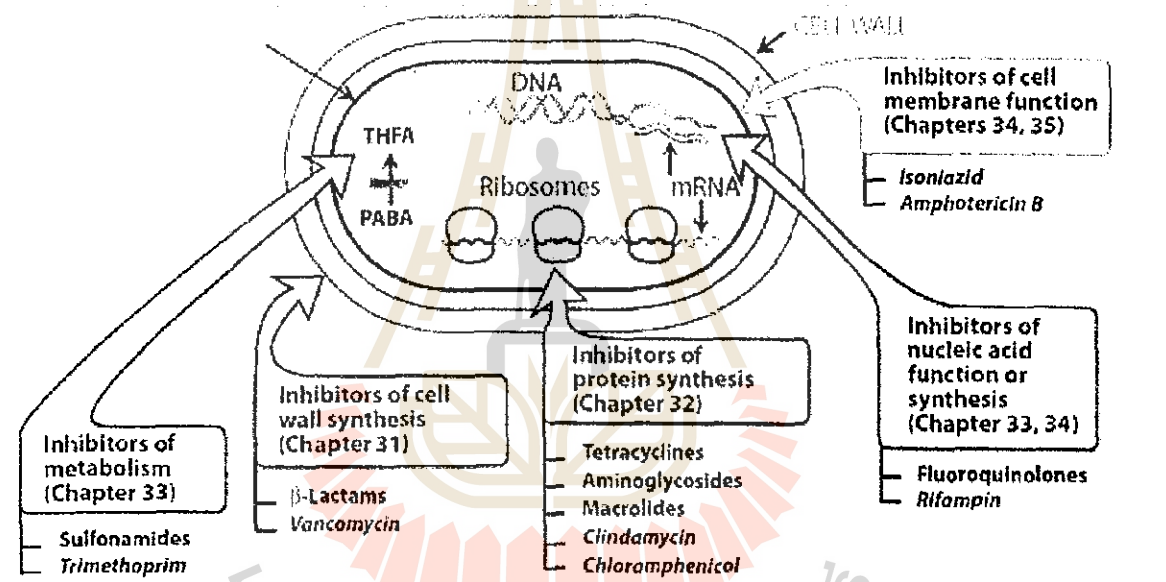




เอกสารประกอบการสอนวิชา
113303 เกสัชวิทยาทางการแพทย์ 2
(MEDICAL PHARMACOLOGY II)



ภาคการศึกษาที่ 2 ปีการศึกษา 2552

นักศึกษาแพทย์ชั้นปีที่ 3

โดย

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภก.ดร. เกียรติศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

สาขาวิชาเภสัชวิทยา สำนักรังษีวิทยาศาสตร์

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

2552



52711330301

175.-

คำนำ

เอกสารฉบับนี้เตรียมขึ้นเพื่อประกอบการบรรยายวิชา 113303 Medical Pharmacology II สำหรับนักศึกษาแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี โดยเนื้อหาในเล่มจะสรุปเกี่ยวกับเรื่อง ยาปฏิชีวนะ ซึ่งประกอบด้วย ยาด้านแบคทีเรีย Antimycobacterial drugs ยาด้านมาลาเรีย Antiprotozoal drugs ยาถ่ายพยาธิ ยาด้านเชื้อรา ยาด้านไวรัส เป็นต้น Antiseptic and Disinfectants ยารักษามะเร็ง ยาลดระดับไขมันในเลือด ยารักษาภาวะโลหิตจาง และยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด ยาที่มีผลกระทบต่อระบบการแข็งตัวของเลือด ยาแก้ปวดลดไข้และยาแก้อักเสบ ยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ยารักษาโรคเก๊าท์ ซึ่งผู้เขียนได้สรุป รวบรวม ความรู้ใหม่ๆ ที่ทันสมัย จากตำรา (Textbooks) หลายเล่ม พร้อมแสดงรูปภาพประกอบ อย่างชัดเจนในทุกหัวข้อ เพื่อใช้ในการเรียนของนักศึกษาแพทยศาสตร์ และวิทยาศาสตร์สุขภาพอื่นๆ ตลอดจนคุณครูอาจารย์ ผู้สนใจที่จะใช้เป็นตำราอ้างอิงในการเรียนเภสัชวิทยาทางการแพทย์ทุกระดับ.

เนื้อหาในเอกสารฉบับนี้อาจยังไม่ครบสมบูรณ์ทั้งหมด ซึ่งอาจมีส่วนที่จะต้องปรับปรุงเพิ่มเติม หรือ สิ่งที่ขาดตกบกพร่อง ประการใด ผู้เขียนยินดีน้อมรับข้อเสนอแนะในการปรับปรุงเนื้อหา และขอขอบคุณผู้เขียนตำรา ที่เป็นแหล่งของ เอกสารอ้างอิง ในการเขียนเอกสารประกอบการเรียนเล่มนี้ทุกๆ ท่าน

เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

กรกฎาคม 2552.

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	I
สารบัญ.....	II
บทที่ 5 ยาต้านแบคทีเรีย	1
บทที่ 6 Antimycobacterial drugs	44
บทที่ 7 ยาต้านมาลาเรีย	56
บทที่ 8 Antiprotozoal drugs	70
บทที่ 9 ยาถ่ายพยาธิ	85
บทที่ 10 ยาต้านเชื้อรา	99
บทที่ 11 ยาต้านไวรัส	112
บทที่ 12 Antiseptic and Disinfectants	139
บทที่ 13 ยารักษามะเร็ง	156
บทที่ 14 ยาลดระดับไขมันในเลือด	193
บทที่ 15 ยารักษาภาวะโลหิตจาง และยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด	217
บทที่ 16 ยาที่มีผลกระทบต่อระบบการแข็งตัวของเลือด.....	241
บทที่ 17 ยาแก้ปวดลดไข้และยาแก้อักเสบ	264
บทที่ 18 ยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	295
บทที่ 19 ยารักษาโรคเก๊าท์	309
References	322

บทที่ 5 ยาต้านแบคทีเรีย (Antibacterial Agents)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

ข้อมูลเบื้องต้น

ยาต้านจุลชีพ เป็นยาที่ใช้บ่อยที่สุดชนิดหนึ่งทางการแพทย์ และเป็นยาที่ถูกใช้อย่างไม่สมเหตุสมผลมากที่สุด ชนิดหนึ่งด้วยเช่นกัน

ยาในกลุ่มนี้อาจเป็นสารเคมี เช่น ยาซัลฟา และควิโนโลนส์หรือเป็นยาปฏิชีวนะที่พบตามธรรมชาติ ซึ่งสร้างขึ้นโดยเชื้อราบางชนิด และต่อมาได้ถูกนำมาดัดแปลงโครงสร้างเป็นยาปฏิชีวนะกึ่งสังเคราะห์ทำให้มียาต้านจุลชีพเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนมาก แต่อัตรการเพิ่มของยาเหล่านี้ก็ยังช้ากว่าอัตราการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย ทำให้ในปัจจุบันมีเชื้อหลายชนิดที่เข้าข่ายรักษาได้ยาก เนื่องจากมียาน้อยชนิดที่ยังสามารถออกฤทธิ์ต่อเชื้อเหล่านั้น เช่น เชื้อ Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Penicillin Resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), Vancomycin Resistant *Enterococcus faecium* (VRE), Extended Spectrum Beta-Lactamase producing bacteria (ESBL), Flunoroquinolone Resistant *Campylobacter jejuni* และ Multidrug Resistant (MDR), *Acinetobacter* และ Multidrug Resistant (MDR) *Klebsiella* เป็นต้น เชื้อแบคทีเรียเหล่านี้เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตของผู้ป่วยในโรงพยาบาล และอาจนำไปสู่การสิ้นสุดของยุคแห่งยาปฏิชีวนะ การเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของยา กลไกการดื้อยาของเชื้อเหล่านี้ และกระบวนการใช้ยาอย่างสมเหตุผลเป็นเครื่องมือสำคัญในการบรรเทาความรุนแรงของปัญหาข้างต้น

กลไกการออกฤทธิ์ของยา

ยาต้านจุลชีพออกฤทธิ์ด้วยกลไกต่างๆ กันหลายแบบ คือ

ก. ขัดขวางการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย เช่น ยากลุ่มบีตาแลคแทม (ได้แก่ เพนิซิลลิน เซฟาโลสปอริน คาร์บาพีเนม และ แอสทรีโอแนม) รวมทั้งยาในกลุ่มอื่นๆ เช่น แวนโคไมซิน ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ (bactericidal)

ข. ขัดขวางการสร้างโปรตีน โดยการออกฤทธิ์ที่ 30S หรือ 50S ribosome ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์ขัดขวางการเจริญเติบโตของเชื้อ (bacteriostatic) เช่น คลอแรมเฟนิคอล เทตราซัยคลิน อีริโทรมัยซิน และคลินดาไมซิน ในขณะที่ อะมิโนกลัยโคไซด์ ซึ่งออกฤทธิ์ที่ 30S ribosome เช่น เตียวกัน แต่ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ

ค. ขัดขวางการสร้างโฟเลท (antimetabolite) ได้แก่ ยากลุ่มซัลโฟนาไมด์ และทริเมโทพริม ต่างออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ

ง. ขัดขวางการสร้าง DNA (antinucleic acid metabolism) ของแบคทีเรีย โดยการขัดขวางการทำงานของเอนไซม์โทโปไอโซเมอเรส เช่น ยากลุ่มควิโนโลนส์ซึ่งออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ

จ. ขัดขวางการสร้าง cell membrane (เช่น Isoniazid, Amphotericin B, Polymixin ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านเชื้อ

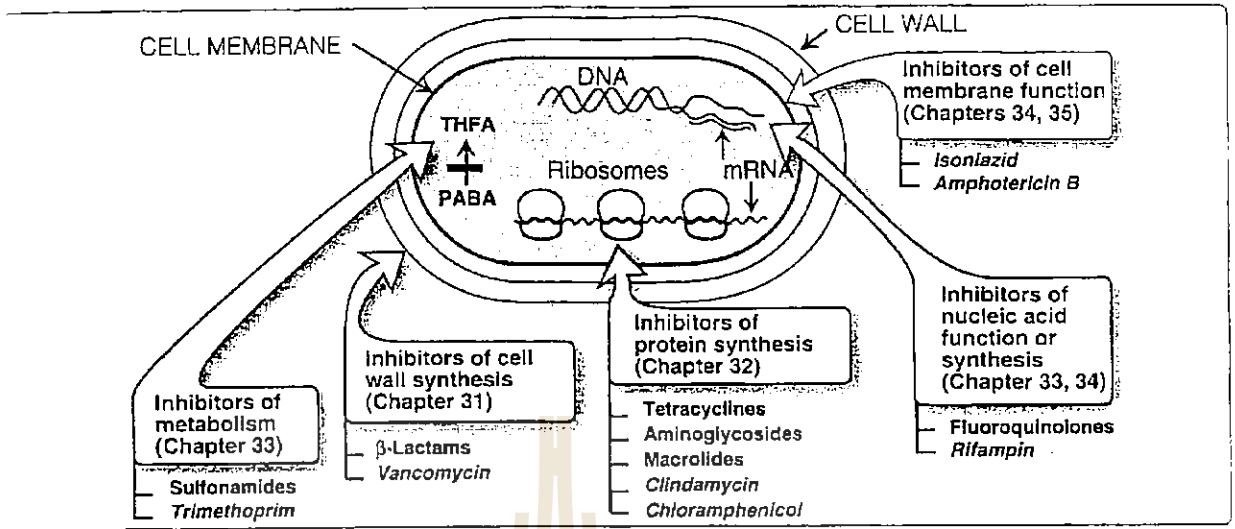


Figure 30.13 Classification of some antibacterial agents by their sites of action. (THFA = tetrahydrofolic acid; PABA = *p*-aminobenzoic acid)

การดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย

แบคทีเรียสามารถดื้อยาด้านจุลชีพได้ด้วยกลไกต่าง ๆ หลายชนิด บ่อยครั้งที่แบคทีเรียใช้กลไกการดื้อยาหลายกลไกร่วมกัน ตัวอย่างของกลไกเหล่านั้น ได้แก่

ก. การสร้างเอนไซม์มาทำลายโครงสร้างของยา เช่น สร้างเอนไซม์บีตาแลคแทมเอส มาทำลายวงแหวนบีตาแลคแทมของยาในกลุ่มเพนิซิลลิน หรือ aminoglycoside-modifying enzyme มาทำลายโครงสร้างของยาในกลุ่ม อะมิโนกลัยโคไซด์

ข. ขัดขวางหรือให้ยาซึมผ่านผนังเซลล์เข้าไปออกฤทธิ์ภายในเซลล์ได้น้อยลง โดยการปรับเปลี่ยนขนาดของ porins ที่ผนังเซลล์ส่วนนอก เช่น กรณีการดื้อยาเจนทาไมซิน ซึ่งเป็นยาในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์

ค. ขับยาออกจากเซลล์ด้วยการใช้ efflux pump ซึ่งเป็นกลไกการดื้อยาในกลุ่มคลอแรมเฟนิคอล เทตราซัยคลิน อิริโทรไมซิน ควิโนโลนส์ เป็นต้น

ง. เปลี่ยนวิถีของกระบวนการ เมแทบอลิซึมของโพลีเพปไทด์ ซึ่งเป็นกลไกการดื้อยาในกลุ่มซัลโฟนาไมด์ และทริยาเมโพรอิม

จ. เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของตำแหน่ง (target) ที่ยาไปออกฤทธิ์ เช่น เปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของ ribosome หรือ เอนไซม์โทโปไอโซเมอเรส

แบคทีเรียสามารถรับ gene ที่กำหนดวิธีดื้อยาได้จากแบคทีเรียต่างสายพันธุ์ ทั้งด้วยกระบวนการ transduction, transformation หรือ conjugation กระบวนการ transduction หมายถึง การ

ที่แบคทีเรียได้รับดีเอ็นเอจาก phage (ไวรัสที่อาศัยอยู่ในแบคทีเรีย) ที่อาศัยอยู่ในแบคทีเรียอื่นมาก่อน เป็นวิธีการสำคัญในการดื้อยาของเชื้อ *S. aureus*

กระบวนการ transformation หมายถึง รับผิดชอบเออิสระที่ปลดปล่อยจาก แบคทีเรียอื่นเข้ามา รวมเป็นองค์ประกอบของ gene เป็นวิธีการพื้นฐานของการดื้อยาของเชื้อ PRSP และ *Neisseria*

กระบวนการ conjugation เกิดขึ้นเมื่อมีการสัมผัสระหว่างเซลล์กับเซลล์ โดยแบคทีเรีย สามารถส่งผ่าน gene ที่กำหนดวิธีการดื้อยาได้หลายชนิดในคราวเดียวผ่านสะพานที่แบคทีเรียสร้างขึ้น เพื่อเชื่อมระหว่างเซลล์ จึงเป็นกระบวนการดื้อยาที่สำคัญอย่างยิ่ง

ชิ้นส่วนของดีเอ็นเอซึ่งสามารถส่งผ่านระหว่างเซลล์นี้เรียกว่า plasmid

การดื้อยาจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว หากมีการใช้ยาต้านจุลชีพอย่างพร่ำเพรื่อ หรือใช้ยาในขนาดต่ำ เกินไป หรือระยะเวลาในการรักษาสั้นเกินไป

ปัจจุบันการดื้อยา เป็นปัญหาสำคัญที่ทำให้ประสิทธิภาพของยาต้านจุลชีพลดลงอย่างมาก และ ลดลงอย่างรวดเร็ว ส่งผลให้การรักษาล้มเหลว และเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นในการเปลี่ยนไปใช้ยากลับ ใหม่ๆ ซึ่งมีราคาแพงมาก

เป็นหน้าที่สำคัญของแพทย์และผู้สั่งใช้ยาทุกคนที่ต้องตระหนักถึงปัญหาการดื้อยา และผล กระทบที่เกิดขึ้นเพื่อให้ความพยายามอย่างเต็มที่ในการลดปัญหาการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรียก่อนจะถึง กาลอวสานของยุคแห่งยาปฏิชีวนะ

Drug resistance due to altered targets	Drug resistance due to decreased accumulation		Drug resistance due to enzymatic inactivation
	↓ Permeability	↑ Efflux	
Aminoglycosides			Aminoglycosides
Chloramphenicol			Chloramphenicol
Cilindamycin			
Fluoroquinolones	Fluoroquinolones	Fluoroquinolones	
β-Lactams	β-Lactams		β-Lactams
Macrolides		Macrolides	Macrolides
Rifampin			
Sulfonamides			
Tetracycline	Tetracycline	Tetracycline	Tetracycline
Trimethoprim			
Vancomycin			

Alteration in the target enzyme, DNA gyrase, has resulted in resistance to fluoroquinolones.

β-Lactams enter gram-negative cells through porin channels. *Enterobacter* is largely resistant to cephalosporins by producing β-lactamases. However, resistant organisms may also have altered porin channels through which cephalosporins do not pass.

Tetracycline was effective against gynecologic infection due to *Bacteroides*, but now these organisms are resistant due to the presence of plasmid-mediated protein that promotes efflux of the drug.

β-Lactamases (penicillinases) destroy antibiotic with the β-lactam nucleus. *Neisseria gonorrhoeae* is now largely resistant to penicillin because of penicillinase activity.

Figure 30.11 Some mechanisms of resistance to antibiotics.

วิธีการลดปัญหาการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย

มีวิธีการต่างๆ หลายวิธีที่หากปฏิบัติอย่างถูกต้อง จะช่วยยืดอายุการใช้งานของยาต้านจุลชีพ ซึ่งเป็าหมายสำคัญ คือการชะลออัตราการดื้อยาของเชื้อแบคทีเรีย ตัวอย่างของวิธีการเหล่านั้น เช่น

ก. ไม่ใช่ยาในกลุ่มนี้อย่างพร่ำเพรื่อ เช่น ไม่ใช่ยาด้านจุลชีพในโรคหวัด หรือ โรคหลอดลมอักเสบแบบเฉียบพลัน ทั้งนี้เพราะโรคดังกล่าวไม่ได้มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรีย

ข. ใช้อย่างตามขั้นตอนที่ระบุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ หมายถึง ใช้อย่างในบัญชีก. เป็นลำดับแรก แล้วจึงค่อยเปลี่ยนไปใช้ยาในบัญชีย. ค. หรือ ง. ตามลำดับเมื่อมีปัญหาในการรักษา ไม่ข้ามขั้นตอนไปใช้ยาในบัญชีย. ค. หรือ ง. เป็นยาขนานแรก เพื่อจำกัดกลุ่มผู้ส่งยาให้อยู่ในวงแคบ คือส่งใช้เฉพาะแพทย์ผู้มีประสบการณ์หรือแพทย์ผู้ชำนาญในสาขาโรคติดเชื้อเท่านั้น รวมทั้งใช้ยาตามข้อกำหนดที่ระบุไว้อย่างเคร่งครัด เช่น ใช้เงินทาไมซิน ซึ่งเป็นยาในบัญชีย. ก. ก่อนแอมิเคซิน ซึ่งเป็นยาในบัญชีย. ข. ซึ่งมีเงื่อนไขให้ใช้เมื่อผลการเพาะเชื้อในผู้ป่วยแสดงว่าเชื้อคือต่อเงินทาไมซิน

ค. หลีกเลี่ยงไม่ใช่ยาปฏิชีวนะที่ยังไม่ได้บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เช่น linezolid เพื่อเก็บรักษาเอาไว้เป็นยาสำรอง

ง. วินิจฉัยโรคให้ได้อย่างแม่นยำ ด้วยการซักประวัติและตรวจร่างกายอย่างละเอียดร่วมกับการเพาะเชื้อ การวินิจฉัยโรคที่ไม่ชี้ชัดว่าเป็นโรคใดก่อให้เกิดการใช้ยาปฏิชีวนะอย่างไม่สมเหตุผล เนื่องจากแพทย์ไม่แน่ใจว่าเชื้อใดเป็นสาเหตุ จึงสั่งยาปฏิชีวนะไปก่อน ทั้งนี้หากวินิจฉัยโรคอย่างแม่นยำ ย่อมทราบว่โรคดังกล่าวไม่ได้มีสาเหตุจากเชื้อแบคทีเรีย และไม่จำเป็นต้องใช้ยาปฏิชีวนะ

จ. ใช้อย่างให้ตรงกับเชื้อที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรคไม่ใช่ยาแบบเหวี่ยงแห ให้ครอบคลุมเชื้อหลาย ๆ ชนิด (broad spectrum antibiotics) เนื่องจากขาดความสามารถในการวินิจฉัยและความสามารถในการระบุเชื้อที่เป็นสาเหตุของการเกิดโรค

ฉ. ใช้อย่างให้ถูกต้องตามขนาดยา และระยะเวลาในการรักษาโรคติดเชื้อแต่ละโรค

ช. ใช้ยาปฏิชีวนะให้สอดคล้องกับแนวการรักษาโรคมมาตรฐาน เช่น โรคติดเชื้อของทางเดินหายใจส่วนบน และโรคท้องเดิน ส่วนใหญ่ไม่ต้องใช้ยาปฏิชีวนะ เนื่องจากหายได้เองด้วยการรักษาตามอาการ

ลักษณะการออกฤทธิ์ของยาต้านจุลชีพ

ยาต้านจุลชีพการออกฤทธิ์ที่สำคัญอยู่ 2 วิธี ด้วยกันคือ

1. Time dependent killing
2. Concentration dependent killing

การออกฤทธิ์แบบ **time dependent killing** หมายถึง การออกฤทธิ์ของยาซึ่งขึ้นกับระยะเวลาที่สามารถคงระดับยาให้มีความเข้มข้นเหนือกว่าระดับต่ำสุดที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ (MIC- minimal inhibitory concentration) หรือระดับต่ำสุดที่สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ (MBC - minimal bactericidal

concentration) ตลอดช่วงเวลาของการรักษา ในช่วงเวลาใดที่ระดับยาตกต่ำลงในช่วงเวลานั้นยาอาจไม่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโต หรือฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ ทำให้แบคทีเรียเจริญเติบโตขึ้นมาใหม่ การให้ยาที่มีคุณสมบัติเช่นนี้ จึงจำเป็น ต้องคำนวณขนาดยาให้ความเข้มข้น ณ ตำแหน่งของการติดเชื้อสูงกว่าค่า MIC หรือ MBC ตลอดช่วงเวลาของการรักษา ยาที่มีคุณสมบัติลักษณะนี้คือยาด้านจุลชีพในกลุ่มบีตาแลคแทม เช่น เพนิซิลลิน

การออกฤทธิ์แบบ concentration dependent killing หมายถึง การออกฤทธิ์ของยาซึ่งขึ้นกับความเข้มข้นของยาสูงสุด หากมีความเข้มข้นมากพอ ยาจะสามารถยับยั้งการเจริญเติบโต หรือฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้อย่างต่อเนื่องไปนานอีกหลายชั่วโมง ถึงแม้ว่าระดับยาก่อนการให้ยารั้งต่อไปจะต่ำกว่าค่า MIC หรือ MBC แล้วก็ตาม ผลที่เกิดขึ้นในช่วงที่ระดับยาต่ำกว่าค่า MIC หรือ MBC แต่ก็ยังคงออกฤทธิ์อยู่ เรียกว่า PAE (post- antibiotic effect) การให้ยาในกลุ่มนี้จึงไม่จำเป็นต้องคงระดับยาให้มีความเข้มข้นน้อยกว่า MIC หรือ MBC ตลอดเวลา (เช่น กรณีของ time dependent killing) ซึ่งในบางกรณีไม่สามารถทำเช่นนั้นได้ เนื่องจากจะเกิดพิษจากยา หากคงความเข้มข้นของยาไว้ในระดับ สูง ตลอดช่วงเวลาของการรักษา ยาที่มีคุณสมบัติลักษณะนี้คือ ยาด้านจุลชีพในกลุ่มอะมิโนกลัยโคไซด์

ยาบางชนิด เช่น Fluoroquinolone ออกฤทธิ์ด้วยวิธีการทั้ง time dependent และ concentration dependent killing

ยาปฏิชีวนะในกลุ่มบีตาแลคแทม (β -LACTAM ANTIBIOTICS)

ยาปฏิชีวนะในกลุ่มนี้ ซึ่งบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 ประกอบด้วย

- เพนิซิลลิน (penicillins)
- เซฟาโลสปอริน (cephalosporins)
- คาร์บาพีเนม (carbapenems)

ยาในกลุ่มนี้มีโครงสร้างทางเคมีที่คล้ายคลึงกัน คือ ประกอบด้วย วงแหวนบีตาแลคแทม (β -lactam ring) ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในการออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียของยา

เพนิซิลลิน (THE PENICILLINS)

ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ชนิดที่จัดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 ประกอบด้วย

1. Phenoxymethylpenicillin potassium หรือ penicillin V ชนิด cap, tab และ syr (ก)
2. Benzylpenicillin หรือ penicillin G ชนิด sterile pwdr (ก)
3. Benzathine benzylpenicillin หรือ penicillin G benzathine ชนิด sterile pwdr (ก)
4. Procaine benzylpenicillin หรือ penicillin G procaine ชนิด sterile sol/susp (ก)
5. Dicloxacillin sodium ชนิด cap, dry syr (ก)

6. Cloxacillin sodium ชนิด sterile pwdr (ก)
7. Amoxicillin trihydrate ชนิด cap, dry syr (ก)
8. Ampicillin sodium ชนิด sterile pwdr (ก)
9. Amoxicillin trihydrate + potassium clavulanate
หรือ co-amoxiclav ชนิด tab, dry syr (ค)
10. Amoxicillin sodium + potassium clavulanate หรือ co-amoxiclav ชนิด sterile pwdr (ง)
11. Ampicillin sodium + sulbactam sodium ชนิด sterile pwdr (ง)
12. Piperacillin sodium + Tazobactam sodium ชนิด sterile pwdr (ง)

เพนิซิลลิน เป็นยาปฏิชีวนะชนิดแรกที่ถูกค้นพบ มีที่ใช้อย่างกว้างขวาง และเป็นยาพื้นฐานที่ใช้ทั่วไปทั้งในแผนกผู้ป่วยนอกและผู้ป่วยใน สังกัดจากการที่เป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติถึง 8 ชนิด ส่วนยาในบัญชียา (ค) และ (ง) หมายถึงเป็นยาสำรองไว้ใช้เฉพาะบางข้อบ่งชี้ในบางสถานการณ์ และเป็นยาที่ควรระวังใช้โดยแพทย์ผู้ชำนาญ หรือเป็นแพทย์ที่ได้รับการฝึกอบรมด้านโรคติดเชื้อ เพื่อจำกัดการใช้ยาบัญชียา (ค.) และ (ง.) ให้อยู่ในวงแคบ เพื่อป้องกันปัญหาเชื้อดื้อยา และเพื่อป้องกันการสูญเสียค่ายาโดยไม่จำเป็นหากมีการใช้โดยไม่สมควร

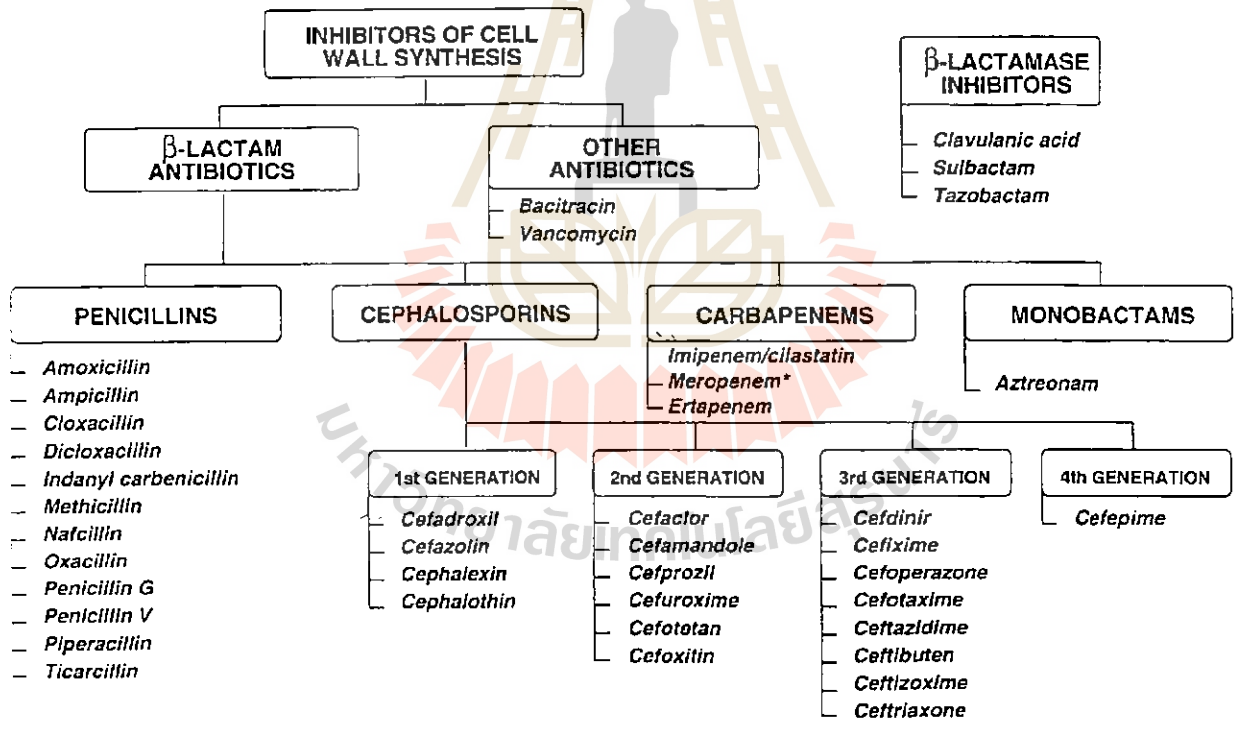
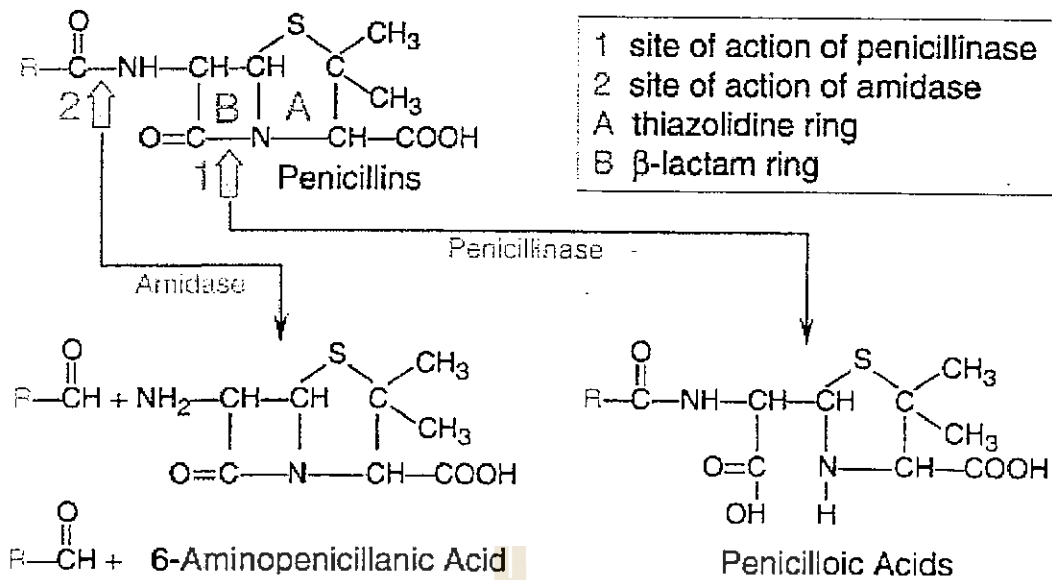


Figure 31.1
Summary of antimicrobial agents affecting cell wall synthesis * Cilastatin is not an antibiotic but a peptidase inhibitor that protects imipenem from degradation.

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ขัดขวางการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย มีคุณสมบัติเป็น bactericidal antibacterial agents ถูกดื้อยาได้ด้วยการถูกทำลายด้วยเอนไซม์บีตาแลคแทมเมส มีคุณสมบัติการออกฤทธิ์เป็น time dependent killing ไม่มีคุณสมบัติเด่นด้าน PAE (post antibiotic effect)



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 5_1 Structure of penicillins and products of their enzymatic hydrolysis.

เพนิซิลลินชนิดกิน (oral penicillins)

ยาในกลุ่มนี้ที่บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 มี 4 ชนิดประกอบด้วย

- Penicillin V (ก)
- Dicloxacillin (ก)
- Amoxicillin (ก)
- Co-amoxiclav (ค)

Penicillin V จัดเป็นยาในกลุ่มเพนิซิลลินที่พบในธรรมชาติจากเชื้อรา (natural penicillin) ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ *Streptococcus* ซึ่งเป็นเชื้อแบคทีเรียกรัมบวก ใช้รักษาโรคคอหอยอักเสบและต่อมทอนซิลอักเสบ (pharyngitis และ tonsillitis) ตลอดจนการติดเชื้อของผิวหนัง เช่น โรคพุพอง (impetigo)

Dicloxacillin จัดเป็นยาที่สังเคราะห์ในกลุ่มด้านการถูกทำลายด้วยเพนิซิลลินเนสของเพนิซิลลิน (penicillinase resistant penicillin) ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ *Streptococcus* และ *Staphylococcus* ที่ยังไม่ดื้อต่อยาในกลุ่มนี้ (MSSA -Methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*) จึงใช้รักษาโรคหนอง ฝี พุพอง และ การติดเชื้อของ ผิวหนัง (abscess, impetigo และ cellulitis) กระดูกอักเสบเป็นหนอง (osteoarthritis) และ ปอดบวมจาก *Staphylococcus* เป็นต้น ยาอื่นในกลุ่มนี้ได้แก่ cloxacillin ซึ่งมีทั้งรูปยากินและยาฉีด แต่

cloxacillin ชนิดกึ่งมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีกว่า dicloxacillin จึงไม่ได้บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

Amoxicillin จัดเป็นยาแก้มักราะห้ในกลุ่มออกฤทธิ์กว้าง (broad spectrum penicillin) คือ ออกฤทธิ์ต่อเชื้อกรัมบวก เช่น meningococci, *L. monocytogenase*, *Streptococcus* ตลอดจนเชื้อกรัมลบ เช่น *H. Influenzae*, *M. Catarrhalis* และ *E. coli* ที่ยังไม่คือต่อยาในกลุ่มนี้ ใช้รักษาโรคที่เกิดจากเชื้อกรัมลบเป็นสำคัญ เช่น โรคติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ หรือโรคติดเชื้อ upper respiratory infection จาก *S. pyogenase*, *S. pneumoniae* and *H. influenzae* เช่น ไชนัสอักเสบ(sinusitis) หนองน้ำหนวก(otitis media) chronic bronchitis, epiglottitis ตลอดจนใช้รักษาโรคติดเชื้อ *Streptococcus* ที่ค่อนข้างรุนแรงเกินกว่าที่จะใช้ penicillin V เช่น โรคปอดบวมในผู้ป่วยนอกบางราย (community-acquired pneumonia) ยาอื่นในกลุ่มนี้ ได้แก่ ampicillin ซึ่งมีทั้งรูปยากินและยาฉีด แต่ ampicillin ชนิดกึ่งมีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีกว่า amoxicillin หลายประการจึงไม่ได้บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

Co-amoxiclav (Augmentin®) เป็นยาผสมระหว่าง amoxicillin กับ potassium clavulanate (clavulanic acid) ซึ่งเป็นสารที่ช่วยป้องกันยาในกลุ่มบีตาแลคแทมจากการถูกทำลายด้วยบีตาแลคแทมเอสเอนซั่มที่แบคทีเรียสร้างขึ้น สารนี้มีฤทธิ์ต่อแบคทีเรียโดยตรงน้อยมาก ยาผสมนี้ช่วยให้เชื้อที่คือต่อยาเด็วกลับมาไวต่อยาผสมได้ใหม่ ในภาวะที่มีการคือต่อยาสูง ยาผสมนี้จึงมีที่ไช้กว้างขวางกว่ายาเด็วโดยเฉพาะในกรณีโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่คาดว่เชื้อจะคือต่อยาและผู้ป่วยมีอาการมาก ได้ผลดีในเชื้อกลุ่ม *H. influenzae*, *Enterobacteriaceae* เช่น โรคไตและกรวยไตอักเสบ (acute pyelonephritis) ปอดบวม ในผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาล (hospital-acquired pneumonia) ซึ่งแพทย์ผู้ชำนาญควรเป็นผู้สั่งไช้ยานี้ co-amoxiclav ชนิดกึ่งจึงถูกจัดไว้ในบัญชี (ค) เพื่อให้แพทย์ทั่วไปตระหนักว่ไม่ควรนำยาเหล่านี้มาไช้อย่างพร่ำเพรื่อเพราะจะทำให้ประสิทธิภาพของยาลดลงอย่างรวดเร็ว (ดูตารางที่ 1)

ตารางที่ 5_1 แสดงตัวอย่างความไวของเชื้อที่สำคัญแต่ละชนิดต่อมาในกลุ่ม oral penicillin

	Dicloxacillin	Amoxycillin	Co-amoxiclav
<i>S. aureus</i>	70%	-	-
<i>E. coli</i>	-	17%	66%
<i>H. influenzae</i>	-	55%	96%

Dicloxacillin ใช้ข้อมูลความไวของ oxacillin, Amoxicillin ใช้ข้อมูลความไวของ ampicillin,

Source: NARST (National Antibacterial Resistance Surveillance Center, Thailand)

Available at: <http://narst.dmsc.moph.go.th/ars/box/anti2005.pdf>

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ (pharmacokinetics)

ยาในกลุ่มนี้ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร โดย dicloxacillin ดูดซึมได้ดีกว่า cloxacillin เล็กน้อย ส่วน amoxicillin ดูดซึมได้ดีกว่า ampicillin มาก ปัจจุบันจึงไม่ควรใช้ ampicillin ชนิดกินอีกต่อไป อาหารไม่รบกวนการดูดซึม penicillin V, amoxicillin และ co-amoxiclav จึงไม่จำเป็นต้องกินยาเหล่านี้ขณะท้องว่าง ส่วน dicloxacillin ควรให้กินขณะท้องว่าง (30 นาทีก่อนอาหาร หรือ 2 ชั่วโมง หลังอาหาร) เพราะอาหารทำให้ยาดูดซึมได้น้อยลง ยาในกลุ่มนี้ถูกขับออกจากร่างกายทางไตด้วยวิธี tubular secretion และ glomerular filtration จึงต้องปรับขนาดยา หากผู้ป่วยมีการทำงานของไตลดลง เช่นผู้ป่วยไตวาย ในภาวะที่การทำงานของไตเป็นปกติ penicillin V และ dicloxacillin มีระยะครึ่งชีวิตประมาณ 30-60 นาที ยาทั้งสองจึงต้องให้กินบ่อยคือวันละ 4 ครั้ง ในขณะที่ amoxicillin มีระยะครึ่งชีวิตประมาณ 1-2 ชั่วโมง จึงให้กินวันละ 3 ครั้ง (ปัจจุบันนิยมเพิ่มขนาดยา amoxicillin ในแต่ละครั้ง และ แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เพื่อเพิ่มความสะดวกในการใช้ยาของผู้ป่วย) การผสม clavulanic acid ลงไปไม่ทำให้เกิดเภสัชจลนศาสตร์ของยาเดิมเปลี่ยนแปลงไป

ความเสี่ยงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ (contraindications, precautions, adverse drug reactions และ drug interactions)

การกินยาในกลุ่มนี้อาจทำให้เกิดการแพ้ยา (hypersensitivity) ซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดของยาในกลุ่ม penicillins เช่น อาจมีผื่นขึ้น หรือมีอาการแพ้อย่างรุนแรงโดย แสดงอาการของ Steven – Johnson Syndrome หรือ anaphylaxis ซึ่งอาจมีอันตรายถึงชีวิต จึงห้ามใช้ยาในกลุ่มนี้ ในผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่มบีตาแลคแทม รวมทั้งควรระมัดระวังการใช้ยาในผู้ป่วยโรคภูมิแพ้ เช่น โรคหอบหืด (asthma) ผลข้างเคียงเด่นของ dicloxacillin คืออาจทำให้ระดับ เอนไซม์ของตับเพิ่มสูงขึ้น ส่วน amoxicillin อาจทำให้เกิดท้องเดินได้ประมาณ 50% ของผู้ป่วย และการใช้ร่วมกับ allopurinol อาจทำให้เกิดผื่นได้ง่ายขึ้น ยาผสม co-amoxiclav ทำให้มีอาการท้องเดินเพิ่มขึ้นเป็น 9% ยาทุกชนิดในกลุ่มนี้ ยังมีผลข้างเคียงในระบบเลือด ระบบทางเดินอาหาร ตับ และอื่น ๆ ที่ไม่ได้กล่าวไว้ในที่นี้อีกหลายประการ แต่ยังคงว่ายาในกลุ่มนี้มีความปลอดภัยเหนือกว่ายาปฏิชีวนะชนิดกินอื่น ๆ ที่จะได้กล่าวต่อไป

เพนิซิลลินชนิดฉีด (parenteral penicillins)

ยาในกลุ่มนี้ที่บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2547 มี 12 ชนิด ประกอบด้วย

- Penicillin G (ก)
- Penicillin G benzathine (ก)
- Penicillin G procaine (ก)

- Cloxacillin (ก)
- Ampicillin (ก)
- Co-amoxiclav (ง)
- Ampicillin + sulbactam (ง)
- Piperacillin + Tazobactam (ง)

ยาในกลุ่มนี้ใช้รักษาโรคติดเชื้อที่มีความรุนแรง ซึ่งสมควรได้รับยาฉีด ทั้งนี้เพื่อให้ได้ระดับยาสูงเพียงพอในการรักษาโรค หรือ ใช้ในผู้ป่วยบางรายที่ไม่สามารถกินยาได้ เช่น คลื่นไส้ อาเจียนอย่างมาก หรือไม่รู้สีกัด

Penicillin G เป็นยาผงต้องผสมด้วย D5W หรือ NSS ก่อนฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือดดำ เมื่อผสมแล้วเก็บในตู้เย็นได้นาน 7 วัน (อย่าใส่ช่องแช่แข็ง) ออกฤทธิ์ต่อ *Streptococcus* (เช่น *Strep* Group A, B, C, G, *S. viridians*, *S. milleri*, *S. pneumoniae* และ *Enterococcus* เป็นต้น มักใช้ในการรักษาโรค subacute bacterial endocarditis (SBE), bacteremia, syphilis และ pneumonia ขนาดยานิยมระบุเป็นหน่วย (unit) แทนที่จะระบุเป็นมิลลิกรัม ในโรคที่รักษายาก เช่น SBE ใช้ยาในขนาด 10-20 ล้านหน่วยต่อวัน ในโรคทั่วไป เช่น การติดเชื้อที่ผิวหนังอาจใช้ยาเพียง 6 ล้านหน่วยต่อวัน อาจให้ยาแบบ continuous infusion ตลอด 24 ชั่วโมง หรือแบ่งฉีดเข้าหลอดเลือดดำวันละ 4-6 ครั้ง ในแต่ละครั้งใช้เวลา 1-2 ชั่วโมงในการหยุดยาในผู้ใหญ่ ในเด็กอาจใช้เวลาน้อยกว่านี้ได้ ยานี้มีประโยชน์ในการรักษาเชื้อที่ยังไม่ดื้อยาตั้งรูป

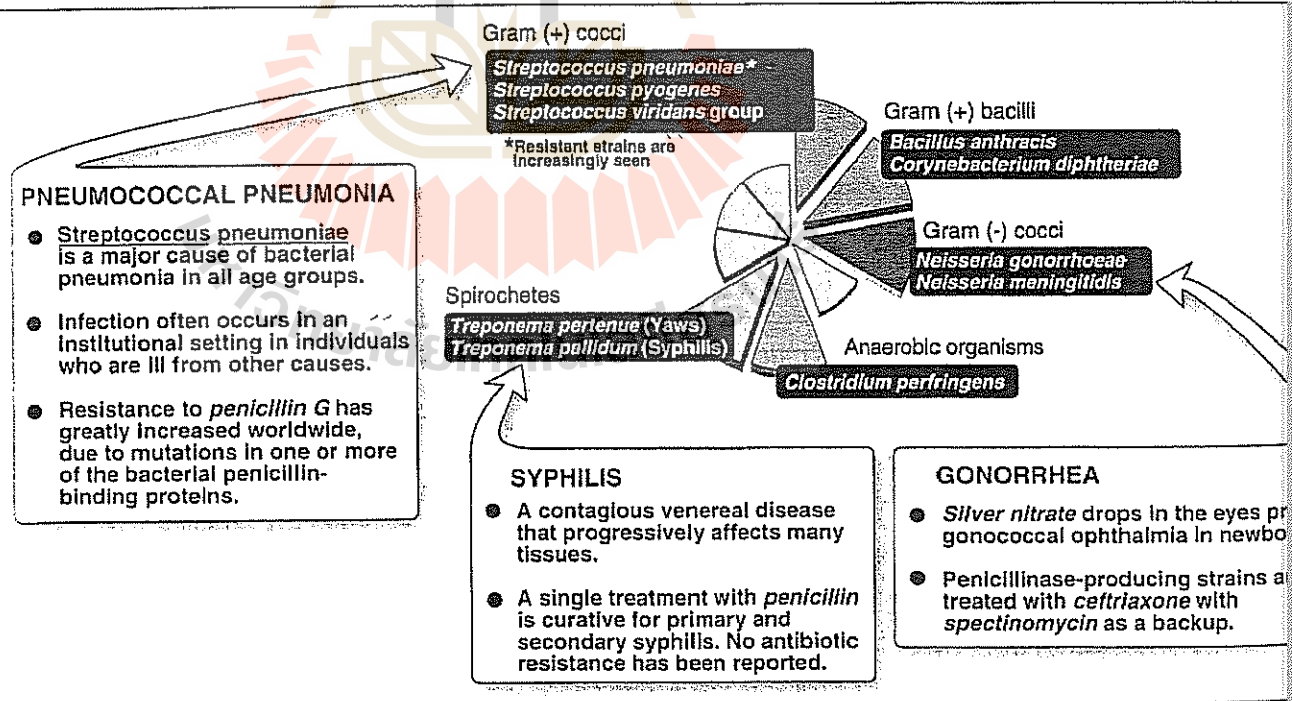


Figure 31.4
Typical therapeutic applications of *penicillin G*.

Benzathine penicillin G เป็นยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อค่อย ๆ ปลดปล่อยยา (repository form) ให้ระดับยาต่ำแต่เพียงพอในการป้องกันหรือรักษาโรคได้นานประมาณ 30 วัน เป็นยาที่มีความหนืดข้นมาก ต้องใช้ความชำนาญในการฉีด มักใช้ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำของไข้รูมาติก (secondary prophylaxis of rheumatic fever) โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 5.2 ล้านหน่วยทุก ๆ 3-4 สัปดาห์ ยานี้ห้ามฉีดเข้าหลอดเลือด

Penicillin G procaine เป็นยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อซึ่งผสมยาชาไว้เพื่อบรรเทาความเจ็บปวดขณะฉีด ยาชาจึงห้ามฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ใช้รักษาโรคติดเชื้อที่มีอาการปานกลาง (หากมีอาการน้อยใช้ penicillin V หากมีอาการมากใช้ penicillin G) เช่นรักษาปอดบวมแบบผู้ป่วยนอก ใช้ขนาดยาเพียง 600,000 ถึง 1.2 ล้านหน่วยต่อวัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง นาน 7-10 วัน เป็นต้น

Cloxacillin ออกฤทธิ์เหมือนกับ dicloxacillin แต่ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อยกว่า จึงนำมาใช้เฉพาะเป็นยาฉีด

Ampicillin ออกฤทธิ์เหมือนกับ amoxicillin แต่ยาชนิดกินดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อยกว่า การดูดซึมถูกรบกวนโดยอาหาร จึงต้องกินขณะท้องว่างจึงไม่สะดวก และพบผลข้างเคียงมากกว่า amoxicillin เช่น มีท้องเดินได้ 10% eosinophilia ได้ 22% จึงนำมาใช้เฉพาะเป็นยาฉีด ในปัจจุบันด้วยปัญหาเชื้อดื้อยา ยานี้จึงมีประโยชน์ในการรักษาโรคค่อนข้างน้อย การนำยามาผสมกับ sulbactam ซึ่งเป็นสารที่มีคุณสมบัติคล้ายกับ clavulanic acid ยาผสมเหล่านี้เป็นยาราคาแพง เช่น Unasyn[®] (ampicillin + sulbactam) ชนิดฉีดในขนาด 6 กรัมต่อวันมีราคา 896 บาท ในขณะที่ยาเดี่ยวคือ ampicillin มีราคาเพียง 108 บาทต่อวัน ยาที่อาจถือมาใช้แทนกันได้ คือ co-amoxiclav ชนิดฉีดซึ่งมีราคาขายต่อวันใกล้เคียงกัน

piperacillin + tazobactam เป็นยาผสมซึ่งใช้รักษาโรคติดเชื้อรุนแรงซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตในผู้ป่วยเฉพาะรายตามคำแนะนำของแพทย์ผู้ชำนาญด้านโรคติดเชื้อ เช่น ผู้ป่วยที่มีเม็ดเลือดขาวต่ำ ผู้ป่วยในไอซียู เป็นต้น piperacillin เป็นยาในกลุ่มยูไรโดเพนิซิลลิน (ureidopenicillin) ออกฤทธิ์กว้างขึ้นสามารถครอบคลุมเชื้อ *Pseudomonas* ได้ ปัจจุบันมีปัญหาเชื้อดื้อยาจึงต้องนำมาผสมกับ tazobactam ซึ่งเป็น beta-lactamase inhibitor อีกชนิดหนึ่ง ยานี้มีค่าใช้จ่าย 2,100-2,800 บาทต่อวัน ขึ้นกับขนาดยาที่ใช้

ตารางที่ 5_2 แสดงตัวอย่างความไวของเชื้อที่สำคัญแต่ละชนิด ต่อยาในกลุ่ม parenteral penicillins

	ampi+sulbac	amox+clavu	Piper+tazobac
<i>S. aureus</i>	66%	65%	-
<i>E. coli</i>	42%	65%	-
<i>H. influenzae</i>	93%	97%	-
<i>K. pneumoniae</i>	66%	74%	-
<i>Enterobacter sp.</i>	21%	9%	-

<i>Acinetobacter</i> spp.	-	-	50%
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	80%

Source: NARST (National Antibacterial Resistance Surveillance Center, Thailand)

Available at: <http://narst.dmsc.moph.go.th/ars/box/anti2004.pdf>

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ (pharmacokinetics)

ยาในกลุ่มนี้มีระยะครึ่งชีวิตประมาณ 1 ชั่วโมง ยางานชนิดเช่น ampicillin , amoxicillin + clavulanic และ ampicillin + sulbactam ให้ระดับยาสูงในน้ำดีจึงใช้รักษาโรคติดเชื้อของท่อน้ำดี (cholangitis) และถุงน้ำดี (cholecystis) ได้ ส่วน ampicillin และ penicillin G ในขนาดสูงให้ระดับยาสูงเพียงพอในการรักษาโรคติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ (meningitis) ยาทุกชนิดในกลุ่มนี้ขับออกทางไตในลักษณะเดียวกัน กับ ซากิน

ความเสี่ยงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ (contraindications, precautions, adverse drug reactions และ drug interactions)

ความเสี่ยงคล้ายกับยาในกลุ่มเพนิซิลลินชนิดกินโดย piperacillin + tazobactam มีความเสี่ยงต่อการเกิดเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia) ได้มากกว่ายาอื่น คือพบได้ประมาณ 6% และพบว่ายานี้ในกลุ่มนี้อาจทำให้เกิดหลอดเลือดดำอักเสบ (thrombophlebitis) ได้ระหว่าง 3-4% ส่วนความเสี่ยงอื่น ๆ เป็นความเสี่ยงจากการฉีดยาที่ไม่ถูกวิธี เช่น ให้ยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำเร็วเกินไป ฉีดยาเข้ากล้ามเนื้อโดนหลอดเลือดดำหรือโดนเส้นประสาท เป็นต้น ยาในกลุ่มเพนิซิลลินมีปัญหาเกี่ยวกับ drug interactions น้อยมาก

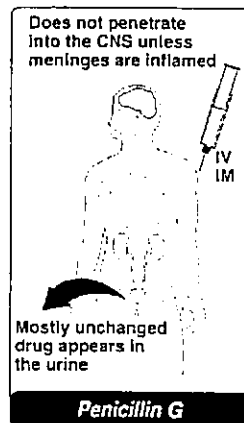


Figure 31.7 Administration and fate of

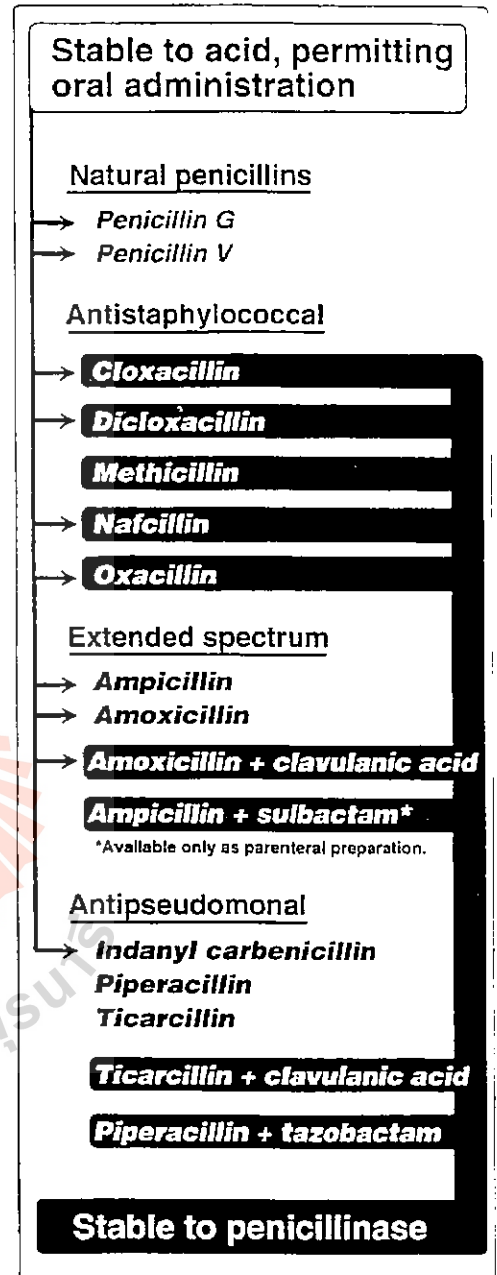


Figure 31.6 Stability of the penicillins to acid or the action of penicillinase.

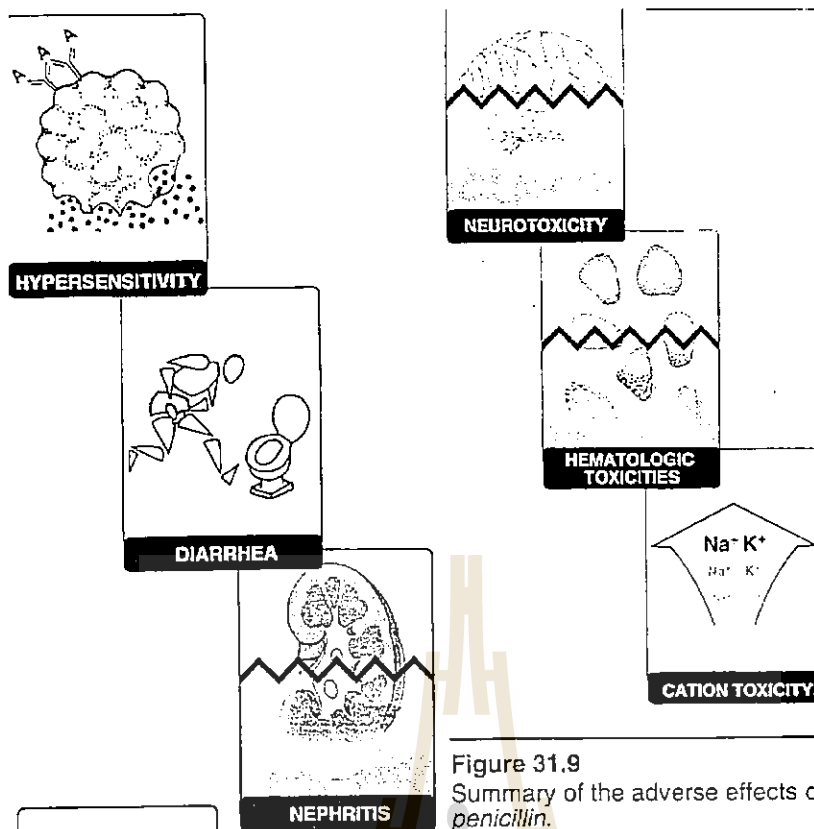
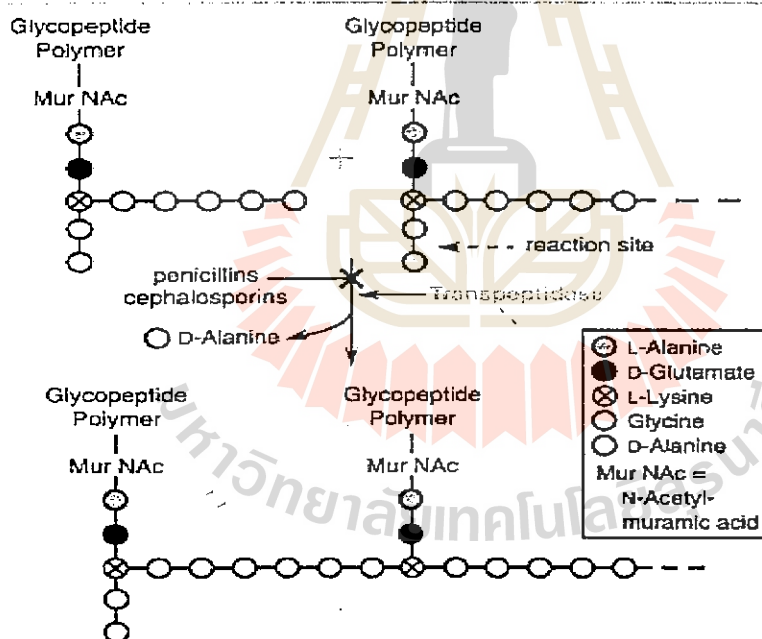


Figure 31.9
Summary of the adverse effects of penicillin.

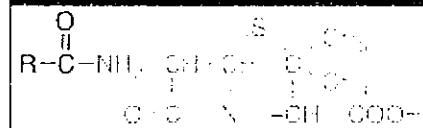


Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 5_2 Action of beta-lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*.

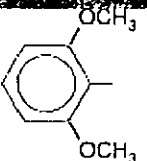
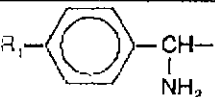
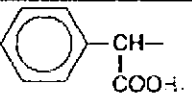
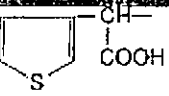
The bacterial cell wall consists of glycopeptide polymers linked via bridges between amino acid side chains. In *S. aureus*, the bridge is (Gly)5-D-Ala between lysines. The cross-linking is catalyzed by a transpeptidase, the enzyme that penicillins and cephalosporins inhibit.

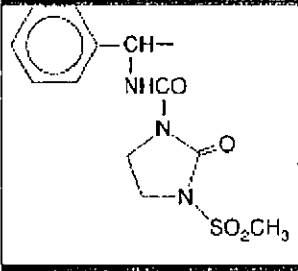
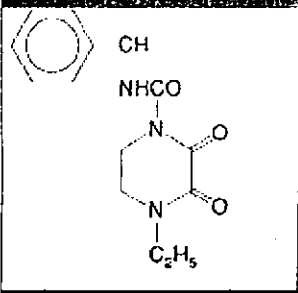
Table 5-3 Chemical Structures and Major Properties of Various Penicillins



Penicillins are substituted 6-aminopenicillanic acids

		MAJOR PROPERTIES		
R	NONPROPRIETARY NAME	Absorption after Oral Administration	Resistance to Penicillinase	Useful Antimicrobial Spectrum
	Penicillin G	Variable (poor)	No	<i>Streptococcus</i> species, ** Enterococci, ** <i>Listeria</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , many anaerobes (not <i>Bacteroides fragilis</i>), *** spirochetes, <i>Actinomyces</i> , <i>Erysipelothrix</i> spp., <i>Pasteurella multocida</i> ***
	Penicillin V	Good	No	Indicated only for non-methicillin-resistant strains of <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Staphylococcus epidermidis</i> . Compared to other penicillins, these penicillinase-resistant penicillins lack activity against <i>Listeria monocytogenes</i> and <i>Enterococcus</i> spp.
	Methicillin	Poor (not given orally)	Yes	
	Oxacillin (R ₁ =R ₂ = H)			

	<u>Cloxacillin</u> (R ₁ = Cl; R ₂ = H)	Good	Yes	
	<u>Dicloxacillin</u> (R ₁ =R ₂ = Cl)			
	<u>Nafcillin</u>	Variable	Yes	<p>Extends spectrum of penicillin to include sensitive strains of Enterobacteriaceae^{***} <i>Escherichia coli</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>,^{***} and <i>Helicobacter pylori</i>.</p> <p>Superior to penicillin for treatment of <i>Listeria monocytogenes</i> and sensitive enterococci. <u>Amoxicillin</u> most active of all oral β-lactams against penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i></p>
	<u>Ampicillin</u> [†] (R ₁ = H)	Good	No	
	<u>Amoxicillin</u> (R ₁ = OH)	Excellent		
	<u>Carbenicillin</u> (R ₁ = H)	Poor (not given orally)		<p>Less active than <u>ampicillin</u> against <i>Streptococcus</i> species, <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Klebsiella</i>, and <i>Listeria monocytogenes</i>. Activity against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> is inferior to that of mezlocillin and piperacillin</p>
	<u>Carbenicillin indanyl</u> (R ₁ = 5-indanol)	Good	No	
	<u>Ticarcillin</u>	Poor (not given orally)	No	<p>Extends spectrum of <u>ampicillin</u> to include <i>Pseudomonas aeruginosa</i>,[‡] Enterobacteriaceae,^{***} Bacteroides species^{***}</p>

	Mezlocillin	Poor (not given orally)	No
	Piperacillin	Poor (not given orally)	No

*Equivalent to R in [Figure 45-1](#).

**Many strains are resistant due to altered penicillin-binding proteins.

***Many strains are resistant due to production of β -lactamases.

†There are other congeners of [ampicillin](#); see the text.

‡Some strains are resistant due to decreased entry or active efflux.

เซฟาโลสปอรินและอื่น ๆ

(THE CEPHALOSPORINS AND OTHERS)

ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ชนิดที่จัดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 มี 13 ชนิด ประกอบด้วย

1. **Cefalexin** (Cephalexin) cap, dry syr (ก)
2. **Cefazolin** sodium sterile pwdr (ก)
3. **Cefuroxime axetil** tab, dry syr (ข)
4. **Cefuroxime** sodium sterile pwdr (ค)
5. **Cefotaxime** sodium sterile pwdr (ค)
6. **Ceftriaxone** sodium sterile pwdr (ค)
7. **Ceftazidime** sterile pwdr (ค)
8. **Cefdinir** cap, dry syr (ง)
9. **Cefixime** cap, dry syr (ง)
10. **Cefoperazone** sodium + **sulbactam** sodium ยา ผสมนี้เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Sulperazone sodium sterile pwdr (ง)
11. **Cefoxitin** sodium sterile pwdr (ง)
12. **Imipenem** + **cilastatin** sodium sterile pwdr (ง)
13. **Meropenem** sodium sterile pwdr (ง)

เซฟาโลสปอริน เป็นยาที่สังเคราะห์ชนิดออกฤทธิ์กว้าง ครอบคลุมทั้งเชื้อแกรมบวกและเชื้อแกรมลบ และในบางกรณีครอบคลุมเชื้อ anaerobes บางชนิดที่คือต่อยา เช่น *Bacteroides fragilis* ไม่ออกฤทธิ์ต่อ *Enterococcus* และ *L. monocytogenes* ยาในกลุ่มนี้แบ่งออกเป็น generation ต่าง ๆ 4 generation ได้แก่

1st generation เป็นยารุ่นแรก ได้แก่ (1) **cefalexin** ใช้สำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก โดยเฉพาะอย่างยิ่ง *S. aureus* ในผู้ป่วยที่แพ้เพนิซิลลินแบบไม่รุนแรง และการติดเชื้อในชุมชนจากแบคทีเรียแกรมลบบางชนิด เช่น *E. coli* (2) **cefazolin** ใช้ป้องกันการติดเชื้อภายหลังการผ่าตัด (ตัวอื่นๆ เช่น cefadroxil, cephadrine)

2nd generation เป็นยารุ่นที่สอง ได้แก่ (1) **cefuroxime axetil** เป็นยาที่ใช้รักษา community-acquired pneumonia กรณีให้การรักษาไปก่อนเมื่อไม่มั่นใจที่จะใช้ยาอื่นที่ออกฤทธิ์ได้น้อยกว่า เช่น amoxicillin (2) **cefuroxime sodium sterile pwdr** มีที่ใช้ไม่ชัดเจนเนื่องจากมีฤทธิ์ครึ่ง ๆ กลาง ๆ ระหว่างยาที่เป็น 1st generation กับ 3rd generation (3) **cefoxitin** ใช้สำหรับการติดเชื้อ atypical mycobacterium หรืออาจใช้เป็นยาแทนสำหรับป้องกันการติดเชื้อจากการผ่าตัดในช่องท้องเท่านั้น ไม่

แนะนำให้อำนาจในการรักษาโรคติดเชื้ออื่น ๆ เพราะเป็นตัวชี้แนะให้แบคทีเรียสร้างเอนไซม์บีตาแลคแทมเอส (beta-lactamase inducer)

ตารางที่ 5_4 แสดงตัวอย่างความไวของเชื้อที่สำคัญแต่ละชนิด ต่อมาในกลุ่ม 1st และ 2nd generation cephalosporins

	cephalothin	cefuroxime
<i>E. coli</i>	29%	63%
<i>H. influenzae</i>	-	97%
<i>K. pneumoniae</i>	55%	60%

Source: NARST (National Antibacterial Resistance Surveillance Center, Thailand)

Available at: <http://narst.dmsc.moph.go.th/ars/box/anti2005.pdf>

3rd generation เป็นยาที่สามได้แก่ (1) cefdinir เป็นยากิน ใช้สำหรับโรคติดเชื้อของผิวหนัง และเนื้อเยื่อ กรณีที่ใช้ยาอื่นไม่ได้หรือไม่ได้ผล และใช้ตามหลังยาชนิดในกลุ่มนี้ กรณีโรคติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจในเด็ก (2) cefixime ใช้ตามหลังยาชนิดในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียกรัมลอบ (3) cefotaxime ใช้สำหรับโรคติดเชื้อในระบบประสาทส่วนกลางที่เกิดจากแบคทีเรียกรัมลอบ โดยเฉพาะในเด็กแรกเกิดเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด kernicterus จากการให้ยาในกลุ่ม sulfonamides นอกจากนี้ยังใช้สำหรับการติดเชื้อ penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) หรือสำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียกรัมลอบบางกรณีในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่อง (4) ceftriaxone ใช้เป็นยาแทนของ cefotaxime ยกเว้นการติดเชื้อในทารกแรกเกิด (5) ceftazidime ใช้สำหรับการติดเชื้อ *P. aeruginosa* และ melioidosis (6) cefoperazone + sulbactam ใช้เป็น empiric therapy (ใช้ไปก่อนขณะยังพิสูจน์เชื้อไม่ได้) เมื่อสงสัยว่ามีการติดเชื้อแทรกซ้อนในโรงพยาบาล (nosocomial infection) และใช้เจาะจงกับเชื้อหากเพาะเชื้อได้เป็น *Acinetobacter* spp.

4th generation เป็นยาใหม่รุ่นล่าสุด เช่น cefepime ยังไม่ได้รับการบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

ตารางที่ 5_5 แสดงตัวอย่างความไวของเชื้อที่สำคัญแต่ละชนิด ต่อมาในกลุ่ม 3rd generation cephalosporins

	cefotaxime	ceftriaxone	ceftazidime
<i>E. coli</i>	70%	70%	80%
<i>H. influenzae</i>	97%	96%	81%
<i>K. pneumoniae</i>	62%	61%	63%

<i>Enterobacter</i> sp	48%	50%	51%
<i>Acinetobacter</i> spp	22%	21%	55%
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	72%

Source: NARST (National Antibacterial Resistance Surveillance Center, Thailand)

Available at: <http://narst.dmsc.moph.go.th/ars/box/anti2005.pdf>

Imipenem และ Meropenem เป็นยาในกลุ่มบีตาแลคแทมอื่น ๆ ที่เรียกว่า คาร์บาเพนิม (carbapenem) ใช้เฉพาะกรณีการติดเชื้อในโรงพยาบาลที่เกิดจากแบคทีเรียที่เรื้อรังหลายชนิด (multidrug resistant -MDR) ซึ่งได้รับการยืนยันจากผลการเพาะเชื้อ ยาทั้งสองอาจใช้แทนกันได้ โดย imipenem ต้องมี cilastatin เป็นส่วนผสมเพื่อป้องกันไม่ให้ยาถูกทำลายโดยเอนไซม์ dehydropeptidase ที่ผนังของหลอดไตฝอย (renal tubule) ยาอื่นในกลุ่มนี้ที่ไม่ได้บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติคือ ertapenem ยานี้มีประสิทธิภาพด้อยต่อ *P. aeruginosa* และ *Acinetobacter* ตารางที่ 5_6 แสดงตัวอย่างความไวของเชื้อที่สำคัญแต่ละชนิดต่อยา cefoperazone + sulbactam และยาในกลุ่ม carbapenem

	Cefoperazone+sulbactam	imepenem
<i>Acinetobacter</i> spp	76%	63%
<i>Enterobacter</i> sp	-	99%
<i>E. coli</i>	-	100%
<i>H. influenzae</i>	-	98%
<i>K. neumoniae</i>	-	99%
<i>P. aeruginosa</i>	-	83%

Source: NARST (National Antibacterial Resistance Surveillance

Center, Thailand) Available at: <http://narst.dmsc.moph.go.th/ars/b>

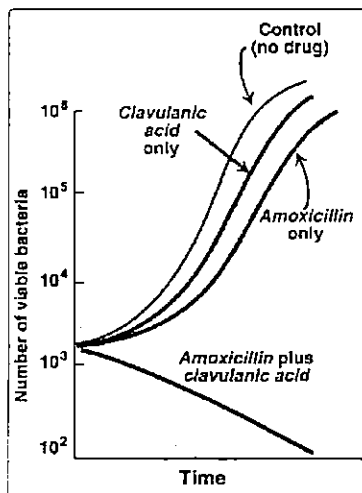


Figure 31.15
The *in vitro* growth of *Escherichia coli* in the presence of amoxicillin, with and without clavulanic acid.

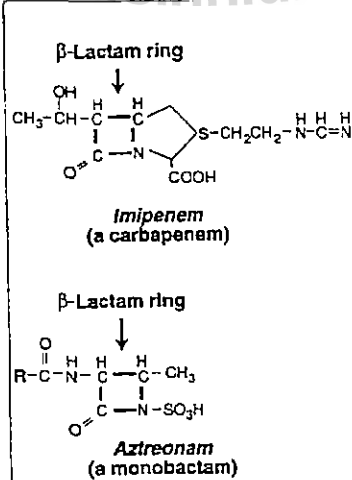


Figure 31.13
Structural features of imipenem and aztreonam.

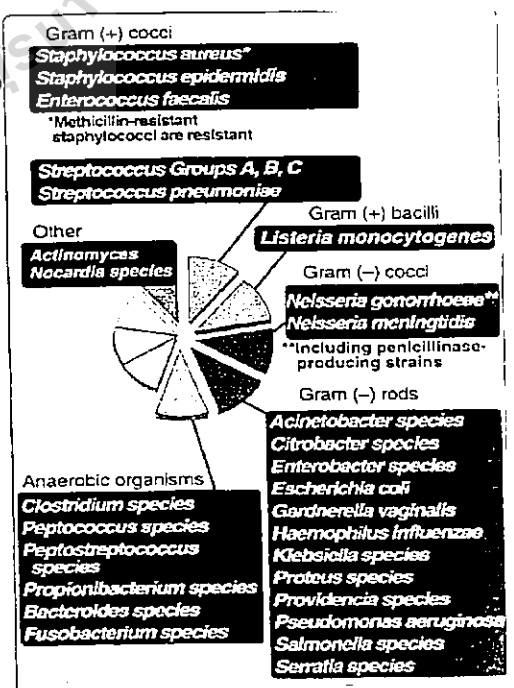


Figure 31.14

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ (pharmacokinetics)

ในกลุ่มยา cefalexin ดูดซึมได้มากถึงร้อยละ 90 และควรรักษาขณะท้องว่าง มีระยะครึ่งชีวิตประมาณ 1 ชั่วโมง ในขณะที่ cefuroxime axetil, cefixime และ cefdinir ดูดซึมได้ร้อยละ 52, 50 และ 25 ตามลำดับ โดย cefuroxime axetil ควรกินยาพร้อมอาหาร เพื่อเพิ่มการดูดซึมยา ส่วนยาที่เหลือให้กินก่อนหรือหลังอาหารก็ได้ และยาทั้งสามมีระยะครึ่งชีวิต 1.5, 1.7 และ 3.1 ชั่วโมงตามลำดับ cefalexin และ cefixime เป็นยาที่ให้ระดับยาสูงในน้ำดี ในกลุ่มยาฉีดส่วนใหญ่มีระยะครึ่งชีวิต 1.5-2 ชั่วโมง จึงมักให้ยาทุก 6 ถึง 8 ชั่วโมง ยกเว้น ceftriaxone ซึ่งมีระยะครึ่งชีวิตยาวถึง 8 ชั่วโมงจึงอาจให้ยาเพียงวันละ 1-2 ครั้ง โดยยาฉีดที่ให้ระดับยาสูงในน้ำดี ได้แก่ cefoperazone และ ceftriaxone ในขณะที่ cefotaxime, ceftriaxone

และ ceftazidime สามารถกระจายผ่าน blood brain barrier เข้าสู่ไขสันหลัง ได้ระดับยาสูงเพียงพอในการรักษาโรคติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น โรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบ ยาทุกชนิดในกลุ่มนี้ขับออกทางไตเป็นสำคัญ ยกเว้น cefoperazone ที่ขับยาออกทางน้ำดีเป็นสำคัญและ ceftriaxone ขับยาออกทางน้ำดีด้วยส่วนหนึ่ง นอกเหนือจากทางไต ทำให้ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาเพื่อการทำงานของไตบกพร่องในยาทั้งสองชนิดนี้

ความเสี่ยงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ (contraindications, precautions, adverse drug reactions และ drug interactions)

ในกลุ่มยาทำให้เกิดท้องเดินได้บ่อย โดยพบได้สูงถึงร้อยละ 15-16 ในยาในกลุ่ม 3rd generation ได้แก่ cefdinir และ cefixime ในกลุ่มยาฉีดพบปัญหาเลือดแข็งตัวช้าลงเอนไซม์ของตับเพิ่มสูงขึ้น และปฏิกิริยารุนแรงกับการดื่มแอลกอฮอล์ ซึ่งพบได้บ่อยกับ cefoperazone และพบอาการคล้ายเป็นนิ่วในถุงน้ำดีได้จากการใช้ ceftriaxone ในขนาดสูง ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ อาการแพ้ยา ผลต่อระบบเลือด ตับ ไต ระบบประสาทส่วนกลาง พบได้ประปรายในยาทุกชนิดในกลุ่มนี้ อันตรายที่สำคัญคือการให้ยาฉีดบางชนิดเช่น ceftriaxone ด้วยวิธีการที่ไม่ถูกต้อง คือไม่ได้เจือจางยาอย่างเหมาะสม และ หยดเข้าหลอดเลือดดำช้า ๆ ใน 15-30 นาที แต่กลับฉีดยาโดยตรงเข้าหลอดเลือดดำ ซึ่งอาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วยบางรายได้ ดังนั้นจึงจำเป็นต้องอ่านคู่มือการผสมยาและวิธีการฉีดยาแต่ละชนิดให้ละเอียดก่อนฉีดยาทุกครั้ง

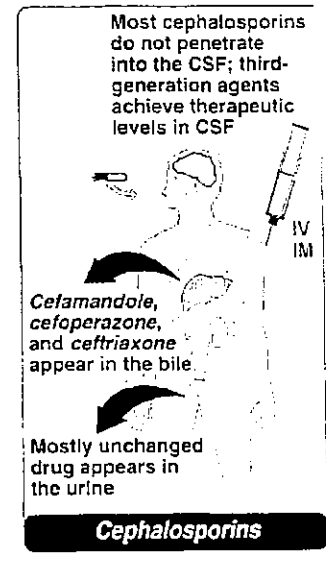


Figure 31.11 Administration and fate of the cephalosporins.

Table 5–6 Cephalosporin Generations

EXAMPLES	USEFUL SPECTRUM ^a
First Generation	
<u>Cefazolin</u> (ANCEF, <u>Cephalexin</u> <u>Cefadroxil</u> Cephradine	Streptococci ^b ; <i>Staphylococcus aureus</i> . ^c
Second Generation	
<u>Cefuroxime</u> <u>Cefuroxime axetil</u> <u>Cefprozil</u> (CEFZIL) Cefmetazole Loracarbef	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> . Not as active against gram-positive organisms as first-generation agents. Inferior activity against <i>S. aureus</i> compared to <u>cefuroxime</u> but with added activity against <i>Bacteroides fragilis</i> and other <i>Bacteroides</i> spp.
Third Generation	
<u>Cefotaxime</u> <u>Ceftriaxone</u> <u>Cefdinir</u> <u>Cefditoren pivoxil</u> <u>Ceftibuten</u> <u>Cefpodoxime</u> <u>Ceftizoxime</u> Cefoperazone <u>Ceftazidime</u>	Enterobacteriaceae ^d ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^e ; <i>Serratia</i> ; <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ; activity for <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , and <i>Streptococcus pyogenes</i> ^f comparable to first-generation agents. Activity against <i>Bacteroides</i> spp. inferior to that of <u>cefoxitin</u> and <u>cefotetan</u> . Active against <i>Pseudomonas</i>
Fourth Generation	
Cefepine	Comparable to third-generation but more resistant to some β -

^aAll cephalosporins lack activity against enterococci, *Listeria monocytogenes*, *Legionella* spp., methicillin-resistant *S. aureus*, *Xanthomonas maltophilia*, and *Acinetobacter* species.

^bExcept for penicillin-resistant strains.

^cExcept for methicillin-resistant strains.

^dResistance to cephalosporins may be induced rapidly during therapy by de-repression of bacterial chromosomal β -lactamases, which destroy the cephalosporins.

^eCeftazidime only.

^fCeftazidime lacks significant gram-positive activity. Cefotaxime is most active in class against *S. aureus* and *S. pyogenes*.

Therapeutic disadvantages of selected cephalosporins

Therapeutic advantages of selected cephalosporins

First Generation

Cefazolin

Cefadroxil

Cephalexin

Cephalothin

This first-generation parenteral cephalosporin has a longer duration of action, and a similar spectrum of action, compared to other first-generation drugs. It penetrates well into bone.

This is the prototype of first-generation, oral cephalosporins. Oral administration twice daily is effective against pharyngitis.

Second Generation

This drug is associated with serum sickness.

Cefaclor

Cefamandole

Cefotetan

Cefoxitin

Cefuroxime

Cefuroxime axetil

It shows good activity against anaerobes, particularly *Bacteroides fragilis*. The drug is useful in patients with intra-abdominal sepsis, and against gynecologic sepsis, including pelvic inflammatory disease.

This prototype second-generation, parenteral cephalosporin has a longer half-life than similar agents. It crosses the blood-brain barrier, and it can be used for community-acquired bronchitis or pneumonia in the elderly and for patients who are immunocompromised.

It is administered twice daily. The drug is well absorbed and is active against β -lactamase-producing organisms.

These cephalosporins contain the methylthiotetrazole side chain and can cause hypoprothrombinemia and bleeding problems as well as a disulfiram-like effect—that is, an intolerance to ingested ethanol.

Third Generation

Cefdinir

Cefixime

Cefoperazone

Cefotaxime

Ceftazidime

Ceftibuten

Ceftizoxime

Ceftriaxone

They are administered orally once daily.

It penetrates well into the CSF.

It is active against *Pseudomonas aeruginosa*.

This drug has the longest half-life of any cephalosporin (six to eight hours), which permits once a day dosing. High levels of the drug can be achieved in blood and CSF. It is effective against genital, anal, and pharyngeal penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. The drug is excreted in bile and may be used in patients with renal insufficiency. It has good penetration into bone.

Fourth Generation

Cefepime

Figure 31.12

Characteristic of some clinically useful cephalosporins. [Note: Drugs that can be administered orally are shown in **reverse type**. More useful drugs shown in **bold**.] CSF = cerebrospinal fluid.

เตตราไซคลิน (THE TETRACYCLINES)

ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ชนิดที่จัดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 ประกอบด้วย

1. Doxycycline hyclate หรือ hydrochloride cap, tab (ก)
2. Tetracycline hydrochloride cap, tab (ก)

Table 5-7 Structural Formulas of the Tetracyclines

TETRACYCLINE

CONGENER	SUBSTITUENT(S)	POSITION(S)
Chlortetracycline	-Cl	7
Oxytetracycline	-OH, -H	5
Demeclocycline	-OH, -H; -Cl	6; 7
Methacycline	-OH, -H; CH ₂	5; 6
Doxycycline	-OH, -H; -CH ₃ , -H	5; 6
Minocycline	-H, -H; -N(CH ₃) ₂	6; 7

ยาในกลุ่มนี้ ในปัจจุบันมีที่ใช้จำกัดในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียชนิดกรัมบวกและกรัมลบทั่วไปเนื่องจากปัญหาเชื้อดื้อยา (ตารางที่ 6) แต่เป็นยาสามัญที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้ออื่น ๆ อีกหลายชนิด เช่น *Chlamydia* (โรคหนองในเทียม และโรคริคettsia) *Rickettsia*, *Brucella*, *Mycoplasma* (โรคปอดบวม), *Leptospira* (โรคฉี่หนู) และใช้ในการรักษาสิวที่ใช้ยารักษาเฉพาะที่แล้วไม่ได้ผล

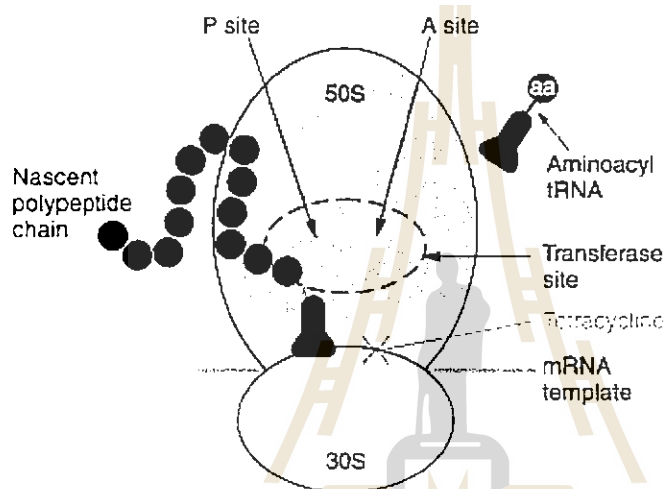
อหิวาตกโรค ตลอดจนการรักษาการกำเริบของโรคหลอดลมอักเสบเรื้อรัง เป็นต้น CDC ของสหรัฐอเมริกาแนะนำอาจใช้นี้เป็นยาสำรองของ ciprofloxacin ในการรักษาโรค anthrax ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ขัดขวางการสร้างโปรตีนโดยการขัดขวางการทำงานของ 30S ribosome มีคุณสมบัติเป็น bacteriostatic antibacterial agents ถูกดื้อยาได้ด้วยการป้องกันไม่ให้ยาจับกับตำแหน่งการออกฤทธิ์ และการสร้างเอนไซม์มาทำลายยา

ตารางที่ 5_8 แสดงตัวอย่างความไวของเชื้อที่สำคัญแต่ละชนิดต่อยา tetracycline

	Tetracycline
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	37%
<i>S. aureus</i>	37%
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	97%
<i>Enterococcus faecalis</i>	14%

Source: NARST (National Antibacterial Resistance Surveillance Center, Thailand)

Available at: <http://narst.dmsc.moph.go.th/ars/box/anti2004.pdf>



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 5_2 Inhibition of bacterial protein synthesis by tetracyclines.

Messenger RNA (mRNA) attaches to the 30S subunit of bacterial ribosomal RNA. The P (peptidyl) site of the 50S ribosomal RNA subunit contains the nascent polypeptide chain; normally, the aminoacyl tRNA charged with the next amino acid (aa) to be added to the chain moves into the A (acceptor) site, with complementary base pairing between the anticodon sequence of tRNA and the codon sequence of mRNA. Tetracyclines inhibit bacterial protein synthesis by binding to the 30S subunit and blocking tRNA binding to the A site.

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ (pharmacokinetics)

Doxycycline ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ถึงร้อยละ 93 ให้กินยาได้โดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้ออาหาร ในขณะที่ tetracycline ดูดซึมได้ ร้อยละ 75-77 และควรกินขณะท้องว่าง ไม่ควรกิน tetracycline พร้อมอาหาร นม ยาลดกรดที่มีอะลูมิเนียม แมกนีเซียม หรือแคลเซียม เป็นส่วนผสม รวมทั้งวิตามินรวม

ที่มีส่วนผสมของแมกนีสิียม สังกะสี หรือธาตุเหล็ก แต่หากจำเป็นอาจกิน doxycycline พร้อมอาหาร หรือนมได้ tetracycline ขับออกทางไตประมาณร้อยละ 60 บางส่วนถูกขับออกทางอุจจาระ มีระยะครึ่งชีวิต 6-12 ชั่วโมง แต่นิยมให้ยาวันละ 2 หรือ 4 ครั้ง doxycycline มีระยะครึ่งชีวิต 14-24 ชั่วโมง ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง เนื่องจากขับออกทางอุจจาระเป็นสำคัญ ในโรคที่ไม่รุนแรงสามารถให้ยาเพียงวันละ 1 ครั้ง (เฉพาะวันแรกให้ยาเป็นสองเท่า แบ่งให้ทุก 12 ชั่วโมง) ยาทั้งสองให้ระดับยาสูงในน้ำดี doxycycline ผ่านเข้าสู่น้ำนมมารดาและผ่านรกได้ดี

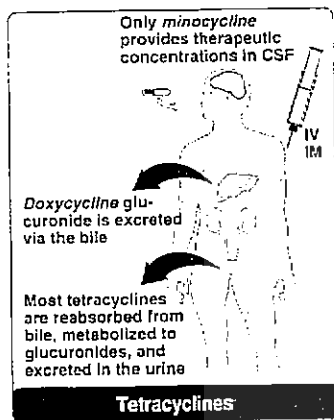


Figure 32.4 Administration and fate of tetracyclines.

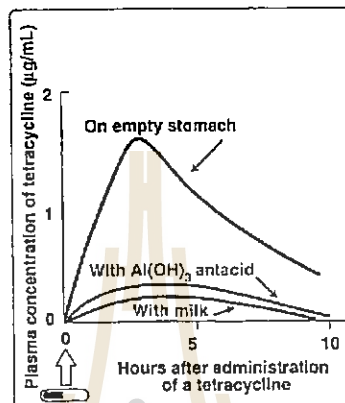


Figure 32.5 Effect of antacids and milk on the absorption of tetracyclines.

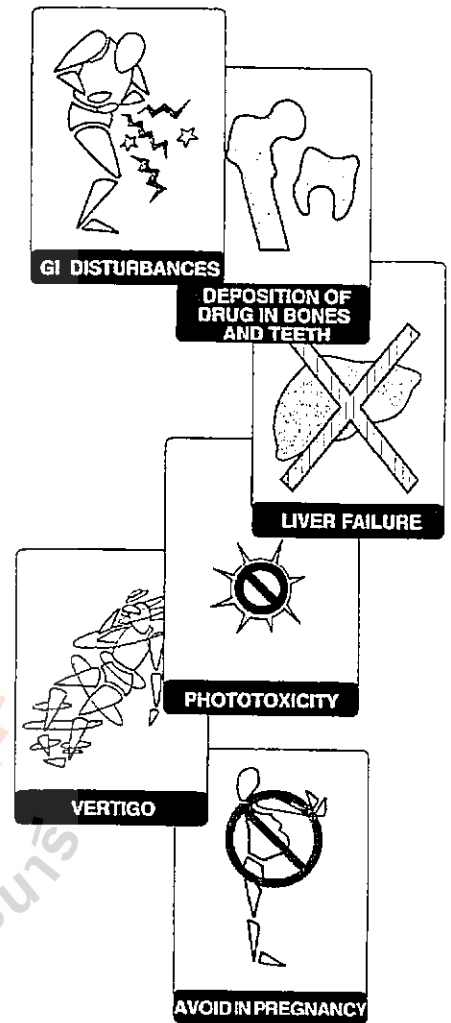


Figure 32.6 Some adverse effects of tetracycline.

ความเสี่ยงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ (contraindications, precautions, adverse drug reactions และ drug interactions)

ห้ามใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี เพราะทำให้ฟันเหลือง และการเจริญของฟันบกพร่อง ห้ามใช้ในหญิงมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร ห้ามให้ tetracycline ในผู้ป่วยโรคไต เพราะอาจทำให้อาการไตวายกำเริบได้ (ให้ใช้ doxycycline แทนหากมีความจำเป็นต้องใช้) ยากลุ่มนี้มีความระคายเคืองสูงต่อหลอดอาหารจึงห้ามให้ยานี้แก่

ผู้ป่วยในเวลาก่อนนอนเพราะยาอาจค้างอยู่ในหลอดอาหารเมื่อผู้ป่วยกินยาในท่ากึ่งนั่งกึ่งนอน ผลข้างเคียงอื่นที่สำคัญคืออาการของระบบทางเดินอาหาร ซึ่งบรรเทาได้ด้วยการดื่มน้ำตามในปริมาณมาก และยังพบภาวะไวแสง (photosensitivity) ผู้ใช้ยานี้จึงไม่ควรตากแดด

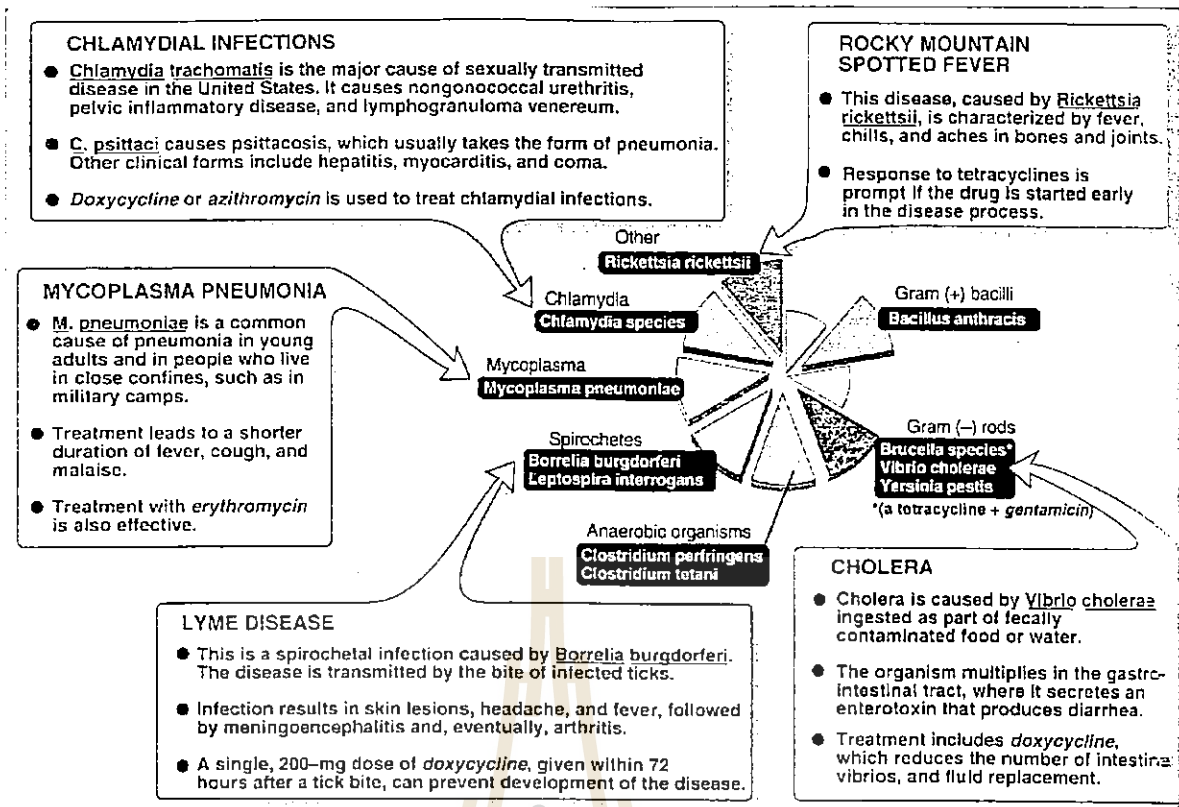


Figure 32.3
Typical therapeutic applications of tetracyclines.

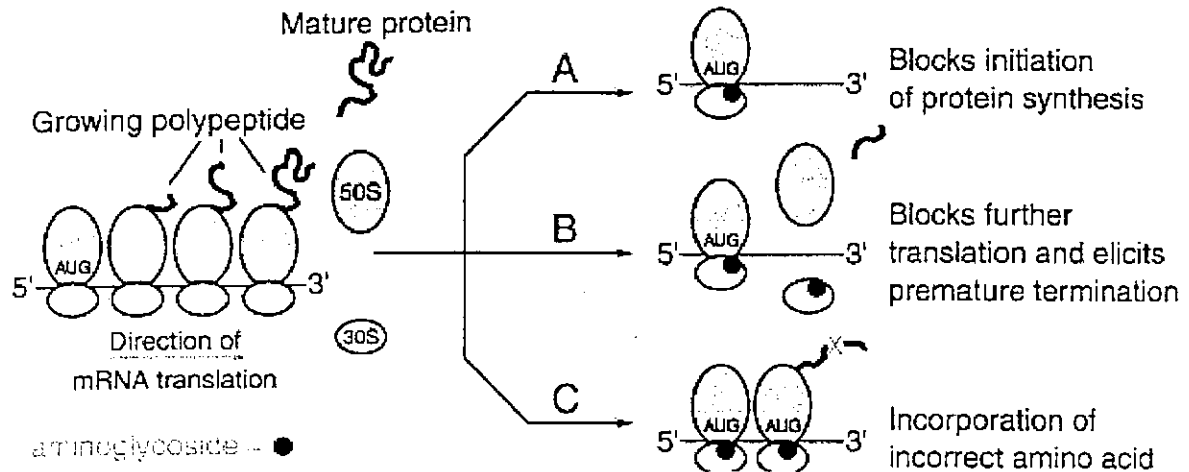
อะมิโนไกลัยโคไซด์

(THE AMINOGLYCOSIDES)

ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ชนิดที่จัดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 ประกอบด้วย

1. Neomycin sulfate tab (ก)
2. Gentamicin sulfate sterile sol (ก)
3. Amikacin sulfate sterile sol (ข)
4. Netilmicin sulfate sterile sol (ง)

ยาในกลุ่มนี้เป็นยาหลักที่ใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อกรัมลบบในโรงพยาบาล เช่นภาวะเลือดเป็นพิษเหตุติดเชื้อ(septicaemia),ไตและกรวยไตอักเสบ(acute pyelonephritis),เยื่อหัวใจอักเสบ(endocarditis) และ ปอดบวม เป็นต้น นอกจากนี้ยาบางตัวยังมีที่ใช้ในการรักษาวัณโรคอีกด้วย ยาในกลุ่มนี้ไม่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ anaerobe และ ออกฤทธิ์ได้น้อยมากต่อเชื้อกรัมลบบ ในการให้ยาจึงมักต้องให้ร่วมกับยาอื่นที่ครอบคลุมเชื้อดังกล่าว เช่น penicillins, cephalosporins และ/หรือ metronidazole ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ขัดขวางการสร้างโปรตีนโดยการขัดขวางการทำงานของ 30S ribosome มีคุณสมบัติเป็น bactericidal antibacterial agents ถูกทำลายได้ด้วยเอนไซม์ที่สร้างขึ้น โดยแบคทีเรีย และลดการนำยาเข้าสู่เซลล์ของแบคทีเรีย ยามีคุณสมบัติการออกฤทธิ์เป็น concentration dependent killing มีคุณสมบัติเด่นด้าน PAE (post antibiotic effect)



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 5_3 Effects of aminoglycosides on protein synthesis.

A. Aminoglycoside (represented by closed circles) binds to the 30S ribosomal subunit and interferes with initiation of protein synthesis by fixing the 30S–50S ribosomal complex at the start codon (AUG) of mRNA. As 30S–50S complexes downstream complete translation of mRNA and detach, the abnormal initiation complexes, so-called streptomycin monosomes, accumulate, blocking further translation of the message. Aminoglycoside binding to the 30S subunit also causes misreading of mRNA, leading to B. premature termination of translation with detachment of the ribosomal complex and incompletely synthesized protein or C. incorporation of incorrect amino acids (indicated by the X), resulting in the production of abnormal or nonfunctional proteins.

Neomycin sulfate เป็นยาที่มีพิษมากหากให้ด้วยการฉีด จึงมีที่ใช้เฉพาะเป็นยากินเท่านั้น ยาในกลุ่มนี้ทุกชนิดดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อยมาก (<3%) เมื่อให้กินจึงออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อเฉพาะในทางเดินอาหาร ซึ่งเป็นประโยชน์ในการป้องกันการติดเชื้อจากการผ่าตัดลำไส้ใหญ่แบบไม่ฉุกเฉิน

Gentamicin sulfate เป็นยาในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้สูงสุดเนื่องจากออกฤทธิ์ได้ดี และมีราคาถูก ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อ *P. aeruginosa* ได้

Amikacin sulfate เป็นยาสังเคราะห์มาจาก kanamycin A เป็นยาสำรองจาก gentamicin กรณีเชื้อดื้อยา และเป็นยาสำรองในการรักษาเชื้อวัณโรคที่ดื้อยาหลายชนิด (MDR-TB)

Netilmicin sulfate เป็นยาที่สำรองไว้ใช้เป็นด่านสุดท้ายสำหรับยาในกลุ่มนี้ จึงไม่ควรนำยานี้มาใช้อย่างพร่ำเพรื่อ

Table 5-9 Typical Minimal Inhibitory Concentrations of Aminoglycosides That Will Inhibit 90% (MIC₉₀) of Clinical Isolates for Several Species

SPECIES	MIC ₉₀ µg/ml				
	KANAMYCIN	GENTAMICIN	NETILMICIN	TOBRAMYCIN	AMIKACIN
<i>Citrobacter freundii</i>	8	0.5	0.25	0.5	1
<i>Enterobacter</i> spp.	4	0.5	0.25	0.5	1
<i>Escherichia coli</i>	16	0.5	0.25	0.5	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	0.5	0.25	1	1
<i>Proteus mirabilis</i>	8	4	4	0.5	2
<i>Providencia stuartii</i>	128	8	16	4	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>128	8	32	4	2
<i>Serratia</i> spp.	>64	4	16	16	8
<i>Enterococcus faecalis</i>	—	32	2	32	≥64
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	0.5	0.25	0.25	16

SOURCE: Adapted with permission from Wiedemann and Atkinson, 1991.

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ (pharmacokinetics)

ยาทุกตัวในกลุ่มนี้ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อยมาก ไม่สามารถนำมาใช้รักษาโรคด้วยการให้ยาทางปากได้ ยกเว้นการทำลายเชื้อเฉพาะที่ในทางเดินอาหาร เช่น กรณี neomycin การฉีดยาในกลุ่มนี้เข้ากล้ามเนื้อให้ระดับยาที่ไม่แน่นอน จึงควรให้ยาแบบ IV infusion ในระยะเวลา 15-30 นาที ยาในกลุ่มนี้มีระดับยาที่ใช้รักษาโรคใกล้เคียงกับระดับยาที่ทำให้เกิดพิษต่อร่างกาย จึงเรียกว่าเป็นยาที่มี narrow therapeutic index ปัจจุบันพบว่าการใช้ยาในขนาดสูงวันละ 1 ครั้งมีประสิทธิภาพและอันตรายจากการให้ยาไม่แตกต่างจากการแบ่งให้ยาวันละ 3 ครั้ง ภายหลังจากดูดซึม ยากระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ ได้ดี ยกเว้นที่ระบบทางเดินน้ำดีและน้ำไขสันหลัง การรักษาโรคติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลางจึงอาจให้ยานี้ด้วยการฉีดเข้าน้ำไขสันหลังหรือฉีดเข้าสู่โพรงสมอง โดยตรง แต่ปัจจุบันไม่นิยมปฏิบัติเนื่องจากมียาอื่นที่ใช้รักษาได้ เช่น ยานางชนิดในกลุ่ม cephalosporins ยาในกลุ่มนี้ไม่ถูก metabolized จึงขับออกในรูปเดิมทางไตด้วยวิธี glomerular filtration ยามีระยะครึ่งชีวิตประมาณ 2-3 ชั่วโมง ต้องปรับขนาดยาเมื่อผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง

ความเสี่ยงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ (contraindications, precautions, adverse drug reactions และ drug interactions)

ยาในกลุ่มนี้มีพิษที่สำคัญอยู่ 2 ประการคือ (1) พิษต่อหู (ototoxicity) ทั้งระบบการได้ยินและระบบการทรงตัว (2) พิษต่อไต (nephrotoxicity) พิษทั้งสองพบได้บ่อยในกรณีผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และการใช้ยาต่อเนื่องเป็นเวลานาน จึงมักกำหนดให้ใช้ยาในกลุ่มนี้ไม่เกิน 7 วัน โดยพิษต่อหูอาจเกิดได้ง่ายขึ้นหากใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อหูเช่นยาขับปัสสาวะ furosemide โดยทั่วไปอาจพบพิษต่อหูได้ระหว่าง 3-14% ขึ้นกับเกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัย ผลที่เกิดขึ้นคือการได้ยินลดลงหรือเวียนศีรษะ เป็นต้น ส่วนพิษต่อไตอาจเกิดได้ง่ายขึ้นหากใช้ยานี้ร่วมกับยาอื่นที่มีพิษต่อไตเช่นยา vancomycin โดยทั่วไปอาจพบพิษต่อไตได้ระหว่าง 5-25% ขึ้นกับเกณฑ์ที่ใช้วินิจฉัย การใช้ยาวันละ 1 ครั้งแทนที่จะเป็นวันละ 3 ครั้งอาจช่วยลดพิษต่อไตได้บ้าง ผลของพิษต่อไตคือภาวะไตวาย (โดยปริมาณปัสสาวะไม่ลดลง) หรือไขว่ขว้างในปัสสาวะเป็นต้น อาการพิษต่อไตอาจดีขึ้นได้เมื่อหยุดยา ผลข้างเคียงอื่นที่อาจพบได้คือพิษต่อระบบการส่งกระแสประสาท (neuromuscular transmission blockade) จึงห้ามใช้ยานี้ใน

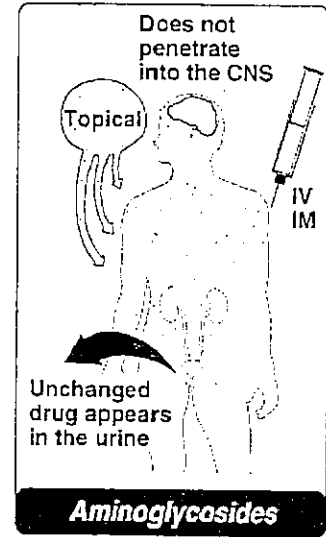


Figure 32.9 Administration and fate of aminoglycosides.

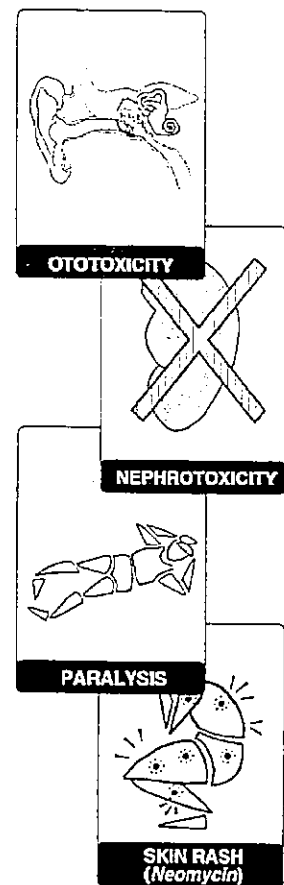


Figure 32.10 Some adverse effects of aminoglycosides.

ผู้ป่วยที่เป็นโรค myasthenia gravis และไม่ควรให้ยานี้แก่ผู้ป่วยในขนาดสูงเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว เพราะอาจทำให้ผู้ป่วยหยุดหายใจได้ จากการขัดขวางการส่งกระแสประสาทของกล้ามเนื้อกระบังลม การใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์เสี่ยงต่อภาวะหูหนวกในทารก

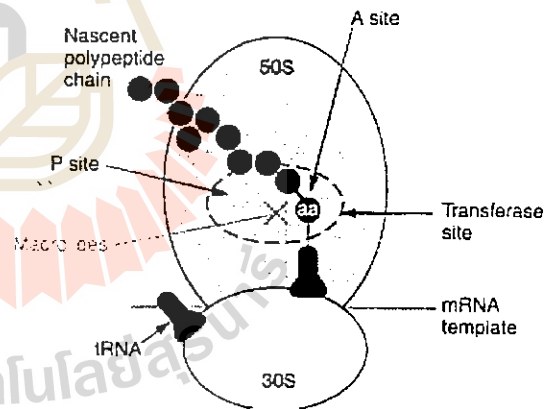
แมโครไลด์ (THE MACROLIDES)

ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ชนิดที่จัดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 ประกอบด้วย

1. Erythromycin susp/dry syr (as stearate, estolate, ethylsuccinate) (ก)
2. Roxithromycin cap, tab (ก)
3. Midecamycin acetate dry syr (ค)
4. Azithromycin cap, dry syr (ง)
5. Clarithromycin tab, dry syr (ง)

ยาในกลุ่มนี้ที่จัดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นยากินทั้งสิ้น มีทั้งชนิดน้ำสำหรับเด็กและยาเม็ดสำหรับผู้ใหญ่ ยากลุ่มนี้เป็นยาที่ใช้บ่อยในผู้ป่วยนอก เนื่องจากเป็นยาที่ใช้รักษาโรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ และหู คอ จมูกเป็นสำคัญ นิยมใช้เป็นยาแทนเมื่อผู้ป่วยแพ้เพนิซิลลิน ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ขัดขวางการสร้างโปรตีนโดยการขัดขวางการทำงานของ 50S ribosome มีคุณสมบัติเป็น bacteriostatic antibacterial agents

Figure 5_4 Inhibition of bacterial protein synthesis by the macrolide antibiotics erythromycin, clarithromycin, and azithromycin.



Macrolide antibiotics are bacteriostatic agents that inhibit protein synthesis by binding reversibly to the 50S ribosomal subunits of sensitive organisms. Erythromycin

appears to inhibit the translocation step wherein the nascent peptide chain temporarily residing at the A site of the transferase reaction fails to move to the P, or donor, site. Alternatively, macrolides may bind and cause a conformational change that terminates protein synthesis by indirectly interfering with transpeptidation and translocation.

Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Erythromycin จัดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติเฉพาะที่เป็นรูปยาน้ำเนื่องจากในผู้ใหญ่หรือเด็กโตแนะนำให้ใช้ roxithromycin ชนิดเม็ดแทน (ดูเหตุผลในหัวข้อ roxithromycin ด้านล่าง) erythromycin เป็นยาที่ประกอบด้วยเกลือหลายรูปแบบ เช่น stearate, estolate และ ethylsuccinate ซึ่งเกลือ แต่ละรูปแบบของยามีคุณสมบัติแตกต่างกันในบางประการ เช่น คุณสมบัติด้านการดูดซึมมาจากทางเดินอาหารส่งผลให้ใช้ขนาดยาที่แตกต่างกัน และด้านผลข้างเคียงเช่นการใช้ยาในรูปแบบ estolate มีโอกาสเกิด cholestatic hepatitis ได้มากที่สุด เป็นต้น

Roxithromycin เป็นยาเม็ดซึ่งนำมาใช้แทน erythromycin ชนิดเม็ด เนื่องจากใช้สะดวก โดยให้กินวันละ 1-2 ครั้ง ในขณะที่ erythromycin ต้องให้กินวันละ 3-4 ครั้ง มีราคาขายต่อวันถูกกว่า นอกจากนี้ยังมีผลข้างเคียงน้อยกว่า ผู้ป่วยทนยาได้ดีกว่าอีกด้วย มักใช้ในการรักษาโรคปอดบวมที่ไม่คือต่อยา โรคต่อมทอลซิลอักเสบ คอหอยอักเสบ และหูชั้นกลางอักเสบเฉียบพลันโดยใช้เป็นยาแทนในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มบีตาแลคแทม ใช้ในโรคติดเชื้อของอวัยวะเพศ และทางเดินปัสสาวะที่เกิดจากเชื้อ *Chlamydia trachomatis* เช่น โรคหนองในเทียมและคอมดลูกอักเสบ ใช้ในโรคติดเชื้อของผิวหนังและเนื้อเยื่ออ่อน เช่น furunculosis, pyodermia, impetigo และ erysipelas โดยใช้เป็นยาแทนในผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่มบีตาแลคแทม

Midecamycin จัดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติเฉพาะรูปยาน้ำเพื่อใช้สำหรับการติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนในกรณีที่เชื้อคือต่อยาอื่นเนื่องจากเป็นยาที่มีโครงสร้างแตกต่างจาก macrolide ชนิดอื่นเล็กน้อย รวมทั้งใช้ในผู้ป่วยเด็กที่ใช้ Ipratropium และ/หรือ theophylline ร่วมในการรักษาเพื่อหลีกเลี่ยงอันตรกิริยาของ erythromycin กับยาดังกล่าว

Azithromycin เป็นยาที่ออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ macrolide ชนิดอื่น แต่มีระยะครึ่งชีวิตยาว และสามารถกระจายเข้าสู่เซลล์ได้ความเข้มข้นสูง จึงทำให้ใช้ยาเพียงวันละ 1 ครั้ง และใช้ระยะเวลาการกินยาสั้นลง จึงเป็นที่นิยมใช้ แต่ใช้กันอย่างแพร่หลายตามร้านขายยา คลินิกและโรงพยาบาล ทั้งที่เป็นยาที่มีราคาแพง และควรเก็บสำรองไว้ ใช้ในโรคสำคัญที่จำเป็นต้องใช้ยานี้ ได้แก่ ใช้สำหรับป้องกันการติดเชื้อ *Mycobacterium avium* complex (MAC) ในผู้ป่วยเอดส์หรือใช้สำหรับการติดเชื้อทางเดินหายใจเพื่อใช้ยาอื่นไม่ได้ หรือไม่ได้ผลเท่านั้น

Clarithromycin เป็นยาที่มีข้อบ่งชี้พิเศษที่ควรเก็บสำรองไว้ใช้เมื่อจำเป็น ได้แก่ ใช้สำหรับโรคติดเชื้อ non-tuberculous *Mycobacterium* spp.(atypical mycobacterium) และใช้ใน triple therapy หรือ quadruple therapy สำหรับกำจัดเชื้อ *H. pylori* ในผู้ป่วยโรคแผลในกระเพาะอาหารหลังจากได้รับการตรวจยืนยันว่ามีเชื้อแล้ว ยานี้จึงไม่ควรนำมาใช้พ่วงหรือเช่นเดียวกับ azithromycin ซึ่งบัญชียาหลักแห่งชาติได้จัดหาทั้งสองนี้ไว้ในบัญชี (ง) เพื่อเตือนว่าควรใช้ยาทั้งสองนี้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะสาขาโรคติดเชื้อหรือสาขากระเพาะอาหารเท่านั้น

ตารางที่ 5_10 แสดงตัวอย่างความไวของเชื้อที่สำคัญแต่ละชนิด ต่อยา erythromycin

	Erythromycin
<i>Staphylococcus aureus</i>	65%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	64%
<i>Enterococcus faecalis</i>	10%

Source: NARST (National Antibacterial Resistance Surveillance Center, Thailand)

Available at: <http://narst.dmsc.moph.go.th/ars/box/anti2005.pdf>

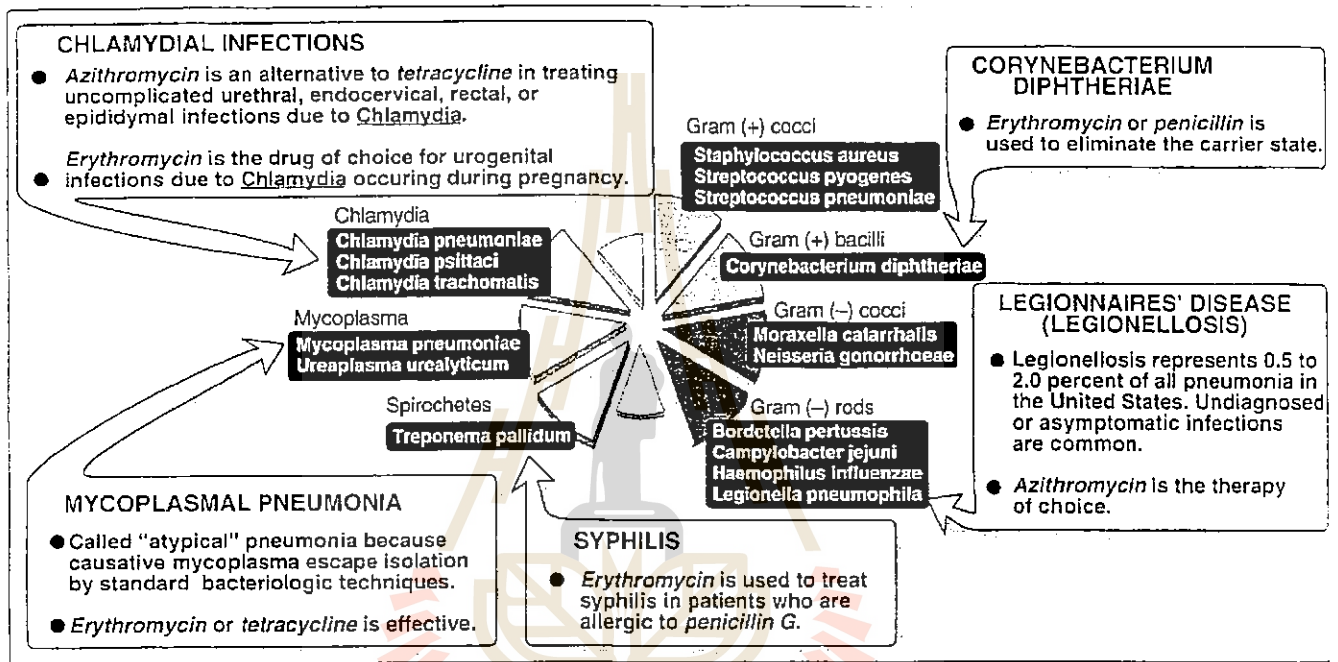


Figure 32.12
Typical therapeutic applications of macrolides.

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ (pharmacokinetics)

ยาในกลุ่มนี้ทุกชนิดดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ไม่ด้นัก คือดูดซึมได้ระหว่างร้อยละ 18-50 ของขนาดยาที่กิน erythromycin ทุกชนิดควรกินขณะท้องว่าง ยกเว้นหากมีอาการไม่สบายท้องอาจให้กินยาพร้อมอาหารหรือนมได้ การกิน roxithromycin, midecamycin และ azithromycin capsule พร้อมอาหารทำให้การดูดซึมยาลดลงประมาณ 21 %-23 % และ 50% ตามลำดับ จึงควรกินยาเหล่านี้ ขณะท้องว่าง ในขณะที่ azithromycin ชนิดยาน้ำ และ clarithromycin ทั้งชนิดเม็ดและยาน้ำให้กินได้โดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้ออาหาร ยาในกลุ่มนี้ถูก metabolize ที่ตับ erythromycin มีระยะครึ่ง

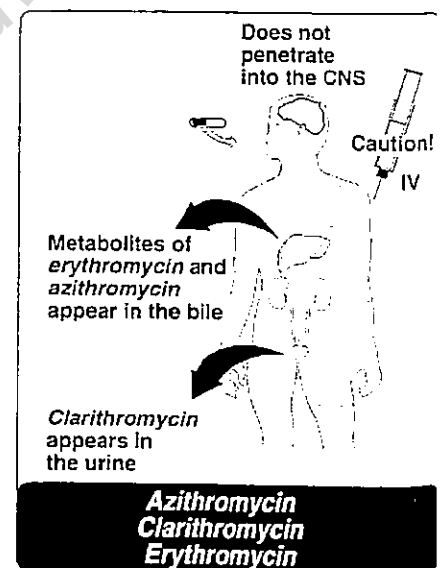


Figure 32.13
Administration and fate of the macrolide antibiotics.

ชีวิต 2-4 ชั่วโมง ร่วมกับการทำให้ระดับยาในเลือดต่ำเพราะดูดซึมได้ไม่ค่อยดี จึงต้องให้ยาบ่อยวันละ 4 ครั้ง ในขณะที่ยาอื่น ๆ ได้แก่ roxithromycin, azithromycin และ clarithromycin มีระยะครึ่งชีวิตที่นานกว่า สามารถให้ยาเพียงวันละ 1-2 ครั้ง ยาในกลุ่มนี้ให้ความเข้มข้นสูงในน้ำดี แต่ไม่พบยาในน้ำไขสันหลัง ระวังการให้ยาในผู้ป่วยโรคตับ ไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

ความเสี่ยงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ (contraindications, precautions, adverse drug reactions และ drug interactions)

ผลข้างเคียงที่สำคัญและพบได้บ่อยของยาในกลุ่มนี้ คืออาการของระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอย่างยิ่ง erythromycin ซึ่งพบอาการคลื่นไส้อาเจียนได้ประมาณร้อยละ 20 ห้อยเดินประมาณร้อยละ 8 ส่วน erythromycin estolate มีพิษต่อตับมากกว่ายาอื่น นอกจากนี้ยังมีรายงานการเกิดพิษต่อหู และผลต่อหัวใจส่งผลให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ (QT prolongation) และหยุดเต้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหากใช้ร่วมกับยาอื่นซึ่งมีอันตรกิริยากัน ซึ่งจะเพิ่มโอกาสเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะดังกล่าว เช่น cisapride และยาในกลุ่ม fluoroquinolones บางชนิด เป็นต้น ทั้ง erythromycin, roxithromycin และ clarithromycin มีอันตรกิริยากับยาจำนวนมาก เนื่องจากมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของ cytochrome P450 CYP3A isoenzyme ทำให้ยาอื่น เช่น theophylline ซึ่งใช้กระบวนการดังกล่าวในการทำลายยา ถูกขจัดออกจากร่างกายได้น้อยลง ส่งผลให้มีระดับยา theophylline สูงขึ้นจนอาจเกิดพิษจากยาได้ ในขณะที่ azithromycin ไม่มีคุณสมบัติยับยั้งระบบ cytochrome P450 จึงมีปัญหอันตรกิริยาของยาน้อยกว่ามาก แต่ไม่ควร ใช้เป็นเหตุเพื่อสั่งยานี้อย่างพร่ำเพรื่อ

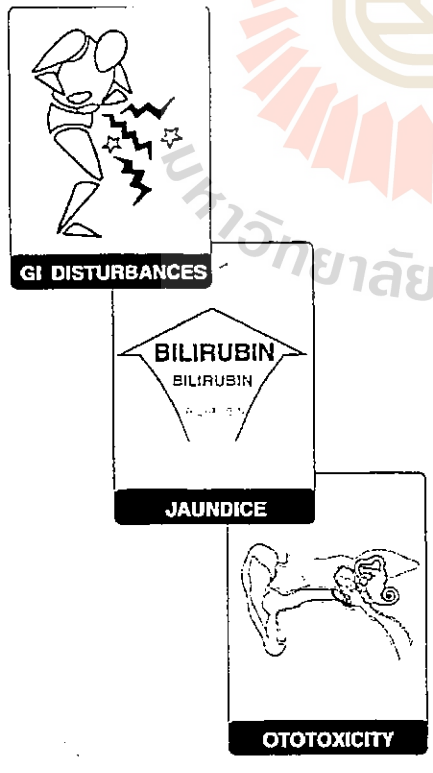


Figure 32.15
Some adverse effects of macrolide antibiotics.

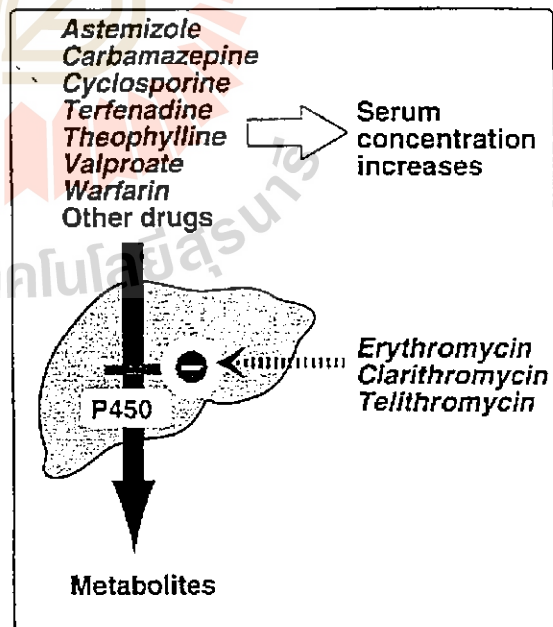


Figure 32.16
Inhibition of the cytochrome P450 system by erythromycin, clarithromycin and telithromycin.

ควิโนโลนส์ (THE QUINOLONES)

ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ชนิดที่จัดไว้ในบัญชียาหลัก

แห่งชาติ พ.ศ. 2547 ประกอบด้วย

1. Norfloxacin tab (ก)
2. Ofloxacin tab (ข)
3. Ciprofloxacin hydrochloride tab (ง)
4. Ciprofloxacin lactate sterile sol (จ)
5. Levofloxacin sterile sol (ฉ)

ยาในกลุ่มนี้มีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคติดเชื้อใน ปัจจุบัน เนื่องจากมีคุณสมบัติการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย ใช้ รักษาโรคติดเชื้อได้ทั้งกรณีผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยในที่มีการ ติดเชื้อชนิดรุนแรง ในแง่การใช้ยาอย่างสมเหตุผล ยาในกลุ่ม นี้จึงควรถูกสำรองไว้ใช้เฉพาะเมื่อจำเป็นเท่านั้น เพื่อป้องกัน ปัญหาเชื้อดื้อยาในกลุ่มนี้อย่างรวดเร็ว ในต่างประเทศจึงมี การจำกัดการใช้ยาในกลุ่มนี้อย่างเข้มงวด แต่ในประเทศไทยกลับใช้ยาในกลุ่มนี้อย่างฟุ่มเฟือย เช่นเดียวกับ ยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่น ๆ แม้แต่ประชาชนยังสามารถซื้อยาในกลุ่มนี้ใช้เองได้จากร้านขายยา และยังคงถูกลดลง นำไปใช้ในการเลี้ยงสัตว์อย่างผิดกฎหมายอีกด้วย ประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้จึงลดลงอย่างรวดเร็ว และมีโอกาสปนเปื้อนในอาหารสูง ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์ขัดขวางการสร้าง DNA โดยการขัดขวางการ ทำงานของ DNA gyrase enzyme มีคุณสมบัติเป็น bactericidal antibacterial agents มีคุณสมบัติต้าน PAE

FLUOROQUINOLONES

FIRST GENERATION

Nalidixic acid

SECOND GENERATION

Ciprofloxacin

Norfloxacin

Ofloxacin

THIRD GENERATION

Gatifloxacin

Levofloxacin

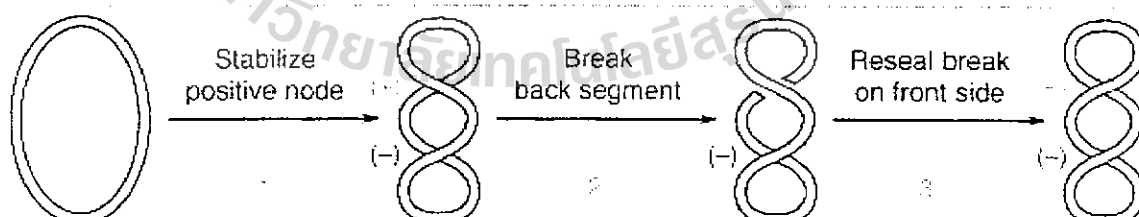
Moxifloxacin

Sparfloxacin

FOURTH GENERATION

Trovafloxacin

Figure 5-5



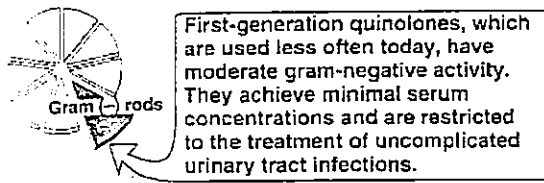
Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

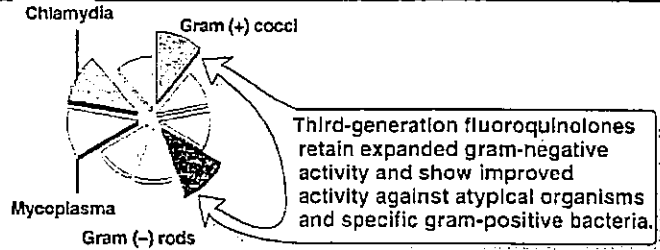
Model of the formation of negative DNA supercoils by DNA gyrase.

- The enzyme binds to two segments of DNA (1), creating a node of positive (+) superhelix. The enzyme then introduces a double-strand break in the DNA and passes the front segment through the break (2). The break is then resealed (3), creating a negative (-) supercoil. Quinolones inhibit the nicking and closing activity of the gyrase and also block the decatenating activity of topoisomerase IV. (Reprinted from Cozzarelli, 1980, with permission.)

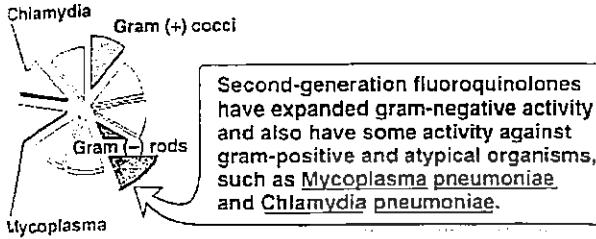
First Generation



Third Generation



Second Generation



Fourth Generation

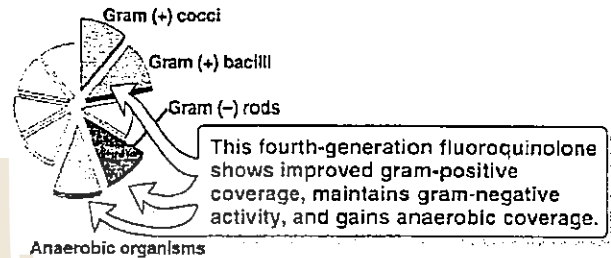


Figure 33.3

Summary of antimicrobial spectrum of quinolones. [Note: The antimicrobial spectrum of specific agents may differ from the generalizations shown in this figure.]

Norfloxacin เป็นยากิน ออกฤทธิ์เฉพาะต่อเชื้อกรัมลบ จึงใช้รักษาโรคติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะที่มีอาการไม่รุนแรง และโรคติดเชื้อของระบบทางเดินอาหารในบางกรณีที่ต้องใช้ยาปฏิชีวนะในการรักษา ปัจจุบันเชื่อกันว่าในอัตราสูง เนื่องจากมีการใช้ยานี้อย่างกว้างขวาง

Ofloxacin ใช้เป็นยาแทนในการรักษาโรคติดเชื้อแบคทีเรียที่เรียกกรัมลบ เมื่อใช้ยาอื่นไม่ได้ผล ยังมีที่ใช้เป็นยาสำรอง (second line drug) ในการรักษาวัณโรคอีกด้วย

Ciprofloxacin ให้เป็น sequential therapy ต่อเนื่องจากยาฉีด และใช้ในกรณีพิเศษตามคำแนะนำของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคติดเชื้อ

Levofloxacin ใช้เป็นยาแทนในการรักษา severe community-acquired pneumonia ที่สงสัยว่าเกิดจาก drug resistant *S. pneumoniae* (DRSP) หรือ atypical pathogen เช่น *Chlamydia* หรือ *Mycoplasma* ประสิทธิภาพสูง เนื่องจากใช้ยาขนานเดียวสามารถครอบคลุมเชื้อที่สำคัญของโรคปอดบวมได้แทบทั้งหมด ซึ่งโดยทั่วไปต้องใช้ยาสองขนานรวมกันคือ บีตาแลกแทม ร่วมกับ แมโครไลด์ ด้วยเหตุนี้จึง

ตารางที่ 9 แสดงตัวอย่างความไวของเชื้อที่สำคัญแต่ละชนิดต่อยาในกลุ่ม quinolones⁶

	NOR	OFL	CIP
<i>Acinetobacter spp</i>	23%		35%
<i>Citrobacter freundii</i>	45%	75%	
<i>Enterobacter sp</i>	42%	83%	
<i>E.coli</i>	57%	63%	
<i>K.pneumoniae</i>	57%	78%	
<i>Proteus mirabilis</i>	83%	88%	
<i>P.aeruginosa</i>			76%
<i>Shigella sonnei</i>	99%		
<i>V. parahaemolyticus</i>	100%		

NOR = norfloxacin, OFL = ofloxacin, CIP = ciprofloxacin

มีแนวโน้มว่าจะมีผู้นำไปใช้อย่างแพร่หลายหรือไม่สอดคล้องกับข้อกำหนดตามบัญชียาหลักแห่งชาติที่จำกัดการใช้ไว้สำหรับแพทย์ผู้ชำนาญด้านโรคติดเชื้อเป็นผู้สั่งใช้เท่านั้น

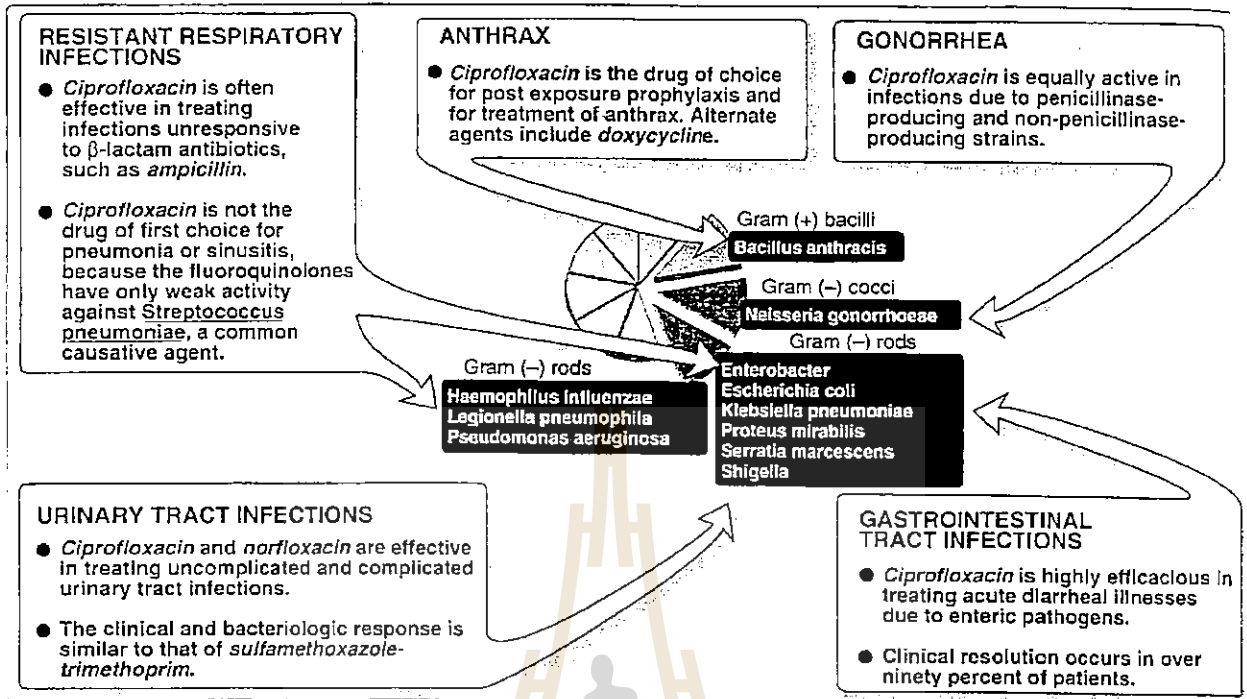


Figure 33.4
Typical therapeutic applications of *ciprofloxacin*.

