

# ไทยเภัชชนิพนธ์

ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

*Thai Journal of Pharmacy (CPE)*

ปีที่ 6 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2554

---

ไทยเภัชชนิพนธ์ ฉบับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

มีวัตถุประสงค์เพื่อเผยแพร่บทความพื้นฟูวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ภายใต้การกำกับดูแลของสภาเภสัชกรรม ถือเป็นกิจกรรม  
การศึกษาต่อเนื่อง เพื่อให้ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรมได้มีโอกาสติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการ

ที่ปรึกษา

เภสัชกรหญิง ผู้ช่วยศาสตราจารย์ จันทนา เวสพันธ์

กองบรรณาธิการ

- ❖ คณะกรรมการจัดการระบบการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์และการเรียนรู้ตลอดชีวิตประจำ  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พ.ศ.2553-2554
- ❖ คณะกรรมการจัดการระบบการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์และการเรียนรู้ตลอดชีวิตประจำ  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พ.ศ.2554-2555

ผู้ออกแบบปก : นายจักรี ภาวภิรมย์

---

ปีที่พิมพ์ : พ.ศ.2554

สถานที่พิมพ์ : โรงพิมพ์แอ๊ดวานซ์ อินเตอร์ พรีนติ้ง จำกัด กรุงเทพมหานคร

เจ้าของ : คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์

อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรศัพท์ 0-3424-4462 โทรสาร 0-3424-4463

สงวนลิขสิทธิ์ตามพระราชบัญญัติ

ISSN 1686-9540



# สารบัญ

|                                                                                                                                                                                                | หน้า |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| ประโยชน์ทางการแพทย์ของกลูตาไทโอนและสารที่กระตุ้นการสร้างกลูตาไทโอน<br>ภญ.รศ.ดร.ชุตินา ลิ้มมัทวาทิรต์ และ ภก.รศ. ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาทิรต์                                                        | 1    |
| สารพิษและโลหะหนักในอาหาร<br>ภญ.รศ.ดร.ชุตินา ลิ้มมัทวาทิรต์ และ ภก.รศ. ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาทิรต์                                                                                                  | 15   |
| ยากลุ่ม SGLT2 Inhibitors: ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2<br>SGLT2 Inhibitors: The New Approach to Treat Type 2 Diabetes<br>ภก.สุรศักดิ์ วิชัยโย                                     | 29   |
| การกลบรสสำหรับยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก<br>Taste masking for oral disintegrating tablets<br>ภญ.วิภาดา สัมประสิทธิ์ และ ภญ.รศ.ดร. ปราณีต โอปะณะโสภิต                                        | 41   |
| การสื่อสารเพื่อการดูแลการใช้ยาของผู้สูงอายุอย่างมีประสิทธิภาพ<br>(Communication as Support in the Effectiveness of Drug Use in the Elderly)<br>ภญ.รศ.ระพีพรรณ ฉลองสุข และ ภญ.อ.ดร.ณัฐจิญา คำพล | 55   |
| การบำบัดโรคด้วย RNA interference (RNAi)<br>ภญ.ณยา วงษ์พูน                                                                                                                                      | 69   |
| การออกแบบและประเมินผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของเภสัชภัณฑ์<br>(Long-term Stability Test of Pharmaceutical Products: Design and Evaluation)<br>ภก.รศ.ดร.เพียรกิจ แดงประเสริฐ                   | 89   |

## สารบัญ (ต่อ)

|                                                                                                                                                                                                                | หน้า |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| เบาหวานและสารยับยั้งการดูดซึมกลูโคสที่ไต<br>(Diabetes mellitus and renal glucose reabsorption inhibitors)<br>ภก.ศต.ต่อศักดิ์ อินทรไพโรจน์ และ ภญ.ศต.ดร.ปัทมวรรณ เพือก่อง                                       | 107  |
| Fidaxomicin: ยาต้านจุลชีพชนิดใหม่สำหรับการติดเชื้อ <i>Clostridium difficile</i><br>Fidaxomicin: A new antimicrobial agent for the treatment of <i>Clostridium difficile</i> infection<br>ภก. สุรศักดิ์ วิชัยโย | 121  |
| ฮอร์โมนจากเนื้อเยื่อไขมัน: เลปติน อดิโปเนคติน และ รีซิสติน<br>Adipose tissue hormones: Leptin, Adiponectin and Resistin<br>ภก.ศต.ต่อศักดิ์ อินทรไพโรจน์ และ ภญ.ศต.ดร.ปัทมวรรณ เพือก่อง                         | 139  |
| กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการไทยไภษัชยนิพนธ์                                                                                                                                                            | 155  |
| การศึกษาต่อเนื่องของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม                                                                                                                                                                  | 165  |
| คำแนะนำสำหรับการส่งบทความฟื้นฟูวิชาการ                                                                                                                                                                         | 167  |
| ใบสมัครการเป็นสมาชิการสารไทยไภษัชยนิพนธ์                                                                                                                                                                       | 169  |
| แบบสอบถามความคิดเห็น                                                                                                                                                                                           | 170  |



วารสาร ไทยกิจชยนิพนธ์

ปีที่ 6 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2554

บทความขึ้นบัญชีการ สำหรับการศึกษาด้านเภสัชศาสตร์ (on-line)



## ประโยชน์ทางการแพทย์ของกลูตาไทโอน และสารที่กระตุ้นการสร้างกลูตาไทโอน

ภญ.รศ. ดร.ชุดิมา ลิ้มมัทวาทิรต์<sup>1</sup> และ ภก.รศ. ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาทิรต์<sup>2</sup>

ภาควิชาเภสัชเคมี<sup>1</sup> และภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม<sup>2</sup>

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1104-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 29 เมษายน พ.ศ. 2554

วันที่หมดอายุ: 29 เมษายน พ.ศ.2556

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงโครงสร้างทางเคมีและหน้าที่ของกลูตาไทโอน
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงการนำกลูตาไทโอนไปใช้ประโยชน์ทางการแพทย์
3. เพื่อให้ผู้อ่านสามารถนำความรู้ที่ได้ไปใช้ให้เป็นประโยชน์ต่อสุขภาพในทางที่ถูกต้อง

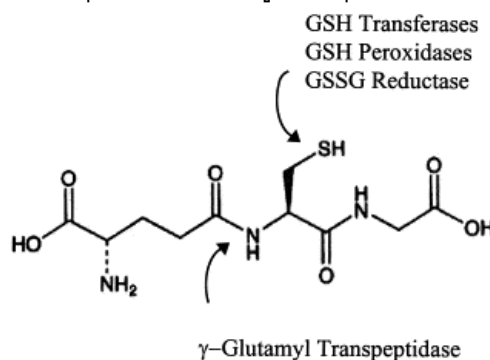
### บทคัดย่อ

ในปัจจุบันการรักษาโรคเรื้อรังมักทำได้ยากจึงได้มีแนวทางการรักษาเสริมด้วยสารที่มีฤทธิ์ปรับสมดุลในร่างกาย เช่น กลูตาไทโอน (glutathione) กลูตาไทโอนเป็นสารที่พบได้ทั่วไปในผักและเนื้อสัตว์ โรคบางชนิดเกิดจากเซลล์ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระ (free radical) ทั้งนี้ กลูตาไทโอนเป็นสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) ที่มีฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระ ดังนั้นการเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในร่างกายจึงอาจช่วยบรรเทาอาการของโรคต่าง ๆ ได้ อย่างไรก็ตามกลูตาไทโอนเข้าสู่เซลล์ได้น้อยมาก จึงได้มีการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีเพื่อเพิ่มการนำส่งกลูตาไทโอนเข้าสู่เซลล์ ซึ่งหลายการทดลองให้ผลเป็นที่น่าพอใจและมีแนวโน้มที่จะนำกลูตาไทโอนไปใช้ป้องกันและรักษาโรคได้หลายชนิด เช่น โรคสมองเสื่อม โรคจิตเภท โรคเอดส์ โรคพาร์กินสัน และกลุ่มอาการหายใจล้มเหลว เป็นต้น อย่างไรก็ตามในปัจจุบันได้มีการนำกลูตาไทโอนไปใช้ในทางที่ไม่เหมาะสมซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต ดังนั้นจึงควรใช้กลูตาไทโอนภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

คำสำคัญ กลูตาไทโอน, สารต้านอนุมูลอิสระ, อนุมูลอิสระ, เอนไซม์, Glutathione, antioxidant, free radical, enzyme

## บทนำ

กลูตาไทโอน (glutathione) มีโครงสร้างเป็น tripeptide (L- $\gamma$ -glutamyl-L-cysteinyl-glycine) (รูปที่ 1) สังเคราะห์จากกรดอะมิโน glycine, L-cysteine และ L-glutamic acid ซึ่งเริ่มจากการสร้าง glutamyl linkage ระหว่าง L-glutamic acid กับ L-cysteine โดยการเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์  $\gamma$ -glutamyl-cysteine synthase ปฏิกิริยานี้เป็น rate-limiting step ของการสังเคราะห์ ซึ่งเอนไซม์นี้จะถูกยับยั้งโดยระดับของกลูตาไทโอนและ cysteine ที่เพิ่มขึ้น ปฏิกิริยาถัดมาเป็นการเชื่อมหรือคอนจูเกตระหว่าง glutamylcysteine กับ glycine โดยการเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ glutathione synthase<sup>1</sup> ซึ่ง cysteine จะมีหมู่ thiol หรือ  $\alpha$ -sulphydryl (-SH) ที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา กลูตาไทโอนมีน้ำหนักโมเลกุลเพียง 307 จึงจัดเป็น thiol compound ที่มีขนาดเล็ก<sup>2,3</sup> พบกลูตาไทโอนได้ทั้งในพืชและสัตว์ในรูปของ monomeric glutathione (reduced glutathione) และ dimeric glutathione (oxidized glutathione หรือ glutathione disulfide หรือ diglutathione) กลูตาไทโอนส่วนใหญ่สังเคราะห์ขึ้นในเซลล์ตับแล้วผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ออกมาสู่กระแสโลหิตเพื่อไปยังอวัยวะต่าง ๆ<sup>3</sup> การสลายตัวของกลูตาไทโอนเกิดจากการทำงานของเอนไซม์  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase และเอนไซม์ cysteinyl-glycine dipeptidase โครงสร้างที่แสดงฤทธิ์ชีวภาพ คือ หมู่ thiol ที่อยู่บริเวณศูนย์กลางของโมเลกุล (รูปที่ 1) มีความสำคัญต่อการเกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ที่ถูกกระตุ้นโดยเอนไซม์ glutathione peroxidase (GSH peroxidase) และ glutathione disulfide reductase (GSSG reductase) ทำให้เกิดสารในกลุ่ม disulfide, thioether และ thiolester ในขณะที่การเกิดสารในกลุ่ม thioether จะถูกกระตุ้นโดยเอนไซม์ GSH transferase<sup>3</sup>



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของกลูตาไทโอน<sup>3</sup>

กลูตาไทโอนมีความเกี่ยวข้องกับการแปรสัญญาณ การแสดงออกของยีน กระบวนการตายของเซลล์ การเพิ่มจำนวนเซลล์ และการทำงานของเอนไซม์<sup>3</sup> เช่น phosphorylase creatine kinase carbonic anhydrase และ glutathione transferase กลูตาไทโอนเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ที่ร่างกายสร้างขึ้นได้เอง ช่วยปกป้องเซลล์จากการทำลายโดยสารแปลกปลอมของระบบสิ่งมีชีวิต (xenobiotics) ได้แก่ อนุมูลอิสระ (free radical) และ hydroperoxides (เช่น hydrogen peroxide ที่เกิดจากเมแทบอลิซึมของไขมันและโปรตีนภายในร่างกาย) กลูตาไทโอนจับกับสารพิษที่ชอบอิเล็กตรอน (electrophile) โดยมีเอนไซม์ glutathione S-transferase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เกิดเป็น glutathione S-

conjugates (เช่น การกำจัดสารพิษ nitric oxide ในรูปของ S-nitrosoglutathione) ซึ่งเป็นการกำจัดสารพิษแบบ Phase II detoxification โดยเปลี่ยนสารพิษที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำได้น้อย เช่น โลหะหนัก ยาฆ่าแมลง หรือยาบางชนิด ให้กลายเป็นสารที่ละลายน้ำดีขึ้นแล้วกำจัดออกทางน้ำดีหรือปัสสาวะ โดยผ่าน mercapturate pathway ในรูปของ mercapturic acids<sup>2-4</sup> มีรายงานว่ากลูตาไทโอนช่วยปกป้องเซลล์ตับจากการได้รับสารบางชนิด เช่น แอลกอฮอล์ สารพิษจากสูบบุหรี่ และพาราเซตามอล (paracetamol) เกินขนาด ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการกำจัดอนุมูลอิสระของวิตามินซีและอี เสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกันและกำจัดสารพิษโดยกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดสิ่งแปลกปลอม เช่น แบคทีเรีย และไวรัส โดยเฉพาะไวรัสเอดส์ ช่วยควบคุมการสร้าง prostaglandins จึงลดอาการอักเสบได้ และช่วยรักษาสมดุลของเซลล์ (cellular homeostasis) การสังเคราะห์และการทำลายกลูตาไทโอนจะเกิดขึ้นใน  $\gamma$ -glutamyl cycle ซึ่งจะพบความผิดปกติของวัฏจักรนี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคระบบประสาทส่วนกลาง กลูตาไทโอนไม่เพียงปกป้องเยื่อหุ้มเซลล์จากการทำลายของอนุมูลอิสระเท่านั้น แต่ยังช่วยให้ sulphydryl group ของโปรตีนหลายชนิดคงตัวอยู่ในรูปที่ถูกรีดิวซ์เพื่อให้ร่างกายทำงานเป็นปกติ การทำลายเซลล์แบบไม่ผันกลับเกิดจากเซลล์ไม่สามารถรักษาระดับของกลูตาไทโอนให้เป็นปกติ<sup>2</sup> ดังนั้นการรักษาสมดุล ของกลูตาไทโอน (GSH homeostasis) จึงทำให้มีสุขภาพดีและปราศจากโรคต่าง ๆ<sup>5</sup>

กลูตาไทโอนในเซลล์ที่มีการใช้ออกซิเจนเป็นตัวบ่งชี้ที่มีความไวสูงมากที่บอกถึงการทำหน้าที่ของเซลล์และการอยู่รอดของเนื้อเยื่อในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ระดับของกลูตาไทโอนในเซลล์และอวัยวะต่าง ๆ ของมนุษย์ เช่น ม้าม ไต กระเจตนา เม็ดเลือดแดง และเม็ดเลือดขาว มีค่าประมาณ 0.1-10 มิลลิโมลาร์ พบความเข้มข้นสูงสุดในตับ (สูงถึง 10 มิลลิโมลาร์) แต่ความเข้มข้นของกลูตาไทโอนในพลาสมาและปัสสาวะจะมีค่าต่ำกว่า 0.1 มิลลิโมลาร์<sup>2</sup> ภายในเซลล์จะพบกลูตาไทโอนทั้งหมด (total glutathione) ในรูปอิสระและในรูปที่จับกับโปรตีน กลูตาไทโอนอิสระอยู่ในรูปที่ถูกรีดิวซ์ (reduced form) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปออกซิไดซ์ (oxidized form) ในขณะที่เซลล์ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระ ทั้งนี้กลูตาไทโอนจะถูกเปลี่ยนกลับไปอยู่ในรูปที่ถูกรีดิวซ์โดยการทำงานของเอนไซม์ glutathione reductase อย่างไรก็ตามการเกิดปฏิกิริยา รีดอกซ์ (redox reaction) เช่นนี้จะขึ้นอยู่กับอัตราส่วนระหว่างจำนวนของกลูตาไทโอนในรูปที่ถูกรีดิวซ์กับรูปที่ถูกออกซิไดซ์ (GSH/GSSG) ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะมีกลูตาไทโอนในรูปที่ถูกรีดิวซ์มากกว่ารูปที่ถูกออกซิไดซ์ เซลล์ที่อยู่ในระยะพักจะมีอัตราส่วนของ GSH/GSSG สูงกว่า 100 ในขณะที่เซลล์ที่ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระจะมีอัตราส่วนของ GSH/GSSG ลดลง<sup>2</sup> ยิ่งไปกว่านั้นกลูตาไทโอนยังจับกับโปรตีนแล้วกลายเป็น glutathionylated proteins มีการค้นพบว่า glutathionylation เป็นกระบวนการสำคัญภายในเซลล์ที่ทำให้เกิด glutathionylhemoglobin ที่บ่งชี้ถึงการทำลายเซลล์โดยอนุมูลอิสระในระบบเลือดของมนุษย์ ในภาวะที่ร่างกายมีระดับของกลูตาไทโอนในรูปที่ถูกรีดิวซ์ลดลงและรูปที่ถูกออกซิไดซ์เพิ่มขึ้น (GSH/GSSG ลดลง) มีความสัมพันธ์กับโรคที่เกิดจากความบกพร่องของภูมิคุ้มกัน เช่น โรคปอด (idiopathic pulmonary fibrosis) โรคเอดส์ และกลุ่มอาการหายใจล้มเหลว<sup>5</sup> รวมถึงโรคเบาหวาน โรคตับอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โรคตับแข็งจากการดื่มสุรา โรคมะเร็ง โรคสมองเสื่อม โรคพาร์คินสัน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคโลหิตจาง โรคกล้ามเนื้อเสื่อม การประสานงานจากสมองน้อยและไขสันหลัง โรคปลายประสาทอักเสบ โรคหอบ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ เป็นต้น<sup>2</sup> หนูทดลองที่ถูกชักนำให้กินอาหารมากกว่าปกติมี

ระดับของกลูตาไทโอนในรูปที่ถูกรีดิวซ์ในตับลดลงถึง 45 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเปรียบเทียบกับหนูในกลุ่มควบคุม เซลล์ตับของหนูในกลุ่มควบคุมมีอัตราการสังเคราะห์กลูตาไทโอนสูงกว่าเซลล์ตับของหนูที่กินอาหารมากกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งการกินกลูตาไทโอนจะช่วยป้องกันการลดลงของระดับกลูตาไทโอนในเซลล์ตับของหนูที่กินอาหารมากกว่าปกติ<sup>6</sup>

สมองอุดมไปด้วยกรดไขมันที่ไม่อิ่มตัว นอกจากนี้เอนไซม์ superoxide dismutase, catalase และ glutathione peroxidase ที่ใช้ป้องกันการทำลายจากอนุมูลอิสระในสมองยังทำงานได้ดีกว่าในตับและไต จึงทำให้สมองเกิด lipid peroxidation ได้ง่าย มีรายงานว่าผู้ป่วยโรคพาร์คินสันมีระดับกลูตาไทโอนใน substantia nigra ของสมองลดลง และบ่งชี้ถึงภาวะลุกลามของโรคที่เซลล์สมองถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระ<sup>2</sup> ในปีค.ศ. 1954 ได้มีการเสนอว่าอนุมูลอิสระเป็นสาเหตุของความแก่ (ageing) เนื้อเยื่อที่แก่จะมีการสูญเสียกลูตาไทโอนภายในเซลล์ และเมื่ออายุมากขึ้นระดับกลูตาไทโอนในเลือดจะลดลง ทั้งนี้การลดลงของกลูตาไทโอนจะไม่ขึ้นอยู่กับการตายของเซลล์จากการชักนำของโดปามีน (dopamine-induced apoptosis)<sup>2</sup> กลูตาไทโอนช่วยเสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกันโดยกระตุ้นการทำงานของลิมโฟไซต์ที่กลูตาไทโอนที่ลดลงจะยับยั้งการทำลายเซลล์ที่มีแอนติเจนแปลกปลอมที่ผิวเซลล์ของ CD8+ T lymphocyte (cytotoxic lymphocyte) ในขณะที่ CD4+ T-lymphocyte (helper T-cell) ซึ่งเป็นลิมโฟไซต์ที่ควบคุมและประสานงานให้ B cell สร้างแอนติบอดี และการเปลี่ยนของ T cell ไปเป็น CD8+ T lymphocyte จะถูกกระตุ้นมากขึ้น คาดว่าหมู่ thiol ในกลูตาไทโอนมีอิทธิพลต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน<sup>2</sup> อย่างไรก็ตามกลไกเหล่านี้ยังคงต้องมีการศึกษาต่อไปในระดับชีวโมเลกุล เนื้อเยื่อของเนื้อเยื่อที่ปอดมีระดับของเอนไซม์ glutathione reductase total glutathione peroxidase และ glutathione S-transferase สูงกว่าเนื้อเยื่อปกติของปอดอย่างมีนัยสำคัญ และมีระดับกลูตาไทโอนที่อยู่ในรูปที่ถูกรีดิวซ์ต่ำกว่าเนื้อเยื่อปกติของปอด ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญระหว่างเนื้อเยื่อของมะเร็งปอดและเนื้อเยื่อของเนื้อเยื่อของเนื้อเยื่อชนิดร้ายแรง ต่อมาได้มีการนำกลูตาไทโอนมาใช้ในการรักษาเนื้องอกที่ดื้อยาและการฉายรังสี<sup>7,8</sup> ดังนั้นการให้กลูตาไทโอนเข้าสู่ร่างกายจึงเป็นแนวทางในการรักษาโรคทั้งหลายดังกล่าวข้างต้น

### ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของกลูตาไทโอน

สารที่มีหมู่ thiol ได้แก่ monothiols (glutathione และอนุพันธ์ของมัน cysteine และ N-acetylcysteine) และ dithiols ( $\alpha$ -lipoic acid) หรือสารต้านออกซิเดชันที่ไม่มีหมู่ thiol เช่น copper chelator (bathocuproine sulfate) วิตามินซี และฟลาโวนอยด์ (quercetin) สามารถกระตุ้นการสังเคราะห์กลูตาไทโอนภายในเซลล์มะเร็งตับและเซลล์มะเร็งปากมดลูกที่มี cysteine ได้ โดยพบว่า  $\alpha$ -lipoic acid และ quercetin มีฤทธิ์ดีที่สุด กลูตาไทโอนสามารถกำจัดอนุมูลอิสระได้เพราะเป็นทั้งสารที่ชอบนิวเคลียส (nucleophile) และสารที่ให้อิเล็กตรอน (reductant) จึงทำปฏิกิริยาโดยตรงกับสารที่ชอบอิเล็กตรอนหรือสารรับอิเล็กตรอน (oxidant) ทั้งนี้ N-acetylcysteine ที่ความเข้มข้นสูงจะลดการสังเคราะห์กลูตาไทโอน เนื่องจากเกิด autooxidation ส่งผลให้มีอนุมูลอิสระมากขึ้น จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า N-acetylcysteine และ  $\alpha$ -lipoic acid สามารถกระตุ้นการสังเคราะห์กลูตาไทโอนได้ดีที่สุด<sup>1</sup> dihydrolipoate (lipoic acid ที่อยู่ในรูปที่ถูกรีดิวซ์) มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันดีกว่า  $\alpha$ -lipoic acid และหาก



นำมาใช้ร่วมกันจะเสริมฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน bathocuproine sulfate จะจับหรือคีเลตกับไอออนของทองแดงจึงช่วยลดการทำลายเซลล์โดยอนุมูลอิสระ อย่างไรก็ตาม bathocuproine sulfate จะเพิ่มปริมาณของกลูตาไทโอนในเซลล์มะเร็งตับ ได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น quercetin เป็นสารจำพวก polyphenols ที่ทำปฏิกิริยาโดยตรงกับอนุมูลอิสระแล้วกลายเป็นสารที่มีความไวต่อปฏิกิริยาลดลง จึงช่วยปกป้องเซลล์จากอนุมูลอิสระได้ดี นอกจากนี้ยังสามารถกระตุ้นการสังเคราะห์กลูตาไทโอนโดยมีผลต่อการแสดงออกของยีนที่ควบคุมเอนไซม์  $\gamma$ -glutamyl-cysteine synthase<sup>1</sup> วิตามินซีไม่มีผลเพิ่มการสังเคราะห์กลูตาไทโอน เนื่องจากเข้าสู่เซลล์ไม่ได้ (มีเซลล์เพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้นที่สามารถนำวิตามินซีเข้าสู่เซลล์ได้โดยตรง) ในขณะที่เซลล์ส่วนใหญ่จะสามารถขนส่ง dehydroascorbic acid เข้าสู่เซลล์ได้ดีกว่าและจะสะสมวิตามินซีในรูปนี้ภายในเซลล์ได้ดีกว่าด้วย เซลล์ทั่วไปสามารถสร้าง ascorbate ได้จาก dehydroascorbic acid โดยใช้กลูตาไทโอนเป็นสารให้อิเลคตรอน ดังนั้นหากมี ascorbate ในปริมาณที่เพียงพอภายในเซลล์จะทำให้เซลล์สามารถกำจัดอนุมูลอิสระได้ดี ซึ่งวิตามินซีจะออกฤทธิ์ต้านออกซิเดชันได้ดีในเซลล์ที่ต้องใช้ออกซิเจนในการเจริญเติบโต<sup>1</sup> อย่างไรก็ตามกลูตาไทโอนจะเกิด glutathionylation โดยสร้างพันธะ disulfide กับ cysteine ในโปรตีนและกรดนิวคลีอิก จึงส่งผลเสียต่อการทำหน้าที่ของโปรตีนและกรดนิวคลีอิก นอกจากนี้กลูตาไทโอนและเมแทบอลิท์ของมันยังมีส่วนร่วมใน metal ion-mediated reaction ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่ทำให้เกิดอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นและส่งผลให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) อย่างไรก็ตามในสภาวะที่กลูตาไทโอนทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (oxidative process) อย่างอ่อน ๆ กลับช่วยกระตุ้นให้เกิดการต่อต้านกระบวนการตายของเซลล์และกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ได้<sup>1</sup>

### การลดความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดด้วย N-Acetylcysteine

ทารกเพศชายอายุ 46 วันที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเกิดมีอาการปัสสาวะแสบแสบจากการได้รับยาเคมีบำบัด vincristine ส่งผลให้เป็นอัมพาตและต้องใช้ท่อช่วยหายใจ สามารถบรรเทาอาการดังกล่าวด้วย levocarnitine, N-acetylcysteine และ pyridoxine ทั้งนี้จะกลับมามีอาการปัสสาวะแสบอีกครั้งใน 4 เดือน ถัดมา<sup>9</sup> จากหลายรายงานการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, controlled clinical trial พบว่าสารต้านออกซิเดชัน เช่น วิตามินเอ วิตามินอี ซีลีเนียม melatonin N-acetylcysteine L-carnitine Co-Q10 และ ellagic acid สามารถลดความเป็นพิษจากการใช้ยาเคมีบำบัดได้ โดยเฉพาะ N-acetylcysteine สามารถลดอาการปัสสาวะแสบจากการใช้ยาเคมีบำบัดได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ<sup>10</sup>

### การรักษาโรคสมองเสื่อมและโรคจิตเภทด้วย N-Acetylcysteine

ในกระบวนการเมแทบอลิซึมจะเกิดอนุมูลอิสระที่เป็นอันตรายต่อเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์สมองที่มีการใช้ออกซิเจนสูงก็จะมีอนุมูลอิสระเกิดขึ้นมากด้วย ดีเอ็นเอในไมโทคอนเดรียของสมองจะไวต่อการถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้น จึงเป็นสาเหตุของการทำลายเซลล์ประสาทภายในสมอง<sup>11</sup> นอกจากนี้ในเซลล์สมองที่ถูกทำลายยังมีระดับกลูตาไทโอนลดลงอีกด้วย โรคจิตเภทเป็นโรคเรื้อรังที่มีระดับกลูตาไทโอนในสมองลดลง มีรายงานว่าหนูที่กิน N-acetylcysteine ขนาด 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง จะมีระดับกลูตา

ไทโอนในสมองเพิ่มขึ้น จากรายงานการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized multicenter double-blind placebo-controlled study พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยารักษาโรคจิตเภทร่วมกับ N-acetylcysteine จะมีระดับกลูตาไทโอนสูงขึ้น เพราะ N-acetylcysteine เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์กลูตาไทโอนที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันจึงช่วยลดการทำลายเซลล์สมองจากอนุมูลอิสระได้<sup>12</sup> ดังนั้นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) ด้วยการเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในสมองจึงช่วยให้อาการของผู้ป่วยโรคจิตเภทดีขึ้น

### การรักษา 5-Oxoprolinuria ด้วย Ascorbate และ N-Acetylcysteine

5-Oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ มีผลทำให้เมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนผิดปกติ มีภาวะขาดเอนไซม์  $\gamma$ -glutamyl-cysteine synthase และมี 5-oxoproline สะสมอยู่ในโลหิตและน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง จากรายงานการศึกษาในสตรีที่มีอายุ 45 ปี ที่ป่วยด้วยโรค 5-oxoprolinuria มีการทำลายเม็ดเลือดแดงและมีระดับกลูตาไทโอนลดลงอย่างมาก เพราะขาดเอนไซม์  $\gamma$ -glutamyl-cysteine synthase สามารถรักษาได้ด้วย ascorbate หรือ N-acetylcysteine ทั้งนี้การให้ ascorbate ในขนาดสูง (0.7 มิลลิโมล/กิโลกรัม/วัน) หรือ N-acetylcysteine (6-7 มิลลิโมล/กิโลกรัม/วัน) เป็นเวลานาน 1-2 สัปดาห์ ไม่ทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง ascorbate สามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในลิมโฟไซต์ถึง 4 เท่า และพลาสมาถึง 8 เท่า ในขณะที่ N-acetylcysteine สามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในลิมโฟไซต์ถึง 3.5 เท่า และพลาสมาถึง 6 เท่า หลังจากหยุดการรักษาพบว่าระดับกลูตาไทโอนในลิมโฟไซต์และพลาสมาจะลดลงอย่างรวดเร็ว<sup>13</sup> การรักษาด้วย ascorbate เป็นเวลานานถึง 1 ปี จะสามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในลิมโฟไซต์ (4 เท่า) และพลาสมา (2-5 เท่า) ในทำนองเดียวกันค่าปริมาตรของเม็ดเลือดแดงต่อปริมาตรของเลือดทั้งหมด (hematocrit) จะเพิ่มขึ้นจาก 25.4 เปอร์เซ็นต์ ไปเป็น 32.6 เปอร์เซ็นต์ และจำนวนเม็ดเลือดแดงที่ยังอ่อนอยู่ (reticulocyte count) จะลดลงจาก 11 เปอร์เซ็นต์ ไปเป็น 4 เปอร์เซ็นต์ สรุปได้ว่าสามารถใช้ ascorbate และ N-acetylcysteine รักษาผู้ป่วย 5-oxoprolinuria โดยเพิ่มระดับกลูตาไทโอนให้กลับมาเป็นปกติ<sup>13</sup>

### การรักษากลุ่มอาการหายใจล้มเหลวด้วย N-Acetylcysteine

จากรายงานการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยกลุ่มอาการหายใจล้มเหลวอย่างรุนแรงและผู้ป่วยโรคปอดที่ตีเอนของเซลล์ถูกทำลายจากอนุมูลอิสระ เกิด lipid peroxidation และออกซิเดชันของโปรตีน มีการปลดปล่อยเอนไซม์ protease มีการเปลี่ยนแปลงของ transcription factor เช่น activator protein-1 และ nuclear factor (NF-kappa B) จึงส่งผลให้มีการแสดงออกของ proinflammatory gene เพิ่มขึ้น เมื่อผู้ป่วยได้รับ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำซึ่งจะแตกตัวให้ cysteine ที่เป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์กลูตาไทโอน จะมีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ glutathione S-transferase และมีระดับกลูตาไทโอนสูงขึ้น ส่งผลให้อาการของโรคดีขึ้นและอัตราการตายลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับ dextrose เข้มข้น 5 เปอร์เซ็นต์ อย่างไรก็ตามควรต้องมีการศึกษาต่อไปในประชากรกลุ่มใหญ่ขึ้น<sup>14</sup>

### การรักษาโรคพาร์คินสันด้วยกลูตาไทโอนและ N-Acetylcysteine

ได้มีการนำกลูตาไทโอนมาทดลองใช้กับผู้ป่วยโรคพาร์คินสันโดยฉีดกลูตาไทโอนขนาด 600 มิลลิกรัม เข้าสู่หลอดเลือดดำ วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 30 วัน พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 42 เปอร์เซ็นต์ (การเคลื่อนไหวและการพูดดีขึ้น อาการสั่นและหดหู่ลดลง) คาดว่ากลูตาไทโอนส่งเสริมให้

การทำงานของสมองและการส่งสัญญาณประสาทดีขึ้น ทั้งนี้กลูตาไทโอนจะเข้าสู่เซลล์ประสาทในสมองได้ยากและจะถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ glutathione S-transferase ให้กลายเป็น  $\gamma$ -glutamyl-amino acid หรือ glutamate และ cysteinylglycine ซึ่ง cysteinylglycine จะสามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่เซลล์สมอง (astrocyte) ได้ จากนั้นเซลล์สมองจะสังเคราะห์กลูตาไทโอนจาก dipeptide ชนิดนี้<sup>15</sup> นอกจากนี้ยังมีการรักษาโรคพาร์คินสันด้วยการฉีดกลูตาไทโอนร่วมกับ N-acetylcysteine เข้าสู่หลอดเลือดดำ เพราะ N-acetylcysteine จะแตกตัวให้ cysteine ที่สามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่เซลล์สมอง และเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์กลูตาไทโอนในสมอง<sup>15</sup>

### การรักษาโรคเอดส์ด้วย N-Acetylcysteine และ $\alpha$ -Lipoate

N-Acetylcysteine เป็นยาละลายเสมหะที่ใช้กันมานานจึงค่อนข้างปลอดภัยต่อมนุษย์ เมื่อสารชนิดนี้เข้าสู่เนื้อเยื่อจะเกิดปฏิกิริยา deacetylation เพื่อตัดหมู่ acetyl ออกไปกลายเป็น cysteine ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์กลูตาไทโอน อย่างไรก็ตามสารชนิดนี้มีค่าอัตราชีว-ประโยชน์ (oral bioavailability) ต่ำประมาณ 10 เปอร์เซ็นต์ จึงควรให้ยาทางหลอดเลือดดำ<sup>16</sup>  $\alpha$ -lipoate (thioctic acid) เป็นสารอาหารที่กระตุ้นการเจริญเติบโตของลูกไก่และหนูทดลอง พบได้ในผักและเนื้อสัตว์ต่าง ๆ ซึ่งอยู่ในรูปของ lipoyllysine เมื่อให้  $\alpha$ -lipoate (pro-glutathione agent) ร่วมกับ N-acetylcysteine สามารถเพิ่มการสังเคราะห์กลูตาไทโอนภายในและแสดงฤทธิ์ต้านเอดส์โดยยับยั้งการแสดงออกของยีน NF-kappa B และก่อกำหนดการทำงานของเอนไซม์ HIV type 1 reverse transcriptase ส่งผลให้จำนวนไวรัสเอดส์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ<sup>16</sup>

### การลดความเป็นพิษของยาด้วยกลูตาไทโอนและวิตามินซี

ในทางคลินิกกลูตาไทโอนสามารถป้องกันการเกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) ของยาเคมีบำบัด cisplatin ซึ่งจัดเป็นยาที่มีพิษต่อเซลล์ (cytotoxic drug) ได้ นอกจากนี้กลูตาไทโอนยังไม่มีผลกระทบต่อฤทธิ์ต้านเนื้องอก (antitumor activity) ของ cisplatin อีกด้วย<sup>17</sup> กลูตาไทโอนช่วยลดความเป็นพิษต่อหู (ototoxicity) ของยาปฏิชีวนะ gentamicin โดยพบว่าหลังจากการฉีด gentamicin เข้าใต้ผิวหนัง (10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ของหนูทดลองที่ได้รับโปรตีนจากอาหารในปริมาณปกติ เป็นเวลานาน 15 วัน จะทำให้หนูสูญเสียการได้ยิน แสดงว่าโปรตีนหรือกรดอะมิโนที่มีซัลเฟอร์ไม่สามารถช่วยป้องกันความเป็นพิษต่อหูที่เกิดจาก gentamicin ได้ สำหรับหนูที่ได้รับโปรตีนต่ำจะมีระดับของกลูตาไทโอนใน cochlear sensory epithelium ของหูชั้นในลดลง ซึ่งระดับของกลูตาไทโอนจะกลับมาเป็นปกติและลดการสูญเสียการได้ยินจากพิษของ gentamicin เมื่อได้รับ glutathione monoethyl ester (1.2 กรัม/กิโลกรัม/วัน) ร่วมกับวิตามินซี (100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)<sup>18</sup>

### การกำจัดโลหะหนักด้วยกลูตาไทโอนหรือ N-Acetylcysteine

มีรายงานว่า การเพาะเลี้ยง Chinese hamster V79 cell ด้วย L-buthionine-SR-sulfoximine ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์  $\gamma$ -glutamyl-cysteine synthetase อย่างจำเพาะเจาะจง จะทำให้ระดับกลูตาไทโอนในเซลล์ลดลงประมาณ 95 เปอร์เซ็นต์ โดยไม่มีผลต่ออัตราการเจริญเติบโตของเซลล์ โปรตีนของเซลล์ และ

โครงสร้างของโครโมโซม ในขณะที่เซลล์ที่ได้รับแคดเมียมในรูปของ  $\text{CdCl}_2$  จะมีระดับของกลูตาไทโอนในเซลล์ลดลง เพราะแคดเมียมมีความเป็นพิษต่อเซลล์ ทั้งนี้ความเป็นพิษต่อเซลล์ของแคดเมียมจะเพิ่มขึ้นเมื่อเซลล์ได้รับ L-buthionine-SR-sulfoximine เป็นเวลานานขึ้นก่อนได้รับแคดเมียม แสดงว่ากลูตาไทโอนสามารถปกป้องเซลล์จากความเป็นพิษของโลหะหนักแคดเมียมได้<sup>19</sup> และมีรายงานว่า N-acetylcystein สามารถลดความเป็นพิษต่อไตของปรอทในรูปของ  $\text{HgCl}_2$  ได้<sup>20</sup>

### การทดแทนหรือการเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในร่างกาย

ถึงแม้ว่ากลูตาไทโอนจะถูกดูดซึมผ่านเยื่อหุ้มกระเพาะอาหารหรือลำไส้ได้บ้างก็ตาม แต่การรับประทานกลูตาไทโอนโดยตรงไม่สามารถทดแทนกลูตาไทโอนภายในเซลล์ได้ ทั้งนี้มีรายงานการศึกษาแบบ controlled trial พบว่าการรับประทานกลูตาไทโอนจะไม่มีประโยชน์ต่อร่างกายอย่างมีนัยสำคัญ แต่การรับประทานในปริมาณสูงอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่ขาดกลูตาไทโอน<sup>2</sup> การทดแทนกลูตาไทโอนสามารถทำได้โดยการรับประทานสารที่ช่วยเพิ่มการสังเคราะห์กลูตาไทโอน เช่น วิตามินบี6 วิตามินซี  $\alpha$ -lipoic acid glutamine methionine whey protein ซีลีเนียม (Se) หรืออาหารที่มีกลูตาไทโอนสูง (ผักขม มะเขือเทศ หน่อไม้ฝรั่ง อะโวคาโด วอลนัท และเนื้อสัตว์) cysteine เป็นสารตั้งต้นของวิถีชีวสังเคราะห์ กลูตาไทโอนในเซลล์ แต่การรับประทาน cysteine ไม่สามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในร่างกายได้ เพราะ cysteine ถูกออกซิไดส์ได้ง่าย นอกจากนี้ยังมีรายงานความเป็นพิษในหนูทดลองด้วย<sup>21</sup> การรับประทาน N-acetylcystein จะเพิ่มระดับ cysteine ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์กลูตาไทโอน ส่งผลให้ระดับกลูตาไทโอนในร่างกายสูงขึ้น สำหรับ thiazolidine-4-carboxylate และ 2-methyl thiazolidine-4-carboxylate จัดเป็น cysteine prodrug ที่ปราศจากหมู่ thiol อิสระ และสามารถแตกตัวให้ cysteine ได้ อย่างไรก็ตาม thiazolidine-4-carboxylate มีความเป็นพิษ และ 2-methyl thiazolidine-4-carboxylate จะให้ acetaldehyde ที่ไม่ต้องการออกมาด้วย ต่อมาพบว่า L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate เข้าสู่เนื้อเยื่อส่วนใหญ่ได้ดีและจะถูกเปลี่ยนไปเป็น cysteine โดยเอนไซม์ 5-oxoprolinase ภายในเซลล์ โดยเฉพาะในเลนส์ตาและเม็ดเลือดแดงจะมีความทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้สูง ดังนั้นการให้ L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate จึงช่วยเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ ในปัจจุบันยังไม่พบรายงานความเป็นพิษต่อมนุษย์และหนูทดลอง L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate มีฤทธิ์ต้านพิษจากพาราเซตามอลได้ดีกว่า N-acetylcystein นอกจากนี้ยังช่วยส่งเสริมการเจริญเติบโตของหนูทดลองและเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในอวัยวะต่าง ๆ ของหนูทดลองที่ได้รับอาหารที่ปราศจากกรดอะมิโนที่มีซัลเฟอร์<sup>21</sup>

จากรายงานการศึกษาต่อมาพบว่า glutathione esters สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ง่ายเพราะมีความชอบไขมัน (lipophilic) มากกว่ากลูตาไทโอน และจะถูกไฮโดรไลซ์ภายในเซลล์ให้กลายเป็นกลูตาไทโอนได้<sup>16,22</sup> การบริหาร glutathione monoester โดยการฉีดเข้าผนังหน้าท้องหรือการรับประทานจะไม่ทำให้เกิดพิษร้ายแรงต่อร่างกาย และสามารถเข้าสู่อวัยวะสำคัญ เช่น ตับ ไต ม้าม หัวใจ กล้ามเนื้อ และปอด นอกจากนี้ยังเข้าสู่สมองและเลนส์ตาของเด็กได้ อย่างไรก็ตาม glutathione monoester จะเข้าสู่สมองของผู้ใหญ่ได้เพียงเล็กน้อย ทั้งนี้สามารถเข้าสู่น้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลังได้ จากรายงานเกี่ยวกับการเข้าสู่เซลล์ของกลูตาไทโอนพบว่า glutathione monoester สามารถเข้าสู่เม็ดเลือดแดง เม็ด

เลือดขาว ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) และเซลล์มะเร็งรังไข่ได้ glutathione monoester สามารถปกป้องเซลล์จากความเป็นพิษของพารเซตามอล โลหะหนัก (แคดเมียมและปรอท) cyclophosphamide และ monocrotalide ใช้รักษาความเป็นพิษจากการใช้ยาเคมีบำบัด cisplatin ได้ ในสัตว์ทดลองที่เป็นมะเร็งที่กำเนิดจากเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันของอวัยวะที่เป็นกล้ามเนื้อ กระดูก และอวัยวะอื่น ๆ (fibrosarcoma) เมื่อได้รับ glutathione monoester ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด จะปกป้องเซลล์ปกติจากความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดได้ และยังช่วยปกป้องเซลล์ปกติได้บ้างหลังจากที่ได้รับรังสีรักษา จึงคาดว่า glutathione monoester มีส่วนร่วมในกระบวนการซ่อมแซมเซลล์<sup>21</sup> ต่อมาพบว่า glutathione diester จะถูกขนส่งไปยังเซลล์ได้เร็วกว่า glutathione monoester และจะถูกเปลี่ยนไปเป็น glutathione monoester ได้โดยเอนไซม์ diester  $\alpha$ -esterase ในพลาสมาของหนูทดลอง<sup>16</sup> อย่างไรก็ตามไม่พบเอนไซม์ชนิดนี้ในมนุษย์จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า glutathione diester มีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับกลูตาไทโอนได้ดีกว่าและมีพิษต่ำกว่า glutathione monoester<sup>21</sup> มีรายงานว่าสามารถทดแทนกลูตาไทโอนที่ลดลงด้วย glutathione monoester และ glutathione diester และให้ร่วมกับ N-acetylcysteine หรือ  $\alpha$ -mercaptopyropionylglycine ได้ นอกจากนี้ยังสามารถลดการสลายตัวของกลูตาไทโอนโดยยับยั้งเอนไซม์  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase โดยใช้ acivicin<sup>3</sup>

การพัฒนาการนำส่งกลูตาไทโอนไปยังเซลล์เป้าหมาย เช่น การหยดหรือพ่นเข้าสู่หลอดลมจะช่วยให้กลูตาไทโอนเข้าสู่ปอดและระบบไหลเวียนโลหิตได้ดีและรวดเร็วขึ้น การเตรียมกลูตาไทโอนในรูปของไลโปโซม (liposome) ก็เป็นระบบการนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพดี<sup>23</sup> เมื่อหนูทดลองกินหรือฉีด glutathione ethyl ester (L- $\gamma$ -glutamyl-L-cysteinylglycyl ethyl ester) เข้าได้ผิวหนัง พบว่าเอสเทอร์ชนิดนี้จะผ่านเข้าสู่เซลล์ของตับ ไต ม้าม ตับอ่อน และหัวใจ แล้วถูกเปลี่ยนไปเป็นกลูตาไทโอนภายในเซลล์ ทำให้ระดับกลูตาไทโอนภายในเซลล์สูงขึ้น คาดว่าจะสามารถนำเอสเทอร์ชนิดนี้มาใช้เป็นสารป้องกันรังสี (radioprotecting agent) เพื่อป้องกันและรักษาความเป็นพิษจากสารพิษต่าง ๆ ป้องกันการกลายพันธุ์และโรคมะเร็ง<sup>24</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าไมโตคอนเดรียในเซลล์สมองของหนูทดลองที่ถูกทำลายจะมีระดับกลูตาไทโอนลดลงและทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือดได้ ซึ่งการฉีด glutathione ethyl ester เข้าสู่ cerebral cortex ของหนูทดลองจะเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในเซลล์สมองจึงช่วยป้องกันการทำลายเซลล์สมองได้<sup>25</sup>

### ข้อควรระวังในการใช้กลูตาไทโอน

ในปัจจุบันสามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนได้ด้วย glutathione esters N-acetyl cysteine  $\alpha$ -lipoate glutamine และ methionine เป็นต้น หลายงานวิจัยที่สนับสนุนให้ใช้กลูตาไทโอนเป็นเพียงการรักษาเสริมเท่านั้น มีการนำกลูตาไทโอนมาใช้ในรูปของยาพ่นและยาฉีดเข้าหลอดเลือดหรือกล้ามเนื้อ อันตรายจากการฉีดกลูตาไทโอนอาจเกิดขึ้นได้ยากเพราะชีวิตสังเคราะห์ของกลูตาไทโอนถูกควบคุมโดยระบบเอนไซม์ ซึ่งจะหยุดสร้างกลูตาไทโอนเมื่อมีระดับกลูตาไทโอนในร่างกายสูงพอเพียง ทั้งนี้จะพิจารณาฉีดกลูตาไทโอนในบางกรณี เช่น การรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเพราะมีเส้นเลือดอุดตันหรือเพิ่มการไหลเวียนโลหิตในระหว่างการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ เพราะกลูตาไทโอน

สามารถกระตุ้นการสร้าง nitric oxide ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้<sup>26</sup> อย่างไรก็ตามอาจทำให้ความดันโลหิตต่ำลงและส่งผลเสียต่อหัวใจ นอกจากนี้กลูตาไทโอนยังทำให้เกร็ดเลือดไม่จับตัวกันส่งผลให้เลือดหยุดช้า<sup>27</sup> ดังนั้นจึงควรฉีดกลูตาไทโอนภายใต้การดูแลของแพทย์ที่มีความชำนาญเท่านั้น ยังไม่มีรายงานที่ชัดเจนเกี่ยวกับความเป็นพิษของกลูตาไทโอนจึงไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก สตรีมีครรภ์ และสตรีให้นมบุตร ยาบางชนิดทำให้ระดับของกลูตาไทโอนลดลง เช่น ยารักษาโรคจิตเภท haloperidol ชักนำให้กลูตาไทโอนในสมองและตับลดลง<sup>28</sup> ยารักษาโรคอัลไซเมอร์ cerebrolysin และยาแก้ปวด morphine ทำให้หนูทดลองที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมีกลูตาไทโอนในสมองลดลง<sup>29</sup> จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าควรใช้กลูตาไทโอนในการรักษาโรคต่าง ๆ ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น เพราะการใช้กลูตาไทโอนที่ผิดวิธีหรือนำไปใช้อย่างไม่ถูกต้องอาจทำให้เกิดอันตรายต่อร่างกายได้

## สรุป

กลูตาไทโอนเป็นสารต้านออกซิเดชันที่ใช้ในการรักษาเสริมสำหรับโรคต่าง ๆ เช่น โรคมะเร็ง โรคหลอดเลือดและหัวใจ โรคจิตเภท โรคเอดส์ โรคพาร์คินสัน โรคสมองเสื่อม และการได้รับสารพิษหรือเชื้อโรคต่าง ๆ เป็นต้น เนื่องจากกลูตาไทโอนเข้าสู่เซลล์ได้น้อยมากจึงนำสารบางชนิดที่สามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในเซลล์ได้มาใช้โดยเฉพาะ N-acetylcysteine ซึ่งเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยและสามารถแตกตัวให้ cysteine เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ กลูตาไทโอนภายในเซลล์ อย่างไรก็ตามไม่ควรใช้กลูตาไทโอนหรือสารอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์เพิ่มระดับกลูตาไทโอนในร่างกายโดยไม่จำเป็นเพราะอาจทำให้เกิดอันตรายได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Malin Hultberg, Björn Hultberg, The effect of different antioxidants on glutathione turnover in human cell lines and their interaction with hydrogen peroxide. *Chemico-Biological Interactions* 2006; 163(3): 192-198.
2. Anna Pastore, Giorgio Federici, Enrico Bertini, Fiorella Piemonte, Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clinica Chimica Acta* 2003; 333(1): 19-39.
3. Helmut Sies, Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radical Biology and Medicine* 1999; 27(9-10): 916-921.
4. Andrew M. Gulick, William E. Fahl, Mammalian glutathione S-transferase: Regulation of an enzyme system to achieve chemotherapeutic efficacy. *Pharmacology & Therapeutics* 1995; 66(2): 237-257.
5. Alexander C. White, Victor J. Thannickal, Barry L. Fanburg, Glutathione deficiency in human disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1994; 5(5): 218-226.
6. Juan Sastre, Federico V. Pallardó, Juan Llopis, et al. Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. *Life Sciences* 1989; 45(2): 183-187.

7. N. Saydam, A. Kirb, Ö. Demir, et al. Determination of glutathione, glutathione reductase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferase levels in human lung cancer tissues. *Cancer Letters* 1997; 119(1): 13-19.
8. Alton Meister, Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; Applications in research and therapy. *Pharmacology & Therapeutics* 1991; 51(2): 155-194.
9. Baker SK, Lipson DM. Vincristine-induced peripheral neuropathy in a neonate with congenital acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2010; 32(3):114-117.
10. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C., Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *International Journal of Cancer* 2008; 123(6): 1227-1239.
11. Ke Cui, Xiaoling Luo, Keyi Xu, M. R. Ven Murthy, Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004; 28(5): 771-799.
12. Michael Berk, David Copolov, Olivia Dean, et al. N-Acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biological Psychiatry* 2008; 64(5): 361-368.
13. Ajey Jain, Neil R.M. Buist, Nancy G. Kennaway, et al. Effect of ascorbate or N-acetylcysteine treatment in a patient with hereditary glutathione synthetase deficiency. *The Journal of Pediatrics* 1994; 124(2): 229-233.
14. Mandana Moradi, Mojtaba Mojtahedzadeh, Ali Mandegari, et al. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI/ARDS patient treated with N-acetylcysteine. *Respiratory Medicine* 2009; 103(3): 434-441.
15. Glutathione and Parkinson's disease: Is this the elephant in the room?  
Biomedicine & Pharmacotherapy, Volume 62, Issue 4, April-May 2008, Pages 236-249  
Gail D. Zeevalk, Roozbeh Razmpour, Laura P. Bernard
16. Chandan K. Sen, Nutritional biochemistry of cellular glutathione. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1997; 8(12): 660-672.
17. Franco Zunino, Graziella Pratesi, Antonella Micheloni, et al. Protective effect of reduced glutathione against cisplatin-induced renal and systemic toxicity and its influence on the therapeutic activity of the antitumor drug. *Chemico-Biological Interaction* 1989; 70(1-2): 89-101.
18. Jürgen Lautermann, John McLaren, Jochen Schacht, Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. *Hearing Research* 1995; 86(1-2): 15-24.
19. Takafumi Ochi, Fuminori Otsuka, Kazuko Takahashi, Motoyasu Ohsawa, Glutathione and metallothioneins as cellular defense against cadmium toxicity in cultured Chinese hamster cells. *Chemico-Biological Interactions* 1988; 65(1): 1-14.

20. Guillermina Girardi, María Mónica Elias, Effect of different renal glutathione levels on renal mercury disposition and excretion in the rat. *Toxicology* 1993; 81(1): 57-67.
21. Anderson ME. Modulation of glutathione, In: Packer L, Cadenas E. (ed) *Handbook of synthetic antioxidants*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1997: 321-333.
22. Alton Meister, Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; Applications in research and therapy. *Pharmacology & Therapeutics* 1991; 51(2): 155-194.
23. Malle Jurima-Romet, Raymond F. Barber, Joanne Demeester, Pang N. Shek, Distribution studies of liposome-encapsulated glutathione administered to the lung. *International Journal of Pharmaceutics* 1990; 63(3): 227-235.
24. Mary E. Anderson, Fiona Powrie, Rajinder N. Puri, Alton Meister, Glutathione monoethyl ester: Preparation, uptake by tissues, and conversion to glutathione. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1985; 239(2): 538-548.
25. Michelle F. Anderson, Michael Nilsson, Neil R. Sims, Glutathione monoethylester prevents mitochondrial glutathione depletion during focal cerebral ischemia. *Neurochemistry International* 2004; 44(3): 153-159.
26. Neil Hogg, Ravinder J. Singh, B. Kalyanaraman, The role of glutathione in the transport and catabolism of nitric oxide. *FEBS Letters* 1996; 382(3): 223-228.
27. George Thomas, Victor A. Skrinska, Fred V. Lucas, The influence of glutathione and other thiols on human platelet aggregation. *Thrombosis Research* 1986; 44(6): 859-866.
28. Mariapia Vairetti, Fausto Feletti, Angelo Battaglia, et al. Haloperidol-induced changes in glutathione and energy metabolism: effect of nicergoline. *European Journal of Pharmacology* 1999; 367(1): 67-72.
29. David Calderón Guzmán, Norma Osnaya Brizuela, Raquel García Álvarez, et al. Cerebrolysin and morphine decrease glutathione and 5-hydroxyindole acetic acid levels in fasted rat brain. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2009; 63(7): 517-521.



### คำถาม

1. ข้อใดคือกรดอะมิโนที่เป็นส่วนประกอบในโครงสร้างของกลูตาไทโอน  
  1. Arginine lysine และ glutamic acid
  2. Arginine cysteine และ glutamic acid
  3. Glycine cysteine และ glutamic acid
  4. Glycine lysine และ glutamic acid
  5. Glycine lysine และ arginine
2. เอนไซม์ชนิดใดทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการกำจัดสารพิษที่ขอบิเลคตรอนโดยกลูตาไทโอน  
  1.  $\gamma$ -Glutamyl-cysteine synthase
  2.  $\gamma$ -Glutamyl transpeptidase
  3. Glutathione synthase
  4. Glutathione S-transferase
  5. Cysteinyl-glycine dipeptidase
3. หมู่ฟังก์ชันใดในกลูตาไทโอนที่สำคัญต่อการออกฤทธิ์  
  1. Sulphydryl group
  2. Thiol group
  3. Sulphonyl group
  4. Amide group
  5. ข้อ 1 และ 2
4. อวัยวะใดของมนุษย์ที่มีระดับกลูตาไทโอนสูง  
  1. ไต
  2. ตับ
  3. เลนส์ตา
  4. ผิวหนัง
  5. ภูน้ำดี
5. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับกลูตาไทโอน  
  1. เซลล์ที่ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระมีอัตราส่วนของ GSH/GSSG ลดลง
  2. เซลล์มะเร็งมีอัตราส่วนของ GSH/GSSG เพิ่มขึ้น
  3. โรคพาร์คินสันมีระดับกลูตาไทโอนในสมองเพิ่มขึ้น
  4. เซลล์ปกติมีระดับกลูตาไทโอนในรูปที่ถูกรีดิวซ์ต่ำกว่าเซลล์มะเร็ง
  5. N-Acetylcysteine ช่วยเพิ่มระดับกลูตาไทโอนภายในเซลล์

6. สารใดไม่มีฤทธิ์กระตุ้นการสังเคราะห์กลูตาไทโอนภายในเซลล์มะเร็ง

1.  $\alpha$ -Lipoic acid
2. N-Acetylcysteine
3. Quercetin
4. Bathocuproine sulfate
5. Alanine

7. สารใดช่วยลดอาการปลายประสาทอักเสบจากการใช้ยาเคมีบำบัด

1. Pyridoxine
2. Levocarnitine
3. N-acetylcysteine
4.  $\alpha$ -Tocopherol
5. ถูกทุกข้อ

8. ไม่ควรใช้สารใดช่วยเพิ่มระดับกลูตาไทโอนเพราะมีความเป็นพิษสูง

1. Flavonoids
2. Thiazolidine-4-carboxylate
3. Glutathione ethyl ester
4. Glutathione diesters
5.  $\alpha$ -Lipoate

9. ข้อใดมีผลทำให้ระดับกลูตาไทโอนในเซลล์เพิ่มขึ้น

1. การยับยั้งเอนไซม์  $\gamma$ -glutamyl-cysteine synthetase
2. การกระตุ้นเอนไซม์ glutathione synthase<sup>9</sup>
3. L-Buthionine-SR-sulfoximine
4. แคดเมียมในรูปของ  $\text{CdCl}_2$
- 5.ปรอทในรูปของ  $\text{HgCl}_2$

10. ข้อใดไม่ใช่ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้กลูตาไทโอน

1. หลอดเลือดขยายตัว
2. ความดันโลหิตต่ำ
3. เลือดหยุดช้า
4. เกร็ดเลือดทำงานผิดปกติ
5. หัวใจเต้นผิดจังหวะ



วารสาร ไทยกิจยชัยนิพนธ์

ปีที่ 6 เดือนมกราคม-ธันวาคม 2554

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาดังเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## สารพิษและโลหะหนักในอาหาร

ภญ.รศ. ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาทิธี<sup>1</sup> และ ภก.รศ. ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี<sup>2</sup>

ภาควิชาเภสัชเคมี<sup>1</sup> และ ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม<sup>2</sup>

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1105-01

จำนวนหน่วยกิต 2.50 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 9 พฤษภาคม พ.ศ.2554

วันที่หมดอายุ: 9 พฤษภาคม พ.ศ.2556

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงอันตรายของสารพิษและโลหะหนักในอาหาร
2. เพื่อให้ผู้อ่านตระหนักถึงการปนเปื้อนของสารพิษและโลหะหนักในอาหารหลักที่รับประทานในชีวิตประจำวัน
3. เพื่อให้ผู้อ่านสามารถนำความรู้ที่ได้ไปใช้ให้เป็นประโยชน์ต่อสุขภาพร่างกาย

### บทคัดย่อ

ในปัจจุบันมีรายงานการปนเปื้อนของสารพิษหลายชนิดในอาหาร โดยเฉพาะสารก่อมะเร็งและสารที่เป็นพิษต่ออื่น นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ยาฆ่าแมลงและปุ๋ยเคมีทางการเกษตร รวมไปถึงการใช้ยาปฏิชีวนะในการเลี้ยงสัตว์ก็เป็นสาเหตุสำคัญของการปนเปื้อนของสารพิษและโลหะหนักในอาหารต่าง ๆ สัตว์ทะเลหลายชนิดมีความสามารถในการสะสมโลหะหนักที่เป็นพิษโดยเฉพาะปรอทที่มักพบในหอย กุ้ง และปลา นอกจากนี้ยังพบการปนเปื้อนของเชื้อโรคชนิดต่าง ๆ เช่น เชื้อโรควัวบ้า เชื้อรา และแบคทีเรีย เป็นต้น ดังนั้นในหลายประเทศทั่วโลกจึงมีมาตรการกำหนดปริมาณสารปนเปื้อนและโลหะหนักในอาหาร (เช่น ดิบุก ตะกั่ว สารหนู และปรอท เป็นต้น) ซึ่งจะทำให้ผู้บริโภคได้รับความปลอดภัย อย่างไรก็ตาม สารพิษที่ปนเปื้อนในอาหารยังอาจมีที่มาจากวัสดุสำหรับผลิตบรรจุภัณฑ์ เช่น กระดาษและพลาสติก รวมไปถึงวิธีการปรุงอาหารที่ใช้ความร้อนสูง และการใช้วัตถุเจือปนอาหารบางชนิด

**คำสำคัญ** สารพิษ , โลหะหนัก, การปนเปื้อน, อาหาร, Toxicant ,heavy metal ,contamination , food

## บทนำ

ในชีวิตประจำวันร่างกายมนุษย์ต้องการโปรตีน ไขมัน คาร์โบไฮเดรต วิตามิน และแร่ธาตุ เพื่อการเจริญเติบโตและช่วยให้ระบบต่าง ๆ ในร่างกายทำงานได้อย่างปกติ เช่น การต่อต้านเชื้อโรค และการเร่งปฏิกิริยาเคมีในร่างกาย<sup>1</sup> ทั้งนี้เพื่อสุขภาพที่ดีจึงควรบริโภคอาหารปลอดภัยเพราะจะได้รับสารอาหารที่มีประโยชน์ต่อร่างกายและหลีกเลี่ยงการปนเปื้อน (contamination) ของสารพิษ (toxicant) และโลหะหนัก (heavy metal) ในอาหาร (food) เมื่อร่างกายรับประทานอาหารเข้าไปจะเกิดกระบวนการย่อยให้อาหารมีขนาดโมเลกุลเล็กลง ซึ่งในระหว่างนี้สารพิษที่ปนเปื้อนอยู่ในอาหารจะถูกปลดปล่อยออกมา<sup>1</sup> กลไกทางชีวเคมีที่เกี่ยวข้องกับความเป็นพิษของสารปนเปื้อนในอาหาร ได้แก่ การชักนำ (induction) หรือการยับยั้ง (inhibition) เอนไซม์บางชนิด การมีเอนไซม์บางชนิดมากหรือน้อยเกินไป การไล่ที่ (displacement) ของ carrier protein การเกิดอันตรกิริยากับ endogenous receptor และการจัดเรียงผิดปกติ (derangement) ของกระบวนการที่ควบคุมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นต้น<sup>2</sup>

มีรายงานว่า การทอดมันฝรั่งด้วยความร้อนสูง asparagine ซึ่งเป็นกรดอะมิโนในมันฝรั่งจะทำปฏิกิริยากับสารประกอบบางชนิดในอาหารกลายเป็น acrylamide ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็ง (carcinogen)<sup>1</sup> อาหารที่อุดมด้วยคาร์โบไฮเดรตเมื่อได้รับความร้อนสูงจะเกิด acrylamide ปนเปื้อนอยู่ในอาหารนั้น สารพิษชนิดนี้เกิดจากปฏิกิริยา lipid oxidation หรือ Maillard reaction นอกจากนี้ปฏิกิริยาทั้งสองยังสามารถทำให้เกิดสารพิษกลุ่มอื่น ๆ ได้อีก เช่น alcohols, aldehydes, hydrocarbons, furans, ketones, pyrazines, pyridines, pyrroles, thiazoles และ thiophenes สารพิษเหล่านี้จะทำลายโครโมโซม (chromosome damage) และเป็นพิษต่อยีน (genotoxic)<sup>3</sup> นอกจากนี้อาหารที่รับประทานเข้าไปอาจเกิดปฏิกิริยากับธาตุบางชนิดส่งผลให้ชีวประสิทธิภาพของธาตุนั้นเปลี่ยนแปลง เช่น อาหารที่มีใยอาหารมากจะมีปริมาณเหล็ก (Fe) ที่ถูกดูดซึมได้น้อยกว่าอาหารที่มีใยอาหารน้อย ในขณะที่น้ำส้มคั้นมีผลเพิ่มการดูดซึมเหล็กเข้าสู่ร่างกาย<sup>1</sup> ดังนั้นชนิดของวัตถุดิบที่ใช้ประกอบอาหารและวิธีการปรุงอาหารจึงมีผลต่อการได้รับสารพิษเข้าสู่ร่างกาย วัตถุเจือปนอาหาร (food additives) เป็นสารเคมีที่เติมลงไปในการผลิตเพื่อแต่งสี แต่งกลิ่น หรือทำให้เนื้ออาหารมีสภาพดีขึ้น ซึ่งบางชนิดเป็นอันตราย เช่น tartrazine (FD & C Yellow No. 5) เป็นสารแต่งสีเหลืองที่ทำให้เกิดผื่นคัน บวมแดง หอบหืด เนื่องจากที่ต่อมไทรอยด์ และทำลายโครโมโซม<sup>4</sup> การบริโภคอาหารที่ประกอบด้วยเอทานอล (ethanol) จะมีพิษต่อระบบประสาท (neurotoxicity) ทำให้เกิดการสะสมของไขมันในตับ ตับอักเสบ และตับแข็ง<sup>2</sup>

ในปัจจุบันมนุษย์ได้ตระหนักถึงอันตรายจากการปนเปื้อนของสารพิษในอาหาร จึงได้มีการจัดตั้งคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญว่าด้วยวัตถุเจือปนอาหาร (The Joint FAO:WHO Expert Committee on Food Additives หรือ JECFA) ที่ทำหน้าที่ประเมินความปลอดภัยของวัตถุเจือปนอาหาร และได้มีการนำเสนอปริมาณอาหารที่ยอมรับได้ต่อวัน (acceptable daily intake หรือ ADI) ซึ่งเป็นค่าที่บอกถึงระดับความปลอดภัยต่อการได้รับสารพิษปนเปื้อนในอาหาร<sup>5</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการปนเปื้อนของสารพิษและโลหะหนักในอาหาร การปลดปล่อยของสารพิษจากบรรจุภัณฑ์ รวมทั้งการปนเปื้อนของเชื้อโรคในอาหาร ซึ่งจะกล่าวถึงต่อไป

## การปนเปื้อนของสารพิษในอาหาร

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) เป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอนที่ประกอบด้วยคาร์บอน (C) และไฮโดรเจน (H) มีโครงสร้างทางเคมีเป็นวงเบนซีนตั้งแต่ 2 วงขึ้นไป มักพบการสะสมในดินหรือเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิต ในกระบวนการแปรรูปหรือการปรุงอาหารอาจทำให้เกิด PAHs ได้ เช่น การเคี่ยวน้ำตาลด้วยความร้อนสูง การคั่วกาแฟ การหมักทอง หรือรมควัน PAHs อาจทำให้อวัยวะหลายชนิดกลายเป็นมะเร็ง แต่ไม่มีผลต่อการพัฒนาตัวอ่อนและพฤติกรรมของสิ่งมีชีวิต<sup>1</sup> ในปัจจุบันสามารถหลีกเลี่ยงการปนเปื้อนของ PAHs ในอาหาร โดยการแปรรูปหรือการฆ่าเชื้อในอาหารด้วยวิธี ohmic heating ซึ่งเป็นการทำให้เกิดความร้อนแบบ ohmic ที่เกิดจากความต้านทานต่อการไหลของกระแสไฟฟ้าในอาหาร ส่งผลให้เกิดความร้อนภายในเนื้ออาหารได้อย่างรวดเร็ว โดยไม่ต้องผ่านตัวกลางในการแลกเปลี่ยนความร้อน<sup>1</sup> ดังนั้น ohmic heating จึงช่วยลดความเสี่ยงจากการเกิดสารพิษในอาหาร และทำให้ผลิตภัณฑ์อาหารมีคุณภาพดียิ่งขึ้น

