงานว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทในปี 2543 2544 และ 2545 มีจำนวน 279,085, 323,730 และ 520,013 ราย ตามลำดับ ซึ่งเพิ่มขึ้นทุกๆ ปี [2] โรคจิตเภทเป็นความผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุได้แน่ชัด ลักษณะอาการแสดงทางคลินิกแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มอาการด้านบวก (positive symptom) ได้แก่ อาการหลงผิด ประสาทหลอน และมีพฤติกรรมที่ผิดไปจากปกติ และกลุ่มอาการด้านลบ (negative symptom) ได้แก่ พูดน้อย การแสดงทางอารมณ์ลดลง ขาดความกระตือรือร้น เก็บตัวเงียบ พยาธิสภาพของโรคเชื่อว่าเกิดจากการทำงานของสารสื่อประสาทโดปามีน (dopamine) ในสมองส่วน limbic ที่ผิดปกติ [3]

สำหรับแนวทางการดูแลรักษากลุ่มผู้ป่วยโรคจิตเภท ประกอบด้วย การใช้ยารักษา การให้คำปรึกษาทางจิตสังคม และการรักษาด้วยไฟฟ้า ซึ่งยาที่ใช้ในการรักษาสามารถแบ่งได้เป็นสองกลุ่ม คือ ยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม (conventional antipsychotics) และ ยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ (atypical antipsychotics) ยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมนั้นมีประสิทธิผลในการรักษา โดยอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยากลุ่มดังกล่าวที่พบบ่อย คือ Extra-Pyramidal Symptoms (EPS) ซึ่งเป็นผลมาจากการปิดกั้นตัวรับ dopamine (dopamine receptor) ส่งผลให้ระดับ acetylcholine ที่ nigrostriatal pathway สูงขึ้น ทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ (dystonia) อาการกระวนกระวาย ไม่หยุดนิ่ง (akathisia) การเคลื่อนไหวแบบผู้ป่วยโรค พาร์กินสัน (parkinsonism) และ ความผิดปกติการเคลื่อนไหวของริมฝีปากและลิ้น (tardive dyskinesia) ดังนั้นยาที่ใช้รักษาอาการผิดปกติดังกล่าว ต้องออกฤทธิ์ปิดกั้นการทำงานของ acetylcholine [3-4]

ยา trihexyphenidyl จัดเป็นยากลุ่ม anticholinergics ซึ่งใช้ในการป้องกันและรักษาอาการ EPS ที่เกิดขึ้นจากการเป็นโรคพาร์กินสัน (parkinson) และที่เกิดจากการใช้ยาต้านโรคจิต[5] trihexyphenidyl ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นตัวรับ acetylcholine (acetylcholine receptor antagonist) ทำให้ acetylcholine ไม่สามารถออกฤทธิ์ได้ โดยขนาดยาในการรักษาขึ้นอยู่กับความรุนแรงของอาการ EPS ยาดังกล่าวทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทั้งอาการปากแห้ง คอแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะคั่ง ใจสั่น อีกทั้งยังมีการใช้ยาในทางที่ผิดของผู้ป่วยโรคจิตเภทจนกระทั่งเกิดพิษของยา [6-7] ประเด็นที่นักประสาทวิทยาสนใจเกี่ยวกับผลของยานี้มากที่สุดในปัจจุบัน คือ ผลกระทบที่เกิดขึ้นกับความจำของผู้ป่วยที่ใช้ยานี้

เพื่อให้เกิดความเข้าใจเกี่ยวกับผลกระทบของยา trihexyphenidyl ต่อความจำนั้น จึงขอแบ่งเนื้อหาออกเป็น 5 ส่วน คือ

1. โรคจิตเภทและเกณฑ์ในการวินิจฉัย
2. หน้าที่และความสำคัญของ acetylcholine ที่เกี่ยวข้องกับความจำ
3. สมมติฐานของยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ
4. ผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำ
5. แนวทางการแก้ไขปัญหาผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำ

1. โรคจิตเภท และเกณฑ์ในการวินิจฉัย

1.1 โรคจิตเภท

โรคจิตเภท (schizophrenia) เป็นความผิดปกติที่ยังไม่ทราบสาเหตุได้แน่ชัด ลักษณะอาการแสดงทางคลินิกแบ่งได้เป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มอาการด้านบวก (positive symptom) ได้แก่ อาการหลงผิด อาการหลอน ผู้ป่วยไม่สามารถรวบรวมความคิดให้เป็นในแนวทางเดียวกันโดยแสดงออกมาทางคำพูด และมีพฤติกรรมที่ผิดไปจากปกติ และกลุ่มอาการ

ด้านลบ (negative symptom) ได้แก่ พูดน้อย การแสดงทางอารมณ์ลดลง ขาดความกระตือรือร้น เก็บตัวเงียบ สาเหตุของโรคเกิดจากการทำงานของสมองส่วน limbic ที่ผิดปกติไป จากรายงานทางการแพทย์พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคจิตเภทนั้นมีดังนี้ [3]

1.1.1 ปัจจัยทางพันธุกรรม

1.1.2 ปัจจัยทางด้านสิ่งแวดล้อม เช่น การที่สภาพสังคมบีบคั้น แข่งขัน

1.1.3 ปัจจัยความผิดปกติของสมอง เช่น มีช่องเวนตริเคิลของสมองกว้างกว่าปกติ

1.2 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภท

เกณฑ์การวินิจฉัยโรคจิตเภทที่กำหนดโดยสมาคมจิตแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกา ระบุไว้ใน The Diagnosis and Statistic Manual of Dissociation, Fourth edition (DSM-IV) สำหรับการวินิจฉัยผู้ป่วยว่าเป็นโรคจิตเภท ผู้ป่วยต้องมีลักษณะครบเกณฑ์ทั้ง 5 ข้อดังต่อไปนี้ [3]

1.2.1 ลักษณะอาการจำเพาะ : มีอาการต่อไปนี้อย่างน้อยสองข้อขึ้นไป โดยมีแต่ละอาการอยู่นานประมาณ 1 เดือน

- อาการหลงผิด
- อาการประสาทหลอน
- การพูดที่ไม่เกี่ยวเนื่องกัน ขาดความเชื่อมโยงของข้อมูล
- มีพฤติกรรมที่ผิดปกติ เช่น การนั่งนิ่ง ไม่เคลื่อนไหว หรือมีพฤติกรรมเคลื่อนไหวที่แปลกอย่างเห็นได้ชัด
- กลุ่มอาการด้านลบ (negative symptoms) ได้แก่ อารมณ์เรียบเฉย (affective flattening) พูดน้อยหรือไม่พูด (alogia) หรือขาดความกระตือรือล้น (avolition)