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ (pharmacokinetics)

ยาในกลุ่มนี้บางชนิดดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีมาก เช่น ofloxacin และ levofloxacin ดูดซึมได้ถึงร้อยละ 98 ในขณะที่ ciprofloxacin ดูดซึมได้ร้อยละ 60 และ norfloxacin ดูดซึมได้เพียงร้อยละ 30-40 อาหารไม่มีผลสำคัญต่อการดูดซึมยาข้างต้น ยาในกลุ่มนี้จึงสามารถให้กินได้โดยไม่ต้องคำนึงถึงมื้ออาหาร แต่ควรกิน ciprofloxacin อย่างน้อย 2 ชั่วโมงก่อนหรือ 6 ชั่วโมงหลังการกินยา antacids หรือ sucralfate และไม่ควรดื่มพร้อมกับนมหรือเครื่องดื่มที่เสริมแคลเซียม การที่ norfloxacin ดูดซึมได้น้อย จึงให้ระดับยาในเลือดและเนื้อเยื่อต่าง ๆ เช่น ที่กรวยไตค่อนข้างต่ำ จึงไม่เหมาะสมที่จะใช้รักษาโรคติดเชื้อภายในร่างกาย เหมาะสมสำหรับใช้รักษาโรคกระเพาะปัสสาวะอักเสบ และโรคมืด (dysentery) ที่เกิดจากแบคทีเรียบางชนิด เป็นต้น ยาอื่นในกลุ่มนี้ภายหลังการดูดซึมสามารถกระจายไปยังอวัยวะต่าง ๆ ได้ดีรวมทั้งทางเดินน้ำดีและน้ำไขสันหลัง ยามีระยะครึ่งชีวิตประมาณ 4-7 ชั่วโมง จึงมักให้ยาวันละ 2 ครั้ง ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางไต จึงต้องปรับขนาดยาหากผู้ป่วยมีการทำงานของไตบกพร่อง

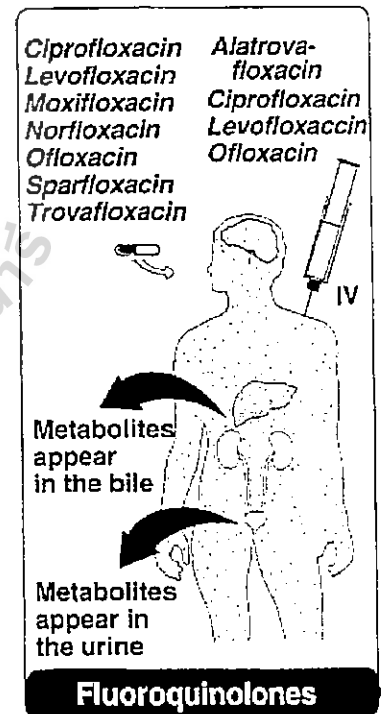


Figure 33.5
Administration and fate of the fluoroquinolones.

ความเสี่ยงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ (contraindications, precautions, adverse drug reactions และ drug interactions)

ผู้ป่วยระหว่างร้อยละ 3-4 ต้องหยุดยาระหว่างการใช้ยากลุ่มนี้ เนื่องจากปัญหาผลข้างเคียงจากยาเทียบกับปริมาณร้อยละ 1 กับ azithromycin และร้อยละ 3 กับ clarithromycin ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือผลข้างเคียงของระบบทางเดินอาหาร (GI) และระบบประสาทส่วนกลาง (CNS) โดยพบอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน เวียน

ศีรษะ และปวดศีรษะเป็นสำคัญ ผลข้างเคียงที่พบบ่อยแต่มีความรุนแรง คือผลต่อหัวใจซึ่งทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ โดยพบว่ามี QT interval ในภาพคลื่นหัวใจมีช่วงยาวขึ้น (prolongation) จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยากลุ่มนี้กับยาอื่น ๆ อีกมากมายหลายชนิด เนื่องจากจะเกิดอันตรกิริยาของยา (drug interactions) ในการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดผลต่อหัวใจข้างต้นเช่น ยาด้านจุลชีพบางชนิด ยาลดความดันโลหิตบางชนิดและยาด้านอาการซึมเศร้าบางชนิด เป็นต้น ผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่สำคัญของยากลุ่มนี้คือภาวะไวแสง (photosensitivity) ซึ่งทำให้ผิวหนังเกิดผื่นหรือรอยไหม้ได้ง่ายหากตากแดดขณะใช้ยากลุ่มนี้ และยังทำให้เกิดอาการเอ็นกล้ามเนื้ออักเสบ (tendinitis) และอาจทำให้เอ็นร้อยหวายซึ่งรับน้ำหนักของร่างกายสึกขาดได้ในผู้ป่วยบางราย (Achilles tendon rupture) และมีความกังวลเกี่ยวกับการเจริญผิดปกติของกระดูกอ่อน (cartilage) ในสัตว์ทดลองที่ยังเจริญไม่เต็มที่ ยากลุ่มนี้จึงได้รับการอนุมัติให้ใช้ในเด็กอายุน้อยกว่า 16 ปี เฉพาะในบางข้อบ่งชี้เท่านั้น หากหลีกเลี่ยงได้ไม่ควรใช้ยากลุ่มนี้ในเด็ก

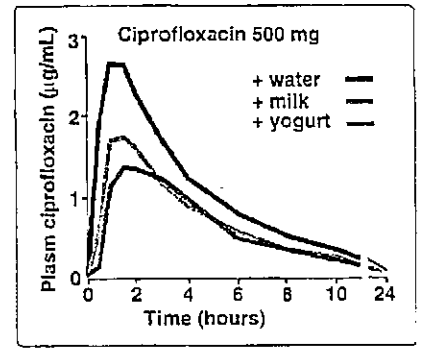


Figure 33.6 Effect of dietary calcium on the absorption of ciprofloxacin.

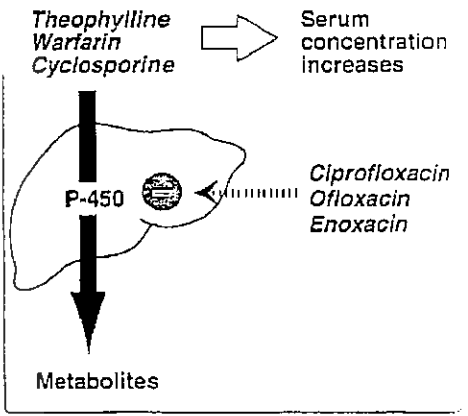


Figure 33.8 Drug interactions with fluoroquinolones.

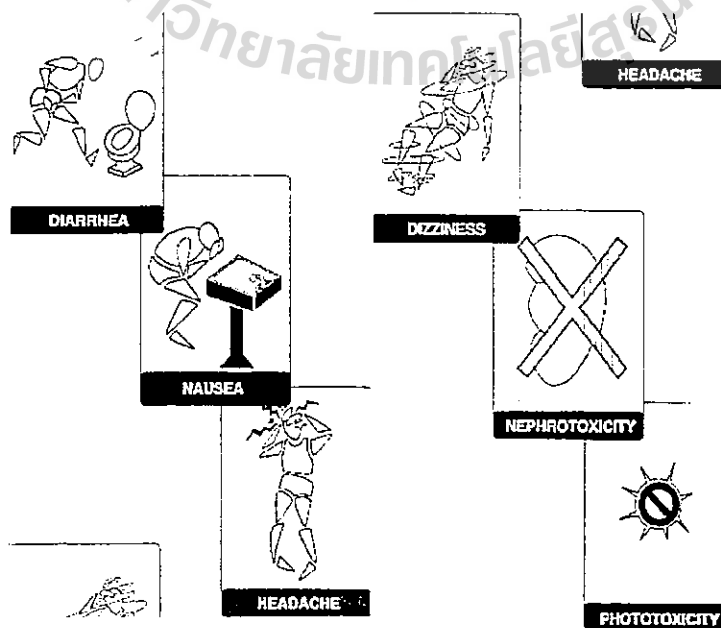


Figure 33.7 Side adverse reactions to fluoroquinolones.

ยาต้านจุลชีพอื่นๆ

ยาในกลุ่มนี้หมายถึงยาต่อไปนี้ซึ่งจัดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 ในหมวด some other antibacterial ซึ่งประกอบด้วย

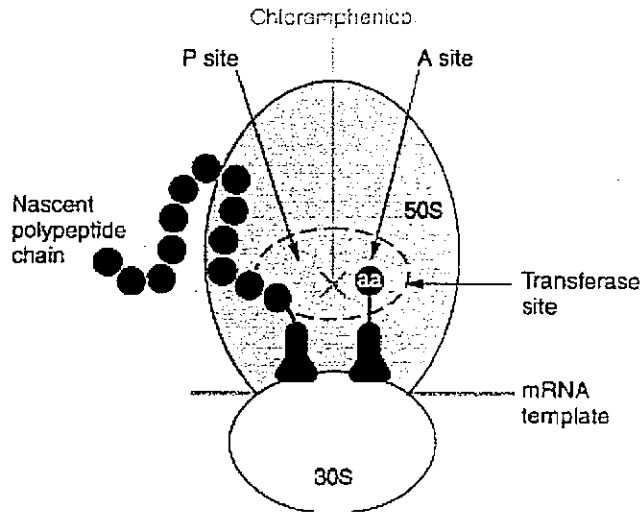
1. **chloramphenicol sodium succinate sterile powdr (ก)**
2. **Metronidazole cap, tab, susp, sterile sol (ก)**
3. **clindamycin cap, sterile sol (ข)**
4. **Lincomycin hydrochloride sterile sol (ข)**
5. **Fosfomycin sodium sterile powdr (ง)**
6. **Sodium fusidate tab (ง)**
7. **Vancomycin hydrochloride sterile powdr (ง)**

ยาหลายชนิดในกลุ่มนี้เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อแบคทีเรียชนิด anaerobes และหลายชนิดเป็นยาที่ใช้ในการรักษาเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยามากคือเชื้อ MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*) จึงควรสั่งใช้โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น ยกเว้น clindamycin และ lincomycin ซึ่งจัดเป็นยาที่อยู่ในกลุ่มเดียวกัน

Chloramphenicol มีทั้งชนิดที่เป็นยากิน (ชนิดเม็ดและยาน้ำ) และยาฉีด แต่ไม่ได้บรรจุยากินไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากไม่มีที่ใช้ในมนุษย์อีกต่อไป เพราะปัญหาเชื้อดื้อยาและปัญหาผลข้างเคียงที่ร้ายแรงถึงชีวิต คือ aplastic anemia ยานี้ถูกนำไปใช้อย่างไม่ถูกต้องอย่างกว้างขวางในสัตว์ เช่น ไก่ และ สุกร การไม่บรรจุ chloramphenicol ชนิดกินไว้ในรายการยาของบัญชียาหลักแห่งชาติเป็นความพยายามอีกช่องทางหนึ่งในการลดปัญหาการใช้ยาอย่างไม่ถูกต้องในสัตว์ ยาชนิดนี้มีข้อบ่งใช้สำหรับ bacterial meningitis ในกรณีที่ใช้ยาอื่นไม่ได้หรือไม่ได้ผล หรือใช้ในโรค scrub typhus ในกรณีที่ใช้ ยาอื่น ไม่ได้หรือไม่ได้ผลเช่นเดียวกัน ยานี้ยังถูกนำไปใช้เป็นยาเฉพาะที่ สำหรับหยอดตา ป้ายตา และหยอดหู โดยมีข้อห้ามใช้หากแก้วหูทะลุเนื่องจากเป็นพิษต่อหู หากยาเข้าถึงหูชั้นกลาง และ ไม่ควรใช้ยาเฉพาะที่อย่างต่อเนื่องเป็นเวลานาน เนื่องจากยาดูดซึมได้จากเยื่อต่างๆ และเกิดพิษได้เช่นเดียวกัน chloramphenicol ออกฤทธิ์เป็น bacteriostatic agent โดยการขัดขวางการทำงานของ 50S ribosome

Figure 5-6 Inhibition of bacterial protein synthesis by chloramphenicol.

Chloramphenicol binds to the 50S ribosomal subunit at the peptidyltransferase site and inhibits the transpeptidation reaction. Chloramphenicol binds to the 50S ribosomal subunit near the site of action of clindamycin and the macrolide antibiotics. These agents



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

interfere with the binding of chloramphenicol and thus may interfere with each other's actions if given concurrently. See Figure 46-1 and its legend for additional information.

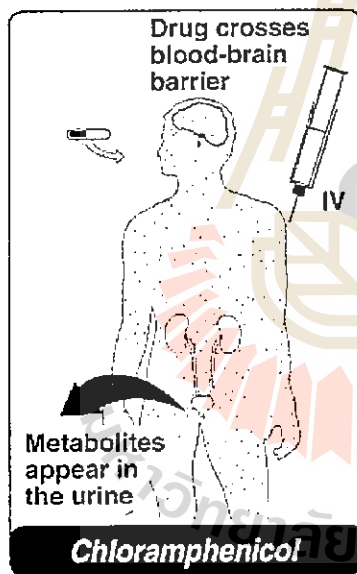


Figure 32.18 Administration and fate of chloramphenicol.

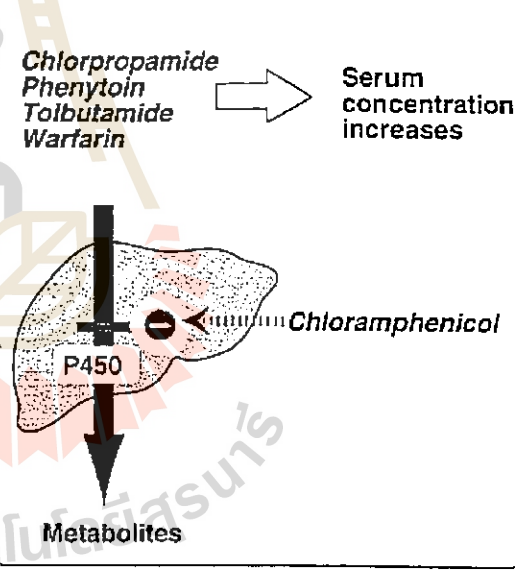


Figure 32.19 Inhibition of the cytochrome P450 system by chloramphenicol.

Metronidazole บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติทั้งชนิดเม็ด ชนิดน้ำ และชนิดฉีด ใช้รักษาโรคติดเชื้อ protozoa ชนิด *T. vaginalis* และ bacteria พวก anaerobe ไม่ออกฤทธิ์ต่อเชื้อ aerobes ทั้งชนิดแกรมบวกและแกรมลบ โรคที่อาจใช้ยานี้รักษาเช่น โรคติดเชื้อในช่องท้อง (เช่นกรณีไส้ติ่งแตก) ซึ่งเชื้อที่เป็นเป้าหมายสำคัญ คือ *Bacteroides fragilis* หรือใช้ในการรักษาโรคติดเชื้อในอุ้งเชิงกรานของสตรี (pelvic inflammatory disease) หรือโรคคอกขาวมีกลิ่นจากการอักเสบของช่องคลอด ยานี้ยังเป็นยาที่ใช้

ในสูตรผสมเพื่อรักษา *H. pylori* อีกด้วย metronidazole ออกฤทธิ์เป็น bactericidal agent โดยการขัดขวางการสร้างกรดนิวคลีอิกของแบคทีเรีย

Clindamycin ออกฤทธิ์ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกทั้งชนิด aerobes และ anaerobes คล้ายคลึงกับ erythromycin มักใช้กับเชื้อ pneumococci, *S. pyogenase*, viridans *Streptococci*, MSSA, กลุ่ม anaerobic bacteria เช่น *Bacteroides fragilis* ซึ่งเป็นสาเหตุการติดเชื้อในช่องท้องจาก trauma เชื้ออื่นๆที่ยับยั้งได้เช่น non-enterococcal, grampositive cocci แต่มีผลข้างเคียงร้ายแรงที่สำคัญ คือ antibiotic associated colitis (AAC) หรือเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า pseudomembranous colitis คืออาการท้องเดินที่เกิดจากการติดเชื้อแทรกซ้อนของเชื้อ *Clostridium difficile* (ซึ่งเชื่อนี้มักคือต่อ clindamycin) ซึ่งหลังสารพิษ (toxin) ออกมาทำลายผนังบุลำไส้ มีอันตรายถึงชีวิตได้ ดังนั้นยา กลุ่มนี้จึงควรใช้เฉพาะกรณีผู้ป่วยแพ้ยา beta-lactam แบบ type I (anaphylaxis หรือ urticaria) ใช้เป็นยาแทนในการป้องกัน หรือรักษา *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) และ *Toxoplasma* ในผู้ป่วยเอดส์โดยใช้ร่วมกับยาอื่น และไม่ควรใช้ยานี้ในโรคอื่นๆ ที่สามารถใช้ยาอื่นทดแทนได้ เช่น โรคเจ็บคอ โรคหุพอง เป็นต้น

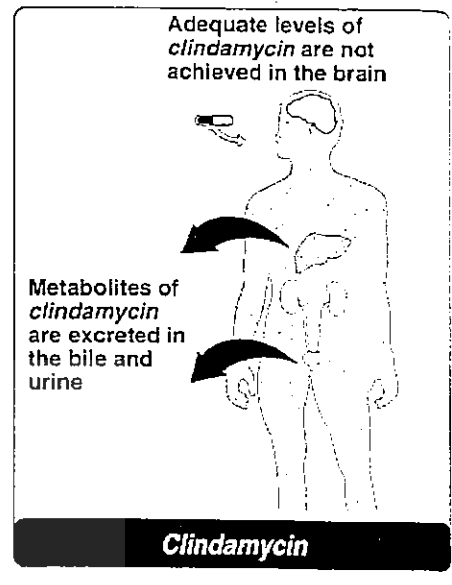


Figure 32.20 Administration and fate of clindamycin.

Lincomycin มีทั้งชนิดยากิน และ ยาฉีด แต่บรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติเฉพาะยาฉีดเพื่อใช้สำหรับการติดเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก (methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* หรือ *Streptococcus*) ที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยการจับกับ 50s ribosome มีคุณสมบัติเป็นได้ทั้ง bacteriostatic และ bactericidal ขึ้นกับความเข้มข้นของยาและเชื้อที่รักษา

Fosfomycin เป็นยาที่ใช้โดยผู้เชี่ยวชาญในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อป้องกันการดื้อยา

Sodium Fusidate เป็นยา กิน ใช้โดยผู้เชี่ยวชาญในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่มีอาการรุนแรงน้อยถึงปานกลาง หรือใช้ใน switch therapy ต่อจากยาฉีดโดยใช้ร่วมกับยาอื่นเพื่อป้องกันการดื้อยา

Vancomycin เป็นยาที่ใช้โดยผู้เชี่ยวชาญในการรักษาโรคติดเชื้อ MRSA ที่มีอาการรุนแรง หรือการติดเชื้อ

เชื้อ MRSE (Methicillin resistant *Staphylococcus epidermidis*), และ enterococcal infections เชื้อที่ต่อต้านยาเพิ่มขึ้นอย่างมากในปัจจุบัน เช่น *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* ยา vancomycin ถูกนำมาใช้ในการรักษาเชื้อที่ดื้อต่อยากลุ่ม β -lactam, gram positive microorganism หรือคนไข้ที่แพ้ยา β -lactam และติดเชื้อ gram positive, empyema, endocarditis, osteomyelitis, soft-tissue abscess and in severe *Staphylococcal* infections อย่างเช่นผู้ป่วยที่เป็นโรคไตที่ติดเชื้อและต้องทำ hemodialysis หรือ peritoneal dialysis ยา vancomycin ชนิดกิน ถูกนำมาใช้รักษาลำไส้ใหญ่อักเสบจาก *C. difficile*, หรือ *Staphylococci* ยานี้ถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยที่เปลี่ยนลิ้นหัวใจเป็นลิ้นหัวใจเทียม หรือคนไข้ที่เป็น endocarditis จากการติดเชื้อ viridans *Streptococci* ในผู้ป่วยที่แพ้ penicillin และใช้ร่วมกับ aminoglycoside ในผู้ป่วยที่เป็น enterococcal endocarditis และแพ้ penicillin, ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ *Corynebacterium* spp., ในผู้ป่วยที่สงสัยว่าจะติดเชื้อ penicillin-resistant pneumococcal infections ยานี้ ออกฤทธิ์ขัดขวางการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย จึงมีฤทธิ์เป็น bactericidal agent

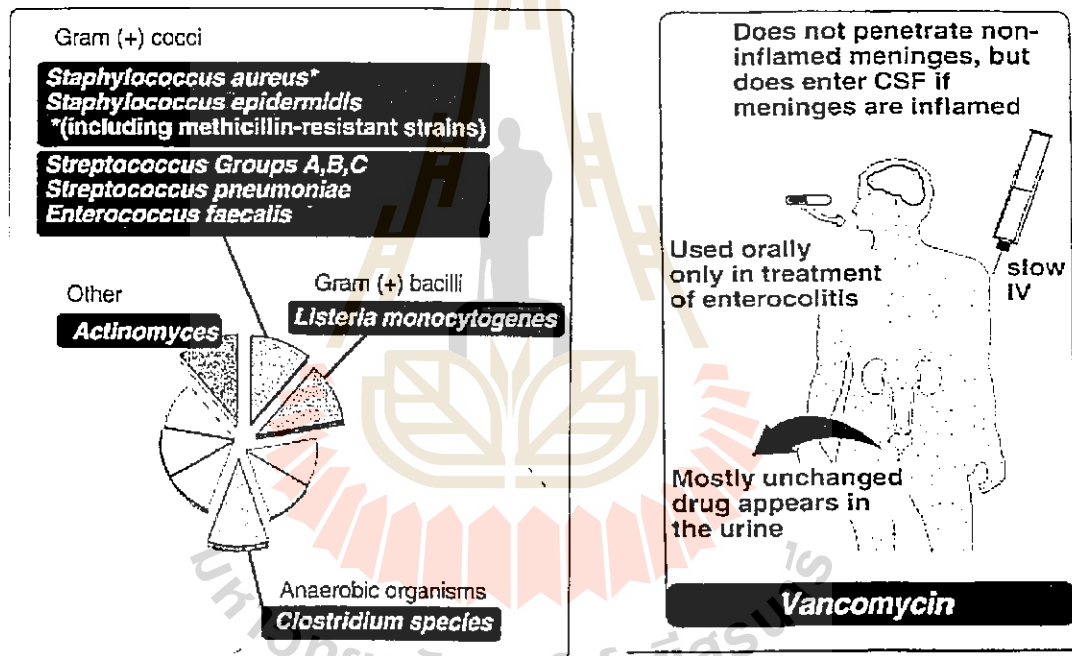


Figure 31.16 Antimicrobial spectrum of vancomycin.

Figure 31.17 Administration and fate of vancomycin.

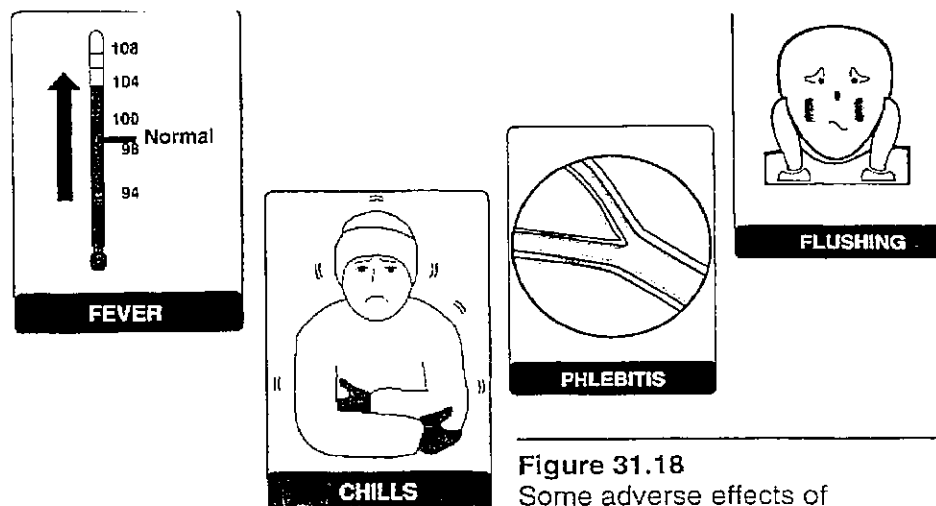


Figure 31.18 Some adverse effects of vancomycin.

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ (pharmacokinetics)

ดังได้กล่าวแล้วว่ายาในกลุ่มนี้เป็นยาที่มีโครงสร้างแตกต่างกัน ดังนั้นเภสัชจลนศาสตร์ของยาแต่ละชนิดจึงแตกต่างกัน กล่าวคือ chloramphenicol ถูก metabolize ที่ตับด้วยกระบวนการ conjugation เป็นยาที่ผ่าน blood brain barrier ได้ดีมาก ให้ระดับยาใน CSF ประมาณร้อยละ 45-89 ของระดับยาในเลือด จึงยังมีที่ใช้เป็นยาทางเลือกในกรณี bacterial meningitis, metronidazole ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ถึงร้อยละ 90 ให้ระดับยาในน้ำดีเท่า ๆ กับระดับยาในเลือด และยังผ่าน blood brain barrier ได้ดี ให้ระดับยาใน CSF ประมาณร้อยละ 30-100 ของระดับยาในเลือด clindamycin และ lincomycin ต่างเป็นยาที่ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ให้ระดับยาสูงในน้ำดี แต่ไม่ผ่านสู่ระบบประสาทส่วนกลาง ยาที่ขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบเพียงร้อยละ 10 หากดับทำงานบกพร่องจะมีผลต่อการขจัดยาออกจากร่างกาย ยา clindamycin สามารถดูดซึมเข้าทางผิวหนังได้เมื่อให้ยาเฉพาะที่จึงนำมาใช้ในรูปเจลหรือโลชั่นในการรักษาผิวหนังอักเสบ ในบางกรณี fosfomycin ภายหลังการดูดซึม ยากระจายให้ระดับยาสูงในทางเดินปัสสาวะ vancomycin ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้น้อย จึงให้กินเฉพาะกรณีรักษา pseudomembranous colitis ภายหลังการฉีดยา ยากระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ ทั่วร่างกาย แต่ให้ระดับยาก่อนข้างต่ำในทางเดินน้ำดีและน้ำไขสันหลัง ยาส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางไต

ความเสี่ยงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ (contraindications, precautions, adverse drug reactions และ drug interactions)

ห้ามใช้ chloramphenicol ในการรักษาโรคติดเชื้อที่ไม่ร้ายแรง เนื่องจากยาามีผลข้างเคียงที่สำคัญ คือ aplastic anemia และ Gray baby syndrome ในเด็กคลอดก่อนกำหนดและเด็กแรกเกิด เนื่องจากกระบวนการ conjugation ในตับยังทำงานไม่สมบูรณ์ ทำให้ไม่สามารถทำลายยาได้ดี เมื่อระดับยาในเลือดสูงจะทำให้ระบบไหลเวียนโลหิตของเด็กล้มเหลวและเสียชีวิตได้ในเวลาไม่กี่ชั่วโมง ผลข้างเคียงอื่นที่สำคัญคือ optic neuritis ซึ่งอาจทำให้ตาบอดได้. metronidazole ทำให้คลื่นไส้ อาเจียนได้บ่อยถึงร้อยละ 12 ผลข้างเคียงต่อระบบประสาทส่วนกลางเป็นผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย เช่น เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ataxia ชัก และ peripheral neuropathy (แขนขาชา, รู้สึกเหมือนถูกเข็มตำ, ปวดและอ่อนแรง) หลีกเลี่ยงการดื่มแอลกอฮอล์ขณะใช้ยา และ ภายใน 3 วันหลังหยุดยา เนื่องจากอาจเกิด disulfiram-like reaction (คลื่นไส้, อาเจียน, ปวดศีรษะ, หน้าแดง, ปวดท้อง) ซึ่งเป็นผลจากการที่ยาขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้สลาย ethanol จึงเกิดการสะสมของ acetaldehyde ซึ่งเป็นเมทาบอลไลท์ของ ethanol จนทำให้เกิดอาการข้างเคียงดังกล่าว clindamycin และ lincomycin ผลข้างเคียงสำคัญ คือ AAC ซึ่งในข้อเท็จจริง AAC สามารถเกิดได้กับยาด้านจุลชีพที่ออกฤทธิ์กว้างทุกชนิดรวมทั้ง amoxicillin จึงเป็นเหตุผลหนึ่งที่ไม่ควรใช้ยาด้านจุลชีพพร้าเพื่อ และหากมีอาการท้องเดินระหว่างการให้ยาด้านจุลชีพให้สงสัยว่าอาจจะเป็น AAC ซึ่งมีอันตรายถึงชีวิตได้ vancomycin การให้ยานี้เข้าทางหลอดเลือดดำอย่างรวดเร็ว จะกระตุ้นการหลั่งฮิสตามีน ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดอาการบวมตามเปลือกตา (angioneurotic edema), หน้าแดง (red neck syndrome) หรือความดันโลหิตตก ยานี้มีพิษต่อหู

และไตซึ่งเกิดได้บ่อยขึ้นหากใช้ร่วมกับ aminoglycosides ยานี้ทำให้หลอดเลือดดำอักเสบได้บ่อย ประมาณร้อยละ 13

ซัลโฟนาไมด์และไทรเมโทพริม

(SULPHONAMIDES & TRIMETHOPRIM)

ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ที่จัดไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 มีเพียง 3 ชนิด ประกอบด้วย

1. Sulfadiazine tab (ก)
2. Sulfamethoxazole + Trimethoprim ยาผสมนี้อาจ เรียกอีกชื่อหนึ่งว่า Co-trimoxazole cap, tab susp, sterile sol (ก)
3. Trimethoprim tab (ข)

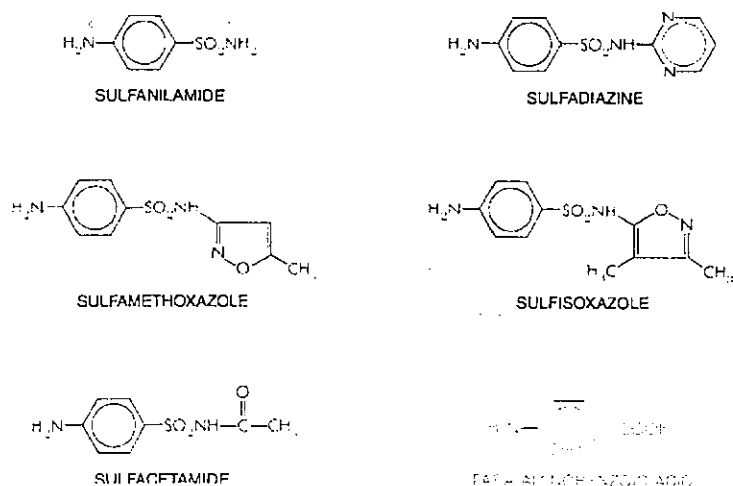
ยาซัลโฟนาไมด์เป็นยาต้านจุลชีพขนานแรกที่มีใช้ จึงจัดเป็นยาเก่ามาก เช่น sulfadiazine ได้รับยาอนุมัติให้เป็นทะเบียนในสหรัฐอเมริกาตั้งแต่ปี ค.ศ. 1941 ปัจจุบันยาซัลโฟนาไมด์ไม่มีที่ใช้ในฐานะยาเดี่ยว เนื่องจากปัญหาเชื้อดื้อยาและการออกฤทธิ์เป็น bacteriostatic drug และเนื่องจากซัลโฟนาไมด์ออกฤทธิ์เสริมกับ trimethoprim จึงมีการนำ sulfamethoxazole มารวมเป็นยาผสมเรียกว่า Co-trimoxazole ซึ่งเป็นยาที่ออกฤทธิ์กว้างและใช้สะดวก คือ ใช้เพียงวันละ 2 ครั้ง ทำให้ถูกนำไปใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทย จนเกิดปัญหาเชื้อดื้อยา ทำให้ยานี้แทบไม่ มีประโยชน์ในการรักษาโรคติดเชื้อทั่วไป เช่น โรคติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ (*Haemophilus influenzae*) ทางเดินปัสสาวะ (*Escherichia coli*) และ ทางเดินอาหาร (*Shigella* spp.) คือ ใช้ป้องกันและรักษาโรคปอดบวมแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคเอดส์ยาทั้งสองเสริมฤทธิ์กัน (synergism) ส่งผลให้ co-trimoxazole ออกฤทธิ์เป็น bactericidal agent

ตารางที่ 5_12 แสดงตัวอย่างความไวของเชื้อที่สำคัญแต่ละชนิดต่อยา co-trimoxazole

	Co-trimoxazole
<i>E. coli</i>	38%
<i>H. influenzae</i>	47%
<i>K. pneumoniae</i>	58%
<i>S. typhi</i>	86%
<i>S. sonnei</i>	5%
<i>V. parahaemolyticus</i>	99%
<i>S. aureus</i>	70%

Source: NARST (National Antibacterial Resistance Surveillance Center, Thailand)

Available at: <http://narst.dmasc.moph.go.th/ars/box/anti2005.pdf>



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 5_7 Structural formulas of selected sulfonamides and para-aminobenzioc acid

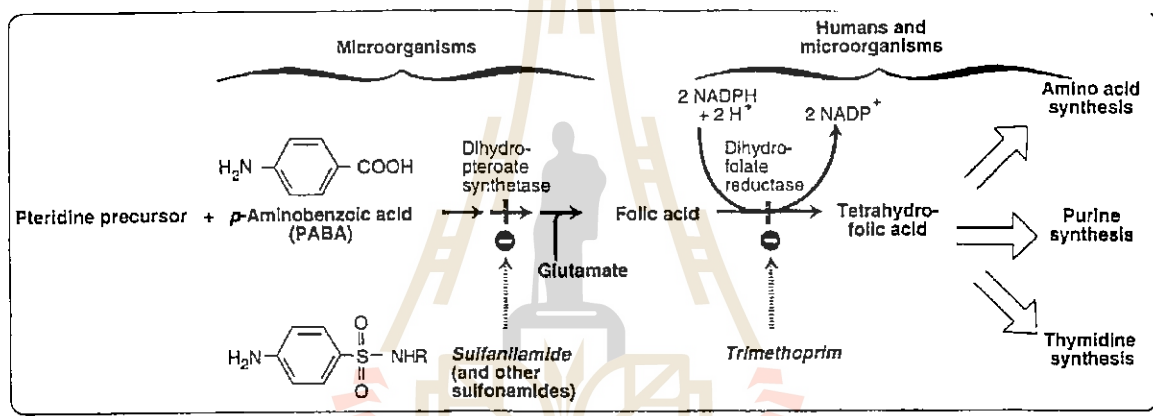


Figure 33.9 Inhibition of tetrahydrofolate synthesis by sulfonamides and trimethoprim.

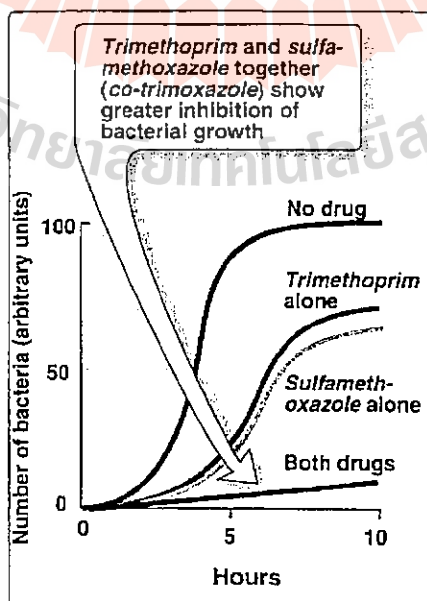


Figure 33.13 Synergism between trimethoprim and sulfamethoxazole on the inhibition of growth of *Escherichia coli*.

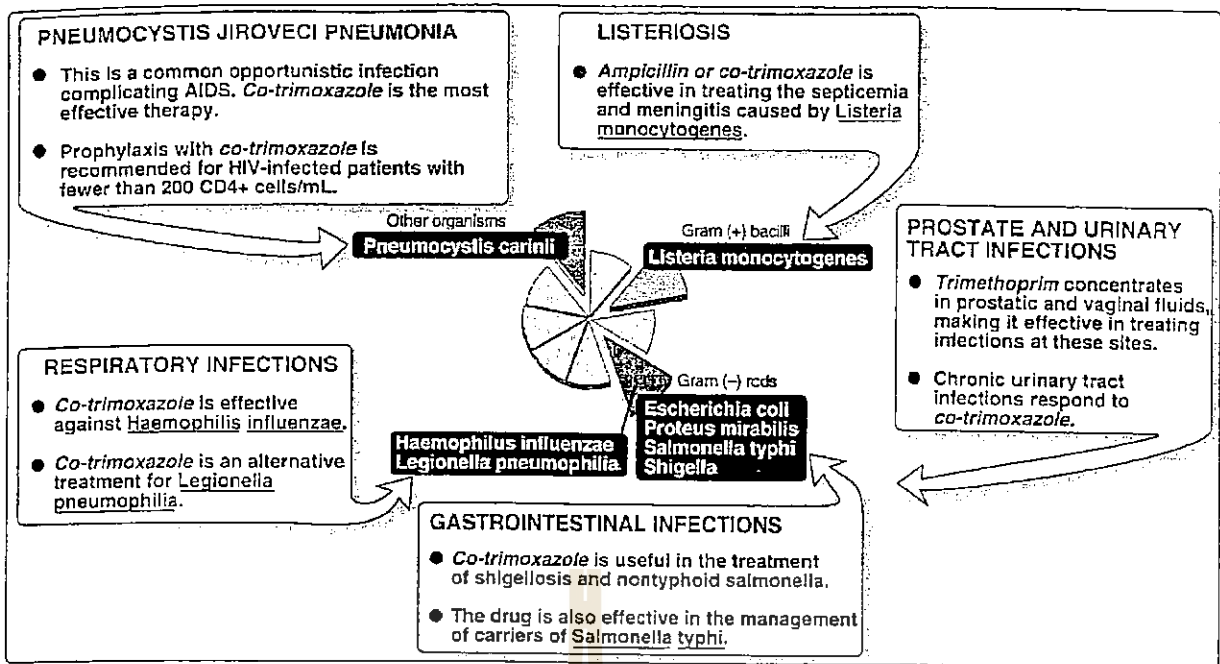


Figure 33.14
Typical therapeutic applications of *co-trimoxazole* (*sulfamethoxazole* plus *trimethoprim*).

เภสัชจลนศาสตร์ของยาในกลุ่มนี้ (pharmacokinetics)

ยา *co-trimoxazole* ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้อย่างสมบูรณ์ (90-100%) มีระยะครึ่งชีวิตยาว (11/9 ชั่วโมง) กระจายเข้าสู่เนื้อเยื่อหลังได้พอประมาณ ขับออกทางไต

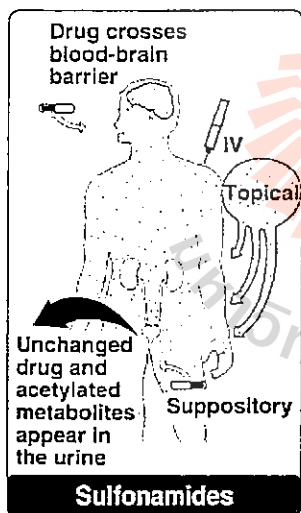


Figure 33.10
Administration and fate of the sulfonamides.

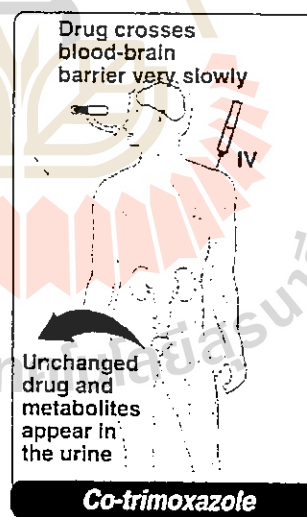


Figure 33.15
Administration and fate of the *co-trimoxazole*.

ความเสี่ยงจากการใช้ยาในกลุ่มนี้ (contraindications, precautions, adverse drug reactions และ drug interactions)

ยาซัลฟาเป็นยาที่มีผลข้างเคียงมากที่สุดชนิดหนึ่ง และมีผลข้างเคียงหลายชนิดที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ เช่น Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrosis, hepatic necrosis และ blood

dyscrasias ซึ่งประกอบด้วย agranulocytosis, leucopenia, neutropenia, aplastic anemia, pancytopenia และ hemolytic anemia, ห้ามใช้ยานี้ในผู้ป่วย G6PD deficiency เด็กแรกเกิด และแม่ที่กำลังให้นมบุตรเพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด kernicterus หลีกเลี่ยงการใช้ยานี้ในหญิงมีครรภ์ ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยโรคตับ และผู้ป่วยโรคไต

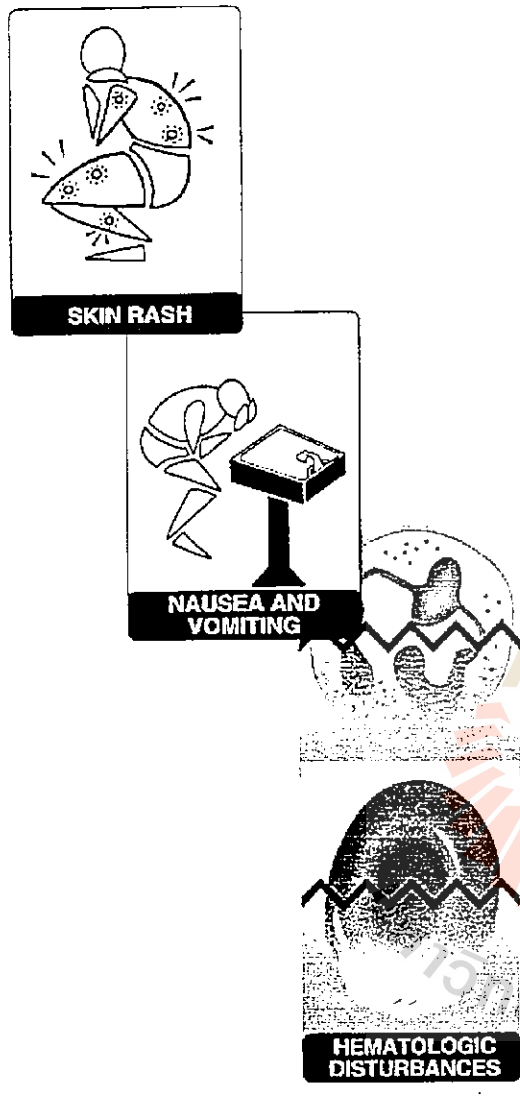


Figure 33.16
Some adverse reactions to *co-trimoxazole*.

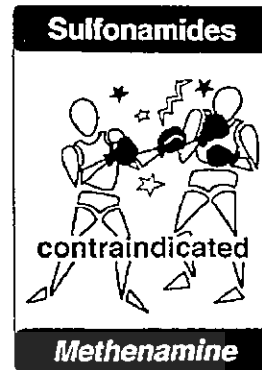


Figure 33.12
Contraindication for sulfonamide treatment.



Figure 33.11
Some adverse reactions to sulfonamides.

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition(International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) Pharmacology 6th Edition, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) Pharmacology 3rd Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). Textbook of pharmacology. Philadelphia: Saunders .
6. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เอนเจอร์นัล
7. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2547 สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข 2547
8. Joint Formula Committee. British National Formulary. 52 ed. London : British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; September 2006.
9. Clinical pharmacology CD-ROM Ver 2.23 Gold Standard Inc 2007.
10. NARST (National Antibacterial Resistance Surveillance Center - Thailand) available at <http://Garst.dmsc.moph.go.th/ars/box/antl2004.P&> กระทรวงสาธารณสุข 2005

บทที่ 6 Antimycobacterial drugs

ผศ.ภก.ดร. เกียรติศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

6.1 บทนำ

เชื้อ Mycobacteria จะมีลักษณะ rod-shaped ซึ่ง cell wall มีไขมันมาก ซึ่งต้องย้อมด้วย acid-fast stain โรคที่เกิดจากเชื้อนี้ที่มากที่สุดได้แก่ tuberculosis (วัณโรค) ซึ่งเป็นโรคติดเชื้อที่เป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆ ของประชากรโลก นอกจากนี้ genus *Mycobacterium* ยังเป็นสาเหตุของการเกิดโรค leprosy (โรคเรื้อน) และโรคที่เรียกว่า tuberculosis-like ในคนอื่นอีกหลายโรค เชื้อนี้ทำให้ติดเชื้อภายในเซลล์และเกิด granulomatous lesions อย่างช้าๆ และทำลายเนื้อเยื่อ ยารักษาวัณโรคที่เป็น first-line drugs มี 5 ชนิด (ดังรูป 34.1) เป็นยาที่ควรเลือกใช้ก่อน ส่วน second-line drugs มีประสิทธิภาพน้อยกว่า มีผลข้างเคียงมากกว่า ยังไม่มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง มันจะมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถจะทนต่อยา first-line drugs ได้ หรือเมื่อเชื้อดื้อต่อ first-line drugs แล้ว

6.2 ยารักษาวัณโรค

Mycobacterium tuberculosis เป็นสมาชิกตัวหนึ่งของ mycobacteria เป็นสาเหตุสำคัญในการติดเชื้อที่ปอด ระบบสืบพันธุ์และข้อต่อกระดูกและเยื่อหุ้มสมอง การรักษาวัณโรคหรือโรคที่ติดเชื้อ

mycobacterium เป็นปัญหามากในปัจจุบัน เชื้อจะโตอย่างช้าๆ ดังนั้นการรักษาต้องใช้เวลาดังตั้ง 6 เดือนถึง 2 ปี การดื้อยาเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว โดยเฉพาะผู้ป่วยที่

เคยได้รับการรักษามาก่อนหรือผู้ป่วยที่การรักษาไม่ได้ผลมาแล้ว มีการประมาณกันว่าประชากร 1 ใน 3 ของโลกมีการติดเชื้อ *M. tuberculosis* ประชากรราว 30 ล้านคนป่วยเป็นวัณโรค มีผู้ป่วยที่ติดเชื้อใหม่ประมาณ 8 ล้านคน และมีผู้ที่เสียชีวิตจากวัณโรคประมาณ 2 ล้านคนต่อปี

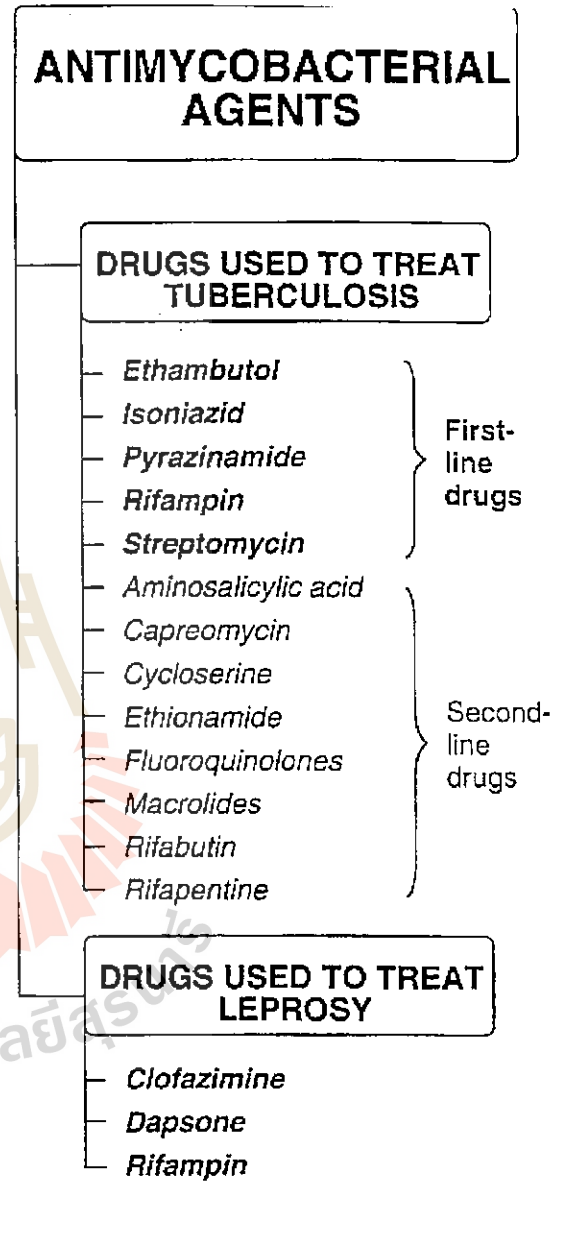


Figure 34.1
Summary of drugs used to treat mycobacterial infections.

6.2.1 ปัญหาเชื้อดื้อยา

เชื้อ *M. tuberculosis* สามารถดื้อต่อยาได้ง่ายเมื่อใช้ยาเดี่ยวๆรักษา เช่น รูป 34.2 แสดงให้เห็นว่าเชื้อดื้อยาเพิ่มอย่างรวดเร็วเมื่อรักษาด้วย streptomycin เดี่ยวๆ ดังนั้นการรักษาด้วยยาหลายตัวผสมกันจึงเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อป้องกันและลดอัตราการดื้อยา ยา isoniazid, rifampin, ethambutol, streptomycin, and pyrazinamide เป็นยาหลักที่เราเรียกว่า first-line drugs เพราะมีประสิทธิภาพการรักษาดีและพิษไม่มาก อย่างไรก็ตามในปัจจุบัน ปัญหาการให้ความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วยและปัญหาอื่นๆ ทำให้จำนวนเชื้อที่ดื้อยาเพิ่มมากขึ้น เชื้อบางชนิดถูกพบว่าดื้อต่อยารักษาเหล่านี้ถึง 7 ชนิด ฉะนั้นการรักษาต้องคำนึงถึงสูตรยาและระยะเวลาให้เหมาะสม อย่างน้อยควรมียา 2 ชนิดขึ้นไปเพื่อออกฤทธิ์เป็น bactericidal สูตรของยาควรจะป้องกันการดื้อยาของเชื้อได้ ตลอดจนควบคุมอาการและยับยั้งเชื้อได้ตลอดการรักษา ตัวอย่างของสูตรการรักษาวัณโรคสำหรับ short-course ประกอบด้วย isoniazid, rifampin, and pyrazinamide เป็นเวลา 2 เดือนต่อจากนั้นใช้ isoniazid and rifampin ใน 4 เดือนถัดมา ซึ่งเรียกว่า continuation phase (รูป 34.3) ยา Ethambutol or streptomycin อาจถูกใช้ร่วมไปด้วยในระยะนี้ การใช้ยาหลายขนานในระยะเวลานานถึง 6 เดือนหรือนานกว่านั้นมักประสบปัญหาเรื่องความร่วมมือในการรักษาจากผู้ป่วย กลยุทธ์หนึ่งที่ควรนำมาใช้คือ direct observed therapy โดยผู้ป่วยต้องทานยาสม่ำเสมอภายใต้การสังเกตและควบคุมของบุคคลใกล้ชิด

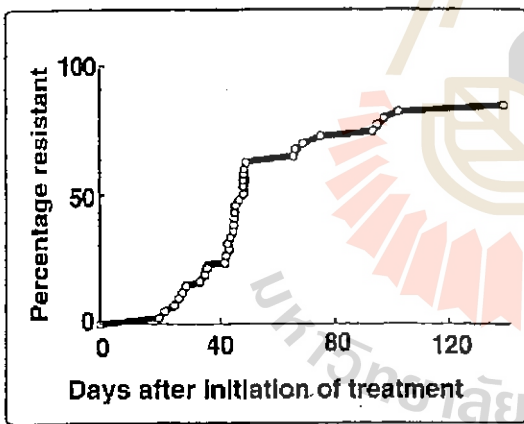


Figure 34.2
Cumulative percentage of strains of *Mycobacterium tuberculosis* showing resistance to streptomycin.

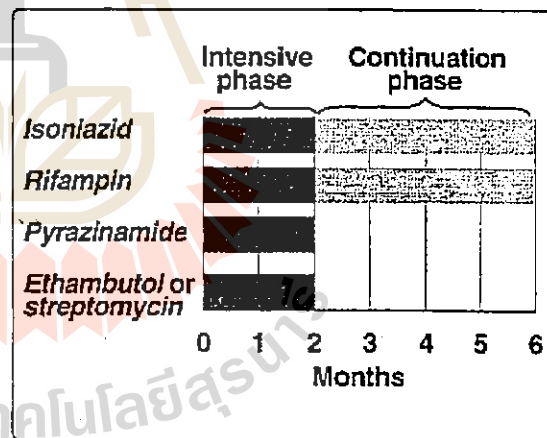


Figure 34.3
One of several recommended multi-drug schedules for the treatment of tuberculosis.

6.2.2 Isoniazid (INH)

เป็นสารสังเคราะห์จาก pyridoxime ใช้เป็นยารักษา T.B. ที่มีประสิทธิภาพ แต่จะไม่ให้เป็นยาเดี่ยวๆ เป็นยาที่ช่วยให้การรักษา T.B. ได้ผลดียิ่งขึ้น

กลไกการออกฤทธิ์ INH เป็นยาที่ถูก activated โดย mycobacterial catalase-peroxidase (KatG) มีหลักฐานทางพันธุกรรมและชีวเคมีบ่งชี้ว่าเอนไซม์ที่เป็นเป้าหมายของ INH อยู่ที่ unique Type II

fatty acid synthase system ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง mycolic acids (ซึ่งพบใน mycobacterial cell wall) โดยเข้าไปจับกับ enoyl acyl carrier protein reductase (InhA) และ β -ketoacyl-ACP synthase (KasA) ทำให้เอนไซม์เหล่านี้มาสร้าง mycolic acid ไม่ได้

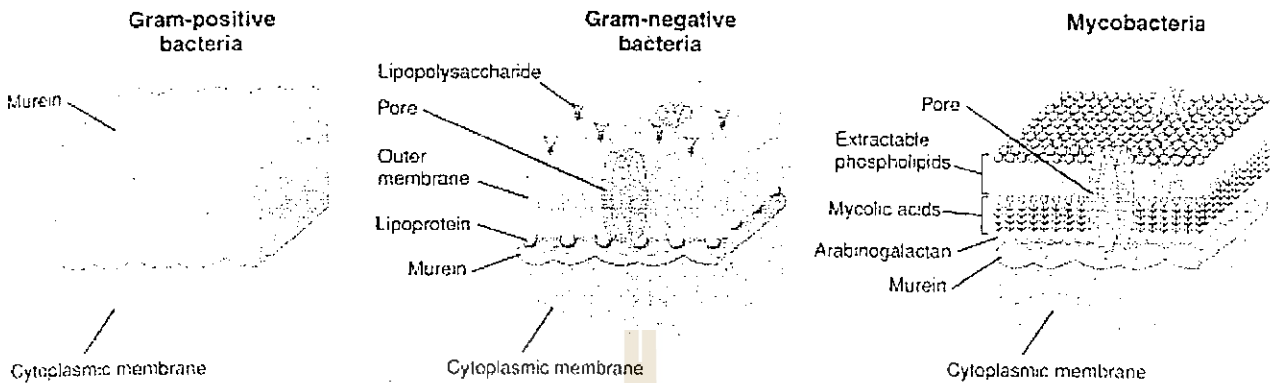


Figure 6_1. Bacterial cell wall architecture. In Gram-positive bacteria (left), the cell wall is composed of a thick layer of murein, through which nutrients, waste products, and antibiotics can diffuse. Lipoteichoic acids in the outer leaflet of the cytoplasmic membrane intercalate through the cell wall to the outer surface of Gram-positive bacteria (*not shown*); the hydrophilic side chains of these molecules are involved in bacterial adherence, feeding, and evasion of the host immune system. In Gram-negative bacteria (center), the murein layer is thinner and is surrounded by a second, outer lipid bilayer membrane. Hydrophilic molecules cross this outer membrane through channels, which are formed by a cylindrical arrangement of pore proteins (porins). Gram-negative bacteria also have lipopolysaccharide (LPS) in the outer membrane; LPS is a major antigen for the immune response to Gram-negative organisms. The cell wall of mycobacteria (right), which include the causative agents of tuberculosis (*M. tuberculosis*) and leprosy (*M. leprae*), is analogous to that of Gram-negative bacteria. The main difference between the surface architecture of mycobacteria and that of Gram-negative bacteria is that, in mycobacteria, the two leaflets of the outer membrane are asymmetric in size and composition; the inner leaflet of the outer membrane is composed of arabinogalactan and mycolic acids, whereas the outer leaflet is composed of extractable phospholipids.

Antibacterium spectrum สำหรับแบคทีเรียที่อยู่ในระยะ stationary phase INH เป็น bacteriostatic แต่สำหรับแบคทีเรียที่กำลังแบ่งตัวและเจริญ INH เป็น bactericidal ยานี้มีประสิทธิภาพต่อต้าน intracellular bacteria ยานี้ใช้สำหรับรักษา *M. tuberculosis* ส่วนเชื้อ *M. kansasii* ต้องใช้ระดับยาที่สูงขึ้น และเมื่อใช้ยานี้เดี่ยวๆ อัตราการดื้อยาจะสูงขึ้นมาก การดื้อยาอาจเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น mutation, ทำลาย KatG, mutations of the acyl carrier proteins, หรือการผลิต InhA ออกมามากๆ แต่การดื้อยานี้ไม่ข้ามไปยังการรักษา T.B. อื่นๆ

Pharmacokinetics: ยา INH เป็นยากิน ไม่ควรทานพร้อมอาหาร โดยเฉพาะ carbohydrates หรือยาลดกรดที่มี aluminium ยาสามารถผ่านเข้า CSF ได้ ยา

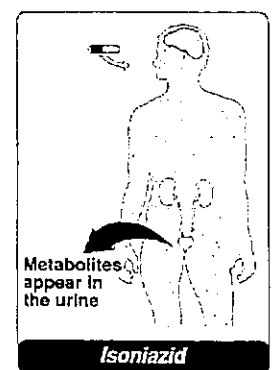


Figure 34.5 Administration and fate of isoniazid.

เข้าไปยับยั้งแบคทีเรียที่อยู่ในเซลล์ ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับเรื้อรังจะลดการ metabolism ของยา ยา
ขับถ่ายผ่านไต ผู้ป่วยที่ไตบกพร่องจะมีการสะสมของยามากขึ้น

Adverse effects อาการอันไม่พึงประสงค์มีอุบัติการณ์ต่ำ ยกเว้น hypersensitivity อาการอันไม่พึง
ประสงค์เกี่ยวข้องกับขนาดของยาและระยะเวลาการให้ยา อาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่

- peripheral neuritis เป็นอาการอันไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด เนื่องมาจากการขาด vit B₆
ฉะนั้นควรแก้โดยการให้ vit B₆ ร่วมไปด้วย ยา ini สามารถผ่านนมแม่สู่เด็กและทำให้เด็กขาด
vit B₆ ได้เช่นกัน จึงควรให้ vit B₆ แก่เด็กด้วย
- hepatitis and idiosyncratic hepatotoxicity ผลข้างเคียงที่รุนแรงของ INH ได้แก่ hepatitis ที่
อันตรายถึงชีวิต อาจจะมีสาเหตุมาจาก toxic metabolite of monoacetylhydrazine ใน
กระบวนการ metabolism ของ INH อุบัติการณ์มักเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่อายุมากขึ้น ผู้ที่ใช้ยา
rifampin ในขณะเดียวกัน หรือผู้ที่ดื่มแอลกอฮอล์ทุกวัน
- อาการข้างเคียงอื่นๆที่อาจพบได้แก่ mental
abnormalities convulsions in patients prone to
seizures, optic neuritis, hypersensitivity reaction
include rash and fever

Drug interactions: ยา INH ยับยั้งการ metabolism ของ
phenytoin

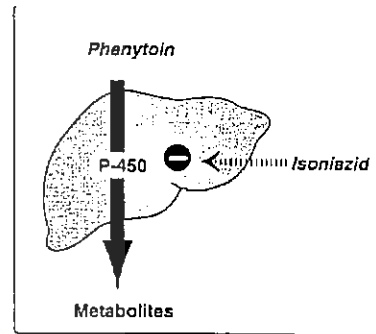


Figure 34.6
Isoniazid potentiates the adverse
effects of phenytoin.

6.2.2 Rifampin

ได้จากเชื้อ mold ชนิด *Streptomyces* เป็นยาต้านจุลชีพที่มี broad spectrum จะไม่ให้เป็นยาเดี่ยวใน
การรักษา T.B. เพราะทำให้การดื้อยาเกิดได้เร็วขึ้น

Mechanism of action: rifampin ยับยั้งการ transcription โดยการทำปฏิกริยากับ β subunit ของ
DNA-dependent RNA polymerase ของ bacteria แต่ไม่ทำปฏิกริยากับของคน rifampin จึงยับยั้งการ
สังเคราะห์ RNA ที่ step แรกๆ

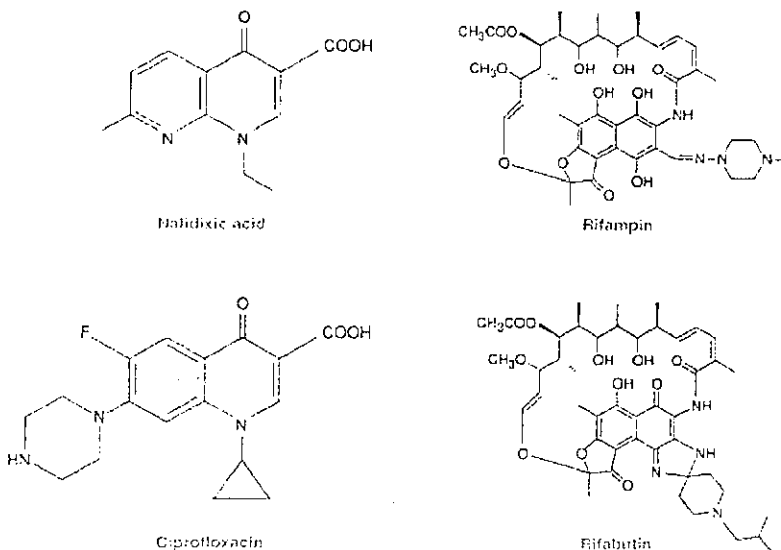


Figure 6_2. Structures of
antimicrobial drugs targeting
bacterial topoisomerases and
transcription. Nalidixic acid and
ciprofloxacin are quinolone
antibiotics that inhibit bacterial type
II topoisomerases. *Rifampin* and
rifabutin inhibit bacterial DNA-
dependent RNA polymerase.

Antimicrobial spectrum : rifampin เป็น bactericidal ทั้งในและนอก เซลล์ของ mycobacteria รวมถึง *M. tuberculosis* และ atypical mycobacteria เช่น *M. kansasii* ยานี้สามารถยับยั้งแบคทีเรีย gram-positive และ gram-negative หลายชนิด และใช้ป้องกันสำหรับผู้ที่สัมผัสกับคนไข้ที่เป็น meningitis จากการติดเชื้อ *H. influenzae* นอกจากนี้ rifampin ยังใช้เป็นยา antileprosy ในปัจจุบัน แต่เพื่อป้องกันการดื้อยาของเชื้อ rifampin จึงถูกให้ร่วมกับยา rifabutin ซึ่งสามารถยับยั้งเชื้อ *Mycobacterium avium-intracellulare* complex โดยยานี้ยับยั้งเชื้อ T.B. ได้น้อยกว่า

Resistance : การดื้อยาของแบคทีเรียเกิดจาก mutation ของ DNA-dependent RNA polymerase ไม่ให้ทำปฏิกิริยากับ rifampin หรือว่าลด permeability ของยา

Pharmacokinetics: เป็นยาที่ให้โดยการกิน ยาสามารถผ่านเข้า CSF ได้ดี rifampin สามารถ induce hepatic mixed-function oxidases ทำให้ half-life ยาลดลง การขับถ่ายยาโดยผ่านทางน้ำดี และออกทางอุจจาระหรือทางปัสสาวะ ทำให้ปัสสาวะหรืออุจจาระหรือสารคัดหลั่งอื่นๆเช่นน้ำตามีสี ส้ม-แดง

Adverse effects: พบน้อยสำหรับการใช้ rifampin อาจพบ nausea, vomiting, rash, and fever ควรให้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่การทำงานของตับล้มเหลว เนื่องจากอาการดีว่ามักเกิดกับผู้ป่วยโรคตับเรื้อรัง ผู้ที่ติดแอลกอฮอล์ และผู้สูงอายุ

Drugs interactions: ยา rifampin สามารถ induce cytochrome P450 ให้ metabolism ยาหลายตัวได้มากขึ้น ทำให้ half-life ของยาเหล่านั้นลดลง ถ้าให้ร่วมกันต้องเพิ่มขนาดของยาเหล่านี้

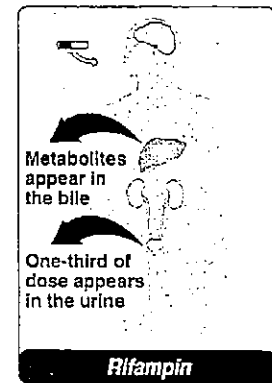


Figure 34.7
Administration and fate of rifampin. [Note: Patient should be warned that urine and tears may be orange-red in color.]

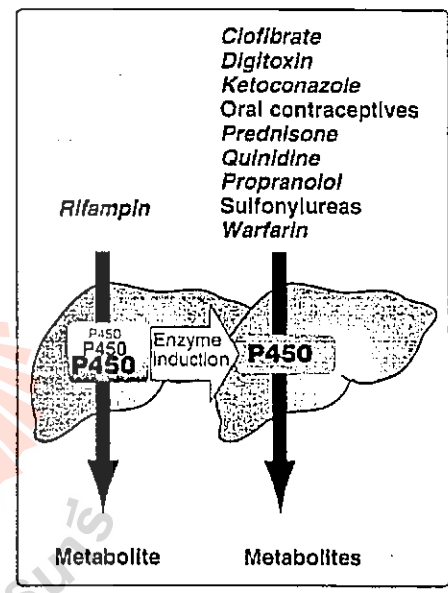


Figure 34.8
Rifampin induces cytochrome P450, which can decrease the half-lives of coadministered drugs that are metabolized by this system.

6.2.3 Pyrazinamide (PZA)

Pyrazinamide เป็นสารสังเคราะห์ เป็นยารับประทาน เป็น bactericidal ใช้ฆ่าเชื้อ T.B. โดยใช้ร่วมกับ isoniazid และ rifampin ยานี้จะฆ่าเชื้อที่กำลังเจริญและแบ่งตัว กลไกการออกฤทธิ์ไปยับยั้งเอนไซม์ fatty acid synthases I (FAS1) ซึ่งช่วยเปลี่ยน acetyl coA ไปเป็น fatty acids ซึ่ง fatty acid นี้จะนำไปสังเคราะห์ mycolic acids ซึ่งเป็นส่วนประกอบที่สำคัญของ *Mycobacterium* cell wall ต่อไป (ดังรูป 33.4) pyrazinamide จะถูก hydrolyze ไปเป็น pyrazinoic acid ซึ่งเป็นสารที่ออกฤทธิ์

ฆ่าเชื้อ แบคทีเรียที่ดื้อต่อยานี้บาง strain ไม่มีเอนไซม์ pyrazinamidase, pyrazinamide สามารถฆ่าเชื้อในสิ่งแวดล้อมที่เป็นกรดอย่าง lysosomes หรือใน macrophages, pyrazinamide กระจายไปทั่วร่างกาย สามารถผ่านเข้าสู่ CSF ผู้ป่วยประมาณ 1-5% ที่ทาน isoniazid, rifampin and pyrazinamide มีการทำงานของ ตับลดลง ผู้ป่วยที่ทานยานี้อาจมีอาการคั่งของ urate (uric acid) ทำให้มีอาการโรคเกาต์กำเริบได้

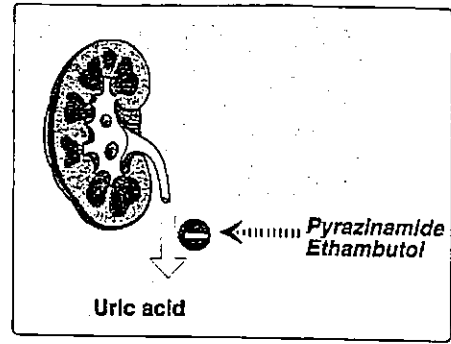


Figure 34.9
Pyrazinamide and ethambutol may cause urate retention and gouty attacks.

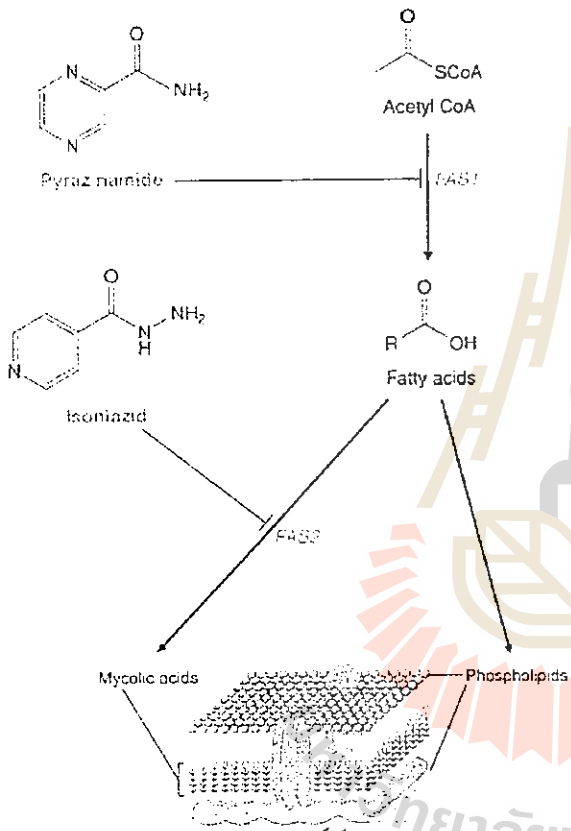


Figure 6_3 Mycolic acid synthesis and antimycobacterial drug action. Mycolic acids are produced by the crosslinking of fatty acid chains derived from acetyl coenzyme A (Acetyl CoA). Each of the arrows in this simplified representation denotes multiple synthetic steps; the focus is on the fatty acid synthetases (FAS1 and FAS2) because of their importance as drug targets. Specifically, *FAS1 is inhibited by pyrazinamide*, and *FAS2 is inhibited by isoniazid*.

6.2.4 Ethambutol

Ethambutol เป็น bacteriostatic สามารถยับยั้ง strains ส่วนใหญ่ของ *M. tuberculosis* และ *M. kansasii* มีกลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้ง arabinosyl transferase ซึ่งเป็นเอนไซม์สำหรับการสังเคราะห์ mycobacterial arabinogalactan cell wall ปัญหาการดื้อยาไม่ปัญหาสำคัญสำหรับยา นี้ ถ้าใช้ยานี้ร่วมกับยาด้าน T.B. ตัวอื่นๆ Ethambutol สามารถใช้ร่วมกับ pyrazinamide, isoniazid, and rifampin เพื่อการรักษา T.B. ยานี้ให้โดยการรับประทาน ยาสามารถกระจายได้ดีทั่วร่างกาย ยานี้สามารถผ่านเข้าสู่ CNS ในระดับเพียงพอที่จะรักษา tuberculous meningitis ยานี้และ metabolite

ของมันถูกขับถ่ายโดย glomerular filtration and tubular secretion, adverse effect ที่สำคัญได้แก่ optic neuritis ซึ่งทำให้ลดความสามารถในการมองเห็นและแยกแยะระหว่างสีแดงและเขียว ฉะนั้นขณะที่ใช้ยานี้ควรมีการตรวจวัดการมองเห็นเป็นระยะๆ อาการอันไม่พึงประสงค์อื่นๆ ได้แก่ ลดการขับถ่าย uric acid ดังนั้นอาจทำให้คนไข้ที่เป็นโรคเกาต์มีอาการกำเริบ รูปที่ 34.10 สรุป adverse effect และ ข้อควรระวังในขณะที่ใช้ยาในกลุ่ม first-line drugs

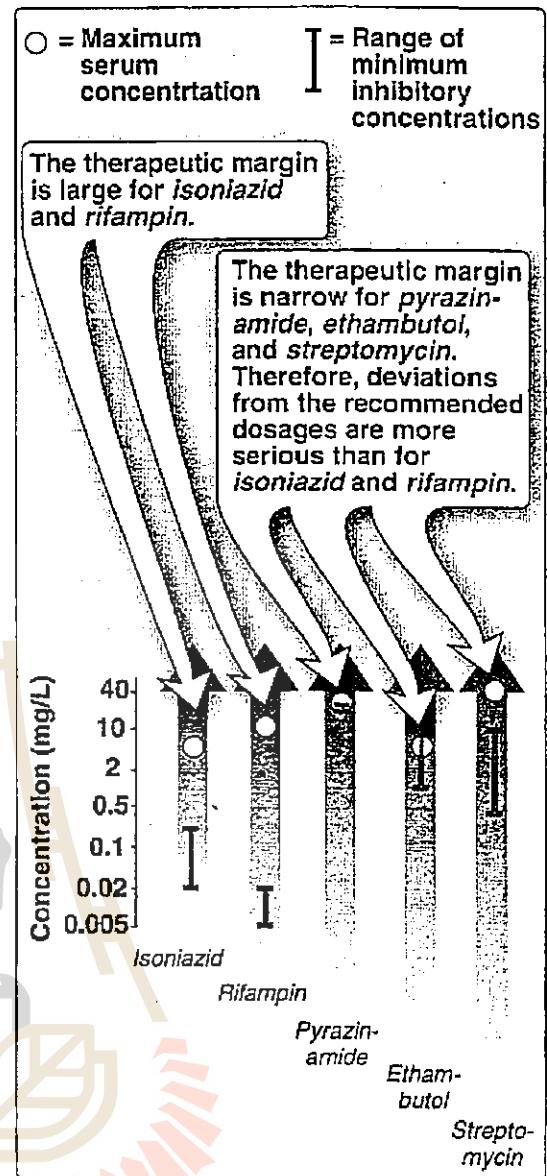


Figure 34.11
The therapeutic margins for different antitubercular drugs.

DRUG	ADVERSE EFFECTS	COMMENTS
<i>Ethambutol</i>	Optic neuritis with blurred vision, red-green color blindness	Establish baseline visual acuity and color vision; test monthly.
<i>Isoniazid</i>	Hepatic enzyme elevation, hepatitis, peripheral neuropathy	Take baseline hepatic enzyme measurements; repeat if abnormal or patient is at risk or symptomatic. Clinically significant interaction with <i>phenytoin</i> and antifungal agents (azoles).
<i>Pyrazinamide</i>	Nausea, hepatitis, hyperuricemia, rash, joint ache, gout (rare)	Take baseline hepatic enzymes and uric acid measurements; repeat if abnormal or patient is at risk or symptomatic.
<i>Rifampin</i>	Hepatitis, GI upset, rash, flu-like syndrome, significant interaction with several drugs	Take baseline hepatic enzyme measurements and CBC count; repeat if abnormal or patient is at risk or symptomatic. Warn patient that urine and tears may turn red-orange in color.
<i>Streptomycin</i>	Ototoxicity, nephrotoxicity	Do baseline audiography and renal function tests; avoid or reduce doses in patients older than sixty years.

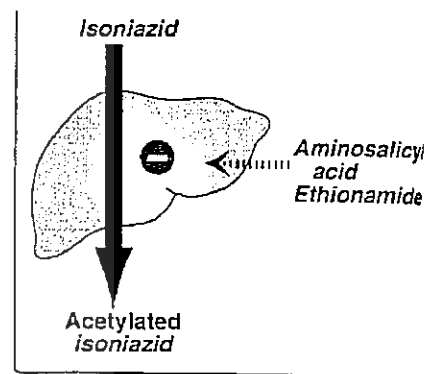
Figure 34.10
Some characteristics of first-line drugs used in treating tuberculosis. CBC = complete blood count.

6.2.5 Alternative second-line drugs

ยาหลายชนิดที่นำมารักษา T.B. ที่เรียกว่าเป็น second-line drugs ได้แก่ aminosalicyclic acid (PAS), ethionamide, cycloserine, capreomycin, fluoroquinolones, and macrolides แม้ว่าประสิทธิภาพจะยังไม่ดีเท่า first-line drugs และพิษจะมากกว่าก็ตาม หรือเพราะว่ายาเหล่านี้จะสามารถยับยั้ง atypical strains of mycobacteria, streptomycin เป็นยาตัวแรกที่ถูกนำมาใช้รักษา T.B. ยาขับออกฤทธิ์โดยตรงต่อ extracellular organisms แต่ถ้าติดเชื้อที่ติดต่อกับ streptomycin (streptomycin-resistant organisms) สามารถใช้ยา amikacin ซึ่งเชื่อยังไม่คือต่อยานี้

6.2.5.1 Aminosalicyclic acid (para-aminosalicylic acid, PAS)

ปัจจุบันมีการใช้น้อย เนื่องจากใช้เฉพาะเจาะจงต่อเชื้อ *M. tuberculosis* แต่ไม่มีผลต่อเชื้ออื่นๆ ยานี้เป็น bacteriostatic กลไกการออกฤทธิ์โดยแข่งกับ PABA ในการสังเคราะห์ folate



6.2.5.2 Capreomycin

เป็น peptide ที่ยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีน เป็นยาฉีด ยานี้ควรใช้ เป็นยาสำรองไว้สำหรับใช้เมื่อเชื้อ T.B. ตื้อต่อยาอื่นๆ แล้ว สิ่ง ที่ควรระวังคือยานี้เป็นพิษต่อไตและหู (nephrotoxicity and ototoxicity) ขณะใช้ยานี้ต้องติดตามการทำงานของไตและหู

Figure 34.12

Aminosalicyclic acid and ethionamide can inhibit the acetylation of isoniazid.

6.2.5.3 Cycloserine (Seromycin[®])

เป็นยากิน ออกฤทธิ์เป็น bacteriostatic ซึ่งยับยั้งการสังเคราะห์ cell wall ที่เกี่ยวข้องกับ d-alanine ยานี้กระจายไปทั่วร่างกายได้ดี รวมถึง CSF ยานี้ถูก metabolite และขับถ่ายทาง urine ถ้าไตทำงานบกพร่องยาอาจสะสม adverse effect ของยานี้ได้แก่รบกวนการทำงานของ CNS และอาจกระตุ้นการกำเริบของโรคลมชัก อาจมีอาการ peripheral neuropathies ซึ่งต้องป้องกันโดยการให้ pyridoxime (Vit B₆) เสริม

6.2.5.4 Ethionamide

เป็น analog ของ isoniazid แต่เชื่อว่ากลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน ethionamide สามารถยับยั้ง acetylation ของ isoniazid (รูป 34.2) เป็นยากิน ยานี้สามารถกระจายทั่วร่างกาย รวมถึง CSF ยานี้มีการ metabolism และขับออกทางปัสสาวะ adverse effect ได้แก่ gastric irritation, hepatotoxicity, peripheral neuropathies, and optic neuritis ฉะนั้นเพื่อลดผลข้างเคียงกับระบบประสาทควรให้ pyridoxine (Vit B₆) ร่วมด้วย

6.2.5.5 Fluoroquinolones

ยาในกลุ่มนี้เช่น ciprofloxacin and levofloxacin เป็นยาสำคัญที่ใช้ในการรักษา multidrug-resistant tuberculosis ยาี้สามารถใช้ได้กับ atypical strains of mycobacteria ยากลุ่มนี้ได้กล่าวมาแล้ว

6.2.5.6 Macrolides

ยาในกลุ่มนี้ที่นำมารักษา T.B. เช่น azithromycin and clarithromycin เป็นหนึ่งในสูตรการรักษาโรคนี้โดยให้ร่วมกับ ethambutol and rifabutin ใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อ *M. avium-intracellulare* complex. Azithromycin เหมาะสำหรับใช้กับผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ด้วย เนื่องจากมี interaction กับ antiretroviral น้อย รายละเอียดของยาในกลุ่มนี้ได้เอ่ยถึงแล้ว

6.3 ยารักษาโรคเรื้อน (leprosy)

โรคเรื้อน (leprosy) หรือที่ USA เรียกว่า Hansen's disease พบน้อยในอเมริกา แต่ถ้าคุณไปทั่วโลก นับว่ายังเป็นปัญหาที่ต้องแก้ไขอยู่มาก (ดังรูป 34.13) ประมาณ 70% ของผู้ป่วยทั้งหมดอยู่ที่ประเทศอินเดีย เชื้อแบคทีเรียจากรอยแผลที่ผิวหนังและน้ำมูกจากผู้ป่วยสามารถติดต่อสู่ผู้อื่นทางผิวหนังหรือทางเดินหายใจ WHO แนะนำว่า ยารักษาโรคนี้ตามสูตรมี 3 ชนิด ได้แก่ dapsone, clofazimine and rifampin เป็นเวลา 6-24 เดือน รูปที่ 34.14 แสดงผลของการรักษาด้วยยาหลายชนิด

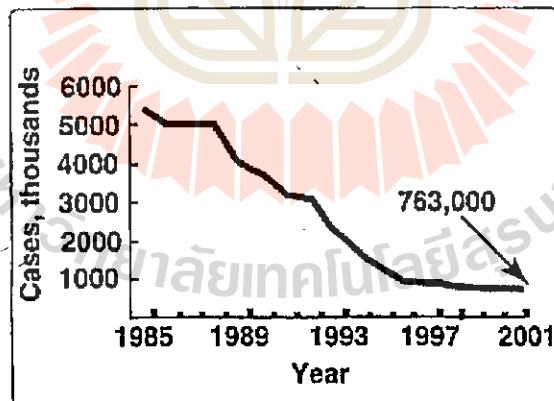


Figure 34.13
Reported prevalence of leprosy worldwide.

6.3.1 Dapsone

ยานี้มีโครงสร้างคล้าย sulfonamides เป็น bacteriostatic สำหรับการรักษา *Mycobacterium leprae* แต่ก็มีบาง strains ที่ resist ต่อยานี้ dapsone เป็นยารักษา pneumonia ที่เกิดจาก *Pneumocystis jiroveci* ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV , dapsone ออกฤทธิ์เป็น PABA antagonist และยับยั้งการสังเคราะห์

folate เป็นยาเกินที่ดูดซึมได้ดีจาก GI tract และกระจายได้ทั่วร่างกาย ซึ่งจะพบว่ามีระดับสูงที่บริเวณผิวหนัง ยาจะผ่านตับและเกิดกระบวนการ acetylation ยาและ metabolite จะถูกขับออกทางปัสสาวะ adverse reactions ได้แก่ hemolysis, โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ขาดเอนไซม์ G-6-PD, methemoglobinemia, peripheral neuropathy, และการเกิด erythema nodosum leprosum (เป็นโรคแทรกซ้อนที่รุนแรงบริเวณผิวหนังของโรคเรื้อน) ซึ่งสามารถรักษาได้ด้วย corticosteroids or thalidomide

6.3.2 Clofazimine

clofazimine เป็น phenazine dye ซึ่งจับกับ DNA และยับยั้งการสร้าง DNA จากการที่มีคุณสมบัติเป็น redox ทำให้ oxygen radical เป็นพิษต่อเซลล์ของแบคทีเรีย ด้วย clofazimine เป็น bactericidal ต่อเชื้อ *M. leprae* และมี activity against *M. avium-intracellulare* complex เป็นยาเกิน ยาจะสะสมอยู่ในเนื้อเยื่อ ทำให้สามารถให้ยาเป็นระยะๆ ได้ ยานี้ไม่ผ่านเข้า CNS, adverse effect ที่พบ เช่น ผิวหนังอาจเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาล-แดง, eosinophilic enteritis ยานี้ยังมีฤทธิ์เป็น anti-inflammatory drugs ดังนั้นจึงไม่พบอาการ erythema nodosum leprosum



Figure 34.14
Leprosy patient. A. Before therapy
B. After six months of multidrug therapy.

MYCOBACTERIAL SPECIES	FIRST-LINE THERAPY	ALTERNATIVE AGENTS
<i>M. tuberculosis</i>	Isoniazid + rifampin* + pyrazinamide + ethambutol or streptomycin	Moxifloxacin or gatifloxacin; cycloserine; capreomycin; kanamycin;

		amikacin; ethionamide; clofazimine; aminosalicylic acid
<i>M. avium</i> complex	Clarithromycin or azithromycin + ethambutol with or without rifabutin	Rifabutin; rifampin; ethionamide; cycloserine; moxifloxacin or gatifloxacin
<i>M. kansasii</i>	Isoniazid + rifampin* + ethambutol	Trimethoprim- sulfamethoxazole ; ethionamide; cycloserine; clarithromycin; amikacin; streptomycin; moxifloxacin or gatifloxacin
<i>M. fortuitum</i> complex	Amikacin + doxycycline	Cefoxitin; rifampin; a sulfonamide; moxifloxacin or gatifloxacin; clarithromycin; trimethoprim- sulfamethoxazole ; imipenem
<i>M. marinum</i>	Rifampin + ethambutol	Trimethoprim- sulfamethoxazole ; clarithromycin; minocycline; doxycycline
<i>M. leprae</i>	Dapsone + rifampin ± clofazimine	Minocycline; moxifloxacin or gatifloxacin; clarithromycin; ethionamide

*In HIV-infected patients, the substitution of rifabutin for rifampin minimizes drug interactions with the HIV protease inhibitors and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors.

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition(International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) Pharmacology 6th Edition, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) Pharmacology 3rd Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). Textbook of pharmacology. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ and Armstrong AW. (2008). Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
7. Joint Formula Committee. British National Formulary. (2006) 52 ed. London : British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
8. Clinical pharmacology CD-ROM Ver 2.23 Gold Standard Inc 2007.

บทที่ 7 ยาต้านมาลาเรีย

(Antimalarial drugs)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

โรคมลาเรียหรือ ไข้จับสั่น เกิดจาเชื้อโปรโตซัวใน genus *Plasmodium* มีด้วยกันปล่องเพศเมีย เป็นพาหะ เชื้อที่ทำให้เกิดโรคในคนมี 4 ชนิด คือ *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale* และ *P. malariae*

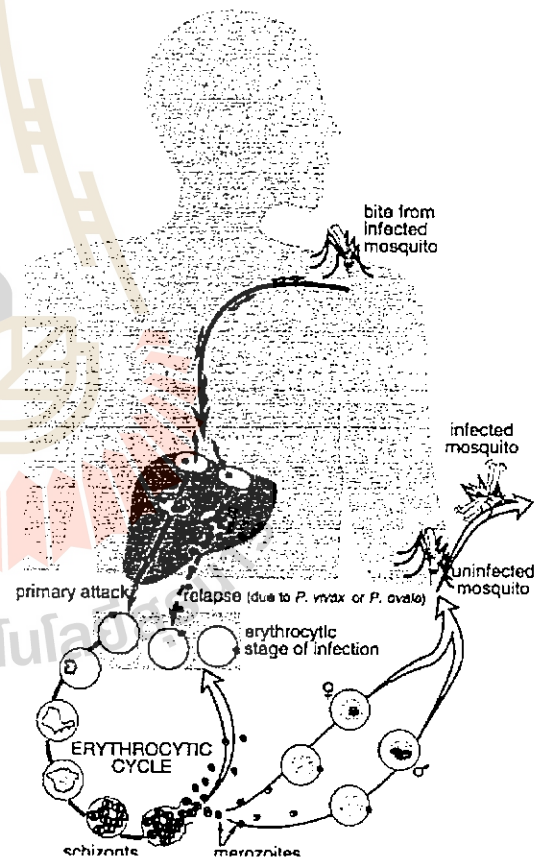
P. falciparum ทำให้เกิดอาการได้รุนแรงที่สุดและเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้ง่าย เป็นชนิดที่มีปัญหาเรื่องเชื้อดื้อต่อยา ส่วน *P. vivax* และ *P. ovale* มีระยะพักตัวอยู่ที่ตับได้เป็นเวลานาน ซึ่งจะออกสู่กระแสเลือดทำให้กลับเป็นโรคอีก เชื้อที่พบบ่อยในประเทศไทย คือ *P. falciparum* กับ *P. vivax*

ยาต้านมาลาเรียที่มีใช้ในปัจจุบัน แบ่งเป็น กลุ่มได้ดังนี้

1. Quinolines: ได้แก่ chloroquine, primaquine, quinine และ mefloquine
2. สารอนุพันธ์ Artemisinin: ได้แก่ artesunate และ artemeter
3. Tetracyclines: ได้แก่ tetracycline และ doxycycline, clindamycin

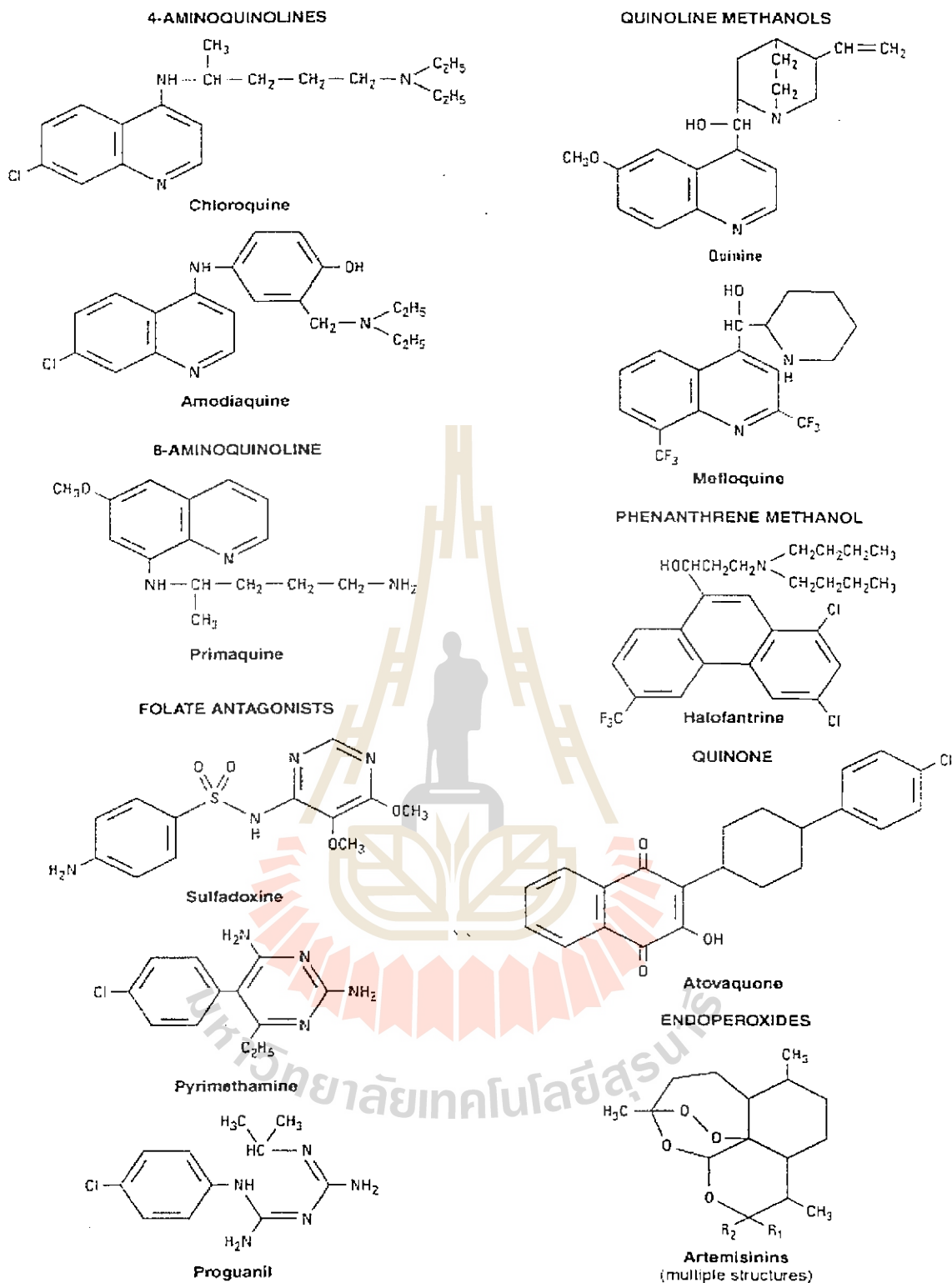
ฤทธิ์ยับยั้งเชื้อมาลาเรียของยากลุ่มนี้ แบ่งตามวงจรชีวิตของเชื้อ *Plasmodium* ได้เป็น

1. Tissue Schizontocides: ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อ *Plasmodium* ในระยะที่อยู่ในตับ รวมถึง hypnozoites ของ *P. vivax* และ *P. ovale* ทำให้ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ primaquine
2. Blood Schizontocides: ทำลายเชื้อในระยะที่อยู่ในกระแสเลือด ทำให้อาการของโรคดีขึ้น ได้แก่ ยาต้านมาลาเรียเกือบทุกตัว ยกเว้น primaquine
3. Gametocytocides: ทำลายเชื้อในระยะ gametocyte ป้องกันการแพร่กระจายของเชื้อ ได้แก่ chloroquine, quinine, primaquine



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 7_1 Life cycle of malaria parasites



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition:
<http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 7_2 Structural formulas of antimalarial drugs.

4. Sporontocides: ทำให้เชื้อในระยะ gamete ไม่สามารถเจริญเป็น oocyst และ sporozoite ได้แก่ primaquine

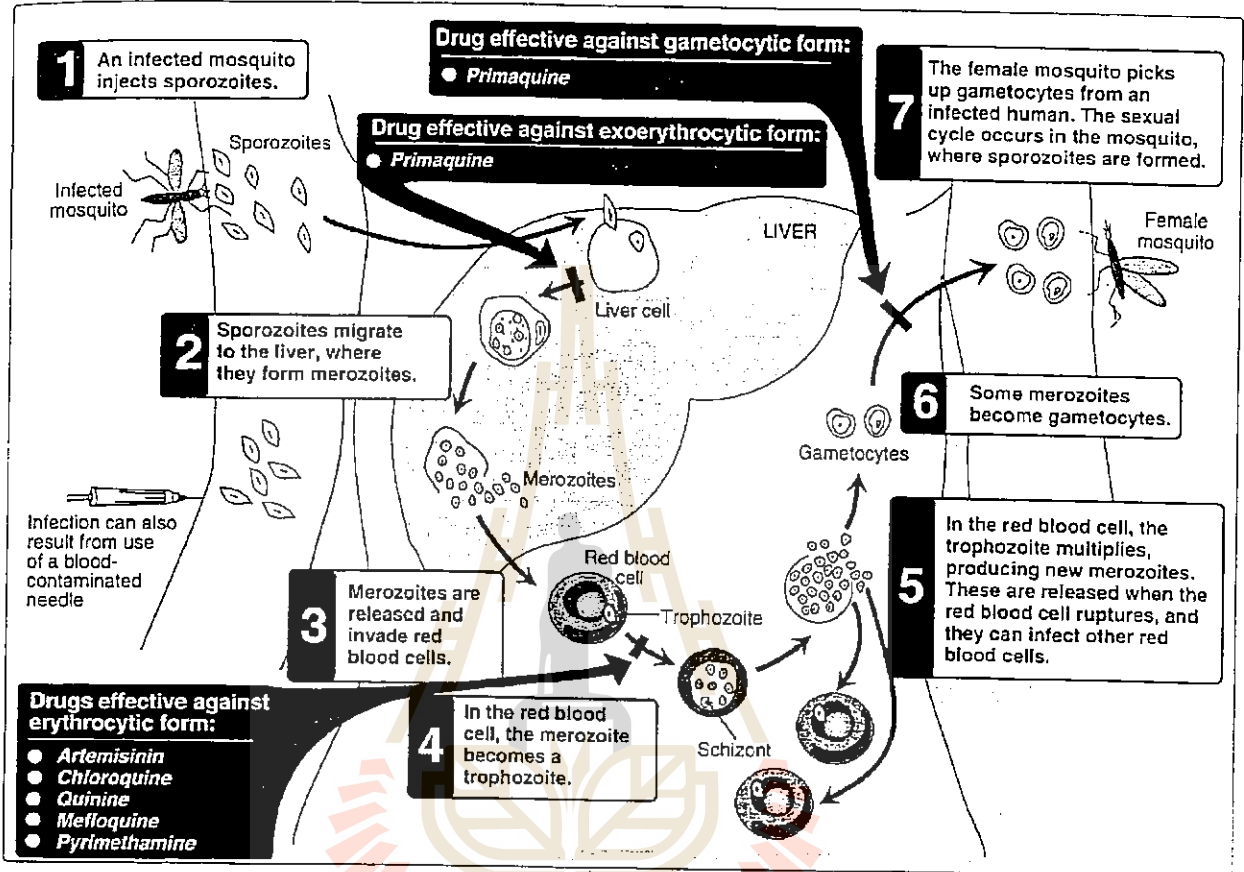


Figure 36.7 Life cycle of the malarial parasite, *Plasmodium falciparum*, showing the sites of action of antimalarial drugs.

Quinolines

ยาตัวแรกที่มีใช้ คือ ควินิน ที่นิยมใช้ในปัจจุบัน ได้แก่ chloroquine, primaquine, quinine และ mefloquine

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

การออกฤทธิ์เป็น blood schizontocide เชื่อว่าเกิดจากการที่ยาทำให้ by product ที่ *Plasmodium* ใช้ฮีโมโกลบินกลายเป็นสารพิษต่อเชื้อ ยากลุ่มนี้ทั้งหมดอาจยับยั้งการสร้าง DNA/RNA หรือยับยั้งเอนไซม์บางอย่างของเชื้อด้วย

อาการไม่พึงประสงค์

ระคายเคืองทางเดินอาหารควรให้หลังอาหารทันที อาจเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงในคนที่มียีนเอนไซม์ glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) ขาดพร่อง ทำให้เกิดภาวะโลหิตจางได้ primaquine มีโอกาสทำให้เกิดอาการนี้ได้มากที่สุด

Chloroquine

มีสูตรโครงสร้างเป็น 4-aminoquinoline มีใช้ในรูปยาจับประจุที่เป็น phosphate salt และในรูปยาเม็ด คือ chloroquine HCl

เป็น blood schizontocide ออกฤทธิ์เร็วและมีประสิทธิภาพสูงต่อ *Plasmodium* ทั้ง 4 ชนิด เป็น gametocytocide ต่อเชื้อทั้ง 4 ชนิด แต่ในปัจจุบันนี้ *P. falciparum* ในหลายประเทศทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย ตื้อต่อยาตัวนี้ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ต้าน *Entameba histolytica* ที่ทำให้เกิด amoebiasis ด้วย และมีฤทธิ์ลดการอักเสบ

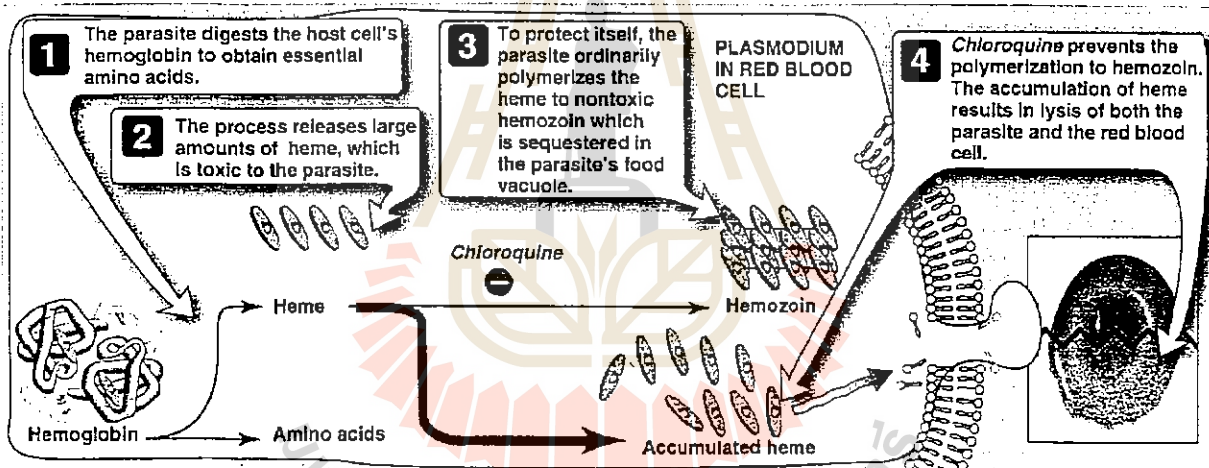


Figure 36.10 Action of chloroquine on the formation of hemozoin by Plasmodium species.

เภสัชจลนศาสตร์

ยาถูกดูดซึมได้ดี ยากระจายตัวไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี ระดับยาในเม็ดเลือดที่ติดเชื้อมีสูงกว่าในเม็ดเลือดแดงไม่ติดเชื้อมีถึง 25 เท่า ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับได้ บางตัวที่ยังมีฤทธิ์อยู่มีค่า initial t_{1/2} 3-5 วัน และค่า terminal elimination t_{1/2} 1-2 เดือน

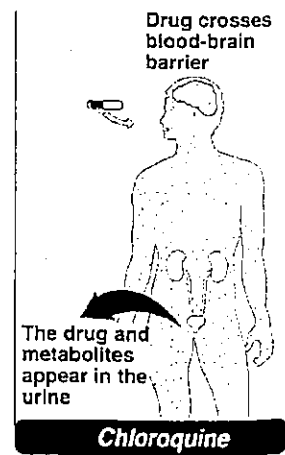


Figure 36.11 Administration and fate of chloroquine.

อาการไม่พึงประสงค์

ขนาดที่ใช้รักษาโรคมาลาเรีย เกิดอาการข้างเคียงต่ำ คือ ระบาย
เคืองทางเดินอาหาร

พิษเฉียบพลันจากการให้ยาฉีดทางกล้ามเนื้อในขนาดสูงๆ หรือ
ให้แบบ IV infusion เร็วๆ ทำให้ความดันต่ำอย่างรวดเร็ว หลอด
เลือดขยายตัว อาการอาจรุนแรงจนถึงขั้นหัวใจหยุดเต้น ถ้าใช้ใน
ขนาดสูงๆ เป็นเวลานานๆ อาจเกิดพิษต่อตา (blurring of vision) หรือ
กล้ามเนื้อ, pruritis, skin rash, headaches, อาจเกิดการช้ำของฐานเล็บ
และ mucous membrane ควรใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่ตับทำงาน
บกพร่องหรือระบบทางเดินอาหารผิดปกติ หรือระบบประสาทหรือ
เลือดผิดปกติ

ประโยชน์ในการรักษา

เป็นยาอันดับแรกที่ใช้ป้องกันและรักษา โรคมาลาเรียที่เกิดจากเชื้อทุกชนิดที่อยู่ใน erythrocytic
cycle ยกเว้น *P. falciparum* ที่คือต่อยานี้ นอกจากนี้ยังใช้รักษา hepatic amoebiasis ยังใช้เป็นยาแก้
อักเสบในคนที่ เป็น rheumatoid arthritis และ systemic lupus erythematosus

Chloroquine phosphate และ sulfate salt มีใช้ในรูปยาเม็ด ส่วนยาฉีดอยู่ในรูป HCl

Primaquine

เป็นสารสังเคราะห์ 8-aminoquinoline เป็นยาอันดับแรกในการทำลายเชื้อ *Plasmodium* ที่อยู่ใน
ตับ

ฤทธิ์ต้านจุลชีพ

ออกฤทธิ์เร็วและมีประสิทธิภาพสูง ออกฤทธิ์ต่อทั้ง primary และ hypnozoites ใน liver stage
ทำให้กำจัดเชื้อ *P. vivax* และ *P. ovale* ให้หายขาดได้ และยังทำลาย gametocytes ใน RBC stage
ต่อเชื้อทั้ง 4 ชนิด กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้ง metabolic process of plasmodial mitochondria โดย
metabolite ของ primaquine รบกวนหน้าที่ของ ubiquinone ในการรับ electron ในกระบวนการ
respiratory chain นอกจากนี้ metabolite ของ primaquine ยังทำให้กระบวนการ non-specific
oxidative ใน mitochondria ได้รับความเสียหาย

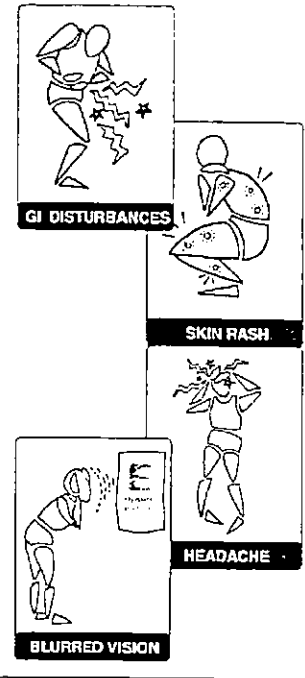


Figure 36. 12
Some adverse effects commonly
associated with chloroquine.

เภสัชจลนศาสตร์

ดูดซึมทาง GI ได้ดีและเร็ว กระจายตัวไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ
 ได้ดีแต่ไม่สะสม ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ บางตัวมีฤทธิ์ต้าน
 มาลาเรียได้น้อยกว่าแต่ทำให้เม็ดเลือดแดงแตกได้มากกว่า
 primaquine มีค่า t 1/2 3-8 ชั่วโมง

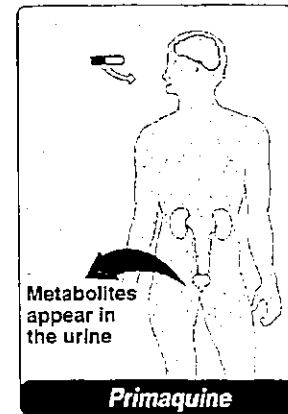


Figure 36.8
 Administration and fate of
 primaquine.

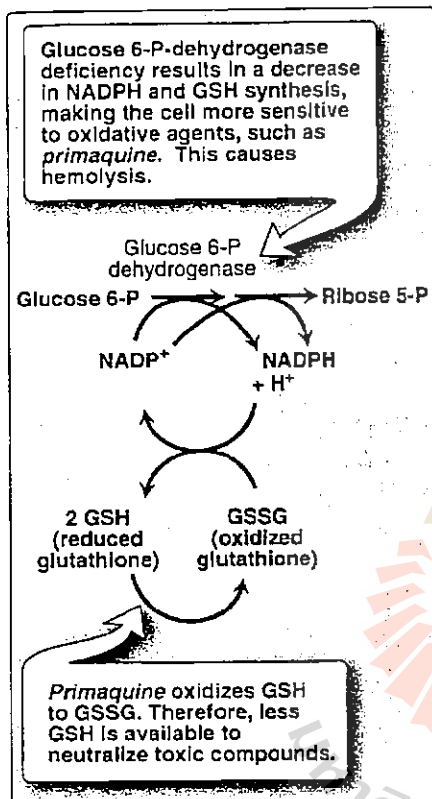


Figure 36.9
 Mechanism of primaquine-induced hemolytic anemia. GSH = reduced glutathione; GSSG = oxidized glutathione; NADPH = reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.

อาการไม่พึงประสงค์

ในขนาดที่ใช้รักษา อาจระคายเคืองทางเดินอาหาร โดยเฉพาะเมื่อทานร่วมกับ chloroquine ในขนาดสูงๆ อาจเกิด cyanosis เม็ดเลือดขาวต่ำ ในคนที่มี G-6-PD บกพร่องอาจเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่ายหรือ hemolytic anemia และ methemoglobinemia และอาจเกิด cyanosis ได้ อาจพบ granulocytopenia and agranulocytosis ในคนไข้ที่เป็น lupus or arthritis ยานี้ห้ามใช้ในสตรีที่ตั้งครรภ์

ไม่มีรูปยาฉีดเพราะทำให้เกิดความดันต่ำได้ง่าย

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้รักษา hepatic hypnozoites จากเชื้อ *P. vivax* และ *P. ovale* ยานี้สามารถใช้ป้องกัน

Relapses ของเชื้อ *P. vivax* และ *P. ovale* หลังจากได้รับ blood schizonticide โดยปกติจะไม่ใช้ยานี้ รักษา มาลาเรียที่กำลังเป็นอยู่ แม้ว่าจะมีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อในระยะ RBC stage ยานี้มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อในระยะ gametocytes ทั้ง 4 species โดยเฉพาะ *P. falciparum* มีรายงานว่า *P. vivax* บาง strains เริ่มคือ ต่อยานี้

เป็นยารับประทานขนาด 15 มก./เม็ด

Quinine

เป็นยาตัวแรกที่ใช้รักษาโรคมาลาเรีย เป็นสาร cinchona alkaloid ที่ได้จากเปลือกของต้น cinchona มีใช้มานานหลายร้อยปี มีกลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคล้าย chloroquine ฤทธิ์ต้านจุลชีพ

เป็นยาด้าน asexual erythrocytic forms ต่อเชื้อทั้ง 4 ชนิด เป็น gametocidal ต่อเชื้อ *P. vivax* และ *P. malariae* แต่ไม่ใช่สำหรับเชื้อ *P. falciparum* quinine มีพิษมากกว่าแต่ประสิทธิภาพน้อยกว่า chloroquine คือเชื้อที่ยังไม่คือยาทั้งสอง quinine and quinidine มีประโยชน์อย่างมากต่อการเป็นมาลาเรียที่มีอาการรุนแรงจากการติดเชื้อ *P. falciparum* ที่คือยา เช่น chloroquine แม้ว่าเชื้อตัวนี้จะเริ่มคือต่อยาใน Southeast Asia and South America เนื่องจากความเป็นพิษของมันและ half-life สั้น quinine จึงไม่ใช่เป็นยาป้องกัน กลไกการออกฤทธิ์คล้าย chloroquine คือป้องกันการเกิด heme polymerization ไปเป็น hemozoin ทำให้ทำลายเชื้อใน erythrocytic form นอกจากนี้ quinine ยังเข้าไปจับกับ DNA ของเชื้อด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร จับกับพลาสมาโปรตีนสูง กระจายตัวไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี สามารถผ่านจากแม่สู่ทารกในครรภ์ได้ ถูกขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ การทำปัสสาวะให้เป็นกรดจะเพิ่มการขับถ่ายยา ค่า $t_{1/2}$ ในผู้ป่วยมาลาเรีย (18 ชั่วโมง) นานกว่า คนปกติ (11 ชั่วโมง)

อาการไม่พึงประสงค์

มีดรชนีการรักษาแคบ ระยะเวลาของทางเดินอาหาร เกิดกลุ่มอาการ cinchonism คือ มีเสียงในหู ปวดศีรษะ คลื่นไส้ ท้องเสีย ตาพร่า การมองเห็นภาพผิดปกติ, prolong QT interval, disseminated intravascular coagulation, thrombocytopenia, hepatotoxicity, hemolytic urine syndrome, interstitial nephritis, rash, ระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ อาจเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกง่ายในคน G6-PD บกพร่อง ถ้าเกิดภาวะ hemolytic anemia ควรหยุดให้ยา ไม่ควรใช้ในคนไข้ที่เป็น myasthenia gravis อาจเกิดการแพ้ในหญิงมีครรภ์เนื่องจากเป็น fetotoxic ถ้าฉีดเข้าเส้นเลือดอาจเกิดหลอด

เลือดดำอักเสบ การให้ IV infusion เร็วๆ อาจเกิดความดันต่ำจนถึงแก่ชีวิตได้ เป็น mutagen และ teratogen ในสัตว์ทดลอง

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้ในกรณีที่ต้องใช้ chloroquine โดยเฉพาะ *P. falciparum* ถ้าอาการรุนแรงให้ quinidine gluconate 10 mg/kg IV over 1-2 h, then 0.02 mg/kg IV/min ส่วนอาการไม่รุนแรงให้ยา quinine sulfate รับประทาน 650 mg 3 times daily for 3-7 days โดยให้ร่วมกับ doxycycline or clindamycin or fansidar

ยา quinine อยู่ในรูป tablet or capsules ส่วน quinidine gluconate อยู่ในรูปยาฉีด

Mefloquine

สูตร โครงสร้างคล้ายควินิน มีใช้ในรูปยารับประทานเท่านั้นเพราะจะทำให้เกิดเนื้อเยื่อตายบริเวณที่ฉีด เป็นยาที่ฆ่า asexual ใน RBC stage (blood schizontocide) ต่อเชื้อทั้ง 4 ชนิด mefloquine ใช้เป็นยาป้องกัน ในพื้นที่เชื้อ *P. falciparum* ที่ดื้อต่อยา chloroquine และเป็น alternate drug สำหรับเชื้อ chloroquine-resistant *P. falciparum* เช่นกัน mefloquine ไม่มี activity ต่อ early hepatic stage and mature gametocytes of *P. falciparum* or latent tissue forms of *P. vivax*

กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบชัดเจนแต่มีหลักฐานว่าคล้าย chloroquine or quinine คือ disrupt polymerization of heme to hemozoin inside intra-erythrocytic malarial parasite ซึ่งทำให้ parasite's membrane ได้รับความเสียหาย

เภสัชจลนศาสตร์

ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี กระจายตัวไปคามเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี โดยเฉพาะที่ตับและปอด มี half-life ยาว (17 days) เนื่องจากมีการหมุนเวียนผ่านระบบ enterohepatic and enterogastric ยาถูก metabolism และขับออกทาง feces

อาการไม่พึงประสงค์

อาจมีระคายเคืองกระเพาะอาหาร เช่น nausea, vomiting and dizziness, to disorientation, hallucination, and depression ถ้าให้ร่วมกับ quinine or quinidine อาจเกิด electrocardiographic abnormalities and cardiac arrest, seizure, neuropsychiatric symptoms (vivid dream, insomnia,

depression, hallucination, psychosis), leukocytosis, thrombocytopenia, and aminotransferase elevations ถ้าเกิดอาการผิดปกติทางจิตประสาทควรหยุดยา มีผลต่อการมองเห็นภาพและการได้ยิน เสี่ยง

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้เป็นยาป้องกัน ในพื้นที่เชื้อ *P. falciparum* ที่คือคือยา chloroquine และเป็น alternative drug สำหรับเชื้อ chloroquine-resistant *P. falciparum* เช่นกัน การให้ร่วมกับ tetracycline มีผลให้อัตราการรักษาหายขาดสูงกว่าการใช้ตัวเดียว มีใช้ในรูปยาเม็ดรับประทานขนาด 250 มก. เบส/เม็ด

Artemisinin derivatives

Artemisinin เป็นสาร Sesquiterpene lactone สกัดจากต้น Qinghaosu ที่คนจีนใช้ลดไข้มานานกว่า 2000 ปีแล้ว ละลายยากในน้ำและน้ำมัน มีการสังเคราะห์สารอนุพันธ์ที่ละลายน้ำหรือน้ำมันได้ดีขึ้น artemisinin ใช้เป็น first-line drug ในการรักษา multidrug-resistant *P. falciparum* ที่ severe ในเอเชีย ที่มีใช้ยู่ขณะนี้คือ artesunate ที่ละลายได้ดีในน้ำ และ artemether ละลายได้ดีในน้ำมัน

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ทำให้เกิด form carbon free radical that alkylate heme ภายใน plasmodium food vacuole, ทำให้ heme iron ใน erythrocytes ของเชื้อเสียหาย นอกจากนั้น เชื่อว่าทำพันธะ covalent กับ proteins และทำให้ proteins เสียหาย ยามี half-life สั้นจึงใช้เป็นยารักษาเท่านั้น ไม่ใช่ป้องกัน ที่ทำลายเยื่อบุเซลล์ของเชื้อมาลาเรีย

เป็น blood schizonticide ที่ออกฤทธิ์แรงและเร็ว ต่อเชื้อทั้ง 4 ชนิด

เภสัชจลนศาสตร์

ถูก metabolite ที่ตับและขับออกทางน้ำดี ระดับยาในเม็ดเลือดแดงที่คิดเชื้อสูงกว่าเม็ดเลือดแดงปกติถึง 100 เท่า

อาการไม่พึงประสงค์

Nausea, vomiting, and diarrhea เมื่อให้ high dose อาจเกิด neurotoxicity and prolongation of QT interval (bradycardia), hemolytic anemia, potential neurotoxic effects

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้เป็น first-line หรือ alternative drug ในการรักษา multidrug-resistant *P. falciparum* ที่ severe ในเอเชีย โดยเฉพาะเชื้อ chloroquine-resistant *P. falciparum* การให้ mefloquine ร่วมด้วย ทำให้การรักษามีอัตราหายขาดสูงเกือบ 100% ใช้เป็นยารักษาเท่านั้น ไม่ใช่ป้องกัน

Artemeter อยู่ในรูปแคปซูลและยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ส่วน artesunate sodium มีใช้ในรูปยาเม็ด และยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือเข้าหลอดเลือดดำ

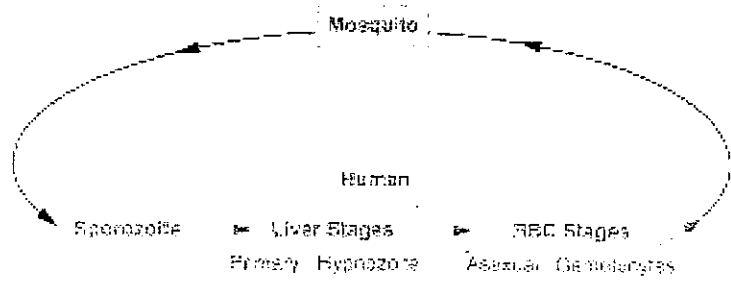
Tetracyclines

เป็น blood schizontocide ต่อ *P. falciparum* ใช้ในกรณีเป็น ยาให้ร่วมกับ quinine ในเชื้อ chloroquine-resistant *P. falciparum* ออกฤทธิ์ช้า ยาที่นำมาใช้คือ

- Doxycycline ใช้ทั้งในการป้องกันและรักษา chloroquine-resistant *P. falciparum* การป้องกันการเกิดโรค โดยรับประทานในขณะที่มีการระบาดของเชื้อ การรักษาให้ร่วมกับ quinine
- Tetracycline ใช้ในการรักษา chloroquine-resistant *P. falciparum* การรักษาให้ร่วมกับ quinine
- Clindamycin ใช้ในการรักษา chloroquine-resistant *P. falciparum* การรักษาให้ร่วมกับ quinine มักให้กับคนไข้ที่ไม่ควรทาน doxycycline หรือ tetracycline เช่น สตรีตั้งครรภ์ หรือเด็กอายุน้อยกว่า 8 ขวบ

All Plasmodium species except chloroquine-resistant <i>P. falciparum</i>
<i>Chloroquine</i>
Chloroquine-resistant <i>P. falciparum</i>
<i>Quinine plus Pyrimethamine-sulfadoxine or Doxycycline or Clindamycin</i>
Alternate: <i>Mefloquine</i>
Prevention of relapses: <i>P. vivax</i> and <i>P. ovale</i> only
<i>Primaquine</i>
Prevention of malaria
Chloroquine-sensitive geographic areas
<i>Chloroquine</i>
Chloroquine-resistant geographic areas
<i>Mefloquine</i>
In pregnancy
<i>Chloroquine or Mefloquine</i>

Figure 36.13
Some commonly used therapeutic options for the treatment and prevention of malaria.



	Sporozoites	Liver Stages Primary Hepatocyte	RBC Stages Asexual Gametocytes
Class I			
Chloroquine	-	-	+
Mefloquine	-	-	+
Quinine, Quinidine	-	-	+
PASQUINAR			
Pyrimethamine	-	±	+
Sulfadoxine	-	-	±
Tetracyclines	-	-	±
Class II			
UNILARME			
Atovaquone	-	(+)	+
Proguanil	-	(+)	+
Class III			
Primaquine	-	+	+

Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 7_3 Spectrum of clinically useful activity for antimalarial drugs.

For atovaquone and proguanil, reliable activity against the primary liver stage has been shown for *P. falciparum* only; for the class I agents, activity against gametocytes does not include *P. falciparum*.



Drug	Use²	Adult Dosage³
<u>Chloroquine</u>	Areas without resistant <i>P falciparum</i>	500 mg weekly
Malarone	Areas with multidrug-resistant <i>P falciparum</i>	1 tablet (250 mg <u>atovaquone</u> /100 mg <u>proguanil</u>) daily
<u>Mefloquine</u>	Areas with <u>chloroquine</u> -resistant <i>P falciparum</i>	250 mg weekly
<u>Doxycycline</u>	Areas with multidrug-resistant <i>P falciparum</i>	100 mg daily
<u>Primaquine</u> ⁴	Terminal prophylaxis of <i>P vivax</i> and <i>P ovale</i> infections	26.3 mg (15 mg base) daily for 14 days after travel

¹Recommendations may change, as resistance to all available drugs is increasing. See text for additional information on toxicities and cautions. For additional details and pediatric dosing, see CDC guidelines (phone: 877-FYI-TRIP; <http://www.cdc.gov>). Travelers to remote areas should consider carrying effective therapy (see text) for use if they develop a febrile illness and cannot reach medical attention quickly.

²Areas without known chloroquine-resistant *P falciparum* are Central America west of the Panama Canal, Haiti, Dominican Republic, Egypt, and most malarious countries of the Middle East. Malarone or mefloquine are currently recommended for other malarious areas except for border areas of Thailand, where doxycycline is recommended.

³For drugs other than primaquine, begin 1–2 weeks before departure (except 2 days before for doxycycline and Malarone) and continue for 4 weeks after leaving the endemic area (except 1 week for Malarone). All dosages refer to salts.

⁴Screen for G6PD deficiency before using primaquine.

Table 7-2. Treatment of Malaria.		
Clinical Setting	Drug Therapy ¹	Alternative Drugs
Chloroquine-sensitive <i>P falciparum</i> and <i>P malariae</i> infections	Chloroquine phosphate, 1 g, followed by 500 mg at 6, 24, and 48 hours or— Chloroquine phosphate, 1 g at 0 and 24 hours, then 0.5 g at 48 hours	
<i>P vivax</i> and <i>P ovale</i> infections	Chloroquine (as above), then (if G6PD normal) primaquine, 26.3 mg daily for 14 days	
Uncomplicated infections with chloroquine-resistant <i>P falciparum</i>	Quinine sulfate, 650 mg 3 times daily for 3–7 days plus one of the following— Doxycycline, 100 mg twice daily for 7 days or— Clindamycin, 600 mg twice daily for 7 days or— Fansidar, three tablets once	Malarone, 4 tablets (total of 1 g atovaquone, 400 mg proguanil) daily for 3 days or— Mefloquine, 15 mg/kg once or 750 mg, then 500 mg in 6–8 hours or— Artesunate or artemether, single daily doses of 4 mg/kg on day 0, 2 mg/kg on days 2 and 3, 1 mg/kg on days 4–7 or— Coartem (coartemether 20 mg, lumefantrine 120 mg), 4 tablets twice daily for 3 days
Severe or complicated infections with <i>P falciparum</i> ³	Quinidine gluconate, ^{2,3} 10 mg/kg IV over 1–2 hours, then 0.02 mg/kg IV/min or— 15 mg/kg IV over 4 hours, then 7.5 mg/kg IV over 4 hours every 8 hours	Artesunate, ³ 2.4 mg/kg IV or IM, then 1.2 mg/kg every 12 hours for 1 day, then every day or— Artemether, ³ 3.2 mg/kg IM, then 1.6 mg/kg/d IM

¹All dosages are oral and refer to salts unless otherwise indicated. See text for additional

information on all agents, including toxicities and cautions. See CDC guidelines (phone: 877-FYI-TRIP; <http://www.cdc.gov>) for additional information and pediatric dosing.

²Cardiac monitoring should be in place during intravenous administration of quinidine.

³With all parenteral regimens, change to an oral regimen as soon as the patient can tolerate it.

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition(International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) Pharmacology 6th Edition, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) Pharmacology 3rd Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). Textbook of pharmacology. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ and Armstrong AW. (2008). Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
7. Treatment of tropical and imported diseases. In Troncales's Clinical Pharmacology for Nurses Greenstein B. Ed., 17 ed 2004 353-360.

Chapter 8

Antiprotozoal Drugs

Asst.Prof.Dr. Griangsak Eumkeb

I. Overview

Protozoal infections are common among people in underdeveloped tropical and subtropical countries, where sanitary conditions, hygienic practices, and control of the vectors of transmission are inadequate. However, with increased world travel, protozoal diseases, such as malaria, amebiasis, leishmaniasis, trypanosomiasis, trichomoniasis, and giardiasis, are no longer confined to specific geographic locales. Because they are eukaryotes, the unicellular protozoal cells have metabolic processes closer to those of the human host than to prokaryotic bacterial pathogens. Protozoal diseases are thus less easily treated than bacterial infections, and many of the antiprotozoal drugs cause serious toxic effects in the host, particularly on cells showing high metabolic activity, such as neuronal, renal tubular, intestinal, and bone marrow stem cells. Most antiprotozoal agents have not proved to be safe for pregnant patients. Drugs used to treat protozoal infections are summarized in [Figure 8.1](#).

II. Chemotherapy For Amebiasis

Amebiasis (also called amebic dysentery) is an infection of the intestinal tract caused by Entamoeba histolytica. The disease can be acute or chronic, with patients showing varying degrees of illness, from no symptoms to mild diarrhea to fulminating dysentery. The diagnosis is established by isolating E. histolytica from

fresh feces. Therapy is aimed not only at the acutely ill patient but also at those who are asymptomatic carriers, because dormant E. histolytica may cause future infections in the carrier and be a potential source of infection for others.

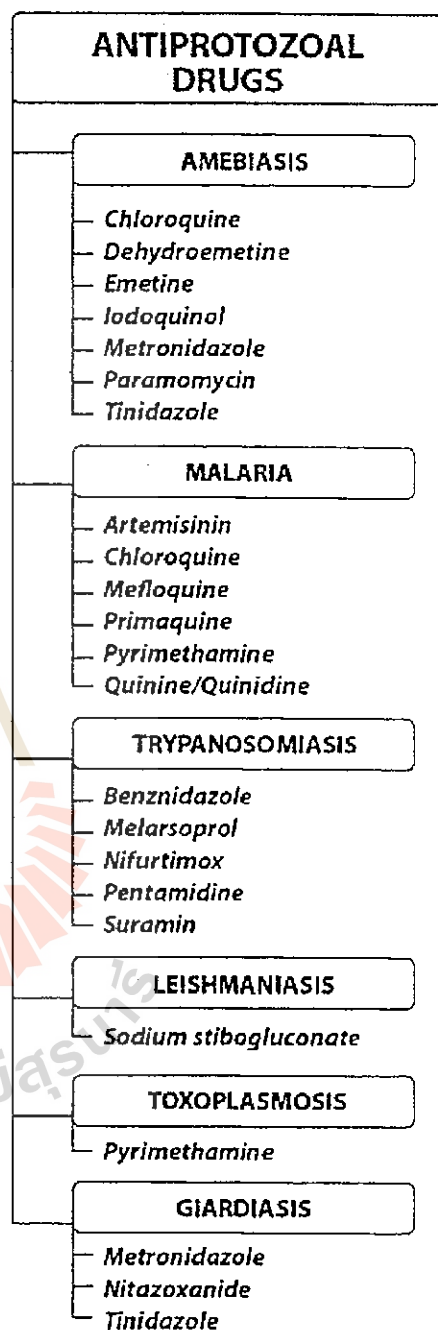


Figure 8.1 Summary of antiprotozoal agents.

A. Life cycle of *Entamoeba histolytica*

Entamoeba histolytica exists in two forms: cysts that can survive outside the body, and labile but invasive trophozoites that do not persist outside the body. Cysts, ingested through feces-contaminated food or water, pass into the lumen of the intestine, where the trophozoites are liberated. The trophozoites multiply, and they either invade and ulcerate the mucosa of the large intestine or simply feed on intestinal bacteria. [Note: One strategy for treating luminal amebiasis is to add antibiotics, such as *tetracycline*, to the treatment regimen, resulting in a reduction in intestinal flora—the ameba's major food source.] The trophozoites within the intestine are slowly carried toward the rectum, where they return to the cyst form and are excreted in feces.

Large numbers of trophozoites within the colon wall can also lead to systemic invasion. A summary of the life cycle of *E. histolytica* is presented in Figure 8.2.

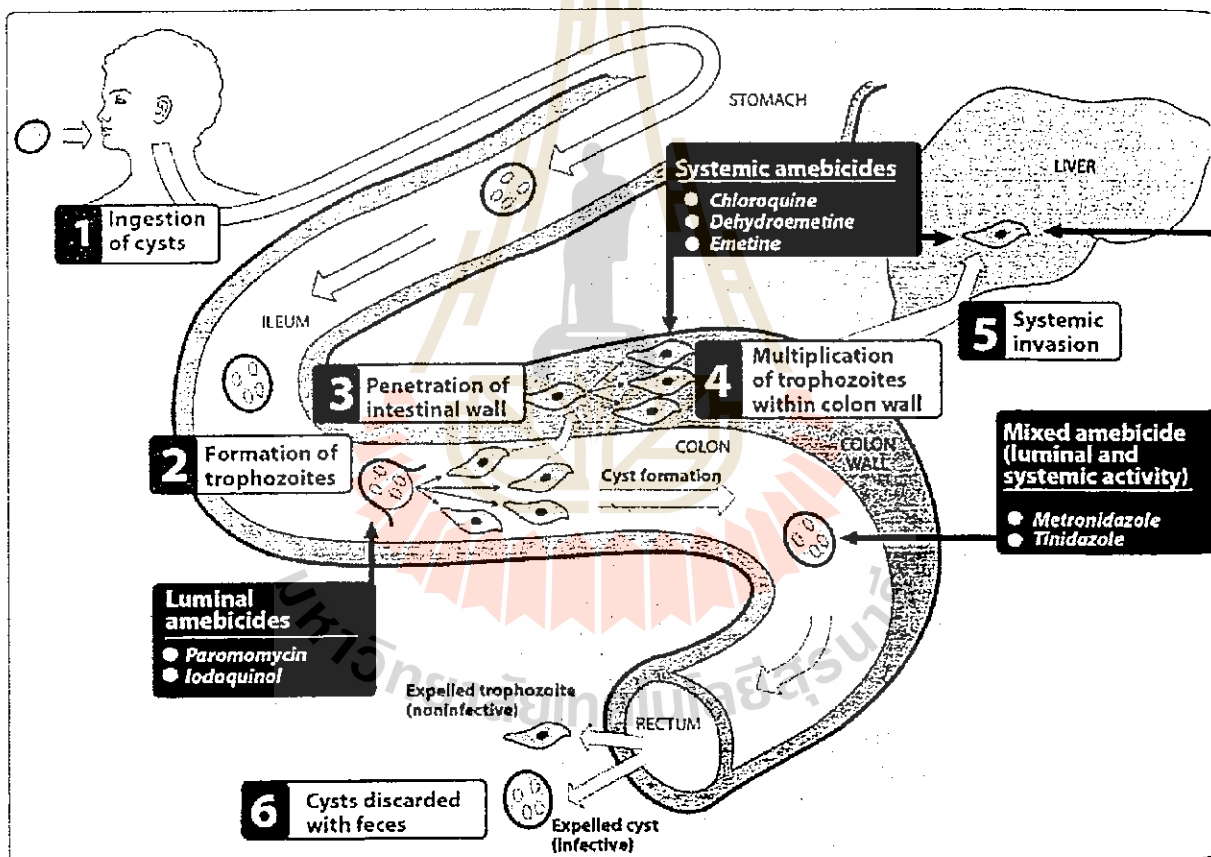


Figure 8.2 Life cycle of *Entamoeba histolytica*, showing the sites of action of amebicidal drugs.

B. Classification of amebicidal drugs

Therapeutic agents are classified as luminal, systemic, or mixed (luminal and systemic) amebicides according to the site where the drug is effective (see Figure 8.2). For example, luminal amebicides act on the parasite in the lumen of the bowel,

whereas systemic amebicides are effective against amebas in the intestinal wall and liver. Mixed amebicides are effective against both the luminal and systemic forms of the disease, although luminal concentrations are too low for single-drug treatment.

C. Mixed amebicides (metronidazole and tinidazole)

1. **Metronidazole:** *Metronidazole* [me-troe-NYE-da-zole], a nitroimidazole, is the mixed amebicide of choice for treating amebic infections; it kills the *E. histolytica* trophozoites. [Note: *Metronidazole* also finds extensive use in the treatment of infections caused by *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, anaerobic cocci, and anaerobic gram-negative bacilli (for example, *Bacteroides* species). *Metronidazole* is the drug of choice for the treatment of pseudomembranous colitis caused by the anaerobic, gram-positive bacillus *Clostridium difficile* and is also effective in the treatment of brain abscesses caused by these organisms.]

a. **Mechanism of action:** Some anaerobic protozoal parasites (including amebas) possess ferredoxin-like, low-redox-potential, electron-transport proteins that participate in metabolic electron removal reactions. The nitro group of *metronidazole* is able to serve as an electron acceptor, forming reduced cytotoxic compounds that bind to proteins and DNA, resulting in cell death.

b. **Pharmacokinetics:** *Metronidazole* is completely and rapidly absorbed after oral administration (Figure 8.3). [Note: For the treatment of amebiasis, it is usually administered with a luminal amebicide, such as *iodoquinol* or *paromomycin*. This combination provides cure rates of greater than 90 percent.] *Metronidazole* distributes well throughout body tissues and fluids. Therapeutic levels can be found in vaginal and seminal fluids, saliva, breast milk, and cerebrospinal fluid (CSF). Metabolism of the drug depends on hepatic oxidation of the *metronidazole* side chain by mixed-function oxidase, followed by

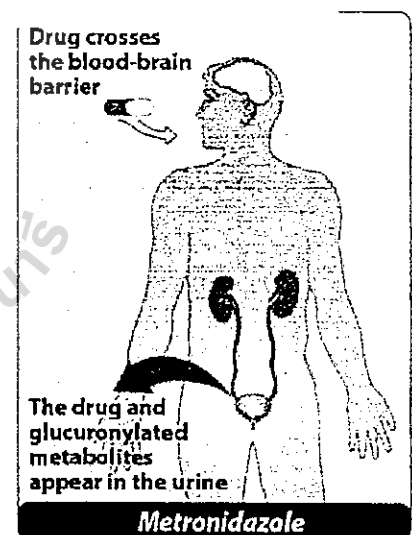


Figure 8.3 Administration and fate of *metronidazole*.

glucuronylation. Therefore, concomitant treatment with inducers of this enzymatic system, such as *phenobarbital*, enhances the rate of metabolism. Conversely, those drugs that inhibit this system, such as *cimetidine*, prolong the plasma half-life of *metronidazole*. The drug accumulates in patients with severe hepatic disease. The parent drug and its metabolites are excreted in the urine.

c. **Adverse effects:** The most common adverse effects are those associated with the gastrointestinal tract, including nausea, vomiting, epigastric distress, and abdominal cramps (Figure 8.4). An unpleasant, metallic taste is often experienced. Other effects include oral moniliasis (yeast infection of the mouth) and, rarely, neurotoxicologic problems, such as dizziness, vertigo, and numbness or paresthesias in the peripheral nervous system. [Note: The latter are reasons for

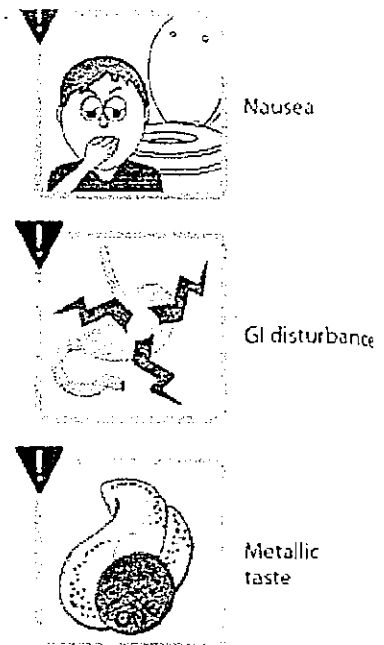


Figure 8.4 Adverse effects of *metronidazole*

discontinuing the drug.] If taken with alcohol, a *disulfiram*-like effect occurs.

d. **Resistance:** Resistance to *metronidazole* is not a therapeutic problem, although strains of trichomonads resistant to the drug have been reported.