ดีดีที (dichlorodiphenyltrichloroethane หรือ DDT) เป็นยาฆ่าแมลงที่สะสมในเยื่อไขมัน หากสะสมในระยะสั้นจะเกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาท แต่หากสะสมในระยะยาวจะเกิดความเป็นพิษต่อตับ (hepatotoxicity) เมลามีน (melamine) ทำให้เกิดเนื้องอกในกระเพาะปัสสาวะ (urinary bladder tumor) และหากสะสมอยู่เป็นระยะเวลานานอาจทำให้เกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ (urinary calculus) ยาปฏิชีวนะในกลุ่ม sulfonamides จะทำให้หนูทดลองเกิดการเปลี่ยนแปลงของสมดุลฮอร์โมนไทรอยด์ โดยมีการหลั่งของ thyroid stimulating hormone (TSH) เพิ่มขึ้น และเกิดเนื้องอกที่ thyroid follicular cell ในขณะที่ยาปฏิชีวนะ sulfamethazine และ sulfamethoxazole ไม่มีผลต่อสมดุลของฮอร์โมนไทรอยด์ในลิง อย่างไรก็ตามไม่พบรายงานว่า sulfonamides มีฤทธิ์ก่อมะเร็งในมนุษย์ di(2-diethylhexyl) phthalate (DEHP) จัดเป็นสารเสริมสภาพพลาสติก (plasticizer) ที่ทำให้หนูทดลองเกิดเนื้องอกในตับ อะฟลาทอกซินบี1 (aflatoxin B1) เป็นสารก่อมะเร็งที่มีความรุนแรงมากในหนู (rat) แต่จะมีความรุนแรงน้อยลงในลิง และหนูแฮมสเตอร์ (hamster) ทั้งนี้ไม่มีฤทธิ์ก่อมะเร็งในหนู (mice)<sup>2</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า acrylamide, ethyl carbamate, PAHs, benzene, chloroform, methylmercury, naphthalene, และ phenol เป็นสารก่อมะเร็งและมีพิษต่อยีน มีรายงานว่าอาหารที่มีการปนเปื้อนของสารกำจัดไรเฟนาควิน ทำให้หนูทดลองมีน้ำหนักตัวลดลง<sup>3</sup> สารฆ่าเชื้อรา tebuconazole สามารถกระตุ้นต่อมหมวกไตให้ทำงานมากผิดปกติและมีพิษเรื้อรังที่ทำให้เกิดความพิการต่อตัวอ่อนในครรภ์ของสุนัข<sup>6</sup> polychlorinated biphenyls (PCBs) เป็นสารที่ได้จากการสังเคราะห์ chlorinated hydrocarbon เคยใช้เป็นส่วนประกอบของหม้อแปลงไฟฟ้า สารหล่อลื่น และหมึกพิมพ์ อาจทำให้เกิดพิษต่อผู้บริโภคโดยการทำลายยีนและมีผลต่อพันธุกรรม<sup>4</sup>

## การปนเปื้อนของเชื้อโรคในอาหาร

ในยุโรปและสหรัฐอเมริกามีการเฝ้าระวังอันตรายที่อาจเกิดจากการบริโภคเนื้อสัตว์ที่เป็นโรคควัวบ้า (mad cow disease หรือ bovine spongiform encephalopathy) โรคนี้จะทำให้สมองฝ่อ ควบคุมการเคลื่อนไหวของกล้ามเนื้อไม่ได้ ตามอด พุดและกลืนอาหารไม่ได้ และเสียชีวิตในที่สุด<sup>4</sup> การปนเปื้อนของแบคทีเรีย *Escherichia coli* ในอาหารจะทำให้ผู้ป่วยคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และท้องเสีย มีรายงานว่า *E. coli* 0157:H7 จะทำให้เกิดเลือดออกในลำไส้ใหญ่ ปัสสาวะเป็นเลือด และต่อมน้ำเหลือง

อีกเสบ สารพิษจากแบคทีเรียจะทำลายเม็ดเลือดแดงทำให้เลือดจับตัวเป็นลิ่มในไตส่งผลให้เกิดไตวาย ผู้ป่วยทารกหรือเด็กอาจเสียชีวิตได้<sup>4</sup> นอกจากนี้ยังพบการปนเปื้อนของแบคทีเรียและไวรัสในอาหารชนิดต่าง ๆ ดังตารางที่ 1 และ 2<sup>4</sup>

**ตารางที่ 1** การปนเปื้อนของแบคทีเรียในอาหารชนิดต่าง ๆ

| แบคทีเรีย                      | อาหาร                                                             |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <i>Bacillus cereus</i>         | ขนมปังของชาวเม็กซิกัน (taco) ปลาแซลมอน ข้าวผัด                    |
| <i>Campylobacter jejuni</i>    | นมและเนยแข็งที่ไม่ได้ผ่านกระบวนการพาสเจอร์ไรส์ ผักกาดหอม          |
| <i>Clostridium perfringens</i> | ทาโก้เนื้อสับ (beef taco) สลัดไก่ ลาซานญานเนื้อวัว (beef lasagna) |
| <i>E. coli</i> 0157:H7         | เนื้อวัวบด สลัด ถั่วถั่ว อัลฟัลฟา (alfalfa)                       |
| <i>Listeria monocytogenes</i>  | เนื้อสัตว์ เนยแข็ง                                                |
| <i>Salmonella</i>              | ไก่ ไช้ ถั่วถั่ว อัลฟัลฟา                                         |
| <i>Shigella</i>                | เครื่องจิ้มจากถั่วบด (bean dip) พืชชาเนื้อ ผลไม้                  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>   | มันฝรั่งบด (mashed potato) แฮม สลัดไก่                            |
| <i>Vibrio parahaemolyticus</i> | ปูปั้นก้อน (crab cake) หอยนางรมดิบ                                |
| <i>Vibrio vulnificus</i>       | หอยนางรมดิบ                                                       |

**ตารางที่ 2** การปนเปื้อนของไวรัสในอาหารชนิดต่าง ๆ

| ไวรัส       | อาหาร                                                                                  |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Norovirus   | สลัดมันฝรั่ง เครื่องจิ้มจากผัก หอยนางรมดิบ พืชชาเนื้อ แฮม สลัดผักกาดหอม สลัดพาสต้า     |
| Hepatitis A | สตอเบอร์รี่ ปู หัวหอมเล็ก ถั่วคามาโมเล (guacamole) ซึ่งเป็นเครื่องจิ้มจากผลไม้จากโกโก้ |
| Rotavirus   | อาหารเรียกน้ำย่อย สลัด ผลไม้                                                           |

จากรายงานการปนเปื้อนของสารพิษ โลหะหนัก และเชื้อโรค ในอาหารได้ส่งผลกระทบต่อสุขภาพของประชาชนและเกษตรกรแห่งสหประชาชาติ (Food and Agriculture Organization of the United Nations หรือ FAO) และองค์การอนามัยโลก (World Health Organization หรือ WHO) ให้มีความสำคัญกับความปลอดภัยด้านอาหาร ซึ่งหมายถึงองค์ประกอบทางเคมีและจุลชีววิทยาในอาหาร เพื่อให้ผู้บริโภคได้รับประโยชน์สูงสุดจากการรับประทานอาหารโดยปราศจากสิ่งปนเปื้อน<sup>7</sup>

### การปนเปื้อนของโลหะหนักในอาหาร

แคดเมียม (Cd) ที่ปนเปื้อนอยู่ในอาหารอาจทำให้เกิดพิษต่อตับ ไต ปอด หัวใจ และหลอดเลือด นอกจากนี้ยังผลเสียต่อระบบภูมิคุ้มกันและระบบสืบพันธุ์ แคดเมียมจัดเป็นสารก่อมะเร็งและเป็นตัวบ่งชี้ (biomarker) ในการเกิดมะเร็ง cadmium-selenium (CdSe) จัดเป็นวัสดุนาโนที่มีขนาดเล็กในระดับนาโนเมตร (nano-material) ซึ่งเกิดจากการนำแคดเมียมมาผสมกับซีลีเนียม (Se) ใช้เป็นสารกึ่งตัวนำ (semiconductor) ในคอมพิวเตอร์และเครื่องใช้ไฟฟ้าต่าง ๆ ทั้งนี้เนื่องจากอนุภาคนาโนมีขนาดเล็กมากจึงสามารถเข้าสู่เซลล์ของสิ่งมีชีวิตได้ง่าย ทำให้มีความเสี่ยงสูงในการเกิดพิษต่ออวัยวะที่ได้รับโลหะหนักเหล่านี้ โดยแคดเมียมจะชักนำให้เซลล์ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระ เกิดการทำลายดีเอ็นเอ และส่งผลให้เกิดมะเร็ง<sup>8</sup>

ซีลีเนียม (Se) ทำหน้าที่เป็นสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) ที่พบได้ในเอนไซม์หลายชนิด<sup>9</sup> ซีลีเนียมจะจับกับโปรตีนในร่างกายกลายเป็น selenoproteins ที่มีฤทธิ์ด้านการทำลายเซลล์จากอนุมูลอิสระ หากร่างกายขาดซีลีเนียมอาจทำให้เกิดโรคหัวใจ ภาวะไทรอยด์ต่ำ และระบบภูมิคุ้มกันร่างกายอ่อนแอลง ความเป็นพิษเรื้อรังจากการได้รับซีลีเนียมติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน อาจทำให้เกิด selenosis ซึ่งมีอาการผอมร่าง เล็บเปราะแตกง่าย ระบบทางเดินอาหารผิดปกติ ผื่นแดงบนผิวหนัง ลมหายใจมีกลิ่นคล้ายกระเทียม และระบบประสาทผิดปกติ<sup>10</sup> การพิจารณาปริมาณซีลีเนียมที่ควรได้รับจากอาหารในแต่ละวันจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของซีลีเนียมในอาหารและปริมาณอาหารที่บริโภคเข้าไป ทั้งนี้เนื้อสัตว์และสัตว์ทะเลจัดเป็นอาหารที่มีซีลีเนียมในปริมาณสูงกว่าผักและผลไม้<sup>10</sup> ปริมาณซีลีเนียมที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพกับปริมาณซีลีเนียมที่เป็นพิษต่อร่างกายนั้นมีค่าใกล้เคียงกันมาก หรือกล่าวได้ว่ามีส่วนต่างของความปลอดภัยแคบ (narrow margin of safety) จากรายงานการศึกษาปริมาณซีลีเนียมในอาหารที่นิยมบริโภคในประเทศซาอุดีอาระเบีย พบว่าเนื้อสัตว์เป็นอาหารที่มีซีลีเนียมในปริมาณสูงที่สุด (0.216–0.658 ไมโครกรัม/กรัม) รองลงมา คือ ไข่ (0.226 ไมโครกรัม/กรัม) และผลิตภัณฑ์จากธัญพืช (0.043–0.165 ไมโครกรัม/กรัม) สำหรับอาหารที่มีปริมาณซีลีเนียมต่ำ ได้แก่ พืชตระกูลถั่ว (0.220–0.045 ไมโครกรัม/กรัม) ผลไม้ (0.004–0.032 ไมโครกรัม/กรัม) ผัก (0.001–0.067 ไมโครกรัม/กรัม) หัวใต้ดินของพืช (0.001–0.002 ไมโครกรัม/กรัม) ไขมันและน้ำมัน (0.002–0.007 ไมโครกรัม/กรัม) นมและผลิตภัณฑ์จากนม (0.024–0.039 ไมโครกรัม/กรัม) และถั่วเปลือกแข็ง (0.015–0.145 ไมโครกรัม/กรัม) สำหรับผักและผลไม้พบว่าการปนเปื้อนของซีลีเนียม 0.001–0.067 ไมโครกรัม/กรัม เมื่อพิจารณาถึงปริมาณการบริโภคอาหารพบว่าแหล่งอาหารสำคัญที่มีการปนเปื้อนของซีลีเนียม ได้แก่ ธัญพืช (30.2 เปอร์เซ็นต์) พืชตระกูลถั่ว (24.7 เปอร์เซ็นต์) และเนื้อสัตว์ (20 เปอร์เซ็นต์) การคำนวณปริมาณของซีลีเนียมที่รับประทานในแต่ละวันจะพิจารณาถึงความเข้มข้นของซีลีเนียมในส่วนของอาหารที่กินได้และข้อมูลการบริโภคอาหารเป็นประจำทุกวันซึ่งได้มาจาก 2 แหล่ง คือ ตารางสมดุลอาหารของประเทศซาอุดีอาระเบีย โดยองค์การอาหารและเกษตรแห่งสหประชาชาติ (Food and Agriculture Organization หรือ FAO) และแบบสอบถามจากประชากรในเมืองเจดดาห์ ประเทศซาอุดีอาระเบีย จากการวิเคราะห์ข้อมูลพบว่าประชากรได้รับซีลีเนียม 75.00-121.65 ไมโครกรัม/คน/วัน โดยพิจารณาจากปริมาณซีลีเนียมในอาหารหลัก (เนื้อสัตว์ ผัก และข้าวสาลี จัดเป็นอาหารที่มีการปนเปื้อนของซีลีเนียมสูง) ทั้งนี้ปริมาณซีลีเนียมที่ควรได้รับจากอาหารในแต่ละวันดังกล่าวยังเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับค่าที่แนะนำ (72 ไมโครกรัม/คน/วัน) และค่ามาตรฐานที่กำหนดในประเทศออสเตรเลียและนิวซีแลนด์ (58-85 ไมโครกรัม/คน/วัน)<sup>10</sup>

จากรายงานการศึกษาปริมาณซีลีเนียมในอาหารเกาหลีพบว่าอาหารที่มีความเข้มข้นของซีลีเนียมสูงมาก ได้แก่ ปลา หอย และผลิตภัณฑ์จากปลาและหอย (0.152–0.788 มิลลิกรัม/กรัม) ไข่ (0.267 มิลลิกรัม/กรัม) เนื้อสัตว์ เป็ดและไก่ (0.043–0.324 มิลลิกรัม/กรัม) สำหรับผักและผลไม้จะมีซีลีเนียมในปริมาณต่ำมาก (ต่ำกว่า 0.052 มิลลิกรัม/กรัม)<sup>11</sup> ปลาที่นิยมนำมาใช้เป็นวัตถุดิบในการปรุงอาหารเกาหลีและมีความเข้มข้นของซีลีเนียมสูงมาก ได้แก่ ปลาจวดเหลือง (yellow croaker) *Larimichthys polyactis* Bleeker (0.788 มิลลิกรัม/กรัม) ปลาแอนโชวี (anchovy) *Engraulis japonicus* Temminck & Schlegel (0.753 มิลลิกรัม/กรัม) และปลาแมกเคอเรล (mackerel) *Scomber japonicus* Houttuyn (0.733 mg/g) สำหรับอาหารหลักของชาวเกาหลีที่พบการปนเปื้อนของซีลีเนียม ได้แก่ ข้าว

และธัญพืช (34 เปอร์เซ็นต์) ปลาและหอย (21 เปอร์เซ็นต์) เนื้อสัตว์ เป็ด และไก่ (20 เปอร์เซ็นต์) ปริมาณซีลีเนียมที่ได้รับจากการรับประทานอาหารเกาหลีในชีวิตประจำวัน คือ 57.5 มิลลิกรัม/คน/วัน ซึ่งเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับการได้รับซีลีเนียมจากอาหารในประเทศอิตาลีและออสเตรเลีย<sup>11</sup> สรุปได้ว่าเนื้อสัตว์ที่มีซีลีเนียมอยู่ในปริมาณสูง ได้แก่ ปลา หอย เนื้อสัตว์ ไช้ แต่ผักและผลไม้จะมีซีลีเนียมอยู่ในปริมาณต่ำมาก ทั้งนี้เพราะสัตว์ต้องการซีลีเนียมในการเจริญเติบโต ข้าวและธัญพืชจัดเป็นอาหารจากพืชที่มีการปนเปื้อนของซีลีเนียมในปริมาณสูง จากการวิเคราะห์ข้างต้นพบว่าอาหารเกาหลีมีความเข้มข้นของซีลีเนียมใกล้เคียงกับอาหารในออสเตรเลีย ซึ่งปลาและเนื้อสัตว์มีความเข้มข้นของซีลีเนียม 0.12–0.63 และ 0.046–0.38 มิลลิกรัม/กรัม ตามลำดับ<sup>11</sup> จากฐานข้อมูลของ United States Department of Agriculture National Nutrient Database แสดงให้เห็นว่าอาหารที่มีซีลีเนียมสูงมาก คือ ถั่วเปลือกแข็งจากบราซิล (19.2 มิลลิกรัม/กรัม) รองลงมา คือ แป้งสาลีและข้าวบาร์เลย์ (0.71 และ 0.38 มิลลิกรัม/กรัม ตามลำดับ)<sup>11</sup> ปริมาณของซีลีเนียมที่ควรได้รับในแต่ละวันจะขึ้นอยู่กับเชื้อชาติ เพศ อายุ และแหล่งที่อยู่อาศัยของมนุษย์ โดยทั่วไปมนุษย์จะได้รับซีลีเนียมประมาณ 10-70 ไมโครกรัม/วัน หากผู้ใหญ่หรือเด็กได้รับซีลีเนียมในปริมาณที่สูงกว่า 5 หรือ 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ตามลำดับ จะเกิดพิษต่อร่างกายได้<sup>9</sup>

มีรายงานพบการปนเปื้อนของบิสมัท (Bi) ในธัญพืช เห็ด ต้นกะหล่ำดอก และผักทั่วไป การปนเปื้อนของเทลลูเรียม (Te) ในกระเทียมและหอมหัวใหญ่ การปนเปื้อนของสารหนู (As) ในอาหารทางตะวันออกเฉียงใต้ของสเปน ปลาเป็นเนื้อสัตว์ที่พบการปนเปื้อนของสารหนูในปริมาณสูงที่สุด รองลงมา คือ ผัก เมล็ดพืช และธัญพืช<sup>9</sup> ในกลุ่มของผักพบว่าเห็ด ผักกาดขม (endive) และแครอท มีการปนเปื้อนของสารหนูสูงที่สุด ในขณะที่ผักกาดแดง (chard) ผักขม (spinach) และผักชีฝรั่ง (parsley) มีการปนเปื้อนของพลวง (Sb) สูงที่สุด ผักที่มีการปนเปื้อนของซีลีเนียมสูงที่สุด ได้แก่ มะเขือม่วง อาติโช๊ค (artichoke) ต้นกะหล่ำดอก และผักกาดหอม อย่างไรก็ตามความเข้มข้นของเทลลูเรียมที่พบมีค่าต่ำกว่าโลหะหนักชนิดอื่น ๆ ทั้งนี้พบว่าเห็ดมีความเข้มข้นของเทลลูเรียมประมาณ 104 นาโนกรัม/กรัม ในตัวอย่างแดงกวาญี่ปุ่นและอาติโช๊คมีการปนเปื้อนของบิสมัทสูงที่สุด<sup>9</sup> เมล็ดพืชมีความเข้มข้นของสารหนูและซีลีเนียมต่ำกว่าที่พบในผัก ซึ่งความเข้มข้นสูงสุดของสารหนูและซีลีเนียมที่พบในเมล็ดพืชมีค่า 13-61 และ 15-270 นาโนกรัม/กรัม ตามลำดับ โดยทั่วไปเมล็ดพืชมีความเข้มข้นของพลวง เทลลูเรียม และบิสมัท ต่ำกว่าที่พบในผัก สำหรับธัญพืชพบว่ามีความเข้มข้นของสารหนูและซีลีเนียมสูงกว่าโลหะหนักชนิดอื่น ทั้งนี้รำข้าวสาลี แป้งหมี่หยาบ แป้งไรน์ และข้าว มีความเข้มข้นของสารหนูสูงที่สุด คาดว่าการปนเปื้อนของสารหนูอาจเกิดจากน้ำที่ใช้ในการเพาะปลูก หรือการปนเปื้อนของสารหนูในวัตถุดิบที่นำมาใช้ในการเตรียมแป้งหมี่จากข้าวสาลี เนื่องจากพบความแตกต่างระหว่างความเข้มข้นของสารหนูในแป้งหมี่จากข้าวสาลี ( $86 \pm 4$  นาโนกรัม/กรัม) กับแป้งหมี่ที่มีความเข้มข้นของสารหนูต่ำกว่าขีดจำกัดของการวิเคราะห์ (limit of detection หรือ LOD)<sup>9</sup> สำหรับการปนเปื้อนของบิสมัทในธัญพืชพบว่ามีความเข้มข้นต่ำกว่า LOD ในขณะที่พลวงและเทลลูเรียมในตัวอย่างส่วนใหญ่มีค่าต่ำกว่า 2.9 และ 20 นาโนกรัม/กรัม ตามลำดับ<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามอาหารที่กล่าวมาข้างต้นมีความเข้มข้นของโลหะหนักต่ำกว่ากฎหมายกำหนดและสามารถนำมาบริโภคได้ในชีวิตประจำวัน ทั้งนี้ปริมาณสารหนูที่บริโภคได้อย่างปลอดภัย คือ 10-200 ไมโครกรัม/วัน คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญว่าด้วยวัตถุเจือปนอาหารได้กำหนดปริมาณการได้รับสารหนูจากอาหารได้สูงสุด 0.002 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน สภาวิจัยแห่งชาติของ



สหรัฐอเมริกา (US National Research Council) ได้แนะนำการได้รับพลังงานจากอาหารควรอยู่ช่วง 50-200 ไมโครกรัม/วัน ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะเป็นประโยชน์ต่อการบริโภคอาหารอย่างปลอดภัย<sup>9</sup>

### การปนเปื้อนของโลหะหนักในอาหารทะเล

เป็นที่ทราบกันดีว่าสัตว์ทะเลที่ไม่มีกระดูกสันหลัง เช่น หอยสองฝา หอยนางรม และหอยหาบ มีความสามารถในการสะสมโลหะหนัก ซึ่งความเข้มข้นของโลหะหนักในเนื้อเยื่อจะขึ้นอยู่กับระยะเวลาที่สิ่งมีชีวิตเหล่านี้สัมผัสกับโลหะหนัก อย่างไรก็ตามมนุษย์ยังคงนิยมบริโภคอาหารทะเล โดยเฉพาะประชากรที่อาศัยอยู่ใกล้กับทะเลจะมีความเสี่ยงสูงที่จะได้รับโลหะหนักจากอาหารทะเล มีรายงานการวิเคราะห์หาปริมาณโลหะหนักในหอยที่สุ่มเก็บตัวอย่างจากอ่าว Todos os Santos ในประเทศบราซิล โดยใช้เทคนิค ICP-OES พบว่าตัวอย่างหอยนางรมมีความเข้มข้นของสังกะสี (Zn) ทองแดง แคดเมียม และโพแทสเซียม (K) สูงที่สุด ซึ่งสอดคล้องกับที่เคยมีรายงานว่าหอยนางรมมีความสามารถในการสะสมโลหะหนัก นอกจากนี้ยังพบว่าในตัวอย่างหอยนางรมมีความเข้มข้นของแคดเมียมและทองแดงสูงเกินเกณฑ์มาตรฐาน ในขณะที่ตัวอย่างหอยสองฝาและหอยกาบมีความเข้มข้นของสังกะสีสูงเกินเกณฑ์มาตรฐานตามกฎหมายเกี่ยวกับอาหารปนเปื้อนในประเทศบราซิล (Brazilian Legislation for Food Contamination) จึงแนะนำว่าการบริโภคหอยเหล่านี้อาจเป็นอันตรายต่อสุขภาพ<sup>12</sup> จากการระเบิดของภูเขาไฟในนิวซีแลนด์ส่งผลให้มีการปนเปื้อนของแคดเมียม โปรท (Hg) และสารหนู ในแหล่งน้ำทางตอนเหนือของนิวซีแลนด์<sup>13</sup> ดีบุก (Sn) ในรูปของ tributyltin ถูกนำมาใช้เป็นสีกันเปรี้ยว (anti-fouling paint) สำหรับทาเรือเพื่อป้องกันสิ่งมีชีวิตขนาดเล็กมาเกาะติดตัวเรือ ดังนั้นจึงพบโลหะหนักหลายชนิดปนเปื้อนในเนื้อเยื่อของหอยแมลงภู่ ในปัจจุบันประเทศนิวซีแลนด์ได้แนะนำให้เพิ่มความระมัดระวังการบริโภคอาหารทะเลซึ่งหมายถึงปริมาณและความถี่ในการรับประทาน โดยเฉพาะสตรีมีครรภ์ คนชรา และทารก เนื่องจากอาหารทะเลส่วนใหญ่มีการปนเปื้อนของโปรทและแคดเมียมในปริมาณสูง<sup>13</sup> ดังนั้นการจำกัดปริมาณการบริโภคอาหารทะเลจะลดโอกาสในการเกิดพิษที่เกิดจากการสะสมของโลหะหนักในเนื้อเยื่อตับอ่อน นอกจากนี้ยังพบการปนเปื้อนของสารหนูและโปรทในผักสลัดน้ำและปลาไหลในประเทศนิวซีแลนด์<sup>13</sup> มีรายงานว่าสารพิษที่ปนเปื้อนด้วยแคดเมียมมีความสัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งต่อมลูกหมาก ในขณะที่การบริโภคอาหารที่มีการปนเปื้อนของโปรทสูงและสังกะสีต่ำจะมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคออทิสติก (autism)<sup>13</sup> อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าสารพิษที่ปนเปื้อนจากปลาและหอยทะเลสามารถป้องกันการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) ได้<sup>14</sup> ดังนั้นจึงควรเลือกรับประทานอาหารทะเลที่ปลอดภัยและได้มาตรฐานในปริมาณที่เหมาะสม

แคลเซียม (Ca) เป็นส่วนประกอบของกระดูกและฟัน และมีความสำคัญต่อกระบวนการแข็งตัวของเลือด การหดตัวของกล้ามเนื้อ การส่งคำสั่งทางระบบประสาท การควบคุมสมดุลน้ำและแร่ธาตุ ทองแดงและเหล็กทำหน้าที่เป็นตัวเร่งในปฏิกิริยาออกซิเดชันของร่างกาย นอกจากนี้ยังพบทองแดงใน hemocyanin ซึ่งเป็นเม็ดสีในเลือดของสัตว์น้ำที่มีเปลือกแข็ง มีรายงานว่าเนื้อกุ้งกุลาดำและเนื้อกุ้งขาวมีแมกนีเซียม (Mg) ในปริมาณสูงที่สุด รองลงมา คือ แคลเซียมและเหล็ก ทั้งนี้เนื้อกุ้งกุลาดำมีความเข้มข้นของธาตุทั้ง 3 ชนิด สูงกว่าในเนื้อกุ้งขาว และไม่พบการปนเปื้อนของแคดเมียมและโคบอลต์ (Co) ในเนื้อกุ้งทั้งสองชนิด<sup>15</sup> โดยทั่วไปแล้วปลาและหอยจะมีความสามารถในการสะสมโลหะหนักโดยเฉพาะตะกั่ว

แคดเมียม และปรอท โดยเฉพาะปลาทูน่ามีการปนเปื้อนของปรอทค่อนข้างสูง<sup>16</sup> ปลาบางชนิดสามารถสะสมโลหะหนักในเนื้อเยื่อได้สูง เช่น ปลาดุก ปลาเทโพ ปลาตะเลขนาดใหญ่ มีขากรรไกรบนยาวคล้ายกระบี่ (swordfish) ปลาคิงแม็กเคอเรล (king mackerel) และปลาครีบน้ำเงิน (tilefish) ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการบริโภคปลาเหล่านี้ในปริมาณสูงหรือเป็นประจำ<sup>4</sup>

### การปนเปื้อนของโลหะหนักในน้ำ

การปนเปื้อนของสารหนูในแหล่งน้ำของประเทศอินเดียเป็นสาเหตุของการสะสมสารหนูในเส้นผมและการพบสารหนูในปัสสาวะ โดยปกติร่างกายสามารถขับสารหนูออกทางปัสสาวะได้ 5-40 ไมโครกรัม/วัน และสามารถสะสมสารหนูในเส้นผมได้ 80-250 ไมโครกรัม/กิโลกรัม ในขณะที่สารหนู 1,000 ไมโครกรัม/กิโลกรัม จะทำให้เกิดความเป็นพิษต่อร่างกาย องค์การอาหารและเกษตรแห่งสหประชาชาติได้กำหนดปริมาณสารหนูที่ร่างกายได้รับต่อสัปดาห์ 3.32, 5.75 และ 12.9 ไมโครกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน ซึ่งจัดเป็นการปนเปื้อนในระดับอ่อน ปานกลาง และสูง ตามลำดับ ซึ่งสูงกว่าค่าที่ยอมรับได้ (2.1 ไมโครกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน)<sup>17</sup> ตะกั่วเป็นโลหะหนักที่มีอันตรายสูงต่อทารกและเด็ก โดยเฉพาะการปนเปื้อนของตะกั่วจากการกักตุนของท่อที่มีตะกั่วเป็นส่วนประกอบ ดังนั้นในปัจจุบันจึงหลีกเลี่ยงการใช้ท่อที่มีส่วนผสมของตะกั่ว มีรายงานการวิเคราะห์หาการปนเปื้อนของตะกั่วในน้ำประปาด้วยเทคนิค atomic absorption spectrometry (AA) โดยวิเคราะห์ตัวอย่างน้ำที่ไหลออกจากท่อในช่วงกลางวันและน้ำค้างคืนในท่อ ที่สุ่มเก็บตัวอย่างน้ำจากเมือง Bovenden, Friedland, Duderstadt, Northeim และ Rosdorf ในประเทศเยอรมัน จากตัวอย่างน้ำค้างท่อจำนวน 1,434 ตัวอย่าง มีตัวอย่าง 3.1 เปอร์เซ็นต์ ที่มีความเข้มข้นของตะกั่วสูงเกิน 0.01 มิลลิกรัม/ลิตร (ตามเกณฑ์กำหนดน้ำดื่มขององค์การอนามัยโลก) และมีตัวอย่าง 0.6 เปอร์เซ็นต์ ที่มีความเข้มข้นของตะกั่วสูงเกิน 0.04 มิลลิกรัม/ลิตร (ตามเกณฑ์กำหนดน้ำดื่มในประเทศเยอรมัน) ในขณะที่ตัวอย่างน้ำที่ไหลออกจากท่อในช่วงกลางวันจำนวน 1,474 ตัวอย่าง มีตัวอย่างคิดเป็น 2.1 เปอร์เซ็นต์ ที่มีความเข้มข้นของตะกั่วสูงเกิน 0.01 มิลลิกรัม/ลิตร และมีตัวอย่าง 0.2 เปอร์เซ็นต์ ที่มีความเข้มข้นของตะกั่วสูงเกิน 0.04 มิลลิกรัม/ลิตร จากข้อมูลการวิเคราะห์ดังกล่าวทำให้ตระหนักว่าการปนเปื้อนของตะกั่วในน้ำจากท่อในระดับที่เป็นอันตรายต่อร่างกายโดยเฉพาะทารกและเด็ก ซึ่งความเข้มข้นสูงสุดของตะกั่วที่ปนเปื้อนในตัวอย่างน้ำดังกล่าวมีค่าเท่ากับ 0.11 และ 0.15 มิลลิกรัม/ลิตร ในน้ำค้างคืนจากท่อและน้ำที่ไหลออกจากท่อในช่วงกลางวัน ตามลำดับ<sup>18</sup>

### การปนเปื้อนของยาฆ่าแมลงในน้ำ

ประเทศไทยจัดอยู่ในกลุ่มที่ใช้ยาฆ่าแมลงมากที่สุดที่ในแถบเอเชียใต้ ยาฆ่าแมลงที่นิยมใช้กันมาก ได้แก่ 2,4-D, monocrotophos, metamidophos, atrazine, endosulfan, methyl parathion และ paraquat ซึ่งส่งผลให้พบการปนเปื้อนของโลหะหนักจากยาฆ่าแมลงในดินและน้ำ<sup>19,20</sup> มีรายงานพบการปนเปื้อนของยาฆ่าแมลงในกลุ่ม organochlorine pesticides ในแม่น้ำเจ้าพระยา แม่น้ำแม่กลอง แม่น้ำบางปะกง และแม่น้ำท่าจีน รวมทั้งบริเวณชายฝั่งของไทย น้ำในบริเวณชายฝั่งตะวันตกของจังหวัดกระบี่มีความเข้มข้นของดีดีที 18-20 นาโนกรัม/ลิตร และน้ำในแม่น้ำเจ้าพระยาตอนล่างมีการปนเปื้อนของยาฆ่าแมลง aldrin ที่มีความเข้มข้น 5 นาโนกรัม/ลิตร น้ำผิวดินและน้ำประปามีการปนเปื้อนของยากำจัด

วัชพืช atrazine จึงคาดว่าในกระบวนเตรียมน้ำประปาจากน้ำผิวดินไม่สามารถกำจัด atrazine ออกไปได้ น้ำประปาที่เตรียมจากน้ำในแม่น้ำเจ้าพระยา มีความเข้มข้นของสารตกค้างจากการฆ่าเชื้อโรคสูงกว่า น้ำประปาที่เตรียมจากน้ำในแม่น้ำแม่กลอง<sup>19</sup> นอกจากนี้ยังพบสารตกค้างจากการฆ่าเชื้อโรคในน้ำดื่มบรรจุขวด ในน้ำแข็งหลอดพบการปนเปื้อนของสารลดแรงตึงผิวที่มีประจุลบและเมแทบอลิท์ของมันในระดับความเข้มข้นสูง<sup>19</sup> ซึ่งผลจากการศึกษานี้จะเป็นแนวทางในการปรับปรุงและพัฒนาคุณภาพของน้ำชนิดต่าง ๆ ในประเทศไทย

### การปนเปื้อนของโลหะหนักและสารพิษจากวัสดุสำหรับผลิตบรรจุภัณฑ์

วัสดุบรรจุภัณฑ์นิยมใช้เตรียมเป็นบรรจุภัณฑ์มักเป็นพลาสติก (38 เปอร์เซ็นต์) รองลงมา คือ กระดาษและกระดาษแข็ง (30 เปอร์เซ็นต์) โลหะ (19 เปอร์เซ็นต์) แก้ว (8 เปอร์เซ็นต์) และวัสดุอื่น ๆ (5 เปอร์เซ็นต์)<sup>21</sup> สามารถพบโครเมียม แคดเมียม และตะกั่ว ได้ในกระดาษทั่วไป โครเมียม (VI) มีความเป็นพิษต่อมนุษย์เนื่องจากเป็นสารก่อมะเร็งและก่อกลายพันธุ์ แคดเมียมเป็นพิษต่อไตของสิ่งมีชีวิต และตะกั่วมีพิษต่อระบบประสาท<sup>22</sup> จากรายงานการศึกษาโลหะหนักในวัสดุสำหรับผลิตบรรจุภัณฑ์ เช่น กระดาษและกระดาษแข็ง พบว่าในตัวอย่างกระดาษสำหรับผลิตบรรจุภัณฑ์มีความเข้มข้นของโครเมียม 0.25–0.50 ไมโครกรัม/กรัม ทั้งนี้ตรวจไม่พบแคดเมียมและตะกั่วที่ระดับความเข้มข้น 0.12 และ 0.28–0.35 ไมโครกรัม/กรัม ตามลำดับ ในขณะที่ตัวอย่างกระดาษแข็งสำหรับผลิตบรรจุภัณฑ์มีความเข้มข้นของโครเมียมในช่วง 0.50–0.64 ไมโครกรัม/กรัม ทั้งนี้ตรวจไม่พบแคดเมียมและตะกั่วที่ความเข้มข้น 0.09 และ 0.67–0.99 ไมโครกรัม/กรัม ตามลำดับ<sup>22</sup> มีรายงานว่าบรรจุภัณฑ์ที่ทำจากกระดาษที่นำกลับมาใช้ใหม่สามารถปลดปล่อย diisobutyl phthalate (DiBP), dibutyl phthalate (DBP) และ benzophenone ออกมาปนเปื้อนในอาหารแห้งได้ ซึ่งสารเหล่านี้จะทำลายระบบประสาทส่วนกลาง ไต กระเพาะปัสสาวะ และทางเดินอาหาร นอกจากนี้ยังพบการปนเปื้อนของ xenoestrogens จากหมึกพิมพ์บนกระดาษแข็งที่นำกลับมาใช้ใหม่ซึ่งอาจทำให้เกิดมะเร็งเต้านมในสตรี ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการปลดปล่อยสารพิษต่าง ๆ จากการใช้บรรจุภัณฑ์ที่ทำจากกระดาษแข็งที่นำกลับมาใช้ใหม่<sup>21</sup> bisphenol A (BPA) เป็น plastic monomer ที่นิยมใช้ผลิตพลาสติกสำหรับบรรจุอาหาร มีผลกระทบต่อระบบสืบพันธุ์และมีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนจึงอาจทำให้เกิดมะเร็งเต้านมได้ การสะสม BPA ในร่างกายอาจทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เบาหวาน หรือความผิดปกติของเอนไซม์ในตับ ดังนั้นจึงได้มีการเฝ้าระวังการปลดปล่อยสารที่รบกวนฮอร์โมนจากต่อมไร้ท่อ (endocrine disrupting compounds หรือ EDCs) จากบรรจุภัณฑ์ชนิดต่าง ๆ ที่ใช้บรรจุอาหาร<sup>21</sup> มีรายงานว่าอาหารบางชนิดที่ประกอบด้วย น้ำ น้ำมัน กรดอะซิติก (acetic acid) เข้มข้น 3 เปอร์เซ็นต์ หรือเอทานอลเข้มข้น 10 เปอร์เซ็นต์ สามารถกระตุ้นการปลดปล่อยสารพิษออกจากบรรจุภัณฑ์ได้ เช่น การปลดปล่อย pefluorinated compound จากกระดาษกันไขมัน (grease-proof paper) ที่ใช้ทำบรรจุภัณฑ์ ขวดบรรจุน้ำดื่มที่ทำจาก polyethylene terephthalate (PET) สามารถปลดปล่อย diethy hydroxy lamine (DEHA) ออกมาปนเปื้อนในน้ำดื่มได้ ขวดที่ทำจาก PET เหล่านี้จะมีความปลอดภัยต่อการใช้เพียงครั้งเดียวเท่านั้น หากนำมาใช้ซ้ำอาจเกิดการปนเปื้อนของ PET ในอาหารหรือเครื่องดื่มได้ ซึ่งเป็นอันตรายต่อร่างกายเพราะ PET เป็นเป็นสารก่อมะเร็ง สารก่อการกลายพันธุ์ และเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์<sup>21</sup>

## สรุป

ปัจจัยที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการได้รับสารพิษเข้าสู่ร่างกาย ได้แก่ ประเภทของอาหารและวิธีการปรุงอาหาร พืชและสัตว์บางชนิดที่ใช้เป็นอาหารมีความสามารถในการสะสมโลหะหนักในเนื้อเยื่อ การปนเปื้อนของยาปฏิชีวนะหรือเชื้อโรคต่าง ๆ และสารพิษที่ปลดปล่อยออกมาจากบรรจุภัณฑ์หรือท่อน้ำประปา ดังนั้นการทราบถึงสาเหตุหรือที่มาของการปนเปื้อนของโลหะหนักหรือสารพิษในอาหารจะช่วยให้ผู้บริโภคสามารถหลีกเลี่ยงการเกิดอันตรายจากการได้รับสารพิษในชีวิตประจำวันได้

## เอกสารอ้างอิง

1. G. Renwick, S. M. Barlow, I. Hertz-Picciotto, et al. Risk characterisation of chemicals in food and diet. *Food and Chemical Toxicology* 2003; 41(9): 1211-1271.
2. E. Dybing, J. Doe, J. Groten, et al. Hazard characterisation of chemicals in food and diet: dose response, mechanisms and extrapolation issues. *Food and Chemical Toxicology* 2002; 40(2-3): 237-282.
3. J.V. Cotterill, M.Q. Chaudhry, W. Matthews, R.W. Watkins, *In silico* assessment of toxicity of heat-generated food contaminants. *Food and Chemical Toxicology* 2008; 46(6): 1905-1918.
4. B.L. Gerald, J.E. Perkin, Position of the American Dietetic Association: Food and water safety. *Journal of the American Dietetic Association* 2003; 103(9): 1203-1218.
5. A. J. Alexander Essers, Gerrit M. Alink, Gerrit J. A. Speijers, et al. Food plant toxicants and safety: Risk assessment and regulation of inherent toxicants in plant foods. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 1998; 5(3): 155-172.
6. Stefan D. Muri, Josef R. Schlatter, Beat J. Brüschweiler, The benchmark dose approach in food risk assessment: Is it applicable and worthwhile? *Food and Chemical Toxicology* 2009; 47(12): 2906-2925.
7. Barbara Burlingame, Maya Pineiro, The essential balance: Risks and benefits in food safety and quality. *Journal of Food Composition and Analysis* 2007; 20(3-4): 139-146.
8. Bruce A. Fowler, Monitoring of human populations for early markers of cadmium toxicity: A review. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2009; 238(3): 294-300.
9. M.N. Matos-Reyes, M.L. Cervera, R.C. Campos, M. de la Guardia, Total content of As, Sb, Se, Te and Bi in Spanish vegetables, cereals and pulses and estimation of the contribution of these foods to the Mediterranean daily intake of trace elements. *Food Chemistry*, In Press, Corrected Proof, Available online 26 February 2010.
10. Khairia M. Al-Ahmary, Selenium content in selected foods from the Saudi Arabia market and estimation of the daily intake. *Arabian Journal of Chemistry* 2009; 2(2): 95-99.
11. Younju Choi, Jiyung Kim, Haeng-Shin Lee, et al. Selenium content in representative Korean foods. *Journal of Food Composition and Analysis* 2009; 22(2): 117-122.

12. Wagna P.C. dos Santos, Vanessa Hatje, Darlan da S. Santil, et al. Optimization of a centrifugation and ultrasound-assisted procedure for the determination of trace and major elements in marine invertebrates by ICP OES. Microchemical Journal, In Press, Corrected Proof, Available online 26 November 2009.
13. Adele L.H. Whyte, G. Raumat Hook, Gail E. Greening, et al. Human dietary exposure to heavy metals via the consumption of greenshell mussels (*Perna canaliculus* Gmelin 1791) from the Bay of Islands, northern New Zealand. Science of The Total Environment 2009; 407(14): 4348-4355.
14. Yuan J-M, Ross R, Gao Y-T, Yu M. Fish and shellfish consumption in relation to death from myocardial infarction among men in Shanghai, China. American Journal of Epidemiology 2001;154:809-15.
15. Pisal Sriket, Soottawat Benjakul, Wonnop Visessanguan, Kongkarn Kijroongrojana, Comparative studies on chemical composition and thermal properties of black tiger shrimp (*Penaeus monodon*) and white shrimp (*Penaeus vannamei*) meats. Food Chemistry 2007; 103 (4): 1199-1207.
16. J. Tressou, A. Crépet, P. Bertail, et al. Probabilistic exposure assessment to food chemicals based on extreme value theory. Application to heavy metals from fish and sea products. Food and Chemical Toxicology 2004; 42(8): 1349-1358.
17. T. Uchino, T. Roychowdhury, M. Ando, H. Tokunaga, Intake of arsenic from water, food composites and excretion through urine, hair from a studied population in West Bengal, India. Food and Chemical Toxicology 2006; 44(4): 455-461.
18. Björn Zietz, Julia Dassel de Vergara, Sebastian Kevekordes, Hartmut Dunkelberg, Lead contamination in tap water of households with children in Lower Saxony, Germany. The Science of The Total Environment 2001; 275(1-3): 19-26.
19. Kornprabha Kruawal, Frank Sacher, Andreas Werner, et al. Chemical water quality in Thailand and its impacts on the drinking water production in Thailand. Science of The Total Environment 2005; 340(1-3): 57-70.
20. B.H. Shomar, Trace elements in major solid-pesticides used in the Gaza Strip. Chemosphere 2006; 65 (5): 898-905.
21. Jane Muncke, Exposure to endocrine disrupting compounds via the food chain: Is packaging a relevant source? Science of The Total Environment 2009; 407(16): 4549-4559.
22. Elzbieta Skrzydlewska, Maria Balcerzak, Frank Vanhaecke, Determination of chromium, cadmium and lead in food-packaging materials by axial inductively coupled plasma time-of-flight mass spectrometry. Analytica Chimica Acta 2003; 479(2): 191-202.

## คำถาม

### 1. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับ acrylamide

1. เกิดจากการปรุงอาหารจำพวกไขมันด้วยความร้อนสูง
2. เกิดจากปฏิกิริยา reduction
3. เกิดจากปฏิกิริยา polymerization
4. อาจทำให้ตาบอด
5. เป็นสารก่อมะเร็ง

### 2. ข้อใดไม่ใช่ความเป็นพิษจากการบริโภค tartrazine (FD & C Yellow No. 5)

1. ผื่นคัน บวมแดง
2. หอบหืด
3. โรคหัวใจและหลอดเลือด
4. เนื้องอกที่ต่อมไทรอยด์
5. ทำลายโครโมโซม

### 3. ข้อใดผิดเกี่ยวกับ polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)

1. เป็นสารประกอบไฮโดรคาร์บอนที่มีวงเบนซีนตั้งแต่ 2 วงขึ้นไป
2. เกิดจากกระบวนการแปรรูปที่ทำให้อาหารไหม้เกรียม
3. เกิดจากการเคี่ยวน้ำตาลด้วยความร้อนสูง
4. มีผลต่อการพัฒนาตัวอ่อนและพฤติกรรมของสิ่งมีชีวิต
5. Ohmic heating ช่วยลดการปนเปื้อนของ PAHs ในอาหาร

### 4. ข้อใดผิดเกี่ยวกับการบริโภคอาหารที่ปนเปื้อนด้วยดีดีทีหรือเมลามีน

1. การสะสมดีดีทีที่อาจทำให้ตับอ่อนอักเสบ
2. การสะสมดีดีทีในระยะสั้นอาจเกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาท
3. การสะสมดีดีทีในระยะยาวอาจเกิดความเป็นพิษต่อตับ
4. การสะสมเมลามีนในระยะสั้นอาจทำให้เกิดเนื้องอกในกระเพาะปัสสาวะ
5. การสะสมเมลามีนในระยะยาวอาจทำให้เกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ

### 5. สารใดไม่ใช่สารก่อมะเร็ง

1. Polyphenol
2. Aflatoxin B1
3. Chloroform
4. Benzene
5. Naphthalene

6. ข้อใดไม่ใช่ความเป็นพิษที่เกิดจากการรับประทานอาหารที่ปนเปื้อนด้วยแบคทีเรีย *Escherichia coli* 0157:H7

1. ไตวาย
2. เม็ดเลือดแดงมีรูปร่างผิดปกติ
3. ต่อมไทรอยด์อักเสบ
4. เลือดออกในลำไส้ใหญ่
5. ปัสสาวะเป็นเลือด

7. ข้อใดผิดเกี่ยวกับซีลีเนียม (Se)

1. ไม่เป็นพิษต่อระบบประสาท
2. จำเป็นต่อการเจริญเติบโตของมนุษย์
3. Selenoproteins มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ
4. การขาดซีลีเนียมอาจทำให้เกิดโรคหัวใจ
5. การได้รับซีลีเนียมในระยะยาวอาจทำให้เกิด selenosis

8. สัตว์ทะเลชนิดใดที่เคยมีรายงานว่ามีความเข้มข้นของแคดเมียมและทองแดงสูงเกินเกณฑ์มาตรฐานตามกฎหมายเกี่ยวกับอาหารปนเปื้อนในประเทศบราซิล

1. หอยกาบ
2. หอยนางรม
3. หอยสองฝา
4. กุ้ง
5. ปลา

9. ปลาชนิดใดมีความสามารถในการสะสมปรอท

1. Swordfish
2. King mackerel
3. Tilefish
4. Tuna
5. ปลาทุกข้อ

10. โลหะหนักชนิดใดที่มีโอกาสตรวจพบได้ในระดับความเข้มข้นสูงในกระดากแห้งสำหรับผลิตเป็นบรรจุภัณฑ์

1. สังกะสี (Zn)
2. ตะกั่ว (Pb)
3. แคดเมียม (Cd)
4. โครเมียม (Cr)
5. เหล็ก (Fe)







วารสาร ไทยเภสัชนิพนธ์

ปีที่ 6 เดือนมกราคม-ธันวาคม 2554

บทความขึ้นสู่วิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## ยากกลุ่ม SGLT2 Inhibitors: ทางเลือกใหม่ในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2

### SGLT2 Inhibitors: The New Approach to Treat Type 2 Diabetes

ภก.สุรศักดิ์ วิชัยโย

กลุ่มงานคุ้มครองผู้บริโภคและเภสัชสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดชัยภูมิ

รหัส 1-000-SPU-000-1106-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 17 มิถุนายน พ.ศ.2554

วันที่หมดอายุ: 17 มิถุนายน พ.ศ.2556

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors
2. สามารถอธิบายคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา dapagliflozin
3. สามารถอธิบายผลทางคลินิกและผลอื่นๆของยา dapagliflozin
4. สามารถอธิบายอาการไม่พึงประสงค์และอันตรกิริยาของยา dapagliflozin

#### บทคัดย่อ

ยากกลุ่ม Sodium glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) inhibitors เป็นยากกลุ่มใหม่ที่กำลังพัฒนาและศึกษาวิจัยในปัจจุบัน โดยมีจุดมุ่งหมายในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งยาส่งผลลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยเพิ่มการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะ กลไกการออกฤทธิ์จึงไม่ขึ้นกับอินซูลิน ซึ่งยา dapagliflozin เป็นยาในกลุ่ม SGLT2 inhibitors ที่มีผลการศึกษาวิจัยทางคลินิกพบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีทั้งการใช้เดี่ยวและร่วมกับยาอื่น โดยยานี้ไม่ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ นอกจากนี้ยังมีผลทำให้น้ำหนักตัวลดลง และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี ซึ่งอาการข้างเคียงที่อาจพบ ได้แก่ การติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ที่สามารถหายได้เองหรือรักษาโดยการใช้อาณูจุลชีพตามมาตรฐานการรักษาทั่วไป ระดับฮีมาโตคริต (hematocrit) เพิ่มขึ้นเล็กน้อย และอาจพบภาวะขาดน้ำและการเสียสมดุลเกลือแร่ในผู้ป่วยที่ใช้นานี้

คำสำคัญ: Diabetes, Sodium glucose co-transporter, SGLT2 inhibitors, Dapagliflozin

## บทนำ

การควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงกับเกณฑ์ปกติ ถือเป็นเป้าหมายสำคัญในการรักษาโรคเบาหวาน เนื่องจากช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดทั้งขนาดเล็กและขนาดใหญ่ รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาทในอนาคต ซึ่งปัจจุบันยาที่ใช้ในการรักษาเบาหวานมีวัตถุประสงค์เพื่อลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) เพิ่มการหลั่งอินซูลิน จำกัดการหลั่งกลูคากอน ชะลอการย่อยคาร์โบไฮเดรต หรือให้อินซูลินทดแทน เป็นต้น<sup>1</sup> นอกจากนี้ยังมีการพัฒนายาใหม่ในการรักษาโรคเบาหวาน เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น ซึ่งการเพิ่มการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะถือเป็นทางเลือกใหม่ทางหนึ่งในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

## Glucuretic Therapy<sup>1</sup>

Glucuretic therapy หมายถึง การกำจัดกลูโคสที่มีมากเกินไปออกจากร่างกาย โดยการขับออกทางปัสสาวะ (เป็นคำที่คล้ายคลึงกับ Diuretic therapy ซึ่งหมายถึง การกำจัดเกลือและน้ำที่มีมากเกินไป โดยการขับออกทางปัสสาวะ) ซึ่งหากมองเพียงผิวเผินจะเห็นว่าแนวคิดนี้ขัดแย้งกับความเข้าใจเดิมที่ว่า การมีกลูโคสปนมากับปัสสาวะเป็นตัวบ่งชี้หนึ่งในการวินิจฉัยโรคเบาหวานและบ่งถึงการควบคุมระดับน้ำตาลได้ไม่ดี แต่ปัจจุบันทราบว่า การเพิ่มการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะ สามารถเป็นอีกแนวทางหนึ่งเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยไม่ขึ้นกับผลของอินซูลิน

## หน้าที่ของ Sodium glucose co-transporter (SGLT)

ไต เป็นอวัยวะที่มีความสำคัญในการรักษาสสมดุลกลูโคส (glucose homeostasis) โดยทำหน้าที่ 3 ประการ คือ 1) การเกิด renal gluconeogenesis 2) การนำกลูโคสจากกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์ และ 3) การกรองและดูดกลับกลูโคส โดยสภาวะปกติ ไตจะดูดกลับกลูโคสที่ถูกกรองจาก glomerulus กลับเข้าสู่กระแสเลือดทั้งหมด (ประมาณ 180 กรัมต่อวัน) ผ่านทางโปรตีนที่เป็นตัวพา คือ sodium glucose co-transporter (SGLT) ซึ่งประกอบด้วย SGLT1 และ SGLT2 ที่มีคุณสมบัติแตกต่างกัน (ตารางที่ 1) ดังนี้

- 1) SGLT1 พบมากบริเวณลำไส้เล็ก ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการดูดซึมกลูโคส ส่วนที่ท่อไตจะพบบริเวณ proximal convoluted tubule ตอนปลาย (S3 segment) (รูปที่ 1) ซึ่ง SGLT1 สามารถจับกับกลูโคสได้แน่น (high affinity) แต่จับได้ปริมาณน้อย (low capacity) จึงทำหน้าที่ดูดกลับกลูโคสเพียงส่วนน้อย (ประมาณ 10 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่ถูกกรองได้ทั้งหมด) โดยโซเดียมจะเคลื่อนผ่าน SGLT1 คู่กับกลูโคส ในอัตราส่วน 2 ต่อ 1 (sodium : glucose coupling ratio= 2 : 1)
- 2) SGLT2 พบมากบริเวณ proximal convoluted tubule ตอนต้น (S1 และ S2 segment) (รูปที่ 1) ซึ่ง SGLT2 จับกับกลูโคสอย่างหลวมๆ (low affinity) แต่จับได้ปริมาณมาก (high capacity) จึงสามารถดูดกลับกลูโคสได้ประมาณ 90 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณที่ถูกกรองได้ทั้งหมด โดยโซเดียมจะเคลื่อนผ่าน SGLT2 คู่กับกลูโคส ในอัตราส่วน 1 ต่อ 1 (sodium : glucose coupling ratio=1: 1)

SGLT1 และ SGLT2 วางตัวอยู่ทางด้าน luminal epithelium ของท่อไต ทำหน้าที่ดูดกลับกลูโคสด้วยกระบวนการที่เรียกว่า secondary active-transport เนื่องจากการเคลื่อนที่ของกลูโคสจากบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงโดยอาศัยพลังงานไฟฟ้าเคมีที่เกิดขึ้นจากการเคลื่อนที่ของโซเดียมระหว่างเซลล์ หลังจากนั้นกลูโคสจะถูกส่งเข้าสู่กระแสเลือดโดยกระบวนการ facilitated diffusion เนื่องจากการลำเลียงสารจากบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำผ่านทางโปรตีนที่เป็นตัวพาอีกชนิดหนึ่ง คือ glucose transporter-2 (GLUT2) ที่อยู่ทางด้าน basolateral membrane (รูปที่ 2)<sup>1,2,3,4,5</sup>

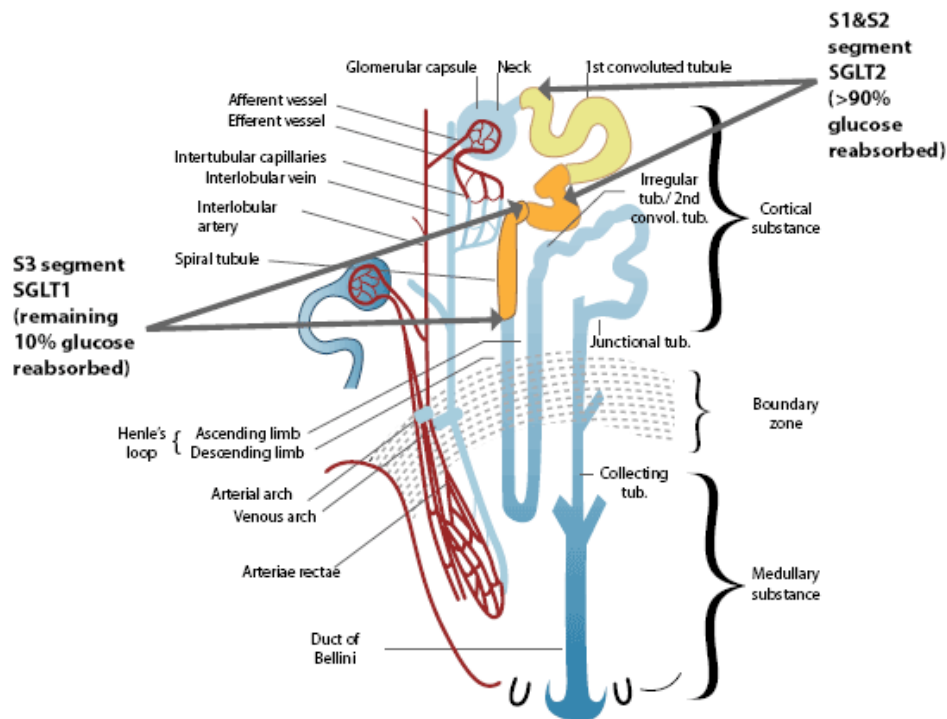
ตารางที่ 1. แสดง SGLT subtype และตำแหน่งที่พบ<sup>2,5</sup>

| Subtype | Substrates            | Tissue Distribution                                              |
|---------|-----------------------|------------------------------------------------------------------|
| SGLT1   | Glucose & Galactose   | Intestine*, trachea, kidney, heart, brain, testis, prostate      |
| SGLT2   | Glucose               | Kidney*, brain, liver, thyroid, muscle and heart                 |
| SGLT3   | Glucose sensor        | Widely throughout the body in skeletal muscle, nervous system    |
| SGLT4   | Glucose, mannose      | Intestine, kidney, liver, brain, lung, trachea, uterus, pancreas |
| SGLT5   | Not known             | Kidney                                                           |
| SGLT6   | Glucose, myo-inositol | Brain, kidney, intestine                                         |

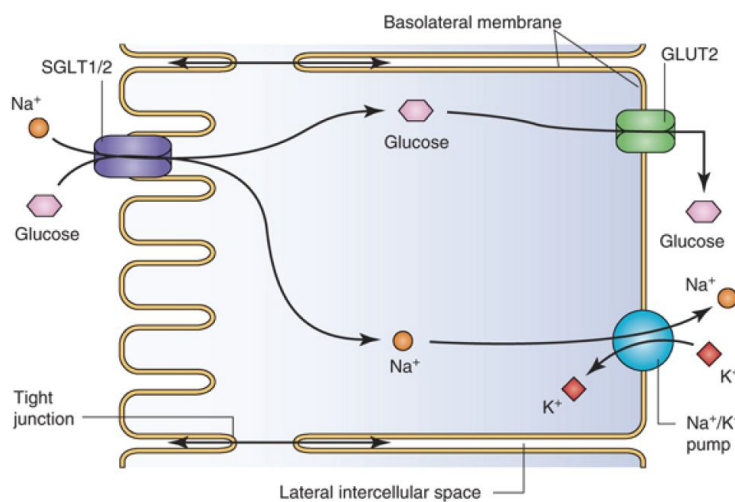
\* หมายถึงบริเวณที่พบมาก

### ยาในกลุ่ม SGLT2 Inhibitors

Phlorizin ซึ่งสกัดได้จากเปลือกต้นแอปเปิล โดยนักวิทยาศาสตร์ชาวฝรั่งเศส ในปี ค.ศ. 1835 เป็นสารตัวแรกที่พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง SGLT แต่เนื่องจากมีข้อจำกัด คือ สารชนิดนี้ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ไม่ดี ไม่มีความจำเพาะเจาะจงต่อ SGLT2 เพราะสามารถยับยั้ง SGLT ชนิดอื่นๆได้ และไม่มีผลคงตัวเพียงพอที่จะนำมาใช้ในทางคลินิก หลังจากนั้นจึงได้มีการพัฒนายาที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อ SGLT2 เช่น ยา sergliflozin และ remogliflozin ซึ่งปัจจุบันได้หยุดทำการศึกษาวิจัยแล้ว ด้วยเหตุผลเกี่ยวกับการแข่งขันทางด้านธุรกิจ (result of evaluating circumstances including the development status of SGLT2 inhibitors by competitors) ยา canagliflozin ซึ่งกำลังศึกษาวิจัยอยู่ใน phase III นอกจากนี้ยังมีสาร BI10773 และ BI44847 ซึ่งอยู่ระหว่างการพัฒนา เป็นต้น<sup>1,2</sup>



รูปที่ 1. แสดงตำแหน่งของท่อไตที่ทำหน้าที่ในการดูดกลับกลูโคส<sup>3</sup>

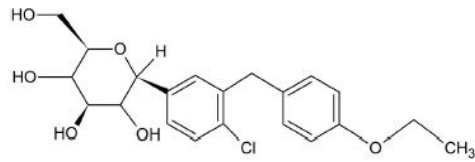


รูปที่ 2. แสดงหน้าที่ของ SGLT1 และ SGLT2 ในการดูดกลับกลูโคส<sup>2</sup>

### Dapagliflozin

Dapagliflozin มีโครงสร้างทางเคมีประกอบด้วย C-aryl glucoside (รูปที่3) เป็นยาในกลุ่ม “flozin” ที่โดดเด่นที่สุดในปัจจุบันเนื่องจากมีความจำเพาะสูง (selectivity) ในการยับยั้ง SGLT2<sup>1,2</sup> (ตารางที่ 2) และจากการศึกษาผลเฉียบพลันของยาในหนูทดลอง (acute in vivo studies) โดยการให้กินยาครั้งเดียว (single oral dose) ในขนาด 0.01-10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่า ยามีผลเหนี่ยวนำการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะ ทั้งในหนูปกติ (normal rats) และหนูที่เป็นเบาหวาน (diabetic rats) ส่งผลลดระดับกลูโคสในกระแสเลือดในหนูปกติ (รูปที่ 4), และลดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง

ในหนูที่เป็นเบาหวาน (Zucker diabetic fatty rats) ได้อย่างมีนัยสำคัญ (รูปที่ 5; ซ้าย) ส่วนการศึกษาผลต่อเนื่องของยาในหนูทดลอง (chronic in vivo studies) โดยการให้กินยาในขนาด 0.01-1 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลานาน 2 สัปดาห์ พบว่า ยาสามารถลดระดับกลูโคสในกระแสเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทั้งขณะอดอาหาร (fasting) และให้อาหาร (fed) (รูปที่ 5; ขวา)<sup>6</sup>

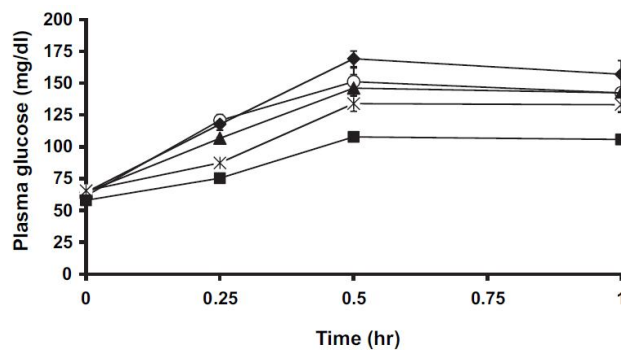


รูปที่ 3. แสดงโครงสร้างทางเคมีของยา dapagliflozin<sup>4</sup>

ตารางที่ 2. แสดงผลการยับยั้ง SGLT1 และ SGLT2 ของยา dapagliflozin ในหลอดทดลอง<sup>6</sup>

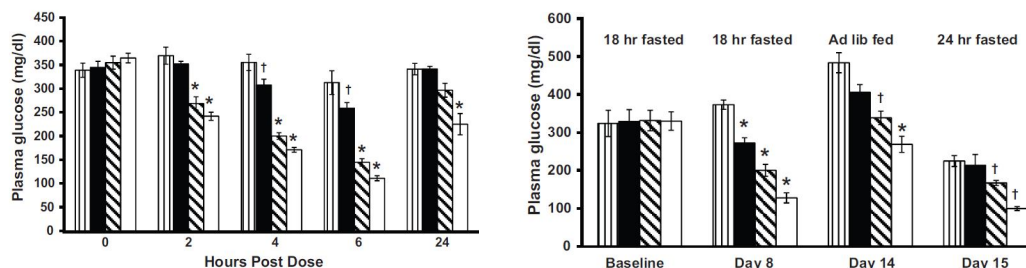
|                      | Human SGLT2         | Human SGLT1      | Rat SGLT2       | Rat SGLT1      |
|----------------------|---------------------|------------------|-----------------|----------------|
| <b>Dapagliflozin</b> | 1.12 ± 0.065 (n=18) | 1,391 ± 7 (n=16) | 3.0 ± 0.5 (n=5) | 620 ± 70 (n=6) |
| <b>Phlorizin</b>     | 35.6 ± 4.2 (n=11)   | 330 ± 50 (n=10)  | 75 ± 8 (n=4)    | 302 ± 30 (n=4) |

Data are mean EC<sub>50</sub> ± SE (nmol/l)



รูปที่ 4. แสดงผลการลดระดับกลูโคสในกระแสเลือดของยา dapagliflozin ในหนูปกติ<sup>6</sup>

[○ = vehicle, ◆ = 0.01 mg/kg, ▲ = 0.1 mg/kg, ✕ = 1 mg/kg, ■ = 10 mg/kg]



รูปที่ 5. แสดงผลการลดระดับกลูโคสในกระแสเลือดของยา dapagliflozin ในหนูที่เป็นเบาหวาน<sup>6</sup>

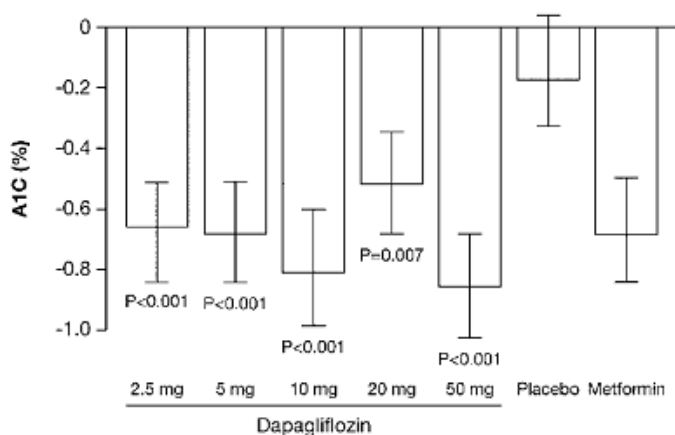
(ซ้าย): ผลเฉียบพลันจากการให้ยาครั้งเดียว

(ขวา): ผลต่อเนื่องหลังจากให้ยารวันละ 1 ครั้ง นาน 15 วัน

[■ = vehicle, ■ = 0.01 mg/kg, ▨ = 0.1 mg/kg, □ = 1 mg/kg, \*P < 0.0001, †P < 0.05 เมื่อเปรียบเทียบกับ vehicle]

### ผลการศึกษาทางคลินิกของยา dapagliflozin

List JF และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 389 ราย ซึ่งมีระดับ glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) ระหว่าง 7-10 เปอร์เซ็นต์ และมี fasting plasma glucose (FPG) มากกว่า 140 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา dapagliflozin แบบ monotherapy ในขนาด 2.5-50 มิลลิกรัม วันละครั้ง ต่อเนื่องเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถขับกลูโคสออกมากับปัสสาวะได้ 52-85 กรัมต่อวัน โดยสามารถลดระดับ HbA<sub>1c</sub> และ FPG เมื่อหักลบจากผลของยาหลอกแล้ว (placebo-subtracted) ได้ 0.37-0.72 เปอร์เซ็นต์ และ 10-25 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ ซึ่งผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (concentration-dependent) โดยสามารถลดระดับ HbA<sub>1c</sub> ได้สูงสุดที่ขนาดยาไม่เกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน (รูปที่ 6)<sup>7</sup>



รูปที่ 6. แสดงผลการลดระดับ HbA<sub>1c</sub> ของยา dapagliflozin ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2<sup>7</sup>

Ferrannini E และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 485 ราย ซึ่งมีระดับ HbA<sub>1c</sub> ระหว่าง 7-10 เปอร์เซ็นต์ โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา dapagliflozin แบบ monotherapy ในขนาด 2.5-10 มิลลิกรัม วันละครั้ง ต่อเนื่องเป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดระดับ HbA<sub>1c</sub> และ FPG เมื่อหักลบจากผลของยาหลอกแล้ว ได้ 0.35-0.66 เปอร์เซ็นต์ และ 12-25 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ<sup>8</sup>

Bailey CJ และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 546 ราย ซึ่งมีระดับ HbA<sub>1c</sub> ระหว่าง 7-10 เปอร์เซ็นต์ และมี FPG มากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา dapagliflozin ในขนาด 2.5, 5 และ 10 มิลลิกรัม วันละครั้ง แบบ add-on therapy ร่วมกับยา metformin ขนาดตั้งแต่ 1,500 มิลลิกรัมต่อวันขึ้นไป ต่อเนื่องเป็นเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดระดับ HbA<sub>1c</sub> และ FPG เมื่อหักลบจากผลของยาหลอกแล้ว ได้ 0.37-0.54 เปอร์เซ็นต์ และ 12-18 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ<sup>9</sup>

Wilding JPH และคณะ ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 71 ราย ซึ่งมีระดับ HbA<sub>1c</sub> ระหว่าง 7.5-10 เปอร์เซ็นต์ และมี FPG มากกว่า 150 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยให้ผู้ป่วยรับประทานยา dapagliflozin ในขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม วันละครั้ง แบบ add-on therapy ร่วมกับอินซูลิน โดยลดขนาดยาอินซูลินลงครึ่งหนึ่ง ต่อเนื่องเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดระดับ

HbA<sub>1c</sub> และ FPG เมื่อหักลบจากผลของยาหลอกแล้ว ได้ 0.70-0.78 เปอร์เซ็นต์ และ 15-27 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ<sup>10</sup>

### ผลอื่น ๆ ของยา dapagliflozin

ยา dapagliflozin สามารถทำให้น้ำหนักตัวลดลง โดยจะเห็นผลชัดเจนในช่วงสัปดาห์แรกของการใช้ยา ซึ่งสาเหตุส่วนหนึ่งอาจเกิดจากฤทธิ์ osmotic diuresis ของยา (กลูโคสที่ถูกขับออกจะเพิ่ม osmotic pressure ในท่อไต ทำให้เกิดการดึงน้ำไว้ใน lumen ของท่อไตแล้วขับออกมาเป็นปัสสาวะปริมาณมากขึ้น) หลังจากนั้นน้ำหนักตัวจะลดลงอย่างต่อเนื่องโดยรวม 2-3 กิโลกรัม ในช่วงระยะเวลา 6 เดือน จึงอาจเหมาะสำหรับผู้ป่วยที่อ้วนหรือมีน้ำหนักเกิน และอาจเหมาะที่จะใช้ร่วมกับยาเบาหวานที่ทำให้ให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น<sup>1</sup> นอกจากนี้ ยา dapagliflozin ยังส่งผลลดความดันโลหิตได้ทั้งการใช้เดี่ยว หรือร่วมกับยา metformin เป็นระยะเวลา 12-24 สัปดาห์ ซึ่งยา dapagliflozin ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน สามารถลด systolic blood pressure (SBP) ได้ 3-5 mmHg และลด diastolic blood pressure (DBP) ได้ประมาณ 2 mmHg<sup>1,7,9,10</sup> โดยไม่มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจและไม่เพิ่มโอกาสการเกิดอาการหน้ามืดหรือวิงเวียน (fainting) เป็นต้น<sup>1,7</sup> จึงอาจเป็นผลดีกับผู้ป่วยที่มีโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย<sup>1</sup>

### เภสัชจลนศาสตร์ของยา dapagliflozin

ยา dapagliflozin ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว ระดับยาในกระแสเลือดสูงสุดภายในเวลา (T<sub>max</sub>) ประมาณ 1 ชั่วโมง (อยู่ในช่วง 0.5-4 ชั่วโมง) และหากรับประทานร่วมกับอาหารพบว่า T<sub>max</sub> เพิ่มขึ้น 4 ชั่วโมง โดยปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (AUC) ไม่ค่อยเปลี่ยนแปลง ยา dapagliflozin ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolize) ด้วยเอนไซม์ glucuronosyl transferase subtype UGT1A9 ได้เป็นสารที่ไม่มีฤทธิ์ (inactive metabolite) แล้วถูกขับออกทางไต (renal clearance ประมาณ 3-6 ml/min) และพบยาที่อยู่ในรูปเดิม (unchanged drug) ถูกขับออกมาทางปัสสาวะไม่เกิน 2.5 เปอร์เซ็นต์ ยานี้มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 16 ชั่วโมง<sup>2</sup>

### อาการไม่พึงประสงค์จากยา dapagliflozin

จากผลการศึกษาทางคลินิกในปัจจุบัน พบความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ จากยา dapagliflozin น้อย<sup>2,7</sup> และหลังจากที่รับประทานยาในขนาด 2.5-20 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์พบว่าทำให้มี urine output แต่ละวันเพิ่มขึ้นประมาณ 107-375 มิลลิิตร จึงอาจทำให้มีโอกาสเกิดภาวะขาดน้ำ (dehydration) และการเสียสมดุลเกลือแร่ (electrolyte imbalance) ได้<sup>7</sup> ส่วนฤทธิ์ osmotic diuresis ของยานั้น เมื่อใช้ยาเป็นเวลานานสามารถทำให้ระดับฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (ประมาณ 1-2 เปอร์เซ็นต์)<sup>1</sup> นอกจากนี้การที่มีกลูโคสปนมากับปัสสาวะอาจส่งเสริมการเจริญเติบโตของเชื้อโรค (microbial growth) ซึ่งจะเป็นสาเหตุทำให้เกิดการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ได้ (พบ 5-12 เปอร์เซ็นต์<sup>7</sup> และ 8-13 เปอร์เซ็นต์ ตามลำดับ) แต่อาการไม่รุนแรงและสามารถหายได้เองหรือรักษาโดยการใชยาด้านจุลชีพตามมาตรฐานการรักษาทั่วไป<sup>1</sup> ทั้งนี้สิ่งที่ควรแจ้งแก่ผู้ป่วย คือ การ

สังเกตและระมัดระวังการเกิดอาการผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับภาวะขาดน้ำ และไม่แนะนำให้ใช้ยากกลุ่มนี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะขาดน้ำหรือมีการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะและอวัยวะสืบพันธุ์ที่กลับเป็นซ้ำบ่อยครั้ง<sup>1</sup>

### อันตรกิริยาระหว่างยา

ข้อมูลเกี่ยวกับการเกิดอันตรกิริยาของยา dapagliflozin กำลังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษาวิจัย แต่จากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของยานี้ อาจคาดเดาได้ว่า ยา dapagliflozin ไม่น่าเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ถูกเปลี่ยนแปลงผ่าน cytochrome P450 ที่ตับ<sup>1,2</sup>

### สรุป

ยากกลุ่ม SGLT2 inhibitors เป็นยากกลุ่มใหม่ที่พัฒนาและศึกษาวิจัยโดยมีจุดมุ่งหมายในการรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งยาสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดกลับกลูโคสผ่านทาง SGLT2 ที่ท่อไต จึงส่งผลเพิ่มการขับออกของกลูโคสทางปัสสาวะ และจากผลการศึกษาทางคลินิกของยา dapagliflozin แสดงให้เห็นว่า ยาสามารถลดระดับ HbA<sub>1c</sub> ได้ปานกลาง โดยที่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี ดังนั้น ยากลุ่มนี้จึงอาจเป็นอีกหนึ่งทางเลือกในขนาดสำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

### เอกสารอ้างอิง

1. Bailey CJ, Day C. SGLT2 inhibitors: Glucuretic treatment for type 2 diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis 2010;10:193-9.
2. White JR. Apple trees to sodium glucose co-transporter inhibitors: A review of SGLT2 inhibition. Clin Diabetes 2010;28:5-10.
3. Wilding JPH. SGLT2 inhibitors for the treatment of diabetes. Medscape Diabetes & Endocrinology 2008. Available: <http://cme.medscape.com/viewarticle/578176> (accessed 2010 Sep 8).
4. Boldys A, Okopien B. Inhibitors of type 2 sodium glucose co-transporters-a new strategy for diabetes treatment. Pharmacol Rep 2009;61:778-84.
5. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabet Med 2010; 27:136–42.
6. Han S, Hagan D, Taylor JR, et al. Dapagliflozin, a selective SGLT2 inhibitor, Improves glucose homeostasis in normal and diabetic rats. Diabetes 2008;57:1723-9.
7. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32:650-7.



8. Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, et al. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Diabetes Care* (in press) doi:10.2337/dc10-0612.
9. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;375:2223-33.
10. Wilding JPH, Norwood P, T'joen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers. Applicability of a novel insulin-independent treatment. *Diabetes Care* 2009;32:1656-62.

### คำถาม

1. ไตทำหน้าที่ในการรักษาสสมดุลกลูโคส (glucose homeostasis) โดยการกรองและดูดกลับกลูโคสที่บริเวณใดของท่อไต
  - 1) Distal convoluted tubule
  - 2) Proximal convoluted tubule
  - 3) Ascending limb ของ Henle's loop
  - 4) Descending limb ของ Henle's loop
  - 5) Collecting tubule
2. Sodium glucose co-transporter subtype 2 (SGLT2) พบมากบริเวณใด และมีคุณสมบัติในการจับกลูโคสอย่างไร
  - 1) ลำไส้เล็ก จับกับกลูโคสได้แน่น (high affinity) แต่จับได้ปริมาณน้อย (low capacity)
  - 2) ลำไส้เล็ก จับกับกลูโคสอย่างหลวมๆ (low affinity) และจับได้ปริมาณน้อย (low capacity)
  - 3) ท่อไตส่วน proximal convoluted tubule จับกับกลูโคสได้แน่น (high affinity) แต่จับได้ปริมาณน้อย (low capacity)
  - 4) ท่อไตส่วน proximal convoluted tubule จับกับกลูโคสอย่างหลวมๆ (low affinity) แต่จับได้ปริมาณมาก (high capacity)
  - 5) ท่อไตส่วน proximal convoluted tubule จับกับกลูโคสได้แน่น (high affinity) และจับได้ปริมาณมาก (high capacity)
3. ยา dapagliflozin มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไร
  - 1) ยับยั้ง SGLT2 แล้วส่งผลเพิ่มการขับกลูโคสออกมากับปัสสาวะ
  - 2) ยับยั้ง SGLT2 แล้วส่งผลลดการดูดซึมกลูโคส
  - 3) ยับยั้ง SGLT2 แล้วส่งผลเพิ่มการหลั่งอินซูลิน
  - 4) ยับยั้ง SGLT1 แล้วส่งผลเพิ่มการขับกลูโคสออกมากับปัสสาวะ
  - 5) ยับยั้ง SGLT1 แล้วส่งผลเพิ่มการหลั่งอินซูลิน

4. จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่ายา dapagliflozin มีความจำเพาะเจาะจง(selectivity) ต่อ humanSGLT2 มากกว่า humanSGLT1 ประมาณกี่เท่า
- 1) 10 เท่า
  - 2) 50 เท่า
  - 3) 100 เท่า
  - 4) 1200 เท่า
  - 5) 2000 เท่า
5. ยา dapagliflozin สามารถลดระดับ HbA<sub>1c</sub> ได้สูงสุด ในขนาดยาไม่เกินกี่มิลลิกรัมต่อวัน
- 1) 2.5 มิลลิกรัม
  - 2) 5 มิลลิกรัม
  - 3) 10 มิลลิกรัม
  - 4) 15 มิลลิกรัม
  - 5) 20 มิลลิกรัม
6. ยา dapagliflozin สามารถลดระดับ HbA<sub>1c</sub> โดยเฉลี่ยกี่เปอร์เซ็นต์
- 1) <1 เปอร์เซนต์
  - 2) 1-1.5 เปอร์เซนต์
  - 3) >1.5-2 เปอร์เซนต์
  - 4) >2-2.5 เปอร์เซนต์
  - 5) >2.5 เปอร์เซนต์
7. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของยา dapagliflozin
- 1) ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารอย่างรวดเร็ว
  - 2) ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ glucuronosyl transferase (UGT1A9)
  - 3) ขับออกทางไตในรูปเดิม (unchanged drug) ไม่เกิน 2.5 เปอร์เซนต์
  - 4) อาหารมีผลยืดยาวเวลาที่ทำให้ระดับยาในกระแสเลือดสูงสุด (T<sub>max</sub>)
  - 5) อาหารมีผลลดปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (AUC)

8. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับข้อดีของยา dapagliflozin

- 1) มีความเสี่ยงน้อยต่อการเกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ
- 2) ยาส่งผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ จึงอาจเหมาะกับผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะร่วมด้วย
- 3) ยาทำให้น้ำหนักตัวลดลง จึงอาจเหมาะกับผู้ป่วยที่อ้วนหรือมีน้ำหนักเกิน
- 4) ยาทำให้น้ำหนักตัวลดลง จึงอาจเหมาะที่จะใช้ร่วมกับยาเบาหวานที่ทำให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น
- 5) ยาทำให้ความดันโลหิตลดลง จึงอาจเหมาะกับผู้ป่วยที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงร่วมด้วย

9. ข้อใดไม่ถูกต้องเกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ของยา dapagliflozin

- 1) อาจทำให้เกิดภาวะขาดน้ำและเสียสมดุลเกลือแร่
- 2) อาจทำให้เกิดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะได้ง่าย
- 3) อาจทำให้เกิดการติดเชื้อที่อวัยวะสืบพันธุ์แบบรุนแรงและดื้อยา
- 4) อาจทำให้ระดับฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้นเล็กน้อย
- 5) ไม่แนะนำให้ใช้ยานี้ในผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะขาดน้ำ

10. ข้อใดถูก

- 1) SGLT2 ทำหน้าที่ดูดกลับกลูโคสเพียง 10 เปอร์เซ็นต์ของปริมาณกลูโคสทั้งหมดที่กรองได้จาก glomerulus
- 2) SGLT2 ดูดกลับกลูโคสด้วยกระบวนการ passive diffusion
- 3) ผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดของยา dapagliflozin ไม่ขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (dose-independent)
- 4) ผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดของยา dapagliflozin ขึ้นกับอินซูลิน
- 5) จากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ ยา dapagliflozin ไม่นำเกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ถูกเปลี่ยนแปลงโดย cytochrome P45



วารสาร ไทยเภสัชวิทยานาน

ปีที่ 6 เดือนมกราคม-ธันวาคม 2554

บทความวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## การกลบรสสำหรับยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก

### Taste masking for oral disintegrating tablets

ภญ.วิภาดา สัมประสิทธิ์

ภญ.รศ.ดร. ปราณีต โอปะณะโสภิต

ภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1106-02

จำนวนหน่วยกิต 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 17มิถุนายน พ.ศ. 2554

วันที่หมดอายุ: 17มิถุนายน พ.ศ. 2556

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายความหมายของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก
2. เข้าใจสาเหตุและวัตถุประสงค์ของการกลบรสในยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก
3. ทราบหลักการของการกลบรสด้วยวิธีต่างๆ ในยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก
4. อธิบายข้อดี ข้อเสีย และการเลือกใช้วิธีการกลบรสในยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก

#### บทคัดย่อ

ยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก เป็นยาเม็ดที่ออกแบบให้แตกตัวอย่างรวดเร็วในช่องปาก ภายในเวลา 60 วินาที การแตกตัวอย่างรวดเร็วทำให้ยามีโอกาสสัมผัสกับปุ่มรับรสและเกิดการรับรสขึ้น ดังนั้นเทคนิคการกลบรสจึงเป็นสิ่งจำเป็นในการพัฒนาตำรับ ซึ่งแบ่งออกเป็น 2 ประเภท คือ การเติมสารให้ความหวาน และการป้องกันยาสัมผัสกับปุ่มรับรส การเติมสารให้ความหวานเป็นวิธีที่ง่ายและมีราคาถูก แต่กลบรสได้เพียงบางส่วน ส่วนการป้องกันยาสัมผัสกับปุ่มรับรสมีหลากหลายเทคนิค ได้แก่ การเตรียมไมโครสเฟียร์ โซลิดดิสเพอร์ชัน การใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออน และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน ประสิทธิภาพในการกลบรสขึ้นอยู่กับสารกลบรสและสภาวะในการเตรียม ในการเลือกใช้วิธีการกลบรสต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพของการกลบรสควบคู่กับคุณสมบัติของยา เช่น ขนาดโมเลกุล ประจุ และขนาดการใช้ยา รวมทั้งลักษณะของยาเม็ดที่ต้องการ ปัจจุบันมีการใช้เทคนิคการกลบรสหลายเทคนิค ร่วมกัน เพื่อประสิทธิภาพสูงสุดในการกลบรส

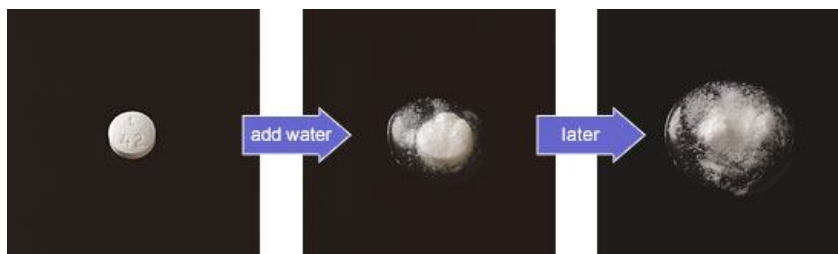
คำสำคัญ: การกลบรส, ยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก, ยาเม็ด, การป้องกันยาสัมผัสกับปุ่มรับรส, การรับรส

## บทนำ

เภสัชภัณฑ์ที่จำหน่ายในปัจจุบันมีหลายรูปแบบ ไม่ว่าจะเป็นรูปแบบยาเม็ด แคปซูลแข็ง แคปซูลนิ่ม ยาน้ำ ยาแขวนตะกอน และยาครีม เป็นต้น ทั้งนี้การเลือกใช้เภสัชภัณฑ์ใดขึ้นอยู่กับความพึงพอใจของผู้บริโภคเป็นสำคัญ หนึ่งในเภสัชภัณฑ์ที่เป็นที่นิยมและใช้อย่างแพร่หลาย คือ เภสัชภัณฑ์รูปแบบของแข็งโดยเฉพาะยาเม็ด เนื่องจากสะดวกในการใช้งาน พกพาได้ง่าย สามารถพัฒนาด้วยเทคโนโลยีที่ทันสมัยทำให้ยาามีคุณสมบัติออกฤทธิ์เร็ว ออกฤทธิ์นาน และลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้ อย่างไรก็ตาม ปัญหาที่เป็นข้อจำกัดของยาเม็ด คือ การบริหารยา เนื่องจากต้องอาศัยความร่วมมือจากการใช้ยาของผู้ป่วยในการกลืนยา ถึงแม้จะมีการพัฒนาเป็นเม็ดรี หรือเตรียมในรูปแบบยาเม็ดเคี้ยวแล้วก็ตาม ยังไม่สามารถแก้ปัญหาดังกล่าวได้โดยสิ้นเชิง โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก และผู้สูงอายุ ทำให้เกิดปัญหาจากการใช้ยา เช่น ความร่วมมือในการใช้ยาลดลง การรักษาโดยใช้ยาได้ผลอย่างไม่เต็มที่ แนวทางหนึ่งที่จะสามารถแก้ปัญหาดังกล่าวได้ คือ การพัฒนาเป็นยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก (oral disintegrating tablets)

## ยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก (oral disintegrating tablets; ODTs)

ยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก (oral disintegrating tablets; ODTs หรือ fast dissolving tablets; FDTs หรือ orodisperse tablets)<sup>1</sup> เป็นรูปแบบยาเม็ดที่ออกแบบให้แตกตัวหรือละลายอย่างรวดเร็วในช่องปากเมื่อวางไว้บนลิ้น เภสัชตำรับของยุโรป นิยามไว้ว่าเป็นยาที่กระจายตัวหรือแตกตัวภายในเวลาน้อยกว่า 3 นาที<sup>1</sup> ขณะที่องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้คำจำกัดความเป็นยาเตรียมรูปแบบของแข็งที่แตกตัวอย่างรวดเร็วเมื่อวางไว้บนลิ้นภายในเวลาน้อยกว่า 30 วินาที<sup>2</sup> นอกจากนั้นแล้ว ยังมีการกำหนดระยะเวลาในการแตกตัวน้อยกว่า 60 วินาทีอีกด้วย<sup>1,2</sup> ลักษณะการแตกตัวของยาเม็ดนี้จะเป็ไปอย่างรวดเร็ว ดังแสดงในรูปที่ 1 ทำให้การนำส่งยาไม่อาศัยการเคี้ยว หรือการดื่มน้ำจึงง่ายต่อการบริหารยา และเป็นการเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยโดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก ผู้ป่วยสูงอายุ ผู้ป่วยจิตเวช ผู้ที่ไม่สะดวกในการดื่มน้ำ หรือผู้ที่มีปัญหาทางการกลืน นอกจากนั้นยังทำให้การออกฤทธิ์ของยาเร็วขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับยาเม็ดทั่วไป<sup>3</sup>



รูปที่ 1 แสดงลักษณะการแตกตัวของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก  
Available at <http://www.taiyo-yakuhin.com> (20 June 2010)

### ลักษณะของ ODTs ที่ดี<sup>4-6</sup> ได้แก่

1. มีการแตกตัวอย่างรวดเร็วในช่องปากภายในเวลา 60 วินาที
2. มีรสชาติดี ปราศจากกรสขม และให้ความรู้สึกในปากที่ดี
3. มีความแข็งและความเป็นรูปทรงเหมาะสม โดยการมีความพรุนมากเพื่อให้ยาเม็ดแตกตัวอย่างรวดเร็ว ขณะที่ยังคงความแข็งให้เพียงพอต่อการขนส่ง
4. มีความคงตัว โดยเฉพาะความคงตัวต่อความชื้นเนื่องจากการใช้สารช่วยในตำรับที่ละลายน้ำ

### การกลบรส (taste masking)

การมีรสชาติดีและปราศจากกรสขม เป็นหนึ่งในลักษณะที่ดีของ ODTs เนื่องจากเมื่อยาแตกตัวหรือละลายในปากแล้วจะสัมผัสกับปุ่มรับรสบริเวณลิ้นเกิดการรับรสขึ้น ดังนั้นการมีรสชาติที่เหมาะสมจะเป็นการเพิ่มการยอมรับของผู้ป่วย รวมทั้งเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาด้วย รสชาติที่ดีอาจเกิดจากคุณสมบัติของยาเองที่ปราศจากกรสขม ซึ่งพบได้น้อย ทำให้เทคนิคการกลบรสเป็นสิ่งที่จำเป็นในการพัฒนา ODTs<sup>5</sup> ลักษณะของเทคนิคที่ดีในการกลบรส<sup>5,7</sup> ได้แก่

1. มีต้นทุนการผลิตน้อย จากการใช้สารเคมี เครื่องมือ อุปกรณ์ ที่หาได้ง่าย และมีขั้นตอนการเตรียมที่ไม่ซับซ้อน
2. ใช้สารเคมีในการกลบรสที่มีความปลอดภัยและใช้ในปริมาณน้อย เพื่อให้ขนาดเม็ดยาไม่ใหญ่เกินไป
3. วิธีการกลบรสต้องกลบรสที่ไม่พึงประสงค์ของยาได้อย่างสมบูรณ์โดยไม่รบกวนการดูดซึมและชีว ประสิทธิภาพของยา

### เทคนิคการกลบรส (taste masking technique)

เทคนิคในการกลบรสแบ่งเป็น 2 ประเภท แสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ประเภทของเทคนิคในการกลบรส

| ประเภทของเทคนิคการกลบรส                     | ตัวอย่างวิธีการกลบรส                                                                                                 |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. การเติมสารให้ความหวาน และแต่งกลิ่นรส     | การเติมน้ำตาล น้ำตาลแอลกอฮอล์ เช่น ซูโครส ไซลิทอล มอลโตส ซอร์บิทอล แมนนิทอล และสารทำให้เกิดฟองฟู                     |
| 2. การป้องกันยาสัมผัสกับปุ่มรับรสบริเวณลิ้น | การเคลือบในลักษณะไมโครสเฟียร์ การเตรียมเป็นโพลิไดคิสเพอร์ชัน การใช้เรซินแลกเปลี่ยน ไอออน และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน |

## 1. การเติมสารให้ความหวาน แต่งกลิ่นรส

เทคนิคนี้เป็นการเติมน้ำตาล หรือน้ำตาลแอลกอฮอล์ เช่น ซูโครส ไซลิทอล มอลโตส ซอร์บิทอล แมนนิทอล และสารทำให้เกิดฟองฟู ทำให้เกิดการรับรสหวานหรือรสเปรี้ยวบริเวณลิ้น<sup>8</sup> เพื่อปิดบังรสของยา สารเหล่านี้ละลายได้รวดเร็วในน้ำลายทำให้เกิดรสชาติและความรู้สึกที่ดีในช่องปาก ปัจจุบันมีการนำเทคนิคนี้มาใช้ในระดับอุตสาหกรรมการผลิต ODTs คือ WOWTAB, Zydys และ OraSolv<sup>5</sup> โดยที่เทคนิค WOWTAB และ Zydys ใช้วิธีการเติมสารให้ความหวาน ส่วนเทคนิค OraSolv ใช้สารทำให้เกิดฟองฟู ซึ่งเตรียมโดยการตอกรตรง เพื่อกลบรสและเป็นกลไกในการแตกตัว การกลบรสเกิดจากรสเปรี้ยวของกรด ขณะที่การแตกตัวเกิดจากปฏิกิริยาทางเคมีระหว่างสารประกอบคาร์บอเนต เช่น โซเดียมไบคาร์บอเนต โซเดียมคาร์บอเนต โพแทสเซียมไบคาร์บอเนต และโพแทสเซียมคาร์บอเนต กับกรด เช่น กรดซิตริก และกรดทาร์ทาริกทำให้เกิดก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์<sup>9</sup> นอกเหนือจากนั้นการใช้สารให้ความหวานร่วมกับสารแต่งกลิ่นจากธรรมชาติหรือการสังเคราะห์เป็นการเพิ่มรสชาติและความรู้สึกที่ดีในการใช้ยาให้ดีขึ้นอีกด้วย มีการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบความสามารถในการกลบรสของตำรับ ODTs โดยการใช้สารให้ความหวานที่แตกต่างกันทั้งชนิดและปริมาณของสารให้ความหวาน รวมทั้งเทคนิคในการเตรียม พบว่าการใช้โยเกิร์ตผงเป็นสารให้ความหวานกลบรสได้ดีกว่ามอลทิทอล โดยการเติมสารให้ความหวานปริมาณมากขึ้น ทำให้ประสิทธิภาพในการกลบรสสูงขึ้นด้วย ส่วนเทคนิคในการเตรียมพบว่า การเตรียมเป็นแกรนูลแห้งมีความสามารถในการกลบรสมากกว่าการเตรียมโดยการผสมให้เข้ากันทางกายภาพเท่านั้น<sup>10</sup> จากการทดสอบความสามารถในการกลบรส โดยทำการศึกษาในอาสาสมัครและประเมินเป็นคะแนนของรสชาติจากมากไปน้อยสรุปได้ว่า เทคนิคนี้มีศักยภาพในการกลบรสที่ไม่พึ่งประสงค์ของยา และเป็นวิธีที่ง่าย ราคาถูก แต่สามารถกลบรสได้เพียงบางส่วนเท่านั้น ทำให้ต้องใช้สารให้ความหวานและสารแต่งกลิ่นรสในปริมาณมาก ซึ่งเป็นการเพิ่มต้นทุนการผลิต รวมทั้งทำให้ขนาดของเม็ดยาใหญ่ขึ้นอีกด้วย<sup>10</sup>

## 2. การป้องกันยาสัมผัสกับปฏิกิริยารับบริเวณลิ้น

เทคนิคนี้เป็นการกลบรสที่ป้องกันหรือหลีกเลี่ยงการสัมผัสระหว่างยาและปฏิกิริยารับบริเวณลิ้น เพื่อไม่ให้เกิดสัญญาณประสาทในการรับรสของยา ได้แก่ การเคลือบในลักษณะไมโครสเฟียร์ การเตรียมเป็นโซลิดดิสเพอร์ชัน การใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออน และการเกิดสารประกอบเชิงซ้อน การกลบรสด้วยวิธีนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อแก้ปัญหาการกลบรสที่ไม่สมบูรณ์ของการเติมสารให้ความหวานและสารแต่งกลิ่นรส

### 2.1 ไมโครสเฟียร์ (Microsphere)

วิธีนี้เป็นการกลบรสทางกายภาพ โดยใช้สารเคลือบบริเวณผิวของยาป้องกันการสัมผัสระหว่างยากับปฏิกิริยารับ พอลิเมอร์ที่ใช้ในการเคลือบไม่ละลายที่ pH 7.4 แต่ละลายในสภาวะที่เป็นกรด เช่น พอลิเมทาคริเลต (polymethacrylate) ได้แก่ ยูเดรจิติอี 100 (Eudragit® E100) และยูเดรจิติอีพีโอ (Eudragit® E PO) จึงป้องกันการละลายของยาในช่องปากได้ ดังนั้นวิธีนี้ถือได้ว่าป้องกันการรับรสของยาได้อย่างสมบูรณ์ การเคลือบที่ใช้เป็นการเคลือบพื้นผิวของยาที่มีขนาดเล็กในระดับไมครอนด้วยการเคลือบบางๆ จึงป้องกันการแตกของอนุภาคที่พบได้ในการเคลือบโดยทั่วไปเมื่อมีการตอกรัด การเคี้ยว นอกจากนั้นแล้วไมโครสเฟียร์ยังสามารถปลดปล่อยยาได้อย่างรวดเร็วภายในกระเพาะอาหารที่มีภาวะ



เป็นกรด จึงกล่าวได้ว่าไมโครสเฟียร์เหมาะสมต่อการพัฒนาเป็น ODTs ที่ให้ความรู้สึกที่ดีในช่องปาก จากการที่มีขนาดอนุภาคเล็ก และปราศจากรสขม วิธีการเตรียมไมโครสเฟียร์ ได้แก่ การแขวนลอยในอากาศ (air suspension) โคอะเซอเวชัน (coacervation) การแยกเฟส (phase separation) วิธีพ่นแห้ง (spray drying) และการระเหยตัวทำละลาย (solvent evaporation)<sup>7</sup> สำหรับวิธีที่ใช้ในการพัฒนา ODTs ได้แก่ การระเหยตัวทำละลาย และวิธีพ่นแห้ง

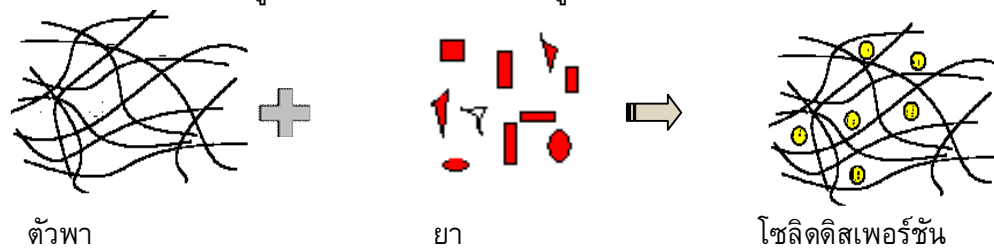
การระเหยตัวทำละลาย เป็นการเตรียมไมโครสเฟียร์ที่ใช้ตัวทำละลายในการละลายยาและพอลิเมอร์ที่ใช้เคลือบ จากนั้นระเหยตัวทำละลายออกจนได้ในลักษณะไมโครสเฟียร์ วิธีนี้เป็นวิธีที่ง่ายและใช้ขั้นตอนไม่ซับซ้อน ตัวอย่างเช่น<sup>11</sup> การใช้ยูเดรจิติอี 100 (Eudragit® E100) เป็นพอลิเมอร์เตรียมกับยาเพรดนิโซโลน (prednisolone) ยาและพอลิเมอร์ละลายในอะซิโตน จากนั้นเทอย่างช้าในพาราฟินเหลวชนิดเบา (light liquid paraffin) คนผสมจนกระทั่งอะซิโตนระเหยจึงเติมเฮกเซน จากคุณสมบัติของเหลวที่ไม่เข้ากันทำให้เกิดแกนกลาง (core) ของยาในสารละลายและเกิดไมโครสเฟียร์ขึ้น ดังนั้นการเตรียมต้องอาศัยสัดส่วนที่เหมาะสมของของเหลวทั้ง 2 ชนิดเพื่อให้ได้ไมโครสเฟียร์ที่มีขนาดเล็ก ประสิทธิภาพในการกลบรสของไมโครสเฟียร์ในตำรับ ODTs ประเมินในอาสาสมัครสุขภาพดีเปรียบเทียบกับตำรับยาเม็ดเพรดนิโซโลนที่มีขายในท้องตลาด พบว่า ตำรับที่เตรียมจากไมโครสเฟียร์ไม่พบความขม แต่มีความรู้สึกสากในปาก เนื่องจากมีสารช่วยในตำรับและไมโครสเฟียร์ที่ไม่ละลายในน้ำลาย ขณะที่ยาเม็ดที่มีขายในท้องตลาดจะมีรสขมมาก ดังนั้นเทคนิคการระเหยตัวทำละลายสามารถเตรียมไมโครสเฟียร์ที่มีคุณสมบัติในการกลบรส แต่อนุภาคที่ได้มีขนาดใหญ่ทำให้รู้สึกสากในช่องปาก และต้องกำหนดสภาวะต่างๆ ในการเตรียมเพื่อให้ได้ไมโครสเฟียร์ที่เหมาะสม

วิธีพ่นแห้งเป็นวิธีที่ใช้ในการเตรียมไมโครสเฟียร์ ที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลายในการพัฒนาตำรับ ODTs เนื่องจากใช้เพียงขั้นตอนเดียวในการเตรียม สามารถควบคุมสภาวะในการเตรียมได้ง่าย และใช้เวลาในการเตรียมน้อยกว่าเทคนิคการระเหยตัวทำละลาย วิธีนี้ยาและพอลิเมอร์ละลายหรือกระจายตัวในตัวทำละลาย จากนั้นสเปรย์เพื่อทำให้แห้งด้วยความร้อนจนได้ในลักษณะไมโครสเฟียร์ ตัวอย่างการเตรียม<sup>12</sup> เช่น การใช้ยูเดรจิติอีพีโอ (Eudragit® E PO) เป็นพอลิเมอร์ในการเตรียมกับยาฟาโมทีดิน (famotidine) โดยเติมยูเดรจิติอีพีโอที่กระจายตัวในน้ำ และสารละลายพีอีจี 400 (PEG 400) ในน้ำลงในฟาโมทีดินที่มีขนาด 5 ไมครอน จากนั้นสเปรย์ด้วย เครื่องพ่นแห้ง (spray drier) ลักษณะของไมโครสเฟียร์ขึ้นอยู่กับสภาวะของการเตรียม เช่น ความเข้มข้นของสารและอัตราเร็วในการพ่นสาร ขนาดของไมโครสเฟียร์จากวิธีนี้มีขนาดน้อยกว่า 10 ไมครอน เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของสารและอัตราเร็วในการพ่นทำให้มีขนาดใหญ่ขึ้นมีพื้นผิวขรุขระ และรูปร่างไม่กลม ประสิทธิภาพในการกลบรสของไมโครสเฟียร์จากวิธีนี้ในตำรับ ODTs ประเมินในอาสาสมัครสุขภาพดีเช่นเดียวกับไมโครสเฟียร์ที่เตรียมจากการระเหยตัวทำละลาย พบว่า ตำรับที่เตรียมจากวิธีพ่นแห้งมีศักยภาพในการกลบรส แต่ยังคงมีความรู้สึกสากในปากเนื่องจากไมโครสเฟียร์ที่ไม่ละลายในน้ำลาย แต่การเตรียมด้วยวิธีนี้มีข้อดีที่เหนือกว่าการระเหยตัวทำละลายที่ใช้ขั้นตอนและระยะเวลาในการเตรียมน้อยกว่า ปัจจุบันมีการใช้เทคนิคนี้ในระดับอุตสาหกรรม คือ Advatab ในการเตรียม ODTs

## 2.2 โซลิดดิสเพอร์ชัน (Solid dispersion)

โซลิดดิสเพอร์ชัน<sup>13</sup> คือ สภาวะที่สารประกอบหนึ่งชนิดหรือมากกว่ากระจายตัวอยู่ในตัวพา ในกรณีที่ตัวพามีความสามารถในการละลายน้ำดีจะทำให้ตัวยาสำคัญละลายน้ำได้ดีขึ้น จากการเพิ่ม

ความสามารถในการเปียกของยา ลดความเป็นผลึกของยา และเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงตัวของยา นอกจากนั้นแล้วยังสามารถนำมาใช้ในการกลบรส เมื่อยากระจายตัวในตัวยาจะเกิดการเปลี่ยนแปลงการจัดเรียงตัวของยา ดังแสดงในรูปที่ 2 ที่มีการเปลี่ยนแปลงรูปผลึกของยาไป



รูปที่ 2 แสดงลักษณะการกระจายตัวของยาในตัวยา (โซลิดิติสเพอร์ชัน);

(●) แทนยาที่กระจายตัวในตัวยา และ (—) แทนตัวยา

วิธีการเตรียมโซลิดิติสเพอร์ชันสามารถแบ่งได้ 3 วิธี คือ

- 1) การใช้ตัวทำละลาย (solvent method) เป็นการละลายยาและตัวยาในตัวทำละลายที่เหมาะสม เมื่อระเหยตัวทำละลายออก ตัวยาจะกระจายอยู่ในเมทริกซ์ โดยสามารถใช้เทคนิคอบแห้ง การอบแห้งด้วยระบบสุญญากาศ การทำแห้งโดยใช้ลมร้อน วิธีพ่นแห้ง หรือการทำแห้งเยือกแข็ง (freeze drying) ในการเตรียมได้
- 2) การหลอมเหลว (hot melt method) เป็นการผสมยาและตัวยาเข้าด้วยกัน จากนั้นให้ความร้อนจนหลอมเหลว และทำให้เย็นลงอย่างรวดเร็วเพื่อให้ได้ตัวยาที่กระจายอยู่ในเมทริกซ์ ในระดับอุตสาหกรรมสามารถใช้เทคนิคการหลอมด้วยความร้อน (hot melt extrusion) ได้
- 3) การใช้ตัวทำละลายและการหลอมเหลว เป็นการละลายยาในตัวทำละลายแล้วผสมในตัวยาที่หลอมไว้แล้ว จากนั้นระเหยตัวทำละลายออกเพื่อให้ได้ตัวยาที่กระจายอยู่ในเมทริกซ์

ตัวอย่างการกลบรสด้วยวิธีการใช้ตัวทำละลาย<sup>14</sup> โดยใช้อาร์ทีมิเธอร์ (artemether) มาพัฒนาเป็นตำรับยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก ซึ่งยาี้มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อย ดังนั้นการพัฒนาตำรับยาจึงมีทั้งการกลบรส และเพิ่มการละลายของยาด้วย การพัฒนาใช้โมโนอะมิโนไกลโคไซด์ไซรีนเตเพนเตไฮเดรต (monoamino glycyrrhizinate pentahydrate) ซึ่งเป็นสารให้ความหวาน เป็นตัวยาในการเตรียมโดยละลายยาในเมทานอล และละลายตัวยาในน้ำ ผสมทั้ง 2 ส่วนให้เข้ากันและระเหยตัวทำละลายออกด้วยการอบด้วยความร้อน จากนั้นนำมาเตรียมเป็น ODTs โดยวิธีตอกตรง ตำรับ ODTs ที่เตรียมจากโซลิดิติสเพอร์ชันมีความสามารถในการกลบรสมากกว่าการผสมกันระหว่างยาและตัวยาให้เข้ากันทางกายภาพเท่านั้น โดยความสามารถในการกลบรสเกิดจากตัวยาที่มีฤทธิ์ฝาดสมานไปทำให้โปรตีนจี (G-proteins) ที่ทำหน้าที่ในการรับรสเสียคุณสมบัติในการนำส่งสัญญาณจึงสามารถลดระดับความขมได้ นอกจากนั้นแล้วตัวยายังมีรสหวาน และช่วยลดการสัมผัสของยากับโปรตีนจี จึงช่วยเสริมศักยภาพในการกลบรสอีกด้วย สำหรับประสิทธิภาพในการกลบรสของโซลิดิติสเพอร์ชัน ที่ดีกว่าการเตรียมด้วยการผสมให้เข้ากันทางกายภาพอย่างเดียวนั้น เป็นเพราะยากระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในตัวยา ทำให้ป้องกันการสัมผัสระหว่างยากับปุ่มรับรสได้อย่างสมบูรณ์ ในกรณีตัวยาชนิดอื่นๆที่ไม่มีฤทธิ์ฝาดสมานเพื่อลดความสามารถของโปรตีนจีจะอาศัยคุณสมบัติที่ไม่ละลายในน้ำเพื่อให้ยากระจายตัวอย่างสม่ำเสมอลดการสัมผัสของยากับปุ่มรับรสเพื่อกลบรสขมของยา นอกจากนั้นแล้วยังสามารถเพิ่มความคงตัวของยาได้

<sup>15</sup> ตัวอย่างเช่น <sup>16</sup> การกลบรสยาอะซีโคลฟีแนค (aceclofenac) โดยใช้ยูเดรจิที 100 (Eudragit® E100)

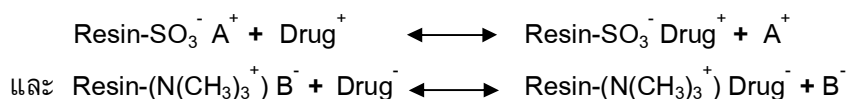
เป็นพอลิเมอร์ เตรียมโดยวิธีการใช้ตัวทำละลายซึ่งละลายยาและพอลิเมอร์ในเอทานอล จากนั้นระเหยตัวทำละลายออก และนำมาเตรียมเป็นยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก เมื่อประเมนประสิทธิภาพของการกลบรสในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าการใช้ยูเครจิตอี 100 เป็นพอลิเมอร์ในการเตรียมโซลิสติสเปอร์ชันสามารถกลบรสของยาได้ดี

### 2.3 เรซินแลกเปลี่ยนไอออน (Ion exchange resin)

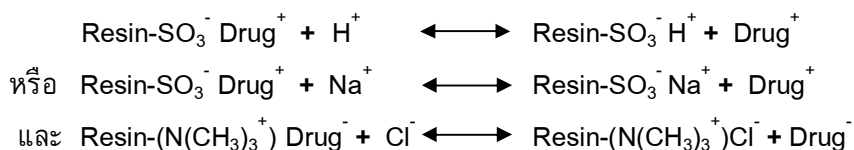
เรซินแลกเปลี่ยนไอออน<sup>17</sup> คือ สารพอลิเมอร์ไม่ละลายน้ำที่สามารถแลกเปลี่ยนไอออนได้ โดยหมู่แลกเปลี่ยนไอออนจะยึดติดอยู่กับโคพอลิเมอร์ เรซินแลกเปลี่ยนไอออน แบ่งเป็น 4 ชนิด คือ

- 1) เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวก (cationic exchange resin) คือ เรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนเป็นหมู่ที่มีประจุลบ จะแลกเปลี่ยนไอออนบวกของเรซินกับไอออนบวกอื่นที่อยู่ในสารละลาย
- 2) เรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบ (anionic exchange resin) คือ เรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนเป็นหมู่ที่มีประจุบวกหรือเอมีน จะแลกเปลี่ยนไอออนลบของเรซินกับไอออนลบอื่นที่อยู่ในสารละลาย
- 3) เรซินแลกเปลี่ยนไอออนขั้วคู่ (zwitterionic exchange resin) คือ เรซินที่มีหมู่แลกเปลี่ยนไอออนได้ทั้งประจุลบและประจุบวก สามารถแลกเปลี่ยนได้ทั้งไอออนบวกและไอออนลบ
- 4) เรซินแลกเปลี่ยนไอออนจำเพาะ (specific ion exchange resin) คือ เรซินที่มีความชอบแลกเปลี่ยนกับไอออนตรงข้ามบางชนิดเป็นพิเศษ

เรซินแลกเปลี่ยนไอออนมีการนำมาใช้ในเภสัชกรรมด้วยวัตถุประสงค์หลายประการ ได้แก่ การนำส่งยา กลบรสยาที่ไม่พึงประสงค์ เพิ่มความคงตัวของยา และเป็นสารช่วยแตกตัว ยาที่อยู่ในรูปแตกตัวสามารถแลกเปลี่ยนเข้าสู่เรซินแลกเปลี่ยนไอออน โดยยาที่มีประจุบวกใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวก และยาที่มีประจุลบใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนลบ เรซินแลกเปลี่ยนไอออนที่มียาบรรจุอยู่ เรียกว่า เรซินอัด การบรรจุยาจะเป็นไปตามปฏิกิริยา คือ

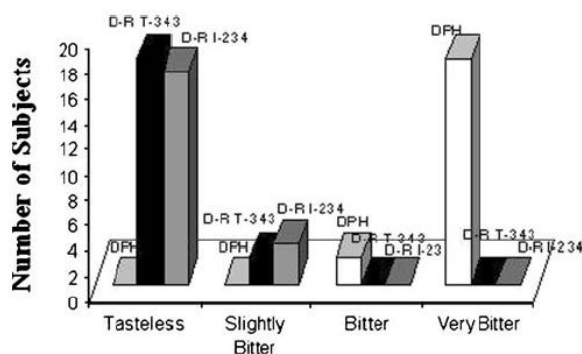


ยาจะจับกับเรซินจนกระทั่งมีไอออนอื่นมาแลกเปลี่ยน เช่น สารละลายในกระเพาะอาหารที่มีไฮโดรเจนโซเดียม และคลอไรด์ไอออน ทำให้ยาถูกปลดปล่อยออกมา และดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ส่วนเรซินจะไม่ถูกดูดซึม และขับออกจากร่างกาย การปลดปล่อยยาเป็นไปตามปฏิกิริยา คือ



การกลบรสเกิดขึ้นเมื่อยาบรรจุในเรซินแลกเปลี่ยนไอออน ทำให้ยาไม่สามารถสัมผัสกับปุ่มรับรสและไม่แสดงรสของยาได้ขณะที่ยาแตกตัวในช่องปาก จนกระทั่งยานำส่งสู่บริเวณกระเพาะอาหารจึงมีการแลกเปลี่ยนไอออนและปลดปล่อยยาออกมา ตัวอย่างการประยุกต์ใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนในการกลบ

รชของยา<sup>18</sup> ได้แก่ การใช้อินเดียน 234 (Indion 234) และ ทอลชัน 343 (Tulsion 343) เป็นเรซินแลกเปลี่ยนไอออนบวกบรรจุยาไดเฟนไฮโดรามีน (diphenhydramine) และทดสอบรสในอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่า การบรรจุยาในเรซินแลกเปลี่ยนไอออนสามารถกลบรสของยาได้ดี อาสาสมัคร 19 และ 18 คนไม่พบรสขมในเรซินของการเตรียมด้วยทอลชัน 343 (D-RT 343) และอินเดียน 234 (D-RI 234) ตามลำดับ ดังแสดงในรูปที่ 3 และเมื่อนำเรซินมาเตรียมเป็น ODTs ยังคงคุณสมบัติในการแก้ตัวของยาโดยแตกตัวเร็วภายในเวลา 60 วินาที



รูปที่ 3 แสดงผลการประเมินรสของยา เรซินเตรียมด้วยเรซินชนิด อินเดียน 234 และทอลชัน 343<sup>18</sup>

### 2.3 การเกิดสารประกอบเชิงซ้อน (Inclusion complex)

สารประกอบเชิงซ้อนเกิดขึ้นเมื่อโมเลกุลของยาเข้าไปอยู่ในช่องว่างระหว่างโมเลกุลของ สารเชิงซ้อน (complexing agent) ด้วยแรงระหว่างโมเลกุลต่างๆ จึงลดปริมาณยาที่สัมผัสกับปุ่มรับรสและกลบรสของยาได้ สารเชิงซ้อนที่นิยมใช้ คือ ไซโคลเด็กซ์ทริน (cyclodextrins)<sup>7</sup> ซึ่งเป็นสารประกอบจากโมเลกุลของน้ำตาล ประกอบด้วยแอลฟา-ดี-กลูโคไพราโนไซด์ ( $\alpha$ -D-glucopyranoside) อย่างน้อย 5 โมเลกุล เชื่อมด้วยพันธะแอลฟา 1- $\rightarrow$ 4 ไกลโคซิดิก ( $\alpha$  1- $\rightarrow$ 4 glycosidic) ที่มีลักษณะเป็นวงกลม ด้านนอกประกอบด้วยหมู่ที่ชอบน้ำ ขณะที่ภายในมีช่องว่างของหมู่ที่ไม่ชอบน้ำจึงเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับยาภายในโมเลกุลของไซโคลเด็กซ์ทริน โดยยาจะต้องมีขนาดโมเลกุลที่เหมาะสมในการเกิดพันธะกับไซโคลเด็กซ์ทริน ด้วยพันธะไฮโดรเจน (hydrogen bonds) พันธะไฮโดรโฟบิก (hydrophobic bonds) หรือแรงแวนเดอร์วาลส์ (vanderwaals forces) การเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับไซโคลเด็กซ์ทริน ทำให้คุณสมบัติของยาดีขึ้น เช่น ยามีการละลายเพิ่มขึ้น เพิ่มความคงตัวของยา กลบกลิ่นและรสที่ไม่พึงประสงค์ของยา นอกจากนั้นแล้วไซโคลเด็กซ์ทรินยังมีรสหวานช่วยในการกลบรสอีกด้วย<sup>7</sup> ไซโคลเด็กซ์ทรินแบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่

- 1) แอลฟาไซโคลเด็กซ์ทริน ( $\alpha$ -cyclodextrin) เป็นไซโคลเด็กซ์ทรินที่มีน้ำตาล 6 โมเลกุล ไม่นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม เนื่องจากมีขนาดช่องว่างภายในโมเลกุลไม่เหมาะสม
- 2) เบตาไซโคลเด็กซ์ทริน ( $\beta$ -cyclodextrin) เป็นไซโคลเด็กซ์ทรินที่มีน้ำตาล 7 โมเลกุล นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม เนื่องจากมีขนาดช่องว่างภายในโมเลกุลเหมาะสม และมีราคาถูกกว่า

3) แกมมาไซโคลเด็กซ์ทริน ( $\gamma$ -cyclodextrin) เป็นไซโคลเด็กซ์ทรินที่มีน้ำตาล 7 โมเลกุล ไม่นิยมใช้ในทางเภสัชกรรม เนื่องจากมีราคาสูง

โมเลกุลของยาที่อยู่ภายในไซโคลเด็กซ์ทรินป้องกันการสัมผัสระหว่างยาและปฏิกิริยา ทำให้ไม่เกิดสัญญาณประสาทในการรับรส โดยสามารถเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนด้วยวิธีต่างๆ ได้แก่ การบดนวด (kneading) การระเหย (co-evaporation) โคอะเซอเวชัน (coacervation) วิธีพ่นแห้ง (spray drying) และการทำแห้งเยือกแข็ง (freeze drying) ตัวอย่างการศึกษาเกิดสารประกอบเชิงซ้อนของเบตาไซโคลเด็กซ์ทริน เพื่อกลบรสของยาเซทิริซีน (cetirizine) ด้วยวิธีซูเปอร์คริติคัลแอนตี้โซลเวนต์ (supercritical antisolvent; SAS)<sup>19</sup> ซึ่งเป็นการทำให้ยาที่ละลายในตัวทำละลายอินทรีย์ตกตะกอนออกมา โดยใช้คาร์บอนไดออกไซด์เป็นของเหลวเหนือจุดวิกฤต วิธีนี้มีราคาถูกกว่าการเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนด้วยวิธีอื่นๆ ไม่เป็นพิษ หรือเกิดอันตราย เพราะสามารถกำจัดหรือนำคาร์บอนไดออกไซด์มาใช้ใหม่ได้นอกจากนั้นยังลดขนาดของอนุภาคให้เล็กลงเหมาะในการเตรียมเป็น ODTs ซึ่งมีขนาดในช่วง 0.29–4.16 ไมครอน และมีการกระจายของขนาดที่แคบ ประสิทธิภาพการกลบรสทดสอบในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่า การเตรียมสารประกอบเชิงซ้อนด้วยวิธี SAS ลดระดับความขมของยาได้ ซึ่งเป็นผลมาจากยาเข้าไปอยู่ในโมเลกุลของเบตาไซโคลเด็กซ์ทริน จึงลดการสัมผัสของยาและปฏิกิริยา และการมีรสหวานของเบตาไซโคลเด็กซ์ทริน

### สรุป

เทคนิคการกลบรสขมของยา และการพัฒนาเป็นยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปากแบ่งเป็น 2 วิธี คือ การเติมสารให้ความหวาน และการป้องกันยาสัมผัสกับปฏิกิริยา ซึ่งแต่ละวิธีมีความแตกต่างกันทั้งวิธีการเตรียม ข้อดี ข้อเสีย และประสิทธิภาพในการกลบรส ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของตัวยาสสำคัญ ชนิดและปริมาณของสารกลบรส ในการเลือกวิธีการกลบรสนอกจากต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพของการกลบรสแล้ว ยังต้องคำนึงถึงคุณสมบัติในการเตรียมเป็นยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปากที่ดีด้วย

## เอกสารอ้างอิง

1. Fister WRP, Ghosh TK. Orally disintegrating tablets. Pharmaceutical Technology (product technologies and development) 2005.
2. Hirani JJ, Rathod DA, Vadalala KR. Orally disintegrating tablets: A review. Trop J Pharm Res 2009; 8(2): 161-72.
3. Kaushik D, Dureja H, Saini TR. Orally disintegrating tablets (online). Available at [www.tabletscapsules.com](http://www.tabletscapsules.com). (20 June 2010).
4. FDA. Guidance for Industry: Orally disintegrating tablets (online). Available at [www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-gdl.pdf](http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-gdl.pdf). (20 June 2010).
5. Fu Y, Yang S, Jeong SH, et al. Orally fast disintegrating tablets: developments, technologies, taste-masking and clinical studies. Crit Rev Ther Drug 2004; 21(6): 433-75.
6. Bhowmik D, Jaiswal J, Dubey V, et al. Fast dissolving tablet: A review on revolution of novel drug delivery system and new market opportunities. Der Pharmacia Lettre 2009; 1(2): 262-76.
7. Chatap VK, Gupta VB, Sharma DK, et al. A review on taste masking methods for bitter drug (Online). Available at [www.pharmainfo.net](http://www.pharmainfo.net). (30 June 2010).
8. Smith DV, Margolskee RF. Making sense of taste. Scientific American, 2001: 26-33.
9. Kumaresan C. Orally disintegrating tablet - rapid disintegration, sweet taste, and target release profile (Online). Available at [www.pharmainfo.net](http://www.pharmainfo.net). (3 July 2010).
10. Kawano Y, Ito A, Sasatsu M, et al. Preparation of orally disintegrating tablets with taste-masking function: masking effect in granules prepared with correctives using the dry granulation method and evaluation of tablets prepared using the taste-masked granules. Yakugaku Zasshi 2010; 130(1): 81-6.
11. Anand V, Kandarapu R, Garg S. Preparation and evaluation of taste-masked orally disintegrating tablets of prednisolone. Asian J Pharm Sci 2007; 2(6): 227-38.
12. Xu J, Bovet LL, Zhao K. Taste masking microspheres for orally disintegrating tablets. Int J Pharm 2008; 359: 63-9.
13. Leuner C, Dressman J. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. Eur J of Pharm Biopharm 2000; 50: 47-60.
14. Punit P, Shah C, Rajashree C. Development and evaluation of artemether taste masked rapid disintegrating tablets with improved dissolution using solid dispersion technique. AAPS PharmSciTech 2008; 9(2): 494-500.
15. Sajal JK, Uday SR, Surendra V. Taste masking in pharmaceuticals: An update. J Pharm Res 2008; 2(1): 126-30.

16. Bhardwaj S, Jain V, Jat RC, et al. Formulation and evaluation of fast dissolving tablet of aceclofenac. *Int J Drug Deliv* 2010; 2: 93-97.
17. ประเสริฐ อัครมงคลพร. เรซินแลกเปลี่ยนไอออนทางเภสัชกรรมเพื่อนำส่งยา พิมพ์ครั้งที่ 1. นครปฐม: โรงพิมพ์มหาวิทยาลัยศิลปากร 2552.
18. Bhise K, Shaikh S, Bora D. Taste mask, design and evaluation of an oral formulation using ion exchange resin as drug carrier. *AAPS PharmSciTech* 2008; 9(2): 557-62.
19. Leea CW, Kima SJ, Youna YS, et al. Preparation of bitter taste masked cetirizine dihydrochloride/ $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex by supercritical antisolvent (SAS) process. *J Supercrit Fluid* 2010; 55: 348-57.

## คำถาม

1. ข้อใดไม่ใช่ลักษณะของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปาก
  - 1) มีการแตกตัวหรือละลายอย่างรวดเร็วในช่องปาก
  - 2) อาศัยการเคี้ยว หรือการตบน้ำในการบริหารยา
  - 3) เพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยทุกกลุ่ม
  - 4) ต้องมีความพรุนของมากที่สุดเพื่อให้ยาแตกตัวเร็ว
  - 5) การกลบรสมีความจำเป็นในการพัฒนาตำรับ
2. ข้อใดไม่ใช่เหตุผลในการกลบรสของตำรับยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปาก
  - 1) เพื่อเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยา
  - 2) เนื่องจากยาส่วนใหญ่มีรสขม
  - 3) เพื่อลดโอกาสที่ยาสัมผัสกับปฏัรรับรส
  - 4) เพื่อเพิ่มขนาดเม็ดยาของยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในช่องปาก
  - 5) เพื่อทำให้เกิดความรู้สึกในปากที่ดี
3. ข้อใดคือข้อดีของการเติมสารให้ความหวานและแต่งกลิ่นรสเพื่อกลบรส
  - 1) เป็นวิธีที่ง่าย สะดวก มีราคาถูก
  - 2) กลบรสของยาได้อย่างสมบูรณ์
  - 3) เพิ่มค่าการละลายของยา
  - 4) เพิ่มความคงตัวของยา
  - 5) ถูกทุกข้อ
4. ข้อใดกล่าวไม่ถูกต้องสำหรับการป้องกันยาสัมผัสกับปฏัรรับรสบริเวณลิ้น
  - 1) เป็นการกลบรสทางกายภาพของยา
  - 2) เทคนิคในการเตรียมขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของยา
  - 3) มีขั้นตอนและต้นทุนการผลิตมากกว่าการเติมสารให้ความหวาน
  - 4) สารกลบรสส่งผลต่อประสิทธิภาพในการกลบรส
  - 5) มีข้อดีที่ไม่เกิดความรู้สึกสากในปาก
5. พอลิเมอร์ชนิดใดที่ใช้เป็นสารเคลือบในการกลบรสด้วยการเตรียมไมโครสเฟียร์
  - 1) พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายที่ pH ของน้ำลาย แต่ละลายในสภาวะที่เป็นกรด
  - 2) พอลิเมอร์ที่ละลายได้ดีในน้ำเพื่อเคลือบรอบผิวของยา
  - 3) พอลิเมอร์ที่ละลายอย่างรวดเร็วในปากเพื่อปลดปล่อยยา
  - 4) พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายที่ pH ต่างๆของร่างกายแต่อาศัยการแพร่และการพองตัวในการปลดปล่อยยา
  - 5) พอลิเมอร์ที่มีคุณสมบัติในการควบคุมการปลดปล่อยยาให้ออกฤทธิ์เนิ่น



6. ข้อใดคือข้อดีของการเตรียมไมโครสเฟียร์โดยวิธีพ่นแห้ง
  - 1) สามารถเพิ่มค่าการละลายของยาได้หากใช้พอลิเมอร์ที่ไม่ละลายในน้ำลายแต่ละลายในสภาวะกรด
  - 2) ไม่พบความรู้สึกสากในปาก
  - 3) ใช้ขั้นตอนและระยะเวลาในการเตรียมน้อยกว่าเทคนิคการระเหยตัวทำละลาย
  - 4) มีประสิทธิภาพในการกลบรสมากกว่าเทคนิคการระเหยตัวทำละลาย
  - 5) ถูกทุกข้อ
7. ข้อใดคือเหตุผลที่โซลิดดิสเพอร์ชันสามารถกลบรสของยาได้
  - 1) ตัวพบบางชนิดมีฤทธิ์ทำให้ปุ่มรับรสเสียคุณสมบัติในการนำส่งสัญญาณประสาท
  - 2) ตัวพบบางชนิดมีรสหวานจึงบดบังรสของยา
  - 3) ยากระจายตัวอย่างสม่ำเสมอในตัวพบบดการสัมผัสกับปุ่มรับรส
  - 4) เพิ่มปริมาณสารในระบบจึงลดโอกาสที่ยาสัมผัสกับปุ่มรับรส
  - 5) ถูกทุกข้อ
8. คุณสมบัติที่สำคัญของยาในการกลบรสด้วยการใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออนคือข้อใด
  - 1) ขนาดโมเลกุล
  - 2) ประจุและการแตกตัว
  - 3) ความมีขี้
  - 4) ขนาดการใช้ยา
  - 5) น้ำหนักโมเลกุล
9. ข้อใดไม่ใช่ลักษณะของการกลบรสด้วยการเกิดสารประกอบเชิงซ้อนกับเบตาไซโคลเด็กซ์ทริน
  - 1) มีรสหวานเพิ่มขึ้น
  - 2) สามารถเพิ่มการละลายของยา
  - 3) เพิ่มความคงตัวของยา
  - 4) ต้องมีขนาดโมเลกุลยาที่เหมาะสม
  - 5) การปลดปล่อยยาจากการอาศัยไอออนในทางเดินอาหาร
10. หากยาที่มีความสามารถในการละลายน้ำได้น้อย และมีรสขม การกลบรสด้วยหลักการใดสามารถแก้ปัญหาทั้งสองของยาได้
  - 1) การเติมสารให้ความหวานและแต่งกลิ่นรส
  - 2) การเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันและใช้เรซินแลกเปลี่ยนไอออน
  - 3) การเตรียมไมโครสเฟียร์ด้วยพอลิเมอร์ที่ไม่ละลายในน้ำลายแต่ละลายในสภาวะกรดและสารประกอบเชิงซ้อนกับเบตาไซโคลเด็กซ์ทริน
  - 4) การเตรียมโซลิดดิสเพอร์ชันด้วยตัวพบบดที่ละลายน้ำได้ดีและสารประกอบเชิงซ้อนกับเบตาไซโคลเด็กซ์ทริน
  - 5) ใช้การกลบรสได้ทุกวิธี





วารสาร ไทยกิจชยนิพนธ์  
ปีที่ 6 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2554

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## การสื่อสารเพื่อการดูแลการใช้ยาของผู้สูงอายุอย่างมีประสิทธิภาพ (Communication as Support in the Effectiveness of Drug Use in the Elderly)

ภญ.รศ.ระพีพรรณ ฉลองสุข และ ภญ.อ.ดร.ณัฐธิญา คำผล

อาจารย์ภาควิชาเภสัชกรรมชุมชน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

รหัส 1-000-SPU-000-1106-03

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 17 มิถุนายน พ.ศ.2554

วันที่หมดอายุ: 17 มิถุนายน พ.ศ.2556

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายความสำคัญของการสื่อสารกับการใช้ยาของผู้สูงอายุ
2. บอกปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการสื่อสาร
3. บอกข้อควรระวังในการใช้ยาของผู้สูงอายุ
4. บอกวิธีการสื่อสารกับผู้สูงอายุเพื่อให้การใช้ยามีประสิทธิภาพ
5. เลือกเครื่องมือที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการสื่อสารด้านยา

### บทคัดย่อ

การสื่อสารเป็นเครื่องมือสำคัญของเภสัชกรในการปฏิบัติงานด้านบริหารเภสัชกรรม โดยปัจจัยที่มีผลต่อประสิทธิภาพในการสื่อสารประกอบด้วย ผู้ส่งสาร สาร ช่องทาง และ ผู้รับสาร รวมทั้งสภาพแวดล้อมในระหว่างสื่อสาร หากเภสัชกรมีทักษะในการสื่อสารที่ดีย่อมส่งผลให้เกิดการใช้ยาอย่างเหมาะสม และเกิดความร่วมมือในการใช้ยา โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ซึ่งมีอุปนิสัยและความถี่ในการเกิดโรคสูง และการเสื่อมสมรรถนะทางร่างกายของผู้สูงอายุ ทำให้ต้องมีความระมัดระวังในการใช้ยามากขึ้น ดังนั้นเภสัชกรควรทราบถึงวิธีการสื่อสารด้านยากับผู้สูงอายุเพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพ โดยทักษะที่พึงปฏิบัติ คือ เพิ่มระยะเวลาในการสื่อสาร จัดสภาพแวดล้อมที่ปราศจากสิ่งรบกวน มีการสบตาในระหว่างสนทนา พูดช้าๆ ใช้ประโยคสั้นๆ ง่ายๆ หรือใช้อุปกรณ์ช่วย โดยเครื่องมือที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการสื่อสาร ได้แก่ การใช้ขนาดตัวอักษร การใช้สีของฉลากยา และการใช้สัญลักษณ์รูปภาพ เป็นต้น

คำสำคัญ: การสื่อสาร การใช้ยา ผู้สูงอายุ

## Abstract

Communication is an important tool for a pharmacist to provide pharmaceutical care. Factors affecting the communication effectiveness include; a sender, message, channel, a receiver, and environment. A pharmacist who has good communication skills helps promote the rational drug use and increasing drug compliance, especially in the elderly groups. Ever since, the elderly have had the high incidence and more frequency of disease occurrence. One main consideration is that drug use should be administered more carefully. Therefore, a pharmacist must know the communication methods to the elderly to achieve the effectiveness of drug use. The appropriate skills are the increase of communication time, the avoidance of distraction, the eye contact, the slow speech, the concise sentence, or the helping instruments. The instruments that help increase the effectiveness of communication include the font size, the label color, and the pictogram.