1.2.2 มีปัญหาด้านสังคมหรือการงาน : ตั้งแต่เริ่มเจ็บป่วย กิจกรรมด้านสำคัญๆ ของผู้ป่วยลดลงจากระดับเดิมก่อนป่วยอย่างชัดเจน อย่างน้อย 1 ด้านขึ้นไป เช่น การงาน สัมพันธภาพผู้อื่น หรือการดูแลตนเอง โดยมีปัญหานี้อยู่นานพอสมควร

1.2.3 ระยะเวลา : มีอาการของความผิดปกติอย่างต่อเนื่องนานอย่างน้อย 6 เดือน ซึ่งภายใน 6 เดือนนี้ต้องมีอาการตามเกณฑ์ข้อ 1. นานอย่างน้อย 1 เดือน

1.2.4 ไม่รวมถึงโรค schizoaffective และ mood disorder

1.2.5 ไม่รวมถึงภาวะโรคจิตที่เกิดจากการใช้สารเคมี ยา หรือโรคทางกาย

2. หน้าที่และความสำคัญของ acetylcholine ที่เกี่ยวข้องกับความจำ

Acetylcholine (ACh) จัดเป็นสารสื่อประสาทที่อยู่ในกลุ่ม catecholamine ประกอบด้วย choline และ acetyl-CoA สารสื่อประสาทชนิดนี้พบได้ทั่วไปทั้งระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย[8] ตัวรับของ ACh มี 2 ชนิด คือ nicotinic receptor และ muscarinic receptor ตัวรับของ acetylcholine ที่เป็น muscarinic receptor ซึ่งมีโครงสร้างเป็น peptide สายเดี่ยวอยู่ในตระกูล G-protein coupled receptor สามารถแยกออกเป็น 5 ชนิดด้วยกัน โดยอาศัยคุณสมบัติในการจับสารหรือยาบางชนิด เช่น M_1 มีความจำเพาะกับการจับยา pirenzepine M_2 มีความจำเพาะกับการจับสาร AF-DX116 โดยตัวรับแต่ละชนิดมีการออกฤทธิ์ต่อ second messenger แตกต่างกันออกไป ในร่างกายมนุษย์พบตัวรับชนิด muscarinic คือ M_1 พบมากในสมองทำหน้าที่เกี่ยวกับความจำ M_2 พบที่หัวใจทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของหัวใจ M_3 พบบริเวณกล้ามเนื้อและหลอดเลือด โดยทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวและหลอดเลือดขยายตัว และ M_4 พบที่ pancreatic acinar และ islet tissue ซึ่งมีหน้าที่ช่วยในการหลั่งน้ำย่อยของตับอ่อนและอินซูลิน[8]

ตัวรับของ ACh พบได้หลายบริเวณในสมองมนุษย์ จากการศึกษาตัวรับของ ACh ในตัวอย่างสมองของผู้เสียชีวิตพบว่าตำแหน่งของ M_1 มีหนาแน่นมากที่บริเวณ สมองส่วน cortex, basal ganglia และ hippocampus โดยสมองส่วน hippocampus เกี่ยวข้องกับความจำของมนุษย์ และเป็นส่วนของสมองที่เกิดจากการขยายของเซลล์ประสาททางด้านใน temperal lobe มนุษย์ที่มีการทำลาย hippocampus จะสูญเสียความจำและการเรียนรู้ คือ ไม่สามารถจดจำในสิ่งที่เกิดขึ้นใหม่ๆ ได้ ซึ่งเรียกว่า การสูญเสียความจำระยะสั้น (recent memory)[9]

3. สมมติฐานของยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ

ปัจจุบันผลของยา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำนั้นยังสรุปสาเหตุที่แน่นอนไม่ได้ นักประสาทวิทยาพยายามอธิบายปรากฏการณ์ดังกล่าวที่เกิดขึ้น โดยอธิบายด้วย 2 สมมติฐานดังนี้

3.1 การปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท

3.2 การลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง

3.1 การปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท

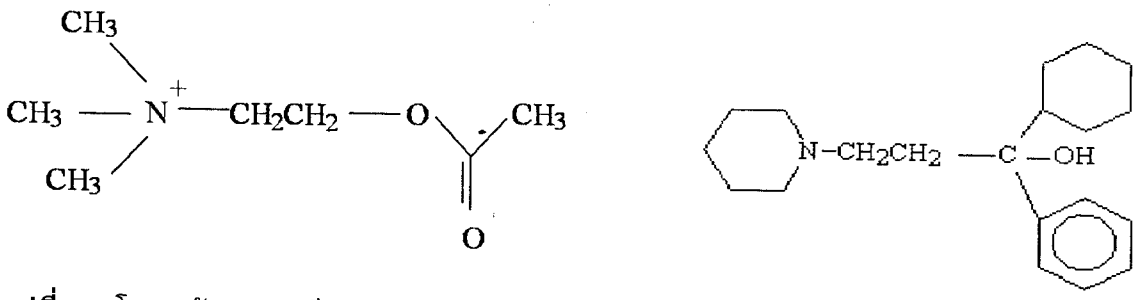
พยาธิสภาพที่พบได้ในผู้ป่วย Alzheimer คือ การลดลงของเซลล์ประสาท cholinergic และการลดลงของ choline-o-acetyl tranferase ซึ่งจำเป็นต่อการสังเคราะห์ ACh[10] จากผลดังกล่าวทำให้ผู้ป่วยอยู่ในสภาวะที่ระบบประสาทส่วนกลางมีปริมาณ ACh ที่ลดลง ขณะเดียวกันปริมาณตัวรับ ACh ที่ hippocal membranes มีการลดลงเช่นกันเมื่อเทียบกับบุคคลที่มีความจำปกติ (ดังตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ตัวรับ ACh ชนิด muscarinic และ nicotinic ของสมองส่วน hippocampus ในบุคคลทั่วไปและผู้ป่วยโรค Alzheimer [11]

		ตัวรับชนิด Muscarinic†		ตัวรับชนิด Nicotinic†
	จำนวน	M1	M2	
บุคคลทั่วไป	11	180 ± 20	111 ± 1	10.3 ± 4.0
ผู้ป่วยโรค Alzheimer	8	153 ± 40	94 ± 18	5.2 ± 3.4