2. **Tinidazole:** *Tinidazole* [tye-NI-da-zole] is a second-generation nitroimidazole that is similar to *metronidazole* in spectrum of activity, absorption, adverse effects and drug interactions. It was approved by the U.S. Food and Drug Administration in 2004 for treatment of amebiasis, amebic liver abscess, giardiasis, and trichomoniasis but was used outside the United States for decades prior to approval. *Tinidazole* is as effective as *metronidazole*, with a shorter course of treatment, yet is more expensive than generic *metronidazole*.

D. Luminal amebicides

After treatment of invasive intestinal or extraintestinal amebic disease is complete, a luminal agent, such as *iodoquinol*, *diloxanide furoate*, or *paromomycin*, should be administered for treatment of asymptomatic colonization state.

1. **Iodoquinol:** *Iodoquinol* [eye-oh-doe-QUIN-ole], a halogenated 8-hydroxy quinolone, is amebicidal against *E. histolytica*, and is effective against the luminal trophozoite and cyst forms. Side effects from *iodoquinol* include rash, diarrhea, and dose-related peripheral neuropathy, including a rare optic neuritis. Long-term use of this drug should be avoided.
2. **Paromomycin:** *Paromomycin* [par-oh-moe-MYE-sin], an aminoglycoside antibiotic, is only effective against the intestinal (luminal) forms of *E. histolytica* and tapeworm, because it is not significantly absorbed from the gastrointestinal tract. It is an alternative agent for cryptosporidiosis. Although directly amebicidal, *paromomycin* also exerts its antiamebic actions by reducing the population of intestinal flora. Its direct amebicidal action is

probably due to the effects it has on cell membranes, causing leakage. Very little of the drug is absorbed on oral ingestion, but that which is absorbed is excreted in the urine. Gastrointestinal distress and diarrhea are the principal adverse effects.

E. Systemic amebicides

These drugs are useful for treating liver abscesses or intestinal wall infections caused by amebas.

1. Chloroquine: *Chloroquine* [KLOR-oh-kwin] is used in combination with *metronidazole* and *diloxanide furoate* to treat and prevent amebic liver abscesses. It eliminates trophozoites in liver abscesses, but it is not useful in treating luminal amebiasis. *Chloroquine* is also effective in the treatment of malaria.

2. Emetine and dehydroemetine:

Emetine [EM-e-teen] and *dehydroemetine* [de-hye-dro-EM-e-teen] are alternative agents for the treatment of amebiasis. They inhibit protein synthesis by blocking chain elongation.¹ Intramuscular injection is the preferred route. *Emetine* is concentrated in the liver, where it persists for a month after a single dose. It is slowly metabolized and excreted, and it can accumulate. Its half-life in plasma is 5 days. The use of these ipecac alkaloids is limited by their toxicities (*dehydroemetine* is less toxic than *emetine*), and close clinical observation is necessary when these drugs are administered. They should not be taken for more than 5 days. *Dehydroemetine* is only available under a compassionate investigational new drug protocol through the Centers of Disease Control and Prevention. Among the untoward effects are pain at the site of injection, transient nausea, cardiotoxicity (for example, arrhythmias or congestive heart failure), neuromuscular weakness, dizziness, and rashes. A summary of the treatment of amebiasis is shown in [Figure 8.5](#).

CLINICAL SYNDROME	DRUG
Asymptomatic cyst carriers	<i>Iodoquinol</i> or <i>Paromycin</i>
Diarrhea/dysentery Extraintestinal	<i>Metronidazole</i> plus <i>Iodoquinol</i> or <i>Paromycin</i>
Amebic liver abscess	<i>Chloroquine</i> plus <i>Metronidazole</i> or <i>Emetine</i>

Figure 8.5 Some commonly used therapeutic options for the treatment of amebiasis.

III. Chemotherapy for Trypanosomiasis

Trypanosomiasis refers to two chronic and, eventually, fatal diseases caused by species of *Trypanosoma*: African sleeping sickness, and American sleeping sickness ([Figure 8.13](#)). In African sleeping sickness, the causative organisms, *Trypanosoma brucei gambiense* and *Trypanosoma brucei rhodiense*, initially live and grow in the blood. The parasite invades the CNS, causing an inflammation of the brain and spinal cord that produces the characteristic lethargy and, eventually, continuous sleep. Chagas' disease (American sleeping sickness) is caused by *Trypanosoma cruzi* and occurs in South America.

A. Melarsoprol

Melarsoprol [mel-AR-so-prol] is a derivative of mersalyl oxide, a trivalent arsenical. Its use is limited to the treatment of trypanosomal infections—usually in the late stage with CNS involvement—and it is lethal to these parasites.

1. **Mechanism of action:** The drug reacts with sulfhydryl groups of various substances, including enzymes in both the organism and host. The parasite's enzymes may be more sensitive than those of the host. There is evidence that mammalian cells may be less permeable to the drug and, thus, are protected from its toxic effects. Trypanosomal resistance may also be due to decreased permeability of the drug.

2. **Pharmacokinetics:** *Melarsoprol* usually is slowly administered intravenously through a fine needle, even though it is absorbed from the gastrointestinal tract. Because it is very

irritating, care should be taken not to infiltrate surrounding tissue. Adequate trypanocidal concentrations appear in the CSF, in contrast to nonpenetration of the CSF by *pentamidine*. *Melarsoprol* is therefore the agent of choice in the treatment of *T. brucei rhodesiense*, which rapidly invades the CNS, as well as for meningoencephalitis caused by *T. brucei gambiense*. The host readily oxidizes *melarsoprol* to a relatively nontoxic, pentavalent arsenic compound. The drug has a very short half-life and is rapidly excreted into the urine (Figure 8.14).

3. **Adverse effects:** CNS toxicities are the most serious side effects of *melarsoprol* treatment. Encephalopathy may appear soon after the first course of treatment but usually subsides. It may, however, be fatal.

Hypersensitivity reactions may also occur, and fever may follow injection. Gastrointestinal disturbances, such as severe vomiting and abdominal pain, can be minimized if the patient is in the fasting state during drug administration and for several hours thereafter. *Melarsoprol* is contraindicated

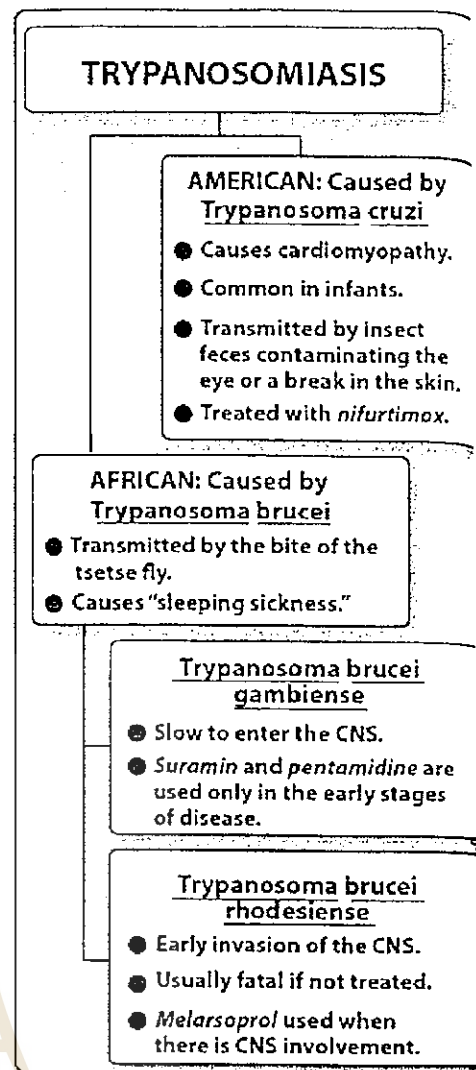


Figure 8.13 Summary of trypanosomiasis

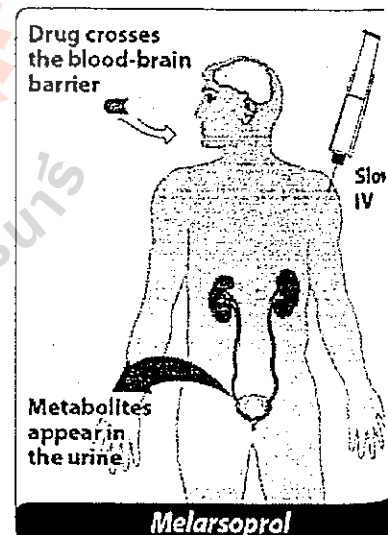


Figure 8.14 Administration and fate of *melarsoprol*.

in patients with influenza. Hemolytic anemia has been seen in patients with glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency.

B. Pentamidine isethionate

Pentamidine [pen-TAM-i-deen] is active against a variety of protozoal infections, including many trypanosomes, such as *T. brucei gambiense*, for which *pentamidine* is used to treat and prevent the organism's hematologic stage. However, some trypanosomes, including *T. cruzi*, are resistant. *Pentamidine* is also effective in the treatment of systemic blastomycosis (caused by the fungus *Blastomyces dermatitidis*) and in treating infections caused by *Pneumocystis jiroveci* (formerly called *Pneumocystis carinii*—a name now used to refer to the organism in animals). [Note: It is now considered to be a fungus, but it is not susceptible to antifungal drugs. *Trimethoprim-sulfamethoxazole* is preferred in the treatment of *P. jiroveci* infections. However, *pentamidine* is the drug of choice in treating patients with pneumonia caused by *P. jiroveci* who have failed to respond to *trimethoprim-sulfamethoxazole*. The drug is also used in treating *P. jiroveci*-infected individuals who are allergic to sulfonamides. Because of the increased incidence of pneumonia caused by this organism in immunocompromised patients, such as those infected with human immunodeficiency virus, *pentamidine* has assumed an important place in chemotherapy.] *Pentamidine* is also an alternative drug to *stibogluconate* in the treatment of leishmaniasis.

1. **Mechanism of action:** *Trypanosoma brucei* concentrates *pentamidine* by an energy-dependent, high-affinity uptake system. [Note: Resistance is associated with an inability of the trypanosome to concentrate the drug.] Although its mechanism of action has not been defined, evidence exists that the drug binds to the parasite's DNA and interferes with the synthesis of RNA, DNA, phospholipid, and protein by the parasite.
2. **Pharmacokinetics:** Fresh solutions of *pentamidine* are administered intramuscularly or as an aerosol (Figure 8.15).

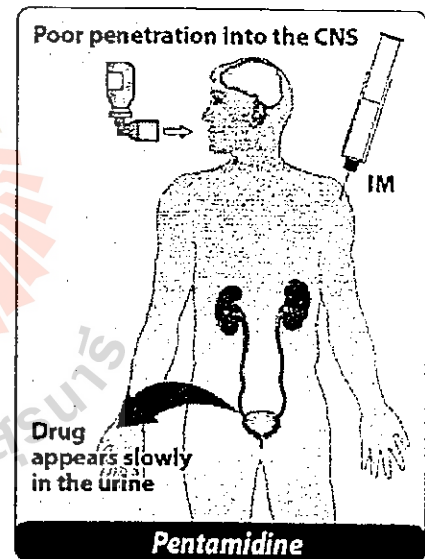


Figure 8.15 Administration and fate of *pentamidine*.

[Note: The intravenous route is avoided because of severe adverse reactions, such as a sharp fall in blood pressure and tachycardia.] The drug is concentrated and stored in the liver and kidney for a long period of time. Because it does not enter the CSF, it is ineffective against the meningoencephalitic stage of trypanosomiasis. The drug is not metabolized, and it is excreted very slowly into the urine. Its half-life in the plasma is about 5 days.

3. **Adverse effects:** Serious renal dysfunction may occur, which reverses on discontinuation of the drug. Other adverse reactions are hypotension, dizziness, rash, and toxicity to β cells of the pancreas.

C. Nifurtimox

Nifurtimox [nye-FER-tim-oks] has found use only in the treatment of acute *T. cruzi* infections (Chagas' disease), although treatment of the chronic stage of such infections has led to variable results. [Note: *Nifurtimox* is suppressive, not curative.] Being a nitroaromatic compound, *nifurtimox* undergoes reduction and, eventually, generates intracellular oxygen radicals, such as superoxide radicals and hydrogen peroxide⁴ (Figure 8.16). These highly reactive radicals are toxic to *T. cruzi*, which lacks catalase.⁵ [Note: Mammalian cells are partially protected from such substances by the presence of enzymes such as catalase, glutathione peroxidase, and superoxide dismutase.] *Nifurtimox* is administered orally, and it is rapidly absorbed and metabolized to unidentified products that are excreted in the urine. Adverse effects are common following chronic administration, particularly among the elderly. Major toxicities include immediate hypersensitivity reactions such as anaphylaxis, delayed hypersensitivity reactions such as dermatitis and icterus, and gastrointestinal problems that may be severe enough to cause weight loss. Peripheral neuropathy is relatively common, and disturbances in the CNS may also occur. In addition, cell-mediated immune reactions may be suppressed.

D. Suramin

Suramin [SOO-ra-min] is used primarily in the early treatment and, especially,

the prophylaxis of African trypanosomiasis.

It is very reactive and inhibits many enzymes, among them those involved in energy

metabolism (for example, glycerol phosphate dehydrogenase⁶), which appears to be the mechanism most closely correlated with trypanocidal activity. The drug must be injected intravenously. It binds to plasma proteins and remains in the plasma for a long time; accumulating in the liver and in the proximal tubular cells of the kidney. The severity of the adverse reactions demands that the patient be carefully

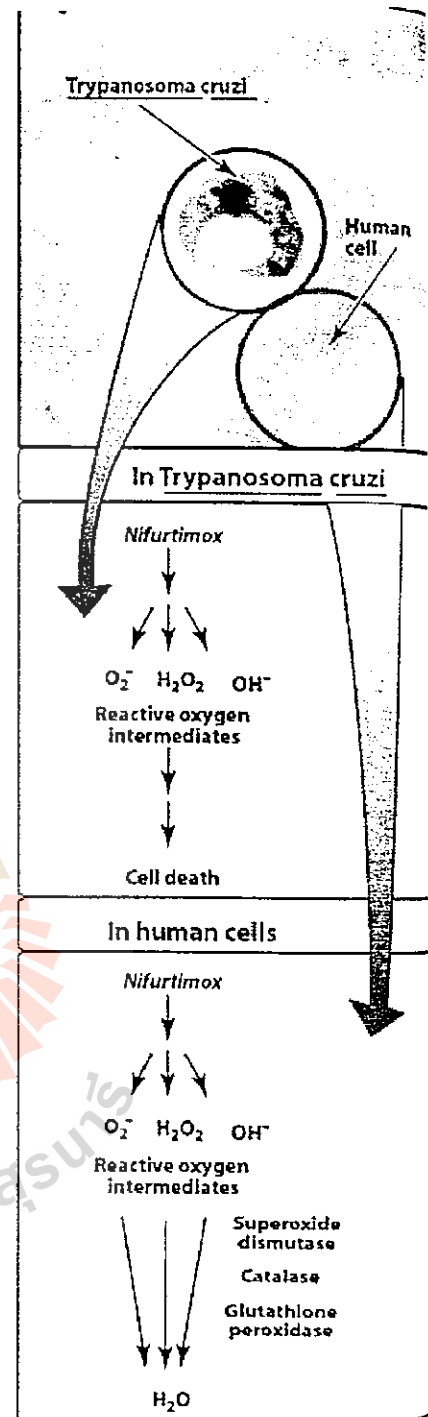


Figure 8.16 Generation of toxic intermediates by *nifurtimox*

followed, especially if he or she is debilitated. Although infrequent, adverse reactions include nausea and vomiting (which cause further debilitation of the patient), shock and loss of consciousness, acute urticaria, and neurologic problems, including paresthesia, photophobia, palpebral edema (edema of the eyelids), and hyperesthesia of the hands and feet. Albuminuria tends to be common, but when cylindruria (the presence of renal casts in the urine) and hematuria occur, treatment should cease.

E. Benznidazole

Benznidazole [benz-NI-da-zole] is a nitroimidazole derivative that inhibits protein synthesis and ribonucleic acid synthesis in the T. cruzi cells. It is an alternative choice for treatment of acute and indeterminate phases of Chagas' disease, but therapy with *benznidazole* does not offer any significant efficacy or toxicity advantages over that with *nifurtimox*. However, *benznidazole* is recommended as prophylaxis for preventing infections caused by *T. cruzi* among hematopoietic stem cell transplant recipients because treatment in potential donors is not always effective.

IV. Chemotherapy for Leishmaniasis

There are three types of leishmaniasis: cutaneous, mucocutaneous, and visceral. [Note: In the visceral type (liver and spleen), the parasite is in the bloodstream and can cause very serious problems.] Leishmaniasis is transmitted from animals to humans (and between humans) by the bite of infected sandflies. The diagnosis is established by demonstrating the parasite in biopsy material and skin lesions. The treatments of leishmaniasis and trypanosomiasis are difficult, because the effective drugs are limited by their toxicities and failure rates. Pentavalent antimonials, such as *sodium stibogluconate*, are the conventional therapy used in the treatment of leishmaniasis, with *pentamidine* and *amphotericin B* as backup agents. *Allopurinol* has also been reported to be effective (it is converted to a toxic metabolite by the amastigote form⁷ of the organism).

A. Life cycle of the causative organism: Leishmania species

The sandfly transfers the flagellated promastigote form of the protozoa, which is rapidly phagocytized by macrophages. In the macrophage, the promastigotes rapidly change to nonflagellated amastigotes and multiply, killing the cell. The newly released amastigotes are again phagocytized, and the cycle continues.

B. Sodium stibogluconate

Sodium stibogluconate [stib-o-GLOO-koe-nate] is not effective in vitro. Therefore, it has been proposed that reduction to the trivalent antimonial compound is essential for activity. The exact mechanism of action has not been determined. Evidence for inhibition of glycolysis in the parasite at the phosphofructokinase reaction⁸ has been found. Because it is not absorbed on oral administration, *sodium stibogluconate* must be administered parenterally, and it is distributed in the extravascular compartment. Metabolism is minimal, and the drug is excreted in the urine (Figure 8.17). Adverse effects include pain at the injection site, gastrointestinal upsets, and cardiac arrhythmias. Renal and hepatic function should be monitored periodically.

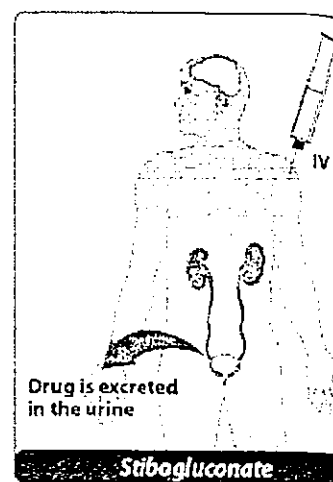


Figure 8.17 Administration and fate of *stibogluconate*

V. Chemotherapy for Toxoplasmosis

One of the most common infections in humans is caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*, which is transmitted to humans when they consume raw or inadequately cooked, infected meat.⁹ An infected pregnant woman can transmit the organism to her fetus. Cats are the only animals that shed oocysts, which can infect other animals as well as humans. The treatment of choice for this condition is the antifolate drug *pyrimethamine*. A combination of *sulfadiazine* and *pyrimethamine* is also efficacious. *Leucovorin* is often administered to protect against folate deficiency. Other inhibitors of folate biosynthesis, such as *trimethoprim* and *sulfamethoxazole*, are without therapeutic efficacy in toxoplasmosis. [Note: At the first appearance of a rash, *pyrimethamine* should be discontinued, because hypersensitivity to this drug can be severe.]

VI. Chemotherapy for Giardiasis

Giardia lamblia is the most commonly diagnosed intestinal parasite in the United States.¹⁰ It has only two life-cycle stages: the binucleate trophozoite with four flagellae, and the drug-resistant, four-nucleate cyst (Figure 8.18). Ingestion, usually from contaminated drinking water, leads to infection. The

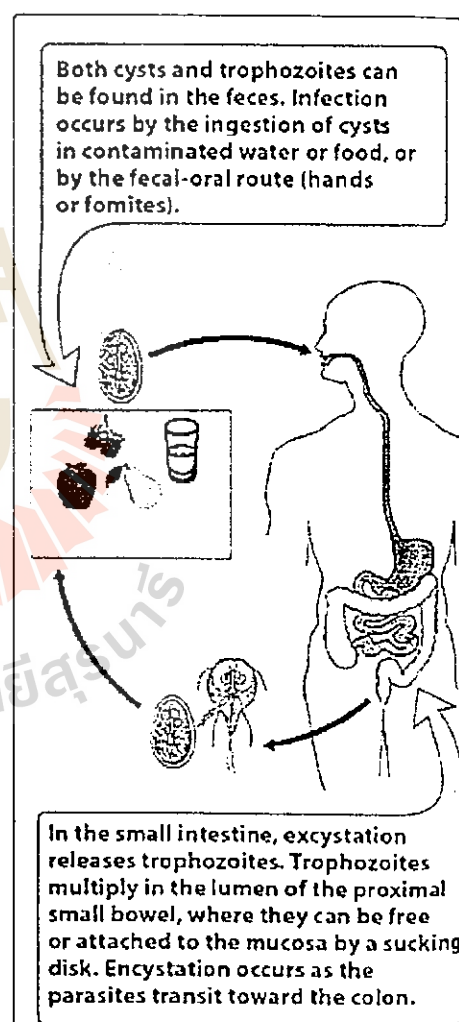


Figure 8.18 Life cycle of *Giardia lamblia*.

trophozoites exist in the small intestine and divide by binary fission. Occasionally, cysts are formed that pass out in the stool. Although some infections are asymptomatic, severe diarrhea can occur, which can be very serious in immune-suppressed patients. The treatment of choice is *metronidazole* for 5 days. One alternative agent is *tinidazole*, which is equally effective as *metronidazole* in treatment of giardiasis but with a much shorter course of treatment (2 g given once). *Nitazoxanide* [nye-ta-ZOX-a-nide], a nitrothiazole derivative structurally similar to *aspirin*, was recently approved for treatment of giardiasis. *Nitazoxanide* is also equally efficacious as *metronidazole* and, in comparison, has a 2 day shorter course of therapy.



Table 8-1. Treatment of Amebiasis.¹

Clinical Setting	Drugs of Choice and Adult Dosage	Alternative Drugs and Dosage
Asymptomatic intestinal infection	Luminal agent: <u>Diloxanide furoate</u> , ² 500 mg 3 times daily for 10 days <i>or-</i> <u>Iodoquinol</u> , 650 mg 3 times daily for 21 days <i>or-</i> <u>Paromomycin</u> , 10 mg/kg 3 times daily for 7 days	
Mild to moderate intestinal infection	<u>Metronidazole</u> , 750 mg 3 times daily (or 500 mg IV every 6 hours) for 10 days <i>or-</i> <u>Tinidazole</u> , 2 g daily for 3 days <i>plus-</i> Luminal agent (see above)	Luminal agent (see above) <i>plus either-</i> <u>Tetracycline</u> , 250 mg 3 times 10 days <i>or-</i> <u>Erythromycin</u> , 500 mg 4 times 10 days
Severe intestinal infection	<u>Metronidazole</u> , 750 mg 3 times daily (or 500 mg IV every 6 hours) for 10 days <i>or-</i> <u>Tinidazole</u> , 2 g daily for 3 days <i>plus-</i> Luminal agent (see above)	Luminal agent (see above) <i>plus either-</i> <u>Tetracycline</u> , 250 mg 3 times 10 days <i>or-</i> Dehydroemetine ³ or emetine ³ SC or IM for 3-5 days
Hepatic abscess, ameboma, and other extraintestinal disease	<u>Metronidazole</u> , 750 mg 3 times daily (or 500 mg IV every 6 hours) for 10 days <i>or-</i> <u>Tinidazole</u> , 2 g daily for 5 days <i>plus-</i> Luminal agent (see above)	Dehydroemetine ³ or emetine ³ SC or IM for 8-10 days, followed (liver abscess only) <u>chloroquine</u> , 250 mg twice daily for 2 days, then 125 mg daily for 21 days <i>plus-</i> Luminal agent (see above)

¹Route is oral unless otherwise indicated. See text for additional details and cautions.

²Not available in the USA.

³Available in the USA only from the Drug Service, CDC, Atlanta (404-639-3670).

Table 8-2. Treatment of Other Protozoal Infections.

Organism or Clinical Setting	Drugs of Choice ¹	Alternative Drugs
<i>Babesia</i> species	<u>Clindamycin</u> , 600 mg 3 times daily for 7 days <i>plus-</i> <u>Quinine</u> , 650 mg for 7 days	<u>Atovaquone</u> <i>or</i> <u>azithromycin</u>
<i>Balantidium coli</i>	<u>Tetracycline</u> , 500 mg 4 times daily for 10 days	<u>Metronidazole</u> , 750 mg 3 times daily for 5 days
<i>Cryptosporidium</i> species	<u>Paromomycin</u> , 500-750 mg 3 or 4 times daily for 10 days	<u>Azithromycin</u> , 500 mg daily for 21 days
<i>Cyclospora cayentanensis</i>	<u>Trimethoprim-sulfamethoxazole</u> , one double-strength tablet 4 times daily for 7-14 days	
<i>Dientamoeba fragilis</i>	<u>Iodoquinol</u> , 650 mg 3 times daily for 20 days	<u>Tetracycline</u> , 500 mg 4 times daily for 10 days <i>or-</i> <u>Paromomycin</u> , 500 mg 3 times daily for 7 days
<i>Giardia lamblia</i>	<u>Metronidazole</u> , 250 mg 3 times daily for 5 days <i>or-</i> <u>Tinidazole</u> , 2 g once	<u>Furazolidone</u> , 100 mg 4 times daily for 7 days <i>or-</i> <u>Albendazole</u> , 400 mg daily for 5 days
<i>Isospora belli</i>	<u>Trimethoprim-sulfamethoxazole</u> , one double-strength tablet 4 times daily for 10 days, then twice daily for 21 days	<u>Pyrimethamine</u> , 75 mg daily for 14 days <i>plus-</i> <u>Folinic acid</u> , 10 mg daily for 14 days
Microsporidia	<u>Albendazole</u> , 400 mg twice daily for 20-30 days	
Leishmaniasis		
Visceral (<i>L donovani</i> , <i>L chagasi</i> , <i>L infantum</i>)	<u>Sodium stibogluconate</u> , ² 20 mg/kg/d IV or IM for 28 days	<u>Meglumine antimonate</u> ³ <i>or-</i>

		Amphotericin B <i>or-</i> Miltefosine ³
Cutaneous (<i>L major</i> , <i>L tropica</i> , <i>L mexicana</i> , <i>L braziliensis</i>)	Sodium stibogluconate, ² 20 mg/kg/d IV or IM for 20 days	Meglumine antimonate ² <i>or-</i> <u>Ketoconazole</u> <i>or-</i> <u>Pentamidine</u> <i>or-</i> Topical or intralesional therapies
<i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>P carinii</i> ²	Trimethoprim-sulfamethoxazole, 15-20 mg trimethoprim component/kg/d IV, or two double-strength tablets every 8 hours for 21 days	<u>Pentamidine</u> <i>or-</i> <u>Trimethoprim-dapsone</u> <i>or-</i> <u>Clindamycin plus primaquine</u> <i>or-</i> <u>Atovaquone</u>
<i>Toxoplasma gondii</i>		
Acute, congenital, immunocompromised	<u>Pyrimethamine plus clindamycin plus folinic acid</u>	<u>Pyrimethamine plus sulfadiazine plus folinic acid</u>
Pregnancy	<u>Spiramycin</u> , 3 g daily until delivery	
<i>Trichomonas vaginalis</i>	<u>Metronidazole</u> , 2 g once or 250 mg 3 times daily for 7 days <i>or-</i> <u>Tinidazole</u> , 2 g once	
<i>Trypanosoma brucei</i>		
Hemolympathic	<u>Suramin</u> ²	<u>Pentamidine</u> <i>or-</i> <u>Eflornithine</u>
Advanced CNS disease	Melarsoprol ²	<u>Eflornithine</u>

<i>Trypanosoma cruzi</i>	Nifurtimox ² or- Benznidazole ³	
--------------------------	---	--

¹Established, relatively simple dosing regimens are provided. Route is oral unless otherwise indicated. See text for additional information, toxicities, cautions, and discussions of dosing for the more rarely used drugs, many of which are highly toxic.

²Available in the USA only from the Drug Service, CDC, Atlanta (404-639-3670).

³Not available in the USA.

⁴*P jiroveci (carinii* in animals) has traditionally been considered a protozoan because of its morphology and drug sensitivity, but recent molecular analyses have shown it to be most closely related to fungi.

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition(International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) Pharmacology 6th Edition, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) Pharmacology 3rd Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). Textbook of pharmacology. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ and Armstrong AW. (2008). Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.

บทที่ 9 ยาถ่ายพยาธิ (Anthelmintic Drugs)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

พยาธิที่ก่อโรคในมนุษย์ แบ่งเป็น 3 ประเภท คือ

- พยาธิตัวกลม (Nematodes) ตัวแก่ส่วนใหญ่อยู่ในลำไส้ บางชนิดอยู่ในเลือดหรือระบบ น้ำเหลือง ตัวอ่อนมักซ่อนไขไปตามอวัยวะต่างๆ
- พยาธิตัวตัด (cestodes) ลำตัวเป็นปล้อง ไม่แยกเพศ
- พยาธิใบไม้ (Trematodes) ลำตัวแบนคล้ายใบไม้ มีวงชีวิตซับซ้อน ส่วนใหญ่ไม่แยกเพศ ยกเว้น พยาธิใบไม้ในเลือด

ยาถ่ายพยาธิ แบ่งตามชนิดของพยาธิเป็น ยาถ่ายพยาธิตัวกลม ยาถ่ายพยาธิใบไม้ และ ยาถ่ายพยาธิตัวตัด

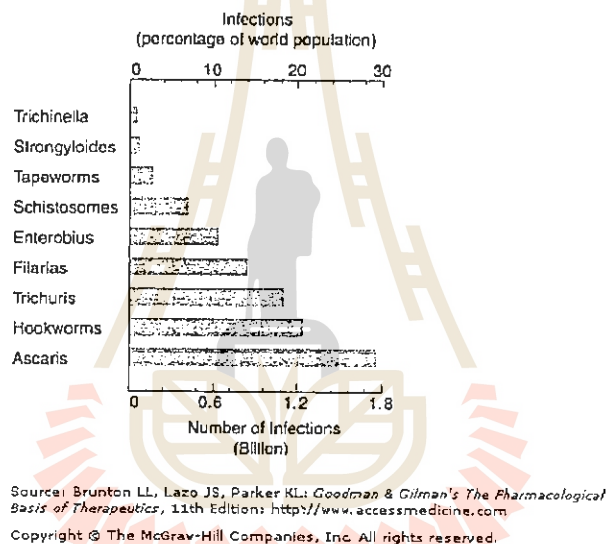


Fig 9.1 relative incidence of helminth infections worldwide

1 ยาถ่ายพยาธิตัวกลม (Benzimidazole Derivatives)

ได้แก่ mebendazole, albendazole และ thiabendazole ยากลุ่มนี้นิยมใช้มากในการถ่ายพยาธิตัวกลม แต่ไม่ควรใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 2 ปี และในหญิงมีครรภ์ เพราะมีพิษต่อตัวอ่อนในสัตว์ทดลอง

โรคที่เกิดจากพยาธิตัวกลม (Nematode Infection)

1. โรคพยาธิไส้เดือน (Ascariasis= Roundworm disease) เกิดจากพยาธิ *Ascaris lumbricoides* ติดเชื้อโดยการรับประทานไข่ของพยาธิซึ่งปนเปื้อนในดินเข้าไป

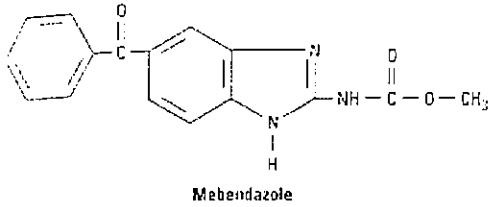
2. โรคพยาธิเข็มหมุด (Enterobiasis=Pinworm disease) เกิดจากพยาธิ *Enterobius (Oxyuris) vermicularis* เป็นโรคพยาธิที่ติดต่อและแพร่กระจายได้ง่ายโดยรับประทานไข่พยาธิที่ปนเปื้อนในดิน หรือที่ติดมือผู้ป่วย เมื่อเกาบริเวณทวารหนักหรือที่ปลิวอยู่ในอากาศ
3. โรคพยาธิแส้ม้า (Trichuriasis=Whipworm disease) เกิดจากพยาธิ *Trichuris trichiura* ติดเชื้อโดยการรับประทานไข่พยาธิ
4. โรคพยาธิปากขอ (Hookworm Disease) เกิดจากพยาธิปากขอ *Necator americanus* และ *Ancylostoma duodenale* ผู้ป่วยที่ไม่แสดงอาการจะเป็นพาหะของเชื้อ การติดเชื้อเกิดจากตัวอ่อนในระยะติดต่อของพยาธิ ไช้เข้าผิวหนังโดยตรง
5. โรค Strongyloidiasis (Threadworm disease) เกิดจากพยาธิ *Strongyloides stercoralis* โดยตัวอ่อนระยะติดต่อ (filariform) จะไชผ่านผิวหนังและหลุดเลือดฝอยไปยังปอด
6. โรคพยาธิแคปซิลลาเรีย (Intestinal capillariasis) เป็นโรคที่พบในฟิลิปปินส์และไทย เกิดจากพยาธิ *Capillaria philippinensis* ติดต่อจากการรับประทานปลาดิบ
7. โรคพยาธิตัวจิ๊ด (Gnathostomiasis) เป็นโรคพยาธิชนิดกล้าไฟ พบในไทย และญี่ปุ่น เกิดจากตัวอ่อนของหนอนพยาธิ *Gnathostoma spinigerum* พยาธินี้อาศัยอยู่ในกระเพาะอาหารของแมวและสุนัข คนติดเชื้อโดยการรับประทานอาหารดิบๆ หรือสุกๆ ดิบๆ
8. โรคพยาธิหอยโข่ง (Angiostrongyliasis) เกิดจากการรับประทานตัวอ่อนของพยาธิ *Angiostrongylus cantonensis* ใน intermediate host ได้แก่ หอยโข่ง หรือ หอยปิ้ง หอยขม และหอยทากยักษ์ นอกจากนี้คนอาจได้พยาธิจากการบริโภค paratenic host ซึ่ง ได้แก่ ปู กบ กุ้งน้ำจืด
9. โรคฟีลาเรียในระบบน้ำเหลือง (Lymphatic Filariasis) ยุง *Anopheles* และยุง *Mansonia* เป็นพาหะของเชื้อ *Wucheria bancrofti* และ *Brugia malayi* ตามลำดับ
10. โรค Trichinosis เกิดจากการรับประทานตัวอ่อนของพยาธิ *Trichinella spiralis* ซึ่งอยู่ใน cyst ในกล้ามเนื้อลายของหมูที่ปรุงสุกๆ ดิบๆ
11. โรคพยาธิในชั้นของผิวหนัง (Cutaneous Larva Migrans หรือ Creeping Eruption) เกิดจากการซ่อนไชโดยตัวอ่อนของหนอนพยาธิตัวกลม ที่พบได้บ่อยคือพยาธิปากขอของสุนัขและแมว (*Ancylostoma braziliense*) พยาธิปากขอของสุนัข (*A. caninum*) พยาธิตัวจิ๊ด (*Gnathostoma spinigerum*) และพยาธิ *Strongyloides (Strongyloides stercoralis)*
12. โรค Toxocariasis (Visceral Larva Migrans) เกิดจากตัวอ่อนของพยาธิไส้เดือนของสุนัขและแมว (*Toxocara canis, T. cati*) คนได้รับเชื้อโดยบริโภคไข่ระยะติดต่อที่ปนเปื้อนในดิน

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

จับกับ β -tubulin ที่เป็นองค์ประกอบของ microtubules ของพยาธิได้ดีกว่าของคน และทำให้การขนส่งกลูโคสเข้าเซลล์พยาธิถูกยับยั้งแบบถาวร เป็นต้น พยาธิขาดพลังงานจนเคลื่อนไหวน

ไม่ได้และตายอย่างช้าๆ

Mebendazole



เป็นยาอันดับแรกที่ใช้ถ่ายพยาธิตัวกลมหลายชนิด ออกฤทธิ์กว้างต่อพยาธิตัวกลมในลำไส้ ทำลายไข่พยาธิไส้เดือน และพยาธิแส้ม้า ในขนาดสูงๆ ใช้รักษา hydatid disease ที่เกิดจากพยาธิตัวดีด

เภสัชจลนศาสตร์

ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารต่ำมาก

อาการไม่พึงประสงค์

ต่ำในขนาดที่ใช้ถ่ายพยาธิตัวกลม ในขนาดสูงๆอาจทำให้คัน เป็นผื่น ปวดกล้ามเนื้อ มีไข้

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้เป็น drug of choice กับพยาธิตัวกลมหลายชนิด เช่น

Ascaris lumbricoides (roundworm), *Trichuris trichiura* (whipworm), *Necator americanus* (hookworm); *Ancylostoma duodenale* (hookworm), *Enterobius vermicularis* (pinworm), *Trichinella spiralis* (trichinosis), *Trichostrongylus* species, และใช้เป็น alternative drugs กับพยาธิตัวกลมหลายชนิดเช่นกัน เช่น *Visceral larva migrans*, *Angiostrongylus cantonensis*, *Dracunculus medinensis* (guinea worm), *Capillaria philippinensis* (intestinal capillariasis), และ tapeworm (cestodes) เช่น *Taenia saginata* (beef tapeworm)

อยู่ในรูปยาเม็ดหรือยาน้ำเชื่อม ต้องเคี้ยวก่อนกลืน ให้อ่อน หลัง หรือพร้อมอาหารก็ได้ ขนาดที่ใช้ในเด็กและผู้ใหญ่เท่ากัน คือ 100 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 3 วัน ถ้าเป็น pinworm infection ควรได้รับยาซ้ำอีกครั้งหลังจากได้รับครั้งแรกนาน 2 สัปดาห์

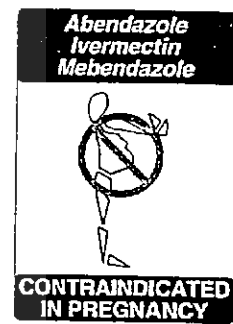
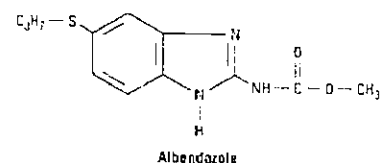


Figure 37.3
Albendazole, ivermectin, and mebendazole are contraindicated in pregnancy.

Albendazole

ออกฤทธิ์ต่อพยาธิตัวกลมในลำไส้ มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ mebendazole ยังมีฤทธิ์ขับพยาธิ *Strongyloides* ด้วย



เภสัชจลนศาสตร์

ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี ถูกเปลี่ยนอย่างรวดเร็วที่ตับ เป็น active metabolite คือ albendazole sulfoxide

อาการไม่พึงประสงค์

เกิดน้อยมากถ้าใช้ในระยะสั้น คือ แน่นหน้าอก ท้องเสีย คลื่นไส้ ปวดศีรษะ มึนงง นอนไม่หลับ ถ้าใช้นานๆ จะมีระดับ aminotransferase สูงขึ้น มีอาการผิดปกติของทางเดินอาหาร ผอมร่วง คัน มีผื่น และเม็ดเลือดขาวต่ำ

ประโยชน์ในการรักษา

เป็นยา drug of choice สำหรับพยาธิ roundworms (nematodes) หลายชนิด เช่น *Ascaris lumbricoides* (roundworm), *Trichuris trichiura* (whipworm), *Necator americanus* (hookworm); *Ancylostoma duodenale* (hookworm), Cutaneous larva migrans (creeping eruption), Visceral larva migrans, *Capillaria philippinensis* (intestinal capillariasis), และ tapeworms (cestodes) เช่น Cysticercosis (pork tapeworm larval stage), *Echinococcus granulosus* (hydatid disease); *Echinococcus multilocularis* และเป็น alternative drugs ของ roundworms (nematodes) เช่น *Strongyloides stercoralis* (threadworm), *Enterobius vermicularis* (pinworm), *Enterobius vermicularis* (pinworm), *Trichostrongylus* species, *Angiostrongylus cantonensis*, และ flukes (trematode) เช่น *Clonorchis sinensis* (liver fluke); *Opisthorchis* species,

ในขนาดสูงและใช้เป็นเวลานาน อยู่ในรูปยาเม็ด และยาแขวนตะกอน

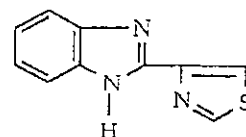
ในการถ่ายพยาธิในลำไส้ ขนาดที่ใช้ คือ 400 mg ครั้งเดียว ถ้ามีพยาธิจำนวนมากอาจให้ติดต่อกัน 2-3 วัน

ในการรักษา hydatid disease ร่วมกับการผ่าตัดเอา cyst ออก ขนาดที่ใช้ คือ 400 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 1 เดือน

ในการรักษา Cysticercosis จากพยาธิตืดหมูที่สมอง ขนาดที่ใช้ คือ 400 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 21 วัน ร่วมกับการให้สเตียรอยด์

Thiabendazole

ออกฤทธิ์กว้างกว่า benzimidazole ตัวอื่น แต่มีพิษสูง



Thiabendazole

เภสัชจลนศาสตร์

ถูกดูดซึมได้ดีและเร็วจากทางเดินอาหาร ยาถูกเปลี่ยนแปลงเกือบหมดที่ตับ ได้เป็น metabolite ที่ถูกขับออกทางไตเกือบหมดภายใน 24 ชั่วโมง มีค่า $t_{1/2}$ 1.2 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์

ที่พบบ่อยคือ เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร อาจมีอาการแน่นหน้าอก ปวดท้อง ปวดศีรษะ ง่วง และอาการผิดปกติทางจิตประสาท ปัสสาวะมีกลิ่นเหม็น อาจเกิดภาวะตับวายที่อันตรายจนถึงแก่ชีวิตได้ นอกจากนี้อาจเกิดการแพ้ยาแบบ Stevens-Johnson syndrome ได้ ยานี้ทำให้มีนงง และง่วง ควรหลีกเลี่ยงการทำงานที่ต้องใช้สมาธิ

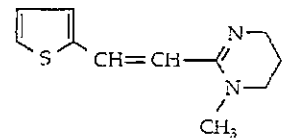
ประโยชน์ในการรักษา

เป็นยาอันดับแรกในการรักษา roundworms (nematodes) เช่น *Angiostrongylus cantonensis* และเป็น alternative drugs ของพยาธิ roundworms (nematodes) เช่น *Strongyloides stercoralis* (threadworm), *Cutaneous larva migrans* (creeping eruption), *Dracunculus medinensis* (guinea worm)

อยู่ในรูปขี้ผึ้ง เคี้ยวก่อนกลืน และในรูป suspension ขนาดที่ใช้ คือ 25 mg/kg วันละ 2 ครั้ง นาน 2 วัน

Pyrantel Pamoate

เป็น tetrahydropyrimidine derivative ถูกดูดซึมน้อยมากจากทางเดินอาหาร



Pyrantel

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ทำให้กล้ามเนื้อเป็นอัมพาตแบบแข็งเกร็ง หลุดจากที่เกาะและถูกขับออกตามการบีบตัวของไส้ ออกฤทธิ์ค่อนข้างกว้างต่อพยาธิตัวกลมในลำไส้ ในการรักษาโรคพยาธิเข็มหมุด พยาธิไส้เดือน และพยาธิปากขอ

อาการไม่พึงประสงค์

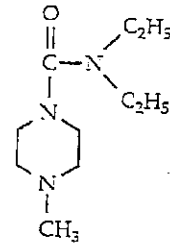
ต่ำ เป็นแบบชั่วคราวและพบบ่อย ได้แก่ อาการผิดปกติของทางเดินอาหาร ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ มีฝัน เป็นไข้ และอ่อนเพลีย

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้เช่นเดียวกับ mebendazole เป็น drug of choice ของพยาธิ roundworms (nematodes) เช่น *Ascaris lumbricoides* (roundworm), *Necator americanus* (hookworm); *Ancylostoma duodenale* (hookworm), *Enterobius vermicularis* (pinworm), *Trichostrongylus* species, และเป็น alternative drugs ต่อ roundworms เช่น *Trichuris trichiura* (whipworm)

ขนาดที่ใช้ คือ 11 mg (base)/kg ครั้งเดียว

Diethylcarbamazine



Diethylcarbamazine

เป็นอนุพันธ์ของ piperazine ในรูปเกลือ citrate

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ทำให้กล้ามเนื้อของ microfilaria อ่อนแรง เคลื่อนไหวไม่ได้ และเปลี่ยนแปลงผิวของพยาธิให้ไวต่อภูมิคุ้มกันร่างกายมากขึ้น พยาธิถูกทำลายด้วยภูมิคุ้มกันมากขึ้น

ออกฤทธิ์ต่อ microfilaria และ filaria ของ *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *B. timori*, *Loa loa*

อาการไม่พึงประสงค์

อาการจากยาไม่รุนแรงนัก เช่น ปวดศีรษะ อ่อนแรง เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน มีนงง และง่วงนอน ส่วนอาการเนื่องจากพยาธิที่ตายนั้นจะรุนแรงมากขึ้นกับชนิดของ พยาธิ

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้รักษาการติดเชื้อจาก *Wuchereria bancrofti* (filariasis); *Brugia malayi* (filariasis); tropical eosinophilia; *Loa loa* (loiasis) มีใช้ในไปยามืด 50 mg table ขนาดที่ใช้ คือ 50 mg วันแรก ตามด้วย 50 mg 3 ครั้งในวันที่สอง และ 100 mg 3 ครั้งในวันที่สาม หลังจากนั้นให้ในขนาด 2 mg/kg วันละ 3 ครั้ง ติดต่อกันจนครบ course (2-3 สัปดาห์)

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

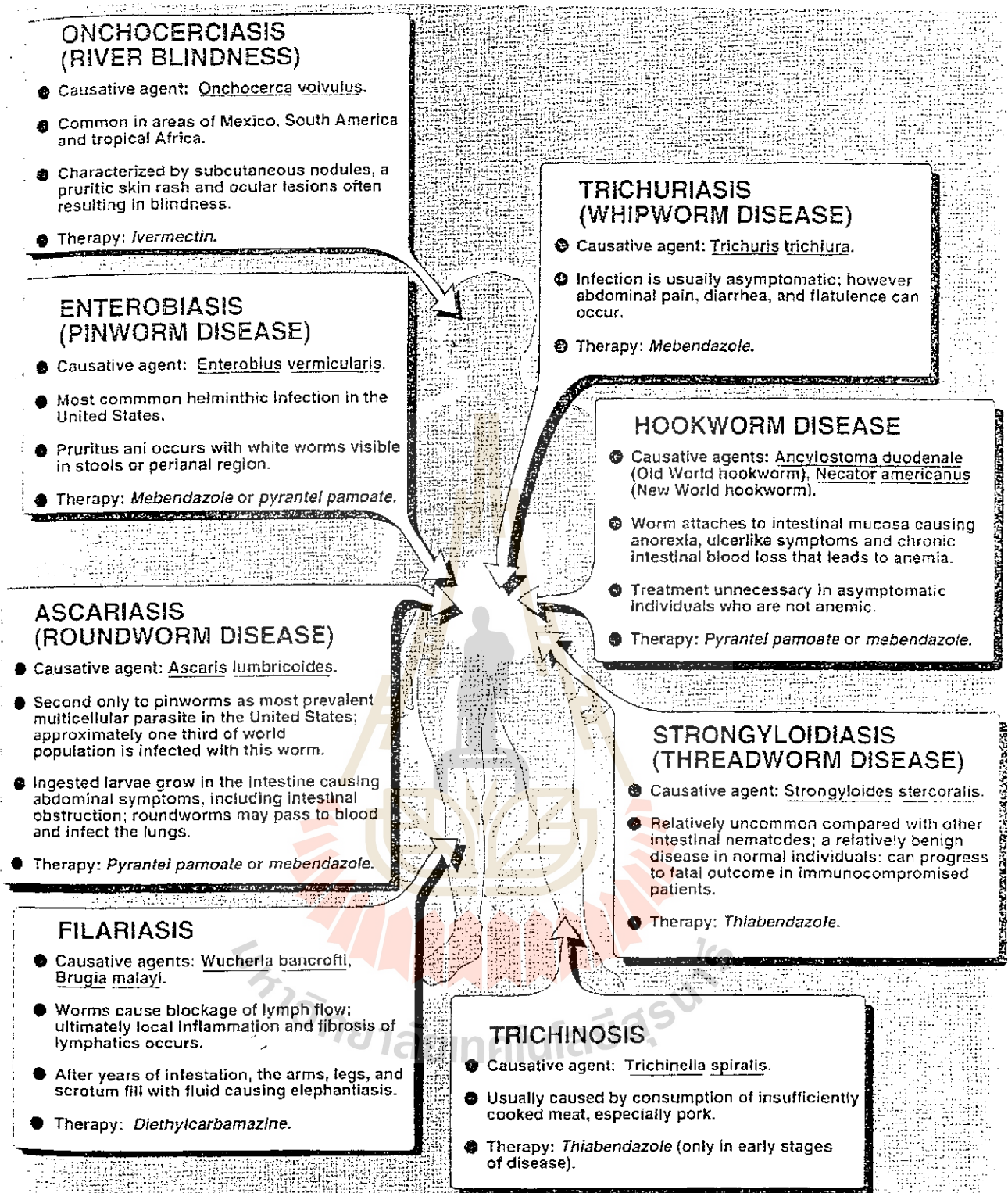


Figure 36.4 Characteristics and therapy for commonly encountered nematode infections.

โรคที่เกิดจากพยาธิใบไม้ (Flukes or Trematode Infection)

1. โรคพยาธิใบไม้ในเลือด (Schistosomiasis)

ติดต่อมายังคน โดยหอยน้ำจืดหลายชนิดเป็น intermediate host โดยตัวอ่อนของพยาธิระยะ cercaria จะไชเข้าผิวหนัง

2. โรคพยาธิใบไม้ในปอด (Paragonimiasis)

ที่พบในเมืองไทยเกิดจากพยาธิชนิด *Paragonimus heterotremus* และ *P. westermani* ติดต่อโดยคนรับประทานกุ้ง หรือปูดิบ

3. โรคพยาธิใบไม้ในตับ (Clonorchiasis, Opisthorchiasis หรือ Fascioliasis)

ติดต่อโดยคนรับประทานปลาดิบ

4 โรคพยาธิใบไม้ในลำไส้ (Fasciolopsiasis)

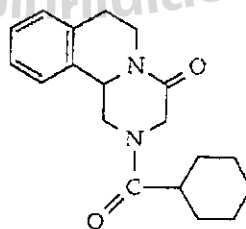
คนได้รับเชื้อโดยการรับประทานตัวอ่อนของพยาธิที่ติดอยู่กับพืชน้ำ เช่น กระจับ สายบัว ผักบุ้ง ฯลฯ

การรักษา Praziquantel เป็นยาอันดับแรกที่ใช้ในการรักษาโรคพยาธิใบไม้แทบทุกชนิด ยกเว้น *Fasciola hepatica* จะใช้ Bithionol เพราะให้ผลรักษาดีกว่า ส่วนยา Metrifonate, Niridazole และ Oxamniquine ใช้รักษาเฉพาะโรคพยาธิใบไม้ในเลือดชนิด *S. haematobium*, *S. japonicum* และ *S. mansoni* ตามลำดับ

ยาที่ใช้รักษาโรคพยาธิใบไม้

PRAZIQUANTEL (BILTRICIDE)

โครงสร้างทางเคมีดังรูป



Praziquantel

กลไกการออกฤทธิ์

ยาเพิ่มการซึมเข้าของ Ca^{2+} ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ของพยาธิ ทำให้กล้ามเนื้อหดตัวแข็งแรง และเป็นอัมพาต ศีรษะพยาธิมีเม็ดพอง ทำให้เกิดการต้านทานการดูดซึมสารกลูโคส ทำให้ระดับกลัยโคเจนของตัวพยาธิลดลงและทำให้พยาธิตายในที่สุด

อาการไม่พึงประสงค์

ผลข้างเคียงส่วนใหญ่ไม่รุนแรง เช่น ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ ง่วงนอน ซึม ผื่นขึ้น ใช้ อาการข้างเคียง มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค และพบบ่อย ถ้าผู้ป่วยรับประทานยาครั้งละ มากกว่า 40 มก. ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคถุงตัวอ่อนตีคหมูขึ้นสมอง อาจพบว่า ระหว่างรักษา ผู้ป่วยมีความดันในสมองเพิ่มขึ้น เนื่องจากการตายของพยาธิ ร่วมกับปฏิกิริยาตอบสนองของ ร่างกาย ทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะรุนแรง กระจกเผลาะที่และชัก บางรายตายกระทันหัน จึงต้อง ระมัดระวังมากในการรักษาผู้ป่วยที่เป็นโรคนี

ข้อควรระวังในการใช้ยาและข้อห้ามใช้

ในระหว่างการรักษาผู้ป่วยไม่ควรขับรถ และทำงานที่ต้องอาศัยการประสานงานของกล้ามเนื้อ ไม่ ควรให้ยาในหญิงมีครรภ์ ส่วนหญิงให้นมบุตรควรหยุดให้นมในวันที่ได้รับประทานยาและหลังจากได้รับยา 3 วัน ที่สำคัญที่สุดคือไม่ควรให้ Praziquantel ในการรักษาโรคถุงตัวตีคในลูกตา เนื่องจากพยาธิที่ถูกทำลาย ในตาอาจเป็นอันตรายกับตาได้

ประโยชน์ที่ใช้ในการรักษา

ยานี้ใช้รักษาโรคพยาธิตัวแบน 2 ตระกูล คือ พยาธิใบไม้ และพยาธิตัวตีค

1. ใช้เป็นยาอันดับแรกในการรักษาโรคพยาธิใบไม้เกือบทุกชนิด ยกเว้นพยาธิใบไม้ในตับบางชนิด เช่น *Fasciola hepatica* (sheep liver fluke) จะใช้ bithional or triclabendazole แทน
2. ใช้เป็นยารองในการรักษาพยาธิตัวตีคในลำไส้ *Cysticercosis* (pork tapeworm larval stage) และเป็นยาอันดับแรกในการรักษาพยาธิตีค *Taenia saginata* (beef tapeworm), *Diphyllobothrium latum* (fish tapeworm), *Taenia solium* (pork tapeworm), *Hymenolepis nana* (dwarf tapeworm)

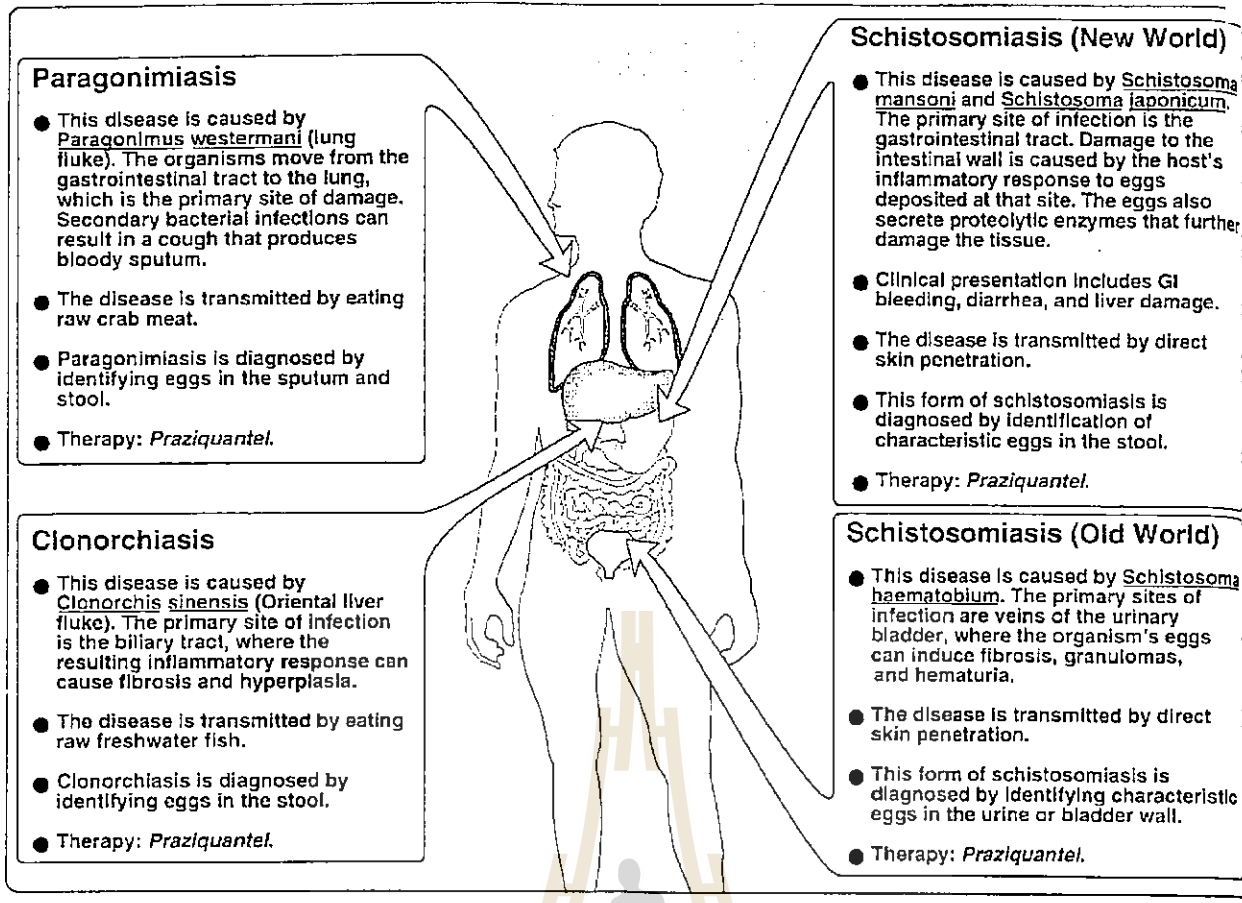


Figure 37.5 Characteristics of and therapy for commonly encountered trematode infections.

โรคที่เกิดจากพยาธิตัวตืด (Tapeworm or Cestodes Infection)

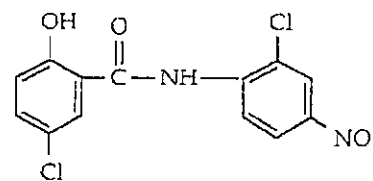
พยาธิตัวตืดที่ทำให้เกิดโรคในคนที่พบบ่อย ได้แก่ พยาธิตืดหมู (*Taenia solium*) พยาธิตืดวัว (*Taenia saginata*) พยาธิตืดปลา (*Diphyllobotrium latum*) พยาธิตืดแคระ (*Hymenolepis nana*) และ *Echinococcus granulosus*

การรักษา Niclosamide เป็นยาอันดับแรกในการรักษาตัวแก่ของพยาธิตัวตืดเกือบทุกชนิด ยกเว้น Cysticercosis (pork tapeworm larval stage), *Echinococcus granulosus* (hydatid disease); *Echinococcus multilocularis* จะใช้ *Albendazole*, *Hymenolepis nana* (dwarf tapeworm) จะใช้ *praziquantel*

ยาที่ใช้รักษาโรคพยาธิตัวตืด

NICLOSAMIDE (NICLOCIDE, YOMESAN)

เป็นอนุพันธ์ของ Salicylamide ที่เลือกใช้เป็นยาอันดับแรกในการรักษาโรคพยาธิตัวตืดเกือบทุกชนิด



Niclosamide

กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้งการนำเอากลูโคสจาก host มาใช้ยับยั้ง oxidative phosphorylation ในไมโทคอนเดรียของพยาธิและมีผลต่อผิวของพยาธิ ทำให้ส่วนหัวของพยาธิหลุดออกจากลำไส้ ทั้งส่วนหัวและปล้องบางส่วนถูกย่อยสลาย ไม่สามารถที่จะบอชนิคของตัวตัดได้ พยาธิถูกขับออกโดยการบีบตัวของลำไส้

อาการไม่พึงประสงค์

ไม่มีผลข้างเคียงมากนักเมื่อให้ในขนาดที่ใช้รักษา คือ 2 ก. (ในผู้ใหญ่) ยาอาจทำให้คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย

ข้อควรระวังในการใช้ยาและข้อห้ามใช้

ควรงดดื่มแอลกอฮอล์ ในวันที่รับประทานยา และหลังจากนั้นอีก 1 วัน ยาไม่มีผลต่อไข่ของพยาธิ ดังนั้นในกรณีของพยาธิติดต่อหญิงเกือกรักษาด้วยยา Praziquantel เพื่อป้องกันการเกิด cysticercosis แต่ถ้าใช้ Niclosamide จะต้องให้ยาระบาย (purgative) เช่น Magnesium sulfate 15-30 ก. หรือ Sodium sulfate ตามภายใน 1-2 ชั่วโมง เพื่อให้การขับพยาธิออกจากร่างกายเริ่มขึ้นก่อนที่ไข่จะถูกปล่อยออกจากพยาธิที่ตายแล้วสู่ทางเดินอาหาร

ประโยชน์ที่ใช้ในการรักษา

ใช้รักษาพยาธิตัวตืดแทบทุกชนิด โดยให้ขนาดเดียว คือ 2 ก. ต้องเคี้ยวก่อนกลืน และดื่มน้ำตามเล็กน้อย แต่กรณีของพยาธิติดต่อกระเพื่อให้ได้ผลดีจะให้ยาครั้งละ 2 ก. ติดต่อกัน 5-7 วัน เพื่อฆ่าตัวอ่อน (cysticercoids) ซึ่งจะออกจากไข่ประมาณวันที่ 4 Niclosamide อาจใช้เป็นยาในการรักษาพยาธิใบไม้ในลำไส้ เช่น *Fasciolopsis buski* (large intestinal fluke), *Heterophyes heterophyes*; *Metagonimus yokogawai* (small intestinal flukes) แต่ใช้ขนาด 2 ก. วันเว้นวัน 3 ครั้ง

นอกจาก niclosamide แล้ว ยังมียาอื่นที่ใช้รักษาพยาธิตัวตืด ได้แก่ Praziquantel ใช้รักษาโรคพยาธิ *Taenia saginata* (beef tapeworm), *Diphyllobothrium latum* (fish tapeworm), *Taenia solium* (pork tapeworm), *Hymenolepis nana* (dwarf tapeworm) ส่วน Cysticercosis (pork tapeworm larval stage), *Echinococcus granulosus* (hydatid disease); *Echinococcus multilocularis* จะใช้ Albendazole

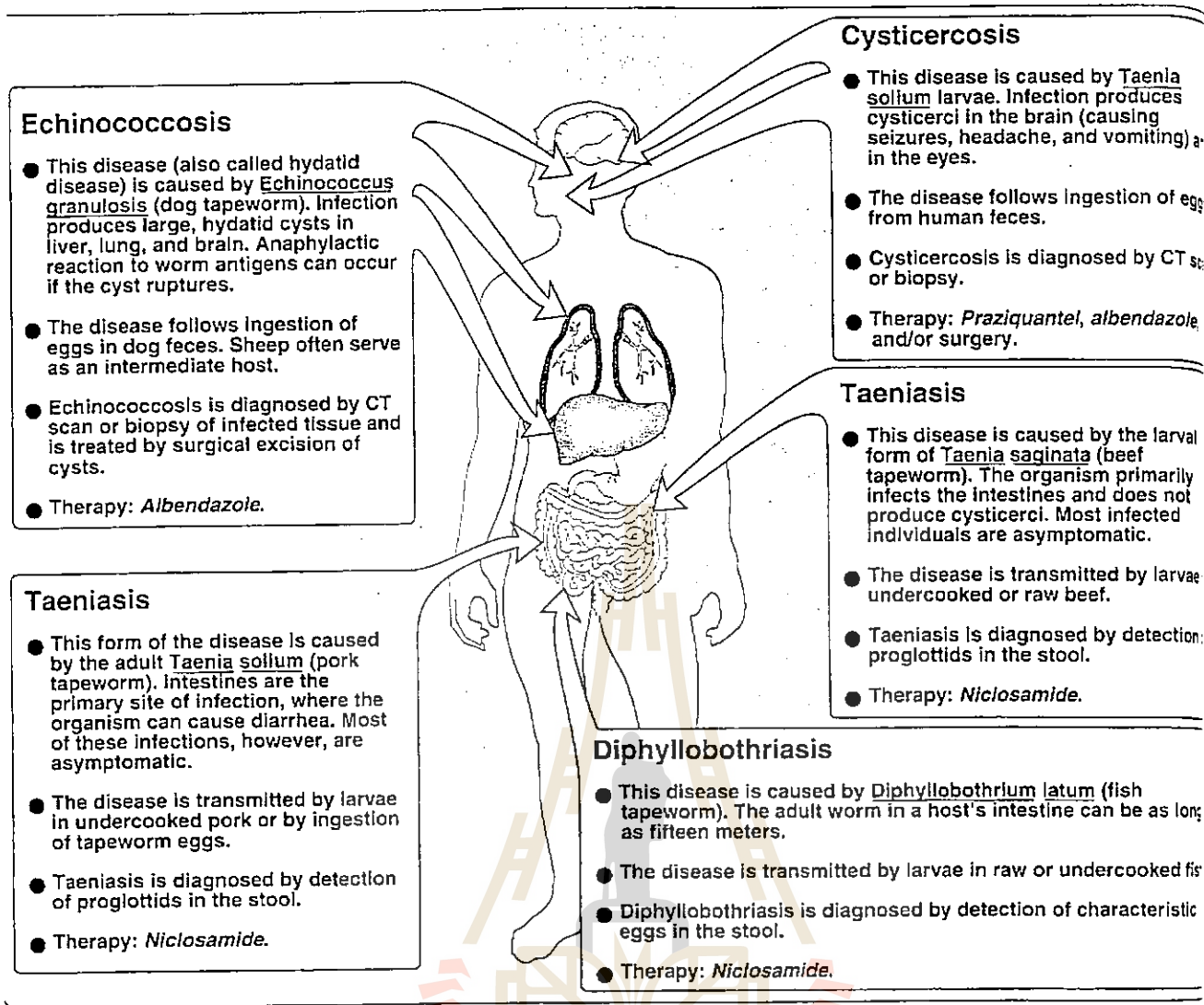


Figure 37.6 Characteristics of and therapy for commonly encountered cestode infections.

Infesting Organism	Drug of Choice	Alternative Drugs
Roundworms (nematodes)		
<i>Ascaris lumbricoides</i> (roundworm)	<u>Albendazole</u> ¹ or <u>pyrantel pamoate</u> or <u>mebendazole</u>	<u>Piperazine</u>
<i>Trichuris trichiura</i> (whipworm)	<u>Mebendazole</u> or <u>albendazole</u> ¹	<u>Oxantel/pyrantel pamoate</u> ²
<i>Necator americanus</i> (hookworm); <i>Ancylostoma duodenale</i> (hookworm)	<u>Pyrantel pamoate</u> ¹ or <u>mebendazole</u> or <u>albendazole</u> ¹	

<i>Strongyloides stercoralis</i> (threadworm)	<u>Ivermectin</u>	<u>Thiabendazole</u> , <u>albendazole</u> ¹
<i>Enterobius vermicularis</i> (pinworm)	<u>Mebendazole</u> or <u>pyrantel pamoate</u>	<u>Albendazole</u> ¹
<i>Enterobius vermicularis</i> (pinworm)	<u>Mebendazole</u> ; ¹ add corticosteroids for severe infection	<u>Albendazole</u> ; ¹ add corticosteroids for severe infection
<i>Trichostrongylus</i> species	<u>Pyrantel pamoate</u> ¹ or <u>mebendazole</u> ¹	<u>Albendazole</u> ¹
Cutaneous larva migrans (creeping eruption)	<u>Albendazole</u> ¹ or <u>ivermectin</u> ¹	<u>Thiabendazole</u> (topical)
Visceral larva migrans	<u>Albendazole</u> ¹	<u>Mebendazole</u> ¹
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	<u>Thiabendazole</u>	<u>Albendazole</u> ¹ or <u>mebendazole</u> ¹
<i>Wuchereria bancrofti</i> (filariasis); <i>Brugia malayi</i> (filariasis); tropical eosinophilia; <i>Loa loa</i> (loiasis)	<u>Diethylcarbamazine</u> ³	<u>Ivermectin</u> ¹
<i>Onchocerca volvulus</i> (onchocerciasis)	<u>Ivermectin</u>	
<i>Dracunculus medinensis</i> (guinea worm)	<u>Metronidazole</u> ¹	<u>Thiabendazole</u> ¹ or <u>mebendazole</u> ¹
<i>Capillaria philippinensis</i> (intestinal capillariasis)	<u>Albendazole</u> ¹	<u>Mebendazole</u> ¹ or <u>thiabendazole</u> ¹
Flukes (trematodes)		
<i>Schistosoma haematobium</i> (bilharziasis)	<u>Praziquantel</u>	<u>Metrifonate</u> ²
<i>Schistosoma mansoni</i>	<u>Praziquantel</u>	<u>Oxamniquine</u>
<i>Schistosoma japonicum</i>	<u>Praziquantel</u>	

<i>Clonorchis sinensis</i> (liver fluke); <i>Opisthorchis</i> species	<u>Praziquantel</u>	<u>Albendazole</u> ¹
<i>Paragonimus westermani</i> (lung fluke)	<u>Praziquantel</u> ¹	Bithionol ³
<i>Fasciola hepatica</i> (sheep liver fluke)	Bithionol ³ or triclabendazole ²	
<i>Fasciolopsis buski</i> (large intestinal fluke)	<u>Praziquantel</u> ¹ or niclosamide ²	
<i>Heterophyes heterophyes</i> ; <i>Metagonimus yokogawai</i> (small intestinal flukes)	<u>Praziquantel</u> ¹ or niclosamide ²	
Tapeworms (cestodes)		
<i>Taenia saginata</i> (beef tapeworm)	<u>Praziquantel</u> ¹ or niclosamide ²	<u>Mebendazole</u> ^{1,3}
<i>Diphyllobothrium latum</i> (fish tapeworm)	<u>Praziquantel</u> ¹ or niclosamide ²	
<i>Taenia solium</i> (pork tapeworm)	<u>Praziquantel</u> ¹ or niclosamide ²	
Cysticercosis (pork tapeworm larval stage)	<u>Albendazole</u>	<u>Praziquantel</u> ¹
<i>Hymenolepis nana</i> (dwarf tapeworm)	<u>Praziquantel</u> ¹	Niclosamide ²
<i>Echinococcus granulosus</i> (hydatid disease); <i>Echinococcus multilocularis</i>	<u>Albendazole</u>	

¹Available in the USA but not labeled for this indication.

²Not available in the USA but available in some other countries.

³Available in the USA only from the Parasitic Disease Drug Service, Parasitic Diseases Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta 30333. Telephone 404-639-3670.

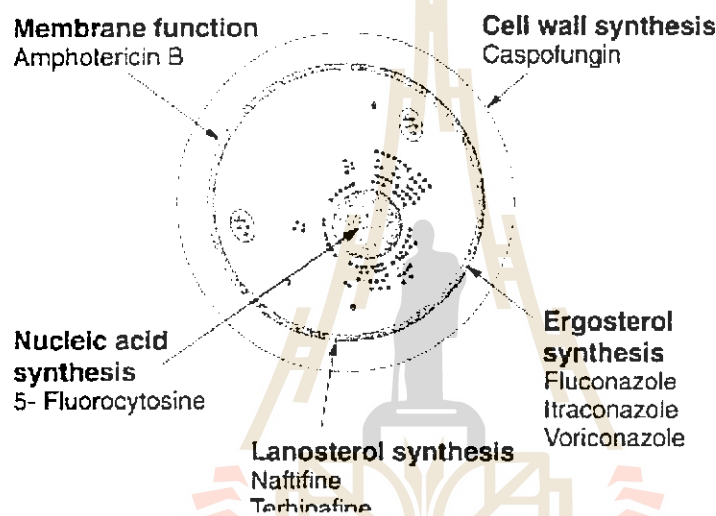
บทที่ 10 ยาต้านเชื้อรา

(Antifungal drugs)

ศศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

โรคจากเชื้อราส่วนใหญ่เป็นโรคเรื้อรัง เพราะเชื้อแบ่งตัวช้า ต้องใช้เวลาในการรักษานาน ในคนปกติมักเป็นการติดเชื้อภายนอกในร่างกาย เชื้อราบุกรุกเข้าสู่ผิวหนังชั้น subcutaneous ได้ ส่วนการติดเชื้อที่เป็นอันตรายและยากแก่การรักษาคือ การติดเชื้อภายในร่างกาย ซึ่งพบบ่อยในคนที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยที่เป็นเอดส์ ผู้ป่วยที่ได้รับยารักษามะเร็ง หรือผู้ป่วยที่ได้รับยาปฏิชีวนะที่ออกฤทธิ์กว้าง

ยาต้านเชื้อราแบ่งเป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ยารักษาโรคติดเชื้อภายในร่างกายกับ ยารักษาโรคติดเชื้อที่ผิวหนัง



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

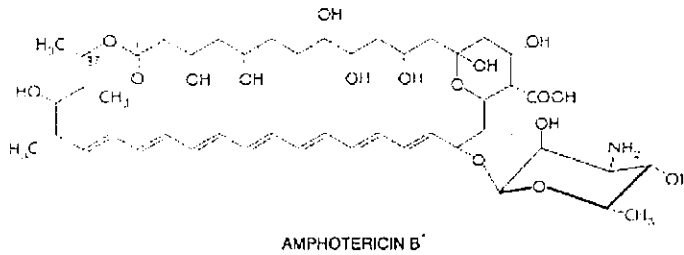
Fig 10.1 Mechanism of action of amphotericin, imidazoles, triazoles, and allylamines in fungi.

Amphotericin B and other polyenes, such as nystatin, bind to ergosterol in fungal cell membranes and increase membrane permeability. The imidazoles and triazoles, such as itraconazole and fluconazole, inhibit 14- α -sterol demethylase, prevent ergosterol synthesis, and lead to the accumulation of 14- α -methylsterols. The allylamines, such as naftifine and terbinafine, inhibit squalene epoxidase and prevent ergosterol synthesis. The echinocandins, such as caspofungin, inhibit the formation of glucans in the fungal cell wall.

I. ยารักษาโรคติดเชื้อราภายในร่างกาย

(Systemic Antifungal Agents)

Amphotericin



เป็น polyene macrolide antibiotic ได้จากเชื้อรา *streptomyces nodosus* ละลายน้ำน้อยมาก กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

จับกับ ergosterol ที่ผิวเซลล์ของเชื้อรา เกิดเป็นช่องบนผิวเซลล์ของเชื้อรา ทำให้สารโมเลกุลเล็กหลุดร่วออกจากเซลล์ เกิดการตายของเซลล์ในที่สุด

Amphotericin B ออกฤทธิ์กว้างต่อเชื้อราหลายชนิดที่ก่อให้เกิดการติดเชื้อภายใน ได้แก่ *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus* spp. และ *Penicillium marneffei* ไม่มีฤทธิ์ต่อ dermatophytes

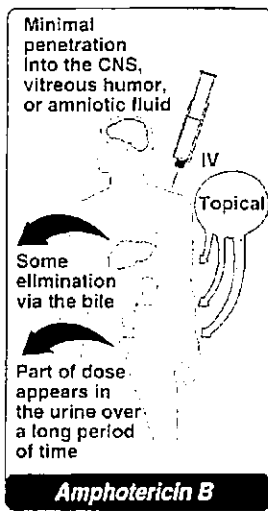
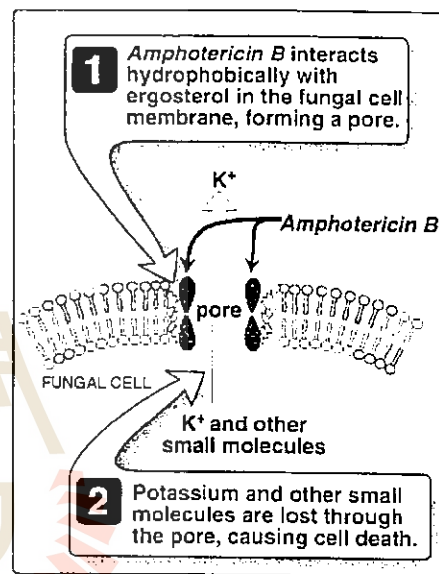


Figure 35.3 Administration and fate of amphotericin B.

เภสัชจลนศาสตร์

ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร และทางกล้ามเนื้อต้องให้ในรูปแบบฉีด กระจายตัวไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดีแต่เข้าสมองน้อยมาก มีค่า $t_{1/2}$ 15 วัน

อาการไม่พึงประสงค์

มีดรรชนีการรักษาแคบ อาจแพ้ยาอย่างรุนแรงและชักได้ อาการข้างเคียงที่พบบ่อยในระยะแรก คือ มีไข้ หนาวสั่น ปวดศีรษะ อาเจียน อาการข้างเคียงที่สำคัญ คือ การทำงานของไตลดลง ความดันโลหิตลดลง ความดัน

โลหิตต่ำ โลหิตจาง

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้รักษาโรคติดเชื้อราภายในร่างกายชนิดที่รุนแรงหรือมีการกระจายทั่วร่างกาย และการติดเชื้อราภายในร่างกายที่ไม่ทราบชนิดของเชื้อ

เดิมเป็นยาในรูปแบบ lyophilized powder ที่ผสมอยู่กับ bile salt คือ sodium deoxycholate เวลาใช้ต้องผสมกับน้ำกลั่นหรือสารละลาย 5% dextrose ได้เป็นสารแขวนลอย ให้แบบ slow IV infusion แต่ในปัจจุบันมีการพัฒนารูปแบบของยาให้อยู่ในรูปแบบ colloidal dispersion, liposome หรือ lipid complex ที่พบว่าลดการเกิด nephrotoxicity ของยาลงได้

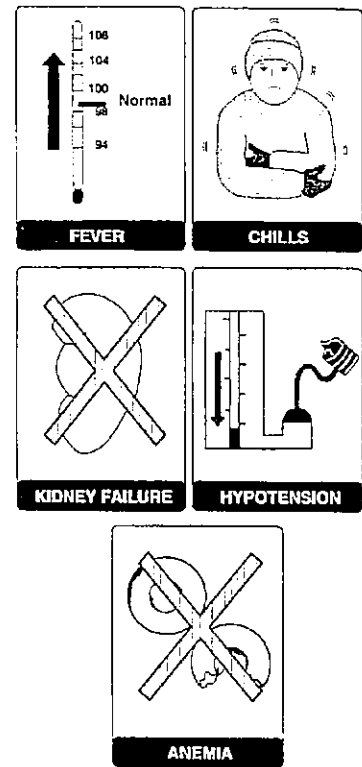


Figure 35.5 Adverse effects of amphotericin B

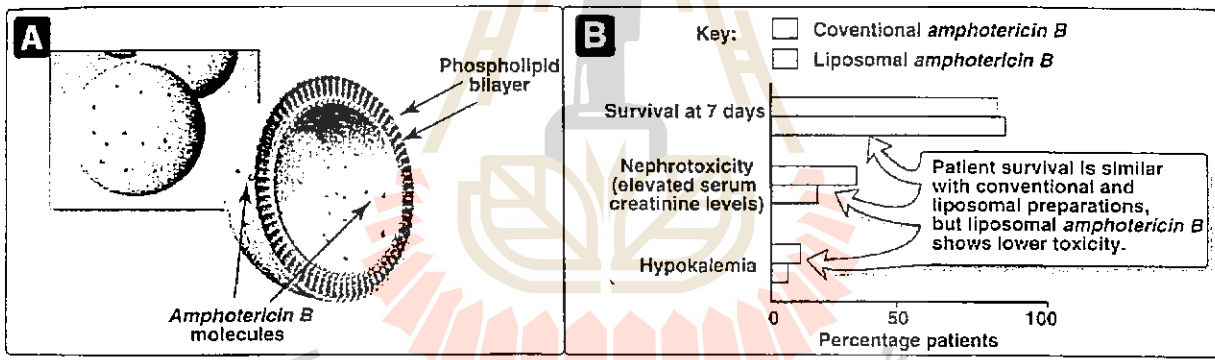


Figure 35.4 A. Amphotericin B intercalated between the phospholipids of a spherical liposome (AmBisome™). B. Outcomes of antifungal therapy in febrile, neutropenic cancer patients treated with conventional amphotericin B and liposomal amphotericin B.

Azoles

เป็นสารสังเคราะห์ที่มี azole ring (5-member azole) เป็นองค์ประกอบ แบ่งตามจำนวน nitrogen atom ใน azole ring ออกเป็น 2 กลุ่มใหญ่คือ

- **Imidazole:** ใน azole ring มี N อยู่ 2 อะตอม ยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อราภายในร่างกายมีเพียงตัวเดียว ได้แก่ Ketoconazole
- **Triazole:** ใน azole ring มี N อยู่ 3 อะตอม ได้แก่ Fluconazole, Itraconazole, voriconazole

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยับยั้งการทำงานของ 14-alpha-sterol demethylase ซึ่งเป็น microsomal cytochrome P450 ที่ใช้ในการสร้าง ergosterol ออกฤทธิ์กว้างต่อเชื้อราหลายชนิด ได้แก่ *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides species*, *Paracoccidioides brasiliensis*, and dermatophytes ออกฤทธิ์ปานกลางต่อเชื้อ *Aspergillus spp.*, *Scedosporium apiospermum*(*Pseudallescheria boydii*), *Fusarium*, และ *Sporothrix schenckii* ออกฤทธิ์ดีกว่า amphotericin B มีฤทธิ์ต้าน dermatophytes

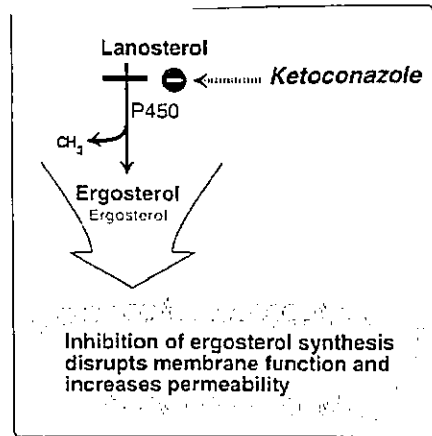


Figure 35.8
Mode of action of ketoconazole.

Ketoconazole

เป็น Imidazole และเป็น azole ตัวแรกที่ใช้ในรูปยารับประทานเพื่อรักษาการติดเชื้อราภายในร่างกาย

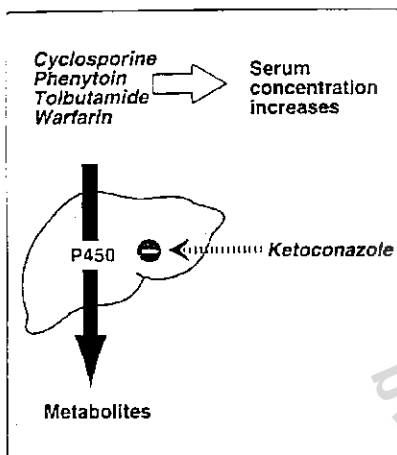


Figure 35.10
By inhibiting cytochrome P450, ketoconazole can potentiate the toxicities of other drugs.

เภสัชจลนศาสตร์

ดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีในสภาวะที่เป็นกรด กระจายตัวไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ ได้จำกัดและไม่เข้าสมอง แต่สะสมที่ผิวหนังและน้ำในช่องคลอดได้ดี

อาการไม่พึงประสงค์

ที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร มีผื่น ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 ที่ใช้ในการสร้าง androgen ทำให้เกิด หน้าอกโต เป็นหมัน

และจำนวนสเปิร์มน้อยลงในเพศชายได้ การทำงานของตับลดลงแบบชั่วคราว

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้รักษาการติดเชื้อราในร่างกายที่ไม่เข้าสมอง ที่อาการไม่รุนแรงและไม่เฉียบพลัน ยังใช้รักษาการติดเชื้อ *Candida* และ Dermatophyte ที่พื้นผิวด้วย อยู่ในรูปยาเม็ด

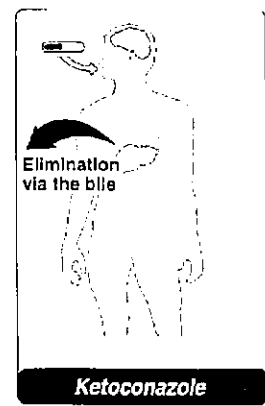


Figure 35.9
Administration and fate of ketoconazole.

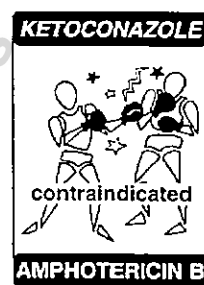
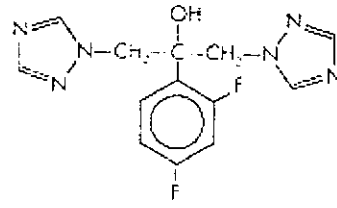


Figure 35.11
Ketoconazole and amphotericin B should not be used together.

ในปัจจุบันนิยมใช้ยาในกลุ่ม triazole มากกว่า

Fluconazole

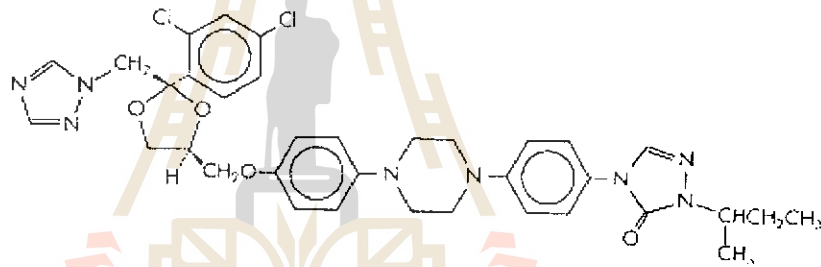


FLUCONAZOLE

เป็น fluorinated bistriazole ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี กระจายตัวได้ดีตามเนื้อเยื่อต่างๆ รวมทั้งสมอง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับด้วย CYP3A4 และ CYP2C9 และมีฤทธิ์เป็น CYP inhibitor จึงเกิด drug interaction กับยาอื่นที่เปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์สองตัวนี้ แต่เกิดน้อยกว่า ketoconazole และ itraconazole

อาการข้างเคียงคล้าย ketoconazole คือ คลื่นไส้ อาเจียน แต่ไม่มีผลต่อการสร้าง androgen ออกฤทธิ์ broad spectrum แต่น้อยกว่า itraconazole ใช้รักษาการติดเชื้อราในร่างกายหลายชนิดที่อาการไม่รุนแรง รวมถึงการติดเชื้อราในสมองด้วย มีอยู่ในรูปยารับประทานและยาฉีด ขนาดที่ใช้ คือ 200-400 mg/day ขึ้นอยู่กับชนิดของเชื้อรา

Itraconazole



ITRACONAZOLE

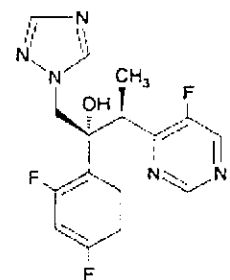
เป็น triazole มีใช้ในรูปยารับประทาน

ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี ในภาวะที่เป็นกรด ยาเข้าสู่สมองได้น้อยมาก ยาถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ โดย CYP3A4 มีฤทธิ์แรงในการเป็น CYP inhibitor เกิด drug interaction เมื่อใช้ร่วมกับยาอื่นมากมาย ส่วนอาการข้างเคียงจากการใช้ยากลาย fluconazole คือไม่มีผลยับยั้งการสร้าง androgen

ออกฤทธิ์แบบ broad spectrum ต่อเชื้อรากว้างกว่า fluconazole ออกฤทธิ์ต่อ *Aspergillus spp.* ได้ดี มีใช้ในการรักษา systemic aspergillosis แต่เนื่องจากมี drug interaction สูงมาก ปัจจุบันนิยมใช้ voriconazole แทน

Voriconazole

เป็น triazole ที่มีสูตรโครงสร้างคล้าย fluconazole เป็น azole ตัวใหม่ที่ออกฤทธิ์กว้างกว่า triazole ที่มีอยู่ (extended spectrum) และยาเข้าสู่สมองได้ดี เริ่มมีใช้ครั้งแรกในปี ค.ศ.2002 เพื่อรักษา invasive aspergillosis และใช้เป็น salvage therapy ใน



VORICONAZOLE

การติดเชื้อราในสมองที่เกิดจาก *Scedosporium spp.*, *Fusarium spp* และ *P. boydii* อยู่ในรูปยาฉีดและรับประทาน

ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี การดูดซึมยาลดลงเมื่อให้ร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง ถูกเปลี่ยนที่ตับโดย CYP2C19 และ CYP2C9 เป็นหลัก และเป็น CYP inhibitor ทำให้เกิด drug interaction ได้แต่ไม่สูงเท่า itraconazole

	KETOCONAZOLE	FLUCONAZOLE	ITRACONAZOLE
SPECTRUM	Narrow	Expanded	Expanded
ROUTE(S) OF ADMINISTRATION	Oral	Oral, IV	Oral
t _{1/2} (HOURS)	6-9	30	30-40
CSF PENETRATION	No	Yes	No
RENAL EXCRETION	No	Yes	No
INTERACTION WITH OTHER DRUGS	Frequent	Occasional	Occasional
INHIBITION OF MAMMALIAN STEROL SYNTHESIS	Dose-dependent inhibitory effect	No inhibition	No inhibition

Figure 35.12 Summary of some azole fungistatic drugs.

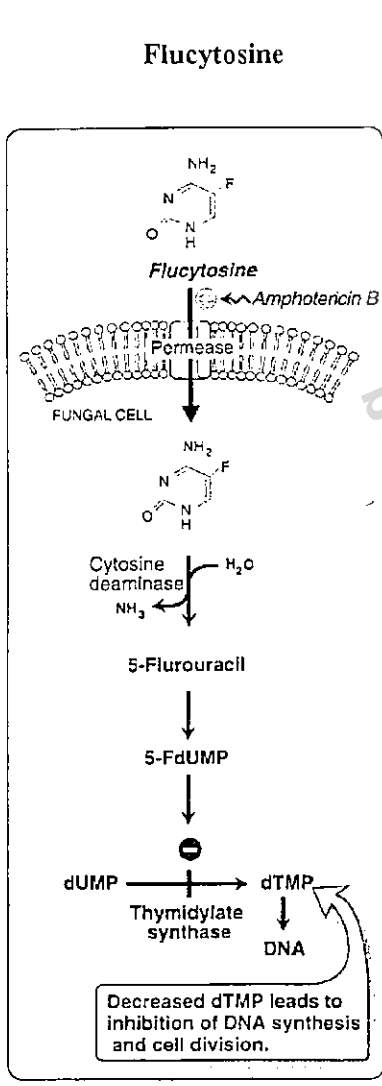
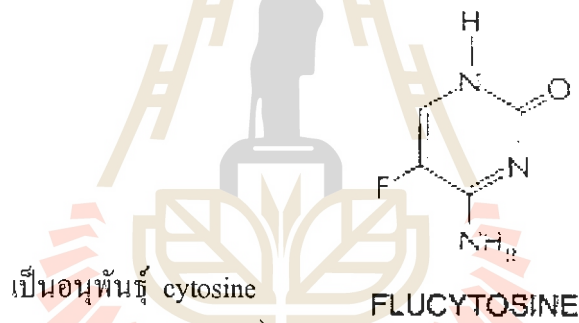


Figure 35.6 Mode of action of flucytosine. 5-FdUMP = 5-fluorodeoxyuridine 5-phosphate



กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยาเข้าสู่เซลล์ของเชื้อราโดยอาศัยเอนไซม์ cytosine permease ภายในเซลล์ของเชื้อรายาถูกเปลี่ยนเป็น 5-fluorouracil(5-FU) ก่อนเปลี่ยนต่อไปเป็น monophosphate (F-dump) และ triphosphate (FUTP) ที่ยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA ของเชื้อราได้ตามลำดับ พบการคือยาเร็วถ้าใช้เดี่ยวๆ

ออกฤทธิ์แคบ ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* และ *Chromoblastomyces*

เภสัชจลนศาสตร์

ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร กระจายตัวตามเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี รวมทั้งสมอง มีประโยชน์ในการใช้รักษาโรคติดเชื้อราในสมอง

อาการไม่พึงประสงค์

ที่พบบ่อย คือ ระบายท้องทางเดินอาหาร มีผื่น ใช้นานๆ อาจเกิดไขกระดูกจนเกิดพิษต่อเม็ดเลือดได้ อาจทำให้การทำงานของไตลดลงด้วย ประโยชน์ในการรักษา

ใช้ร่วมกับ amphotericin B ในการรักษา *Candida* บาง species และ Cryptococcal meningitis ช่วยลดขนาดของ amphotericin B ที่ต้องใช้น้อยลง อยู่ในรูปยาเม็ดขนาด 500 มิลลิกรัม

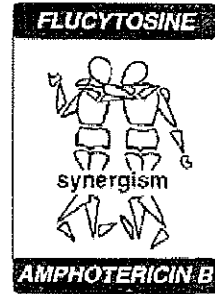


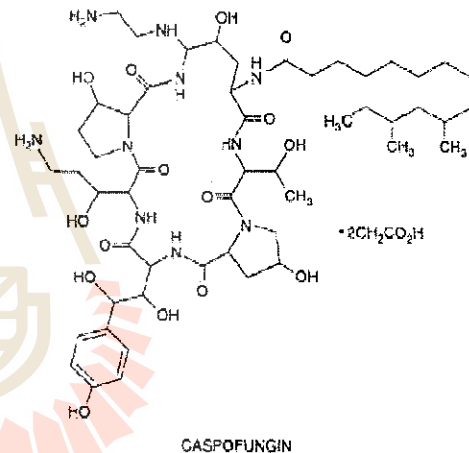
Figure 35.7 Synergism between flucytosine and amphotericin B.

Echinocandins

เป็นสารต้านเชื้อรากลุ่มใหม่ที่ได้จากการหมักของเชื้อราที่ออกฤทธิ์ต่อ *Candida* และ *Aspergillus* species ได้ดี ตัวที่มีใช้อยู่ในปัจจุบันคือ caspofungin และที่คาดว่าจะนำมาใช้ในอนาคคือ anidulafungin และ micafungin

Caspofungin acetate

เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ lipopeptide ที่ได้จากการหมักของเชื้อรา *Glarea lozoyensis*



กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยับยั้งเอนไซม์ β -glucan synthase ที่ใช้สร้าง

β (1-3)glucan ที่เป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์ของเชื้อราทำให้ผนังเซลล์ผิดปกติ และเกิดเซลล์ตาย

มีใช้ในรูปยาฉีด IV ยับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง มีค่า $t_{1/2}$ 9-12 ชั่วโมง

อาการข้างเคียงจากการใช้ยาน้อยมาก อาจมีอาการผิดปกติของทางเดินอาหาร

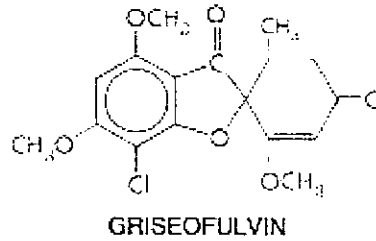
มีใช้เป็นการเลือกในการรักษา invasive aspergillosis ที่ไม่ตอบสนองต่อ amphotericin B โดยให้ขนาดแบบ loading dose 70 mg IV ตามด้วย 50 mg/d

II. ยารักษาโรคติดเชื้อที่ผิวหนัง

(Superficial Antifungal Agents)

เชื้อราก่อโรคที่สำคัญ คือ dermatophytes (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*), *Pityrosporum orbiculare* และ *Candida* species

Griseofulvin



เป็นยาปฏิชีวนะจากเชื้อรา *Penicillium griseofulvum* เป็นยาที่ละลายน้ำได้น้อย ออกฤทธิ์เป็น fungistatic ต่อเชื้อราในกลุ่ม dermatophytes คือ *Microsporum*, *Epidermophyton* และ *Trichophyton*

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยาจับกับ tubulin และ microtubule-associated protein ของเชื้อรา ทำให้เกิดการทำลาย mitotic spindle จึงยับยั้งการแบ่งตัวแบบ mitosis ทำให้เชื้อราที่มีรูปร่างเปลี่ยนไปเป็น multinucleated cell

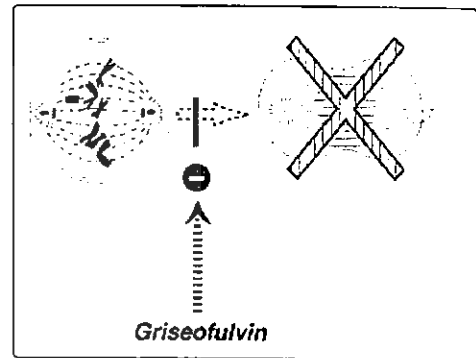


Figure 35.15
Inhibition of mitosis by *griseofulvin*.

เภสัชจลนศาสตร์

ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ไม่ดี มีการพัฒนารูปแบบยาเป็น microsized และ ultramicrosized powders มีค่า $t_{1/2}$ 24 ชั่วโมง ยาถูกเปลี่ยนเป็น active metabolite คือ 6-methylgriseofulvin ที่ไปสะสมใน keratin precursor cell จึงทำให้เซลล์เก็บและเส้นผมที่สร้างใหม่ปราศจากเชื้อราได้

อาการไม่พึงประสงค์

พบไม่บ่อย คือ ปวดศีรษะ เกิดอาการแพ้ยาแบบมีผื่นหรือแพ้แสงแดด อาจเกิดพิษต่อตับและเม็ดโลหิตขาวต่ำได้

ประโยชน์ในการรักษา

มีใช้ในการรักษาการติดเชื้อราที่ผิวหนัง ผมหงอก และเล็บ ที่เกิดจากเชื้อ *Microsporum*, *Trichophyton* หรือ *Epidermophyton* ขนาดที่ใช้คือ 500-1000 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 1 เดือนถึง 1 ปี ในปัจจุบันนิยมใช้ยากกลุ่ม azole และ allylamine มากกว่า

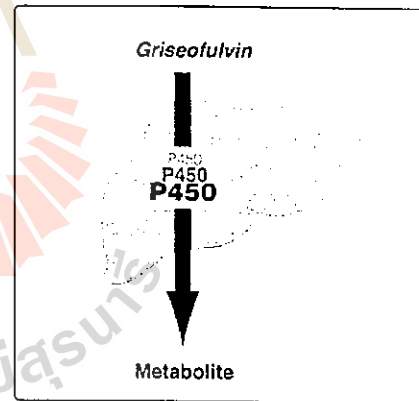
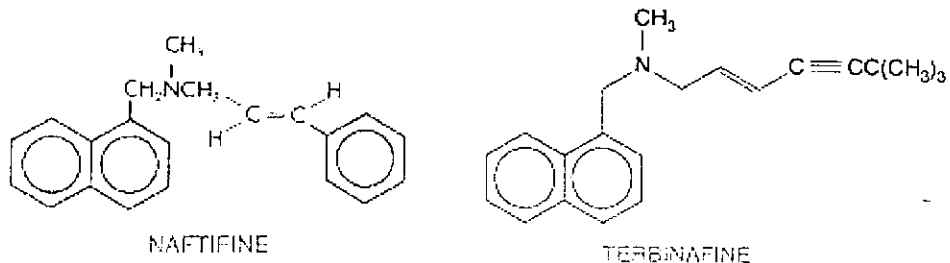


Figure 35.16
Induction of hepatic cytochrome P450 activity by *griseofulvin*.

Allylamines



เป็นสารสังเคราะห์ คือ terbinafine และ naftifine
กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ squalene-2,3-epoxidase ที่อยู่ใน
ขั้นตอนการสร้าง ergosterol (or lanosterol synthesis) ยามีฤทธิ์เป็น
broad spectrum antifungal agents

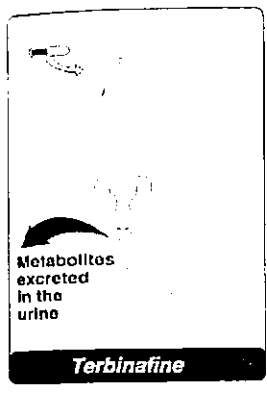


Figure 35.14
Administration and fate of
terbinafine.

เภสัชจลนศาสตร์

Tebinafine ถูกดูดซึมได้ดีจาก

ทางเดินอาหาร มี first-pass effect ทำให้มี
oral bioavailability 40% ยาสะสมที่ผิวหนัง

เล็บ และไขมัน ทำให้ยาสะสมอยู่ในร่างกายได้นานเมื่อให้ติดต่อกัน มีค่า initial
 $t_{1/2}$ 12 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์

อาการข้างเคียงต่ำ ได้แก่ แน่นท้อง ปวดศีรษะ มีผื่น อาการรุนแรงที่พบ
ไม่บ่อย คือ พิษต่อตับ neutrophil ต่ำมาก และการแพ้แบบ Stevens-Johnson

syndrome

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Naftifine มีใช้ในรูป 1% cream หรือ gel ใช้เป็นยาภายนอก ขนาดที่ใช้รักษา คือ ทาวันละ 2
ครั้ง

ส่วน terbinafine มีใช้ในรูปยาทาภายนอก (1% cream หรือ spray) ขนาดที่ใช้รักษา คือ ทาวัน
ละ 2 ครั้งและยารับประทาน ขนาดที่ใช้รักษา คือ 200 mg/day นาน 3 เดือนขึ้นไปในการรักษา

onychomycosis

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้รักษาการติดเชื้อราที่เล็บ onychomycosis และ dermatophyte infection

Nystatin

เป็นยาปฏิชีวนะกลุ่ม polyene macrolide มีโครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาเหมือน
amphotericin B สลายตัวเร็วมากในสภาพสารละลาย มีใช้เฉพาะภายนอกเพื่อรักษาการติดเชื้อ candida ที่
ช่องปากและช่องคลอด มีอยู่ในรูปขี้ผึ้ง ยาแขวนลอย ครีม ยาขี้ผึ้ง และยาเหน็บทวาร

ประโยชน์ในการรักษา

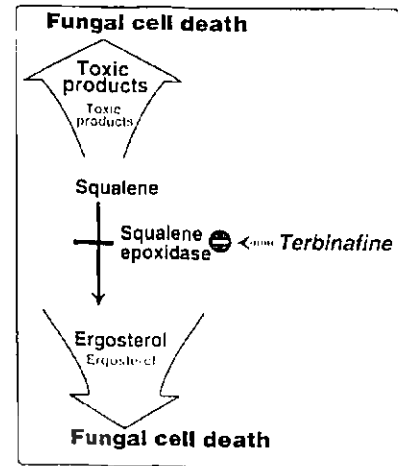
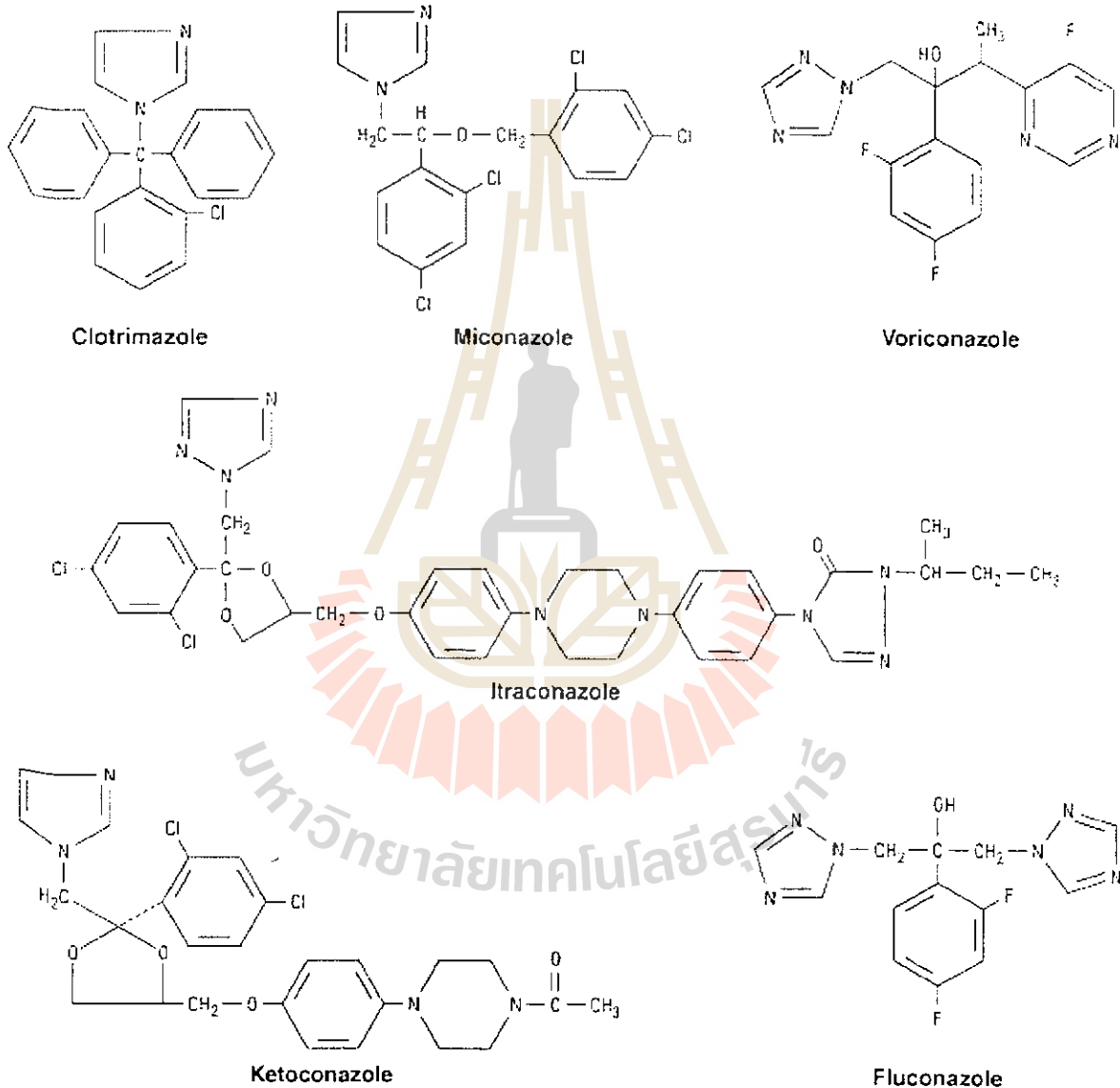


Figure 35.13
Mode of action of terbinafine.

ใช้ในการรักษา Candidiasis ที่เกิดบริเวณ superficial เช่นที่ vulvovaginal, oropharyngeal, cutaneous

Azoles

ส่วนใหญ่เป็น imidazoles ที่ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารหรือมีพิษสูงถ้าให้เข้าสู่ร่างกาย ได้แก่ miconazole, clotrimazole, econazole, oxiconazole, sulconazole, terconazole และ thioconazole มีจำหน่ายในรูปแบบต่างๆเช่น ครีม โลชั่น ครีมทาช่องคลอด ยาเหน็บทวาร สารละลาย หรือในรูปยาผสมกับ สเตียรอยด์ อาการข้างเคียงที่พบบ่อยมักเป็นการระคายเคืองเฉพาะที่



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 10.2 Structural formulas of some antifungal azoles

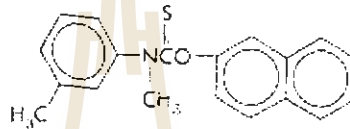
Topical Azoles

The two azoles most commonly used topically are *clotrimazole* and *miconazole*; several others are available. Both are available over-the-counter and are often used for **vulvovaginal candidiasis**. Oral clotrimazole troches are available for treatment of oral thrush and are a pleasant-tasting alternative to nystatin. In cream form, both agents are useful for dermatophytic infections, including *tinea corporis*, *tinea pedis*, and *tinea cruris*. Absorption is negligible, and adverse effects are rare.

Topical and shampoo forms of ketoconazole are also available and useful in the treatment of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. Several other azoles are available for topical use

III. ยาด้านเชื้อราที่ใช้เฉพาะภายนอกอื่นๆ

Tolnaftate



TOLNAFTATE

เป็นสาร thiocarbamate ที่นำมาใช้ในการรักษาการติดเชื้อราที่ผิวหนังจาก *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. tonsurans*, *E. floccosum*, *M. canis*, *M. audouinii*, *Microsporum gypseum* และ *M. furfur* มีใช้ในรูป 1% cream, gel, spray หรือเป็นยาผง Whitfield's ointment: (boric acid:salicylic acid เป็น 2:1 หรือ 6%:3%) ใช้รักษา *T. pedis*

นอกจากนี้ยังมียาอื่นๆที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อราแต่ความนิยมในการใช้ลดลงไปบ้าง ได้แก่ sodium thiosulphate, selenium sulfide, gential violet

Table 10-1 Treatment of Mycoses

DEEP MYCOSES	DRUGS	SUPERFICIAL MYCOSES	DRUGS
<i>Invasive aspergillosis</i>		<i>Candidiasis</i>	
Immunosuppressed	Voriconazole, amphotericin B	<i>Vulvovaginal</i>	<i>Topical</i>
Nonimmunosuppressed	Voriconazole, amphotericin B, itraconazole		Butoconazole, clotrimazole, miconazole, nystatin, terbufos, tioconazole
<i>Blastomycosis</i>			<i>Oral</i>

Rapidly progressive or CNS	Amphotericin B		Fluconazole
Indolent and non-CNS	<u>Itraconazole</u>	<i>Oropharyngeal</i>	<i>Topical</i>
Candidiasis			<u>Clotrimazole</u> , <u>nystatin</u>
Deeply invasive or esophageal	Amphotericin B, <u>fluconazole</u> , <u>caspofungin</u>		<i>Oral (systemic)</i>
Coccidioidomycosis			Fluconazole, <u>itraconazole</u>
Rapidly progressing	Amphotericin B	<i>Cutaneous</i>	<i>Topical</i>
Indolent	<u>Itraconazole</u> , <u>fluconazole</u>		Amphotericin B, <u>clotrimazole</u> , <u>econazole</u> , <u>ketoconazole</u> , <u>miconazole</u> , <u>nystatin</u>
Meningeal	<u>Fluconazole</u> , intrathecal amphotericin B	<i>Ringworm</i>	<i>Topical</i>
Cryptococcosis			<u>Butenafine</u> , <u>ciclopirox</u> , <u>clotrimazole</u> , <u>econazole</u> , <u>haloprogin</u> , <u>ketoconazole</u> , <u>miconazole</u> , <u>naftifine</u> , <u>oxiconazole</u> , <u>sertaconazole</u> , <u>sulconazole</u> , <u>terbinafine</u> , <u>tolinaftate</u> , <u>undecylenate</u>
Non-AIDS and initial AIDS	Amphotericin B, <u>flucytosine</u>		<i>Systemic</i>
Maintenance AIDS	<u>Fluconazole</u>		<u>Griseofulvin</u> , <u>itraconazole</u> , <u>terbinafine</u>
Histoplasmosis			
<i>Chronic pulmonary</i>	<u>Itraconazole</u>		
<i>Disseminated</i>			
Rapidly progressing or CNS	Amphotericin B		
Indolent non-CNS	<u>Itraconazole</u>		
Maintenance AIDS	<u>Itraconazole</u>		
Mucormycosis	Amphotericin B		
Pseudallescheriasis	<u>Voriconazole</u> , <u>itraconazole</u>		

<i>Sporotrichosis</i>	
Cutaneous	Itraconazole
Extracutaneous	Amphotericin B, itraconazole

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition(International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) Pharmacology 6th Edition, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) Pharmacology 3rd Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). Textbook of pharmacology. Philadelphia: Saunders .
6. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซัสแอนเจอร์นัล

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

บทที่ 11 ยาต้านไวรัส

(Antiviral agents)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

ไวรัสเป็นจุลชีพที่ประกอบด้วยสายพันธุกรรมดีเอ็นเอ และส่วนที่เป็นโปรตีนห่อหุ้มเป็นเชื้อจุลชีพภายในเซลล์ที่อาศัยพลังงาน เอนไซม์ และสารตั้งต้นจากเซลล์ในการเจริญและการแบ่งตัว ซึ่งเป็นปัญหาสำคัญในการพัฒนาต่อต้านไวรัสให้มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อเชื้อ

ยาต้านไวรัสออกฤทธิ์ได้ที่จุดใดจุดหนึ่งในวงจรชีวิต ซึ่งแบ่งเป็น 5 ระยะ คือ

1. จับกับเซลล์โฮสต์ที่ตัวรับเฉพาะเจาะจงบนผิวเซลล์
2. เข้าสู่เซลล์โดยขบวนการคล้าย phagocytosis
3. แยกสายพันธุกรรมออกจากที่ห่อหุ้ม
4. สร้างสายพันธุกรรมและโปรตีนที่ใช้สร้างไวรัสตัวใหม่ โดยใช้พลังงานเอนไซม์และสารตั้งต้น
5. ประกอบตัวเป็นไวรัสตัวใหม่ แยกหลุดจากเซลล์ ไปทำลายเซลล์อื่นต่อไปไม่ได้

นอกจากนี้ ไวรัสบางชนิดยังสอดแทรกสายพันธุกรรมเข้าไปในดีเอ็นเอของเซลล์โฮสต์ ทำให้อยู่ในเซลล์ได้นาน กลายเป็นเป็นระยะแฝง (latent form) ที่ถูกกระตุ้นให้แบ่งตัวใหม่ได้ในภายหลัง ยาต้านไวรัสที่มีอยู่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโต แบ่งตามชนิดของไวรัสออกเป็น

1. ยาต้าน herpesviruses
2. ยาต้าน hepatitis viruses
3. ยาต้านไวรัสอื่นๆ
4. ยาต้าน human immunodeficiency virus (HIV)

ACRONYMS & OTHER NAMES

3TC: Lamivudine

AZT: Zidovudine (previously azidothymidine)

CMV: Cytomegalovirus

CYP: Cytochrome P450

d4T: Stavudine

ddC: Zalcitabine

ddI: Didanosine

EBV: Epstein-Barr virus

FTC: Emtricitabine

HAART: Highly active antiretroviral therapy

HBV: Hepatitis B virus

HCV: Hepatitis C virus

HHV-6: Human herpesvirus-6

HIV: Human immunodeficiency virus

HPV: Human papillomavirus

HSV: Herpes simplex virus

IFN: Interferon

KSHV: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus

NNRTI: Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor

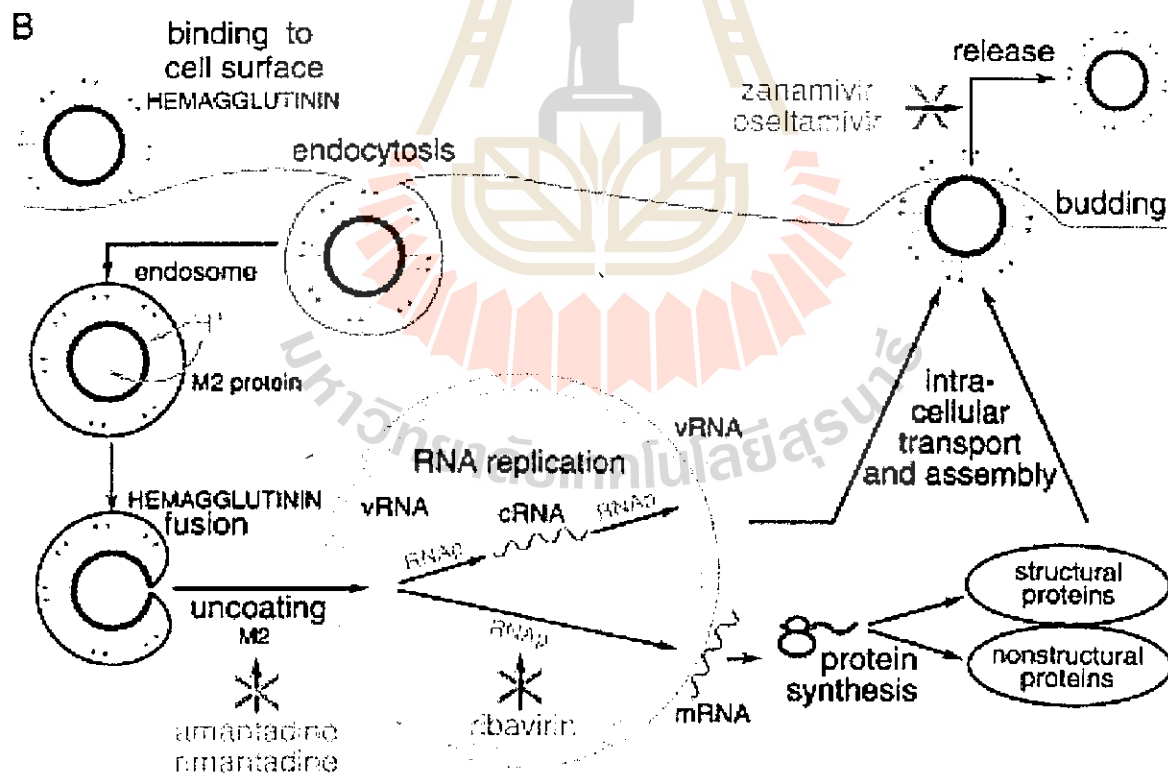
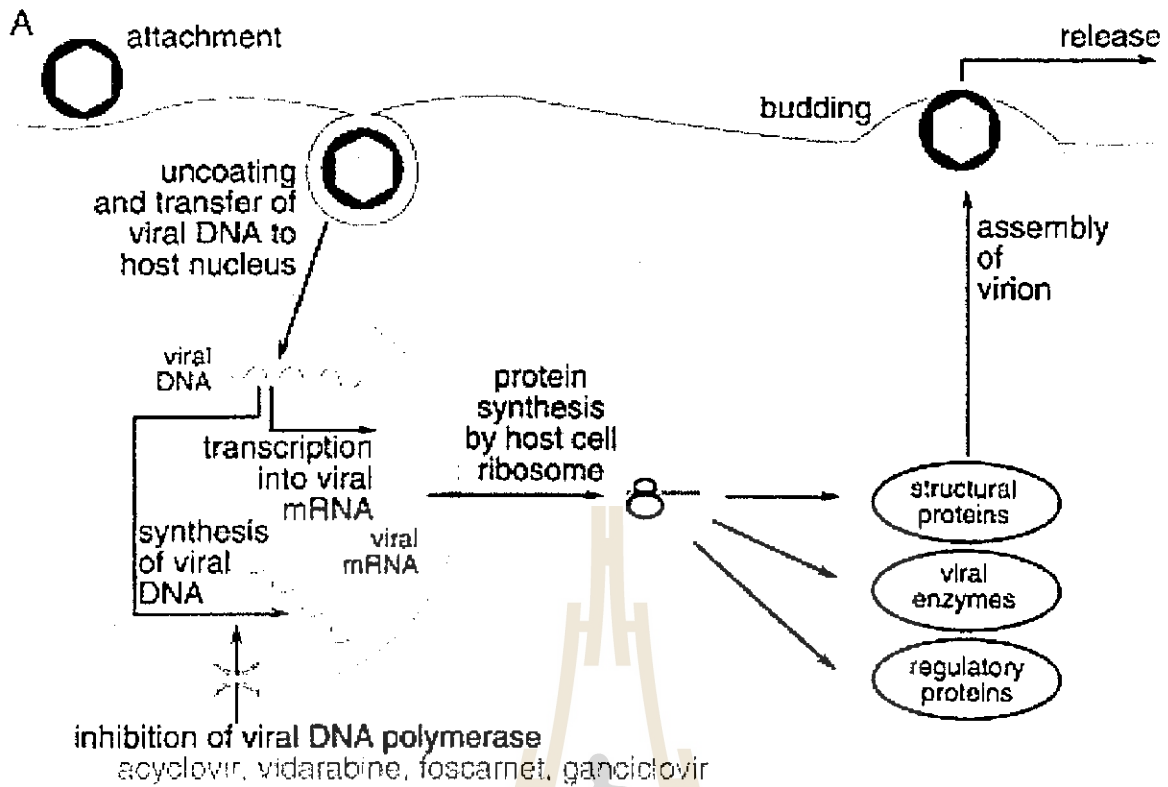
NRTI: Nucleoside reverse transcriptase inhibitor

PI: Protease inhibitor

RSV: Respiratory syncytial virus

SVR: Sustained antiviral response

VZV: Varicella-zoster virus



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig11_1 Replicative cycles of DNA (A) and RNA (B) viruses.

The replicative cycles of herpesvirus (A) and influenza A virus (B) are examples of DNA-encoded and RNA-encoded viruses, respectively. Sites of action of antiviral agents also are shown. Key: mRNA = messenger RNA; cDNA = complementary DNA; vRNA = viral RNA; RNAP = RNA polymerase; cRNA = complementary RNA. An X on top of an arrow indicates a block to virus growth.

A. Replicative cycles of herpes simplex virus, a DNA virus, and the probable sites of action of antiviral agents. Herpesvirus replication is a regulated multistep process. After infection, a small number of immediate-early genes are transcribed; these genes encode proteins that regulate their own synthesis and are responsible for synthesis of early genes involved in genome replication, such as thymidine kinases, DNA polymerases, etc. After DNA replication, the bulk of the herpesvirus genes (called *late genes*) are expressed and encode proteins that either are incorporated into or aid in the assembly of progeny virions.

B. Replicative cycles of influenza, an RNA virus, and the loci for effects of antiviral agents. The mammalian cell shown is an airway epithelial cell. The M2 protein of influenza virus allows an influx of hydrogen ions into the virion interior, which in turn promotes dissociation of the RNP segments and release into the cytoplasm (uncoating). Influenza virus mRNA synthesis requires a primer from cellular mRNA and used by the viral RNAP complex. The neuraminidase inhibitors zanamivir and oseltamivir specifically inhibit release of progeny virus. Small capitals indicate virus proteins.

I ยาด้าน herpesviruses

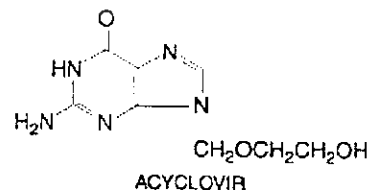
Herpesviruses เป็นดีเอ็นเอไวรัส ที่ก่อให้เกิดโรคมามากมาย มีระยะแฝงอยู่ตามปมประสาท ได้แก่

- herpes simplex virus (HSV) : ก่อให้เกิดโรคริมฝีปาก, ตา, ผิวหนัง, สมอง และอวัยวะสืบพันธุ์
- varicella zoster virus (VZV) : ทำให้เกิดโรคอีสุกอีใส (chicken pox) ในการติดเชื้อครั้งแรกและโรคงูสวัด (shingle) ในการติดเชื้อครั้งต่อมา
- cytomegalo virus (CMV) : ทำให้เกิด CMV mononucleosis, encephalitis, pneumonitis, GI disease และ retinitis
- Epstein-Barr virus (EBV): ก่อให้เกิดโรค EBV mononucleosis และมะเร็งบางชนิด

ยาที่นิยมใช้ต้าน herpesviruses ในปัจจุบัน ได้แก่ acyclovir และ สารอนุพันธ์ (ganciclovir, famciclovir, valaciclovir และ valganciclovir) foscarnet และ cidofovir

Acyclovir และ Valaciclovir

Acyclovir เป็นอนุพันธ์ของ acyclic guanine nucleoside ที่ไม่มี 3'-OH ในสูตรโครงสร้าง ส่วน valaciclovir เป็น L-valyl ester prodrug ของ acyclovir



กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Acyclovir เมื่อเข้าสู่เซลล์ถูกเปลี่ยนเป็น acyclovir monophosphate โดยเอนไซม์ของไวรัส HSV thymidine kinase ที่ยับยั้งได้ดีกว่าเอนไซม์ของคนถึง 200 เท่า ยาถูกเปลี่ยนต่อโดยเอนไซม์ของคนเป็น acyclovir triphosphate ซึ่งพบในเซลล์ที่ติดเชื้อมากกว่าเซลล์ปกติถึง 40 เท่า ยาในรูปแบบ triphosphate จะ

แย่งกับ dGTP ในการจับกับ viral DNA polymerase ได้ดีกว่าการจับกับ human DNA polymerase และถูกเติมเข้าไปในสาย DNA ของไวรัส ทำให้การสร้าง DNA ถูกยับยั้งเพราะยาไม่มี 3'-OH group มีฤทธิ์ต้าน herpesviruses ที่ทำให้เกิดโรครีเมและงูสวัด

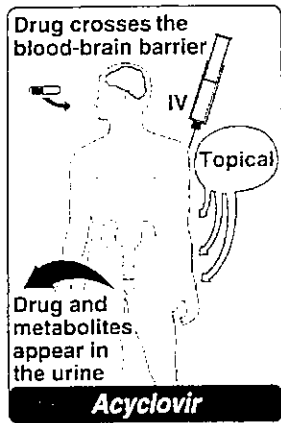


Figure 38.10
Administration and metabolism of acyclovir.

ออกในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลงเป็นส่วนใหญ่มีค่า $t_{1/2}$ 1-6 ชั่วโมง ทำให้ต้องให้ยาหลายครั้งต่อวัน (3-5 ครั้ง)

อาการไม่พึงประสงค์

อาการข้างเคียงต่ำอาจคลื่นไส้ อาเจียน และปวดศีรษะ ให้ในรูปยาฉีดอาจทำให้หลอดเลือดอักเสบเพราะยาอยู่ในสารละลายที่เป็นด่าง อาจระคายเคืองหรือปวดแสบ ปวดร้อน เมื่อให้ในรูปยาทาภายนอก

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

การรักษา genital HSV infection ขนาดยาที่ใช้ คือ oral acyclovir 200 mg วันละ 5 ครั้ง หรือ 400 mg วันละ 3 ครั้ง นาน 7-10 วัน หรือ valcyclovir ขนาด 1000 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 7-10 วัน ถ้าอาการรุนแรงให้ใช้ในรูปยาฉีด คือ acyclovir 5 mg/kg ทุก 8 ชั่วโมง

การรักษา mucocutaneous HSV infection ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ขนาดยาที่ใช้ คือ acyclovir 800 mg วันละ 5 ครั้ง นาน 5-10 วัน หรือ valcyclovir ขนาด 1000 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 5-10 วัน ถ้าอาการรุนแรงให้ใช้ในรูปยาฉีด คือ acyclovir 5 mg/kg ทุก 8 ชั่วโมง นาน 7 วัน

เภสัชจลนศาสตร์

Acyclovir ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ไม่ดี มี oral bioavailability 10-30% ส่วน valcyclovir เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะเกิด first-pass effect ถูกเปลี่ยนที่ตับเป็น acyclovir มี oral bioavailability 70% กระจายตัวไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ และเข้าสู่สมองได้ดี acyclovir ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับน้อยมาก ยาขับ

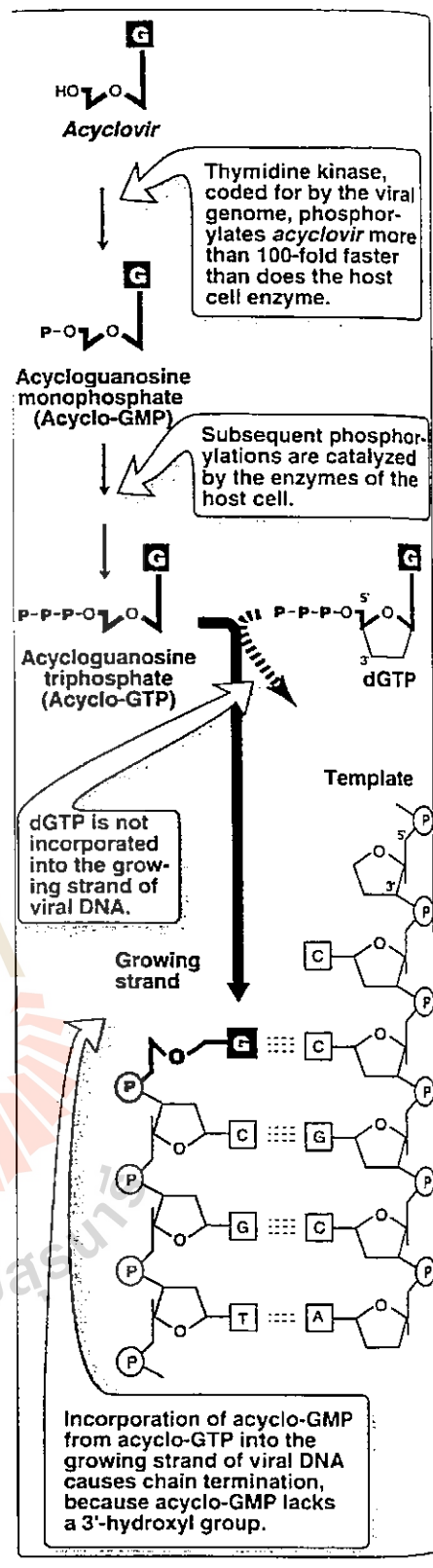


Figure 38.9
Incorporation of acyclovir into replicating viral DNA, causing chain termination. dGTP = deoxyguanosine triphosphate

การรักษาเริ่ม ควรเริ่มให้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังมีอาการ ขนาดยาที่ใช้ คือ oral acyclovir 800 mg วันละ 5 ครั้ง นาน 7 วัน ส่วนการติดเชื้อ VZV ในร่างกาย เช่น varicella pneumonia หรือ encephalitis ให้ใช้ acyclovir ในรูปยาฉีด

การรักษาการติดเชื้อ VZV ในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ควรใช้ยา acyclovir ในรูปยาฉีด

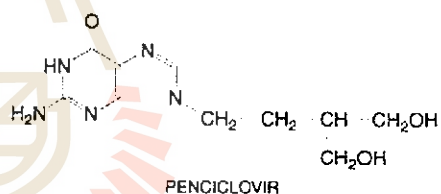
ประโยชน์ในการรักษา

ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันปกติ acyclovir และ valcyclovir มีประโยชน์ในการรักษาการติดเชื้อครั้งแรก (ที่มีอาการรุนแรงกว่า) มากกว่าการติดเชื้อที่เป็นซ้ำ ยามีประโยชน์มากในคนที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง เพราะเกิดการติดเชื้อซ้ำได้บ่อยครั้งกว่าและอาการจากการติดเชื้อซ้ำรุนแรงกว่าคนปกติ ในการรักษาโรคเริ่มที่เกิดจากเชื้อ VZV ต้องใช้ยาในขนาดสูงกว่าการติดเชื้อ HSV ยา valcyclovir มีประสิทธิภาพมากกว่า acyclovir ในการรักษาเริ่ม

การดื้อยา

การดื้อยาของ HSV ส่วนใหญ่เกิดจากการที่เชื้อไวรัสไม่มีเอนไซม์ thymidine kinase นอกจากนี้ อาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของเอนไซม์ thymidine kinase หรือ DNA polymerase ส่วนเชื้อ VZV ดื้อต่อยาโดยเกิดการกลายพันธุ์ของ VZV thymidine kinase มากกว่าการกลายพันธุ์ของ viral DNA polymerase

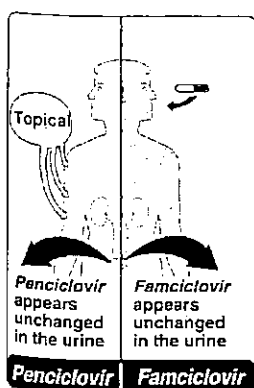
Famciclovir and Penciclovir



Famciclovir เป็น diacetyl ester prodrug ของ penciclovir ยาทั้งสองตัวเป็นอนุพันธ์ของ acyclovir มีฤทธิ์ต้านเชื้อ herpesviruses ได้คล้ายกับ acyclovir คือ มีฤทธิ์คือ HSV และ VZV

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกับ acyclovir แม้ว่า penciclovir triphosphate จะจับกับ viral DNA polymerase ได้ไม่ดีเท่า acyclovir แต่ยาอยู่ในเซลล์ได้นานกว่า ยาไม่เป็น viral DNA chain terminator



เภสัชจลนศาสตร์

Penciclovir ถูกดูดซึมจากร่างกายต่ำมาก (5%) ส่วน famciclovir ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารและเปลี่ยนเป็น penciclovir ทันทีหลังดูดซึม มี bioavailability 65-77% penciclovir กระจายไปส่วนต่างๆของร่างกายได้ดี มีค่า t_{1/2} 2 ชั่วโมง ขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะในรูปไม่เปลี่ยนแปลง เป็นส่วนใหญ่

Figure 38.14 Administration and metabolism of penciclovir and famciclovir.