**Key words:** Communication, Drug use, Elderly

## การสื่อสารกับการใช้ยา

การอยู่ร่วมกันในสังคมของมนุษย์ต้องอาศัยการสื่อสารเป็นเครื่องมือในการบอกความต้องการของตนเองต่อผู้อื่น รวมถึงเพื่อให้บรรลุตามวัตถุประสงค์ในการทำงานต่างๆ การปฏิบัติงานด้านเภสัชกรรมการบริบาล (pharmaceutical care) ของเภสัชกร ที่มุ่งเน้นให้เกิดการใช้ยาที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วยหรือผู้ที่มารับบริการ หรือ เพื่อการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมด้านสุขภาพของผู้ป่วยหรือผู้ที่มารับบริการ เป็นงานที่ต้องอาศัยทักษะในการสื่อสารในระดับสูงสำหรับให้ข้อมูล โน้มน้าวใจ สร้างความสัมพันธ์ที่ดี หรือให้เกิดการยอมรับและได้รับความร่วมมือจากผู้ป่วยหรือผู้ที่มารับบริการ ดังนั้นเภสัชกรจำต้องเข้าใจและฝึกฝนทักษะในการสื่อสารให้มีความเชี่ยวชาญ เพื่อให้การประกอบวิชาชีพมีประสิทธิภาพ

การสื่อสาร คือกระบวนการสำหรับแลกเปลี่ยนสารระหว่างผู้ส่งสารและผู้รับสารโดยผ่านกระบวนการแปลรหัสหรือถอดรหัสของสาร เพื่อให้เกิดความเข้าใจในความหมายที่มากับสารนั้นๆ

กระบวนการสื่อสารประกอบด้วยปัจจัยต่างๆที่มีผลต่อประสิทธิภาพของการสื่อสาร ดังนี้

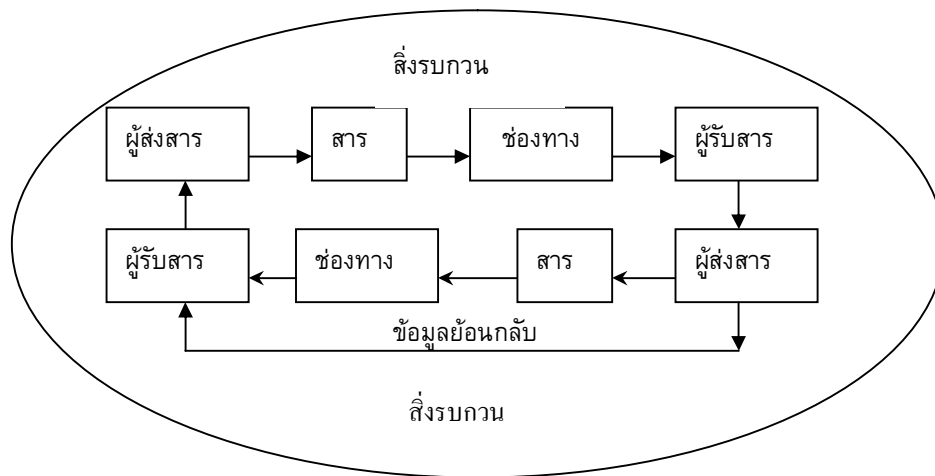
1.ผู้ส่งสาร (sender) เป็นผู้ที่ประสงค์สื่อเรื่องบางอย่างผ่านสารไปยังผู้รับสาร การสื่อสารจะบังเกิดผลตามที่ต้องการนั้นผู้ส่งสารต้องมีทักษะในการสื่อสาร มีทัศนคติที่ดีต่อการสื่อสารตลอดจนมีความรู้เกี่ยวกับระบบทางสังคม วัฒนธรรมในชุมชน

2.สาร (message) คือเนื้อหา สารที่ผู้ส่งสารต้องการสื่อความหมายให้ผู้รับสารได้รับรู้ โดยสารนี้อาจจะอยู่ในรูปถ้อยคำ (วจนภาษา, verbal) หรือไม่เป็นถ้อยคำ (อวจนภาษา, non-verbal) เช่นการใช้ภาษากาย กิริยาท่าทาง สีหน้า ดวงตา น้ำเสียง การแต่งกายหรือภาษาเขียน หากสารนี้มีการปรุงแต่งหรือใช้รหัสแฝงในเนื้อหา รูปแบบการปรุงแต่งหรือรหัสเหล่านั้นต้องเป็นชนิดที่ผู้รับสารเข้าใจและสามารถแปลงกลับได้ จึงจะทำให้การสื่อสารนั้นบรรลุวัตถุประสงค์

3. ช่องทาง หรือสื่อ (channel) คือ สิ่งที่น่าสารจากผู้ส่งสารไปยังการรับรู้ของผู้รับสารโดยผ่าน โสตประสาทสัมผัสทั้ง 5 ได้แก่ตา หู กาย (ผิวหนัง) จมูก ลิ้น ช่องทางในการสื่อสารแบ่งเป็นช่องทางตามธรรมชาติ เช่น อากาศ คลื่นเสียง แสงสว่าง และช่องทางที่มนุษย์สร้างขึ้น เช่น วิทยุ โทรทัศน์

4. ผู้รับสาร (receiver, audience) เป็นเป้าหมายที่ผู้ส่งสารประสงค์จะให้รับสารที่ส่งไปหา การสื่อสารจะบังเกิดผลตามที่ต้องการนั้นผู้รับสารก็มีความสำคัญ เช่นเดียวกับผู้ส่งสารคือต้องมีทักษะในการสื่อสาร มีทัศนคติที่ดีต่อการสื่อสารตลอดจนมีความรู้เกี่ยวกับระบบทางสังคม วัฒนธรรมในชุมชน

ในกระบวนการสื่อสารที่ดีต้องเป็นการสื่อสารแบบย้อนกลับ(two way communication) โดยคู่สนทนาจะต้องสลับบทบาทไปมาระหว่างการทำหน้าที่เป็นผู้ส่งสารและผู้รับสาร ตลอดเวลาที่ทำ การสื่อสารกัน (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 กระบวนการสื่อสาร

นอกจากนี้ประสิทธิผลของการสื่อสารขึ้นกับสภาพแวดล้อมในช่วงที่มีการสื่อสารด้วย หากสภาพแวดล้อมไม่เอื้อกระบวนการสื่อสารรบกวนถูกด้วยอุปสรรค (barriers) ต่างๆ เช่น การมีเสียงรบกวนในกระบวนการสื่อสาร การสื่อสารในสภาพอากาศที่ร้อนหรือเย็นเกินไป การมีสิ่งต่างๆ ที่มาดึงดูดความสนใจของกลุ่มสนทนา จะทำให้ประสิทธิผลของการสื่อสารลดลง

ในงานบริการด้านสาธารณสุข การสื่อสารระหว่างผู้ให้บริการและผู้รับบริการเป็นการให้ข้อมูลทางวิชาการซึ่งมีภาษาโดยเฉพาะ ดังนั้นหากผู้ให้บริการไม่ตระหนักในเรื่องนี้จะทำให้เกิดช่องว่างของความเข้าใจในสารที่ส่งออกไประหว่างผู้รับบริการและผู้ให้บริการ เพราะฉะนั้นการพูดและเข้าใจภาษาเดียวกันเป็นปัจจัยพื้นฐานระหว่างผู้ให้บริการและผู้รับบริการ อาจกล่าวได้ว่า "การสื่อสารเป็นขั้นแรกของการดูแลที่มีประสิทธิภาพ" เพราะหากผู้ให้บริการไม่สามารถเข้าใจในการสื่อสารกับผู้มารับบริการย่อมไม่สามารถจะซักถามหรือหาสาเหตุของการเจ็บป่วยได้ การสื่อสารที่ดีช่วยลดความขัดแย้งและเพิ่มความพึงพอใจในการใช้บริการได้<sup>2</sup> และช่วยให้ผลการรักษามีประสิทธิผลที่ดี สามารถปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วยได้<sup>3-7</sup>

เภสัชกรเป็นบุคลากรด้านสาธารณสุขที่มีหน้าที่รับผิดชอบในการรับรู้ ความเข้าใจและการใช้ยาของประชาชน ทำให้ประชาชนได้รับประโยชน์สูงสุดจากการบริโภคยา และลดโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของการใช้ยา ดังนั้นนอกจากการทำหน้าที่ในการจัดหาที่ดี มีคุณภาพมาไว้บริการประชาชนที่มีอาการเจ็บป่วย บทบาทในการจ่ายยาให้กับผู้ป่วยเป็นบทบาทที่สำคัญไม่น้อยเช่นกันในการที่ดูแลสุขภาพของผู้ป่วย

การจ่ายยาที่ดีต้องยึดหลัก “ถูกโรค ถูกคน ถูกขนาด ถูกเวลา” หรือเรียก “กฎ 5 R” ซึ่งประกอบด้วย

- |    |              |                                                                                                                      |
|----|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| R1 | Right Person | การให้ยาถูกต้องกับคน คือ ตัวผู้ป่วยที่แท้จริง                                                                        |
| R2 | Right Drug   | การให้ยาที่เป็นถูกชนิด ซึ่งมีสรรพคุณยาในการรักษาโรคของผู้ป่วย                                                        |
| R3 | Right Dose   | การให้ยาที่ถูกขนาด คือมีปริมาณ เป็นมิลลิกรัม, เม็ด แคปซูล หรือเป็นหยดที่เหมาะสมกับอาการโรคของผู้ป่วย                 |
| R4 | Right Route  | การให้ยาที่ถูกวิธีตามรูปแบบของยา เช่น การรับประทานทางปาก การใช้ทาทางผิวหนัง การใช้หยอดตา หรือ การใช้เหน็บที่ทวารหนัก |
| R5 | Right time   | การให้ยาที่ถูกเวลา เช่น ก่อนอาหาร เข้า หรือ หลังอาหาร หรือให้เมื่อมีอาการ หรือให้วันละกี่ครั้ง                       |

ซึ่งอาจจำเป็นอย่างง่าย ๆ คือ “ยาของใคร ชนิดไหน ขนาดเท่าไร ให้ทางใด เวลาใด”

นอกจากนี้บทบาทที่สำคัญของเภสัชกรอีกประการ คือการให้คำแนะนำอื่นๆเพิ่มเติม เช่น การย้ำเตือนให้ผู้ป่วยใช้ยาให้ถูกต้อง คำแนะนำการปรับพฤติกรรมกรรมการรับประทานอาหาร การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ การพักผ่อนให้เพียงพอ บทบาทต่างๆนี้ล้วนต้องอาศัยการสื่อสารที่มีดี ดังนั้นทักษะการสื่อสารที่ดีจึงเป็นสิ่งจำเป็นในการจ่ายยาให้กับผู้ป่วยเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการใช้ยาของผู้ป่วย และเพิ่มความพึงพอใจในการให้บริการบริบาลเภสัชกรรมของผู้ป่วย<sup>8</sup>

### แนวโน้มของปริมาณผู้สูงอายุ

ในปัจจุบันเทคโนโลยีด้านการแพทย์และสาธารณสุขมีการพัฒนาอย่างรวดเร็วทำให้การดูแลสุขภาพของมนุษย์มีประสิทธิภาพเพิ่มมากขึ้นส่งผลให้ อายุขัยเฉลี่ยของประชาชนเพิ่มสูงขึ้น<sup>9</sup> โดยสัดส่วนของกลุ่มผู้สูงอายุ(บุคคลซึ่งมีอายุเกินหกสิบปีบริบูรณ์ขึ้นไป)<sup>10</sup> ของประเทศไทยในปี 2000 มีเพียง 9.4 % และมีแนวโน้มสูงขึ้น ในปี 2005 มีสัดส่วน 10.3 % ซึ่งคาดว่าในปี 2025 จะมีถึงร้อยละ 20.0<sup>11</sup>

สังคมในอนาคตจึงเป็นสังคมของคนสูงวัย จากรายงานการสำรวจของสำนักงานสถิติแห่งชาติในปี 2550 พบว่าประชากรสูงอายุในประเทศไทยมีร้อยละ 10.7 ของประชากรทั่วประเทศ<sup>12-13</sup> ดังนั้นในอนาคตผู้สูงอายุจึงเป็นกลุ่มใหญ่ที่มีความต้องการใช้บริการสาธารณสุข บุคลากรทางด้านสาธารณสุขจึงต้องพัฒนาทักษะการให้บริการสำหรับกลุ่มนี้

### สุขภาพของผู้สูงอายุ

อวัยวะต่างๆในร่างกายของมนุษย์จะมีการเสื่อมสมรรถนะในการทำงานผกผันตามอายุที่สูงวัยขึ้น ดังนั้นผู้สูงอายุจึงมีอุบัติการณ์ของการเกิดโรค และความถี่ของการเจ็บป่วยที่ต้องการบริการด้าน

สาธารณสุขมากขึ้นโดยเฉพาะการดูแลโรคเรื้อรัง โรคที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุที่เป็นผู้ป่วยนอก 5 อันดับแรก คือ โรคเบาหวาน โรคความดันโลหิตสูง โรคปวดข้อ โรคหลอดเลือดหัวใจและโรคไต<sup>14</sup> ซึ่งเป็นโรคเรื้อรัง จำเป็นต้องได้รับการรักษาเป็นระยะเวลานานหรือตลอดชีวิต นำไปสู่ภาวะพึ่งพาและทุพพลภาพ

ผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงทางด้านสรีระภาพและพยาธิสภาพของร่างกายที่เสื่อมไปตามอายุที่มากขึ้น อาทิเช่น ระบบการย่อยและการดูดซึมแม้แต่ความทนต่อการใช้ยาอย่างแตกต่างกันไปจากวัยรุ่นและวัยผู้ใหญ่<sup>15</sup> ผู้สูงอายุส่วนใหญ่มักจะมีโรคประจำตัวอยู่ จึงต้องมีความระมัดระวังในการใช้ยาเพิ่มมากขึ้นเป็นพิเศษ การจ่ายยาให้ผู้สูงอายุจึงต้องมีความใส่ใจเป็นพิเศษ พบว่ามีการจ่ายยาให้ผู้สูงอายุไม่เหมาะสมมีจำนวนไม่น้อย<sup>16</sup>

### การใช้ยาในผู้สูงอายุมีข้อควรระวัง ดังนี้

1. การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกัน ทำให้ประสิทธิผลของยาลดลง หรืออาจก่อให้เกิดอันตรายจากยาออกฤทธิ์มากเกินไป โดยทั่วไปผู้สูงอายุส่วนใหญ่ได้รับยาหลายชนิดเพื่อรักษาอาการเจ็บป่วยหลายอย่าง ดังนั้นเพื่อให้สามารถใช้ยาร่วมกันได้แต่เลี่ยงการเกิดปฏิกิริยาระหว่างยา เช่น หากต้องใช้ยาแก้ปวดควบคู่กับยาลดกรดหรือยาเคลือบกระเพาะ เช่น cimetidine หรือ alum milk ควรเว้นช่วงห่างของการรับประทานยาทั้ง 2 ชนิดให้ห่างกันประมาณ 1-2 ชม. เพื่อป้องกันการลดการดูดซึมของยาอีกตัวหนึ่ง

2. การยับยาคิด การลืมกินยาหรือการกินยาเกินขนาดจากการหลงลืม ทำให้ผู้สูงอายุอาจเกิดอันตรายจากการใช้ยา หรือ ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ เช่น ถ้าผู้สูงอายุที่มีอาการของความดันโลหิตสูงหากหลงลืมคิดว่ายังไม่ได้รับประทานยาลดความดันโลหิต แล้วรับประทานยาซ้ำ 2 ครั้งในเวลาไล่เรียงกัน จะทำให้ระดับความดันโลหิตลดลงต่ำเกินไป ส่งผลให้เกิดอาการหน้ามืด เวียนศีรษะซึ่งเป็นอันตรายต่อผู้สูงอายุมากเพราะอาจทำให้สมองขาดเลือดไปเลี้ยงได้

3. การชอบรับประทานอาหารเสริม<sup>17</sup> ยาสมุนไพรที่ไม่ได้รับการรับรองมาตรฐาน หรือการรับประทานยาชุดที่ซื้อรับประทานเองตามคำแนะนำของเพื่อนบ้านหรือตามคำโฆษณา ปัญหาของยาสมุนไพรและยาแผนโบราณในประเทศไทย คือการนำสารสเตียรอยด์ (steroid) มาเจือปนในตำรับยา<sup>18</sup> ทำให้ผู้ป่วยที่รับประทานยาเหล่านี้มีอาการดีขึ้นในช่วงแรกๆ แต่การได้รับสารสเตียรอยด์เป็นเวลานานๆ จะเกิดผลเสียต่อสุขภาพอย่างมาก โดยเฉพาะระบบการทำงานของไต ตับและการสร้างกระดูก

นอกจากนี้การเสื่อมของอวัยวะต่างๆ ของผู้สูงอายุก่อให้เกิดอุปสรรคในการสื่อสารเพิ่มขึ้น ส่งผลให้ประสิทธิภาพของการสื่อสารลดลง พบว่าในผู้สูงอายุระบบสายตาจะเสื่อมลง<sup>19</sup> เนื่องจากการเสื่อมของกล้ามเนื้อที่ช่วยยึดเลนส์ส่งผลต่อการปรับโฟกัสของเลนส์ (elasticity of lens) ในการมองระยะใกล้ การลดลงของขนาดรูม่านตา (diameter of pupil) รวมทั้งลดความไวในการปรับขนาดรูม่านตาที่ตอบสนองต่อแสงสว่าง นอกจากนี้อาจมีโรคตาบางชนิด เช่น ต้อกระจก ต้อหิน<sup>20</sup> และการรับฟังเสียงของผู้สูงอายุคุณภาพจะลดลง<sup>21-22</sup> ซึ่งเป็นไปตามภาวะเสื่อมของอวัยวะในหู หรือการมีขี้หูจำนวนมากอุดตัน แล้วยังอาจมีสาเหตุมาจากการได้รับยาบางชนิด เช่น ยาฟูโรซีไมด์ (furosemide) ยาปฏิชีวนะในกลุ่มอะมิโนไกลโคไซด์ (aminoglycoside antibiotics) นอกจากนี้ผู้สูงอายุอาจมีการได้ยินเสียงอื้อในหู

ตลอดเวลา(tinnitus) ซึ่งมีสาเหตุจากการเปลี่ยนแปลงทางกายภาพของหูชั้นกลางและหูชั้นใน หรือได้รับยาบางชนิด เช่นยาแอสไพริน (aspirin)<sup>20</sup>

การสื่อสารกับผู้สูงอายุเพื่อการใช้อย่างมีประสิทธิภาพ

จากรายงานประชากรสูงอายุในประเทศไทยในปี 2550 พบว่าร้อยละ 23.9 ของผู้สูงอายุที่อ่านไม่ออก เขียนไม่ได้ ร้อยละ 7.7 อาศัยอยู่คนเดียว ร้อยละ 1 ไม่มีใครดูแลเวลาเจ็บป่วย ร้อยละ 21 มีปัญหาเรื่องของการมองเห็น ร้อยละ 14 มีปัญหาเกี่ยวกับการได้ยิน<sup>12</sup> ดังนั้นเพื่อให้การใช้ยาของผู้สูงอายุมีความถูกต้องเกิดประโยชน์สูงสุดในการรักษาอาการเจ็บป่วย เภสัชกรต้องให้ความใส่ใจกระบวนการสื่อสารกับผู้สูงอายุ และประยุกต์หลักการสื่อสารให้เหมาะสมเพื่อขจัดอุปสรรคต่างๆที่เกิดเนื่องจากการถดถอยของพยาธิสภาพต่างๆของผู้สูงอายุทักษะการสื่อสารที่ต้องตระหนักในการสื่อสารกับผู้สูงอายุ<sup>23</sup> ได้แก่

1. การเพิ่มเวลาในการสื่อสารมากกว่าการสื่อสารกับคนทั่วไปในเรื่องเดียวกัน เนื่องจากผู้สูงอายุมีการรับรู้สื่อต่างๆ ลดลง ทั้งในการได้ยิน การมองเห็น ดังนั้นเภสัชกรที่จ่ายยาหรือให้คำแนะนำการใช้ยากับผู้สูงอายุต้องใจเย็นต้องใช้เวลาในการสื่อสารมากขึ้น เพื่อผู้สูงอายุจะได้มีเวลาทำความเข้าใจกับเนื้อหาที่เภสัชกรสื่อออกไป รวมทั้งการรวบรวมความเห็นเพื่อตอบโต้หรือซักถามในประเด็นที่ยังไม่ชัดเจน<sup>3</sup>

2. การจัดบรรยากาศโดยรอบในการสื่อสารให้ปราศจากสิ่งต่างๆที่อาจกลายเป็นสิ่งรบกวนความสนใจของผู้สูงอายุไปจากกระบวนการสื่อสาร ควรเป็นห้องหรือบริเวณที่เงียบไม่มีภาพหรือเสียงที่ดึงดูดความสนใจของผู้สูงอายุ และภายในห้องต้องมีแสงสว่างที่เพียงพอสำหรับการมองเห็นของผู้สูงอายุ

3. การจัดตำแหน่งการนั่งระหว่างเภสัชกรและผู้สูงอายุควรให้มีลักษณะที่มองเห็นซึ่งกันและกันได้ชัดเจนเพื่อเภสัชกรจะได้สังเกตอวัจนภาษาที่ผู้สูงอายุสื่อออกมา เช่น การแสดงสีหน้า อาอัมภิกิริยาต่างๆของผู้สูงอายุแทนการพูดด้วยวาจา<sup>24</sup>

4. การสบตาผู้สูงอายุเป็นทักษะหนึ่งที่ช่วยให้ได้ข้อมูล หรือยืนยันข้อมูลที่ผู้สูงอายุสื่อออกมา

5. การฟังโดยไม่ขัดจังหวะการพูดของผู้สูงอายุ เนื่องจากผู้สูงอายุส่วนใหญ่จดจำเรื่องต่างๆได้ไม่นาน การถูกขัดจังหวะการพูดจะทำให้ผู้สูงอายุลืมเรื่องที่กำลังจะพูดได้ และไม่ควรปฏิเสธความเชื่อต่างๆที่ผู้สูงอายุสื่อออกมา<sup>25</sup> แต่ให้นำมาใช้ประกอบเพื่อสื่อให้เข้าถึงผู้สูงอายุ

6. การพูดต้องพูดซ้ำๆ ชัดเจนทุกคำและใช้เสียงค่อนข้างดัง ปกติมนุษย์สามารถรับคลื่นเสียงได้ดีในช่วง 20-20000 Hz (20 KHz) ในวัยที่สูงขึ้นการรับรู้ความดังของเสียงนั้นขึ้นกับทั้งความเข้มของเสียง (intensity) และระยะเวลาที่รับเสียง (duration of a sound) นอกจากนี้การใช้ภาษาเดียวกับผู้สูงอายุ เช่นภาษาท้องถิ่นเป็นการเพิ่มประสิทธิภาพของการสื่อสารได้<sup>3,26</sup>

7. รูปแบบประโยคที่ใช้ในการสื่อสารต้องเป็นประโยคสั้นๆ ใช้คำง่าย ๆ เพื่อให้เข้าใจง่าย<sup>24</sup>

8. เนื้อหาที่สื่อสารแต่ละช่วงควรมีเพียงประเด็นเดียว เพื่อป้องกันความสับสน ก่อนเปลี่ยนประเด็นควรต้องให้แน่ใจว่าผู้สูงอายุมีความเข้าใจที่ชัดเจนในประเด็นที่พูดคุยก่อนหน้านี้ และควรต้องมีการสรุปและทบทวนจุดที่สำคัญๆของการสื่อสารบ่อยๆ

9. การเขียนคำแนะนำหรือข้อควรปฏิบัติต่างๆที่ได้สื่อสารกันเรียบร้อยแล้วให้ผู้สูงอายุนำติดตัวกลับบ้านเพื่อทบทวนป้องกันการหลงลืม



10. การสื่อสารอาจใช้อุปกรณ์เสริม เช่น แผนภูมิ หุ่นจำลอง รูปภาพ ประกอบการสื่อสาร เพื่อให้ผู้สูงอายุสามารถมองภาพได้แทนการจินตนาการตามคำบอกกล่าว ซึ่งช่วยให้เข้าใจในสิ่งที่อธิบายและจดจำได้ดีขึ้น

11. ช่วงเช้าเป็นเวลาที่เหมาะสมสำหรับการสื่อสารกับผู้สูงอายุ

### เครื่องมือที่ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของสื่อสารด้านยา

ในการสื่อสารเพื่อให้ผู้สูงอายุสามารถเข้าใจได้อย่างถูกต้องนั้น นอกจากการสื่อสารโดยตรงแล้วยังสามารถใช้เครื่องมืออื่นๆมาเสริมให้การสื่อสารนั้นมีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่น

#### 1. การใช้ขนาดของตัวอักษร

ในกรณีผู้สูงอายุสามารถอ่านหนังสือได้แต่ประสิทธิภาพของการมองเห็นลดลง หากฉลากยา/ซองบรรจุยาใช้ขนาดอักษรที่ปกติที่คนทั่วไปมองเห็นได้ชัดเจนอาจจะมีปัญหาสำหรับคนสูงอายุ ดังนั้นควรปรับการเขียนฉลากยาสำหรับผู้สูงอายุให้มีขนาดตัวโตๆ ใช้ปากกาที่มีเส้นหนาพอสมควร

#### 2. การใช้สีของฉลากยา

สีนอกจากจะมีส่วนช่วยให้เกิดความดึงดูดใจให้มองเห็นได้ง่าย ยังมีผลต่อความรู้สึกของผู้ที่มองเห็น<sup>27</sup> สีต่างๆ ที่เรสัมผัสด้วยสายตาจะทำให้เกิดความรู้สึกขึ้นภายในต่อเรา ทันทีที่เรามองเห็นสี<sup>28-29</sup> การเลือกใช้สีให้เหมาะสม จะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของการมองเห็นได้ เช่น สีแดง ให้ความรู้สึกกระตุ้น ความสำคัญ และอันตราย สีเขียว ให้ความรู้สึกความปลอดภัย สดชื่น สงบ เย็น การผ่อนคลาย ธรรมชาติ กลุ่มสีร้อนมีความสามารถในการมองเห็นข้อความหรือรูปภาพที่มีทัศนียภาพในที่ใกล้และโน้มน้าวความรู้สึกในขณะที่มองเห็น

ดังนั้นฉลากยา/ซองบรรจุยาจึงมีส่วนช่วยให้ผู้สูงอายุให้ความสำคัญกับการให้ความร่วมมือในการใช้ยาได้ นอกจากนี้การออกแบบฉลากให้มีการใช้สีตัดกัน เช่น สีเหลืองกับสีม่วง สีส้มกับ สีน้ำเงิน สีแดง กับ สีเขียว ช่วยให้เกิดความน่าสนใจในฉลาก/ซองยาได้

#### 3. การใช้สัญลักษณ์รูปภาพ pictograms

ในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีปัญหาด้านสายตา หรือกลุ่มที่ไม่สามารถอ่านหนังสือได้การสร้างสัญลักษณ์รูปภาพ(pictorial label)ในการใช้ยาจะช่วยผู้สูงอายุในการบริหารยาให้ถูกต้อง<sup>30</sup> เช่นรูปภาพที่ประกอบด้วยสัญลักษณ์ของเวลาการบริหารยา และจำนวนเม็ดยาที่ต้องรับประทานต่อครั้ง ภาพที่แสดงจะเป็นภาพสี เพื่อให้เกิดความสวยงามและเชิญชวนให้มอง ซึ่งจะดีกว่าที่เป็นตัวหนังสือซึ่งมีขนาดเล็ก และมีความไม่ชัดเจนของตัวหนังสือบนฉลากยา นอกจากนี้ฉลากช่วยรูปภาพต่อการระลึกได้ของผู้ป่วยถึงข้อมูลการใช้ยา<sup>31</sup>

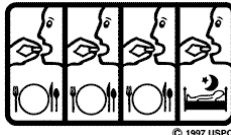
## ตัวอย่างของฉลากรูปภาพ<sup>32</sup> แสดงในรูปที่ 2



ใช้รับประทาน



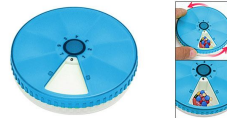
ยานี้เมื่อรับประทานแล้วอาจทำให้เกิดอาการง่วง



ใช้รับประทานวันละ 4 ครั้ง พร้อมอาหารและก่อนนอน

## รูปที่ 2 ตัวอย่างฉลากรูปภาพ

4. การใช้กล่องใส่ยา(pill box) สำหรับแบ่งยาที่ผู้สูงอายุต้องใช้ในแต่ละช่วงเวลาของวัน เช่น เช้า – กลางวัน – เย็น – ก่อนนอน (ก่อนหรือหลังอาหาร) ซึ่งช่วยให้ผู้ป่วยมีการใช้ยาได้ถูกเวลา<sup>33-34</sup> ป้องกันการที่ผู้สูงอายุหลงลืมว่ายังไม่ได้รับประทานยาในมือนั้นจึงรับประทานซ้ำซึ่งก่อให้เกิดอันตรายมาก ในปัจจุบันมีกล่องใส่ยาที่สามารถตั้งเวลาเตือนเมื่อถึงเวลาที่ต้องรับประทานยาได้ (รูปที่ 3)



กล่องบรรจุยา(pill case) แบ่งตามเวลาที่ต้องรับประทาน



กล่องใส่ยาที่สามารถตั้งเวลาเตือนเมื่อถึงเวลาที่ต้องรับประทานยา

## สรุป

การป้องกัน รักษาอาการเจ็บป่วยของผู้ป่วย นั้นนอกจากการได้รับยาที่ถูกต้องเหมาะสมตรงตามอาการ สาเหตุของการเจ็บป่วยแล้ว การสื่อสารเพื่อให้เกิดการใช้ยาอย่างมีประสิทธิภาพก็เป็นสิ่งจำเป็นไม่ยิ่งหย่อนไปกว่ากันโดยเฉพาะในผู้ป่วยที่สูงอายุ ทั้งนี้ขอบเขตของการสื่อสารที่ได้นั้นครอบคลุมทั้งในส่วนที่เป็นวัจนภาษาและอวัจนภาษา ดังนั้นเภสัชกรต้องมีการเรียนรู้ และฝึกฝนทักษะในการสื่อสารให้มีความชำนาญ เพื่อให้การปฏิบัติหน้าที่ในวิชาชีพเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ และผู้มารับบริการได้ประโยชน์สูงสุด

## เอกสารอ้างอิง

1. Tindall WN, Beardsley RS, Kimberlin CL. Communication Skills in Pharmacy Practice. 3rd ed. Lea & Febiger Philadelphia, 1994: 15-17.
2. นวรัตน์ สุวรรณผ่อง อรุณ ภาชีน นพพร ไหวธีระกุล และคณะ. การสื่อสารและพฤติกรรมบริการ: ข้อขัดแย้งภายใต้นโยบายหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2550; 16(6): 913-923.
3. พิเชฐ บุญญิตี วราพร คุ่มอรุณรัตน์กุล สุภาภรณ์ บุญญิตี และคณะ. ประสิทธิภาพการใช้โปรแกรมปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพผู้สูงอายุโรงพยาบาลบ้านตาก. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2551; 17(1): 21-30.
4. Lockyear PLB. Physician-Patient Communication: Enhancing Skills to Improve Patient Satisfaction. Available at [http://cme.medscape.com/viewarticle/495199\\_1](http://cme.medscape.com/viewarticle/495199_1) (5 December 2009).
5. Rutten LJ, Augustson E, Wanke K. Factors associated with patients' perceptions of health care providers' communication behavior. Journal of Health Communication 2006; 11 Suppl 1): 35-46.
6. Griffin SJ, Kinmonth AL, Veltman MW, et al. Effect of health-related outcomes of interventions to alter the interaction between patients and practitioners: a systematic review of trials. The Annals of Family Medicine. 2004; 2: 595-608.
7. Beach MC, Keruly J, Moore RD. Is the quality of the patient-provider relationship associated with better adherence and health outcomes for patients with HIV? Journal of General Internal Medicine. 2006; 21: 661-5.
8. Singhal PK, Gupchup GV, Raisch DW, et al. Impact of pharmacists' directive guidance behaviors on patient satisfaction. Journal of the American Pharmaceutical Association. 2002; May-Jun, 42(3): 407-12.
9. สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์. ตำราเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ. กรุงเทพมหานคร:ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด, 2548.

10. พระราชบัญญัติผู้สูงอายุ พ.ศ. 2546. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 120 ตอนที่ 130 ก วันที่ ธันวาคม พ.ศ. 2546 หน้าที่ 1.
11. Opas Pimolvitayakit, Siriwan Aruntippaitune. The Elderly Policy Development of Thailand. Expert Group Meeting on the Regional preparations for the Global Review of Madrid International Plan of Action on Ageing 27-29 March 2007 Bangkok.
12. รายงานการสำรวจประชากรสูงอายุในประเทศไทย พ.ศ. 2550. สำนักงานสถิติแห่งชาติ กระทรวงเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร (online). Available at [http://service.nso.go.th/nso/nso\\_center/project/search\\_center/23project-th.htm](http://service.nso.go.th/nso/nso_center/project/search_center/23project-th.htm) (5 ธันวาคม 2552).
13. เกื้อ วงศ์บุญสิน. การคาดประมาณประชากรของประเทศไทย(พ.ศ. 2543-2568): ผลต่อการกำหนดทิศทางนโยบายประชากรในอนาคต. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: วิทยาลัยประชากรศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2546.
14. สำนักส่งเสริมสุขภาพอนามัย กระทรวงสาธารณสุข. คู่มือการส่งเสริมสุขภาพที่พึงประสงค์ในผู้สูงอายุ สำหรับบุคลากรสาธารณสุข. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร: ชุมชนสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย จำกัด, 2545.
15. Jay R, David LS, Friedman E. Handbook of Pharmacology of Aging. 2<sup>nd</sup> edition CRC Press, New York 1996.
16. Piecoro LT, Browning SR, Prince TS, et al. A Database Analysis of Potentially Inappropriate Drug Use in an Elderly Medicaid Population. Pharmacotherapy. 2000; 20(2): 221-8
17. Nahin RL, Pecha M, Welmerink DB, et al. Concomitant use of prescription drugs and dietary supplements in ambulatory elderly people. Journal of the American Geriatrics Society. 2009; 57(7): 1197-205.
18. อรุมา ภูประเสริฐ เพ็ญศรี เนื่องสิกขาเพียร ลาวัลย์ ศรีพงษ์ และคณะ. การตรวจหาสเตียรอยด์ในยาแผนโบราณและยาสมุนไพร. วารสารไทยโฆษชนิพนธ์ ปีที่ 1 ฉ. 1 2545. หน้าที่ 7-16
19. WHO. Visual impairment and blindness. Fact Sheet N°282 May (online). Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/> (15February 2010).
20. Livingstone D. Eye, ear and mount problems in the elderly. In Medicines in the Elderly. David Aemour and Chris Cairns (editor). Pharmaceutical Press London; 2002: 315-328.
21. Mathers C, Smith A, Concha M. Global burden of hearing loss in the year 2000 Geneva, World Health Organization report 2001 (online). Available at <http://www.who.int/whr>. (15 February 2010).

22. Bogardus Jr ST, Yueh B, Shekelle PG. Screening and management of adult hearing loss in primary care. JAMA. 2003; 289: 1986-1990.
23. Robinson TE, White GL, Houchins JC. Improving Communication With Older Patients: Tips From the Literature. Family Practice Management. 2006 Sep; 13(8): 73-8.
24. Mar Hall, WJ MacLennan, MDW Lye. Medical care of the elderly. 2<sup>nd</sup> edition 1996 John Wiley & Sons, New York: 41-42, 72-83.
25. Lasser KE, Kelly B, Maier J, et al. Discussions about preventive services: A qualitative study. BMC Family Practice, 2008; 9: 49.
26. Cooper LA, Roter DL, Johnson RL, et al. Patient-centered communication, ratings of care, and concordance of patient and physician race. Annals of Internal Medicine. 2003 Dec 2; 139(11): 907-15.
27. Craen AJM, Roos PJ, Vries AL, et al. Effect of colour of drugs: systematic review of perceived effect of drugs and of their effectiveness. British Medical Journal. 1996; 313: 1624-26
28. Frank H. Mahnke, Rudolf H. Mahnke. Color and Light in man-made environment. van Nostrand Reinhold company: New York 1987.
29. David Johnson. Color Psychology: Do different colors affect your mood? (online) Available at <http://www.infoplease.com/spot/colors1.html> (6 April 2010).
30. Katz MG, Kripalani S, Weiss BD. Use of pictorial aids in medication instructions: A review of the literature. American Journal of Health-System Pharmacy. 2006; 63: 2391-7.
31. กัญจน์ญาดา นิลवास กมลชนก เสมอคำ กัลยารัตน์ การหมั่น และคณะ. ผลของฉลากช่วยรูปภาพต่อการระลึกได้ของผู้ป่วยถึงข้อมูลการใช้ยา. SWU Journal of Pharmaceutical Sciences 2005; 10(2): 162-168.
32. The United States Pharmacopeia. USP Pictograms (online) Available at <http://www.usp.org/audiences/consumers/pictograms/> (6 April 2010).
33. Bainbridge JL, Ruscin JM. Challenges of treatment adherence in older patients with Parkinson's disease. Drugs Aging. 2009; 26(2): 145-55.
34. Littenberg B, MacLean CD, Hurowitz L. The use of adherence aids by adults with diabetes: a cross-sectional survey. BMC Family Practice. 2006 Jan 5; 7: 1.

## คำถาม

1. การสื่อสารมีความสำคัญกับการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมอย่างไร
  - 1) เป็นกระบวนการที่เภสัชกรใช้หาปัญหาที่ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา
  - 2) เป็นกระบวนการที่เภสัชกรใช้เพื่ออธิบายและแสดงวิธีการใช้ยาแก่ผู้ป่วย
  - 3) เป็นกระบวนการที่เภสัชกรใช้หาข้อมูลสำหรับการวางแผนปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพให้เหมาะสมแก่ผู้ป่วยเฉพาะราย
  - 4) เป็นกระบวนการที่เภสัชกรใช้เพื่อให้ข้อมูลด้านยาแก่สาธารณะชน
  - 5) ถูกทุกข้อ
2. ประสิทธิภาพในการสื่อสารขึ้นกับปัจจัยข้อใด
  - 1) ผู้ส่งสาร
  - 2) ผู้รับสาร
  - 3) เนื้อหา
  - 4) ช่องทาง
  - 5) ถูกทุกข้อ
3. การสื่อสารแบบย้อนกลับ คือข้อใด
  - 1) เภสัชกรใช้ Facebook กับกลุ่มเพื่อนๆ
  - 2) เภสัชกรบันทึกข้อเสนอแนะในการปรับเปลี่ยนยาไว้ในแฟ้มประวัติผู้ป่วยเพื่อให้แพทย์ที่ดูแลพิจารณา
  - 3) เภสัชกรสมชายได้สอบถามทางโทรศัพท์กับแพทย์เรื่องการเปลี่ยนยาให้กับผู้ป่วยเพราะผู้ป่วยแพ้ยาที่แพทย์สั่งจ่ายยา
  - 4) รัฐมนตรีกระทรวงสาธารณสุขแถลงนโยบายในที่ประชุมผู้บริหารระดับสูงของกระทรวงสาธารณสุข
  - 5) บัณฑิตเขียนจดหมายสมัครงาน
4. ข้อใดไม่ใช่ปัญหาการใช้ยาที่อาจพบได้บ่อยในผู้สูงอายุ
  - 1) การลืมรับประทานยาเนื่องจากการหลงลืม
  - 2) การเกิดปฏิกิริยาระหว่างยาที่ใช้ร่วมกันจากการได้รับยาหลายชนิด
  - 3) การไม่มีเงินซื้อยาที่ต้องใช้รักษาอาการเจ็บป่วย
  - 4) การกำจัดยาออกจากร่างกายไม่มีประสิทธิภาพจากการเสื่อมสภาพของอวัยวะ
  - 5) การใช้ยาไม่ถูกต้องเนื่องจากมีปัญหาในการมองเห็นฉลากยา

5. การจ่ายยาที่ดีควรยึด “กฎ 5R” ข้อใดไม่ถูกต้อง
  - 1) Right drug
  - 2) Right age
  - 3) Right dose
  - 4) Right time
  - 5) Right person
6. อุปสรรคที่สำคัญในการสื่อสารกับผู้สูงอายุคือข้อใด
  - 1) ผู้สูงอายุต้องการความสนใจจากผู้อื่น
  - 2) ผู้สูงอายุไม่มีความเข้าใจในภาษาคนวัยอื่น
  - 3) ผู้สูงอายุมีการสื่อสารน้อย
  - 4) ผู้สูงอายุมีพยาธิสภาพร่างกายที่เสื่อมลง
  - 5) ผู้สูงอายุมีอารมณ์ที่ไม่คงที่
7. ข้อใดที่อาจทำให้การสื่อสารกับผู้สูงอายุไม่สัมฤทธิ์ผล
  - 1) การใช้ฉลากยาเช่นเดียวกับที่ใช้ในผู้ป่วยทั่วไป
  - 2) การแนะนำการให้ยากับผู้สูงอายุด้วยเสียงดัง
  - 3) การสื่อสารกับผู้สูงอายุในห้องที่เงียบ ไม่มีเสียงรบกวน
  - 4) การสบตาผู้สูงอายุในขณะที่แนะนำการให้ยา
  - 5) การสื่อสารด้วยภาษาท้องถิ่นเดียวกับผู้สูงอายุ
8. ข้อใดที่เป็นการสื่อสารอย่างมีประสิทธิภาพกับผู้สูงอายุ
  - 1) การสื่อสารแก้ความเชื่อที่ไม่ถูกต้องของผู้สูงอายุ
  - 2) การสื่อสารใช้ประโยคสื่อสารสั้นๆ
  - 3) การเขียนคำแนะนำในการใช้ยาอย่างละเอียดเพื่อนำกลับไปอ่านที่บ้าน
  - 4) การสื่อสารให้ผู้สูงอายุใช้จินตนาการตามสิ่งที่แนะนำ
  - 5) การใช้เวลาในการสื่อสารสั้นๆ
9. เครื่องมือที่ใช้ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการแนะนำการให้ยากับผู้สูงอายุคือข้อใด
  - 1) ฉลากยาที่เขียนด้วยปากกาเส้นแหลมเล็ก
  - 2) ซองยาที่ใช้ภาพขาวดำเพื่อสื่อวิธีการให้ยา
  - 3) กล่องใส่ยาชนิดแบ่งยาที่ใช้แต่ละวัน
  - 4) ฉลากยาที่ใช้ตัวอักษรขนาดปกติทั่วไป
  - 5) ฉลากช่วยให้คำแนะนำที่เป็นตัวอักษรด้วยข้อความที่ละเอียดครบถ้วน

10. จลากยาสีใด ที่สื่อให้ผู้ช้ยาต้องระวังในการช้ยา

- 1) สีเขียว
- 2) สีเทา
- 3) สีดำ
- 4) สีแดง
- 5) สีขาว





วารสาร ไทยไคยชัยนิพนธ์

ปีที่ 6 เดือนมกราคม-ธันวาคม 2554

บทความปริทัศน์วิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## การบำบัดโรคด้วย RNA interference (RNAi)

ภญ.ณยา วงษ์พูน

เภสัชกรชำนาญการ สำนักยา กลุ่มงานกำหนดมาตรฐาน

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข

รหัส 1-000-SPU-000-1108-01

จำนวนหน่วยกิต: 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 สิงหาคม พ.ศ. 2554

วันที่หมดอายุ: 1 สิงหาคม พ.ศ. 2556

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. สามารถเข้าใจถึงความสำคัญของกระบวนการ RNAi ในสิ่งมีชีวิต
2. สามารถอธิบายถึงกลไกการทำงานของ RNAi และแยกความแตกต่างระหว่าง siRNA และ miRNA
3. สามารถยกตัวอย่างอุปสรรคและวิธีแก้ไขในการนำกระบวนการ RNAi ไปใช้เพื่อรักษาโรค
4. สามารถยกตัวอย่างกลุ่มโรคที่เป็นเป้าหมายในการรักษาด้วยกระบวนการ RNAi

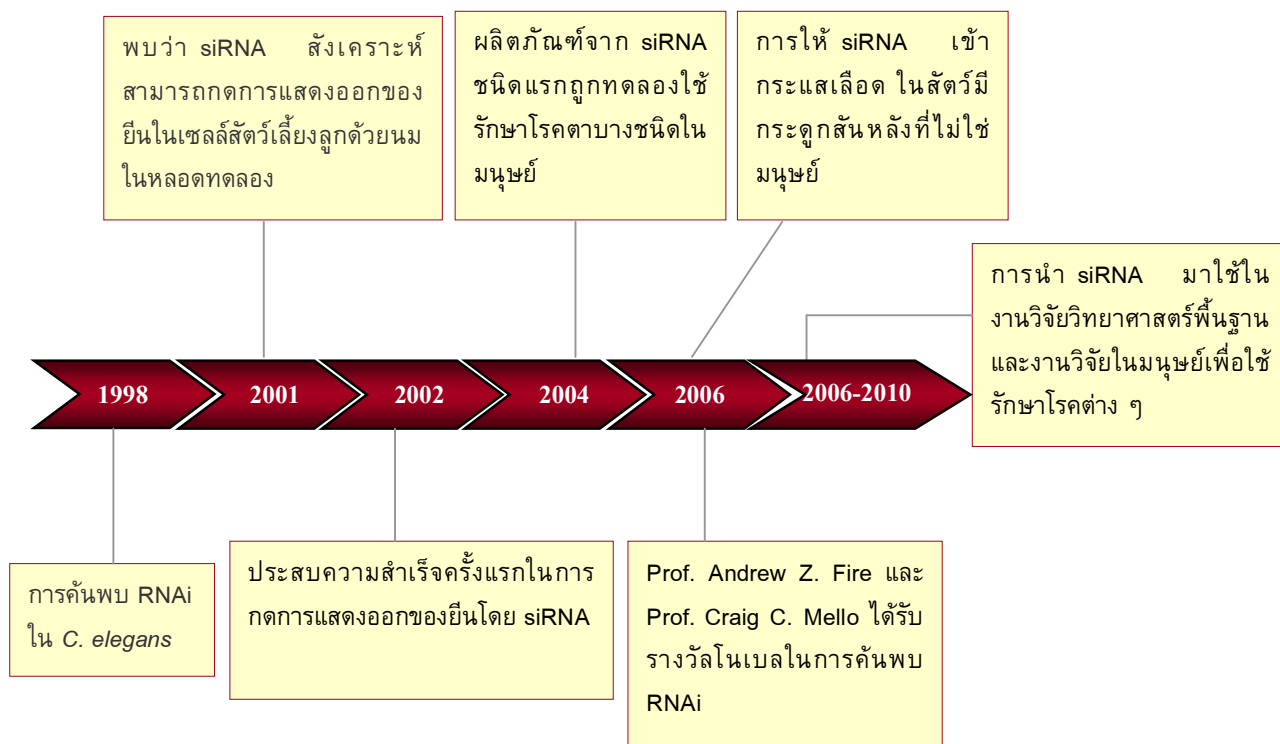
### บทคัดย่อ

หนึ่งในการค้นพบทางวิทยาศาสตร์พื้นฐานด้านชีววิทยาที่สร้างประโยชน์อย่างยิ่งในการพัฒนาต่อยอดสู่วิทยาศาสตร์ประยุกต์คือ การค้นพบกระบวนการ RNA interference (RNAi) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการแสดงออกยีน สามารถป้องกันการบุกรุกของไวรัสโดยเฉพาะในเซลล์พืช และยับยั้งการแสดงออกของยีนเคลื่อนย้ายได้ (transposon) โดยผ่านการทำงานของอาร์เอ็นเอขนาดเล็ก เช่น siRNA miRNA หรือ shRNA ซึ่งสามารถกดหรือทำลายการแสดงออกของยีนเป้าหมาย ณ ระดับที่แตกต่างกัน เช่น ระดับการถอดรหัส หลังการถอดรหัส (post-transcription) หรือ การแปลรหัส หลักการดังกล่าวถูกนำมาประยุกต์ใช้เกี่ยวกับ (1) การศึกษาหน้าที่ของยีน (2) การนำมาใช้เป็นยา เรียกว่า “ยีนเทอราปี” โดยมีกลุ่มโรคเป้าหมาย เช่น โรคติดเชื้อไวรัส โรคมะเร็ง โรคทางพันธุกรรม โรคตา และโรคหัวใจ เป็นต้น อย่างไรก็ตามแม้ว่าการรักษาโรคด้วยวิธี RNAi จะมีข้อเด่นในเรื่องความจำเพาะในการรักษา แต่ยังมีปัญหาที่สำคัญคือ การนำส่งยาเข้าสู่เซลล์เป้าหมาย ความคงตัวและความปลอดภัย ซึ่งยังคงต้องมีการพัฒนาให้เกิดผลสัมฤทธิ์สูงสุดในการนำไปใช้ ต่อไป

คำสำคัญ: RNA interference, siRNA, miRNA, RNAi application

## บทนำ

นับตั้งแต่มีการค้นพบกระบวนการ RNAi ในสัตว์ประเภทหนอน *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) เมื่อปี ค.ศ. 1998 โดยศาสตราจารย์ Andrew Z. Fire และศาสตราจารย์ Craig C. Mello<sup>1</sup> ซึ่งต่อมาได้รับรางวัลโนเบลสาขาสรีรวิทยาในปี ค.ศ. 2006 การศึกษาได้สรุปถึงบทบาทสำคัญของกระบวนการ RNAi ในการยับยั้งการแสดงออกของยีนใน *C. elegans* โดยการทำลายเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA) ซึ่งส่งผลให้มีการแสดงออกทางกายภาพของ *C. elegans* เปลี่ยนแปลงไป จากข้อสรุปนี้ทำให้มีการศึกษาวิจัยต่อเนื่องโดยส่วนใหญ่มีทิศทางการทดสอบผลของกระบวนการ RNAi ต่อเซลล์หรือสิ่งมีชีวิตที่มีความสลับซับซ้อนที่สูงขึ้นใกล้เคียงมนุษย์ เช่น ในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เป็นต้น และช่วงห้าปีที่ผ่านมา มีความชัดเจนจากการศึกษาวิจัยว่า หลักการของกระบวนการ RNAi สามารถนำมาประยุกต์ใช้เพื่อ (1) เป็นเครื่องมือในการศึกษาหน้าที่ของยีนและ (2) เป็นยารักษาโรคต่าง ๆ ในมนุษย์ ซึ่งจัดเป็นการรักษาโรคด้วยยีนจึงเรียกว่า “ยีนเทอราปี” (gene therapy) คาดว่าในอนาคต RNAi จะถูกพัฒนาอย่างต่อเนื่องเพื่อเป็นทางเลือกของการรักษาโรคในมนุษย์ที่สำคัญอีกวิธีหนึ่ง ช่วงเวลาของวิวัฒนาการศึกษากระบวนการ RNAi แสดงไว้ตามรูปที่ 1 ซึ่งจะเห็นภาพหลังจากที่มีการค้นพบ RNAi ไม่นานนัก ก็ได้นำไปสู่การประยุกต์ใช้อย่างกว้างขวางและรวดเร็วยิ่งนัก



รูปที่ 1 แสดงช่วงเวลาของวิวัฒนาการศึกษากระบวนการ RNAi<sup>2</sup>

## กระบวนการ RNAi มีความสำคัญอย่างไร

RNAi เป็นกระบวนการตามธรรมชาติที่มีอยู่ในสิ่งมีชีวิตประเภทยูแคริโอตทุกชนิด การผลการค้นพบกระบวนการ RNAi ใน *C. elegans* สามารถสรุปถึงบทบาทสำคัญได้เป็นสองหลักการใหญ่ คือ 1) บทบาทของ RNAi ตามธรรมชาติ กล่าวคือ 1.1) เป็นกลไกในการป้องกันเซลล์จากการบุกรุกของไวรัส โดยเฉพาะใน พืช<sup>3,4</sup> สัตว์ประเภทหนอน และแมลงวัน 1.2) สามารถยับยั้งการแสดงออกของยีนสัจจ (jumping genes) หรือ ทรานสโพซอน (transposons) จึงอาจช่วยป้องกันความเสียหายของจีโนมอันเนื่องมาจากยีน transposons ได้<sup>5,6</sup> 1.3) เกี่ยวข้องกับการควบคุมการแสดงออกของยีน การเปลี่ยนแปลงรูปร่างเซลล์ การเพิ่มจำนวนเซลล์ กระบวนการตายของเซลล์ และควบคุมพัฒนาการของสิ่งมีชีวิต<sup>7-9</sup> และ 2) บทบาทในการนำไปประยุกต์ใช้ เช่น 2.1) ใช้ศึกษาหน้าที่ของยีน โดยใช้กระบวนการ RNAi ยับยั้งการแสดงออกของยีนที่ต้องการศึกษาแล้วสังเกตผลทางกายภาพที่เกิดขึ้นในสิ่งมีชีวิตนั้น ๆ เช่น ยับยั้งการแสดงออกของยีน OCT4 และ NANOG แล้วสังเกตผลการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและการเพิ่มจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิด<sup>10</sup> เป็นต้น 2.2) ใช้เป็นยารักษาทางการแพทย์ในกลุ่มยีนเทอราปี<sup>11-15</sup> ด้วยหลักการการยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคนั้นไว้ โดยมีกลุ่มโรคที่เป็นเป้าหมาย เช่น โรคติดเชื้อ จากไวรัส เช่น โรคเอดส์ และไข้หวัดใหญ่ (Influenza A) จากแบคทีเรีย พาราสิต เช่น โรคมาลาเรีย และจากเชื้อรา หรือ โรคไม่ติดเชื้อ เช่น โรคมะเร็ง โรคทางพันธุกรรม โรคหัวใจ โรคตา โรคทางช่องปาก หรือ ใช้รักษา ร่วมกับการรักษาโรคด้วยเซลล์ต้นกำเนิด<sup>16</sup> (รูปที่ 3) เป็นต้น

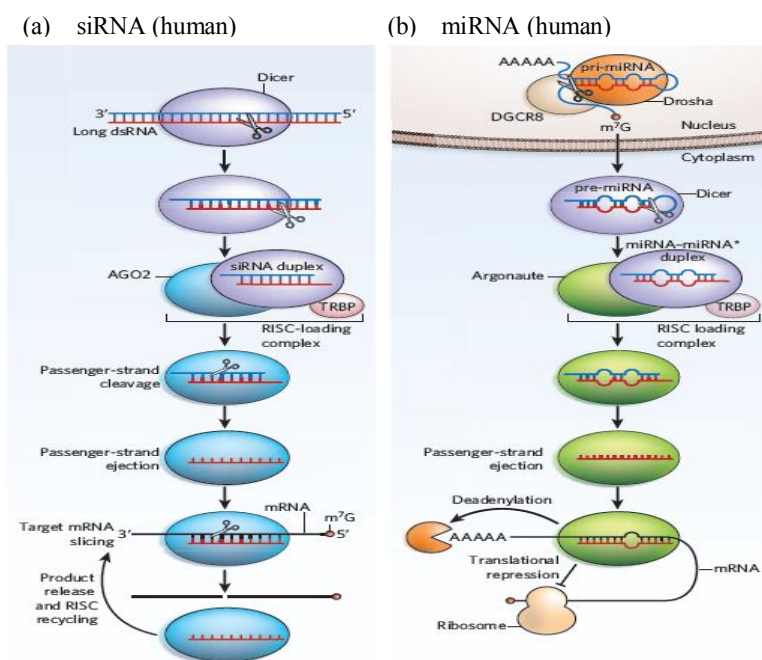
## กลไกของ RNAi (Mechanism of RNAi)

RNAi เป็น “ชื่อ” ของกระบวนการ ซึ่งเป็นผลที่เกิดขึ้นจากการทำงานของกรดนิวคลีอิกประเภทอาร์เอ็นเอขนาดเล็ก (small RNA) เช่น siRNA (small interfering RNA) miRNA (micro RNA) หรือ shRNA (short hairpin RNA) ร่วมกับโปรตีนที่เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม RNase III ชื่อว่า “Dicer” และโปรตีนกลุ่ม “Argonaute” กลไกของ RNAi ที่เกิดจากการทำงานของ siRNA และ miRNA เป็นดังนี้

3.1 siRNA (small interfering RNA): เกิดจาก การใส่อาร์เอ็นเอเส้นคู่ยาว (long dsRNA) ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นเข้าไปในเซลล์ของสิ่งมีชีวิต เมื่อเข้าไปอยู่ในไซโตพลาสซึมแล้วอาร์เอ็นเอเส้นคู่ยาวจะถูกตัดให้มีขนาดสั้นลงโดย RNA specific endonuclease (Dicer) เหลือความยาวประมาณ 21-25 คู่เบส<sup>17</sup> โดยที่ปลายด้าน 3' ทั้งสองข้างจะมีนิวคลีโอไทด์ยื่นเหลื่อมออกมา 2 นิวคลีโอไทด์ ผลิตภัณฑ์ที่ได้เรียกว่า “small interfering RNA หรือ siRNA” จากนั้น siRNA จะเข้าจับกับโปรตีนกลุ่ม Argonaute<sup>18</sup> (ในมนุษย์เป็น AGO2) แล้วรวมเป็นโครงสร้างเชิงซ้อน เรียกว่า RNA-induced silencing complex (RISC)<sup>19</sup> ซึ่งเอนไซม์ RNA helicase ที่อยู่ภายใน RISC จะใช้แยก siRNA จากเส้นคู่ให้เป็นเส้นเดี่ยว โดยเส้นที่มีลำดับการเรียงตัวของนิวคลีโอไทด์ที่เข้าคู่กับเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายเรียกว่าเส้น “Antisense” หรือ “Guide strand” ส่วนเส้นที่เหลือเรียกว่าเส้น “Sense” หรือ “Passenger strand” ซึ่งจะถูกตัดทิ้ง ต่อมา Guide strand ที่อยู่ภายใน RISC จะพา RISC เข้าจับกับเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมาย<sup>20, 21</sup> อย่างจำเพาะเจาะจงตามหลักการเข้าคู่กันของคู่เบส จากนั้น Argonaute จะตัดพันธะฟอสโฟไดเอสเตอร์ระหว่างนิวคลีโอไทด์ที่ 10 และ 11 บนเส้นเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายเมื่อนับจากปลาย 5' ของเส้น Guide

strand<sup>22,23</sup> ทำให้เส้นเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายสลายตัวอย่างรวดเร็วเนื่องจากเมื่อตัดแล้วที่ปลายทั้ง 5' และ 3' ไม่มี Cap ( $m^7G$ ) และ Poly A ตามลำดับ ช่วยในการป้องกันการสลายตัวอีกต่อไป<sup>24</sup> (รูปที่ 2a)<sup>25</sup> ดังนั้นจึงเป็นการยับยั้งการแสดงออกของยีน ณ ระดับหลังการถอดรหัส (post-transcriptional level) โดยการทำลายเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายก่อนที่จะถูกแปลรหัส

**3.2 miRNA (micro RNA):** จัดเป็นอาร์เอ็นเอขนาดเล็กชนิดหนึ่งที่มีชีวิตผลิตขึ้นมาได้เอง โดยเริ่มจากยีนที่มีหน้าที่ผลิต miRNA ถูกถอดรหัสให้ miRNA เริ่มต้น (pri-miRNA) โดยเป็นอาร์เอ็นเอสายคู่ที่มีรูปร่างผสมกันระหว่างก้านและปวง (stem-loop) ความยาวประมาณ 65-70 นิวคลีโอไทด์ จากนั้น pri-miRNA จะถูกเอนไซม์ในกลุ่ม RNase III ชื่อว่า “Drosha”<sup>26</sup> ในนิวเคลียสตัดให้มีขนาดสั้นลงแล้วส่งออกมาสู่ไซโตพลาสซึม เรียกว่า Pre-miRNA เอนไซม์ Dicer จะตัด Pre-miRNA เหลือความยาวประมาณ 21-25 นิวคลีโอไทด์ เรียกว่า miRNA (ประกอบด้วยเส้น Guide strand และเส้น Passenger strand เช่นเดียวกัน) miRNA จะเข้าจับกับโปรตีน Argonaute เกิดเป็น RISC จะกำจัดเส้น Passenger strand ออกเหลือแต่เส้น Guide strand อยู่ใน RISC เท่านั้น จากนั้น Guide strand จะพา RISC ไปจับกับเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมาย แต่เนื่องจากโดยโครงสร้างของ miRNA มีการเรียงลำดับนิวคลีโอไทด์ที่ไม่เข้าคู่กับ RNA เป้าหมายได้ทั้งหมด (loop) ทำให้นิวคลีโอไทด์ระหว่าง miRNA และเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายจับกันเป็นบางส่วนเท่านั้น เชื่อว่าการจับกันเป็นบางส่วนนี้ทำให้เอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายไม่ถูกตัดโดยโปรตีน Argonaute แต่ miRNA จะไปกดการแสดงออกของยีนในระดับการแปลรหัส (translation repression) หรือการสังเคราะห์โปรตีน<sup>8,27,28</sup> (รูปที่ 2b)



**รูปที่ 2** แสดงกลไกของกระบวนการ RNAi ที่เกิดจากการทำงานของ (a) siRNA และ (b) miRNA ในเซลล์มนุษย์<sup>25</sup>

## ข้อดีและสิ่งที่ท้าทายในการพัฒนาเพื่อนำ RNAi ไปประยุกต์ใช้ (Advantage and Challengess of RNAi application)

### 4.1 ข้อดี:

1. มีความจำเพาะสูง (Specificity): เนื่องจาก RNAi เข้าจับกับเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายตามหลักการเข้าคู่กันของคู่เบส<sup>15</sup> ทำให้การรักษาโรคด้วยวิธีนี้มีความจำเพาะสูง ทำให้ถูกนำมาศึกษาวิจัยในการรักษาโรคต่าง ๆ เช่น โรคมะเร็งและโรคทางระบบประสาท<sup>29-32</sup> เป็นต้น

2. มีฤทธิ์สูง (Potency): มีหลายงานวิจัยกล่าวว่า เทคโนโลยี RNAi มีฤทธิ์สูงกว่าการรักษาด้วยยีนแบบ antisense oligonucleotide<sup>33</sup> โดยสามารถใช้ที่ความเข้มข้นต่ำกว่าได้<sup>34,35</sup> ทำให้สามารถลดขนาดและความถี่ในการใช้ จึงลดโอกาสการเกิดอาการไม่พึงประสงค์และเพิ่มความร่วมมือในการใช้ยาในผู้ป่วย

### 4.2 สิ่งท้าทายในการพัฒนา:

4.2.1 การนำส่ง (Delivery) การนำส่ง siRNA เข้าสู่เซลล์เป็นปัญหาหลักของการนำ RNAi ไปใช้ในการรักษา สาเหตุเนื่องมาจาก siRNA เป็นโมเลกุลขนาดใหญ่และมีประจุลบเช่นเดียวกับพลาสมาเมมเบรนของเซลล์จึงทำให้ siRNA ผ่านพลาสมาเมมเบรนเข้าสู่เซลล์ได้น้อย ดังนั้นเพื่อเป็นการแก้ปัญหาว่าทำอย่างไรจะให้ siRNA ถูกนำส่งไปยังเซลล์เป้าหมายได้อย่างเฉพาะเจาะจง และไม่ถูกทำลายด้วย Rnase ในเลือดและในเนื้อเยื่อ จึงมีการพัฒนารูปแบบของการนำส่ง siRNA ดังนี้

(1) การนำส่งเฉพาะที่ (Local delivery)<sup>36,37</sup> เช่น 1) การฉีด siRNA แบบเปลือย (naked siRNA) เข้าดวงตาโดยตรงในการรักษาโรคจอประสาทตาเสื่อม (Age-related Macular Degeneration, AMD)<sup>38</sup> 2) การฉีด siRNA เข้าสู่ก้อนเนื้ออกในการรักษามะเร็งเต้านมในหนู<sup>39</sup> 3) การใช้กระแสไฟฟ้าช่วยนำส่ง siRNA เข้ากล้ามเนื้อ<sup>40</sup> 4) การฉีด siRNA เพื่อให้มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ฉีดเข้าทางไขสันหลัง<sup>41</sup> ฉีดเข้าสมองส่วนไฮโปทาลามัส<sup>42</sup> หรือฉีดเข้าก้านสมอง<sup>43</sup> เป็นต้น 5) การให้ siRNA ทางจมูกในการรักษาโรคหอบหืด<sup>44</sup> โรคซิสติกไฟโบรซิส และโรคติดเชื้อไวรัสระบบทางเดินหายใจ<sup>45-47</sup> เป็นต้น

(2) การนำส่งเข้าสู่กระแสเลือด (Systemic delivery) เช่น 1) การฉีด siRNA เข้ากระแสเลือดอย่างรวดเร็วในปริมาณมาก ซึ่งพบว่าวิธีนี้ไม่มีความเหมาะสมที่จะใช้ในเซลล์มนุษย์<sup>48-50</sup> 2) การเชื่อมปลาย 3' ของเส้น sense ด้วยคลอเลสเทอรอล<sup>51,52</sup> เพื่อช่วยป้องกันการทำลายจาก Rnase และ การหุ้ม siRNA ด้วยโมเลกุลที่มีประจุบวก<sup>12,53-59</sup> ซึ่งสามารถนำส่งได้ทั้งแบบเฉพาะที่และเข้าสู่กระแสเลือด เป็นต้น

4.2.2 ความคงตัว (Stability) จากการต้องนำส่ง siRNA เข้าสู่เซลล์เป้าหมายได้แล้ว siRNA ที่ถูกนำส่งนั้นต้องมีความสมบูรณ์และทำงานในเซลล์เป้าหมายได้ด้วย แต่เนื่องจากในซีรัมหรือเนื้อเยื่อมีเอนไซม์ไรโบนิวคลีเอสที่สามารถทำลาย siRNA แบบเปลือย ซึ่งเป็นสาเหตุให้ siRNA แบบเปลือยสลายตัวอย่างรวดเร็ว มีค่าครึ่งชีวิตสั้น ถูกขับออกทางไตเร็ว เหล่านี้ล้วนมีผลสัมพันธ์กับระยะเวลาในการออกฤทธิ์<sup>14</sup> ดังนั้นจึงมีการวิจัยเพื่อพัฒนาเพิ่มความคงตัวของ siRNA แบบเปลือยโดยป้องกันการทำลายจากเอนไซม์ไรโบนิวคลีเอสด้วยการใช้สารเคมีเข้ามาปรับแต่งโครงสร้างของ siRNA

แบบเปลี่ยนที่ตำแหน่งต่าง ๆ เช่น ที่พันธะไธโอเอท (Thioate linkage, P-S linkage) หรือ ที่ตำแหน่ง 2' -OH<sup>60,61</sup> เป็นต้น

4.2.3 ความปลอดภัย (Safety) มีการพัฒนาการใช้ RNAi เพื่อการรักษาในด้านความปลอดภัยดังนี้ (1) การจับยีนเป้าหมายผิดพลาด (Off-target effects)<sup>2,37,62-64</sup> ซึ่งไม่ได้เกิดจากการใช้ปริมาณ siRNA ที่มากเกินไปแต่อาจเกิดจากการออกแบบ siRNA ที่ยังไม่จำเพาะเจาะจงเท่าที่ควร (2) การเกิดผลที่ไม่ต้องการ (Non-specific effects) คือการที่ siRNA เข้าจับยีนถูกเป้าหมายแต่เกิดผลอย่างอื่นซึ่งไม่ใช่ผลที่ต้องการ เช่น กระตุ้นอินเตอร์เฟียร์รอน<sup>2,65,66</sup> เป็นต้น (3) การอึดตัวของโปรตีนสำคัญ Dicer และ RISC ในกระบวนการ RNAi ซึ่งอาจมีผลต่อความสมดุลของการแสดงออกของยีนต่าง ๆ เช่น ยีนมะเร็ง ซึ่งมีส่วนควบคุมโดย miRNA ซึ่งใช้ Dicer และ RISC ร่วมกันกับ siRNA ดังนั้นการอึดตัวของ Dicer และ RISC อันเนื่องมาจากการมี siRNA เพิ่มเข้ามาในเซลล์จึงอาจเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็ง<sup>67-69</sup>

4.2.4 ประสิทธิผล (Efficacy) ประสิทธิภาพของการรักษาด้วย RNAi เป็นเรื่องที่ได้รับการพัฒนาโดยตลอดโดยเฉพาะ (1) การติดต่อ RNAi ในโรคติดเชื้อไวรัส เนื่องจากไวรัสมีความสามารถในการกลายพันธุ์ยีนของตัวเองได้ตลอดเวลาอย่างรวดเร็วซึ่งอาจทำให้การใช้ RNAi ในครั้งต่อไปไม่ได้ผล<sup>70,71</sup> อาจแก้ปัญหาโดยออกแบบให้ยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลาย ๆ ยีนหรือการใช้ร่วมกับการรักษาแบบอื่น<sup>66</sup> (2) ระยะเวลาในการออกฤทธิ์สั้น ในกรณีที่ใช้รักษาโรคเฉียบพลันการออกฤทธิ์สั้นอาจไม่เป็นปัญหาในการรักษา แต่ถ้าเป็นโรคเรื้อรังที่ต้องใช้ระยะเวลาในการรักษาและการออกฤทธิ์นาน เช่น โรคเอดส์ อาจเกิดความไม่สะดวก เพราะจำเป็นต้องให้ siRNA บ่อยขึ้น ดังนั้นจึงมีการพัฒนาขึ้นอีกชั้นโดยการ สร้างพลาสมิดที่ผลิตอาร์เอ็นเอขนาดเล็กอีกชนิดหนึ่ง เรียกว่า short hairpin (shRNA) ซึ่งสามารถออกฤทธิ์ได้ต่อเนื่องและยาวนานในเซลล์เป้าหมายได้ดีขึ้น

## การประยุกต์ใช้ RNAi เพื่อนำมาศึกษาในโรคต่าง ๆ (RNAi and human diseases)

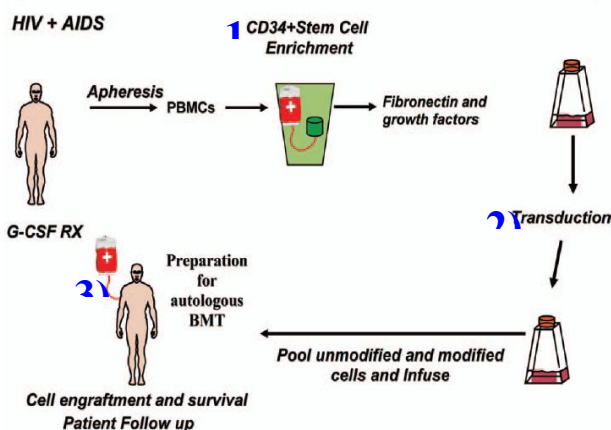
1. โรคติดเชื้อ (Infectious) การใช้ RNAi ในการรักษาโรคติดเชื้อโดยเฉพาะจากโรคเชื้อไวรัส กำลังได้รับความสนใจเป็นอย่างมาก หลังจากมีรายงานการวิจัยในปี ค.ศ. 2001 ที่พบว่ากระบวนการ RNAi สามารถยับยั้งเชื้อไวรัส “Respiratory Syncytial Virus” (RSV) ได้<sup>44,72-74</sup> ทำให้มีการนำหลักการนี้ไปพิสูจน์ในเชื้อไวรัสชนิดอื่นๆ เช่น ไวรัสอินฟลูเอนซา (Influenza virus)<sup>75-78</sup> ไวรัสเชอีวี (Human immunodeficiency virus, HIV)<sup>14,37,79-84</sup> ไวรัสเฮปาทิติส (Hepatitis)<sup>85,86</sup> และไวรัสซาร์ (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)<sup>87,88</sup> เป็นต้น นอกจากนี้ โรคติดเชื้อแบคทีเรีย เช่น เชื้อวัณโรค<sup>89</sup> และ *Pseudomonas aeruginosa*<sup>90</sup> โรคติดเชื้อปรสิต เช่น มาเลเรีย<sup>91,92</sup> และที่มีสาเหตุมาจากเชื้อ *Entamoeba histolytica*<sup>93</sup>

2. โรคมะเร็ง (Cancer) กระบวนการ RNAi สามารถรักษาโรคมะเร็งโดย 1) ยับยั้งการทำงานของยีนที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็ง (Oncogenes) โดยตรง<sup>29, 94-96</sup> 2) ยับยั้งการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของการรักษาด้วยวิธีเคมีบำบัดเพื่อให้เซลล์มะเร็งมีความไวต่อยาเคมีบำบัดเพิ่มขึ้น<sup>97,98</sup> 3) ยับยั้งการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญหรือแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง<sup>99,100</sup>

และ 4) ยับยั้งการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการทำให้เซลล์มะเร็งหลบระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย<sup>101,102</sup>

3. โรคทางพันธุกรรม (Genetic diseases) มีการศึกษาพบว่า RNAi สามารถนำมาใช้ในการรักษาโรคทางพันธุกรรมที่มียีนที่ผิดปกติแล้วแสดงออกที่ทำให้เกิดโรคหรือโรคที่เกิดจากความแตกต่างของนิวคลีโอไทด์เพียงตำแหน่งเดียวของยีนเดียวกันระหว่างกลุ่มประชากรหรือที่เรียกว่า “สแน็ปส์” (Single nucleotide polymorphisms, SNPs) ได้ เช่น โรค Sickle cell anemia<sup>37</sup> โรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ (Alzheimer’s disease (AD))<sup>103</sup> โรค Huntington’s disease (HD) โรค Machado-Joseph disease (MJD) และโรค Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) เป็นต้น<sup>104-105</sup>

4. การนำมาศึกษาวิจัยร่วมกับเซลล์ต้นกำเนิด (Stem cell) มีศึกษาวิจัยโดยการนำ RNAi ที่ยับยั้งการแสดงออกของยีนไวรัสโรคเอดส์ ใส่ในเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด (Hematopoietic stem cells, HSCs) ของคนไข้โรคเอดส์เพื่อให้ HSCs ผลิตเซลล์เม็ดเลือดขาวที่ต้านทานการเพิ่มจำนวนไวรัสได้<sup>106-109</sup> (รูปที่ 3) นอกจากนั้นยังนำ RNAi มาใช้ศึกษาหน้าที่ของ ยีนในเอ็มบริโอเนกสเต็มเซลล์ของมนุษย์ (human Embryonic stem cells, hESCs) โดยหลักการคือ ใช้ siRNA หรือ shRNA กัดการทำงานของยีนที่ต้องการจะศึกษา เช่น OCT3 หรือ SOX2 เป็นต้น แล้วสังเกตผลที่เกิดขึ้น<sup>10</sup>



รูปที่ 3 แสดงโครงร่างการศึกษาวิจัยในมนุษย์ในการนำ RNAi และเซลล์ต้นกำเนิดมาใช้ร่วมกันในผู้ป่วยโรคเอดส์<sup>106</sup>

- 1) เก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากเส้นเลือดแขนของผู้ป่วยโรคเอดส์เองก่อนลดไขกระดูก
- 2) ให้ไวรัสที่เป็นพาหะนำ shRNA ที่ออกแบบมาเพื่อยับยั้งการทำงานของยีนของไวรัสเอดส์เข้าไปในเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือด
- 3) ถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ได้ให้ผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ถูกกัดการสร้างไขกระดูกแล้ว

5. โรคตา (Ocular diseases) มีงานวิจัยที่นำ RNAi มาประยุกต์ใช้ในสัตว์ทดลองเพื่อรักษาโรคตา เช่น รักษาอาการอักเสบของตา<sup>110</sup> โรคจอประสาทตาเสื่อม<sup>111</sup> (Age-related Macular Degeneration, AMD) และโรคตาดชนิดอื่น<sup>112,113</sup>

6. โรคหัวใจ (Cardiac diseases) มีการศึกษาพบว่า กระบวนการ RNAi สามารถนำมาใช้รักษาโรคหัวใจวาย โดยมีเป้าหมายที่ยีน “ฟอสโฟแลมเบน” (Phospholamban, PL)<sup>114-116</sup> ซึ่งเป็นยีนที่มีความสำคัญต่อกลไกการเกิดโรคหัวใจวาย นอกจากนั้นยังมีงานวิจัยพบว่าเมื่อใช้กระบวนการ RNAi ยับยั้งการทำงานของยีน Arachidonate 5-lipoxygenase (ALOX5) แล้วสามารถป้องกันการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงและในสัตว์ทดลอง<sup>117</sup>

## 6. สรุป

จากจุดเริ่มต้นในอดีตของการค้นพบกระบวนการ RNAi ใน *C. elegans* จนถึงการพิสูจน์หลักการเพื่อนำไปใช้ ในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง ทำให้ ณ ปัจจุบันนี้มีความชัดเจนแล้วว่า กระบวนการ RNAi สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการศึกษาหน้าที่ของยีนและถูกนำมาศึกษาวิจัยในมนุษย์ (clinical trial) โดยส่วนใหญ่อยู่ในระยะที่ 1 หรือ 2 อย่างไรก็ตามยังมีสิ่งที่ท้าทายต่อการพัฒนาในการนำกระบวนการ RNAi มาใช้รักษาโรคในมนุษย์ให้เกิดประโยชน์สูงสุดคือ การพัฒนาระบบนำส่ง ความคงตัว ความปลอดภัย และประสิทธิผลของการรักษา คาดว่าในอนาคต RNAi จะเป็นวิธีการรักษาโรคในมนุษย์ทางชีวโมเลกุลที่เป็นทางเลือกสำคัญอีกวิธีหนึ่ง



## เอกสารอ้างอิง

1. Fire A, Xu S, Montgomery MK, et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature 1998; 391: 806-811.
2. Kim SS, Garg H, Joshi A, et al. Strategies for targeted nonviral delivery of siRNAs *in vivo*. Trend in Molecular Medicine 2009; 15(11): 491-500.
3. Covey S, Al-Kaff N, Langara A, et al. Plants combat infection by gene silencing. Nature 1997; 385: 781-782.
4. Ratcliff F, Harrison BD, Baulcombe DC. A Similarity Between Viral Defense and Gene Silencing in Plants. Science 1997; 276: 1558-1560.
5. Ketting RF, Haverkamp TH, Luenen HG, et al. *mut-7* of *C. elegans*, Required for Transposon Silencing and RNA Interference, Is a Homolog of Werner Syndrome Helicase and RNaseD. Cell 1999; 99: 133-141.
6. Tabara H, Sarkissian M, Kelly WG, et al. The *rde-1* Gene, RNA Interference and Transposon Silencing in *C. elegans*. Cell 1999; 99: 123-132.
7. Harfe BD. MicroRNAs in vertebrate development. Current Opinion in Genetics & Development 2005; 15: 410-415.
8. Bartel DP. MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. Cell 2004; 116: 281-297.
9. Lau NC, Lim LP, Weinstein EG. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. Science 2001; 294: 858-862.
10. Rassouli FB, Matin MM. Gene silencing in human embryonic stem cells by RNA interference. Biochemical and Biophysical Research Communications 390 2009; 1106-1110.
11. Hannon GJ, Rossi JJ. Unlocking the potential of the human genome with RNA interference. Nature 2004; 431: 371-377.
12. Morrissey DV, Lockridge JA, Shaw L, et al. Potent and persistent *in vivo* anti-HBV activity of chemically modified siRNAs. Nature biotechnology 2005; 23(8): 1002-1007.
13. Edelstein ML, Abedi MR, Wixon J. Gene therapy clinical trials worldwide to 2007-an update. The Journal of Gene Medicine 2007; 9: 833-842.
14. Dykxhoorn DM, Palliser D, Lieberman J. *The silent treatment: siRNAs as small molecule drugs*. Gene Therapy 2006; 13: 541-552.
15. Pushparaj PN, Aarthi JJ, Manikandan J, et al. siRNA, miRNA, and shRNA: *in vivo* Applications. Journal of Dental Research 2008; 84(11): 992-1003.
16. Cheng JC, Moore TB and Sakamoto KM. RNA interference and human disease. Molecular Genetics and Metabolism 80 2003; 121-128.

17. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, et al. Role of bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature* 2001; 409: 363-366.
18. Hammond SM, Bernstein E, Beach D, et al. An RNA-directed nuclease mediates posttranscriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 2000; 404: 293-296.
19. Hutvagner G, Simard MJ. Argonaute proteins key players in RNA silencing. *Nature Review Mol. Cell Biol.* 2008; 9: 22-32.
20. Martinez J, Patkaniowska A, Urlaub H, et al. Single-stranded antisense siRNAs guide target RNA cleavage RNAi. *Cell* 2002; 110: 563-574.
21. Schwarz DS and Hutvagner G, et al. Evidence that siRNAs Function as Guides, Not Primers, in the *Drosophila* and Human RNAi Pathways. *Molec Cell* 2002; 10: 537-548.
22. Elbashir SM, Lendeckel W and Tuschl T. RNA interference is mediated by 21-and 22-nucleotide RNAs. *Genes Development.* 2001; 15: 188-200.
23. Elbashir SM, Martinez J, Patkaniowska A, et al. Functional anatomy of siRNAs for mediating efficient RNA in *Drosophilla melanogaster* embryo lysate. *EMBO J* 2001; 20: 6877-6888.
24. Liu J, Carmell MA, Rivas FV, et al. Argonaute2 is the catalytic engine of mammalian RNAi. *Science* 2004; 305: 1437-1441.
25. Jinek M and Doudna JA. A three-dimensional view of the molecular machinery of RNA interference. *Nature* 2009; 457: 405-412.
26. Lee Y, Ahn C, Han J, et al. The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing. *Nature* 2003; 425: 415-419.
27. Pillai RS, Bhattacharyya SN and Filipowicz W. Repression of protein synthesis by miRNAs: how many mechanisms? *Trend in Cell Biology* 2007; 17: 118-6126.
28. MATHONNET G, Fabian MR, SVITKIN YV, et al. MicroRNA Inhibition of Translation Initiation in Vitro by Targeting the Cap-Binding Complex eIF4F. *Science* 2007; 317: 1764-1767.
29. Brummelkamp T, Bernards R and Agami R. Stable suppression of tumorigenicity by virus-mediated RNA interference. *Cancer Cell* 2002; 2(3): 243-247.
30. Miller V, Xia H, Marrs G, et al. Allele-specific silencing of dominant disease genes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100(12): 7195-7200.
31. Wilda M, Fuchs U, Wossmann W, et al. Killing of leukemic cells with a BCR/ABL fusion gene by RNA interference (RNAi). *Oncogene* 2002; 21(37): 5716-5724.
32. Gonzalez-Alegre P, Miller V, Davidson B, et al. Toward therap for DYT1 dystonia: allele-specific silencing of mutant TorsinA. *Ann. Neurol* 2003; 53(6): 781-787.
33. Achenbach T, Brunner B and Heermeier K. Oligonucleotide-based knockdown technologies: antisense versus RNA interference. *Chembiochem* 2003; 4(10): 928-935.

34. Bertrand J, Pottier M, Vekris A, et al. Comparison of antisense oligonucleotide and siRNA in cell culture and in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 2002; 296(4): 1000-1004.
35. Miyagishi M, Hayashi M and Taira K. Comparison of the suppressive effects of antisense oligonucleotide and siRNAs directed against the same targets in mammalian cells. *Antisense Nucleic Acid Drug Dev* 2003; 13(1): 1-7.
36. Akhtar S and Benter I. Nonviral delivery of synthetic siRNAs in vivo. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 117: 3623-3632.
37. Lopez-Fraga M, Martinez T and Jimenez A. RNA Interference Technologies and Therapeutics. *Biodrug* 2009; 23(5): 305-332.
38. Tolentino MJ, Brucker AJ, Fosnot J, et al. Intravitreal infection of vascular endothelial growth factor small interfering RNA inhibits growth and leakage in a nonhuman primate, laser-induced model of choroidal neovascularization. *Retina* 2004; 24(1): 132-138
39. Pille JY, Denoyelle C, Varet J, et al. Anti-RhoA and anti-RhoC siRNAs inhibit the proliferation and invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells in vitro and in vivo. *Molecular Therapy* 2005; 11: 267-274.
40. Golzio M, Mazzolini L, Moller P, et al. Inhibition of gene expression in mice muscle by in vivo electrically mediated siRNA delivery. *Gene Therapy* 2005; 12: 246-251.
41. Tan PH, Yang LC, Shih H, et al. Gene knockdown with intrathecal siRNA of NMDA receptor NR2B subunit reduces formalin-induced nociception in the rat. *Gene Therapy* 2005; 12: 59-66.
42. Makimura H, Mizuno TM, Mastaitis JW, et al. Reducing hypothalamic AGRP by RNA interference increases metabolic rate and decreases body weight without influencing food intake. *BMC Neuroscience* 2002; 3:18
43. Shiskina GT, Kalinian TS and Dygalo NN. Attenuation of alpha2A-adrenergic receptor expression in neonatal rat brain by RNA interference or antisense oligonucleotide reduced anxiety in adulthood. *Neuroscience* 2004; 129: 521-528.
44. Huang HY and Chiang BL. siRNA as a therapy for asthma. *Curr Opin Mol Ther* 2009; 11(6): 652-663.
45. Bitko V, Musiyenko A, Shulyayeva O, et al. Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA. *Nature Medicine* 2005; 11: 50-55.
46. Li BJ, Tang Q, Cheng D, et al. Using siRNA in prophylactic and therapeutic regimens against SARS coronavirus in Rhesus macaque. *Nature Medicine* 2005; 11:944-951.
47. Vincenzo J, Cehelsky JE, Alvarez R, et al. Evaluation of the safety, tolerability and pharmacokinetics of ALN-RSV01, a novel RNAi antiviral therapeutic directed against respiratory syncytial virus (RSV). *Antiviral research* 2008; 77(3): 225-231.

48. Song E, Lee SK, Wang J, et al. RNA interference targeting Fas protects mice from fulminant hepatitis. *Nature Medicine* 2003; 9: 237-248.
49. Sebestyen MG, Budler VG, Budker T, et al. A Mechanism of plasmid delivery by hydrodynamic tail vein infection. I. Hepatocyte uptake of various molecules. *Journal Gene Medicine* 2006; 8:852-873.
50. Lewis DL, Wolff JA. Systemic siRNA delivery via hydrodynamic intravascular injection. *Advance Drug Delivery Review* 2007; 59: 115-123.
51. Ambardekar VV, Han HY, Varney ML, et al. The modification of siRNA with 3' cholesterol to increase nuclease protection and suppression of native mRNA by select siRNA polyplexes. *Biomaterials* 2011; 32(5): 1404-1411.
52. Kim WJ, Christensen LV, Jo S, Yockman JW, et al. Cholesteryl Oligoarginine Delivering Vascular Endothelial Growth Factor siRNA Effectively Inhibits Tumor Growth in Colon Adenocarcinoma. *Molecular Therapy* 2006; 14(3): 343-350.
53. Tompkins SM, Lo CY, Tumpey TM, et al. Protection against lethal influenza virus challenge by RNA interference in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 2004; 101: 8682-8686.
54. Pardridge WM. shRNA and siRNA delivery to the brain. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2007; 59: 141-152.
55. Aigner A. Delivery Systems for the Direct Application of siRNAs to Induce RNA Interference (RNAi) In Vivo. *J. Biomed. Biotechnol.* 2006; 2006: 71659.
56. Kawakami S and Hashida M. Targeted delivery systems of small interfering RNA by systemic administration. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2007; 22: 142-151.
57. Gilmore IP, Fox SP, Hollins AJ, et al. The design and exogenous delivery of siRNA for post-transcriptional gene silencing. *J. Drug Targeting* 2004; 12: 315-340.
58. Vangasseri DP, Han SJ, Huang L, et al. Lipid-protamine-DNA-mediated antigen delivery. *Curr. Drug Deliv.* 2005; 2: 401-406.
59. Kim WJ, Lane V, Christensen, et al. Cholesteryl oligoarginine delivery vascular endothelial growth factor siRNA effectively inhibits tumor growth in colon adenocarcinoma. *Mol. Ther.* 2006; 14: 343-350.
60. Lewis DL, Hagstrom JE, Loomis AG, et al. Efficient delivery of siRNA for inhibition of gene expression in postnatal mice. *Nat. Genet.* 2002; 32: 107-108.
61. Chiu YL and Rana TM. siRNA function in RNAi: A chemical modification analysis. *RNA* 2003; 9: 1034-1048.
62. Fedorov Y, Anderson EM, Birmingham A, et al. Off-target effects by siRNA can induce toxic phenotype. *RNA* 2006; 12: 1188-1196.

63. Kim DH and Rossi JJ. Strategies for silencing human disease using RNA interference. *Nat. Rev. Genet.* 2007; 8: 173-184.
64. Jackson AL, Burchard DL, Reynolds A, et al. Position-specific chemical modification of siRNAs reduces "off-target" transcript silencing. *RNA* 2006; 12: 1197-1205.
65. Hornung V, Guenther M, Bouquin C, et al. Sequence-specific potent induction of IFN- $\alpha$  by short interfering RNA in plasmacytoid dendritic cells through TLR7. *Nat. Med.* 2005; 11: 263-270.
66. Sledz CA, Holko M, de Veer MJ, et al. Activation of the interferon system by short-interfering RNAs. *Nature Cell Biology* 2003; 5(9): 835-839.
67. Davis BN and Hata A. microRNA in Cancer---The involvement of aberrant microRNA biogenesis regulatory pathways. *Genes Cancer* 2010; 1(11): 1100-1114.
68. Hutvagner G and Zamore P. A microRNA in a multiple-turnover RNAi enzyme complex. *Science* 2002; 297(5589): 2056-2060.
69. Lu J, Getz G, Miska E, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435(7043): 839-843.
70. Boden D, Pusch O, Lee F, et al. Human immunodeficiency virus type 1 escape from RNA interference. *J. Virol.* 2003; 77(21): 11531-11535.
71. Das A, Brummelkamp T, Westerhout E, et al. Human immunodeficiency virus type 1 escapes from RNA interference mediated inhibition. *J. Virol.* 2004; 78(5): 2601-2605.
72. Bitko V and Barik S. Phenotypic silencing of cytoplasmic genes using sequence specific double-stranded short interfering RNA and its application in the reverse genetics of wild type negative-strand RNA viruses. *BMC Microbiol* 2001; 1: 34.
73. Monick MM, Cameron K, Staber J, et al. Activation of the epidermal growth factor receptor by respiratory syncytial virus results in increased inflammation and delayed apoptosis. *J Biol Chem* 2005; 280(3): 2147-2158.
74. Zhang W, Yang H, Kong X, et al. Inhibition of respiratory syncytial virus infection with intranasal siRNA nanoparticles targeting the viral NS1 gene. *Nature Medicine* 2005; 11: 56-62.
75. Ge Q, Filip L, Bai A, et al. Inhibition of influenza virus production in virus-infected mice by RNA interference. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101(23): 8676-8681.
76. Ge Q, Eisen HN and Chen J. Use of siRNAs to prevent and treat influenza virus infection. *Virus Res.* 2004; 102(1): 37-42.
77. Tompkins SM, Lo CY, Tumpey TM, et al. Protection against lethal influenza virus challenge by RNA interference *in vivo*. *PNAS* 2004; 101(23): 8682-8686.

78. Zhou H, Jin M, Yu Z, et al. Effective small interfering RNAs targeting matrix and nucleocapsid protein gene inhibit influenza A virus replication in cells and mice. *Antiviral Res.* 2007; 76(2): 186-193.
79. Novina CD, Murray MF, Dykxhoorn DM, et al. siRNA-directed inhibition of HIV-1 infection. *Nat. Med.* 2002; 8: 681-686.
80. Banerjee A, Li MJ, Bauer G, et al. Inhibition of HIV-1 by lentiviral vector-transduced siRNAs in T lymphocytes differentiated in SCID-hu mice and CD34+ progenitor cell derived macrophages. *Molec. Ther.* 2003; 8: 62-71.
81. Philpott NJ and Thrasher AJ. Use of nonintegrating lentiviral vectors for gene therapy. *Hum. Gene Ther.* 2007; 18: 483-489.
82. Manjunath N, Wu H, Subramanya S, et al. Lentiviral delivery of short hairpin RNAs. *Advances Drug Delivery Reviews* 2009; 61: 732-745.
83. Singh SK and Gaur RK. Progress towards therapeutic application of RNA interference for HIV infection. *Biodrug* 2009; 23(5): 269-276.
84. Bennasser Y, Yeung ML and Jeang KT. RNAi therapy for HIV infection. *Biodrug* 2007; 21(1): 17-22.
85. Hoofnagle JH and Lau D. New therapy for chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 1997; 4 Suppl. 1: 41-50.
86. Ray RB and Kanda T. Inhibition of HCV replication by small interfering RNA. *Methods Mol Biol.* 2009; 510: 251-262.
87. Zhang Y, Li T, Fu L, et al. Silencing SARS-CoV Spike protein expression in cultured cells by RNA interference. *FEBS Lett* 2004; 560(1-3): 141-146.
88. Wang Z, Ren L, Zhao X, et al. Inhibition of severe acute respiratory syndrome virus replication by small interfering RNAs in mammalian cells. *J Virol* 2004; 78(14): 7523-7427.
89. Harth G, Zamecnik PC, Tang JY, et al. Treatment of *Mycobacterium tuberculosis* with antisense oligonucleotides to glutamine synthetase mRNA inhibits glutamine synthetase activity, formation of the poly-L-glutamate/glutamine cell wall structure, and bacterial replication. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000; 97(1): 418-423.
90. Zass DW, Duncan MJ, Li G, et al. *Pseudomonas* invasion of type 1 pneumocytes is dependent on the expression and phosphorylation of caveolin-2. *J Biol Chem* 2005; 280(6): 4864-4872.
91. Kumar R, Adams B, Oldenburg A, et al. Characterisation and expression of a PP1 serine/threonine protein phosphatase (PfPP1) from the malaria parasite, *Plasmodium falciparum*: demonstration of its essential role using RNA interference. *Malar J* 2002; 1: 5.

92. Malaney P, Spielman A and Sachs J. The malaria gap. *Am J Trop Med Hyg* 2004; (2 Suppl.): 141-146.
93. Vayssie L, Vargas M, Weber C, et al. Double-stranded RNA mediates homology-dependent gene silencing of gamma-tubulin in the human parasite *Entamoeba histolytica*. *Mol Biochem Parasitol* 2004; 138(1): 21-28.
94. Yang G, Thompson J, Fang B, et al. Silencing of H-ras gene expression by retrovirus-mediated siRNA decreases transformation efficiency and tumorgrowth in a model of human ovarian cancer. *Oncogenes* 2003; 22: 5694-5701.
95. Cioca D, Aoki Y and Kiyosawa K. RNA interference is a functional pathway with therapeutic potential in human myeloid leukemia cell lines. *Cancer Gene Ther.* 2003; 10(2): 125-133.
96. Martinez L, Naguibneva I, Lehmann H, et al. Synthetic small inhibiting RNAs: efficient tools to inactivate oncogenic mutations and restore p53 pathways. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2002; 99(23): 14849-14854.
97. Nieth C, Pribsch A, Stege A, et al. Modulation of the classical multidrug resistance (MDR) phenotype by RNA interference (RNAi). *FEBs Lett* 2003; 545(2-3): 144-150.
- 98.140. Yague E, Higgins C and Raguz S. Complete reversal of multidrug resistance by stable expression of small interfering RNAs targeting MDR1. *Gene Ther.* 2004; 11(14): 1170-1174.
99. Takei Y, Kadomatsu Y, Yuzawa S, et al. A small interfering RNA targetug vascular endothelial growth factor as cancer therapeutics. *Cancer Res.* 2004; 64: 3365-3370.
100. Lu P, Xie F and Woodle M. Modulation of angiogenesis with siRNA inhibitors for novel therapeutics. *Trends Mol Med.* 2005; 11(3): 104-113.
101. Gorelik L and Flavel RA. Immune-mediated eradication of tumors through the blockade of transforming growth factor-beta signaling in T cells. *Nat Med* 2001; 7: 1118-1122.
102. Yin JQ, Gao J, Shao R, et al. siRNA agents inhibit oncogene expression and attenuate human tumor cell growth. *J Exp Ther. Oncol* 2003; 3: 194-204.
103. Miller VM, Gouvion CM and Davidson BL. Alzheimer's disease genes with RNA interference: an efficient strategy for silencing mutant alleles. *Nucleic Acids Res.* 2004; 32: 661-668.
104. Miller VM, Xia H and Marrs GL. Allele-specific silencing of dominant disease genes. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 7195-7200.
105. Koutsilieri E, Rethwilm A and Scheller C. The therapeutic potential of siRNA in gene the therapy of neurogenerative disorders. *Journal of Neral Transmission* 2007; 72: 43-49.
106. Morris K and Rossi J. Lentivirus-Mediated RNA Interference Therapy for Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection. *Human Gene Therapy* 2006; 17: 479-486.

107. Kambal A, Mitchell G, Cary W, et al. Generation of HIV-1 Resistant and Functional Macrophages From Hematopoietic Stem Cell-derived Induced Pluripotent Stem Cells. *Molecular Therapy* 2011; 19: 584-593.
108. Michienzi A, Castanotto D, Lee N, et al. RNA-mediated inhibition of HIV in a gene therapy setting. *Ann. NY Acad. Sci.* 2003; 1002: 63-71.
109. Krishnan A, Molina A and Zaia J. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Journal of American Society Hematology* 2005; 105(2): 874-878.
110. Nakamura H, Siddiqui S, Shen X, et al. RNA interference targeting transforming growth factor-beta type II receptor suppresses ocular inflammation and fibrosis. *Mol. Vis.* 2004; 10(10): 703-711.
111. Reich S, Fosnot J, Kuroki A, et al. Small interfering RNA (siRNA) targeting VEGF effectively inhibits ocular neovascularization in a mouse model. *Mol. Vis.* 2003; 9: 210-216.
112. Kim B, Tang Q, Biswas P, et al. Inhibition of ocular angiogenesis by siRNA targeting vascular endothelial growth factor pathway genes: therapeutic strategy for herpetic stromal keratitis. *Am. J. Pathol.* 2004; 156(6): 2177-2185.
113. Lingor P, Koeberle P, Kugler S, et al. Down-regulation of apoptosis mediators by RNAi inhibits axotomy-induced retinal ganglion cell death *in vivo*. *Brain* 2005; 128(3): 550-558.
114. Poller W, Fechner H and Kurreck J. Nucleic acid-based modulation of cardiac gene expression for the treatment of cardiac diseases. *Z Kardiol* 2004; 93: 171-193.
115. Suckau L, Fechner H, Chemaly E, et al. Long-Term Cardiac-Targeted RNA Interference for the Treatment of Heart Failure Restores Cardiac Function and Reduces Pathological Hypertrophy. *Circulation* 2009; 124: 1241-1252.
116. Poller W, Hajjar R, Schultheiss HP, et al. Cardiac-targeted delivery of regulatory RNA molecules and genes for the treatment of heart failure. *Cardiovascular Research* 2010; 86: 353-364.
117. Lisovyy OO, Dosenko VE, Nagibin VS, et al. Cardioprotective effect of 5-lipoxygenase gene (*ALOX5*) silencing in ischemia-reperfusion. *Acta Biochimica Polonica* 2009; 56(4): 687-694.



## คำถาม

### 1. ข้อใดผิดเกี่ยวกับความสำคัญของกระบวนการ RNA interference (RNAi)

- 1) ถูกนำมาศึกษาวิจัยในโรคติดเชื้อและโรคทางพันธุกรรม
- 2) เป็นการรักษาโรคด้วยยีนรูปแบบหนึ่ง
- 3) เป็นการทำงานของ siRNA miRNA และ shRNA
- 4) ช่วยเสริมความสามารถของยีนทรานสโพซอน
- 5) ถูกนำมาใช้ศึกษาหน้าที่ของยีน

### 2. ข้อใดผิด

- 1) กระบวนการ RNAi ถูกนำมาศึกษาวิจัยในโรคติดเชื้อจาก ไวรัส แบคทีเรีย รา ปรสิตและโรคมะเร็ง
- 2) กระบวนการ RNAi สามารถช่วยบอกได้ว่า NANOG มีส่วนทำให้เอ็มบริโอนิกส์เต็ม เซลล์ของมนุษย์มีการเปลี่ยนแปลงอย่างไร
- 3) การทำงานของ miRNA เกี่ยวข้องกับการควบคุมการแสดงออกของยีนและพัฒนาการของสิ่งมีชีวิต
- 4) พิธีใช้กระบวนการ RNAi ในการป้องกันการบุกรุกจากไวรัสเช่นเดียวกับหนอนและแมลงวัน
- 5) การใช้กระบวนการ RNAi ยับยั้งการแสดงออกของยีนทรานสโพซอนเป็นสาเหตุให้จีโนมที่ทรานสโพซอนเข้าแทรกเสียหาย

### 3. ข้อใดถูกต้องที่สุดเกี่ยวกับกลไกของ siRNA

- 1) มนุษย์มียีนที่ผลิต siRNA ซึ่งมีลักษณะเป็นสายคู่ยาวขึ้นมาเองได้
- 2) Dicer, miRNA และ Argonaute เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในกลไกของ siRNA
- 3) เมื่อเส้น Antisense หรือ Guide strand เข้าจับกับเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายแล้ว เอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายก็จะถูกตัดและสลายตัวไป
- 4) Long dsRNA, Dicer, Argonaute, RISC, Antisense strand และ Post-transcription inhibition เกี่ยวข้องกับกลไกของ siRNA
- 5) Post-transcription inhibition เกิดจากการทำงานของสาย siRNA ทั้งสองเส้น

#### 4. กลไกของ siRNA กับ miRNA ต่างกันอย่างไร

- 1) กลไก miRNA ใช้เส้น Sense หรือ Antisense ก็ได้ในการเข้าจับกับเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมาย
- 2) หลังจากที่ Drosha ตัดอาร์เอ็นเอสายคู่ยาวไม่มีปีกแล้วก็จะเรียกว่า “siRNA”
- 3) siRNA ยับยั้งการแสดงออกของยีน ณ ระดับหลังการถอดรหัส ส่วน miRNA มักยับยั้ง ณ หลังการถอดรหัสและระดับการแปลรหัส
- 4) miRNA ถูกผลิตจากยีนในนิวเคลียส ส่วน siRNA ถูกผลิตจากยีนในไซโตพลาสซึม
- 5) siRNA ใช้เส้น Passenger strand เข้าจับเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายในระดับหลังการถอดรหัส

#### 5. ความจำเพาะสูงของกระบวนการ RNAi มาจาก

- 1) กระบวนการทำงานเกิดขึ้นในนิวเคลียส
- 2) การมีโมเลกุลขนาดใหญ่ทำให้หาเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายได้ง่าย
- 3) การเป็นอาร์เอ็นเอเหมือนเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมาย
- 4) การมีประจุทำให้เกิดแรงดึงดูดต่อเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมาย
- 5) การจับกับเอ็มอาร์เอ็นเอเป้าหมายตามหลักการเข้าคู่กันของคู่เบส

#### 6. ข้อใดถูกต้องที่สุด เกี่ยวกับสิ่งที่ต้องพัฒนาในการนำ RNAi ไปใช้รักษาโรคในมนุษย์

- 1) ระบบการนำส่ง เช่น การนำส่งด้วย Peptide-based delivery
- 2) ความปลอดภัย เช่น การออกแบบ siRNA สังเคราะห์ให้มีความจำเพาะต่อเป้าหมาย
- 3) ความคงตัว เช่น การปรับโครงสร้างของ siRNA ด้วยสารเคมี
- 4) การศึกษาเรื่องขนาดยา (dose) เพื่อนำไปใช้ในการรักษา
- 5) ถูกทุกข้อ

#### 7. ข้อใดถูก

- 1) Off-target effects คือ การจับยีนถูกเป้าหมายของ RNAi แต่เกิดผลอย่างอื่นซึ่งไม่ใช่ผลที่ต้องการ
- 2) Non-specific effects คือ การจับยีนผิดเป้าหมายของ RNAi แล้วเกิดผลอย่างอื่นซึ่งไม่ใช่ผลที่ต้องการ
- 3) การฉีด siRNA เข้ากระแสเลือดอย่างรวดเร็วในปริมาณมากเป็นอีกวิธีหนึ่งที่ช่วยแก้ปัญหาการออกฤทธิ์ที่สั้นของ siRNA
- 4) การอิมมัลชันของ Dicer และ Risc อาจเกี่ยวข้องกับสมดุลการแสดงออกของยีนอื่นซึ่งควบคุมโดย miRNA
- 5) สำหรับผู้ป่วยโรคเอดส์ต้องการการออกฤทธิ์ที่สั้นของ siRNA

## 8. ข้อได้ถูก

- 1) siRNA มีขนาดใหญ่และมีคุณสมบัติเป็น cationic รวมถึงบริเวณ hydrophilic ของพลาสมาเมมเบรนเป็นอุปสรรคต่อการนำส่ง siRNA เข้าสู่เซลล์
- 2) 2' -FU, 2' -FC, 2' -OMe, 2' -OH, DAP ทั้งหมดนี้เป็นสารเคมีที่ใช้ในการพัฒนาความคงตัวของ siRNA
- 3) การหุ้ม siRNA ด้วยโพลิเมอร์ที่เป็นประจุลบและเชื่อมกับแอนติบอดีเป็นการพัฒนาระบบนำส่ง siRNA อีกวิธีหนึ่ง
- 4) การปรับแต่งโครงสร้าง siRNA ด้วยสารเคมีที่ตำแหน่ง 2' -OH หรือ ฟันระฟอสโฟไดเอสเทอร์ สามารถช่วยป้องกันการถูกทำลายจากปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส หรือ RNase ได้
- 5) Peptide-based delivery เป็นการนำกรดอะมิโนประจุลบในการช่วยนำส่ง siRNA

## 9. กระบวนการ RNAi ถูกนำมาศึกษาวิจัยในโรคติดเชื้อชนิดใด

- 1) โรคที่เกิดจาก “สนิปส์”
- 2) โรค Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)
- 3) โรคติดเชื้อไวรัส เช่น จากเชื้อ Respiratory Syncytial Virus และ SARs corona virus ซึ่งทำให้เกิดโรค SARs
- 4) โรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์
- 5) โรค Age-related Macular Degeneration (AMD)

## 10. ข้อได้ผิด

- 1) มีการศึกษาวิจัยพบว่า ยีน Phospholamban และ Arachidonate 5-lipoxygenase (ALOX5) เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหัวใจบางชนิด
- 2) มีการนำ RNAi มาศึกษาวิจัยในโรคที่เกิดจาก “สนิปส์” เช่น โรคการเสื่อมของเซลล์ประสาทหรือโรคโหลิตจาง
- 3) มีรายงานการวิจัยพบว่า RNAi ช่วยให้เซลล์มะเร็งมีความไวต่อยาเคมีบำบัดเพิ่มขึ้น
- 4) หลักการใช้ siRNA ต่อโรคติดเชื้อเอชไอวี คือ ออกแบบให้ siRNA เข้ายับยั้งเฉพาะยีนของไวรัสเอชไอวีเท่านั้นโดยไม่ยับยั้งการทำงานของยีนที่เป็นตัวรับของ host
- 5) มีการศึกษาวิจัยโดยการนำ shRNA มาใช้ร่วมกับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในผู้ป่วยโรคเอดส์





วารสาร ไทยเภสัชวิทยานิตยสาร

ปีที่ 6 เดือนมกราคม - ธันวาคม 2554

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## การออกแบบและประเมินผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของ เภสัชภัณฑ์

### (Long-term Stability Test of Pharmaceutical Products: Design and Evaluation)

รศ.ดร.เพ็ชรกิจ แดงประเสริฐ

กลุ่มวิชาเภสัชอุตสาหกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต

รหัส 1-000-SPU-000-1109-01

จำนวนหน่วยกิต 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 7 กันยายน พ.ศ. 2554

วันที่หมดอายุ: 7 กันยายน พ.ศ. 2556

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เพื่อให้ผู้อ่าน

1. มีความเข้าใจโดยสังเขปเกี่ยวกับหลักการออกแบบและแปลผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของเภสัชภัณฑ์โดยอาศัยหลักสถิติ
2. สามารถออกแบบการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของเภสัชภัณฑ์ได้อย่างถูกต้อง
3. สามารถแปลผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของเภสัชภัณฑ์ได้อย่างเหมาะสม
4. คำนวณหาอายุการใช้ของเภสัชภัณฑ์ได้อย่างถูกต้องตามหลักสถิติ

#### บทคัดย่อ

การศึกษาความคงสภาพระยะยาว (long-term stability study) ของเภสัชภัณฑ์เป็นการศึกษาเพื่อกำหนดอายุการใช้ (shelf life) ของเภสัชภัณฑ์ที่ผลิตออกวางจำหน่าย และเพื่อให้การออกแบบการศึกษาความคงสภาพได้ข้อมูลที่เพียงพอ ที่จะแปลผลได้อย่างน่าเชื่อถือ โดยสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายน้อยที่สุด จำเป็นต้องอาศัยหลักการออกแบบและแปลผลการทดลองที่อิงหลักการทางสถิติ การออกแบบการทดลองเชิงสถิติที่เหมาะสมสามารถลดจำนวนช่วงเวลาที่ต้องสุ่มตัวอย่างและ/หรือลดจำนวนตัวอย่างที่ต้องสุ่มมาทดสอบ โดยมีความแม่นยำในการแปลผลในระดับที่ยอมรับได้ ทำให้ลดต้นทุนที่ใช้ในการทดสอบความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ บทความนี้กล่าวถึงวิธีการออกแบบการศึกษาความคงสภาพระยะยาวดังกล่าว ที่เรียกว่าการออกแบบที่ลดขนาดลง (reduced design) ทั้งวิธีการออกแบบการศึกษาความ

คงสภาพแบบแทรกเกิดติง (bracketing design) และวิธีการออกแบบการศึกษาความคงสภาพแบบเมทริกซิง (matrixing design) ตลอดจนวิธีการหาวันหมดอายุของยาโดยอาศัยหลักสถิติ พร้อมตัวอย่างประกอบโดยจะกล่าวถึงเฉพาะความคงตัวในแง่ของปริมาณตัวยาเท่านั้น

**คำสำคัญ :** เภสัชภัณฑ์ การศึกษาความคงสภาพระยะยาว อายุการใช้ การออกแบบแบบเมทริกซิง และการออกแบบแบบแทรกเกิดติง

## บทนำ

การศึกษาความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ เป็นการดำเนินการหาหลักฐานเพื่อยืนยันว่าคุณภาพของเภสัชภัณฑ์เปลี่ยนแปลงไปอย่างไรเมื่อเวลาผ่านไป ทำให้สามารถกำหนดอายุการใช้ (shelf life) ได้ โดยทดสอบคุณลักษณะต่างๆ ที่เป็นเป้าหมายที่จะเกิดการเปลี่ยนแปลงระหว่างการรักษาและมีแนวโน้มที่จะมีอิทธิพลต่อคุณภาพ ความปลอดภัย และ/หรือประสิทธิผล ด้วยเหตุที่ว่าเภสัชภัณฑ์หมายถึงรูปแบบยาเตรียมที่อยู่ในภาชนะบรรจุสุดท้าย ดังนั้นการศึกษาความคงสภาพต้องสามารถใช้ได้กับทุกความแรงและทุกภาชนะบรรจุ สำหรับเภสัชภัณฑ์ใหม่แล้วจำเป็นต้องศึกษาแบบเร่งเป็นระยะเวลา 6 เดือน และต้องศึกษาแบบยาวนานตลอดช่วงระยะเวลาของวันหมดอายุ ด้วยเหตุนี้สามารถก่อให้เกิดค่าใช้จ่ายที่สูงในการศึกษาความคงสภาพได้ ทำให้เกิดเป็นที่มาของการศึกษาความคงสภาพโดยอาศัยหลักทางสถิติในการออกแบบที่เรียกว่าการออกแบบแบบเมทริกซิง (matrixing design) หรือก็คือการศึกษาที่ว่า “เพียงส่วนหนึ่งของตัวอย่างทั้งหมดเท่านั้นที่มีการทดสอบที่จุดใดจุดหนึ่งของการสุ่มตัวอย่าง”<sup>1</sup>

มีการนำเสนอการศึกษาความคงสภาพ โดยอาศัยหลักทางสถิติในการออกแบบเป็นครั้งแรกในช่วงต้นของทศวรรษ 1980 ต่อมาในปี 1989 Nordbrock<sup>2</sup> และ Wright<sup>3</sup> ได้นำเสนอในการประชุมด้านความคงสภาพ 2 ครั้ง และ Nakagaki<sup>4</sup> ได้นำเสนอในการประชุมโดยใช้เทอมของ matrix และ bracket หลังจากนั้น Nordbrock<sup>5</sup> ได้นำเสนออีกครั้งในปี 1991 และได้มีการตีพิมพ์ครั้งแรกในวารสารในปี 1992<sup>6</sup> นับแต่นั้นเป็นต้นมาได้มีการนำเสนอและตีพิมพ์ในหัวข้อนี้อีกเป็นจำนวนมาก บทความนี้จะกล่าวถึงการออกแบบการศึกษาความคงสภาพระยะยาวที่ใช้กันทั่วไป ซึ่งรวมถึง full factorial design, fractional factorial design และ reduced designs บางประเภทที่นำเสนอโดย Nordbrock<sup>6</sup> และที่กำหนดขึ้นโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (USFDA)<sup>7</sup> เพื่อที่จะแสดงให้เห็นถึงการออกแบบเหล่านี้ให้ลองพิจารณาตัวอย่างต่อไปนี้<sup>8</sup>

ทำการผลิตเภสัชภัณฑ์ใหม่ในรูปแบบของยาเม็ดใน 3 ความแรง คือ 15, 30 และ 60 มิลลิกรัม และเลือกใช้ภาชนะบรรจุ 3 ชนิด คือ ขวดแก้ว บลิสเตอร์แพ็คเกจที่ทำจาก polyvinyl และหลอดที่ทำจากพลาสติกชนิด polyethylene ถ้าต้องการศึกษาความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ดังกล่าวภายใต้สภาวะปกติ (อุณหภูมิห้องที่ 25 องศาเซลเซียส และความชื้นสัมพัทธ์ที่ร้อยละ 60) เป็นเวลา 4 ปี ต้องทำการศึกษาโดยสุ่มตัวอย่างมาที่ช่วงเวลาต่างๆ ตาม  $T_1$  โดยที่

$$T_1 = (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 \text{ และ } 48 \text{ เดือน})$$

การศึกษาความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ที่ทำการผลิต ต้องได้ข้อมูลจากอย่างน้อย 3 รุ่นการผลิต (batches) ดังนั้นถ้าออกแบบการศึกษาความคงสภาพเป็น full factorial แล้ว การออกแบบจะเป็น

full factorial design ของตัวแปรอิสระ (คือ ตัวแปรที่มีผลต่อความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์) จำนวน 2 ตัวแปร คือ ความแรงของยาและชนิดของภาชนะบรรจุต่อ 1 รุ่นการผลิต โดยที่ศึกษาผลของระดับของตัวแปรแต่ละตัวที่ต่างกัน 3 ระดับ ทำให้ได้จำนวนของการทดลอง (combination) ที่ออกแบบตาม full factorial design เท่ากับ 27 combination (9 combination ต่อรุ่นการผลิต 1 รุ่น) ต่อหนึ่งช่วงเวลาตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 จำนวนครั้งของการทดลองที่ออกแบบโดย full factorial design ของ 3 ตัวแปรที่ศึกษา 3 ระดับ ( $3^3$  Full factorial design)<sup>8</sup>

| Combination | Batch | Strength | Package | Combination | Batch | Strength | Package |
|-------------|-------|----------|---------|-------------|-------|----------|---------|
| 1           | 1     | 15       | Bottle  | 15          | 2     | 30       | Tube    |
| 2           | 1     | 15       | Blister | 16          | 2     | 60       | Bottle  |
| 3           | 1     | 15       | Tube    | 17          | 2     | 60       | Blister |
| 4           | 1     | 30       | Bottle  | 18          | 2     | 60       | Tube    |
| 5           | 1     | 30       | Blister | 19          | 3     | 15       | Bottle  |
| 6           | 1     | 30       | Tube    | 20          | 3     | 15       | Blister |
| 7           | 1     | 60       | Bottle  | 21          | 3     | 15       | Tube    |
| 8           | 1     | 60       | Blister | 22          | 3     | 30       | Bottle  |
| 9           | 1     | 60       | Tube    | 23          | 3     | 30       | Blister |
| 10          | 2     | 15       | Bottle  | 24          | 3     | 30       | Tube    |
| 11          | 2     | 15       | Blister | 25          | 3     | 60       | Bottle  |
| 12          | 2     | 15       | Tube    | 26          | 3     | 60       | Blister |
| 13          | 2     | 30       | Bottle  | 27          | 3     | 60       | Tube    |
| 14          | 2     | 30       | Blister |             |       |          |         |

ถ้าทดสอบความคงสภาพของแต่ละ combination เป็นเวลา 4 ปีตามช่วงเวลา  $T_1$  ต้องมีจำนวนการทดสอบเท่ากับ 27 combination คูณด้วย 9 ช่วงเวลา (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 และ 48 เดือน) คือ 243 ครั้ง ซึ่งสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก จึงมีการเสนอให้ใช้ fractional factorial design ออกแบบการศึกษาแทน คือไม่เลือกทุก combination มาทดสอบแต่วางแผนเลือกเฉพาะบาง combination เท่านั้น เป็นการลดจำนวนการทดสอบเพื่อลดค่าใช้จ่าย โดยที่ยังได้ความแม่นยำของการทดสอบเพื่อหา shelf life ที่น่าเชื่อถือได้ในระดับหนึ่งแม้จะน้อยกว่าการใช้ full factorial design อย่างไรก็ตามเนื่องจากการใช้ fractional factorial design จะทำให้การหาผลของปัจจัยต่างๆ ที่มีต่อความคงสภาพของตัวยามีความแม่นยำที่ลดลง ดังนั้นจึงมีการนำเสนอการออกแบบการศึกษาความคงสภาพอีกลักษณะหนึ่งที่เรียกว่า reduced design ที่นิยมใช้กันได้แก่การออกแบบแบบเมทริกซิง (matrixing design) และการออกแบบแบบแบร็กเกตติง (bracketing design)

โดยพื้นฐานแล้วการออกแบบการศึกษาความคงสภาพประกอบด้วย 2 ส่วนด้วยกันได้แก่การเลือก design factor เช่น ความแรงของยา และชนิดของภาชนะบรรจุ และการเลือกช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่าง เช่น ทุก 3 เดือนในปีแรก ทุก 6 เดือนในปีที่สอง และทุกปีหลังจากนั้นตามที่ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (USFDA) กำหนด<sup>9</sup> ในการเลือก design factor นั้นอาจใช้ full factorial design หรือ fractional factorial design ตามที่ได้กล่าวมาแล้ว หรืออาจใช้หลักการของการออกแบบแบบแบร็กเกตติงก็ได้ ในขณะที่การเลือกช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่างอาจสุ่มที่ทุกช่วงเวลาที่กำหนดหรือเลือกสุ่มเป็นบางช่วงเวลาโดยอาศัยหลักการของการออกแบบแบบเมทริกซิง

### หลักการของการทดสอบแบบเมทริกซ์ (matrixing design)

ในแง่ของการลดค่าใช้จ่าย Nordbrock<sup>6</sup> ได้เสนอให้ลดจำนวนของช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่าง (sampling interval) ลง โดยนำเสนอ subset ย่อยต่างๆ ของช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่าง (หน่วยเป็นเดือน) สำหรับการศึกษาคงสภาพเป็นเวลานานจนถึง 4 ปี ดังนี้ :

$T_2 = \{0, 3, 9, 18, 36, 48\}$ ,  $T_3 = \{0, 6, 12, 24, 48\}$ ,  $T_5 = \{0, 3, 12, 36, 48\}$ ,  $T_6 = \{0, 6, 18, 48\}$ ,  $T_7 = \{0, 9, 24, 48\}$ ,  $T_8 = \{0, 3, 9, 12, 24, 36, 48\}$ ,  $T_9 = \{0, 3, 6, 12, 18, 36, 48\}$ ,  $T_A = \{0, 6, 9, 18, 24, 48\}$

ในทางปฏิบัติจะแบ่ง subset ข้างบนเป็น 3 กลุ่ม คือ (a)  $T_2$  และ  $T_3$  (b)  $T_5$ ,  $T_6$  และ  $T_7$  (c)  $T_8$ ,  $T_9$  และ  $T_A$  ในการออกแบบการศึกษาคงสภาพหนึ่งนั้น ถ้าเลือกกลุ่มแรกของ subset แล้ว ครั้งหนึ่งของการศึกษาจะดำเนินการที่ 0, 3, 9, 18, 36 และ 48 เดือน ในขณะที่อีกครึ่งหนึ่งที่เหลือจะดำเนินการที่ 0, 6, 12, 24 และ 48 เดือน ทำให้มีครึ่งหนึ่งของการศึกษาคงสภาพดำเนินการที่แต่ละช่วงเวลายกเว้นที่จุดแรกและจุดสุดท้ายของช่วงเวลาคือ 0 และ 48 เดือน ทำให้สามารถลดการทดสอบลงไปได้ประมาณครึ่งหนึ่งจึงเรียกการออกแบบนี้ว่า one-half design หรือ one-half reduction โดยที่ถ้ากลุ่มแรกของ subset นำไปใช้ร่วมกับ complete (full) factorial design จะเรียกว่าเป็น complete-one-half design

ถ้าเลือกกลุ่มที่สองของ subset หนึ่งในสามของการศึกษาคงสภาพจะดำเนินการที่ 0, 3, 12, 36 และ 48 เดือน อีกหนึ่งในสามจะดำเนินการที่ 0, 6, 18 และ 48 เดือน และอีกหนึ่งในสามจะดำเนินการที่ 0, 9, 24 และ 48 เดือน ทำให้ลดการทดสอบได้ประมาณสองในสาม เรียกการออกแบบนี้ว่า one-third design หรือ two-third reduction โดยการออกแบบชนิดนี้ หนึ่งในสามของการศึกษาคงสภาพจะดำเนินการที่แต่ละช่วงเวลายกเว้นที่ 0 และ 48 เดือน และถ้านำไปใช้ร่วมกับ complete factorial design จะเรียกว่าเป็น complete-one-third design

สำหรับการเลือกใช้กลุ่มที่สามของ subset หนึ่งในสามของการศึกษาจะดำเนินการที่ 0, 3, 9, 12, 24, 36 และ 48 เดือน อีกหนึ่งในสามจะดำเนินการที่ 0, 3, 6, 12, 18, 36 และ 48 เดือน และอีกหนึ่งในสามจะดำเนินการที่ 0, 6, 9, 18, 24 และ 48 เดือน จะเห็นว่าสองในสามของการศึกษาคงสภาพดำเนินการที่แต่ละช่วงเวลายกเว้นที่ 0 และ 48 เดือน ทำให้สามารถลดการทดสอบลงไปได้ประมาณหนึ่งในสาม จึงเรียกการออกแบบนี้ว่า two-third design หรือ one-third reduction และถ้าร่วมกับ complete factorial design จะเรียกว่าเป็น complete-two-third design

### หลักการของการทดสอบแบบแบร็กเกตติง (Bracketing design)

การออกแบบการศึกษาคงสภาพแบบ reduced design อีกชนิดหนึ่งที่ใช้กันคือ การออกแบบแบบแบร็กเกตติง ซึ่งเป็นการออกแบบการศึกษาที่กำหนดให้เฉพาะตัวอย่างที่อยู่ตำแหน่งปลายสุด (extreme) ของแต่ละปัจจัยที่ทำการศึกษา เช่น ความแรงของยา หรือขนาดบรรจุของเภสัช



ภัณฑ์ ต้องทำการทดสอบที่ทุกจุดของช่วงเวลาที่ทำการสุ่มตัวอย่าง โดยคาดหวังว่าความคงสภาพของ intermediate level แทนได้โดยความคงสภาพที่ได้จากการทดสอบที่ตำแหน่งปลายสุด (extreme test)

#### การวางแผนการทดสอบแบบแบร็กเกตติงและเมทริกซิง

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้กำหนด Guidance for Industry Q1D Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products ขึ้นมาในปี 2003<sup>7</sup> สำหรับ long-term stability test โดยนำหลักการของ stability design ที่ได้มีผู้นำเสนอมาประยุกต์ใช้ดังต่อไปนี้

#### การออกแบบแบบแบร็กเกตติง (Bracketing design)<sup>7,10</sup>

หมายความว่าแผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ที่เมื่อทำการทดสอบ ณ เวลาหนึ่ง เฉพาะตัวอย่างที่มีความแรงหรือขนาดบรรจุสูงสุดและต่ำสุด ใช้เป็นตัวแทนของผลิตภัณฑ์ที่มีความแรงหรือขนาดบรรจุที่อยู่ระหว่างสูงสุดและต่ำสุดนั้น เพื่อลดภาระการศึกษาโดยใช้สถิติในการวางแผน<sup>10</sup> การวางแผนการทดสอบชนิดนี้ได้แก่การออกแบบการศึกษา ซึ่งยอมให้เฉพาะตัวอย่างที่ได้จากตำแหน่งปลายสุดของช่วงของปัจจัยที่ศึกษา (เช่น ความแรงของยา ขนาดของภาชนะบรรจุและหรือปริมาณที่บรรจุ) เท่านั้น ที่ได้รับการทดสอบในทุกจุดของเวลาที่สุ่มทดสอบ ตารางที่ 2 แสดงการออกแบบการทดสอบชนิดนี้สำหรับผลิตภัณฑ์ที่มีการผลิตใน 3 ระดับสามความแรง คือ 50, 75 และ 100 มิลลิกรัม และในขนาดความจุ 3 ขนาด คือ 15, 100 และ 500 มิลลิลิตร ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าเฉพาะขนาดความแรงที่ 50 และ 100 มิลลิกรัม และที่มีขนาดความจุ 15 และ 500 มิลลิลิตร เท่านั้นที่นำไปทดสอบ โดยเก็บที่สภาวะการทดลองตามข้อกำหนดสำหรับการหาความคงสภาพแบบระยะยาว (long-term stability test) และสุ่มตัวอย่างที่ช่วงเวลาต่างๆ เช่น ที่ 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 และ 60 เดือนมาทดสอบทุกช่วงเวลา

#### การวางแผนการทดสอบแบบเมทริกซิง (Matrixing design)

หมายความว่า แผนการศึกษาความคงสภาพของผลิตภัณฑ์ที่แบ่งการทดสอบเป็นกลุ่มย่อยทำการทดสอบตามหัวข้อต่างๆ สลับกัน ณ เวลาที่กำหนด ตัวอย่างแต่ละกลุ่มจะสามารถเป็นตัวแทนของผลิตภัณฑ์ ตัวอย่างที่ทดสอบแต่ละกลุ่มจะแตกต่างกันในรุ่นผลิต ความแรงของยา ภาชนะบรรจุเหมือนกันแต่ขนาดบรรจุต่างกัน หรือบางกรณีอาจต่างชนิดกันได้<sup>10</sup>

การวางแผนการทดสอบแบบเมทริกซิงที่ใช้กันอยู่เรียกกันว่าเป็น reduced design คือการออกแบบที่ลดลงจาก full design โดยมีข้อแม้ว่าทุก combination ต้องมีการทดสอบที่จุดแรก และจุดสุดท้าย และถ้าข้อมูลของ long-term stability ทั้งหมดของ shelf life ที่นำเสนอยังไม่สมบูรณ์ ณ เวลาที่ยื่นขึ้นทะเบียน ทุก combination ต้องทำการทดสอบที่เวลา 12 เดือน หรือจุดสุดท้ายของเวลาก่อนการยื่นขอทะเบียน นอกจากนั้นทุก combination มีการทดสอบอย่างน้อย 3 ช่วงเวลาซึ่งรวมเอาช่วงเวลาดังต้นไว้ด้วย ตัวอย่างของการออกแบบแบบเมทริกซิง แสดงไว้ในตารางที่ 3 และ 4

**ตารางที่ 2** การออกแบบแบบแผนการทดลองสำหรับเภสัชภัณฑ์ โดยศึกษาผลของปัจจัย 2 ประการ คือ ความแรง และขนาดบรรจุ<sup>7</sup>

| Strength       |        | 50 mg |   |   | 75 mg |   |   | 100 mg |   |   |
|----------------|--------|-------|---|---|-------|---|---|--------|---|---|
| Batch          |        | 1     | 2 | 3 | 1     | 2 | 3 | 1      | 2 | 3 |
| Container size | 15 ml  | T     | T | T |       |   |   | T      | T | T |
|                | 100 ml |       |   |   |       |   |   |        |   |   |
|                | 500 ml | T     | T | T |       |   |   | T      | T | T |

T = Sample tested

**ตารางที่ 3** การวางแผนการทดลองแบบเมทริกซ์ชนิด one-third reduction สำหรับศึกษาผลของ ความแรงของเภสัชภัณฑ์ 2 ระดับ<sup>7</sup>

| Time point (months) |    |         | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
|---------------------|----|---------|---|---|---|---|----|----|----|----|
| Strength            | S1 | Batch 1 | T | T |   | T | T  |    | T  | T  |
|                     |    | Batch 2 | T | T | T |   | T  | T  |    | T  |
|                     |    | Batch 3 | T |   | T | T | T  | T  | T  | T  |
|                     | S2 | Batch 1 | T |   | T | T | T  | T  | T  | T  |
|                     |    | Batch 2 | T | T |   | T | T  |    | T  | T  |
|                     |    | Batch 3 | T | T | T |   | T  | T  |    | T  |

T = Sample tested

ตารางที่ 3 แสดงการออกแบบการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพคือ ความแรงของยา (2 ระดับ) เป็น full factorial design คือเลือกทุก combination ของปัจจัยที่ทุกระดับ แต่จะลดช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่าง ทำให้ไม่ได้สุ่มตัวอย่างมาทำการทดสอบที่ทุกช่วงเวลาจึงเป็น reduced design ไม่ใช่ full design ในขณะที่ในตารางที่ 4 ในส่วนของ matrixing on time points หมายถึงเลือกออกแบบศึกษา ปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพได้แก่ ความแรงของยา (3 ระดับ) และขนาดของภาชนะบรรจุ (3 ระดับ) เป็น full factorial design คือทุก combination ของความแรงและขนาดของภาชนะบรรจุที่ทุกระดับของ ทุกขั้นตอนการผลิตรวมกัน แต่เลือกที่จะลดช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่างลงไปในหนึ่งในสาม โดยที่ค่า T1, T2 และ T3 ในตาราง ตรงกับ T<sub>A</sub> (0, 6, 9, 18, 24, 48 เดือน) , T<sub>B</sub> (0, 3, 9, 12, 24, 36, 48 เดือน) และ T<sub>C</sub> (0, 3, 6, 12, 18, 36, 48 เดือน) ที่เสนอโดย Nordbbock<sup>6</sup> ตามลำดับ นั่นคือสุ่มแต่ละ combination มาทดสอบที่ เวลาต่างกันไปตาม T<sub>A</sub>, T<sub>B</sub> และ T<sub>C</sub> แต่ให้ทดสอบทุก combination ที่ 12 เดือน และจุดสุดท้ายที่ทำการ ทดสอบคือที่ 36 เดือน ตามที่กำหนดโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา เนื่องจากข้อมูลการศึกษานี้ยังไม่สมบูรณ์ครบ 60 เดือน

สำหรับในส่วนของการ *matrixing on time points and factors* จะเลือกการออกแบบการศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อความคงสภาพ ได้แก่ ความแรงของยาและขนาดของภาชนะบรรจุเป็น *fractional factorial design* ของแต่ละรุ่นการผลิตรวมกัน กล่าวคือไม่ได้ทำการสุ่มตัวอย่างทั้ง 27 combination แต่จะสุ่มมาเพียง 18 combination เท่ากับเป็น *one-third reduction* ในแง่ของปัจจัย และเลือกลดช่วงเวลาสุ่มตัวอย่างด้วยเป็น *one-third reduction* เหมือนเดิม จึงเป็นการออกแบบแบบเมทริกซิง ทั้งในแง่ของปัจจัยและช่วงเวลาสุ่มตัวอย่าง

ตารางที่ 4 การวางแผนการทดลองแบบเมทริกซิงสำหรับศึกษาผลของปัจจัย 2 ประการ คือ ความแรงและขนาดบรรจุของเภสัชภัณฑ์อย่างละ 3 ระดับ<sup>7</sup>

Matrixing on time points

| Strength       | S1 |    |    | S2 |    |    | S3 |    |    |
|----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Container size | A  | B  | C  | A  | B  | C  | A  | B  | C  |
| Batch 1        | T1 | T2 | T3 | T2 | T3 | T1 | T3 | T1 | T2 |
| Batch 2        | T2 | T3 | T1 | T3 | T1 | T2 | T1 | T2 | T3 |
| Batch 3        | T3 | T1 | T2 | T1 | T2 | T3 | T2 | T3 | T1 |

Matrixing on Time Points and Factors

| Strength       | S1 |    |    | S2 |    |    | S3 |    |    |
|----------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Container size | A  | B  | C  | A  | B  | C  | A  | B  | C  |
| Batch 1        | T1 | T2 |    | T2 |    | T1 |    | T1 | T2 |
| Batch 2        |    | T3 | T1 | T3 | T1 |    | T1 |    | T3 |
| Batch 3        | T3 |    | T2 |    | T2 | T3 | T2 | T3 |    |

Key :

| Time-point (months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
|---------------------|---|---|---|---|----|----|----|----|
| T <sub>1</sub>      | T |   | T | T | T  | T  | T  | T  |
| T <sub>2</sub>      | T | T |   | T | T  |    | T  | T  |
| T <sub>3</sub>      | T | T | T |   | T  | T  |    | T  |

S1, S2 and S3 are different strengths. A, B and C are different container sizes. T = sample tested

#### การแปลผลข้อมูล<sup>11, 12</sup>

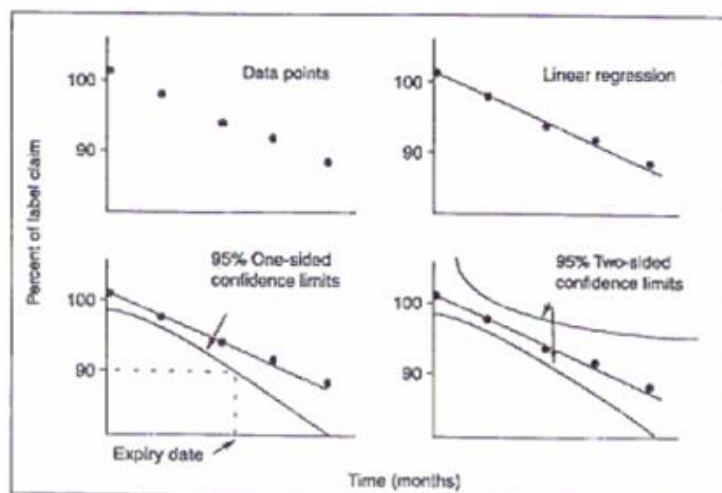
เมื่อนำข้อมูลจากทดสอบความคงสภาพ เขียนกราฟความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่เหลืออยู่ในเภสัชภัณฑ์กับระยะเวลาทำการเก็บรักษาภายใต้สภาวะที่ระบุไว้ จะได้กราฟแต่ละเส้นสำหรับเภสัชภัณฑ์หนึ่งรุ่นการผลิต เมื่อนำทุกจุดที่ plot ไปวิเคราะห์โดย linear regression ก็จะได้เส้นทำนายผล (predicted line) ที่เป็นเส้นตรงดังแสดงในสมการที่ 1 และรูปที่ 1

$$Y = mX + b \quad [1]$$

สมการที่ [1] เป็นสมการทำนายผล (predicted equation) ใช้ทำนายปริมาณตัวยา (คือ Y ในสมการ) ว่าจะเปลี่ยนแปลงไปอย่างไรเมื่อเวลา (คือ X ในสมการ) เปลี่ยนไป ค่า m ในสมการคือ slope ซึ่งก็คือค่าคงที่ของอัตราการสลายตัวของยาแบบปฏิกิริยาอันดับศูนย์ (ซึ่งจะเป็นจริงสำหรับการสลายตัว

ของยาจาก 100% ไปเป็น 90% ในทุกกรณี) และค่า b ในสมการคือค่า intercept หรือปริมาณยาแรกเริ่มนั่นเอง

เนื่องด้วยแต่ละจุดที่อยู่บนเส้นได้มาจาก linear regression จึงมีการเบี่ยงเบนจากเส้นเฉลี่ยไปทั้งในด้านของค่าที่ต่ำกว่าและค่าที่สูงกว่า จึงต้องกำหนดขอบเขตของการเบี่ยงเบนของจุดต่างๆที่ plot จริงจากเส้นเฉลี่ยที่อาจจะเกิดขึ้นได้ในระดับความเชื่อมั่นทางสถิติต่างๆ ซึ่งในที่นี้จะกำหนดให้ยอมรับได้ที่ระดับความเชื่อมั่น 95% การเบี่ยงเบนจากเส้นเฉลี่ยดังกล่าวที่อาจเกิดขึ้นทั้งด้านบนและล่างของเส้น จึงต้องมีการคำนวณหาขอบเขตการเบี่ยงเบนที่ยอมรับได้ของข้อมูลจากเส้นเฉลี่ยที่ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยใช้สูตรการคำนวณเชิงสถิติดังต่อไปนี้



รูปที่ 1 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณยาที่เหลืออยู่กับเวลาที่แทนด้วยเส้นเฉลี่ย และเส้นแสดงขอบเขตของข้อมูลที่เบี่ยงเบนไปจากค่าเฉลี่ยที่ยอมรับได้ที่ระดับความเชื่อมั่น 95%,  $y_i'$ <sup>11</sup>

$$S_y^2 = \text{ความคลาดเคลื่อนของค่าจริง } (y_i) \text{ และค่าทำนายจากสมการ } (\hat{y}_i) \\ = \frac{\sum (\hat{y}_i - y_i)^2}{n - 2} \quad [2]$$

ค่าต่ำสุดที่ระดับความเชื่อมั่น 95%,  $y_i'$

$$y_i' = \hat{y}_i - g(X) = (mx + b) - g(X) \quad [3]$$

ค่าสูงสุดที่ระดับความเชื่อมั่น 95%,  $y_i''$

$$y_i'' = \hat{y}_i + g(X) = (mx + b) + g(X) \quad [4]$$

$$g(X) = t_{0.05, n-2} \cdot \text{Sy} \cdot \left[ \frac{1}{n} + \frac{(X - \bar{X})^2}{\sum (X - \bar{X})^2} \right]^{1/2} \quad [5]$$

เนื่องจากการทำนายปริมาณตัวยาที่เวลาหนึ่งอาจผิดไปจากค่าเฉลี่ยได้ ทำให้เกิดความผิดพลาดในการทำนาย shelf life ของเภสัชภัณฑ์ได้ ดังนั้นถ้าใช้เส้นขอบเขตที่ต่ำกว่าที่ระดับความเชื่อมั่น 95% (95% lower limit confident level) แทนเส้นเฉลี่ยในการหา shelf life แล้ว ถ้าเกิดการผิดพลาดออกจากเส้นเฉลี่ยของค่าปริมาณยาที่เหลือที่เวลาต่างๆ ก็ไม่ก่อให้เกิดปัญหาของการทำนาย shelf life ที่นานกว่าความเป็นจริงขึ้นเลย เพราะได้ทำการเผื่อไว้แล้วโดยคำนวณหา shelf life จากเส้นขอบเขตที่ต่ำกว่าค่าเฉลี่ยที่ระดับความเชื่อมั่น 95%<sup>12</sup>

### การทดสอบความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ในประเทศไทย

ในการวางแผนการศึกษาความคงสภาพ ต้องวางแผนว่าจะนำเภสัชภัณฑ์ไปจำหน่ายที่ใดบ้าง เช่น ในประเทศที่อยู่ใน climatic zone ใด ตามที่ WHO กำหนด ประเทศไทยอยู่ใน Zone IVb คือเขตอากาศร้อน/ความชื้นสูงมากกว่า (Hot /higher humidity) (กำหนดโดยประเทศในกลุ่ม ASEAN) ตารางที่ 5 กล่าวถึงการข้อกำหนดสำหรับการทดสอบความคงสภาพระยะยาว (long-term testing conditions) สำหรับกำหนด shelf life ของตำรับยาที่ใช้กับ Zone ต่างๆ

ตารางที่ 5 สภาวะการณ์ของการทดสอบความคงสภาพระยะยาว<sup>13</sup>

| Climatic zone | Temperature | Humidity | Minimum duration |
|---------------|-------------|----------|------------------|
| Zone I        | 21±2°C      | 45%±5%RH | 12 months        |
| Zone II       | 25±2°C      | 60%±5%RH | 12 months        |
| Zone III      | 30±2°C      | 35%±5%RH | 12 months        |
| Zone IV       | 30±2°C      | 65%±5%RH | 12 months        |
| Zone IVb      | 30±2°C      | 75%±5%RH | 12 months        |

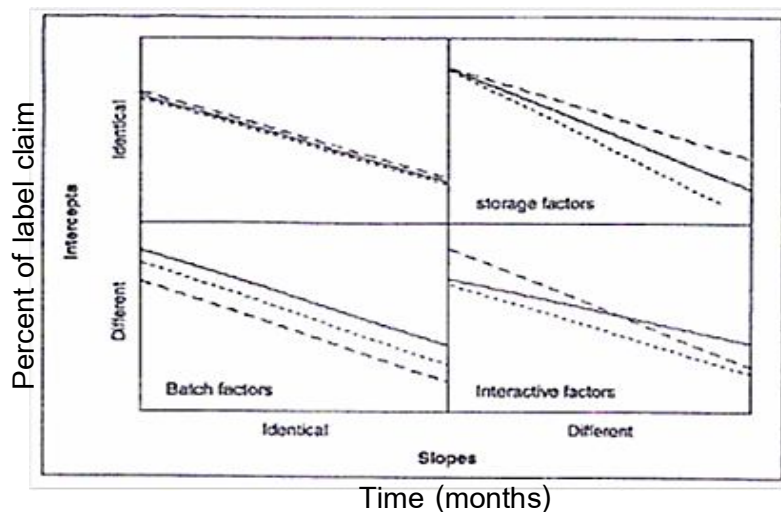
Note : Zone I - temperate, Zone II - sub-tropical, Zone III - hot and dry, Zone IV – hot and humid or tropical, Zone IVb - hot /higher humidity (ASEAN)