หมายเหตุ †หน่วยเป็น femtomole ต่อ mg ของ protein

จากความรู้เกี่ยวกับพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย Alzheimer นักประสาทวิทยาจึงมีสมมติฐานที่เชื่อว่า trihexyphenidyl น่าจะไปปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท เนื่องจากโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกันของ trihexypheniydyl และ ACh (ดังรูปที่ 1) จึงเกิดการแย่งจับ กับตัวรับ ACh เป็นผลให้ระบบการทำงานของ cholinergic system ในสมองลดลง เช่นเดียวกับผู้ป่วย Alzheimer



รูปที่ 1: โครงสร้างทางเคมีของ acetylcholine (ซ้าย) และ trihexyphenidyl (ขวา)

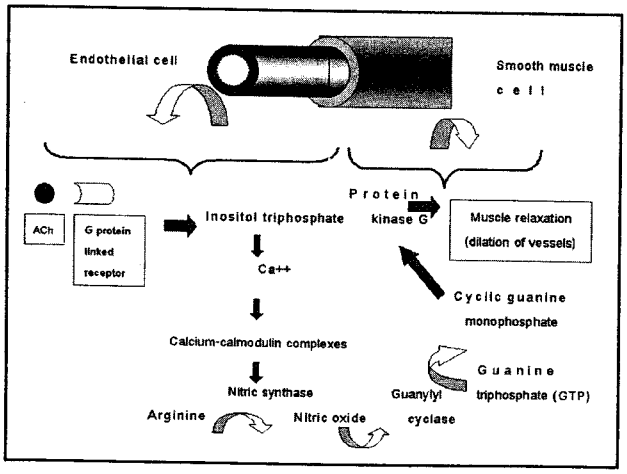
มีการศึกษาที่สนับสนุนสมมติฐานดังกล่าว คือ การศึกษาของ Nishiyama และคณะ[12] ซึ่งศึกษาผลของการให้ยา trihexyphenidyl ต่อการใช้กลูโคสของเซลล์สมองในผู้ป่วยโรค Parkinson ที่ใช้ยามาเป็นเวลา 5 ปี เปรียบเทียบกับหลังจากหยุดยาแล้ว 4 สัปดาห์ ทั้งนี้พบว่าสมองส่วน cortex และ hippocampus หลังจากหยุดยามีการใช้กลูโคสเพิ่มมากขึ้น (ดังตารางที่ 2) ซึ่งแสดงว่ายา trihexyphenidyl มีผลลดการทำงานของสมองในผู้ป่วยจริง

ตารางที่ 2 อัตราการใช้กลูโคส (หน่วยเป็น mg/100 g/min) ของสมองส่วน hippocampus และ cortex ระหว่างที่ใช้ยา trihexyphenidyl เปรียบเทียบกับหลังหยุดยา[12]

	ด้านของสมอง	ระหว่างใช้ยา	หลังหยุดยา	การเพิ่มขึ้นของอัตราการใช้กลูโคส (%)
สมองส่วน hippocampus	ขวา	3.01	4.54	50.8
	ซ้าย	3.91	4.51	15.3
สมองส่วน cortex	ขวา	4.63	5.50	18.8
	ซ้าย	4.91	5.60	14.1

3.2 การลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง

ACh เป็นสารสื่อประสาทที่มีผลต่อการขยายตัวของหลอดเลือดไปเลี้ยงสมอง เมื่อ ACh จับกับตัวรับที่บริเวณหลอดเลือด แคลเซียมจะไหลเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงเมื่อเกิดสาร Calcium-calmodulin complexes จะเกิดสารชนิดหนึ่ง คือ nitric oxide ซึ่ง nitric oxide เป็นสารที่กระตุ้นการเกิดสาร protein kinase G ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง[9](ดังรูปที่ 2)



รูปที่ 2 กลไกการขยายตัวของหลอดเลือดเมื่อสารสื่อประสาท acetylcholine จับที่ตัวรับ

ดังนั้นเมื่อบริหารยา trihexyphenidyl เข้าสู่ร่างกายทำให้เกิดการปิดกั้นตัวรับ ACh มีผลทำให้เกิดการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมองเนื่องจากการหดตัวของหลอดเลือด การศึกษาเกี่ยวกับผลของการให้ยา trihexyphenidyl ต่อการไหลเวียนของเลือดในสมองและอัตราการใช้ออกซิเจนของเซลล์สมอง ในผู้ป่วยโรค Parkinson จำนวน 6 ราย เปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังจากที่ได้รับยา พบว่าการไหลเวียนเลือดและอัตราการใช้ออกซิเจนของเซลล์สมองหลังจากใช้ยาลดลงประมาณ 15 % ในสมองส่วน striatum และลดลงประมาณ 10% ในส่วน cortical ทั้งหมด[13]

ผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำอาจเนื่องมาจากสาเหตุข้างต้นข้อใดข้อหนึ่ง ทั้งนี้อาจเป็นไปได้ที่ผลดังกล่าวเกิดขึ้นจากทั้งสองสาเหตุ ดังนั้นจึงเป็นสิ่งที่นักประสาทวิทยาต้องศึกษาต่อไปเพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจน

4. ผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำ

ผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำนั้นมีรายงานไว้จำนวนมาก การศึกษาผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำในผู้ป่วยสูงอายุที่ยังไม่มีภาวะบกพร่องทางด้านความจำนวน 13 ราย หลังจากบริหารยาโดยการรับประทาน trihexyphenidyl ขนาด 2 มิลลิกรัมไป 90 นาที เปรียบเทียบกับยาหลอก พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ trihexyphenidyl มีคะแนนทางด้านความจำของแบบทดสอบ Word list, short story และ Names learning test ต่ำกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$)[14] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Nishiyama และคณะที่พบว่าคะแนนจากแบบทดสอบ Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) หลังจากหยุดยา trihexyphenidyl เพิ่มสูงขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับในช่วงที่มีการใช้ยา[12]

ผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำนั้นเป็นความสัมพันธ์แบบ dose-dependent นั่นคือ เมื่อขนาดยา trihexyphenidyl สูงขึ้นระดับคะแนนความจำของผู้ใช้ยาจะยิ่งต่ำลง ดังการศึกษา Perlicks และคณะ ซึ่งใช้คะแนนความจำจากแบบทดสอบหาความสัมพันธ์กับระดับยา trihexyphenidyl ในเลือดของผู้ป่วยโรคจิตเภท พบว่าระดับความจำจากแบบทดสอบมีความสัมพันธ์เป็นแบบผกผันกับระดับยาในเลือดอย่างมีนัยสำคัญ ($r = -0.54$, $p = 0.01$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนความจำกับระดับยาต้านโรคจิตในเลือด ($p>0.10$)[15] ซึ่งสอดคล้องกับการวิจัยของ Tune และคณะที่ศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างคะแนนความจำจากแบบทดสอบ Wechsler Adult Intelligence Scale กับระดับยา anticholinergics ในเลือดของผู้ป่วยโรคจิตเภท จำนวน 15 ราย พบว่าระดับยา anticholinergics ในเลือดสัมพันธ์กับระดับความจำของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญ ($r = -0.51$, $p< 0.01$) แต่ไม่พบความสัมพันธ์เช่นนี้กับระดับยาต้านโรคจิตในเลือด[16] การศึกษาผลของขนาดยา trihexyphenidyl ต่อความจำในผู้ป่วยสูงอายุโรคจิตเภท โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่มคือ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบคะแนนจากแบบทดสอบ Mini-Mental State Examination (MMSE) และ Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยา trihexyphenidyl ในขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัมต่อวัน มีคะแนนจากแบบทดสอบทั้ง MMSE และ CAMCOG ต่ำกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา trihexyphenidyl อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[17]

จากการศึกษาข้างต้น จึงสรุปได้ว่า trihexyphenidyl ส่งผลกระทบต่อความจำของผู้ที่ใช้ยานี้ และผลกระทบของยาดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับนั่นคือ เมื่อขนาดยา trihexyphenidyl สูงขึ้น ส่งผลให้ระดับความจำระดับของผู้ใช้ยายิ่งต่ำลง

5. แนวทางการแก้ไขปัญหาผลของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำ

สำหรับแนวทางการแก้ไขปัญหาของยา trihexyphenidyl ที่มีต่อความจำนั้น ประกอบด้วย 3 แนวทาง ซึ่งแต่ละแนวทางมีการศึกษาไว้ดังนี้

5.1 การหยุดใช้ยา trihexyphenidyl

จากผลกระทบของยา trihexyphenidyl ต่อผู้ป่วยทั้งในด้านอาการทาง anticholinergic และความจำ จึงมีนักวิจัยที่ศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการหยุดยา trihexyphenidyl ในผู้ป่วยที่สามารถควบคุมอาการ EPS ได้ดีแล้วและใช้ยามาได้ระยะหนึ่ง จากการศึกษาการหยุดใช้ยา anticholinergic โดยฉับพลัน (abrupt withdrawal) พบว่าผู้ป่วยโรคจิตเภทมีอาการ EPS กลับมากำเริบหลังจากหยุดยามีประมาณร้อยละ 37.5-68 [18-20] จากการเกิดอาการ EPS ที่ค่อนข้างสูงข้างต้น จึงมีผู้วิจัยพยายามศึกษาถึงกลวิธีการหยุดยา anticholinergic แบบค่อยๆ ปรับลดขนาดยา (gradual withdraw) เพื่อลดการเกิดอาการถอนยา พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 90 สามารถหยุดยาได้สำเร็จโดยไม่จำเป็นต้องใช้ trihexyphenidyl และไม่มีอาการ EPS กำเริบ [21]

5.2 การเลือกใช้ยาต้านโรคจิตที่มีฤทธิ์ anticholinergic สูง

การเลือกใช้ยาต้านโรคจิตที่มีคุณสมบัติ anticholinergic สูง เช่น chlorpromazine และ thioridazine ทำให้เกิดอาการ EPS น้อยกว่าการใช้ยาต้านโรคจิตที่มีคุณสมบัติ anticholinergic ต่ำ (ดังตารางที่ 3) ดังนั้นการเลือกใช้ยาต้านโรคจิตที่ก่อให้เกิดอาการ EPS ต่ำ จะทำให้ลดการใช้ยาหรือลดขนาดยา trihexyphenidyl ไปด้วย [5]

ตารางที่ 3 ฤทธิ์ Anticholinergic ของยาต้านโรคจิต และการเกิดอาการ EPS [22]

ยา	ฤทธิ์ Anticholinergic	การเกิดอาการ EPS
chlorpromazine	+++	+++
fluphenazine	+	++++
haloperidol	+	++++
perphenzine	++	+++
thioridazine	++++	+++
trifluoperazine	++	+++
thiothixene	+	++++

หมายเหตุ + ต่ำมาก, ++ ต่ำ, +++ ปานกลาง, ++++ สูง

5.3 การเลือกใช้ยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ

แม้ว่ายาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิมมีประสิทธิผลในการรักษาได้ดี แต่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ EPS [3-4] จึงได้มีการพัฒนายากลุ่มใหม่ๆ ที่มีประสิทธิผลและเหนี่ยวนำให้เกิด EPS น้อยที่สุด โดยในปี ค.ศ. 1989 มียาตัวแรกของกลุ่มยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบคือ clozapine ได้ถูกนำมาใช้ และปัจจุบันเป็นที่ยอมรับว่ากลุ่มยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบเหนี่ยวนำการเกิด EPS ได้น้อยกว่ายาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม โดยศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (meta-analysis) พบว่ายาทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในแง่ของประสิทธิผล แต่ในแง่ของการเกิด EPS นั้นยากลุ่มชนิดนอกแบบทำให้เกิด EPS น้อยกว่ายาอีกกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [23] ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมานที่พบว่ายาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ (olanzapine, risperidone, quetiapine) ทำให้เกิดอาการ EPS น้อยกว่ายา haloperidol อย่างมีนัยสำคัญ[24] ทำให้ลดการใช้ยา trihexyphenidyl ลงไปได้ด้วย ตัวอย่างยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ เช่น clozapine, risperidone, quetiapine, olanzapine และ ziprasidone โดยยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบยังคงถูกใช้อย่างจำกัด เนื่องจากยามีราคาที่ค่อนข้างสูงเมื่อเทียบกับยาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม

บทสรุป

ยา trihexyphenidyl เป็นยาที่ใช้ในการควบคุมอาการ Extra-Pyramidal Symptoms (EPS) ที่เกิดขึ้นจากการเป็นโรคพาร์กินสันและสาเหตุจากยาต้านโรคจิต[5] trihexyphenidyl ออกฤทธิ์โดยการปิดกั้นตัวรับ acetylcholine ในปัจจุบันสมมติฐานผลกระทบของยา trihexyphenidyl ต่อความจำ คือ การปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท และการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง ซึ่งผลกระทบของยา trihexyphenidyl ต่อความจำอาจเกิดจากสาเหตุใดสาเหตุหนึ่ง หรือเกิดร่วมกันก็เป็นได้ แนวทางการแก้ไขปัญหา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำ คือ การหยุดยาในผู้ป่วยที่ใช้ trihexyphenidyl ที่สามารถควบคุมอาการ EPS ได้ดีแล้วและใช้ยามาได้ระยะหนึ่งโดยวิธีค่อยๆ ปรับลดขนาดยา (gradual withdrawal) เพื่อลดการเกิดอาการถอนยา หรือเลือกใช้ยาต้านโรคจิตที่มีคุณสมบัติ anticholinergic สูง หรือยาต้านโรคจิตในกลุ่มนอกแบบซึ่งเป็นกลุ่มยาที่ก่อให้เกิดอาการ EPS ต่ำ ซึ่งทำให้ลดการใช้ยา trihexyphenidyl ไปด้วย

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Schizophrenia (online). Available from : http://www.who.int/mental_health/management/schizophrenia/en/ (10 March 2005).
2. กรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข. จำนวนและอัตราผู้ป่วยทางสุขภาพจิตของประเทศไทย (online). Available from : http://www.dmh.go.th/report/population/pop1.asp (10 March 2005).
3. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1997 ; 154(Suppl 4) : 1-63.
4. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia second edition. American Journal of Psychiatry 2004 ; 161(2) : 1-56.
5. มานิต ศรีสุรภานนท์. การใช้ยาทางจิตเวช. พิมพ์ครั้งที่ 1 เชียงใหม่ ธนุชพริ้นติ้ง 2545 : 1-29
6. Bunch C. Trihexyphenidyl (Drugdex Drug Evaluations). In : Hutchison TA & Shahan DR (Eds) : DRUGDEX® System. MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [3/2003]).
7. Buhrich N, Weller A. and Kevans P. Misuse of anticholinergic drugs by people with serious mental illness. Psychiatric Services 2000; 51(7) : 928-9.
8. Schwartz JH. Chemical Messengers: Small Molecules and Peptides, In : Kandel ER (eds) Principles of neural science. London: Prentice-Hall International Inc, 1991 : 213-24.
9. ราตรี สุดทรวง และ วีระชัย สิงหนิยม. ประสาทสรีรวิทยา. พิมพ์ครั้งที่ 4 กรุงเทพมหานคร สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 2545 : 451-7.
10. Mesulam MM. and Geula C. Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer disease, In : Terry RD. (eds) Alzheimer disease. New York : Raven Press, 1994 : 263-91.
11. Kellar KJ. and Wonnacott S. "Nicotinic cholinergic receptors in Alzheimer' s disease." In: Wonnacott, S. (eds) Nicotine psychopharmacology. New York: Oxford university Press, 1990 : 341-50.

12. Nishiyama K, Momose T, Sugishita M. et al. Positron emission tomography of reversible intellectual impairment induced by long-term anticholinergic therapy. Journal of the Neurological Sciences 1995 ; 132 : 89-92.
13. Takahashi S, Tohgi H, Yonezawa H. et al. The effect of trihexyphenidyl, an anticholinergic agent, on regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with Parkinson' s disease. Journal of The Neurological Sciences 1999 ; 167 : 56-61.
14. Potiamnos G. and Kellett JM. Anticholinergic drug memory: the effects of benzhexol on memory in the group geriatric patients. British Journals of psychiatry 1982 ; 140 : 470-2.
15. Perlick D, Stastny P, Katz I. et al. Memory deficits and anticholinergic levels in chronic schizophrenia. American Journal of Psychiatry 1986 ; 143 : 230-2.
16. Tune LE, Strauss ME, Lew MF. et al. Serum levels of anticholinergic drugs and impaired recent memory in chronic schizophrenic patients. American Journal of Psychiatry 1982 ; 139 : 1460-3.
17. Heinik J. Effects of trihexyphenidyl on MMSE and CAMCOG scores of medicated elderly patients with schizophrenia. Journal of the International Psychogeriatric 1998 ; 10 : 103-8.
18. Manos N. and Gkiouzepas J. Discontinuing antiparkinson medication in chronic schizophrenics at What cost to the patient ?. Acta Psychiatica Scandinavian 1981 ; 63 : 28-32.
19. Jellinek T, Gardos G, Cole JO. Adverse effects of antiparkinson drug withdrawal. American Journal of Psychiatry 1981 ; 138 : 1567-71.
20. Manos N, Gkiouzepas J, Logothetis J. The need for continuous use of antiparkinsonian medication with chronic schizophrenic patients receiving long-term neuroleptic therapy. American Journal of Psychiatry 1981 ; 138 : 184-8.
21. Ungvari GS, Chiu HF, Lam LC. et al. Gradual withdrawal of long-term anticholinergic antiparkinson medication in chinese patients. Journal of Clinical Psychopharmacology 1999 ; 19 : 141-8.
22. Crismon ML. and Dorson PG. Schizophrenia, In: Dipiro JT. et al (ed) Pharmacotherapy A pathophysiologic approach. New York : The McGraw-Hill companies, 2002 : 1219-42.
23. Geddes J, Freemantle N, Harrison P. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia : systematic overview and meta-regression analysis. British Medical Journal 2000 ; 321 : 1371-6.
24. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. Schizophrenia Research 1999 ; 35 : 51-68.

จงตอบคำถามต่อไปนี้

1. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวถูกต้อง
    1. ยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ ก่อให้เกิดอาการ Extra-Pyramidal Symptoms (EPS) มากกว่ายาต้านโรคจิตชนิดดั้งเดิม
    2. ยาต้านโรคจิตก่อให้เกิดอาการ EPS จากการปิดกั้นตัวรับ ACh ที่ nigrostriatal pathway
    3. trihexyphenidyl มีกลไกการออกฤทธิ์ คือปิดกั้นตัวรับ acetylcholine
    4. trihexyphenidyl ใช้ในการควบคุมอาการ EPS ที่เกิดจากการเป็นโรค Parkinson ไม่ได้
    5. อาการไม่พึงประสงค์จากยา trihexyphenidyl เช่น ปากแห้ง ท้องเสีย

2. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวถูกต้องเกี่ยวกับอาการของโรคจิตเภท
    1. อาการหลงผิด
    2. อาการประสาทหลอน
    3. การพูดที่ไม่เกี่ยวเนื่องกัน ขาดความเชื่อมโยงของข้อมูล
    4. อารมณ์เรียบเฉย
    5. ถูกทุกข้อ