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Famciclovir มีใช้ในรูปยารับประทาน ขนาดที่ใช้ในการรักษา genital herpes infection ครั้งแรก คือ 250 mg วันละ 3 ครั้ง นาน 7-10 วัน การติดเชื้อที่กลับเป็นซ้ำของ genital herpes infection ใช้ขนาด 125 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 5 วัน ส่วนในการป้องกันการติดเชื้อ ใช้ขนาด 250 mg วันละ 2 ครั้ง ในคนปกติ หรือขนาด 500 mg วันละ 2 ครั้ง ในผู้ที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง

Penciclovir มีใช้ในรูปยาทา 1% cream ใช้ในการบรรเทาอาการจากการติดเชื้อ HSV ที่ริมฝีปาก โดยทาทุก 2 ชั่วโมง นาน 4 วัน

ประโยชน์ในการรักษา

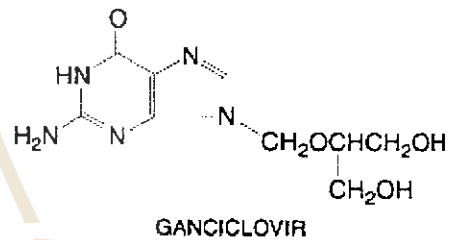
ใช้รักษาการติดเชื้อ HSV และ VZV เช่นเดียวกับ acyclovir

การดื้อยา

พบการดื้อยาดำในทางคลินิก เชื้อไวรัสที่ไม่มี thymidine kinase จะมีการดื้อข้ามทั้ง acyclovir และ penciclovir

Ganciclovir and valganciclovir

มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ acyclovir คือ เป็น acyclic guanine nucleoside ที่มี hydroxymethyl group แทน -OH group ของ acyclovir ส่วน valganciclovir เป็น prodrug ที่เป็น L-valyl ester ของ ganciclovir เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต้าน herpesviruses ได้กว้างกว่า acyclovir และ penciclovir โดยเฉพาะต่อ CMV ยามี inhibitory concentration ในการยับยั้ง CMV ต่ำกว่า acyclovir 10-100 เท่า



กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ภายในเซลล์ยาถูกเปลี่ยนเป็น ganciclovir monophosphate โดย HSV thymidine kinase หรือ CMV phosphotransferase และถูกเปลี่ยนต่อด้วยเอนไซม์ของคนเป็น ganciclovir triphosphate ในเซลล์ติดเชื้อไวรัสได้มากกว่าเซลล์ปกติ 10 เท่า ยาในรูป triphosphate form แข่งกับ dGTP ในการจับ viral DNA polymerase ได้ดีกว่าเอนไซม์ของคน ยาเข้าไปในสาย DNA ของไวรัสและของคน มีผลให้การสร้าง DNA ถูกยับยั้ง ganciclovir triphosphate สะสมในเซลล์ได้สูงกว่าและอยู่ได้นานกว่า acyclovir triphosphate ยามี intracellular $t_{1/2}$ นานกว่า 24 ชั่วโมง

เภสัชจลนศาสตร์

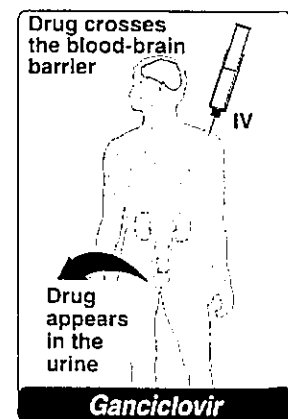


Figure 38.13 Administration and metabolism of ganciclovir.

Ganciclovir มีใช้ในรูปยาฉีดเพราะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารน้อยมาก (6-90%) ส่วน valganciclovir ถูกดูดซึมได้ดีกว่ามากและถูกเปลี่ยนเป็น ganciclovir อย่างรวดเร็วด้วยปฏิกิริยา hydrolysis (60% bioavailability) อาหารช่วยเพิ่มการดูดซึมยา ยากระจายตัวไปตามเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ดี รวมทั้งใน vitreous fluid ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบไม่เปลี่ยนแปลง ยามีค่า $t_{1/2}$ 2-4 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์

ที่สำคัญ คือ กดไขกระดูก ทำให้เกิด neutropenia ได้ 15-40% มี CNS toxicity ได้ 5-15% ทำให้ปวดศีรษะพฤติกรรมเปลี่ยน หรืออาจเกิดอาการชัก อาจทำให้เกิด retina detachment ได้ในการรักษา CMV retinitis นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติ carcinogenic และ teratogenic

รูปแบบยาและขนาดที่ใช้

Ganciclovir มีใช้ในรูปยาฉีด ขนาดที่ใช้ในการรักษา CMV retinitis ในผู้ป่วยเอดส์ คือ initial dose 5 mg/kg ทุก 12 ชั่วโมง นาน 10-21 วัน ตามด้วย maintenance dose 5 mg/kg สัปดาห์ละ 5 ครั้ง อาจให้ ganciclovir แบบ intraocular implant ในขนาด 4.5 mg ทุกๆ 6-8 เดือน ส่วนการป้องกันและรักษา CMV infection อื่นๆ ใช้ในขนาด 5 mg/kg ทุก 12 ชั่วโมง นาน 14-21 วัน

Valganciclovir เป็นยารับประทาน initial dose ในการรักษา CMV retinitis คือ 900 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 10-21 วัน และตามด้วย maintenance dose 900 mg วันละ ครั้ง

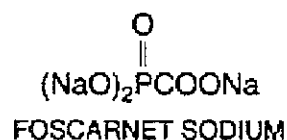
ประโยชน์ทางการรักษา

ใช้ป้องกันและรักษา CMV retinitis ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง ใช้ป้องกันการติดเชื้อ CMV ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะ

การดื้อยา

ส่วนใหญ่เกิดจากการกลายพันธุ์ของ CMV phosphotransferase ทำให้ยาถูกเปลี่ยนเป็น phosphate อาจเกิดจากการกลายพันธุ์ของ CMV DNA polymerase ได้ด้วย

Foscarnet



Foscarnet มีสูตรโครงสร้างเป็น trisodium phosphonoformate เป็นสาร inorganic pyrophosphate ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง herpesviruses ทุกชนิด และออกฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ HIV ได้ด้วย

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยับยั้งการสร้าง viral DNA โดยจับกับ viral DNA polymerase หรือ HIV reverse transcriptase การจับกับเอนไซม์ของไวรัสมีลักษณะเป็นแบบ noncompetitive และจับได้ดีกว่าเอนไซม์ DNA polymerase ของคนถึง 100 เท่า

เภสัชจลนศาสตร์

มีใช้ในรูปยาฉีดเพราะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารต่ำมาก ยา
กระจายไปตามเนื้อเยื่อต่างๆได้ดี รวมทั้งที่สมองและ vitreous fluid ยา
สะสมในกระดูกได้นานหลายเดือน ส่วนใหญ่ขับออกทางปัสสาวะ โดย
ขบวนการ glomerular filtration มีค่า $t_{1/2}$ 4-8 ชั่วโมง

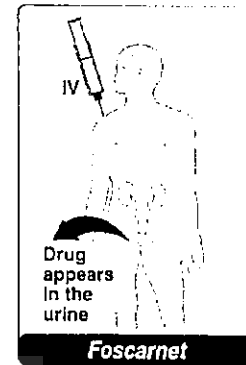


Figure 38.12
Administration and metabolism of foscarnet.

อาการไม่พึงประสงค์

ที่สำคัญคือพิษต่อไต ทำให้มี creatinine สูงในซีรัม เกิด tubular necrosis หรือ crystalline glomerulopathy และภาวะเบาจืด (nephrogenic diabetic insipidus) การให้ร่วมกับน้ำเกลือช่วยลดการเกิดพิษต่อไตได้ ทำให้เกิดภาวะแคลเซียม แมกนีเซียม และ โพแทสเซียมในเลือดต่ำ ภาวะแคลเซียมต่ำ ทำให้ไม่มีแรง หัวใจเต้นผิดปกติ ชัก และมีอาการผิดปกติทางสมองได้ พบว่าเป็น teratogen ในสัตว์ทดลองทำให้มีการพัฒนาของกะโหลกศีรษะผิดปกติ

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion ขนาดที่ใช้ในการรักษา CMV retinitis ในผู้ป่วยเอดส์ คือ initial dose 60 mg/kg ทุก 8 ชั่วโมง หรือ 90 mg/kg ทุก 12 ชั่วโมง นาน 14-21 วัน ตามด้วย maintenance dose 90-120 mg/kg/day พบว่าการให้ร่วมกับ ganciclovir จะเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา CMV retinitis มากกว่าการใช้ยาเพียงตัวเดียว การป้องกัน CMV infection จากการปลูกถ่ายอวัยวะ คือ 60 mg/kg ทุก 12 ชั่วโมง นาน 14 วัน ตามด้วย 90 mg/kg ทุกวันนาน 14 วัน ส่วนการใช้ในการรักษา mucocutaneous HSV infection ที่คือต่อ acyclovir ขนาดที่ใช้ คือ 40 mg/kg ทุก 8 ชั่วโมง นาน 7-14 วัน

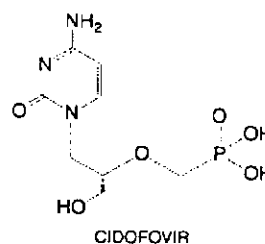
ประโยชน์ทางการรักษา

ใช้รักษา CMV infection โดยมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ ganciclovir และใช้รักษา HSV และ ZVZ infection ที่คือต่อ acyclovir

Cidofovir

เป็นอนุพันธ์ของ cytidine nucleoside

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา



เมื่อเข้าสู่เซลล์ยาถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ของคนเป็น active diphosphate form ที่จับกับ viral DNA polymerase ได้ดีกว่า cellular DNA polymerase และเป็น chain terminator โดยการเติมเข้าไปใน viral DNA

ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA ของไวรัสหลายชนิด ได้แก่ human herpes, papilloma, polyoma, pox และ adenoviruses

เภสัชจลนศาสตร์

มีใช้ในรูปยาชนิดแบบ IV เพราะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารต่ำมาก ยากระจายตัวได้ดีเข้าสู่สมองและไปที่ตาน้อยมาก ขับออกทางปัสสาวะด้วยขบวนการ glomerular filtration ในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง มีค่า plasma $t_{1/2}$ 2.6 ชั่วโมง แต่ cidofovir diphosphate มี intracellular $t_{1/2}$ นาน 17-65 ชั่วโมง นอกจากนี้ยังมี metabolite ในเซลล์ คือ cidofovir phosphocholine ที่มี $t_{1/2}$ นาน 87 ชั่วโมง ทำหน้าที่เป็นแหล่งสะสมยาในเซลล์

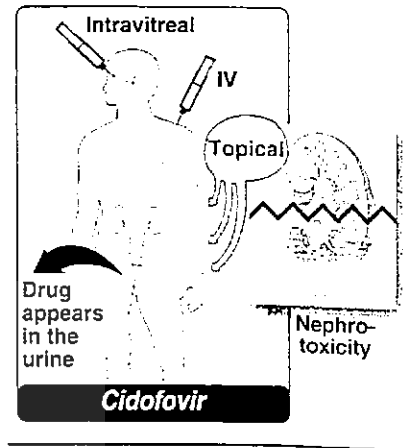


Figure 38.11 Administration, metabolism, and

อาการไม่พึงประสงค์

ที่สำคัญ คือ พิษต่อไต ทำให้ proximal tubule ของไตทำงานผิดปกติ เกิดภาวะ proteinuria, azotemia, glycosuria, metabolic acidosis และที่พบไม่บ่อย คือ Fanconi's syndrome ควรให้ร่วมกับยา probenecid เพื่อยับยั้ง active tubular secretion และลดพิษต่อไต อาการข้างเคียงอื่น คือ uveitis อาจเกิดการแพ้เมื่อให้ร่วมกับยา probenecid พบว่าเป็น carcinogen และ teratogen ในสัตว์ทดลอง

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

เป็นยาชนิดแบบ IV ขนาดที่ใช้ในการรักษา CMV retinitis ในผู้ป่วยโรคเอดส์คือ 5 mg/kg/week นาน 1-2 สัปดาห์ ตามด้วย 5 mg/kg ทุก 2 สัปดาห์

ประโยชน์ทางการรักษา

ใช้รักษา CMV retinitis และใช้ในการรักษา HSV และ VZV infection ที่คือต่อ acyclovir

Fomivirsen

เป็น antisense phosphorothioate oligonucleotide ตัวแรกที่น่ามาใช้ในทางคลินิก ประกอบด้วย nucleotide 21 ตัว ยาจะจับกับ CMV mRNA บริเวณ immediate-early transcriptional region มีผลยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส มีใช้ในรูปยาชนิดแบบ intravitreal ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ ganciclovir, foscarnet และ cidofovir ยาถูกกำจัดออกจาก vitreous fluid โดยเอนไซม์ exonuclease

มีค่า ≈ 55 ชั่วโมง ขนาดที่ใช้รักษา คือ 330 μg ทุกสัปดาห์ นาน 3 สัปดาห์ ตามด้วยทุก 2 สัปดาห์ และทุก 4 สัปดาห์ อาการข้างเคียงที่พบได้บ่อย คือ ม่านตาอักเสบ (iritis) vitritis, cataracts และความดันนัยน์ตาเพิ่มขึ้น

	Route of Administration	Use	Recommended Adult Dosage and Regimen
Acyclovir	Oral	First episode genital herpes	400 mg tid or 200 mg 5 times daily x 7–10 days
		Recurrent genital herpes	400 mg tid or 200 mg 5 times daily or 800 mg bid x 3–5 days
		Genital herpes suppression	400 mg bid
		Herpes proctitis	400 mg 5 times daily until healed
		Orolabial herpes	400 mg 5 times daily x 5 days
		Mucocutaneous herpes in the immunocompromised host	400 mg 5 times daily x 7–10 days
		Varicella	20 mg/kg (maximum 800 mg) qid x 5 days
	Zoster	800 mg 5 times daily x 7–10 days	
	Intravenous	Severe HSV infection	5 mg/kg q8h x 7–10 days
		Mucocutaneous herpes in the immunocompromised host	10 mg/kg q8h x 7–14 days
		Herpes encephalitis	10–15 mg/kg q8h x 14–21 days
		Neonatal HSV infection	10–20 mg/kg q8h x 14–21 days
		Varicella or zoster in the immunosuppressed host	10 mg/kg q8h x 7 days
Topical	Herpes labialis	Thin film covering lesion 5 times daily x 4 days	
Famciclovir	Oral	First episode genital herpes	250 mg tid x 7–10 days
		Recurrent genital herpes	125 mg bid x 3–5 days or 1000 mg bid x 2 doses
		Genital herpes suppression	250 mg bid
		Orolabial herpes	500 mg bid x 7 days
		Orolabial or genital herpes in the immunosuppressed host	500 mg bid x 7–10 days
		Zoster	500 mg tid x 7 days
Valacyclovir	Oral	First episode genital herpes	1 g bid x 7–10 days
		Recurrent genital herpes	500 mg bid x 3 days
		Genital herpes suppression	500–1000 mg daily
		Orolabial herpes	2 g bid x 2 doses
		Orolabial or genital herpes in the immunosuppressed host	1 g bid x 7–10 days
		Zoster	1 g tid x 7 days
Foscarnet	Intravenous	Acyclovir-resistant HSV and VZV	40 mg/kg q8h until healed

		infections	
<u>Docosanol</u>	Topical	Herpes labialis	Thin film covering lesion 5 times daily until healed
<u>Penciclovir</u>	Topical	Recurrent herpes labialis	Thin film covering lesion every 2 hours x 4 days
<u>Trifluridine</u>	Topical	Herpes keratitis	1 drop every 2 hours
		Acyclovir-resistant HSV infection	Thin film covering lesion 5 times daily until healed

Dosage must be reduced in patients with renal insufficiency.

Table 11-2. Agents to Treat Cytomegalovirus (CMV) Infection.

Agent	Route of Administration	Use	Recommended Adult Dosage ¹
<u>Valganciclovir</u>	Oral	CMV retinitis treatment	Induction: 900 mg bid Maintenance: 900 mg daily
	Oral	CMV prophylaxis (transplant patients)	900 mg daily
<u>Ganciclovir</u>	Intravenous	CMV retinitis treatment	Induction: 5 mg/kg q12h Maintenance: 5 mg/kg/d or 6 mg/kg five times per week
	Oral	CMV prophylaxis	1 g tid
		CMV retinitis treatment	1 g tid
	Intraocular implant	CMV retinitis treatment	4.5 mg every 5-8 months
<u>Foscarnet</u>	Intravenous	CMV retinitis treatment	Induction: 60 mg/kg q8h or 90 mg/kg q12h Maintenance: 90-120 mg/kg/d
<u>Cidofovir</u>	Intravenous	CMV retinitis treatment	Induction: 5 mg/kg every 7 days Maintenance: 5 mg/kg every 14 days

¹Dosage must be reduced in patients with renal insufficiency.

II ยาด้าน Hepatitis viruses

เป็นยาที่ใช้รักษาการติดเชื้อจาก hepatitis B virus

(HBV) และ hepatitis C virus (HCV) ยาที่มีใช้ คือ interferon alpha, lamivudine, adefovir และ ribavirin

Interferon alpha (IFN- α)

เป็น cytokine ที่มีฤทธิ์ต้านไวรัส ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์และเปลี่ยนแปลงภูมิคุ้มกันที่นำมาใช้รักษาโรคไวรัสตับอักเสบ ส่วนใหญ่เป็น human IFN- α 2a และ IFN- α 2b ที่ผลิตโดยอาศัยเทคนิค DNA recombination

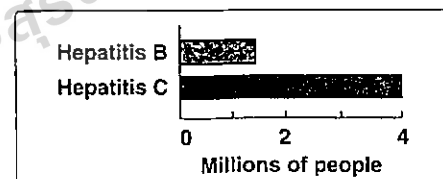


Figure 38.7
The prevalence of chronic hepatitis B and C in the United States.

กลการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยาจับกับ IFN receptor กระตุ้นเซลล์ผ่านทาง JAK-STAT signal transduction กระตุ้นเซลล์ให้ทำการสร้างโปรตีนหลายชนิดที่ใช้ต้านไวรัสได้ ที่สำคัญ คือ มีผลยับยั้งการสร้างโปรตีนของไวรัส IFN กระตุ้นให้เซลล์สร้างเอนไซม์ 2'-5'-Oligoadenylate [2-5(A)] synthetase และ protein kinase ที่ยับยั้งการสร้างโปรตีนเมื่อมี dsRNA โดยเอนไซม์ synthase ทำให้เกิด adenylyate oligomers ที่กระตุ้นให้เอนไซม์ endoribonuclease (RNase L) ทำลาย ssRNA ของคนและไวรัส ส่วนเอนไซม์ kinase ยับยั้งการทำงานของ eukaryotic initiation factor 2 (eIF-2) ที่ใช้ในการสร้างโปรตีน นอกจากนี้ IFN ยังกระตุ้นการทำงานของ phosphodiesterase ให้ทำลาย tRNA ที่ใช้สร้างโปรตีนอีกด้วย

ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสได้หลายระยะในวงจรชีวิต นอกจากผลโดยตรงต่อไวรัสแล้วฤทธิ์ของยาต่อระบบภูมิคุ้มกัน เช่น เพิ่มการแสดงออกของ MHC class I บนผิวเซลล์ช่วยให้ cytotoxic T cell ทำลายเซลล์ติดเชื้อได้ดีขึ้น

เภสัชจลนศาสตร์

เนื่องจากเป็นโปรตีนให้ในรูปยารับประทานไม่ได้ จึงมีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IM หรือ SC ยา มี plasma t ½ สั้น 2-3 ชั่วโมง แต่มี biological นาน ยารูปแบบที่เชื่อมอยู่กับ polyethylene glycol (pegylated IFN) มีค่า plasma t ½ นานขึ้นเป็น 40-90 ชั่วโมง ทำให้มีระดับยาในเลือดสูงอยู่เป็นเวลานาน

Agent	Indication	Recommended Adult Dosage	Route of Administration
Hepatitis B			
Lamivudine	Chronic hepatitis B	100 mg once daily	Oral
Adefovir	Chronic hepatitis B	10 mg once daily	Oral
Entecavir	Chronic hepatitis B	0.5-1 mg once daily	Oral
Interferon alfa-2b	Chronic hepatitis B	5 million units once daily or 10 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Hepatitis C			
Pegylated interferon alfa-2a	Chronic hepatitis C	18 mcg once weekly with ribavirin or 180 mcg once weekly as monotherapy	Subcutaneous
Pegylated interferon alfa-2b	Chronic hepatitis C	1.5 mcg/kg once weekly with ribavirin or 1.0 mcg/kg once weekly as monotherapy	Subcutaneous
Ribavirin	Chronic hepatitis C	800-1200 mg daily, according to weight	Oral
Interferon alfa-2b	Acute hepatitis C	5 million units once daily for 3-4 weeks, then 5 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Interferon alfa-2a	Chronic hepatitis C	3 million units three times weekly	Subcutaneous or intramuscular
Interferon alfa-2b	Chronic hepatitis C	3 million units three times weekly	Subcutaneous or

			intramuscular
Interferon alfacon-1	Chronic hepatitis C	9-15 mcg three times weekly as monotherapy	Subcutaneous

Dose must be reduced in patients with renal insufficiency.
Not recommended as monotherapy.

อาการไม่พึงประสงค์

เป็นยาที่มีอาการข้างเคียงสูง ทำให้เกิด flu-like symptom ประมาณ 30% ในระยะแรกที่ได้รับยาอาการจะดีขึ้นภายใน 6 ชั่วโมงหลังได้รับยา อาการอื่นที่พบ คือ กดไขกระดูก ทำให้ granulocyte และเกล็ดเลือดต่ำ เอนไซม์ aminotransferase ในเลือดสูง เกิด autoantibodies คลื่นไส้ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ ปวดตามข้อ มีผื่น ผอมร่วง เบื่ออาหาร ความดันต่ำ และตัวบวม และอาจพบภาวะจิตผิดปกติ เช่น ซึมเศร้า และทำให้เกิด cardiac failure

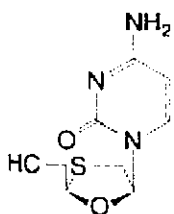
ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

เป็นยาฉีดแบบ intramuscular (IM) และ subcutaneous (SC) ขนาดยาที่ใช้เป็นดังตาราง
การรักษา chronic hepatitis B นิยมใช้ IFN- α 2b ร่วมกับ lamivudine ส่วนในการรักษา chronic hepatitis C นิยมใช้ร่วมกับ ribavirin

ประโยชน์ทางการรักษา

ใช้รักษาการติดเชื้อจาก HBV, HCV เพื่อลดความเสี่ยงต่อการดำเนินโรคต่อไปจนเป็นโรคตับแข็ง (HBV) หรือ มะเร็งตับ (HCV) ในการรักษา acute HCV infection ในขนาดที่สูงกว่าที่ใช้รักษาการติดเชื้อแบบเรื้อรัง สามารถกำจัดไวรัสได้เกือบหมด ลดความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบบเรื้อรัง นอกจากนี้ยังใช้ในการรักษาโรค condylomata acuminata หรือ genital wart ที่เกิดจาก Papilloma virus โดยการฉีดเข้าบริเวณรอยแผล

Interferon- α	Interferon- β	Interferon- γ
Chronic hepatitis B and C	Relapsing-remitting multiple sclerosis	Chronic granulomatous disease
Genital warts caused by papilloma-virus		
Leukemia, hairy-cell Leukemia, chronic myelogenous		
Kaposi's sarcoma		



Lamivudine

เป็น cytosine nucleoside analog ที่มีฤทธิ์

ยับยั้งการเจริญเติบโตของ HBV และ HIV รายละเอียดของยาอยู่ในหัวข้อยาด้าน HIV

LAMIVUDINE

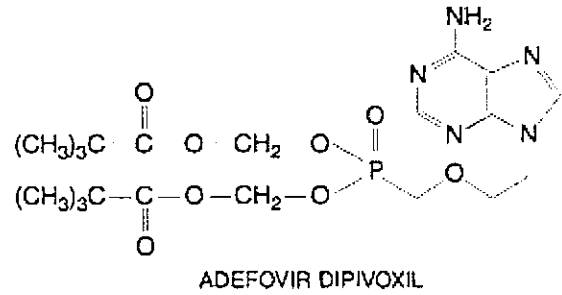
ในการรักษา chronic HBV infection ยา lamivudine ลดการแบ่งตัวของไวรัสได้ 3-4 log copies ยาออกฤทธิ์เร็วกว่า IFN ทำให้เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาเมื่อใช้ร่วมกัน อาการข้างเคียงจากการใช้ยาดังกล่าว ขนาดที่ใช้ คือ 100 mg/วัน นาน 1 ปี เมื่อหยุดยาพบว่าระดับไวรัสกลับเพิ่มสูงขึ้นอีกได้

Figure 38.8

Some approved indications for interferons.

Adefovir

เป็น diester prodrug ของ adefovir ที่เป็น adenosine nucleotide analog นี้เป็น monophosphate เมื่อเข้าสู่เซลล์ยาถูกเปลี่ยนเป็น adefovir triphosphate ที่แย่งจับ HBV DNA polymerase, HIV reverse

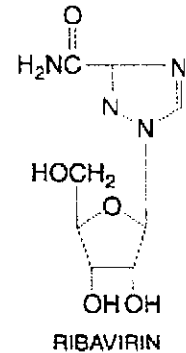


transcriptase และเป็น chain terminator ทำให้การแบ่งตัวของไวรัสถูกยับยั้ง

ยามี oral bioavailability 60% ถูก hydrolyse โดยเอนไซม์ esterase ที่ลำไส้ได้เป็น adefovir มีค่า plasma t_{1/2} 5-7.5 ชั่วโมง แต่ intracellular t_{1/2} 5-18 ชั่วโมง ทำให้ให้ยาวันละครั้งได้ ยาถูกขับออกทางปัสสาวะ อาการข้างเคียงจากการใช้ยา นี้คือ พิษต่อไต แต่พบไม่บ่อย ถ้าใช้ในขนาดต่ำอย่างที่ใช้รักษา chronic HBV infection คือ 10 mg/d อาการที่พบได้คือ ปวดศีรษะ ปวดท้อง ท้องเสีย และไม่มีแรง

Ribavirin

เป็นอนุพันธ์ของ guanosine ยาถูกเปลี่ยนในเซลล์ด้วยเอนไซม์ของคนเป็น phosphate metabolite ยาในรูปแบบ monophosphate ยับยั้งเอนไซม์ inosine-5'-phosphate dehydrogenase ที่ใช้ในการสร้าง GTP ส่วนยาในรูปแบบ triphosphate ออกฤทธิ์ยับยั้งการ capping ของ viral mRNA ยับยั้ง viral RNA-dependent RNA polymerase



ยามีฤทธิ์ต้านไวรัส DNA และ RNA virus หลายชนิด ได้แก่ influenza A และ B, HCV, HIV, respiratory syncytial virus (RSV) และ Orthomyxo- และ Paramyxo-viruses

ยาถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารโดยอาศัย nucleoside transporter มี oral bioavailability 60% ยาสะสมในเม็ดเลือด ทำให้ยาถึงระดับ steady state ช้าและมีค่า t_{1/2} ที่นานและขับออกที่ตับและขับออกทางปัสสาวะ

อาการข้างเคียงจากการใช้ยา คือ กดไขกระดูกและโลหิตจางจากการกดไขกระดูกและทำให้เม็ดเลือดแดงแตก นอกจากนี้ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้า ไม่มีแรง มีผื่น ไอ ง่วงซึม ห้ามใช้ในผู้ป่วยโลหิตจาง ยานี้มีคุณสมบัติเป็น mutagen และ teratogen

ยาในรูปแบบประพานครม มีใช้ในการรักษา chronic HCV infection โดยให้ร่วมกับ IFN- α 2a หรือ IFN- α 2b ในขนาด 500 mg วันละ 2 ครั้ง นาน 24-48 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังใช้รักษา RSV infection ที่พบในเด็ก โดยอยู่ในรูปยาพ่น (aerosol) ยาในรูปแบบฉีดแบบ IV มีใช้ในการรักษา severe influenza และการติดเชื้อไวรัสหลายชนิดในผู้ป่วยที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง ช่วยลดอัตราการตายในผู้ป่วยที่เป็น lassa fever และรักษา hemorrhagic fever จาก Arenavirus

III. ยาด้าน Influenza viruses

ได้แก่ synthetic amines (amantadine, rimantadine) และ neuraminidase inhibitors (zanamivir และ oseltamivir)

Amantadine & Rimantadine

เป็น tricyclic amine มีฤทธิ์ต้าน influenza A virus โดยรบกวนการทำงานของโปรตีน M2 ของไวรัส ทำให้การเข้าสู่เซลล์ การแบ่งตัวและการประกอบเป็นไวรัสตัวใหม่ถูกยับยั้ง

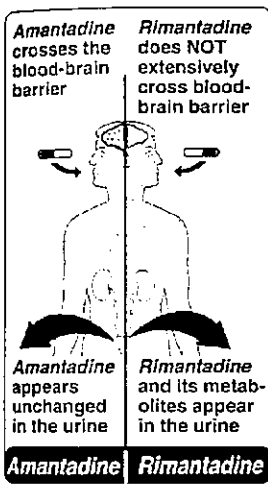
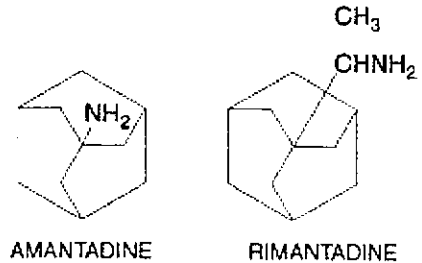


Figure 38.4 Administration and metabolism of amantadine and rimantadine.

เภสัชจลนศาสตร์

amantadine ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีกระจายไปตามเนื้อเยื่อต่างๆได้ดี สะสมที่เยื่อหุ้มสมอง ส่วน rimantadine สะสมที่เยื่อหุ้มสมองได้ดีกว่าและมี 1/2 นานกว่า

อาการไม่พึงประสงค์

ที่พบบ่อย คือ เกิดความผิดปกติของทางเดินอาหาร และสมอง ในขนาดสูงๆ เป็น teratogen และ mutagen ในสัตว์ทดลอง rimantadine มีอาการข้างเคียงทาง CNS น้อยกว่า

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

amantadine และ rimantadine มีใช้ในรูปยารับประทาน เป็นยาเม็ดและยาน้ำ (100 mg tablet or capsule และ syrup 50 mg/5 ml) ขนาดที่ใช้ป้องกัน คือ 200 mg/วัน นาน 5 วัน ส่วนขนาดที่ใช้ในการรักษา คือ 200 mg/วัน นาน 5 วัน

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้ป้องกันในคนที่เสี่ยงต่อการติดเชื้อ influenza A virus ที่ไม่เคยได้วัคซีนมาก่อน ยังใช้รักษาคนที่ได้รับเชื้อและมีอาการไม่เกิน 48 ชั่วโมง

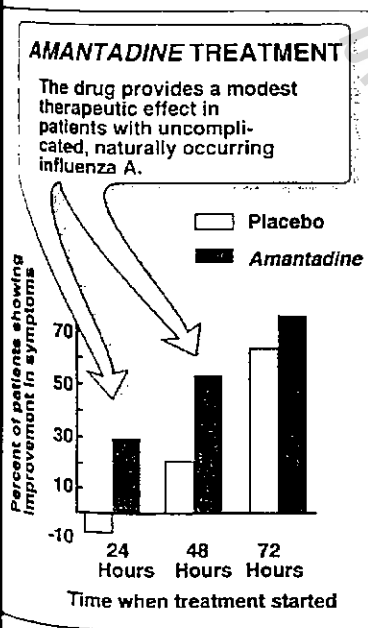
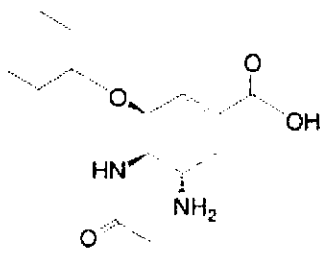


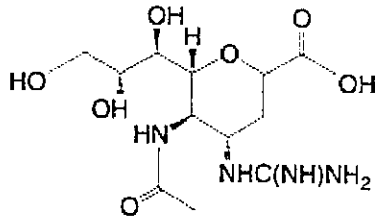
Figure 38.3 Improvement in symptoms of individuals with naturally occurring influenza infections treated with amantadine.

Zanamivir & Oseltamivir



OSELTAMIVIR CARBOXYLATE

เอนไซม์ neuraminidase (release) ไปยังเซลล์ใหม่



ZANAMIVIR

ที่ไวรัสใช้ในการออกจากเซลล์ติดเชื้อ

เป็น neuraminidase inhibitors ออกฤทธิ์ต้านไวรัส influenza ชนิด A และ B โดยยับยั้ง

Oseltamivir phosphate เป็น prodrug ถูกเปลี่ยนในร่างกาย เป็น oseltamivir carboxylate ที่เป็น active form มีใช้ในรูป capsule และ oral suspension

Zanamivir มี oral bioavailability ต่ำ มีใช้ในรูป aerosol ทำให้ไม่เหมาะในการใช้ในเด็กเล็ก

ยาในกลุ่มนี้ใช้รักษาไข้หวัดที่เกิดจาก influenza A และ B ได้ ผลการรักษาดีเมื่อภายใน 48 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ

Oseltamivir เป็นยาที่นำมาใช้ในการป้องกันและรักษา ไข้หวัดนกด้วย

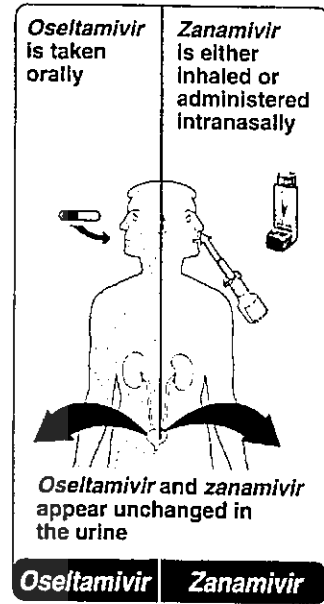


Figure 38.2 Administration and metabolism of oseltamivir and zanamivir.

Table 11-3 Pharmacological Characteristics of Antivirals for Influenza

	AMANTADINE	RIMANTADINE	ZANAMIVIR	OSELTAMIVIR
Spectrum (types of influenza)	A	A	A, B	A, B
Route/formulations	Oral (tablet/capsule/syrup)	Oral (tablet/syrup)	Inhaled (powder), Intravenous	Oral (capsule/suspension)
Oral bioavailability	> 90%	> 90%	< 5%	~80% [†]
Effect of meals on AUC	Negligible	Negligible	Not applicable	Negligible
Plasma $t_{1/2}$, h	12-18	24-36	2.5-5	6-10 [†]
Protein binding, %	67%	40%	< 10%	3% [†]
Metabolism, %	< 10%	~75%	Negligible	Negligible [†]
Renal excretion, % (parent drug)	>90%	~25%	100%	95% [†]
Dose adjustments	Cl _{cr} ≤50	Cl _{cr} ≤10	None	Cl _{cr} ≤30
	Age ≥65 yrs	Age ≥65 years		

[†]Investigational.

[†]Systemic absorption 4-17% after inhalation.

[†]For antivirally active oseltamivir carboxylate (GS4071).

Cl = creatinine clearance.

IV. ยาด้าน human immunodeficiency virus (HIV)

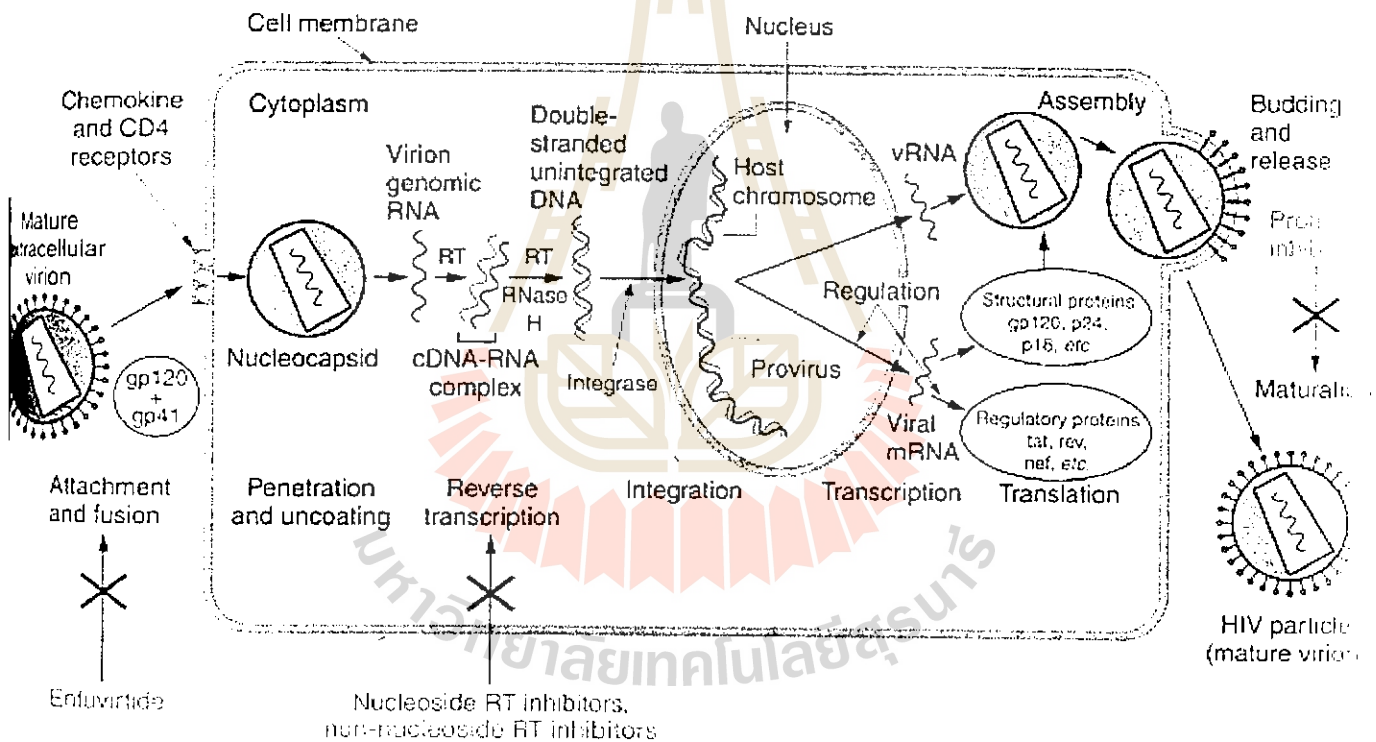
การรักษาผู้ติดเชื้อ HIV ที่ก่อให้เกิดโรคเอดส์ ในปัจจุบันต้องใช้ยาด้าน HIV มากกว่าหนึ่งตัวร่วมกัน เพื่อป้องกันการดื้อยา ที่นิยมใช้มาก คือ การใช้ยา 3 ตัวร่วมกัน ยาด้าน HIV ที่มีชื่ออยู่ในปัจจุบันมีอยู่ 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่

1. **Reverse transcriptase inhibitors (RTIs)** ยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase ที่เปลี่ยนสารพันธุกรรมของไวรัสจาก RNA เป็น DNA ซึ่งเป็นขบวนการหนึ่งในวงจรชีวิตของไวรัส ยาจึงหยุดยั้งการแบ่งตัวของไวรัส ยาที่ใช้มี 2 กลุ่ม คือ

-Nucleoside/Nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)

-Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)

2. **Protease inhibitors (PIs)** ยับยั้งเอนไซม์ viral protease ที่ใช้ในการตัด polyprotein ของไวรัสให้กลายเป็นโปรตีนแต่ละตัวเพื่อทำหน้าที่ต่อไป ยาทำให้ไวรัสมีลักษณะเป็น immature virion ที่ไม่สามารถแบ่งตัวได้



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig11_2 Replicative cycle of HIV-1 showing the sites of action of available antiretroviral agents.

Available antiretroviral agents are shown in blue. Key: RT, reverse transcriptase; cDNA, complementary DNA; mRNA, messenger RNA; RNase H, ribonuclease H; gp120 + gp41, extracellular and intracellular domains, respectively, of envelope glycoprotein. (Adapted from Hirsch and D'Aquila, 1993.)

ในปัจจุบันการใช้ยาร่วมกันที่นิยมใช้ในการรักษา
ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV แบ่งเป็น 2 สูตร คือ

-NNRTI-based regimen : คือ การใช้ NRTI 2 ตัว
ร่วมกับ NNRTI 1 ตัว

-PI-based regimen : คือ การใช้ NRTI 2 ตัว พร้อมกับ PI
1 ตัว

เป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV

ช่วยลดปริมาณไวรัสในร่างกาย ทำให้ระดับของ
CD4⁺ T cell เพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันดีขึ้น เกิดโรคติด
เชื้อแบบถาวรลดลง ความรุนแรงของอาการต่างๆลดลง การ
ดำเนินโรคลดลงและมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

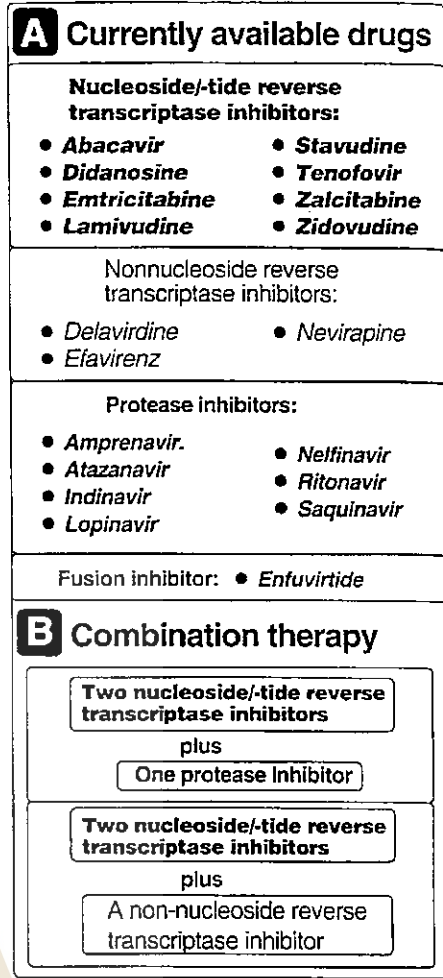


Figure 38.17
Highly active antiretroviral therapy (HAART).

Table 11-4 Antiretroviral Agents Approved for Use in the United States	
GENERIC NAME [U.S. TRADE NAME]	ABBREVIATION; CHEMICAL NAMES
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	
Zidovudine [RETROVIR]*	ZDV; azidothymidine (AZT)
Didanosine [VIDEX; VIDEX EC]	ddI; dideoxyinosine
Stavudine [ZERIT; ZERIT XR]	d4T; didehydrodeoxythymidine
Zalcitabine [HIVID]	DDC; dideoxycytidine
Lamivudine [EPIVIR]*	3TC; dideoxythiacytidine
Abacavir [ZIAGEN]*	ABC; cyclopropylaminopurinylicyclopentene
Tenofovir disoproxil fumarate [VIREAD]*	TDF; phosphinylmethoxypropyladenine (PMPA)
Emtricitabine [EMTRIVA]*	FTC; fluorooxathiolanyl cytosine
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors	
Nevirapine [VIRAMUNE]	NVP
Efavirenz [SUSTIVA]	EFV
Delavirdine [RESCRIPTOR]	DLV
Protease inhibitors	
Saquinavir [INVIRASE; FORTOVASE]	SQV
Indinavir [CRIVAN]	IDV
Ritonavir [NORVIR]	RTV

Nelfinavir [VIRACEPT]	NFV
Amprenavir [AGENERASE]	APV
Lopinavir [KALETRA]	LPV/r
Atazanavir [REYATAZ]	ATV
Fosamprenavir [LEXIVA]	FPV
Fusion inhibitor	
Enfuvirtide [FUZEON]	T-20

*A fixed-dose coformulation of zidovudine + lamivudine is available as COMBIVIR; a fixed-dose coformulation of zidovudine + lamivudine + abacavir is available as TRIZIVIR; a fixed-dose coformulation of abacavir with lamivudine is available as EPZICOM; a fixed-dose coformulation of tenofovir with emtricitabine is available as TRUVADA.
Lopinavir is only available as part of a fixed-dose coformulation with ritonavir (KALETRA).

Table 11-5 U.S. Department of Health and Human Services Guidelines for Initiating Therapy in Treatment-Naive HIV-Infected Patients, 2004

A. Patient Characteristics			
Clinical Category	CD4 Count	Plasma HIV RNA	Recommendation
AIDS-defining illness* or severe symptoms	Any value	Any value	Treat.
Asymptomatic	<200 cells/mm ³	Any value	Treat.
Asymptomatic	>200 cells/mm ³ , but <350 cells/mm ³	Any value	Offer treatment, following full discussion of pros and cons with each patient.
Asymptomatic	>350 cells/mm ³	>100,000 copies/ml	Most physicians recommend deferring therapy, but some will treat.
Asymptomatic	>350 cells/mm ³	<100,000 copies/ml	Defer therapy.
B. Preferred and Alternative Regimens			
Preferred Regimens			Number of Pills per Day
NNRTI-based	EFV + (3TC or FTC) + (AZT or TDF) (not for use in first trimester of pregnancy or in women with high pregnancy potential)		2-3
PI-based	LPV/r + (3TC or FTC) + AZT		8-9
Alternative Regimens			Number of Pills per Day
NNRTI-based	EFV + (3TC or FTC) + (ABC or ddI or d4T)		2-4
	NVP + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ddI or ABC or TDF)		3-6
PI-based	ATV + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABC or ddI) or (TDF + RTV 100 mg/d)		3-6
	FosAPV + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABC or TDF or ddI)		5-8
	FosAPV/RTV ¹ + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABC or TDF or ddI)		5-8
	IDV/RTV ¹ + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABC or TDF or ddI)		7-12
	LPV/r + (3TC or FTC) + (d4T or ABC or TDF or ddI)		7-10
	NFV + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABC or TDF or ddI)		5-8
	SQV/RTV ¹ + (3TC or FTC) + (AZT or d4T or ABC or TDF or ddI)		13-16

3 NRTI-based [†]	ABC + AZT + 3TC, only when a preferred or an alternative NNRTI- or a PI-based regimen cannot or should not be used	2
Regimens That Should Not Be Used		Rationale
AZT + d4T		Pharmacologic antagonism between AZT and d4T
ABC + TDF + 3TC once daily as a triple-NRTI regimen		High rate of early virological nonresponse seen in treatment-naïve patients
TDF + ddI + 3TC combination once daily as a triple-NRTI regimen		High rate of early virological nonresponse seen in treatment-naïve patients
ATV + IDV		Potential additive hyperbilirubinemia
ddI + DDC		Additive peripheral neuropathy
FTC + 3TC		Similar resistance profile with no potential benefit
3TC + DDC		<i>In vitro</i> antagonism
SQV hard-gel capsule as single protease inhibitor		Poor oral bioavailability and inferior antiretroviral activity when compared with other protease inhibitors
d4T + DDC		Additive peripheral neuropathy

ABBREVIATIONS: EFV, efavirenz; 3TC, lamivudine; AZT, zidovudine; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; d4T, stavudine; LPV/r, lopinavir/ritonavir coformulation; FTC, emtricitabine; NVP, nevirapine; ddI, didanosine; ATV, atazanavir; fosAPV, fosamprenavir; RTV, ritonavir; IDV, indinavir; NFV, nelfinavir; SQV, saquinavir.

Higher incidence of lipoatrophy, hyperlipidemia, and mitochondrial toxicities reported with d4T than with other NRTIs.

*AIDS-defining illness per Centers for Disease Control, 1993. Severe symptoms include unexplained fever or diarrhea > 2–4 weeks, oral candidiasis, or >10% unexplained weight loss.

[†]Low-dose (100–400 mg) ritonavir per day.

[‡]The triple-NRTI regimen had reduced efficacy compared with NNRTI-based regimens in one large controlled clinical trial and should be used only when an NNRTI- or PI-based regimen cannot or should not be used as first-line therapy.

SOURCE: Adapted from Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection, 2004.

Nucleoside/Nucleotide

Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)

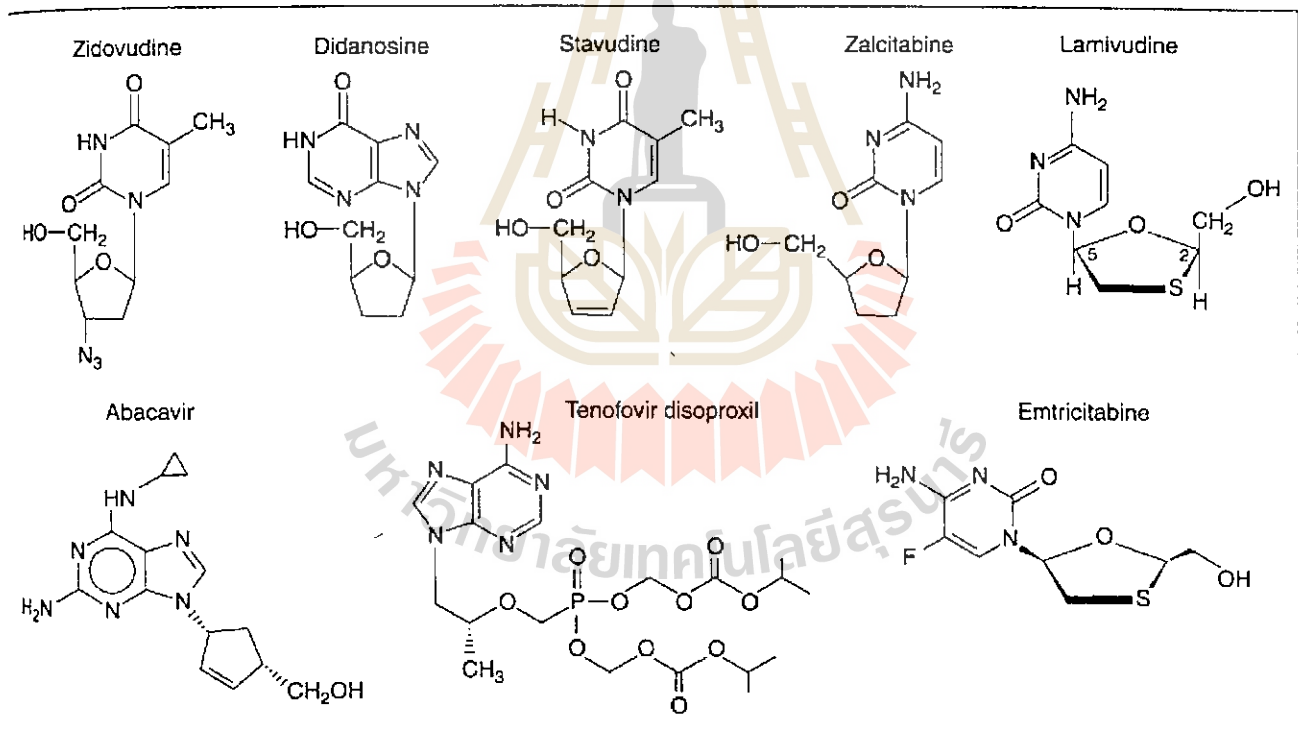
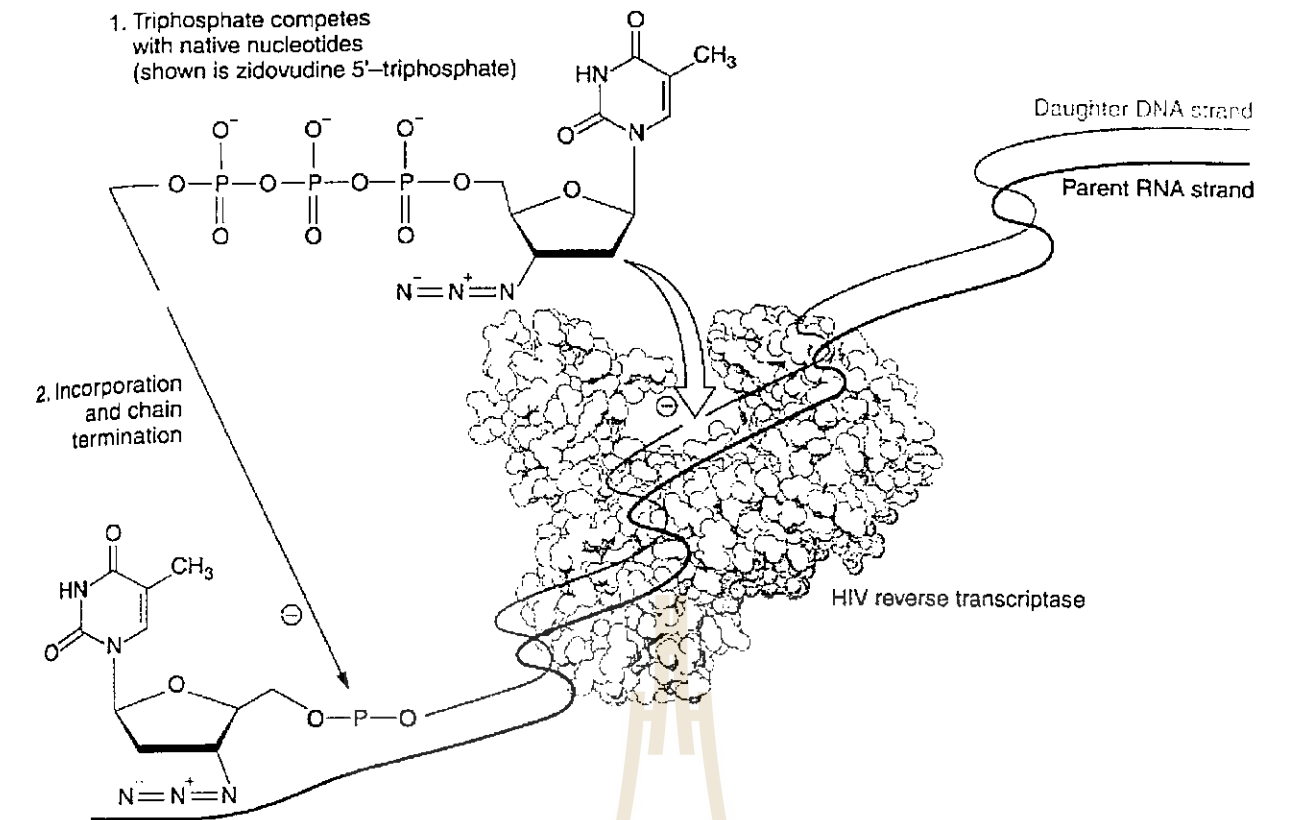
เป็นกลุ่มยาที่เป็นอนุพันธ์ของ purines และ pyrimidines ที่อยู่ในรูป nucleosides หรือ nucleotides ที่มีให้อยู่ในขณะนี้ดังรูป 50_2

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยาที่เข้าสู่เซลล์ถูกเปลี่ยนเป็น triphosphate form ที่มีฤทธิ์แข่งกับ dNTPs จับกับเอนไซม์ HIV reverse transcriptase และเติมเข้าไปใน DNA ของไวรัส ทำให้การสร้าง DNA ของไวรัสถูกยับยั้ง นิยมใช้ยากลุ่มนี้ 2 ตัว ร่วมกับยากลุ่มอื่นอีกหนึ่งตัว ในสูตรการให้ยา 3 ตัวร่วมกัน

เภสัชจลนศาสตร์

ยากลุ่มนี้ส่วนใหญ่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี ยกเว้น didanosine (ddI) ที่ถูกทำลายได้ง่ายด้วยกรดในกระเพาะอาหารทำให้ต้องให้ยาดังนี้ร่วมกับยาลดกรดและให้รับประทานยาตอนท้องว่าง ส่วน tenofovir อยู่ในรูปยาเม็ด ยานี้ในเซลล์มีค่า $t_{1/2}$ นานกว่าในเลือด ทำให้สามารถให้ยารวันละ 2 ครั้ง



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig11_3 Structures and mechanism of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors.

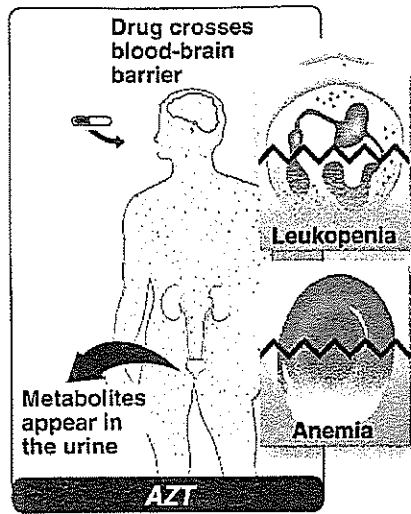


Figure 38.18
Administration, metabolism, and toxicity of zidovudine (AZT).

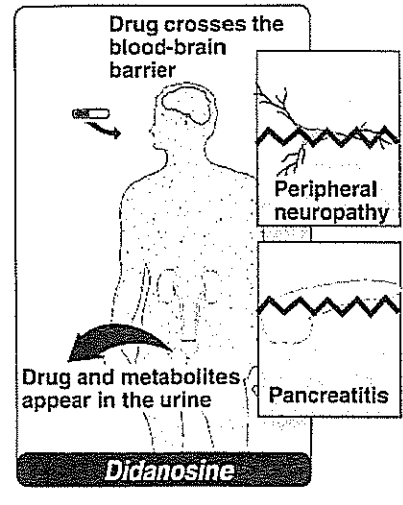


Figure 38.19
Administration, metabolism, and toxicity of didanosine.

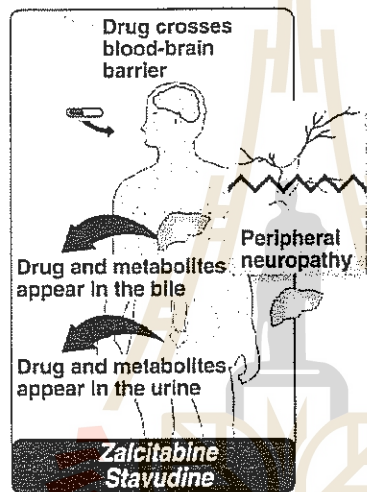


Figure 38.20
Administration, metabolism, and toxicity of zalcitabine and stavudine.

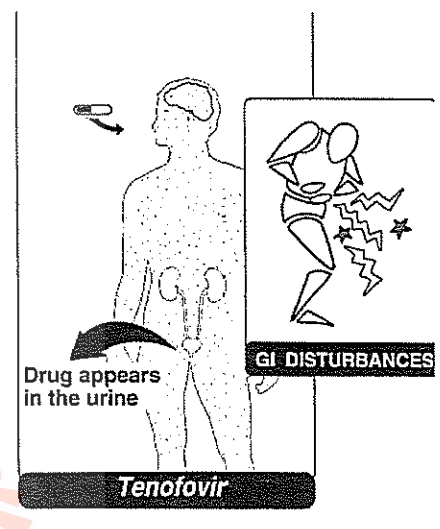


Figure 38.21
Administration, metabolism, and toxicity of tenofovir.

อาการไม่พึงประสงค์

อาการข้างเคียงที่สำคัญของยาแต่ละตัวในกลุ่ม NRTIs มีดังต่อไปนี้

AZT : คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร ท้องเสีย อาการข้างเคียงที่สำคัญ คือ กดไขกระดูก อาจเกิดพิษต่อเส้นประสาทอย่างรุนแรง เล็บดำ หรือปวดกล้ามเนื้อ

ddC, d4T : ปลายประสาทอักเสบและตับอ่อนอักเสบ

3TC, FTC : พบอาการข้างเคียงน้อย

ยาในกลุ่ม NRTIs อาจทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรงถึงชีวิต แต่พบน้อยมาก คือ lactic acidosis ร่วมกับ hepatic steatosis

ประโยชน์ในการรักษา

ยากกลุ่ม NRTIs ใช้ในการรักษาผู้ติดเชื้อ HIV ร่วมกับยากกลุ่ม NNRTIs หรือ PIs โดย NRTI ที่ใช้ 2 ตัว มักเป็นการใช้ thymidine analog ร่วมกับ non-thymidine analog

Nonnucleoside Reverse

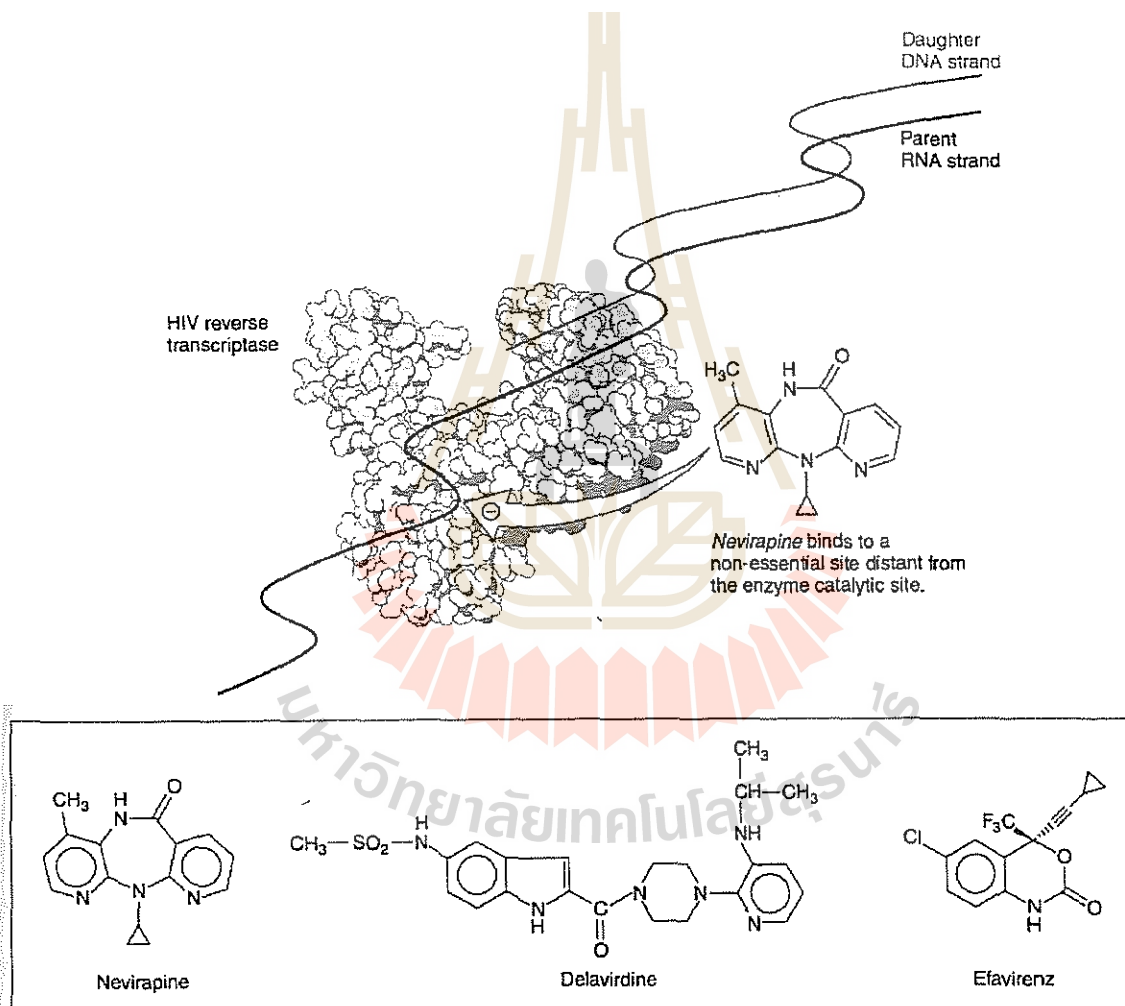
Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)

ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ reverse transcriptase ของไวรัส HIV มีฤทธิ์ต้านไวรัสแรงกว่า NRTIs และออกฤทธิ์นานกว่า แต่มีข้อเสีย คือ เชื้อดื้อยาเร็วมากเมื่อใช้เดี่ยวๆ

ยาในกลุ่มนี้ที่นิยมใช้ ได้แก่ nevirapine (NVP), efavirenz (EFV), และ delavirdine (DLV)

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยของยากลุ่มนี้ คือ แพ้ยา มีผื่น โดย nevirapine อาจทำให้เกิดการแพ้ที่รุนแรงถึงชีวิต คือ Stevens-Johnson syndrome ส่วน efavirenz อาจพบอาการผิดปกติของระบบประสาทส่วนกลางและอาจทำให้ทารกในครรภ์พิการได้

นิยมใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม NRTI ในสูตร NNRTI-based



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig11_4 Structures and mechanism of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors.

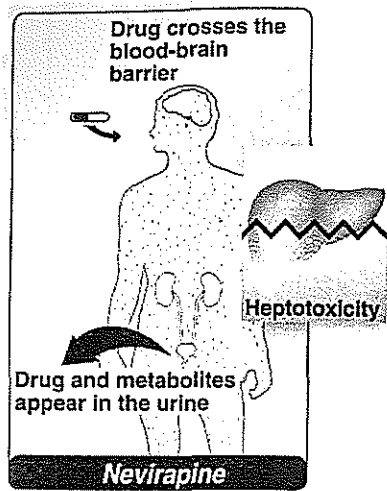


Figure 38.22
Administration, metabolism, and toxicity of *nevirapine*.

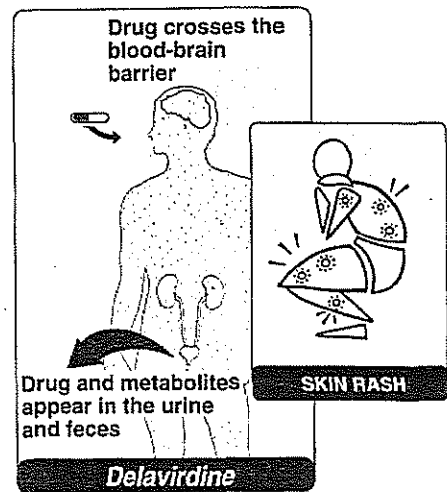


Figure 38.23
Administration, metabolism, and toxicity of *delavirdine*.

Protease Inhibitors (PIs)

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ Saquinavir(SQV), Ritonavir(RTV), Indinavir(IDV), Nelfinavir(NFV), Atazanavir(ATV) และ Fosamprenavir(FPV)

เป็นยาต้าน HIV ที่ออกฤทธิ์โดยจับกับเอนไซม์ protease ของไวรัส ทำให้การสร้างโปรตีนของไวรัสไม่เสร็จสมบูรณ์ เชื้อ HIV ไม่สามารถเจริญและแบ่งตัวต่อไปได้

เป็นยาที่เกิด drug interaction กับยาอื่นมากมายหลายชนิด เพราะ PIs ทุกตัวถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP3A4) และยังเป็น cytochrome P450 inducer/inhibitor นอกจากนี้ อาหารยังมีผลต่อการดูดซึมของยาจากทางเดินอาหาร

อาการข้างเคียงที่พบบ่อยจากการใช้ยากลุ่มนี้ คือ อาการผิดปกติของทางเดินอาหาร ไขมันในเลือดผิดปกติ การสะสมไขมันในร่างกายผิดปกติ ทำให้ผู้ป่วยมีรูปร่างเปลี่ยนไป

นิยมใช้ร่วมกับ NRTI (2 ตัว) ในสูตร PI-based

Ritonavir เป็น protease inhibitor ที่มีฤทธิ์แรงในการเป็น cytochrome P450 inhibitor ยับยั้งการเปลี่ยนแปลงยา PI ตัวอื่น ทำให้มีระดับยาในเลือดสูงขึ้นและยาอยู่ในร่างกายนานขึ้น ในปัจจุบันยา Ritonavir นี้มีใช้ในขนาดต่ำซึ่งไม่มีผลต่อ HIV แต่มีฤทธิ์การเป็น CYP3A4 inhibitor ขนาดที่ใช้คือ 100-200 mg วันละ 6 ครั้ง

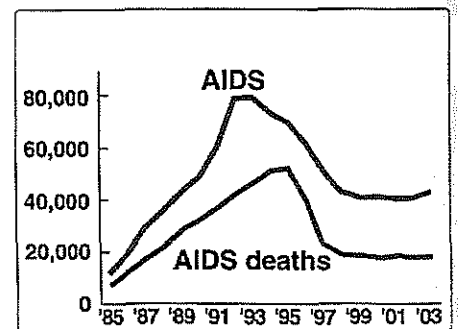
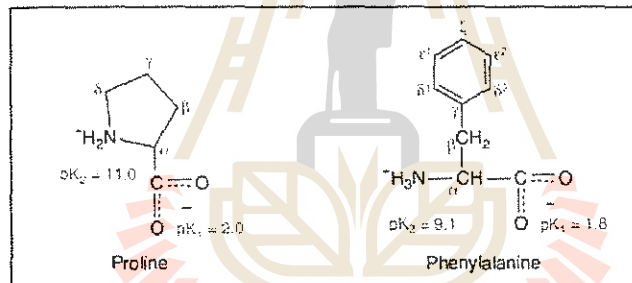
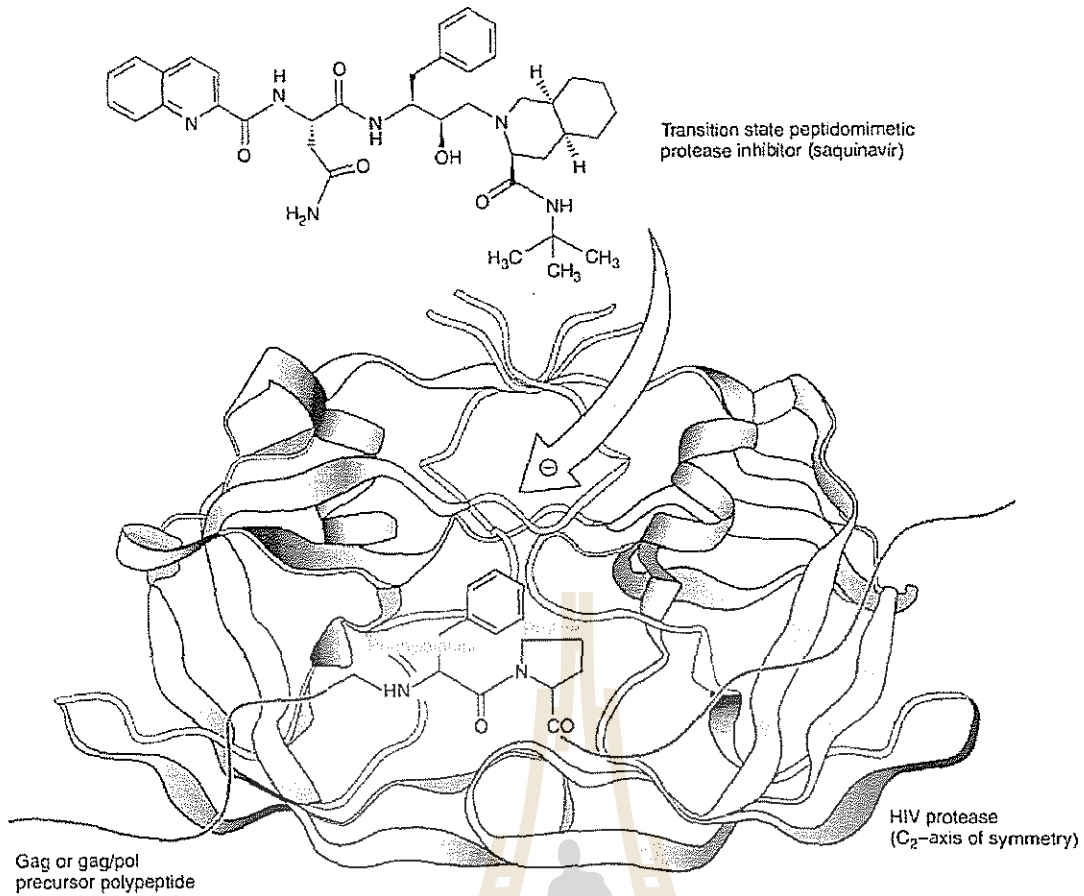


Figure 38.24
Estimated number of AIDS cases and deaths due to AIDS in the United States. Data on deaths were unreliable until 1987.



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig11_5 Mechanism of action of an HIV protease inhibitor.



Figure 38.26
 Accumulation of fat at base of the neck in a patient receiving a protease inhibitor.

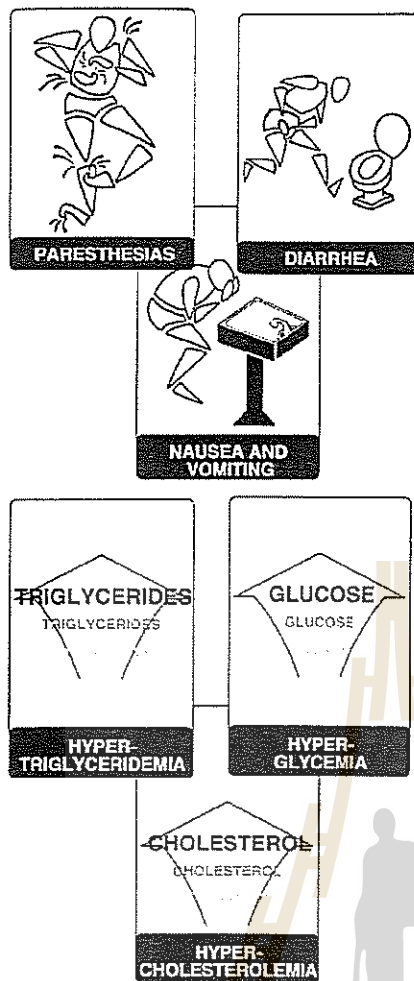


Figure 38.25
Some adverse effects of the HIV protease inhibitors.

DRUG CLASS	EXAMPLE
ANTIARRHYTHMICS	<i>Quinidine</i>
ERGOT DERIVATIVES	<i>Ergotamine</i>
ANTIMYCOBACTERIAL DRUGS	<i>Rifampin</i>
BENZODIAZEPINES	<i>Midazolam</i>
BARBITURATES	Phenobarbital
ANTICOAGULANTS	Warfarin
HERBAL SUPPLEMENTS	St. John's wort

contraindicated

PROTEASE INHIBITORS

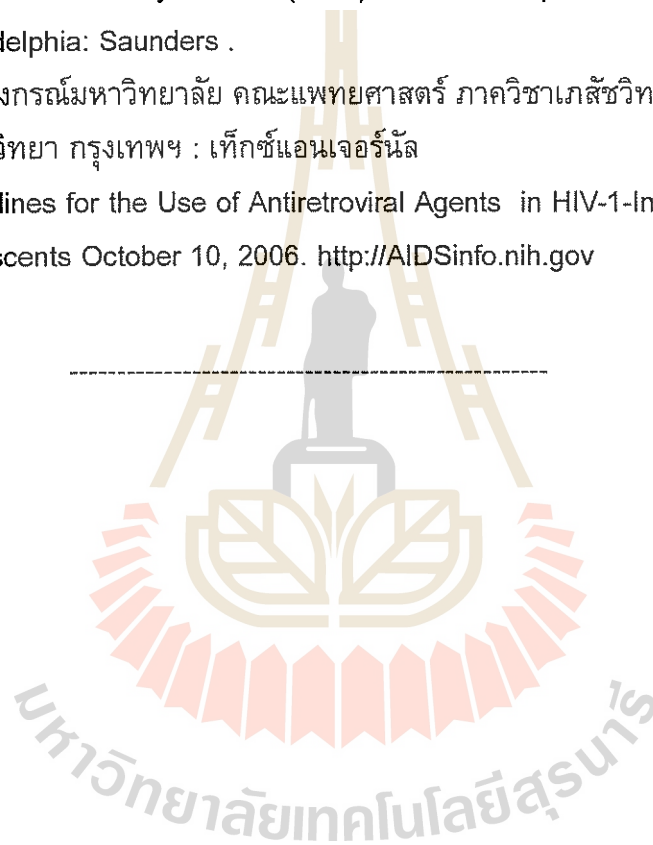
Figure 38.27
Drugs that should not be coadministered with any protease inhibitor.

DRUGS	MAJOR TOXICITIES AND CONCERNS
<i>Amprenavir</i>	Nausea, diarrhea, vomiting, oral and perioral paresthesia, and rash
<i>Atazanavir</i>	Nausea, abdominal discomfort, headache, skin rash
<i>Indinavir</i>	Benign hyperbilirubinemia, nephrolithiasis; Take one hour before or two hours after food; may take with skim milk or a low-fat meal; drink >1.5 L of liquid daily
<i>Lopinavir</i>	Gastrointestinal adverse effects are the most common
<i>Nelfinavir</i>	Diarrhea, nausea, flatulence, rash
<i>Ritonavir</i>	Diarrhea, nausea, taste perversion, vomiting, anemia, increased hepatic enzymes, increased triglycerides Requires refrigeration; take with meals; chocolate milk improves the taste
<i>Saquinavir</i>	Diarrhea, nausea, abdominal discomfort, elevated transaminase levels Take with high-fat meal or within 2 hours of a full meal

Figure 38.28
Summary of protease inhibitors. [Note: *Lopinavir* is co-formulated with *ritonavir*; *ritonavir* inhibits the metabolism of *lopinavir*, thereby increasing its level in the plasma.]

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition(International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) Pharmacology 6th Edition, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2006) Pharmacology 3rd Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). Textbook of pharmacology. Philadelphia: Saunders .
6. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซัสแอนเจอร์นัล
7. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents October 10, 2006. <http://AIDSinfo.nih.gov>



บทที่ 12 สารฆ่าเชื้อและสารระงับเชื้อ (Antiseptic and Disinfectants)

ผศ.ภก.ดร. เกริญศักดิ์ เอี่ยมเกียบ

บทนำ

เชื้อโรคที่อาจทำอันตรายต่อมนุษย์หรือสัตว์มีอยู่ทั่วไป เช่น ในน้ำ อากาศ อาหาร เครื่องมือ เครื่องใช้ หรือแม้แต่ตามผิวหนังของร่างกาย โดยปกติตามผิวหนังและรูขุมขนทั่วไป แม้จะมีเชื้อโรคอยู่ถ้าไม่เกิดบาดแผลก็จะเข้าสู่ร่างกายได้ยาก หรือถ้าเกิดบาดแผลแต่ไม่มีเชื้อโรคบริเวณนั้น ร่างกายจะมีกลไกต่างๆ ทำให้แผลหายเองได้

การป้องกันการติดเชื้อและการแพร่ของโรคติดเชื้อ ทำได้โดยการกำจัดหรือลดจำนวนของจุลชีพลง ซึ่งมี 2 วิธี คือ วิธีทางกายภาพ (physical method) และวิธีทางเคมี (chemical method)

วิธีทางกายภาพ ได้แก่ การใช้ความร้อน การกรอง และการฉายแสง การใช้ความร้อนเป็นการฆ่าเชื้อโรคที่ได้ผลแน่นอน โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับเครื่องมือเครื่องใช้ที่เกี่ยวกับการผ่าตัด ส่วนการกรองเป็นการแยกแบคทีเรียออกจากของเหลว ซึ่งถ้าอุณหภูมิจึงหรือสารเคมีจะทำให้เสีย เช่น เอนไซม์ ซีรัม เป็นต้น การฉายแสงด้วยรังสีต่างๆ เช่น รังสีอัลตราไวโอเล็ต รังสีเบต้า แกมมา และรังสีเอกซ์ จะทำลายเซลล์ต่างๆ รวมทั้งจุลชีพด้วย

วิธีทางเคมี เป็นการ ใช้สารเคมีในการทำลายเชื้อ ได้แก่ การใช้ยาฆ่าเชื้อหรือยาระงับเชื้อ และยาทำให้ปราศจากเชื้อหรือยาล้างเชื้อ

คำจำกัดความ

Sterilization (การทำไร้เชื้อ) คือ การทำลายจุลชีพทุกชนิดรวมทั้งสปอร์ให้หมดสิ้นไป

Disinfection (การฆ่าเชื้อ) คือ การลดหรือการกำจัดจุลชีพทั้งที่ทำให้เกิดโรค และที่ไม่ทำให้เกิดโรค

Antiseptics (สารระงับเชื้อ) คือ สารเคมีที่ทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของจุลชีพที่ทำให้เกิดโรค ใช้กับผิวหนังหรือเยื่อเมือกของสิ่งมีชีวิต และใช้ภายนอกร่างกาย โดยไม่ทำอันตรายต่อเนื้อเยื่อบริเวณนั้น

Disinfectants (สารฆ่าเชื้อ) คือ สารเคมีที่ใช้ฆ่าหรือทำลายจุลชีพที่ทำให้เกิดโรค ใช้กับสิ่งไม่มีชีวิต เช่น พื้นห้อง เครื่องมือ เครื่องใช้ต่างๆ เป็นต้น

คุณสมบัติของสารฆ่าเชื้อและสารระงับเชื้อที่ดี

1. มีฤทธิ์ทำลายจุลชีพได้ทุกชนิด
2. ออกฤทธิ์ได้รวดเร็วและมีฤทธิ์อยู่ได้นาน
3. ละลายหรือผสมกับน้ำได้ง่าย และมีความคงตัวสูง
4. ฤทธิ์ไม่เสียไปเมื่อถูกกับสบู่ หรือสารอินทรีย์ เช่น เลือด หนอง ฯลฯ

5. ไม่เป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อของร่างกาย และไม่ขัดขวางกลไกของร่างกายที่ช่วยให้แผลหายเร็ว
6. ถูกดูดซึมเข้ากระแสเลือดได้น้อย และไม่ทำให้เกิดการแพ้
7. สามารถแทรกซึมเข้าไปในสิ่งของที่ต้องการ ทำให้ปราศจากเชื้อได้ดีและไม่ทำลายสิ่งของเหล่านั้น
8. ไม่มีสี และกลิ่นอันไม่พึงประสงค์
9. ราคาถูก

ปัจจุบันยังไม่มีสารฆ่าเชื้อ(ยาฆ่าเชื้อ) และสารระงับเชื้อ(ยาทำให้ปราศจากเชื้อ) ที่มีคุณสมบัติดังกล่าวครบถ้วน

ประสิทธิภาพของการทำให้ปราศจากเชื้อ

การใช้ยาฆ่าเชื้อ และยาทำให้ปราศจากเชื้อให้มีประสิทธิภาพ จะต้องคำนึงถึงปัจจัยหลายอย่าง ดังต่อไปนี้

1. ความสะอาด เครื่องมือ เครื่องใช้ที่มีคราบเลือด หรือคราบน้ำมันติดอยู่ ควรทำความสะอาดก่อน ผิวหนังบริเวณที่จะทำการผ่าตัดถ้าไม่สะอาด ควรขจัดเชื้อ โรคที่อยู่ตามรูขุมขนและต่อมเหงื่อออกไปเสียก่อน

2. ยาที่ใช้

ก. ความเข้มข้น โดยทั่วไปถ้าความเข้มข้นสูงจะออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย และถ้าความเข้มข้นต่ำจะออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย หรือถ้ามีสารอินทรีย์ เช่น ซีรัมหรือหนองอยู่บริเวณนั้นต้องเพิ่มความเข้มข้น แต่ต้องระวังพิษต่อเนื้อเยื่อ ส่วนเครื่องมือต้องเช็ดให้แห้งก่อนแช่ลงในน้ำยา และควรแช่ให้จมอยู่ใต้ผิวของน้ำยา

ข. เวลาที่ใช้สัมผัสกับจุลชีพ ใช้เวลาให้พอเหมาะ โดยไม่ทำให้ระคายเคืองต่อผิวหนัง หรือเป็นผลเสียต่อเครื่องมือ

ค. สภาพความเป็นกรด-เบส อุณหภูมิและปริมาณของสารอินทรีย์ ความสามารถในการฆ่าเชื้อของน้ำยาจะเพิ่มเมื่ออุณหภูมิเพิ่มขึ้น ในกรณีที่ เป็นกรด pH 3-6 จะออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย และ pH ที่ต่ำกว่า 3 น้ำยาจะฆ่าแบคทีเรียได้ นอกจากนี้หนองหรือเลือดที่อยู่บริเวณนั้นอาจทำให้กระบวนการทำลายเชื้อช้าลง

ง. คุณภาพของยา ต้องทราบคุณสมบัติของตัวยาแต่ละชนิดว่าเสื่อมสภาพช้าหรือเร็วแค่ไหน และตรวจสอบให้มั่นใจก่อนใช้

3. จุลชีพ

ก. จำนวนและชนิดของเชื้อ โรค ร่างกายจะเกิดการติดเชื้อ *Staphylococc aureus* ได้เมื่อรับเชื้อ

จำนวน 5×10^6 เซลล์ แต่กรณีเชื้อ *Salmonella typhi* และ *Hepatitis B virus* จำนวนน้อยกว่า 10 เซลล์ก็อาจจะทำให้ติดเชื้อได้

ข. ระยะของเชื้อโรคโดยทั่วไปเชื้อโรคที่อยู่ในระยะที่มีการเจริญเติบโต และแบ่งตัวจะถูกทำลายได้ง่ายกว่าที่อยู่ในลักษณะสปอร์ และแบคทีเรียแกรมบวกก็ถูกทำลายได้ง่ายกว่าชนิดแกรมลบ

การแบ่งชนิด

ยาฆ่าเชื้อ และยาทำให้ปราศจากเชื้อ แบ่งได้ดังนี้

แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ แบ่งออกเป็น 3 พวก คือ

1. สารที่ทำให้โปรตีนตกตะกอน ได้แก่ สารพวก Phenol, Alcohol, Aldehyde และเกลือของโลหะหนักบางตัว เช่น เงิน และปรอท

2. สารที่ทำให้คุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรียเปลี่ยนแปลงไป ได้แก่ Benzalkonium chloride (Zephiran)

3. สารที่ขัดขวางการทำงานของเอนไซม์ที่จำเป็นในการเจริญเติบโตของจุลชีพ ได้แก่ สารพวก Halogens เกลือของโลหะหนัก เช่น ปรอท และ oxidizing agents

แบ่งตามคุณสมบัติทางเคมี แบ่งเป็นกลุ่มต่างๆ ดังนี้

1. Alcohols
2. Aldehydes
3. Halogens
4. Heavy metals
5. Oxidizing agents
6. Phenols
7. Surface-active agents
8. Acids
9. Nitrofurazone
10. Ethylene oxide
11. Miscellaneous antiseptics

ตารางแสดงการออกฤทธิ์ของยาฆ่าเชื้อและยาทำให้ปราศจากเชื้อ

	ตำแหน่งที่เข้าออกฤทธิ์	กลไกการออกฤทธิ์	ยาหรือสารเคมี
4. Heavy metals	โปรตีน	alkylation	Ethylene oxide;
5. Oxidizing agents			Glutaraldehyde;
6. Phenols		dehydration	Formaldehyde
7. Surface-active agents		oxidation	Alcohols
8. Acids	เยื่อหุ้มเซลล์	จับกับ -SH group	Iodine; Iodophors
9. Nitrofurazone		มีผลต่อการซึมผ่านของสาร	สารประกอบเงิน และปรอท
10. Ethylene oxide			สบู่ ; detergents
11. Miscellaneous antiseptics			(quarternary amines);
			Chlorhexidine

การออกฤทธิ์ของยาฆ่าเชื้อและยาทำให้ปราศจากเชื้อ

แสดงดังตารางด้านขวามือ

ALCOHOLS

Alcohols ที่ใช้กันมากมี 2 ชนิด คือ Ethanol และ Isopropanol

กลไกการออกฤทธิ์

อัลกอฮอล์ออกฤทธิ์โดยละลายไขมันที่เชื่อมหุ้มเซลล์และทำให้โปรตีนของจุลชีพตกตะกอน ทำลายเชื้อแบคทีเรียทั้งชนิดกรัมบวก และกรัมลบ รวมทั้งเชื้อวัณโรค มีผลต่อเชื้อรา และไวรัสบางชนิด แต่ไม่มีผลต่อสปอร์

ETHANOL

นิยมใช้มากที่สุด ความเข้มข้นที่ใช้คือ 70% (โดยน้ำหนัก) จะออกฤทธิ์ดีที่สุด สามารถฆ่าเชื้อได้รวดเร็วภายในเวลา 1 ถึง 2 นาที

อาการไม่พึงประสงค์และข้อห้ามใช้

ถ้าใช้นานๆ จะทำให้ระคายเคือง และถ้าใช้บ่อยๆ จะทำให้ผิวแห้ง และตกสะเก็ดเนื่องจากไขมันที่ผิวหนังถูกขจัดออกไป ห้ามใช้กับแผลสดหรือแผลติดเชื้อที่เปิดเพราะจะทำให้ปวดแสบปวดร้อน โปรตีนถูกทำลายเป็นอาหารของเชื้อแบคทีเรีย ช่วยให้เชื้อแบคทีเรียเจริญได้ดี

ประโยชน์

ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อและยาทำให้ปราศจากเชื้อ ทำความสะอาดผิวหนังบริเวณที่จะเจาะเลือด หรือฉีดยา เข้าหลอดเลือด และใช้ฆ่าเชื้อทั่วๆ ไป แขนเครื่องมือฆ่าเชื้อแบคทีเรียรวมทั้งไวรัสบางชนิดภายในเวลา 5 นาที แต่เมื่อผสมกับ 20% Formalin จะฆ่าสปอร์ได้ภายในเวลา 30 นาที เติม 0.2% โซเดียมไฮโปคลอไรต์จะช่วยป้องกันไม่ให้โลหะเป็นสนิม ถ้าเตรียมให้อยู่ในรูปยาพ่นใช้พ่นฆ่าเชื้อในเครื่องช่วยหายใจ

ISOPROPANOL

ความเข้มข้น 70-100% ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้ดีกว่า Ethanol แต่ระคายเคืองต่อผิวหนังมากกว่า จึงนิยมใช้ผสมกับสารอื่น เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อของสารอื่น

ALDEHYDES

Aldehydes ที่ใช้กันในปัจจุบันมี 2 ชนิด คือ Formaldehyde และ Glutaraldehyde

กลไกการออกฤทธิ์

Aldehyde มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรีย เชื้อรา ไวรัส ตลอดจนสปอร์โดยทำให้โปรตีนตกตะกอนด้วยวิธีอัลดีเลชัน

FORMALDEHYDE

มีขายในท้องตลาดในชื่อ Fomalin (Formaldehyde 37%)

อาการไม่พึงประสงค์

เป็นอันตรายต่อผิวหนัง จึงไม่ใช่เป็นยาฆ่าเชื้อที่ผิวหนัง นอกจากนี้ ไอที่ระเหยก็ทำให้ระคายเคือง
ประโยชน์

ระเหยเป็นไอใช้อบห้อง หอผู้ป่วยโรคติดเชื้อ อบสายยางสวนท่อปัสสาวะ และเครื่องส่องตรวจ
กระเพาะปัสสาวะ Formaldehyde 8% ใช้แช่เครื่องมือผ่าตัด ถุงมือ ฯลฯ ฆ่าสปอร์ได้ภายในเวลา 18
ชั่วโมง และใช้ 8% Formaldehyde (20% formalin) ใน 65-70% Isopropanol เพื่อทำลายเชื้อวัณโรคใน
เสมหะ

GLUTARALDEHYDE

มีขายในท้องตลาดในชื่อ Cidex ประกอบด้วย Glutaraldehyde 2% ในสารละลายที่เป็นเบส (pH 7.5-8.5)

ผสมกับ 70% Isopropanol

ประโยชน์

ฆ่าเชื้อได้ทุกชนิด ได้ผลดีกว่า Formaldehyde ระเหยเป็นไอน้อยกว่า ทั้งกลิ่นและไอระคายเคืองน้อย
กว่า ใช้แช่เครื่องมือที่มีเลนส์ เช่น เครื่องมือที่ใช้ส่องต่างๆ แช่เครื่องใช้พลาสติกและยาง จะฆ่าสปอร์ได้
ภายในเวลา 3-10 ชั่วโมง สารละลายนี้ไม่คงตัว แต่ในสภาวะที่เป็นกรดจะคงตัว และสามารถฆ่าสปอร์
ได้ภายในเวลา 20 นาที นอกจากนี้ Glutaraldehyde ยังไม่ทำให้เครื่องมือผ่าตัดและเครื่องมือที่ใช้ส่อง
เสียหาย ไม่ว่าจะอยู่ในสภาวะกรดหรือเบส

HALOGENS

Halogens เป็นยาฆ่าเชื้อ และยาทำให้ปราศจากเชื้อที่ใช้กันแพร่หลาย Halogen ที่สำคัญ คือ ไอโอดีน
คลอรีน และอนุพันธ์ของสารทั้งสอง

กลไกการออกฤทธิ์

Halogen ออกฤทธิ์ทำลายเชื้อ โดยการออกซิไดซ์ sulfhydryl (-SH) group ให้กลายเป็น S-S โปรตีน
เปลี่ยนแปลงรูปร่างและเสียหายที่ ทำให้ตกตะกอน

สารพวกไอโอดีน

เมื่อละลายน้ำจะปล่อยไอโอดีนอิสระออกมา ซึ่งมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียทั้งชนิดกรัมบวกและกรัมลบ
สปอร์ เชื้อรา โปรโตซัว และไวรัส

อาการไม่พึงประสงค์และอาการพิษ

อาการเฉพาะที่ ไอโอดีนอาจทำให้เกิดอาการระคายเคืองที่ผิวหนัง และบางคนอาจแพ้ได้แม้จะใช้เพียงเล็กน้อย ทำให้เกิดผื่นบวมแดง ถ้าแพ้มากผิวหนังจะอักเสบและหลุดลอกเป็นแผ่นบางๆ ดังนั้นจึงไม่ควรใช้กับบาดแผลใหญ่ ไม่ควรใช้สำหรับทิงเจอร์ไอโอดีนปิดแผล เพราะจะทำให้เนื้อเยื่อบริเวณนั้นตายได้

อาการทั่วร่างกาย มักเกิดกับเด็ก เมื่อกินเข้าไปโดยรู้เท่าไม่ถึงการณ์จะทำให้ ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเดิน การให้สารละลายชนิดแขวนตะกอนของแป้ง หรือ โปรตีน หรือสารละลาย Sodium thiosulfate อาจมีประโยชน์ทำให้พิษลดลง

ประโยชน์

ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อ และยาทำให้ปราศจากเชื้อ สารละลายไอโอดีนเข้มข้น 1 : 20,000 สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้เร็วมากคือภายในเวลา 1 นาที และแบคทีเรียที่อยู่ในรูปสปอร์ จะใช้เวลา 15 นาที ไอโอดีนในรูปที่เป็น Tincture USP ซึ่งประกอบด้วย 2% ไอโอดีน และ 2.4% โซเดียมไอโอดेट ละลายใน 50% Ethanol ใช้กันแพร่หลายเพื่อทำความสะอาดผิวหนัง และบาดแผลเมื่อเดิม 5 หยดลงในน้ำดื่มประมาณ 70 มิลลิลิตร จะฆ่าเชื้ออะมีบาและแบคทีเรียได้ภายในเวลา 15 นาที โดยไม่ทำให้น้ำเสียรสชาติ ในกรณีที่ต้องการฆ่าเชื้อ *Giardia* ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคท้องร่วง ใช้ 12 หยดจะฆ่าได้ภายใน 1 ชั่วโมง นอกจากนี้ 0.2% ไอโอดีนใน 70% Ethanol ใช้ฆ่าปรอทวัดไข้

IODOPHORS

เป็นสารประกอบเชิงซ้อนของไอโอดีนกับโมเลกุลที่เป็น carrier ได้แก่ Povidone-Iodine (Betadine, Isodine) ประกอบด้วยไอโอดีน จับกับ โมเลกุลของ polymer คือ polyvinylpyrrolidone เมื่อละลายน้ำจะปล่อยไอโอดีนอิสระออกมา

ประโยชน์

สารนี้ไม่ระคายเคืองผิวหนัง และไม่เหมือนเสื้อผ้าเหมือนทิงเจอร์ไอโอดีน และไม่ก่อให้เกิดการแพ้ ความเข้มข้น 10% นิยมใช้ในการทำความสะอาดผิวหนังและใช้ฟอกมือก่อนผ่าตัด ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้ออาจลดลงเมื่อถูกกับสารอินทรีย์ ใช้กับแผลไฟลวกก่อนที่จะดกสะเก็ด มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่อยู่ในระยะเจริญเติบโต และสปอร์ของ *Clostridium* แต่สารละลาย Povidone iodine 10% ไม่มีผลต่อเชื้อ *Ps. cepacia* และ *S. aureus* จึงควรตรวจหาเชื้อที่ดื้อยานี้เป็นครั้งคราว

อาการพิษ

Povidone-iodine ที่ใช้ทาแผลไฟลวกอาจทำให้เกิดภาวะเลือดเป็นกรด

สารพวกคลอรีน

คลอรีนเป็นก๊าซเมื่อละลายน้ำจะเกิดกรดไฮโปคลอรัส (HOCl) ซึ่งมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ แบคทีเรีย โปรโตซัว

ไวรัส

ประโยชน์

ส่วนใหญ่ใช้เป็นยาทำให้ปราศจากเชื้อ ที่ใช้กันแพร่หลายคือ ใช้น้ำเชื้อในน้ำประปา และในสระว่ายน้ำ (ความเข้มข้น 1-3 ส่วนในล้านส่วน) แต่คลอรีนทำปฏิกิริยากับสารอินทรีย์ได้เร็วมาก ทำให้ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อลดลง

CHLOROPHORS

เป็นสารประกอบที่ปล่อยกรดไฮโปคลอรัสออกมาในสารละลายอย่างช้าๆ ได้แก่

SODIUM HYPOCHLORITE (NaOCl)

ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อและยาทำให้ปราศจากเชื้อในท้องตลาดมีขายในรูปสารละลาย Modified Dakin (NaOCl 0.5%) เมื่อทำให้สารละลายนี้ เจือจางเป็น 1 : 3 ใช้ชะแผลที่สกปรกมากๆ ออกฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรีย สปอร์ เชื้อรา โปรโตซัว และไวรัส แต่สารละลายไม่คงทน นอกจากนี้ NaOCl 500-5,000 ppm สามารถฆ่าไวรัส HIV ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (AIDS)

อาการพิษ

NaOCl ใช้เป็นน้ำยาซักผ้า พบว่าเด็กมักดื่มเข้าไป อาการที่เกิดขึ้นคือ ระคายเคืองเยื่อทางเดินอาหาร ปวดแสบปวดร้อนบริเวณที่สัมผัส มักมีอาการอาเจียนตามมา ควรให้ผู้ป่วยดื่มน้ำหรือนม หรืออาจจะให้ Aluminum hydroxide gel หรือ Milk of magnesia

CHLORAMINES

เป็นสารประกอบอินทรีย์ของคลอรีน ซึ่งสลายตัวช้าในน้ำได้คลอรีน คลอรามินในรูปอัลดีเมด (Halozone) ใช้น้ำเชื้อในน้ำดื่มในสภาวะฉุกเฉินคือในน้ำปริมาณน้อยๆ ในระยะเวลาสั้นๆ (4-8 มิลลิกรัม ต่อลิตรในเวลา 15-60 นาที)

HEAVY METALS

Heavy Metals โลหะหนักที่ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อและยาทำให้ปราศจากเชื้อ จะอยู่ในรูปของเกลือ เช่น เกลือปรอท และเกลือเงิน เป็นต้น

เกลือปรอท

ออกฤทธิ์โดยทำให้โปรตีนของจุลชีพตกตะกอนและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่มี sulfhydryl group กรณีที่ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อ เกลือปรอทจะยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ของแบคทีเรียและของเซลล์เนื้อเยื่อ ดังนั้นจึงเป็นอันตรายมากถ้ารับประทานเข้าไป

เกลืออนินทรีย์ของปรอท

เป็นพิษมาก เช่น Mercuric chloride ($HgCl_2$) ปัจจุบันเลิกใช้ ที่ยังคงใช้อยู่คือ Ammoniated mercury Ointment ($HgNH_2Cl$) 5% ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อกับแผลพุพอง

เกลืออินทรีย์ของปรอท

เป็นพิษน้อยกว่าเกลืออนินทรีย์ จึงนิยมใช้เป็นยาฆ่าเชื้อ ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียและเชื้อรา ตัวอย่างยาเช่น Thimerosal (Merthiolate) มีขายในท้องตลาดในรูปละลายน้ำ และทิงเจอร์ ทิงเจอร์ Merthiolate 0.1% ใช้ฆ่าเชื้อ และทำความสะอาดผิวหนังก่อนผ่าตัด Merbromin (Mercurochrome) หรือยาแดงเข้มข้น 2% ใช้ใส่แผลสด

เกลือเงิน

ออกฤทธิ์โดยทำให้โปรตีนตกตะกอน และขัดขวางฤทธิ์ของปฏิกิริยาการเปลี่ยนแปลงที่จำเป็นของเซลล์จุลชีพ เกลืออนินทรีย์ของเงินมีอำนาจในการฆ่าเชื้อสูง เกลือเงินที่ไม่ระคายเคืองต่อผิวหนังและนำมาใช้คือ Silver nitrate

SILVER NITRATE ($AgNO_3$)

ความเข้มข้น 0.1% สามารถทำลายเชื้อเกือบทุกชนิด ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อ ยาผ่าตัดสมาน Ag^+ เมื่อทำปฏิกิริยากับคลอไรด์ที่มีในเซลล์จะตกตะกอน และเปลี่ยนเป็นสีดำติดอยู่ที่เนื้อเยื่อ น้ำยาเข้มข้น 1% ใช้หยอดตาทารกแรกเกิดเพื่อป้องกันการติดเชื้อหนองในที่เยื่อลูกตา $AgNO_3$ 0.5% ใช้ป้องกันการติดเชื้อของบาดแผลที่เกิดจากไฟลวก ชนิดเป็นแท่งใช้จี้แผลและกำจัดหูด

อาการพิษ

Silver nitrate ที่ใช้กับแผลไฟลวกอาจถูกเปลี่ยนให้เป็นเกลือไนไตรท์โดยเชื้อแบคทีเรียในแผล ทำให้เกิด methemoglobin ในเลือด และถ้าใช้นานๆ อาจทำให้บริเวณที่สัมผัส เช่น ผิวหนัง หรือเยื่อลูกตาเปลี่ยนเป็นสีเทาถาวร

SILVER SULFADIAZINE (Silvadene)

ใช้รักษาแผลไฟลวกที่รุนแรงแทน Silver nitrate ก่อนที่แผลจะตกสะเก็ด ถึงแม้จะละลายน้ำได้น้อย ปล่อย silver ไม่เพียงพอที่จะทำให้โปรตีนตกตะกอน แต่ก็มีฤทธิ์ต่อเชื้อ *Pseudomonas* ไม่ทำให้เจ็บปวดที่บาดแผล และคิดว่า Silver nitrate คือไม่ทำให้ผิวหนังเปลี่ยนเป็นสีเทา

อาการไม่พึงประสงค์

การใช้ Silver sulfadiazine อาจทำให้เชื้อแบคทีเรียคือด้อยยา sulfonamides ได้ ในผู้ป่วยบางราย อาจพบการแพ้ยา และมีเกล็ดขาวต่ำได้

OXIDIZING AGENTS

Oxidizing Agents สารพวกนี้ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อ มีผลต่อจุลชีพที่ดำรงชีวิตอยู่ได้โดยไม่ต้องอาศัยออกซิเจนหรือชนิดที่อาศัยออกซิเจนเพียงเล็กน้อย สารในกลุ่มนี้ได้แก่

HYDROGEN PEROXIDE (H_2O_2)

สารละลายนี้ประกอบด้วย H_2O_2 เข้มข้น 3% เมื่อสัมผัสกับเอนไซม์ catalase ในเนื้อเยื่อและเลือด จะแตกตัวอย่างรวดเร็วกลายเป็นน้ำและออกซิเจน หนอง หรือ สารอินทรีย์อื่นๆ ที่มีเอนไซม์ catalase จะช่วยเร่ง H_2O_2 ให้ปล่อยออกซิเจนออกมา

กลไกการออกฤทธิ์

H_2O_2 ทำลายแบคทีเรีย เนื่องจาก Hydroxyl radical อิสระที่ปล่อยออกมามีผลต่อไขมันที่เชื่อมเซลล์ และที่องค์ประกอบอื่นของเซลล์

ประโยชน์

ใช้ล้างแผล ขณะที่สัมผัสแผลจะมีฟองฟูขึ้นมาช่วยทำให้เนื้อเยื่อที่ตายหลุดออกมาได้ เป็นการทำให้แผลสะอาด H_2O_2 ไม่ผ่านเข้าไปในเนื้อเยื่อ และออกฤทธิ์ระยะสั้น ไม่เหมาะสำหรับแผลที่เป็นโพรงลึก และไม่มีทางเปิดสู่ภายนอก แต่น้ำยานี้ไม่คงตัว ขณะที่เก็บไว้ความปกติออกซิเจนจะถูกปล่อยออกมาได้อย่างช้าๆ

POTASSIUM PERMANGANATE ($KMnO_4$)

หรือด่างทับทิม ความเข้มข้นที่ใช้ คือ 1 : 10,000 สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียส่วนใหญ่ภายในเวลา 1 ชั่วโมง ใช้รักษาแผลที่มีหนองไหล ความเข้มข้น 1 : 5,000 จะระคายเคืองต่อเนื้อเยื่อ

PHENOLS

Phenol และอนุพันธ์ของ Phenol ที่ได้จากการเพิ่ม group ต่างๆ เช่น alkyl, aromatic และ halogen โดยเฉพาะที่ตำแหน่ง para กับ -OH group ของ Phenol เพื่อเพิ่มฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ และลดพิษของ Phenol

กลไกการออกฤทธิ์

ออกฤทธิ์ฆ่าจุลชีพโดยการลดแรงดึงผิวของเยื่อหุ้มเซลล์ และทำให้โปรตีนถูกทำลาย ยานในกลุ่มนี้ ได้แก่

PHENOL

เป็นยาฆ่าเชื้อชนิดแรกที่ถูกนำมาใช้ในวงการแพทย์ ความเข้มข้น 1-2% สามารถฆ่าเชื้อได้หลายชนิด โดยทำให้โปรตีนตกตะกอน แต่เนื่องจากซึมผ่านผิวหนังและเนื้อเยื่อได้ดี สารละลายที่เข้มข้น 5% จะทำให้ผิวหนังระคายเคืองมากในปัจจุบันจึงเลิกใช้เป็นยาฆ่าเชื้อ สูตรโครงสร้างทางเคมีคือ

อาการพิษ

ถ้าถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกาย จะมีผลต่อระบบประสาทและทำให้หลอดเลือดตีบ สำหรับเด็กทารก ไอของ Phenol ทำให้เกิดภาวะ bilirubin ในเลือดสูง เป็นอันตรายถึงตายได้

ประโยชน์

Phenol 1% ใช้ทำความสะอาด เครื่องมือ เครื่องใช้ ความเข้มข้น 2% ใช้เช็ดผิวหนังตามโรงพยาบาล Phenol 5% ใช้ทำลายเชื้อในอุจจาระ ปัสสาวะ หนอง และเสมหะของผู้ป่วย

CRESOL

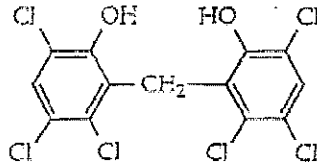
เป็นส่วนผสมระหว่าง isomer ของอนุพันธ์ methyl ของ Phenol 3 ชนิด มีฤทธิ์ทำลายเชื้อแรงกว่า Phenol แต่พิษน้อยกว่า

ประโยชน์

ใช้ผสมกับสบู่เป็น Lysol (น้ำยา 2% ในรูป emulsion) ราคาถูก ได้ผลดีฆ่าเชื้อวัณโรคได้แต่ไม่ทำลายสปอร์ อาจเป็นอันตรายต่อผิวหนังจึงไม่ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อสำหรับร่างกาย ใช้ทำความสะอาด เครื่องมือแพทย์ ทำความสะอาดพื้น และความเข้มข้น 5% ใช้ทำลายเชื้อโรคในอุจจาระ เสมหะ และ หนอง

HEXACHLOROPHENE

เป็นยาฆ่าเชื้อที่ใช้กันแพร่หลาย ซึ่งมีสูตรโครงสร้าง ดังแสดงในรูป



สารนี้ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่เรียกว่าแกรมลบมากกว่าแกรมลบ แต่ต้องใช้ซ้ำหลายๆ ครั้งเพื่อให้สะสมบนผิวหนังในปริมาณที่มากพอ ไม่ค่อยมีผลต่อสปอร์ Hexachlorophene 3% สามารถฆ่าเชื้อ *S. aureus* ภายในเวลา 15-30 วินาที แต่แบคทีเรียแกรมลบ เช่น *E. coli* และ *P. aeruginosa* ต้องใช้เวลานานถึง 24 ชั่วโมงขึ้นไป จึงมักจะเป็นสาเหตุของการระบาดของโรคติดเชื้อจากโรงพยาบาล ดังนั้นควรทดสอบหาเชื้อแบคทีเรียแกรมลบโดยเฉพาะ *P. aeruginosa* ในน้ำยา Hexachlorophene เป็นครั้งคราว

อาการพิษ

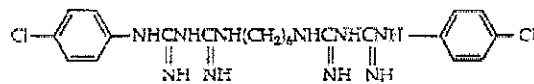
ถ้าใช้ประจำในทารกแรกเกิด สารนี้จะถูกดูดซึมทางผิวหนังเข้าสู่ร่างกายและสะสมมากพอจะทำให้เกิดอาการผดผื่นของหัวใจ และทำลายเนื้อเยื่อสมอง ดังนั้นจึงควรอาบน้ำให้เด็ก เพียงวันละครั้งเป็นเวลาสั้นๆ ในผู้ใหญ่ที่ผิวหนังปกติการดูดซึมไม่มากพอที่จะทำให้เกิดอันตราย แต่ก็ไม่ควรใช้ในขนาดสูง (6%) กับผิวหนังที่เป็นแผล

ประโยชน์

Hexachlorophene 3% ผสมในสบู่ หรือ detergent ใช้ฟอกมือก่อนทำการผ่าตัด และใช้อาบน้ำทารกแรกเกิดเพื่อป้องกันการติดเชื้อ *S. aureus*

CHLORHEXIDINE (HIBITANE)

เป็นยาฆ่าเชื้อที่มีฤทธิ์แรงที่สุดตัวหนึ่งในกลุ่ม biguanides มีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูป



Chlorhexidine ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้รวดเร็วที่ pH 5-8 โดยทำให้เชื้อหุ้มเซลล์ของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ ลักษณะไม่ค่อยมีผลต่อแกรมลบเช่น *Pseudomonas* และ *Serratia* ไม่ทำลายเชื้อไวรัส ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้อ ไม่ถูกทำลายด้วย ซีรัม หนอง หรือสบู่มาก ที่ใช้กันแพร่หลายคือ Chlorhexidine gluconate เข้มข้น 4%

ประโยชน์

ใช้กันแพร่หลายในการฟอกผิวหนังก่อนผ่าตัด ฟอกมือ ฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียอยู่ได้นานเมื่อใช้ซ้ำๆ เป็นเวลานาน โดยไม่ค่อยทำให้ผิวหนังระคายเคือง นอกจากนี้ยังใช้อาบน้ำเด็กทารก เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *S. aureus* และใช้กับบาดแผลได้

CHLOROXYLENOL (PARACHLOROMETAXYLENOL)

มีขอบเขตในการฆ่าเชื้อกว้างขวาง แต่มีกลิ่น ไม่ค่อยพึงประสงค์ ออกฤทธิ์ในภาวะเป็นเบส แต่ฤทธิ์จะลดลงเมื่อถูกกับสารอินทรีย์

ประโยชน์

ความเข้มข้น 0.1-2% ที่ใช้ผสม ในยาที่ใช้รักษาผิวหนัง แผลเปื่อย และ โรคผิวหนังอื่นๆ หรือผสมกับ Hexachlorophene เพื่อเพิ่มขอบเขตการออกฤทธิ์ และป้องกันการปนเปื้อนเนื่องจากแบคทีเรียแกรมลบ เป็นต้น นอกจากนี้ สารละลาย Chloroxylenol 4.8% (Dettol) ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อและยาทำให้ปราศจากเชื้อฆ่าจุลชีพได้หลายชนิด ได้ผลดีกับแบคทีเรียแกรมบวกมากกว่าแกรมลบ

SURFACE-ACTIVE AGENTS

Surface-Active Agents (Surfactants) มี 2 ชนิด คือ

ANIONIC SURFACE-ACTIVE AGENTS

ได้แก่ สบู่ สบู่ธรรมชาติส่วนใหญ่เป็น emulsifier ที่ดีทำให้เชื้อแบคทีเรียหลุดติดออกมาพร้อมๆ กับไขมันและสิ่งสกปรก รวมทั้งผิวหนังชั้นนอกที่หลุดลอกตามปกติ โดยการฟอก และชะล้างออกไป สบู่เมื่อใช้ผสมกับสารอื่น เช่น ผสมกับ Phenol เป็นสบู่ คาร์บอิลิก และผสมกับ Hexachlorophene เป็น pHiso-Hex (G11) จะทำให้การฆ่าเชื้อดีขึ้น โดยจะฆ่าได้ทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบและไม่ค่อยทำให้ผิวหนังแห้งแตกเหมือนสบู่ธรรมชาติ ฤทธิ์จะถูกหักล้างด้วย cationic surface-active agents เนื่องจากประจุตรงข้ามกัน

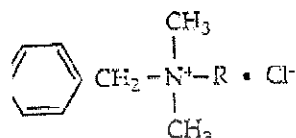
CATIONIC SURFACE-ACTIVE AGENTS

ออกฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้รวดเร็ว และไม่เป็นพิษ มีประสิทธิภาพมากที่สุดในสภาวะเป็นเบส มีผลต่อเชื้อแบคทีเรียโดยเฉพาะแกรมบวก ไม่มีผลต่อเชื้อวัณโรค สปอร์ เชื้อรา ไวรัส และแบคทีเรียแกรมลบบางตัว เช่น *Pseudomonas cepacia* ชนิดที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดในปัจจุบันเป็นสารพวก

Quaternary ammonium compound เช่น Benzalkonium chloride (Zephiran), Cetylpyridine chloride (Cepacol) และ Benzethonium chloride (Phomerol chloride)

BENZALKONIUM CHLORIDE

ใช้กันแพร่หลาย มีสูตรโครงสร้างดังแสดงในรูป



กลไกการออกฤทธิ์

การประเภทนี้มีคุณสมบัติทำให้ผิวหนังเปื่อย ซึมผ่านผิวหนังได้ และทำปฏิกิริยากับ keratin รวมทั้งเป็น detergent จึงออกฤทธิ์ทำลายจุลชีพโดยละลายไขมันและทำให้เยื่อหุ้มเซลล์ฉีกขาด

ประโยชน์

Benzalkonium chloride 0.1% มีฤทธิ์ลดแบคทีเรียที่ผิวหนังน้อยกว่า Ethanol 70% เมื่อใช้กับบาดแผลจะอยู่ในลักษณะเป็นแผ่นบางๆ คลุมผิวหนังไว้ ในขณะที่ยังคงมีแบคทีเรียเหลืออยู่ และอาจก่อให้เกิดการระบาดได้ ในการแช่เครื่องมือ เครื่องใช้ที่เป็นวัสดุซึ่งสามารถดูดซับด้วยเอาไว้เมื่อต้องการใช้น้ำยานี้ต้องเอาใจใส่เป็นพิเศษ เพราะยาอาจมีประสิทธิภาพในการฆ่าเชื้อลดลง จะทำให้เกิดการระบาดของเชื้อแบคทีเรียแกรมลบ เช่น *Pseudomonas* ได้

ACIDS

Acids หรือ กรด แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ กรดอนินทรีย์และกรดอินทรีย์ ออกฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียที่ pH 3-6 และ pH ต่ำกว่า 3 มีฤทธิ์ฆ่าแบคทีเรียได้

กรดอนินทรีย์

ได้แก่กรดเกลือ และกรดกำมะถัน เป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อ จึงใช้เป็นยาทำให้ปราศจากเชื้อ ฆ่าเชื้อในสิ่งขับถ่ายต่างๆ เช่น ในอุจจาระ หรือสิ่งขับถ่ายของผู้ป่วยที่เป็นวัณโรค

กรดอินทรีย์

กรดอินทรีย์ละลายไขมันได้ สามารถซึมผ่านเข้าไปในเซลล์ของแบคทีเรีย และทำให้เชื้อหุ้มเซลล์ผิดปกติ จึงได้ผลดีกว่ากรดอินทรีย์

ได้แก่ Acetic acid และ Benzoic acid

ACETIC ACID

ความเข้มข้น 5% สามารถฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้หลายชนิด ใช้กับแผลไฟลวกเพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* ความเข้มข้นต่ำกว่า 5% มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรีย เช่น 1% ใช้ป้องกันการติดเชื้อของแผลหลังผ่าตัด เนื่องจากเชื้อ *Pseud. aeruginosa* และ 0.2% ใช้ในการสวนปัสสาวะ

BENZOIC ACID

ใช้กันแพร่หลายในการถนอมอาหาร ความเข้มข้น 0.1% ใช้ป้องกันเชื้อแบคทีเรียและเชื้อรา นอกจากนี้ยังใช้เป็นส่วนผสมของ Whitfield's ointment ซึ่งประกอบด้วย Benzoic acid 6% และ Salicylic acid 3% ใช้รักษาโรคผิวหนังซึ่งเกิดจากเชื้อรา

NITROFURAZONE

Nitrofurazone (Furacin) เป็นอนุพันธ์ตัวหนึ่งของ Nitrofurane ซึ่งมีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังรูป



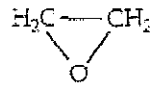
Nitrofurazone มีผลต่อแบคทีเรียกรัมบวกและกรัมลบหลายชนิด มีผลต่อโปรโตซัวบางชนิด การดื้อยา Nitrofurazone เกิดได้เล็กน้อยและช้า

ประโยชน์

ความเข้มข้น 0.2% ใช้กับบาดแผล ป้องกันการติดเชื้อของแผลหลังการผ่าตัดและใช้ได้ผลดีกับแผลไฟลวก ยาไม่เป็นพิษต่อเซลล์ และไม่ทำให้เจ็บปวดที่บาดแผลนอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติสมานแผลให้หายเร็วขึ้นอีกด้วย แต่ผู้ป่วย 0.5-2% อาจแพ้ยาเกิดภาวะ allergic pneumonitis

ETHYLENE OXIDE

Ethylene oxide เป็นก๊าซที่ไม่มีสี ติดไฟง่าย จึงใช้ผสมกับก๊าซเฉื่อย โดยทั่วไปจะผสมกับคาร์บอนไดออกไซด์ 90% หรือ fluorinated hydrocarbon สามารถนำจุลชีพได้ทุกชนิด มีสูตรโครงสร้างทางเคมีดังรูป



กลไกการออกฤทธิ์

ทำให้โปรตีนตกตะกอนด้วยการแทนที่ labile H₂ ของกรดนิวคลีอิกของจุลชีพด้วย hydroxyethyl (-CH₂ CH₂ OH) group

อาการไม่พึงประสงค์และข้อควรระวัง

ก๊าซนี้ระคายเคืองผิวหนัง เยื่อบุจมูก และตา ถ้าสูดดมเข้าไปนานๆ ทำให้คลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ เครื่องมือ เครื่องใช้ที่จะนำมาฆ่าเชื้อโรคด้วยก๊าซนี้ ควรหุ้มด้วยผ้าหรือกระดาษ และใช้เวลาและอุณหภูมิตามที่กำหนด หลังจากนั้นก็เติมอากาศเข้าไปเป็นเวลา 12-24 ชั่วโมง เพื่อถ่ายเอาก๊าซนี้ และสิ่งตกค้างซึ่งเป็นพิษออกไป เพราะว่ามีผลต่อร่างกายของสิ่งมีชีวิตทำให้เกิด อาการไหม้ หูดเลือดตาอักเสบ และหลอดลมอักเสบ

ประโยชน์

มีอำนาจทะลุทะลวงได้ดี ใช้ในการทำให้ปลอดเชื้อ สำหรับเครื่องมือและอุปกรณ์ต่างๆ ที่ไม่ทนความร้อน เช่น พลาสติก เครื่องต้องตรวจภายใน สายสวนท่อปัสสาวะ โดยใช้อุณหภูมิ 40 °ซ ความชื้นสัมพัทธ์ 40% ในภาวะสูญญากาศ จะฆ่าเชื้อได้หมดภายในเวลา 4 ชั่วโมง

MISCELLANEOUS ANTISEPTICS

GENTIAN VIOLET

ออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย และ ยีสต์ ไม่ระคายผิวหนัง และเยื่อ ความเข้มข้น 1% ใช้ป้ายปากเด็กที่มีการติดเชื้อราในปาก และใช้รักษาโรคผิวหนังบางชนิด ที่มีอาการระคายเคืองและเรื้อรัง

ACRIFLAVIN (ยาเหลือง)

ยาเหลือง ใช้ได้ผลดีกับแบคทีเรียกรัมลบส่วนใหญ่และแบคทีเรียกรัมบวก ไม่ระคายผิวหนังและเยื่อ ความเข้มข้น 1:2,000 ใช้เป็นยาฆ่าเชื้อที่ผิวหนัง

SULFUR

ฤทธิ์ในการฆ่าเชื้ออยู่ในรูปของ Pentathionic acid ($H_2 S_5 O_6$) ซึ่งเกิดจากการออกซิไดซ์ Sulfur โดยอาศัยจุลินทรีย์บางชนิด หรือเซลล์ของผิวหนังชั้นนอก Sulfur มีคุณสมบัติย่อย keratin ใช้เป็นส่วนผสมของผลิตภัณฑ์ต่างๆ ใช้ทาเพื่อฆ่าเชื้อรา และปรสิตบนผิวหนัง

บทสรุป

การใช้ยาฆ่าเชื้อ และยาทำให้ปราศจากเชื้ออย่างถูกต้องได้รับการเอาใจใส่เพิ่มมากขึ้น เนื่องจาก มีบทบาทสำคัญมากในการควบคุมการติดเชื้อ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการติดเชื้อจากสถานพยาบาล หรือโรงพยาบาลที่ผู้ป่วยไม่ได้มีเชื้อโรคนั้นๆ มาก่อน (nosocomial infection) โรคนั้นอาจเกิดขึ้นขณะที่ผู้ป่วยอยู่ในโรงพยาบาล หรือกลับไปแล้วจึงเกิดโรคก็ได้ สาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการใช้น้ำยาฆ่าเชื้อ เครื่องมือเครื่องใช้ต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเครื่องมือที่ใช้ส่อง (endoscope) เช่น การระบาดของ โรคที่เกิดจากเชื้อ *Pseudomonas aeruginosa* และ *P. cepacia* เนื่องจากใช้น้ำยา Benzalkonium chloride, Phenol และ Chlorhexidine ที่ปนเปื้อนด้วยเชื้อทั้งสองชนิดดังกล่าว วิธีที่ดีที่สุดในการทำให้เครื่องมือที่ใช้ส่องปลอดเชื้อ คือ อบด้วย Ethylene oxide แต่ถ้าเป็นไปได้ควรแช่น้ำยา Formaldehyde 8% หรือ Glutaraldehyde 2% (pH 7.5-8.5) หรือ Iodophor ซึ่งมี I_2 เข้มข้น 5 กรัมต่อลิตร เป็นเวลานาน 30 นาที แต่บางคนอาจแพ้ Glutaraldehyde ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition(International edition)**, USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition**, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6th Edition**, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2008) **Pharmacology 4rd Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (2008). **Principles of**

Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd Edition,
New York: Lippincott Williams & Wilkins.

- 7 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550).
เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซัสแอนด์เจอร์นัล
-



บทที่ 13 ยารักษามะเร็ง (Antineoplastic agents)

ศศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

การรักษามะเร็งในปัจจุบันมีความก้าวหน้ากว่าเดิมมาก ช่วยให้มีมะเร็งบางชนิดรักษาหายขาดได้ เช่น มะเร็งท่อน้ำนม มะเร็งต่อมไทรอยด์ชนิด Hodgkin's และมะเร็งเม็ดเลือดขาว ปัจจุบันการใช้ยาสามารถรักษามะเร็งบางชนิดที่เดิมรักษาไม่ได้หรือการรักษาด้วยวิธีผ่าตัด หรือฉายรังสีเป็นเพียงการบรรเทาอาการเท่านั้น การใช้ยามีบทบาทมากขึ้นในการรักษามะเร็งเต้านม มะเร็งปอด และมะเร็งลำไส้ ยาถูกนำมาใช้ร่วมกับการผ่าตัด หรือฉายรังสีในการรักษามะเร็งหลายชนิด จากความรู้ทางเซลล์มะเร็งระดับโมเลกุล เช่น การกลายพันธุ์ของยีนในเซลล์มะเร็ง chronic myelo cytic leukemia (*bcr-abl* translocation) ข้อมูลของ tumor markers ที่พบเฉพาะบนเซลล์มะเร็ง หรือ การสร้างเส้นเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง (angiogenesis) ช่วยให้ยาใหม่ที่พัฒนาขึ้นมา มีเป้าหมายการรักษา อยู่ที่เซลล์มะเร็งอย่างเฉพาะเจาะจงมากขึ้น (target-based therapy)

การใช้ยารักษามะเร็งส่วนใหญ่เป็นการใช้ยาหลายตัวรวมกัน โดยมีแนวทางในการเลือกยา คือ ควรเลือกยาที่มีกลไกการทำงานต่างๆ กัน เพื่อที่จะเสริมฤทธิ์กันและไม่มีการดื้อยาร่วมกัน พิษของยาไม่ควรเหมือนกัน ขนาดยาที่ใช้ควรให้ใกล้เคียงขนาดสูงสุดของยาแต่ละชนิดเท่าที่จะทนได้ การให้ยาล้วนมากนิยมให้เป็นช่วงๆ โดยมีระยะพักระหว่างช่วง เพื่อให้ไขกระดูกที่ถูกกดกลับฟื้นตัวได้ คนไข้ทนยาได้ดีและลดการกดภูมิคุ้มกัน การฆ่าเซลล์มะเร็ง ได้ผลดีกว่าให้ยาดื้อกัน

Cell cycle kinetics

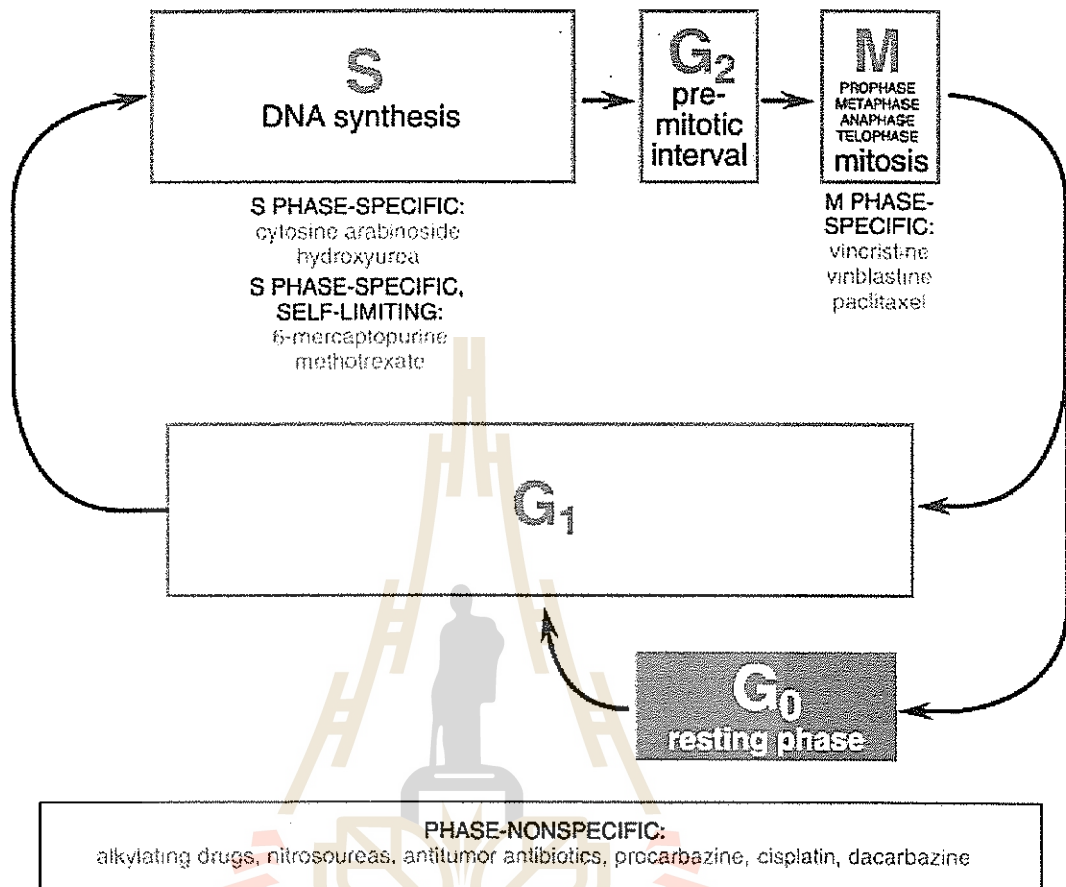
ความเข้าใจถึงจลนศาสตร์ของวัฏจักรเซลล์ (cell cycle kinetics) มีความสำคัญต่อการเลือกใช้ยารักษามะเร็ง ให้ถูกต้องเหมาะสม

เซลล์ทุกชนิดมีขั้นตอนการแบ่งเซลล์เป็นระยะดังนี้

- 1) G_1 phase เป็นระยะที่เซลล์สร้างองค์ประกอบต่างๆ เช่น โปรตีน เพื่อใช้สร้าง DNA
- 2) S phase เป็นระยะที่เซลล์สร้างสาย DNA เส้นใหม่
- 3) G_2 phase เป็นระยะที่เซลล์สร้างองค์ประกอบต่างๆ เพื่อใช้ในการแบ่ง DNA และแบ่งเซลล์เป็น 2 เซลล์
- 4) M phase เป็นระยะที่เซลล์มีการแบ่งตัวแบบ mitosis ก่อนแยกออกเป็น 2 เซลล์ที่มีองค์ประกอบเหมือนกันและเท่ากัน

ระยะเวลาในช่วง G_1 และ G_2 ในเซลล์แต่ละชนิดจะแตกต่างกันไป เป็นระยะที่มีการสร้างโปรตีน และ RNA เป็นจำนวนมากเพื่อใช้ในระยะเวลา S และ M ตามลำดับ ถ้ามีการยับยั้งการสร้างโปรตีน หรือ RNA

ในระยะนี้ จะมีกลไกควบคุมไม่ให้เซลล์เข้าสู่ระยะต่อไปได้โดยเอนไซม์ cyclin-dependent kinases (Cdk's) หลังจากแบ่งตัวแล้วเซลล์อาจกลับเข้าสู่วัฏจักรใหม่หรืออาจเข้าสู่ระยะพัก(G_0 phase)รอเวลาที่แบ่งตัวใหม่



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig13_1 The cell cycle and the relationship of antitumor drug action to the cycle.

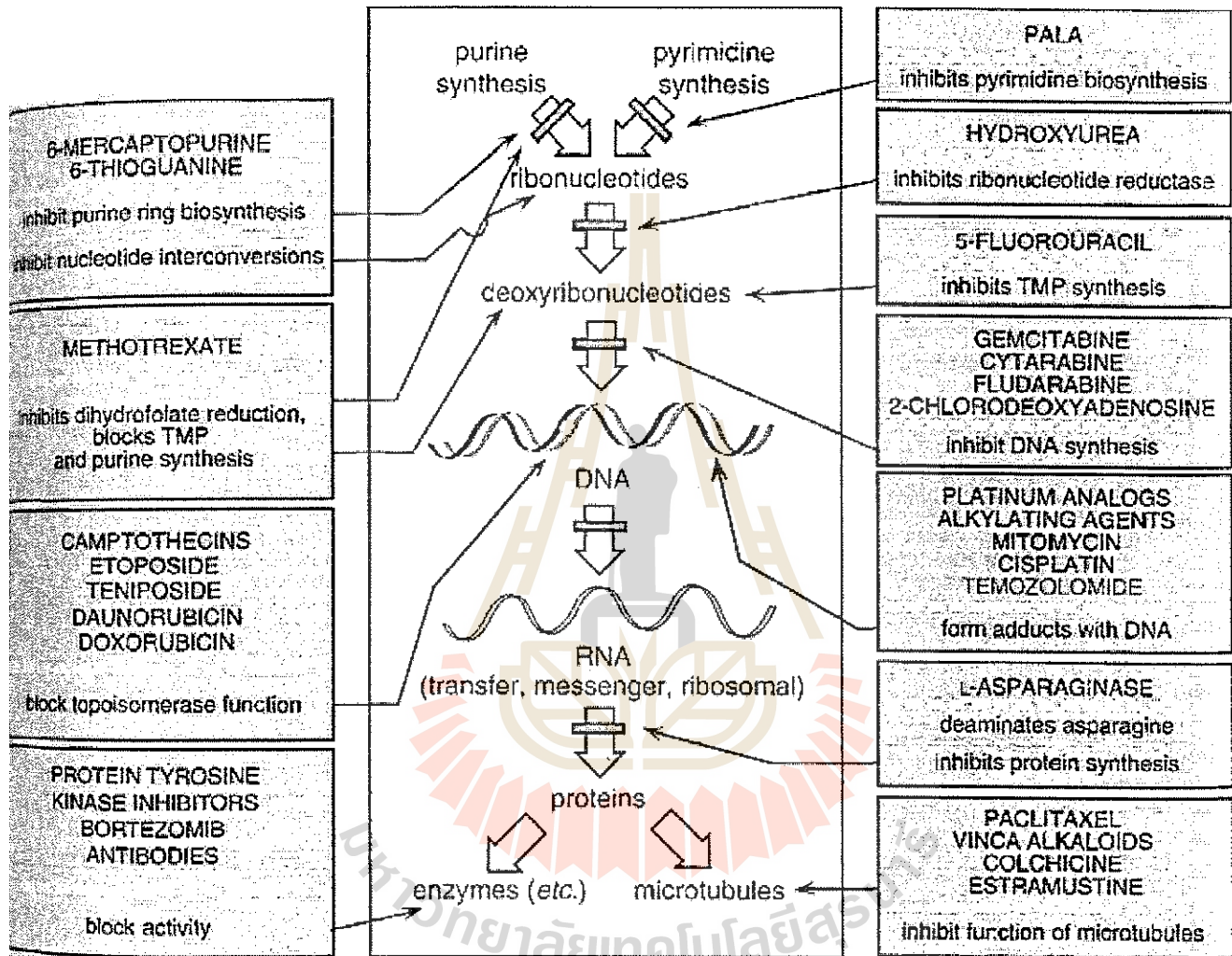
G_1 is the gap period between mitosis and the beginning of DNA synthesis. Resting cells (cells that are not preparing for cell division) are said to be in a subphase of G_1 , G_0 . S is the period of DNA synthesis, G_2 the premitotic interval, and M the period of mitosis. Examples of cell cycle-dependent anticancer drugs are listed in blue below the phase in which they act. Drugs that are cytotoxic for cells at any point in the cycle are called cycle-phase-nonspecific drugs. (Modified from Pratt *et al.*, 1994 with permission.)