### การกำหนดอายุการใช้ยา (shelf life) จากข้อมูลการศึกษาความคงสภาพระยะยาว<sup>11, 12</sup>

นอกจากการทดสอบความคงสภาพแบบเร่งซึ่งเป็นการหา shelf life ของยาชั่วคราว คือ 2 ปี เพื่อนำข้อมูลไปขึ้นทะเบียนตำรับยาแล้ว ต้องมีการทำการทดสอบความคงสภาพระยะยาว ซึ่งในการดำเนินการทดสอบให้ใช้เภสัชภัณฑ์อย่างน้อยจำนวน 3 รุ่นการผลิต นำไปเก็บรักษาตามสภาวะที่ระบุตามตารางที่ 5 และทำการสุ่มตัวอย่างผลิตภัณฑ์ยามาวิเคราะห์และทดสอบตามช่วงเวลาต่างๆ คือ ที่เวลา 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 และ 60 เดือน

รูปที่ 2 แสดงรูปของกราฟที่วาดจากข้อมูลของเภสัชภัณฑ์ 3 รุ่นการผลิตที่นำมาทำการทดสอบหาความคงสภาพระยะยาว รูปที่อยู่ด้านบนซ้ายมือทั้ง slope และ intercept ของกราฟเส้นตรงทั้ง 3 เส้น มีค่าเท่ากันโดยประมาณ สามารถนำข้อมูลทั้งหมดของ 3 รุ่นการผลิตมารวมกันได้ เพื่อเขียนกราฟรูปใหม่หาค่าคงที่ของอัตราเร็วในสลายตัว (slope) ส่วนรูปที่ระบุไว้ว่า batch factors นั้น slope ของทั้ง 3 เส้น

เท่ากัน แต่ค่า intercept ต่างกัน รูปที่ระบุว่า storage factors กราฟทั้งสามมี slope ไม่เท่ากันแต่มีค่า intercept เท่ากัน ในรูปที่ระบุว่า interactive factors กราฟทั้งหมดมีค่า slope และ intercept ไม่เท่ากัน ซึ่งเป็นผลมาจากทั้ง batch และ storage factor ต่างๆ<sup>11</sup> ซึ่งในกรณีหลังทั้ง 3 กรณี จะเลือกการคำนวณหาอายุการใช้ยาจากรุ่นการผลิตที่ให้ค่า slope มากที่สุด เพื่อประกันถึงการทำนายอายุการใช้ยาที่ปลอดภัย



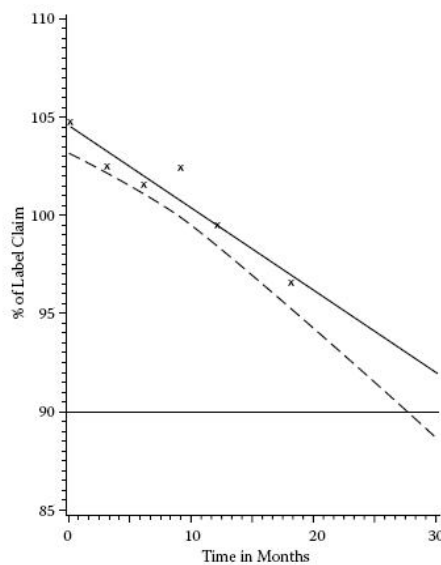
รูปที่ 2 กราฟแบบต่างๆที่วาดจากข้อมูลของเภสัชภัณฑ์ 3 รุ่นการผลิตที่นำมาทำการทดสอบหาความคงสภาพในระยะยาว<sup>12</sup>

### ตัวอย่างที่ 1<sup>8</sup>

ศึกษาความคงสภาพของของยาเม็ดของตัวยามีขนาดการใช้ 300 มิลลิกรัม เพื่อกำหนด shelf life ของยา โดยนำยาเม็ดที่ผลิตจาก 5 รุ่นการผลิตมาเก็บที่อุณหภูมิห้องในภาชนะบรรจุ 2 ชนิด ได้แก่ ขวดที่ทำจากพลาสติกประเภท polyethylene ชนิดความหนาแน่นสูง และบลิสเตอร์แพ็ก (blister packages) นำยาเม็ดมาทดสอบปริมาณยาที่เวลา 0, 3, 6, 9, 12 และ 18 เดือน ได้ผลตามตารางที่ 6 ตัวอย่างนี้มีการสุ่มตัวอย่างจนถึง 18 เดือนเท่านั้นไม่ถึง 60 เดือน และทำการทดสอบทุก combination ที่ทุกช่วงเวลา คือเป็น complete (full) factorial design ดังนั้นจึงเป็นการออกแบบการศึกษาความคงสภาพอย่างธรรมดาที่สุด ไม่ใช่ reduced design

ตารางที่ 6 ผลการวิเคราะห์หาปริมาณยาคิดเป็นร้อยละของปริมาณที่ระบุบนฉลาก<sup>8</sup>

| Package | Batch | Sampling Time (months) |       |       |       |       |       |
|---------|-------|------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
|         |       | 0                      | 3     | 6     | 9     | 12    | 18    |
| Bottle  | 1     | 104.8                  | 102.5 | 101.5 | 102.4 | 99.4  | 96.5  |
|         | 2     | 103.9                  | 101.9 | 103.2 | 99.6  | 100.2 | 98.8  |
|         | 3     | 103.5                  | 102.1 | 101.9 | 100.3 | 99.2  | 101.0 |
|         | 4     | 101.5                  | 100.3 | 101.1 | 100.6 | 100.7 | 98.4  |
|         | 5     | 106.1                  | 104.3 | 101.5 | 101.1 | 99.4  | 98.2  |
| Blister | 1     | 102.0                  | 101.6 | 100.9 | 101.1 | 101.7 | 97.1  |
|         | 2     | 104.7                  | 101.3 | 103.8 | 99.8  | 98.9  | 97.1  |
|         | 3     | 102.5                  | 102.3 | 100.0 | 101.7 | 99.0  | 100.9 |
|         | 4     | 100.1                  | 101.8 | 101.4 | 99.9  | 99.2  | 97.4  |
|         | 5     | 105.2                  | 104.1 | 102.4 | 100.2 | 99.6  | 97.5  |



รูปที่ 3 ความคงสภาพของยาเม็ดที่บรรจุในขวดเมื่อเวลาผ่านไป 18 เดือน<sup>8</sup>

ในที่นี้จะเลือกข้อมูลของยาเม็ดที่ร่นการผลิตที่ 1 และบรรจุในขวด เพื่อแสดงการคำนวณหา shelf life ของร่นการผลิตนี้ รูปที่ 3 แสดงข้อมูลความคงสภาพของยาเม็ดที่บรรจุในขวดเมื่อเวลาผ่านไป 18 เดือนของร่นการผลิตที่ 1 จาก linear regression จะได้สมการทำนายร้อยละของยาที่เหลือ ( $y$ ) เป็นฟังก์ชันของเวลา ( $x$ ) ซึ่งแสดงโดยเส้นตรงดังแสดงในรูปที่ 3 หาค่า slope ( $m$ ) ได้เป็น  $-0.423$  และ intercept ( $b$ ) ได้เป็น  $104.57$  จากนั้นทำการคำนวณหาค่าปริมาณของยาที่เหลือที่เวลาต่างๆ ตามสมการทำนายผล ( $\hat{y} = -0.423x + 104.57$ ) ได้เป็นค่าปริมาณยาที่ทำนาย (predicted drug content,  $\hat{y}$ ) นำไปคำนวณหาความคลาดเคลื่อนของค่าจริง ( $y_i$ ) และค่าทำนายจากสมการ ( $\hat{y}_i$ ) คือ  $S_y^2$  โดยที่ค่า  $n$  (จำนวนจุด) เท่ากับ 6 และจากตารางที่ 7 ค่า  $\sum (\hat{y}_i - y_i)^2$  เท่ากับ 3.874

$$\begin{aligned} S_y^2 &= \text{ความคลาดเคลื่อนของค่าจริง } (y_i) \text{ และค่าทำนายจากสมการ } (\hat{y}_i) \\ &= \frac{\sum (\hat{y}_i - y_i)^2}{n - 2} = \frac{3.874}{(6-2)} = 0.969 \end{aligned}$$

$$S_y = 0.984$$

นำค่าต่างๆ ที่กล่าวถึงไปคำนวณหาค่าต่ำสุดที่ระดับความเชื่อมั่น 95% ของปริมาณยาที่เหลืออยู่ ( $y_i'$ ) ที่เวลาหนึ่งๆ จากสูตรต่างๆ ดังนี้

$$y_i' = \hat{y}_i - g(X)$$

$$g(X) = t_{0.05, n-2} \cdot S_y \cdot \left[ \frac{1}{n} + \frac{(X - \bar{X})^2}{\sum (X - \bar{X})^2} \right]^{1/2}$$

ซึ่งจากข้อมูลดังกล่าว  $\bar{X}$  มีค่าเท่ากับ 8 และ ที่ 95% confidence level ค่า  $t_{0.05, n-2}$  จากตาราง t-test เท่ากับ 2.132 สำหรับข้อมูลการคำนวณต่างๆ แสดงไว้ในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ข้อมูลการคำนวณหา shelf life ของตัวอย่างที่ 1

| X  | Y     | XY     | $\hat{y}$ | $(\hat{y} - y)$ | $(X - \bar{X})^2$ | g(X) | y'     |
|----|-------|--------|-----------|-----------------|-------------------|------|--------|
| 0  | 104.8 | 0      | 104.57    | 0.05            | 64.00             | 1.44 | 103.13 |
| 3  | 102.5 | 307.5  | 103.30    | 0.64            | 25.00             | 1.12 | 102.18 |
| 6  | 101.5 | 609    | 102.03    | 0.28            | 4.00              | 0.90 | 101.13 |
| 9  | 102.4 | 921.6  | 100.76    | 2.68            | 1.00              | 0.87 | 99.89  |
| 12 | 99.4  | 1192.8 | 99.49     | 0.01            | 16.00             | 1.03 | 98.46  |
| 18 | 96.5  | 1737   | 96.96     | 0.21            | 100.00            | 1.68 | 95.27  |

ตัวอย่างเช่นที่เวลา 3 เดือน ได้ค่า x เท่ากับ 3 ได้ค่า y เท่ากับ 102.5 และค่า  $\hat{y}$  เท่ากับ 103.30 ดังนั้นค่า  $(X - \bar{X})^2$  เท่ากับ  $(3-8)^2$  คือ 25 และค่า  $\sum (X - \bar{X})^2$  เท่ากับ 210

$$g(X) = 2.132 \times 0.984 (1/6 + 25/210)^{1/2} = 1.12$$

$$y'_{(3 \text{ months})} = \hat{y}_{(3 \text{ months})} - g(X)_{(3 \text{ months})}$$

$$= 103.30 - 1.12$$

$$= 102.18$$

จากการคำนวณที่เวลา 3 เดือน จะได้ค่าของปริมาณยาที่เหลืออยู่เท่ากับ 102.18% ที่ระดับต่ำสุดของความเชื่อมั่น 95%

การคำนวณหา shelf life ของยาเม็ดฐานการผลิตที่ 1 ที่บรรจุในขวด ทำได้ดังต่อไปนี้  
จากสมการ

$$y' = \hat{y}_i - g(X)$$

$$= (mx + b) - [2.132 \times 0.984 (1/6 + (x-8)^2/210)^{1/2}]$$

ถ้าต้องการค่า  $y'_i$  เท่ากับ 90% แล้ว ค่า x ที่หาได้จากสมการจะเป็นเวลาที่จะมีปริมาณยาเหลืออยู่เท่ากับ 90% ที่ระดับต่ำสุดของความเชื่อมั่น 95% นั่นคือ shelf life ของยาเม็ดฐานการผลิตที่ 1 ที่บรรจุในขวดนั่นเอง ดังนั้น

$$90 = (-0.423x + 104.57) - [2.132 \times 0.984 (1/6 + (x-8)^2/210)^{1/2}]$$

$$x = 27.5$$

ตารางที่ 8 สรุปผล linear regression ของข้อมูลความคงสภาพของยาเม็ดที่บรรจุในขวด<sup>8</sup>

| Batch  | Intercept | SE ( $\alpha$ ) | Slope  | SE ( $\beta$ ) | $S^2$ |
|--------|-----------|-----------------|--------|----------------|-------|
| 1      | 104.57    | 0.676           | -0.423 | 0.068          | 0.969 |
| 2      | 103.50    | 0.742           | -0.280 | 0.075          | 1.166 |
| 3      | 102.67    | 0.800           | -0.168 | 0.080          | 1.358 |
| 4      | 101.51    | 0.488           | -0.135 | 0.049          | 0.505 |
| 5      | 105.29    | 0.614           | -0.441 | 0.062          | 0.800 |
| Pooled | 103.51    | 0.374           | -0.289 | 0.038          |       |



จากการคำนวณกำหนด shelf life ของยาเม็ดร่นการผลิตที่ 1 ที่บรรจุในขวดได้เท่ากับ 27.5 เดือน ในทำนองเดียวกันสามารถคำนวณหา shelf life ของยาในร่นการผลิตที่ 2, 3, 4 และ 5 ในขวดได้เท่ากับ 33.5, 41.1, 51.4 และ 28.6 เดือนตามลำดับ เนื่องจากค่า slope (ค่าคงที่ของอัตราการสลายตัว) ของแต่ละร่นการผลิตของยาเม็ดที่บรรจุในขวดมีความแปรผันกันมากดังแสดงในตารางที่ 8 ทำให้ไม่สามารถนำข้อมูลมารวมกันแล้วหา shelf life ร่วมกันได้ ซึ่งถ้าทำเช่นนั้นจะได้ shelf life เท่ากับ 39.5 เดือน ในกรณีนี้จึงกำหนดให้ใช้ shelf life ของร่นการผลิตที่สั้นที่สุดคือร่นที่ 1 คือ 27.5 เดือน สำหรับยาเม็ดชนิดนี้ที่บรรจุในขวด ทำให้ได้ข้อสรุปของ shelf life ที่ปลอดภัยที่สุด

### สรุป

การศึกษาความคงสภาพระยะยาวของเภสัชภัณฑ์ จำเป็นต้องอาศัยหลักการทางสถิติช่วยออกแบบการทดลอง เพื่อให้สามารถหาอายุการใช้ของเภสัชภัณฑ์ได้อย่างน่าเชื่อถือโดยประหยัดต้นทุนในการดำเนินการ ชนิดของการออกแบบการศึกษาความคงสภาพเชิงสถิติที่นิยมใช้ได้แก่การออกแบบแบบแปรก่ดตึงและการออกแบบแบบเมทริกซิง นอกจากนั้นเพื่อให้การแปลผลการศึกษามีความน่าเชื่อถือและยอมรับได้มากที่สุด ในการคำนวณหาอายุการใช้ยาจึงต้องอาศัยหลักสถิติโดยกำหนดระดับความเชื่อมั่นไว้ที่ 95% คำนวณหาอายุการใช้ยาในแง่ของปริมาณตัวยาที่เหลือในเภสัชภัณฑ์ ได้จากระยะเวลาที่จะมีปริมาณยาเหลืออยู่ 90% ของปริมาณที่ระบุไว้บนฉลากที่ระดับต่ำสุดของระดับความเชื่อมั่น 95% ทั้งนี้เพื่อความปลอดภัยในการกำหนดอายุการใช้ของยาไม่ให้นานเกินจริง ด้วยเหตุนี้การออกแบบการศึกษาความคงสภาพระยะยาวโดยอาศัยหลักการทางสถิติจึงเป็นประโยชน์อย่างมากต่ออุตสาหกรรมยา

## เอกสารอ้างอิง

1. Nordbrock E. Stability matrix design, In: Chow SC (ed) Encyclopedia of Biopharmaceutical Statistics. 2nd edition. London: Informa Healthcare, 2003: 934-939.
2. Nordbrock E. Statistical study design. In Presentation at National Stability Discussion Group; October 1989.
3. Wright J. Use of factorial designs in stability testing. In Proceedings of Stability Guidelines for Testing Pharmaceutical Products: Issues and Alternatives. AAPS Meeting; December 1989.
4. Nakagaki P. AAPS Annual Meeting; 1990.
5. Nordbrock E. Statistical comparison of NDA stability study designs. In Midwest Biopharmaceutical Statistics Workshop; May 1991.
6. Nordbrock E. Statistical comparison of stability study designs. J. Biopharm. Stat. 1992; 2: 91-113.
7. ICH Steering Committee. ICH Q1D. Bracketing and matrixing designs for stability testing of new drug substances and products. January 2003.
8. Chow SC. Statistical design and analysis of stability studies. Boca Raton : Chapman & Hall/CRC, 2007: 80-93, 115-121.
9. ICH. Guidance for industry Q1A (R2) stability testing of new drug substances and products. Revision 2. November 2003.
10. คำแนะนำการปฏิบัติงาน ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุขเรื่องกำหนดรายละเอียดเกี่ยวกับหลักเกณฑ์และวิธีการในการผลิตยาแผนปัจจุบันตามกฎหมายว่าด้วยยา พ.ศ. 2554. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา 2544: 26-27.
11. Singh S. Drug stability testing and shelf-life determination according to international guidelines. Pharm. Tech. 1999; 23 (6): 68-88.
12. ICH Steering Committee. ICH Q1E. Evaluation for stability data. June 2004.
13. Anonymous. Stability tests in hot, wet climates-the global harmonization (onlines). Available at <http://www.pharmaceutical-int.com/categories/pharmaceutical-stability-tests/pharmaceutical-stability-tests-in-hot-wet-climates.asp>

## คำถาม

1. ประเทศไทยจัดว่าอยู่ใน zone ใดของ climatic zone
  - 1) Zone I
  - 2) Zone II
  - 3) Zone III
  - 4) Zone IV
  - 5) Zone IVb
2. การศึกษาความคงสภาพของเภสัชภัณฑ์ระยะยาวในประเทศไทย ควรทำในสภาวะการณ์ใดต่อไปนี
  - 1)  $21+2^{\circ}\text{C}$  และ  $45\%+5\%\text{RH}$
  - 2)  $25+2^{\circ}\text{C}$  และ  $60\%+5\%\text{RH}$
  - 3)  $30+2^{\circ}\text{C}$  และ  $35\%+5\%\text{RH}$
  - 4)  $30+2^{\circ}\text{C}$  และ  $65\%+5\%\text{RH}$
  - 5)  $30+2^{\circ}\text{C}$  และ  $75\%+5\%\text{RH}$
3. ในการศึกษาความคงสภาพระยะยาว นอกเหนือจากการทดสอบที่เวลาเริ่มต้นแล้ว ช่วงเวลาที่สุ่มตัวอย่างมาทดสอบเมื่อเก็บไว้ คือ
  - 1) ทุก 1 เดือนในปีแรก ทุก 3 เดือนในปีที่สอง และทุก 6 เดือนหลังจากนั้น
  - 2) ทุก 1 เดือนในปีแรก ทุก 3 เดือนในปีที่สอง และทุกปีหลังจากนั้น
  - 3) ทุก 3 เดือนในปีแรก ทุก 4 เดือนในปีที่สอง และทุก 6 เดือนหลังจากนั้น
  - 4) ทุก 3 เดือนในปีแรก ทุก 4 เดือนในปีที่สอง และทุกปีหลังจากนั้น
  - 5) ทุก 3 เดือนในปีแรก ทุก 6 เดือนในปีที่สอง และทุกปีหลังจากนั้น

จากข้อมูลของรุ่นการผลิตที่ 5 ของยาเม็ดที่บรรจุในบลิสเตอร์แพ็ก ในตารางที่ 6 ของตัวอย่างที่ 1 ในบทความ จงตอบคำถามในข้อที่ 4-7 ต่อไปนี้

4. ที่เวลา 9 เดือน รุ่นการผลิตนี้จะมีปริมาณของยาที่เหลืออยู่ตามที่คำนวณจากสมการทำนายผลเท่ากับเท่าไร
  - 1) 99.4%
  - 2) 100.1%
  - 3) 101.1%
  - 4) 102.4%
  - 5) 104.1%
5. ค่า  $S_y$  ของรุ่นการผลิตนี้เท่ากับเท่าไร
  - 1) 0.968
  - 2) 0.984
  - 3) 1.069
  - 4) 1.143
  - 5) 1.165
6. ค่า  $y_i'$  (95% lower limit confident level) ของปริมาณยาที่เหลืออยู่ที่เวลา 9 เดือนของรุ่นการผลิตนี้เท่ากับเท่าไร
  - 1) 99.4%
  - 2) 100.1%
  - 3) 101.1%
  - 4) 102.4%
  - 5) 104.1%

7. รุ่นการผลิตนี้คำนวณหา shelf-life ได้เท่ากับกี่เดือน

- 1) 26.9
- 2) 27.5
- 3) 33.9
- 4) 34.4
- 5) 41.1

ในการศึกษาความคงสภาพของยาเม็ด 3 รุ่นการผลิต ที่มี dose เท่ากับ 50 mg, 75 mg และ 100 mg บรรจุในภาชนะบรรจุ 2 ชนิด คือ บลิสเตอร์แพ็ก และขวด ออกแบบการศึกษาตามตาราง ให้ตอบคำถามข้อ 8-9

หมายเหตุ : ให้ทุก combination ต้องทำการทดสอบที่เวลา 12 เดือน และจุดสุดท้ายของเวลา

| Strength  | 50 mg        |        | 75 mg        |        | 100 mg       |        |
|-----------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|--------|
| Container | Blister pack | Bottle | Blister pack | Bottle | Blister pack | Bottle |
| Batch 1   | T1           | T2     | T2           | T3     | T3           | T1     |
| Batch 2   | T2           | T3     | T3           | T1     | T1           | T2     |
| Batch 3   | T3           | T1     | T1           | T2     | T2           | T3     |

| Time-point (months) | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 | 48 |
|---------------------|---|---|---|---|----|----|----|----|----|
| T <sub>1</sub>      | T | T |   | T | T  |    | T  | T  | T  |
| T <sub>2</sub>      | T | T | T |   | T  | T  |    | T  | T  |
| T <sub>3</sub>      | T |   | T | T | T  | T  | T  |    | T  |

8. การศึกษาความคงสภาพตามตารางข้างบนมีทั้งหมดกี่ combination

- 1) 5
- 2) 18
- 3) 21
- 4) 27
- 5) 39

9. การออกแบบการศึกษาความคงสภาพเป็นแบบใด

- 1) Full factorial matrix design แบบ one-third reduction
- 2) Full factorial bracket design แบบ one-third reduction
- 3) Fractional matrix factorial design แบบ one-third reduction
- 4) Fractional bracket factorial design แบบ one-third reduction
- 5) Full factorial matrix design แบบ two-third reduction

10. ถ้าออกแบบการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของยาเม็ด 3 รุ่นการผลิต ที่มี dose เท่ากับ 50 mg, 75 mg และ 100 mg บรรจุในภาชนะบรรจุ 2 ชนิด คือ บลิสเตอร์แพ็ก และขวด ดังกล่าว แบบ bracket สุ่มมาทดสอบที่เวลา 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 และ 60 เดือน จะต้องใช้จำนวนครั้งของการทดสอบเท่ากับกี่ครั้ง

- |       |        |
|-------|--------|
| 1) 12 | 4) 120 |
| 2) 18 | 5) 180 |
| 3) 39 |        |





วารสาร ไทยกายชยนิพนธ์  
ปีที่ 6 เดือนมกราคม - ธันวาคม 2554

บทความวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## เบาหวานและสารยับยั้งการดูดซึมกลับกลูโคสที่ไต (Diabetes mellitus and renal glucose reabsorption inhibitors)

ภก.ศ.ต่อศักดิ์ อินทรไพโรจน์ และ ภญ.ศ.ดร.ปัทมวรรณ เพือก่อง  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร  
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม

รหัส 1-000-SPU-000-1110-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 20 กันยายน พ.ศ. 2554

วันที่หมดอายุ: 20 กันยายน พ.ศ. 2556

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

หลังจากจบบทความนี้แล้ว ผู้อ่านสามารถ

1. เข้าใจและเปรียบเทียบยารักษาเบาหวานกลุ่มต่างๆ ที่มีในปัจจุบันกับสารยับยั้งการดูดซึมกลับของกลูโคสที่หลอดไตฝอย
2. เข้าใจบทบาทของไตในกระบวนการรักษาภาวะธำรงดุลของกลูโคส (glucose homeostasis) ในร่างกาย
3. เข้าใจหลักการของการรักษาเบาหวานโดยการยับยั้งการดูดซึมกลับของกลูโคสที่หลอดไตฝอย
4. รู้จักและติดตามความก้าวหน้าของสารที่มีการพัฒนาขึ้นเพื่อวัตถุประสงค์ในการยับยั้งการดูดซึมกลับของกลูโคสในการรักษาเบาหวาน

### บทคัดย่อ

โรคเบาหวานจัดเป็นความผิดปกติที่มีผลกระทบต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วยจำนวนมาก ทำให้มีการคิดค้นยาต่างๆ ออกมาหลายกลุ่ม ซึ่งแต่ละกลุ่มมีกลไกการออกฤทธิ์ ผลข้างเคียง ตลอดจนความสามารถในการควบคุมระดับน้ำตาลเหมาะสมกับผู้ป่วยในลักษณะที่แตกต่างกัน เนื่องจากไตเป็นอวัยวะสำคัญที่เกี่ยวข้องกับภาวะธำรงดุลของกลูโคส โดยมีกลไกการดูดซึมกลับของกลูโคสหลังจากการกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerulus) ซึ่งอาศัยการทำงานของโปรตีนขนส่งกลูโคสและโซเดียม (sodium glucose co-transporter) บริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้น จึงมีการศึกษาสารที่ยับยั้งการทำงานของโปรตีนดังกล่าวเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวาน ปัจจุบันมีการศึกษาทางคลินิกพบว่าสาร

ดังกล่าวทำให้มีการขับน้ำตาลออกจากปัสสาวะ ซึ่งเป็นการลดระดับกลูโคสในเลือดผู้ป่วยโดยตรงทำให้ผู้ป่วยที่ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ด้วยยาอื่นๆ ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ผลดีขึ้น นอกจากนี้ยังมีผลทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงและมีผลข้างเคียงน้อย จึงมีความเป็นไปได้ที่จะนำมาใช้เป็นยารักษาเบาหวานในอนาคต

**คำสำคัญ:** SGLT2 inhibitors, Diabetes mellitus, Glucose reabsorption inhibitors

## เบาหวานและยารักษาเบาหวาน

โรคเบาหวานเป็นความผิดปกติทางเมแทบอลิซึม ทำให้มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงกว่าระดับปกติ มีสาเหตุมาจากความผิดปกติของการสร้างหรือคัดหลั่งหรือการออกฤทธิ์ของอินซูลิน โรคเบาหวานแบ่งได้หลายประเภท ที่สำคัญได้แก่ เบาหวานชนิดที่ 1 (type 1 diabetes mellitus, T1DM) เกิดจากการที่ตับอ่อนไม่สามารถสังเคราะห์อินซูลินได้ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับอินซูลินจากภายนอก เบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) มักเกิดจากภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) และเบาหวานที่เกิดขึ้นระหว่างตั้งครรภ์ (gestational diabetes mellitus) ซึ่งอาจพัฒนาขึ้นเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ในอนาคตได้ ผู้ป่วยเบาหวานอาจเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญและเป็นอันตราย เช่น โรคเส้นประสาท (neuropathy) โรคไต (nephropathy) และโรคจอตา (retinopathy) รวมทั้งมีความเสี่ยงมากขึ้นต่อความผิดปกติในระบบหัวใจและหลอดเลือดและเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิต

อัตราการป่วยเป็นเบาหวานมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้น โดยมีประมาณการเพิ่มขึ้นของผู้ป่วยเบาหวาน จากปี ค.ศ. 2010 ซึ่งมีผู้ป่วยร้อยละ 6.4 ของประชากรโลกที่มีอายุระหว่าง 20-79 ปี หรือประมาณ 285 ล้านคน เพิ่มขึ้นร้อยละ 7.7 ในปี ค.ศ. 2030 หรือประมาณ 439 ล้านคน<sup>1</sup> การรักษาเบาหวานชนิดที่ 2 ในปัจจุบันมีจุดมุ่งหมายที่จะลดอาการเจ็บป่วยและภาวะแทรกซ้อนต่างๆ อันอาจทำให้เกิดความพิการหรือเสียชีวิตโดยเฉพาะสาเหตุที่เกิดจากระบบหัวใจและหลอดเลือด ยารักษาเบาหวานที่มีในปัจจุบันส่วนใหญ่มีแนวทางเกี่ยวกับกลไกของการเกิดภาวะดื้ออินซูลินและความผิดปกติของการทำงานของบีตาเซลล์ในตับอ่อน (pancreatic  $\beta$ -cells) พบว่าการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมของผู้ป่วยในเรื่องอาหารและการออกกำลังกายอย่างเดียวยังไม่เพียงพอที่จะควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยและการรักษาด้วยยาก็มักจะลดประสิทธิภาพลงเมื่อระยะเวลาผ่านไป โดยพบว่าผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวนมากกว่าครึ่งไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลได้ตามเป้าหมายที่กำหนดไว้ (glycated hemoglobin (HbA1C) 6.5-7.0%) ผลที่ตามมาคือผู้ป่วยมักได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดหลายชนิดร่วมกันตลอดจนมีความจำเป็นต้องใช้อินซูลินจากภายนอก<sup>2,3</sup>

ผู้ป่วยเบาหวานส่วนใหญ่มักมีภาวะน้ำหนักเกิน (overweight) หรือเป็นโรคอ้วน (obesity)<sup>4</sup> ซึ่งมีผลต่อการเกิดภาวะดื้ออินซูลินและทำให้การรักษามีความซับซ้อนขึ้น ยารักษาเบาหวานที่มีใช้ในปัจจุบันหลายชนิดรวมทั้งอินซูลินมีผลทำให้น้ำหนักของผู้ป่วยเพิ่มขึ้น และยาหลักที่ใช้ในการรักษาจะออกฤทธิ์หรือมีส่วนหนึ่งของการออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับกลไกการทำงานของอินซูลิน ยกเว้นยาในกลุ่มยับยั้งเอนไซม์แอลฟา-กลูโคซิเดส ( $\alpha$ -glucosidase inhibitor) ซึ่งลดการย่อยคาร์โบไฮเดรตในทางเดินอาหารและทำให้ชะลอการดูดซึมกลูโคสในลำไส้เล็กส่วนต้น มีผลให้ระดับกลูโคสในเลือดหลังอาหารลดลง<sup>5</sup> ยารักษา



เบาหวานกลุ่มต่างๆ ที่มีใช้ในปัจจุบันได้สรุปเปรียบเทียบไว้ในตารางที่ 1 นอกจากยาเหล่านี้แล้วยังมีแนวคิดการรักษาใหม่ๆ ที่มุ่งไปในแนวทางที่ไม่ขึ้นกับกลไกของอินซูลินหรือทำให้น้ำหนักผู้ป่วยเพิ่มขึ้น และเหมาะสมกับการใช้ร่วมกับยาหลักหรือยากกลุ่มอื่นๆ ที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน บทบาทของไตที่เกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนของกลูโคสจึงได้รับความสนใจมากขึ้น และได้มีการพัฒนาสารยับยั้งการทำงานของโปรตีนที่มีหน้าที่ดูดซึมกลับกลูโคสในไตและมีโอกาสที่จะทำให้การรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีความสมบูรณ์มากขึ้น จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าสารที่ยับยั้งการดูดซึมกลับกลูโคสที่หลุดไตฝอยหลายชนิด มีศักยภาพที่จะนำมาพัฒนาเป็นยาสำหรับการรักษาผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้ต่อไป

**ตารางที่ 1** ยารักษาเบาหวานกลุ่มต่างๆ ที่มีใช้ในปัจจุบัน เปรียบเทียบความเกี่ยวข้องกับกลไกการทำงานของอินซูลิน การเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว อาการข้างเคียง กลไกการออกฤทธิ์และลักษณะเฉพาะบางประการของยาแต่ละกลุ่ม<sup>6-11</sup>

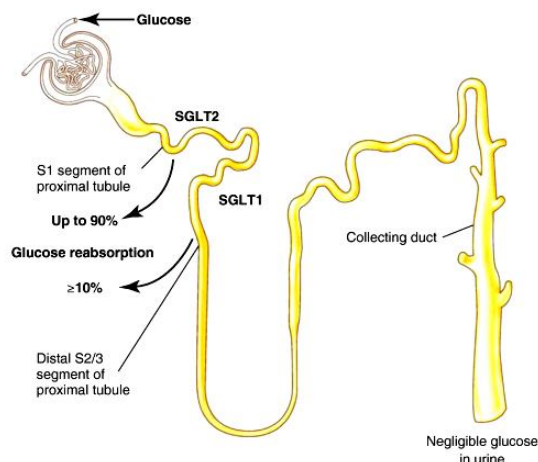
| ยา                               | กลไกเกี่ยวกับอินซูลิน    |                              | การเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว | อาการข้างเคียง                                                       | กลไกการออกฤทธิ์/หมายเหตุ                                                                                                                                                            |
|----------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | เกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ | เกี่ยวกับการคัดหลั่งอินซูลิน |                          |                                                                      |                                                                                                                                                                                     |
| $\alpha$ -Glucosidase inhibitors | -                        | -                            | ไม่เปลี่ยนแปลง           | ท้องร่วง<br>ท้องอืด                                                  | -ลดอัตราการย่อยคาร์โบไฮเดรตในลำไส้เล็ก<br>-ลดระดับกลูโคสหลังอาหาร                                                                                                                   |
| Amylin agonists<br>(pramlintide) | √                        | -                            | ลดลง                     | คลื่นไส้                                                             | -ฉีดเข้าใต้ผิวหนังก่อนอาหารแต่ละมือในผู้ป่วยที่ได้รับอินซูลิน<br>-ทำให้อาหารอยู่ในกระเพาะอาหารนานขึ้น (Slow gastric emptying) และยับยั้งการหลั่งกลูคากอน (glucose dependent-manner) |
| Biguanides (metformin)           | √                        | -                            | ไม่เปลี่ยนแปลง           | อาหารไม่ย่อย (dyspepsia) ภาวะกระเตี้ยตกรดจากแลคติก (lactic acidosis) | -ลดการสังเคราะห์กลูโคสที่ตับ<br>-การออกฤทธิ์จำเป็นต้องอาศัยอินซูลิน                                                                                                                 |
| DPP-IV inhibitors                | -                        | √                            | ไม่เปลี่ยนแปลง           | เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็ง                                      | -ยับยั้งการทำลาย incretin (glucagon like peptide-1, GLP-1)<br>-ทำให้ระดับ GLP-1 เพิ่มขึ้น ทำให้การหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น ยับยั้งการหลั่งกลูคากอน                                    |
| Glinides                         | -                        | √                            | เพิ่มขึ้น                | ภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด                                                 | -กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน โดยจับกับตำแหน่ง benzamino ของตัวรับ sulfonylurea (SUR1) ที่มีตำแหน่ง                                                                                      |
| GLP-1 receptor agonists          | -                        | √                            | ลดลง                     | คลื่นไส้ อาเจียน<br>ท้องร่วง ตับอ่อน                                 | -จับกับตัวรับ GLP-1 ที่มีตำแหน่ง ทำให้อินซูลินมากขึ้น                                                                                                                               |

| ยา                 | กลไกเกี่ยวกับอินซูลิน            |                                      | การเปลี่ยนแปลง<br>น้ำหนักตัว | อาการข้างเคียง           | กลไกการออกฤทธิ์/หมายเหตุ                                                                                             |
|--------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                    | เกี่ยวกับ<br>กลไกการ<br>ออกฤทธิ์ | เกี่ยวกับการ<br>คัดหลั่ง<br>อินซูลิน |                              |                          |                                                                                                                      |
|                    |                                  |                                      |                              | อึกเสบ                   | ขึ้น และลดการหลั่งกลูคากอน<br>-เพิ่มการนำกลูโคสเข้าเซลล์<br>และลดการสร้างกลูโคสที่ตับ                                |
| Sulfonylureas      | -                                | ✓                                    | เพิ่มขึ้น                    | ภาวะน้ำตาลต่ำใน<br>เลือด | -กระตุ้นการหลั่งอินซูลินโดยจับ<br>กับ SUR1 ที่บีตาเซลล์                                                              |
| Thiazolidinediones | ✓                                | -                                    | เพิ่มขึ้น                    | พิษต่อตับ                | -เป็น PPAR- $\gamma$ ligand ทำให้<br>กล้ามเนื้อ ไขมันและตับมีความ<br>ไวต่ออินซูลินมากขึ้น<br>-ลดการสร้างกลูโคสที่ตับ |
| Bromocriptine      | ✓                                | -                                    | ไม่เปลี่ยนแปลง               |                          | -Dopamine receptor (D2)<br>agonist<br>-ยังไม่ทราบกลไกชัดเจน                                                          |
| Colessevelam       | -                                | ✓                                    | ไม่เปลี่ยนแปลง               |                          | -จับกรดน้ำดีในทางเดินอาหาร<br>(Bile acid sequestrant)<br>-กระตุ้นการหลั่ง GLP-1 ในหนู<br>ขาว                         |

คำย่อ: DPP-IV, dipeptidyl peptidase -4; GLP-1, glucagon like peptide-1; PPAR- $\gamma$ , peroxisome proliferator-activated receptor gamma; SUR1, sulfonylurea receptor

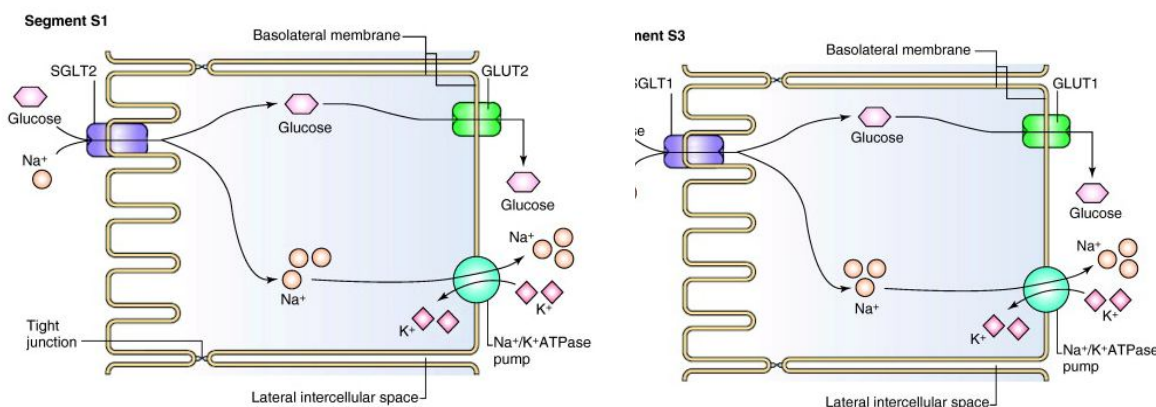
## โปรตีนขนส่งกลูโคสและโซเดียม

โปรตีนขนส่งกลูโคสเป็นโปรตีนที่แทรกอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ จำแนกได้สองกลุ่ม<sup>12</sup> ได้แก่กลุ่มที่เป็น facilitative glucose transporter (GLUT) ซึ่งเป็นโปรตีนขนส่งกลูโคสในกลุ่ม solute carrier family 2 (SLC2) และกลุ่ม sodium-dependent glucose cotransporter (SGLT) ที่มีการขนส่งร่วมกับโซเดียม จัดอยู่ในกลุ่ม solute carrier family 5 (SLC5) โปรตีนขนส่งกลูโคสในกลุ่ม SGLT ที่มีการศึกษากันมาก ได้แก่ SGLT1 และ SGLT2 พบว่าบริเวณที่มี SGLT2 มากคือส่วนแรกของหลอดไตฝอยส่วนต้น (S1 segment of proximal convoluted tubule, รูปที่ 1) ทำหน้าที่ดูดซึมกลับได้สูงสุดประมาณร้อยละ 90 ของปริมาณกลูโคสที่อยู่ในน้ำกรอง<sup>13</sup> ส่วน SGLT1 พบมากในเซลล์บุผนังลำไส้ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการดูดซึมกลูโคสและกาแลคโตสจากอาหาร นอกจากนี้ยังพบบริเวณส่วนท้ายของหลอดไตฝอยส่วนต้น (S2/3 segment) ซึ่งบริเวณนี้ SGLT1 มีหน้าที่ในการดูดซึมกลับกลูโคสส่วนที่ไม่สามารถดูดซึมกลับโดย SGLT2



**รูปที่ 1** การดูดซึมกลับกลูโคสบริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้น ที่บริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้นส่วนแรก (S1 segment) ประมาณ 90% อาศัยการทำงานของ SGLT2 ในขณะที่ส่วนกลางและท้าย (S2/3 segment) ของหลอดไตฝอยส่วนต้น มีการดูดซึมกลับกลูโคสส่วนที่เหลือโดย SGLT1 (คัดลอกจาก Bailey, C. J., Trends Pharmacol Sci, 2010 (32) pp. 63-71)

การดูดซึมกลับกลูโคสที่ไตอาศัยการทำงานของโปรตีนขนส่งกลูโคสทั้งในกลุ่ม SGLT และ GLUT โดยบริเวณด้านที่ติดน้ำกรองของเซลล์บุหลอดไตฝอย (apical surface of tubular cell) อาศัย SGLT1 และ SGLT2 เพื่อนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ กระบวนการขนส่งกลูโคสจากน้ำกรองเข้าสู่เซลล์บริเวณนี้เป็นลักษณะต้านความเข้มข้น (ความเข้มข้นของกลูโคสในน้ำกรองต่ำกว่าภายในเซลล์) จัดเป็นการขนส่งที่ใช้พลังงานทางอ้อม (secondary active transport) ต้องอาศัยการขนส่งร่วมกับโซเดียมที่มีความเข้มข้นภายนอกสูงกว่าความเข้มข้นภายในเซลล์ การควบคุมความเข้มข้นของโซเดียมในเซลล์ให้ต่ำกว่าภายนอกอาศัยเอนไซม์ Na-K ATPase ที่อยู่บริเวณด้านฐานของเซลล์ผลักเอาโซเดียมออก SGLT2 สามารถขนส่งกลูโคสได้มาก (high capacity) และมีลักษณะการจับแบบหลวมๆ (low affinity) ส่วน SGLT1 จับกับกลูโคสได้แน่น (high affinity) แต่สามารถขนส่งกลูโคสได้น้อย (low capacity) การขนส่งกลูโคสโดย SGLT1 มีการลำเลียงกลูโคส 1 โมเลกุลร่วมกับโซเดียมไอออน 2 อะตอม ในขณะที่การขนส่งกลูโคสโดย SGLT2 เป็นการลำเลียงกลูโคส 1 โมเลกุลร่วมกับโซเดียมไอออน 1 อะตอม (รูปที่ 2) ส่วนทางด้านข้าง-ฐาน (basolateral) ของเซลล์อาศัย GLUT1 and GLUT2 เพื่อนำกลูโคสเข้าสู่ของเหลวภายนอกเซลล์ (interstitial fluid) และดูดซึมเข้าสู่หลอดเลือดฝอยต่อไป (รูปที่ 2)



**รูปที่ 2** การขนส่งกลูโคสโดยเซลล์บุผิวบริเวณหลอดไตฝอยส่วนต้น จากน้ำกรองเข้าสู่ของเหลวภายนอกเซลล์ (interstitial fluid) โดยโปรตีนขนส่งกลูโคสและโซเดียม SGLT1 และ SGLT2 ทางด้าน luminal surface และโปรตีนขนส่งกลูโคส GLUT1 และ GLUT2 ทางด้านฐานข้าง (basolateral) ของเซลล์ (คัดลอกจาก Bailey, C. J., Trends Pharmacol Sci, 2010 (32) pp. 63-71)

### บทบาทของไตเกี่ยวกับภาวะธำรงดุลของกลูโคส

ไตเป็นอวัยวะที่มีบทบาทในการกำจัดของเสียออกจากร่างกายโดยการสร้างปัสสาวะ ผ่านกระบวนการสำคัญ 3 ขั้นตอนได้แก่ การกรองโดยหลอดเลือดฝอยโกลเมอรูลัส (glomerular filtration) กระบวนการดูดซึมกลับโดยหลอดไตฝอย (renal tubular reabsorption) และกระบวนการคัดหลั่งโดยหลอดเลือดฝอย (renal tubular secretion) การกรองที่โกลเมอรูลัส (glomerulus) เป็นกระบวนการแรก ที่กรองเอาส่วนประกอบต่างๆ ที่อยู่ในพลาสมาออกมาและอยู่ในรูปของน้ำกรอง ซึ่งมีสารต่างๆ เช่น น้ำกลูโคส กรดอะมิโนและเกลือแร่หลายชนิดที่ยังเป็นประโยชน์ต่อร่างกายอยู่ด้วย หลังจากน้ำกรองไหลเข้าสู่ส่วนหลอดไตฝอยบริเวณต่างๆ จึงมีการดูดซึมสารเหล่านั้นกลับเข้าสู่กระแสเลือด ในขณะเดียวกันก็มีกระบวนการกำจัดสารที่ร่างกายไม่ต้องการ โดยการคัดหลั่งจากกระแสเลือดเข้าสู่น้ำกรองด้วย

กลูโคสที่ผ่านเข้าสู่โกลเมอรูลัสเกือบทั้งหมดจะถูกกรองและผ่านเข้าสู่หลอดไตฝอยส่วนต้น ซึ่งอัตราการกรองของไตปกติมีค่าประมาณ 125 มิลลิลิตรต่อนาที หรือประมาณ 180 ลิตรต่อวัน ดังนั้นในคนปกติที่มีระดับน้ำตาลเฉลี่ย ประมาณ 90-100 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะมีปริมาณกลูโคสที่ถูกกรองโดยประมาณ 160-180 กรัมต่อวัน<sup>14</sup> โดยกลูโคสทั้งหมดนี้จะถูกดูดซึมกลับเข้าสู่กระแสเลือด<sup>12</sup> นอกจากเกี่ยวข้องกับกระบวนการดูดซึมกลับกลูโคสแล้ว ไตยังเป็นอวัยวะที่สามารถสังเคราะห์กลูโคสได้โดยอาศัยกระบวนการ gluconeogenesis ในชั้นเปลือกไต (renal cortex) และนำไปใช้เป็นพลังงานในไตหรือส่งเข้ากระแสเลือด ในทางกลับกันอาจดึงเอากลูโคสจากกระแสเลือดมาใช้ในกรณีที่ไตมีความต้องการพลังงาน ดังนั้นไตจึงมีส่วนสำคัญในการควบคุมระดับของกลูโคสในเลือดด้วย<sup>14</sup>

### การยับยั้งการดูดซึมกลับกลูโคสที่หลุดไตฝอย

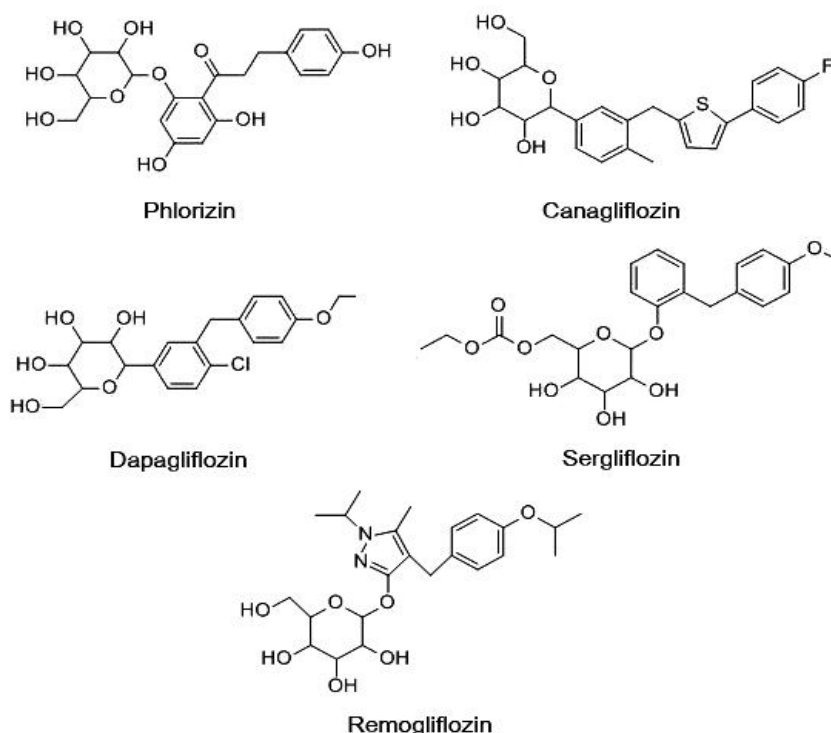
ในการรักษาเบาหวานด้วยยา มีแนวคิดเดิมอยู่ที่การคิดค้นสารที่มีผลเพิ่มความไวของเซลล์ต่ออินซูลิน (insulin sensitivity) หรือการกระตุ้นให้มีการหลั่งอินซูลินเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นกลไกการกำจัดการน้ำตาลออกจากไตจึงถือเป็นแนวทางในการรักษาเบาหวานที่แตกต่างไปจากเดิม โดยมีแนวคิดในการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 โดยไม่ยับยั้ง SGLT1 เนื่องจากลักษณะของผู้ป่วยที่มีน้ำตาลในปัสสาวะแต่กำเนิด (familial renal glucosuria) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรม มีการกลายพันธุ์ของโปรตีนขนส่งกลูโคสชนิด SGLT2 (SGLT2 mutation) ทำให้มีน้ำตาลในปัสสาวะแต่ไม่มีความผิดปกติในการดูดซึมกลูโคสในทางเดินอาหาร สามารถดำรงชีวิตอยู่ได้โดยปกติ ในขณะที่ผู้ป่วย intestinal glucose-galactose malabsorption ที่มีการกลายพันธุ์ของ SGLT1 (SGLT1 mutation) เมื่อได้รับอาหารที่มีกลูโคสหรือกาแลคโตส จะเกิดภาวะท้องร่วงและภาวะขาดน้ำรุนแรง<sup>12</sup>

ฟลอริซิน (Phlorizin) เป็นสารในกลุ่มฟีนอลิก โอ-กลูโคไซด์ (phenolic O-glucoside) ชนิดแรกที่พบว่ามียฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับกลูโคสที่ไต แยกได้จากเปลือกต้นแอลเปิ้ลในปี ค.ศ. 1835 โดยพบว่าหลังจากรับประทานฟลอริซินทำให้เพิ่มการขับกลูโคสออกจากปัสสาวะ และมีน้ำหนักตัวลดลง ต่อมาพบว่าฟลอริซินมีฤทธิ์ยับยั้งการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เม็ดเลือดแดง และยับยั้งการขนส่งกลูโคสในลำไส้และไต หลังการค้นพบ SGLT1 และ SGLT2 จึงทราบว่าฟลอริซินมีฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนทั้งสองชนิด ทำให้ทราบกลไกการกำจัดการน้ำตาลออกจากปัสสาวะของ ฟลอริซินและทำให้ฟลอริซินได้รับความสนใจมากขึ้น ต่อมาพบว่าสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง SGLT1 อาจก่อให้เกิดผลข้างเคียง และจากการที่ฟลอริซินสามารถยับยั้งการทำงานของ SGLT1 ได้จึงทำให้ผู้ที่ได้รับฟลอริซินส่วนใหญ่มีอาการท้องร่วง (osmotic diarrhoea) นอกจากนี้ฟลอริซินยังถูกทำลายได้ง่ายโดยเอนไซม์บีตา-กลูโคซิเดสในลำไส้ (intestinal beta-glucosidases) และถูกดูดซึมได้น้อยจากระบบทางเดินอาหาร ทำให้การพัฒนาฟลอริซินในการใช้เป็นยารักษาเบาหวานถูกจำกัดลง การพัฒนาสารยับยั้งการดูดซึมกลับกลูโคสที่หลุดไตฝอยส่วนต้นในระยะต่อมาจึงมุ่งเน้นพัฒนาสารที่การเลือกยับยั้งเฉพาะ SGLT2 โดยยาที่เป็นอุดมคตินอกจากมีความจำเพาะต่อ SGLT2 แล้ว ยังต้องถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหารและไม่รบกวนการดูดซึมของกลูโคสที่ลำไส้เล็ก มีชีวปริมาณออกฤทธิ์ (bioavailability) ในร่างกายที่ดี มีความปลอดภัยและผู้ป่วยสามารถทนต่อยา (tolerability) ได้ดี มีค่าครึ่งชีวิต (half life) ในร่างกายที่เหมาะสมที่จะให้ได้โดยการรับประทานวันละครั้ง

### สารยับยั้ง SGLT2

มีความพยายามคิดค้นพัฒนาสารต่างๆ ที่ยับยั้งการทำงานของ SGLT2 โดยบริษัทผู้ผลิตมีการทดสอบฤทธิ์ของสารยับยั้งการทำงานของ SGLT2 หลายชนิดทั้งในสัตว์ทดลองและทางคลินิก (ตารางที่ 2) ในปัจจุบันมีสารที่มีรายงานความก้าวหน้าการทดสอบทางคลินิก เช่น แดปากลิโฟลซิน (dapagliflozin) เซอกลิโฟลซิน (sergliflozin) แคนากลิโฟลซิน (canagliflozin) เรโมกลิโฟลซิน (remogliflozin) ลักษณะโครงสร้างทางเคมีของสารส่วนใหญ่มีลักษณะเป็น glucoside (รูปที่ 3) ซึ่งแดปากลิโฟลซินและแคนากลิโฟลซินมีลักษณะเป็น C-glucoside ส่วนเซอกลิโฟลซินและเรโมกลิโฟลซินมี

ลักษณะโครงสร้างทางเคมีเป็น O-glucoside ข้อดีของสารที่เป็น C-glucoside คือมีความคงตัวมากกว่าสารที่เป็น O-glucoside เนื่องจากถูกทำลายโดยบีตา-กลูโคซิเดสในลำไส้ได้น้อย<sup>15</sup>



**รูปที่ 3** เปรียบเทียบลักษณะโครงสร้าง O-glucoside ของฟลอริซิน เซอกลิโฟลซินและเรโมกลิโฟลซิน และ C-glucoside ของแดปากลิโฟลซินและแคนากลิโฟลซิน<sup>2, 16, 17</sup>

แดปากลิโฟลซินถูกพัฒนาขึ้นโดยบริษัทบริสทอล-ไมเยอร์ สควิบบ์ (Bristol-Myers Squibb) ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 (phase II clinical study) โดยให้แดปากลิโฟลซิน ขนาด 2.5-100 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 14 วันในอาสาสมัครสุขภาพดี พบว่าปริมาณกลูโคสในปัสสาวะเพิ่มขึ้นตามขนาดของแดปากลิโฟลซิน แดปากลิโฟลซินมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 17 ชั่วโมง ขนาดของแดปากลิโฟลซินประมาณ 25 และ 50 มิลลิกรัมต่อวันทำให้การขับกลูโคสทางปัสสาวะใกล้เคียงค่าสูงสุด (ประมาณ 3 กรัมต่อชั่วโมง) จากการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) พบว่าแดปากลิโฟลซินมีฤทธิ์ทำให้มีกลูโคสในปัสสาวะ (glucosuria) ได้มากกว่า 24 ชั่วโมง ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ว่าสามารถให้แดปากลิโฟลซินได้วันละครั้ง แดปากลิโฟลซินไม่มีผลต่อระดับของฮีโมโกลินในปัสสาวะและซีรัม ไม่มีผลต่อแอลบูมินและออสโมแลลลิตีของซีรัม แต่อาจทำให้มีภาวะน้ำตาลต่ำเล็กน้อยในเลือดโดยที่ไม่มีอาการ (mild asymptomatic hypoglycemia)<sup>18</sup> ในการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 3 โดยให้แดปากลิโฟลซินขนาด

2.5-50 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับเมทฟอร์มิน (metformin) และยาหลอกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่าแดปาลิโพลซินสามารถทำให้มีกลูโคสในปัสสาวะได้ 52-85 กรัมต่อวัน ผู้ป่วยสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก (HbA1c ลดลง 0.55 ถึง 0.90% FBG ลดลง 16-31 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร) น้ำหนักของผู้ป่วยลดลง 1.3-2.0 กิโลกรัม<sup>19</sup> และจากการทดสอบโดยให้ร่วมกับยาเบาหวานอื่น ได้แก่ ไพโอกลิตาโซน (pioglitazone) เมทฟอร์มิน (metformin) ไกลเมพิไรด์ (glimepiride) และซิทากลิปทิน (sitagliptin) พบว่าสามารถให้แดปาลิโพลซินร่วมกับยารักษาเบาหวานกลุ่มอื่นๆ ได้ โดยทางเภสัชจลนศาสตร์ แดปาลิโพลซินไม่มีผลต่อความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา (maximum plasma concentration, Cmax) หรือพื้นที่ใต้กราฟ (area under the curve, AUC) ของยาที่ให้รวม และสามารถให้ร่วมกับยาดังกล่าวได้โดยไม่ต้องปรับขนาดยา อาการข้างเคียงที่พบได้ในผู้ป่วยที่ใช้แดปาลิโพลซินส่วนใหญ่ได้แก่การติดเชื้อในระบบทางเดินปัสสาวะ (urinary tract infection) คลื่นไส้ (nausea) ปวดศีรษะ (headache) และท้องร่วง (diarrhea)<sup>20</sup>

สำหรับเซอกลิโพลซินค้นพบโดยบริษัทคิซเซอิ (Kissei pharmaceuticals) และพัฒนาโดยบริษัท แกล็กโซสมิทไคลน์ (Glaxo SmithKline) โดยทดสอบในรูปของเซอกลิโพลซิน-เอแทโบเนต (sergliflozin etabonate) ซึ่งเป็นโปร-ดรัก (prodrug) และเปลี่ยนเป็นเซอกลิโพลซินในร่างกาย จากการทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 2 โดยให้เซอกลิโพลซิน-เอแทโบเนตขนาด 500-1000 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้งเทียบกับยาหลอก ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักเกินหรือเป็นโรคอ้วนจำนวน 18 คน เป็นเวลา 14 วัน พบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาเฉลี่ยประมาณ 2 ชั่วโมง ทำให้มีน้ำตาลในปัสสาวะโดยขึ้นกับขนาดเซอกลิโพลซิน และมีผลทำให้เสียน้ำและอิเล็กโทรไลต์ทางปัสสาวะมากขึ้นชั่วคราว แต่ไม่มีผลต่อระดับอินซูลินและอิเล็กโทรไลต์ในพลาสมา มีผลลดน้ำหนักของผู้เข้าร่วมการทดสอบตามขนาดของยาที่ให้ โดยมีค่าเฉลี่ยของน้ำหนักลดลง 1.55 และ 1.74 กิโลกรัมในกลุ่มที่ได้รับขนาด 500 และ 1,000 มิลลิกรัมตามลำดับ ในขณะที่กลุ่มผู้ได้รับยาหลอกมีน้ำหนักลดลง 0.09 กิโลกรัม ผู้ถูกทดสอบทนต่อขนาด 500-1000 มิลลิกรัมวันละ 3 ครั้งได้ดี ไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง การทำงานของไตหรือค่าการกำจัดครีเอตินีน (creatinine clearance) ยังเป็นปกติ อย่างไรก็ตามการให้เซอกลิโพลซินในผู้ทดสอบมีแนวโน้มการเพิ่มขึ้นของระดับ microalbumin, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (proximal tubule derived enzyme) และ  $\beta_2$ -microglobulin ในปัสสาวะ<sup>21</sup> ลักษณะดังกล่าวแสดงถึงความผิดปกติของการทำงานของไต การศึกษาเซอกลิโพลซินทางคลินิกจึงหยุดลงในระยะที่สอง (discontinued in phase II)<sup>22</sup>

แคนากลิโพลซิน จัดเป็น C-glucoside คล้ายแดปาลิโพลซิน<sup>17</sup> ได้มีการทดสอบทางคลินิกในระยะแรก โดยให้แคนากลิโพลซินขนาด 10-800 มิลลิกรัม ในอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 63 คน พบว่าสามารถลดระดับกั้นกลูโคสของไต (renal threshold for glucose) และทำให้มีการขับกลูโคสออกทางปัสสาวะ เมื่อให้ขนาดมากกว่า 200 มิลลิกรัมก่อนอาหารเช้าสามารถลดระดับน้ำตาลในพลาสมาหลังอาหารและลดระดับอินซูลินที่เพิ่มขึ้นหลังอาหารได้ มีอาการข้างเคียงที่ไม่รุนแรง (mild) ผู้เข้าร่วมการทดสอบทนต่อแคนากลิโพลซินได้ดี ไม่เกิดภาวะน้ำตาลต่ำในเลือด<sup>23</sup> ปัจจุบันแคนากลิโพลซินอยู่ระหว่างการศึกษากายทางคลินิกในระยะที่ 3<sup>24</sup> การศึกษาเกี่ยวกับสารยับยั้ง SGLT2 โดยบริษัทผู้ผลิตยา สรุปลไว้ในตารางที่ 2

**ตารางที่ 2** สารยับยั้ง SGLT2 ที่มีการศึกษาในระยะต่างๆ และบริษัทผู้ผลิต<sup>22</sup>

| สาร                                            | ระยะการศึกษา             | บริษัท                                                             |
|------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| AVE2268                                        | Discontinued in Phase II | Sanofi-Aventis                                                     |
| Dapagliflozin (BMS-512148)                     | Phase III                | AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb Co.                              |
| Canagliflozin                                  | Phase III                | Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C.    |
| ISIS-SGLT2Rx (ISIS 388626)                     | Phase I                  | Isis Pharmaceuticals                                               |
| Remogliflozin etabonate (GSK189075 / KGT-1681) | Discontinued in Phase II | Glaxo Smithkline Plc, Kissei Pharmaceuticals Co., Ltd.             |
| SAR474832                                      | Preclinical              | Sanofi-Aventis                                                     |
| SAR7226                                        | Preclinical              | Sanofi-Aventis                                                     |
| Sergliflozin (869682, KGT-1251)                | Discontinued in Phase II | Glaxo Smithkline Plc, Kissei Pharmaceuticals Co., Ltd.             |
| T-1095                                         | Discontinued in Phase II | J&J (Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Inc.), Mitsubishi-Tanabe Pharma |
| TA-7284                                        | Phase II                 | J&J (Ortho-McNeil Pharmaceuticals, Inc.), Mitsubishi-Tanabe Pharma |
| TS-033 (SGL0010)                               | Discontinued in Phase II | Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.                                    |
| YM543                                          | Phase II                 | Astellas Pharma Inc.                                               |
| GW869682                                       | Discontinued in Phase II | Glaxo Smithkline Plc                                               |
| ASP 1941                                       | Phase II                 | Astellas Pharma Inc.                                               |
| 1614235                                        | Phase I                  | Glaxo Smithkline Plc                                               |
| LX4211                                         | Phase I                  | Lexicon Pharmaceuticals                                            |

## สรุป

การรักษาผู้ป่วยเบาหวานด้วยยาที่มีใช้ในปัจจุบัน ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์หรือการคัดหลั่งอินซูลินจากบีตาเซลล์ ซึ่งสารยับยั้งการดูดซึมกลับของกลูโคสที่หลุดไตฝอยส่วนต้นผ่านการยับยั้งการทำงานของ SGLT2 จัดเป็นสารที่มีกลไกเฉพาะมีความแตกต่างจากกลไกของยารักษาเบาหวานกลุ่มอื่นๆ โดยกลไกเกี่ยวกับการควบคุมภาวะธำรงดุลของกลูโคสของสารยับยั้ง SGLT2 ไม่ขึ้นกับกลไกการออกฤทธิ์หรือการคัดหลั่งอินซูลินจากบีตาเซลล์ซึ่งเป็นข้อดีของสารในกลุ่มนี้ แม้ว่ากลไกดังกล่าวอาจไม่เกี่ยวข้องกับพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดเบาหวาน แต่ก็มีข้อดีคือเปรียบเสมือนการลดพลังงานส่วนเกินของร่างกาย ทำให้น้ำหนักลดลงและทำให้เกิดผลดีต่อกลไกอื่นๆ ที่อาจเกี่ยวข้อง เช่น ชะลอความเสื่อมของบีตาเซลล์ในตับอ่อน จึงเหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วยเบาหวานที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น หรือนำไปใช้ร่วมกับยารักษาเบาหวานที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างออกไปได้ และน่าจะก่อให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยเบาหวาน ในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดและการป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากระดับน้ำตาลสูงในเลือดได้อีกทางหนึ่ง



## เอกสารอ้างอิง

1. Shaw JE, Sicree RA & Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 4-14.
2. Bailey CJ. Renal glucose reabsorption inhibitors to treat diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32: 63-71.
3. Roden M. Optimal insulin treatment in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1801-1803.
4. Pi-Sunyer FX. The impact of weight gain on motivation, compliance, and metabolic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2009; 121: 94-107.
5. Cheng AY & Fantus IG. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *CMAJ* 2005; 172: 213-226.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
7. Eizirik DL. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes: response to Nathan et al. *Diabetes Care* 2009; 32: e35-36; author reply e37-38.
8. Bays HE, Goldberg RB, Truitt KE, et al. Colesevelam hydrochloride therapy in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin: glucose and lipid effects. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1975-1983.
9. Scranton RE, Gaziano JM, Rutty D, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess safety and tolerability during treatment of type 2 diabetes with usual diabetes therapy and either Cycloset or placebo. *BMC Endocr Disord* 2007; 7: 3.
10. Kerr JL, Timpe EM & Petkewicz KA. Bromocriptine mesylate for glycemic management in type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1777-1785.
11. Staels B. A review of bile acid sequestrants: potential mechanism(s) for glucose-lowering effects in type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2009; 121: 25-30.
12. Wright EM, Hirayama BA & Loo DF. Active sugar transport in health and disease. *J Intern Med* 2007; 261: 32-43.
13. Li AR, Zhang J, Greenberg J, et al. Discovery of non-glucoside SGLT2 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2011; 21: 2472-2475.

14. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. *Diabet Med* 2010; 27: 136-142.
15. Vaidya HB & Goyal RK. Exploring newer target sodium glucose transporter 2 for the treatment of diabetes mellitus. *Mini Rev Med Chem* 2010; 10: 905-913.
16. Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y, et al. Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose reabsorption and modulates plasma glucose level. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320: 323-330.
17. Nomura S, Sakamaki S, Hongu M, et al. Discovery of canagliflozin, a novel C-glucoside with thiophene ring, as sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *J Med Chem* 2010; 53: 6355-6360.
18. Komoroski B, Vachharajani N, Boulton D, et al. Dapagliflozin, a novel SGLT2 inhibitor, induces dose-dependent glucosuria in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 520-526.
19. List JF, Woo V, Morales E, et al. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 650-657.
20. Kasichayanula S, Liu X, Shyu WC, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between dapagliflozin, a novel sodium-glucose transporter 2 inhibitor, and metformin, pioglitazone, glimepiride or sitagliptin in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 47-54.
21. Hussey EK, Dobbins RL, Stoltz RR, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of sergliflozin etabonate, a novel inhibitor of glucose reabsorption, in healthy overweight and obese subjects: a randomized double-blind study. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 636-646.
22. Levens N. Drug candidates in development by alphabetical order (online). Available at <http://diabetesdigest.com/development.php>, (22 April 2011).
23. Sha S, Devineni D, Ghosh A, et al. Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 669-672.
24. Perez Lopez G, Gonzalez Albarran O & Cano Megias M. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (SGLT2): from familial renal glucosuria to the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nefrologia* 2010; 30: 618-625.