3. ข้อใดต่อไปนี้กล่าว *ไม่ถูกต้อง* เกี่ยวกับหน้าที่และความสำคัญของ acetylcholine ที่เกี่ยวข้องกับความจำ
    1. เป็นสารสื่อประสาทตัวแรกที่ถูกค้นพบและสามารถแยกออกได้เป็นผลสำเร็จ
    2. สารสื่อประสาทชนิดนี้พบได้ทั้งระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย
    3. ตัวรับของ ACh มี 2 ชนิดคือ nicotinic receptor และ muscarinic receptor
    4. ส่วนประกอบของ acetylcholine คือ chlorine และ acetyl-CoA
    5. หากทำลาย hippocampus จะไม่สามารถจำของใหม่ได้ คือเสียความจำระยะสั้น

4. ตัวรับชนิด muscarinic receptor subtype ใดที่เกี่ยวข้องกับความจำและพบหนาแน่นมากที่บริเวณ hippocampus
    1. subtype 1
    2. subtype 2
    3. subtype 3
    4. subtype 4
    5. subtype 5

5. ข้อใดต่อไปนี้กล่าวถูกต้องเกี่ยวกับสมมติฐานการปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท
    1. สมมติฐานดังกล่าวเกิดขึ้นจากความรู้ที่เกี่ยวกับโรค Huntington disease
    2. trihexyphenidyl น่าจะไปปิดกั้นตัวรับ ACh ของเซลล์ประสาท เนื่องจากโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกัน
    3. หากหยุดยา trihexyphenidyl แล้ว สมองจะทำงานไม่แตกต่างกันกับในช่วงก่อนหยุดยา
    4. ข้อ 1. และ 2.
    5. ข้อ 2. และ 3.

6. สารในข้อใดต่อไปนี้ *ไม่เกี่ยวข้อง*กับสมมติฐานการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง
   1. calcium
   2. nitric oxide
   3. cGMP
   4. protien kinase G
   5. cAMP

7. ข้อใดต่อไปนี้ถูกต้องเกี่ยวกับสมมติฐานการลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมอง
   1. เมื่อ trihexyphenidyl จับกับตัวรับ ส่งผลให้ nitric oxide ลดลง
   2. การลดลงของการไหลเวียนเลือดในสมองเกิดจากหลอดเลือดคลายตัว
   3. cerebral blood flow ลดลงหลังจากที่ผู้ป่วยใช้ยา trihexyphenidyl
   4. ข้อ 1. และ 2.
   5. ข้อ 1. และ 3.

8. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับผลกระทบของยาที่มีต่อความจำ
   1. ระดับความจำของผู้ป่วยจะแปรผันตามกับระดับยา anticholinergic ในเลือด
   2. ระดับความจำของผู้ป่วยจะแปรผกผันกับระดับยา anticholinergic ในเลือด
   3. ระดับความจำของผู้ป่วยจะแปรผันตามกับระดับยาต้านโรคจิตในเลือด
   4. ระดับความจำของผู้ป่วยจะแปรผกผันกับระดับยาต้านโรคจิตในเลือด
   5. ระดับความจำของผู้ป่วยไม่มีความสัมพันธ์กับระดับยา anticholinergic และ ระดับยาต้านโรคจิตในเลือด

9. ข้อใดถูกต้องแนวทางการแก้ไขปัญหา trihexyphenidyl ที่มีผลต่อความจำสำหรับ
   1. สามารถหยุดใช้ยา trihexyphenidyl ได้ทันทีหากผู้ป่วยไม่มีอาการ EPS
   2. การเลือกใช้ยาต้านโรคจิตที่มีฤทธิ์ anticholinergic ต่ำ
   3. การเลือกใช้ยาต้านโรคจิตชนิดนอกแบบ
   4. การเลือกใช้ยาต้านโรคจิตที่มีฤทธิ์ antidopaminergic สูง
   5. ถูกทุกข้อ

10. หากผู้ป่วยโรคจิตเภทรายหนึ่งกำลังเรียนอยู่ในชั้นมัธยมปลายและเตรียมสอบเข้ามหาวิทยาลัย เพื่อลดผลกระทบที่มีต่อความจำผู้ป่วยในฐานะที่ท่านเป็นเภสัชกรจะไม่แนะนำยาตัวใดในการรักษา
   1. olanzapine
   2. haloperidol
   3. quetiapine
   4. clozapine
   5. ทุกตัวสามารถใช้ได้

คำชี้แจง การเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากบทความพิมพ์เผยแพร่

- กรณีเภสัชกรที่เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ (Thai Journal of Pharmacy) (สมัครสมาชิกวารสารปีละ 1,200 บาท) เมื่อท่านอ่านบทความแล้ว สามารถตอบคำถามท้ายบทความลงในกระดาษคำตอบที่ตัดจากในเล่มหรือถ่ายเอกสารและจัดส่งทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801 หากท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป ทางหน่วยจะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่งสภาเภสัชกรรม ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จากเว็บไซต์ของทางสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) หรือของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (http://www.pharm.su.ac.th)

- กรณีเภสัชกรที่ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เมื่อท่านอ่านบทความแล้ว สามารถตอบคำถามท้ายบทความลงในกระดาษคำตอบที่ตัดจากในเล่มหรือถ่ายเอกสารและจัดส่งทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801 พร้อมเงินค่าตรวจคำตอบและการจัดการจัดส่งข้อมูล จำนวน 50 บาทต่อหน่วยกิต (มิฉะนั้นทางหน่วยจะไม่ดำเนินการใดๆ ต่อไป) โดยชำระเป็น

- ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หรือ

- โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914 - 9
(โดยส่งสำเนาใบโอนเงิน และเขียนชื่อผู้สมัครมาพร้อมกันด้วย)

หลังจากนั้นทางหน่วยจะดำเนินการต่อไปนี้

- กรณีท่านตอบคำถามถูกต้องร้อยละ 70 ขึ้นไป ทางหน่วยจะแจ้งผลให้ท่านทาง e-mail หรือทางไปรษณีย์ ทางหน่วยจะบันทึกจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องและส่งสภาเภสัชกรรม ซึ่งท่านสามารถตรวจสอบคะแนนได้จากเว็บไซต์ของทางสภาเภสัชกรรม (www.cpethai.org) หรือของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (http://www.pharm.su.ac.th)

- กรณีที่ท่านทำข้อสอบไม่ผ่านตามเกณฑ์ ทางหน่วยจะแจ้งผลให้ท่านทาง e-mail หรือทางไปรษณีย์