เซลล์มะเร็งส่วนมากจะแบ่งตัวอยู่ตลอดเวลาแนวทางการใช้ยารักษามะเร็งในทางคลินิกแบบที่ต้องใช้ยาหลายตัวร่วมกัน จะเลือกยาที่ออกฤทธิ์ในระยะต่างกันในวัฏจักรเซลล์ แบ่งยาตามการออกฤทธิ์ในวัฏจักรเซลล์ได้เป็น 2 ประเภท คือ

Cell cycle-specific (CCS) drugs : เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ที่อยู่ในระยะใดระยะหนึ่งของวัฏจักรเซลล์ ไม่มีผลต่อเซลล์ในระยะอื่น เช่น ยากลุ่ม anti-metabolite ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ที่อยู่ใน S phase ยากลุ่ม vinca

alkaloids ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ในระยะ M phase ยากลุ่มนี้ให้ได้ผลดีในมะเร็งที่มีอัตราการแบ่งตัวเร็วหรืออัตราการโตของก้อนมะเร็งสูง เช่น มะเร็งเม็ดโลหิต

Cell cycle-nonspecific (CCNS) drugs : เป็นยาที่ออกฤทธิ์ต่อเซลล์ได้ ไม่ว่าเซลล์จะอยู่ในระยะใดในวัฏจักรเซลล์ เช่น ยากลุ่ม alkylating agents ยากลุ่มนี้ใช้ได้ผลดีในมะเร็งที่มีอัตราการโตของก้อนมะเร็งทั้งต่ำและสูง



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig13_2 Summary of the mechanisms and sites of action of some chemotherapeutic agents useful in neoplastic disease.

PALA = N-phosphonoacetyl-L-aspartate; TMP = thymidine monophosphate.

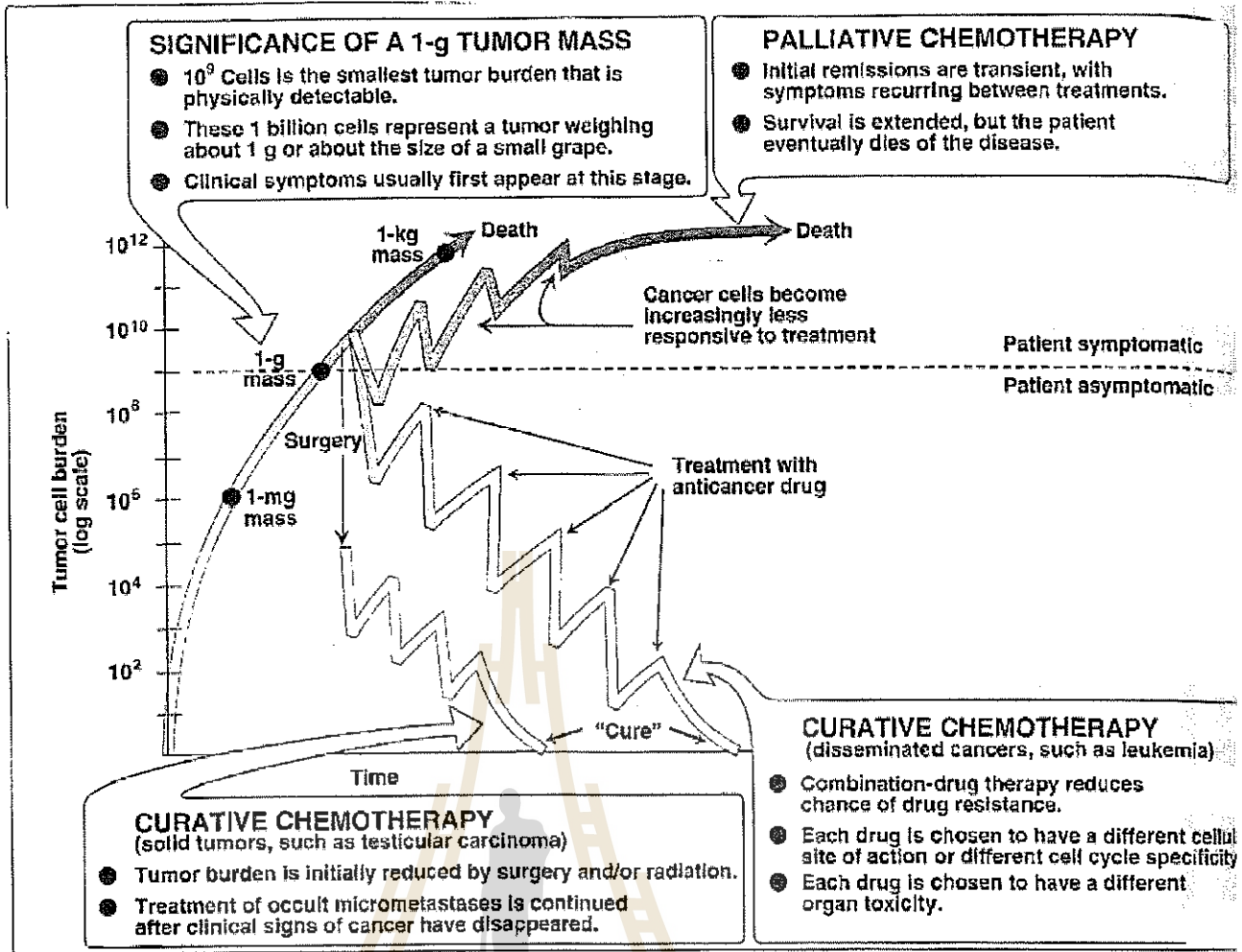


Figure 39.3
Effects of various treatments on the cancer cell burden in a hypothetical patient.

ยารักษามะเร็งแบ่งตามชนิดของยาออกเป็น

1. Alkylating agents
2. Antimetabolites
3. Anticancer antibiotics
4. Natural products
5. Hormones and Hormone antagonists
6. Tyrosine kinase Inhibitors
7. Proteasome Inhibitor
8. Biological response modifiers
9. Monoclonal Antibodies
10. Miscellaneous agents

ยาแต่ละตัวในกลุ่มสรุปในตาราง 51_1 และ 55_1

Table 13-1. Cell Cycle Effects of Major Classes of Anticancer Drugs.

Cell Cycle-Specific (CCS) Agents	Cell Cycle-Nonspecific (CCNS) Agents
Antimetabolites	Alkylating agents
Capecitabine	Busulfan
Cladribine	Carmustine
Cytarabine	Cyclophosphamide
Fludarabine	Lomustine
5-Fluorouracil (5-FU)	Mechlorethamine
Gemcitabine	Melphalan
6-Mercaptopurine (6-MP)	Thiotepa
Methotrexate (MTX)	Anthracyclines
6-Thioguanine (6-TG)	Daunorubicin
Antitumor antibiotic	Doxorubicin
Bleomycin	Epirubicin
Epipodophyllotoxins	Idarubicin
Etoposide	Mitoxantrone
Teniposide	Antitumor antibiotics
Taxanes	Dactinomycin
Albumin-bound paclitaxel	Mitomycin
Docetaxel	Camptothecins
Paclitaxel	Irinotecan
Vinca alkaloids	Topotecan
Vinblastine	Platinum analogs
Vincristine	Carboplatin
Vinorelbine	Cisplatin
	Oxaliplatin

Alkylating Agents

เป็นกลุ่มยาที่มี bis(chloroethyl)amine, ethylene imine หรือ nitosourea อยู่ในสูตร โครงสร้างยาส่วนใหญ่เป็น bifunctional alkylating agents ที่มี 2 alkylating groups ในโมเลกุล

Alkylating agents แบ่งตามโครงสร้างโมเลกุลออกเป็น Nitrogen mustards, Nitrosoureas, Triazines, Platinum co-ordinated complexes และ ethyleneimines

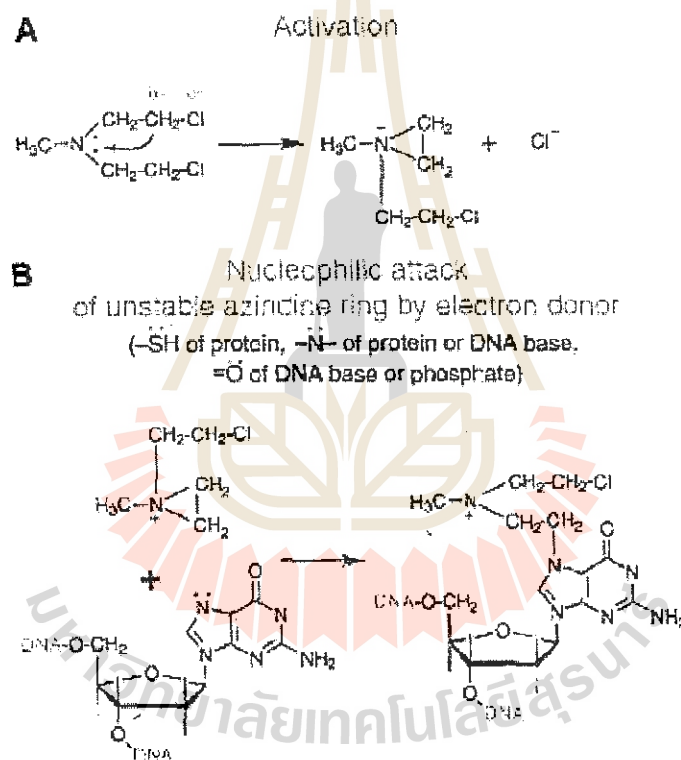
กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

กลไกหลักของยาในกลุ่มนี้ คือ จับกับ DNA โดยปฏิกิริยา alkylation นอกจากนี้ยังจับกับหมู่ phosphate, amino, sulfhydryl, hydroxyl, carboxyl และ imidazole ของสารอื่นที่ชอบประจุบวก

(nucleophile substances) เช่น โปรตีนและ RNA ได้อีกด้วย กลไกอื่นๆ ของ nitrosourea คือ ทำให้เกิดปฏิกิริยา carbamylation ที่กรดอะมิโน lysine ของโปรตีน

ปฏิกิริยา alkylation เริ่มจากการที่โมเลกุลของยาเกิด cyclization เป็น ethyleneiminium ion ที่จับกับ DNA โดยปฏิกิริยา alkylation หรือถูกเปลี่ยนต่อไปเป็น carbonium ion ที่ alkylate DNA ได้เช่นกัน ตำแหน่งบน DNA ที่เกิด alkylation ที่พบบ่อยที่สุด คือ N⁷ ของ guanine นอกจากนี้ยังเกิดที่ตำแหน่งบนอื่นบน DNA ได้เช่นกัน แต่พบน้อยกว่า คือ N¹ และ N³ ของ adenine, N³ ของ cytosine และ O⁶ ของ guanine

ยาทำให้เซลล์ถูกทำลายหลังการจับกับ DNA โดยทำให้เกิดการแตกออกของสาย DNA เพียงสายเดียวหรือทั้ง 2 สาย นอกจากนี้ยังทำให้เกิดจับคู่เบสระหว่าง DNA 2 สาย (base pairing) ผิดไป และทำให้ guanine บน DNA หายไป (depurination) ยาทำลายเซลล์ที่แบ่งตัวรวดเร็วได้ดี เป็น cell cycle nonspecific drugs



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

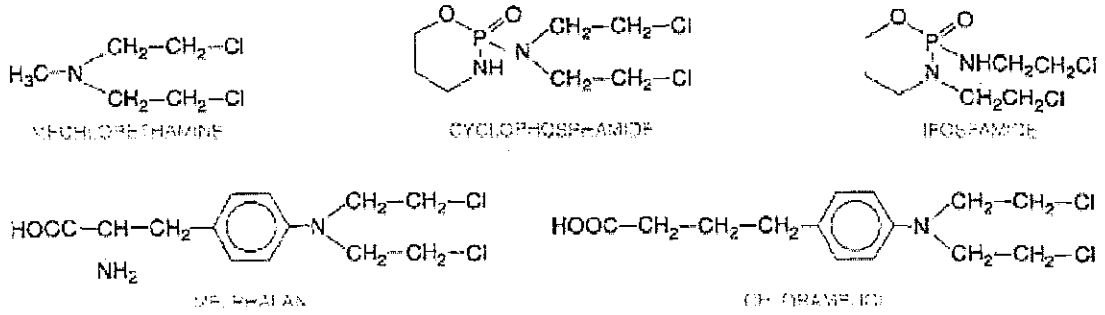
Fig13_3 Mechanism of action of alkylating agents

ยากลุ่มนี้ส่วนมากเป็น prodrug ส่วนใหญ่ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ที่ตับได้เป็น active metabolite ที่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์

Nitrogen mustards : Cyclophosphamide ต้องถูกเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์ คือ aldophosphamide โดย cytochrome P450 ที่ตับ ก่อนเปลี่ยนต่อไปโดยไม้อาศัยเอนไซม์เป็นสารออกฤทธิ์ phosphoramidate

mustard และ acrolein จากกลุ่มนี้หลายตัวให้โดยการรับประทานได้ โดยมีฤทธิ์แรงใกล้เคียงกับการให้ในรูปแบบ

ยาฉีด



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig13_4 Nitrogen mustards employed in therapy.

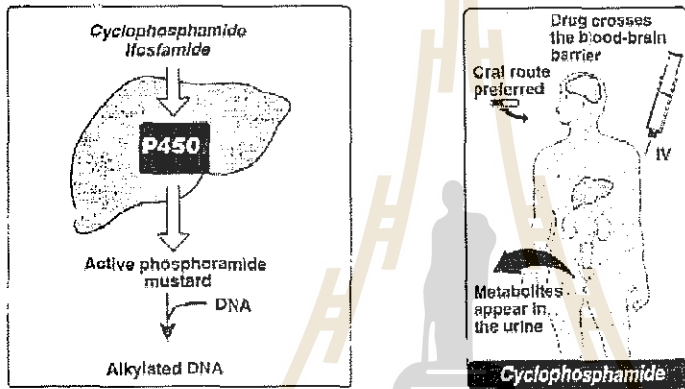
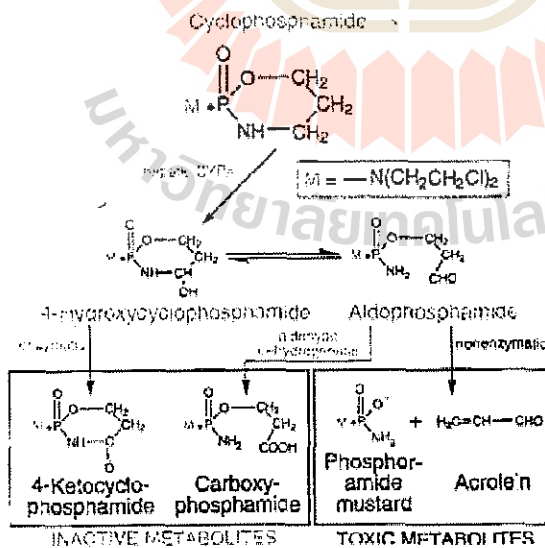


Figure 39.22
Activation of cyclophosphamide and ifosfamide by hepatic cytochrome P450.

Figure 39.23
Administration and fate of cyclophosphamide.



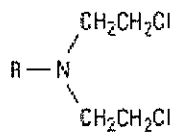
Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

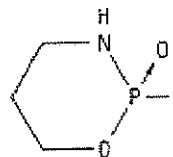
Fig13_5 Metabolism of cyclophosphamide.

Nitrosoureas : ได้แก่ carmustine, lomustine, semustine มีคุณสมบัติละลายในไขมันดี ยากผ่านเข้าสู่สมอง
ได้ดีจึงมีประโยชน์ในการรักษามะเร็งที่สมอง

BIS(CHLOROETHYL)AMINES



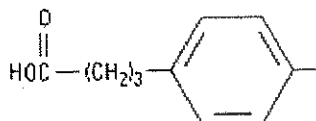
Where R is:



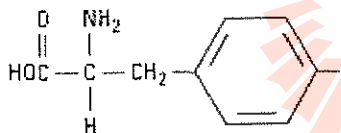
Cyclophosphamide



Mechlorethamine

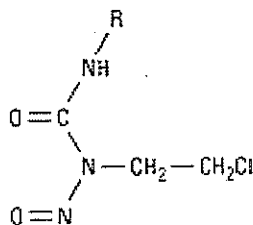


Chlorambucil



Melphalan

NITROSOUREAS



Where R is:



BCNU (carmustine)

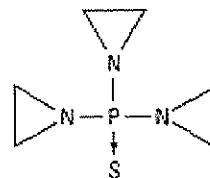


CCNU (lomustine)

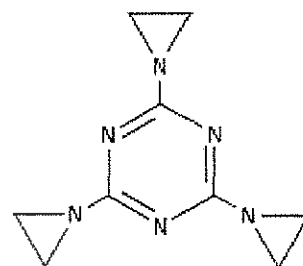


Methyl-CCNU (semustine)

AZIRIDINES

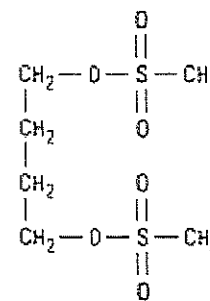


Thiotepa



Triethylenemelamine

ALKYLSULFONATE



Busulfan

Source: Katzung BG, *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition; <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Figure 13-6 Structures of major classes of alkylating agents

อาการไม่พึงประสงค์ ของยากลุ่ม alkylating agents

เกิดจากการที่ยามีผลทำลายเซลล์ปกติที่แบ่งตัวเร็ว โดยมีผลต่อเซลล์ในไขกระดูกมากที่สุด รองลงมา คือ เยื่อเมือกของทางเดินอาหาร การกดไขกระดูก

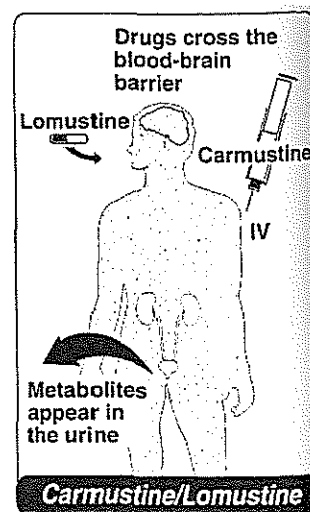


Figure 39.24 Administration and fate of carmustine/lomustine.

เป็นอาการข้างเคียงหลักที่พบบ่อยของ alkylating agents ทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ เม็ดเลือดแดงและ เม็ดเลือดน้อยลง ยาแต่ละตัวคือการสร้างเม็ดเลือด แต่ลักษณะแตกต่างกันออกไป เช่น cyclophosphamide ไม่มีผลต่อเม็ดเลือด busulfan กัดการสร้างเม็ดเลือดทุกชนิดรวมทั้ง stem cell

อาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร

เป็นอาการข้างเคียงหลักที่พบบ่อยเช่นเดียวกับการกดไขกระดูก โดยมีผลต่อ mucosal cells ของทางเดินอาหาร ทำให้คลื่นไส้ อาเจียน ปากเป็นแผล

อาการพิษต่อสมอง

พบจากการใช้ ifosphamide สูงกว่ายาอื่น อาจพบได้จากการใช้ยา oxaliplatin (platinum analog) และจากการใช้ busulfan ในขนาดสูง

ความเป็นพิษต่อไต

Acrolein และ chloroacetaldehyde เป็น toxic metabolite ของ cyclophosphamide และ ifosfamide ที่เป็นพิษต่อไต โดยทำให้เกิด hemorrhagic cystitis ซึ่งแก้ไขได้ โดยการร่วมกับ mesna (2-mercaptoethanesulfonate) ที่สามารถจับกับ metabolite สองตัวนี้ได้ ยาอื่นที่เป็นพิษต่อไต คือ cisplatin และ carboplatin (platinum analog)

อาการข้างเคียงอื่นๆ

ทำให้ผมร่วง ยากลุ่ม Nitrogen mustards มีฤทธิ์เป็น vesicant ด้วย ต้องระวังขณะฉีดอย่าให้ยารั่วออกนอกเส้นเลือดดำเพราะเนื้อเยื่อบริเวณที่ฉีดอาจถูกทำลาย อาจพบ secondary malignancies จากการให้บางตัวเนื่องมาจากไขกระดูกถูกกด เช่น melphalan, cyclophosphamide, chlorambucil มะเร็งที่พบบ่อยคือ acute myelogenous leukemia

ยากลุ่มนี้ยังมีผลต่อระบบสืบพันธุ์ โดยทำให้เกิด amenorrhea แบบถาวรในหญิง และเกิด irreversible azoospermia ในชาย

ประโยชน์ในการรักษา

ยาแต่ละตัวในกลุ่มนี้ใช้รักษาโรคมะเร็งชนิดต่างๆ แตกต่างกันไป ที่สำคัญคือ

Cyclophosphamide เป็นยาที่นิยมใช้มากที่สุด มีอยู่ในรูปยาฉีดและยารับประทาน ใช้ร่วมกับยาตัวอื่นในการรักษา มะเร็งหลายชนิด ได้แก่ non-Hodgkin's lymphoma มะเร็งมดลูก มะเร็งหลายชนิดในเด็ก และใช้ร่วมกับยาอื่นในการรักษา มะเร็งเต้านมหลังผ่าตัด นอกจากนี้ยังให้เป็นยากดภูมิคุ้มกัน ในผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายอวัยวะในผู้ป่วย autoimmune diseases บางโรค เช่น rheumatoid arthritis และ nephritic syndrome

Ifosfamide อยู่ในรูปยาฉีด ใช้ร่วมกับยาอื่นในการรักษา testicular cancer และ sarcomas

Melphalan : อยู่ในรูปยาฉีดและรับประทาน ใช้รักษา multiple myeloma

Chlorambucil : อยู่ในรูปยารับประทาน เป็นยาหลักในการรักษา chronic lymphocytic leukemia (CLL)

Busulfan : เคยนิยมใช้รักษา chronic myelogenous leukemia (CML) ปัจจุบันนิยมใช้ imatinib mesylate (tyrosine kinase inhibitor) มากกว่าเพราะมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต่ำกว่ามาก

Carmustine, Lomustine : เป็นยาที่ผ่าน blood brain barrier เข้าสู่สมองได้ดี จึงเป็นยาที่ใช้ในการรักษา มะเร็งที่ สมอง

Temozolomide : เป็นยาใหม่ในกลุ่ม triazene ที่ใช้ในการรักษา malignant melanoma, gliomas

Cisplatin, Carboplatin: เป็นยาหลักที่ใช้ร่วมกับยากลุ่มอื่น ในการรักษา solid tumor หลายชนิด เช่น มะเร็งปอด มะเร็งหลอดอาหารและกระเพาะอาหาร ถ้าใส่ใหญ่ และ อัมตะ รังไข่ โดย carboplatin การดื้อยา

กลไกที่เซลล์มะเร็งคือต่อยากลุ่มนี้ ได้แก่ การเพิ่มความสามารถของเซลล์ในการซ่อมแซม DNA (DNA repair) ที่ถูกยาทำลาย การทำให้ยาเข้าสู่เซลล์ลดลง และเพิ่มการสร้าง glutathione เพื่อจับกับยาให้กลายเป็นสารไม่ออกฤทธิ์และขับออกจากร่างกาย

Antimetabolites

เป็นกลุ่มยาที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับสารที่จำเป็นในการสร้าง DNA, RNA และ โปรตีน ซึ่งจำเป็นต้องใช้ในเซลล์มะเร็งที่มีการแบ่งตัวตลอดเวลาดีกว่าเซลล์ปกติ ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างสารสำคัญเหล่านี้

ยาที่อยู่ในกลุ่มนี้ได้แก่

1. Folic Acid Antagonists : methotrexate, pemetrexate
2. Purine Analogs : 6-Mercaptopurine (6-MP), 6-Thioguanine (6-TG) และ Azathioprine
3. Pyrimidine Analogs : 5-Fluorouracil, Cytarabine (Cytosine arabinoside), Gemcitabine

Folic Acid Antagonists

เป็นยาที่มีสูตร

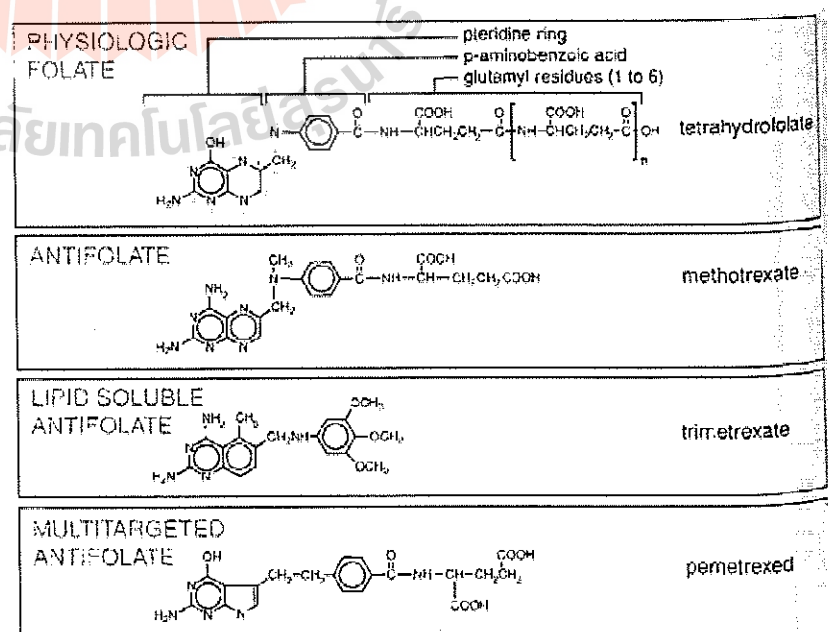
โครงสร้างคล้ายสาร folic acid

ได้แก่ methotrexate และ

pemetrexate

Fig51_8

The structure-activity bases for antifolate action.



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL; Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Methotrexate ถูกนำเข้าสู่เซลล์โดยอาศัยโปรตีน reduced folate carrier ในเซลล์ยาถูกเติมหมู่ glutamyl เข้าไปในโมเลกุลโดยเอนไซม์ folylpolyglutamate synthase (FGFS) ได้เป็น methotrexate polyglutamate

ยาในรูปแบบ methotrexate และ methotrexate polyglutamate จับและยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase (DHFR) ที่เปลี่ยน folic acid ให้เป็น tetrahydrofolate (THF, FH_4) ซึ่งทำหน้าที่เป็น cofactor สำคัญในปฏิกิริยาเคลื่อนย้ายอะตอม carbon (one-carbon transfer reaction) ที่ใช้สร้างสารตั้งต้นของ DNA และ RNA คือ thymidylate (dTMP) และ purine nucleotides และการสร้างกรดอะมิโนบางตัว ได้แก่ serine และ methionine

ยามีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA, RNA และโปรตีน ยา methotrexate ที่อยู่ในรูป polyglutamate จะออกฤทธิ์ได้ดีกว่าและอยู่ในเซลล์ได้นานกว่ายาในรูปแบบ monoglutamate ยาออกฤทธิ์ใน S phase ของ cell cycle ออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์ที่แบ่งตัวเร็วได้ดี

Methotrexate เป็น antifolate ตัวแรกที่มีใช้ในทางคลินิก pemetrexate เป็นยาใหม่ที่เป็น pyrrole-pyrimidine antifolate analog เข้าสู่เซลล์ได้ดีกว่าและผ่าน blood brain barrier ได้มากกว่า methotrexate ยาในรูปแบบ pemetrexate และ pemetrexate polyglutamate จับและยับยั้งเอนไซม์ DHFR, glycinamide ribonucleotide formyltransferase (GART) และ thymidylate synthase (TS) ที่เกี่ยวข้องกับ การสร้างสารต่างๆ เช่นเดียวกับ methotrexate

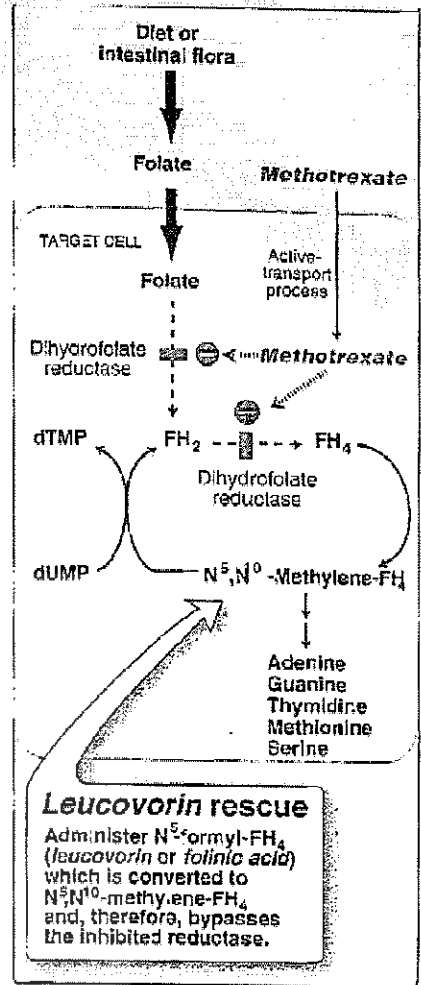


Figure 39.7
Mechanism of action of methotrexate and the effect of administration of leucovorin. FH_2 = dihydrofolate; FH_4 = tetrahydrofolate; dTMP = deoxythymidine monophosphate; dUMP = deoxyuridine monophosphate.

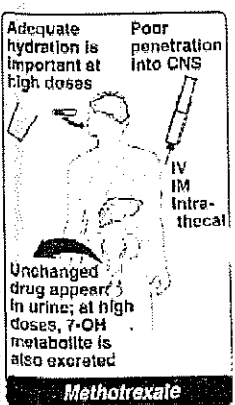


Figure 39.8
Administration and fate of methotrexate.

เภสัชจลนศาสตร์

ในขนาดปกติ methotrexate ถูกดูดซึมได้ดีทางทางเดินอาหาร ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับน้อยมาก ยาส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบ polyglutamate ภายในเซลล์อยู่ได้นานหลายสัปดาห์ถึงหลายเดือน

อาการไม่พึงประสงค์

ยาในกลุ่มนี้กดไขกระดูก เป็นแผลในปากและทางเดินอาหาร ผื่นวง ผิวหนังอักเสบ เป็นพิษต่อไต การตกไข่และการสร้าง sperm ลดลง และเป็น teratogen ยังพบอาการผิดปกติทางผิวหนังอย่าง ผื่นคัน และ erythematous ได้บ่อยจากการใช้

pemetrexate

ยาในกลุ่มนี้อาจทำให้เกิดภาวะ folate deficiency ในเซลล์ปกติ ซึ่งแก้ไขโดยการให้สาร leucovorin (5-formyltetrahydrofolate) ที่เป็น reduced folate ร่วมด้วย

ประโยชน์ในการรักษา

Methotrexate มีใช้ในรูปยาฉีดและยารับประทานเป็นยาหลักให้ร่วมกับยาอื่นในการรักษา acute lymphocytic leukemia (ALL) ใช้ฉีด intrathecal ในการรักษา meningeal leukemia และ meningeal carcinomatosis นอกจากนี้ยังใช้รักษา choriocarcinoma มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น มะเร็งกระดูก รังไข่ กระเพาะปัสสาวะ และ head and neck cancer

Pemetrexate เป็นยาฉีด ใช้ร่วมกับยาอื่นในการรักษา mesothelioma และใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษา มะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer ที่ใช้ยาอื่นไม่ได้ผล

การดื้อยา

พบจากการทดลองว่าเซลล์มะเร็งเกิดการดื้อต่อยา methotrexate ได้หลายกลไก คือ

- 1) ลดการนำยาเข้าเซลล์
 - 2) เปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเอนไซม์ DHFR ให้จับยาได้น้อยลง
 - 3) เพิ่มปริมาณ DHFR โดยเกิด gene amplification หรือเปลี่ยนแปลงการควบคุมการแสดงออกของยีน
 - 4) ลดการเปลี่ยนยาเป็น polyglutamate form
 - 5) เพิ่มการขับยาออกจากเซลล์ โดยเพิ่ม p-glycoprotein ที่เป็น efflux transporter
- ข้อมูลการดื้อต่อยา pemetrexate ยังมีน้อย

Purine Analogs

สารอนุพันธ์ purine ที่มีคุณสมบัติเป็น prodrug ต้องถูกเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์โดยการเติมหมู่ phosphate ได้เป็น nucleotide analog ที่เป็นสารออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ 6-thiopurines (6-mercaptopurine (6-MP), 6-thioguanine), fludarabine, cladribine และ pentostatin

1. 6-Thiopurines

เป็นอนุพันธ์ของสาร purines ในเซลล์ คือ hypoxanthin และ guanine

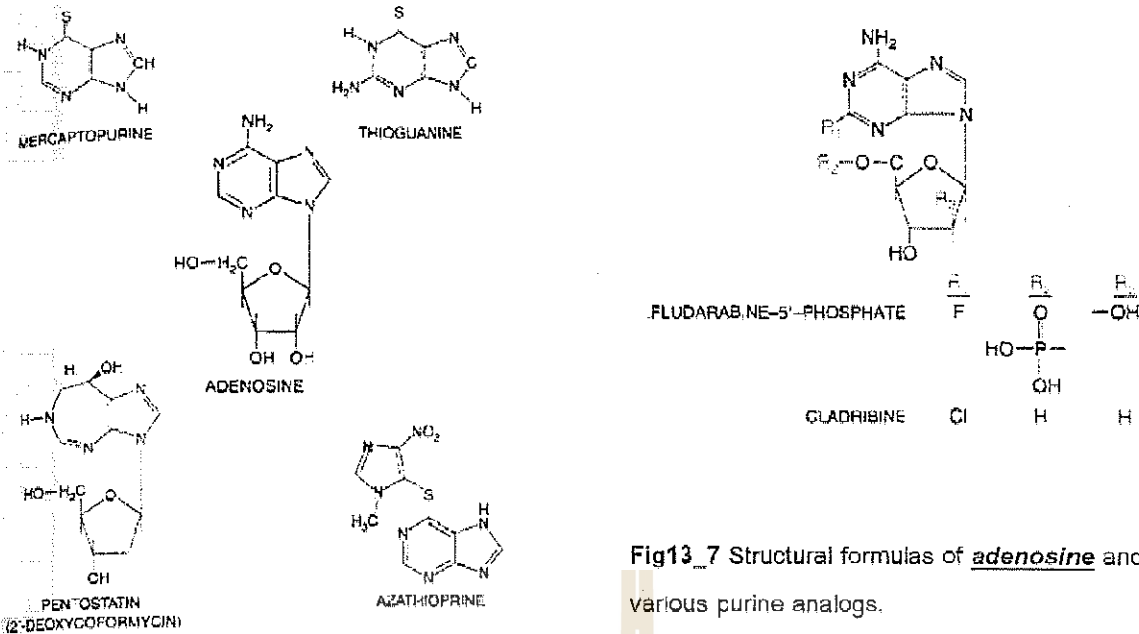


Fig13_7 Structural formulas of adenosine and various purine analogs.

Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยาถูกเปลี่ยนแปลงในเซลล์ hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) เป็น monophosphate form และถูกเปลี่ยนต่อไปเป็น triphosphate form ยาในรูป monophosphate ยับยั้ง เอนไซม์หลายตัวที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง purine คือ adenine และ guanine แบบ *de novo pathway* และ triphosphate form ยังสามารถเข้าไปในสาย DNA ที่สร้างใหม่ ทำให้เกิด chain termination

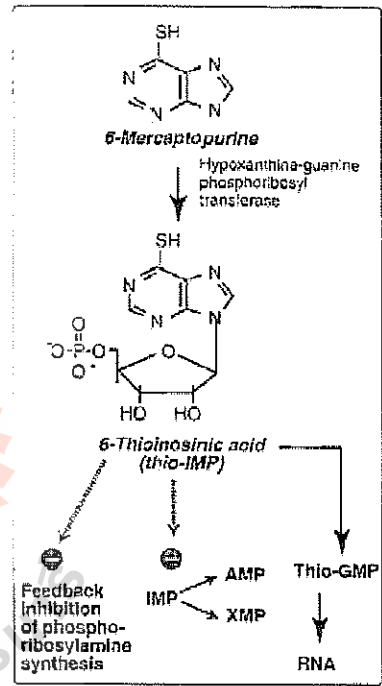
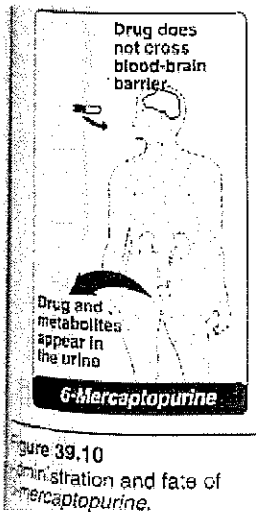


Figure 39.9 Actions of 6-mercaptopurine.



เภสัชจลนศาสตร์

6-MP มี oral bioavailability ต่ำเพียง 10-50% เนื่องจากถูกดูดซึมได้จากทางเดินอาหารได้ไม่สมบูรณ์และมี first-pass metabolism โดยเอนไซม์

xanthine oxidase ที่ตับ ยาเข้าสู่สมองได้อย่างจำกัดเนื่องจากถูกขับออกโดย efflux pump ที่ blood-brain barrier มี t_{1/2} ต่ำเพียง 50 นาที เพราะถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วที่ตับ โดยเอนไซม์ xanthine oxidase และ thiopurine methyltransferase (TPMT) ต้องลดขนาดของยา 6-MP ลง

75% ถ้าใช้ร่วมกับยา xanthine oxidase inhibitor อย่าง allopurinol

6-TG จะเกิด deamination ก่อนถูกเปลี่ยนแปลงโดย xanthine

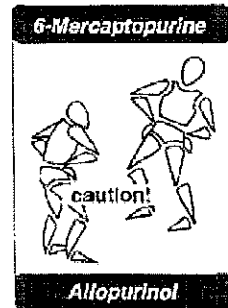


Figure 39.11 Potential drug interaction between allopurinol and 6-mercaptopurine.

oxidase แต่ไม่ต้องลดขนาดยา 6-TG เมื่อให้ร่วมกับ allopurinol

อาการไม่พึงประสงค์

กดไขกระดูก เกิดอาการผิดปกติของระบบทางเดินอาหารในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก คือ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร และการทำงานของตับผิดปกติ คือ ตัวเหลือง (jaundice) และเอนไซม์ตับในเลือดสูง การใช้ยานี้มานานๆทำให้เกิดการติดเชื้อฉวยและอาจเกิดมะเร็งที่ผิวหนังได้

ประโยชน์ในการรักษา

6-MP และ 6-TG มีใช้ในรูปปรับประทานเพื่อรักษา leukemias

การดื้อยา

เซลล์มะเร็งดื้อดื้อยา 6-thiopurines โดยมีปริมาณเอนไซม์ที่เปลี่ยนแปลงยากคือ HGPRT ลดลง หรือโดยเพิ่มการทำงานของ alkaline phosphatase ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวทำให้ยาเกิด dephosphorylate เป็นสารไม่มีฤทธิ์ นอกจากนี้อาจเกิดจากการมีปริมาณเอนไซม์ TPMP ที่ทำลายยาในระดับเพิ่มขึ้น

2. Fludarabine Phosphate

เป็นอนุพันธ์ fluorinated deamination-resistant nucleotide ของ adenine เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายจะถูกดึง phosphate ออกเปลี่ยนเป็น fludarabine nucleoside ก่อนเข้าสู่เซลล์ ภายในเซลล์จะถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ deoxycytidine kinase กลับไปเป็น nucleotide triphosphate ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์หลายตัว คือ DNA polymerase, DNA primase, DNA ligase และ ribonucleotide reductase และยายังเข้าไปในสาย DNA และ RNA อีกด้วย ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้าง DNA สายใหม่ และยับยั้งการทำงานของ RNA มีผลทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis เป็นหลัก

มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion ถูกเปลี่ยนเป็น fludarabine ในพลาสมา มีค่า $t_{1/2}$ 10 ชั่วโมง ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงประมาณ 23% เนื่องจากยาต่อต้านข้างทนต่อการเกิด deamination โดยเอนไซม์ adenosine deaminase

ใช้ในการรักษา chronic lymphocytic leukemia (CLL) และ lymphoma อาการข้างเคียงที่สำคัญคือ กดไขกระดูก และเกิดความผิดปกติของทางเดินอาหาร

3. Cladribine

เป็นสารอนุพันธ์ของ adenosine ที่ทนต่อเอนไซม์ adenosine deaminase เช่นเดียวกับ fludarabine ยาถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ deoxycytidine phosphatase เป็น cladribine monophosphate และถูกเปลี่ยนต่อจนเป็น triphosphate form ที่สามารถยับยั้ง DNA polymerase และ เป็น DNA chain terminator

เมื่อถูกเติมเข้าไปในสาย DNA ที่สร้างใหม่ ทำให้สาย DNA แตกและเกิดการตายแบบ apoptosis ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ ribonucleotide reductase ด้วย

Cladribine มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion มีค่า $t_{1/2}$ 6.7 ชั่วโมง ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะเป็น drug of choice ในการรักษา hairy cell leukemia โดยการให้ยา course เดียวนานติดต่อกัน 7 วัน พบว่าทำให้เกิด complete response สูงถึง 80% ยังใช้ในการรักษา CLL, leukemia ชนิดอื่น และ low grade lymphoma ทำให้อาการข้างเคียงหลัก คือ กดไขกระดูก และเกิดความผิดปกติของทางเดินอาหาร

4. Pentostatin

เป็นอนุพันธ์ของสารที่เป็น intermediate ใน adenosine deaminase (ADA) reaction ออกฤทธิ์แข็งแรง (potent) ในการยับยั้ง ADA ทำให้เซลล์มีปริมาณ adenosine และ deoxyadenosine nucleotide สูง การสร้าง DNA จะถูกยับยั้งได้ เนื่องจาก deoxyadenosine มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ribonucleotide reductase ยาที่ยับยั้ง S-adenosyl homocysteine hydrolase ทำให้เกิดการสะสม S-adenosyl homocysteine ที่เป็นพิษต่อเซลล์ lymphocyte นอกจากนี้ยังยับยั้งการสร้าง RNA และเป็น DNA chain terminator

มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion ได้ผลดีมากในการรักษา hairy cell leukemia ให้หายขาด ยังใช้รักษามะเร็งเม็ดโลหิตชนิดต่างๆ ได้

อาการข้างเคียง คือ กดไขกระดูก ซึ่งเกิดได้นานหลายปีหลังหยุดยา มีความผิดปกติของทางเดินอาหาร การทำงานของตับผิดปกติ อาจเกิดพิษต่อไตและระบบประสาท ถ้าใช้ร่วมกับ fludarabine phosphate อาจทำปอดที่รุนแรงถึงตายได้

Pyrimidine Analogs

เป็นกลุ่มยาที่เป็นอนุพันธ์ของ

pyrimidine (thymine, cytosine)

เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม purine analogs ที่ยา

เมื่อเข้าสู่เซลล์ต้องอยู่ในรูป nucleotide

จึงมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA ยาออก

ฤทธิ์ใน S phase ของวัฏจักรเซลล์ แบ่ง

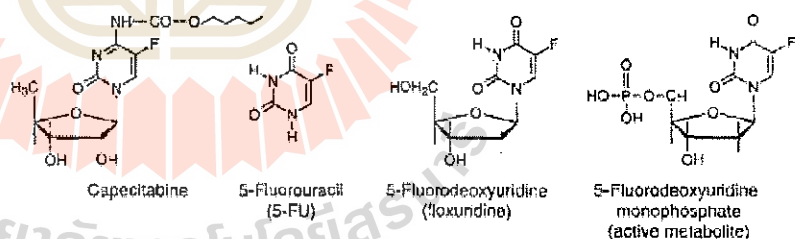
ยากลุ่มนี้ออกเป็น

- fluoropyrimidine analogs : 5-

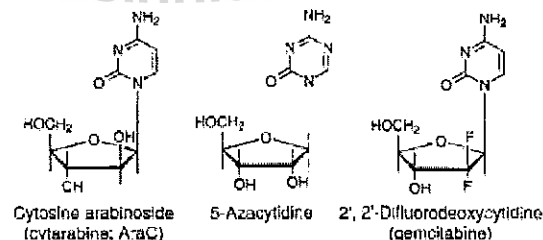
fluorouracil (5-FU) , capecitabine

- cytidine analogs : cytarabine (Ara-C), gemcitabine , azacytidine

FLUOROPYRIMIDINE ANALOGS



CYTIDINE ANALOGS



Source: Brunton LL, Lazo JB, Parker KL, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig13_8 Structures of available pyrimidine analogs

เมื่อถูกเติมเข้าไปในสาย DNA ที่สร้างใหม่ ทำให้สาย DNA แตกและเกิดการตายแบบ apoptosis ยาที่ยับยั้งเอนไซม์ ribonucleotide reductase ด้วย

Cladribine มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion มีค่า c₅₀ 6.7 ชั่วโมง ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะเป็น drug of choice ในการรักษา hairy cell leukemia โดยการให้ยา course เดียวนานติดต่อกัน 7 วัน พบว่าทำให้เกิด complete response สูงถึง 80% ยังใช้ในการรักษา CLL, leukemia ชนิดอื่น และ low grade lymphoma ทำให้มีอาการข้างเคียงหลัก คือ กดไขกระดูก และเกิดความผิดปกติของทางเดินอาหาร

4. Pentostatin

เป็นอนุพันธ์ของสารที่เป็น intermediate ใน adenosine deaminase (ADA) reaction ออกฤทธิ์ที่แรง (potent) ในการยับยั้ง ADA ทำให้เซลล์มีปริมาณ adenosine (และ deoxyadenosine nucleotide) สูง การสร้าง DNA จะถูกยับยั้งได้ เนื่องจาก deoxyadenosine มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ribonucleotide reductase ยาที่ยับยั้ง S-adenosyl homocysteine hydrolase ทำให้เกิดการสะสม S-adenosyl homocysteine ที่เป็นพิษต่อเซลล์ lymphocyte นอกจากนี้ยังยับยั้งการสร้าง RNA และเป็น DNA chain terminator

มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion ได้ผลดีมากในการรักษา hairy cell leukemia ให้หายขาด ยังใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ได้

อาการข้างเคียง คือ กดไขกระดูก ซึ่งเกิดได้นานหลายปีหลังหยุดยา มีความผิดปกติของทางเดินอาหาร การทำงานของตับผิดปกติ อาจเกิดพิษต่อไตและระบบประสาท ถ้าใช้ร่วมกับ fludarabine phosphate อาจทำปอดที่รุนแรงถึงตายได้

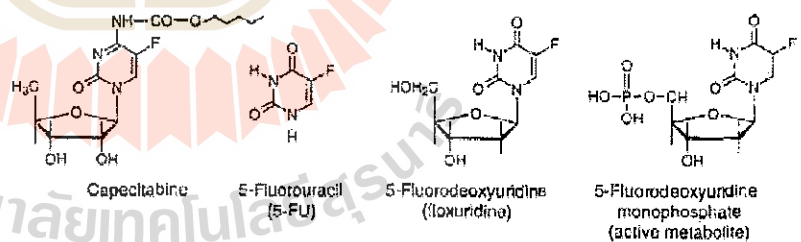
Pyrimidine Analogs

เป็นกลุ่มยาที่เป็นอนุพันธ์ของ pyrimidine (thymine, cytosine)

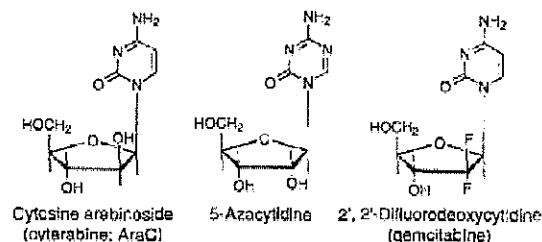
เช่นเดียวกับยาในกลุ่ม purine analogs ที่ยาเมื่อเข้าสู่เซลล์ต้องอยู่ในรูป nucleotide จึงมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA ยากออกฤทธิ์ใน S phase ของวัฏจักรเซลล์ แบ่งยากกลุ่มนี้ออกเป็น

- fluoropyrimidine analogs : 5-fluorouracil (5-FU) , capecitabine

FLUOROPYRIMIDINE ANALOGS



CYTIDINE ANALOGS



Source: Brunton LL, Lazo JB, Parker KL: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition: http://www.accessgdn.com Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig13_8 Structures of available pyrimidine analogs

- cytidine analogs : cytarabine (Ara-C), gemcitabine , azacytidine

1. 5-Fluorouracil (5-FU)

5-FU เป็นอนุพันธ์ของ thymine

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เมื่อเข้าสู่เซลล์จะถูกเปลี่ยนโดยเอนไซม์ได้ เป็น ribosyl nucleotides (FUMP, FUDP, FUTP)

deoxyribosyl nucleotides (FdUMP, FdUDP, FdUTP) ถูกยับยั้ง

การสร้าง DNA และ RNA ได้แก่

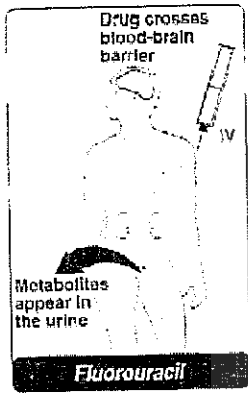


Figure 39.13 Administration and fate of fluorouracil.

-FdUMP (Fluorodeoxyuridine monophosphate) เป็น potent inhibitor ของ เอนไซม์ thymidylate synthase

ทำให้การสร้าง thymidine triphosphate ถูกยับยั้ง เกิดภาวะ thymine ต่ำจนทำให้เซลล์ตายได้ (thymine-less death)

-FdUTP (Fluorodeoxyuridine triphosphate) ยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA โดย FdUTP

ถูกเติมเข้าไปในสาย DNA และ RNA พบว่าทำให้ dUTP ถูกเติมเข้าไปในสาย DNA ด้วยเนื่องจากเกิดภาวะ dTTP ต่ำในเซลล์

เภสัชจลนศาสตร์

มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion ถูกทำลายโดยเอนไซม์ dihydropyrimidine dehydrogenase เนื้อเยื่อของอวัยวะต่างๆและใน เซลล์มะเร็ง มีค่า $t_{1/2}$ สั้นมากเพียง 10-20 นาที

อาการไม่พึงประสงค์

กลไกกระดูก อาการผิดปกติของทางเดินอาหารเช่น ปากเป็นแผล คลื่นไส้ เมื่ออาหาร ท้องเดิน และผอมร่วง

ประโยชน์ในการรักษา

นิยมใช้ร่วมกับยาตัวอื่นในการรักษามะเร็งของทางเดินอาหาร และใน solid tumors บางอย่าง เช่น มะเร็งเต้านม

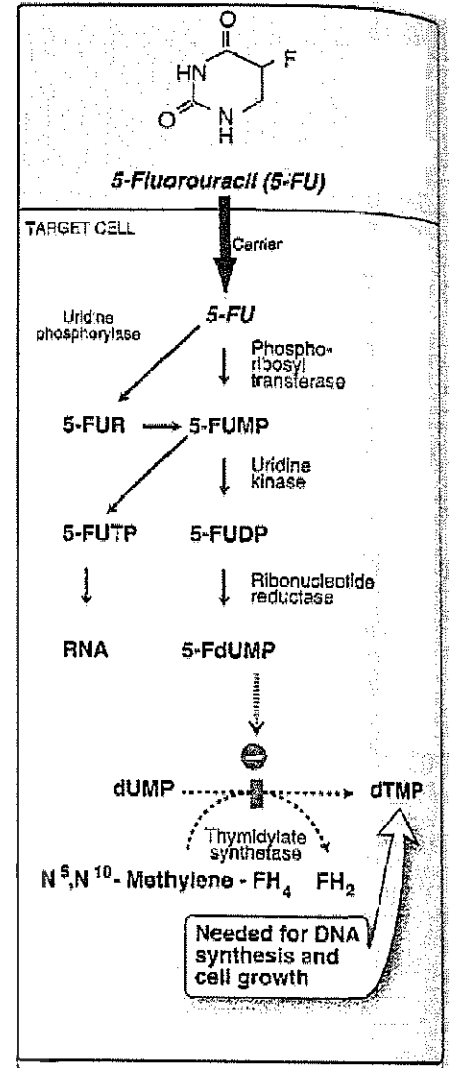


Figure 39.12 Mechanism of the cytotoxic action of 5-FU. 5-FU is converted to 5-FdUMP, which competes with deoxyuridine monophosphate (dUMP) for the enzyme thymidylate synthetase. 5-FU = 5-fluorouracil; 5-FUR = 5-fluorouridine; 5-FUMP = 5-fluorouridine monophosphate; 5-FUDP = 5-fluorouridine diphosphate; 5-FUTP = 5-fluorouridine triphosphate; dUMP = deoxyuridine monophosphate; dTMP = deoxythymidine monophosphate. 5-FdUMP = 5-fluoro-deoxyuridine monophosphate.

2. Capecitabine

เป็น fluoropyrimidine carbamate prodrugs ที่เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ที่ตับและในเซลล์ได้เป็น 5-FU

มีใช้ในรูปแบบรับประทาน เพราะถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี มีใช้ร่วมกับยาอื่นในการรักษา metastasis breast cancer และ metastasis colon cancer อาการข้างเคียงสำคัญ คือ ต่อทางเดินอาหาร และเกิด hand-foot syndrome กดไขกระดูกน้อยกว่า 5-FU

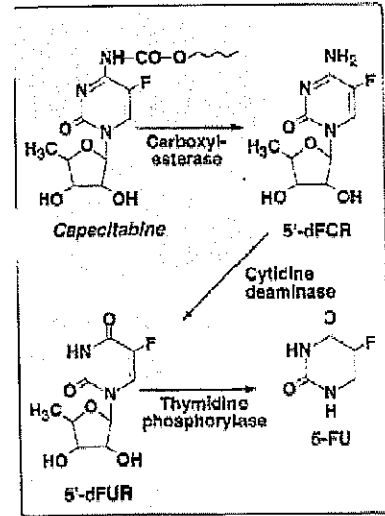


Figure 39.14
Metabolic pathway of capecitabine to 5-fluorouracil (5-FU). 5'-dFCR = 5'-deoxy-5-fluorocytidine; 5'-dFUR = 5'-deoxy-5-fluorouridine

3. Cytarabine

หรือ cytosine arabinoside (ara-C) เป็นสารอนุพันธ์ของ cytidine ยาเข้าสู่เซลล์โดยอาศัย protein carrier เมื่อเข้าสู่เซลล์จะถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ในเซลล์เป็น monophosphate (ara-CMP) จนถึง triphosphate form (ara-CTP) ซึ่งเป็น form ที่เข้าไปแทนที่ dCTP ในสาย DNA ทำให้เกิดการยับยั้งเอนไซม์ DNA polymerase และ เกิด DNA chain termination นอกจากนี้ ara-CTP ยังเข้าไปในสาย RNA ได้ด้วย

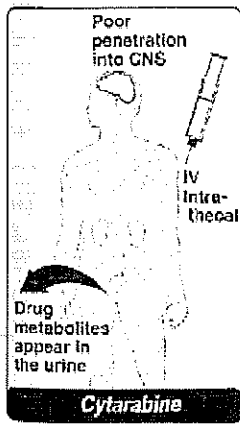


Figure 39.15
Administration and fate of cytarabine.

มีใช้ในรูปแบบฉีด IV infusion เนื่องจากยาถูกทำลายได้ด้วยเอนไซม์ cytidine deaminase ที่ตับและทางเดินอาหาร ค่า $t_{1/2}$ สั้นมากเพียง 10 นาที

เป็นยาหลักที่เลือกใช้ร่วมกับยาอื่นในการรักษา acute myelogenous leukemia (AML) และมะเร็งเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ในปัจจุบันมีการพัฒนารูปแบบยาให้อยู่ในรูปแบบ liposome เพื่อให้ยาออกฤทธิ์ได้นานขึ้น มีการนำยาในรูปแบบยาใหม่มารักษา meningitis leukemia โดยการฉีดแบบ intrathecal ทุกๆ 2 สัปดาห์ แทนรูปแบบยาดิมที่ต้องฉีดแบบ intrathecal ทุกวัน

อาการข้างเคียงจากการใช้ยา คือ ยกดไขกระดูกสูง เกิดความผิดปกติของทางเดินอาหาร และเกิด cerebral toxicity ได้เมื่อให้ยาเข้าสู่สมอง การคือยาเกิดจากการเปลี่ยนแปลงปริมาณและการทำงานของ

เอนไซม์ที่ใช้ทำลายยา (cytidine deaminase) และเอนไซม์ที่เปลี่ยนยาให้เป็น active form (deoxycytidine kinase ที่เปลี่ยนยาให้เป็น ara-CMP) และ การเปลี่ยนแปลงของ protein carrier ที่นำยาเข้าสู่เซลล์

4. Gemcitabine (2,2-difluorodeoxycytidine, dFdC)

เป็นอนุพันธ์ของ deoxycytidine ที่ถูกเปลี่ยนแปลงในเซลล์เป็น phosphate form ยาในรูปแบบ diphosphate ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ribonucleotide reductase ทำให้เซลล์มีระดับ dTTP ลดลง ส่วนยา

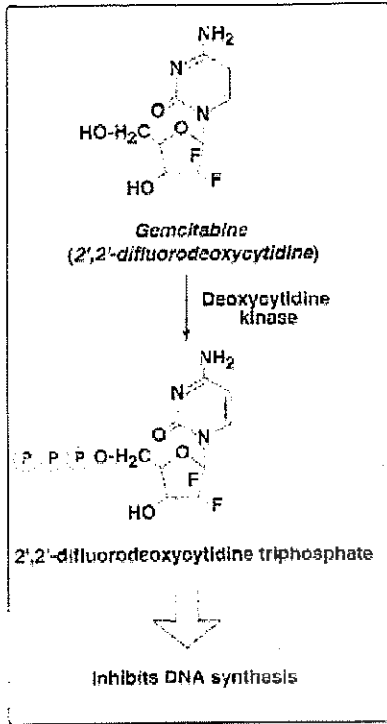


Figure 39.16
Mechanism of action of gemcitabine.

ในรูปแบบ triphosphate ออกฤทธิ์โดยแข่งกับ dCTP ในการจับกับ DNA polymerase และเป็น chain terminator เมื่อถูกเติมเข้าไปในสาย DNA ทำให้สร้าง DNA ต่อไม่ได้และไม่เกิด DNA repair

มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion เป็นยาหลักในการรักษา metastatic pancreatic cancer และมะเร็งที่เป็น solid tumor อื่นๆ เช่น non-small cell lung cancer, ovarian, breast bladder, esophageal และ head and neck cancer

Anticancer Antibiotics

Antibiotics ที่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งที่มีใช้ทางคลินิก ได้มาจากเชื้อรา *Streptomyces* ได้แก่ ยา anthracyclines & anthracene, actinomycin D, bleomycin และ mitomycin C

Anthracyclines

เป็นกลุ่ม antibiotics ที่สำคัญในการรักษามะเร็งสกัดได้จากเชื้อรา *Streptococcus peucetius var. caesius* คือ doxorubicin และ daunorubicin ส่วน epirubicin และ idarubicin เป็นอนุพันธ์ของ doxorubicin และ daunorubicin ตามลำดับ

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยาสามารถแทรก (intercalate) เข้าไปในสาย DNA ได้โดยตรง ทำให้เกิดการขัดขวางการสร้าง DNA และ RNA ยายังรวมตัวกับ topoisomerase II (Topo II) และ DNA เป็น tripartite complex ที่มีผลยับยั้งการทำหน้าที่ DNA religation ของ Topo II ทำให้เกิดการแตกหักของสาย DNA ชักนำไปเกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis นอกจากนี้ยาทำให้เกิด free radical คือ semiquinone free radicals และ oxygen free radicals ที่เป็นพิษต่อเซลล์โดยจับกับ DNA

เภสัชจลนศาสตร์

Anthracyclines มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV ถูกเปลี่ยนที่ตับ ได้เป็น active alcohol intermediates ที่ยังมีฤทธิ์อยู่

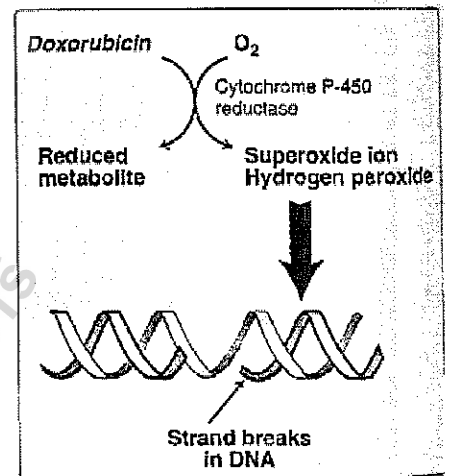


Figure 39.18
Doxorubicin interacts with molecular oxygen, producing superoxide ions and hydrogen peroxide, which cause single-strand breaks in DNA.

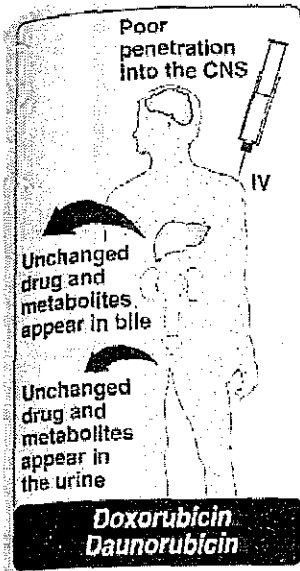


Figure 39.19 Administration and fate of doxorubicin and daunorubicin.

อาการไม่พึงประสงค์

ที่พบบ่อย คือ การกดไขกระดูก เกิดความผิดปกติของทางเดินอาหาร และผมร่วง

อาการข้างเคียงแบบเฉพาะเจาะจงที่พบไม่บ่อย คือ ความเป็นพิษต่อกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เกิดความผิดปกติของหัวใจ (cardiomyopathy) แบบเฉียบพลันหรือแบบเรื้อรัง มีสาเหตุจาก free radical ที่เกิดจากการใช้ยา อาการที่พบ แบบเฉียบพลัน คือ หัวใจเต้นผิดปกติ (arrhythmia) ซึ่งไม่รุนแรงและกลับเป็นปกติได้ ส่วนอาการสำคัญที่พบแบบเรื้อรัง คือ congestive heart failure ที่เป็นแบบ irreversible และไม่ตอบสนองต่อยา digitalis ที่ใช้รักษา ทำให้เสียชีวิตได้สูงถึง 50%

ประโยชน์ในการรักษา

Doxorubicin ใช้ร่วมกับยาอื่นในการรักษามะเร็งหลายชนิด ทั้งมะเร็ง

เม็ดโลหิต และ solid tumor ชนิดต่างๆ มีการพัฒนารูปแบบยาเป็น liposome เพื่อรักษา Kaposi's sarcoma ที่พบในผู้ป่วยโรคเอดส์

Daunorubicin ใช้เป็นยาร่วมในการรักษามะเร็งได้แก่ AML, ALL

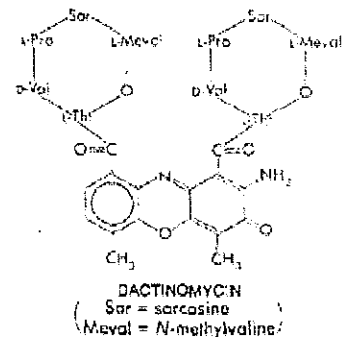
Idarubicin เป็นสารอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ anthracycline glycoside ของ daunorubicin ที่มีประสิทธิภาพดีกว่า daunorubicin ในการรักษา CML เมื่อให้ร่วมกับ cytarabine

Epirubicin เป็นอนุพันธ์ของ doxorubicin ใช้ในการรักษา breast cancer

Mitoxanthrone

เป็น antiracene antibiotics ที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ anthracyclines ยาจับกับ DNA ทำให้เกิดการแตกหักของ DNA และยับยั้งการสร้าง DNA และ RNA มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion ในการรักษา prostate cancer ที่ไม่ตอบสนองต่อยากลับฮอร์โมน และรักษา low grade non-Hodgkin's lymphoma ทำให้เกิดความผิดปกติของหัวใจต่ำกว่า

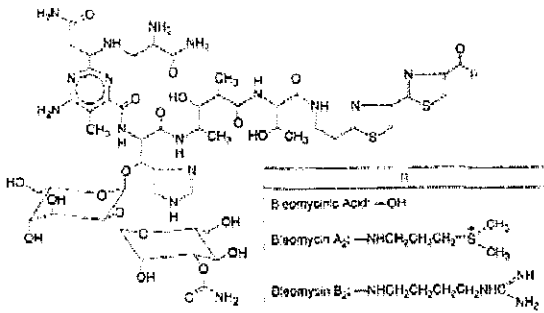
anthracyclines



Actinomycin D (Dactinomycin)

เป็น antibiotic ตัวแรกที่นำมาใช้รักษาโรคมะเร็งสกัดได้จากเชื้อราในกลุ่ม streptomyces ออกฤทธิ์ intercalate double-stranded DNA ได้แน่นหนา ยับยั้งการทำงานของ DNA dependent RNA polymerase มีผลให้การสร้าง RNA ถูกยับยั้ง

มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion เป็นยาหลักในการรักษามะเร็งในเด็ก คือ wilm's tumor และ rhabdomyosarcoma และใช้รักษา solid tumor บางชนิด



Source: Blanton LL, Lelo JB, Parkar M: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th Edition. <http://www.accessmedicine.com>. Copyright © The H. Gray-Mill Companies, Inc. All rights reserved.

Bleomycin

เป็น peptide antibiotic

ที่มีตำแหน่งที่จับกับ DNA และธาตุเหล็กที่อยู่บนโมเลกุล

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

จับ DNA เป็น DNA-bleomycin-Fe(II) complex ทำให้เกิดการแตกหักของสาย DNA ทั้งที่เป็นเส้นเดี่ยวและเส้นคู่ และเกิด free radical ที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง DNA ทำให้เกิดความผิดปกติของโครโมโซม เป็นยาที่ออกฤทธิ์แบบ cell cycle specific ทำให้เซลล์หยุดแบ่งตัวและสะสมอยู่ที่ G2 phase

มีอยู่ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion, IM และ SC

อาการข้างเคียงเฉพาะที่รุนแรง คือ pulmonary toxicity ซึ่งอาจถึงตายได้

เป็นยาที่ใช้รักษามะเร็งหลายชนิดทั้งมะเร็งเม็ดเลือดและ solid tumor

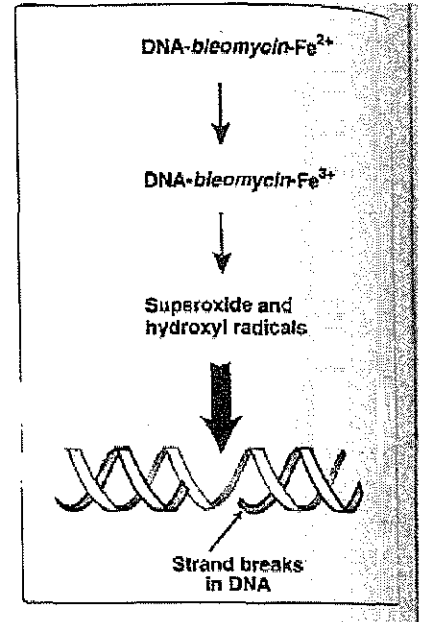


Figure 39.20
Bleomycin causes breaks in DNA by an oxidative process.

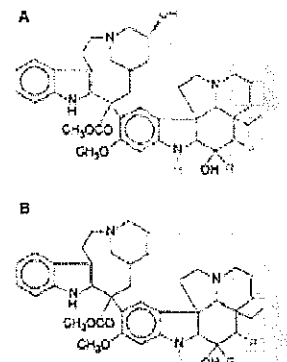
Mitomycin C

เป็น antibiotic ที่สกัดได้จากเชื้อรา *Streptomyces caespitosus* ยาถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ที่ reduce ยาไปเป็น alkylating agent ที่จับกับ DNA ได้ ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นใน hypoxic cell ได้ดีกว่าเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็งที่มี oxygen มาหล่อเลี้ยง ยาจึงให้ผลดีในการทำลายเซลล์มะเร็งที่อยู่ลึกๆ ยาออกฤทธิ์ทำลายเซลล์ได้ทุกระยะของวัฏจักร (cell cycle nonspecific) ใช้รักษามะเร็งชนิดที่เป็น squamous cells เช่น มะเร็งเต้านม ทางเดินอาหาร ทวารหนัก

Plant-derived products

Vinca alkaloids

เป็น alkaloids จากต้นแฉ่งทวยฝรั่ง (*Vinca rosea* Linn.) ได้แก่ vinblastine และ vincristine ส่วน vinorelbine เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ ยากลุ่มนี้ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ ในระยะ M phase ออกฤทธิ์แบบ cell cycle specific



Structure A	Structure B	Structure C
VINBLASTINE	-CH ₂	-C-OCH ₃
VINCRIStINE	-OH	-C-OCH ₃
VINORELBINE	CH ₃	-C-NH ₂
VINCERISTINE		O
VINCERISTINE	CH ₃	O-C-O

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เป็น antimitotic drugs ออกฤทธิ์โดยจับกับ β -tubulin มีผลให้ β -tubulin ไม่สามารถรวมตัวกับ α -tubulin เพื่อกลายเป็น microtubule (tubulin polymerization) ทำให้ไม่เกิดการสร้าง mitotic spindle เซลล์จึงหยุดแบ่งตัวในระยะ metaphase และเกิดการตายแบบ apoptosis

ยาทุกตัวมีใช้ในรูปยาฉีดแบบ IV infusion

อาการไม่พึงประสงค์

อาการข้างเคียงที่สำคัญ คือ กดไขกระดูก ผมร่วง และ

neurotoxicity

vinblastine และ vinorelbine กดไขกระดูก มากกว่า vincristine

vincristine มี neurotoxicity ได้บ่อยกว่ายาอื่นในกลุ่มอาการ

ในระยะแรก เริ่มด้วยอาการคันและชาตามแขน ขน ที่ปลายมือ ปลายเท้า ตามด้วยกล้ามเนื้ออ่อนแรง ปวด ถ้าใช้ยาต่อไปอาการจะรุนแรง มีอาการทางระบบประสาทอัตโนมัติ ท้องผูก ปวดท้อง ต่ำใต้อุจจาระ กระเพาะปัสสาวะไม่ทำงาน ถ้าพบอาการแรกๆ ควรหยุดหรือลดขนาดยา อาการจะหายไป นอกจาก neuropathy

ประโยชน์ในการรักษา

Vinblastine ใช้รักษา Hodgkin's และ non-Hodgkin's

lymphoma, breast, lung, testis cancer และ germ cell cancer ยามี

คุณสมบัติเป็น vesicant ถ้ารั่วออกนอกเส้นเลือดจะทำให้เนื้อเยื่อบริเวณที่ฉีดถูกทำลาย

Vincristine ใช้ร่วมกับยาตัวอื่นในการรักษามะเร็งหลายชนิด

ในเด็ก และมะเร็งเม็ดโลหิตชนิดต่างๆ กดไขกระดูกน้อยกว่า

Vinblastine และทำให้เกิด neurotoxicity ได้มากกว่า

นอกจากนี้ยังทำให้เกิดภาวะ SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone)

Vinorelbine ใช้รักษา non-small cell lung cancer และ breast cancer

การดื้อยา

เกิดจากการแสดงออกของ p-gp ที่เป็น efflux pump เพิ่มขึ้น การดื้อยามีลักษณะเป็นแบบ multidrug resistance คือ ทำให้ดื้อต่อยาตัวอื่นที่เป็น natural drugs เช่น anticancer antibiotics,

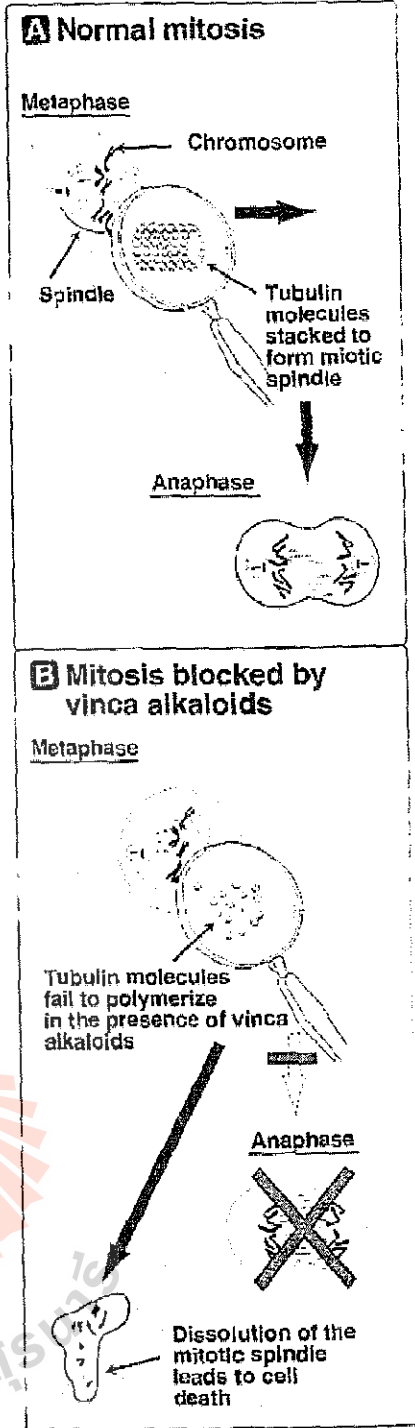
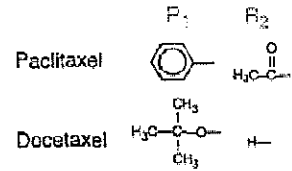
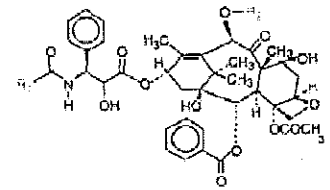


Figure 39.26
Mechanism of action of the microtubule inhibitors.

taxanes และ epipodophyllotoxins

Taxanes

ยาตัวแรกที่นำมาใช้ คือ Paclitaxel (Taxol[®]) ซึ่งเป็น alkaloid ester ที่สกัดได้จากเปลือกต้น yew (*Taxus brevifolia*, *Taxus baccata*) ส่วน docetaxel (Taxotere[®]) เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ ขากุ่มนี้ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ในระยะ M phase ได้เช่นเดียวกับ vinca alkaloids แต่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน



Source: Shinton L, Lasi JB, Parker KJ, Coombes & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition. <http://www.accessgibson.com>. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

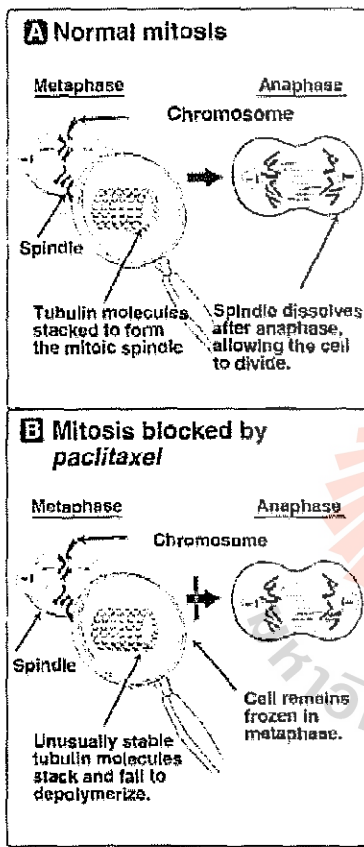


Figure 39.27 Paclitaxel stabilizes microtubules, rendering them nonfunctional.

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เป็น antimitotic drugs ออกฤทธิ์โดยจับกับ β -tubulin ในตำแหน่งที่ต่างจาก vinca alkaloids มีผลเพิ่มการเกิด tubulin polymerization เป็น microtubule ทำให้ไม่เกิดการสลายตัวของ mitotic spindle ในระยะ M phase ของวัฏจักรเซลล์ การแบ่งตัวของเซลล์หยุดที่ระยะนี้ ยาออกฤทธิ์แบบ cell cycle specific

เภสัชจลนศาสตร์

มีใช้ในรูป IV infusion Paclitaxel ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับเกือบหมด โดย CYP2C8 และ CYP3A4 การกำจัดยา (clearance) มีลักษณะแบบ nonlinear คือ ยาถูกกำจัดลดลงเมื่อขนาดยาเพิ่มขึ้น

ส่วน Docetaxel ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ โดย CYP3A4 และ CYP3A5 การกำจัดยามีลักษณะเป็นแบบ linear

อาการไม่พึงประสงค์

Paclitaxel กดไขกระดูก ปวดกล้ามเนื้อเมื่อใช้เป็นเวลานาน และถ้าใช้ในขนาดสูง อาจเกิด neuropathy และ mucocitis

Docetaxel กดไขกระดูกมากกว่า ส่วนอาการอื่นข้างต้นพบได้แต่รุนแรงน้อยกว่า paclitaxel ถ้าต้องใช้หลายครั้งเพื่อรักษาอาจทำให้เกิดภาวะคั่งน้ำในร่างกาย (fluid retention) ซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นเกิด pulmonary edema ได้

ประโยชน์ในการรักษา

Paclitaxel และ docetaxel เป็นยาหลักที่ใช้ร่วมกับยาอื่นในการรักษา metastasis breast, ovarian, lung, bladder, head and neck cancer

การดื้อยา

เกิดจากมีการแสดงออกของ p-gp เพิ่มขึ้น และเกิดการกลายพันธุ์ของ β -tubulin

Epipodophyllotoxins

ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ Etoposide และ Teniposide

Etoposide (VP-16) เป็นสารกึ่งสังเคราะห์ของ

podophyllotoxin ที่สกัดจากรากของ mandrake plant (mayapple) ส่วน

Teniposide เป็น analog ของ Etoposide ยาสองตัวนี้มีคุณสมบัติคล้ายคลึง

กัน

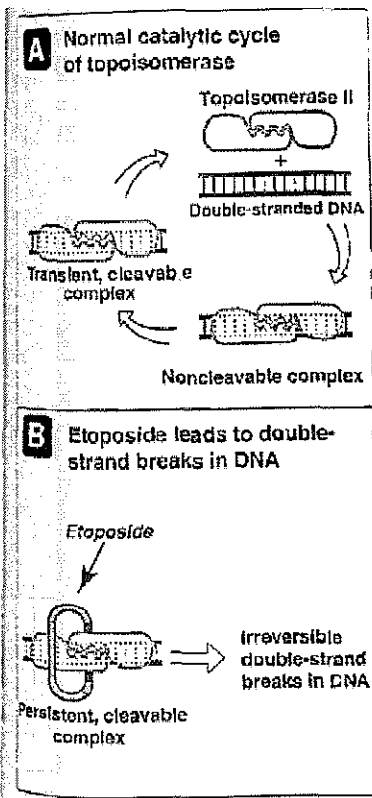
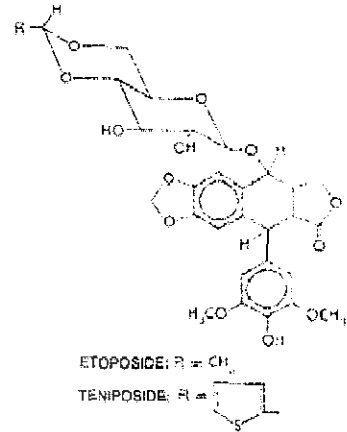


Figure 39.33 Mechanism of action of etoposide.

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ออกฤทธิ์คล้ายกับ anthracycline antibiotics คือจับกับ DNA-Topoisomerase II complex ได้เป็น tripartite complex ที่มีผลยับยั้งการทำหน้าที่ของ Topo II ทำให้เกิดการแตกหักของสาย DNA ชักนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ยาออกฤทธิ์ได้ต่อเซลล์ที่อยู่ในระยะ S และ G₂ phase

เภสัชจลนศาสตร์

Etoposide อยู่ในรูปยารับประทานและยาฉีด IV มี oral bioavailability 50% ผ่านเข้าสู่สมองได้น้อยมาก มีค่า t_{1/2} 6-8 ชั่วโมง ขับออกทางไต 40% ในรูปไม่เปลี่ยนแปลง ต้องลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติ teniposide ผ่านเข้าสู่สมองได้น้อย มีการกำจัดยาเป็นแบบ multiphasic pattern มีค่า t_{1/2} 10 และ 10-40 ชั่วโมง ยาขับออก 45% ในรูปแบบที่ถูกเปลี่ยนแปลง ไม่จำเป็นต้องลดขนาดยาลงในผู้ป่วยที่ไตทำงานผิดปกติ

อาการไม่พึงประสงค์

กดไขกระดูก ทำให้เกิดความผิดปกติของทางเดินอาหาร ผื่นร่วง เกิดการแพ้ยา และอัมพาตบริเวณที่ฉีดได้

ประโยชน์ในการรักษา

Etoposide ใช้ในการรักษา testicular, small-cell lung cancers, มะเร็งเม็ดเลือด และ solid tumor หลายชนิด ส่วน Teniposide ที่ใช้ค่อนข้างจำกัด คือ รักษา acute lymphoblastic leukemia in children

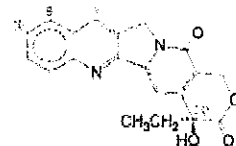
การดื้อยา

เกิดจากมีการแสดงออกของ p-gp เพิ่มขึ้น ลดการแสดงออกของ Topo II และเกิด mutation ของ p53 ที่เกี่ยวข้องกับ apoptosis

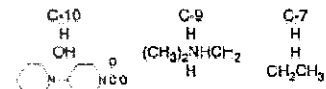
Camptothecin analogs

เป็นอนุพันธ์ของ camptothecins ที่ได้จาก ต้น *Camptotheca acuminata* ยาในกลุ่มนี้ได้แก่

topotecan และ irinotecan



Camptothecin
Topotecan
Irinotecan



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, *Gesman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

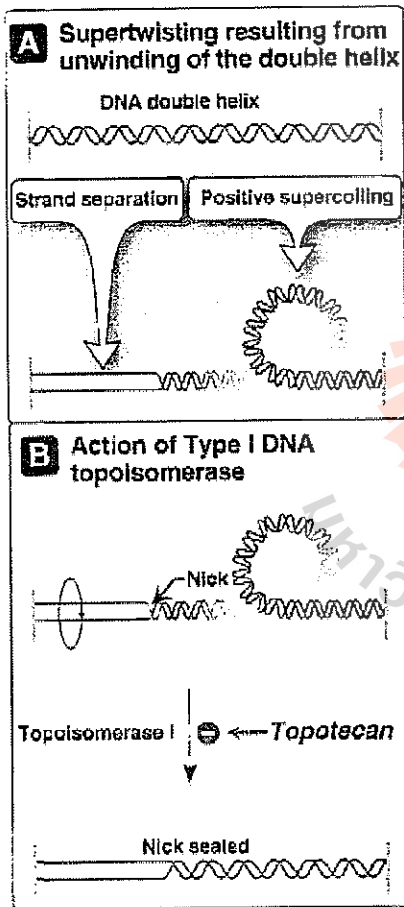


Figure 39.32
Action of Type I DNA topoisomerases.

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยับยั้งเอนไซม์ topoisomerase I โดยจับกับ DNA-Topo I complex มีผลยับยั้งการเกิด re-ligation ของ DNA ทำให้เกิดการสะสมของการแตกของ single stranded DNA นำไปสู่การตายของเซลล์

ยาออกฤทธิ์ที่ระยะ S phase ของวัฏจักรเซลล์

การดื้อยา

เกิดจากมีการแสดงออกของ p-gp เพิ่มขึ้น และลดการแสดงออกของ Topo I

เภสัชจลนศาสตร์

มีใช้ในรูปแบบฉีด IV topotecan จับกับโปรตีนในเลือดต่ำ ยาเข้าสู่สมองได้ เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกทำลายโดยปฏิกิริยา hydrolysis ทำให้ยาที่อยู่ในรูป active lactone กลายเป็นยาในรูปแบบ inactive carboxylate และถูกขับออกจากร่างกายทางไต เอนไซม์ในตับมีบทบาทน้อยมากในการเปลี่ยนแปลงยา มีค่า $t_{1/2}$ 3.5-4 ชั่วโมง ส่วน irinotecan ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดยเอนไซม์หลัก คือ carboxylesterase ได้เป็น SN-38 ที่เป็น active metabolite ยับยั้ง Topo I ได้แรง (potent) ยาถูกเปลี่ยนเป็น inactive metabolite อื่นๆ

โดยเอนไซม์ CYP3A SN-38 ถูกเปลี่ยนต่อโดย conjugate กับ glucuronic acid อาศัยเอนไซม์ uridine

diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT 1A1) ได้เป็น inactive glucuronidated metabolite ยีนที่สร้างเอนไซม์ UGT1A1 มีคุณสมบัติ polymorphism และพบว่าเกิดการเกิด glucuronidation ของ SN-38 มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยา irinotecan คือ ท้องเสียอย่างรุนแรง

อาการไม่พึงประสงค์

ยาทั้งสองตัวกดไขกระดูก เกิดความผิดปกติของทางเดินอาหาร ส่วน irinotecan มีอาการข้างเคียงเฉพาะ คือ delayed diarrhea หลังได้รับยา 2-10 วัน ซึ่งจะเกิดการไม่สมดุลของเกลือแร่ และเกิด dehydration (severe diarrhea) ได้ในบางราย

ประโยชน์ในการรักษา

Topotecan ใช้รักษา ovarian, small cell lung cancer, colon and lung cancer ส่วน irinotecan เป็นยาตัวแรกที่ร่วมกับยาอื่นในการรักษา advanced colorectal cancer

Enzyme

ได้แก่ L-asparaginase หรือ L-asparagines amidotransferase ที่แยกได้จากเชื้อแบคทีเรีย *Escherichia coli* หรือจาก *Erwinia*

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เปลี่ยนกรดอะมิโนในเลือดจาก L-asparagine ไปเป็น aspartic acid (aspartate) กับ ammonia โดยปฏิกิริยา hydrolysis ทำให้เซลล์มะเร็งต่อน้ำเหลือง (lymphoma) บางชนิดที่ไม่มี asparagines synthetase ที่เปลี่ยน aspartate จากเลือดไปเป็น asparagine ขณะที่เซลล์ปกติมีเอนไซม์ asparagines synthetase ที่เปลี่ยน aspartate จากเลือดไปเป็น asparagine ยานี้จึงทำให้เซลล์มะเร็งขาด asparagines มีผลให้การสร้างโปรตีนถูกยับยั้งโดยมีผลต่อเซลล์มะเร็งเร็วกว่าเซลล์ปกติ

เป็นยาชนิดแบบ IV และ IM ใน 3 รูปแบบ คือ ยาเตรียมที่ใช้จากเชื้อ *E. coli* ที่ให้ทุก 3 วัน (t ½ 14-24 ชั่วโมง) และจากเชื้อ *Erwinia* (t ½ 16 ชั่วโมง) ที่ให้ทุกวัน นอกจากนี้ยังมีในรูปแบบที่เข้าเชื่อมกับโมเลกุลของ polyethylene glycol (PEG) pegasparagine เพื่อให้ยาอยู่ในร่างกายได้นานขึ้นสามารถให้ยาสัปดาห์ละครั้ง (t ½ 6 วัน)

อาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่สำคัญ คือ การแพ้ยา และผลจากการยับยั้งการสร้างโปรตีน ได้แก่ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติทำให้เกิดภาวะ

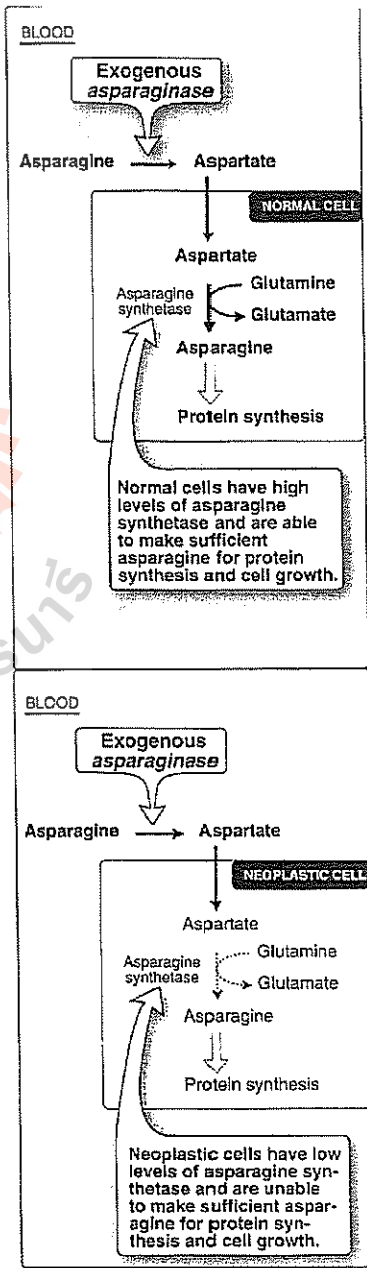


Figure 39.34 Activity of asparagine synthetase in normal and neoplastic cells.

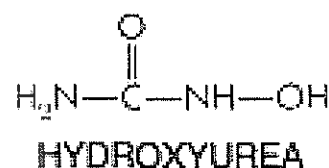
เลือดออกได้ง่าย ฮอร์โมน insulin ในเลือดต่ำทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และ albumin ในเลือดต่ำ เป็นยาที่ใช้ในการรักษา acute lymphocytic leukemia

ยาด้านมะเร็งอื่นๆ

เป็นยาที่ออกฤทธิ์แตกต่างจากกลุ่มอื่นๆข้างต้น ได้แก่ hydroxyurea, retinoic derivatives, arsenic trioxide และ thalidomide

Hydroxyurea (Hu)

เป็นอนุพันธ์ของ urea



กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยับยั้งเอนไซม์ ribonucleoside diphosphate reductase ซึ่ง catalyze การเปลี่ยน ribonucleotides ไปเป็น deoxyribonucleotides จึงทำให้มี deoxynucleotide triphosphate เพื่อใช้ในการสร้าง DNA ลดลง ยาออกฤทธิ์ต่อเซลล์ในระยะ S phase ของวัฏจักรเซลล์

เภสัชจลนศาสตร์

มีใช้ในรูปยาฉีด IV และยารับประทานถูกดูดซึมได้เกือบสมบูรณ์จากทางเดินอาหาร ยาผ่าน blood-brain barrier ได้ดี ปริมาณ มีค่า $t_{1/2}$ ประมาณ 4 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์

ที่สำคัญคือกดไขกระดูก และพบอาการเป็นพิษต่อทางเดินอาหาร

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้รักษา chronic myelogenous leukemia นอกจากนี้ยังเป็นยาที่ใช้รักษาโรค sickle cell anemia และเป็นยากดภูมิคุ้มกันในการรักษาโรคที่ความผิดปกติของเม็ดเลือด เช่น polycythemia vera และ essential thrombocytosis

Retinoic acid derivatives

เป็นสารในกลุ่มวิตามินเอ ตัวที่นำมาใช้ คือ all-trans retinoic acid (tretinoin) นำมาใช้ในการรักษามะเร็ง Acute promyelocytic leukemia (APL) ที่มีความผิดปกติของ retinoic acid receptor alpha

(RAR- α) ที่เกิดจากยีน PML ที่ใช้สร้าง transcription factor ที่สำคัญต่อการพัฒนาเม็ดเลือดชนิด myeloid cells มีผลให้การทำงานของโปรตีน RAR- α และ PML ลดลง

Tretinoin ทำให้เซลล์มะเร็งพัฒนาไปเป็น mature cell ไม่แบ่งตัวอีกมีประสิทธิภาพสูงในการรักษา APL ให้หายขาด อาจให้ยาเพียงตัวเดียวหรือให้ร่วมกับยาอื่น มีใช้ในรูปยารับประทาน อาการข้างเคียงที่สำคัญ คือ retinoic acid syndrome หรือ vitamin A toxicity

Arsenic Trioxide (As₂O₃)

เป็นยาที่ใช้ในการรักษา acute promyelocytic leukemia (APL) ในกรณีที่โรคกลับเป็นใหม่และใช้ยา tretinoin หรือยาสูตรอื่นไม่ได้ผล กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่เป็นที่แน่ชัด จากการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยง พบว่าทำให้เซลล์มะเร็งพัฒนาเป็น mature cell และเกิดการตายแบบ apoptosis ยามีใช้ในรูปยาฉีด อาการข้างเคียงที่พบบ่อยรุนแรง คือ ปวดศีรษะ ไม่มีแรง เอนไซม์ตับในเลือดสูง น้ำตาลในเลือดสูง มีผื่น กว้าน้ำคั่งในร่างกาย และน้ำหนักตัวเพิ่ม อาการข้างเคียงที่เป็นอันตราย คือ การเต้นของหัวใจผิดปกติ (arrhythmia)

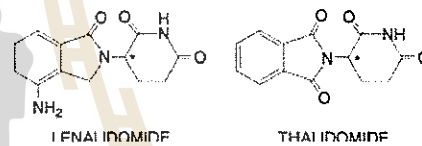
Thalidomide

เป็นยาที่เคยใช้รักษาอาการแพ้ท้องในหญิงมี

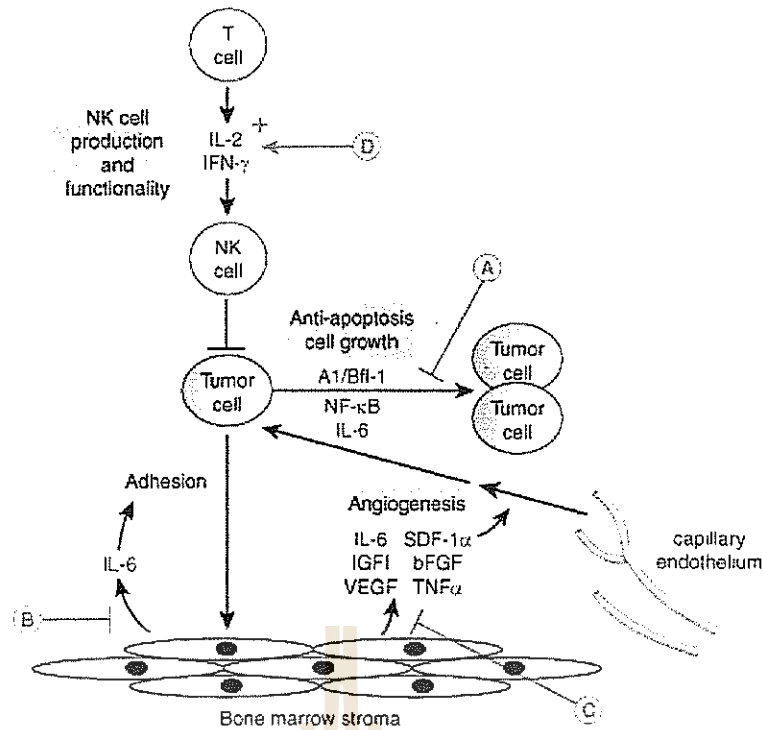
ครรภ์ แต่เนื่องจากทำให้ทารกในครรภ์พิการได้

จึงเลิกใช้ยานี้มานานหลายสิบปี ปัจจุบันนำกลับมาใช้ใหม่เพื่อเป็นยากดภูมิคุ้มกันและเป็นยารักษามะเร็งชนิด multiple myeloma เนื่องจากยาออกฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันหลายอย่าง คือ กระตุ้นการทำงานของ natural killer (NK) cells ยับยั้งการสร้างสาร cytokines ที่กระตุ้นการสร้างเส้นเลือดใหม่ ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ ทำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis กลไกการออกฤทธิ์ดังรูปที่ 51-18

เป็นยารับประทาน อาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ ง่วงนอน ท้องผูก และ อาการข้างเคียงที่เป็นอันตราย คือ neuropathy



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig13_9 Schematic overview of proposed mechanisms of antimyeloma activity of thalidomide and its derivatives.

Some biological hallmarks of the malignant phenotype are indicated in light gray boxes. The proposed sites of action for thalidomide (dark blue letters within circles) are hypothesized to be operative for thalidomide derivatives also. **A.** Direct anti-MM effect on tumor cells including G1 growth arrest and/or apoptosis, even against MM cells resistant to conventional therapy. This is due to the disruption of the anti-apoptotic effect of Bcl-2 family members, blocking NF-κB signaling, and inhibition of the production of IL-6. **B.** Inhibition of MM cell adhesion to bone marrow stromal cells due partially to the reduction in IL-6 release. **C.** Decreased angiogenesis due to the inhibition of cytokine and growth factor production and release. **D.** Enhanced T-cell production of cytokines, such as IL-2 and IFN-γ, that increase the number and cytotoxic functionality of natural killer (NK) cells.

Hormones and Related agents

ฮอร์โมนมีผลต่อการเจริญเติบโตของมะเร็งบางชนิด ได้แก่ breast cancer, prostate cancer และ endometrium cancer. การปรับเปลี่ยนระดับฮอร์โมนจึงมีผลต่อการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเหล่านี้ได้ ยาที่มีใช้ได้แก่

- glucocorticoids
- anti-estrogens
- anti-androgens
- gonadotropin-releasing hormone agonists
- aromatase inhibitors

รายละเอียดของยากลุ่มนี้ดูเพิ่มเติมได้ในบท ฮอร์โมน

Glucocorticoids

ใช้ในการรักษามะเร็งโดยอาศัยฤทธิ์การทำลายต่อม
น้ำเหลืองและเซลล์ lymphocytes มาใช้ในการรักษา acute and chronic
lymphocytic leukemia, non-Hodgin's lymphoma, Hodgkin's disease
และ breast cancer ยาที่นิยมใช้ คือ prednisolone และ dexamethasone

Antiestrogens

เป็นกลุ่มยาที่ใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมหลังผ่าตัด

ได้แก่

- selective estrogen receptor modulators (SERMs)
- selective estrogen receptor downregulators (SERDs)
- aromatase inhibitors

Selective estrogen receptor

modulators

เป็นกลุ่มยาที่เป็น partial
estrogen receptor agonists แข่งกับ estrogen
ในการจับ estrogen receptor ที่เซลล์ของ
mammalian gland แต่มีฤทธิ์ต่ำกว่า
estrogen 10 เท่า ยาตัวแรกที่น่ามาใช้ คือ
tamoxifen ที่จับกับ estrogen receptor เป็น
antiestrogenic ที่เซลล์เต้านม แต่การออก
ฤทธิ์ของยาแบบ partial agonist ทำให้มีฤทธิ์
เป็น estrogenic ที่อวัยวะอื่นซึ่งเป็นสาเหตุ
ของอาการข้างเคียง

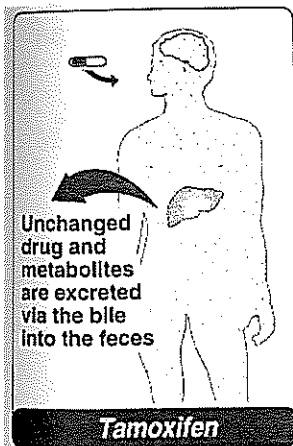


Figure 39.29 Administration and fate of tamoxifen.

จากการใช้ยานี้ จึงมีการพัฒนายาใหม่ให้มีฤทธิ์ estrogenic ลดลง ได้
สารอนุพันธ์ของ tamoxifen คือ toremifene ยาทั้งสองตัวอยู่ในรูปยา
รับประทาน มีใช้ในการป้องกันการเกิด breast cancer ในผู้ที่มีความ
เสี่ยงสูง ใช้รักษา breast cancer ในระยะแรกและ ใน metastasis breast
cancer

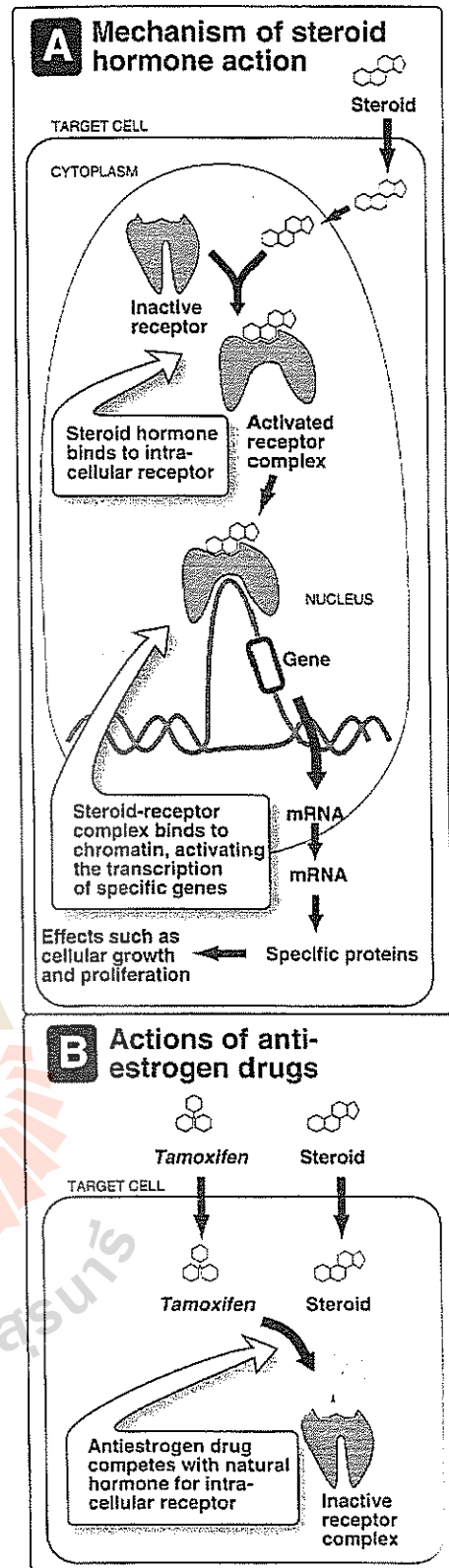


Figure 39.28 Action of steroid hormones and antiestrogen agents.

Selective estrogen receptor downregulators

เป็นกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์แบบ pure anti-estrogen ที่มีฤทธิ์เป็น pure antagonist ต่อ estrogen receptor โดยไม่มีฤทธิ์ estrogenic ได้แก่ยา fulvestrant (Faslodex[®]) มีคุณสมบัติเป็น steroidal antiestrogen ที่จับ estrogen receptor ในเซลล์ได้ดีกว่า tamoxifen 100 เท่า ยับยั้งการเกิด dimerization และมีผลให้ receptor ถูกทำลาย

Fulvestrant มีใช้ในรูปยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (IM) ในการรักษา metastasis breast cancer, ผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่ใช้ยาหลักไม่ได้ผล อาการข้างเคียงไม่รุนแรง ที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ไม่มีแรง และ hot flushes

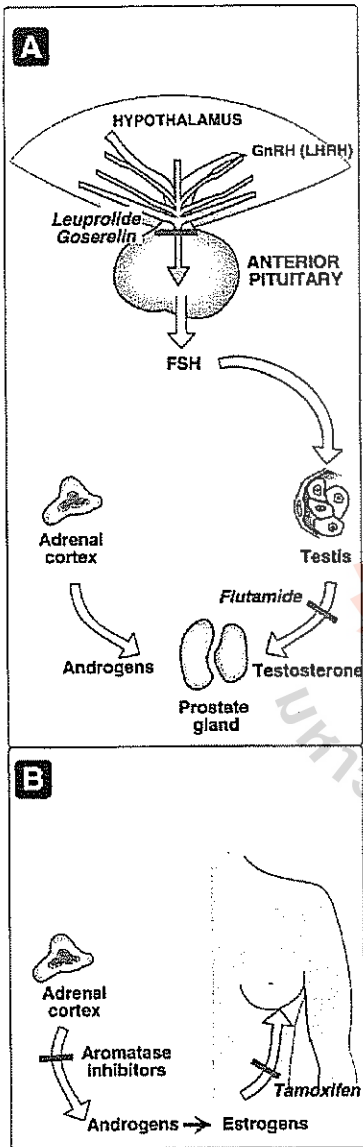
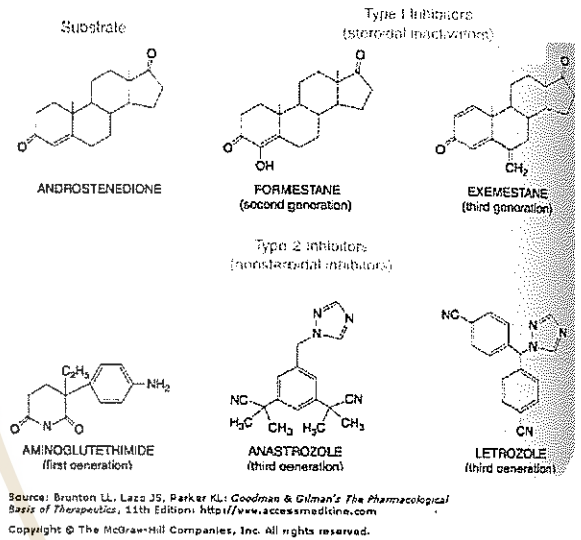


Figure 39.30
Effects of some anticancer drugs on the endocrine system. A. In therapy for prostatic cancer. B. In therapy of postmenopausal breast cancer. GnRH (LHRH) = gonadotropin-releasing hormone (luteinizing hormone-releasing hormone).

Aromatase Inhibitors

ออกฤทธิ์ยับยั้ง aromatase ที่ placenta และต่อมดลูก ที่เปลี่ยน androstenedione และ testosterone ให้เป็น estrogen, estrone และ estradiol ตามลำดับ ในหญิงวัยหมดประจำเดือนเอนไซม์นี้ที่

เนื้อเยื่ออื่น เช่น เนื้อเยื่อไขมัน จะทำหน้าที่สร้างฮอร์โมนดังกล่าว aromatase inhibitors ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง estrogen ยาที่นิยมใช้ในปัจจุบันคือ third-generation aromatase inhibitors ได้แก่ exemestane, anastrozole และ letrozole เป็นยารับประทาน มีใช้ในการรักษามะเร็งเต้านมในหญิงวัยหมดประจำเดือน



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition: http://www.accessmedicine.com Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Anti - androgens

เป็นยาที่ใช้ในการรักษา prostate cancer ได้แก่ gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and antagonists และ androgen receptor blockers

GnRH agonists

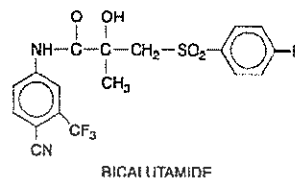
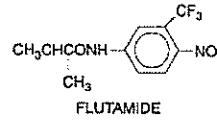
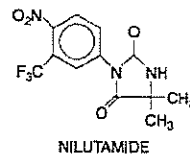
ยาที่ใช้ คือ leuprolide(Enantrone[®], Lupron[®]), goserelin, triptorelin และ buserelin เป็นโปรตีนสังเคราะห์ที่มีโครงสร้างคล้าย GnRH ที่ทำให้มีการหลั่ง follicle stimulating hormone (FSH) และ luteinizing hormone

(LH) แบบ transient มีผลยับยั้งการหลั่ง GnRH ทำให้ลดการสร้าง testosterone มีใช้ในรูปยาฉีดแบบ (3 months) depot preparation รักษา prostate cancer

Androgen Receptor Blockers

ได้แก่ flutamine, nilutamide และ bicalutamide

เป็น nonsteroidal anti-androgen agents ที่ออกฤทธิ์แข่งกับ androgen ในการจับกับ androgen receptor ในเซลล์ ยับยั้งการออกฤทธิ์ของ androgen เป็นยาต้านมะเร็ง prostate cancer



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Biological Response Modifiers

เป็นชีวโมเลกุลที่ออกฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งได้

โดยตรงหรือโดยอ้อม ที่นำมาใช้เป็นยา ส่วนใหญ่เป็นโปรตีนของคนหรือสัตว์ที่ผลิตนอกร่างกายจากเทคนิค DNA recombination ยาที่ใช้รักษามะเร็ง ได้แก่ interleukin-2, interferon- α และ monoclonal antibodies ที่กล่าวไว้ในบทอื่นๆแล้ว

Monoclonal Antibodies

Monoclonal antibodies (mAb) รักษามะเร็งส่วนใหญ่ได้มาจากการพัฒนา mouse mAb

โดยเทคนิค DNA recombination คือ

- chimeric mAb : โมเลกุลของ antibody บริเวณ Fc region บน heavy chain เป็นของคน ส่วนที่เหลือทั้งหมดยังคงให้มาจาก Ab ของหนู
- humanized mAb : โมเลกุล Ab มีองค์ประกอบเป็นของคนเกือบหมดยกเว้นบริเวณ hyper variable regions หรือ CDRs ที่อยู่บริเวณ variable region ของ heavy และ light chain โดยมีใช้ในรูป naked mAb และ conjugated mAb ที่เชื่อมกับ toxin หรือ radioisotope

1. Rituximab (Rituxan[®])

เป็น chimeric monoclonal antibody (mAb) ต่อ CD20 ที่พบมากบนผิว pre-B cell และบนผิวเซลล์มะเร็ง B lymphocyte เป็น mAb ที่ใช้ในการรักษา relapsed indolent lymphoma mantle cell lymphoma และ CLL โดยใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งตัวอื่น เป็นยาที่มี c_{1/2} ค่อนข้างกว้าง 32-153 ชั่วโมง (ค่าเฉลี่ย 76 ชั่วโมง)

2. Alemtuzumab (Campath[®])

เป็น humanized mAb ที่จับกับ CD52 antigen ที่พบบนเซลล์ neutrophil และ lymphocyte ปกติ และพบบน B- และ T-cell lymphoma ยาทำให้เซลล์มะเร็งตายโดยกลไก antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) และ complement activation เป็นยาที่มีค่า $\frac{1}{2}$ เจลีย์ 12 วัน ใช้ในการรักษา low-grade lymphoma และ CLL

3. Trastuzumab (Herceptin[®])

เป็น humanized mAb ต่อ HER2/neu (ErbB-2) ที่เป็น epidermal growth factor ชนิดหนึ่ง ที่พบมีปริมาณมาก (over-expression) บนเซลล์มะเร็งเต้านม ทำให้เซลล์ไม่ตอบสนองต่อยารักษามะเร็ง เป็น mAb ตัวแรกที่นำมาใช้ในการรักษา solid tumor คือ breast cancer

4. Cetuximab (Erbix[®])

เป็น chimeric mAb ต่อ epidermal growth factor (EGFR, ErbB-1 หรือ HER1) ที่พบว่ามีปริมาณมากบนเซลล์มะเร็งใน colon cancer ถึง 60-70% ของผู้ป่วย, NSCLC, pancreatic, breast มีใช้แบบยาเดี่ยวในการรักษา EGFR-positive colorectal cancer ที่มาตอบสนองต่อยารักษามะเร็ง หรือใช้ร่วมกับ irinotecan ในการรักษา refractory colorectal cancer

5. Bevacizumab (Avastin[®])

เป็น humanized mAb ต่อ vascular-endothelial growth factor (VEGF) ยับยั้งไม่ให้จับกับ receptor (VEGFR1 และ VEGFR2) VEGF ทำให้เกิดการสร้างเส้นเลือดใหม่ (angiogenesis) พบว่ามีการสร้าง VEGF เพิ่มมากขึ้นในมะเร็งชนิดต่างๆ เป็นยาที่ยับยั้งการสร้างเส้นเลือดใหม่ มีใช้ในการรักษา metastasis colorectal cancer

6. Gemtuzumab ozagamicin (Mylotarg[®])

เป็น humanized mAb ต่อ CD33 ที่เชื่อมอยู่กับ calicheamicin ที่เป็น enediyne anticancer antibiotic ที่ออกฤทธิ์แรง (potent) พบ CD33 บน hematopoietic cells และบนเซลล์มะเร็งในผู้ป่วย acute myeloid leukemia (AML) ยานี้มีใช้รักษา CD33-positive AML เมื่อกลับมาเป็นซ้ำ โดยยาจะถูกนำเข้าสู่เซลล์ที่มี CD33 แบบ endocytosis และยา calicheamicin จะหลุดจาก Ab ใน lysosome และเข้าไปออกฤทธิ์จับกับ dsDNA ในนิวเคลียส อาการข้างเคียงจากการใช้ยา คือ กดไขกระดูก และพิษต่อตับที่อาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตได้

Table 51-3 แสดง Monoclonal Antibodies Approved for Hematopoietic and Solid Tumors

Table 13-2 Monoclonal Antibodies Approved for Hematopoietic and Solid Tumors

ANTIGEN AND TUMOR CELL TARGETS	ANTIGEN FUNCTION	NAKED ANTIBODIES	RADIOISOTOPE-BASED ANTIBODIES	TOXIN-BASED ANTIBODIES
Antigen: CD20 Tumor type: B-cell lymphoma and CLL	Proliferation/differentiation	Rituximab (chimeric)	¹³¹ I-tositumomab; ⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan	None
Antigen: CD52 Tumor type: B-cell CLL and T-cell lymphoma	Unknown	Alemtuzumab (humanized)	None	None
Antigen: CD25 α subunit Tumor type: T-cell mycosis fungoides	Activation antigen	Daclizumab (humanized)	None	Denileukin diftitox (diphtheria toxin)
Antigen: CD33 Tumor type: acute myeloid leukemia	Unknown	Gemtuzumab (humanized)	None	Gemtuzumab ozogamicin
Antigen: HER2/neu (ErbB-2) Tumor type: breast cancer	Tyrosine kinase	Trastuzumab (humanized)	None	None
Antigen: EGFR (ErbB-1) Tumor type: colorectal; NSCLC; pancreatic, breast	Tyrosine kinase	Cetuximab (chimeric)	None	None
Antigen: VEGF Tumor type: colorectal cancer	Angiogenesis	Bevacizumab (humanized)	None	None

Abbreviations: CLL, chronic lymphocytic leukemia; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small cell lung cancer; VEGF, vascular-endothelial growth factor.

ยากุ่มใหม่ในการรักษามะเร็ง

ปัจจุบันมีการพัฒนายารักษามะเร็งให้มีเป้าหมายการออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อเซลล์มะเร็งมากขึ้น เพื่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่อเซลล์ปกติลดลง ได้แก่ tyrosine kinase inhibitors และ proteasome inhibitors

Tyrosine kinase inhibitors

Tyrosine kinase (TK) เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เป็น receptor และเป็นเอนไซม์ในเซลล์ ส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์ พบการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์นี้เพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็ง tyrosine kinase จึงเป็นเป้าหมายการออกฤทธิ์ของยาที่ทำให้การรักษามะเร็งมีลักษณะเป็นแบบ target-based therapy ยาในกลุ่มนี้ ได้แก่ imatinib, gefitinib และ erlotinib

1. Imatinib mesylate

เป็นยาที่ยับยั้งการทำงานของ ABL tyrosine kinase รวมทั้ง BCR-ABL TK ที่มีกพบในเซลล์มะเร็งของผู้ป่วยที่เป็น

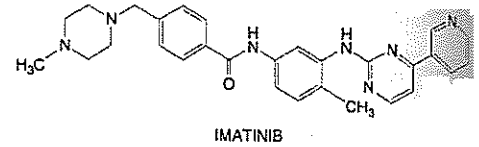
chronic myelocytic leukemia (CML) ทำให้เซลล์หยุดแบ่งตัวและตายแบบ apoptosis นอกจากนี้ยังยับยั้งการทำงานของ platelet-derived growth factor (PDGF) และ receptor KIT ที่เป็น TK receptor ได้ด้วย

มีใช้ในรูปยารับประทาน ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ถูกเปลี่ยนโดย CYP3A4 เป็นส่วนใหญ่ ได้ metabolite บางตัวที่ active คือ N-desmethyl derivative ยาและ metabolite มีค่า $t_{1/2}$ 18 และ 40 ชั่วโมงและถูกขับออกทาง feces เป็นหลัก

อาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ภาวะบวม เป็นตะคริว neutrophil และ เกิดเลือดคั่ง

Imatinib mesylate (Gleevec[®], Glivec[®]) มีใช้ในการรักษาโรคที่มีการทำงานของ PDGF (hypereosinophilia syndrome (HES), chronic myelocytic leukemia (CML), gastrointestinal stromal tumor (GIST) และ ABL (CML) มากผิดปกติ ขนาดยาที่ใช้ คือ 400-600 mg/วัน

การดื้อยาเกิดจากการกลายพันธุ์ของเอนไซม์บริเวณที่จับกับยา



2. Gefitinib (Iressa[®])

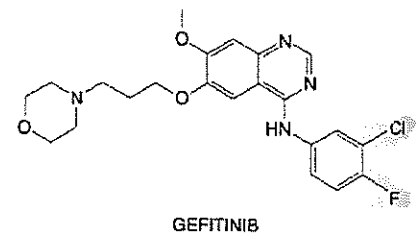
เป็นอนุพันธ์ของ quinazoline ออกฤทธิ์ยับยั้ง epidermal growth factor receptor (EGFR) แบบ

เฉพาะเจาะจง

เป็นยารับประทาน มี oral bioavailability 60% ถูกเปลี่ยนแปลงส่วนใหญ่โดย CYP3A4 มีค่า $t_{1/2}$ 40 ชั่วโมง

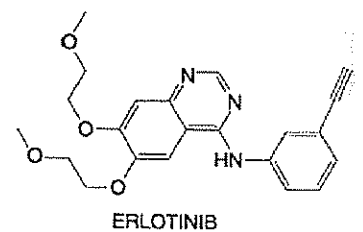
อาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ผื่นผิวหนัง เป็นส่วนมีผื่นคัน และไม่ย่อยอาหาร

Gefitinib (Iressa[®]) เป็นยาที่ใช้รักษา non-small cell lung cancer (NSCL) ยาได้ผลดีในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของ EGFR ที่ทำให้ receptor เกิด hyperactivity ขนาดยาที่ใช้ คือ 250 mg/วัน



3. Erlotinib (Tarceva[®])

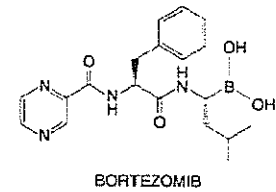
เป็น HER1/EGFR tyrosine kinase inhibitor ใช้รักษา non-small cell lung cancer (NSCL) เช่นเดียวกับ gefitinib เป็นยารับประทาน มี oral bioavailability 60% ถูกเปลี่ยนแปลงส่วนใหญ่โดย CYP3A4 มีค่า $t_{1/2}$ 36 ชั่วโมง



อาการข้างเคียงจากการใช้ยาที่พบ คือ ท้องเสีย มีผื่น คัน และมีรายงานว่าทำให้เกิด interstitial lung disease และมีเอนไซม์ตับในเลือดสูงขึ้น

Proteasome Inhibitor (Estramustine)

ได้แก่ ยา Bortezomib (Velcade[®]) ยับจับกับ 20S core ของ 26S proteasome มีผลยับยั้งการทำงานของ proteasome ที่เป็นแหล่งทำลายโปรตีนหลายชนิดภายในเซลล์ ทำให้การสื่อสารสัญญาณภายในเซลล์ถูกยับยั้ง ผลที่สำคัญ คือ ลดการทำงานของ NF-KB โดยยับยั้งการทำลาย iKR ที่เป็น inhibitory subunit ที่จับกับ NF-KB ใน cytoplasm ทำให้ NF-KB เข้านิวเคลียสเพื่อทำหน้าที่เป็น transcription factor ที่ทำให้เกิดการสร้างโปรตีนหลายชนิดที่กระตุ้นการแบ่งตัวของเซลล์ไม่ได้



ยามีใช้ในรูปยาฉีด IV infusion ยาถูกทำลายที่ตับ โดย CYP3A4 และ CYP2D6 ทำให้เกิดอาการข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร กลไกกระดูก ปัสสาวะไต และ peripheral neuropathy ใช้ในการรักษา multiple myeloma

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition(International edition)**, USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition**, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6th Edition**, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2008) **Pharmacology 4rd Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (2008). **Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd Edition**, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
7. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เจอร์นัล**

Table 13-1 Chemotherapeutic Agents Useful in Neoplastic Disease

CLASS	TYPE OF AGENT	NONPROPRIETARY NAMES (OTHER NAMES)	DISEASE
Alkylating agents	Nitrogen mustards	Mechlorethamine	Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma
		Cyclophosphamide	Acute and chronic lymphocytic leukemia; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; multiple myeloma; neuroblastoma; breast, ovary, lung cancer; Wilms' tumor; cervix, testis cancer; soft-tissue sarcoma
		Ifosfamide	
		Melphalan (L-sarcosine)	Multiple myeloma; breast, ovarian cancer
		Chlorambucil	Chronic lymphocytic leukemia; primary macroglobulinemia; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma
	Ethyleneimines and methylmelamines	Altretamine	Ovarian cancer
		Thiotepa	Bladder, breast, ovarian cancer
	Methylhydrazine derivative	Procarbazine (N-methylhydrazine, MIH)	Hodgkin's disease
	Alkyl sulfonate	Busulfan	Chronic myelogenous leukemia
	Nitrosoureas	Carmustine (BCNU)	Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; primary brain tumor; melanoma
		Streptozocin (streptozotocin)	Malignant pancreatic insulinoma; malignant carcinoid
	Triazines	Dacarbazine (DTIC; dimethyltriazenoimidazole carboxamide), temozolomide	Malignant melanoma; Hodgkin's disease; soft-tissue sarcomas; glioma; melanoma
	Platinum coordination complexes	Cisplatin, carboplatin, oxaliplatin	Testicular, ovarian, bladder, esophageal, lung, colon cancer
Antimetabolites	Folic acid analogs	Methotrexate (amethopterin)	Acute lymphocytic leukemia; choriocarcinoma; breast, head, neck, and lung cancer; osteogenic sarcoma; bladder cancer
		Pemetrexed	Mesothelioma, lung cancer
	Pyrimidine analogs	Fluorouracil (5-fluorouracil; 5-FU), capecitabine	Breast, colon, esophageal, stomach, pancreas, head and neck; premalignant skin lesion (topical)
		Cytarabine (cytosine arabinoside)	Acute myelogenous and acute lymphocytic leukemia; non-Hodgkin's lymphoma
		Gemcitabine	Pancreatic, ovarian, lung cancer
	Purine analogs and related inhibitors	Mercaptopurine (6-mercaptopurine; 6-MP)	Acute lymphocytic and myelogenous leukemia
Pentostatin (2'-deoxycoformycin), cladribine, fludarabine		Hairy cell leukemia; chronic lymphocytic leukemia; small cell non-Hodgkin's lymphoma	
Natural products	Vinca alkaloids	Vinblastine, vinorelbine	Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; breast, lung, and testis cancer
		Vincristine	Acute lymphocytic leukemia; neuroblastoma; Wilms' tumor; rhabdomyosarcoma; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma
	Taxanes	Paclitaxel, docetaxel	Ovarian, breast, lung, bladder, head and neck cancer
	Epipodophyllotoxins	Etoposide	Testis, small-cell lung, and other lung cancer; breast cancer; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphomas; acute myelogenous leukemia; Kaposi's sarcoma

	<u>Teniposide</u>	Same as <u>etoposide</u> ; also acute lymphoblastic leukemia in children	
Camptothecins	<u>Topotecan</u> , <u>irinotecan</u>	Ovarian cancer; small-cell lung cancer; colon and lung cancer	
Antibiotics	<u>Daclinomycin (actinomycin D)</u>	Choriocarcinoma; Wilms' tumor; rhabdomyosarcoma; testis; Kaposi's sarcoma	
	<u>Daunorubicin (daunomycin, rubidomycin)</u>	Acute myelogenous and acute lymphocytic leukemia	
	<u>Doxorubicin</u>	Soft-tissue, osteogenic, and other sarcoma; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma; acute leukemia; breast, genitourinary, thyroid, lung, stomach cancer; neuroblastoma and other childhood sarcoma	
Anthracenedione	<u>Mitoxantrone</u>	Acute myelogenous leukemia; breast and prostate cancer	
	<u>Bleomycin</u>	Testis, and cervical cancer; Hodgkin's disease; non-Hodgkin's lymphoma	
	<u>Mitomycin (mitomycin C)</u>	Stomach, anal, and lung cancer	
Enzymes	<u>L-Asparaginase</u>	Acute lymphocytic leukemia	
<i>Miscellaneous agents</i>	Substituted urea	<u>Hydroxyurea</u>	Chronic myelogenous leukemia; polycythemia vera; essential thrombocytosis
	Differentiating agents	<u>Tretinoin</u> , arsenic trioxide	Acute promyelocytic leukemia
	Protein tyrosine kinase inhibitor	<u>Imatinib</u>	Chronic myelocytic leukemia; gastrointestinal stromal tumors; hypereosinophilia syndrome
		<u>Gefitinib</u> , <u>erlotinib</u>	Non-small-cell lung cancer
	Proteasome inhibitor	<u>Bortezomib</u>	Multiple myeloma
	Biological response modifiers	<u>Interferon-alfa</u> , <u>interleukin 2</u>	Hairy cell leukemia; Kaposi's sarcoma; melanoma; carcinoid; renal cell; ovary; bladder; non-Hodgkin's lymphoma; mycosis fungoides; multiple myeloma; chronic myelogenous leukemia; malignant melanoma
	Antibodies (see Tables 51-3 and 51-4)		
<i>Hormones and antagonists</i>	Adrenocortical suppressants	<u>Mitotane (o,p'-DDD)</u>	Adrenal cortex cancer
		<u>Aminoglutethimide</u>	Breast cancer
	Adrenocorticosteroids	<u>Prednisone</u> (several other equivalent preparations available; see Chapter 59)	Acute and chronic lymphocytic leukemia; non-Hodgkin's lymphoma; Hodgkin's disease; breast cancer
	Progestins	<u>Hydroxyprogesterone caproate</u> , <u>medroxyprogesterone acetate</u> , <u>megestrol acetate</u>	Endometrial, breast cancer
	Estrogens	<u>Diethylstilbestrol</u> , <u>ethinyl estradiol</u> (other preparations available; see Chapter 57)	Breast, prostate cancer
	Anti-estrogens	<u>Tamoxifen</u> , <u>toremifene</u>	Breast cancer
	Aromatase inhibitors	<u>Anastrozole</u> , <u>letrozole</u> , <u>exemestane</u>	Breast cancer
	Androgens	<u>Testosterone propionate</u> , <u>fluoxymesterone</u> (other preparations available; see Chapter 58)	Breast cancer
	Anti-androgen	<u>Flutamide</u>	Prostate cancer
	Gonadotropin-releasing hormone analog	<u>Leuprolide</u>	Prostate cancer

Neoplasms are carcinomas unless otherwise indicated.

บทที่ 14 ยาลดระดับไขมันในเลือด

(Drug used in the treatment of hyperlipoproteinemia)

ศศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

ภาวะที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia) เป็นปัจจัยการเสี่ยงโรค (risk factors) หนึ่งของการเกิดโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดและหัวใจ เนื่องจากการมีระดับไขมันสูงในเลือด จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือด ทำให้มีความยืดหยุ่นน้อยและหนาขึ้นจนเกิดสภาพของหลอดเลือดแข็งและตีบ (atherosclerosis) เป็นผลให้เกิด thrombosis และ infarction ตามมา เป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญ ในปัจจุบัน มีหลักฐานทางวิชาการแสดงให้เห็นว่า ถ้าทำให้ระดับของไขมันในเลือดลดลง จะช่วยลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งและตีบ ที่เกิดขึ้นจากการที่มีระดับของไขมันในเลือดสูงได้

ปัจจัยเสี่ยง (Risk factors) ในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (Coronary heart diseases, CHD) ประกอบด้วย

- ระดับ LDL-cholesterol ในเลือดสูง
- ระดับ HDL-cholesterol ต่ำ
- การสูบบุหรี่
- ความดันโลหิตสูง
- โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus)
- อายุ (ชาย > 45 ปี หญิง > 55 ปี)
- ประวัติครอบครัวเกิด premature coronary heart disease
- โรคอ้วน

การจำแนกชนิดของไขมันในเลือด

(Lipoproteins)

สารไขมันในเลือด จะประกอบด้วย triglyceride, free cholesterol , cholesterol ester และ phospholipid ซึ่งไขมันเหล่านี้ไม่สามารถรวมกับน้ำได้ จึงต้องรวมกับ protein (apoprotein) และอยู่ในกระแสเลือดในรูปของ lipoprotein

Apoproteins หรือ apolipoproteins มีบทบาทเป็น ligand ในปฏิกิริยาที่ lipoprotein จับกับรีเซพเตอร์หรือเป็น cofactor ของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการเมตาบอไลซ์ lipoprotein

Plasma lipoprotein แบ่งออกเป็น 6 ชนิด แตกต่างกันตามขนาดความหนาแน่น (density) และสัดส่วนของไขมัน ดังนี้

1. Chylomicron

2. Very low density lipoprotein (VLDL) หรือ pre- β lipoprotein
3. Intermediate density lipoprotein (IDL)
4. Low density lipoprotein (LDL) หรือ β - lipoprotein
5. Lp(a) lipoprotein
6. High density lipoprotein (HDL) หรือ α - lipoprotein

รายละเอียดของ lipoprotein แต่ละชนิดได้แสดงไว้ ในรูปและตารางที่ 35-1

1. Chylomicron เป็น lipoprotein ที่มีขนาดใหญ่ที่สุดและมีความหนาแน่นน้อย ถูกสร้างขึ้นที่ epithelial cell ของลำไส้เล็ก จากการรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง มีหน้าที่ในการขนส่งไขมันจากอาหารที่ลำไส้ไปสู่ส่วนอื่นๆ ของร่างกาย และรับ ApoE จาก HDL เมื่อ chylomicron เคลื่อนที่ไปในกระแสเลือด triglyceride ที่เป็นส่วนประกอบอยู่นั้นก็จะถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ lipoprotein lipase (LPL) จาก endothelial cell ได้ free fatty acid ซึ่งจะถูกนำไปใช้เป็นแหล่งพลังงานโดยกล้ามเนื้อหรือเก็บไว้ที่ adipose tissue โดยมี ApoC-II เป็นตัวเร่งการย่อยสลายนี้ ทำให้ Chylomicron มีขนาดเล็กลงและปริมาณของ triglyceride ก็ลดลงด้วย ไขมันที่เหลือขณะนี้จะถูกเรียกว่าเป็น chylomicron remnant ซึ่งจะเดินทางไปสู่ตับ แล้ว remnant นี้จะรวมกับ LDL receptor หรือ LDL receptor-related protein (LRP) เพื่อเข้าสู่เซลล์ของตับ โดยกระบวนการที่เรียกว่า receptor - mediated endocytosis การรวมตัวของ receptor กับ remnant ต้องอาศัย ApoE หรือ ApoB-48 และเมื่อเข้าสู่ตับแล้ว remnant จะถูกย่อยต่อได้ free cholesterol จะเก็บไว้ที่เซลล์ของตับในรูปของ cholesterol ester ส่วนนำไปใช้ในการสร้างผนังเซลล์ หรือนำมาสังเคราะห์ endogenous lipoprotein ต่อไป

การขาด functional lipoprotein lipase enzyme functional ApoC-II ทำให้การย่อยสลาย triglyceride chylomicron ลดลง เป็นผลให้เกิดภาวะ severe hypertriglyceridemia และ ตับอ่อนอักเสบ (chylomicronemia syndrome) มักพบภาวะดังกล่าวตั้งแต่ผู้ป่วยอยู่ในวัยเด็ก

การควบคุมปริมาณของ chylomicron ทำได้โดย ลดปริมาณของสารไขมัน ยังไม่มีวิธีการใดที่จะเพิ่ม chylomicron catabolism นอกจากการใช้ insulin ทดแทนในผู้ป่วยเบาหวาน type -1 ที่จะเพิ่มการย่อยสลายโดยเอนไซม์ LPL ได้

สำหรับการขาด functional apo E หรือ hepatic clearance ของ chylomicron remnant โดย receptor หรือ LRP ลดลง เกิดภาวะ triglyceride และ Cholesterol-rich remnant lipoproteins สูงขึ้นในเลือด พบใน type III hyperlipoproteinemia

2. Very-low-density lipoprotein (VLDL) มีขนาดเล็กกว่า chylomicron สร้างขึ้นที่ตับเป็นส่วนใหญ่จาก free acid และ glycerol, VLDL จะรับ Apo E และ C จากหน้าที่ของ VLDL คือเป็นตัวพา triglyceride ที่สร้างขึ้น เมื่ออยู่ในกระแสเลือด triglyceride ใน VLDL จะถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ lipoprotein lipase เช่นเดียวกัน ได้ intermediate-density lipoprotein (IDL) ส่วนหนึ่งของ IDL จะเข้าสู่ตับโดยรวมกับ low-density lipoprotein receptor (LDL receptor) โดยวิธี receptor-mediated endocytosis

โดยอาศัย ApoE หรือ B-100 อีกส่วนหนึ่งของ IDL ที่ยังคงอยู่ในกระแสเลือด จะถูกย่อยสลาย triglyceride โดยเอ็นไซม์ lipoprotein lipase ทำให้มีความหนาแน่นเพิ่มขึ้นกลายเป็น low-density lipoprotein (LDL)

3. Low-density lipoprotein (LDL) เป็นผลมาจาก intravascular metabolism ของ IDL มีหน้าที่เป็นตัวนำ cholesterol จากตับไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ เมื่อเนื้อเยื่อเหล่านี้ต้องการใช้ cholesterol เพื่อการเจริญเติบโตของเซลล์ หรือ เพื่อกระบวนการ metabolism ก็จะช่วยสร้าง LDL receptor ขึ้นมาและ cholesterol จะเข้าสู่เนื้อเยื่อเหล่านี้โดยวิธี ApoB-100 กับ ApoE และเมื่อเนื้อเยื่อเหล่านี้ไม่ต้องการใช้ cholesterol การสร้าง LDL receptor จะลดลง พบว่าร้อยละ 70 ของ LDL receptor พบที่เซลล์ตับ

4. Lipoprotein(a) หรือ [Lp(a)] สร้างขึ้นจาก LDL particle โดยมี apo B-100 จับกับ apo(a) ด้วย disulfide bridge Apo(a) ใน Lp(a) จะมีโครงสร้างที่สัมพันธ์กับ plasminogen และพบว่ามีคุณสมบัติเป็น atherogenic เนื่องจากจะรบกวนกระบวนการ fibrinolysis ของ thrombus

5. High-density lipoprotein (HDL) เมื่อเซลล์ของร่างกายหมดอายุ สารพวก cholesterol จะถูก adsorb โดย HDL ในกระแสเลือดพร้อมกันจะถูกเปลี่ยนเป็นรูปของ cholesteryl esters โดยเอ็นไซม์ในกระแสเลือด, Intestine, liver คือ lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT) โดยอาศัย ApoA-I เป็นตัวเร่ง และ cholesteryl esters นี้ จะถูกนำไปสู่ VLDL, LDL อีกครั้ง โดยโปรตีนในกระแสเลือด ซึ่งคือ Cholesteryl ester transfer protein (CETP) ในขณะเดียวกัน HDL สามารถจะให้ cholesteryl esters โดยตรงแก่ตับโดยอาศัย docking receptor (scavenger receptor, SR-BI)

HDL มีขนาดเล็กที่สุดและมีความหนาแน่นมากที่สุด HDL เป็นแหล่งถ่ายทอด ApoC, ApoE ให้ VLDL และ chylomicron มีบทบาทสำคัญในการนำเอา cholesterol จากเนื้อเยื่อต่างๆ ไปสู่ตับ **การมีระดับของ HDL สูง จะช่วยป้องกันการเกิดโรคของหลอดเลือดและหัวใจได้** การสร้าง HDL อาจเร่งโดยการออกกำลังกาย การใช้ยาบางชนิด (hydantoin derivative, clofibrate analogue) การสร้าง HDL จะลดลงในคนสูบบุหรี่ ผู้ป่วยเบาหวาน ผู้ไม่ชอบออกกำลังกาย และการใช้ยาบางชนิด เช่น probucol

ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด (Dyslipidemia)

Dyslipidemia เป็นภาวะที่ร่างกายมีความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด ประกอบด้วย

1. total cholesterol ในเลือดสูง (TC↑) เกิดจากการมี low density lipoprotein-cholesterol สูง (LDL-C↑) เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง
2. ภาวะ high density lipoprotein-cholesterol ในเลือดต่ำ (HDL-C)

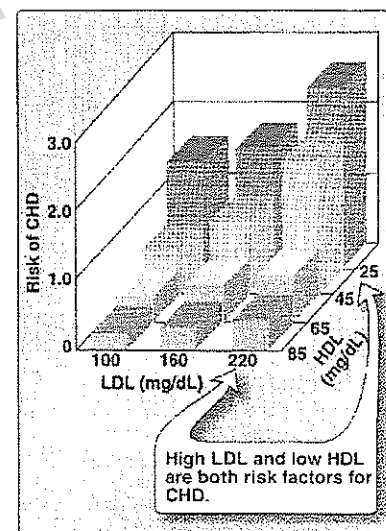
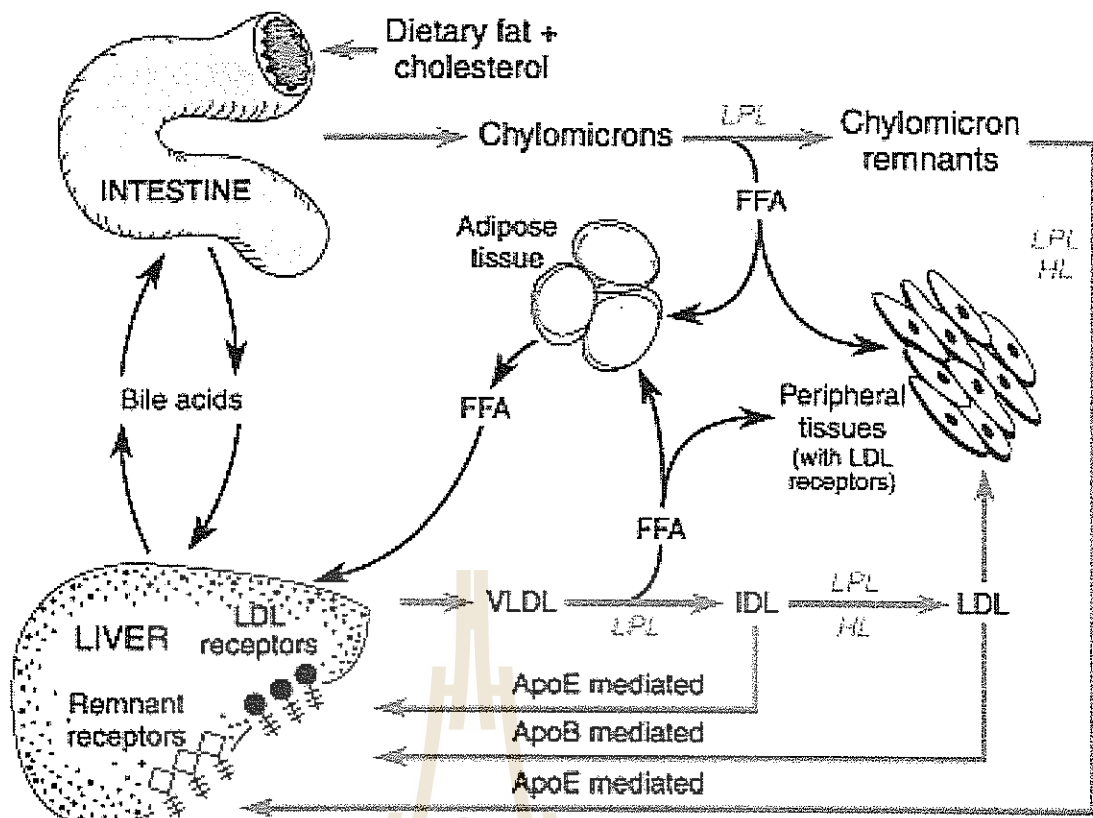


Figure 21.3 Effect of circulating LDL and HDL on the risk of coronary heart disease (CHD).