## คำถาม

1. หลักการรักษาเบาหวานโดยสารกลุ่มใด**ไม่มี**กลไกเกี่ยวข้องกับการทำงานของอินซูลิน
  - 1)  $\alpha$ -glucosidase inhibitors
  - 2) Thiazolidinediones
  - 3) Glinides
  - 4) Sulfonylureas
  - 5) GLP-1 receptor agonists
2. ข้อใด**ไม่ใช่**บทบาทของไตเกี่ยวกับภาวะน้ำตาลของกลูโคส
  - 1) มีกระบวนการ gluconeogenesis
  - 2) มีกระบวนการ glycogenolysis
  - 3) มีการดูดซึมกลับกลูโคสโดยโปรตีนในกลุ่ม SGLT
  - 4) มีการดูดซึมกลับกลูโคสโดยโปรตีนในกลุ่ม GLUT
  - 5) มีการใช้พลังงานจากกลูโคส
3. การนำกลูโคสส่วนใหญ่ออกจากเซลล์ของหลอดเลือดฝอยส่วนต้นอาศัย transporter ชนิดใด
  - 1) SGLT1
  - 2) SGLT2
  - 3) GLUT1
  - 4) GLUT2
  - 5) GLUT4
4. Intestinal glucose-galactose malabsorption เป็นความผิดปกติของการลำเลียงกลูโคสเนื่องจาก transporter ชนิดใด
  - 1) SGLT1
  - 2) SGLT2
  - 3) GLUT1
  - 4) GLUT2
  - 5) GLUT4
5. โปรตีนขนส่งกลูโคสในไต SGLT2 มีลักษณะสำคัญอย่างไร
  - 1) ดูดซึมกลับกลูโคสจากน้ำกรองได้ประมาณร้อยละ 10
  - 2) ลำเลียงกลูโคสแบบ primary active transport
  - 3) ลำเลียงกลูโคสตาม concentration gradient
  - 4) จัดอยู่ในกลุ่ม solute carrier family 2
  - 5) ลำเลียงกลูโคสร่วมกับโซเดียม

6. ข้อใดเป็นลักษณะของ SGLT2 เทียบกับ SGLT1 ในการดูดซึมกลูโคสที่ไต
- 1) capacity สูง affinity ต่ำ
  - 2) capacity ต่ำ affinity สูง
  - 3) capacity ต่ำ affinity ต่ำ
  - 4) capacity สูง affinity สูง
  - 5) ทั้ง capacity และ affinity ใกล้เคียงกับ SGLT1
7. ข้อใดเป็นข้อเสียของ Phlorizin ที่ทำให้การนำมาใช้ถูกจำกัด
- 1) ถูกทำลายด้วยกรดในทางเดินอาหาร
  - 2) ยับยั้งการทำงานของ SGLT1 ได้
  - 3) ยับยั้งการทำงานของ GLUT1 ได้
  - 4) ถูกทำลายโดยเอนไซม์ในตับ
  - 5) มีความเป็นพิษต่อไต
8. บริเวณใดเป็นตำแหน่งออกฤทธิ์ที่สำคัญของ SGLT2 inhibitor
- 1) Glomerulus
  - 2) Proximal tubule
  - 3) Loop of Henle
  - 4) Distal tubule
  - 5) Collecting duct
9. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ dapagliflozin
- 1) มี half life สั้น
  - 2) เป็น C-glucoside
  - 3) มี drug interaction กับ metformin
  - 4) มีผลเพิ่มระดับ  $\beta_2$ -microglobulin ในปัสสาวะ
  - 5) มีขนาดการใช้สูงสุดในกลุ่ม SGLT2 inhibitor
10. ข้อใดจัดเป็นข้อเสียจากกลไกการยับยั้ง SGLT2 ในผู้ป่วยเบาหวาน
- 1) ทำให้น้ำหนักของผู้ป่วยลดลง
  - 2) ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงภาวะคีโตนชูลิน
  - 3) เพิ่มโอกาสการติดเชื้อระบบทางเดินปัสสาวะ
  - 4) ไม่สามารถใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ได้
  - 5) ทำให้คลื่นไส้ อาเจียน



วารสาร ไทยเภสัชนิพนธ์  
ปีที่ 6 เดือนมกราคม - ธันวาคม 2554

บทความวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## Fidaxomicin: ยาต้านจุลชีพชนิดใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อ *Clostridium difficile*

### Fidaxomicin: A new antimicrobial agent for the treatment of *Clostridium difficile* infection

ภก. สุรศักดิ์ วิชัยโย

กลุ่มงานคุ้มครองผู้บริโภคและเภสัชสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดชัยภูมิ

รหัส 1-000-SPU-000-1111-01

จำนวนหน่วยกิต 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 18 พฤศจิกายน พ.ศ. 2554

วันที่หมดอายุ: 18 พฤศจิกายน พ.ศ. 2556

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

- 1.สามารถอธิบายพยาธิสรีรวิทยาของการติดเชื้อ *C. difficile*
- 2.ทราบลักษณะทางคลินิกและแนวทางใช้ยารักษาการติดเชื้อ *C. difficile*
- 3.สามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของยา fidaxomicin ต่อเชื้อ *C. difficile*
- 4.ทราบประสิทธิผลของยา fidaxomicin ในการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile*
- 5.ทราบคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และอาการไม่พึงประสงค์ของยา fidaxomicin

#### บทคัดย่อ

*Clostridium difficile* เป็นเชื้อแบคทีเรียที่สามารถสร้างสารพิษและเป็นสาเหตุให้เกิด pseudomembranous colitis ซึ่งปัจจุบันอัตราการติดเชื้อซ้ำมีแนวโน้มสูงขึ้น ยา fidaxomicin เป็นยาต้านจุลชีพชนิดใหม่ที่ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับรักษาอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* โดยยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ของเชื้อ และเนื่องจากถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารน้อยมาก ยา fidaxomicin จึงแสดงฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *C. difficile* เฉพาะที่บริเวณทางเดินอาหารเป็นหลัก ยาถูกเปลี่ยนแปลงสภาพในกระเพาะอาหารและลำไส้ได้เป็น OP-1118 (หรือ des-isobutyl fidaxomicin) ซึ่งยังคงมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *C. difficile* ผลการศึกษาทางคลินิก พบว่า ยามีประสิทธิผลในการรักษาอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ

*C. difficile* ได้ใกล้เคียงกับยา vancomycin แต่พบการติดเชื้อซ้ำน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน เป็นต้น นอกจากนี้ ยังไม่พบการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่แสดงผลเสียอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

คำสำคัญ: Fidaxomicin, *Clostridium difficile*, RNA polymerase, Pseudomembranous colitis

## บทนำ

เชื้อแบคทีเรีย *Clostridium difficile* เป็นเชื้อแกรมบวกที่ดำรงชีวิตโดยไม่อาศัยออกซิเจน สามารถสร้างสปอร์ที่ทนต่อความร้อนและความเป็นกรด ทำให้อยู่ในสิ่งแวดล้อมได้นานหลายเดือนจนถึงปี ในสภาวะปกติ *C. difficile* จะถูกยับยั้งการเจริญโดยเชื้อแบคทีเรียประจำถิ่นในทางเดินอาหาร (normal flora) แต่จากการใช้ยาปฏิชีวนะโดยเฉพาะชนิดที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้กว้าง (broad spectrum) จะทำลายเชื้อแบคทีเรียเหล่านี้ ทำให้ *C. difficile* มีการแบ่งตัวมากขึ้นจนก่อโรค ซึ่งในปี ค.ศ. 1977-1978 เชื้อ *C. difficile* ถูกพบว่าเป็นสาเหตุให้เกิดอาการท้องเสียที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotic-associated diarrhea) และ โรคลำไส้อักเสบที่เรียกว่า pseudomembranous colitis<sup>1,6</sup> ปัจจุบันพบว่า อัตราการติดเชื้อซ้ำมีแนวโน้มสูงขึ้น<sup>19</sup> นอกจากนี้พบการกลายพันธุ์ของเชื้อชนิดนี้ทำให้ก่อโรครุนแรงและดื้อยาต้านจุลชีพ<sup>6</sup> จึงนำมาสู่การพัฒนาวัคซีนใหม่สำหรับการติดเชื้อ *C. difficile*

## การทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase ในเชื้อแบคทีเรีย

RNA polymerase เป็นเอนไซม์ที่สำคัญต่อการเจริญของเชื้อแบคทีเรียรวมทั้ง *C. difficile* เนื่องจากทำหน้าที่ในขบวนการถอดรหัสพันธุกรรม (transcription) จาก deoxyribonucleic acid (DNA) เป็น ribonucleic acid (RNA) ซึ่งจะถูกแปลรหัสพันธุกรรม (translation) ต่อไปเป็นโปรตีนที่มีความจำเป็นต่อโครงสร้างและการทำงานของเซลล์ นอกจากนี้ยังมีบทบาทต่อการสร้างสารพิษของเชื้อ *C. difficile* โครงสร้างของเอนไซม์ RNA polymerase ประกอบด้วยโปรตีนหลาย subunit โดย  $\alpha\alpha\beta\beta'\omega$  จะรวมตัวกันเป็น core enzyme และต้องทำงานร่วมกับ sigma ( $\sigma$ ) factor ซึ่งเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับขบวนการเริ่มต้นของการถอดรหัสพันธุกรรม (initiation) โดยทำหน้าที่จดจำลำดับของนิวคลีโอไทด์บนสาย DNA ที่เป็นจุดเริ่มต้นสำหรับการสังเคราะห์ RNA เรียกว่า promoter<sup>2,3</sup> การถอดรหัสพันธุกรรมของเชื้อแบคทีเรียโดยเอนไซม์ RNA polymerase มีขั้นตอน ดังนี้ (1) core polymerase รวมตัวกับ  $\sigma$  factor เป็นเอนไซม์ RNA polymerase ที่ทำหน้าที่ได้อย่างสมบูรณ์ เรียกว่า holoenzyme แล้วจับกับ promoter บนสาย DNA ที่ยังไม่ถูกคลายเกลียว (closed RNA polymerase-DNA complex) (2) RNA polymerase คลายเกลียว DNA เพื่อเริ่มการถอดรหัส (open RNA polymerase-DNA complex) (3) เริ่มสร้างสาย RNA โดยนำนิวคลีโอไทด์เข้ามาต่อในทิศทาง  $5' \rightarrow 3'$  และเมื่อได้ความยาวประมาณ 10 นิวคลีโอไทด์  $\sigma$  factor จะหลุดออก (4) เอนไซม์ polymerase ต่อสาย RNA ให้ยาวขึ้น (elongation) (5) เอนไซม์ polymerase เจอกับรหัสหยุด (termination signal) (6) หยุดสร้างสาย RNA (7) เอนไซม์ polymerase หลุดออกจากสาย DNA แม่แบบและปลดปล่อย RNA ที่สร้างได้<sup>2</sup>

### สารพิษจากเชื้อ *C. difficile*

เชื้อ *C. difficile* ที่ก่อโรคจะสร้างสารพิษจากตำแหน่งของยีนบนโครโมโซมที่เรียกว่า pathogenicity locus (PaLoc) ซึ่งประกอบด้วย (1) ยีนที่จะถูกถอดรหัสและแปลรหัสได้เป็นสารพิษ (toxin genes) ได้แก่ ยีน *tcdA* และ *tcdB* (2) ยีนที่จะถูกถอดรหัสและแปลรหัสได้เป็นโปรตีนควบคุมการสร้างสารพิษ (regulatory genes) ได้แก่ ยีน *tcdR*, *tcdE* และ *tcdC* โดยสิ่งกระตุ้นภายนอกเซลล์ เช่น สารอาหารที่ลดลง สภาวะเครียด อุณหภูมิ และยาปฏิชีวนะ เป็นต้น ทำให้มีการสร้างโปรตีน TcdR เพิ่มขึ้นในระยะ stationary phase ของเชื้อ ซึ่งทำหน้าที่เสมือน  $\sigma$  factor ในการจดจำ *toxA* และ *toxB* promoters เพื่อเริ่มต้นขบวนการถอดรหัสพันธุกรรมได้เป็น messenger-RNA หลังจากนั้นจะถูกแปลรหัสพันธุกรรมได้เป็นโปรตีน Toxin A (TcdA) ซึ่งเป็นสารพิษที่มีผลต่อระบบทางเดินอาหาร (enterotoxin) และ Toxin B (TcdB) ซึ่งเป็นสารพิษที่มีผลต่อเซลล์ (cytotoxin) ตามลำดับ (ตารางที่ 1) ขณะที่โปรตีน TcdC ซึ่งถูกสร้างในระยะ exponential phase จะทำหน้าที่รับกวนการทำงานของโปรตีน TcdR จึงส่งผลยับยั้งการสร้างสารพิษ (รูปที่ 1)<sup>4,5,6,9</sup> Toxin A และ Toxin B เป็นโปรตีนขนาดใหญ่ ซึ่งประกอบด้วย 3 บริเวณที่สำคัญ ได้แก่ (1) receptor-binding domain ทางด้าน C-terminal เป็นบริเวณที่จะจับกับตัวรับบนผิวเซลล์ของเยื่อทางเดินอาหาร (2) enzymatic domain ทางด้าน N-terminal ซึ่งเป็นเอนไซม์ glucosyltransferase และ (3) hydrophobic translocation domain ซึ่งอยู่ตรงกลาง เป็นบริเวณที่เชื่อว่ามีส่วนช่วยให้ enzymatic domain แทรกเข้าไปที่เยื่อหุ้มของ endosome ก่อนถูกปลดปล่อยสู่ cytosol<sup>6,9</sup> ปัจจุบันเชื้อ *C. difficile* ที่ก่อโรครุนแรง (hypervirulence) คือ สายพันธุ์ North American Pulsed Field type 1 (NAP1) and PCR ribotype 027 (NAP-1/027 หรือ BI/NAP1/027) พบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีน *tcdC* ทำให้เชื้อสร้างสารพิษได้มากทั้ง Toxin A และ Toxin B มีการดื้อยาในกลุ่ม fluoroquinolones และยังสามารถสร้างสารพิษอีกชนิดหนึ่ง เรียกว่า *C. difficile* binary toxin (CDT) ซึ่งเสริมฤทธิ์กับ Toxin A และ Toxin B<sup>6,11,12,13</sup>

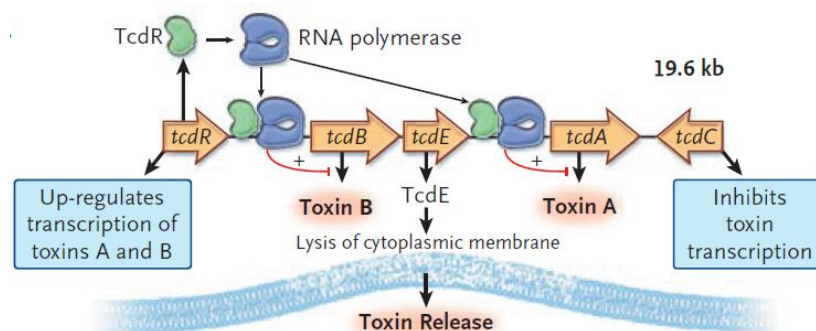
### พยาธิสรีรวิทยาของการติดเชื้อ *C. difficile*

เมื่อสารพิษจากเชื้อ *C. difficile* จับกับตัวรับบนผิวเซลล์ของเยื่อทางเดินอาหาร จะถูกนำเข้าสู่เซลล์โดย receptor-mediated endocytosis และถูกบรรจุอยู่ใน endosome ภายในเซลล์ หลังจากนั้นเอนไซม์ glucosyltransferase จะถูกปลดปล่อยจาก endosome สู่ cytosol เพื่อเร่งปฏิกิริยาการเติมกลูโคส (glucosylation) ให้กับโปรตีน Rho GTPase family ได้แก่ RhoA, B, C, Rac1-3, RhoG, Cdc42 และ TC10 เป็นต้น ซึ่งโปรตีนเหล่านี้ทำหน้าที่เป็นสวิตช์ระดับโมเลกุล (molecular switches) ควบคุมกระบวนการต่างๆมากมายภายในเซลล์ และยังมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการทำหน้าที่ขัดขวางการเคลื่อนผ่านของสารโดยเยื่อ (epithelial barrier function) การเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ (cell-cell contact) การเคลื่อนของเซลล์ภูมิคุ้มกันมายังบริเวณที่ติดเชื้อ (immune cell migration) การจับกินเชื้อโรคของเม็ดเลือดขาว (phagocytosis) การผลิตสารสื่อประสาท cytokine การสลายเซลล์ กระบวนการ signaling ภายในเซลล์ภูมิคุ้มกัน และการผลิต superoxide anion ( $O_2^-$ ) เป็นต้น เมื่อ Rho GTPases ถูกเติมกลูโคสจะอยู่ในรูป inactive จึงไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ<sup>9,10</sup>

ตารางที่ 1. ชนิดของสารพิษที่สร้างจากเชื้อ *Clostridium spp.*

| ชนิดสารพิษ   | เชื้อที่สร้างสารพิษ      | ขนาดโมเลกุล (kDa) | เป้าหมายภายในเซลล์        |
|--------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|
| TcdA         | <i>C. difficile</i>      | 308               | Rho, Rac, Cdc42           |
| TcdB         | <i>C. difficile</i>      | 270               | Rho, Rac, Cdc42           |
| TcsH         | <i>C. sordellii</i>      | 300               | Rho, Rac, Cdc42           |
| TcsL         | <i>C. sordellii</i>      | 270               | Ras, Rac, Rap, Ral, Cdc42 |
| Tcn $\alpha$ | <i>C. novyi</i>          | 250               | Rho, Rac, Cdc42           |
| TcdB-1470    | <i>C. difficile</i> 1470 | 270               | Ras, Rac, Rap, Ral, Cdc42 |

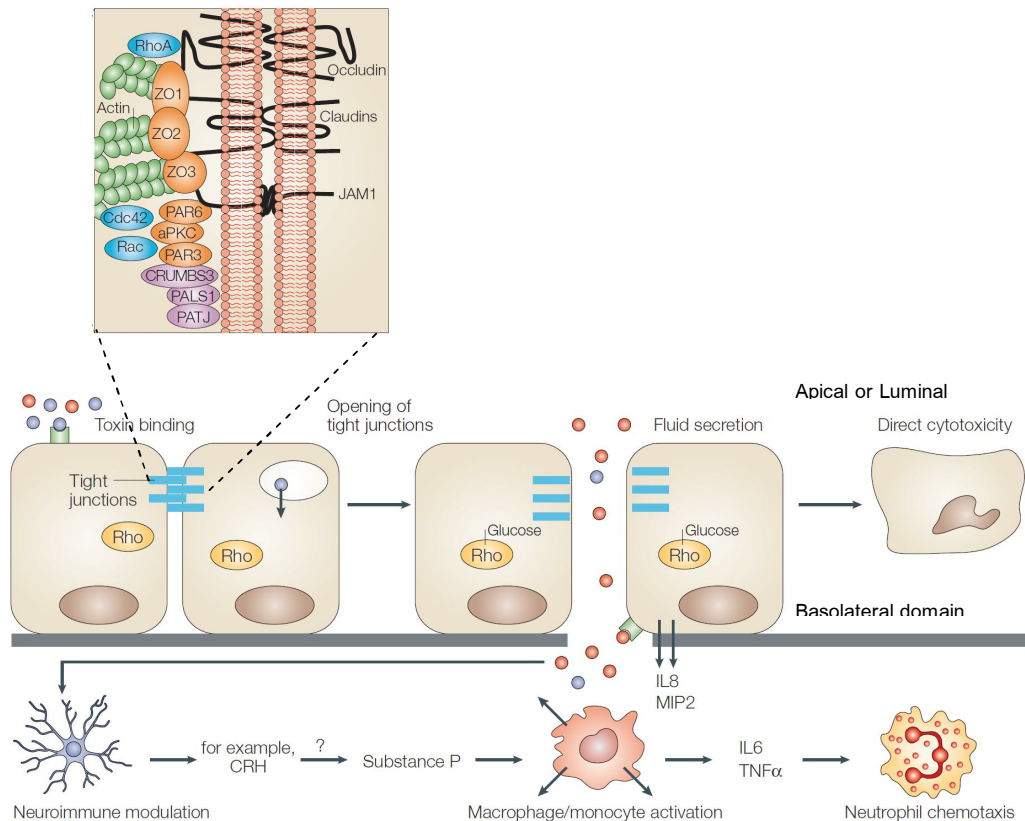
ที่มา: Voth DE and Ballard JD. Clin Microbiol Rev 2005; 8(2).247-63.<sup>9</sup>



รูปที่ 1. ตำแหน่งของยีนบนโครโมโซมที่เกี่ยวข้องกับการก่อโรค (pathogenicity locus) และการสร้างสารพิษของเชื้อ *C. difficile*

ที่มา: Kelly CP and LaMont JT. N Engl J Med 2008; 359:1932-40.<sup>6</sup>





รูปที่ 2. ผลต่อทางเดินอาหารของ Toxin A และ Toxin B จากเชื้อ *C. difficile*

ที่มา: ดัดแปลงจาก Aktories K and Barbieri JT. Nat Rev Microbiol 2005; 3:397-410.<sup>14</sup>

Tight junction เป็นบริเวณเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ (intercellular junction) อยู่ทางด้าน apical membrane ทำหน้าที่ปิดช่องว่างระหว่างเซลล์ที่อยู่ติดกันเพื่อป้องกันไม่ให้สารต่างๆ เคลื่อนผ่านระหว่างด้าน apical และ basolateral membrane จึงมีความสำคัญต่อการทำหน้าที่ขัดขวางการเคลื่อนผ่านของสารโดยเยื่อทางเดินอาหาร โปรตีนที่เป็นส่วนประกอบของ tight junction ซึ่งพาดผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ได้แก่ occludin, claudins และ junctional adhesion molecules (JAMs) จะยึดกับ adaptor proteins เช่น zona occludens (ZO1, ZO2, ZO3) ซึ่งเชื่อมต่อกับ actin filament ภายในเซลล์ โดยปกติ Rho GTPases จะกระตุ้นการรวมกันของ actin monomer ให้เป็นสาย actin filament เรียกกระบวนการนี้ว่า actin polymerization เมื่อ Rho GTPases ไม่สามารถทำหน้าที่ได้ตามปกติ actin monomer จึงแยกตัวออกจากสาย actin filament เรียกว่า actin depolymerization ทำให้โปรตีน occludin, claudins รวมทั้ง adaptor proteins เรียงตัวไม่เป็นระเบียบ เกิดการเปิดออกของ tight junction ส่งผลให้เยื่อทางเดินอาหารสูญเสียความสามารถในการขัดขวางการเคลื่อนผ่านของสาร น้ำและสารต่างๆ จึงสามารถซึมผ่านได้มากขึ้น นำมาสู่อาการท้องเสียและเซลล์ตาย นอกจากนี้สารพิษยังเหนี่ยวนำให้เยื่อทางเดินอาหารหลั่งสารสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) เช่น TNF- $\alpha$ , interleukins เป็นต้น ทำให้เกิดการตอบสนองต่อการอักเสบ ได้แก่ หลอดเลือดยอมให้สารต่างๆ ผ่านได้มากขึ้น (increased vascular

permeability) มีการเหนี่ยวนำ neutrophils และ monocytes ให้เคลื่อนออกจากหลอดเลือดไปยังบริเวณที่ติดเชื้อ (รูปที่ 2) ส่งผลให้เยื่อทางเดินอาหารหนาตัวขึ้นกลายเป็น pseudomembrane<sup>1,8,12,14</sup>

### อาการแสดงทางคลินิกจากการติดเชื้อ *C. difficile*

อาการแสดงทางคลินิกที่พบจากการติดเชื้อ *C. difficile* ได้แก่ อาการท้องเสียเล็กน้อยจนถึงปานกลางและในบางกรณีอาจมีเลือดปน ปวดท้อง ภาพจากการส่องกล้อง (endoscopy) พบการหนาตัวของเยื่อทางเดินอาหารมีสีขาวเหลือง (yellowish-white plaques) ขนาด 2-10 มิลลิเมตร กระจายทั่วลำไส้ใหญ่และทวารหนัก และอาจมีการอักเสบของลำไส้ใหญ่อย่างรุนแรงและเฉียบพลัน (fulminant colitis) ซึ่งพบได้น้อยแต่อาการมักรุนแรงถึงแก่ชีวิต นอกจากนี้อาจพบอาการอื่นๆ เช่น อ่อนเพลีย ไม่อยากอาหาร มีไข้ โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง<sup>1,7,8</sup>

### การใช้ยาต้านจุลชีพรักษาการติดเชื้อ *C. difficile*

จากแนวทางปฏิบัติในการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* ของ European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) ในปี ค.ศ. 2009<sup>15,17</sup> และแนวทางปฏิบัติของ Society for Healthcare Epidemiology of America และ Infectious Diseases Society of America (SHEA-IDSA) ในปี ค.ศ. 2010<sup>16</sup> ได้แนะนำการใช้ยาต้านจุลชีพ ดังนี้  
การรักษาเริ่มแรก (Initial therapy) และกรณีติดเชื้อซ้ำครั้งแรก (first recurrence)

#### 1. หากสามารถรับประทานยาได้

- อาการไม่รุนแรง: รับประทานยา metronidazole ขนาด 500 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 10-14 วัน
- อาการรุนแรง: รับประทานยา vancomycin ขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 10-14 วัน

#### 2. หากไม่สามารถรับประทานยาได้

- อาการไม่รุนแรง: ให้ยาฉีด metronidazole ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง เป็นเวลา 10-14 วัน
- อาการรุนแรง: ให้ยาฉีด metronidazole ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับยา vancomycin ขนาด 500 มิลลิกรัม ละลายในน้ำเกลือ 100 มิลลิลิตร ให้ทางลำไส้ใหญ่ (intracolonic) ทุก 4-12 ชั่วโมง และ/หรือให้ยา vancomycin ขนาด 500 มิลลิกรัม ทางสายให้อาหาร (NG tube) วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 10-14 วัน

กรณีติดเชื้อซ้ำครั้งที่สอง (Second recurrence)

#### 1. หากสามารถรับประทานยาได้

ให้รับประทานยา vancomycin ขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลาอย่างน้อย 10 วัน หลังจากนั้น ค่อยๆลดขนาดยา vancomycin โดยอาจลดขนาดยาลงครึ่งละ 125 มิลลิกรัม ทุกๆ 3 วัน หรือ อาจใช้วิธีการให้ยาเป็น pulse เช่น ขนาดยา 125 มิลลิกรัม ทุก 3 วัน เป็นเวลา 3 สัปดาห์ เป็นต้น

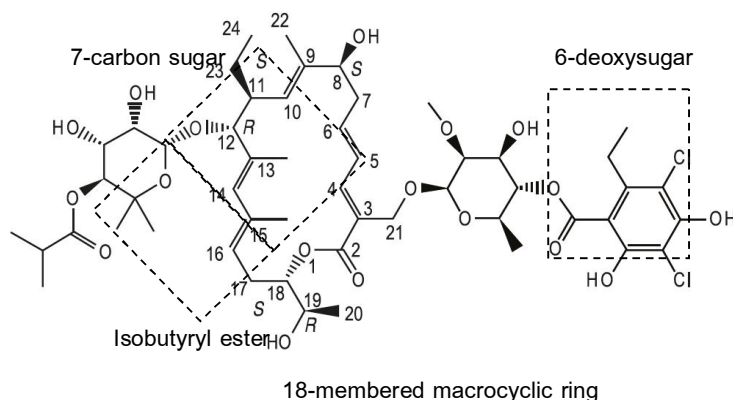
## 2. หากไม่สามารถรับประทานยาได้

ให้ยาฉีด metronidazole ขนาด 500 มิลลิกรัม ทุก 8 ชั่วโมง ร่วมกับยา vancomycin ขนาด 500 มิลลิกรัม ละลายในน้ำเกลือ 100 มิลลิลิตร สอนทวารแล้วกลั้นไว้สักระยะหนึ่ง (retention enema) ทำทุก 4-12 ชั่วโมง และ/หรือให้ยา vancomycin ขนาด 500 มิลลิกรัม ทางสายให้อาหาร (NG tube) วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 10-14 วัน

หมายเหตุ: อาจรับประทานยา teicoplanin ขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แทนการรับประทานยา vancomycin ในทุกกรณีข้างต้น

### Fidaxomicin

ยา Fidaxomicin ถูกค้นพบครั้งแรกจากส่วนเหนือตะกอน (supernatant) ที่ได้จากการหมักเชื้อแบคทีเรีย *Dactylosporangium aurantiacum* subspecies *hamdenensis* ซึ่งปกติอาศัยในดิน ยามีโครงสร้างทางเคมีเป็น 18-membered macrocyclic ring ที่มีน้ำตาล 7 คาร์บอนจับที่ตำแหน่ง C12 และน้ำตาล 6-deoxysugar จับที่ตำแหน่ง C21 (รูปที่ 3)<sup>17,18,19</sup> มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ของเชื้อแบคทีเรียโดยพบว่า ยายับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ในรูป holoenzyme ได้ดีกว่า core enzyme<sup>23,24</sup> จึงถูกสันนิษฐานว่า ยา fidaxomicin ออกฤทธิ์ขัดขวางขบวนการเริ่มต้นถอดรหัสพันธุกรรมในขั้นตอนหลังจากที่เอนไซม์ RNA polymerase จับกับ DNA แล้วแต่ยังไม่คลายเกลียว นอกจากนี้พบว่ายาสามารถยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ของเชื้อ *C. difficile* ด้วยความเข้มข้นต่ำกว่าที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ของเชื้อ *E. coli* เกือบ 20 เท่า (1  $\mu\text{M}$  และ 19.4  $\mu\text{M}$  ตามลำดับ) ซึ่งแสดงถึงความจำเพาะในการยับยั้งเชื้อ *C. difficile*<sup>25</sup>



รูปที่ 3. โครงสร้างทางเคมีของยา fidaxomicin

ที่มา: ดัดแปลงจาก Poxton IR. Future Microbiol 2010; 5:539-48.<sup>17</sup> และ Optimer Pharmaceuticals, Inc.

(Available at <http://www.difcid.com/upload/difcid.pdf>)<sup>22</sup>

### ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียของยา fidaxomicin

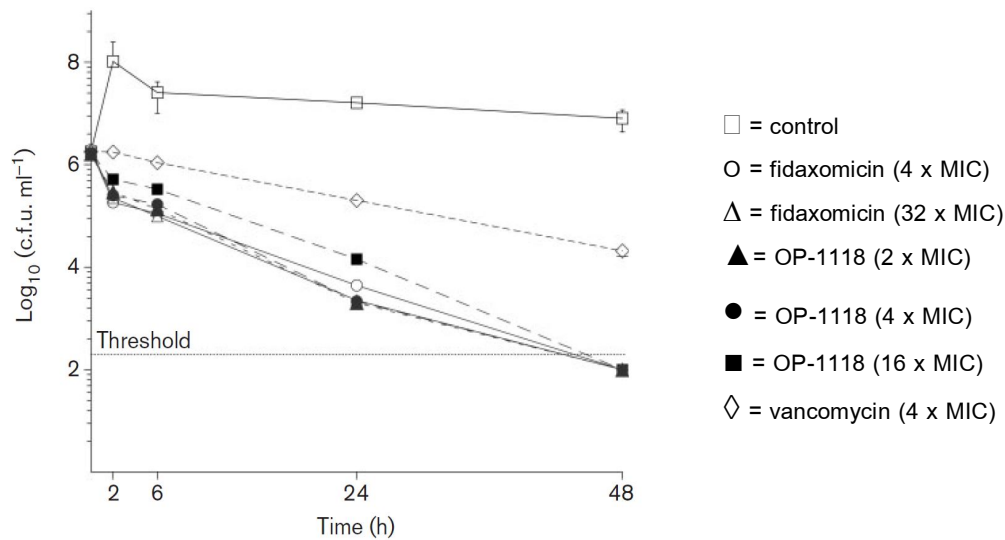
Fidaxomicin สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแกรมบวกได้เพียงบางชนิด เช่น *Clostridia* spp. และ anaerobic cocci เป็นต้น โดยไม่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อแกรมลบ นอกจากนี้ยังไม่มีผลต่อ

เชื้อ *Bacteroides* spp. ซึ่งปกติทำหน้าที่ปกป้องลำไส้ใหญ่ (ตารางที่ 2) จึงแสดงถึงการครอบคลุมเชื้อได้จำกัด (narrow spectrum) ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่สนับสนุนว่ายา fidaxomicin สามารถลดการกลับเป็นซ้ำของอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* ได้<sup>17,19,20</sup> สำหรับความเข้มข้นต่ำสุดของยาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ *C. difficile* ได้ร้อยละ 90 (MIC<sub>90</sub>) อยู่ระหว่าง 0.0625 – 0.5 µg/ml และไม่พบความแตกต่างของ MIC<sub>90</sub> ระหว่างสายพันธุ์ NAP-1/027 และสายพันธุ์ที่ไม่ใช่ NAP-1/027 ส่วน active metabolite ของยา คือ OP-1118 สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อได้ใกล้เคียงกับยา vancomycin<sup>18</sup> นอกจากนี้ยา fidaxomicin ยังคงแสดงผลยับยั้งการเจริญของเชื้อ *C. difficile* เมื่อความเข้มข้นของยาค้นว่า MIC (postantibiotic effect: PAE) ประมาณ 5.5-10 ชั่วโมง ขณะที่ OP-1118 มี PAE ประมาณ 3 ชั่วโมง<sup>21</sup> ยา fidaxomicin จัดเป็นยาต้านจุลชีพที่มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย (bactericidal)<sup>19</sup> และแสดงจลนศาสตร์ในการฆ่าเชื้อขึ้นกับเวลา (time-dependent killing kinetics) เช่น ที่ความเข้มข้น 4 เท่าของ MIC ทำให้จำนวนโคโลนี (colony-forming unit: cfu) ของเชื้อ *C. difficile* ลดลงเรื่อยๆ ภายใน 48 ชั่วโมง (รูปที่ 4) นอกจากนี้จะเห็นว่า ความเข้มข้นของยาที่เพิ่มขึ้น เช่น fidaxomicin ขนาด 32 เท่าของ MIC หรือ OP-1118 ขนาด 16 เท่าของ MIC ไม่ได้ทำให้จำนวนโคโลนีของเชื้อ *C. difficile* ลดลงมากกว่าในขนาด 4 เท่าของ MIC เมื่อเปรียบเทียบ ณ เวลาเดียวกัน<sup>26</sup>

ตารางที่ 2. การยับยั้งเชื้อแบคทีเรียในหลอดทดลองของยา fidaxomicin

| ชนิดเชื้อแบคทีเรีย               | MIC <sub>90</sub> (µg/ml) |
|----------------------------------|---------------------------|
| <i>Clostridium difficile</i>     | 0.0625–0.5                |
| <i>Bacteroides fragilis</i>      | > 128                     |
| <i>B. fragilis</i> group species | > 1024                    |
| <i>Fusobacterium</i> species     | > 128                     |
| <i>Staphylococcus aureus</i>     |                           |
| Methicillin susceptible          | 2–8                       |
| Methicillin resistant            | 2–16                      |
| Coagulase-negative staphylococci |                           |
| Methicillin susceptible          | 1–8                       |
| Methicillin resistant            | 0.5–8                     |
| <i>Enterococcus faecalis</i>     |                           |
| Vancomycin susceptible           | 2–4                       |
| Vancomycin resistant             | 2–4                       |
| <i>Enterococcus faecium</i>      |                           |
| Vancomycin susceptible           | 1–8                       |
| Vancomycin resistant             | 1–4                       |

ที่มา: Hardesty JS and Juang P. Pharmacotherapy 2011; 31:877-886.<sup>19</sup>



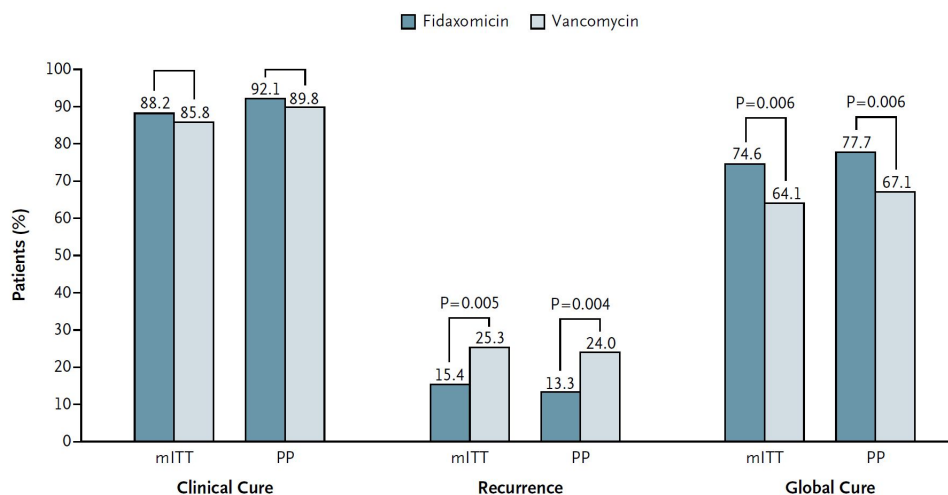
รูปที่ 4. จลนศาสตร์ในการฆ่าเชื้อ (killing kinetics) ของยา fidaxomicin และ OP-1118 ต่อเชื้อ *C. difficile* สายพันธุ์ ATCC 43255 (ที่มา: Babakhani F, et al. J Med Microbiol 2011; 60:1213-7. <sup>26</sup>)

#### การศึกษาทางคลินิกของยา fidaxomicin

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 2 ของ Louie T และคณะ<sup>27</sup> เพื่อหาขนาดยา fidaxomicin ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย 18 ปี มีอาการถ่ายท้องตั้งแต่ 3 ครั้งขึ้นไปในหนึ่งวัน หรือตั้งแต่ 6 ครั้งขึ้นไปภายใน 36 ชั่วโมง และให้ผลบวกสำหรับการตรวจหาสารพิษของเชื้อ *C. difficile* หรือเคยติดเชื้อ *C. difficile* มาก่อนและได้รับการรักษาด้วยยา vancomycin หรือ metronidazole ภายใน 24 ชั่วโมง ซึ่งดำเนินการศึกษาโดยสุ่มแบ่งผู้ป่วยจำนวน 48 ราย ออกเป็น 3 กลุ่ม ทุละ 16 ราย ให้รับประทานยาในขนาด 50, 100 และ 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยหายจากอาการท้องเสียภายในเวลา 10 วัน คิดเป็นร้อยละ 71, 80 และ 94 ของผู้ป่วยที่รับประทานยาในขนาด 50, 100 และ 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ตามลำดับ ซึ่งระยะเวลาที่หายจากอาการท้องเสียขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับ (โดยเฉลี่ยประมาณ 3-5 วัน หลังได้รับยา) เมื่อเสร็จสิ้นการรักษา พบผู้ป่วยที่หายจากอาการอย่างสมบูรณ์ ได้แก่ ถ่ายอุจจาระไม่เกิน 3 ครั้งต่อวัน ไม่มีไข้ ไม่ปวดท้อง และระดับเม็ดเลือดขาวอยู่ในเกณฑ์ปกติ คิดเป็นร้อยละ 37.5, 50.0 และ 86.7 ของผู้ป่วยที่รับประทานยาในขนาด 50, 100 และ 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง ตามลำดับ และเมื่อติดตามผลต่อเนื่องอีก 6 สัปดาห์หลังเสร็จสิ้นการรักษา พบผู้ป่วย 2 รายที่ติดเชื้อซ้ำ ซึ่ง 1 รายรับประทานยาในขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และอีก 1 รายรับประทานยาในขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง นอกจากนี้พบผู้ป่วย 4 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาภายใน 6 วัน จนต้องเปลี่ยนไปใช้ยาอื่น (clinical failure) ซึ่ง 2 รายรับประทานยาในขนาด 50 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง และอีก 2 ราย รับประทานยาในขนาด 100 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง จากข้อมูล

ข้างต้นจะเห็นว่า ยา fidaxomicin ขนาด 200 มิลลิกรัม ทุก 12 ชั่วโมง น่าจะเป็นขนาดยาที่เหมาะสมที่สุด

การศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ของ Louie TJ และคณะ<sup>28</sup> ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ multicenter, double-blind, randomized, parallel-group เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผล (efficacy) และความปลอดภัย (safety) ระหว่างการใช้ยา fidaxomicin ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง และ ยา vancomycin ขนาด 125 มิลลิกรัม วันละ 4 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน ในผู้ป่วย จำนวน 629 ราย ที่มีอายุอย่างน้อย 16 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อ *C. difficile* ที่ไม่ใช่สายพันธุ์ NAP-1/027 และให้ผลบวกสำหรับการตรวจหาสารพิษของเชื้อ *C. difficile* โดยผลลัพธ์หลักที่ต้องการทราบ (primary end point) คือ การรักษาหายทางคลินิก (clinical cure) ได้แก่ ถ่ายท้องไม่เกิน 3 ครั้งใน 2 วัน และผู้ป่วยไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาอีกภายใน 2 วันหลังจากเสร็จสิ้นการรักษา ซึ่งผลการศึกษาโดยการวิเคราะห์แบบ per-protocol (PP) analysis พบว่า อัตราการรักษาหายทางคลินิกจากการใช้ยา fidaxomicin และ vancomycin คิดเป็นร้อยละ 92.1 และ 89.8 ตามลำดับ ส่วนผลลัพธ์รองที่ต้องการทราบ (secondary end points) คือ (1) การติดเชื้อซ้ำ (recurrence) ภายใน 4 สัปดาห์ และ (2) การหายขาด (global cure) ซึ่งหมายถึงไม่ติดเชื้อซ้ำอีกเลย ผลการศึกษา (per-protocol analysis) พบว่า อัตราการติดเชื้อซ้ำจากการใช้ยา fidaxomicin และ vancomycin คิดเป็นร้อยละ 13.3 และ 24 ตามลำดับ ( $p=0.04$ ) ส่วนอัตราการหายขาดจากการใช้ยา fidaxomicin และ vancomycin คิดเป็นร้อยละ 77.7 และ 67.1 ตามลำดับ ( $p=0.06$ ) นอกจากนี้ ผลการวิเคราะห์แบบ modified intention-to-treat (mITT) ก็แสดงผลลัพธ์ที่คล้ายกัน (รูปที่ 5) การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายา fidaxomicin มีประสิทธิผลในการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* ไม่แตกต่างจากยา vancomycin แต่พบอัตราการติดเชื้อซ้ำน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ



รูปที่ 5. เปรียบเทียบอัตราการรักษาหายทางคลินิก อัตราการติดเชื้อซ้ำ และอัตราการหายขาดจากการใช้ยา fidaxomicin และ vancomycin (ที่มา: Louie TJ, et al. N Engl J Med 2011; 364:422–31.<sup>28</sup>)

### เภสัชจลนศาสตร์ของยา fidaxomicin

ยา fidaxomicin ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารน้อยมาก พบระดับยาในกระแสเลือดน้อยกว่า 20 ng/ml และถูกเปลี่ยนแปลงสภาพ (metabolized) โดยเอนไซม์ esterase เป็นส่วนใหญ่ มีค่าครึ่งชีวิต (plasma half-life) ระหว่าง 0.94-2.77 ชั่วโมง ขณะที่ระดับยาในอุจจาระสูงกว่า MIC<sub>90</sub> ต่อเชื้อ *C. difficile* ประมาณ 5,000-10,000 เท่า ยานี้จึงแสดงฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *C. difficile* เฉพาะที่บริเวณทางเดินอาหารเป็นหลักและถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่<sup>17,19,25</sup> นอกจากนี้ ปฏิกิริยา hydrolysis ในกระเพาะอาหารและเอนไซม์จากลำไส้จะเปลี่ยนแปลงสภาพยา fidaxomicin โดยการตัด isobutyryl ester ได้เป็น OP-1118 (หรือ des-isobutyryl fidaxomicin) ซึ่งยังคงมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *C. difficile* และพบในกระแสเลือดน้อยกว่า 20-100 ng/ml<sup>19,29,30</sup>

### ข้อบ่งใช้และขนาดยา

ยา fidaxomicin (Dificid<sup>®</sup>) ได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้สำหรับรักษาอาการท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* (*C. difficile*-associated diarrhea: CDAD) ซึ่งขนาดยาที่แนะนำ คือ รับประทานครั้งละ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 10 วัน<sup>19,22</sup>

### อาการไม่พึงประสงค์จากยา fidaxomicin

จากผลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 ในผู้ป่วยท้องเสียจากการติดเชื้อ *C. difficile* ที่ใช้ยา fidaxomicin อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย ได้แก่ อาการคลื่นไส้ (ร้อยละ 10.3) ระดับโปแตสเซียมในเลือดต่ำ (ร้อยละ 7.3) อาเจียน (ร้อยละ 6.0) มีไข้ (ร้อยละ 5.3) และบวม (ร้อยละ 4.3) เป็นต้น ซึ่งอาการทั้งหมดพบไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับยา vancomycin<sup>19,28</sup>

### อันตรกิริยาระหว่างยา

ยา fidaxomicin และ OP-1118 เป็น substrates ของ P-glycoprotein (P-gp) ที่เซลล์ทางเดินอาหารซึ่งทำหน้าที่ขับยาออกจากเซลล์ จึงมีการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาโดยให้ cyclosporin ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง P-gp ก่อนให้ยา fidaxomicin 1 ชั่วโมง พบว่า ความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือดโดยเฉลี่ย (mean C<sub>max</sub>) เพิ่มขึ้นจาก 5.2 เป็น 26.9 ng/ml ขณะที่ mean C<sub>max</sub> ของ OP-1118 เพิ่มขึ้นจาก 12 เป็น 132 ng/ml อย่างไรก็ตาม ความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้นดังกล่าวยังคงเป็นความเข้มข้นที่ค่อนข้างต่ำ จึงไม่พบความผิดปกติทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยา fidaxomicin ยังสามารถยับยั้ง P-gp แต่จากการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาโดยให้ยา fidaxomicin ทุก 12 ชั่วโมง ก่อนให้ยา digoxin ซึ่งเป็น substrate ของ P-gp 1 ชั่วโมง พบว่า ยา fidaxomicin ไม่แสดงผลรบกวนระดับยา digoxin จนทำให้เกิดความผิดปกติอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ส่วนผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450s (CYPs) นั้น ยา fidaxomicin และ OP-1118 สามารถยับยั้ง CYPs ได้เล็กน้อย แต่จากการศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยาโดยให้ยา fidaxomicin ทุก 12 ชั่วโมง ร่วมกับยา warfarin, omeprazole และ midazolam ซึ่งเป็น substrate ของ CYP2C9, CYP2C19 และ CYP3A4 ตามลำดับ พบว่า ยา fidaxomicin ไม่แสดงผลรบกวนระดับยาเหล่านี้อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก<sup>22,25</sup> นอกจากนี้การศึกษาเกี่ยวกับผลของ pH ต่อฤทธิ์

ยับยั้งเชื้อ *C. difficile* ของยา fidaxomicin พบว่า หาก pH อยู่ระหว่าง 6.2-7 ค่า MIC ต่อเชื้อ *C. difficile* ของยา fidaxomicin ไม่เพิ่มขึ้น ขณะที่ pH 7.9 ทำให้ค่า MIC ของยาเพิ่มขึ้น 8 เท่า ซึ่งแสดงถึงการลดลงของฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *C. difficile*<sup>31</sup> ดังนั้นยาที่ทำให้ pH ในทางเดินอาหารสูงกว่า 7.9 อาจส่งผลรบกวนประสิทธิภาพของยา fidaxomicin ซึ่งปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับอันตรกิริยาดังกล่าว

## สรุป

ยา fidaxomicin เป็นยาต้านจุลชีพชนิดใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ของเชื้อ และเนื่องจากเป็นยาที่ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อได้จำกัดเฉพาะแกรมบวก (narrow spectrum) เช่น *Clostridia spp.* และ anaerobic cocci จึงทำให้มีอัตราการรักษาหายทางคลินิกที่ดี (ประมาณร้อยละ 92) และพบการติดเชื้อซ้ำน้อยกว่ายา vancomycin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (พบประมาณร้อยละ 13) นอกจากนี้ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่ส่งผลเสียรุนแรงจากยานี้



## เอกสารอ้างอิง

1. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults. CMAJ 2004; 171:51-8.
2. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science; 2008:336-7.
3. Andre E, Bastide L, Michaux-Charachon S, et al. Novel synthetic molecules targeting the bacterial RNA polymerase assembly. J Antimicrob Chemother 2006; 57:245-51.
4. Dupuy B, Govind R, Antunes A, et al. *Clostridium difficile* toxin synthesis is negatively regulated by TcdC. J Med Microbiol 2008; 57:685-9.
5. Mani N, Dupuy B. Regulation of toxin synthesis in *Clostridium difficile* by an alternative RNA polymerase sigma factor. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98:5844-9.
6. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* — More Difficult Than Ever. N Engl J Med 2008; 359:1932-40.
7. Abera FN, Gronczewski CA, Katz JP. *Clostridium difficile* colitis. eMedicine Gastroenterology. (Accessed on Sep. 18, 2010, at <http://emedicine.medscape.com/article/186458-overview>).
8. Rupnik M, Wilcox MH, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection: new developments in epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol 2009; 7:526-36.
9. Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* Toxins: Mechanism of Action and Role in Disease. Clin Microbiol Rev 2005; 8:247-63.
10. Jank T, Gieseemann T, Aktories K. Rho-glucosylating *Clostridium difficile* toxins A and B: new insights into structure and function. Glycobiol 2007; 17:15R-22R.
11. Denévé C, Janoir C, Poilane I, et al. New trends in *Clostridium difficile* virulence and pathogenesis. Int J Antimicrob Agents 2009; 33:S24-8.
12. Popoff MR. Multifaceted Interactions of Bacterial Toxins With the Gastrointestinal Mucosa. Future Microbiol 2011; 6:763-797.
13. Carter GP, Lyras D, Allen DL, et al. Binary Toxin Production in *Clostridium difficile* Is Regulated by CtdR, a LytTR Family Response Regulator. J Bacteriol 2007; 189:7290-301.

14. Aktories K, Barbieri JT. Bacterial cytotoxins: targeting eukaryotic switches. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3:397-410.
15. Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect* 2009; 15:1067-79.
16. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431-55.
17. Poxton IR. Fidaxomicin: A New Macrocyclic, RNA Polymerase-inhibiting Antibiotic for the Treatment of *Clostridium difficile* Infections. *Future Microbiol* 2010; 5:539-48.
18. Fidaxomicin: Difimicin; Lipiarmycin; OPT 80; OPT-80; PAR 101; PAR-101. *Drugs R D* 2010; 10: 37-45.
19. Hardesty JS, Juang P. Fidaxomicin: A Macrocyclic Antibiotic for the Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Pharmacotherapy* 2011; 31:877-886.
20. Sullivan KM, Spooner LM. Fidaxomicin: A Macrocyclic Antibiotic for the Management of *Clostridium difficile* Infection. *Ann Pharmacother* 2010; 44:352-9.
21. Babakhani F, Gomez A, Robert N, et al. Postantibiotic Effect of Fidaxomicin and Its Major Metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55:4427-9.
22. Optimer Pharmaceuticals, Inc. Difcid, Full Prescribing Information. (Accessed on Oct. 4, 2011, at <http://www.difcid.com/upload/difcid.pdf>).
23. Osburne MS, Sonenshein AL. Inhibition by Lipiarmycin of Bacteriophage Growth in *Bacillus subtilis*. *J Virol* 1980; 33:945-53.
24. Tupin A, Gualtieri M, Leonetti JP, et al. The transcription inhibitor lipiarmycin blocks DNA fitting into the RNA polymerase catalytic site. *EMBO J* 2010; 29:2527-37.
25. Optimer Pharmaceuticals, Inc. Anti-Infective Drugs Advisory Committee Briefing Document. (Accessed on Oct. 4, 2011, at <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-InfectiveDrugsAdvisoryCommittee/UCM249354.pdf>).

26. Babakhani F, Gomez A, Robert N, et al. Killing kinetics of fidaxomicin and its major metabolite, OP-1118, against *Clostridium difficile*. J Med Microbiol. 2011; 60:1213-7.
27. Louie T, Miller M, Donskey C, et al. Clinical Outcomes, Safety, and Pharmacokinetics of OPT-80 in a Phase 2 Trial with Patients with *Clostridium difficile* Infection. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53:223-8.
28. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection. N Engl J Med 2011; 364:422–31.
29. Shue YK, Sears PS, Shangle S, et al. Safety, Tolerance, and Pharmacokinetic Studies of OPT-80 in Healthy Volunteers following Single and Multiple Oral Doses. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:1391-5.
30. Grant EM. Fidaxomicin: New therapy for *Clostridium difficile*-associated diarrhea. Formulary 2011; 46:297-308.
31. Babakhani F, Seddon J, Robert N, et al. Effects of Inoculum, pH, and Cations on the In Vitro Activity of Fidaxomicin (OPT-80, PAR-101) against *Clostridium difficile*. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:2674-6.

## คำถาม

1. เกี่ยวกับเชื้อ *C. difficile* ข้อใดผิด
  - 1) เป็นเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกรูปแท่ง
  - 2) ดำรงชีวิตโดยไม่อาศัยออกซิเจน
  - 3) สามารถสร้างสปอร์ที่ทนความร้อนและกรด
  - 4) เป็นสาเหตุของการเกิด pseudomembranous colitis
  - 5) ก่อโรคโดยการสร้างสารพิษ TcsH และ TcsL
2. โปรตีน TcdR มีความสำคัญอย่างไรต่อการสร้างสารพิษของเชื้อ *C. difficile*
  - 1) ช่วยจดจำ *toxA* และ *toxB* promoters บนสาย DNA
  - 2) ช่วยจดจำรหัสหยุด (termination signal) ในขบวนการถอดรหัสพันธุกรรม
  - 3) ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase
  - 4) ทำหน้าที่คลายเกลียว DNA เพื่อถอดรหัสพันธุกรรม
  - 5) ยับยั้งโปรตีน TcdC เพื่อเพิ่มการสร้างสารพิษ
3. Toxin A และ Toxin B ทำให้เกิด pseudomembrane ได้อย่างไร
  - 1) ทำให้โปรตีน Rho GTPase อยู่ในรูป active พร้อมกับเหนี่ยวนำสารสื่อที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ส่งผลให้เยื่อบุทางเดินอาหารหนาตัว
  - 2) ทำให้โปรตีน Rho GTPase อยู่ในรูป inactive พร้อมกับเหนี่ยวนำสารสื่อที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ ส่งผลให้เยื่อบุทางเดินอาหารหนาตัว
  - 3) จับกับตัวรับในนิวเคลียส แล้วกระตุ้นกระบวนการเติมกลูโคสให้กับโปรตีน Rho GTPase ส่งผลให้เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารตาย
  - 4) จับกับตัวรับที่ผิวเซลล์ แล้วยับยั้งกระบวนการเติมกลูโคสให้กับโปรตีน Rho GTPase ส่งผลให้เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารตาย
  - 5) เติมกลูโคสให้กับโปรตีน Rho GTPase แล้วทำให้ gap junction เปิดออก ส่งผลให้เซลล์เยื่อบุทางเดินอาหารตาย
4. เกี่ยวกับเชื้อ *C. difficile* สายพันธุ์ NAP-1/027 ข้อใดผิด
  - 1) เกิดการกลายพันธุ์ของยีน *tcdC*
  - 2) สร้างสารพิษได้มากกว่าปกติทั้ง Toxin A และ Toxin B
  - 3) ไวต่อยาในกลุ่ม fluoroquinolones
  - 4) สร้างสารพิษที่เรียกว่า *C. difficile* binary toxin
  - 5) *C. difficile* binary toxin สามารถเสริมฤทธิ์กับ Toxin A และ Toxin B

5. ข้อใดไม่ใช่อาการแสดงทางคลินิกจากการติดเชื้อ *C. difficile*
  - 1) อาการท้องเสียเล็กน้อยจนถึงปานกลาง
  - 2) เกิดการหนาตัวของเยื่อทางเดินอาหาร
  - 3) ปวดท้อง
  - 4) ท้องผูกจนอาจทำให้ลำไส้อุดตัน (bowel obstruction)
  - 5) อาจเกิดการอักเสบของลำไส้ใหญ่อย่างรุนแรงและเฉียบพลัน (fulminant colitis)
6. จากแนวทางปฏิบัติของ ESCMID ในปี ค.ศ. 2009 และ SHEA-IDSA ในปี ค.ศ. 2010 ยาต้านจุลชีพชนิดใดที่แนะนำให้ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อ *C. difficile*
  - 1) Metronidazole กับ vancomycin
  - 2) Ciprofloxacin กับ ceftriaxone
  - 3) Amikacin กับ vancomycin
  - 4) Imipenem/cilastatin กับ cefepime
  - 5) Ertapenem กับ clindamycin
7. ยา fidaxomicin มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไร
  - 1) ยับยั้งโปรตีน TcdC แล้วทำให้เชื้อ *C. difficile* ตาย
  - 2) ยับยั้งเอนไซม์ DNA polymerase ส่งผลยับยั้งการสร้างโปรตีน ทำให้เชื้อ *C. difficile* ตาย
  - 3) ยับยั้งเอนไซม์ RNA polymerase ส่งผลยับยั้งการสร้างโปรตีน ทำให้เชื้อ *C. difficile* ตาย
  - 4) กระตุ้นโปรตีน TcdR แล้วส่งผลยับยั้งการสร้างสารพิษ ทำให้เชื้อ *C. difficile* ตาย
  - 5) กระตุ้นโปรตีน TcdE แล้วทำให้เชื้อ *C. difficile* ตาย
8. เกี่ยวกับประสิทธิผลของยา fidaxomicin ต่อการรักษาการติดเชื้อ *C. difficile* ข้อใดถูก
  - 1) ประสิทธิภาพใกล้เคียงกับยา vancomycin แต่ โอกาสการกลับเป็นซ้ำมากกว่า
  - 2) ประสิทธิภาพใกล้เคียงกับยา vancomycin แต่ โอกาสการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า
  - 3) ประสิทธิภาพดีกว่ายา vancomycin แต่ โอกาสการกลับเป็นซ้ำมากกว่า
  - 4) ประสิทธิภาพด้อยกว่ายา vancomycin และ โอกาสการกลับเป็นซ้ำมากกว่า
  - 5) ประสิทธิภาพด้อยกว่ายา vancomycin แต่ โอกาสการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่า

9. อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยา fidaxomicin คือ

- 1) ระดับเม็ดเลือดขาวต่ำ
- 2) ปวดศีรษะ
- 3) ปวดท้อง
- 4) คลื่นไส้
- 5) ทางเดินปัสสาวะอักเสบ

10. เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของยา fidaxomicin ข้อใดผิด

- 1) ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อย
- 2) ขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่
- 3) พบระดับยาในกระแสเลือดน้อยกว่า 20 ng/ml
- 4) ระดับยาในอุจจาระสูงกว่า MIC<sub>90</sub> ต่อเชื้อ *C. difficile* ประมาณ 10,000 เท่า
- 5) ระดับยาในกระแสเลือดสูงกว่า MIC<sub>90</sub> ต่อเชื้อ *C. difficile* ประมาณ 10,000 เท่า



วารสาร ไทยโภชนาการ

ปีที่ 6 เดือนมกราคม - ธันวาคม 2554

บทความวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## ฮอร์โมนจากเนื้อเยื่อไขมัน: เลปติน อดิพอนคติน และ รีซิสติน

### Adipose tissue hormones: Leptin, Adiponectin and Resistin

ภก.ศ.ต่อศักดิ์ อินทรไพโรจน์ และ ภญ.ศ.ดร.ปัทมวรรณ เปือกโผน

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1112-01

จำนวนหน่วยกิต 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 1 ธันวาคม พ.ศ.2554

วันที่หมดอายุ: 1 ธันวาคม พ.ศ.2556

#### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เมื่อจบบทความนี้แล้วผู้อ่านสามารถ

1. เข้าใจเกี่ยวกับชนิดและการเจริญของเซลล์ไขมันและเนื้อเยื่อไขมัน และบทบาทต่างๆ นอกเหนือจากการทำหน้าที่เป็นแหล่งสะสมพลังงาน
2. อธิบายลักษณะโดยทั่วไป บทบาทและการออกฤทธิ์ของฮอร์โมนที่มีการสร้างจากเนื้อเยื่อไขมัน
3. ทราบถึงความสำคัญของฮอร์โมนที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมัน ความผิดปกติ แนวทางการประยุกต์ใช้ประโยชน์ รวมถึงยาที่เกี่ยวข้อง

#### บทคัดย่อ

ปริมาณไขมันที่สะสมภายในร่างกายมีบทบาทสำคัญต่อการทำงานของระบบต่างๆ การมีปริมาณไขมันสะสมที่มากเกินไปในผู้ที่มีน้ำหนักเกิน (overweight) หรือในผู้ป่วยโรคอ้วน (obesity) ก่อให้เกิดผลเสียต่อสุขภาพในระยะยาวและเป็นปัญหาทางสุขภาพที่พบได้มากขึ้นในปัจจุบัน ปริมาณไขมันในร่างกายมีความสัมพันธ์กับความผิดปกติของร่างกายหลายประการ ที่สำคัญเช่นเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease, CVD) มีสารหลายชนิดที่มีการสร้างและคัดหลั่งจากเนื้อเยื่อไขมัน รวมถึงฮอร์โมนบางชนิดที่มีผลต่อความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity) ของเนื้อเยื่อต่างๆ หรือเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของกลูโคส (glucose metabolism) หรือการอักเสบ (inflammation) ฮอร์โมนสำคัญที่พบว่ามีสร้างจากเนื้อเยื่อไขมันและเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพต่างๆ ได้แก่เลปติน (leptin) อดิพอนคติน (adiponectin) และรีซิสติน (resistin) บทบาทที่

เกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพต่างๆ ของฮอร์โมนเหล่านี้ กำลังได้รับความสนใจมากขึ้น ตลอดจนมีการศึกษาถึงความเป็นไปได้ในการใช้เป็นส่วนหนึ่งของแนวทางในการรักษาโรคต่างๆ มากขึ้น

**คำสำคัญ:** Adipocytokine, Adipose tissue hormones, Leptin, Adiponectin, Resistin

## บทนำ

เนื้อเยื่อไขมันจัดเป็นเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue) พบได้ทั่วไปในร่างกาย เนื้อเยื่อไขมันประกอบด้วยเซลล์ที่เรียกว่า อดิพไซท์ (adipocyte) เป็นแหล่งสะสมพลังงานของร่างกายในขณะที่ร่างกายได้รับพลังงานเกินความต้องการ และนำมาใช้ในขณะที่ร่างกายได้รับพลังงานจากอาหารไม่เพียงพอ เนื้อเยื่อไขมันมีความเกี่ยวข้องกับการรักษาระดับไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) และกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ในกระแสเลือด เกี่ยวข้องกับการควบคุมเมแทบอลิซึมของร่างกาย เป็นแหล่งที่ผลิตสารต่างๆ หลายชนิด เรียกโดยรวมว่าออดิพไคน์ (adipokine) หรือออดิพไซโทไคน์ (adipocytokine) บรรดาสารต่างๆ เหล่านี้บางชนิดสามารถจัดเป็นฮอร์โมน ปัจจุบันพบว่าความผิดปกติของระดับฮอร์โมนต่างๆ ที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมันมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพต่างๆ ของร่างกายจำนวนมาก

เซลล์ไขมันในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เป็นเซลล์ที่มีการพัฒนาเพื่อเก็บไขมันไว้ในเซลล์ โดยมีเอนไซม์ต่างๆ สำหรับกระบวนการสร้างไขมันและสลายไขมัน (lipogenesis และ lipolysis) โดยมีระบบอื่นๆ ของร่างกายที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการดังกล่าวทั้งในทางตรงและทางอ้อมได้แก่ ระบบประสาทส่วนกลาง มีส่วนร่วมทางอ้อมโดยผ่านทางความหิวและความอยากอาหาร ระบบทางเดินอาหาร เกี่ยวข้องกับการย่อยและดูดซึมสารอาหาร ระบบต่อมไร้ท่อมีฮอร์โมนหลายชนิดที่มีผลต่อการใช้หรือเก็บสะสมพลังงานหรือเกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึม ฮอร์โมนเหล่านี้จึงมีส่วนเกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์หรือการสลายไขมันตามความต้องการของร่างกายในแต่ละขณะด้วย

## เนื้อเยื่อไขมัน (Adipose tissues)

เนื้อเยื่อไขมันแบ่งได้เป็นสองประเภทใหญ่ๆ ได้แก่เนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล (brown adipose tissue, BAT) และเนื้อเยื่อไขมันขาว (white adipose tissue, WAT) เนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาลเป็นเนื้อเยื่อไขมันที่มีบทบาทในการสร้างความร้อน เซลล์มีขนาดเล็กกว่าเนื้อเยื่อไขมันขาวและมีไขมันสะสมภายในไซโทพลาสซึม (cytoplasm) ในลักษณะเป็นหยดเล็กๆ จำนวนมาก ส่วนเนื้อเยื่อไขมันขาวจะมีเซลล์ไขมันที่มีขนาดใหญ่กว่า และสะสมไขมันไว้ในไซโทพลาสซึมเป็นหยดใหญ่เพียงหยดเดียว พบกระจายอยู่ทั่วไปในร่างกายในลักษณะต่างๆ ทำหน้าที่สำคัญในการป้องกันเชิงกล (mechanical protection) เช่น ลดแรงกระแทกจากภายนอก เป็นฉนวนความร้อนทำให้สามารถรักษาอุณหภูมิร่างกายไว้ได้ เนื่องจากเนื้อเยื่อไขมันชนิดนี้มีความจุในการสะสมพลังงานและมีความสามารถในการปลดปล่อยพลังงานมาใช้เมื่อร่างกายต้องการ จึงจัดเป็นเนื้อเยื่อสำคัญสำหรับการปรับสมดุลของพลังงานของร่างกาย



### การสร้างเซลล์ไขมัน (Adipogenesis)

เซลล์ไขมันหรืออดีพไซต์ มีการสร้างจากเซลล์ตั้งต้น (precursor cells) ที่เรียกว่าพรีอดีพไซต์ (preadipocyte) โดยอาศัยการกระตุ้น peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) รูป gamma (PPAR $\gamma$ ) ที่อยู่ภายในนิวเคลียสของพรีอดีพไซต์ ทำให้มีการเจริญของเซลล์และพัฒนาขึ้นเป็นเซลล์ไขมัน ซึ่ง PPAR เป็นตัวรับ (receptor) ที่อยู่ในกลุ่มของ steroid/retinoid nuclear receptor superfamily ซึ่งแยกได้เป็น 3 รูป (isoform) ได้แก่รูปแอลฟา (PPAR $\alpha$ ) รูปบีตาหรือเดลตา (PPAR $\beta$  หรือ PPAR $\delta$ ) และรูปแกมมา (PPAR $\gamma$ ) โดย PPAR $\alpha$  มีการแสดงออกมากในตับและไตของสัตว์ฟันแทะ (rodent) ในคนพบมากในตับและกล้ามเนื้อ มีบทบาทสำคัญในการชักนำให้มีการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเปลี่ยนไขมันเป็นพลังงาน PPAR $\beta$  พบได้ทั่วไปในเนื้อเยื่อต่างๆ ส่วน PPAR $\gamma$  พบได้มากภายในเซลล์ไขมันมีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนสภาพ (differentiation) ของเซลล์ไขมัน ในหนูถีบจักรที่ไม่มีการแสดงออกของ PPAR $\gamma$  จะพบการเจริญของเซลล์ไขมันผิดปกติ (lipodystrophy) ส่วนในหนูถีบจักรที่มีการแสดงออกของ PPAR $\gamma$  น้อย พบว่ามีการยับยั้งการเปลี่ยนพรีอดีพไซต์เป็นอดีพไซต์ ยาบางชนิดในกลุ่มไทเอโซลิดีนไดโอน (thiazolidinediones, TZDs) ซึ่งในปัจจุบันใช้เป็นยารักษาเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) จัดเป็นลิแกนด์ (ligand) ของ PPAR $\gamma$  สามารถชักนำให้เกิดการเปลี่ยนสภาพของพรีอดีพไซต์ (preadipocyte differentiation) และมีผลต่อการแสดงออกของยีนบางชนิดในเซลล์ไขมันได้<sup>1</sup>

### การสร้างไขมันในเนื้อเยื่อไขมัน (Adipose tissue lipogenesis)

การสร้างไขมันในร่างกายเป็นการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) โดยการรวมกันระหว่างกรดไขมัน (fatty acid) กับกลีเซอรอล-3-ฟอสเฟต (glycerol-3-phosphate, glycerol-3-P) โดยที่กรดไขมันได้จากสาร Acetyl-CoA หรือจากกระบวนการไฮโดรไลซิสของไลโปโปรตีน (lipoprotein) หรือไคโลไมครอน (chylomicron) โดยอาศัยเอนไซม์ ไลโปโปรตีนไลเปส (lipoprotein lipase) ส่วนกลีเซอรอล-3-ฟอสเฟตได้จากกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) กระบวนการสังเคราะห์ไขมันนี้เป็นกระบวนการหลักในร่างกายเรียกว่า glycerol phosphate pathway ในคนปกติพบว่าการสังเคราะห์ไขมันเพิ่มมากขึ้นหลังจากการรับประทานอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรต และถูกยับยั้งเมื่อมีการอดอาหาร การสะสมไขมันในเนื้อเยื่อไขมันขึ้นอยู่กับปริมาณของกรดไขมันในกระแสเลือดที่นำเข้าสู่เซลล์ หลังจากที่ถูกกรดไขมันเหล่านี้ถูกนำเข้าสู่เซลล์ไขมัน จากนั้นจึงมีกระบวนการเอสเทอริฟิเคชันอีกครั้ง (reesterification) กระบวนการนี้เป็นกระบวนการสำคัญที่ทำให้มีการสะสมไขมันไว้ในรูปของไตรกลีเซอไรด์ อินซูลินมีบทบาทสำคัญในการชักนำให้เกิดการทำงานของเอนไซม์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างไขมัน ได้แก่ fatty acid synthase (FAS), acetyl CoA carboxylase (ACC) และ malic enzyme (ME) อินซูลินที่ออกฤทธิ์ได้เป็นปกติจึงเป็นส่วนสำคัญในการสังเคราะห์ไขมันเพื่อเก็บไว้ในเซลล์<sup>2</sup>