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง วัคซีน: ประโยชน์ ความปลอดภัย และการพัฒนา

(Vaccine : Indication, Safety and Development)

ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัต์

รหัส 1-000-SPU-000-0501-01 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 มกราคม พ.ศ. 2548 วันที่หมดอายุ 1 มกราคม พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034 255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดราฟต์ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง แนวทางปัจจุบันในการใช้ยาปฏิชีวนะเพื่อรักษาโรคปอดอักเสบชุมชน

(Current Therapy in Community-Acquired Pneumonia)

ภญ.อ.ทิพาพร พงษ์เมษา, ภญ.อ.ศุจิวรรณ จรรยาสุภาพ

รหัส 1-000-SPU-000-0502-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548 วันที่หมดอายุ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034 255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดราฟต์ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง การรักษาโรคอัลไซเมอร์

(Treatment of Alzheimer's disease)

ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์

รหัส 1-000-SPU-000-0502-02 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548 วันที่หมดอายุ 1 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034 255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดราฟต์ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง เอแนนทิโอเมอร์ : บทบาทต่อฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา

(Enantionmer : Roles on Pharmacological Action of Drugs)

ภก.อ.ดร.ธีรศักดิ์ โรจนราธา

รหัส 1-000-SPU-000-0503-01 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 มีนาคม พ.ศ. 2548 วันที่หมดอายุ 1 มีนาคม พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034 255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดราฟต์ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง แนวทางการใช้ยาต้านไวรัสเพื่อการรักษาและป้องกันการติดเชื้อ Cytomegalovirus (CMV) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไต

(Antiviral guideline for treatment and prevention of Cytomegalovirus (CMV) infection in renal transplant patients)

ภญ.อ.กรัณฑ์รัตน์ ทิวถนอม

รหัส 1-000-SPU-000-0503-02 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 มีนาคม พ.ศ. 2548 วันที่หมดอายุ 1 มีนาคม พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1.						6.					
2.						7.					
3.						8.					
4.						9.					
5.						10.					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034 255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดราฟต์ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง อาวุธชีวภาพ Botulinum neurotoxin

(Botulinum neurotoxin as a biological weapon)

ภญ.อ.ดร.ชนกพรหม์ สุคนธ์พันธุ์

รหัส 1-000-SPU-000-0504-01 จำนวน 1.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 เมษายน พ.ศ. 2548 วันที่หมดอายุ 1 เมษายน พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034 255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดราฟต์ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง การบริโภคกาแฟกับความเสี่ยงต่อเบาหวานชนิดที่ 2

(Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus)

ภญ.ผศ.ดร.อวยพร อภิรักษ์อร่ามวง

รหัส 1-000-SPU-000-0504-02 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง 1 เมษายน พ.ศ. 2548 วันที่หมดอายุ 1 เมษายน พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034 255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดราฟต์ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและคุณสมบัติของสารเชิงปริมาณ

(Quantitative structure property relationship studies)

ภญ.ผศ.ดร.สุชาดา พิริยะประสาธน์

รหัส 1-000-SPU-000-0505-01 จำนวน 3.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2548 วันที่หมดอายุ : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034 255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดราฟต์ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง Botulinum Neurotoxin ในทางการแพทย์

(Medical application of Botulinum Neurotoxin)

ภญ.อ.ดร.ชนกพรหม์ สุคนธ์พันธุ์

รหัส 1-000-SPU-000-0505-02 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2548 วันที่หมดอายุ : 1 พฤษภาคม พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034 255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดราฟต์ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง การอธิบายโครงสร้างทางเคมีของเมแทบอไลท์ในกระบวนการพัฒนาและค้นพบยา

(Structure elucidation of metabolites in development and drug discovery)

เภสัชกรหญิงผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัติ์

รหัส 1-000-SPU-000-0506-01 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง ปั๊มขับยาปฏิชีวนะและสารยับยั้ง

(Antibiotic Efflux Pumps and Inhibitors)

ภก.อ.ดร.ธีรศักดิ์ โรจนราธา

รหัส 1-000-SPU-000-0506-02 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 1 มิถุนายน พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง Infliximab : สารยับยั้ง TNF-α สำหรับการรักษาโรคข้ออักเสบ รูมาตอยด์

(Inflimab : a TNF-α inhilitor for therapy of rheumatoid arthritis)

ภก.อ.ดร.สรวง รุ่งประกายพรรณ

รหัส 1-000-SPU-000-0507-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง เภสัชเคมีของยาปฏิชีวนะกลุ่ม Carbapenems

Pharmaceutical Chemistry of Antibiotics : Carbapenems

ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ และภญ.อ.ดร.คนาวรรณ พจนาคม

รหัส 1-000-SPU-000-0507-02 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง การประยุกต์ใช้ลิควิดโครมาโทกราฟี-แมสส์สเปกโทรเมตรี

(Application of Liquid-Chromatography and Mass spectrometry)

ภญ.ผศ.ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัต์

รหัส 1-000-SPU-000-0508-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 1 สิงหาคม พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง การเสริมน้ำมันปลาในการรักษาโรคที่เกิดการอักเสบ

(Supplementation of Fish Oil for the Treatment of Inflammatory Diseases)

ภญ.หทัยพร ศิรินามารัตนะ และ ภญ.ผศ.ดร.วรางคณา วารีสน้อยเจริญ

รหัส 1-000-SPU-000-0509-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 1 กันยายน พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง ยายับยั้งการดูดซึมคอเลสเทอรอล

(Chdesterol absorption inhibitor : Ezetimibe)

ภญ.ผศ.จันคนา บูรณะโอสถ และ ภญ.ผศ.ดร.นลินี พูลทรัพย์

รหัส 1-000-SPU-000-0510-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 1 ตุลาคม พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง การใช้ Mycophenolate mofetil (MMF) เป็นยากดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วย Lupus nephritis

(The use of Mycophenolate mofetil (MMF) as immunosuppressive agents in Lupus nephritis patients)

ภญ.อ.กรัณฑ์รัตน์ ทิวถนอม

รหัส 1-000-SPU-000-0511-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 1 พฤศจิกายน พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914-9

กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ ไทยไภษัชยนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง ผลของยา trihexyphenidyl ต่อความจำผู้ป่วยโรคจิตเภท

(Effect of trihexyphonidyl on memory Function in shhizophrenic patients)

วิชัย สันติมาลีวรกุล และ มนัส พงศ์ชัยเดชา

รหัส 1-000-SPU-000-0512-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2548 ถึงวันที่ 1 ธันวาคม พ.ศ. 2550

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก. / ภญ. .....

เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ. ..... โทรศัพท์ .....

ที่อยู่.....

..... E-mail .....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

ข้อ	1	2	3	4	5	ข้อ	1	2	3	4	5
1						6					
2						7					
3						8					
4						9					
5						10					

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ .....

วันที่ .....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ (ถ่ายเอกสารได้) ทางไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือส่งทางโทรสารที่หมายเลข 034-255801

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

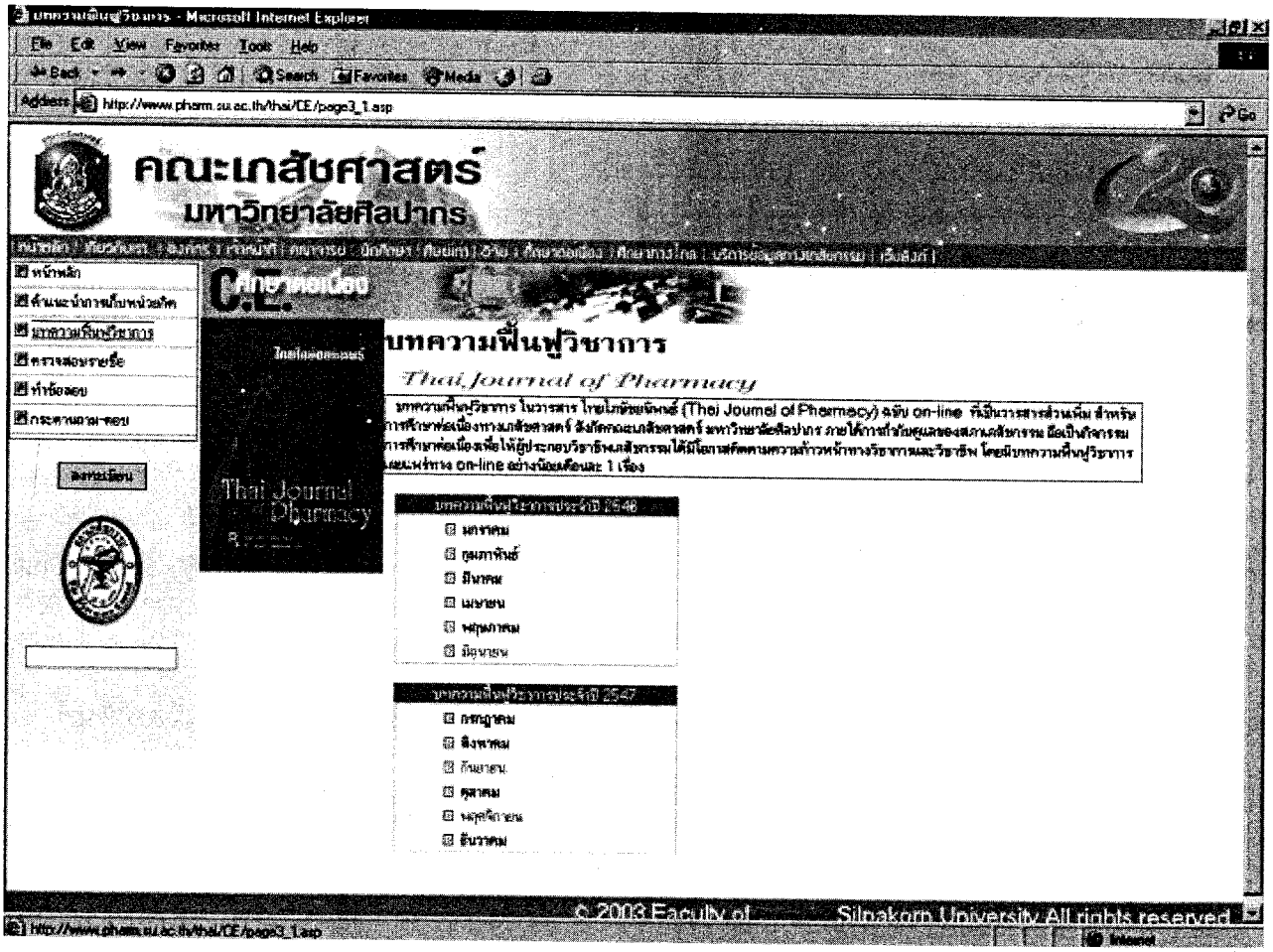
( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ เลขที่.....

( ) ดร๊าฟ สั่งจ่ายในนามนางสาวนาตยา ทับทิมทอง หมายเลข .....

( ) โอนเงินเข้าบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขานครปฐม เลขที่ 352-2-30914 -9

แนะนำบทความฟื้นฟู...วิชาการออนไลน์

บทความฟื้นฟูวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ วารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ (Thai Journal of Pharmacy) ฉบับออนไลน์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ภายใต้การกำกับดูแลของสภาเภสัชกรรม ถือเป็นกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องเพื่อให้ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมได้มีโอกาสติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการและวิชาชีพ โดยมีบทความฟื้นฟูวิชาการเผยแพร่ทางเว็บไซต์อย่างน้อยเดือนละ 1 เรื่อง



ติดตามอ่านบทความได้ที่ http://www.pharm.su.ac.th/thai/CE/

การพิมพ์และส่งบทความ

สามารถส่งต้นฉบับเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ความยาวของทั้งบทความไม่ควรเกิน 10 หน้า A4 เว้นขอบด้านบน-ล่าง ด้านละ 2.54 ซม. และซ้าย-ขวา ด้านละ 3.17 ซม. สามารถส่งบทความและแผ่นเก็บข้อมูลทางไปรษณีย์ถึงเลขานุการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000 หรือส่ง file ที่เป็น word for window ที่ e-mail: yos@email.pharm.su.ac.th

ติดต่อสอบถามรายละเอียดเพิ่มเติมได้ที่ คุณยศ รุ่งเรืองวานิช โทร. 034-255800, 034-255803 โทรสาร 034-255801 ท่านสามารถเสนอชื่อ peer reviewer ได้ 2 ท่าน (มีค่าตอบแทนให้ผู้เขียน 2,000 บาทต่อเรื่อง) บทความที่ผ่านการพิจารณาจะนำไปเผยแพร่แบบออนไลน์ทางเว็บไซต์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (http://www.pharm.su.ac.th) รายเดือน และนำมาตีพิมพ์เป็นวารสารฉบับรวมบทความอีกครั้งรายปี