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig14_1 The major pathways involved in the metabolism of chylomicrons synthesized by the intestine and VLDL synthesized by the liver.

Chylomicrons are converted to chylomicron remnants by the hydrolysis of their triglycerides by LPL. Chylomicron remnants are rapidly cleared from the plasma by the liver. "Remnant receptors" include the LDL receptor-related protein (LRP), LDL, and perhaps other receptors. FFA released by LPL is used by muscle tissue as an energy source or taken up and stored by adipose tissue. FFA, free fatty acid; HL, hepatic lipase; IDL, intermediate-density lipoproteins; LDL, low-density lipoproteins; LPL, lipoprotein lipase; VLDL, very-low-density lipoproteins.

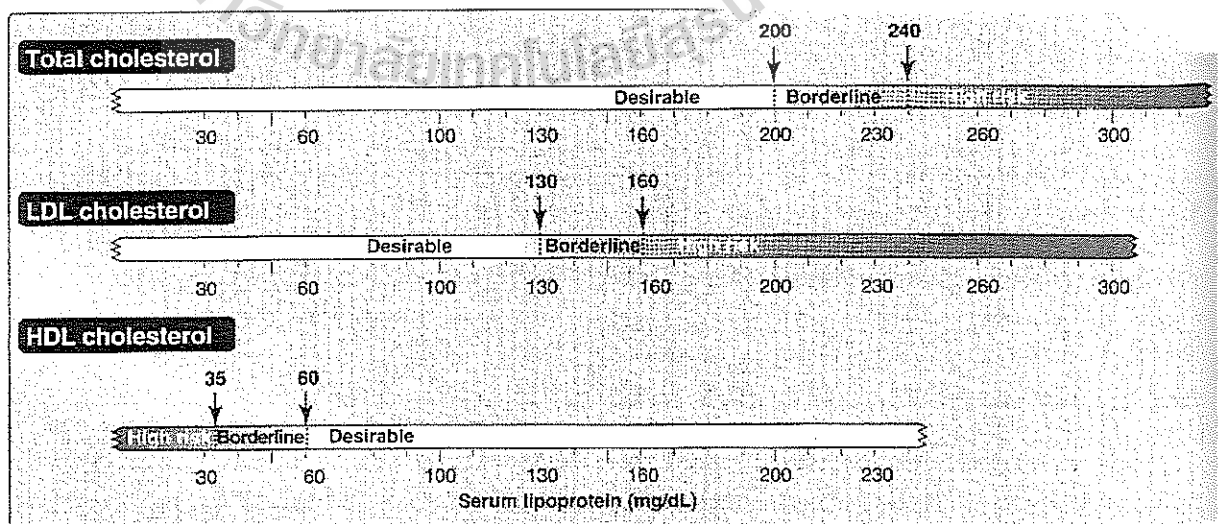


Figure 21.4 Goal lipoprotein levels achieved with dietary or drug therapy for the prevention of coronary heart disease. [Note: Lower goals for total and LDL cholesterol are recommended for patients with a history of heart disease.]

Table 14-1 Characteristics of Plasma Lipoproteins

LIPOPROTEIN CLASS	DENSITY OF FLOTATION, g/ml	MAJOR LIPID CONSTITUENT	TG:CHOL RATIO	SIGNIFICANT APOPROTEINS	SITE OF SYNTHESIS	MECHANISM(S) OF CATABOLISM
Chylomicrons and remnants	<<1.006	Dietary triglycerides and cholesterol	10:1	B-48, E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Intestine	Triglyceride hydrolysis by LPL ApoE-mediated remnant uptake by liver
VLDL	<1.006	"Endogenous" or hepatic triglycerides	5:1	B-100, E, C-I, C-II, C-III	Liver	Triglyceride hydrolysis by LPL
IDL	1.006-1.019	Cholesteryl esters and "endogenous" triglycerides	1:1	B-100, E, C-II, C-III	Product of VLDL catabolism	50% converted to LDL mediated by HL, 50% apoE-mediated uptake by liver 50% apoE-mediated uptake by liver
LDL	1.019-1.063	Cholesteryl esters	NS	B-100	Product of VLDL catabolism	ApoB-100-mediated uptake by LDL receptor (~75% in liver)
HDL	1.063-1.21	Phospholipids, cholesteryl esters	NS	A-I, A-II, E, C-I, C-II, C-III	Intestine, liver, plasma	Complex: Transfer of cholesteryl ester to VLDL and LDL Uptake of HDL cholesterol by hepatocytes
Lp(a)	1.05-1.09	Cholesteryl esters	NS	B-100, apo(a)	Liver	Unknown

Abbreviations: apo, apolipoprotein; CHOL, cholesterol; HDL, high-density lipoproteins; IDL, intermediate-density lipoproteins; Lp(a), lipoprotein(a); LDL, low-density lipoproteins; NS, not significant (triglyceride is less than 5% of LDL and HDL); TG, triglyceride; VLDL, very-low-density lipoproteins; HL, hepatic lipase; LPL, lipoprotein lipase.

Table 14-2. National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Guidelines (2001).

	Desirable	Borderline to High ¹	High
Total cholesterol	< 200 (5.2) ²	200–239 ² (5.2–6.2)	> 240 (6.2) ²
LDL cholesterol	< 130 (3.4) ³	130–159 (3.4–4.1)	> 160 (4.1)
HDL cholesterol			> 60 (1.55)
Men	> 40 (1.04)		
Women	> 50 (1.30)		
Triglycerides	< 120 (1.4)	120–199 (1.4–2.3)	> 200 (2.3)

Consider as high if coronary disease or more than 2 risk factors are present.
 mg/dL (mmol/L).
 Optimal level is < 100 (2.6).

3. ภาวะที่มี triglyceride ในเลือดสูง (TG) เกิดจาก TG ใน very low density lipoprotein-TG ในเลือดสูง (VLDL-TG ↑) หรือ TG ใน chylomicron ในเลือดสูง เฉพาะผู้ป่วยที่มี VLDL-TG ในเลือดสูง จะก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง ส่วน chylomicron-TG ในเลือดสูง ไม่ก่อให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง แต่จะทำให้เกิดตับอ่อนอักเสบเฉียบพลัน

ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด ทั้งการมีระดับ LDL-cholesterol สูง (LDL-C ↑) triglyceride สูง (TG ↑) และ HDL-cholesterol ต่ำ (HDL-C ↓) ล้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

ระดับไขมันในเลือดของผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจขาดเลือด ควรเป็นดังนี้

1. TC < 200 mg/dl
2. LDL-C < 130 mg/dl
3. HDL-C ≥ 40 mg/dl
4. TG < 150 mg/dl

และควรมีอัตราส่วนของ TC/HDL-C < 4.5 and LDL-C/HDL-C < 3

การจำแนกชนิดของผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง

การจำแนกผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง มีหลายวิธี ได้แก่ การจำแนกตามระดับไขมันในเลือดที่ปรากฏ (phenotypic characteristic of blood lipid level) เช่น การจำแนก ดังแสดงในตารางที่ 21-2

ปัจจุบันนี้นิยมจำแนกความผิดปกติของไขมันในเลือด ตามลักษณะของความผิดปกติทางพันธุกรรม (genotypically based classification) ดังแสดงในตารางที่ 35-2

Type I [FAMILIAL HYPERCHYLOMICRONEMIA]

- Massive fasting hyperchylomicronemia, even following normal dietary fat intake, resulting in greatly elevated serum TG levels.
- Deficiency of lipoprotein lipase or deficiency of normal apolipoprotein CII (rare).
- Type I is not associated with an increase in coronary heart disease.
- Treatment: Low-fat diet. No drug therapy is effective for Type I hyperlipidemia.



Chylomicron

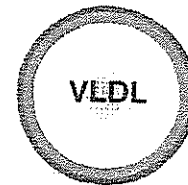
Type IIA [FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA]

- Elevated LDL with normal VLDL levels due to a block in LDL degradation. This results in increased serum cholesterol but normal TG levels.
- Caused by defects in the synthesis or processing of LDL receptors.
- Ischemic heart disease is greatly accelerated.
- Treatment: Diet. Heterozygotes: *Cholestyramine* and *niacin*, or a statin.



Type IIB [FAMILIAL COMBINED (MIXED) HYPERLIPIDEMIA]

- Similar to IIA except that VLDL is also increased, resulting in elevated serum TG as well as cholesterol levels.
- Caused by overproduction of VLDL by the liver.
- Relatively common.
- Treatment: Diet. Drug therapy is similar to that for Type IIA.



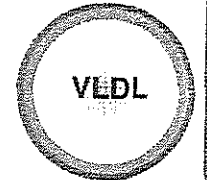
Type III [FAMILIAL DYSBETALIPOPROTEINEMIA]

- Serum concentrations of IDL are increased, resulting in increased TG and cholesterol levels.
- Cause is either overproduction or underutilization of IDL due to mutant apolipoprotein E.
- Xanthomas and accelerated vascular disease develop in patients by middle age.
- Treatment: Diet. Drug therapy includes *niacin* and *fenofibrate*, or a statin.



Type IV [FAMILIAL HYPERTRIGLYCERIDEMIA]

- VLDL levels are increased, whereas LDL levels are normal or decreased, resulting in normal to elevated cholesterol, and greatly elevated circulating TG levels.
- Cause is overproduction and/or decreased removal of VLDL TG in serum.
- This is a relatively common disease. It has few clinical manifestations other than accelerated ischemic heart disease. Patients with this disorder are frequently obese, diabetic, and hyperuricemic.
- Treatment: Diet. If necessary, drug therapy includes *niacin* and/or *fenofibrate*.



Type V [FAMILIAL MIXED HYPERTRIGLYCERIDEMIA]

- Serum VLDL and chylomicrons are elevated. LDL is normal or decreased. This results in elevated cholesterol and greatly elevated TG levels.
- Cause is either increased production or decreased clearance of VLDL and chylomicrons. Usually, it is a genetic defect.
- Occurs most commonly in adults who are obese and/or diabetic.
- Treatment: Diet. If necessary, drug therapy includes *niacin*, and/or *fenofibrate*, or a statin.

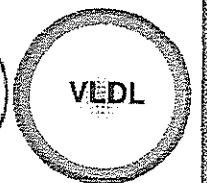
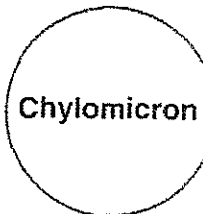


Figure 21.2 (continued).

Table 14-3. The Primary Hyperlipoproteinemias and Their Drug Treatment.

Disorder	Manifestations	Single Drug ¹	Drug Combination
Primary chylomicronemia (familial lipoprotein lipase or cofactor deficiency)	Chylomicrons, VLDL increased	Dietary management (niacin, fibrate)	Niacin plus fibrate
Familial hypertriglyceridemia			
Severe	VLDL, chylomicrons increased	Niacin, fibrate	Niacin plus fibrate
Moderate	VLDL increased; chylomicrons may be increased	Niacin, fibrate	
Familial combined hyperlipoproteinemia	VLDL increased	Niacin, fibrate	
	LDL increased	Niacin, reductase inhibitor, ezetimibe	Two or three of the individual drugs
	VLDL, LDL increased	Niacin, reductase inhibitor	Niacin or fibrate plus reductase inhibitor ² or ezetimibe
Familial dysbetalipoproteinemia	VLDL remnants, chylomicron remnants increased	Fibrate, niacin	Fibrate plus niacin, or niacin plus reductase inhibitor
Familial hypercholesterolemia			
Heterozygous	LDL increased	Reductase inhibitor, resin, niacin, ezetimibe	Two or three of the individual drugs
Homozygous	LDL increased	Niacin, atorvastatin, ezetimibe, rosuvastatin	Niacin plus reductase inhibitor plus ezetimibe
Familial ligand-defective apo B	LDL increased	Niacin, reductase inhibitor, ezetimibe	Niacin plus reductase inhibitor or ezetimibe
Lp(a) hyperlipoproteinemia	Lp(a) increased	Niacin	

¹Single-drug therapy should be evaluated before drug combinations are used.

²Select pharmacologically compatible reductase inhibitor (see text).

สาเหตุของการเกิดภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ

1. ภาวะระดับไขมันในเลือดผิดปกติปฐมภูมิ (primary dyslipidemia) เป็นความผิดปกติจากสาเหตุทางพันธุกรรม เช่น polygenic hypercholesterolemia, familial combined hyperlipidemia, familial hypercholesterolemia

2. ภาวะระดับไขมันในเลือดผิดปกติทุติยภูมิ (secondary dyslipidemia) เกิดจากโรคภัยไข้เจ็บหรือการใช้ยาบางชนิดที่มีผลทำให้กระบวนการสร้าง หรือ การเปลี่ยนแปลง lipoprotein ในร่างกายผิดปกติ เป็นสาเหตุที่ทำให้ triglyceride สูงในเลือด จะพบในผู้ป่วยโรคเบาหวาน โรคอ้วน การดื่มสุรา การใช้ยา thiazide ยาคุมกำเนิด สำหรับระดับ cholesterol ในเลือดสูง จะพบได้ในภาวะ hypothyroidism, nephrotic syndrome และ ส่วนสาเหตุที่ทำให้ HDL-cholesterol ต่ำ ได้แก่ การสูบบุหรี่ โรคอ้วน การไม่ออก

กำลังกาย การใช้ยาบางชนิด เช่น β -blocker เป็นต้น

3. ภาวะไขมันในเลือดผิดปกติจากอาหาร (dietary dyslipidemia) การรับประทานอาหารที่มีไขมันอิ่มตัวมากหรือมี cholesterol สูง เป็นสาเหตุให้ระดับไขมันในเลือด สูง

การรักษาผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ

ปัจจุบัน NCEP (National Cholesterol Education Program) guideline เพื่อรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ

1. ใช้หลักการของ population-based approach เพื่อลดปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยลดระดับ cholesterol ในเลือดด้วยการควบคุมอาหาร ให้รับประทานอาหารที่มีไขมันทั้งหมดไม่เกินร้อยละ 30 ของพลังงานที่ได้รับ รับประทานอาหารที่มีกรดไขมันอิ่มตัวน้อยกว่าร้อยละ 10 ของพลังงานที่ได้รับ และรับประทาน cholesterol จากอาหาร น้อยกว่า 300 มิลลิกรัมต่อวัน รับประทานเนื้อปลา และอาหารที่มีปริมาณ α -linolenic acid อยู่มาก รวมทั้งการควบคุมน้ำหนักให้เป็นไปตามเกณฑ์มาตรฐาน

2. ใช้หลักการของ patient based approach โดยมีเป้าหมายในการลดระดับของ LDL-C เป็นลำดับแรก (National Cholesterol Education Program Expert Panel 2002) โดยพิจารณาจากระดับ total cholesterol, LDL-C, triglyceride และ HDL รวมทั้งปัจจัยเสี่ยงต่างๆ (risk factors) ของผู้ป่วย ดังนี้

2.1 ผู้ป่วยทุกราย จะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับการปฏิบัติตนเพื่อลดระดับไขมันในเลือด (therapeutic life style change) ได้แก่ การควบคุมปริมาณไขมันในอาหาร และการออกกำลังกาย

2.2 ควบคุมปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน การควบคุมน้ำหนัก การสูบบุหรี่

2.3 การใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดมีความจำเป็นเพื่อจะลดระดับไขมันในเลือดให้ถึงเป้าหมาย ในกรณีที่ไม่สามารถลดระดับไขมันในเลือด ด้วยวิธีการต่างๆ ดังกล่าวมาแล้ว

การประเมินความเสี่ยง (risk assessment) ของการเกิด

โรคหลอดเลือดหัวใจโดยใช้ Framingham risk scores

NCEP guideline ใช้ตารางประเมินความเสี่ยง (risk assessment table) ของ Framingham ประเมินโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart disease, CHD) โดยผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง (high risk) หรือ “CHD equivalent” หมายถึงโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในสิบปีข้างหน้ามีมากกว่า 20% เป้าหมายสำหรับการควบคุมระดับไขมันในเลือด และเวลาในการเริ่มต้นให้การรักษาโดย therapeutic life-style change หรือการให้ยาเป็นไปตาม ตารางที่ 35-7

DISORDER	MAJOR LIPID EFFECT
Diabetes mellitus	Triglycerides > cholesterol; low HDL-C
Nephrotic syndrome	Triglycerides usually > cholesterol
Alcohol use	Triglycerides > cholesterol
Contraceptive use	Triglycerides > cholesterol
Estrogen use	Triglycerides > cholesterol
Glucocorticoid excess	Triglycerides > cholesterol
Hypothyroidism	Cholesterol > triglycerides
Obstructive liver disease	Cholesterol > triglycerides

Abbreviation: HDL-C, high-density-lipoprotein cholesterol.

Age
Male >45 years or female >55 years
Family history of premature CHD
A first-degree relative (male below 55 years or female below 65 years when the first CHD clinical event occurs)
Current cigarette smoking
Defined as smoking within the preceding 30 days
Hypertension
Blood pressure $\geq 140/90$ or use of antihypertensive medication, irrespective of blood pressure
Low HDL-C
<40 mg/dl (consider <50 mg/dl as "low" for women)
Obesity
Body mass index $>25 \text{ kg/m}^2$ and waist circumference above 40 inches (men) or 35 inches (women)

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; HDL-C, high-density-lipoprotein cholesterol.

Diabetes mellitus is considered to be a CHD-equivalent disorder; therefore, the lipid management of diabetes patients is the same as that for patients with established vascular disease (American Diabetes Association, 1999).

Obesity was returned to the list of CHD risk factors in 1998, although it was not included as a risk factor in the 2001 NCEP guidelines (Pi-Sunyer *et al.*, 1998).

RISK CATEGORY	Goals			Lifestyle Change Initiated for			Drug Therapy Initiated for		
	LDL-C		TC:HDL-C	LDL-C		TC:HDL-C	LDL-C		TC:HDL-C
CHD or equivalent	<100	and	<3.5	≥ 100	or	≥ 3.5	≥ 100	or	≥ 3.5
2+ risk factors	<130	and	<4.5	≥ 130	or	≥ 4.5	≥ 130	or	≥ 6.0
0–1 risk factor	<160	and	<5.5	≥ 160	or	≥ 5.5	≥ 160	or	≥ 7.0

Abbreviations: CHD, coronary heart disease; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density-lipoprotein cholesterol; TC, total cholesterol.

ยาลดไขมันในเลือด

(Antihyperlipidaemic drugs, hypolipidemic drugs)

ยาลดไขมันในเลือดมีอยู่หลายชนิด แต่ละชนิดมีคุณสมบัติและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกัน ได้แก่

1. nicotinic acid ให้แก่ niacin (vitamin B₃)
2. fibric acid derivative หรือ fibrate ได้แก่ bezafibrate, gemfibrozil, fenofibrate
3. bile acid sequestrants ได้แก่ cholestyramine และ cholestipol
4. statin (hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA)) reductase inhibitor
5. inhibitor of intestinal sterol absorption ได้แก่ ezetimibe
6. miscellaneous ได้แก่ probucol

NICOTINIC ACID (NIACIN)

เป็นวิตามินที่ละลายในน้ำในร่างกายจะทำงานอยู่ในรูปของโคเอนไซม์ NAD (niacinamide adenine dinucleotide) ซึ่งไม่มีผลต่อ

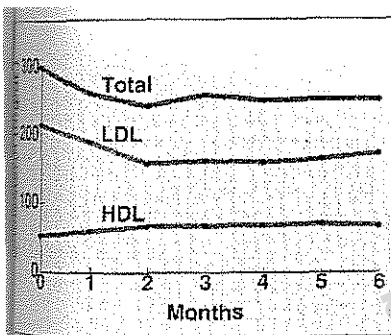
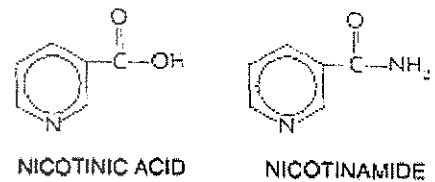


Figure 21.10
Plasma levels of cholesterol in hyperlipidemic patients during treatment with niacin.

การลดระดับไขมันในเลือด ในขนาดสูง (2-6 กรัมต่อวัน) nicotinic acid จะลดระดับของ triglyceride ในกระแสเลือดได้ โดยการทำให้ VLDL ลดลงภายใน 1-4 วัน maximum effect จะเกิดขึ้นใน 4-7 วัน ปริมาณของ triglyceride จะลดลงโดยเฉลี่ย 35 - 45% และ ทำให้ LDL-cholesterol ลดลงในเวลา 5-7 วัน ฤทธิ์สูงสุด(maximal effect) จะเกิดขึ้นภายใน 3-5 สัปดาห์โดยทำให้ LDL-cholesterol ลดลงประมาณ 10-15 % และทำให้ปริมาณ HDL-cholesterol เพิ่มขึ้น (30-40%) และลด Lp(a) ในเลือดได้ถึง 40%

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ใน adipose tissue nicotinic acid ยับยั้ง lipolysis ของ TG มีผลลดปริมาณของ free fatty acid (FFA) ที่จะมาจับ ทำให้การสร้าง TG ที่ตับลดลง
2. ที่ตับ nicotinic acid จะลดการสร้าง TG โดยการยับยั้งทั้งการสร้างและการ esterified fatty acid การลดการสร้าง TG ในตับ มีผลลดการสร้าง VLDL และ LDL ที่ตับ
3. nicotinic acid เพิ่ม clearance ของ TG ใน VLDL และ chylomicron โดยเพิ่ม activity ของเอนไซม์ lipoprotein lipase (LPL)

4. nicotinic acid ทำให้ระดับ HDL-cholesterol (HDL-C) เพิ่มขึ้น โดยลด fractional clearance ของ ApoA-1 ใน HDL

เภสัชจลนศาสตร์

Nicotinic acid ถูกดูดซึมได้จากทางเดินอาหารระดับยาในเลือดสูงสุดในเวลา 30 - 60 นาที มีค่าครึ่งชีวิต 60 นาที ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ ได้เมตาโบไลต์อยู่ในรูปของ nicotinuric acid ถูกขับออกทางปัสสาวะ บางส่วนถูกขับออกมาในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ถ้าให้ขนาดยาสูงขึ้น จะพบสัดส่วนของยาในที่ไม่เปลี่ยนแปลงถูกขับออกทางปัสสาวะมากขึ้น

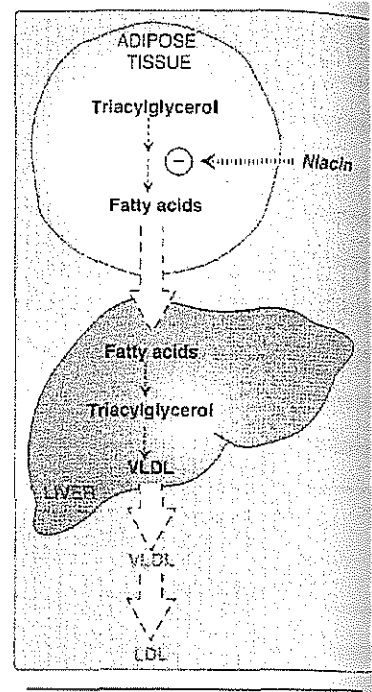


Figure 21.9 Niacin inhibits lipolysis in adipose tissue, resulting in decreased hepatic VLDL synthesis and production of LDLs in the plasma

อาการไม่พึงประสงค์

1. ในขนาดที่ใช้ลดระดับไขมันในเลือด จะทำให้หลอดเลือดบริเวณที่ต่างๆ ขยายตัว โดยเฉพาะที่บริเวณหน้า และส่วนบนของร่างกาย ทำให้เกิด flushing และมีอาการคัน อาการเหล่านี้จะค่อยๆ หายไปได้เมื่อใช้ยาไปสักระยะเวลาหนึ่ง จากฤทธิ์ข้างเคียงนี้ทำให้ผู้ป่วยไม่ชอบที่จะรับประทานยา วิธีแก้ไขคือให้ผู้ป่วยรับประทาน aspirin 0.3 กรัม 30 นาที ก่อนรับประทาน nicotinic acid จะช่วยลด flushing ได้ ซึ่งเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับ การสร้าง prostaglandins
2. มีฤทธิ์ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร อาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย พบได้มาก
3. hyperpigmentation, ผิวแห้ง
4. ถ้าได้รับขนาดมาก อาจทำให้ตับทำงานผิดปกติได้ ได้แก่ ทำให้เกิดดีซ่านหรือทำให้ plasma transaminase มีการทำงานเพิ่มขึ้น หรือเกิดพิษต่อตับ โดยเฉพาะการใช้ยาในรูปแบบของ ยาเม็ดออกฤทธิ์นาน (sustained-release nicotinic acid) ดังนั้นจึงควรตรวจติดตามการทำงานของตับเป็นระยะ
5. hyperuricemia พบได้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่ รับประทาน nicotinic acid
6. hyperglycemia และมี glucose tolerance ผิดปกติ

ดังนั้น จึงต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษในผู้ป่วยโรคตับ เบาหวาน และโรคเก๊าท์ นอกจากนี้จะต้องระมัดระวังเพื่อใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิต เพราะยาอาจทำให้หลอดเลือดขยายตัวมากขึ้น และเกิด postural hypotension มากขึ้น

ขนาดที่ใช้

รูปแบบของยา nicotinic acid มีทั้งยาเม็ดธรรมดาและชนิดออกฤทธิ์นาน (sustained-release tablet) ขนาดของ nicotinic acid (Niacin U.S.P) ที่ใช้รับประทานคือ วันละ 2-6 กรัม โดยแบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง

เนื่องจากมีฤทธิ์ระคายเคืองต่อทางเดินอาหารมาก จึงควรให้รับประทานยาไปพร้อมกับอาหาร หรือหลังอาหารทันที โดยเริ่มแรกให้รับประทานขนาดน้อยก่อน เช่น 100 มก. วันละ 3 ครั้ง แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นเป็น 3 กรัมต่อวัน ในเวลา 2-3 สัปดาห์

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้กับผู้ป่วยที่มีภาวะของ hypertriglyceridemia โดยเฉพาะผู้ที่ มีทั้ง triglyceride ใน plasma สูง ร่วมกับ low HDL-C และใช้ร่วมกับ bile acid-binding resin หรือ HMG CoA reductase inhibitor สำหรับผู้ป่วย hypercholesterolemia เช่น ผู้ป่วย heterozygotic familial hypercholesterolemia และในผู้ป่วย familial dysbetalipoproteinemia อย่างไรก็ตาม ใ้ยาก็ดีต้องระมัดระวังการใช้ยา nicotinic acid ร่วมกับยาในกลุ่ม HMG CoA reductase inhibitor (statin) เนื่องจากจะทำให้เกิด myopathy จึงต้องลดขนาดของยาในกลุ่ม statin ลงเหลือไม่เกิน 25% ของขนาดสูงสุดที่ใช้ในการรักษา เมื่อใช้ยาร่วมกัน

FIBRIC ACID DERIVATIVE (PPAR-ACTIVATORS)

ได้แก่ clofibrate, bezafibrate, fenofibrate, gemfibrozil ซึ่งมีฤทธิ์ลด triglyceride ในกระแสเลือดเป็นส่วนใหญ่ และมีผลต่อ cholesterol ในกระแสเลือดด้วย ปัจจุบันที่นำมาใช้กันมากคือ bezafibrate, gemfibrozil, fenofibrate

กลไกการออกฤทธิ์

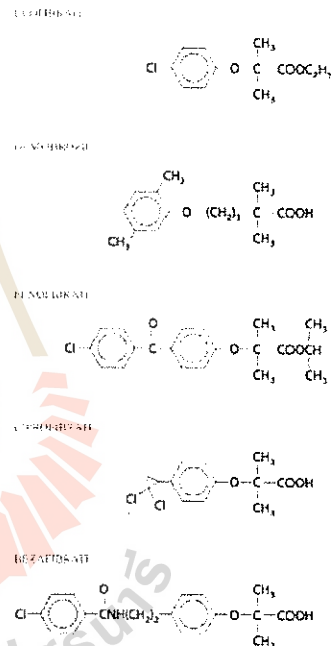
ยาในกลุ่ม fibrate จะทำให้ triglyceride ในเลือดลดลงโดยผ่านทาง

1. peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR α) ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิด fatty acid oxidation
2. เอ็นไซม์ lipoprotein lipase (LPL) จะเพิ่ม clearance ของ triglyceride rich lipoprotein ในพลาสมา
3. ลดการสร้าง ApoC-III จากตับ โดย ApoC-III จะ ยับยั้งการเกิด lipolysis และ receptor-mediated clearance จึงเพิ่มการขจัด VLDL ออกจากกระแสเลือด

ยาในกลุ่มนี้จะทำให้มี HDL-C มากขึ้น จากการ กระตุ้น PPAR α ของการสร้าง ApoA-I และ ApoA-II

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ระดับของ TG ในเลือดได้สูงถึง 50% และ เพิ่ม HDL-C ราว 15%



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com> Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

2. สำหรับยาในกลุ่ม second generation เช่น fenofibrate, bezafibrate และ ciprofibrate ยังสามารถลดระดับ LDL-C ได้ 15-20 %

เภสัชจลนศาสตร์

ยาในกลุ่ม fibrate จะถูกดูดซึมได้ดีและรวดเร็ว ระดับยาในเลือดสูงสุดในเวลา 1-4 ชั่วโมง ยารวมกับโปรตีนในเลือดได้มากกว่า 95% ค่าครึ่งชีวิต 1.1 - 20 ชั่วโมง ยากระจายได้ทั่วไป และพบปริมาณสูงในตับ ไต ลำไส้เล็ก ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับและขับออกมาในรูปของ glucuronide conjugate ทางปัสสาวะเป็นส่วนใหญ่

อาการไม่พึงประสงค์

ผู้ป่วยมักจะทนต่อยาในกลุ่ม fibrate ได้ดี จะพบอาการไม่พึงประสงค์ได้ 5-10% ดังนี้

1. อาการทางระบบทางเดินอาหาร พบได้ 5% ของ ผู้ที่ใช้ยา
2. อาการอื่นๆ ที่พบได้น้อย ได้แก่ ผื่น ลมพิษ ผม่วง

ปวดกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ

3. ยาในกลุ่ม fibrate ทุกตัวอาจทำให้เกิดนิ่วถุงน้ำดี ได้
4. เมื่อให้ fibrate โดยเฉพาะ gemfibrozil ร่วมกับ ยาในกลุ่ม

HMG CoA reductase inhibitors (statin) ใน ขนาดสูงจะพบอาการของ

myositis flu-like syndrome ได้ รว 5% หากมีความจำเป็นต้องใช้ร่วมกัน จะต้องเพิ่มความระมัดระวัง ติดตามค่า creatine phosphokinase ในระยะ 3 เดือนแรกจนระดับคงที่

ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น

ยาในกลุ่ม fibrate จะเสริมฤทธิ์ยาในกลุ่ม oral anticoagulants เนื่องจากไปแทนที่ตำแหน่งที่ binding site ใน albumin จึงต้องปรับขนาดยา oral anticoagulants ตาม prothrombin time

ประโยชน์ในการรักษา

ยาในกลุ่ม fibrate เป็น drug of choice สำหรับผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดสูงใน type III hyperlipoproteinemia และใน familial combined hyperlipidemia ที่มี VLDL ในเลือดสูง และ HDL-C ต่ำ

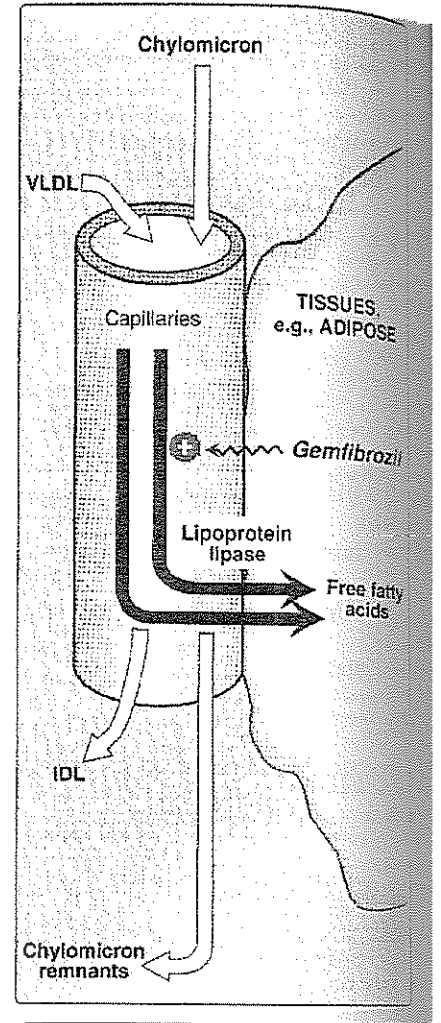


Figure 21.11
Activation of lipoprotein lipase by gemfibrozil.

PROBUCOL

Probucol มีฤทธิ์ลด plasma LDL cholesterol ได้ 10-15% และทำให้ HDL-cholesterol ลดลงด้วยผลต่อ plasma, VLDL และ triglyceride มีน้อย

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

กลไกการออกฤทธิ์ของ probucol ยังไม่ทราบชัดเจนว่าไปลด plasma LDL cholesterol ได้อย่างไร เชื่อว่า ยาไปยับยั้งการสร้างสารพวก sterol ในร่างกายและเพิ่มการขนส่ง cholesterol จากส่วนต่างๆ ของร่างกายกลับมาสู่ตับ ส่วนการลด HDL นั้นเชื่อว่า probucol ไปลดการสร้าง ApoA-I ซึ่งเป็นโปรตีนหลักของ HDL

นอกจากนี้เชื่อว่า probucol สามารถยับยั้งการแข็งตัวของผนังหลอดเลือด (atherogenesis) เนื่องจากมีคุณสมบัติเป็น antioxidant สามารถป้องกัน lipoprotein ไม่ให้เกิด oxidized LDL จึงไม่เกิด foam cell ที่ผนังของหลอดเลือด (arterial intima) ช่วยยับยั้งไม่ให้เกิดการแข็งตัวของหลอดเลือด

ข้อเสียของ probucol นอกจากจะทำให้ plasma HDL ลดลงแล้วยังพบว่าตัว probucol มีคุณสมบัติเป็น lipophilic compound จึงคงอยู่ใน adipose tissue และกระแสเลือดได้เป็นเวลานานหลายเดือน แม้ว่าจะหยุดการใช้ยาไปแล้ว เมื่อรับประทาน probucol ยาจะถูกดูดซึมน้อยกว่า 10% ถูกขับถ่ายส่วนใหญ่ออกทางน้ำดีและอุจจาระ

อาการไม่พึงประสงค์

1. QT interval จะยาวกว่าปกติ จึงไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่มี QT interval ยาวกว่าปกติอยู่แล้ว หรือผู้ป่วยที่รับประทานยาที่มีผลทำให้ QT interval ยาวกว่าปกติ ได้แก่ digitalis, quinidine และ erythromycin
2. คลื่นไส้ อาเจียน

ยาเตรียม และขนาดที่ใช้

probucol (Lorelco[®]) เป็นขี้ผึ้งขนาด 250 มก. ขนาดรับประทานในผู้ใหญ่ คือ 500 มก. วันละ 2 ครั้ง โดยรับประทานพร้อมกับอาหารเช้าและเย็น

ประโยชน์ในการรักษา

เนื่องจาก probucol ทำให้ HDL-cholesterol ลดลง จึงไม่นำมาใช้ทั่วไป เป็นยาที่นำมาใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับ cholesterol สูงในเลือด (homozygous familial hypercholesterolemia) เช่น Type II a HLP ที่ไม่สามารถควบคุมโดยอาหารหรือยาเก่า (bile acid-binding resin ร่วมกับ nicotinic acid)

เวลา 4 สัปดาห์

อาการไม่พึงประสงค์

1. ยาพวกนี้มีลักษณะเป็นผง มีกลิ่นรสไม่ดี ทำให้เกิดอาการทางระบบทางเดินอาหารเสมอ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก เกิดริดสีดวง ควรแนะนำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำมากๆ เป็นข้อเสียที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ยอมรับ
2. อาจทำให้ plasma triglyceride เพิ่มขึ้นได้ แบบชั่วคราว ซึ่งบางครั้งอาจจะต้องให้ nicotinic acid ร่วมด้วย เพื่อลดระดับของ triglyceride ในเลือด
3. มักจะทำให้การทำงานของเอนไซม์ alkaline phosphatase และ transaminase เพิ่มขึ้นชั่วคราว
4. ถ้าได้รับยาขนาดมาก จะเกิด steatorrhea เพราะยาไปลดการดูดซึมของไขมัน อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการขาดวิตามินที่ละลายในไขมัน ได้แก่ vitamin A, D และ K
5. ยากลุ่มนี้จะจับกับ anionic drug ทำให้การดูดซึมของ anionic drug ลดลง ได้แก่ chlorothiazide, phenylbutazone, pentobarbital, anticoagulant, digitalis และ thyroxine ดังนั้นจึงควรรับประทานชนิดอื่นอย่างน้อย 1 ชั่วโมงก่อนให้ bile acid binding resin หรือหลังจากที่ได้รับ resin แล้ว 4 ชั่วโมง

ยาเตรียมและขนาดทช

1. Cholestyramine resin (Questran[®]) เป็นยาผงบรรจุเป็น packet ซึ่งจะมีผงยาอยู่ 9 กรัม (เท่ากับปริมาณ resin 4 กรัม) หรือเป็นผงยาบรรจุในกระป๋องมีผงยาอยู่ 378 กรัม
2. Colestipol hydrochloride (Colestid[®]) เป็นยาผงบรรจุเป็น packet มี resin อยู่ 5 กรัม หรือเป็นขวดซึ่งมี resin อยู่ 500 กรัม
3. Colesevelam hydrochloride (Welchol[®]) เป็นยาเม็ดที่มีตัวยา 0.625 กรัม

วิธีรับประทานต้องนำผง resin เหล่านี้มาผสมกับน้ำผลไม้ก่อนรับประทาน ห้ามรับประทานในรูปของยาผง ขนาดของยาที่ใช้ผสมน้ำรับประทานคือ cholestyramine 12-56 กรัม หรือ colestipol 15-30 กรัมต่อวัน แบ่งรับประทานวันละ 2-4 ครั้ง ก่อนรับประทานอาหาร หรือพร้อมกับอาหาร และก่อนนอน สำหรับ colesevelam จะรับประทานยาเริ่มต้น ในขนาด 3 เม็ด วันละ 2 ครั้ง พร้อมอาหาร ขนาดรับประทานสูงสุดคือ 7 เม็ดต่อวัน

ประโยชน์ในการรักษา

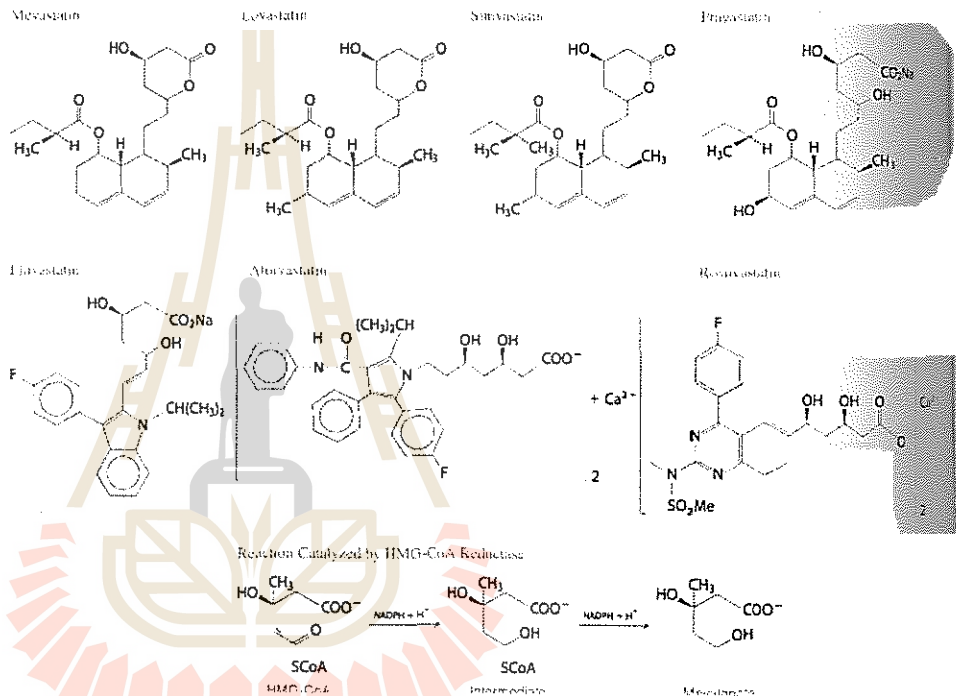
ทั้ง cholestyramine และ colestipol ใช้กับผู้ป่วย heterozygotic familial hypercholesterolemia จะทำให้ระดับของ LDL-C ลดลง 15-20% แต่ถ้าให้ยากลุ่มนี้ร่วมกับ nicotinic acid หรือยาในกลุ่มของ HMG-CoA reductase inhibitor จะทำให้ plasma LDL-C ลดลงได้มากถึง 50% สำหรับผู้ป่วย

homozygotic familial hypercholesterolemia การใช้ bile acid-binding resin จะไม่ได้ผลดี เนื่องจากบกพร่อง LDL receptor activity ไม่มีประโยชน์ในผู้ป่วย hypertriglyceridemia

ปัจจุบันความนิยมใช้ยาในกลุ่มนี้ในการลดระดับ LDL-C ลดลงเนื่องจากมียาในกลุ่ม statin ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงในการลดระดับ LDL-C ดังนั้นจึงไม่ใช่ยาลำดับแรกที่จะเลือกใช้ในการลดระดับ LDL-C ในเลือด

HMG-CoA reductase inhibitors (reductase inhibitors, statins)

ยาในกลุ่มนี้มีสูตรโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับ HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A) จะออกฤทธิ์เป็น reversible competitive inhibitor ของเอนไซม์ HMG-CoA ตัวอย่างได้แก่ simvastatin, lovastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin ปัจจุบันอาจ



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

กล่าวได้ว่ายาในกลุ่ม statins นี้มีประสิทธิภาพสูงสุด การรักษาภาวะ dyslipidemia และเป็นยาที่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี

กลไกการออกฤทธิ์

ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้าง cholesterol ในตับ โดยเป็นสารยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase) ซึ่งเป็น rate controlling enzyme ของการสร้าง cholesterol ที่ตับ ทำให้การสร้าง cholesterol ลดลง ผลที่ตามมาคือ ทำให้มีการเพิ่มปริมาณของ LDL receptors ที่ผนังเซลล์ของตับ เพื่อที่จะเพิ่มการจับเอา LDL จาก plasma ทำให้ plasma LDL-C ลดลง

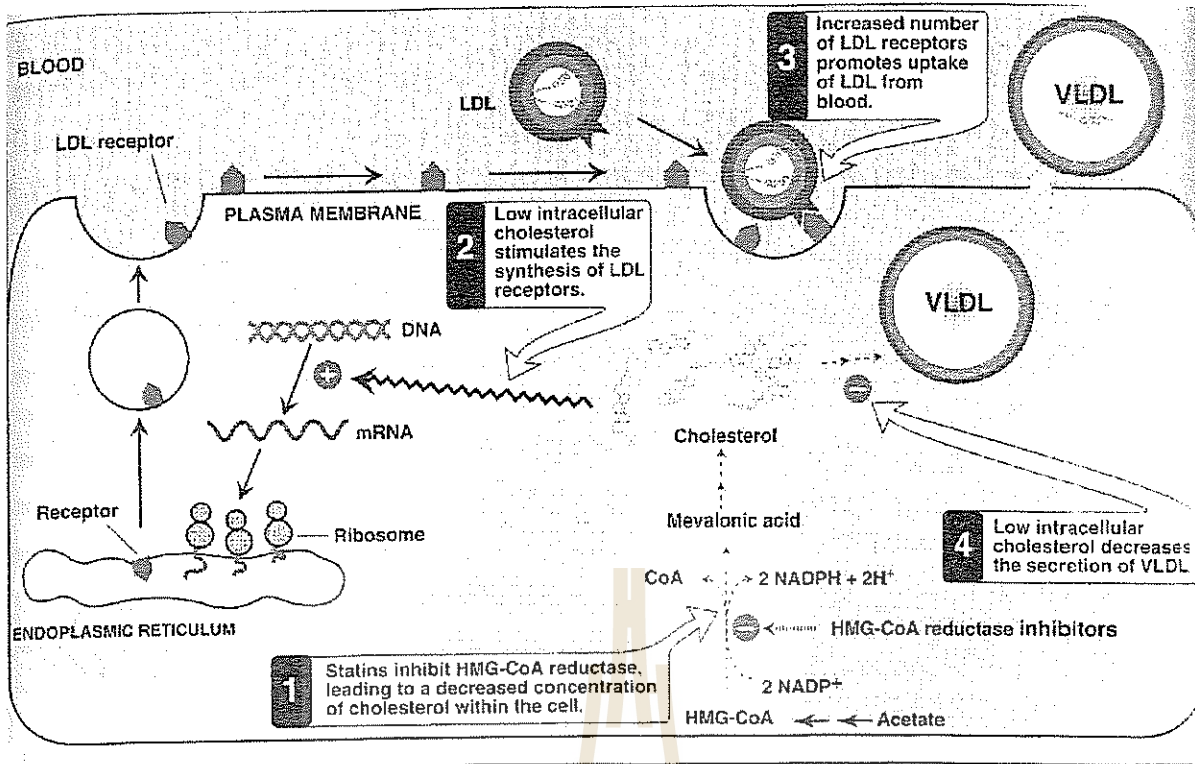


Figure 21.5 Inhibition of HMG-CoA reductase by the statin drugs.

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. statins สามารถลด LDL-C ได้ 20-55 % ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ maximum effect ต่อ plasma cholesterol จะเกิดขึ้น 4-6 สัปดาห์ภายหลังการรับประทาน พบว่า

1.1 simvastatin 5 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพเท่ากับ lovastatin 15 มิลลิกรัม เท่ากับ pravastatin 15 มิลลิกรัม เท่ากับ fluvastatin 40 มิลลิกรัม

1.2 simvastatin 20 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพเท่ากับ atorvastatin 10 มิลลิกรัม

1.3 atorvastatin 20 มิลลิกรัม มีประสิทธิภาพเท่ากับ rosuvastatin 10 มิลลิกรัม

และประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL-C ในเลือดเป็น log-linear โดย LDL-C จะลดลง 6% ทุกครั้งเมื่อมีการเพิ่มขนาดยาเป็น 2 เท่า ดังแสดงในตารางที่ 35-11

2. statins ลดระดับ TG ในผู้ป่วยที่ระดับของ TG ในเลือดสูงกว่า 250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ได้ตั้งแต่ 20-40% โดยเฉพาะการใช้ high potency statin ซึ่งได้แก่ simvastatin และ atorvastatin อัตราการลด TG ขึ้นกับ ขนาดของยาเช่นกัน

3. ระดับ HDL-C เพิ่มขึ้น 5-10%

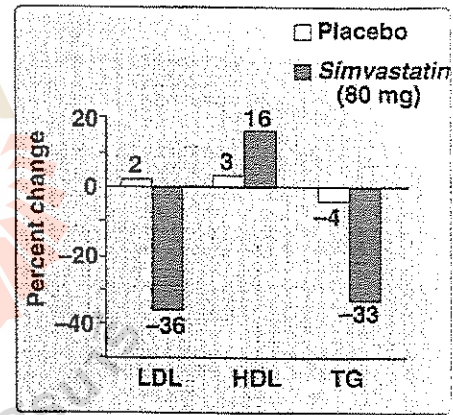


Figure 21.6 Effect of simvastatin on serum lipids of 130 patients with Type 2 diabetes treated for six weeks. HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; TG = triacylglycerol.

4. นอกจากยาในกลุ่ม statin จะลดระดับของ LDL ในเลือดแล้วยังมีผลช่วย stabilize plaque ไม่ให้เกิด plaque rupture ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิด thrombosis และมีหลักฐานแสดงให้เห็นว่า statin มีบทบาทในการต้านการอักเสบโดยลด C-reactive protein (CRP) ซึ่งเป็นสารที่เกี่ยวข้องกับการเกิด การอักเสบ และมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ จึงอาจช่วยป้องกันการเกิดโรคดังกล่าว

Table 14-7 Doses (mg) of Statins Required to Achieve Various Reductions in Low-Density-Lipoprotein Cholesterol from Baseline

	20%–25%	26%–30%	31%–35%	36%–40%	41%–50%	51%–55%
Atorvastatin	—	—	10	20	40	80
Fluvastatin	20	40	80			
Lovastatin	10	20	40	80		
Pravastatin	10	20	40			
Rosuvastatin	—	—	—	5	10	20, 40
Simvastatin	—	10	20	40	80	

Characteristic	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
Serum LDL cholesterol reduction produced (%)	50	24	34	34	50	41
Serum triacylglycerol reduction produced (%)	29	10	16	24	18	18
Serum HDL cholesterol increase produced (%)	6	8	9	12	8	12
Plasma half-life (hr)	14	1–2	2	1–2	19	1–2
Penetration of central nervous system	No	No	Yes	No	No	Yes
Renal excretion of absorbed dose (%)	2	<6	10	20	10	13

Figure 21.7 Summary of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme (HMG-CoA) reductase inhibitors.

เภสัชจลนศาสตร์

ยาทุกตัวในกลุ่ม statins จะอยู่ในรูปของ active drugs ยกเว้น lovastatin และ simvastatin เป็น prodrug ที่จะต้องเปลี่ยนแปลงเป็นยาในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ (active drugs) ยาในกลุ่ม statin จะมี first-pass metabolism สูงในตับ พบปริมาณยาเพียง 5-20% ของขนาดยารับประทาน ที่จะเข้าสู่กระแสเลือด จับกับโปรตีนในเลือดสูงถึง 95% ระดับยาในเลือดจะสูงสุดในเวลา 1-4 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต 1-4 ชั่วโมง ยกเว้น atorvastatin และ rosuvastatin มีค่าครึ่งชีวิต 20 ชั่วโมง ภายหลังจากการรับประทาน 70% ของยาที่ถูกเปลี่ยนแปลงแล้วจะถูกขับออกทางตับ

อาการไม่พึงประสงค์

1. ผลต่อดับ ทำให้เอ็นไซม์ transaminase ในกระแสเลือดมีการทำงานเพิ่มขึ้นราว 3 เท่าของค่าปกติ พบได้ราว 10% ซึ่งมักจะเป็นแบบชั่วคราว และไม่ทำให้เกิดพิษต่อดับ ดังนั้นจึงควรที่จะวัดการทำงานของเอ็นไซม์ aminotransferase ก่อนให้ยาและทุก 2 - 4 เดือนขณะที่ได้รับยา ควรหยุดใช้ยามื่อ aminotransferase activity เพิ่มขึ้นมากกว่า 3 เท่าของค่าปกติ

2. ผลต่อกล้ามเนื้อ พบได้ 0.01 % อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้รองมากคือ creatine kinase activity ในกระแสเลือดเพิ่มขึ้น และอาจทำให้เกิด myopathy โดยเฉพาะเมื่อให้ยากลุ่มนี้ร่วมกับยากลุ่มไขมันในเลือด กลุ่ม fibric acid derivative และ nicotinic acid ส่วนยาอื่นๆ ที่จะมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกลิ้ามเนื้อถ้าให้ร่วมกับยาใน statin ได้แก่ ยาที่ถูก metabolize โดย CYP3A4 เช่นเดียวกับ statin ได้แก่ erythromycin, itraconazole , HIV protease inhibitors ดังนั้นจึงควรวัด creatine kinase activity เฉพาะผู้ป่วยที่รับประทานยา statin ร่วมกับยาเหล่านี้และจะต้องลดขนาดยา statin ลง ไม่ให้ยามากกว่า 25% ของขนาดสูงสุดที่ใช้ในการรักษา

นอกจากนี้ยาในกลุ่ม fibrate โดยเฉพาะ gemfibrozil จะยับยั้ง transporter OATP2 จึงทำหน้าที่นำเข้าสู่เซลล์ตับ และยับยั้งการเปลี่ยนแปลงยาโดย cytochrome P450 และ glucuronidase ทำให้ระดับยา statin สูงขึ้นในเลือด

ข้อควรระวัง

1. ห้ามใช้ยากลุ่มนี้กับหญิงตั้งครรภ์ หรือระหว่างให้นมบุตรและในเด็ก
2. ถ้ารับประทานยวันละครั้ง ควรรับประทานยาในเวลาเย็น เนื่องจากการสังเคราะห์ cholesterol ในร่างกายจะเป็น diurnal pattern โดยมีการสังเคราะห์ cholesterol สูงสุดในเวลาเที่ยงคืนถึง 2 นาฬิกา ยกเว้น atorvastatin และ rosuvastatin

ยาเตรียมและขนาดยาที่ใช้

lovastatin เป็นยามีต 10, 20, 40 มิลลิกรัม รับประทานยวันละ 10-80 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง

simvastatin (Zocor[®]) เป็นยามีต 5, 10, 20, 40 มิลลิกรัม มีความแรงเป็น 2 เท่าของ lovastatin ขนาดของยาที่รับประทานคือ 5-80 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง simvastatin จะลดทั้ง LDL-C และ TG ในเลือด

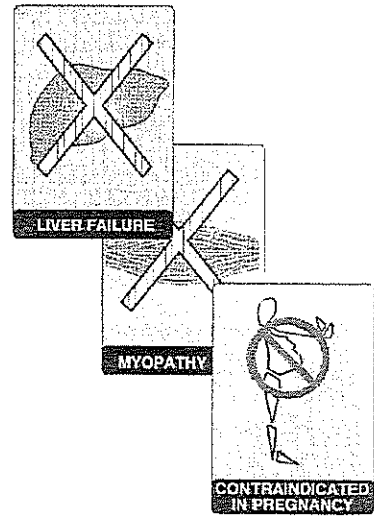


Figure 21.8
Some adverse effects and precautions associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme (HMG-CoA) reductase inhibitors.

pravastatin (Pravachol[®]) เป็นยาเม็ด 10, 20 มิลลิกรัม มีความแรงเท่ากับ lovastatin ขนาดยาสูงสุดคือ 80 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง

fluvastatin (Lescol[®]) เป็นแคปซูล 20, 40 มิลลิกรัม มีความแรงน้อยกว่า lovastatin ครั้งหนึ่งรับประทาน วันละ 8-10 มิลลิกรัม แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง

atorvastatin (Lipitor[®]) เป็นยาเม็ด 10, 80 และ 40 มิลลิกรัม รับประทานยา 10-80 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง นอกจาก atorvastatin มีข้อบ่งใช้ในการลดระดับของ LDL- cholesterol ในเลือดแล้ว ยังมีข้อบ่งใช้ในการลดระดับของ TG ในเลือดด้วย เนื่องจากเป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวสามารถจะรับประทานเวลาใดก็ได้ในแต่ละวัน

rosuvastatin (Crestor[®]) เป็นยาเม็ด 5, 10, 20 และ 40 มิลลิกรัม รับประทานวันละ 5-40 มิลลิกรัมรับประทานเวลาใดก็ได้เช่นกัน

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้กับผู้ป่วยที่มี cholesterol สูงในเลือด (hypercholesterolemia) ทุกชนิด ทั้ง Familial, polygenic hypercholesterolemia และ Familial combined dyslipidemia ซึ่งอาจใช้ reductase inhibitors เพียงชนิดเดียวหรือให้ร่วมกับยาอื่น ได้แก่ bile acid-binding resins หรือ nicotinic acid ซึ่งจะต้องระมัดระวังเรื่องของปฏิกิริยาสัมพันธ์ของยาที่อาจทำให้เกิด myopathy ได้

ยาในกลุ่ม statin สามารถลดอัตราของการเกิด coronary event และ cardiovascular event และลดอัตราการตายในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart diseases) ที่มีระดับไขมันในเลือดสูง (secondary prevention) ขณะเดียวกันยาในกลุ่มนี้ยังมีบทบาทใน primary prevention สำหรับผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (coronary heart diseases) ได้แก่ ผู้ที่มีไขมันในเลือดสูงร่วมกับการมีโรคความดันโลหิตสูง หรือ เบาหวาน เป็นต้น

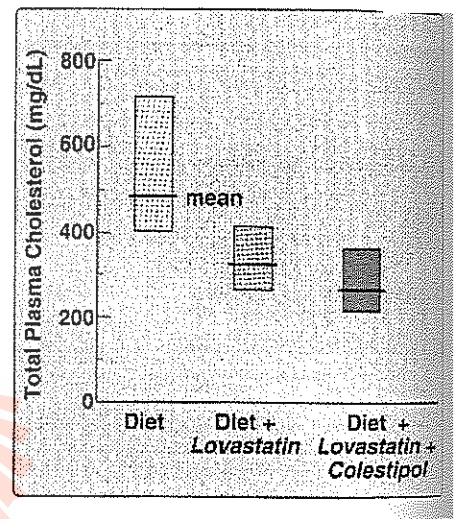


Figure 21.13

Response of total plasma cholesterol in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia to a diet (low in cholesterol, low in saturated fat) and antihyperlipidemic drugs.

INHIBITOR OF INTESTINAL STEROL ABSORPTION

(Cholesterol absorption inhibitors)

Ezetimibe

เป็น selective inhibitor ของการดูดซึม cholesterol และ phytocholesterol จากลำไส้ โดยยับยั้งที่

transport protein NPC1L1; ezetimibe สามารถลดระดับ cholesterol จากอาหารที่รับประทาน หรือ จาก น้ำดีที่ถูกขับออกมาในทางเดินอาหาร

เภสัชจลนศาสตร์

ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร และ conjugate อยู่ในรูปของ active glucuronide ระดับยาในเลือด สูงสุดในเวลา 12 - 14 ชั่วโมงภายหลังการรับประทาน ยาเข้าสู่ enterohepatic circulation มีค่า ครึ่งชีวิต 22 ชั่วโมง ยาถูกขับออกทางอุจจาระเป็นส่วนใหญ่

อาการไม่พึงประสงค์

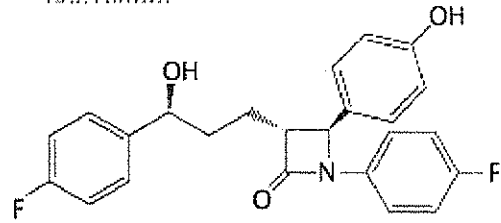
1. ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง อาจพบการทำงานผิดปกติของตับได้ ถ้าให้ร่วมกับยาใน กลุ่ม statin

2. ถ้าให้ยา ezetimibe ร่วมกับยาในกลุ่ม fibrate จะทำให้ระดับยาในเลือดเพิ่มมากขึ้นและระดับ ยาในเลือดจะลดลงถ้าให้ร่วมกับ cholestyramine

ยาเตรียมและขนาดที่ให้

ขนาดยาที่ใช้รับประทาน คือ 5-20 มิลลิกรัมต่อวัน ถ้าให้ยาในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อวัน จะทำให้ LDL-C ลดลง 18% แต่ถ้าให้ร่วมกับยาในกลุ่ม statin จะลดระดับ LDL-C เพิ่มมากขึ้นอีกราว 25% ของการใช้ statin ชนิดเดียว

EZETIMIBE



TYPE OF DRUG	EFFECT ON LDL	EFFECT ON HDL	EFFECT ON TRIACYLGLYCEROLS
HMG-CoA reductase Inhibitors (statins)	↓↓↓↓	↑↑	↓↓
Fibrates	↓	↑↑↑	↓↓↓↓
Niacin	↓↓	↑↑↑↑	↓↓↓
Bile acid sequestrants	↓↓↓	↑	Minimal
Cholesterol absorption inhibitor	↓	↑	↓

Figure 21.14

Characteristics of hyperlipidemic drug families. HDL = high-density lipoprotein; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A; LDL = low-density lipoprotein.

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition (International edition)**, USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition**, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6th Edition**, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2008) **Pharmacology 4rd Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (2008). **Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd Edition**, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Armstrong EJ. Safo PK, Sacks FM. Pharmacology of cholesterol and lipoprotein metabolism. in Golan DE. Tashjian AH.Jr. Armstrong EJ. Galanter JM. Armstrong AW. Arnaout RA. Rose HS. **Principle of Pharmacology**. Lippincott Williams & wilkins 2005 :357 - 72
8. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เจอร์นัล**

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

บทที่ 15 ยารักษาภาวะโลหิตจาง และยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือด

(Hemopoietic drugs and Hemopoietic growth factors)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

I. Hemopoietic drugs

ภาวะโลหิตจาง (anemia) หมายถึง ภาวะที่มีจำนวนเม็ดเลือดแดงในกระแสเลือดลดลง เกิดจากสาเหตุต่างๆ ผลที่เกิดขึ้นทำให้การนำออกซิเจนไปสู่เซลล์ และเนื้อเยื่อต่างๆ ลดน้อยลง

ภาวะโลหิตจางนับเป็นปัญหาที่สำคัญของประเทศกำลังพัฒนาและเป็นปัญหาสำหรับประเทศไทยคือภาวะโลหิตจางที่มีสาเหตุมาจากการขาดสารอาหารจำเป็นสำหรับการสร้างเม็ดเลือด (erythropoiesis) ที่สำคัญได้แก่ ภาวะโลหิตจางที่เกิดจากการขาดธาตุเหล็ก (iron deficiency anemia) นอกจากนี้ยังอาจพบภาวะโลหิตจาง ที่เกิดขึ้นจากขาดสารอาหารชนิดอื่น เช่น วิตามิน B₁₂ และ folic acid จำเป็นสำหรับการสร้าง DNA การขาดวิตามินชนิดใดชนิดหนึ่ง มีผลให้การเจริญเติบโตของเม็ดเลือดแดงหยุดชะงักทำให้เกิดภาวะของ megaloblastic anemia

นอกเหนือจากสารอาหารที่จำเป็น ในการสร้างและการเจริญเติบโตของเม็ดเลือดแล้ว hematopoietic growth factors จะควบคุมและกระตุ้นการพัฒนาเปลี่ยนแปลงเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ การขาดสารเหล่านี้ ส่งผลต่อจำนวนและการทำงานของเซลล์เม็ดเลือด

เหล็ก (Iron)

ธาตุเหล็กเป็นสารจำเป็นในการสร้าง heme โดยเป็นนิวเคลียสของ prophyrin ring และเมื่อ heme รวมกับ globin จะได้ hemoglobin ซึ่งทำหน้าที่ร่วมกับออกซิเจนและนำออกซิเจนจากปอดไปยังเนื้อเยื่อต่างๆ นอกจากนี้ยังพบว่า ธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบของโปรตีนที่สำคัญในร่างกาย ได้แก่ myoglobin, cytochrome เป็นต้น

ปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายผู้ใหญ่ มีอยู่ 3-5 กรัม ร้อยละ 70 ของปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายจะอยู่ในรูปของ hemoglobin ในเม็ดเลือดแดง ร้อยละ 10-20 จะอยู่ในรูปของเหล็กสะสม ได้แก่ ferritin และ hemosiderin

เกล็ดชงลอนศาสตร์

ธาตุเหล็กจะพบอยู่ในอาหารทั่วไป อาหารที่มีธาตุเหล็กมาก ได้แก่ เนื้อสัตว์ ไข่ ผักใบเขียว การดูดซึมธาตุเหล็กจะเกิดขึ้นบริเวณ duodenum และ proximal jejunum โดยวิธี active transport ปริมาณที่ถูกดูดซึมจากอาหารประมาณวันละ 0.5- 1 มิลลิกรัม และการดูดซึมจะเพิ่มขึ้น ถ้าร่างกายมีความต้องการธาตุเหล็กมากขึ้น เช่น สตรีในวัยเจริญพันธุ์ เด็กเล็ก และขณะตั้งครรภ์ มีธาตุเหล็กอยู่เป็นจำนวนมากในโปรตีนจากเนื้อสัตว์ ในรูปของ heme iron ซึ่งเหล็กจะอยู่ในรูปของ hemin (ferric form of heme) สามารถที่จะดูดซึมได้โดยไม่ต้องมีการเปลี่ยนแปลง ส่วนธาตุเหล็กที่มีอยู่ในอาหารอื่นๆ เช่น ผัก และ ธัญพืช จะอยู่ในรูปของ non-heme iron จะต้องเปลี่ยนมาอยู่ในรูปของ ferrous iron เสียก่อน จึงจะถูกดูดซึมผ่านผนังเซลล์ของลำไส้เล็ก

การดูดซึมของ non-heme iron นั้นจะขึ้นกับปัจจัยต่างๆ ดังต่อไปนี้

1. เหล็กที่อยู่ในรูปของ ferrous compound จะถูกดูดซึมได้ดีกว่า ferric compound
2. การดูดซึมจะลดลง ถ้าในทางเดินอาหารมีสารต่างๆ ต่อไปนี้คือ ยาลดกรด (antacids), tetracycline น้ำชา กาแฟ สารพวก chelators
3. การดูดซึมจะเพิ่มขึ้น ถ้ามีกรดในน้ำย่อยอาหาร (HCl), vitamin C

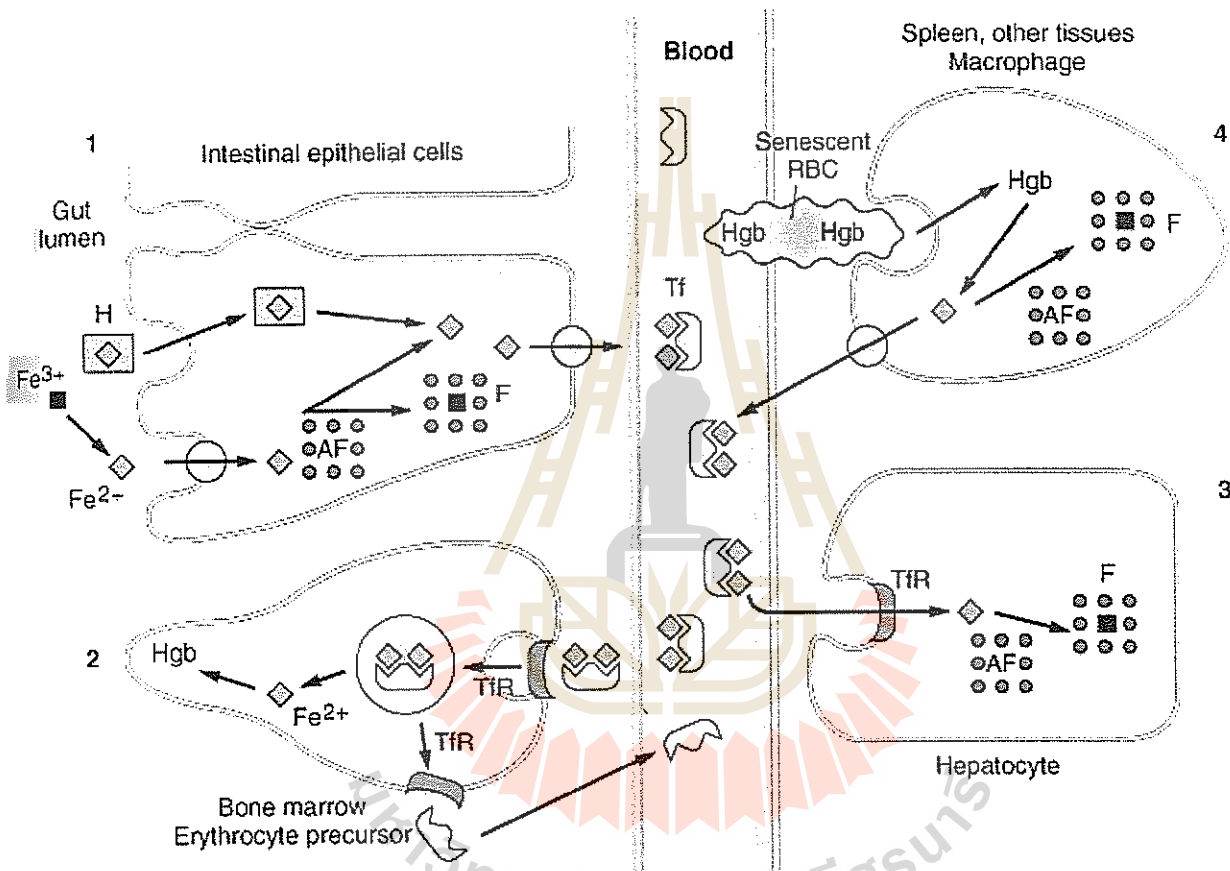
เหล็กในรูปของ ferrous iron เมื่อถูกดูดซึมจะถูกเปลี่ยนเป็น ferric iron ที่ mucosal cell ขณะเดียวกัน เหล็กในรูปของ ferric iron จะถูกแยกจาก hemin เหล็กที่ถูกดูดซึมทั้งหมดนี้อาจจะถูกขนส่งจาก mucosal cell ไปสู่พลาสมาโดยอาศัย transferrin หรืออาจจะถูกเปลี่ยนเป็น ferritin และเก็บสะสมอยู่ที่ mucosal cell ขึ้นกับปริมาณของเหล็กที่เก็บสะสมในร่างกาย และความต้องการเหล็กของร่างกายในขณะนั้น ถ้าปริมาณเหล็กสะสมในร่างกายมีน้อยและร่างกายมีความต้องการธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น เหล็กที่ถูกดูดซึมนี้อาจจะถูกขนส่งจาก mucosal cell ไปยังไขกระดูกเพื่อสร้างฮีโมโกลบินมากขึ้น

การดูดซึมธาตุเหล็กผ่าน luminal membrane ของ intestinal mucosal cell มี 2 กลไกหลักคือ active transport ของ ferrous iron และการดูดซึมของเหล็กที่อยู่บน heme (iron complex with heme) โดยการขนส่งของ ferrous iron ผ่าน luminal membrane ของ intestinal enterocyte จะถูกควบคุมโดย divalent metal transporter (DMT1) ในขณะที่การดูดซึมของ mucosal cell iron basolateral membrane เพื่อไปจับกับ plasma protein อยู่ในความควบคุมของ transporter IREG1 (หรือ ferroportin)

transferrin เป็น β -globulin จะทำหน้าที่ขนส่งเหล็กในพลาสมาในรูปของ transferrin-ferric iron complex เหล็กจะถูกขนส่งจาก mucosal cell ในลำไส้เล็ก หรือจากแหล่งสะสม ซึ่งได้แก่ ตับ ม้าม ไปยังไขกระดูก ซึ่งเป็นแหล่งที่มีการสร้างเม็ดเลือดแดง และ transferrin-ferric iron complex นี้จะจับ

กับ transferrin-receptor ซึ่งอยู่บนเซลล์เม็ดเลือดแดงที่กำลังแบ่งตัว (erythroid precursor) และเมื่อให้เหล็กกับเซลล์เม็ดเลือดแดงนั้นแล้ว transferrin และ transferrin receptor จะถูกนำกลับมาใช้อีก

เหล็กที่เก็บสะสมในร่างกายจะอยู่ในรูปของ ferritin และ hemosiderin เหล็กทั้ง 2 รูป จะถูกเก็บใน mucosal cell ของลำไส้เล็ก macrophage ในตับ ม้าม และ ไชกระดูก รวมทั้งมี ferritin อยู่ใน mucosal cell ของลำไส้เล็กด้วย



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig15_1 Absorption, transport, and storage of iron. Intestinal epithelial cells actively absorb inorganic iron and heme iron (H). Ferrous iron that is absorbed or released from absorbed heme iron in the intestine (1) is actively transported into the blood or complexed with apoferritin (AF) and stored as ferritin. In the blood, iron is transported by transferrin (Tf) to erythroid precursors in the bone marrow for synthesis of hemoglobin (Hgb) (2) or to hepatocytes for storage as ferritin (3). The transferrin-iron complexes bind to transferrin receptors (TfR) in erythroid precursors and hepatocytes and are internalized. After release of the iron, the TfR-Tf complex is recycled to the plasma membrane and Tf is released. Macrophages that phagocytize senescent erythrocytes (RBC) reclaim the iron from the RBC hemoglobin and either export it or store it as ferritin (4). Hepatocytes use several mechanisms to take up iron and store the iron as ferritin. See text.

ซึ่งไม่มีกลไกใด ที่จะขับถ่ายเหล็กออกจากร่างกาย แต่จะมีการสูญเสียเหล็กเล็กน้อยในแต่ละวัน โดยการลอกหลุดของ mucosal cells ของลำไส้เล็กออกมาทางอุจจาระ มีบางส่วนออกมากับน้ำดี ปัสสาวะ และ เหงื่อ ซึ่งการสูญเสียนี้ ไม่เกินวันละหนึ่งมิลลิกรัม

การควบคุมเภสัชจลนศาสตร์ของเหล็กในร่างกาย

การดูดซึมธาตุเหล็กในร่างกาย จะถูกควบคุมโดยปริมาณของธาตุเหล็กที่เก็บสะสมในร่างกาย โดยเฉพาะปริมาณของ ferritin ที่ mucosal cell ของลำไส้เล็ก และยังขึ้นกับอัตราการสร้างเม็ดเลือดแดง เมื่อมีการสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น จะมีการเพิ่มปริมาณของ transferrin receptors ที่เซลล์เม็ดเลือดแดงที่กำลังเจริญเติบโต การเพิ่มปริมาณของ receptors เหล่านี้ จะเพิ่มอัตราการดูดซึมเหล็กของร่างกายด้วย ทั้ง transferrin และ ferritin ที่ mucosal cells ของลำไส้เล็กจะควบคุมการดูดซึมเหล็กในร่างกาย สำหรับผู้ที่มิภาวะของการขาดธาตุเหล็กจะมีการสร้าง transferrin receptor เพิ่มมากขึ้น และปริมาณ ferritin จะลดน้อยลง ทำให้มีการดูดซึมเหล็กมากขึ้น การสร้าง apoferritin อยู่ในความควบคุมของ cytoplasmic binding protein (IRP-1 และ IRP-2) และ iron regulatory element บน mRNA คือ iron responsive element (IRE) เมื่อขาดแคลนธาตุเหล็ก (iron deficiency) IRP จะจับกับ mRNA IRE และยับยั้ง translation ของ apoferritin ตรงกันข้ามกับภาวะที่มีเหล็กมากเกินไป (iron overload state) จะมีปริมาณของ transferrin ลดน้อยลง และปริมาณ ferritin เพิ่มมากขึ้น ซึ่งจะทำให้การดูดซึมเหล็กลดน้อยลง เพราะการจับของ IRP กับ mRNA IRE จะถูกขัดขวาง การสร้าง apoferritin จะเพิ่มขึ้น

สาเหตุของการขาดธาตุเหล็ก

1. ได้รับเหล็กจากอาหารไม่เพียงพอ เช่น รับประทานอาหารน้อย หรือรับประทานอาหารที่มีเหล็กในรูปที่ดูดซึมไม่ได้ เช่น ไม่รับประทานเนื้อสัตว์ รับประทานแต่ธัญพืช ซึ่งมีสารพวก phytate ทำให้การดูดซึมเหล็ก เป็นไปได้น้อย หรือบางภาวะของร่างกาย จะมีความต้องการเหล็กเพิ่มขึ้น การรับประทานอาหารเท่าเดิม อาจจะทำให้ขาดธาตุเหล็กได้ เช่น ขณะตั้งครรภ์ ให้นมบุตร สตรี วัยเจริญพันธุ์ที่สูญเสียเลือดทางระดูทุกเดือน

2. มีการดูดซึมผิดปกติ เช่น ในรายของกระเพาะอาหารอักเสบเรื้อรัง เป็นโรคของลำไส้เล็กส่วนเรื้อรัง

3. มีการสูญเสียเลือด เช่น โรคกระเพาะอาหาร ริดสีดวงทวาร จะมีการสูญเสียเลือด แม้จะเป็นจำนวนน้อย แต่เมื่อมีการสูญเสียเป็นเวลานาน ก็เป็นสาเหตุของการขาดเหล็กได้ หรือ จากสาเหตุอื่น เช่น การใช้ยาในกลุ่ม antiinflammatory drugs การมีพยาธิปากขอ เป็นต้น

อาการที่เกิดขึ้นนั้น จะขึ้นกับความรุนแรงของการขาดเหล็กที่เป็นน้อยอาจไม่มีอาการเลย ผู้ป่วยมักจะไม่รู้สึกตัวเมื่อเริ่มเป็น อาการที่พบในเลือดจางจากการขาดเหล็กมีดังนี้ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร ซีด เวียนศีรษะ แสบลิ้น และลิ้นเถียนแดง (glossitis) เล็บอ่อน งอนซ้นขึ้น (koilonychia) ถ้าตรวจทางห้องปฏิบัติการ จะพบว่า

1. ระดับ hemoglobin ลดลงต่ำกว่าปกติมาก (ค่า hemoglobin ปกติในชาย 14-16 กรัมเปอร์เซ็นต์ และหญิง 12 – 14 กรัมเปอร์เซ็นต์)
 2. ตรวจสเมียร์เลือด จะพบเม็ดเลือดแดงมีขนาดเล็ก และคืดสีอ่อน (hypochromic microcytic anemia)
 3. ระดับของ serum iron มักจะต่ำกว่า 40 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (ค่าปกติ 90-150 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
 4. ถ้าหาระดับของ serum ferritin ก็จะลดลงต่ำกว่า 10 (ค่าปกติ 10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$) แสดงว่าไม่มีเหล็กสะสมเหลืออยู่เลย
 5. ส่วน total iron binding capacity (TIBC, transferrin) เพิ่มขึ้นมากกว่า 400 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ เนื่องจากการขาดเหล็ก (ค่าปกติ 250-350 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$)
 6. เมื่อทำ bone marrow stain จะไม่พบ stainable iron แสดงให้เห็นว่าเหล็กที่เก็บสะสมไว้ในรูปของ hemosiderin ได้ถูกนำไปใช้หมดแล้ว
- ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

มีทั้งรูปแบบที่ใช้รับประทาน และในรูปของยาฉีด การบริหารเหล็กโดยการรับประทาน ถือเป็นวิธีที่ดีที่สุด เนื่องจากมีราคาถูก ให้ผลในการรักษาดีเท่าเทียมกับยาฉีดสำหรับยาฉีดจะใช้ในรายที่จำเป็นเท่านั้น

ในการรักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็กนั้นควรเลือกใช้เหล็กในรูปของ ferrous compound ซึ่งถูกดูดซึมได้ดีกว่า ferric salt ถึง 3 เท่า

เกลือของเหล็กทั้งหมดนี้มีการดูดซึมและอาการไม่พึงประสงค์ที่ไม่แตกต่างกัน แต่ยาที่นิยมใช้กันเป็นอันดับแรกมักเป็น ferrous sulfate (drug of choice) และขนาดยาที่ใช้ในการรักษาภาวะโลหิตจางคือ 200 มิลลิกรัม/วัน (ในรูปของเหล็ก) ระยะเวลาที่ใช้ในการรักษาจะใช้เวลา 3-6 เดือน เพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจาง และเพื่อที่จะให้มีเหล็กเก็บสะสมในร่างกาย

การตอบสนองของร่างกาย เมื่อได้รับธาตุเหล็กในภาวะที่เกิดโลหิตจางจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ในเวลาประมาณหนึ่งสัปดาห์จะมีการเพิ่มปริมาณของ reticulocyte เนื่องจากการสร้างเม็ดเลือดแดงเกิดขึ้นจำนวนมาก และเม็ดเลือดแดงเหล่านี้เข้าไปอยู่ในกระแสเลือดระดับฮีโมโกลบินจะเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในเวลา 2-4 สัปดาห์ หลังการรับประทานยาพวกเหล็ก และกลับสู่ภาวะปกติในเวลา 1-3 เดือน

หลังจากนั้น ยังคงให้ผู้ป่วยรับประทานเหล็กต่อไปอีกประมาณ 3 เดือน เพื่อให้มี เหล็กเก็บสะสมใน ร่างกาย

Preparation	Tablet Size	Elemental Iron per Tablet	Usual Adult Dosage (Tablets per Day)
Ferrous sulfate, hydrated	325 mg	65 mg	3-4
Ferrous sulfate, desiccated	200 mg	65 mg	3-4
Ferrous gluconate	325 mg	36 mg	3-4
Ferrous fumarate	100 mg	33 mg	6-8
	325 mg	106 mg	2-3

อาการไม่พึงประสงค์

การให้เหล็กในรูปแบบของยารับประทานขนาดมากพบว่าอาการตอบสนองต่อยาจะเพิ่มขึ้นขณะ เดียวกันจะพบอาการข้างเคียงมากตามไปด้วย

1. ที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ท้องเดิน เมื่ออาหาร เจ็บหน้าอก (heartburn) จึงควรให้ยา โดยเริ่มจากขนาดน้อยแล้วค่อยเพิ่มมากขึ้น และควรรับประทานยาหลังอาหารทันที
2. ทำให้มีอาการระคายเคืองต่อผิวหนัง ควรบอกกล่าวให้คนไข้ทราบไว้ก่อน

เหล็กในรูปแบบของยาฉีด (Parenteral iron preparation)

ได้กล่าวแล้วว่านิยมนำเหล็กในรูปแบบของยารับประทานมากกว่าพวดยาฉีดจะใช้ยาฉีดพวก เหล็กในกรณีที่เป็น ดังนี้

1. ผู้ป่วยไม่สามารถทนต่ออาการข้างเคียงของเหล็กในรูปแบบของยารับประทาน
2. พวกที่มีภาวะโลหิตจาง จากการขาดเหล็กอย่างรุนแรง ซึ่งไม่สามารถจะให้ในรูปแบบของยา รับประทานแต่เพียงอย่างเดียว
3. ผู้ป่วยที่มีโรคของทางเดินอาหาร เช่น ulcerative colitis, enteritis ทำให้การดูดซึมยาไม่เพียงพอ
4. ผู้ป่วยที่เชื่อถือไม่ได้ว่าจะกินยาตามสั่ง เช่น คนแก่ ผู้ป่วย โรคจิต

ยาฉีดในรูปแบบของเหล็กที่ใช้กันมาก คือ Iron Dextran Injection U.S.P. (Imferon) เป็น complex ของ ferric hydroxide กับ low-molecular-weight dextran อยู่ใน colloidal solution มีปริมาณ เหล็ก 50 มิลลิกรัม ต่อมิลลิลิตร บริหารเข้าสู่ร่างกายโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ และหลอดเลือดดำ นอกจากนี้ มียาฉีดชนิดอื่น ได้แก่ iron-sucrose complex และ iron sodium gluconate

การฉีดเข้ากล้ามเนื้อมีข้อเสีย คือ ทำให้บริเวณที่ฉีดเจ็บปวด และมีสีน้ำตาลติดอยู่เป็นเวลานานจึงไม่ นิยม และการฉีดเข้าหลอดเลือดดำมีโอกาสที่จะเกิดการแพ้ยาได้

ขนาดยาที่ใช้ฉีดเพื่อแก้ไขภาวะโลหิตจางและเพื่อเก็บสะสมเหล็กไว้ในร่างกายสำหรับผู้ที่มี น้ำหนัก 70 กิโลกรัม คือ

$$\text{gram of Fe required} = 0.25 \times (\text{Hb}_{\text{normal}} - \text{Hb}_{\text{patient}})$$

ปัจจุบันนิยมบริหารแบบให้ขนาดยาทั้งหมดที่คำนวณได้เพียงครั้งเดียว (single dose) ทางหลอดเลือดดำ โดยผสมกับน้ำเกลือ และให้ในเวลาที่ยาวกว่า 1-2 ชั่วโมง

ประโยชน์ในการรักษา

1. ใช้รักษาภาวะโลหิตจางจากการขาดธาตุเหล็ก (iron-deficiency anemia) เพื่อทดแทนธาตุเหล็กที่ขาดไปอย่างรวดเร็วแต่สิ่งสำคัญที่สุดคือ ต้องไม่ลืมรักษาสาเหตุที่ทำให้เกิดการขาดธาตุเหล็กนั้นด้วย
2. ใช้ป้องกัน การขาดธาตุเหล็ก เช่น ในรายของหญิงมีครรภ์ มารดาในระยะให้นมบุตร เด็กในวัยเจริญเติบโต เนื่องจากภาวะดังกล่าวร่างกายมีความต้องการเหล็กมากขึ้น บุคคลเหล่านี้จึงควรได้รับธาตุเหล็กเสริมในรูปแบบของยาเม็ด

การเกิดพิษจากเหล็ก

1. พิษเฉียบพลัน (Acute iron toxicity)

พบได้บ่อยในเด็กเล็ก การได้รับเหล็กปริมาณมาก จะทำให้เกิดอาการพิษต่อระบบทางเดินอาหาร ทำให้ปวดท้อง อาเจียน ท้องร่วง และมีโลหิตออกมากับอุจจาระ ความดันโลหิตลดลง หหมดสติ โคม่า และตาย การแก้พิษเฉียบพลันจากเหล็ก นอกจากจะป้องกันการดูดซึมโดยการล้างท้องแล้ว อาจใช้ยาแก้พิษจากเหล็ก (antidote) คือ deferoxamine ซึ่งเป็น chelating agent ให้ไปจับกับเหล็กในกระแสเลือดและขับออกทางอุจจาระและปัสสาวะ การบริหาร deferoxamine เข้าสู่ร่างกาย สามารถทำได้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อและฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

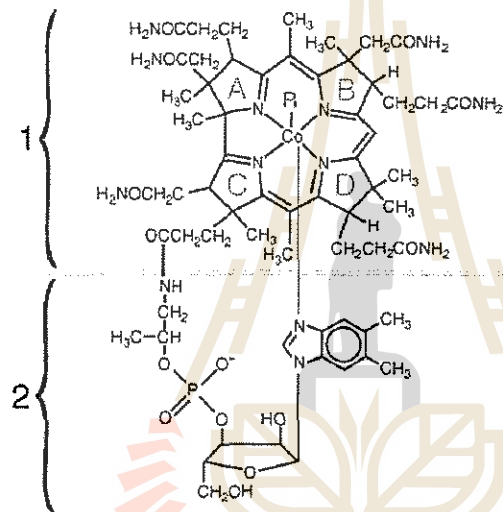
2. พิษเรื้อรัง (Chronic iron toxicity of iron overload)

ได้แก่ hemochromatosis เกิดจากการมีเหล็กปริมาณมากเกินไปในร่างกาย เหล็กจึงไปจับอวัยวะต่างๆ ได้แก่ หัวใจ ตับ ตับอ่อน ทำให้อวัยวะนั้นไม่สามารถทำงานได้ตามปกติ และเป็นสาเหตุของการตาย โดยผู้ป่วย hemochromatosis เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้มีการดูดซึมธาตุเหล็กมากกว่าปกติ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับเลือด (red cell transfusion) อยู่บ่อยๆ และเป็นระยะเวลานานทำให้มีการสะสมของเหล็กในร่างกายมากขึ้น

การรักษาผู้ป่วย Iron overload ในภาวะที่ไม่มีโลหิตจางร่วมด้วยทำได้โดย intermittent phlebotomy เพื่อนำเลือดออกจากร่างกายหนึ่งยูนิต (500 มิลลิลิตร) ทุกสัปดาห์จนกว่าเหล็กส่วนเกินนั้นจะถูกนำออกจากร่างกายหมด (เลือดหนึ่งยูนิตจะมีเหล็กอยู่ 250 มิลลิกรัม) ส่วนการใช้ deferoxamine มีข้อจำกัดในกรณีนี้ เนื่องจากในรายที่จะไม่สามารถจะทำ phlebotomy อาจใช้ deferoxamine ได้ ปัจจุบันมีการใช้ oral iron chelator คือ deferasirox สำหรับการรักษาภาวะ iron overload ด้วย

วิตามิน B₁₂ (Cyanocobalamin)

วิตามิน B₁₂ มีสูตรโครงสร้างคล้าย โดยมี porphyrin โดยมี cobalt atom ติดอยู่กับนิวคลีโอไทด์ deoxyadenosyl cobalamin และ methylcobalamin เป็น active form ของวิตามินในร่างกาย ในธรรมชาติ ได้มาจากการสังเคราะห์ของแบคทีเรีย พืชหรือสัตว์ไม่สามารถจะสร้างขึ้นเองได้ แหล่งของวิตามิน B₁₂ ในอาหารจึงได้มาจากการสร้างของแบคทีเรียในเนื้อสัตว์โดยเฉพาะตับและใน ไข่ นม เนย ดังนั้นมนุษย์ จะได้รับวิตามินชนิดนี้จากการรับประทานอาหารเข้าไปเท่านั้น วิตามิน B₁₂ ในอาหารและในรูปของยา ซึ่งได้แก่ cyanocobalamin และ hydroxocobalamin เมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้ว จะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปของ active form คือ deoxyadenosylcobalamin และ methylcobalamin



Vitamin B ₁₂ Congeners	
Permissive Name	R Group
Cyanocobalamin (Vitamin B ₁₂)	-CN
Hydroxocobalamin	-OH
Methylcobalamin	-CH ₃
5'-Deoxyadenosylcobalamin	-5'-Deoxyadenosyl

Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

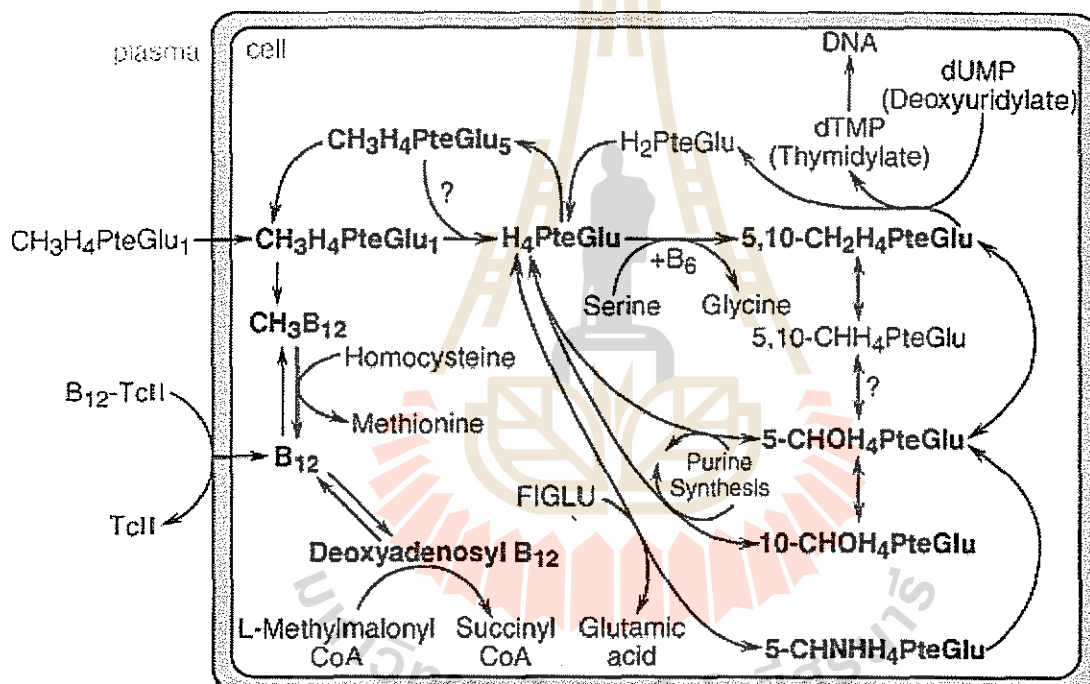
Fig 15_2 The structures and nomenclature of vitamin B₁₂ congeners.

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

วิตามิน B₁₂ และ folic acid มีความสำคัญในการสร้าง DNA และการสร้างโปรตีน การขาด

สารอาหารชนิดใด ชนิดหนึ่ง จะมีผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์เม็ดเลือดในไขกระดูก ซึ่งปกติมีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็วอยู่ตลอดเวลา โดยเฉพาะการเจริญเติบโตของนิวเคลียสของเซลล์เม็ดเลือด เป็นผลให้เกิด megaloblastic anemia อีกทั้งยังทำให้เกิดความผิดปกติของระบบประสาทโดย

1. Deoxyadenosylcobalamin เป็น cofactor ในการเปลี่ยน methylmalonyl-CoA ไปเป็น succinyl-CoA โดย เอนไซม์ methylmalonyl-CoA mutase เมื่อ ขาดวิตามิน B₁₂ จะเกิดการสะสมของ methylmalonyl-CoA มีการสร้าง fatty acid ที่ผิดปกติ และ fatty acid ที่ผิดปกตินี้ จะรวมเข้ากับผนังเซลล์ของระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้เกิดความผิดปกติทางระบบประสาท (neurological manifestation) เมื่อขาดวิตามิน B₁₂



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 15_3 Interrelationships and metabolic roles of vitamin B₁₂ and folic acid.

See text for explanation and [Figure 53-9](#) for structures of the various folate coenzymes. FIGLU, formiminoglutamic acid, which arises from the catabolism of histidine; TcII, transcobalamin II; CH₃H₄PteGlu₁, methyltetrahydrofolate.

2. Methylcobalamin เป็น cofactor ที่จำเป็นในการสร้าง 5-CH₃-H₄ folate (5-methyl-tetrahydrofolate, MTHF) และ homocysteine ไปเป็น H₄ folate (tetrahydrofolate, THF) และ methionine โดย เอนไซม์ H₄-folate-homocysteine methyltransferase ปฏิกริยานี้ cobalamin และ methylcobalamin

สามารถเปลี่ยนกลับไปได้ เมื่อขาดวิตามิน B₁₂ MTHF ไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น THF ซึ่งเป็น precursor ของ folate cofactor และมีการสะสมของ MTHF (methylfolate trap) แต่จะขาด folate cofactor ที่ใช้ในการสร้าง deoxythymidylate (dTMP) และ purine ซึ่งจำเป็นในการสร้าง DNA ดังนั้น ทั้งวิตามิน B₁₂ และ folate จะมีความสัมพันธ์กันในขบวนการเมตาบอลิซึมและสารทั้ง 2 เป็น cofactor ที่จำเป็นในการสร้าง purine และ pyrimidine ซึ่งจำเป็น ในการสร้าง DNA ถ้าขาดสารใดสารหนึ่ง จะเกิดความผิดปกติในระบบเลือด เกิดภาวะ megaloblastic anemia

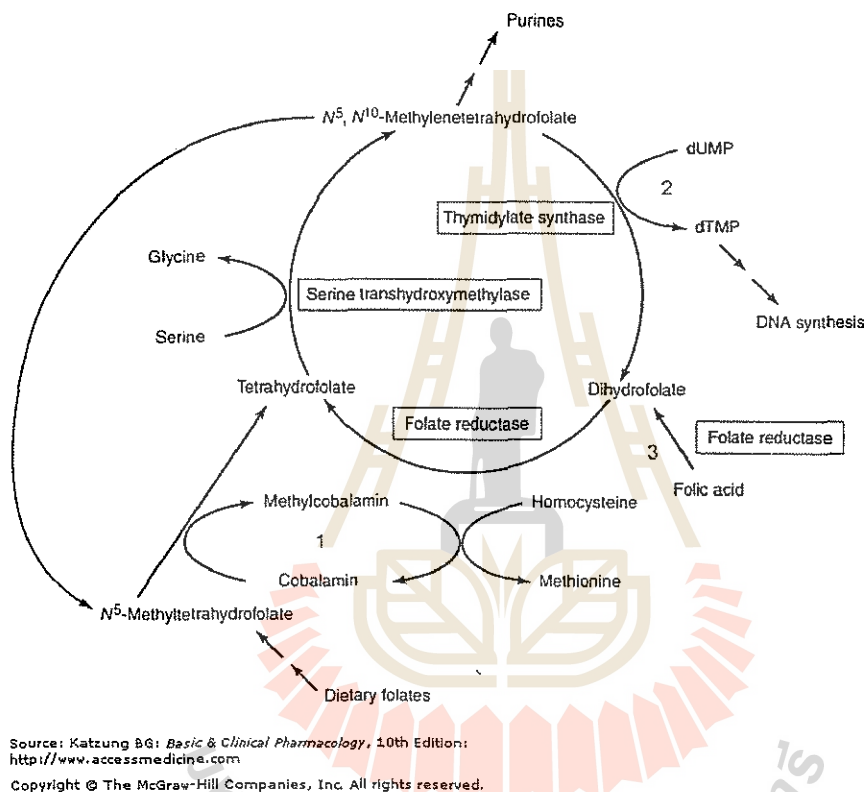


Fig 15_4 Enzymatic reactions that use folates. Section 1 shows the vitamin B₁₂-dependent reaction that allows most dietary folates to enter the tetrahydrofolate cofactor pool and becomes the "folate trap" in vitamin B₁₂ deficiency. Section 2 shows the dTMP cycle. Section 3 shows the pathway by which folic acid enters the tetrahydrofolate cofactor pool. Double arrows indicate pathways with more than one intermediate step.

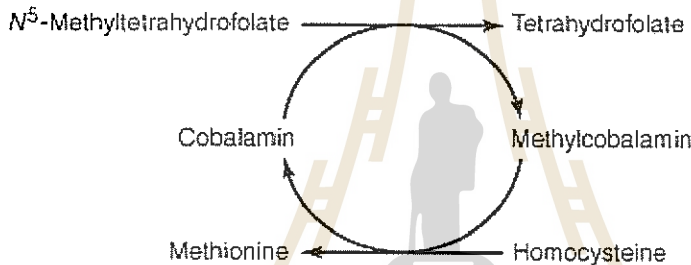
การขาดวิตามิน B₁₂ จะมีผลต่อการสร้างเม็ดเลือด ทำให้การแบ่งนิวเคลียสผิดปกติ ในขณะที่การแบ่ง cytoplasm เป็นไปตามปกติ ทำให้เซลล์เม็ดเลือดมีรูปร่างผิดปกติ และมีเซลล์ตายขณะแบ่งตัวในกระแสเลือด จะพบเซลล์ เม็ดเลือดแดงขนาดใหญ่ (macrocyte) และ hypersegmented polymorphonuclear leukocyte นอกจากภาวะของ megaloblastic anemia แล้ว ยังพบอาการอื่นได้แก่ เบื่ออาหาร อาหารไม่ย่อย เพราะขาดกรดในกระเพาะ และ อาการทางระบบประสาท (neurological

diseases) ได้แก่ ชาปลายมือปลายเท้า vibration และ position sense เสื่อม สูญเสียความทรงจำ เนื่องจากขาดวิตามิน B₁₂ ที่จะช่วยรักษา myelin sheath

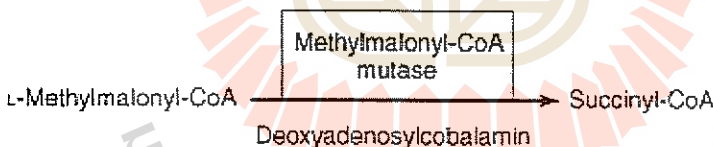
เภสัชจลนศาสตร์

วิตามิน B₁₂ ในอาหารจะถูกดูดซึมโดยจับกับ intrinsic factor (เป็นสาร glycoprotein ที่ถูกสร้างขึ้นโดย parietal cell ของผนังกระเพาะอาหาร มีน้ำหนักโมเลกุล 60,000) ได้ intrinsic factor-vitamin B₁₂ complex และถูกดูดซึมที่ distal ileum โดย specific receptor-mediated transport system ดังนั้นถ้ามีสาเหตุใดก็ตาม ทำให้การสร้างหรือการหลั่ง intrinsic factor ลดลง จะมีผลทำให้วิตามิน B₁₂ ถูกดูดซึมน้อยลงจนอาจเป็นสาเหตุให้ขาดวิตามินได้ และเกิดภาวะ pernicious anemia

A. Methyl transfer



B. Isomerization of L-Methylmalonyl-CoA



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

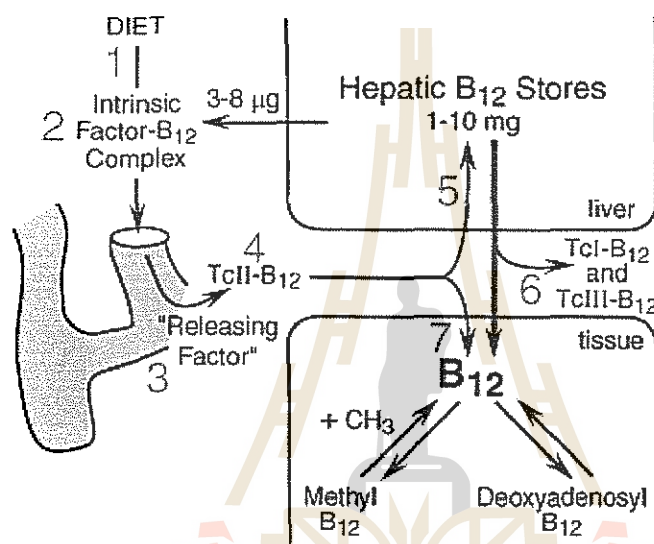
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 15_5 Enzymatic reactions that use vitamin B₁₂. See text for details

เมื่อวิตามิน B₁₂ ถูกดูดซึมแล้ว จะถูกนำไปยังเซลล์ต่างๆ ของร่างกาย โดยรวมกับ plasma glycoprotein คือ transcobalamin II ส่วนที่เหลือจะเก็บไว้ที่ตับ ซึ่งเป็นแหล่งสะสมของวิตามินในร่างกาย และมีอยู่ราว 50-90% ของปริมาณวิตามิน B₁₂ ที่มีอยู่ในร่างกายทั้งหมด (5 มิลลิกรัม)

วิตามิน B₁₂ จำนวน 3-8 µg จะถูกขับออกมาสู่ทางเดินอาหารทุกวัน โดยออกมากับน้ำดี แต่จะถูกดูดกลับสู่ ileum อีกโดยอาศัย intrinsic factor วงจรนี้ เรียกว่า enterohepatic circulation ดังนั้นถ้า

ขบวนการดูดกลับของวิตามินธูกรบวง จะมีผลทำให้ปริมาณของวิตามินที่สะสมไว้ในตับลดน้อยลงจนเป็นสาเหตุของการขาดวิตามินได้ การขาดวิตามินจะไม่แสดงอาการจนกว่าปริมาณสะสมที่ตับ จะเหลือต่ำกว่า 0.1 มิลลิกรัม และปริมาณของวิตามินใน plasma ต่ำกว่า 100 pg/ml (ค่าปกติ 450 pg/ml) ดังนั้นจึงไม่น่าแปลกในที่มีเหตุของการรักษาไปแล้วเป็นเวลาหลายปี กว่าจะกลับเป็นอีกและหลังจากการหลัง intrinsic factor หายไป แล้วนานถึง 3-6 ปี อาการของการขาดวิตามิน B₁₂ จึงปรากฏ เช่น ในรายที่ทำการผ่าตัดกระเพาะอาหาร ผู้ที่รับประทานมังสะวิรัติ อาการของการขาดวิตามินจะยิ่งปรากฏช้ากว่าพวกที่ขาด intrinsic factor



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 15_6 The absorption and distribution of vitamin B₁₂.

Deficiency of vitamin B₁₂ can result from a congenital or acquired defect in any one of the following: (1) inadequate dietary supply; (2) inadequate secretion of intrinsic factor (classical pernicious anemia); (3) ileal disease; (4) congenital absence of transcobalamin II (TcII); or (5) rapid depletion of hepatic stores by interference with reabsorption of vitamin B₁₂ excreted in bile. The utility of measurements of the concentration of vitamin B₁₂ in plasma to estimate supply available to tissues can be compromised by liver disease and (6) the appearance of abnormal amounts of transcobalamins I and III (TcI and III) in plasma. Finally, the formation of methylcobalamin requires (7) normal transport into cells and an adequate supply of folic acid as CH₃H₄PteGlu₁.

ความต้องการวิตามินของร่างกาย (Minimum daily requirement)

ร่างกายต้องการวิตามิน B₁₂ เพียงวันละ 2-3 µg

สาเหตุของการขาดวิตามิน B₁₂

1. โรคของทางเดินอาหาร เช่น malabsorption syndrome หรือ inflammatory bowel disease ทำให้การดูดซึมวิตามิน B₁₂ ลดลง
2. ภาวะที่ไม่มีกรดในกระเพาะอาหาร (gastric achlorhydria) จะลดการหลั่ง intrinsic factor ด้วย ภาวะนี้มักเกิดขึ้นหลังจากการผ่าตัดกระเพาะอาหาร
3. การสร้าง antibody ต่อ intrinsic factor หรือ intrinsic factor-B₁₂ complex ทำให้วิตามิน B₁₂ ดูดซึมไม่ได้

อาการไม่พึงประสงค์

ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ แม้ว่าจะให้วิตามิน B₁₂ ขนาดสูงแก่ผู้ป่วย เนื่องจากสามารถจะขับออกจากร่างกายได้รวดเร็วทั้งทางปัสสาวะและอุจจาระ

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

1. Cyanocobalamin Injection U.S.P. (Rubramin[®]) ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular) และใต้ผิวหนัง (deep subcutaneous) มีตัวยาสสำคัญ 30, 100, 1,000 µg/ml
2. Hydroxocobalamin N.F (Alpharedisol[®]) ใช้ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ มีตัวยาสสำคัญ 1,000 µg/ml
3. Oral cyanocobalamin เป็นยาเม็ดใช้รับประทาน ขนาด 25, 50, 100, 250, 500, 1,000 µg

การรักษาด้วยวิตามิน B₁₂ ต้องบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จึงจะได้ผลแน่นอนกว่าการให้โดยการรับประทาน เพราะเกือบทุกรายของการขาดวิตามิน B₁₂ มีสาเหตุมาจากการดูดซึมผิดปกติ ในรายของ pernicious anemia ต้องให้การรักษาไปจนตลอดชีวิต หรือจนกว่าจะพบสาเหตุโดยฉีด วิตามิน B₁₂ 100-1,000 µg I.M ทุกวัน หรือทุกวันเว้นวัน เป็นเวลา 1-2 สัปดาห์ หลังจากนั้น ให้ 100 µg I.M เดือนละครั้งตลอดชีวิต ถ้ามีอาการทางระบบประสาทต้องฉีดวิตามิน B₁₂ ทุก 1-2 สัปดาห์ เป็นเวลา 6 เดือน แล้วจึงเปลี่ยนเป็นให้เดือนละครั้ง

ภายหลังจากการฉีดวิตามิน B₁₂ พบว่าการตอบสนองต่อยาจะเกิดขึ้นรวดเร็ว การสร้างเม็ดเลือดในไขกระดูกจะกลับสู่ภาวะปกติภายใน 48 ชั่วโมง reticulocyte จะเพิ่มจำนวนภายในวันที่ 2-3 ของการรักษา และขึ้นสูงสุดในวันที่ 5-10 ฮีโมโกลบินจะเพิ่มขึ้นภายในสัปดาห์แรก และเข้าสู่ภาวะปกติใน 1-2 เดือน ในรายที่มีอาการทางระบบประสาทมาไม่นาน เช่น ไม่เกิน 6 เดือน ภายหลังจากการรักษาอาการจะกลับสู่ปกติได้

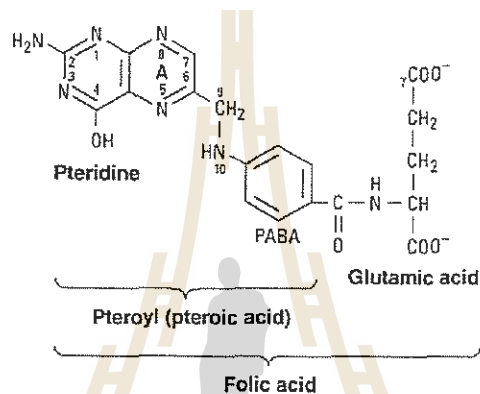
ประโยชน์ในการรักษา

ใช้เพื่อรักษาและป้องกันภาวะของการขาดวิตามิน B₁₂ ได้แก่

1. Pernicious anemia ซึ่งมีสาเหตุจากการขาด intrinsic factor
2. ภาวะที่ทำให้ขาดวิตามิน B₁₂ เช่น idiopathic steatorrhea, malabsorption syndrome

Folic acid (Pteroylglutamic acid)

Folic acid เป็นวิตามินที่ประกอบด้วย pteridine heterocycle, p-aminobenzoic acid และ glutamic acid พบในสัตว์และพืชสีเขียว โดยเฉพาะในตับ ยีสต์ ผักที่มีสีเขียว ผลไม้ต่างๆ วิตามินนี้ถูกทำลายได้ง่าย ในขบวนการปรุงอาหาร



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 15_7 The structure and numbering of atoms of folic acid.

(Reproduced, with permission, from Murray RK et al: *Harper's Biochemistry*, 24th ed McGraw-Hill, 1996.)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Folic acid เมื่ออยู่ในร่างกายจะเปลี่ยนเป็น dihydrofolate (H₂ folate) โดยเอ็นไซม์ dihydrofolate reductase และถูก reduced ต่อได้ tetrahydrofolate (THF) หรือ folinic acid ซึ่งจะทำหน้าที่เป็น cofactor นำ carbon หนึ่งอะตอมไปให้กับปฏิกิริยาในร่างกาย ได้แก่ การสร้าง DNA โดยเฉพาะในการสร้าง purine และ thymidylic acid ดังนั้นเมื่อขาด folic acid จะมีผลต่อเซลล์เม็ดเลือดแดง ที่มีการเจริญเติบโตเร็วทำให้เกิด megaloblastic เช่นเดียวกับการขาด วิตามิน B₁₂ แต่ต่างกันตรงที่ภาวะของการขาด folic acid จะไม่มีอาการทางประสาทร่วมด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ folic acid ในรูปของยาทางปาก พบว่ายาจะถูกดูดซึมถึง 65 % มีระดับยาสูงสุดในเลือดในเวลา 1 ชั่วโมง ยาถูกดูดซึมเร็วที่สุดที่ส่วนต้นของลำไส้เล็ก และมี enterohepatic circulation ของวิตามินด้วย folic acid ถูกทำลายในร่างกาย และถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระ ปริมาณ folate ที่สะสมในร่างกายมี 5-10 มิลลิกรัม ซึ่งจะเพียงพอสำหรับการใช้ในเวลา 3-6 เดือน ถ้าร่างกายไม่ได้รับวิตามินจากอาหารภายนอก

ปริมาณวิตามินที่ร่างกายต้องการอย่างน้อย 50 µg ต่อวัน คนท้องมีความต้องการเพิ่มขึ้น อาจถึง วันละ 400 µg

สาเหตุของการขาด folate

1. รับประทานอาหารไม่เพียงพอ พบได้มาก ซึ่งจะตรงกันข้ามกับการขาดวิตามิน B₁₂
2. มีการขัดขวางการดูดซึมกลับของวิตามิน โดย enterohepatic cycle เช่น ในโรคตับ (liver disease) โรคพิษสุราเรื้อรัง เนื่องจาก alcohol มีพิษ โดยตรงต่อเซลล์ของตับ
3. ได้รับยาบางชนิดที่จะไปขัดขวางการดูดซึม และการสะสมของ folate ในเนื้อเยื่อ ได้แก่ ยาระงับการชัก (phenytoin, primidone), oral contraceptive, isoniazid
4. ได้รับยาบางชนิดที่ จะยับยั้งเอนไซม์ dihydrofolate reductase ที่จะช่วยในปฏิกิริยาการเปลี่ยน จาก folic acid ไปเป็น folinic acid ได้แก่ ยาพวก 4-aminofolic analogs เช่น methotrexate และยาอื่นๆ เช่น trimethoprim, pyrimethamine
5. โรคทางเดินอาหาร เช่น tropical หรือ nontropical sprue
6. หญิงตั้งครรภ์ร่างกายจะต้องการ folate มากขึ้น

อาการไม่พึงประสงค์

ยังไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จาก folic acid และ folinic acid แม้จะให้ในขนาดมาก

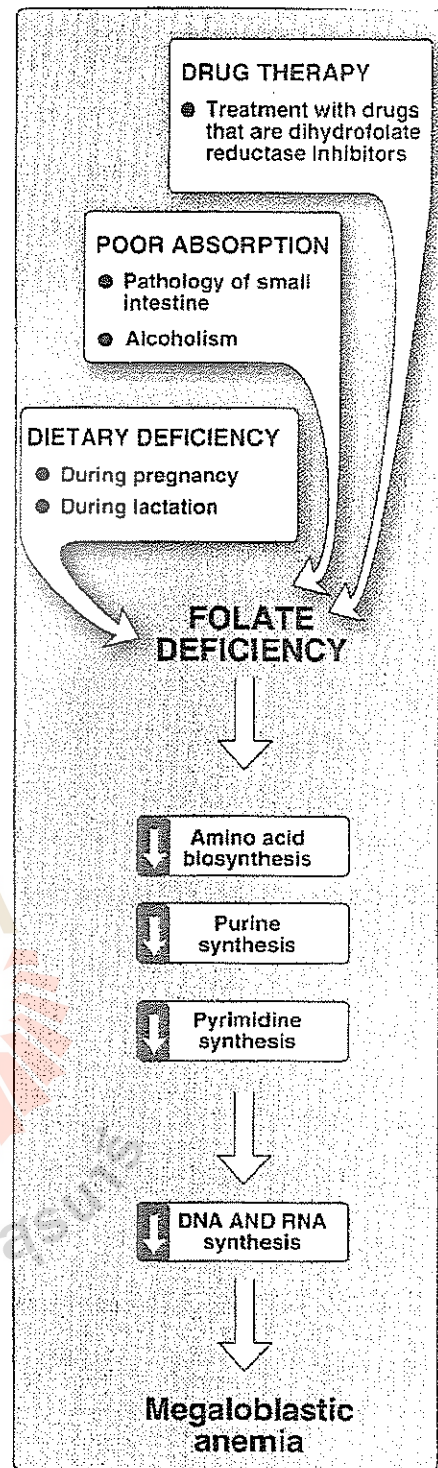


Figure 20.27 Causes and consequences of folic acid depletion.

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

1. Folic acid U.S.P., B.P. (Folvite[®]) เป็นยาเม็ด (5 มิลลิกรัมต่อเม็ด) และนำยาสำหรับฉีด ยาฉีด อยู่ในรูปของ sodium folate มีตัวยาสำคัญ 5, 10 mg/ml

2. Citrovorum factor (Folinic acid, Leucovorin[®]) มีเฉพาะรูปของยาฉีด

ขนาดที่ใช้คือให้รับประทานวันละ 5 มิลลิกรัม ในการรักษา megaloblastic anemia ที่มีสาเหตุจากการขาด folate และเพียงพอที่จะเก็บสะสม folate ไว้ในร่างกาย ส่วนระยะเวลาในการรักษาจะต้องให้ยาไปจนกว่าจะกำจัดสาเหตุของการขาดวิตามินได้

การตอบสนองต่อ folic acid ของร่างกายจะคล้ายคลึงกับการให้วิตามิน B₁₂ คือ hemoglobin จะเพิ่มขึ้นในสัปดาห์แรก และภาวะ megaloblastic anemia จะเข้าสู่ภาวะปกติภายใน 1-2 เดือน

ประโยชน์ในการรักษา

1. ทดแทนการขาด folate จากอาหาร หรือ megaloblastic anemia ที่เกิดจากการขาดอาหาร ซึ่งต้องแน่ใจว่าไม่ใช่ pernicious anemia เพราะ folic acid มีผลทำให้ภาวะโลหิตจางดีขึ้น แต่ไม่สามารถรักษาอาการทางระบบประสาทได้ จึงมีความสำคัญอย่างมากในการที่จะหาสาเหตุว่าภาวะโลหิตจางนั้นเกิดจากการขาด folic acid หรือวิตามิน B₁₂ เพื่อที่จะได้ให้การรักษาที่ถูกต้อง

2. สตรีมีครรภ์ร่างกายต้องการ folate มากขึ้น จึงต้องให้รับประทานเพื่อป้องกันการขาด folic acid และเป็นการป้องกันการเกิด congenital neural tube defect ในเด็กแรกเกิดด้วย เนื่องจากมีหลักฐานที่แสดงความสัมพันธ์อย่างชัดเจนระหว่างมารดาที่ขาด folic acid กับการเกิด neural tube defect ในทารก

3. ในรายที่ได้รับยา antifolate drugs เช่นในรายที่ให้ methotrexate เพื่อรักษาโรคมะเร็งบางชนิด หรือได้รับ pyrimethamine ซึ่งเป็น chemotherapeutic agent ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ไปขัดขวางการเปลี่ยน folic acid ไปเป็น folinic acid ในกรณีเช่นนี้จำเป็นต้องให้ folinic acid

4. ในรายที่ได้รับ anticonvulsant drug เช่น diphenylhydantoin (Dilantin[®]), primidone (Mysoline[®])

ปัจจุบันมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า การได้รับ folate ไม่เพียงพอ จะมีผลทำให้ plasma homocysteine เพิ่มขึ้นและเป็น risk factor หนึ่งของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ดังนั้นผู้ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมหรือเอ็นไซม์ ซึ่งมีผลทำให้ plasma homocysteine เพิ่มขึ้น ก็จะได้ประโยชน์จากการรับประทาน folic acid ด้วย

II Hemopoietic growth factors

Hemopoietic growth factor เป็น glycoprotein hormone ทำหน้าที่ควบคุมการแบ่งตัว (proliferation) และการพัฒนาเปลี่ยนแปลง (differentiation) ไปเป็นเซลล์เม็ดเลือดชนิดต่างๆ ของ hematopoietic progenitor cells ในไขกระดูก ปกติจะพบ growth factor เหล่านี้ในกระแสเลือดในปริมาณเล็กน้อย เมื่อมีสิ่งกระตุ้นจะทำให้มีการสร้าง growth factor เหล่านี้เพิ่มมากขึ้น ในเวลาไม่กี่ชั่วโมง เช่นเมื่อมีการสูญเสียเลือดหรืออยู่ในสภาวะมีออกซิเจนในเนื้อเยื่อต่ำ (low tissue oxygen tension) จะมีการสร้าง erythropoietin เพิ่มขึ้นที่ไต หรือในภาวะที่มีการติดเชื้อจะมีการสร้าง colony-stimulating factor เพิ่มขึ้น

Hemopoietic growth factor ที่นำมาใช้ในการรักษาในปัจจุบัน ได้แก่ erythropoietin, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) และ granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), megakaryocyte growth factors และได้มีการศึกษาการนำ growth factors อื่นๆ มาใช้ในการรักษาอีกมาก เช่น interleukin-3, stem cell factor (SCF) เป็นต้น

Erythropoietin

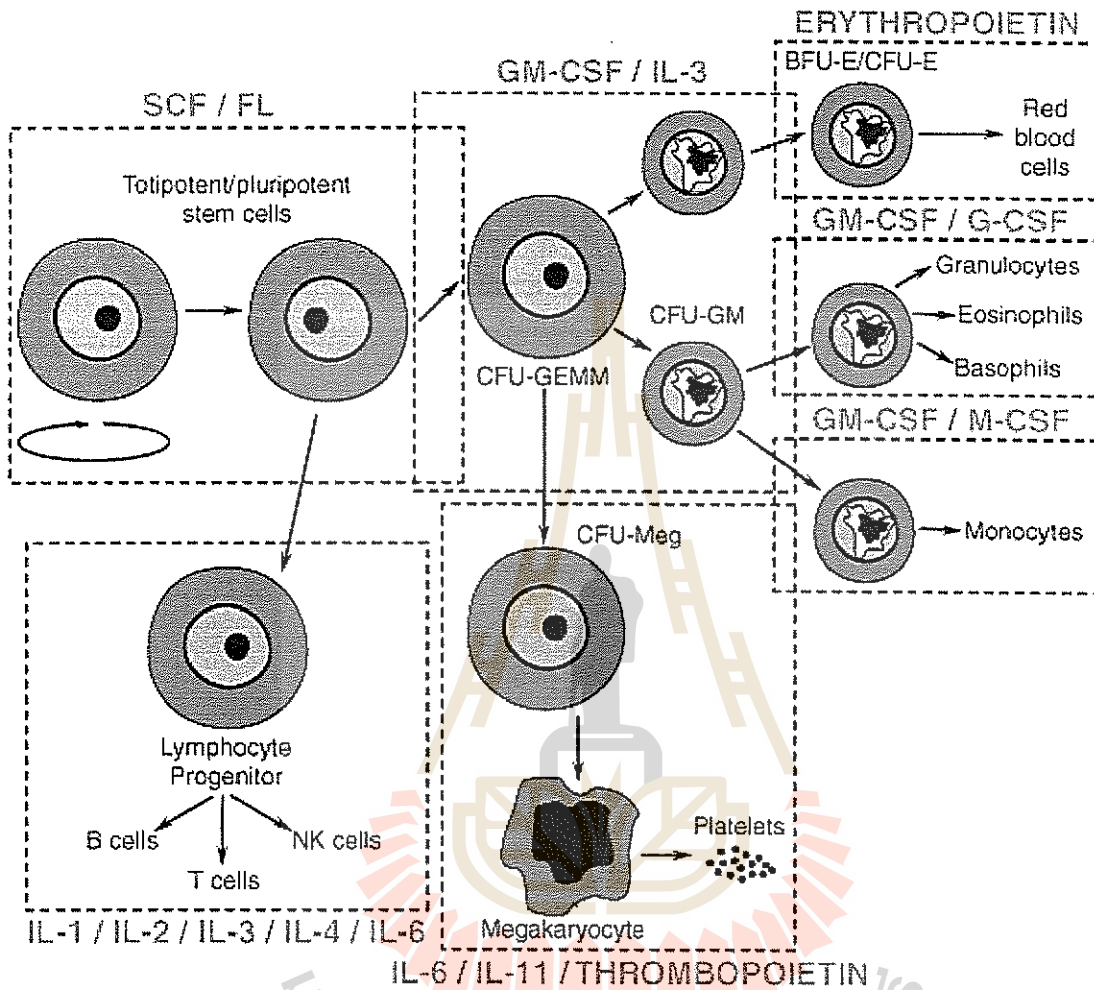
Recombinant human erythropoietin เป็น glycosylated polypeptide ที่ประกอบด้วย 165 amino acid มีน้ำหนักโมเลกุล 34-39 kDa ปัจจุบันผลิตจากการใช้ recombinant DNA technology มีหน่วยเป็น international unit (IU) มีค่าครึ่งชีวิตในซีรัม 4-13 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง (chronic renal failure)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Erythropoietin จะกระตุ้นการแบ่งเซลล์และพัฒนาเปลี่ยนแปลงไปเป็นเม็ดเลือดแดง โดยการจับกับรีเซพเตอร์เฉพาะของ erythropoietin บน red cell progenitors ในไขกระดูกโดย receptor ของ erythropoietin เป็นสมาชิกของ JAK/STAT Super family ของ cytokine receptor ที่ใช้ phosphorylation และการ activate transcription factor เพื่อการทำงานของเซลล์

Erythropoietin ในร่างกายถูกสร้างขึ้นโดย juxtatubular cells ของไต เมื่อขาดออกซิเจนในเนื้อเยื่อ (tissue hypoxia) เพื่อเป็นสัญญาณให้ไขกระดูกสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น ทำให้มีการนำออกซิเจนไปสู่เนื้อเยื่อได้มากขึ้น ทั้งนี้ไขกระดูกจะต้องทำงานได้ปกติ โดยไม่มีผลกระทบจากปัจจัยอื่นๆ เช่น การขาดสารอาหารที่จำเป็นในการสร้างเม็ดเลือด (เหล็ก, folic acid) หรือการได้รับยาบางชนิดที่ก่อกำรการทำงานของไขกระดูก คนปกติระดับ erythropoietin ในเลือดจะต่ำกว่า ผู้ที่มีภาวะโลหิตจาง

ระดับ erythropoietin ในเลือดจะเพิ่มขึ้น ขกเว้นกรณีที่ภาวะโลหิตจางนั้นเกิดจากไตวายเรื้อรัง ไตไม่สามารถสร้าง erythropoietin ได้ทำให้มีระดับ erythropoietin ต่ำ



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 15_8 Sites of action of hematopoietic growth factors in the differentiation and maturation of marrow cell lines.

A self-sustaining pool of marrow stem cells differentiates under the influence of specific hematopoietic growth factors to form a variety of hematopoietic and lymphopoietic cells. Stem cell factor (SCF), ligand (FL), interleukin-3 (IL-3), and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), together with cell-cell interactions in the marrow, stimulate stem cells to form a series of burst-forming units (BFU) and colony-forming units (CFU): CFU-GEMM (granulocyte, erythrocyte, monocyte and megakaryocyte), CFU-GM (granulocyte and macrophage), CFU-Meg (megakaryocyte), BFU-E (erythrocyte), and CFU-E (erythrocyte). After considerable proliferation, further differentiation is stimulated by synergistic interactions with growth factors for each of the major cell lines—granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), monocyte/macrophage-stimulating factor (M-CSF), thrombopoietin, and erythropoietin. Each of these factors also influences the proliferation, maturation, and in some cases the function of the derivative cell line (see Table 53-1).

อาการไม่พึงประสงค์

1. Erythropoietin ทำให้ฮีมาโตคริต และฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว ซึ่งจะเป็นปัญหาสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางเรื้อรัง เนื่องจากมี blood volume น้อย จะเป็นสาเหตุให้เกิดความดันโลหิตสูง การลดขนาดของ erythropoietin จะช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์นี้

2. Thromboembolic complication

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Erythropoietin อยู่ในรูปของยาฉีดสำหรับฉีดเข้ากล้ามเนื้อและหลอดเลือดดำ มีขนาด 2,000, 3,000, 4,000 และ 10,000 IU/ml ขนาดที่ใช้บริหารเข้าใต้ผิวหนังหรือหลอดเลือดดำคือ 50-150 IU/kg สัปดาห์ ละ 3 ครั้ง

ประโยชน์ในการรักษา

1. ผู้ป่วยที่มีภาวะโลหิตจางจากโรคไตวายเรื้อรัง การให้ erythropoietin จะทำให้ฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตเพิ่มขึ้น โดยไม่จำเป็นต้องให้เลือดแก่ผู้ป่วยเหล่านี้อีก พบว่า ภายหลังจากการให้ erythropoietin reticulocyte จะเพิ่มขึ้นใน 10 วัน ส่วนฮีโมโกลบินและฮีมาโตคริตจะเพิ่มขึ้นในเวลา 2-6 สัปดาห์ มีปัจจัยบางอย่างที่ทำให้การรักษาด้วย erythropoietin ไม่ได้ผล ที่พบส่วนใหญ่มาจากการขาดธาตุเหล็ก ร่วมด้วย จึงจำเป็นต้องให้ธาตุเหล็กร่วมด้วยในบางกรณี

2. ภาวะโลหิตจาง ที่มีสาเหตุมาจากความผิดปกติของไขกระดูก หรือจากสาเหตุอื่น เช่น ภาวะโลหิตจางในผู้ป่วยโรคเอดส์ ผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ไขกระดูกถูกกดจากการใช้ยาเคมีบำบัด

Myeloid growth factors

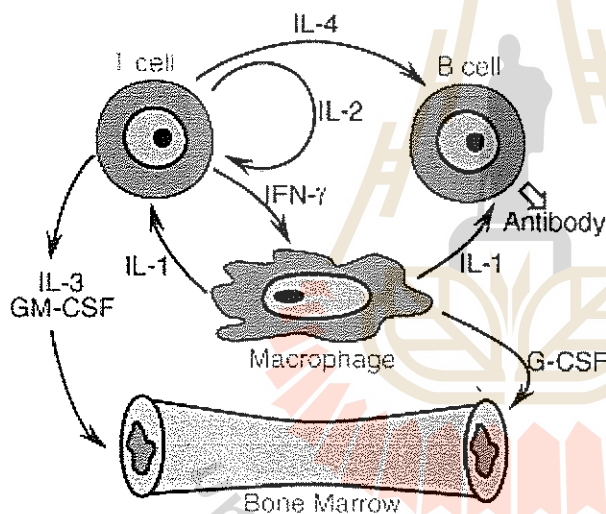
ได้แก่ granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) และ granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ซึ่งเป็นสารพวก glycoprotein สารเหล่านี้จะกระตุ้นการแบ่งตัว และการพัฒนาเปลี่ยนแปลงของ pro-genitors ที่ให้ neutrophil, macrophage และมีผลโดยตรงต่อการทำงานของเซลล์เหล่านี้ในกระแสเลือด ปัจจุบันผลิตโดยใช้ recombinant DNA technology

Recombinant human G-CSF (rHuG-CSF, filgrastim) เป็น non-glycosylated polypeptide ที่มี 175 amino acid และมีน้ำหนักโมเลกุล 18 kDa ส่วน recombinant human GM-CSF (rHuGM-CSF, sargramostim) เป็น partial glycosylated polypeptide ที่มี 127 amino acid และมีน้ำหนักโมเลกุล 3

ขนาด คือ 15,500, 15,800 และ 19,500 ภายหลังจากการบริหาร เข้าหลอดเลือดดำจะมีค่าครึ่งชีวิตใน เลือดของสารทั้งสอง ราว 2-7 ชั่วโมง

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

G-CSF จะกระตุ้นการแบ่งตัวและการพัฒนาเปลี่ยนแปลงของ progenitor ในสายของ neutrophil โดยการออกฤทธิ์ผ่าน membrane receptor ของ cytokine receptor super family ที่จะ activate JAK/STAT signal transduction pathway กระตุ้น phagocytic activity ของ mature neutrophil และยืดอายุของ neutrophil ในกระแสเลือด และยังเพิ่ม hematopoietic stem cell ในกระแสเลือด ส่วน GM-CSF จะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยากว้างขวางกว่า G-CSF โดยจะกระตุ้นการแบ่งตัวและการพัฒนาเปลี่ยนแปลงทั้ง granulocyte, erythroid และ megakaryocyte progenitors GM-CSF จะทำงานร่วมกับ interleukin-2 ในการกระตุ้นการแบ่งตัวของ T cell ซึ่งจะมีความสำคัญบริเวณที่เกิดการอักเสบ



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 15_9 Cytokine-cell interactions.