## ฮอร์โมนจากเนื้อเยื่อไขมัน

### เลปติน (Leptin)

เลปตินถูกค้นพบในปี ค.ศ.1994 เป็นฮอร์โมนสำคัญชนิดหนึ่งที่สร้างจากเซลล์ไขมัน จัดเป็นโปรตีนฮอร์โมนมีขนาด 16 กิโลดาลตัน (kDa) ประกอบด้วยกรดอะมิโนจำนวน 167 ตัว ระดับของเลปตินจะขึ้นอยู่กับปริมาณของไขมันที่มีอยู่ในร่างกายและน้ำหนักตัวที่เปลี่ยนแปลง โดยเนื้อเยื่อไขมันขาวเป็นแหล่งสำคัญของการสร้างเลปติน โดยพบเฉพาะในเซลล์ไขมันที่เจริญเต็มที่ (mature adipocyte) แต่ไม่พบในพรีอติโพไซต์ นอกจากนี้ยังพบการสร้างจากเนื้อเยื่ออื่นๆ เช่น เนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล กล้ามเนื้อลาย รังไข่ กระเพาะอาหาร ลำไส้และตับเป็นต้น<sup>2</sup> หลังจากการรับประทานอาหาร เลปตินจะถูกกระตุ้นให้หลั่งออกจากเซลล์ และมีการสังเคราะห์ขึ้นใหม่ทดแทนเลปตินที่มีการคัดหลั่งออกไป ระดับของเลปตินมักพบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับฮอร์โมนอื่นๆ เช่น ระดับเลปตินที่เพิ่มขึ้นจะสัมพันธ์กับปริมาณอินซูลินที่เพิ่มขึ้น แต่มีระดับลดลงถ้าระดับของกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) เพิ่มขึ้น สารหลังไฮโดโคไนในกระบวนการอักเสบ (inflammatory cytokine) บางชนิดเช่น tumor necrosis factor (TNF), interleukin 1 (IL-1), leukemia inhibitory factor (LIF) มีส่วนในการกระตุ้นให้มีการสังเคราะห์เลปตินเพิ่มมากขึ้น<sup>3</sup>

ตัวรับของเลปตินมี 6 ชนิดคือ Ob-Ra ถึง Ob-Rf<sup>4</sup> ตัวรับที่มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งความอยากอาหารคือ Ob-Rb ซึ่งพบได้ในบริเวณต่างๆ ของไฮโปทาลามัส (hypothalamus) จัดเป็นตัวรับที่เชื่อมโยงฤทธิ์ยับยั้งความอยากอาหาร (anorexic effect) ของเลปติน ตัวรับสำคัญอีกชนิดหนึ่งคือ Ob-Re เป็นตัวรับที่พบละลายอยู่ในพลาสมา (soluble receptor) และจับกับเลปตินเป็นสารประกอบเชิงซ้อน มีผลทำให้การกำจัดเลปตินออกจากกระแสเลือดช้าลงและทำให้สภาพพร้อมใช้งาน (availability) ของเลปตินเพิ่มขึ้นและพบว่าตัวรับ Ob-Re จะมีระดับลดลงในผู้ป่วยโรคอ้วน<sup>5</sup>

เลปตินมีบทบาทยับยั้งความอยากอาหารและเพิ่มอัตราการใช้พลังงานของร่างกาย โดยมีผลเกี่ยวกับพฤติกรรมรับประทานอาหารและมีบทบาทเกี่ยวกับการสะสมไขมัน ในสัตว์ทดลองที่เซลล์ไขมันมีการตอบสนองต่อเลปตินจะเร่งกระบวนการออกซิเดชันของไขมัน (lipid oxidation) และทำให้ปริมาณไขมันที่เก็บสะสมไว้ในเซลล์ลดลง การลดระดับของเลปตินในกระแสเลือดหรือการลดการทำงานของตัวรับมีผลทำให้การกินอาหารเพิ่มขึ้นและลดการใช้พลังงานลง ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเลปตินทำให้เกิดโรคอ้วนที่เร็วและรุนแรง (severe early-onset obesity) ในผู้ป่วยที่มีโรคอ้วนพบว่าระดับของเลปตินสูงขึ้นแต่ไม่มีผลต่อการยับยั้งความอยากอาหาร เนื่องจากจะมีภาวะดื้อต่อเลปติน (leptin resistance) โดยภาวะดื้อเลปตินนี้อาจเกิดได้เนื่องจากมีภาวะการส่งสัญญาณจากตัวรับเลปตินบกพร่อง (leptin receptor signaling defect) หรือมีความบกพร่องในการขนส่งเลปตินผ่านเข้าสู่ไฮโปทาลามัส หรือมีการกำจัดเลปตินเพิ่มขึ้นเนื่องจากมีปริมาณตัวรับ Ob-Re ลดลง<sup>5</sup>

การมีระดับเลปตินสูงในช่วงที่มีน้ำหนักเกินหรือในโรคอ้วนและภาวะดื้อเลปตินเป็นเงื่อนไขสำคัญที่ทำให้มีการเพิ่มการเก็บไขมันไว้ในเซลล์และลดกระบวนการออกซิเดชันของไขมันเพื่อนำไปใช้เป็นพลังงาน เนื่องจากเลปตินมีบทบาททำให้มีการเพิ่ม PPAR $\alpha$  ในเซลล์ตับทำให้เกิดการสังเคราะห์เอโนไซม์ในกระบวนการออกซิเดชันของไขมันที่สะสมไว้เพิ่มขึ้น เมื่อมีภาวะดื้อเลปตินจึงทำให้ปริมาณเอโนไซม์เหล่านี้ลดลงและทำให้มีไขมันสะสมในตับเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ยังทำให้มีการสะสมไขมันใน

เนื้อเยื่ออื่นๆ เช่นกล้ามเนื้อลาย หัวใจและตับอ่อน ดังนั้นภาวะดื้อเลปตินจึงอาจมีบทบาทสำคัญที่ทำให้การสะสมไขมันในเนื้อเยื่ออื่นๆ นอกเหนือจากเนื้อเยื่อไขมัน<sup>6</sup>

เลปตินมีบทบาทที่เกี่ยวกับฮอร์โมนอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของสารอาหาร เช่นควบคุมการทำงานของเซลล์ต่อมไร้ท่อในตับอ่อน (pancreatic islet cells)<sup>7</sup> ควบคุมระดับของฮอร์โมนเร่งการเจริญเติบโต (growth hormone)<sup>8</sup> นอกจากนี้ยังมีความเกี่ยวข้องกับความสมดุลของระบบภูมิคุ้มกัน (immunology homeostasis) โดยการกระตุ้นการทำงานของเซลล์ T-helper และเพิ่มการสร้างไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ (pro-inflammatory cytokine)<sup>9</sup> กระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด (hematopoiesis) การสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) และการหายของบาดแผล (wound healing)<sup>10</sup> มีบทบาทเกี่ยวกับการสร้างกระดูก (osteogenesis)<sup>11</sup> และการทำงานของระบบกระเพาะอาหารและลำไส้ (gastrointestinal functions)<sup>12</sup> นอกจากนี้ยังพบว่าเลปตินมีบทบาทในการตั้งครรภ์โดยมีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวน (proliferation) ของโทรโฟบลาสต์ (trophoblast) กระตุ้นการสร้างฮอร์โมนและควบคุมการเติบโตและการพัฒนาของทารกในครรภ์<sup>13-15</sup>

เนื่องจากความสมดุลของเลปตินมีความสำคัญเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย หากระดับของเลปตินอยู่ในภาวะที่ไม่เหมาะสมแล้วจะทำให้มีความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน ถ้าระดับเลปตินต่ำกว่าปกติ ร่างกายมักติดเชื้อได้ง่ายกว่าคนปกติ ผู้ป่วยที่มีภาวะพร่องเลปตินโดยกำเนิด (congenital leptin deficiency) มีแนวโน้มของการติดเชื้อได้ง่าย<sup>16</sup> และหากระดับของเลปตินสูงกว่าปกติจนเกิดภาวะดื้อเลปติน จะส่งผลให้เกิดการควบคุมสมดุลของระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติได้เช่นกัน โดยอาจทำให้ติดเชื้อได้ง่ายหรืออาจมีการตอบสนองเกี่ยวกับการอักเสบผิดปกติ (abnormal inflammatory response)<sup>9</sup>

ในปัจจุบันมีการใช้เลปตินทางคลินิกในการรักษาผู้ป่วยเฉพาะรายที่มีภาวะพร่องเลปติน และมีการศึกษาในโรคอื่นๆ เช่น การใช้ในผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ที่มีการฝ่อลีบของไขมัน (lipoatrophy) เป็นต้น<sup>17</sup>

### อดิโปเนคติน (Adiponectin)

อดิโปเนคตินเป็นฮอร์โมนที่สร้างจากเนื้อเยื่อไขมันที่มีความสำคัญอีกชนิดหนึ่ง แม้ว่าในปัจจุบันพบว่ามีการสร้างอดิโปเนคตินมาจากเซลล์อื่นๆ ได้ เช่น มีการสร้างจากไขกระดูก (bone marrow) เนื้อเยื่อทารกในครรภ์ (fetal tissue) เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyocyte) เซลล์บุโพรงหลอดเลือดในตับ (hepatic endothelial cells) แต่แหล่งสำคัญที่ผลิตอดิโปเนคตินในผู้ใหญ่ก็คือเนื้อเยื่อไขมัน อดิโปเนคตินเป็นฮอร์โมนประเภทโปรตีน มีขนาด 30 kDa ประกอบด้วยกรดอะมิโน 244 ตัว อาจรรู้จักกันในชื่ออื่นคือ AdipoQ, adipocyte complement-related protein หรือ Acrp30, apM1 หรือ GBP-28 ฮอร์โมนชนิดนี้ถูกค้นพบในปี ค.ศ. 1995 อดิโปเนคตินในพลาสมาจะอยู่ในรูปของสารเชิงซ้อนมัลติเมอร์ (multimer complex) โดยมีการจับกันเองทำให้มีขนาดใหญ่ขึ้นเป็นไตรเมอร์ (trimer) เป็นกลุ่มน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (low molecular weight) แต่ละไตรเมอร์จะจับกันเป็นเฮกซะเมอร์ (hexamer) เป็นกลุ่มน้ำหนักโมเลกุลขนาดกลาง (middle molecular weight) หรือรวมกันเป็น 12-18 mers ซึ่งเป็นกลุ่มน้ำหนักโมเลกุลสูง (high molecular weight, HMW) ในคนปกติสามารถพบอดิโปเนคตินในพลาสมาปริมาณค่อนข้างสูงเมื่อเปรียบเทียบกับฮอร์โมนชนิดอื่นๆ โดยพบประมาณ 5-10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร

( $\mu\text{g/ml}$ ) ลักษณะของอดีโปเนคตินมีความแตกต่างกันระหว่างเพศหญิงและเพศชาย (sexual dimorphism) โดยระดับของอดีโปเนคตินในเพศหญิงสูงกว่าเพศชาย และมีสัดส่วนของอดีโปเนคตินชนิด HMW มากกว่า<sup>18, 19</sup>

อดีโปเนคตินออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับที่ผิวเซลล์ โดยตัวรับของอดีโปเนคตินมีอยู่ 3 ชนิดได้แก่ ตัวรับอดีโปเนคติน 1 (adiponectin receptor 1, AdipoR1) ตัวรับอดีโปเนคติน 2 (adiponectin receptor 2, AdipoR2) ตัวรับสองชนิดนี้เป็นตัวรับหลักที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของกลูโคสและไขมัน ตัวรับ AdipoR1 พบที่กล้ามเนื้อโครงร่าง และตัวรับชนิด AdipoR2 พบได้ทั้งตับ ตัวรับอีกชนิดหนึ่งเป็นตัวรับในกลุ่ม T-cadherin (T-Cad) เป็นตัวรับสำหรับอดีโปเนคตินในรูปเฮกซะเมอร์และรูปที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง ปริมาณของตัวรับเหล่านี้จะมีความสัมพันธ์กับระดับของอินซูลิน<sup>20, 21</sup>

แม้ว่าอดีโปเนคตินจะมีการตัดหลังจากเซลล์ไขมัน แต่พบว่าหากปริมาณไขมันในร่างกายลดลง ปริมาณอดีโปเนคตินจะเพิ่มมากขึ้น ดังนั้นการลดน้ำหนักจึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ระดับอดีโปเนคตินเพิ่มสูงขึ้น การใช้ยาในกลุ่มไทเอโซลิดีนไดโอนทำให้ระดับอดีโปเนคตินเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งอดีโปเนคตินที่สูงขึ้นมีผลลดความเสี่ยงในการเกิดพยาธิสภาพได้หลายประการ อดีโปเนคตินมีบทบาทเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของสารอาหารโดยเฉพาะเมแทบอลิซึมของน้ำตาลและกระบวนการแคแทบอลิซึมของกรดไขมัน โดยลดการนำกรดไขมันอิสระเข้าสู่เซลล์ เพิ่มกระบวนการออกซิเดชันของกรดไขมันในตับและกล้ามเนื้อ อดีโปเนคตินมีความสำคัญในการเพิ่มความไวต่ออินซูลิน พบว่าในผู้ที่อดีโปเนคตินต่ำกว่าปกติจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะผิดปกติในกลุ่มอาการเมแทบอลิก (metabolic syndrome) และเบาหวาน (diabetes mellitus)<sup>22, 23</sup>

อดีโปเนคตินมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการอักเสบ<sup>24</sup> ระดับของอดีโปเนคตินที่ลดลงจะส่งผลให้มีระดับ C-reactive protein (CRP) ซึ่งเป็นสารสื่อการอักเสบทั่วร่างกาย (systemic inflammation marker) สูงขึ้น โดยระดับของ CRP นี้มีความสัมพันธ์กับน้ำหนักตัวและสัดส่วนของไขมันในร่างกายด้วย และยังมี ความเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด จากการศึกษาพบว่าอดีโปเนคตินมีผลดี ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด<sup>25</sup> โดยมีส่วนยับยั้งการแสดงออกของโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบเช่น vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) และ selectin ซึ่งถูกกระตุ้นโดย TNF- $\alpha$  อดีโปเนคตินมีบทบาทในการเพิ่มการสร้างไนตริกออกไซด์ ทำให้ หลอดเลือดขยายตัว ลดการเกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) มีส่วนในการ ยับยั้งการทำงานของแมโครฟาจ (macrophage) และลดการสะสมของโฟมเซลล์ (foam cells) ลดระดับ ของ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) ซึ่งเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดภาวะลิ่มเลือด (thrombi) และการแตกของ atherogenic plaques กล่าวโดยรวมคือระดับอดีโปเนคตินที่สูงขึ้น สามารถลดความ เสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดต่างๆ โรคความดันโลหิตสูง รวมถึงความผิดปกติของหัวใจ การลดลงของ อดีโปเนคตินในร่างกายมีความเชื่อมโยงกับโรคต่างๆ มากมาย เช่นโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease)<sup>26</sup> โรคหลอดเลือดสมอง (stroke)<sup>27</sup> โรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease)<sup>28</sup> ภาวะตับ อักเสบไขมันมาก (steatohepatitis)<sup>5</sup> ภาวะอ้วน<sup>29</sup> ภาวะตับแข็งไขมันที่ไม่ได้เกิดจากการดื่ม แอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver)<sup>30</sup> การลดลงของอดีโปเนคตินยังทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารต่างๆ ที่มีความเกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)<sup>31</sup>

บทบาทของอดิโพนคตินที่เป็นประโยชน์ ทั้งผลต่อเมแทบอลิซึม (metabolic effects) ผลต่อหลอดเลือด (vascular effects) และผลทั่วกาย (systemic effects) สรุปไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ผลของอดิโพนคตินที่เป็นประโยชน์ในลักษณะต่างๆ<sup>32</sup>

| ผลทางเมแทบอลิซึม<br>(Metabolic effects)                                                                                                                                                                                                                                                                                       | ผลทั่วกาย<br>(Systemic effects)                                                                                                                                                                                   | ผลต่อหลอดเลือด<br>(Vascular effects)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>เพิ่มสัญญาณผ่าน AMP-activated protein kinase (AMPK)</li> <li>เพิ่มกระบวนการ oxidation ของกรดไขมัน</li> <li>ลดปริมาณไขมันในกล้ามเนื้อ</li> <li>ลดปริมาณไขมันในตับ</li> <li>ลดการสร้างกลูโคสจากตับ</li> <li>ลดไตรกลีเซอไรด์และเพิ่ม HDL-C</li> <li>ลด Apo B</li> <li>ลด Lp(a)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ลด CRP</li> <li>ลด IL-6</li> <li>ลด TNF-<math>\alpha</math></li> <li>ลดไฟบริโนเจน</li> <li>ลด PAI-I</li> <li>ลด ICAM-1, VCAM-1 และ p-selectin</li> <li>ลด Lp(a)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>ลดการแสดงออกของ adhesion molecules ในเซลล์บุโพรงหลอดเลือด</li> <li>ลดการเกิด apoptosis ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด</li> <li>ลดการสร้างชั้นบุโพรงหลอดเลือด</li> <li>ลดการแบ่งตัวเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด</li> <li>เพิ่มการสร้างไนตริกออกไซด์</li> <li>ลดการทำลายไนตริกออกไซด์</li> <li>ลดการเปลี่ยนแมโครฟาจเป็น foam cells</li> <li>เพิ่ม tissue PA</li> </ul> |

คำย่อ: AMP = adenosine monophosphate; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; Apo B = apolipoprotein B; Lp (a) = lipoprotein a; CRP = C reactive protein; IL-6 = interleukin-6; TNF- $\alpha$  = tumor necrosis factor  $\alpha$ ; PAI-1 = plasminogen activator inhibitor-1, ICAM = intercellular adhesion molecule; VCAM = vascular cell adhesion molecule; EC = endothelial cells; VSMC= vascular smooth muscle cells; PA = plasminogen activator

### รีซิสติน (Resistin)

รีซิสตินถูกค้นพบในปี ค.ศ. 2001 เป็นฮอร์โมนมีขนาด 12.5 kDa ประกอบด้วยกรดอะมิโน 108 ตัว ภายในโมเลกุลของรีซิสตินมีกรดอะมิโนซิสเทอีน (cysteine) เป็นส่วนประกอบจำนวนมาก ในหนูถีบจักรมีการสร้างรีซิสตินส่วนใหญ่ในเนื้อเยื่อไขมัน และพบในในต่อมใต้สมอง ไฮโปทาลามัส ส่วนในหนูขาวพบการหลั่งรีซิสตินจากเนื้อเยื่อไขมัน ระบบทางเดินอาหาร ต่อมหมวกไต กล้ามเนื้อลาย ตับอ่อน และม้าม สำหรับในคนนั้นพบว่ามีความแตกต่างจากหนูถีบจักรเนื่องจากการหลั่งรีซิสตินจากเนื้อเยื่อไขมันในระดับต่ำ แต่จะพบมากในไขกระดูกเมื่อเทียบกับเนื้อเยื่ออื่นๆ<sup>33</sup> การคัดหลั่งของรีซิสตินขึ้นกับปริมาณไขมันสะสมในร่างกาย โดยพบว่ามียะดับรีซิสตินสูงขึ้นในผู้ที่เป็นโรคอ้วน

รีซิสตินชักนำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลิน (insulin resistance) เมื่อให้รีซิสตินในสัตว์ทดลองพบว่าทำให้เกิดความพร่องของการทนต่อกลูโคส (impaired glucose tolerance) ทำให้อินซูลินออกฤทธิ์ได้น้อยลง ทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบอพอพโทซิส (apoptosis) ของเซลล์ตับอ่อน ยับยั้งการการดึงน้ำตาลเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อและยับยั้งการนำน้ำตาลไปสังเคราะห์เป็นไกลโคเจน นอกจากนี้รีซิสตินยัง

กระตุ้นให้ตับผลิตน้ำตาลส่งออก (glucose output) ซึ่งมีผลลดกระบวนการสังเคราะห์ไกลโคเจน (glycogenesis) และเพิ่มกระบวนการสลายไกลโคเจน (glycogenolysis) ของเซลล์ตับ<sup>33</sup>

บทบาทสำคัญอีกประการหนึ่งของรีซิสตินที่มีการศึกษากันมากคือ บทบาทเกี่ยวกับกระบวนการอักเสบ<sup>33</sup> พบว่าการแสดงออกของรีซิสตินมีเพิ่มมากขึ้นในขณะที่มีการเจริญของ monocyte-macrophage รีซิสตินมีผลชักนำให้มีการหลั่งของไซโตไคน์ (cytokine) ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ เช่น TNF- $\alpha$  และ interleukin 12 (IL-12) แสดงให้เห็นว่ารีซิสตินมีบทบาทในกระบวนการอักเสบและระบบภูมิคุ้มกัน ในผู้ป่วยโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (Rheumatoid arthritis disease) พบว่ารีซิสตินมีความเกี่ยวข้องกับการอักเสบบริเวณข้อต่อต่างๆ ในผู้ป่วย เนื่องจากพบว่าภายในน้ำไขข้อ (synovial fluid) ของผู้ป่วย มีระดับของรีซิสตินเพิ่มสูงขึ้น นอกจากนี้ความสัมพันธ์ระหว่างระดับของรีซิสตินในพลาสมา การแสดงออกของโรค และสารหลังระยะเฉียบพลัน (acute phase reactant) แสดงให้เห็นว่ารีซิสตินอาจเป็นตัวกลางที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบในผู้ป่วยข้ออักเสบรูมาตอยด์<sup>33, 34</sup>

รีซิสตินเป็นตัวกลาง ที่มีความเกี่ยวข้องกับการเสียหายของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด และมีคุณสมบัติที่สามารถกระตุ้นให้มีการแสดงออกของ VCAM-1 และ ICAM-1 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการอักเสบของหลอดเลือด และพบว่ามีผลทำให้มีการแบ่งตัวและการเคลื่อนที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด และทำให้เกิดเป็นท่อสำหรับสร้างหลอดเลือดขึ้นใหม่ สามารถทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแบ่งตัวได้ ลักษณะดังกล่าวแสดงถึงบทบาทของรีซิสตินในการทำให้เกิดการความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด<sup>35-38</sup> อย่างไรก็ตามมีผลการศึกษาที่บางส่วนที่ยังขัดแย้งเกี่ยวกับบทบาทของรีซิสตินต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดเช่นกัน<sup>39, 40</sup>

โรคอ้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด ดังนั้นจึงมีการศึกษาบทบาทของรีซิสตินกับการเกิดมะเร็งด้วย เช่นมีการศึกษาในมะเร็งกระเพาะอาหาร (gastric cancer)<sup>41</sup> มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colorectal cancer)<sup>42</sup> มะเร็งเต้านม (breast cancer)<sup>43</sup> พบว่ารีซิสตินมีคุณสมบัติบางประการที่ส่งเสริมการเกิดมะเร็งเช่น กระตุ้นการสร้างตัวรับปัจจัยกระตุ้นการเจริญของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) ทำให้มีการสร้างหลอดเลือดใหม่ที่มีความสำคัญต่อการเจริญของเนื้อเยื่อมะเร็งเป็นต้น

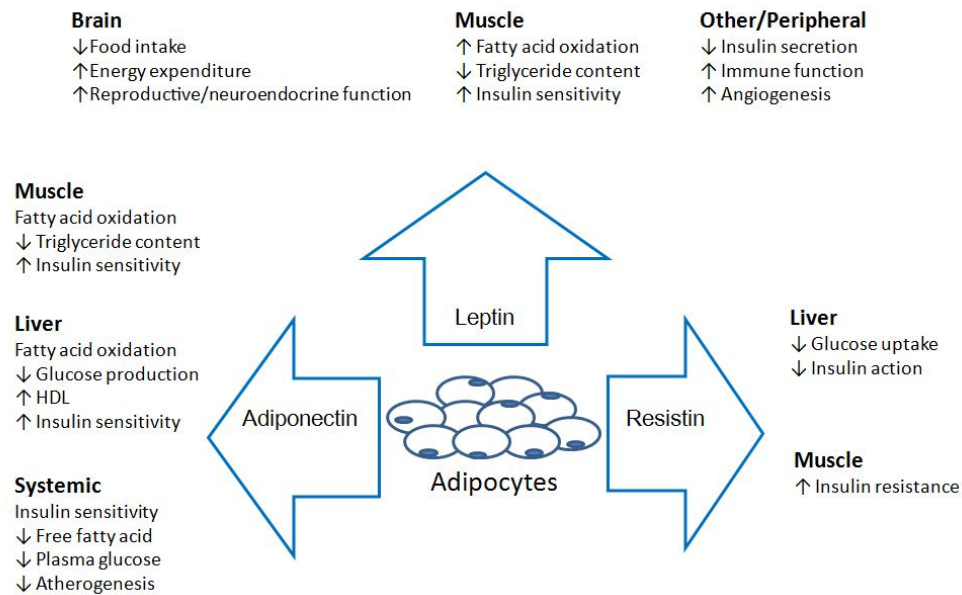
รีซิสตินนับเป็นอีกเป้าหมายหนึ่งในการคิดค้นพัฒนาผลิตภัณฑ์ยา เนื่องจากเป็นฮอร์โมนที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพที่หลากหลาย โดยเฉพาะบทบาทที่เกี่ยวข้องกับเมแทบอลิซึมของกลูโคสที่มีฤทธิ์ต้านการทำงานของอินซูลินและบทบาทที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ปัจจุบันพบว่ายาที่ให้ผลการรักษาโรคบางชนิดที่มีใช้ในปัจจุบัน หลายชนิดมีผลต่อระดับของรีซิสตินและฮอร์โมนจากไขมันอื่นๆ ในพลาสมา เช่นยาในกลุ่ม TZDs<sup>44-47</sup> มีผลลดระดับรีซิสตินทั้งในหนูถีบจักรและในคน และยังพบว่าสามารถลดการกร่อนของกระดูกในภาวะข้ออักเสบที่เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันต่อต้านตนเอง (autoimmune arthritis) การศึกษายารักษาไขมันในเลือดสูงในกลุ่ม statin<sup>48, 49</sup> มีผลทำให้ระดับของรีซิสตินลดลง ผลดีของยาเหล่านี้ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ภาวะดื้ออินซูลินในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 หรือผลลดการอักเสบในโรคข้อ อาจเป็นผลส่วนหนึ่งจากการที่ระดับของรีซิสตินลดลง ความผิดปกติต่างๆ ที่มีความสัมพันธ์กับระดับของรีซิสตินและบทบาทของรีซิสตินในความผิดปกติดังกล่าวได้สรุปไว้ในตารางที่

ตารางที่ 2 ความผิดปกติต่างๆ และบทบาทของรีซิสทีนที่เกี่ยวข้อง

| ความผิดปกติ                                                                     | บทบาทของรีซิสทีน                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| การอักเสบ (inflammation)                                                        | กระตุ้นการทำงานของ NFκB, MAPK, PI3K<br>เพิ่มระดับ TNF-α, IL-6, IL-8, IL-12, MCP-1                                        |
| ภาวะดื้ออินซูลินและเบาหวาน (insulin resistance and diabetes mellitus)           | ทำให้เกิดอพโพโทซิสของ B-cells, ทำให้เกิดภาวะดื้ออินซูลินใน<br>ตับ เซลล์ไขมัน กล้ามเนื้อ                                  |
| ภาวะท่อเลือดแดงและหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis)                            | เพิ่มระดับ pro-inflammatory cytokines, VCAM-1, ICAM-1,<br>VGFR, ET-1, เพิ่มการเกิด foam cells, เพิ่มระดับ MCP-1,<br>MMPs |
| ภาวะตับคั่งไขมันในผู้ป่วยที่ไม่ได้ดื่ม<br>แอลกอฮอล์ (non-alcoholic fatty liver) | เพิ่มระดับ TNF-α, IL-6, MCP-1 ใน hepatic stellate cells และ<br>เพิ่มการสะสมไขมันในตับ                                    |
| มะเร็ง (tumorigenesis)                                                          | เพิ่ม VEGFR และการเจริญของหลอดเลือด                                                                                      |
| โรครูมาติก (Rheumatic disease)                                                  | เพิ่มระดับ TNF-α, IL-6, IL-8, NFκB activation ซึ่งเกี่ยวข้องกับ<br>โรครูมาติก ทำให้มีเม็ดเลือดขาวแทรกใน synovial tissue  |
| ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis)                                                   | เพิ่มระดับ TNF-α, IL-6 เพิ่มการทำงานของ osteoclast                                                                       |
| การอักเสบในระบบทางเดินอาหาร                                                     | เพิ่มระดับ pro-inflammatory cytokines, RELM-β ในผู้ป่วย<br>Crohn's disease และ ulcerative colitis.                       |
| โรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease)                                          | เพิ่มระดับ pro-inflammatory cytokines                                                                                    |
| โรคหอบหืด (bronchial asthma )                                                   | เพิ่มระดับ pro-inflammatory cytokines                                                                                    |

คำย่อ : TNF, tumor necrosis factor; IL, interleukin; MCP, monocyte chemoattractant protein; ET-1, endothelium derived vasoactive factor; VCAM-1, vascular cell adhesion molecule; ICAM-1, inter-cellular adhesion molecule 1; MMPs, matrix metalloproteinases; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; NF-κB, nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; RELMs, resistin-like molecules

เลปทีน อดิโปเนคทีนและรีซิสทีน นอกจากจะเป็นฮอร์โมนที่มีการสร้างจากเนื้อเยื่อไขมันเหมือนกันแล้ว ยังมีความสัมพันธ์กันโดยเฉพาะอย่างยิ่งเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมและการใช้พลังงานของร่างกาย บทบาทและความสัมพันธ์ของฮอร์โมนทั้งสามชนิดสรุปไว้ตามรูปที่ 1



1: ความสัมพันธ์ระหว่างเลปติน อดิพอนคตินและรีซิสติน และบทบาทสำคัญของฮอร์โมนทั้งสาม  
 เครื่องหมาย ↑ = เพิ่ม และ ↓ = ลด (ดัดแปลงจาก Zavalza-Gomez et al. 2008)<sup>50</sup>

## สรุป

ปัญหาเกี่ยวกับภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วนเป็นปัญหาสุขภาพที่พบเพิ่มขึ้นในปัจจุบัน การมีน้ำหนักเกินและโรคอ้วนมีความสัมพันธ์กับโรคอื่นๆ อีกจำนวนมาก เช่น เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคข้อ และความผิดปกติที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบต่างๆ สารหลังจากไขมันมีหลายชนิดมีความเกี่ยวข้องกับน้ำหนักตัว แต่ละชนิดมีความเกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพในลักษณะต่างๆ กัน นอกจากฮอร์โมนสำคัญที่พบว่าการสร้างจากไขมันที่กล่าวถึงในที่นี้แล้ว ยังมีสารคัดหลังจากไขมันอีกมากมายหลายชนิดที่มีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพต่างๆ และมีแนวโน้มที่จะพัฒนาและนำเอาความรู้ที่เกี่ยวข้องมาประยุกต์ใช้จริง นอกจากนี้ปัจจุบันมีการใช้ชื่อของผลิตภัณฑ์ป้องกันชื่อของฮอร์โมนจากไขมันบางชนิด และอาจก่อให้เกิดความเข้าใจผิดแก่ผู้ซื้อ จึงจำเป็นที่เภสัชกรต้องติดตามข่าวสารต่างๆ เกี่ยวกับสารคัดหลังจากไขมันอยู่เสมอ เพื่อการให้ความรู้ที่ถูกต้องแก่ผู้บริโภคหรือผู้ป่วยต่อไป



## เอกสารอ้างอิง

1. Tao H, Aakula S, Abumrad NN, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma regulates the expression and function of very-low-density lipoprotein receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 298: E68-79.
2. Vazquez-Vela ME, Torres N & Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008; 39: 715-728.
3. Gualillo O, Eiras S, Lago F, et al. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci* 2000; 67: 2433-2441.
4. Singh M, Bedi US, Singh PP, et al. Leptin and the clinical cardiovascular risk. *Int J Cardiol* 2010; 140: 266-271.
5. Kamada Y, Takehara T & Hayashi N. Adipocytokines and liver disease. *J Gastroenterol* 2008; 43: 811-822.
6. Unger RH, Zhou YT & Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells: novel role of leptin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 2327-2332.
7. Haddad N, Howland R, Baroody G, et al. The modulatory effect of leptin on the overall insulin production in ex-vivo normal rat pancreas. *Can J Physiol Pharmacol* 2006; 84: 157-162.
8. Liu Y, Zhong Y, Pei J, et al. Inhibitory effect of leptin on growth hormone secretion of GH3 cells: involvement of cell proliferation, apoptosis and intracellular free  $Ca^{2+}$ . *Cytokine* 2009; 46: 245-250.
9. Matarese G, Moschos S & Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005; 174: 3137-3142.
10. Lin J & Yan G. [Roles of leptin-mediated intracellular signaling pathways on wound healing]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2007; 21: 1254-1258.
11. Zofkova I. [Relationships of hormones of adipose tissue and ghrelin to bone metabolism]. *Vnitr Lek* 2009; 55: 560-564.
12. Guilmeau S, Buyse M & Bado A. Gastric leptin: a new manager of gastrointestinal function. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4: 561-566.
13. Perez-Perez A, Maymo J, Gambino Y, et al. Leptin stimulates protein synthesis-activating translation machinery in human trophoblastic cells. *Biol Reprod* 2009; 81: 826-832.
14. Maymo JL, Perez AP, Gambino Y, et al. Review: Leptin gene expression in the placenta--regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival. *Placenta* 2011; 32 Suppl 2: S146-153.

15. Henson MC & Castracane VD. Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod* 2006; 74: 218-229.
16. Ozata M, Ozdemir IC & Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3686-3695.
17. Dardeno TA, Chou SH, Moon HS, et al. Leptin in human physiology and therapeutics. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31: 377-393.
18. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
19. Fujimatsu D, Kotooka N, Inoue T, et al. Association between high molecular weight adiponectin levels and metabolic parameters. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 553-559.
20. Fang X & Sweeney G. Mechanisms regulating energy metabolism by adiponectin in obesity and diabetes. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 798-801.
21. Bonnard C, Durand A, Vidal H, et al. Changes in adiponectin, its receptors and AMPK activity in tissues of diet-induced diabetic mice. *Diabetes Metab* 2008; 34: 52-61.
22. Hara K, Yamauchi T & Kadowaki T. Adiponectin: an adipokine linking adipocytes and type 2 diabetes in humans. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 136-140.
23. Vasseur F, Meyre D & Froguel P. Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies. *Expert Rev Mol Med* 2006; 8: 1-12.
24. Saltevo J, Vanhala M, Kautiainen H, et al. Levels of adiponectin, C-reactive protein and interleukin-1 receptor antagonist are associated with the relative change in body mass index between childhood and adulthood. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4: 328-331.
25. Juge-Aubry CE, Henrichot E & Meier CA. Adipose tissue: a regulator of inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 547-566.
26. Wasim H, Al-Daghri NM, Chetty R, et al. Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 10.
27. Marousi S, Theodorou G, Karakantza M, et al. Serum adiponectin acutely after an ischemic stroke: implications for a long-lasting, suppressed anti-inflammatory role. *Acta Neurol Scand* 2010; 121: 277-284.
28. Kizer JR, Barzilay JI, Kuller LH, et al. Adiponectin and risk of coronary heart disease in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3357-3364.

29. Ziemke F & Mantzoros CS. Adiponectin in insulin resistance: lessons from translational research. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 258S-261S.
30. Trujillo ME & Scherer PE. Adiponectin--journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005; 257: 167-175.
31. Parul SS, Mazumder M, Debnath BC, et al. Serum adiponectin in patients with coronary heart disease. *Mymensingh Med J* 2011; 20: 78-82.
32. Sowers JR. Endocrine functions of adipose tissue: focus on adiponectin. *Clin Cornerstone* 2008; 9: 32-38; discussion 39-40.
33. Filkova M, Haluzik M, Gay S, et al. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133: 157-170.
34. Senolt L, Housa D, Vernerova Z, et al. Resistin in rheumatoid arthritis synovial tissue, synovial fluid and serum. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 458-463.
35. Chu S, Ding W, Li K, et al. Plasma resistin associated with myocardium injury in patients with acute coronary syndrome. *Circ J* 2008; 72: 1249-1253.
36. Mahadik SR, Deo SS & Mehtalia SD. Association of adiposity, inflammation and atherosclerosis: the role of adipocytokines and CRP in Asian Indian subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2008; 6: 121-128.
37. Guzik TJ, Mangalat D & Korbut R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505-528.
38. Verma S, Li SH, Wang CH, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736-740.
39. Wildman RP, Mancuso P, Wang C, et al. Adipocytokine and ghrelin levels in relation to cardiovascular disease risk factors in women at midlife: longitudinal associations. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 740-748.
40. Rho YH, Chung CP, Solus JF, et al. Adipocytokines, insulin resistance, and coronary atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1259-1264.
41. Nakajima TE, Yamada Y, Hamano T, et al. Adipocytokine levels in gastric cancer patients: resistin and visfatin as biomarkers of gastric cancer. *J Gastroenterol* 2009; 44: 685-690.
42. Wagsater D, Mumtaz M, Lofgren S, et al. Resistin in human colorectal cancer: increased expression independently of resistin promoter -420C > G genotype. *Cancer Invest* 2008; 26: 1008-1014.
43. Sun CA, Wu MH, Chu CH, et al. Adipocytokine resistin and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2010.

44. Nam JS, Nam JY, Yoo JS, et al. The effect of rosiglitazone on insulin sensitivity and mid-thigh low-density muscle in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2010; 27: 30-36.
45. Miyazaki Y & DeFronzo RA. Rosiglitazone and pioglitazone similarly improve insulin sensitivity and secretion, glucose tolerance and adipocytokines in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1204-1211.
46. Al-Attas OS, Al-Daghri NM, Al-Rubeaan K, et al. Changes in endotoxin levels in T2DM subjects on anti-diabetic therapies. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 20.
47. McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 6098-6106.
48. Shyu KG, Chua SK, Wang BW, et al. Mechanism of inhibitory effect of atorvastatin on resistin expression induced by tumor necrosis factor-alpha in macrophages. *J Biomed Sci* 2009; 16: 50.
49. Ohbayashi H. Pitavastatin improves serum resistin levels in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15: 87-93.
50. Zavalza-Gomez AB, Anaya-Prado R, Rincon-Sanchez AR, et al. Adipokines and insulin resistance during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 80: 8-15.

## คำถาม

1. ข้อใดเป็นลักษณะของเนื้อเยื่อไขมันชนิดขาว
  - 1) เก็บไขมันในลักษณะ multiple droplet ในเซลล์
  - 2) ใช้เป็นแหล่งความร้อนในขณะเป็นทารก
  - 3) อาศัย glycerol phosphate pathway ในการสังเคราะห์ไขมัน
  - 4) มีกระบวนการ lipid oxidation เกี่ยวข้องกับ PPAR $\gamma$
  - 5) เซลล์มีขนาดเล็กกว่าเนื้อเยื่อไขมันสีน้ำตาล
2. ตัวรับชนิดใดมีความเกี่ยวข้องกับการพัฒนาพรีอติโพไซต์
  - 1) Ob-Re
  - 2) PPAR $\alpha$
  - 3) PPAR $\beta$
  - 4) PPAR $\gamma$
  - 5) AdipoR-1
3. ตัวรับของเลปตินชนิดใดในไฮโปทาลามัส (hypothalamus) มีผลต่อการออกฤทธิ์ของเลปติน
  - 1) Ob-Ra
  - 2) Ob-Rb
  - 3) VEGFR
  - 4) PPAR- $\gamma$
  - 5) AdipoR-1
4. ข้อใดผิด เกี่ยวกับเลปติน
  - 1) ระดับเลปตินที่ต่ำมีผลเสียต่อระบบภูมิคุ้มกัน
  - 2) การมีเลปตินระดับสูงทำให้ร่างกายมีระบบภูมิคุ้มกันที่ดี
  - 3) เลปตินมีบทบาทเกี่ยวข้องกับระบบต่อมไร้ท่ออื่นๆ
  - 4) เลปตินสามารถอยู่ในกระแสเลือดได้นานขึ้นโดยจับกับตัวรับ Ob-Re
  - 5) เลปตินมีบทบาทต่อระดับของ pro-inflammatory cytokine
5. ข้อใดเป็นลักษณะของเลปติน
  - 1) คนอ้วนมีระดับเลปตินที่ต่ำกว่าคนผอม
  - 2) พบการสร้างชัดเจนในพรีอติโพไซต์
  - 3) เลปตินทำให้มีการสะสมของไขมันในตับ
  - 4) ความอยากอาหารของคนอ้วนจะลดลงเนื่องจากมีเลปตินสูง
  - 5) เลปตินมีบทบาทเพิ่มการใช้พลังงานของร่างกายผ่าน PPAR $\alpha$

6. ข้อใดผิดเกี่ยวกับอติโพเนคติน
  - 1) หมายถึง adipocyte complement-related protein
  - 2) มีการจับตัวกันเป็นรูป multimer
  - 3) เป็นฮอร์โมนที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูง
  - 4) เพศชายมีอติโพเนคตินชนิดน้ำหนักโมเลกุลสูงมากกว่าเพศหญิง
  - 5) ระดับของอติโพเนคตินในเลือดจะมีค่ามากในคนผอม
7. ข้อใดเป็นผลที่เกิดจากบทบาทของอติโพเนคติน
  - 1) เพิ่ม ICAM-1 และ VCAM-1
  - 2) ลดการสร้างและเพิ่มการสลายไนตริกออกไซด์
  - 3) ลดการแบ่งตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด
  - 4) กระตุ้นการทำงานของ macrophage
  - 5) ทำให้มีระดับ C-reactive protein เพิ่มขึ้น
8. ข้อใดเป็นบทบาทเกี่ยวกับเมแทบอลิซึมของอติโพเนคติน
  - 1) เพิ่มกระบวนการออกซิเดชันของกรดไขมัน
  - 2) เพิ่ม glucose output จากตับ
  - 3) เพิ่มไตรกลีเซอไรด์
  - 4) เพิ่มการสะสมไขมันในกล้ามเนื้อ
  - 5) เพิ่มการสะสมไขมันในตับ
9. ข้อใดเป็นลักษณะของรีซิสติน
  - 1) ในคนมีการสร้างจากเนื้อเยื่อไขมันมากกว่าเนื้อเยื่ออื่นๆ
  - 2) จัดเป็นฮอร์โมนในกลุ่มที่ละลายได้ดีในไขมัน (lipid soluble hormone)
  - 3) ในคนอ้วนมีระดับสูงขึ้นกว่าคนปกติ
  - 4) ต้องจับกับโปรตีนในเลือดเพื่อขนส่งไปยังอวัยวะเป้าหมาย
  - 5) ตัวรับของรีซิสตินอยู่ภายในเซลล์เป้าหมาย
10. ข้อใดไม่ใช่บทบาทของรีซิสติน
  - 1) เกี่ยวข้องกับภาวะธำรงดุล (homeostasis) ของกลูโคส
  - 2) เกี่ยวข้องกับการเจริญของ monocyte-macrophage
  - 3) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ inflammatory cytokine
  - 4) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ glucose output จากเซลล์ตับ
  - 5) ยับยั้งความอยากอาหาร



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

เรื่อง ประโยชน์ทางการแพทย์ของกลูตาไทโอน

ผู้แต่ง รศ.ดร.ชุตินา/รศ.ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาทิธี

รหัส 1-000-SPU-000-1104-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 29 เมษายน 2554 ถึงวันที่ 28 เมษายน 2556

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ -นามสกุล ภก./ภญ.....เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ . .....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

| ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       | ตัวเลือก              |     |                       |                       |                       |                       |                       |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    | ข้อ | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    |
| 1        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 6   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 7   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 8   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 9   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 10  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

.....

...../...../.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม73000

โทรสารหมายเลข 0-3424-4462 E-mail : cpe.silpakorn@gmail.com

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยเภสัชชนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยเภสัชชนิพนธ์ เลขที่.....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี

ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์“ประโชติ เป่งวิทยา” ธนาคารทหารไทยประเภทบัญชีออมทรัพย์

สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941 (วงเล็บ “ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ”)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง สารพิษและโลหะหนักปนเปื้อนในอาหาร

ผู้แต่ง รศ.ดร.ชุตินา/รศ.ดร.สนทยา ลิ่มมัทวาริทธิ์

รหัส 1-000-SPU-000-1105-01 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 9 พฤษภาคม 2554 ถึงวันที่ 8 พฤษภาคม 2556

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ.....เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ . .....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

| ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       |                       | ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       |                       |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    | ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    |
| 1        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 6        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 7        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 8        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 9        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 10       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

.....

...../...../.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม73000

โทรสารหมายเลข 0-3424-4462 E-mail : cpe.silpakorn@gmail.com

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยโงะซันนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยโงะซันนิพนธ์ เลขที่.....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี

ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์“ประโชติ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทยประเภทบัญชีออมทรัพย์

สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941 (วงเล็บ “ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ”)





**กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์**  
**เรื่อง ยากลุ่ม SGLT 2 Inhibitors : ทางเลือกใหม่ในการรักษา**

ผู้แต่ง ภก.สุรศักดิ์ วิชัยโย

รหัส 1-000-SPU-000-1106-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 17 มิถุนายน 2554 ถึงวันที่ 16 มิถุนายน 2556

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ.....เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ . .....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

| ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       | ตัวเลือก              |     |                       |                       |                       |                       |                       |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    | ข้อ | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    |
| 1        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 6   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 7   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 8   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 9   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 10  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

.....  
 ...../...../.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสารหมายเลข 0-3424-4462 E-mail : cpe.silpakorn@gmail.com

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยเภสัชชนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยเภสัชชนิพนธ์ เลขที่.....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี

ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์“ประโชติ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทยประเภทบัญชีออมทรัพย์

สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941 (วงเล็บ “ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ”)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง การกลบรสสำหรับยาเม็ดชนิดแตกตัวเร็วในปาก

ผู้แต่ง ภาณุ.วิภาดา สัมประสิทธิ์

รหัส 1-000-SPU-000-1106-02 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 17 มิถุนายน 2554 ถึงวันที่ 16 มิถุนายน 2556

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ.....เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ . .....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

| ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       |                       | ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       |                       |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    | ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    |
| 1        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 6        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 7        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 8        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 9        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 10       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

.....

...../...../.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม73000

โทรสารหมายเลข 0-3424-4462 E-mail : cpe.silpakorn@gmail.com

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยโงะซันนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยโงะซันนิพนธ์ เลขที่.....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี

ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์“ประโชติ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทยประเภทบัญชีออมทรัพย์

สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941 (วงเล็บ “ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ)



**กระดาษคำตอบสำหรับบทความพื้นฐานวิชาการ การศึกษาต่อเนืองทางเภสัชศาสตร์**  
**เรื่อง การสื่อสารเพื่อการดูแลการใช้ยาของผู้สูงอายุอย่างมีประสิทธิภาพ**

ผู้แต่ง รศ.ระพีพรรณ ฉลองสุขและดร.ณัฐวิญา คำผล

รหัส 1-000-SPU-000-1106-03 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนือง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 17 มิถุนายน 2554 ถึงวันที่ 16 มิถุนายน 2556

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ -นามสกุล ภก./ภญ.....เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ . .....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

| ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       | ตัวเลือก              |     |                       |                       |                       |                       |                       |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    | ข้อ | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    |
| 1        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 6   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 7   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 8   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 9   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 10  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

.....

...../...../.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนืองทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม73000

โทรสารหมายเลข 0-3424-4462 E-mail : cpe.silpakorn@gmail.com

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยเภสัชชนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยเภสัชชนิพนธ์ เลขที่.....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี

ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์“ประโชติ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทยประเภทบัญชีออมทรัพย์

สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941 (วงเล็บ “ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความพื้นฐานวิชาการ”)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความพื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง การรักษาโรคด้วย RNA interference [RNAi] : อดีต ปัจจุบัน และอนาคต

ผู้แต่ง ญ.ณยา วงษ์พูน

รหัส 1-000-SPU-000-1108-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 สิงหาคม 2554 ถึงวันที่ 1 สิงหาคม 2556

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ.....เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ . .....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

| ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       |                       | ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       |                       |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    | ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    |
| 1        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 6        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 7        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 8        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 9        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 10       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

.....

...../...../.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสารหมายเลข 0-3424-4462 E-mail : cpe.silpakorn@gmail.com

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยโภชนาการ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยโภชนาการ เลขที่.....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี

ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทยประเภทบัญชีออมทรัพย์

สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941 (วงเล็บ “ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความพื้นฟูวิชาการ”)



**กระดาษคำตอบสำหรับบทความพื้นฐานวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง การออกแบบและประเมินผลการศึกษาความคงสภาพระยะยาวของเภสัชภัณฑ์  
(Long-term Stability Test of Pharmaceutical Products: Design and Evaluation)**

ผู้แต่ง ภก.รศ.ดร.เพียรกิจ แดงประเสริฐ

รหัส 1-000-SPU-000-1109-01 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 7 กันยายน 2554 ถึงวันที่ 7 กันยายน 2556

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ -นามสกุล ภก./ภญ.....เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ . .....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1ตัวเลือกในแต่ละข้อ

| ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       | ตัวเลือก              |     |                       |                       |                       |                       |                       |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    | ข้อ | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    |
| 1        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 6   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 7   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 8   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 9   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 10  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

.....  
...../...../.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม73000

โทรสารหมายเลข 0-3424-4462 E-mail : cpe.silpakorn@gmail.com

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยเภสัชชนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยเภสัชชนิพนธ์ เลขที่.....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี

ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์"ประโชติ เปล่งวิทยา" ธนาคารทหารไทยประเภทบัญชีออมทรัพย์

สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941 (วงเล็บ "ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความพื้นฐานวิชาการ")



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง สารยับยั้งการดูดซึมกลูโคสที่หลอดไตฝอย  
(Renal tubular glucose reabsorption inhibitors)

ผู้แต่ง ภก.ผศ.ต่อศักดิ์ อินทรไพโรจน์ และภญ.ผศ.ดร.ปัทมวรรณ เพื่อกฟ่อง  
รหัส 1-000-SPU-000-1110-01 จำนวน 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 20 กันยายน 2554 ถึงวันที่ 20 กันยายน 2556

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ.....เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ . .....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

| ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       |                       | ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       |                       |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    | ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    |
| 1        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 6        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 7        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 8        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 9        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 10       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

.....

...../...../.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสารหมายเลข 0-3424-4462 E-mail : cpe.silpakorn@gmail.com

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยโภชนาการ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยโภชนาการ เลขที่.....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี

ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทยประเภทบัญชีออมทรัพย์

สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941 (วงเล็บ “ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ”)



**กระดาษคำตอบสำหรับบทความพื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์**  
**เรื่อง Fidaxomicin: ยาต้านจุลชีพชนิดใหม่สำหรับรักษาการติดเชื้อ Clostridium difficile**  
**(Fidaxomicin: A new antimicrobial agent for the treatment of Clostridium difficile infection)**

ผู้แต่ง ภก.สุรศักดิ์ วิชัยโย

รหัส 1-000-SPU-000-1111-01 จำนวน 1.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 18 พฤศจิกายน 2554 ถึงวันที่ 18 พฤศจิกายน 2556

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ -นามสกุล ภก./ภญ.....เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ . .....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

| ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       |                       | ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       |                       |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    | ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    |
| 1        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 6        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 7        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 8        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 9        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 10       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

.....  
 ...../...../.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสารหมายเลข 0-3424-4462 E-mail : cpe.silpakorn@gmail.com

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยเภสัชชนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยเภสัชชนิพนธ์ เลขที่.....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี

ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์"ประโชติ เปล่งวิทยา" ธนาคารทหารไทยประเภทบัญชีออมทรัพย์

สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941 (วงเล็บ "ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความพื้นฟูวิชาการ)



กระดาษคำตอบสำหรับบทความฟื้นฟูวิชาการ การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์  
เรื่อง ฮอริโมนจากเนื้อเยื่อไขมัน : เลปทิน อดิพอกทิน และริซิทิน

ผู้แต่ง ภก.ผศ.ต่อศักดิ์ อินทรไพโรจน์ และภญ.ผศ.ดร.ปัทมวรรณ เพือก่อง  
รหัส 1-000-SPU-000-1112-01 จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง  
บทความมีอายุตั้งแต่วันที่ 1 ธันวาคม 2554 ถึงวันที่ 1 ธันวาคม 2556

ข้อมูลของผู้ทำแบบทดสอบ

ชื่อ-นามสกุล ภก./ภญ.....เลขที่ใบประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม ภ . .....

ที่อยู่.....

โทรศัพท์.....E-mail.....

ให้ทำเครื่องหมาย X ในช่องว่างเพียง 1 ตัวเลือกในแต่ละข้อ

| ตัวเลือก |                       |                       |                       |                       | ตัวเลือก              |     |                       |                       |                       |                       |                       |
|----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ข้อ      | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    | ข้อ | 1)                    | 2)                    | 3)                    | 4)                    | 5)                    |
| 1        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 6   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 2        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 7   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 3        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 8   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 4        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 9   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 5        | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 10  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

ลายเซ็นของผู้ทำแบบทดสอบ

.....  
...../...../.....

โปรดส่งกระดาษคำตอบ(ถ่ายเอกสารได้)

ส่งไปรษณีย์มาที่ เลขานุการหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

โทรสารหมายเลข 0-3424-4462 E-mail : cpe.silpakorn@gmail.com

การชำระค่าตรวจคำตอบและจัดส่งข้อมูล

( ) ไม่ได้เป็นสมาชิกวารสารไทยโงะซันนิพนธ์ ( ) เป็นสมาชิกวารสารไทยโงะซันนิพนธ์ เลขที่.....

พร้อมโอนเงินเข้าบัญชี

ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เปล่งวิทยา” ธนาคารทหารไทยประเภทบัญชีออมทรัพย์

สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8

พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3425-0941 (วงเล็บ “ชำระเงินค่าตรวจคำตอบบทความฟื้นฟูวิชาการ”)



## การศึกษาต่อเนื่องของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม

### บทนำ

วิชาชีพเภสัชกรรมเป็นวิชาชีพที่ปฏิบัติงานเกี่ยวกับยาซึ่งมีความสำคัญต่อสุขภาพและชีวิตของประชาชนเนื่องจากองค์ความรู้เกี่ยวกับยามีการพัฒนาอยู่ตลอดเวลา และเพื่อเป็นการสร้างความมั่นใจให้กับประชาชนว่า ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมเป็นผู้มีความรู้ความสามารถและประสบการณ์ในการประกอบวิชาชีพอยู่ในมาตรฐานและมีความทันสมัยอยู่เสมอ คณะกรรมการสภาเภสัชกรรมจึงมีมติในวาระที่ 3 (พ.ศ.2544-2546) เห็นชอบให้มีการจัดระบบการศึกษาต่อเนื่องของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และแต่งตั้งคณะกรรมการจัดระบบการศึกษาต่อเนื่องขึ้น ตามคำสั่งสภาเภสัชกรรมที่ 10/2544 วันที่ 23 มีนาคม 2544 โดยมีวิสัยทัศน์ พันธกิจ และเป้าหมายดังต่อไปนี้

### วิสัยทัศน์

ผู้บริโภค หรือผู้รับบริการได้รับผลิตภัณฑ์ หรือการบริการทางเภสัชกรรมที่มีมาตรฐานถูกต้องตามหลักวิชาเภสัชศาสตร์จากผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมที่มีความรู้ความสามารถที่ทันสมัยทั้งจากรัฐและเอกชน

### พันธกิจ

สภาเภสัชกรรมต้องยกระดับและรักษามาตรฐานการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม โดยสร้างระบบหรือกลไกที่จะส่งเสริมให้ผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมพัฒนาตนเองในการติดตามความก้าวหน้าทางวิชาการและเทคโนโลยี เพื่อนำไปปฏิบัติงานให้เกิดประโยชน์ต่อผู้บริโภคหรือผู้รับบริการต่อไป

### เป้าหมาย

เพื่อวางกลไกระบบการศึกษาต่อเนื่องให้เป็นไปอย่างมีระบบ ชัดเจน ส่งเสริมให้เกิดการพัฒนามาตรฐานการประกอบวิชาชีพเภสัชกรรม และสอดคล้องกับวัตถุประสงค์ในการก่อตั้งสภาเภสัชกรรมตามที่กฎหมายกำหนด

ดังนั้น การศึกษาต่อเนื่องจึงเป็นทั้งกลยุทธ์ในการให้หลักประกันว่าประชาชนจะได้รับบริการทางเภสัชกรรมจากผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมที่มีความรู้ ความสามารถที่ทันสมัยและมีมาตรฐาน และยังเป็นกลยุทธ์ในการพัฒนาคุณภาพของวิชาชีพให้เจริญเติบโตก้าวหน้าต่อไปอีกด้วย และระบบการศึกษาต่อเนื่องนี้จะสามารถใช้เป็นเกณฑ์ในการพิจารณาเกี่ยวกับการต่ออายุใบอนุญาตเป็นผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมในอนาคตต่อไป

### กลวิธีในการสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

การศึกษาต่อเนื่องของผู้ประกอบวิชาชีพเภสัชกรรมไม่ใช่การสอบ แต่เป็นการเข้าร่วมกิจกรรมเพื่อเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องตามกิจกรรมที่สภาเภสัชกรรมกำหนด

### เกณฑ์การสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

การสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง จะต้องรวมกิจกรรมที่กำหนดไว้จำนวนไม่น้อยกว่า 100 หน่วยกิต ใน 5 ปี ในแต่ละปีต้องมีจำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องไม่น้อยกว่า 10 หน่วยกิต กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง

กิจกรรมที่เภสัชกรจะสามารถเก็บสะสมหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง มีดังนี้

- การศึกษาด้วยตนเองจากบทความทางวิชาการที่ได้รับการรับรองหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องจากองค์กรอื่นแล้ว แต่ไม่ได้รับการรับรองและกำหนดหน่วยกิตการศึกษาต่อเรื่องจากสภาเภสัชกรรม หรือสถาบันหลักที่สภาเภสัชกรรมรับรอง แต่ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรมยื่นขอรับรอง และกำหนดหน่วยกิตการศึกษาต่อเรื่องจากสภาเภสัชกรรมได้ในภายหลัง
- การเข้าประชุมวิชาการที่สภาเภสัชกรรม หรือสถาบันหลักที่สภาเภสัชกรรมรับรอง ให้การรับรอง และกำหนดหน่วยกิตการศึกษาต่อเรื่องแล้ว
- การเข้าประชุมวิชาการที่ไม่ได้ขอรับรองและกำหนดหน่วยกิตการศึกษาต่อเรื่องจากสภาเภสัชกรรม หรือสถาบันหลักที่สภาเภสัชกรรมรับรอง และผู้ประกอบการวิชาชีพยื่นขอรับรองและกำหนดหน่วยกิตการศึกษาต่อเรื่องจากสภาเภสัชกรรมได้ในภายหลัง
- กิจกรรมอื่นๆตามที่สภาเภสัชกรรมกำหนด

ในกรณีที่ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรมไม่สามารถเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ครบตามเกณฑ์ที่สภาเภสัชกรรมกำหนด ให้ปฏิบัติตามเกณฑ์ต่อไปนี้

- กรณีที่ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรมเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ไม่ครบ 100 หน่วยกิต สภาเภสัชกรรมจะขยายระยะเวลาให้ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรมเป็นกรณีพิเศษเป็นเวลา 1 ปี โดยผู้ประกอบการวิชาชีพต้องเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเรื่องที่ขาดไปทั้งหมดรวมกับอีก 10 หน่วยกิตการศึกษาต่อเรื่องของปีนั้น
- ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรมเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องได้ครบ 100 หน่วยกิต แต่มีปีใดปีหนึ่งไม่ถึง 10 หน่วยกิต สภาเภสัชกรรมจะขยายระยะเวลาให้ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรมเป็นกรณีพิเศษเป็นเวลา 1 ปี โดยผู้ประกอบการวิชาชีพต้องเก็บหน่วยกิตการศึกษาต่อเรื่องที่ขาดของปีที่ไม่สามารถทำได้ตามเกณฑ์รวมกับอีก 10 หน่วยกิตการศึกษาต่อเรื่องของปีนั้น

**คำแนะนำสำหรับการส่งต้นฉบับบทความขึ้นสู่วิชาการ**  
**การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ วารสารไทยเภสัชวิทย (Thai Journal of Pharmacy)**

เป็นความรู้ที่เกี่ยวข้องกับเภสัชศาสตร์หรือมีประโยชน์ต่อการประกอบวิชาชีพเภสัชศาสตร์ ซึ่ง  
 ควรสามารถให้ความรู้ใหม่เพิ่มเติม หรือเป็นเรื่องที่อยู่ในความสนใจ บทความเหล่านี้จะผ่านการ  
 ตรวจสอบความถูกต้องทางวิชาการจากผู้ทรงคุณวุฒิก่อนการเผยแพร่

**เงื่อนไข การนำบทความลงตีพิมพ์ในวารสาร ผู้พิมพ์ยินยอมในข้อกำหนดว่าจะไม่  
 ละเมิดลิขสิทธิ์ในเนื้อหาของผู้อื่นมาลงตีพิมพ์โดยไม่รับอนุญาต และจะไม่นำบทความที่ตีพิมพ์  
 ในวารสารนี้ไปลงตีพิมพ์ในวารสารอื่น ๆ อีก**

**ส่วนประกอบของบทความ**

1. ชื่อบทความ: เป็นภาษาไทยและอังกฤษ (อักษร Browallia New ขนาด 22 ตัวหนา) ซึ่ง  
 สอดคล้องและเหมาะสมกับเนื้อหา
2. ชื่อผู้พิมพ์: ระบุชื่อและตำแหน่งของผู้พิมพ์ (อักษร Browallia New ขนาด 16 ) พร้อมสังกัด  
 (อักษร Browallia New ขนาด 14)
3. วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม: (อักษร Browallia NEW ขนาด 16)
4. บทคัดย่อ: ความยาวไม่เกิน 200 คำ ( อักษร Browallia New ขนาด 16)
5. คำสำคัญ: ระบุคำสำคัญ 3-5 คำที่เกี่ยวข้องกับเนื้อหา (อักษร Browallia New ขนาด 14)
6. เนื้อหา: ควรแยกรายละเอียดเป็นส่วนหรือหัวข้อ พร้อมบทสรุปในส่วนท้ายของเนื้อหา โดยพิมพ์  
 ด้วยอักษร Browallia New ขนาด 16 และอ้างอิงด้วยระบบตัวเลขที่ยกขึ้น โดยไม่มีวงเล็บ
7. คำถาม: ตั้งคำถาม 5 ตัวเลือก โดยกำหนด เป็น ตัวเลขและใส่วงเล็บ ดังนี้ ( 1) , 2) , 3) , 4) ,  
 5) ) และคำถามกำหนดจำนวน 10 ข้อ พร้อมเฉลย
8. เอกสารอ้างอิง

8.1 วารสารเรียงตามลำดับดังนี้ ชื่อผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง ชื่อวารสาร ปีที่พิมพ์ ปีที่ และหน้า ถ้ามี  
 ผู้พิมพ์มากกว่า 3 ท่าน ใส่เฉพาะ 3 ท่านแรก และตามด้วย et al. ดังตัวอย่าง

1. Yeola BS, Pital SS, Paradkar AR, et al. New drug delivery systems for elderly.  
 Indian Drugs 2000; 37(7): 312-8.

2. สมลักษณ์ คงเมือง รัชชัย แพชมัด โลโปโซม ฟาร์มาไทน์ 2546; 1(2): 45-52.

8.2 หนังสือ เรียงตามลำดับดังนี้ ผู้พิมพ์ ชื่อเรื่อง บรรณาธิการ ชื่อหนังสือ ครั้งที่พิมพ์ เมือง  
 ที่พิมพ์ สำนักพิมพ์ ปีที่พิมพ์ หน้า ที่ ดังตัวอย่าง

1. Wermuth CG. Designing prodrugs and bioprecursors, In: Jolles G, Wooldridge KRH  
 (ed) Drug design : fact of fantasy. London: Academic Press, 1984: 47-42.
2. ดาบศักดิ์ กองสมุทร การประเมินและการรักษาเบื้องต้น ใน รัชชัย กาญจนรินทร์,  
 ปริญญา ทวีชัยการ, นกตล วรอุไร การช่วยชีวิตผู้บาดเจ็บขั้นสูง กรุงเทพฯ โรงพิมพ์  
 พยาบาลพระมงกุฎเกล้า 2544: 6-13.

- 8.3 อื่นๆ เช่น บทความ on-line

1. Anonymous. Effervescent delivery system enhanced bioavailability of nutrients (online). Available at <http://www.performingscience.com/article1.html> (22 October 2002).
9. ในกรณีที่ในบทความมีสมการ รูปแบบของสมการ ควรกำหนดขนาดของสมการ และการจัดเรียงให้มีขนาดเท่ากันทุกสมการ
10. บทความต้องระบุเลขหน้า ยกเว้นหน้าแรก

#### การพิมพ์และส่งบทความ

สามารถส่งต้นฉบับเป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ ความยาวของทั้งบทความรวมเอกสารอ้างอิงไม่น้อยกว่าและไม่เกิน 10 หน้า A 4 เว้นขอบด้านบน-ล่าง ด้านละ 2.54 ซม. และซ้าย-ขวา ด้านละ 3.17 ซม. สามารถส่งบทความและแผ่นเก็บข้อมูลทางไปรษณีย์ถึง เลขานุการการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000 หรือ ส่ง file ที่เป็น word for window ที่ อีเมล [cpe.silpakorn@gmail.com](mailto:cpe.silpakorn@gmail.com) โทร. 0-3425-5800 หรือ โทรสาร 0-34255-801 (มีค่าตอบแทนให้ผู้เขียนบทความจำนวน 3,000 บาทต่อเรื่อง) บทความที่ผ่านการพิจารณาจะนำไปเผยแพร่แบบออนไลน์ทางเว็บไซต์ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร (<http://www.pharm.su.ac.th>) รายเดือน และนำมาตีพิมพ์เป็นวารสารฉบับรวมบทความอีกครั้งรายปี



## ใบสมัครการเป็นสมาชิวารสารไทยเภัชชนิพนธ์ (Thai Journal of Pharmacy)

ชื่อ- นามสกุลของผู้สมัคร.....  
 ที่อยู่ เลขที่..... หมู่ที่..... ซอย..... ถนน.....  
 แขวง/ตำบล..... อำเภอ/เขต..... จังหวัด.....  
 รหัสไปรษณีย์..... หมายเลขโทรศัพท์ที่ติดต่อได้สะดวก .....  
 โทรสาร..... E-mail.....  
 สถานที่ทำงาน.....

สมัครเป็นสมาชิวารสารไทยเภัชชนิพนธ์

- ☐ ขอสมัครเป็นสมาชิก (200 บาท/ปี)  
☐ ขอต่ออายุสมาชิก เลขที่สมาชิก.....

ที่อยู่จัดส่งวารสาร

- ☐ ตามที่อยู่ข้างต้น  
☐ ที่อยู่ ดังนี้.....

ออกใบเสร็จรับเงินในนาม

- ☐ หน่วยงานข้างต้น  
☐ อื่นๆ (ระบุ) .....

ลงชื่อ.....ผู้สมัคร

(.....)

...../...../.....

รายละเอียดการชำระเงินและส่งใบสมัคร

- ☐ ส่งใบสมัครมาที่ เลขานุการคณะกรรมการจัดระบบการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร อ.เมือง จ.นครปฐม 73000 โทรสาร 0-3424-4462  
☐ โอนเงินเข้าบัญชี ชื่อบัญชี หน่วยภูมิปัญญาทางเภสัชศาสตร์ “ประโชติ เปล่งวิทยา” ประเภทบัญชีออมทรัพย์ ธนาคารทหารไทย สาขามหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ เลขที่บัญชี 537-2-07993-8 พร้อมสำเนาหลักฐานการชำระเงินส่งมาที่ โทรสาร 0-3424-4463 (วงเล็บ “ชำระเงินค่าสมัครสมาชิวารสารไทยเภัชชนิพนธ์”)

### แบบสอบถามความคิดเห็น

1. ชื่อหน่วยงาน.....สังกัด.....
2. ท่านได้รับวารสารสม่ำเสมอหรือไม่  
☐ สม่ำเสมอ      ☐ รับเฉพาะบางเล่ม เนื่องจาก.....
3. ท่านเห็นว่าวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์มีประโยชน์ต่อท่านหรือหน่วยงานของท่าน  
☐ ดีมาก      ☐ ปานกลาง      ☐ น้อย
4. ท่านเห็นว่าวารสารมีเนื้อหาสาระโดยรวมเป็นอย่างไร  
☐ ดีมาก      ☐ ดี      ☐ ปานกลาง      ☐ น้อย
5. ท่านเห็นว่าควรมีการปรับปรุงด้านใด  
.....  
.....  
.....
6. ท่านคิดว่าควรเพิ่มเติมเนื้อหาสาระในเรื่องใดบ้าง  
.....  
.....  
.....
7. รูปเล่มและรูปแบบการจัดวางภายในเล่ม  
☐ ดีมาก      ☐ ดี      ☐ ปานกลาง      ☐ ควรปรับปรุงด้านใด  
.....  
.....  
.....
8. การใช้ภาษา  
☐ เหมาะสม-เข้าใจง่าย  
☐ เข้าใจยาก-ควรปรับปรุง  
☐ ใช้ศัพท์ทางเทคนิคมากเกินไป
9. ข้อเสนอแนะอื่นๆ  
.....  
.....  
.....  
.....

หมายเหตุ หากหน่วยงานที่จัดส่งแบบสอบถามกลับมามีได้รับสิทธิพิเศษรับหนังสือวารสารไทยไภษัชยนิพนธ์ฟรีหน่วยงานละ 1 เล่มในปีถัดไป