Macrophages, T cells, B cells, and marrow stem cells interact via several cytokines (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IFN [interferon]- γ , GM-CSF, and G-CSF) in response to a bacterial or a foreign antigen challenge. See Table 53-1 for the functional activities of these various cytokines.

อาการไม่พึงประสงค์

ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง G-CSF อาจทำให้เกิดการปวดกระดูก (bone pain) ซึ่งอาการนี้จะหายไปเมื่อหยุดยาและผู้ป่วยมักจะทนต่อยาได้ดีจึงนำมาใช้มากกว่า GM-CSF ส่วน GM-CSF อาจทำให้เกิดไข้ ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ และเกิด capillary leak syndrome (peripheral edema และ pleural หรือ pericardial effusion)

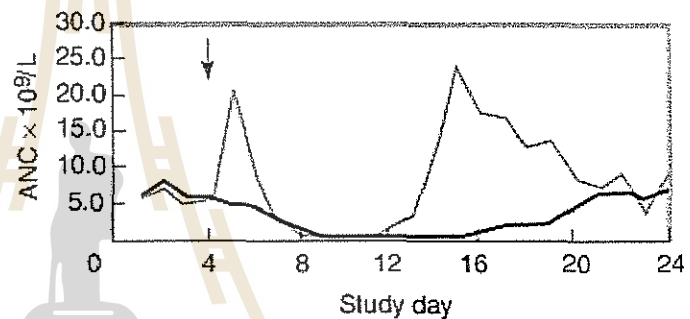
ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

GM-CSF เป็นยาฉีด 250, 500 μg ต่อ vial สำหรับการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

G-CSF เป็นยาฉีด 300, 480 μg ต่อ vial สำหรับการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ หรือใต้ผิวหนัง (subcutaneous) หรือฉีดเข้าหลอดเลือดดำ

ขนาดยาที่ใช้สำหรับ G-CSF คือ 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ต่อวัน หรือ GM-CSF 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ ต่อวัน ควรเริ่มให้ภายหลังจากรับเคมีบำบัดแล้ว 2-3 วัน หรือภายหลังจากการปลูกถ่ายไขกระดูกหนึ่งวันและให้ไปจนกระทั่งนับ

absolute neutrophil ได้ 2,000-5,000 / μL



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 15_10 Effects of G-CSF (color) or placebo (black line) on absolute neutrophil count (ANC) after cytotoxic chemotherapy for lung cancer. Doses of chemotherapeutic drugs were administered on days 1 and 3. G-CSF or placebo injections were started on day 4 and continued daily through day 12 or 16. The first peak in ANC reflects the recruitment of mature cells by G-CSF. The second peak reflects a marked increase in new neutrophil production by the bone marrow under stimulation by G-CSF. (Normal ANC is $2.2-8.6 \times 10^9/\text{L}$.) (Modified and reproduced, with permission, from Crawford et al: Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1991;325:164.)

ประโยชน์ในการรักษา

G-CSF และ GM-CSF นำมาใช้กับผู้ป่วยที่ไขกระดูกถูกกดจากการได้รับเคมีบำบัด (chemotherapy) และ ผู้ป่วยที่ทำการปลูกถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation) ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการติดเชื้อลดลง และสามารถลดระยะเวลาของการพักรักษาตัวในโรงพยาบาลได้

นอกจากนี้ ยังนำมาใช้กับผู้ป่วยที่มีภาวะของ granulocytopenia จากสาเหตุต่างๆ ได้แก่ aplastic anemia, HIV infection, zidovudine-induced leucopenia, chronic bone marrow malignancy และ autologous stem cell transplantation เป็นต้น

Thrombopoietic (Megakaryocyte) growth factors

ได้แก่ interleukin-11 และ thrombopoietin

Interleukin-11 (IL-11)

เป็น protein ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 65-85 kDa สร้างขึ้นโดย fibroblast และ stromal cell ในไขกระดูก oprelvekin เป็น recombinant form ของ IL-11 มีค่าครึ่งชีวิต 7-8 ชั่วโมง เมื่อบริหารเข้าสู่ร่างกาย โดยการฉีดใต้ผิวหนัง

Thrombopoietin

เป็น glycosylated protein มีน้ำหนักโมเลกุล 65-85 kDa ปัจจุบันมี 2 ชนิดคือ recombinant human megakaryocyte growth and development factor (rHuMGDF) ซึ่งสร้างจากแบคทีเรียและปรับให้โครงสร้างมี half-life ยาวขึ้น ชนิดที่สองคือ recombinant human thrombopoietin (rHuTPO) ซึ่งสร้างจาก mammalian cell

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

IL-11 จับกับ cytokine receptor บนผิวเซลล์ เฉพาะที่ กระตุ้นให้มีการเจริญเติบโตของ lymphoid และ myeloid cell และจะเสริมฤทธิ์กับ growth factor อื่นๆ ในการกระตุ้น primitive megakaryocyte progenitor และเพิ่มจำนวนของ peripheral platelets และ neutrophils

ประโยชน์ในการรักษา

IL-11 เป็น growth factor แรกที่ FDA รับรองให้นำมาใช้กับภาวะ thrombocytopenia และใช้ เป็น secondary prevention ป้องกันการเกิด thrombocytopenia สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ cytotoxic chemotherapy พบว่าสามารถลดจำนวนครั้งของการให้ platelet transfusion ในผู้ป่วยเหล่านี้ได้

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Oprelvekin (IL-11) เป็นยาเตรียมสำหรับบริหารเข้าสู่ร่างกายโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ขนาด 5 มิลลิกรัม

อาการไม่พึงประสงค์จาก IL-11

1. ที่พบบ่อยที่สุดคืออ่อนเพลีย ปวดศีรษะ มึนงง
2. อาการทางระบบหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งอาจเกิดจาก IL-11 เพิ่มการดูดกลับของเกลือ โซเดียม

Hematopoietic Growth Factor	Clinical Condition Being Treated or Prevented	Recipients
Erythropoietin, darbepoetin alfa	Anemia	Patients with chronic renal failure
		HIV-infected patients treated with zidovudine
		Cancer patients treated with myelosuppressive cancer chemotherapy
		Patients scheduled to undergo elective, noncardiac, nonvascular surgery
Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF; filgrastim)	Neutropenia	Cancer patients treated with myelosuppressive cancer chemotherapy
		Patients with severe chronic neutropenia
		Patients with nonmyeloid malignancies with stem cell transplantation
		Mobilization of peripheral blood progenitor cells (PBPC)
		Stem cell transplantation
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF; sargramostim)	Neutropenia	Patients with nonmyeloid malignancies
		Donors of stem cells for allogeneic or autologous transplantation
Interleukin-11 (IL-11, oprelvekin)	Thrombocytopenia	Patients with nonmyeloid malignancies who receive myelosuppressive cancer chemotherapy

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition (International edition)**, USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition**, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6th**

Edition, London : Churchill Livingstone.

4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2008)
Pharmacology 4th Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**.
Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (2008). **Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy, 2nd Edition**, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Armstrong EJ, Safo PK, Sacks FM. Pharmacology of cholesterol and lipoprotein metabolism. in Golan DE, Tashjian AH, Jr, Armstrong EJ, Galanter JM, Armstrong AW, Amaout RA, Rose HS. **Principle of Pharmacology**. Lippincott Williams & Wilkins 2005 :357 - 72
8. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550).
เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซัสแอนด์เจอร์นัล



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

บทที่ 16 ยาที่มีผลกระทบต่อระบบการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant, Antiplatelet and Thrombolytic drugs)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

ในสภาวะปกติ ระบบควบคุมการแข็งตัวของเลือดจะทำหน้าที่ในการป้องกันไม่ให้เกิดเลือดมากเกินไป (bleeding) และไม่ให้เกิดการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เช่น การเกิด thrombus หรือ embolus ออกัน หลอดเลือดซึ่งเป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญในปัจจุบัน เนื่องจาก thrombus หรือ embolus ทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด ทำให้อวัยวะต่างๆ ขาดเลือดไปเลี้ยงและมีเนื้อเยื่อตาย เช่น หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจอุดตันเกิด myocardial infarction ซึ่งถ้าเกิดขึ้นในหลอดเลือดแดงของสมอง จะทำให้เกิดอาการชัก หมดสติ เป็นอัมพาตได้

สภาวะปกติ endothelial cell จะเป็น nonthrombogenic lining อยู่ในผนังหลอดเลือด ซึ่งเกล็ดเลือดและ clotting factor จะไม่มาเกาะ เมื่อผนังหลอดเลือดมีบาดแผลจะเกิด vasospasm ในวินาทีต่อมา เกล็ดเลือดจะมาเกาะที่ผนังหลอดเลือด (platelet adhesion) และจะจับกลุ่มกัน (platelet aggregation) เกิดเป็น platelet plug (white thrombus) หลังจากนั้นจะมีการสร้าง fibrin มาเกาะ เป็นการทำให้เลือดหยุด ซึ่งการสร้าง fibrin นั้น เป็นผลมาจากการแข็งตัวของเลือด (blood coagulation)

จะเห็นได้ว่าเกล็ดเลือดมีบทบาทสำคัญในภาวะที่มีการแข็งตัวของเลือดปกติ และในภาวะที่เกิด thrombus ในหลอดเลือดแดง (white thrombus) ส่วน fibrin (red thrombus) จะมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิด venous thrombus

ยาที่มีผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือด จะมี 3 กลุ่ม ใหญ่ๆ คือ

1. ยาที่ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด (blood coagulation) ได้แก่ ยาในกลุ่ม anticoagulants
2. ยาที่กระตุ้นให้เกิดการละลายของ thrombus ได้แก่ ยาในกลุ่ม thrombolytic drugs
3. ยาที่ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ได้แก่ antiplatelet drugs (antithrombotic drugs)

การแข็งตัวของเลือดและการละลายของ clot

การแข็งตัวของเลือด (blood coagulation) เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนของ soluble fibrinogen เป็น insoluble fibrin ซึ่งจะเกี่ยวข้องกับ clotting factor ต่างๆ โดยจะเกิดการ activate clotting factor ต่างๆ ด้วยขบวนการสลายโปรตีน (proteolysis) จะได้ activated clotting factor (protease) ในแต่ละขั้น และในที่สุดจะเกิด clot (insoluble fibrin) ดังรูป 20-2 ซึ่งพอจะสรุปเป็น 3 ขั้น ดังนี้

ขั้นที่ 1 มีการสร้าง thromboplastin จาก intrinsic และ extrinsic system

ขั้นที่ 2 Thromboplastin ทำหน้าที่เป็น proteolytic enzyme มาช่วย proteolytic เป็น thrombin (activated clotting factor)

ขั้นที่ 3 Thrombin จะทำหน้าที่เป็น proteolytic enzyme มาช่วย fibrinogen เป็น fibrin monomer ซึ่งจะรวมกันกลายเป็น

stabilized clot ในที่สุด

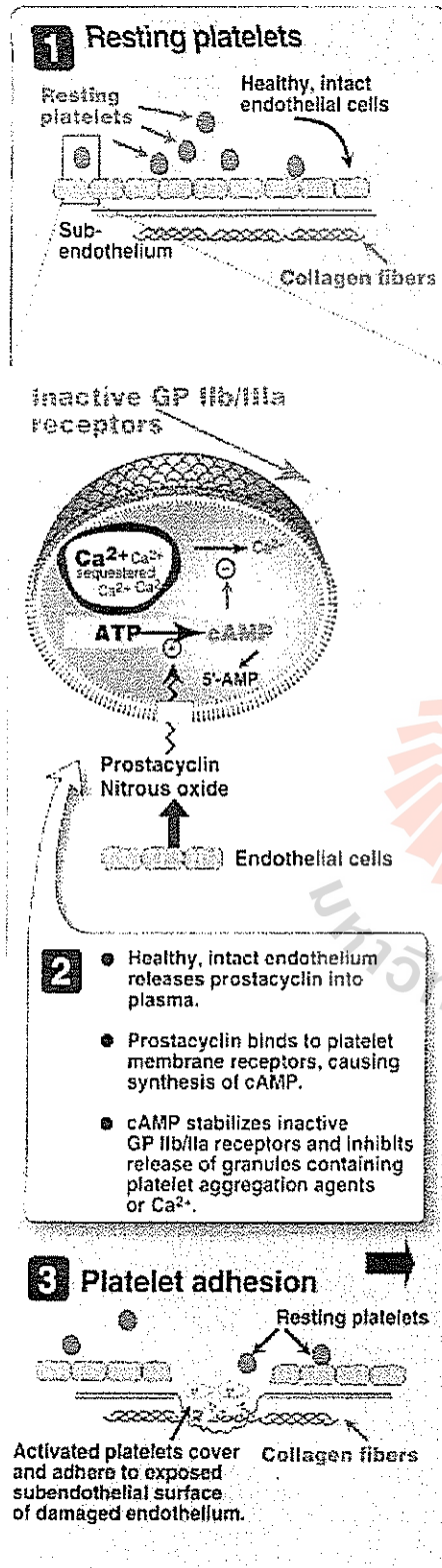
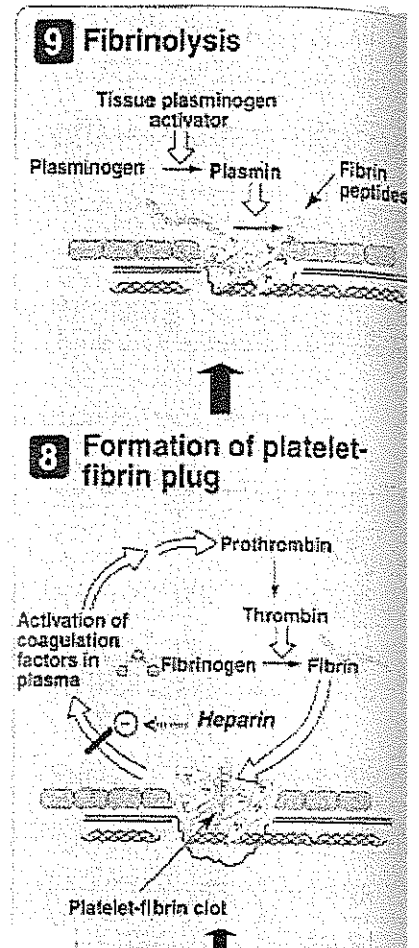
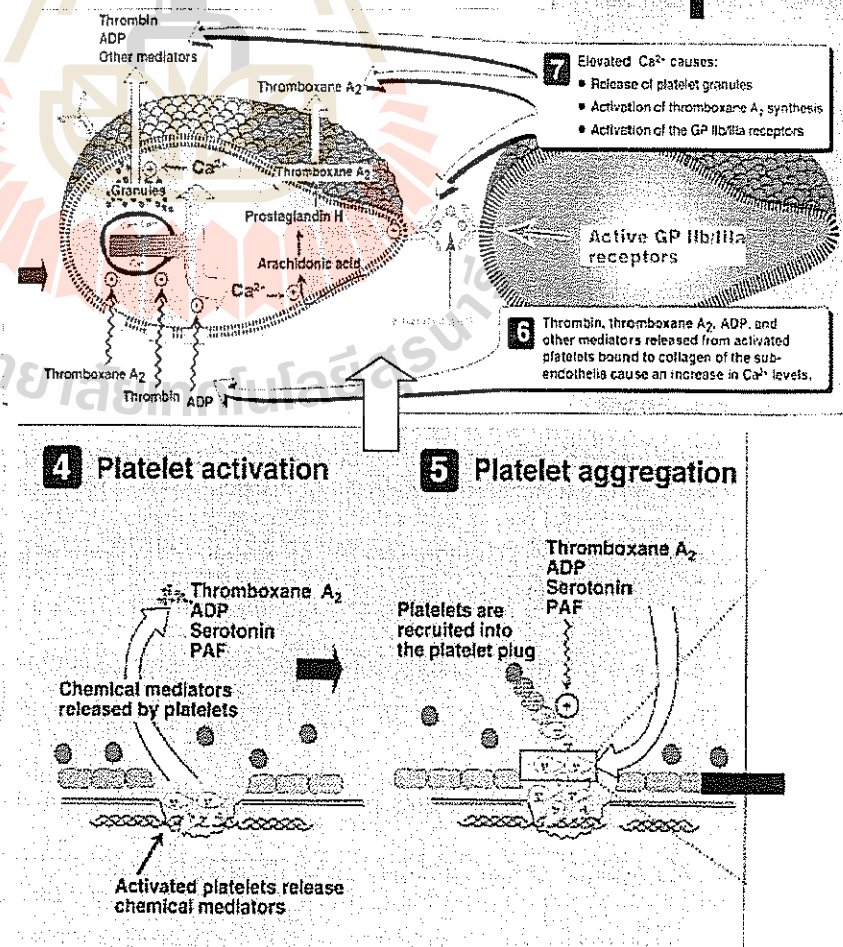
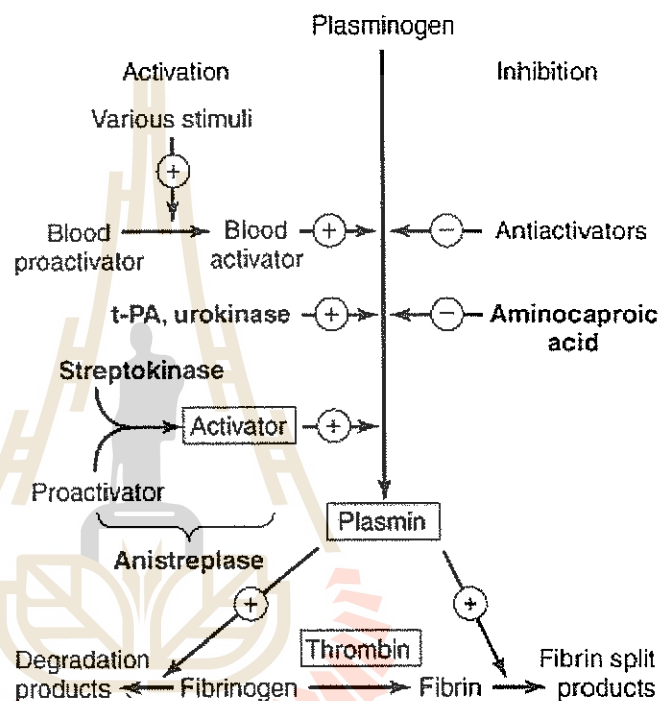


Fig 16_1 Formation of A hemostatic plug (PAF = platelet-activation factor)



ส่วนการละลายของ clot (fibrinolysis) เกิดขึ้นจากการ activate plasminogen ไปเป็น proteolytic enzyme plasmin ซึ่ง enzyme นี้จะทำหน้าที่มาย่อยสลาย fibrin ทำให้เกิดการละลายของ clot ทั้ง plasminogen และ plasmin จะมี specialized protein domains (kringles) ที่จะจับกับ exposed lysines บน fibrin clot จึงทำให้เกิดความจำเพาะต่อ clot เท่านั้น โดย physiological tissue type plasminogen activator (t-PA) จะ activate ให้เป็น plasmin ในร่างกาย สำหรับการให้ t-PA เป็นยาละลาย clot (thombolytic therapy) จะไม่เกิดผลเฉพาะที่ดังกล่าวแต่จะทำให้เกิด systemic lysis

Fig16_2 Schematic representation of the fibrinolytic system. Plasmin is the active fibrinolytic enzyme. Several clinically useful activators are shown on the left in bold. Anistreplase is a combination of streptokinase and the proactivator plasminogen. Aminocaproic acid (right) inhibits the activation of plasminogen to plasmin and is useful in some bleeding disorders. (t-PA, tissue plasminogen activator.)



สารยับยั้งการแข็งตัวของเลือดในร่างกาย

ปกติในเลือดจะมีสารช่วยยับยั้งการแข็งตัวของเลือดอยู่โดยธรรมชาติ สารเหล่านี้ ได้แก่

1. Prostacyclin (PGL₂) เป็นเมตาโบไลต์ของ arachidonic acid ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นโดยเอ็นโดทีเลียม ทำหน้าที่ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด
2. Protease inhibitors เช่น α_1 -antiprotease, α_2 -macroglobulin, α_2 -antiplasmin และ antithrombin III
3. Heparan sulfate proteoglycan สร้างโดย เซลล์เอ็นโดทีเลียม ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ antithrombin
4. Protein C, protein S เป็นโปรตีนที่ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant protein) cofactor Va และ VIIIa
5. Tissue factor pathway inhibitor (TFPI) พบใน lipoprotein จะยับยั้ง factor Xa และ factor VIIa-tissue factor complex

Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

6. Antithrombin (AT) เป็นสมาชิกของ serine protease inhibitor family ทำหน้าที่ inactivate serine proteases IIa, IXa, XIa และ XIIa

I. ANTICOAGULANT DRUGS

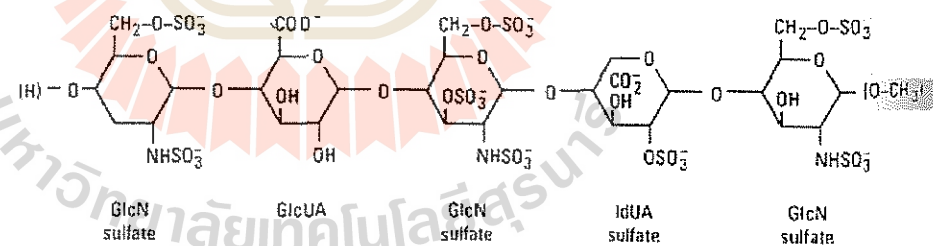
ยาในกลุ่มนี้ จะยับยั้งการแข็งตัวของเลือด (clot) และยับยั้งไม่ให้ clot ขยายตัวมากขึ้น โดยออกฤทธิ์ที่ขบวนการเกิด coagulation ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ heparin และ oral anticoagulants

Heparin

Heparin เป็นสารพวก glycoaminoglycan มีน้ำหนักโมเลกุล 750 ถึง 1000 kDa และมีคุณสมบัติเป็นกรด พบใน granule ของ mast cell เหมือนกับ histamine และ serotonin พบมากที่ปอดและตับ heparin ในร่างกายเมื่อหลั่งออกมาแล้ว จะถูกทำลายอย่างรวดเร็ว โดย macrophage ดังนั้นจึงไม่พบ heparin ในเลือด

Fig16_3 Subunit structure of heparin.

The small polymer section shown illustrates the repeating disaccharide units typical of heparin. The sequence shows the critical pentasaccharide portion required for binding to antithrombin. In addition to those shown, other saccharides occur. Heparin is a strongly acidic molecule because of its high content of



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

anionic sulfate and carboxylic acid groups. (GlcN, glucosamine; IdUA, iduronic acid; GlcUA, glucuronic acid. The same five residues with the terminal groups shown in parentheses, constitute fondaparinux.)

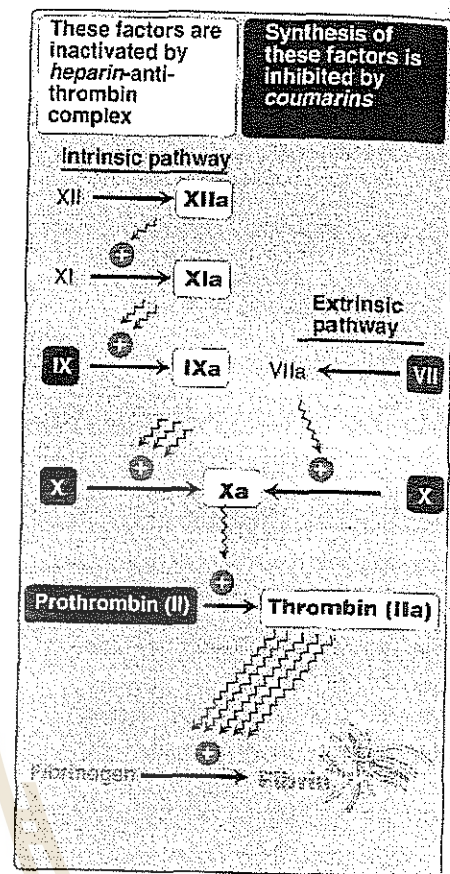


Figure 20.10 Formation of fibrin clot.

ปัจจุบันมีการแยก low-molecular-weight heparin จาก heparin; LMW heparin มีน้ำหนักโมเลกุล 1 ถึง 10 kDa มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์และกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างไปจาก heparin

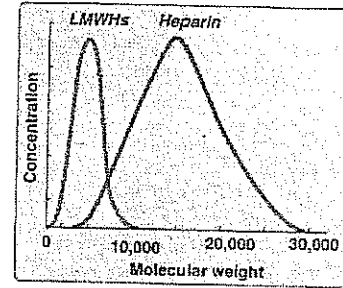


Figure 20.11
Typical molecular weight distributions of low-molecular-weight heparins (LMWHs) and heparin.

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด (Anticoagulant effect)

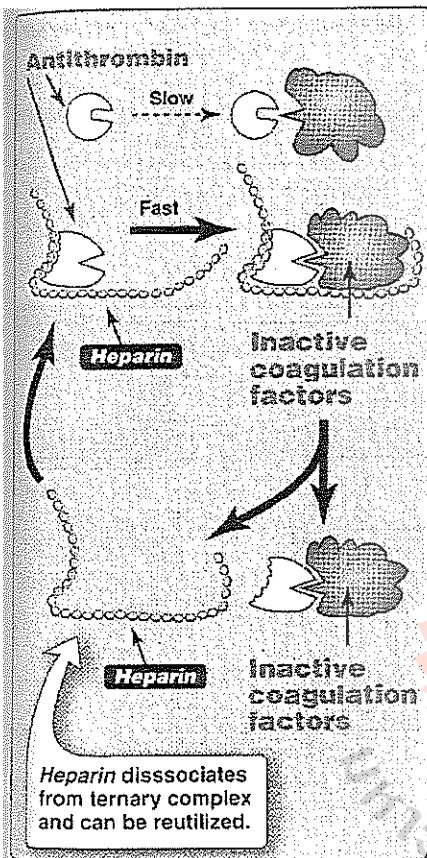


Figure 20.13
Heparin accelerates inactivation of coagulation factors by anti-thrombin.

Heparin จะยับยั้งการแข็งตัวของเลือดทั้งภายในและภายนอก ร่างกายพื้นที่ heparin จับกับ antithrombin และยับยั้ง clotting factors ต่างๆ (coagulation protease) ได้แก่ thrombin (IIa), Xa และ IXa โดย heparin จะเร่งอัตราการทำลาย thrombin ได้เป็น 1000 เท่าของปกติ สำหรับ low-molecular-weight heparin (LMWH) จะยับยั้งการ activate factor X และมีผลน้อยต่อ thrombin ในกระบวนการแข็งตัวของเลือด ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ LMW heparin กับ heparin แล้วพบว่ามีประสิทธิภาพในการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดเท่าเทียมกัน แต่มี bioavailability สูงกว่าเมื่อฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) และมีระยะเวลาออกฤทธิ์ยาวนานกว่า heparin จึงบริหารยาเข้าสู่ร่างกายเพียงวันละ 1-2 ครั้ง

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าฤทธิ์ของ heparin ที่ใช้ในการยับยั้งการแข็งตัวของเลือดที่เกิดขึ้นอย่างผิดปกติ (thrombotic disorder) นั้นอยู่ที่การป้องกันไม่ให้ clot ที่เกิดขึ้นนั้นมีขนาดใหญ่ขึ้นและอาศัยกลไกตามธรรมชาติทำให้ clot นั้นละลายไป และใช้ในการป้องกันไม่ให้เกิด clot ใหม่ (prevent further clot)

2. ฤทธิ์อื่นๆ

Heparin ทำให้ความขุ่นของ plasma หลังจากกินอาหารพวกไขมันหายไป (lipemia clearing effect) เพราะ heparin จะทำให้มีการ

การล้างเอนไซม์จากผนังหลอดเลือดเข้าสู่กระแสเลือดมาย่อยไขมันพวก chylomicron ฤทธิ์นี้จะเกิดขึ้นภายในร่างกายเท่านั้น

Heparin ในขนาดสูงยังมีผลต่อการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดทำให้เลือดออกได้ง่าย (prolong bleeding time)

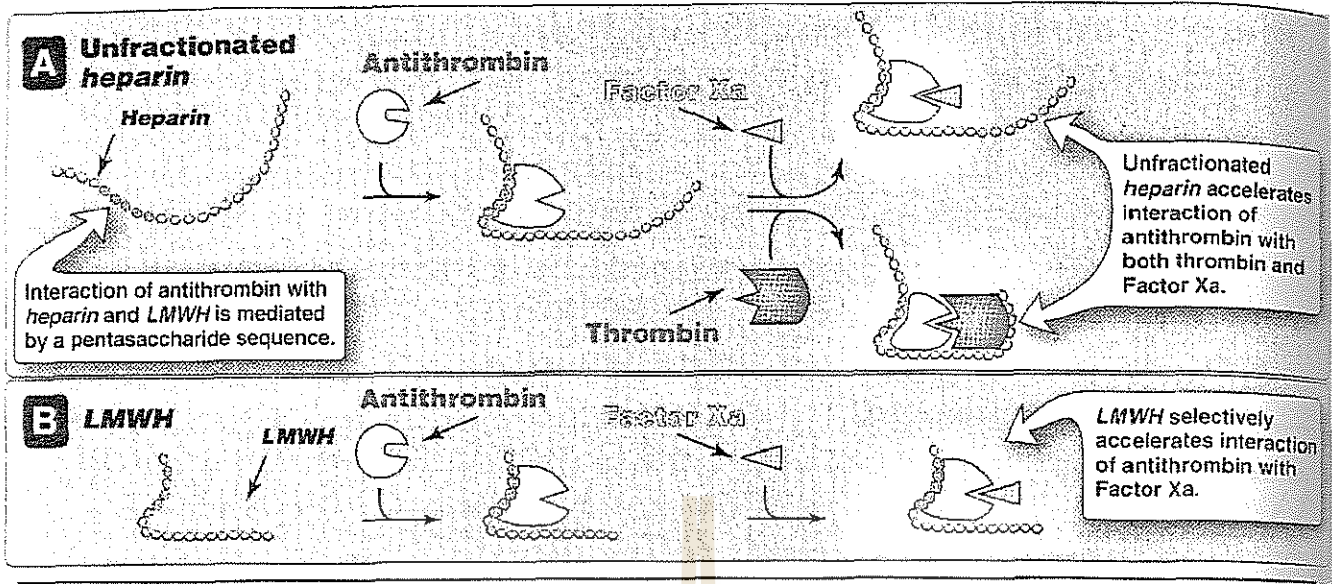


Figure 20.14 Heparin- and low-molecular-weight heparin (LMWH)-mediated inactivation of thrombin or Factor Xa.

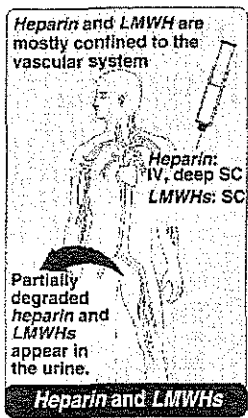


Figure 20.16 Administration and fate of heparin and low-molecular-weight heparins (LMWHs).

เภสัชจลนศาสตร์

Heparin ไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร เพราะมีขนาดโมเลกุลใหญ่และมี polarity สูง จึงบริหารเข้าสู่ร่างกายโดยการฉีด นิยมฉีดเข้าหลอดเลือดดำและฉีดใต้ผิวหนัง หลีกเลี่ยงการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ เนื่องจากการดูดซึมที่ไม่แน่นอนและอาจเกิดเลือดออกเฉพาะที่ (local bleeding) เมื่ออยู่ในร่างกาย heparin จะถูกจับ โดย reticuloendothelial system ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และ metabolite จะถูกขับออกทางปัสสาวะ ค่าครึ่งชีวิต (half-life)

DRUG CHARACTERISTIC	HEPARIN	LMWHs
Intravenous half-life	Two hours	Four hours
Anticoagulant response	Variable	Predictable
Bioavailability:	Twenty %	Ninety %
Major adverse effect	Frequent bleeding	Less frequent bleeding
Setting for therapy	Hospital	Hospital and outpatient

Figure 20.15 Some properties of heparin and low-molecular-weight heparins (LMWHs)

ในพลาสมาขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับเมื่อฉีด heparin เข้าทางหลอดเลือดดำขนาด 100, 400 หรือ 800 มก./กก. พบว่ามี half-life เป็น 1, 2.5 และ 5 ชั่วโมงตามลำดับ ค่าครึ่งชีวิตของ low molecular weight heparin จะยาวนานกว่า high molecular weight heparin

Heparin ไม่ผ่านรก (placenta) และไม่ออกมาในน้ำนมมารดา ดังนั้น หญิงมีครรภ์ที่จำเป็นต้องใช้ anticoagulant drug อาจให้ heparin ได้

อาการไม่พึงประสงค์

1. ที่สำคัญที่สุดคือ เกิดเลือดออก (bleeding) ซึ่งอาจเกิดเลือดออกจากอวัยวะต่างๆ เช่น ในทางเดิน

อาหาร ทางเดินปัสสาวะ จึงต้องให้ยาด้วยความระมัดระวังและดูแลผู้ป่วย
อย่างใกล้ชิด

2. การเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำชั่วคราว (transient thrombocytopenia) เกิด
จาก heparin เหนี่ยวนำไปให้เกล็ดเลือดจับกลุ่มกัน (platelet aggregation) และ
heparin เหนี่ยวนำไปให้เกิด antiplatelet antibody พบได้ราว 0.5% ภายหลัง
การได้รับยา heparin 5-10 วัน
3. การแพ้ยา (hypersensitivity) เพราะเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากสัตว์
4. Alopecia
5. กระดูกผุและกระดูกหัก (osteoporosis and spontaneous fracture)

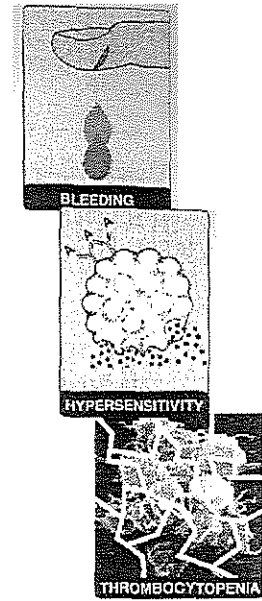


Figure 20.17
Adverse effects of heparin.

ข้อห้ามใช้ (Contraindication)

1. คนไข้ที่มีประวัติแพ้ยา heparin
2. คนไข้ที่เลือดออกได้ง่าย เช่นใน hemophilia, thrombocytopenia, intracranial hemorrhage, เป็น
แผลในกระเพาะอาหาร เป็นต้น

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Heparin มีหน่วยเป็น unit

Heparin sodium USP (HMW heparin) จะต้องมีอย่างน้อย 120 USP unit ต่อมิลลิกรัม ส่วน
LMW heparin เช่น enoxaparin กำหนดขนาดให้เป็นมิลลิกรัม (ไม่ได้ standardize เป็น unit) ส่วน
fraxiparine ซึ่งเป็น LMW heparin อีกชนิดหนึ่ง จะมีหน่วยเป็น ICU Axa (1 ICU Axa มีค่าเท่ากับ 0.41
IU AXa)

การให้ heparin ทางหลอดเลือดดำ ขนาดของ heparin ที่ให้เริ่มแรกคือ การฉีด bolus 5,000-
10,000 unit ตามด้วย continuous infusion ประมาณ 900 unit ต่อชั่วโมง และปรับขนาดของยาตาม
partial thromboplastin time (PTT) สำหรับการให้ทาง subcutaneous เพื่อป้องกันการเกิด clot จะใช้
ขนาดต่ำคือ 5,000 unit ทุก 8-12 ชั่วโมง

สำหรับการให้ทาง Enoxaparin ในกรณีของการป้องกันการเกิด clot หลังการผ่าตัด จะใช้
ขนาด 30 มิลลิกรัมฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 2 ครั้ง โดยไม่ต้องปรับขนาดของยาตามค่า PTT ยกเว้นกรณี
ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และการตั้งครรภ์

การควบคุมขนาดของยา (Control of Dosage)

ใช้ activated partial thromboplastin time (aPTT) เป็นตัวควบคุมการปรับขนาดของ heparin โดยให้ aPTT เป็น 1.8-2.5 เท่าของค่าเฉลี่ยปกติ สำหรับ LMW heparin ไม่จำเป็นต้อง monitor เนื่องจากเป็นการให้ยา ผู้ป่วยตามน้ำหนักตัวจึงสามารถจะทำนายเภสัชจลนศาสตร์ และระดับยาในเลือดได้

การรักษาเมื่อได้รับยาเกินขนาด (Treatment of overdose)

การได้รับยา heparin เกินขนาดจะต้องหยุดให้ยาทันทีและถ้ามีเลือดออก (bleeding) จนอาจเกิดอันตรายถึงชีวิตจะต้องให้ยาแก้พิษ (antidote) ได้แก่ protamine sulfate, protamine เป็น basic peptide จะรวมกับ heparin ซึ่งมีฤทธิ์เป็นกรดได้ complex ที่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant activity) ขนาดของ protamine sulfate ที่ใช้คือทุก 100 unit ของ heparin ที่คงเหลืออยู่ในร่างกาย ผู้ป่วยจะใช้ protamine sulfate 1 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ

Component or Factor	Common Synonym	Target for the Action of:
I	Fibrinogen	
II	Prothrombin	Heparin (IIa); warfarin (synthesis)
III	Tissue thromboplastin	
IV	Calcium	
V	Proaccelerin	
VII	Proconvertin	Warfarin (synthesis)
VIII	Antihemophilic factor (AHF)	
IX	Christmas factor, plasma thromboplastin component (PTC)	Warfarin (synthesis)
X	Stuart-Prower factor	Heparin (Xa); warfarin (synthesis)
XI	Plasma thromboplastin antecedent (PTA)	
XII	Hageman factor	
XIII	Fibrin-stabilizing factor	
Proteins C and S		Warfarin (synthesis)
Plasminogen		Thrombolytic enzymes, aminocaproic acid

¹See Figure 16-2 and text for additional details.

Hirudin

Hirudin เป็น specific thrombin inhibitor ออกฤทธิ์ยับยั้ง thrombin โดยตรง เป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากต่อมน้ำลายของปลิง ปัจจุบันอยู่ในรูปของ recombinant lepirudin ตัว lepirudin จะ inactive thrombin ที่จับอยู่กับ fibrin ใน thrombus (fibrin-bound thrombin) FDA รับรองให้ใช้ lepirudin กับผู้ป่วย thrombosis ที่เกิด thrombocytopenia จากการใช้ heparin บริหารเข้าสู่ร่างกาย ทางหลอดเลือดดำ และปรับขนาดตาม activated partial thromboplastin time เช่นเดียวกับ heparin ยาถูกขับออกทางไต มีค่าครึ่งชีวิต 1.3 ชั่วโมง

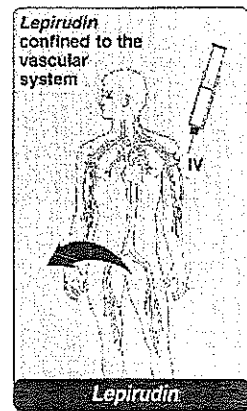
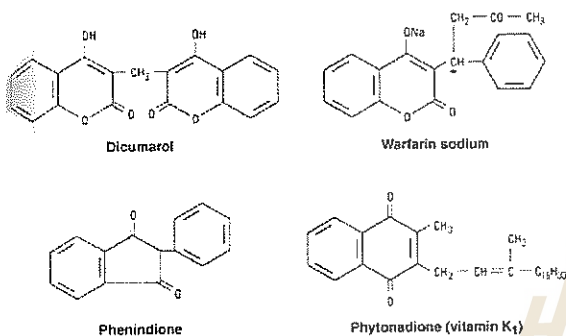


Figure 20.18 Administration of lepirudin.



Oral anticoagulants

เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด เป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือด ยาในกลุ่มนี้จะมีสูตรโครงสร้างที่คล้ายคลึงกับ Vitamin K โดย warfarin ซึ่งเป็น coumarin anticoagulant เป็น oral anticoagulant เพียงชนิดเดียวที่ใช้กันมากในปัจจุบัน ยาอื่นๆ ได้แก่ indandione anticoagulants จะพบอาการพิษ

Source: Katzung BG: Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig16_4 Structural formulas of several oral anticoagulant drugs and of vitamin K. The carbon atom of warfarin shown at the asterisk is an asymmetric center.

ได้สูงกว่ายาในกลุ่ม coumarin จึงไม่เป็นที่นิยมใช้ ยาเตรียมที่ใช้กันมากที่สุดคือ racemic warfarin sodium ซึ่งประกอบด้วย S-warfarin และ R-warfarin ปริมาณเท่ากัน (S-warfarin จะมีความแรงมากกว่า R-warfarin ถึง 4 เท่า)

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Warfarin จะต่างจาก heparin ที่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant effect) ภายนอกในร่างกาย ปกติ vitamin K จะเร่ง (catalyse) การเปลี่ยน precursors ของ vitamin K-dependent clotting factor (factor II, VII, IX, X) รวมทั้ง protein C และ protein S (anticoagulant protein) ให้เป็น active form ในการนี้จะเกี่ยวข้องกับ γ -carboxylation ของ glutamic acid residue ที่เกิดขึ้นจำเป็นสำหรับ clotting factors ในการจับกับ Ca^{2+} ในขบวนการแข็งตัวของเลือด

Warfarin ซึ่งเป็น vitamin K antagonist จะยับยั้ง γ -carboxylation ของ glutamate residue ผลที่เกิดขึ้นจะได้ clotting factor ที่ไม่สมบูรณ์ ไม่สามารถทำหน้าที่ ในขบวนการแข็งตัวของเลือดได้ตามปกติ การเกิด protein carboxylation จะควบคู่ไปกับการเกิด oxidative deactivation ของ vitamin K

warfarin จะยับยั้งการเปลี่ยน inactive vitamin K epoxide กลับไปเป็น active vitamin K ซึ่งอยู่ในรูปของ hydroquinone ทำให้ vitamin K ทำงานตามปกติไม่ได้

Warfarin จะไม่มีผลต่อ clotting factors ที่มีอยู่เดิม ดังนั้นกว่าจะเกิดฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดจะใช้เวลาประมาณ 8-12 ชั่วโมง และฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดจะเกิดขึ้นสูงสุดภายใน 2-3 วัน ดังนั้นการใช้ oral anticoagulant ในการรักษาผู้ป่วย thrombosis จึงต้องใช้ heparin ในระยะเริ่มต้นเนื่องจากออกฤทธิ์ได้ทันทีและสามารถ

รักษาระยะยาวจะใช้ยาต้านปรธาณ warfarin

เภสัชจลนศาสตร์

Warfarin ถูกดูดซึมได้ดีมากในทางเดินอาหาร มีค่า bioavailability ร้อยละ 100 และมากกว่าร้อยละ 99 ของ warfarin จะรวมกับ โปรตีนในเลือด

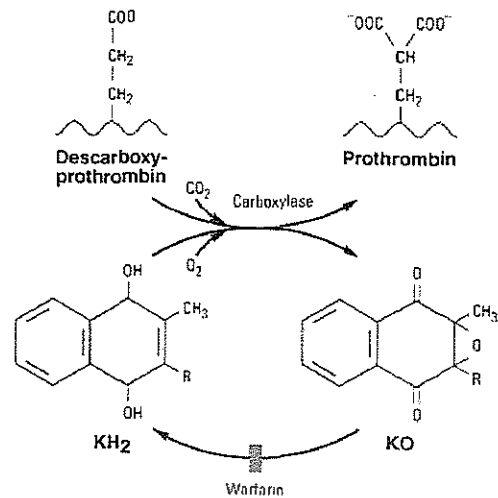
ค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือดยาวถึง 36 ชั่วโมง ยาไม่ผ่าน blood-brain barrier เข้าสู่สมอง แต่สามารถผ่านรกทำให้เกิดความพิการและเลือดออกในทารก ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ โดย microsomal enzyme จากตับจะถูกขับออกทางปัสสาวะ

การควบคุมขนาดของยา (control of Dosage)

ปรับขนาดของยาตาม prothrombin time ให้ได้เป็น 20% ของ prothrombin activity (ค่าปกติ = 100%) ซึ่งถ้าคิดเป็นเวลาจะได้ประมาณ 2 เท่าของค่าปกติ (วิธีของ Quick's one-stage prothrombin time มีค่าปกติ 12 วินาที)

การรักษาเมื่อได้รับยาเกินขนาด (Treatment of over dosage)

Vitamin K₁ (phytonadione) เป็นยาแก้พิษของ warfarin ถ้ามีเลือดออกไม่รุนแรงต้องหยุดยาทันทีและให้ Vitamin K₁ 0.5-2 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ ถ้ามีเลือดออกรุนแรงจะต้องหยุดยาและให้ Vitamin K₁ dependent clotting factors หรือ fresh frozen plasma เพื่อให้เลือดหยุดได้ทันที พร้อมกับให้ Vitamin K₁ 5 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำ



Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig16_5 Vitamin K cycle—metabolic interconversions of vitamin K associated with the synthesis of vitamin K-dependent clotting factors. Vitamin K₁ or K₂ is activated by reduction to the hydroquinone form (KH₂). Stepwise oxidation to vitamin K epoxide (KO) is coupled to prothrombin carboxylation by the enzyme carboxylase. The reactivation of vitamin K epoxide is the warfarin-sensitive step (warfarin). The R on the vitamin K molecule represents a 20-carbon phytyl side chain in vitamin K₁ and a 30- to 65-carbon polyprenyl side chain in vitamin K₂.

อาการไม่พึงประสงค์

1. ที่สำคัญที่สุดคือการมีเลือดออก (hemorrhage) ขณะที่ใช้ยา warfarin อาจพบเลือดออกใต้ผิวหนัง ในระบบทางเดินอาหาร ระบบประสาทส่วนกลาง เป็นต้น
2. ทำให้ทารกในครรภ์พิการเนื่องจากผ่านรกได้ จึงห้ามใช้ warfarin ในสตรีมีครรภ์
3. การที่ยาไปลด activity ของ protein C อาจทำให้เกิด cutaneous necrosis ได้ในสัปดาห์แรกของ การใช้ยา เนื่องจากเกิด venous thrombosis

ข้อห้ามใช้

เช่นเดียวกับ heparin และยังห้ามใช้ในสตรีมีครรภ์

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Recemic warfarin sodium (ช) อยู่ในรูปของยาเม็ด 2, 2.5, 5, 7.5, และ 10 มิลลิกรัม

ขนาดของยาที่ให้เริ่มต้นใช้ 5-10 มิลลิกรัม และหา prothrombin time ในเวลา 1 สัปดาห์

หลังจากการได้รับยา ซึ่งมักจะต้องให้ 5-7 มิลลิกรัมต่อวัน การใช้ระยะยาว ค่า prothrombin time ควรเป็นร้อยละ 25 ของ normal prothrombin activity และ ถ้า activity น้อยกว่าร้อยละ 20 ควรลดขนาดของ warfarin หรือหยุดให้ยาจนกว่า activity จะเพิ่มมากกว่าร้อยละ 20

ค่า therapeutic range ในการใช้ oral anticoagulant เพื่อการรักษา จะปรับตามค่าของ International Normalized Ratio (INR) ซึ่งเป็นอัตราส่วนของ prothrombin time ของผู้ป่วยต่อค่าเฉลี่ย prothrombin time ปกติในห้องปฏิบัติการ การปรับขนาดของยา oral anticoagulant จะรักษาให้ INR อยู่ระหว่าง 2.5-3.5 พบว่า การใช้ระบบ INR นั้นจะทำให้ใช้ขนาดของ oral anticoagulant ลดลง และโอกาสที่จะเกิดเลือดออกน้อยลงด้วย

$$\text{INR} = \left[\frac{\text{Prothrombin time ของผู้ป่วย}}{\text{Prothrombin time ของ control}} \right] \text{ISI}$$

ISI (International Sensitivity Index) คือค่าความไวของ prothrombin time (PT) ที่ได้จากการใช้ thrombinplatin ในห้องปฏิบัติการ ในการลด vitamin K dependent clotting factor เปรียบเทียบกับการใช้ WHO human thromboplastin standard

ปัจจัยที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา

1. การเปลี่ยนแปลงปริมาณของวิตามิน K และสารไขมันในอาหาร ตลอดจนโรคของทางเดินอาหารมีผลต่อฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือด
2. โรคตับ (hepatic disease) จะเพิ่มฤทธิ์ยับยั้ง การแข็งตัวของเลือด เนื่องจากมีการสร้าง clotting factor น้อยลง
3. ภาวะ hyperthyroidism อาการไ้จะเพิ่มฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดเพราะมีการทำลาย clotting factors เพิ่มมากขึ้น
4. หูมีครรภ์, nephrotic syndrome จะทำให้ฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดลดลง เพราะหญิงตั้งครรภ์จะมีการเพิ่มฤทธิ์ของ clotting factor VII, VIII, IX และ X ส่วนใน nephrotic syndrome นั้น ยาที่จับอยู่กับโปรตีนในพลาสมาจะถูกขับออกมาในปัสสาวะด้วย

ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น (Drug interaction)

ฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดจะเพิ่มขึ้นจาก สาเหตุต่างๆ ดังนี้

1. การลดการดูดซึมของวิตามิน K จากทางเดินอาหาร
2. การแทนที่ anticoagulants จาก binding site ในพลาสมาโปรตีน
3. การขัดขวางการเปลี่ยนแปลงยาที่ตับ (hepatic biotransformation) ของยา
4. การขัดขวางการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation)
5. การลดการสร้าง clotting factors

ส่วนสาเหตุที่ทำให้ฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดลดลง ได้แก่

1. การ induce drug metabolizing microsomal enzyme จากตับ
2. การเพิ่มการสร้าง clotting factors

Table 16-2. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug and Body Interactions with Oral Anticoagulants.

Increased Prothrombin Time		Decreased Prothrombin Time	
Pharmacokinetic	Pharmacodynamic	Pharmacokinetic	Pharmacodynamic
Amiodarone	Drugs	Barbiturates	Drugs
Cimetidine	Aspirin (high doses)	Cholestyramine	Diuretics
Disulfiram	Cephalosporins, third-generation	Rifampin	Vitamin K
Metronidazole	Heparin		Body factors
Fluconazole	Body factors		Hereditary resistance
Phenylbutazone	Hepatic disease		Hypothyroidism
Sulfipyrazone	Hyperthyroidism		
Trimethoprim-sulfamethoxazole			

Stereoselectively inhibits the oxidative metabolism of the (S)-warfarin enantiomorph of racemic warfarin.

ปฏิกิริยาต้านพิษของ oral anticoagulants กับยาต่าง ๆ นั้นมีความสำคัญและเป็นปัญหาในการใช้ยาเพื่อรักษา เช่น ยาที่สามารถเหนี่ยวนำ (induce) ให้มีการเพิ่ม activity ของ liver microsomal enzyme system จะทำให้ oral anticoagulants ถูกทำลายเพิ่มมากขึ้น เป็นเหตุให้ฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดลดลง ดังนั้นจำเป็นต้องเพิ่มขนาดของ oral anticoagulant และเมื่อหยุดยาที่ induce metabolizing enzyme แล้ว จะทำให้ฤทธิ์ยับยั้งการแข็งตัวของเลือดเพิ่มมากขึ้น จนอาจเกิดอันตรายจากการมีเลือดออกได้

II. ANTIPLATELET DRUGS (Antithrombotic drugs)

การจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และการเกิด thrombus ในหลอดเลือดแดงเป็นสาเหตุของหลอดเลือดแดงอุดตันและเป็นสาเหตุของการตายที่สำคัญในปัจจุบัน ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation inhibitors) จะช่วยป้องกันการเกิด arterial thrombosis และใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีลิ้มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง เช่น myocardial infarction

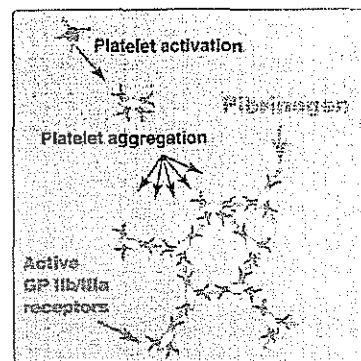


Figure 20.4
Activation and aggregation of platelets. GP = glycoprotein.

การทำงานของเกล็ดเลือดถูกควบคุมโดยสารต่างๆ ดังนี้

1. สารที่สร้างจากภายนอกเกล็ดเลือดจับกับรีเซพเตอร์บนผิวเกล็ดเลือด (platelet membrane receptor) ได้แก่ catecholamine, collagen, thrombin และ prostacyclin
2. สารที่สร้างขึ้นภายในเกล็ดเลือดและจับกับรีเซพเตอร์บนผิวของเกล็ดเลือด ได้แก่ ADP, prostaglandin D₂, prostaglandin E₂, และ serotonin
3. สารที่สร้างขึ้นภายในเกล็ดเลือดและออกฤทธิ์ภายในเซลล์เกล็ดเลือด ได้แก่ prostaglandin endoperoxides และ thromboxane A₂, cAMP, cGMP และ calcium ion

กลไกที่ทำให้เกิดการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดเกิดขึ้นเมื่อเกล็ดเลือดมาสัมผัสกับสารที่ทำให้เกล็ดเลือดจับกลุ่มกัน ได้แก่ adrenaline หรือ thrombin หรือ collagen สารเหล่านี้จะกระตุ้น phospholipid ของผนังเกล็ดเลือดให้กลายเป็น arachidonic acid ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสร้าง prostaglandins ได้สารสำคัญที่ทำให้เกิดการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดคือ thromboxane A₂ (TXA₂) ขณะเดียวกันการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดจะทำให้มีการหลั่ง adenosine diphosphate (ADP) จากเกล็ดเลือดด้วย ทั้ง thromboxane A₂ และ ADP จะจับกับ specific receptor ทำให้มีการสร้างสารต่างๆ และทำให้เกล็ดเลือดจับกลุ่มกันมากขึ้น โดยขั้นตอนสุดท้ายที่เกิดขึ้นคือการที่ fibrinogen มาจับกับ

PIIb/IIIa receptor บนผิวเกล็ดเลือด การออกฤทธิ์ของยาต้านการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ปัจจุบันมีดังนี้

1. ยับยั้งเมตาบอลิซึมของสาร prostaglandin ได้แก่ aspirin
2. ยับยั้ง ADP-induced platelet aggregation ได้แก่ clopidogrel, ticlopidine
3. การยับยั้ง GPIIb/IIIa receptor บนผิวเกล็ดเลือด ได้แก่ abciximab, tirofiban และ eptifibatid

Acetylsalicylic acid (Aspirin)

Aspirin นอกจากจะเป็นยาแก้ปวดลดไข้และบรรเทาการอักเสบแล้ว ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด นำยามาใช้ประโยชน์ในการป้องกันและรักษา arterial thrombosis

กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้งการทำงานของ cyclooxygenase-1 ในเกล็ดเลือดอย่างถาวร โดยวิธี acetylation ทำให้ arachidonic acid ไม่สามารถเปลี่ยนไปเป็น thromboxane A₂ (TXA₂) ได้ทำให้เกล็ดเลือดรวมตัวกันไม่ได้ ฤทธิ์ดังกล่าวนี้จะเกิดขึ้นทันทีหลังให้ยาและจะอยู่ไปตลอดอายุของเกล็ดเลือดนั้น (10 วัน)

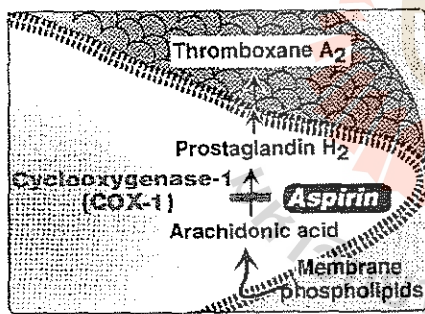


Figure 20.5
Aspirin irreversibly inhibits platelet cyclooxygenase-1.

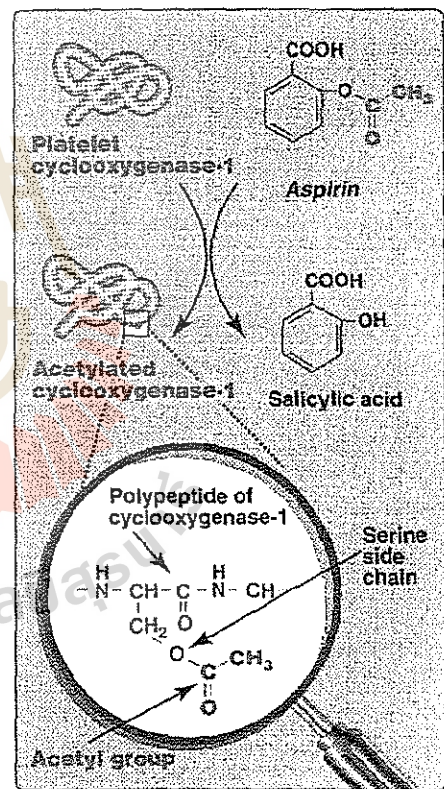


Figure 20.6
Acetylation of cyclooxygenase-1 by aspirin.

อาการไม่พึงประสงค์

1. ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร ตั้งแต่แสบท้องจนถึงมีเลือดออก
2. ทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายและหยุดยาก

ขนาดของยาที่ใช้

ขนาดของ Aspirin ที่ใช้เป็น antiplatelet drugs เพื่อป้องกันการเกิด arterial thrombosis คือ 75-325 มิลลิกรัมต่อวัน

ปัจจุบันมีการศึกษาประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้มากมายและผล meta-analysis ของการศึกษาจำนวนมากแสดงให้เห็นว่าทั้ง aspirin และยา antiplatelet ตัวอื่นๆ มีประโยชน์ในการรักษาจริงในกรณีของ secondary prevention โดยสามารถลด vascular events ในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจได้

Dipyridamole

เป็นยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (vasodilator) ยาจะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วจากระบบทางเดินอาหารและถูกขับออกจากกระแสเลือดอย่างรวดเร็ว มีค่าครึ่งชีวิต 2-3 ชั่วโมง

กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้งการทำงานของ enzyme phosphodiesterase ที่จะเปลี่ยน cyclic AMP ไปเป็น AMP ทำให้ระดับของ cyclic AMP ไปเป็น AMP ทำให้ระดับของ cyclic AMP เพิ่มมากขึ้นและ PGI₂ ก็เพิ่มตามไปด้วย ซึ่งมีผลไปขัดขวางการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด

อาการไม่พึงประสงค์

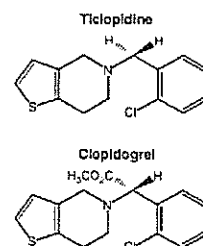
เนื่องจาก dipyridamole มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดจึงทำให้เกิดอาการปวดศีรษะ เวียนศีรษะ หน้ามืดได้ และบางรายอาจระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร

ขนาดของยาที่ใช้

ปกติใช้ขนาด 400 มิลลิกรัมต่อวัน dipyridamole นั้นไม่สามารถป้องกันหรือลดอัตราการตายที่เกิดจาก myocardial infarction จึงต้องใช้ร่วมกับ aspirin จึงจะให้ผลดี หรือใช้ dipyridamole ร่วมกับ warfarin เพื่อป้องกันการเกิด arterial emboli ในผู้ป่วยที่ใช้ลิ้นหัวใจเทียม (artificial heart valve)

Ticlopidine และ Clopidogrel

Ticlopidine ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดผ่านทาง ADP pathway และไม่มีผลต่อ prostaglandin metabolism เกล็ด



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

เลือดจะมี purinergic receptor 2 ชนิด (P2Y₁ และ P2Y₁₂) รีเซพเตอร์เหล่านี้เป็น G protein-couple โดย P2Y₁ receptor จะ couple กับ Gq-PLC-IP₃-Ca²⁺ pathway; receptor บนผิวเกล็ดเลือดอีกชนิดหนึ่งคือ P2Y₁₂ จะ couple กับ Gi เมื่อ receptor ทั้งสองถูก activate โดย ADP จะมีผลทำให้เกิดเกล็ดจับกลุ่มกัน ticlopidine เป็นสาร thienopyridine จะ block Gi couple platelet ADP (P2Y₁₂) receptor ทำให้เกล็ดเลือดไม่สามารถจับกลุ่มกันได้

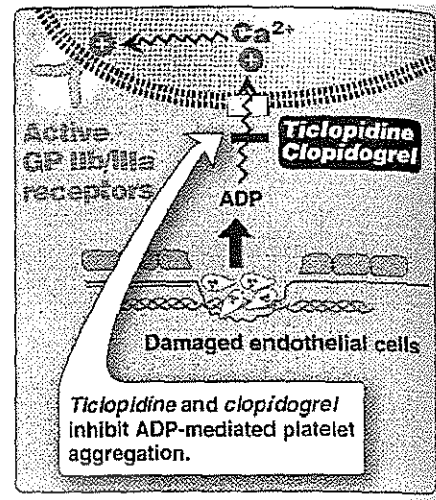


Figure 20.7
Mechanism of action of ticlopidine and clopidogrel. GP = glycoprotein

เภสัชจลนศาสตร์

Ticlopidine เป็น prodrug ซึ่งจะถูกละลายให้เป็น active compound (thiol metabolite) โดย hepatic cytochrome P-450

ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร จับกับ โปรตีน ในเลือด ได้น้อย และถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ

ฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดจะเกิดขึ้นเต็มที่ภายใน 3-5 วัน หลังจากรับประทานยา ภายหลังจากหยุดรับประทานยาแล้ว ฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดจะคงปรากฏอยู่อีกราว 10 วัน

Clopidogrel เป็นสารในกลุ่ม thienopyridine ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ ticlopidine และเป็น prodrug เช่นกัน อาการไม่พึงประสงค์จาก thrombocytopenia และ leukopenia จะพบได้น้อยกว่า clopidogrel มีประสิทธิภาพเท่าเทียมกับ aspirin ใน secondary prevention ของ stroke และถูกนำมาใช้ร่วมกับ aspirin ภายหลังจากการทำ angioplasty โดยให้แก่ผู้ป่วย เป็นเวลาอย่างน้อยหนึ่งปี พบว่าการให้ยาสองชนิดร่วมกันมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ aspirin เพียงชนิดเดียว (synergistic effect) ซึ่งน่าจะเป็นผลจากกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกัน

อาการไม่พึงประสงค์

Ticlopidine ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ดังนี้

1. ระบายเคืองทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียนท้องเดิน พบได้ร้อยละ 20 ของผู้ป่วยที่รับประทานยา
2. Agranulocytosis พบได้ร้อยละหนึ่ง จึงต้องติดตามอาการไม่พึงประสงค์นี้ ด้วยการตรวจนำเม็ดเลือดขาวในระยะ 3 เดือนแรกของการใช้ยา

สำหรับ clopidogrel พบอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า ticlopidine และมักไม่พบ neutropenia

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้เพื่อลดอัตราการเกิด stroke, กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและการตายในผู้ป่วยที่เคยเกิด stroke กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หรือ peripheral arterial disease

ขนาดของยาที่ใช้

1. Ticlopidine ได้รับการรับรองให้ใช้เพื่อป้องกันการเกิด thromboemboli stroke ในผู้ป่วยที่มีประวัติ อยู่แล้วและผู้ป่วยเหล่านั้นไม่สามารถทนต่อยา aspirin ได้หรือใช้ aspirin แล้วไม่ได้ผล โดยรับประทาน ครั้งละ 250 มิลลิกรัม พร้อมอาหารวันละ 2 ครั้ง
2. ขนาดของยาที่ใช้เป็น loading dose ของ clopidogrel คือ 300 มิลลิกรัม maintenance dose คือ 75 มิลลิกรัมต่อวัน

Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors

Glycoprotein IIb/IIIa receptor เป็นรีเซพเตอร์บนผิวเกล็ดเลือด ถูกกระตุ้นได้ด้วยสารกระตุ้นเกล็ดเลือดชนิดต่างๆ ได้แก่ thrombin, collagen, thromboxane A₂ เป็นต้น การกระตุ้น receptor เหล่านี้มีผลให้เกิดการรวมตัวของ fibrinogen และ Von Willebrand's factor กับเกล็ดเลือด ทำให้เกล็ดเลือดจับกลุ่มกัน การยับยั้งการจับกับรีเซพเตอร์นี้ จะมีผลยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ไม่ว่าจะถูกเหนี่ยวนำหรือกระตุ้น ด้วยสารใดๆ เนื่องจากเป็น final common pathway ของการกระตุ้นเกล็ดเลือด ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จะเป็นยาต้านการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดที่มีความแรงสูง ปัจจุบันมีสารที่ได้รับการรับรองนำมาใช้ ได้แก่ abciximab, eptifibatide, tirofiban โดยสารทั้ง 3 ชนิด อยู่ในรูปของ parenteral preparation

Abciximab เป็น Fab fragment humanized monoclonal antibody ต่อ IIb/IIIa complex โดยตรงเป็นยาต้านการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดชนิดแรกๆ ที่ FDA รับรองให้นำมาใช้ใน percutaneous coronary intervention และใน acute coronary syndrome

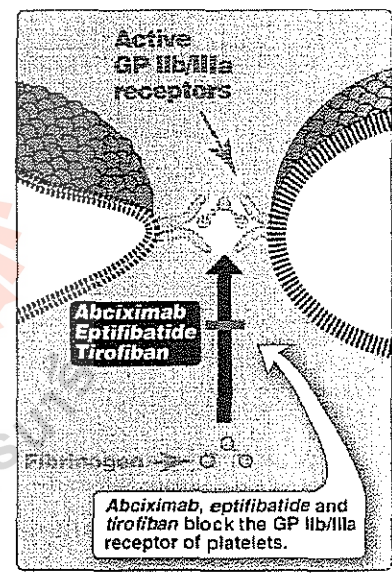


Figure 20.8
Mechanism of action of glycoprotein (GP) IIb/IIIa-receptor blockers.

Eptifibatide และ tirofiban มีข้อบ่งใช้เช่นเดียวกับ abciximab มีการศึกษาในปัจจุบันมากมายที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ glycoprotein IIb/IIIa inhibitor ร่วมกับ aspirin สามารถลดอัตราการเกิดซ้ำ (restenosis), myocardial infarction และการตายในผู้ป่วย เมื่อเทียบกับกลุ่ม placebo

อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญคือการมีเลือดออกโดยพบได้ประมาณ 10% เปรียบเทียบกับ placebo ที่พบได้ 9% และ thrombocytopenia พบได้ 1-2%

III. THROMBOLYTIC AGENTS

Thrombolytic agents เป็นสารที่ไปช่วยละลาย thrombus ที่เกิดขึ้น โดยไปเร่งให้มีการสร้าง plasmin (fibrinolysin) เพิ่มขึ้น plasmin มี proteolytic activity จะ hydrolysed fibrin ที่เกิดขึ้นใน clot ได้ การนำยาในกลุ่มนี้มาใช้จะมีวัตถุประสงค์ที่แตกต่างจากการใช้ anticoagulants หรือ antiplatelet drugs โดยที่ยาในกลุ่ม anticoagulant และ antiplatelet drugs นั้นจะนำมาใช้เพื่อป้องกันการเกิด clot หรือป้องกัน clot ที่มีอยู่แล้วไม่ให้ขยายตัวใหญ่ขึ้น ส่วนยาในกลุ่ม thrombolytic drugs จะช่วยละลาย clot ที่เกิดขึ้น เช่น ในรายที่เกิด severe pulmonary embolism, deep vein thrombosis, arterial thromboembolism เป็นต้น

Thrombolytic drugs ต้องใช้ด้วยความระมัดระวังเป็นพิเศษเนื่องจากอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายคือ เลือดออก และมีราคาแพง ตัวอย่างของยาในกลุ่มนี้ได้แก่ streptokinase, urokinase, anistreplase, t-PA (alteplase, ACTIVASE)

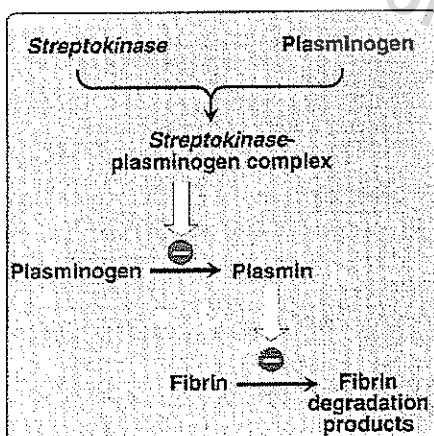


Figure 20.25
Mechanism of action of streptokinase.

Streptokinase
เป็น โปรตีนที่ได้จาก group-C beta-hemolytic Streptococci ตัว streptokinase จะทำปฏิกิริยากับ proactivator ของ plasminogen ได้ complex ซึ่งมี protease activity จะเร่งการเปลี่ยนจาก plasminogen ไปเป็น

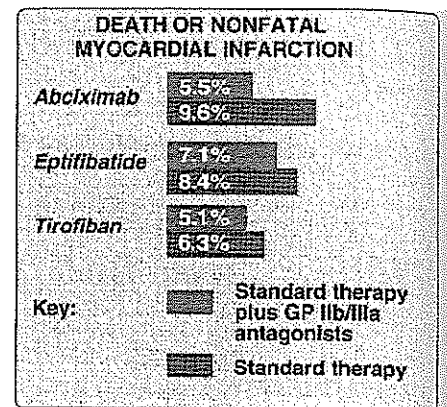


Figure 20.9
Effects of glycoprotein (GP) IIb/IIIa-receptor antagonists on the incidence of death or nonfatal myocardial infarction following percutaneous transluminal coronary angioplasty. [Note: Data are from several studies; thus, reported incidence of complications with standard therapy, such as as heparin, is not the same for each drug.]

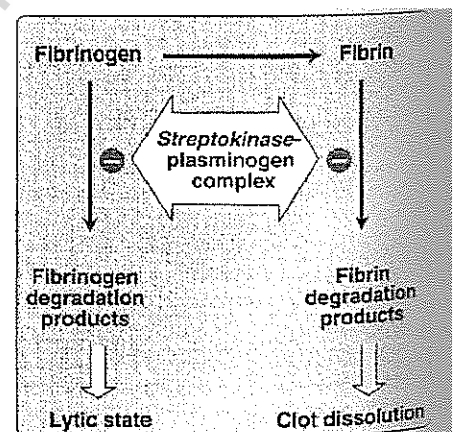


Figure 20.26
Streptokinase degrades both fibrin and fibrinogen.

plasmin และ plasmin ที่เกิดขึ้นจะ hydrolyse fibrin ใน clot อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคืออาการไอ และ allergic reaction, anaphylaxis

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Streptokinase อยู่ในรูปของยาผง สำหรับนำมาละลายน้ำ แล้วบริหารเข้าสู่ร่างกายโดยการฉีด มีขนาด 250,000, 600,000, 750,000, 1,500,000 IU ต่อ vial บริหารเข้าสู่หลอดเลือดดำ โดยใช้ loading dose 250,000 unit ตามด้วย 100,000 unit ต่อชั่วโมง เป็นเวลา 24-72 ชั่วโมง

Urokinase

เป็น proteolytic enzyme ที่มี plasminogen เป็น substrate และ plasminogen จะถูก activate โดย urokinase ได้ plasmin

Urokinase ถูกสร้างขึ้นที่ไต จึงพบอยู่ในปัสสาวะ ในทางการค้าปัจจุบัน เตรียมได้จาก culture ของเซลล์จากไตของมนุษย์

ฤทธิ์ข้างเคียงที่พบจากการใช้ urokinase ได้แก่ อาการแพ้ ส่วน serious allergic reaction พบ น้อยมาก จึงแนะนำในรายที่แพ้ streptokinase

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Urokinase เป็นยาผง 250,000 IU ต่อ vial สำหรับนำมาละลายน้ำ แล้วบริหารโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ โดยใช้ loading dose 300,000 unit ในเวลามากกว่า 10 นาที ส่วน maintenance dose คือ 300,000 unit ต่อชั่วโมง เป็นเวลา 12 ชั่วโมง

Anistreplase (Anisoylated Plasminogen Streptokinase Activator Complex, APSAC)

เป็นสารประกอบ ซึ่งประกอบด้วย streptokinase กับ plasminogen ในอัตราส่วน 1:1 โดย enzyme streptokinase จะถูก acylated เพื่อป้องกัน active site ของเอ็นไซม์ เมื่อบริหารเข้าสู่ร่างกาย แล้ว acyl group จะถูก ไฮโดรไลซ์ ทำให้ streptokinase-proactivator complex ทำงาน เชื่อว่า สารประกอบนี้ จะมี clot selectivity โดยจะมีผลต่อ plasminogen ที่บริเวณ clot มากกว่า plasminogen อิสระในกระแสเลือด

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

เป็นยาผง 30 unit ต่อ vial ใช้ผสมน้ำฉีดเข้าหลอดเลือดดำ 30 unit ในเวลา 3-5 นาที เพียงครั้งเดียว

Recombinant human tissue-type plasminogen activator (t-PA, alteplase(ACTIVASE))

Tissue-type plasminogen activator (t-PA) เป็นโปรตีนในกระแสเลือดที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ มีหน้าที่กระตุ้นการเปลี่ยน plasminogen เป็น plasmin ทำให้เกิดการละลายของ clot (fibrinolysis) ปัจจุบันผลิตได้จาก recombinant DNA technology จึงเรียกว่า recombinant human tissue-type plasminogen activator (rt-PA,t-PA) พบว่า มีคุณสมบัติที่จะจับกับ plasminogen อีสาระในกระแสเลือด ได้น้อยกว่า plasminogen ที่รวมอยู่กับ fibrin (fibrin-bound plasminogen) ดังนั้นจึงละลาย clot ได้ดีและทำให้เกิดภาวะเลือดออกในร่างกายได้น้อยกว่า streptokinase และ urokinase

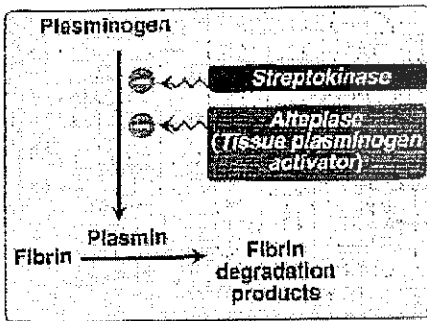


Figure 20.21 Activation of plasminogen by fibrinolytic agents.

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้
t-PA (alteplase, ACTIVASE) อยู่ในรูปของยาผง 20, 50 มิลลิกรัม ใช้ผสมน้ำเพื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ขนาด 60 มิลลิกรัม ในเวลาที่ยาวกว่าหนึ่ง

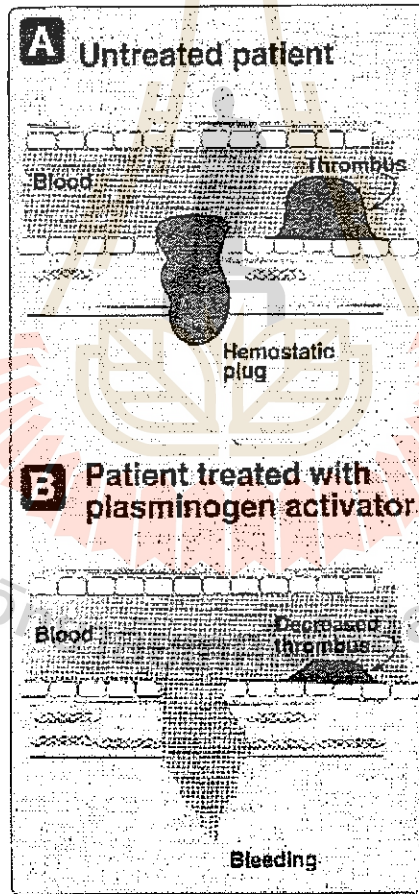


Figure 20.23 Degradation of an unwanted thrombus and a beneficial hemostatic plug by plasminogen activators.

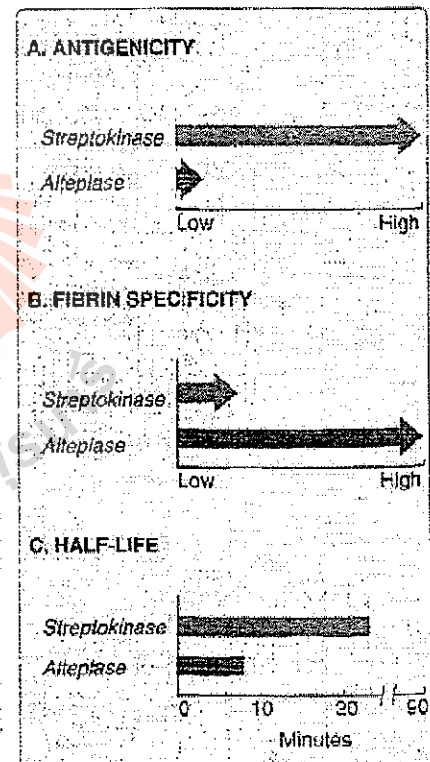


Figure 20.22 A comparison of streptokinase and alteplase.

ชั่วโมง ตามด้วยขนาด 40 มิลลิกรัม ในอัตรา 20 มิลลิกรัมต่อ
ชั่วโมง

รูปแบบอื่นๆ recombinant mutant variants of t-PA ได้แก่ reteplase
(RETAVASE) and tenecteplase (TNKase)

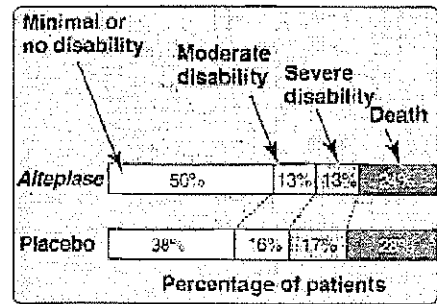


Figure 20.24

Outcome at 12 months of stroke patients treated with *alteplase* within 3 hours of the onset of symptoms compared to those treated with placebo.

Table 16-3 Contraindications to Thrombolytic Therapy
1. Surgery within 10 days, including organ biopsy, puncture of noncompressible vessels, serious trauma, cardiopulmonary resuscitation
2. Serious gastrointestinal bleeding within 3 months
3. History of hypertension (diastolic pressure >110 mm Hg)
4. Active bleeding or hemorrhagic disorder
5. Previous cerebrovascular accident or active intracranial process
6. Aortic dissection
7. Acute pericarditis

IV FIBRINOLYTIC INHIBITORS

ได้แก่ ϵ -aminocaproic acid (EACA, Amicar[®]) และ tranexamic acid (Cyklokapron[®])

ϵ -Aminocaproic Acid U.S.P (EACA, Amicar[®])

ϵ -aminocaproic acid มีสูตรคล้ายกับ amino acid lysine (ไม่มี α -amino group) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการสร้าง plasmin และถ้าใช้ในขนาดสูงจะขัดขวางฤทธิ์ของ plasmin ด้วย ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ให้ระดับยาสูงสุดในเลือด หลังจากรับประทานประมาณ 2 ชั่วโมง ขนาดยาที่ได้รับประทานคือ 6 กรัม วันละ 4 ครั้ง ถ้าให้โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำใช้ loading dose 5 กรัม ในเวลามากกว่า 30 นาที

อาการไม่พึงประสงค์ของ aminocaproic acid ที่พบบ่อยคือ หัวใจเต้นช้า postural hypotension นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดท้องร่วง คันที่ผิวหนัง

ยาถูกขับออกทางไต ดังนั้นไม่ควรใช้ในรายที่ไตทำงานไม่ปกติ

ข้อบ่งใช้ของ aminocaproic acid คือ ใช้ในการรักษาพร้อม (adjunct therapy) ในผู้ป่วย

hemophilia เช่น ในรายที่ต้องผ่าตัด ถอนฟัน นอกจากนี้จะให้ factor concentrate และจะให้ aminocaproic

acid ด้วยและให้ aminocaproic acid ในรายที่มีเลือดออกจากการใช้ ยา กลุ่ม fibrinolytic agents เช่น streptokinase, urokinase

Tranexamic acid (Cyklokapron[®])

Tranexamic acid เป็นอนุพันธ์ของ aminocaproic acid ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นตัวยับยั้ง (inhibitor) ของ plasminogen activation ข้อดีของ tranexamic acid คือ มีความแรง (potency) สูงกว่า และมีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า aminocaproic acid ขนาดของยาที่ใช้คือ loading dose 15 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยการรับประทาน maintenance dose คือ 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทุก 6 ชั่วโมงข้อบ่งใช้ เช่นเดียวกับ aminocaproic acid

ประโยชน์ทางคลินิกของยาที่มีผลต่อระบบการแข็งตัวของเลือด (therapeutic use of anticoagulants, antiplatelet and thrombolytic agents)

I. Anticoagulant และ antiplatelet drugs

1.1 การป้องกันการเกิด thrombosis (prevention of thrombosis)

การป้องกันการเกิด venous thrombosis จะช่วยลดอัตราการตายจากสาเหตุของ pulmonary emboli จะใช้ heparin ขนาดต่ำ (low dose) ฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นระยะ เพื่อป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thrombosis) ปัจจุบัน low molecular weight heparin เช่น enoxaparin ถูกนำมาใช้แทน heparin เนื่องจากออกฤทธิ์ได้ยาวนานกว่าและไม่ต้อง monitor ด้วย ส่วนยาในกลุ่ม antiplatelet drugs นำมาใช้ลดอัตราการเกิด stroke กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และการตายในผู้ป่วยที่เคยเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อน

1.2 การรักษา thrombosis (treatment of thrombosis)

การรักษาหลอดเลือดดำอุดตัน (venous thrombosis) จะใช้ทั้ง heparin และ warfarin โดยใช้ heparin ในระยะ 7-10 วันแรก เนื่องจาก heparin สามารถ ออกฤทธิ์ได้ทันที และเริ่มให้ผู้ป่วยรับประทาน warfarin หลังจากให้ heparin 2-3 วัน และให้ผู้ป่วยรับประทาน warfarin ต่อเนื่องอีก 6 สัปดาห์หลังจากการออกจากโรงพยาบาลสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการเป็นครั้งแรก ส่วนผู้ป่วยที่กลับเป็นซ้ำจะต้องให้รับประทาน warfarin ถึง 6 เดือน ซึ่งขณะที่ใช้ยา heparin และ warfarin จะต้องปรับขนาดของยาตาม activated partial thromboplastin time และ prothrombin time ตามลำดับ

II. การใช้ Fibrinolytic drugs

ใช้เพื่อละลาย clot เช่นในรายของ massive pulmonary emboli, acute myocardial infarction เป็นต้น หลังจากที่ใช้ยาในกลุ่มนี้แล้วจะต้องใช้ heparin และ warfarin ตาม ยาในกลุ่มนี้ไม่นำมาใช้กับผู้ป่วยที่เพิ่งทำการผ่าตัดหรือในผู้ป่วยมะเร็งลุกลาม (metastatic cancer) ผู้ป่วย stroke และผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition (International edition)**, USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition**, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6th Edition**, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2008) **Pharmacology 4th Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong A.W. (2008). **Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd Edition**, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
7. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซัสแอนเจอร์นัล**

บทที่ 17 ยาแก้ปวดลดไข้และยาต้านการอักเสบ

(Analgesics-antipyretics and anti-inflammatory drugs)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

เป็นยาที่มีการใช้มากที่สุดชนิดหนึ่ง เพื่อบรรเทาความเจ็บปวดและลดการอักเสบ ในโรคที่มีการอักเสบของกล้ามเนื้อและข้อ (musculoskeletal pain) จึงเรียกยาในกลุ่มนี้ว่า Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) (ยกเว้น *paracetamol* ซึ่งมีฤทธิ์บรรเทาอาการอักเสบน้อยมาก จึงไม่จัดอยู่ในกลุ่ม NSAIDs) ขณะเดียวกันยาในกลุ่มนี้บางชนิดนำมาใช้เพื่อเป็นยาแก้ปวดและลดไข้ (analgesic and antipyretic drugs) ทำให้มีการใช้ยาในกลุ่มนี้อย่างกว้างขวางเกินความจำเป็น และเป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่างๆ

การจำแนกยาก่อนหน้านี้ทำได้หลายวิธี เช่น การแบ่งตามคุณสมบัติทางเคมี หรืออาจแบ่งตามคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ ได้แก่ การแบ่งตามค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ซึ่งจะบอกถึงระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของยา

Chemical Classification of Non-Narcotic Analgesics

Nonselective COX inhibitors

1. The salicylate

- Aspirin
- Diflunisal
- Salsalate

2. Para-aminophenol

- **acetaminophen(paracetamol) (** มีฤทธิ์บรรเทาอาการอักเสบน้อยมาก ไม่นำมาใช้เป็นยา

บรรเทาอาการอักเสบ

- Phenacetin

3. Propionic acid derivative

- Ibuprofen
- Naproxen
- Fenoprofen
- Tiaprofenic acid
- Ketoprofen
- Flurbiprofen
- Caprofen
- Suprofen

4. Acetic acid derivative

- Indomethacin
- Sulindac
- Diclofenac
- Alcofenac
- Tolmetin
- Etodolac

5. Fenamic acid derivative

- Flufenamic
- Mefenamic
- Meclofenamic

6. Pyrazolone derivative

- Oxyphenbutazone
- Phenylbutazone
- Azapropazone

7. Oxicam

- Piroxicam
- Tenoxicam
- Sudoxicam
- Isoxicam
- Meloxicam

8. Alkanones

- Nabumetone

Selective COX-2 inhibitors

1. Diaryl substituted pyrazone (sulfonamide derivative)

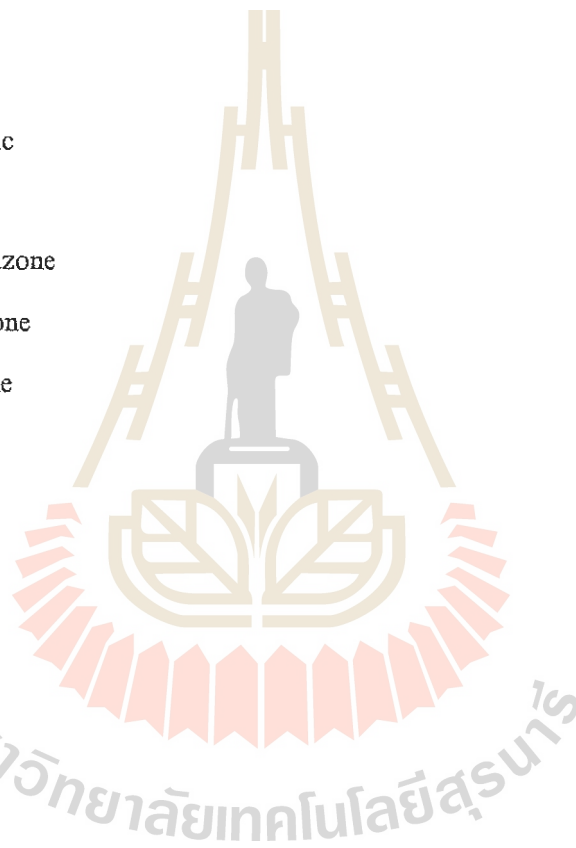
- Celecoxib

2. Bipyridine derivative

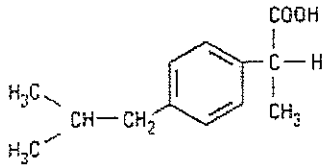
- Etoricoxib

3. Phenyl acetic acid

- Lumiracoxib

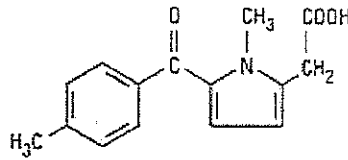


PROPIONIC ACID DERIVATIVE



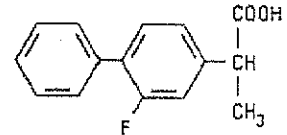
Ibuprofen

PYRROLEALKANOIC ACID DERIVATIVE



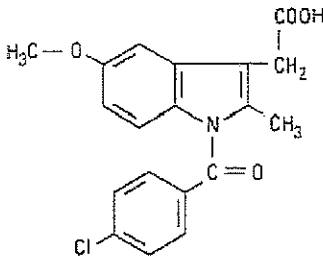
Tolmetin

PHENYLALKANOIC ACID DERIVATIVE



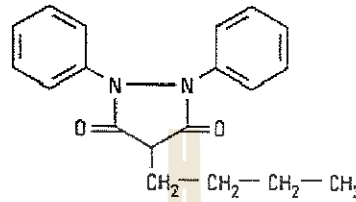
Flurbiprofen

INDOLE DERIVATIVE



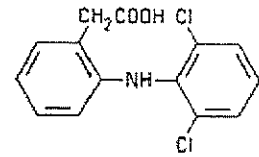
Indomethacin

PYRAZOLONE DERIVATIVE



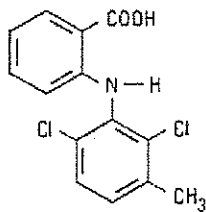
Phenylbutazone

PHENYLACETIC ACID DERIVATIVE



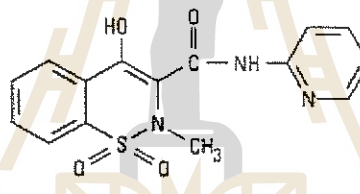
Diclofenac

FENAMATE



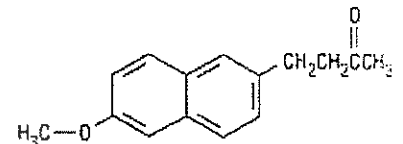
Mectofenametic acid

OXICAM



Piroxicam

NAPHTHYLACETIC ACID PRODRUG



Nabumetone

Source: Katzung BG: *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition:
<http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

รูปที่ 17_1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของยากลุ่ม NSAIDs บางชนิด

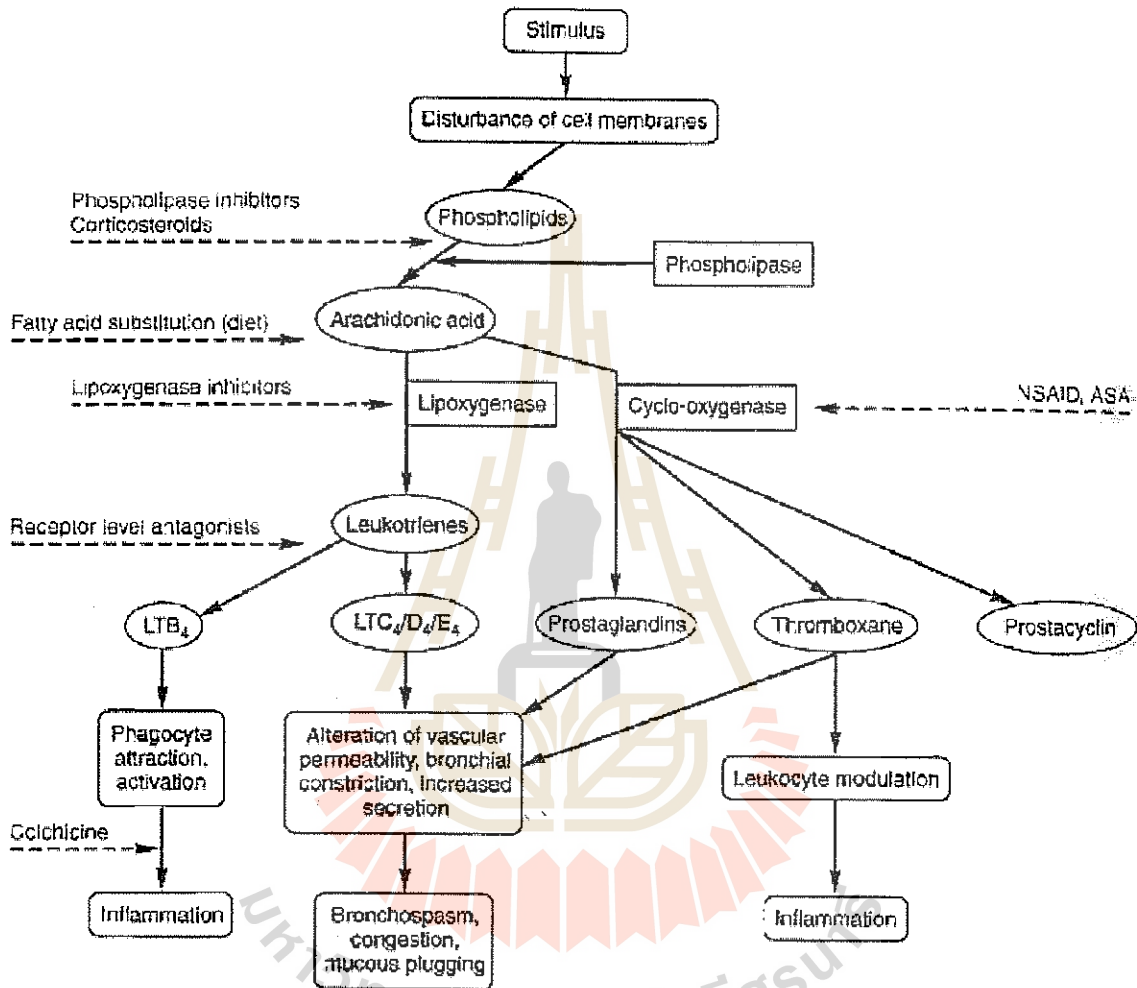
ยาในกลุ่มนี้มีกลไกการออกฤทธิ์ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และอาการไม่พึงประสงค์คล้ายคลึงกันดังนี้

กลไกการออกฤทธิ์

ยากลุ่มนี้มีการออกฤทธิ์คล้ายกันหมดคือ

1. กลไกหลัก เกิดจากการยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandins ซึ่งเป็นสารสื่อการอักเสบ (chemical mediators) ที่สำคัญชนิดหนึ่งในการก่อให้เกิดความเจ็บปวด การบวม อาการไข้ ร่วมกับสารสื่อการอักเสบชนิดอื่นๆ ซึ่งได้แก่ kinin, histamine, lymphokines, neuropeptide, leukotrienes, platelet activating factor (PAF) ผลิตภัณฑ์จากการทำลายเซลล์ เช่น oxygen free radical superoxide anion เป็นต้น ยาในกลุ่มนี้ (NSAIDs) จะยับยั้งการเปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น cyclic endoperoxides (PGG₂ และ PGH₂) โดยการยับยั้งฤทธิ์ของของเอนไซม์ cyclooxygenase เป็นผลให้การสร้าง

prostaglandins ทุกชนิดน้อยลง เช่น PGE_2 , prostacyclin, thromboxane A_2 ส่วนในวิถีของเอนไซม์ lipoxygenase ที่ทำให้มีการสร้าง leukotrienes ซึ่งเป็นสารสื่อการอักเสบที่สำคัญอีกชนิดหนึ่งนั้น พบว่าขนาดของยาที่ใช้รักษานั้น ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ lipoxygenase การที่ยากลุ่มนี้สามารถทำให้อาการปวด บวม บรรเทาลงเป็นผลมาจากการยับยั้งการสร้างสารสื่อการอักเสบจากวิถีของเอนไซม์ cyclooxygenase เท่านั้น และอาจจะทำให้มีการสร้าง leukotrienes มากขึ้นก็ได้ เนื่องจากมีการกั้งของ arachidonic acid



Source: Katzung BG, *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition; <http://www.accessmedicine.com>

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig17_2 Scheme for mediators derived from arachidonic acid and sites of drug action (dashed arrows). (LTB_4 , LTC_4 , leukotrienes B_4 , C_4 .)

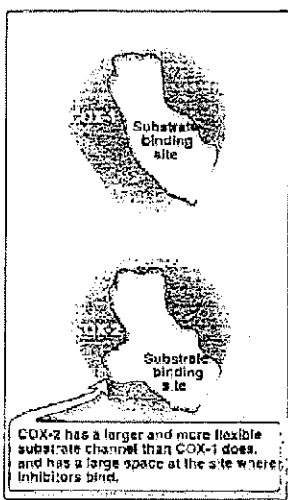


Figure 41.2 Structural differences in active sites of cyclooxygenase (COX)-1

COX-2 ซึ่ง COX-1 ถือว่าเป็น physiological COX (constitutive isoform) พบที่ กระเพาะอาหาร ไต กล้ามเนื้อ และเซลล์เอนโดทีเลียม ทำหน้าที่สร้างสาร prostaglandins ที่ควบคุมการทำงานของอวัยวะต่างๆ เช่น การสร้างสาร prostaglandins ที่ช่วยป้องกัน กระเพาะอาหาร ได้แก่ PGI_2 และ PGE_2 และสร้าง prostaglandin ที่ควบคุมการทำงานของ ไต (PGI_2 และ PGE_2) รวมทั้งการสร้าง thromboxane A_2 ทำให้เกล็ดเลือดจับกลุ่มกัน (platelet aggregation) ส่วน COX-2 เป็นเอนไซม์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดขึ้นเมื่อเกิดภาวะการอักเสบ มะเร็ง (inducible isoform) พบในเซลล์บริเวณที่มีการอักเสบ เช่น macrophage และทำให้เกิดภาวะการอักเสบ

ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นหลายอย่าง สามารถอธิบายได้จากการออกฤทธิ์ของยา เช่น การที่ยาระคายเคืองเยื่อทางเดินอาหาร ทำให้เป็นแผลและมีเลือดออกในทางเดินอาหาร อธิบายได้จากการขาด PGI_2 และ PGE_2 ซึ่งมีหน้าที่ห้ามการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร และช่วยสร้างสารป้องกันเซลล์ของทางเดินอาหาร นอกจากนี้การขาด PGI_2 ซึ่งเกี่ยวข้องกับ gastric mucosal microcirculation การขาด prostaglandins เหล่านี้จะทำให้ผนังของทางเดินอาหารขาดเลือดไปเลี้ยง เกิดการลอกหลุดของผนังทางเดินอาหารได้ง่าย

การขาด thromboxane A_2 จะทำให้เกิดเลือดเกาะกลุ่มกันน้อยลง เลือดแข็งตัวยากขึ้น (prolong bleeding time) และจากการยับยั้งการสร้าง prostaglandins บางชนิด เช่น PGI_2 และ $PGF_{2\alpha}$ จะทำให้ระยะเวลาในการตั้งครรภ์หรือการคลอดยาวนานกว่าปกติ เนื่องจาก prostaglandins มีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับการเร่งคลอด

การยับยั้งการสร้าง prostaglandins ที่ไต มีผลทำให้เกิดการบวมน้ำหรือเกิด acute renal failure ในผู้ป่วยโรคไตได้

นอกจากนี้การสร้าง leukotrienes มากขึ้น จะทำให้ผู้ป่วยที่มีความไวต่อสิ่งกระตุ้น เกิดอาการหอบหืด ลมพิษได้

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยาในกลุ่มนี้มีฤทธิ์เหมือนกันคือแก้ปวด ลดไข้ และลดการอักเสบ ยกเว้น paracetamol ซึ่งมีฤทธิ์ลดการอักเสบน้อยมาก จึงไม่นำมาใช้เป็นยาบรรเทาการอักเสบ

เภสัชจลนศาสตร์

ยาในกลุ่ม NSAIDs มีคุณสมบัติที่คล้ายคลึงกันคือเป็นกรดอ่อน ยกเว้น nabumetone ที่เป็น prodrug ซึ่งเมื่อเข้าสู่ร่างกายแล้ว จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นสารสำคัญที่มีฤทธิ์เป็นกรดอ่อนเช่นกัน ยาในกลุ่มนี้จะถูกดูดซึมได้ดีเมื่อให้โดยการรับประทาน สามารถจับกับโปรตีนในเลือด (อัลบูมิน) ได้สูง มากกว่าร้อยละ 98 และถูก

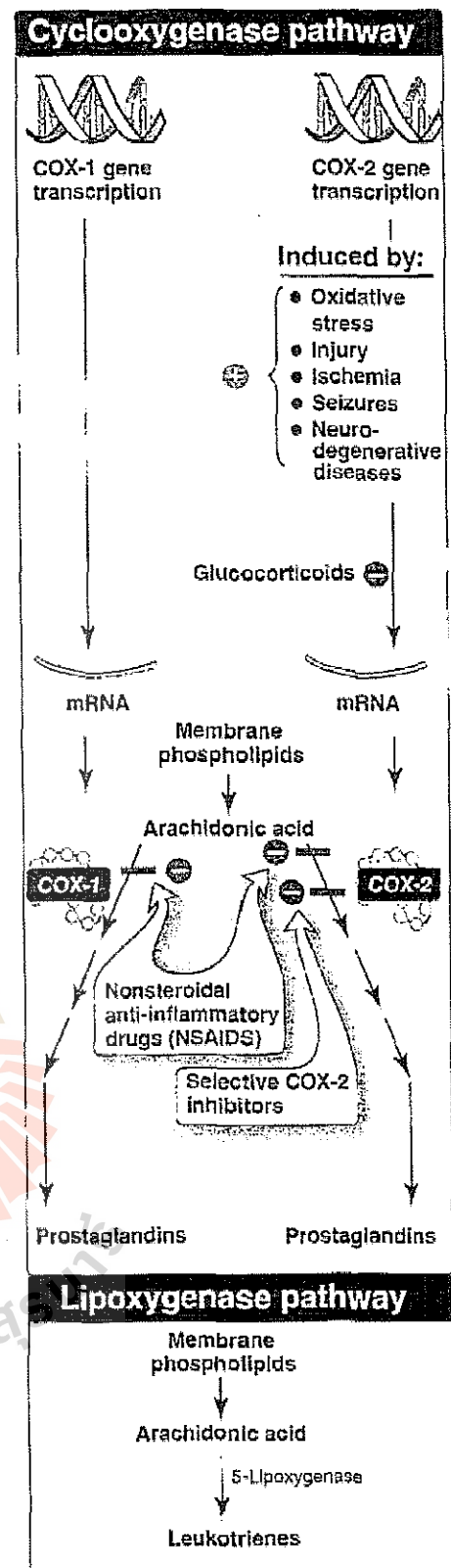


Figure 41.3
Synthesis of prostaglandins and leukotrienes. COX = cyclooxygenase.

เปลี่ยนแปลงส่วนใหญ่ทั้งใน phase I และ phase II metabolism บางส่วนผ่านทาง CYP3A และ CYP2C และขับออกจากร่างกายส่วนใหญ่ทางไต มีบางส่วนถูกขับออกทางน้ำดี

อาการไม่พึงประสงค์

1. ระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร (gastroenteritis) พบได้บ่อยที่สุด อาการที่พบมีตั้งแต่ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเดิน มีแผลในเยื่อกระเพาะอาหาร หรือลำไส้เล็กหรือมีเลือดออกในทางเดินอาหาร กระเพาะอาหารทะลุจนเป็นอันตรายถึงชีวิต นับเป็นปัญหาสำคัญของการใช้ยากลุ่มนี้ โดยเฉพาะผู้ที่มีปัจจัยเสี่ยงสูงจะยังมีโอกาสเกิดอาการทางระบบทางเดินอาหารได้มาก เช่นสตรีสูงอายุ(มากกว่า 60 ปี) หรือผู้ที่มีประวัติโรคแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้อยู่แล้ว กลไกที่ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดการระคายเคืองต่อทางเดินอาหารเกิดขึ้นจากการยับยั้งการสร้าง cytoprotective prostaglandins (PGI₂ และ PGE₂) และจากการที่ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์เป็นกรดเป็นส่วนใหญ่ จึงมีฤทธิ์ทำลายเยื่อกระเพาะอาหารและลำไส้ (mucosal cell) ดังนั้น เพื่อที่จะลดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหาร จึงได้มีการเปลี่ยนแปลงตำรับยาและรูปแบบยา เช่น ผิดิตยาเม็ดในรูปของ enteric coated tablet หรือมีการให้ยาบางชนิดร่วมด้วยได้แก่ ยาลดกรด ยาในกลุ่ม H₂-receptor antagonists (cimetidine, ranitidine) ยาในกลุ่มของ prostaglandin analogue เช่น misoprostol (PGE₁) การใช้ยาในกลุ่ม proton pump inhibitor เช่น omeprazole ตลอดจนการพัฒนาขี้นมาใหม่ ๆ เพื่อให้มีฤทธิ์ระคายเคืองต่อทางเดินอาหารน้อยลง เช่น พัฒนา NSAIDs ที่มีฤทธิ์เฉพาะเจาะจงในการยับยั้ง COX-2 มากกว่า COX-1 โดยมี IC₅₀ ratio ของ COX-2/COX-1 ต่ำกว่า 1 มากๆ จะเป็นยาบรรเทาอาการอักเสบที่มีความแรงสูง (high potency) และพบอาการไม่พึงประสงค์น้อยต่อกระเพาะอาหารและไต

2. ผลต่อไต

NSAIDs จะห้ามการสร้าง prostaglandins ที่ไตทำให้เกิดไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) ในผู้ป่วยที่มีโรคไตอยู่แล้ว ทำให้เกิดอาการบวม น้ำ เพราะยาจะไปเพิ่มฤทธิ์ของ antidiuretic hormone และลดการขับโซเดียมออกทางปัสสาวะ และยังทำให้เกิดภาวะโปแตสเซียมในเลือดสูง โดยการไปลดการหลั่ง rennin-angiotensin และ aldosterone

3. ผลต่อดับ

NSAIDs ทุกชนิดอาจทำให้เกิดพิษต่อดับได้จากรายงานต่างๆพบว่ายา diclofenac, phenylbutazone และ sulindac ทำให้เกิดผลเสียดับได้สูง ปัจจัยอื่นที่ทำให้ NSAIDs เป็นพิษต่อดับมากขึ้น เช่น ผู้สูงอายุ การใช้ยาร่วมกันหลายชนิด การทำงานของไตลดลง

4. ผลต่อระบบเลือด

Aspirin จะยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือดอย่างถาวร โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase อย่างถาวร ในขณะที่ NSAIDs ชนิดอื่นจะยับยั้งอย่างชั่วคราว (reversible

cyclooxygenase inhibitor) และยาในกลุ่ม pyrazolone อาจทำให้เกิด agranulocytosis ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิต

5. ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

NSAIDs ทุกชนิดทำให้เกิดอาการทางระบบประสาทส่วนกลางได้ โดยเฉพาะ indomethacin จะพบได้มากกว่ายาอื่นในกลุ่มเดียวกัน อาการที่เกิดขึ้น ได้แก่ ปวดศีรษะ สับสน มึนงง จนถึงการเกิด aseptic meningitis ซึ่งพบได้น้อย และอาจพบจากการใช้ยา ibuprofen ด้วย

6. การแพ้ยา (hypersensitivity reaction)

พบได้น้อย ในผู้ป่วยที่มีประวัติของโรคภูมิแพ้อยู่แล้วมีโอกาสจะเกิดการแพ้ NSAIDs ได้มากกว่าคนปกติ ผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหอบหืดหรือลมพิษ มีโอกาสที่จะแพ้ aspirin ได้สูง ซึ่งอาการไม่พึงประสงค์นี้จะเกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ที่ยับยั้งการสร้าง prostaglandins ทำให้มีการสร้าง leukotrienes ผ่านทาง lipoxygenase pathway มากขึ้น ดังนั้นคนที่แพ้ NSAIDs ชนิดหนึ่งมีโอกาสที่จะเกิดการแพ้ NSAIDs ชนิดอื่นที่มีกลไกการออกฤทธิ์เหมือนกัน (cross sensitivity)

SYSTEM	MANIFESTATIONS
GI (side effects decreased with COX-2-selective drugs)	Abdominal pain
	Nausea
	Anorexia
	Gastric erosions/ulcers
	Anemia
	GI hemorrhage
	Perforation
	Diarrhea
Renal	Salt and water retention
	Edema, worsening of renal function in renal/cardiac and cirrhotic patients
	Decreased effectiveness of antihypertensive medications
	Decreased effectiveness of diuretic medications
	Decreased urate excretion (especially with aspirin)
	Hyperkalemia
CNS	Headache
	Vertigo
	Dizziness
	Confusion
	Depression
	Lowering of seizure threshold
	Hyperventilation (salicylates)
Platelets (side effects absent with COX-2-selective drugs)	Inhibited platelet activation
	Propensity for bruising

	Increased risk of hemorrhage
Uterus	Prolongation of gestation
	Inhibit labor
Hypersensitivity	Vasomotor rhinitis
	Angioneurotic edema
	Asthma
	Urticaria
	Flushing
	Hypotension
	Shock
Vascular	Closure of ductus arteriosus

ประโยชน์ในการรักษา

1. ฤทธิ์แก้ปวด (anaesthesia) ยากลุ่มนี้จะลดความเจ็บปวดชนิดที่ไม่รุนแรงมาก (low to moderate intensity) โดยเฉพาะในรายที่มีการอักเสบร่วมด้วย ฤทธิ์ลดความเจ็บปวดจะน้อยกว่ายาในกลุ่มของ opioids แต่มีข้อดีกว่าที่ไม่ทำให้เสพติด และไม่มีผลต่อระบบประสาทกลางเหมือนฝิ่น
2. ลดไข้ (antipyretics) NSAIDs ทุกตัวจะลดอุณหภูมิของร่างกายในขณะที่มีไข้ได้ แต่ยาบางตัวก็ไม่เหมาะสมในการที่จะนำมาใช้ในชีวิตประจำวัน ยาที่นำมาใช้เพื่อลดไข้ ได้แก่ aspirin, ibuprofen
3. ฤทธิ์บรรเทาการอักเสบ (anti-inflammation) นำมาใช้ ในการบรรเทาอาการของโรคกล้ามเนื้อและข้อ ได้แก่ rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, acute gout, musculoskeletal syndrome อื่นๆ

ปฏิกิริยาระหว่างยา (Drug interaction)

1. การใช้ NSAIDs ร่วมกับ corticosteroids อาจทำให้อาการไม่พึงประสงค์ จากการเกิดแผลในทางเดินอาหารรุนแรงมากขึ้น
2. เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดเลือดออก (bleeding) ถ้าใช้ร่วมกับยา warfarin เนื่องจาก conventional NSAIDs มี antiplatelet effect
3. การแทนที่ยาชนิดอื่นใน plasma protein เนื่องจาก NSAIDs หลายชนิดที่มี protein binding สูง โดยเฉพาะการแทนที่ warfarin, sulfonylurea จะทำให้เกิดอันตรายเนื่องจากปริมาณยาอิสระในกระแสโลหิตมีจำนวนมากขึ้น อาจเกิดเลือดออกหรือน้ำตาลในเลือดลดลงมากเกินไปจนเป็นอันตรายได้

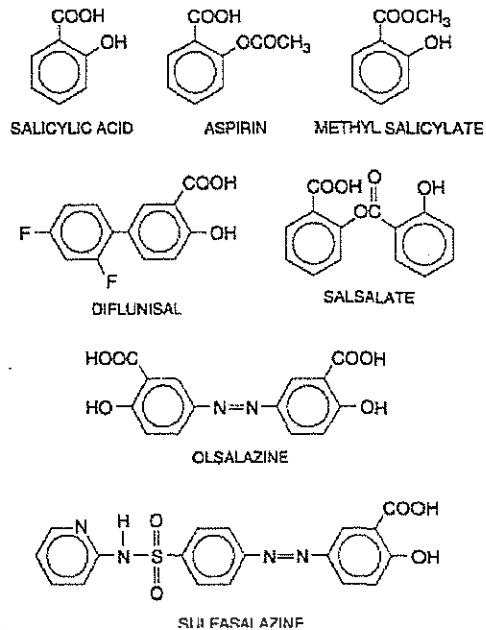
I. Nonselective COX inhibitors

The salicylates

ยาในกลุ่มนี้ที่ใช้กันมากคือ aspirin (acetyl salicylic acid หรือ ASA)

นอกจากนี้ยังมี salicylic acid, sodium salicylate, choline salicylate, methylsalicylate

(น้ำมันระกำ) และ diflunisal; aspirin มีฤทธิ์แก้ปวด ลดไข้และลดการอักเสบ ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้ ปัจจุบันนี้การนำมาแก้ปวดลดไข้ลดน้อยลง แต่ยังคงนำมาใช้ในภาวะอื่นๆ เช่น ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดแดง นอกจากนี้ aspirin ยังใช้เป็น ยามาตรฐานในการเปรียบเทียบฤทธิ์ยา NSAIDs ตัวอื่นๆ นอกจากนี้จะมีจำหน่ายในรูปแบบของยาเม็ดแล้ว aspirin ยังมีจำหน่ายในรูปแบบของยาผงในประเทศไทย ซึ่งพบว่ามีการใช้อย่างไม่ถูกต้อง โดยเฉพาะในเด็ก ทำให้เกิดอาการพิษได้บ่อย



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com> Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig 17_3 Structural formulas of the salicylates

กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้งการสร้าง prostaglandins โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase ในเนื้อเยื่อที่มีการอักเสบ และที่ระบบประสาทส่วนกลาง และมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง plasmin และ bradykinin ด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

ยาในกลุ่ม salicylate จะถูกดูดซึมได้ดีจากกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก ส่วนต้น ระดับยาในเลือดจะถึงระดับสูงสุด (peak plasma concentration) ในเวลา 1-2 ชั่วโมง ภายหลังจากดูดซึม aspirin จะถูก hydrolyse ได้ acetic acid และ salicylate โดยเอนไซม์ esterase ในเนื้อเยื่อและเลือด ยาจะกระจายไปตามส่วนต่างๆของร่างกาย การเปลี่ยนแปลงยาเกิดในเนื้อเยื่อหลายชนิด แต่ส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ตับ และถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบของ เมตาโบไลต์ต่างๆ โดยส่วนใหญ่ยังคงอยู่ในรูปของกรด ดังนั้นเมื่อเกิดพิษ จาก aspirin การทำให้ปัสสาวะเป็นด่างจะเพิ่มการขับถ่าย salicylate ออกทางปัสสาวะ

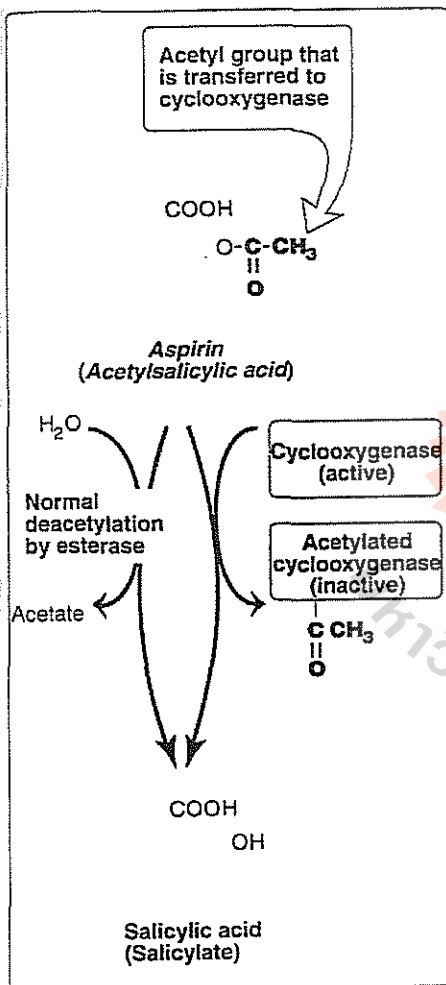
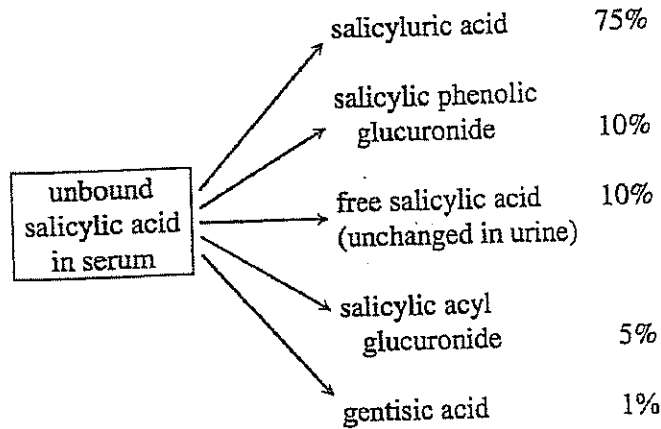


Figure 41.4 Metabolism of aspirin and acetylation of cyclooxygenase by aspirin.



แผนภูมิ 17_1 แสดงการเปลี่ยนแปลง salicylate ในร่างกาย

ค่าครึ่งชีวิตของ salicylate ในพลาสมา ($t_{1/2}$) เมื่อรับประทาน aspirin ขนาดต่ำ เช่น 600 มก. ประมาณ 3-5 ชั่วโมง ซึ่งการขับถ่ายยาจะเป็นแบบ first-order kinetic เมื่อรับประทานยาในขนาดที่ใช้ลดการอักเสบ คือ มากกว่าวันละ 4 กรัม ค่าครึ่งชีวิตจะเพิ่มขึ้นถึง 15-30 ชั่วโมง การขับถ่ายยาจะเป็นแบบ zero-order kinetic

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. การระงับความเจ็บปวด (analgesia)

สามารถลดความเจ็บปวด ที่เกิดจากส่วนที่อยู่ภายนอกในร่างกาย (integument) ได้แก่ ผิวหนังหรือกล้ามเนื้อหรือความเจ็บปวดที่ไม่ได้เกิดจากอวัยวะภายใน (visceral organ) และเป็นความเจ็บปวดที่ไม่รุนแรงเช่น ปวดหัว ปวดกล้ามเนื้อ ปวดฟัน ปวดตามข้อ กลไกที่ทำให้อาการเจ็บปวดลดลง เกิดทั้ง peripheral และระบบประสาทส่วนกลาง คือที่ hypothalamus โดยไม่ทำให้ง่วงนอน ความรู้สึกนึกคิดต่างๆปกติ และไม่ทำให้ติดหรือติดยาเหมือนกลุ่ม narcotic analgesics ส่วนที่ peripheral จะออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง prostaglandins, bradykinin ทำให้ nociceptors ถูกกระตุ้นน้อยลง

2. ฤทธิ์ลดไข้ (antipyretics)

ทำให้อุณหภูมิร่างกายลดลง ในคนที่เป็นไข้ โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง COX ในระบบประสาทส่วนกลาง และยับยั้ง interleukin-1 ที่สร้างจาก macrophage

3. ลดการอักเสบ (antoinflammation)

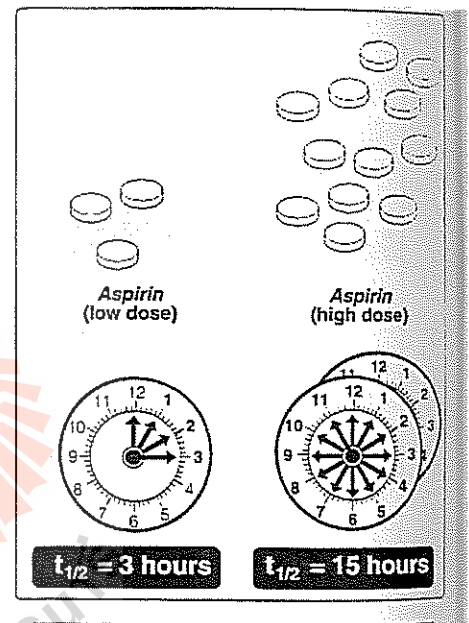


Figure 41.8
Effect of dose on the half-life of aspirin.

ฤทธิ์ลดการอักเสบของ aspirin ใช้รักษาการอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เช่น ข้ออักเสบสามารถลดการบวม การเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดขาว (leukocyte infiltration) และลดความเจ็บปวดได้ แต่ขนาดที่ใช้ต้องสูงกว่าฤทธิ์แก้ปวดคลดไข้ปกติคือ 4-6 กรัมต่อวัน

4. aspirin ในขนาดต่ำ 75-325 มิลลิกรัมต่อวันจะยับยั้งการแข็งตัวของเลือด โดยยับยั้งเอนไซม์ COX จากเกล็ดเลือดแบบถาวร ซึ่งฤทธิ์นี้จะคงอยู่ตลอดอายุของเกล็ดเลือด (8-10 วัน)

อาการไม่พึงประสงค์

1. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

ระคายเคืองต่อเยื่อทางเดินอาหาร ทำให้มีอาการคลื่นไส้อาเจียน แน่นท้อง ซึ่งพบได้บ่อยมาก ทำให้เกิดเยื่อกระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) แผลในกระเพาะอาหาร เลือดออกในทางเดินอาหาร โดยอาจไม่มีแผลในกระเพาะอาหารเลยก็ได้ มักพบว่า aspirin ทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหาร (gastric ulcer) ได้มากกว่าแผลในลำไส้ (duodenal ulcer)

กลไกการระคายเคืองเกิดจาก salicylate มีคุณสมบัติเป็นกรด เมื่ออยู่ในกระเพาะอาหาร ซึ่งมีฤทธิ์เป็นกรดจะไม่แตกตัว จึงถูกดูดซึมเข้าไปในเยื่อกระเพาะอาหารได้ดี ทำให้มีการระคายเคืองและเป็นแผลได้ อีกสาเหตุหนึ่งมาจากการยับยั้งการสร้าง prostaglandins ดังได้กล่าวมาแล้ว

2. ผลต่อการหายใจและสมดุลกรดด่างในร่างกาย

Aspirin ขนาดที่ใช้ในการรักษามีฤทธิ์กระตุ้นการหายใจโดยตรง จากการที่มีการใช้ออกซิเจน ทำให้มีการสร้างคาร์บอนไดออกไซด์เพิ่มขึ้น จะไปกระตุ้นศูนย์ควบคุมการหายใจ ทำให้เกิด hyperventilation ผลคือเกิด respiratory alkalosis, potassium ออกมามากขึ้น ทำให้ pH ของร่างกายปกติ เป็นผลให้เกิด compensated respiratory alkalosis

ถ้าได้รับยาขนาดสูงจนเป็นพิษ จะกีดการหายใจและกระตุ้นเมตาบอลิซึมของร่างกาย ทำให้มีการคั่งของสารที่เป็นกรด และเกิด metabolic acidosis

3. ผลต่อระบบเลือด

Aspirin ขัดขวางการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) เนื่องจากทำให้การสร้าง thromboxane A₂ ลดลง และมีผลตลอดอายุขัยของเกล็ดเลือดนั้น ทำให้เลือดแข็งตัวได้ช้าลง จึงต้องระวังสำหรับผู้ที่ใช้ยาต้านเลือดแข็งอยู่ (oral anticoagulant) และ ห้ามใช้ aspirin ในผู้ป่วย hemophilia แต่ในขณะเดียวกันก็นำ aspirin มาใช้ประโยชน์ในการป้องกันการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง (antiplatelet drug) ด้วย

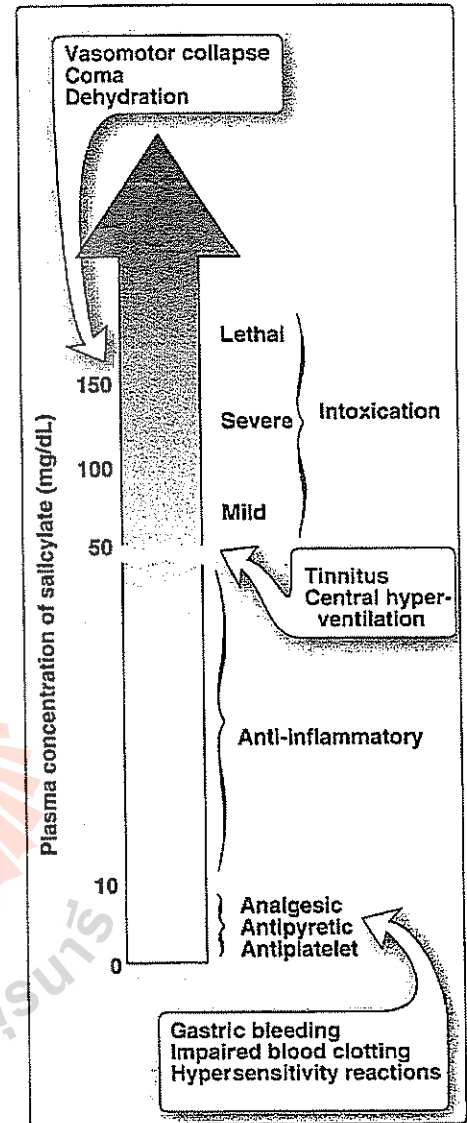


Figure 41.7
Dose-dependent effects of salicylate.

4. salicylism มีอาการหูอื้อ (tinnitus) เวียนศีรษะและหูหนวก อาการเหล่านี้เกิดขึ้นได้ทั้งเมื่อรับประทานยาปกติหรือเกินขนาด หรือเมื่อใช้ยานานๆ

5. Reye's syndrome

กลุ่มอาการของ Reye's syndrome จะพบในเด็กโดยมีอาการ acute encephalopathy ร่วมกับมี fatty degeneration ของอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะตับ และมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 50 จึงมีการหาสาเหตุพบว่าหลักฐานค่อนข้างแน่ชัด ที่แสดงว่าการให้เด็ก รับประทานยา aspirin ในช่วงที่มีการติดเชื้อไวรัสอย่างเฉียบพลัน (acute viral infection) อาจทำให้เกิด Reye's syndrome ได้ โรคนี้ถึงแม้ว่าจะพบไม่บ่อย แต่เป็นโรคที่มีความรุนแรงสูง จึงไม่ควรให้ยา aspirin ในการลดไข้สำหรับเด็กและผู้มีอายุต่ำกว่า 18 ปี ที่เจ็บไข้หวัดใหญ่และโรคสุกใส

6. การแพ้ยา โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคหอบหืด อาจเกิดอันตรายจากหลอดลมตีบ (bronchoconstriction)

ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น

1. aspirin จะเพิ่มฤทธิ์ยากันเลือดแข็ง warfarin ส่วนหนึ่งมาจากการแทนที่ warfarin ในพลาสมาโปรตีนและอีกส่วนหนึ่งมาจาก ผลการยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด

2. ถ้าใช้ aspirin ขนาดต่ำ (1-2 กรัมต่อวัน) ร่วมกับยาขับกรดยูริก เช่น probenecid หรือ

sulfipyrazone จะทำให้ยาเหล่านี้ขับกรดยูริกได้น้อยลง เนื่องจาก aspirin ขนาดต่ำจะลดการขับถ่ายกรดยูริก ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ aspirin ในการรักษาโรคเก๊าท์ aspirin ในขนาดสูงกว่า 5 กรัมต่อวัน จะขัดขวางการดูดกลับของกรดยูริกในท่อไต ทำให้กรดยูริกในเลือดลดลง แต่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์อื่นๆเนื่องจากการให้ยาในขนาดสูง

ขนาดยาและวิธีใช้

ผู้ใหญ่

- แก้ปวด ลดไข้ รับประทาน 325-650 มิลลิกรัม ทุก 4 ชั่วโมง
- ระวังการอักเสบ 4-6 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3-4 ครั้ง ระดับยาในเลือดที่จะลดการอักเสบได้ดีคืออยู่ระหว่าง 150-300 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร
- ป้องกันการเกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือดแดง (antiplatelet effect) 75-325 มิลลิกรัม วันละครั้ง

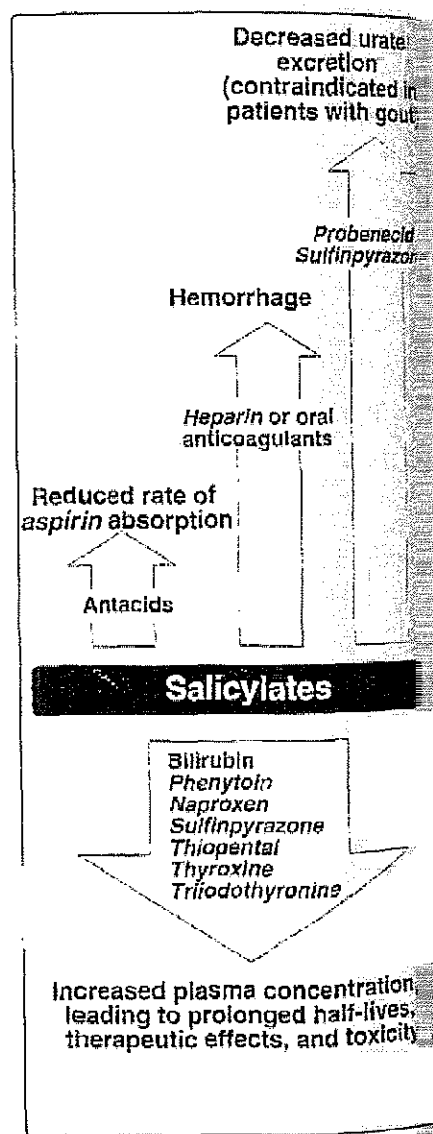


Figure 41.9
Drugs interacting with salicylates

เด็ก

- ลดไข้ แก้ปวด รับประทาน 50-75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยแบ่งให้วันละ 6 ครั้ง (ขนาดยาทั้งหมดไม่มากกว่าขนาดยาในผู้ใหญ่)
- ระงับการอักเสบ 100-120 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แบ่งให้ทุก 4-6 ชั่วโมง เป็นเวลา 1 สัปดาห์ แล้วลดขนาดยาลงเหลือ 60-75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

รูปแบบของยา

Sodium salicylate ชนิดเม็ดขนาด 325, 650 มิลลิกรัม

Acetylsalicylic acid (aspirin, ASA)

- ชนิดเม็ดมีขนาด 5 grain (325 mg)
 - Baby aspirin $1_{1/4}$ grain (81 mg)
 - ชนิดเหน็บทวารหนัก 2 grain
- มีในรูปของ
- aspirin tablet
 - buffered aspirin solution
 - enteric coated aspirin

ประโยชน์ในการรักษา

1. แก้ปวด

จากกล้ามเนื้อ หลอดเลือด การอักเสบ ปวดศีรษะ ข้ออักเสบ หลังคลอดบุตร ปวดระดู มะเร็ง เป็นต้น ไม่ใช้กับอาการปวดเกร็งจากอวัยวะภายใน

2. ลดไข้

สามารถใช้ลดไข้จากการติดเชื้อ และไข้จากโรค rheumatic ชนิดต่างๆ เช่น rheumatic fever, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus ทำให้ลดการใช้ systemic steroid ลงได้ และห้ามใช้ aspirin ลดไข้ผู้ป่วยที่เป็นโรคไขเลือดออก เนื่องจากจะทำให้มีเลือดออกมากขึ้นและเป็นอันตรายถึงชีวิต

3. ลดการอักเสบ

ต้องใช้ในขนาดที่สูงกว่าการลดไข้แก้ปวดธรรมดา ระงับการอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ ได้ดี มาก โดยเฉพาะข้ออักเสบชนิดต่างๆ เช่น rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, SLE เป็นต้น ระยะเวลาที่ใช้แตกต่างกัน ขึ้นกับโรคที่เป็น เช่น rheumatoid arthritis ต้องใช้ขนาดระงับการอักเสบเป็น เดือนหรือปี กว่าหายและถ้ามีอาการอีกต้องให้ขนาดสูงอีก

4. ฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด ทำให้ aspirin ถูกนำมาใช้ป้องกันและรักษาโรค

ซึ่งเกี่ยวข้องกับอาการที่เกล็ดเลือดจับกลุ่มกันมากกว่าปกติ (hyper aggregability) เช่น coronary artery disease, transient ischemic attack พบว่า การรับประทาน aspirin วันละ 75-325 มิลลิกรัม จะให้ผลดี ในการลดอัตราการเกิดโรคหรือภาวะเหล่านี้

ข้อแนะนำแก่คนไข้

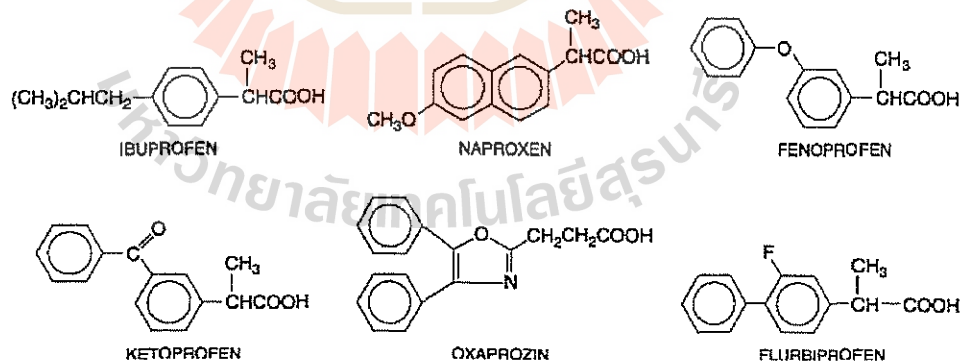
1. อาการระคายเคืองทางเดินอาหาร เน้นให้กินยาพร้อมอาหาร หรือหลังอาหารทันที หรือกินยากับน้ำตามมากๆ
2. หลีกเลี่ยงการใช้ aspirin ร่วมกับ corticosteroid หรือ NSAIDs อื่น เพราะอาจทำให้เกิดแผลในกระเพาะอาหารได้มากขึ้น
3. ยานี้เป็นยาอันตราย ควรเก็บให้ห่างเด็ก และไม่ไว้ในที่ชื้น เพราะยาจะทำปฏิกิริยากับน้ำได้ salicylic acid กับ acetic acid ดังนั้นยาเม็ดที่ถูกความชื้นจะมีกลิ่นน้ำส้มสายชู

Diflunisal (Dolobid®)

เป็น difluorophenyl derivative ของ salicylic acid ยานี้จะไม่เปลี่ยนเป็น salicylic acid ในกระเพาะอาหาร ทำให้มีฤทธิ์ระคายเคืองเยื่อกระเพาะอาหารน้อยกว่า aspirin และไม่มีผลต่อหู และเพิ่มการขับ uric acid ส่วนฤทธิ์ในการรักษาใกล้เคียงกับ aspirin นำมาใช้เป็นยาแก้ปวดกล้ามเนื้อเนื่องจากสาเหตุต่างๆ ไม่นำมาใช้ลดไข้

Propionic acid derivative

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ibuprofen, naproxen, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, triaprofenic acid เป็นยา กลุ่มที่ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี และมีอาการไม่พึงประสงค์น้อยเมื่อเทียบกับ NSAIDs กลุ่มอื่น โดยเฉพาะอาการทางระบบทางเดินอาหาร เป็นเหตุให้บางประเทศเลือกใช้ยากกลุ่มนี้เป็นอันดับแรก ในการรักษาอาการหรือ โรคที่มีการอักเสบของกล้ามเนื้อและข้อ



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig17_4 Chemical structures of the propionic acid derivatives

Ibuprofen

Ibuprofen เป็นสมาชิกตัวแรกของยากกลุ่ม propionic acid derivative นอกจากนำมาใช้ลดการอักเสบในโรคที่มีการอักเสบของกล้ามเนื้อและข้อ แล้วยังใช้เป็นยาแก้ปวดด้วย

Ibuprofen จะถูกดูดซึมอย่างรวดเร็ว ภายหลังจากรับประทาน ได้ระดับยาสูงสุดในเลือด ภายในเวลา 1-2 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในเลือดได้สูงถึงร้อยละ 99 พบว่าร้อยละ 90 ของยาที่รับประทานจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ในรูปของ hydroxylated และ carboxylated metabolites

ขนาดของยาที่ใช้ลดการอักเสบคือ 2400 มิลลิกรัม/วัน

การใช้ ibuprofen และยาอื่นในกลุ่มนี้ร่วมกับ aspirin จะทำให้ฤทธิ์บรรเทาการอักเสบลดลง เนื่องจากจะแข่งที่กับ aspirin จับกับโปรตีนในเลือด

ยาอื่นๆในกลุ่มนี้

Naproxen มีคุณสมบัติคล้าย ibuprofen แต่มีระยะเวลาในการออกฤทธิ์ที่ยาวนาน จึงให้ผู้ป่วยรับประทานวันละ 2 ครั้ง

Fenoprofen มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่สั้นกว่า

Flurbiprofen มีค่าครึ่งชีวิตยาวปานกลาง (intermediated half life)

Ketoprofen สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase และ lipoxygenase จึงมีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandins และ leukotrienes (dual effects) แต่ประสิทธิภาพในการรักษาไม่ได้แตกต่างไปจาก NSAIDs ชนิดอื่น

Acetic acid derivative

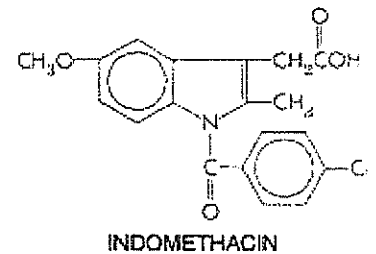
Indomethacin

ไม่ใช่เป็นยาแก้ปวด ลดไข้ มีฤทธิ์ลดการอักเสบได้ดีพอกับ aspirin; indomethacin ใช้ได้ผลดีในการรักษาโรคบางชนิด เช่น gouty arthritis, ankylosing spondylitis และ ทำให้ ductus arteriosus ในเด็กทารกปิดได้เร็วขึ้น เกิดจากการที่ indomethacin ยับยั้งการทำงานของ enzyme COX-1 มีผลให้การสร้าง prostaglandins ซึ่งมีบทบาททำให้เกิดการเปิดของ ductus arteriosus ลดน้อยลง จึงทำให้ ductus arteriosus ปิดได้เร็วขึ้น

ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ระดับยาสูงสุดในเลือดในเวลา 3 ชั่วโมง ส่วนหนึ่งถูก demethylate และ conjugate กับ glucuronic acid โดย hepatic microsomal enzyme และถูกขับออกทางปัสสาวะ

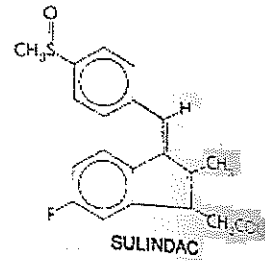
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยกว่า NSAIDs อื่น คือ อาการทางระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ ปวดศีรษะ มึนงง สับสน ตลอดจนจนถึงอาการทางโรคจิต นอกจากนี้ยังพบอาการทางระบบทางเดินอาหาร เหมือน NSAIDs ชนิดอื่นๆ

ขนาดของ indomethacin ที่ใช้รับประทานเพื่อบรรเทาการอักเสบคือ 50-75 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง



Sulindac

มีสูตรโครงสร้างที่สัมพันธ์กับ indomethacin อยู่ในรูปของ prodrug เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับให้อยู่ในรูปของ active forms ซึ่งเป็นสารพวก sulfide มี enterohepatic recycling ของยาด้วย ฤทธิ์ลดการอักเสบและอาการข้างเคียงที่พบคล้ายกับ indomethacin

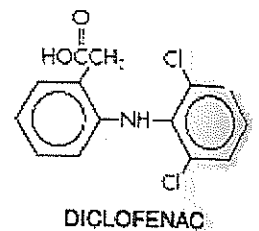


Sulindac มีผลต่อ renal blood flow และ glomerular filtration rate น้อย เนื่องจากยับยั้งการสร้าง prostaglandins ที่ได้น้อยกว่า NSAIDs ชนิดอื่น (renal sparing effect) จึงนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาการทำงานของไต

ขนาดรับประทานคือ 200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

Diclofinac (Voltaren[®])

เมื่อรับประทาน diclofinac และ alcofenac แล้วระดับยาจะสูงสุดในเลือดในเวลา 2-4 ชั่วโมง diclofinac นั้นจะมี first-pass metabolism ทำให้เหลือปริมาณยาร้อยละ 60 ที่จะไปสู่ systemic circulation ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และขับออกทางปัสสาวะและน้ำดี โดยมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 2 ชั่วโมง



ขนาดรับประทานเพื่อบรรเทาอาการอักเสบ ของ diclofenac คือ 50-75 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง

ปัจจุบัน diclofenac ในรูปของ topical dosage form ได้นำมาใช้ในการรักษาอาการต่างๆ ได้แก่ 0.1% ophthalmic preparation เพื่อป้องกันการอักเสบที่อาจเกิดขึ้นภายหลังการผ่าตัดตา และ 3% topical gel เพื่อใช้ในการรักษา solar keratoses เป็นต้น

Fenamic acid

ได้แก่ meclofenamate (Meclomen[®]) และ mefenamic acid (Ponstan[®]) เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตสั้น mefenamic acid นิยมใช้เป็นยาแก้ปวดมากกว่า ส่วน meclofenamate ใช้เพื่อบรรเทาอาการอักเสบ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยกว่า NSAIDs ชนิดอื่น คือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร โดยเฉพาะอาการท้องร่วง (diarrhea) **ไม่นำยากลุ่มนี้มาใช้กับเด็ก** เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและความปลอดภัยยังไม่ทราบแน่ชัด

ขนาดรับประทานเพื่อบรรเทาอาการปวดคือ 250 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง

Pyrazolone derivative

ยากลุ่มนี้ ได้แก่ antipyrine, aminopyrine, dipyron, phenylbutazone, oxyphenbutazone และ apazone (azapropazone)

Antipyrine, aminopyrine และ dipyrone เป็นยาที่ใช้กันมานานในการลดไข้ แก้ปวด ปัจจุบันพบว่าผลการทำงานของไขกระดูกอาจเกิด agranulocytosis ทำให้เสียชีวิตได้ ปัจจุบันจึงไม่ใช้ยาเหล่านี้ในการแก้ปวดลดไข้

ยาในกลุ่มนี้ที่ใช้กันอยู่ คือ phenylbutazone, oxyphenbutazone, apazone ซึ่งใช้เพื่อบรรเทาอาการอักเสบในโรคข้อ ในระยะเวลาสั้นๆ เช่น ไม่เกินหนึ่งสัปดาห์ เป็นต้น และไม่ควรเลือกใช้ยานี้เป็นอันดับแรก ควรใช้ยานี้เมื่อใช้ยาอื่นไม่ได้ผล oxyphenbutazone เป็น metabolite ของ phenylbutazone มีฤทธิ์เช่นเดียวกัน แต่อยู่ในร่างกายได้นานกว่า ส่วน phenylbutazone ใช้ได้ผลดีใน acute attack ของโรคเก๊าท์ด้วย

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. แก้ปวด ลดไข้ เช่นเดียวกับ aspirin แต่เนื่องจากมีฤทธิ์ข้างเคียงที่เป็นอันตรายถึงชีวิต จึงไม่นำมาใช้เป็นยาแก้ปวดลดไข้ทั่วไป
2. ด้านการอักเสบ
3. phenylbutazone ขนาด 600 มิลลิกรัมต่อวัน จะเพิ่มการขับ uric acid ออกทางปัสสาวะ (uricosuric agents) โดยลด tubular reabsorption ของ uric acid
4. ยากลุ่มนี้ทำให้เกิดการคั่งของน้ำและโซเดียมในร่างกายได้มาก เกิดขึ้นจากการยับยั้งการสร้าง prostaglandins ที่ไต และเป็นฤทธิ์โดยตรงของยาต่อ renal tubule

การไม่พึงประสงค์

เช่นเดียวกับ NSAIDs ชนิดอื่นๆ และทำให้เกิดพิษที่เป็นอันตรายถึงชีวิตได้ คือการเกิด agranulocytosis นอกจากนี้ยังพบว่า ทำให้เกิดการบวมน้ำได้มากกว่า NSAIDs กลุ่มอื่นๆ ดังนั้น ขณะที่ใช้ยานี้ ผู้ป่วยจะต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดและควรตรวจเลือดเป็นระยะๆ

ขนาดของยาที่ใช้รับประทาน เพื่อบรรเทาอาการอักเสบสำหรับ phenylbutazone และ oxyphenbutazone คือ 100 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง

ขนาดรับประทานของ apazone คือ 600 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

Oxicams (Enolic acids)

ได้แก่ piroxicam (Feldene[®]), tenoxicam, meloxicam (Mobic[®]), nabumetone (Relafen[®]) เป็นยาในกลุ่มที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว นิยมให้ผู้ป่วยรับประทานวันละ 1-2 ครั้ง ทั้งนี้เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับความสะดวกมากขึ้น ในแง่ของการบริหารยา ส่วนฤทธิ์แก้ปวด ลดไข้ และลดการอักเสบพอกๆกับ aspirin

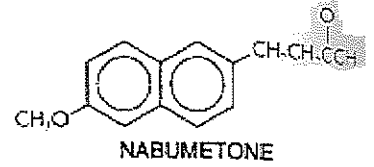
ประโยชน์ทางคลินิกของยากลุ่มนี้ ใช้เพื่อบรรเทาอาการอักเสบในโรคข้อและกระดูก เช่น rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis และ osteoarthritis ไม่นำมาใช้เป็นยาแก้ปวด ลดไข้

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร พบได้ร้อยละ 20 ของจำนวนคนที่ใช้ยานี้

ขนาดรับประทานของ piroxicam เพื่อบรรเทาการอักเสบคือ 20 มิลลิกรัม วันละหนึ่งครั้ง
 Meloxicam เป็นยาใหม่ในกลุ่ม oxicam ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อ COX-2 isoform มากกว่า COX-1
 จึงมีฤทธิ์ลดการอักเสบ พบอาการไม่พึงประสงค์ต่อกระเพาะอาหารและไตน้อยกว่า oxicam ชนิดเก่า

Nabumetone (Text บางเล่มจัดอยู่ในกลุ่ม *Alkanones*)

ยานี้อยู่ในรูปของ prodrug และมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase อย่างอ่อน เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกเปลี่ยนแปลงเป็น

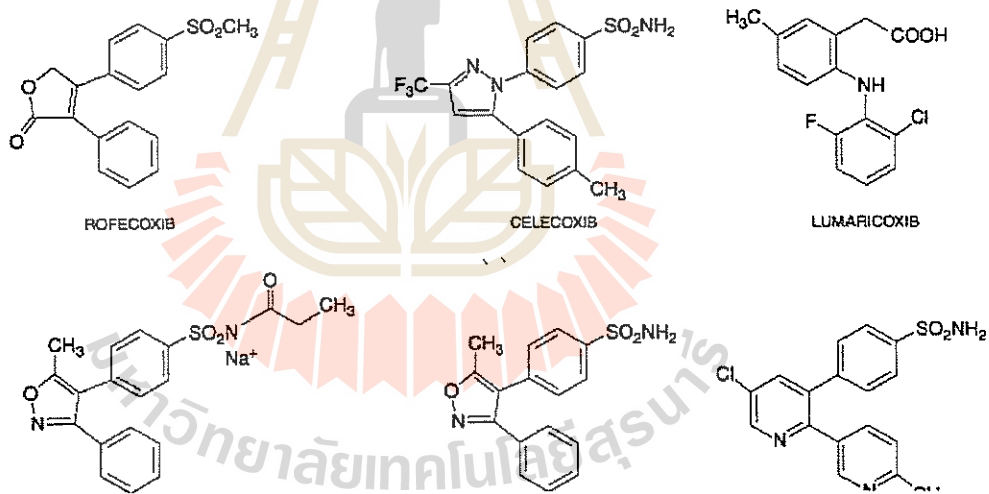


6-methoxy-2-naphthylacetic acid (6-MNA) ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ได้แรง มีค่าครึ่งชีวิตยาวมากกว่า 24 ชั่วโมง จึงให้รับประทานเพียงวันละหนึ่งครั้ง

ขนาดรับประทานเพื่อบรรเทาการอักเสบ คือ 1000-2000 มิลลิกรัม วันละครั้ง

เนื่องจากยาอยู่ในรูปของ nonacidic drug จึงเชื่อว่า จะทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบทางเดินอาหารน้อยกว่า acidic drugs อย่างไรก็ดี ฤทธิ์ระคายเคืองเฉพาะที่ (local irritation) ไม่ใช่สาเหตุหลักของการเกิดอาการทางระบบทางเดินอาหาร ซึ่งต้องการข้อมูลการศึกษาอีกมาก

II. Selective COX-2 inhibitors



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig17_5 Chemical structures of the coxibs.

การพัฒนาขากลุ่มใหม่ มุ่งที่จะให้ยาออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ COX-2 อย่างเฉพาะเจาะจง เนื่องจากความรู้ในปัจจุบันที่ทราบว่า COX-2 จะเกี่ยวข้องในภาวะที่เกิดการอักเสบ และ COX-1 นั้นเป็น physiological cyclooxygenase ดังนั้นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX-2 อย่างเฉพาะเจาะจง (*selective COX-2 inhibitors*) จะช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์ของ NSAIDs ต่อระบบทางเดินอาหาร ต่อเกล็ดเลือด ได้แก่ celecoxib (Celebrex[®]), etoricoxib (Medal[®]), Parecoxib (Dynastat[®]) เป็นต้น และพบว่ายาในกลุ่มนี้อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด cardiovascular adverse events ได้ เช่น rofecoxib (Vioxx[®]) หรือ

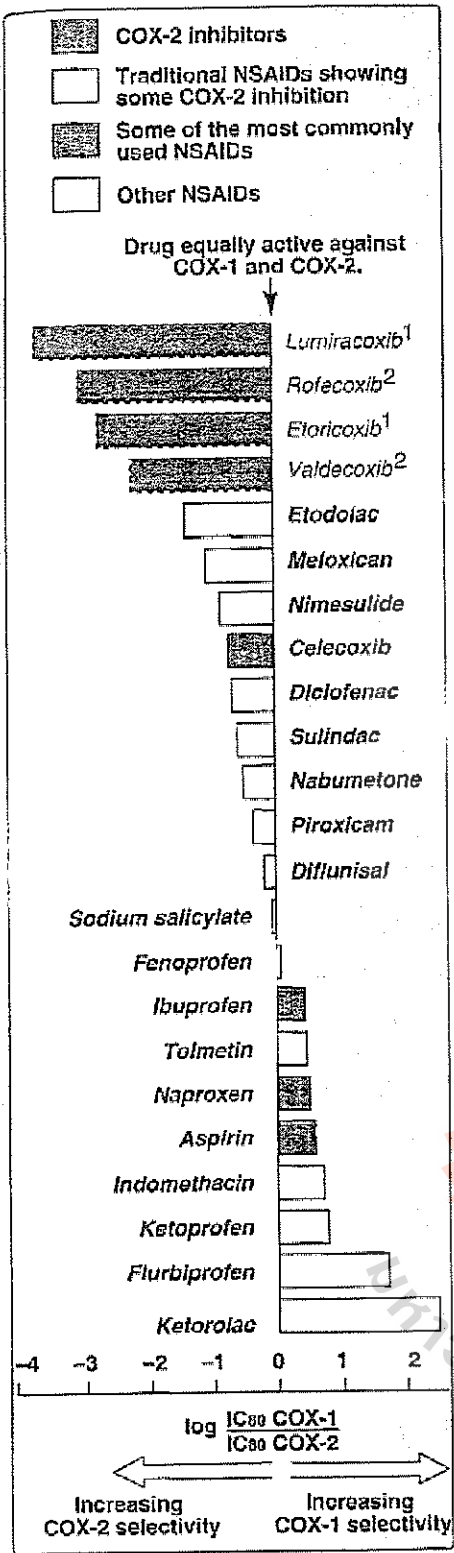


Figure 41.10
Relative selectivity of COX-1 and COX-2 inhibitors, shown as the logarithm of their ratio of IC₅₀ (drug concentration to achieve eighty percent inhibition). ¹Not yet approved by the FDA. ²Withdrawn from the market.

Etoricoxib (Medal[®])

valdecoxib (Bextra[®]) ที่ได้ออกนอกตลาดเพราะอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว โดยสาเหตุของการเกิด cardiovascular event เชื่อว่ามาจากการยับยั้งการสร้าง prostacyclin จาก endothelial cell wall ร่วมกับการไม่ยับยั้ง platelet thromboxane A2 จึงมีข้อห้ามใช้สำหรับผู้ที่ได้รับการผ่าตัดหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass graft surgery) และหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular disease) และโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease)

เภสัชจลนศาสตร์

ยาในกลุ่ม coxib สามารถกระจายได้ทั้งร่างกายและเข้าไปในระบบประสาทส่วนกลางที่มีปริมาณเพียงพอในการทำให้เกิด central analgesic effect และลดการสร้าง prostaglandin ในข้อที่มีการอักเสบจับกับ protein ได้สูง (90-99%)

Celecoxib (Celebrex[®])

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง

COX-2 อย่างจำเพาะ (selective COX-2 inhibitor) ยานี้ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ระดับยาในเลือดสูงสุดภายหลังการรับประทานยา 2-4 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต (t_{1/2}) 11 ชั่วโมง จับกับ

โปรตีนได้สูงและถูก

เปลี่ยนแปลงโดย CYP2C9

ขนาดยาที่ใช้รับประทาน

ลดอาการใน osteoarthritis คือ 200 มิลลิกรัมต่อวัน โดยให้รับประทานครั้งเดียวหรือแบ่งรับประทานวันละ 2 ครั้ง และขนาดยาที่ใช้ในการรักษา rheumatoid arthritis คือ 100-200 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง สำหรับการนำมาใช้เพื่อเป็น chemoprevention ของ adenomatous colorectal polyps ในผู้ป่วย Familial adenomatous polyposis (FAP) คือ 400 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

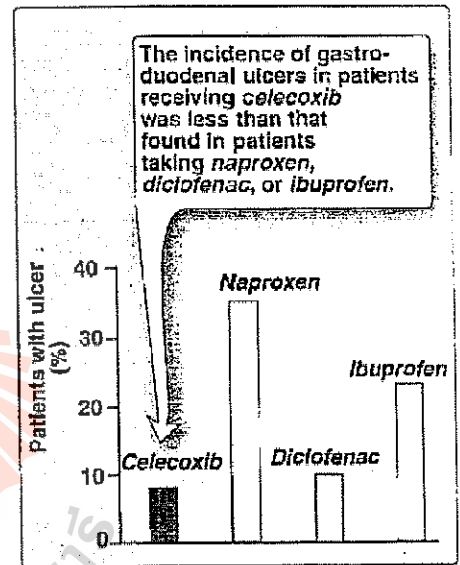


Figure 41.11
Cumulative incidence of of gastro-duodenal ulcers over twelve weeks in patients treated with NSAIDs.

เป็น second generation ของ COX-2 selective inhibitor, etoricoxib ถูก metabolize โดย hepatic P450 enzyme (CYP3A4) และถูกขับออกทางปัสสาวะ มีค่าครึ่งชีวิต 22 ชั่วโมง

Etoricoxib ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในการบรรเทาอาการของ osteoarthritis ขนาดที่ใช้คือ 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง rheumatoid arthritis 90 มิลลิกรัม วันละครั้ง สำหรับการรักษา gouty arthritis ใช้ยา 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง และสำหรับ musculoskeletal pain ใช้ยา 60 มิลลิกรัม วันละครั้ง

Lumiracoxib

มีสูตรโครงสร้างคล้ายคลึงกับ diclofenac ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร พบระดับยาสูงสุดในเลือดในเวลา 1-3 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิต 3-6 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายโดย hepatic oxidation และ hydroxylation ผ่าน CYP2C9 และถูกขับออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะและอุจจาระ

ประโยชน์ทางคลินิกของ lumiracoxib คือ ใช้เพื่อบรรเทาอาการในผู้ป่วย osteoarthritis (100 มิลลิกรัม วันละครั้ง) และเพื่อบรรเทาอาการปวดจกภาวะต่างๆ เช่น dysmenorrhea (200 มิลลิกรัม วันละครั้ง) การผ่าตัด (400 มิลลิกรัม วันละครั้ง) โดยใช้ในระยะเวลาสั้นๆ เช่น 3-5 วัน

หลักการจ่ายยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs

ปัจจุบันยาในกลุ่มนี้มีมากมาย และมีความพยายามที่จะพัฒนายาใหม่อยู่ตลอดเวลา ทั้งนี้เพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วยสูงสุด และลดอาการไม่พึงประสงค์ โดยเฉพาะอาการระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร รวมทั้งเพื่อเพิ่มความสะดวกในแง่ของการบริหารยา ดังนั้นการเลือกจ่ายยาจึงต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพในการรักษาของยา อาการไม่พึงประสงค์ ราคา ยา อาการหรือโรคของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังต้องคำนึงถึงปัจจัยต่างๆดังต่อไปนี้

1. ยาในกลุ่ม NSAIDs ส่วนใหญ่จะมีฤทธิ์ข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร จึงควรให้ยาหลังอาหารเสมอ โดยเฉพาะยาในกลุ่ม non selective COX inhibitor
2. หลีกเลี่ยงการใช้ยาหลายขนานร่วมกัน โดยไม่จำเป็น เพราะการใช้ NSAIDs หลายชนิดร่วมกันอาจทำให้ฤทธิ์ข้างเคียงจากยาเพิ่มขึ้น โดยไม่ได้ทำให้ผลต่อการรักษาเปลี่ยนแปลงไป
3. การใช้ NSAIDs เพื่อรักษาโรคที่มีการอักเสบของข้อเรื้อรัง เช่น rheumatoid arthritis จะทำให้ความเจ็บปวดและอาการบวมลดลง ผู้ป่วยรู้สึกสบายขึ้น แต่การดำเนินของโรคงดงอยู่ จึงต้องพิจารณาขจัดที่สาเหตุหรือพยายามยับยั้งการดำเนินของโรคร่วมไปด้วย
4. ต้องคำนึงถึงปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น (drug interaction) เนื่องจากยาในกลุ่มนี้ส่วนใหญ่จะรวมกับพลาสมาโปรตีนได้ดี จึงไปแย่งที่ยาชนิดอื่นๆ จาก binding site จึงต้องระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับ warfarin, sulfonylurea, methotrexate เนื่องจากจะทำให้ยาเหล่านี้มีฤทธิ์มากขึ้น

Therapeutic disadvantages of selected NSAIDs*

Therapeutic advantages of selected NSAIDs

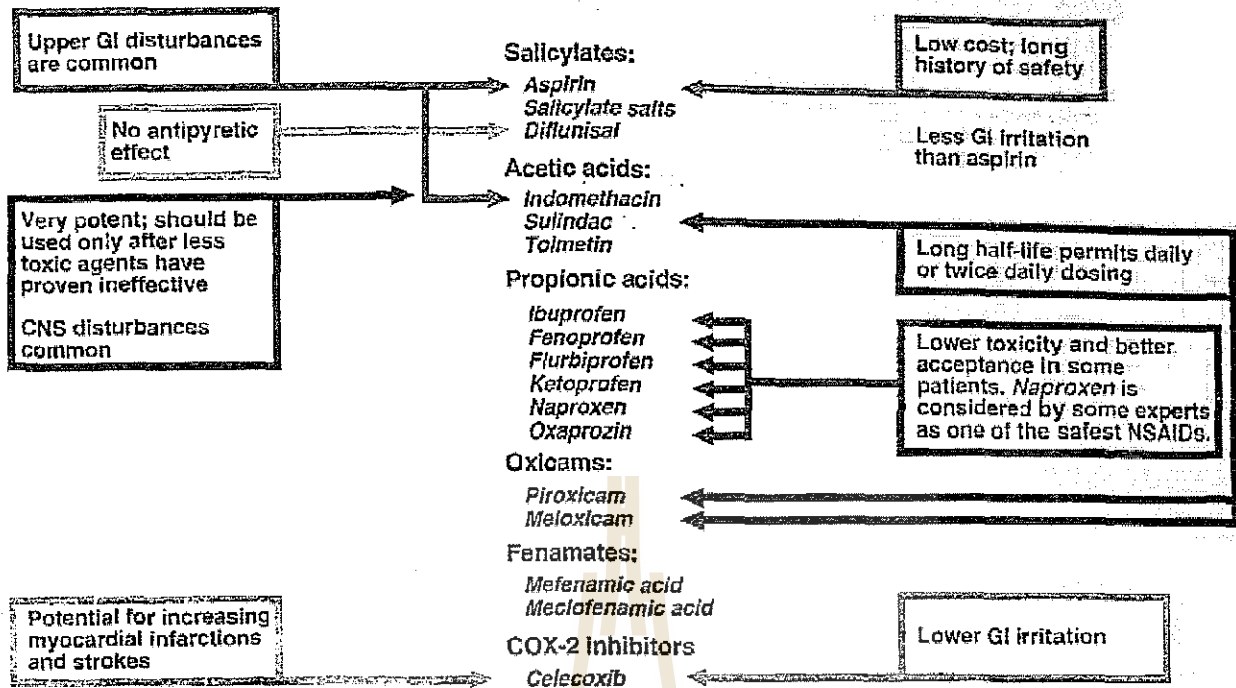


Figure 41.12

Summary of nonsteroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs). *As a group, with the exception of *aspirin*, these drugs may have the potential to increase myocardial infarctions and strokes.

ยาแก้ปวดลดไข้อื่นๆ

ได้แก่ paracetamol (acetaminophen) และ phenacetin ปัจจุบันนิยมใช้ *paracetamol* ในการแก้ปวดและลดไข้มากที่สุด เนื่องจากมีฤทธิ์ระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหารน้อย ส่วน phenacetin เป็น prodrug ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายเป็น acetaminophen ขณะนี้ไม่น่า phenacetin มาใช้เป็นยาแก้ปวดลดไข้ อีกต่อไป เนื่องจากพบอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายต่อผู้ใช้

Paracetamol (acetaminophen)

เป็นยาแก้ปวดลดไข้ที่นิยมใช้มากที่สุด ฤทธิ์แก้ปวดลดไข้ของ paracetamol เท่ากับ aspirin แต่มีฤทธิ์ลดการอักเสบน้อยกว่ามาก จึงไม่น่ามาใช้เป็นยาบรรเทาการอักเสบ

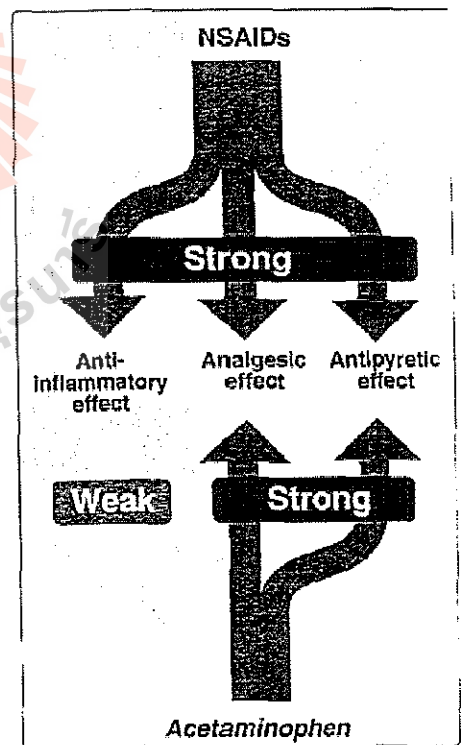


Figure 41.5

Actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and *acetaminophen*.

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เช่นเดียวกับ aspirin โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ

เอนไซม์ cyclooxygenase ทำให้การสร้าง prostaglandins ลดลง โดยมีผลยับยั้งการสร้าง prostaglandins ในสมองมากกว่าส่วน peripheral จึงไม่มีฤทธิ์ลดการอักเสบในส่วนอื่นของร่างกายเหมือน aspirin แต่มีฤทธิ์แก้ปวดลดไข้ได้ดี

Paracetamol มีฤทธิ์แก้ปวดลดไข้พอกับ aspirin แต่มีฤทธิ์ลดการอักเสบน้อยกว่ามาก ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด และไม่มีผลต่อการขับกรดยูริกในเลือด

เภสัชจลนศาสตร์

ยาในกลุ่มนี้ ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ได้ระดับยาสูงสุดในเลือดในเวลา 30-60 นาที ภายหลังการรับประทาน ค่าครึ่งชีวิตในเลือดประมาณ 2 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายที่ตับ โดยเอนไซม์ microsomal จากตับ โดยรวมกับ glucuronic acid ร้อยละ 60 sulfate ร้อยละ 35 น้อยกว่าร้อยละ 5 ที่ถูกขับออกมาในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง มีส่วนน้อยของ acetaminophen ที่ถูก hydroxylate เป็น N-acetylbenzoquinoneimine ซึ่งเป็นเมตาโบไลต์ที่เป็นอันตรายต่อร่างกาย ในสภาวะปกติเมตาโบไลต์นี้จะจับกับ sulfhydryl group ของ glutathione ทำให้ความเป็นพิษหมดไป

อาการไม่พึงประสงค์

ในขนาดปกติ ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตราย ไม่ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร การรับประทาน paracetamol เป็นประจำอยู่นานๆ อาจมีผลทำให้เกิดการทำลายไต (kidney damage)

ในขนาดที่ทำให้เกิดพิษ (10-15 กรัม) จะทำให้เกิดพิษต่อตับ เนื่องจากเอนไซม์ที่เร่ง (catalyse) ให้เกิดการ conjugate มีความอิ่มตัว (saturation) การเปลี่ยนแปลงยาจะผ่านทาง cytochrome P450 mixed function oxidases เกิดเมตาโบไลต์ที่เป็นพิษคือ N-acetylbenzoquinoneimine จำนวนมาก ปริมาณของ glutathione ในร่างกายมีจำกัด จึงมีการสะสมของเมตาโบไลต์ที่เป็นพิษนี้ และสารนี้จะทำปฏิกิริยากับ sulfhydryl group ของโปรตีนในตับ (hepatic protein) โดยการสร้าง covalent bond ขึ้น ทำให้เกิดการตายของเซลล์ตับ (hepatic necrosis) ซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ และอาจเกิดพิษต่อไตด้วย (renal necrosis) เนื่องจาก paracetamol และเมตาโบไลต์ถูกขับออกทางปัสสาวะ

การเกิดพิษต่อตับ สามารถทำนายได้จากระดับยาในเลือดและค่าครึ่งชีวิต ($t_{1/2}$) ของ paracetamol ในเลือด ถ้าระดับยาในเลือดมากกว่า 300 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่ 4 ชั่วโมงหรือ 45 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่เวลา 15 ชั่วโมง ภายหลังการได้รับยา จะทำให้เกิดพิษต่อตับอย่างรุนแรง และถ้าระดับยาในเลือดน้อยกว่า 120 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่เวลา 4 ชั่วโมง หรือ 30 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่เวลา 12 ชั่วโมง ภายหลังการ

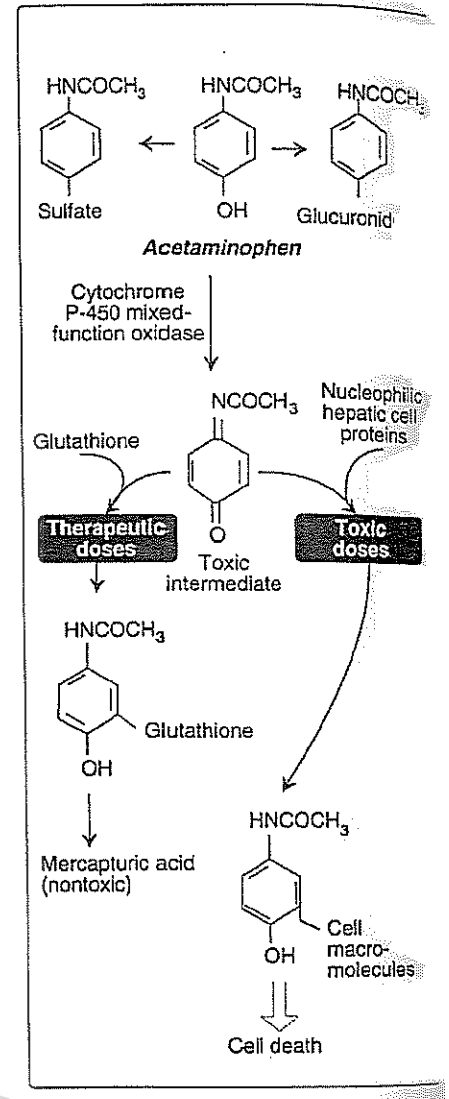
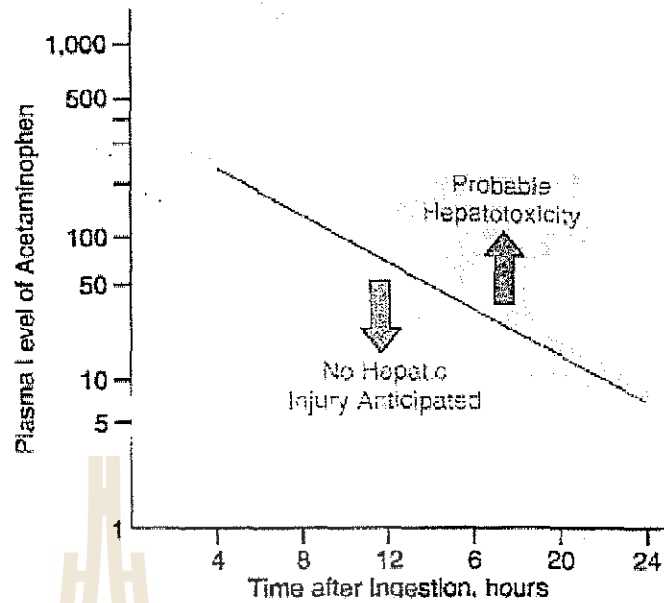


Figure 41.13 Metabolism of acetaminophen.

รับประทานยา จะทำให้เกิดพิษต่อตับน้อย ส่วนค่าครึ่งชีวิต($t_{1/2}$) หากสูงกว่า 4 ชั่วโมง จะก่อให้เกิดการทำลายตับ และถ้ามากกว่า 12 ชั่วโมงจะทำให้เกิดตับวาย (hepatic coma)

การรักษาผู้ป่วยที่เกิดอาการพิษจาก paracetamol ทำโดยการให้ยาแก้พิษ คือ N-acetylcysteine (NAC, MUCOSYST, MUCOSYL, PARVOLAX, FLUUMUCIL) ซึ่งมี sulfhydryl group ที่จะจับกับเมตาโบไลต์ที่เป็นพิษ ทำให้ความเป็นพิษลดลง ขนาดของ N-acetylcysteine ที่ใช้ในการแก้พิษของ paracetamol คือให้รับประทานในขนาด loading dose 140 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และตามด้วยขนาด 70 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 4 ชั่วโมง อีก 17 ครั้ง



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition; <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig17_6 Relationship of plasma levels of acetaminophen and time after acute ingestion to hepatic injury.

(Adapted with permission from Rurack et al., 1981.)

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Paracetamol หรือ acetaminophen มีจำหน่ายในรูปของยาเม็ด 160, 325, 500 มิลลิกรัม ในรูปของ syrup, elixir 120 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร ชนิดหยด 60 มิลลิกรัม/0.6 มิลลิลิตร

ขนาดที่รับประทานแก้ปวดลดไข้

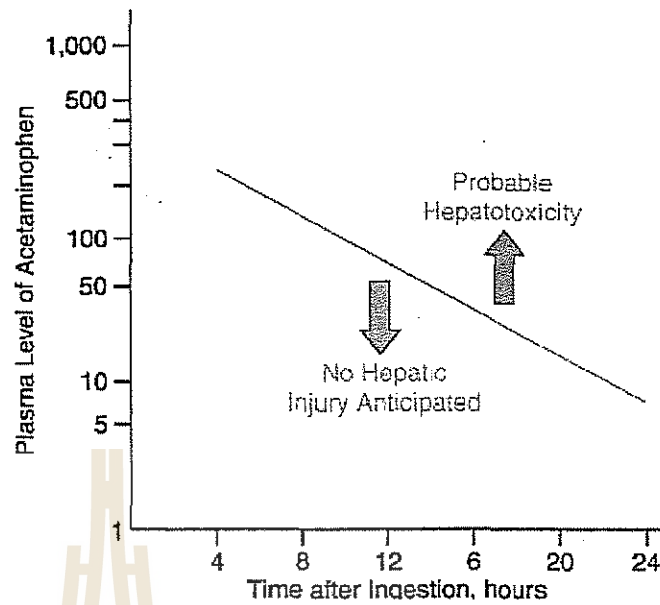
ผู้ใหญ่ 325-1,000 มิลลิกรัม/ครั้ง ทุก 4-6 ชั่วโมง ขนาดของยาไม่เกินวันละ 4 กรัม
เด็ก ใช้ขนาดยา 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้งทุก 4-6 ชั่วโมง แต่ไม่เกินวันละ 5 ครั้ง
สำหรับผู้ใหญ่ที่รับประทานยาเป็นระยะเวลานาน ไม่ควรรับประทานเกิน 2.6 กรัมต่อวัน

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition (International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Lazo JS and Parker KL (2006). *Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics*. 11th Edition, USA : McGraw-Hill
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) *Pharmacology* 6th Edition, London : Churchill Livingstone.

รับประทานยา จะทำให้เกิดพิษต่อตับน้อย ส่วนค่าครึ่งชีวิต($t_{1/2}$) หากสูงกว่า 4 ชั่วโมง จะก่อให้เกิดการทำลายตับ และถ้ามากกว่า 12 ชั่วโมงจะทำให้เกิดตับวาย (hepatic coma)

การรักษาผู้ป่วยที่เกิดอาการพิษจาก paracetamol ทำโดยการให้ยาแก้พิษ คือ N-acetylcysteine (NAC, MUCOSYST, MUCOSYL, PARVOLAX, FLUIMUCIL) ซึ่งมี sulfhydryl group ที่จะจับกับเมตาโบไลต์ที่เป็นพิษ ทำให้ความเป็นพิษลดลง ขนาดของ N-acetylcysteine ที่ใช้ในการแก้พิษของ paracetamol คือให้รับประทานในขนาด loading dose 140 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และตามด้วยขนาด 70 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทุก 4 ชั่วโมง อีก 17 ครั้ง



Source: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig17_6 Relationship of plasma levels of acetaminophen and time after acute ingestion to hepatic injury.

(Adapted with permission from Rumack *et al.*, 1981.)

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Paracetamol หรือ acetaminophen มีจำหน่ายในรูปของยาเม็ด 160, 325, 500 มิลลิกรัม ในรูปของ syrup, elixir 120 มิลลิกรัม/5 มิลลิลิตร ชนิดหยด 60 มิลลิกรัม/0.6 มิลลิลิตร

ขนาดที่รับประทานแก้ปวดลดไข้

ผู้ใหญ่ 325-1,000 มิลลิกรัม/ครั้ง ทุก 4-6 ชั่วโมง ขนาดของยาไม่เกินวันละ 4 กรัม
เด็ก ใช้ขนาดยา 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ครั้งทุก 4-6 ชั่วโมง แต่ไม่เกินวันละ 5 ครั้ง
สำหรับผู้ใหญ่ที่รับประทานยาเป็นระยะเวลานาน ไม่ควรรับประทานเกิน 2.6 กรัมต่อวัน

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) *Basic & Clinical Pharmacology*, 10th Edition (International edition), USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). *Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics*. 11th Edition, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) *Pharmacology* 6th Edition, London : Churchill Livingstone.

- 4 Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2008)
Pharmacology 4th Edition, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
- 5 Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**.
Philadelphia: Saunders .
- 6 Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (2008). **Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd Edition**, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
- 7 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550).
เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เอนเจอร์นัล



Table 17-2 Classification and Comparison of Nonsteroidal Analgesics

CLASS/DRUG (substitution)	PHARMACOKINETICS		DOSING [§]	COMMENTS	COMPARED TO ASPIRIN
<i>Salicylates</i>					
<u>Aspirin</u> (acetyl ester)	Peak C _p [*]	1 hour	Antiplatelet	75-100 mg/d	Permanent platelet COX-1 inhibition (due to acetyl group) Main side effects: GI, increased bleeding time, hypersensitivity reaction Avoid in children with acute febrile illness
	Protein binding	80%-90%	Pain/fever	325-650 mg every 4-6 hours	
	Metabolites	Salicylic acid	Rheumatic fever	1 g every 4-6 hours	
	Half-life [†]		Children	10 mg/kg every 4-6 hours	
	Therapeutic	2-3 hours			
	High/toxic	15-30 hours			
<u>Diflunisal</u> (defluorophenyl)	Peak C _p	2-3 hours	250-500 mg every 8-12 hours		Not metabolized to <u>salicylic acid</u> Competitive COX inhibitor Excreted into breast milk
	Protein binding	99%			
	Metabolites	Glucuronide			
	Half-life				
	Therapeutic	8-12 hours			
<i>Para-aminophenol derivative</i>					
<u>Acetaminophen</u>	Peak C _p	30-60 min	10-15 mg/kg every 4 hours (maximum of 5 doses/24 hours)		Weak nonspecific inhibitor at common doses Potency may be modulated by peroxides Overdose leads to production of toxic metabolite and liver necrosis
	Protein binding	20-50%			
	Metabolites	Glucuronide conjugates (60%); sulfuric acid conjugates (35%)			
					Analgesic and antipyretic effects equivalent to <u>aspirin</u> Antiinflammatory, GI, and platelet effects less than <u>aspirin</u> at 1000 mg/day

	Half-life	2 hours			
Acetic acid derivatives					
<u>Indomethacin</u> (methylated indole)	Peak C _p	1–2 hours	25 mg 2–3 times/day; 75–100 mg at night	Side effects (3%–50% of patients): frontal headache, neutropenia, thrombocytopenia; 20% discontinue therapy	10–40 times more potent; intolerance limits dose
	Protein binding	90%			
	Metabolites	O-demethylation (50%); unchanged (20%)			
	Half-life	2 1/2 hours			
<u>Sulindac</u> (sulfoxide prodrug)	Peak C _p	1–2 hours; 8 hours for sulfide metabolite; extensive enterohepatic circulation	150–200 mg twice/day	20% suffer GI side effects, 10% get CNS side effects	Efficacy comparable to <u>aspirin</u>
	Metabolites	Sulfone and conjugates (30%); <u>sulindac</u> and conjugates (25%)			
	Half-life	7 hours; 18 hours for metabolite			
<u>Etodolac</u> (pyranocarboxylic acid)	Peak C _p	1 hour	200–400 mg 3–4 times/day	Some COX-2 selectivity <i>in vitro</i>	100 mg <u>etodolac</u> , similar efficacy to <u>aspirin</u> 650 mg, but may be better tolerated
	Protein binding	99%			
	Metabolites	Hepatic metabolites			
	Half-life	7 hours			
Femanates (<i>N</i> -phenylanthranilates)				Isolated cases of hemolytic anemia reported	Efficacy similar to <u>aspirin</u> ; GI side effects (25%)
<u>Mefenamic acid</u>	Peak C _p	2–4 hours	500-mg load, then 250 mg every 6 hours	May have some central action	
	Protein	High			

	binding				
	Metabolites	Conjugates of 3-hydroxy and 3-carboxyl metabolites (20% recovered in feces)			
	Half-life	3–4 hours			
<u>Meclofenamate</u>	Peak C _p	0.5–2 hours	50–100 mg 4–6/day (maximum of 400 mg/day)		Efficacy similar to <u>aspirin</u> ; 25% experience GI side effects
	Protein binding	99%			
	Metabolites	Hepatic metabolism; fecal and renal excretion			
	Half-life	2–3 hours			
<u>Flufenamic acid</u>	<i>Not available in United States</i>				
<u>Tolmetin</u> (heteroaryl acetate derivative)	Peak C _p	20–60 minutes	400–600 mg 3 times/day		Food delays and decreases peak absorption May persist longer in synovial fluid to give a biological efficacy longer than its plasma t _{1/2}
	Protein binding	99%	Children (antiinflammatory)	20 mg/kg per day in 3–4 divided doses	
	Metabolites	Oxidized to carboxylic acid/other derivatives, then conjugated			
	Half-life	5 hours			
<u>Ketorolac</u> (pyrrolizine carboxylate)	Peak C _p	30–60 mins after IM route	<65 years: 20 mg (orally), then 10 mg every 4–6 hours (not to exceed 40 mg/24 hours); >65 years: 10 mg every 4–6 hours (not to exceed 40 mg/24 hours)		Commonly given parenterally (60 mg IM followed by 30 mg every 6 hours, or 30 mg IV every 6 hours) Also available as ocular preparation 0.25%, 1 drop every 6 hours
	Protein binding	99%			
	Metabolites	Glucuronide conjugate (90%)			
	Half-life	4–6 hours			

Diclofenac (phenylacetate derivatives)	Peak C _p	2-3 hours	50 mg 3 times/day or 75 mg 2 times/day		Also available as topical gel, ophthalmic solution, and oral tablets combined with <u>misoprostol</u> First-pass effect, oral bioavailability, 50%	More potent; 20% develop side effects, 2% discontinue use, 15% develop elevated liver enzymes
	Protein binding	99%				
	Metabolites	Glucuronide and sulfide metabolites (renal 65%, bile 35%)				
	Half-life	1-2 hours				
Propionic acid derivatives					Intolerance of one does not preclude use of other propionate derivative	Usually better tolerated
Ibuprofen	Peak C _p	15-30 minutes	Analgesia	200-400 mg every 4-6 hours	10%-15% discontinue due to adverse effects Children's dosing Antipyretic: 5-10 mg/kg every 6 hours (maximum 40 mg/kg per day) Antiinflammatory: 20-40 mg/kg per day in 3-4 divided doses	Equipotent
	Protein binding	99%	Antiinflammatory	300 mg every 8-8 hours or 400-800 mg 3-4 times/day		
	Metabolites	Conjugates of hydroxyl and carboxyl metabolites				
	Half-life	2-4 hours				
Naproxen	Peak C _p	1 hour	250 mg 4 times/day or 500 mg 2 times/day		Peak antiinflammatory effects may not be seen until 2-4 weeks of use Decreased protein binding and delayed excretion increase risk of toxicity in elderly	More potent <i>in vitro</i> ; usually better tolerated; variably prolonged t _{1/2} may afford cardioprotection in some individuals
	Protein binding	99% (less in elderly)	Children:			
	Metabolites	6-demethyl and other metabolites	Antiinflammatory	5 mg/kg twice a day		
	Half-life	14 hours				
Fenoprofen	Peak C _p	2 hours	200 mg 4-6 times/day; 300-600 mg 3-4 times/day			15% experience side effects; few discontinue use
	Protein binding	99%				

	Metabolites	Glucuronide, 4-OH metabolite			
	Half-life	2 hours			
<u>Ketoprofen</u>	Peak C _p	1–2 hours	Analgesia	25 mg 3–4 times/day;	30% develop side effects (usually GI, usually mild)
	Protein binding	98%	Antiinflammatory	50–75 mg 3–4 times/day	
	Metabolites	Glucuronide conjugates			
	Half-life	2 hours			
<u>Flurbiprofen</u>	Peak C _p	1–2 hours	200–300 mg/day in 2–4 divided doses		Available as a 0.03% ophthalmic solution
	Protein binding	99%			
	Metabolites	Hydroxylates and conjugates			
	Half-life	6 hours			
<u>Oxaprozin</u>	Peak C _p	3–4 hours	600–1800 mg/day		Long t _{1/2} allows for daily administration; slow onset of action; inappropriate for fever/acute analgesia
	Protein binding	99%			
	Major metabolites	Oxidates and glucuronide conjugates			
	Half-life	40–60 hours			
<i>Enolic acid derivatives</i>					
<u>Piroxicam</u>	Peak [drug]	3–5 hours	20 mg/day		May inhibit activation of neutrophils, activity of proteoglycanase, collagenases
	Protein binding	99%			
	Metabolites	Hydroxylates and then conjugated			
					Equipotent; perhaps better tolerated 20% develop side effects; 5% discontinue drug

	Half-life	45-50 hours			
Meloxicam	Peak [drug]	5-10 hours	7.5-15 mg/day		Some COX-2 selectivity, especially at lower doses
	Protein binding	99%			
	Metabolites	Hydroxylation			
	Half-life	15-20 hours			
Nabumetone (naphthyl alkanone)	Peak [drug]	3-6 hours	500-1000 mg 1-2 times/day		A prodrug, rapidly metabolized to 6-methoxy-2-naphthylacetic acid; pharmacokinetics reflect active compound Shows some COX-2 selectivity (active metabolite does not) Fewer GI side effects than many NSAIDs
	Protein binding	99%			
	Major metabolites	O-demethylation, then conjugation			
	Half-life	24 hours			
COX-2 selective inhibitors				Evidence for cardiovascular adverse events	Decrease in gastrointestinal side effects and in platelet effects
Cefcoxib [diaryl substituted pyrazone; (sulfonamide derivative)]	Peak [drug]	2-4 hours	100 mg 1-2 times/day		Substrate for CYP2C9; inhibitor of CYP2D6 Co-administration with inhibitors of CYP2C9 or substrates of CYP2D6 should be done with caution
	Protein binding	97%			
	Metabolites	Carboxylic acid and glucuronide conjugates			
	Half-life	6-12 hours			
Valdecoxib (BEXTRA)	Peak [drug]	2-4 hours, delayed by food	Analgesia	20 mg twice daily	Substrate for CYP2C9 and CYP3A4; weak inhibitor of CYP2C9 and CYP2C19 t _{1/2} longer in elderly or with hepatic impairment
	Protein binding	98%	Primary dysmenorrhea	10 mg once daily	
	Metabolites	Hepatic metabolism to hydroxyl derivatives, then renal excretion			
	Half-life	7-8 hours			
Paracetamol	Not approved for use in the United States				

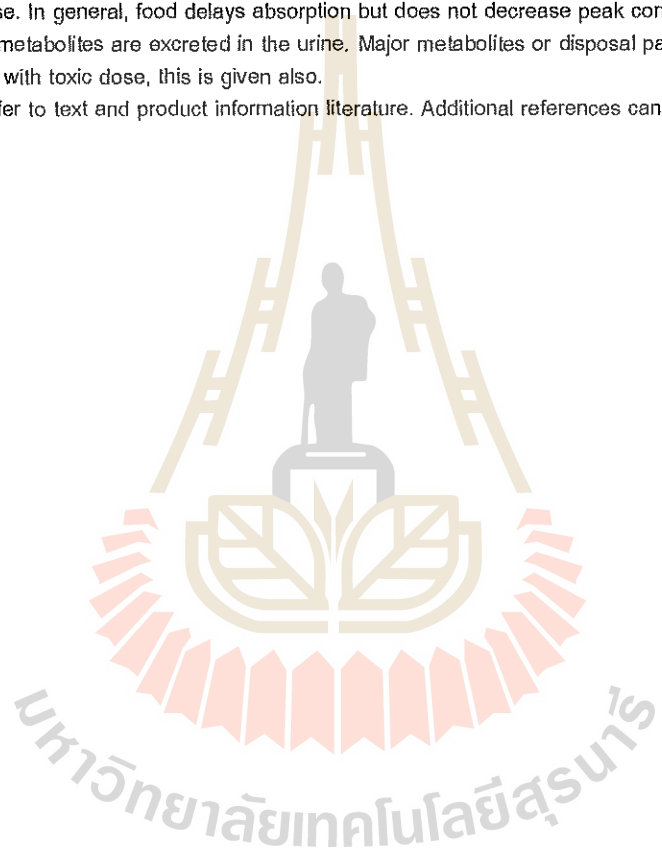
Etoricoxib
Lumiracoxib

*Time to peak plasma drug concentration ($C_{p,0}$) after a single dose. In general, food delays absorption but does not decrease peak concentration

†The majority of NSAIDs undergo hepatic metabolism, and the metabolites are excreted in the urine. Major metabolites or disposal pathways are listed.

‡Typical half-life is listed for therapeutic doses; if much different with toxic dose, this is given also.

§Limited dosing information given. For additional information, refer to text and product information literature. Additional references can be found in earlier editions of this textbook.

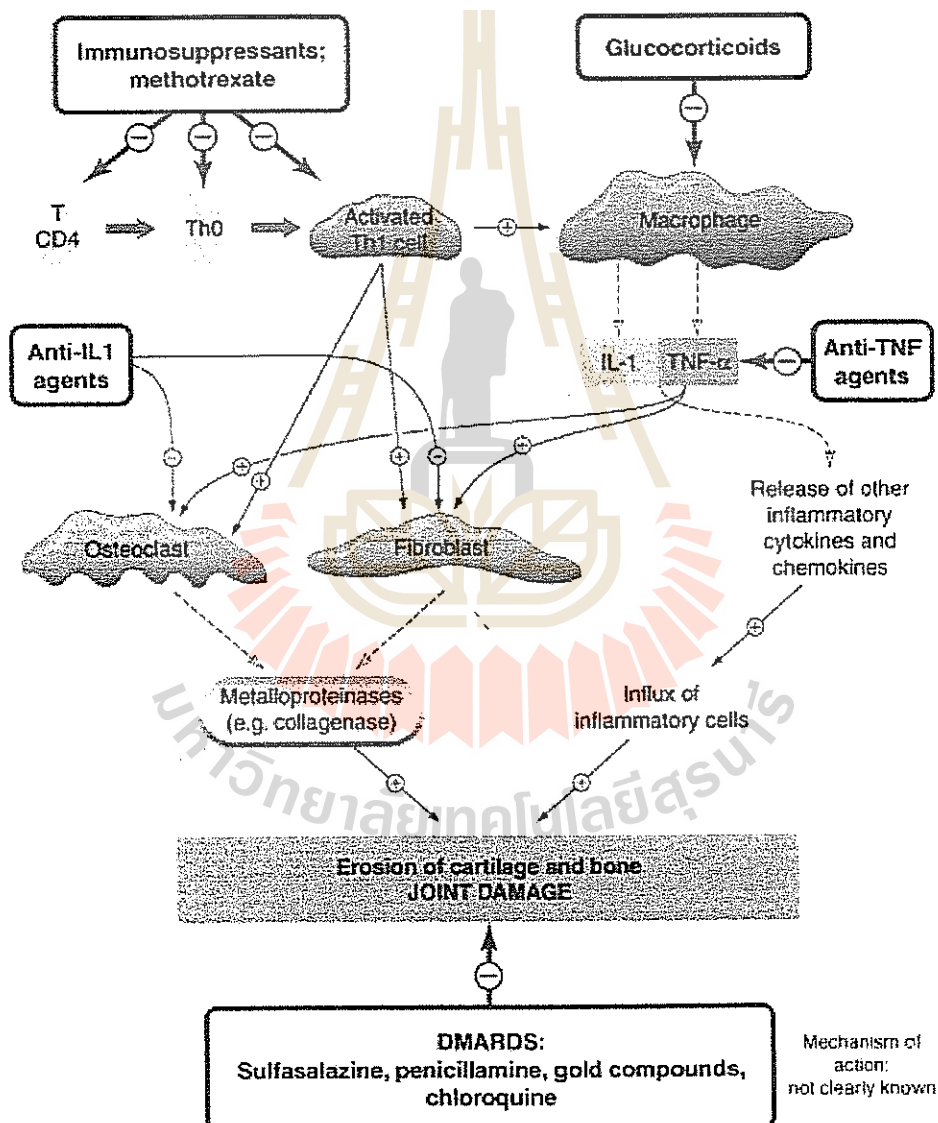


บทที่ 18 ยารักษาโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์

(Drugs for the treatment of rheumatoid arthritis)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมเก็บ

Rheumatoid arthritis (RA) เป็นโรคภูมิคุ้มกันตนเอง (autoimmune disease) โดยผู้ป่วยจะมีอาการอักเสบของข้อชนิดเรื้อรัง โดยไม่ทราบสาเหตุ ความรุนแรงของโรคจะแตกต่างกัน ผู้ป่วยบางรายจะมีการดำเนินของโรครุนแรงต่อเนื่อง ทำให้เกิดการทำลายข้อมีอาการปวดตามข้อ จนกระทั่งทำให้ข้อพิการและทุพพลภาพ ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยเหล่านี้จะมีอยู่หลายประเภทคือ



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 6e - www.studentconsult.com

Fig18_1 A schematic diagram of the cells and mediators involved in the pathogenesis of rheumatoid joint damage, indicating the sites of action of antirheumatoid drugs. The anti-tumour necrosis factor (TNF) agents are etanercept, adalimumab and infliximab, and the anti-interleukin (IL)-1 drug is anakinra. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug.

1. NSAIDs และ corticosteroid ส่วนใหญ่จะออกฤทธิ์ระงับความเจ็บปวด และลดการอักเสบของข้อ โดยจะไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการดำเนินของโรค การทำลายข้อจะเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง

2. disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) หรือ slow acting antirheumatic drugs (SAARDs) หรือ remission inducing agents ยากลุ่มนี้สามารถยับยั้งการดำเนินโรค ให้โรคไม่ลุกลามต่อไปหรืออาจทำให้เข้าสู่ภาวะสงบ ตลอดจนอาจหยุดยั้งการสึกกร่อนของข้อได้

เนื่องจากยากลุ่มนี้ไม่ได้ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase จึงไม่มีฤทธิ์แก้ปวดลดไข้ ยาในกลุ่ม SAARDs มีดังนี้

3.1 immunosuppressive agents ได้แก่

Methotrexate, azathioprine

3.2 chelators ได้แก่ D-penicillamine

3.3 antimalarial drugs ได้แก่ hydroxychloroquine และ chloroquine

3.4 ทองคำ (gold)

3.5 sulfasalazine

3.6 leflunomide

3.7 biologic response modifiers (BRM) อาจเรียกว่าเป็น biological DMARD ได้แก่

Antitumor necrosis factor-alpha (anti-TNF- α) เช่น infliximab, etanercept, abatacept

คุณลักษณะของยาในกลุ่ม SAARDs หรือ DMARD มีดังนี้

1. มี onset of action ช้า กว่าที่จะเห็นผลของการรักษา ต้องใช้เวลาหลายสัปดาห์หรือหลายเดือน

2. ปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค หรือยับยั้งการดำเนินโรค ทำให้โรคสงบ (remission) และทำให้ rheumatoid factor ลดลงได้

3. มีผลต่อ immune response โดยไปรบกวนการทำงานของเซลล์ หรือสารที่หลั่งจากเซลล์ ในปฏิกิริยา immune และ inflammation

การนำยากลุ่มนี้มาใช้กับผู้ป่วย rheumatoid arthritis นั้น ปัจจุบันมีข้อมูลที่สนับสนุนการนำมาใช้ตั้งแต่ระยะแรกของการวินิจฉัยได้ว่าเป็นผู้ป่วย RA โดยหวังผลการหยุดยั้งการดำเนินโรค ก่อนที่จะเกิดการทำลายข้ออย่างถาวร

Glucocorticoid drugs

เป็นยาลดการอักเสบที่ให้ผลดีในการรักษาผู้ป่วย rheumatoid arthritis ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ phospholipase A₂ ทำให้การสร้างสาร ที่ก่อให้เกิดการอักเสบลดลง อย่างไรก็ตาม

ก็คือ ยาในกลุ่มนี้จะลดการอักเสบ โดยที่ไม่มีผลต่อการดำเนินโรคและการทำลายข้อ การใช้ยาในกลุ่มนี้ระยะยาว ก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายมากมาย ดังนั้นขนาดของยาไม่ควรเกิน 10 มิลลิกรัมต่อวัน และลดขนาดของยาลงทีละน้อย

Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs (NSAIDs)

ได้แก่ aspirin, ibuprofen และยาในกลุ่ม COX-2 inhibitor เพื่อบรรเทาอาการปวดและลดการอักเสบของข้อในโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ และบางครั้งจะใช้ร่วมกับยาในกลุ่ม disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) โดยที่ยาในกลุ่ม NSAIDs นั้นไม่มีผลต่อการปรับเปลี่ยนการดำเนินโรค

Disease modifying antirheumatic drugs (DMARD)

1. Methotrexate

เป็น antimetabolite ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase และมีฤทธิ์เป็นยากดภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immunosuppressive drugs) ด้วย methotrexate ได้รับการยอมรับจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (FDA) ให้นำมาใช้รักษาผู้ป่วย rheumatoid arthritis โดยเป็นยาลำดับแรกที่ใช้ (first choice) ในผู้ป่วยดังกล่าว

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ถ้าใช้ขนาดสูง จะมีฤทธิ์ทำลายเซลล์ (cytotoxic) โดยยับยั้งการสร้าง DNA, RNA และ protein ทำให้เซลล์ไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้และตาย ในขนาดที่ใช้รักษา rheumatoid arthritis เชื่อว่า methotrexate สามารถยับยั้ง cytokines เช่น interleukin-1, interleukin-6 และยับยั้งการอักเสบ โดยมีผลลดการทำงานของ polymorphonuclear leukocyte

เภสัชจลนศาสตร์

ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ยาจับกับโปรตีนในเลือดราวร้อยละ 50 ค่าครึ่งชีวิตของยาในเลือด ประมาณ 6-9 ชั่วโมง ถูกขับถ่ายออกทางไตเป็นส่วนใหญ่และขับออกทางอุจจาระด้วย

อาการไม่พึงประสงค์

1. ระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน และเจ็บอุททางเดินอาหารอักเสบ (mucolitis) ที่องร่วง

2. พิษต่อตับ (hepatotoxicity) ขึ้นกับปริมาณยาที่ได้รับ และมีข้อแนะนำให้ leucovorin แก่ผู้ป่วย 24 ชั่วโมง ภายหลังจากที่ได้รับ methotrexate ในแต่ละสัปดาห์ เพื่อลดอาการพิษ หรือการรับประทานอาหาร folic acid ทุกวันก็ได้
3. ระบบเลือด กดการทำงานของไขกระดูกทำให้เกิดภาวะเลือดจางและ leucopenia Immunosuppressive drugs อื่นๆ ที่นำมาใช้บ้าง ได้แก่ cyclophosphamide, chlorambucil, azathioprine เนื่องจากยาในกลุ่มนี้มีพิษสูง ดังนั้นการเลือกให้ยาจึงควรเป็นแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ โดยเฉพาะ

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

เป็นยารับประทานในรูปเม็ด 2.5 มิลลิกรัม การรับประทาน methotrexate ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis จะรับประทานเพียงสัปดาห์ละหนึ่งครั้ง (low-dose pulse therapy) โดยใช้ขนาด 7.5-20 มิลลิกรัมต่อวัน ใน maintenance dose นอกจากนี้ยังนำมาใช้ในการรักษาโรคอื่นๆ เช่น psoriasis, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus และ vasculitis เป็นต้น

2. Cyclosporin

ออกฤทธิ์ยับยั้ง cytokine IL-1 และ IL-2 receptor รวมทั้ง TNF- α ฤทธิ์ที่นำมาใช้รักษาในโรครูมาติก จะออกฤทธิ์ผ่านทั้ง T cell และ B cell

Cyclosporin ถูกดูดซึมภายหลังการรับประทานยาได้ไม่ดีนัก มีค่า bioavailability ประมาณ 30% ค่าครึ่งชีวิต 24 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับโดย CYP3A4 และถูกขับออกทางน้ำดีเป็นส่วนใหญ่

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยคือ

1. เป็นพิษต่อไต ดังนั้นจึงต้องตรวจ serum creatinine เป็นระยะระหว่างการให้ยา
2. ทำให้ความดันโลหิตสูงและเป็นพิษต่อตับ

ขนาดยาที่ใช้ใน rheumatoid arthritis คือ 3-5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

ข้อบ่งใช้ นอกจากใช้ใน rheumatoid arthritis แล้วยังใช้เพื่อป้องกันการไม่รับอวัยวะ (graft versus host reaction) ในการปลูกถ่ายอวัยวะ (organ transplantation)

3. Antimalarial drugs

(chloroquine, hydroxychloroquine)

ทั้ง chloroquine, hydroxychloroquine ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย rheumatoid arthritis และ systemic lupus erythematosus เป็นเวลานานมาแล้ว พบว่า rheumatoid factor ซึ่งเป็น marker ที่จะบอกถึงความรุนแรงของโรคลดลง ภายหลังจากการใช้ chloroquine ระยะยาว

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

การลดการอักเสบของ chloroquine และ hydroxychloroquine ในการรักษาโรค rheumatoid arthritis ยังไม่ทราบแน่ชัด เข้าใจว่าเกิดจากการกดการตอบสนองของ T lymphocyte ต่อ mitogen ลดการสร้าง interleukin-1 ลดการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว stabilize lysosomal membrane และจับกับ free radicals ผลของการรักษาจะปรากฏในเวลา 12-24 สัปดาห์ ยาในกลุ่มนี้มักจะให้ร่วมกับ NSAIDs

เภสัชจลนศาสตร์

ทั้ง chloroquine และ hydroxychloroquine ถูกดูดซึมได้ดีในทางเดินอาหาร จะพบปริมาณของยา chloroquine สูงในเม็ดเลือดแดง ตับ ม้าม ไต ปอด และเนื้อเยื่อที่มี melanin รวมทั้งใน leukocyte ยาจะถูกเปลี่ยนแปลงโดยขบวนการ dealkylation ซึ่งอาศัยเอนไซม์ mixed function oxidase และถูกขับออกทางปัสสาวะ chloroquine สามารถเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางและผ่านรกเข้าสู่ทารกในครรภ์ได้ มีค่าครึ่งชีวิต 45 วัน

อาการไม่พึงประสงค์

1. อาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง คือ การเกิด irreversible retinopathy จาก chloroquine (ขนาดยาสูงมากกว่า 250 มิลลิกรัมต่อวัน) และ hydroxychloroquine (ขนาดยาสูงกว่า 6.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน) อาจทำให้ตาบอดได้ ขึ้นกับขนาดของยาที่ใช้และระยะเวลาของการใช้ยา
2. ผิวหนังมีสีคล้ำ (hyperpigmentation)
3. อาการไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบ ได้แก่ leukopenia, neuropathy ผม่ว้ง มีการเปลี่ยนแปลงของ EKG เป็นต้น

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

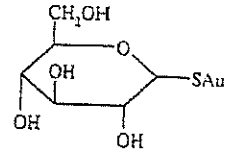
ยาที่นิยมใช้คือ hydroxychloroquine sulfate เป็นยาเม็ด 200 มิลลิกรัม ขนาดรับประทาน เริ่มต้น 400 มิลลิกรัม วันละครั้ง เมื่ออาการดีขึ้นจะลดขนาดของยาเหลือวันละ 200 มิลลิกรัม และควรจะให้ผู้ป่วยได้ตรวจตาทุก 6 เดือน

ประโยชน์ในการรักษา

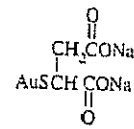
1. ใช้ในการรักษาผู้ป่วย rheumatoid arthritis ยาในกลุ่มนี้อาจลดการทำลายข้อและกระดูก และ อาจจะทำให้อาการสงบได้
2. ใช้ในการรักษาผู้ป่วยมาเลเรีย จากเชื้อ *Plasmodium falciparum* โดยเป็น blood schizonticide

4. ทองคำ (Gold)

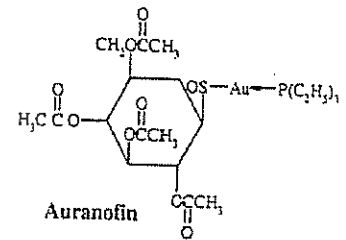
ได้แก่ aurothiomalate, aurothioglucose และ auranofin



Aurothioglucose



Gold sodium thiomalate



Auranofin

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยาในกลุ่มนี้จะก่อกำเนิดเพิ่ม phagocytic activity ของ macrophage และ polymorphonuclear leukocyte ซึ่งเกิดขึ้นในผู้ป่วย rheumatoid arthritis และยับยั้ง lysosomal activity นอกจากนี้ auranofin ยังยับยั้งการหลั่ง PGE₂ จาก synovial cell และการหลั่ง leukotriene B₄, leukotriene C₄ จาก polymorphonuclear leukocyte และก่อกำเนิดการทำงานของ T cell จึงมีผลลดภูมิคุ้มกันอื่น อีกทั้งยังทำให้ขบวนการอักเสบถูกยับยั้งและโรคไม่ลุกลามต่อไป

เภสัชจลนศาสตร์

aurothiomalate และ aurothioglucose เป็นรูปที่ละลายน้ำได้ (water-soluble salt) ซึ่งบริหารโดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะได้ระดับยาสูงสุดในเลือด 2-4 ชั่วโมงภายหลังการบริหาร ยาจับกับโปรตีนในเลือดได้สูงถึงร้อยละ 95 พบปริมาณยาสูงที่ไต ตับ และน้ำมูขี้แอม ไขกระดูก ถูกขับออกจากร่างกายได้ช้า ในเวลาหนึ่งเดือนยาจะถูกขับออกจากร่างกายราวร้อยละ 75-80 โดยออกมาทางปัสสาวะมากกว่าทางอุจจาระ

Auranofin เป็นยารับประทาน ที่ถูกดูดซึมได้น้อยจากทางเดินอาหาร (ร้อยละ 25 ของยาที่รับประทาน) ระดับยาในเลือดจะถึง steady state ในเวลา 8-12 สัปดาห์ ภายหลังจากการรักษา การเปลี่ยนแปลงในร่างกายยังไม่ทราบแน่ชัด

อาการไม่พึงประสงค์

1. ผู้ป่วยร้อยละ 15-20 ที่ได้รับการรักษาด้วยสารประกอบทอง จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยได้แก่ การอักเสบของผิวหนัง (dermatitis) หรือ mucous membrane โดยเฉพาะในปาก พบผื่นบนผิวหนังเฉพาะที่หรือพบทั่วตัว หรืออาจเกิดแผลอักเสบในช่องปาก ลิ้น หรือเหงือก

2. อาการทางไต พบว่ามีโปรตีนออกมาทางปัสสาวะ (proteinuria) และ nephrosis ได้ร้อยละ 5-8

3. ความผิดปกติของระบบเลือด เช่น eosinophilia, thrombocytopenia, leucopenia, pancytopenia พบได้ร้อยละหนึ่งถึงสิบ

ดังนั้น ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารประกอบทองจะต้องมีการตรวจเลือด ปัสสาวะ รวมทั้งผิวหนังและเยื่อเมือกในช่องปากสม่ำเสมอ และพบว่าผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยที่ต้องหยุดการใช้ยา เนื่องจากไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของยา

ข้อห้ามใช้

1. ห้ามใช้กับผู้ป่วยโรคไต โรคตับ โรคที่มีความผิดปกติของระบบเลือดสตรีมีครรภ์หรือระยะให้นมบุตร

2. ไม่ใช้ร่วมกับยาที่จะทำให้เกิดความผิดปกติของระบบเลือด ได้แก่ ยาที่ทำให้เกิด blood dyscrasia เช่น antimalarials, immunosuppressants, phenylbutazone, oxyphenbutazone

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Aurothiomalate เป็นยาฉีด 25, 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

Aurothioglucose เป็นยาฉีดแขวนตะกอน 50 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร

Auranofin เป็นยาแคปซูล สำหรับรับประทาน ขนาด 3 มิลลิกรัม

ในรูปของยาฉีดเข้ากล้ามเนื้อ จะใช้ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ จนกระทั่งได้รับขนาดของยาทั้งหมดถึง 1000 มิลลิกรัม ส่วนยารับประทานจะให้ขนาด 6 มิลลิกรัมต่อวันและถ้ายังไม่ได้ผลสามารถเพิ่มขนาดของยารับประทานเป็น 9 มิลลิกรัมต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 3 ครั้ง

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้กับผู้ป่วย rheumatoid arthritis การรักษาจะเห็นผลได้ช้า ดังนั้นจึงต้องให้การรักษาอย่างต่อเนื่องอย่างน้อย 3-4 เดือน และอาจทำให้โรคสงบไม่กลับมาต่อไป (remission)

5. D-Penicillamine (D-β, β-dimethylcysteine)

เป็น metabolite ของ penicillin และเป็นอนุพันธ์ของ amino acid cysteine นอกจากนี้เป็นสารที่สามารถจับกับโลหะหนักได้ (heavy metal chelator) แล้ว ยังสามารถยับยั้งการทำลายข้อและกระดูกใน rheumatoid arthritis ด้วย

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยังไม่ทราบแน่ชัด เข้าใจว่ามี immunoregulatory actions เป็นทั้ง immunosuppressive และ immunostimulating agents ทำให้ rheumatoid factor ลดลง และอาจมีผลรบกวนการสร้าง DNA, collagen, mucopolysaccharide และมีคุณสมบัติเป็น heavy metal chelators ด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

ดูดซึมได้ดีภายหลังการรับประทาน ยาถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระในรูปของ free form และ metabolite

อาการไม่พึงประสงค์

สาเหตุที่ผู้ป่วยส่วนหนึ่ง ต้องหยุดการใช้ยาในกลุ่มนี้มาจากอาการไม่พึงประสงค์ของยา ได้แก่

1. proteinuria, immune complex nephritis อาการเหล่านี้จะหายไปได้เมื่อหยุดยา
2. leukopenia, thrombocytopenia, aplastic anemia เป็นอาการทางระบบโลหิตวิทยาที่พบได้ และเป็นอันตรายถึงชีวิต ดังนั้นจึงควรมีการติดตามอาการไม่พึงประสงค์ของยาอย่างใกล้ชิด ได้แก่ การตรวจเลือดและการทำงานของไตเป็นระยะๆ
3. อาการทางผิวหนัง
4. การสูญเสียการรับรส

ข้อห้ามใช้

1. สตรีตั้งครรภ์
2. ผู้ที่มีการทำงานของไตผิดปกติ
3. ไม่ให้ร่วมกับยาต่อไปนี้ คือ ทองคำ (gold), cytotoxic drugs และ phenylbutazone

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

เป็นแคปซูล 125, 250 มิลลิกรัม ควรรับประทาน 1 ½ ชั่วโมงภายหลังจากการรับประทานอาหาร เริ่มต้นด้วยขนาด 125- 250 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 1-3 เดือน ถ้าอาการดีขึ้นและไม่พบ

อาการไม่พึงประสงค์ จะเพิ่มขนาดยารับประทานเท่าตัว และเพิ่มขึ้นทุกเดือนจนถึง 750 มิลลิกรัม ต่อวัน

ประโยชน์ในการรักษา

1. ใช้ในการรักษาผู้ป่วย rheumatoid arthritis ที่ไม่สามารถควบคุมด้วยยาแบบเก่า ปกติจะ ใช้กับผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้สารประกอบทองคำ ผลการรักษาจะปรากฏในเวลา 4-12 สัปดาห์

2. ใช้รักษาผู้ป่วยที่ได้รับสารพิษพวกโลหะหนัก ได้แก่ พรอท ตะกั่ว และทองแดง (Wilson's disease)

6. Sulfasalazine

ประกอบด้วย salicylic acid ต่อกับ sulfapyridine ด้วย azo bond เดิมนำมาใช้ในการรักษา ulcerative colitis และต่อมาพบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรค rheumatoid arthritis ด้วย แต่พบอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า โดยมีประสิทธิภาพในการรักษาใกล้เคียงกับ D-penicillamine กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ทราบแน่นอน เชื่อว่า sulfasalazine ออกฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบโดยยับยั้งการสร้าง prostaglandins, leukotrienes มีคุณสมบัติ เป็น oxygen radical scavenger ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว และมีฤทธิ์ต่อระบบภูมิคุ้มกันด้วย

เภสัชจลนศาสตร์

ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร 10-20 % ถูกเปลี่ยนเป็น sulfapyridine และ 5-aminosalicylic acid ในทางเดินอาหารโดยแบคทีเรีย มีค่าครึ่งชีวิต 6-17 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์พบได้บ่อยที่สุดคือ อาการทางระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง เป็นต้น อาการเหล่านี้จะลดลงเมื่อให้ผู้ป่วยรับประทานยาในรูปของ enteric coated tablet อาการไม่พึงประสงค์อื่นที่อาจพบได้ เช่น อาการทางผิวหนัง และอาการทางระบบเลือด เช่นการเกิด neutropenia เป็นต้น

ขนาดที่ใช้รับประทานคือ 2 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง

7. Leflunomide

เป็น immunosuppressive drugs ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาผู้ป่วย rheumatoid arthritis เมื่อเข้าสู่ร่างกาย leflunomide จะเปลี่ยนเป็น active metabolite A77-1726 ที่ผนังลำไส้และในกระแสเลือด

A77-1726 จะยับยั้งเอนไซม์ dihydroorotate dehydrogenase (DHODH) ทำให้การสร้าง ribonucleotide หยุดชะงัก นำไปสู่การหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์ใน G1 phase ดังนั้น leflunomide จะยับยั้งการแบ่งเซลล์ของ autoimmune T cell และยับยั้งการสร้าง autoimmune โดย B cell

Leflunomide ต่างจาก etanercept และ infliximab ที่ให้โดยการรับประทานได้ โดยสามารถดูดซึมได้ร้อยละ 100 จากทางเดินอาหาร ค่าครึ่งชีวิตประมาณ 15 วัน รวมกับ albumin ในเลือดได้สูงร้อยละ 99.5 ถูกขับออกจากร่างกายทางน้ำดี

ขนาดที่ใช้ในโรค คือ rheumatoid arthritis คือ 20 มิลลิกรัมต่อวัน

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ ท้องเดินและมีการเพิ่มระดับของเอนไซม์จากตับ จึงเป็นข้อจำกัดในการใช้ยา Leflunomide

SAARDs ในรูปของยารับประทาน ที่นำมาใช้ในปัจจุบันมาก ได้แก่ antimalarial drugs, methotrexate และ sulfasalazine ทั้งนี้เนื่องมาจากมีประสิทธิภาพดีและพบอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่าเมื่อเทียบกับ SAARDs อื่นๆ ได้แก่ สารประกอบทองคำ azathioprine และ penicillamine

Biologic response modifiers (BRM)

เป็นกลุ่มยาที่ขัดขวางฤทธิ์ทางชีววิทยา (biological effect) ของ cytokine ที่ทำให้เกิดการอักเสบ ได้แก่ antibody ต่อ TNF เช่น infliximab , ต่อ soluble receptors เช่น etanercept และ antibody ต่อ IL 1 เช่น anakinra

Anti-TNF- α drugs

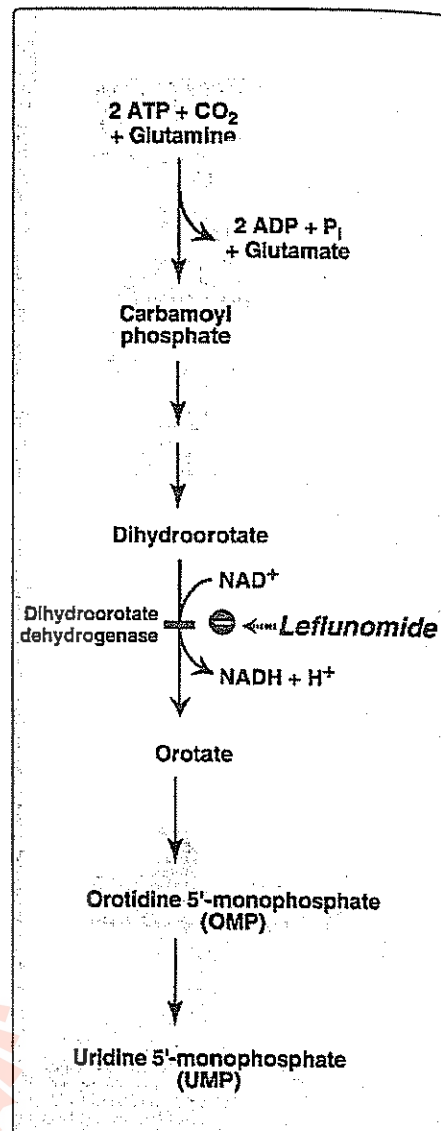


Figure 41.14
Site of action of leflunomide.

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) เป็น cytokines ที่มีบทบาทสำคัญในการก่อให้เกิดการอักเสบในโรค rheumatoid arthritis TNF- α ถูกสร้างขึ้นจาก macrophage และ activated T cells และจะกระตุ้นให้มีการสร้าง inflammatory cytokines อื่นๆ เช่น interleukin-1,6,8 และ protease (collagenase และ metalloproteinase) ซึ่งจะก่อให้เกิดการอักเสบ และการทำลายข้ออย่างต่อเนื่อง

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ infliximab, etanercept

1. infliximab

Infliximab เป็น chimeric monoclonal IgG1 antibody (25% mouse และ 75% human) จะจับกับ TNF- α อย่างจำเพาะเจาะจง ทำให้ TNF- α ไม่สามารถจับกับ receptor ได้ บริหารเข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดดำ มีค่าครึ่งชีวิต 8-12 วัน โดยให้ยาในขนาด 3 หรือ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ที่ 0, 2 และ 6 สัปดาห์ และหลังจากนั้นจะให้ยาทุก 4 หรือ 8 สัปดาห์ พบว่า สามารถยับยั้งการดำเนินโรค ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก และเมื่อใช้ร่วมกับ methotrexate จะให้ผลในการรักษาดีกว่าการใช้ methotrexate อย่างเดียว

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่

1. การสร้าง human antichimeric antibody (HACA) ต่อด้าน chimeric antibody ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 50 รวมถึงมีการสร้าง antinuclear antibody
2. ถ้าให้ร่วมกับ methotrexate จะพบอาการไม่พึงประสงค์ ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบนได้บ่อย และอาการอื่นๆ เช่น ปวดศีรษะ ผื่น ไอ

นอกเหนือจากการนำมาใช้ในการรักษาโรค rheumatoid arthritis แล้ว infliximab ยังนำมาใช้ในการรักษาโรค ankylosing spondylitis, Crohn's disease, psoriasis เป็นต้น

2. Etanercept

เป็น recombinant fusion protein ที่ประกอบด้วย soluble TNF p75 receptor 2 หมู่ เชื่อมอยู่กับ Fc portion ของ human IgG; etanercept จะจับกับ TNF- α 2 โมเลกุล และ block การจับกับ receptor ของ TNF- α ขนาดที่ใช้ในการรักษา คือ 25 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับ methotrexate พบว่า มีประสิทธิภาพในการรักษา rheumatoid arthritis เท่ากัน แต่ onset of action เร็วกว่า และเมื่อใช้ร่วมกับ methotrexate ประสิทธิภาพจะสูงกว่าการใช้ methotrexate อย่างเดียว

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) เป็น cytokines ที่มีบทบาทสำคัญในการก่อให้เกิดการอักเสบในโรค rheumatoid arthritis TNF- α ถูกสร้างขึ้นจาก macrophage และ activated T cells และจะกระตุ้นให้มีการสร้าง inflammatory cytokines อื่นๆ เช่น interleukin-1,6,8 และ protease (collagenase และ metalloproteinase) ซึ่งจะก่อให้เกิดการอักเสบ และการทำลายข้ออย่างต่อเนื่อง

ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ infliximab, etanercept

1. infliximab

Infliximab เป็น chimeric monoclonal IgG1 antibody (25% mouse และ 75% human) จะจับกับ TNF- α อย่างจำเพาะเจาะจง ทำให้ TNF- α ไม่สามารถจับกับ receptor ได้ บริหารเข้าสู่ร่างกายทางหลอดเลือดดำ มีค่าครึ่งชีวิต 8-12 วัน โดยให้ยาในขนาด 3 หรือ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ที่ 0, 2 และ 6 สัปดาห์ และหลังจากนั้นจะให้ยาทุก 4 หรือ 8 สัปดาห์ พบว่า สามารถยับยั้งการดำเนินโรค ในผู้ป่วย rheumatoid arthritis ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับยาหลอก และเมื่อใช้ร่วมกับ methotrexate จะให้ผลในการรักษาดีกว่าการใช้ methotrexate อย่างเดียว

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบ ได้แก่

1. การสร้าง human antichimeric antibody (HACA) ต่อด้าน chimeric antibody ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 50 รวมถึงมีการสร้าง antinuclear antibody
2. ถ้าให้ร่วมกับ methotrexate จะพบอาการไม่พึงประสงค์ ที่ทำให้เกิดการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจส่วนบนได้น้อย และอาการอื่นๆ เช่น ปวดศีรษะ ผื่น ใจ

นอกเหนือจากการนำมาใช้ในการรักษาโรค rheumatoid arthritis แล้ว infliximab ยังนำมาใช้ในการรักษาโรค ankylosing spondylitis, Crohn's disease, psoriasis เป็นต้น

2. Etanercept

เป็น recombinant fusion protein ที่ประกอบด้วย soluble TNF p75 receptor 2 หมู่ เชื่อมอยู่กับ Fc portion ของ human IgG₁; etanercept จะจับกับ TNF- α 2 โมเลกุล และ block การจับกับ receptor ของ TNF- α ขนาดที่ใช้ในการรักษา คือ 25 มิลลิกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนังสัปดาห์ละ 2 ครั้ง เมื่อเปรียบเทียบกับ methotrexate พบว่า มีประสิทธิภาพในการรักษา rheumatoid arthritis เท่ากัน แต่ onset of action เร็วกว่า และเมื่อใช้ร่วมกับ methotrexate ประสิทธิภาพจะสูงกว่าการใช้ methotrexate อย่างเดียว

เมื่อให้ยาโดยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) พบว่า ยาจะถูกดูดซึมช้าๆ ระดับยาสูงสุดในเลือดเกิดขึ้น (Tmax) ที่เวลา 72 ชั่วโมง ภายหลังการได้รับยา มีค่าครึ่งชีวิต 4.5 วัน

ประโยชน์ในการรักษา

ใช้ในการรักษาโรค rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, psoriasis, psoriatic arthritis และ ankylosing spondylitis ไม่ได้ผลในการรักษา Crohn's disease

อาการไม่พึงประสงค์

1. อุบัติการณ์ของการกระตุ้น latent tuberculosis เพิ่มขึ้น ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย etanercept

2. ไม่พบการเพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิด solid malignancies แต่ควรระมัดระวังอุบัติการณ์ของการเกิด lymphoma

3. อาการทางผิวหนังบริเวณที่ฉีดยาพบร้อยละ 20-40

4. การสร้าง anti-etanercept antibodies

Anti-TNF- α drugs อื่นๆ ที่นำมาใช้ในการรักษา rheumatoid arthritis ได้แก่ adalimumab ซึ่งเป็น humanized monoclonal IgG1 antibody

ยาอื่นๆ

Abatacept

Abatacept เป็น costimulation modulator ที่จะยับยั้งการกระตุ้น T cell โดย abatacept จะประกอบด้วย endogenous ligand CTLA-4 cytotoxic-T-lymphocyte-associated protein ที่จะจับกับ CD28 เป็นผลให้การกระตุ้น T cell หยุดชะงัก นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย rheumatoid arthritis ที่มีอาการปานกลางถึงรุนแรง ขนาดยาที่ใช้ในผู้ป่วย น้ำหนัก 60 มิลลิกรัม คือ 500 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำที่ วันที่ 0, สัปดาห์ที่ 2 และ 4 และให้ต่อไปทุกเดือน อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้แก่ การเพิ่มความถี่ของการติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน

Rituximab

เป็น chimeric monoclonal antibody ที่มีเป้าหมายอยู่ที่ CD20 B lymphocyte นำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วย rheumatoid arthritis ที่คือต่อยาในกลุ่ม anti TNF

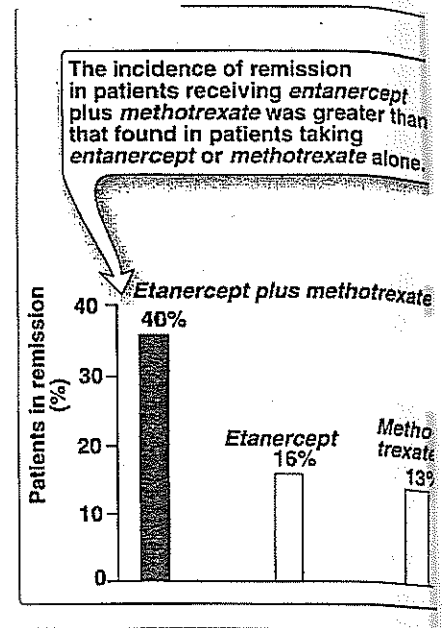


Figure 41.15

Incidence of remission from the symptoms of rheumatoid arthritis after one year of therapy.

Anakinra

เป็น recombinant, non glycosolated human IL-1 receptor antagonist ออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของ IL-1 ซึ่งมีความสำคัญในกระบวนการอักเสบ เนื่องจาก IL-1 จะกระตุ้นให้เกิด bone resorption และ cartilage degradation

ยานี้มี bioavailability 95% มีค่าครึ่งชีวิต 4-6 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน (8%) การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน (13%)

ขนาดยาที่ใช้บริหารยาเข้าสู่ร่างกายทางการฉีดเข้าใต้ผิวหนังขนาด 100 มิลลิกรัม วันละครั้ง เป็นเวลานาน 24-48 สัปดาห์

การใช้ยาในกลุ่ม DMARDs ร่วมกันในการรักษาผู้ป่วย rheumatoid arthritis

หลักการของการใช้ยาในกลุ่ม DMARDs ร่วมกัน (combine therapy) คือ มีกลไกการออกฤทธิ์ที่สนับสนุนซึ่งกันและกัน เกณฑ์จลนศาสตร์ของยาทั้ง 2 ชนิดที่ไม่เกิดการซ้ำซ้อนกันและไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่มากขึ้นกว่าเดิมหรือ ซ้ำซ้อนกัน ตัวอย่างของการใช้ยาร่วมกันแล้วให้ผลในการรักษาดีขึ้นกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว ได้แก่ การใช้ยา methotrexate ร่วมกับ cyclosporine หรือ chloroquine หรือ leflunomide หรือ etanercept หรือ infliximab หรือ adalimumab เป็นต้น และจะไม่ใช้ยา DMARDs ร่วมกันหากทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตราย หรือการใช้ยาร่วมกันแล้วไม่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่าการใช้ยาเพียงชนิดเดียว เช่น การใช้ methotrexate ร่วมกับ azathioprine หรือ auranofin หรือ sulfasalazine เป็นต้น

Table 18-1. Comparison of some common 'disease-modifying' and immunosuppressive drugs

Indications	Drug	Type	RA	JRA	SLE	Severity	Comments
	Sodium aurothiomalate	Gold complex	.	.	.	-	-
	Auranofin	Gold complex	.	.	.	-	-
	Penicillamine	Penicillin metabolite	.	.	.	Severe	-
	Chloroquine	Antimalarial	.	.	.	Moderate	-
	Hydroxychloroquine sulfate	Antimalarial	.	.	.	Moderate	Useful for some skin disorders
	Mepacrine	Antimalarial	.	.	.	Moderate	-
	Methotrexate	Immunomodulator	.	.	.	Moderate	Also used in Crohn's disease, to severe psoriasis and cancer treatment
	Azathioprine	Immunomodulator	.	.	.	-	Also used in transplant rejection
	Ciclosporin	Immunomodulator	.	.	.	Severe	Used when other therapies fail; some skin diseases; transplant rejection
	Cyclophosphamide	Immunomodulator	.	.	.	Severe	-

Leflunamide	Immunomodulator •	Moderate	Also used in psoriatic arthritis to severe
Adalimumab	Cytokine inhibitor •	Moderate	Used when other drugs inadequate; to severe often combined with methotrexate
Anakinra	Cytokine inhibitor •	Moderate	Used when other drugs inadequate; to severe often combined with methotrexate
Etanercept	Cytokine inhibitor •	-	Used when other drugs inadequate; often combined with methotrexate
Infliximab	Cytokine inhibitor •	-	Used when other drugs inadequate; often combined with methotrexate; used in psoriasis
Sulfasalazine	NSAID •	-	Also used in ulcerative colitis

JRA, juvenile rheumatoid arthritis; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus.

(From British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005 British National Formulary. BMA and RPSGB, London.)

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition (International edition)**, USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition**, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6th Edition**, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2008) **Pharmacology 4th Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (2008). **Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd Edition**, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Armstrong EJ. Safo PK, Sacks FM. Pharmacology of cholesterol and lipoprotein metabolism. in Golan DE. Tashjian AH.Jr. Armstrong EJ. Galanter JM. Armstrong AW. Arnaout RA. Rose HS. **Principle of Pharmacology**. Lippincott Williams & wikins 2005 :357 - 72
8. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซัสเอนเจอร์นัล**

บทที่ 19 ยารักษาโรคเก๊าท์ (Drugs used in gout)

ผศ.ภก.ดร. เกรียงศักดิ์ เอี่ยมแก้ว

โรคเก๊าท์เป็นความผิดปกติของเมตาบอลิซึมที่ทำให้ระดับกรด
ยูริก (uric acid) ในเลือดสูงกว่าปกติ (มากกว่า 7 มิลลิกรัมต่อ
เดซิลิตร) จะทำให้ผลึกของ monosodium urate ไปเกาะตามเนื้อเยื่อ
ต่างๆ โดยเฉพาะที่ข้อและไต เมื่อผลึก urate ไปเกาะที่ synovial
tissue ของข้อ จะกระตุ้นกระบวนการอักเสบ โดยจะมีการเคลื่อนที่
ของ granulocyte มายังบริเวณที่มีการอักเสบเพื่อจับ (phagocyte)
ผลึก urate และกระตุ้นการหลั่งสารสื่อการอักเสบ (inflammatory
mediators) ต่างๆ ได้แก่ leukotriene B₄ (LTB₄), prostaglandins,
interleukins เป็นต้น เกิด toxic oxygen metabolite ที่จะทำลายข้อ
และเกิดการอักเสบของข้อตามมา (gout arthritis) ขณะเดียวกัน ผู้ที่
มีกรดยูริกในเลือดสูงบางคน อาจจะไม่มีอาการของโรคเก๊าท์เลย
ตลอดชีวิต (asymptomatic)
การรักษาโรคเก๊าท์มีเป้าหมายดังนี้

1. การอักเสบ (inflammation)

ต้องลดปัญหาการอักเสบในรายที่มี gouty attack ก่อนที่จะรักษา
ต้นเหตุ ยาที่ใช้คือ colchicine หรือ NSAIDs จนกระทั่งภาวะของ
ข้ออักเสบลดลง จึงจะพิจารณาให้การรักษาอื่นๆ ได้แก่ การให้ยาลด
กรดยูริกในเลือดหรือการควบคุมปริมาณ purine ในอาหารที่
รับประทาน เป็นต้น

2. ลดภาวะที่มีกรดยูริกสูงในเลือด (hyperuricemia) ยาที่ใช้ลดกรดยูริก ในเลือดมี 2 ประเภทใหญ่ คือ

2.1 Uricosuric agents เป็นยาที่ลดระดับกรดยูริกในเลือด โดยการเพิ่ม
การขับถ่ายกรดยูริกออกทางไต ได้แก่ probenecid, sulfinpyrazone
และ benzbromarone

2.2 Xanthine oxidase inhibitor จะลดกรดยูริกในเลือดด้วยการลดการ
สร้างกรดยูริก ได้แก่ allopurinol

2.3 ป้องกันการกลับเป็นซ้ำโดยการให้ยา colchicine หรือ NSAIDs

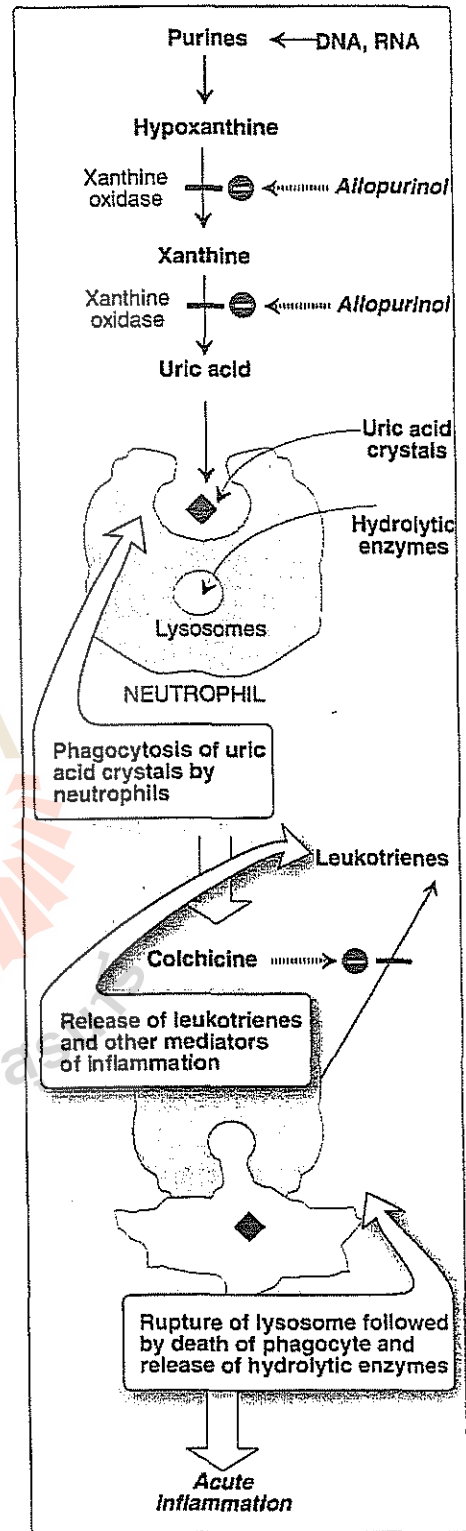


Figure 41.16
Role of uric acid in the inflammation
of gout.

ยาลดกรดยูริกในเลือดจะไม่นำมาใช้ในขณะที่เกิด acute attack ของเก๊าท์ เพราะการทำให้ผลึก urate เคลื่อนย้ายจากบริเวณข้อที่มีการอักเสบ จะเพิ่มความรุนแรงและความถี่ของการเกิด gouty attack อีก ซึ่งจะ ทำให้มีการตกผลึกของ mono sodium urate ตามข้อ กระดูก ไต ได้

Colchicine

Colchicine เป็น alkaloid ที่แยกได้จากพืช *Colchicum autumnale* colchicines เป็นยาที่มีความจำเพาะต่อโรคเก๊าท์ โดยมีฤทธิ์ลดการอักเสบ เฉพาะโรคเก๊าท์เท่านั้น กลไกการออกฤทธิ์

Colchicine จับกับ microtubular protein ของ granulocyte (tubulin) ทำให้เกิด depolymerization การเคลื่อนที่ของ granulocyte ที่จะไปยับยั้งบริเวณที่เกิดการอักเสบจะน้อยลง นอกจากนี้ colchicines ยังยับยั้งการสร้างและการหลั่ง leukotrienes, histamine และ chemotactic factors อื่นๆ จาก neutrophils ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. ยับยั้งการเคลื่อนที่ของ granulocyte มายังบริเวณที่มีการอักเสบ ทำให้การอักเสบลดลง ช่วยลดการอักเสบและอาการปวดในโรคเก๊าท์ ไม่มีฤทธิ์บรรเทาการปวดในกรณีอื่นๆ
2. Colchicine ทำให้การแบ่งเซลล์ของพืชและสัตว์หยุดชะงักทั้งภายนอกและภายในร่างกาย ดังนั้นจะมีผลกระทบต่อเซลล์ที่มีการแบ่งตัวเร็วเป็นอันดับแรก ในความเข้มข้นสูงๆจะยับยั้งการแบ่งเซลล์ได้อย่างสมบูรณ์

เภสัชจลนศาสตร์

ดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ได้ระดับยาสูงสุดในเลือด 0.5-2 ชั่วโมง มี enterohepatic circulation และถูกขับออกมาในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ และอุจจาระ มีค่าครึ่งชีวิต 9 ชั่วโมง อาการไม่พึงประสงค์

1. ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร เนื่องจาก colchicines จะมีผลต่อเซลล์ของอีพิทีเลียม ซึ่งจะมีการแบ่งตัวเร็ว จึงพบอาการคลื่นไส้ ปวดท้อง อาเจียน ท้องเสีย
2. การใช้ระยะยาว อาจจะมีผลต่อไขกระดูก เกิด agranulocytosis, aplastic anemia

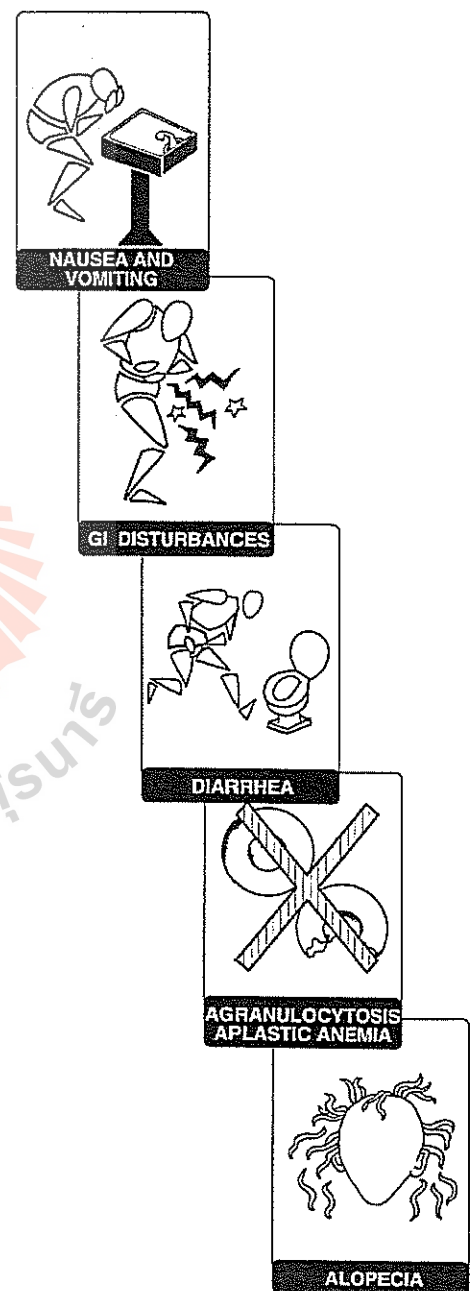
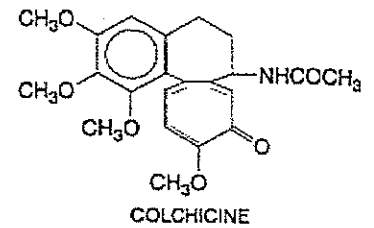


Figure 41.17
Some adverse effects of colchicine.

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

เป็นขี้ผึ้งขนาด 0.5 และ 0.6 มิลลิกรัม ขนาดที่ใช้รับประทานในภาวะที่มีการอักเสบของข้อในโรคเก๊าท์ คือ 0.5 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง หลังอาหารพบว่าการอักเสบและอาการปวดข้อจะหายอย่างรวดเร็วภายใน 12-48 ชั่วโมง เมื่อการอักเสบลดลง จึงพิจารณาการให้ยาลดกรดยูริกต่อไป ส่วนการใช้เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำอีกของ gouty arthritis คือ วันละ 0.5 มิลลิกรัม

ประโยชน์ในการรักษา

1. ใช้ลดการอักเสบใน acute gouty arthritis ซึ่งปัจจุบันใช้น้อยลง และ ใช้ยาในกลุ่ม NSAIDs แทน เช่น indomethacin หรือ phenylbutazone แทน เนื่องจาก colchicines มักจะทำให้เกิดท้องร่วง
2. ป้องกันการกลับเป็น gouty arthritis ซ้ำอีก

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)

NSAIDs ที่นำมาใช้ในภาวะที่มีการอักเสบของข้อในโรคเก๊าท์ เช่น indomethacin และ NSAIDs ทุกชนิดรวมทั้ง COX-2 inhibitors ยกเว้น aspirin, NSAIDs เหล่านี้นอกจากจะยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase แล้ว ยังสามารถยับยั้งการเกิด phagocytosis ของผลึก urate

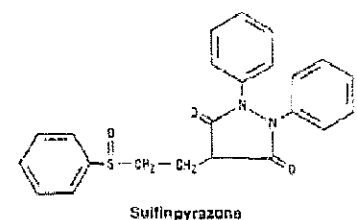
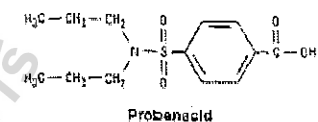
Indomethacin เป็น NSAIDs ที่นำมาใช้ในการรักษา การอักเสบของข้อในโรคเก๊าท์มากที่สุดชนิดหนึ่งในปัจจุบัน หรือนำมาใช้เมื่อผู้ป่วยนั้นไม่สามารถทนต่ออาการไม่พึงประสงค์ของ colchicines หรือในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ colchicines ขนาดที่ใช้รับประทานคือ 50 มิลลิกรัม ทุก 6 ชั่วโมง เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น จะลดขนาดรับประทานเหลือ 25 มิลลิกรัม วันละ 3-4 ครั้ง เป็นเวลา 5 วัน

Uricosuric agents

ได้แก่ probenecid, sulfinpyrazone และ benzbromarone เป็นยาที่จะลดปริมาณของ urate ในร่างกายผู้ป่วยที่มีปริมาณของ urate ในร่างกายสูง โดยการเพิ่มอัตราการขับ uric acid ออกจากร่างกาย กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Probenecid, sulfinpyrazone (อนุพันธ์ของ phenylbutazone) และ benzbromarone จะลดการดูดกลับของกรดยูริก (uric acid) ที่ proximal tubule ของไต กรดยูริกจะถูกขับออกมาทางปัสสาวะเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณของ urate ในร่างกายลดลง ระดับกรดยูริกในเลือดลดลง ดังนั้นจะต้องทำให้ปริมาตรของปัสสาวะของผู้ป่วยออกมามากเพียงพอและในระยะแรกที่ใช้ uricosuric agents ควรจะต้องทำให้ปัสสาวะของผู้ป่วยมี pH สูงกว่า 6 โดยการให้ผู้ป่วยรับประทานสารพวกค่าง เช่น sodium bicarbonate และให้ผู้ป่วยดื่มน้ำมากๆ ทั้งนี้เพื่อป้องกันการเกิดนิ่วในไต เนื่องจากมีปริมาณของกรดยูริกถูกขับออกทางไตจำนวนมาก

เภสัชจลนศาสตร์



Probenecid จะถูกดูดซึมกลับจาก renal tubule ได้อย่างสมบูรณ์ ระดับยาในเลือดสูงสุด ในระยะเวลา 2-4 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิตจะขึ้นกับขนาดของยาที่ได้รับอยู่ระหว่าง 5-8 ชั่วโมง และถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายได้ช้า

Sulfipyrazone ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร และรวมกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง (98%-99%) มีค่าครึ่งชีวิต 3 ชั่วโมง ยาส่วนใหญ่ประมาณ 90% ถูกขับออกทาง

ปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ที่เหลือถูกขับออกมาในรูปของ N-p-hydroxyphenyl metabolite ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น uricocuric agents ด้วย

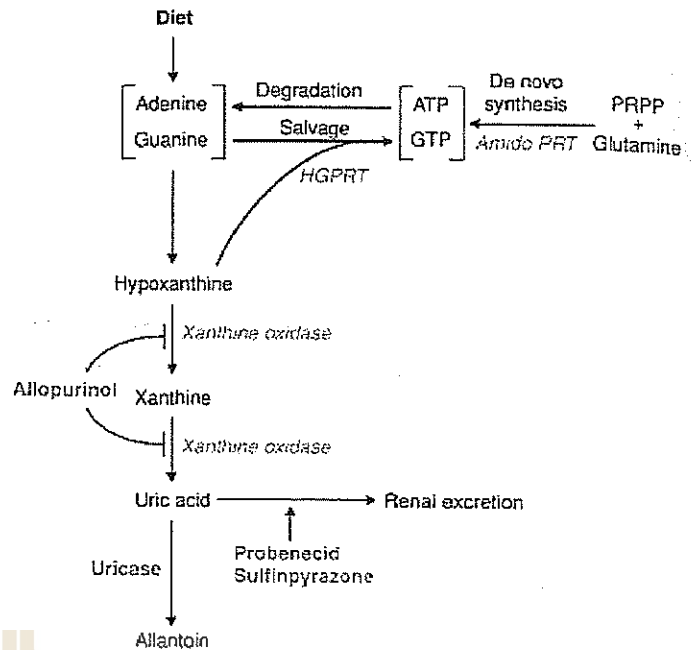


Figure 47-1. Purine metabolism. Purines (adenine and guanine) can be formed via de novo synthesis or dietary salvaging. The de novo pathway utilizes the amino acid glutamine and phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) in a reaction catalyzed by amidophosphoribosyltransferase (amidoPRT). The salvage pathway converts dietary guanine or adenine to nucleotides. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) phosphorylates and ribosylates dietary adenine and guanine, creating the purine nucleotides used for DNA and RNA synthesis. Degradation converts all purines to xanthine and ultimately uric acid, which is excreted by the kidneys or gastrointestinal tract (*not shown*). Pharmacologic interventions that reduce plasma urate consist of reducing urate synthesis (allopurinol and its metabolite oxypurinol), increasing urate excretion (probenecid and sulfipyrazone), or converting urate to the more soluble allantoin (uricase).

Benzbromarone เป็นยาใหม่ที่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดี ระดับยาในเลือดขึ้นสูงสุดในเวลา 4 ชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงในร่างกายได้สาร monobromine และ dehalogenated derivat ซึ่งยังคงมีฤทธิ์ขับ uric acid ออกจากร่างกาย และถูกขับออกจากร่างกายส่วนใหญ่ทางน้ำดี มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 3 ชั่วโมง

อาการไม่พึงประสงค์

1. ทั้ง probenecid และ sulfipyrazone เป็นกรดอินทรีย์ (organic acid) ที่มีฤทธิ์ระคายเคืองต่อทางเดินอาหาร ซึ่ง sulfipyrazone จะระคายเคืองต่อทางเดินอาหารมากกว่า probenecid
 2. Probenecid ทำให้เกิด allergic dermatitis ได้มาก สำหรับการเกิด rash พบได้พอกัน
- ข้อควรระวัง

หลีกเลี่ยงการใช้อยากลุ่มนี้ ในผู้ป่วยที่มีภาวะไตวายและผู้ป่วยที่มีภาวะ hyperuricosuria (กรดยูริก ในปัสสาวะมากกว่า 600-800 มิลลิกรัมต่อวัน) ผู้ป่วยควรดื่มน้ำมากๆและทำปัสสาวะให้เป็นด่าง (pH>6) เพื่อป้องกันการเกิดนิ่วในทางเดินปัสสาวะ

ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น

ไม่ใช่ uricosuric agents ร่วมกับ aspirin เพราะ aspirin ที่ใช้ในขนาดลดไข้แก้ปวดจะทำให้ฤทธิ์ขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะลดลง และทำให้กรดยูริกในเลือดเพิ่มขึ้น ส่วน aspirin ในขนาดสูงที่ใช้เพื่อลดการอักเสบ 4-6 กรัมต่อวัน จะเพิ่มการขับกรดยูริกออกจากร่างกาย

ยานเตรียมและขนาดที่ใช้

Probenecid เป็นยาเม็ดขนาด 500 มิลลิกรัม ขนาดรับประทานคือ 1-2 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง โดยให้รับประทาน sodium bicarbonate 2-6 กรัมต่อวัน เพื่อป้องกันการตกตะกอนของกรดยูริกที่ไต

Sulfinpyrazone เป็นยาเม็ดขนาด 200 มิลลิกรัม ขนาดรับประทานเพื่อลดปริมาณของ urate ในร่างกายคือ 200 มิลลิกรัมต่อวัน แล้วค่อยเพิ่มขนาดเป็น 400-800 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง และควรให้รับประทานพร้อมกับอาหาร เพื่อลดการระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร

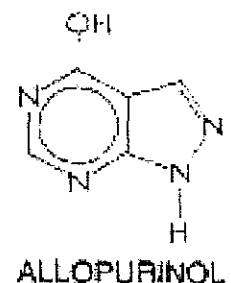
Benzbromarone ใช้รับประทานวันละหนึ่งครั้งในขนาด 40-80 มิลลิกรัม

ประโยชน์ในการรักษา

- ทั้ง probenecid, sulfinpyrazone และ benzbromarone ใช้ลดปริมาณของ urate ในร่างกาย สำหรับผู้ป่วยที่มี acute attack ของ gouty arthritis หลายๆครั้ง หรือมีระดับกรดยูริกในเลือดสูงมาก การใช้ยาเหล่านี้จะเริ่มให้ภายหลังการเกิด acute attack ไปแล้ว 2-3 สัปดาห์ โดยมีข้อบ่งชี้ดังนี้
 - ผู้ป่วยมี recurrent gouty attack มากกว่าปีละ 3 ครั้ง
 - ผู้ป่วยที่ขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ 24 ชั่วโมง มากกว่า 800 มิลลิกรัม
 - ผู้ป่วยที่มีกรดยูริกในเลือดมากกว่า 9 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือมี urate tophi
- Probenecid ให้ร่วมกับยาในกลุ่ม penicillin เพื่อให้ระดับยา ในเลือดสูงขึ้น โดยให้ขนาด 2 กรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 4 ครั้ง

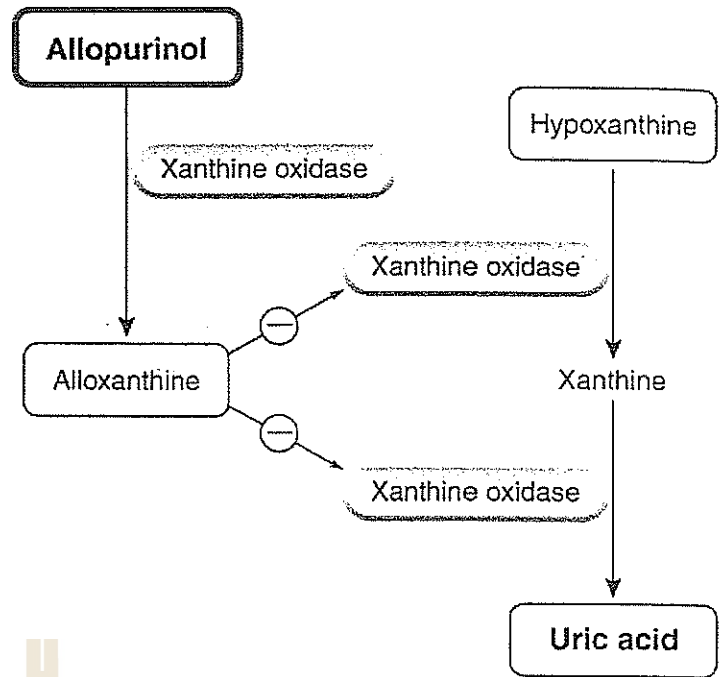
Allopurinol

เป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคเก๊าท์ โดยลดการสร้างกรดยูริกด้วยการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase ที่ขั้นตอนสุดท้ายของการสังเคราะห์กรดยูริก



เมื่อเข้าสู่ร่างกาย allopurinol จะถูกเปลี่ยนเป็น alloxanthine (oxypurinol) โดยเอนไซม์ xanthine oxidase ซึ่ง metabolite ที่เกิดขึ้น และตัว allopurinol จะทำหน้าที่เป็น inhibitor ของเอนไซม์ xanthine oxidase ผลที่เกิดขึ้นพบว่าปริมาณของกรดยูริกและสาร urate ซึ่งเป็นสารที่ไม่ละลายน้ำอยู่ในเนื้อเยื่อ

กระแสเลือดและปัสสาวะลดปริมาณลง
 ในขณะที่จะเพิ่มปริมาณของสารที่ละลาย
 น้ำได้ ได้แก่ xanthine และ
 hypoxanthine การสะสมของผลึก urate
 ในเนื้อเยื่อ (tophi) จะลดลง การเกิดนิ่วใน
 ไตจะถูกยับยั้ง
 เกณฑ์จนศาสตร์



© Elsevier. Rang et al: Pharmacology 5e - www.studentconsult.com

Fig14_4 Inhibition of uric acid synthesis by allopurinol. (See text for details.)

ดูดซึมได้ดีภายหลังการ
 รับประทาน ได้ระดับยาสูงสุดในเลือดใน
 เวลา 30-60 นาที ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ

ตัว allopurinol มีค่าครึ่งชีวิต 2 ชั่วโมง ประมาณร้อยละ 20 ของยาถูกขับออกทางอุจจาระในเวลา 48-72 ชั่วโมง เชื่อว่าเป็นส่วนของยาที่ไม่ถูกดูดซึม ส่วน alloxanthine มีค่าครึ่งชีวิตยาวถึง 15 ชั่วโมง ซึ่งสามารถที่จะยับยั้งเอนไซม์ xanthine oxidase โดยการให้รับประทานยาเพียงวันละหนึ่งครั้ง อาการไม่พึงประสงค์

1. การแพ้ยา (hypersensitivity) เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด เกิดขึ้นประมาณร้อยละ 3 ของจำนวนคนที่ใช้ยา การแพ้ยาอาจเกิดขึ้นภายหลังจากการใช้ยาเป็นเดือนหรือปี
 2. ระคายเคืองทางเดินอาหาร ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง
 3. การเกิด acute attack ของเก๊าท์ ระหว่างการใช้ allopurinol ในสัปดาห์แรกๆของการรักษา ดังนั้นจึงควรให้ผู้ป่วยรับประทานยา colchicines หรือ NSAIDs ร่วมไปด้วย
 4. Allopurinol จะเพิ่มค่าครึ่งชีวิต (half life) ของยา probenecid มีผลให้ฤทธิ์การขับกรดยูริกเพิ่มขึ้น ขณะที่ probenecid จะเพิ่ม clearance ของ alloxanthine จึงต้องให้ยา allopurinol ในขนาดที่สูงขึ้น
- ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ allopurinol ในผู้ป่วยที่เคยมีประวัติแพ้ยาอย่างรุนแรง โดยเฉพาะผู้ที่เกิดผื่นจากการแพ้ยา และห้ามใช้กับมารดาขณะให้นมบุตร ผู้ป่วยเด็ก ยกเว้นกรณีผู้ป่วยด้วยโรคที่มีความผิดปกติของ purine metabolism มาตั้งแต่เกิดและกรณีของโรคมะเร็ง ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

Allopurinol เป็นยาเม็ด 100 และ 300 มิลลิกรัม ขนาดรับประทานคือ 300-600 มิลลิกรัมต่อวัน แบ่งให้วันละ 1-2 ครั้ง เดือนแรกๆของการรักษาควรให้ colchicines ร่วมด้วย เพื่อลด gouty attack ประโยชน์ในการรักษา

Allopurinol ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคเก๊าท์ที่เป็น primary hyperuricemia และภาวะ hyperuricemia ที่มีสาเหตุมาจากภาวะอื่นๆ เช่น ภาวะ hyperuricemia จากโรคมะเร็งบางชนิด หรือจากโรคไต โดยมีข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยโรคเก๊าท์ดังนี้

1. มีกรดยูริกในปัสสาวะ 24 ชั่วโมงมากกว่า 800 มิลลิกรัม
2. ไม่สามารถใช้ยากกลุ่ม uricosuric agents ได้ เช่น แพียหรือใช้แล้วยังไม่ได้ผลดี
3. มีการทำงานของไตไม่ปกติ (renal function impairment)
4. มีนิ่ว urate ที่ไต หรือมี tophaceous deposit

Febuxostat

เป็นยาใหม่ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อ xanthine oxidase (มีสูตรโครงสร้างไม่ใช่ pruvine) ผลจากการยับยั้ง xanthine oxidase ทำให้การสร้าง xanthine และ uric acid ลดลง
เกณฑ์ขงสนศาสตร์

Febuxostat ถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ได้ระดับยาสูงสุดในเลือดในเวลาหนึ่งชั่วโมง ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ และถูกขับออกทางปัสสาวะ
อาการไม่พึงประสงค์

1. การทำงานของตับผิดปกติ
2. อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ ท้องเสีย

ยาเตรียมและขนาดที่ใช้

ขนาดของยาที่ใช้รักษา chronic gout คือ 80-120 มิลลิกรัม วันละหนึ่งครั้ง
ประโยชน์ในการรักษา

ใช้การรักษา chronic gout เมื่อเริ่มต้นใช้ยา febuxostat ควรให้ยา colchicines หรือ NSAIDs เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิด gouty arthritis

TABLE 19-1 Natural History of Gout

STAGE	FEATURES	PHARMACOLOGIC INTERVENTION
1. Asymptomatic hyperuricemia	Plasma urate >6.0 mg/dL in women, >7.0 mg/dL in men	None
2. Acute gout	Acute arthritis Typically first metatarsophalangeal joint Excruciating pain	NSAIDs Colchicine Glucocorticoids
3. Intercritical phase	Asymptomatic hyperuricemia 10% may never have another acute attack	None
4. Chronic gout	Hyperuricemia Development of tophi Recurrent attacks of acute gout	Allopurinol Probenecid Sulfinpyrazone

Note that the degree of hyperuricemia correlates with the likelihood of developing gout; however, developing gout without hyperuricemia is possible. No pharmacologic intervention is indicated for asymptomatic hyperuricemia, but the cause should be investigated.

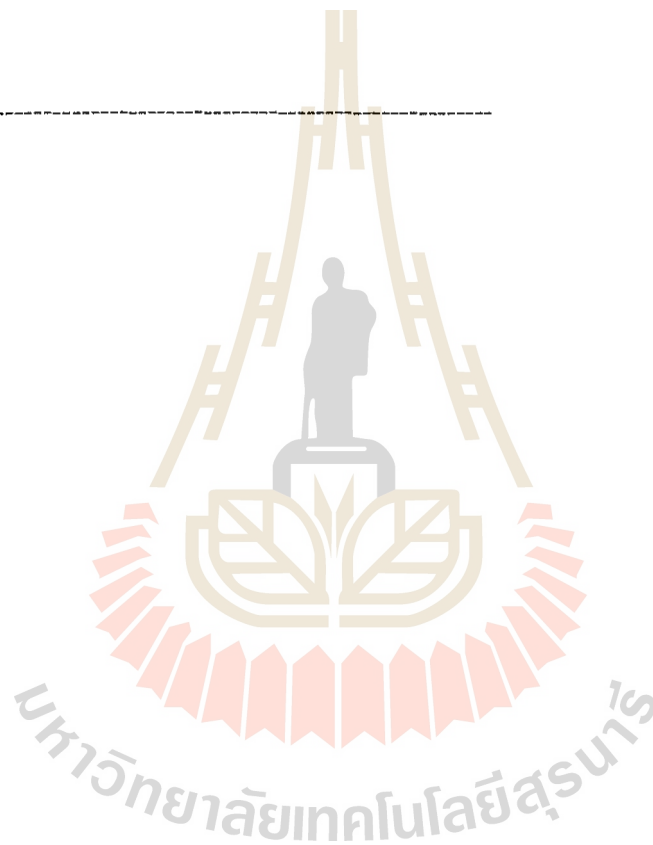
†

เอกสารอ้างอิง

1. Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition (International edition)**, USA : McGraw-Hill.
2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition**, USA : McGraw-Hill.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6th Edition**, London : Churchill Livingstone.
4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2008) **Pharmacology 4rd Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
5. Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders .
6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (2008). **Principles**

of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd Edition, New York: Lippincott Williams & Wilkins.

7. Armstrong EJ. Safo PK, Sacks FM. Pharmacology of cholesterol and lipoprotein metabolism. in Golan DE. Tashjian AH.Jr. Armstrong EJ. Galanter JM. Armstrong AW. Arnaout RA. Rose HS. **Principle of Pharmacology**. Lippincott Williams & wikins 2005 :357 - 72
8. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา** กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เอนเจอร์เน็ล



Drug Summary Table: Chapter 19 Integrative Inflammation Pharmacology: Gout

Drug	Clinical Applications	Serious and Common Adverse Effects	Contraindications	Therapeutic Considerations
------	-----------------------	------------------------------------	-------------------	----------------------------

SUPPRESSORS OF LEUKOCYTE RECRUITMENT AND ACTIVATION

Mechanism—Interrupt inflammatory pathways that cause inflammation in a gouty joint; see specific drug

Colchicine	Acute gout Prevention of recurrent gout attacks	<i>Myelosuppression, neuromyopathy</i> Diarrhea, nausea, abdominal pain	Severe cardiac, gastrointestinal, or renal disease Hepatic failure Blood dyscrasias	Colchicine inhibits microtubule formation by binding to tubulin heterodimers; inhibition of microtubule assembly interrupts cellular motility and other processes necessary for neutrophil-mediated inflammatory reaction Concomitant administration of cyclosporine, tacrolimus, or verapamil may increase plasma levels of colchicine
-------------------	--	--	---	--

Ibuprofen See Drug Summary Table: Chapter... Pharmacology of Eicosanoids

Indomethacin

Prednisone

See Drug Summary Table: Chapter...Pharmacology of the Adrenal Cortex

Methylprednisolone

Methylprednisolone may be injected into an inflamed joint for treatment of acute gout

INHIBITORS OF URIC ACID SYNTHESIS

Mechanism—Inhibit xanthine oxidase, the enzyme that converts hypoxanthine and xanthine to uric acid; decreased uric acid levels lead to less urate crystal formation

Allopurinol

Prevention of recurrent gout attacks

Agranulocytosis, aplastic anemia, renal failure, hepatic necrosis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis

Idiopathic hemochromatosis

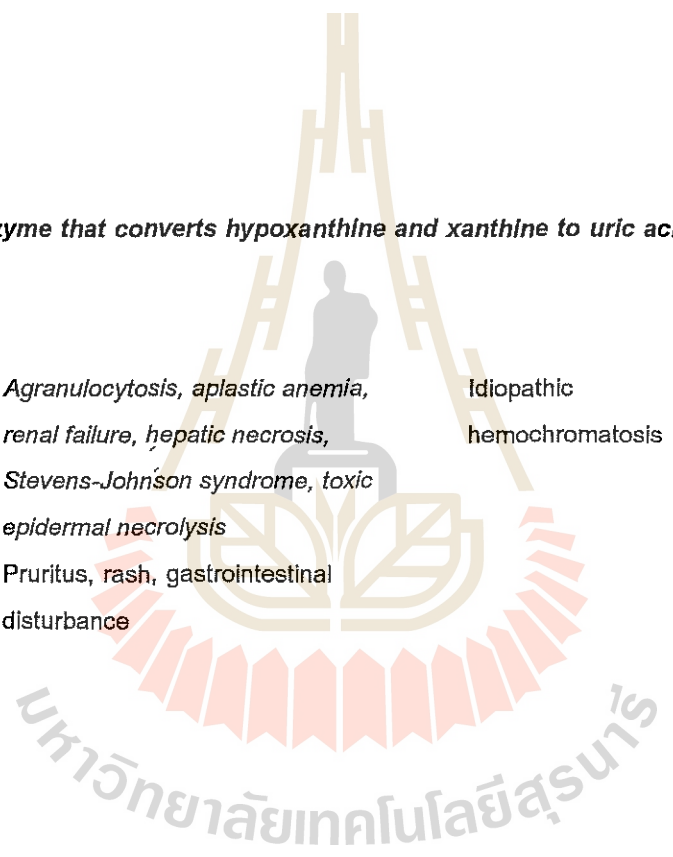
Allopurinol is an inhibitor and substrate for xanthine oxidase; the product of allopurinol oxidation (oxypurinol) also inhibits xanthine oxidase

Oxypurinol

Cancer-related hyperuricemia
Calcium and uric acid renal calculus

Pruritus, rash, gastrointestinal disturbance

Oxypurinol is available on a compassionate use basis
Both drugs increase levels of azathioprine, 6-MP
Amoxicillin, ampicillin, and thiazide diuretics may increase risk of severe rash



Febuxostat

Investigational

Non-purine small-molecule inhibitor of xanthine oxidase

AGENTS THAT INCREASE URIC ACID EXCRETION

Mechanism—See specific drug

Sulfinpyrazone

Prevention of recurrent gout attacks

Leukopenia, thrombocytopenia, bronchoconstriction in patients with asthma, aplastic anemia (probenecid), hepatic necrosis (probenecid), anaphylaxis (probenecid)

Acute gout attack
Blood dyscrasias
Children under 2 years of age

Coadministration of salicylates
Uric acid kidney stones

Sulfinpyrazone and probenecid inhibit renal tubule basolateral anion exchanger, leading to increased excretion of uric acid

Sulfinpyrazone and probenecid increase levels of penicillin and other anionic compounds; may also increase levels of nitrofurantoin

Benzbromarone is a more potent uricosuric available in Europe

Probenecid increases the serum level of methotrexate

Losartan

Hypertension
Prevention of
recurrent gout
attacks

*Angioedema, rhabdomyolysis,
thrombocytopenia
Anemia, fatigue, back pain,
hypoglycemia*

Pregnancy

Losartan is an angiotensin II receptor antagonist with a modest uricosuric effect

AGENTS THAT ENHANCE URIC ACID METABOLISM

Mechanism—Enzyme that converts sparingly soluble urate to the more soluble allantoin

Rasburicase

Tumor lysis
syndrome

*Hemolysis, methemoglobinemia,
neutropenia, respiratory distress,
sepsis
Rash, gastrointestinal disturbance,
fever*

Glucose-6-phosphate
dehydrogenase
(G6PD) deficiency
Known *Aspergillus*
sensitivity

Rasburicase is a recombinant form of *Aspergillus* uricase that converts sparingly soluble urate to the more soluble allantoin
Pegylated formulations with a longer half-life are under investigation

References

1. Katzung BG (2007) **Basic & Clinical Pharmacology, 10th Edition** (International edition), USA : McGraw-Hill.
 2. Brunton LL, Laso JS and Parker KL (2006). **Goodman and Gilman's : The Pharmacology Basis of Therapeutics. 11th Edition**, USA : McGraw-Hill.
 3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM and Flower RJ (2007) **Pharmacology 6th Edition**, London : Churchill Livingstone.
 4. Harvey RA, Champe PC, Howland RD and Mycek MJ (2008) **Pharmacology 4th Edition**, New York : Lippincott Williams & Wilkins.
 5. Smith CM and Reynard AM (1995). **Textbook of pharmacology**. Philadelphia: Saunders .
 6. Golan DE, Tashjian AH, Armstrong EJ, Armstrong AW. (2008). **Principles of Pharmacology. The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. 2nd Edition**, New York: Lippincott Williams & Wilkins.
 7. Armstrong EJ, Safo PK, Sacks FM. Pharmacology of cholesterol and lipoprotein metabolism. in Golan DE. Tashjian AH.Jr. Armstrong EJ. Galanter JM. Armstrong AW. Arnaout RA. Rose HS. **Principle of Pharmacology**. Lippincott Williams & wilkins 2005 :357 - 72
 8. จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะแพทยศาสตร์ ภาควิชาเภสัชวิทยา. (2550). **เภสัชวิทยา กรุงเทพฯ : เท็กซ์แอนด์เจอร์นัล**
-