

บทความทางวิชาการ

18 ส.ค. 2548



ของ

นางสาวนริศา คำแก่น

เพื่อเสนอขอเลื่อนตำแหน่งเป็น

ผู้ช่วยศาสตราจารย์

๒๒๘๔๒๕๗

เอกสารหมายเลข 4.1.3.1
บทความทางวิชาการ เรื่อง
แปะก๊วย



พระพุทธรูปโกสัชครุ ภ.ป.ร.



ศรีนครินทร์วิโรฒเภสัชสาร

ปีที่ 1 ฉบับที่ 1 พฤศจิกายน 2539

Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Sciences

Vol. 1 No. 1 November 1996

ISSN 0859-0255

สารบัญ

พระโกสัชนฺ์	i
บทบรรณาธิการ	iii
สารบัญ	iv
พัฒนาการของวิชาชีพเภสัชศาสตร์	1
ชวณี ทองโรจน์	
แปะกัวย	4
นริศา คำแก่น	
สารลดน้ำตาลในเลือดจากพืช	18
เบญจพร กิ่งรุ่งเพชร	
การใช้เนื้อเยื่อเพาะเลี้ยงเป็นแหล่งผลิตยาจากธรรมชาติ	27
วรพรรณ สิทธิถาวร	
ไปรไปโอติก	35
ฤทธิ วัฒนชัยยิ่งเจริญ	
เอนไซม์ฮอร์สแรดิชเปอร์ออกซิเดส	43
ฐาปณีย์ หงส์รัตนารกิจ	
ชุดตรวจวิเคราะห์โดยหลักการอิมมูโนวิทยา	50
ฐาปณีย์ หงส์รัตนารกิจ	

แปะก๊วย

นริศา คำแก่น, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชเวท)

บทคัดย่อ

แปะก๊วย (*Ginkgo biloba* Linn.) มีสรรพคุณในตำรายาจีนเป็นยารักษาโรคทอบ
ทิด หลอดลมอักเสบ ขับปัสสาวะและแก้ไอ เป็นเวลานานแล้ว สารสำคัญจากใบแปะก๊วยส่วน
ใหญ่เป็น flavonoids (ginkgoflavone glycosides) และ terpenoids (ginkgolides
และ bilobalide) ซึ่งจะใช้บรรเทาและปรับอาการที่เกิดจากเลือดไปเลี้ยงไม่เพียงพอในอวัยวะ
ต่างๆ เช่น สมอง, หูและอวัยวะเกี่ยวกับการทรงตัว, อวัยวะส่วนปลาย สารสำคัญจากใบแปะ
ก๊วยจะช่วยปรับอาการเหล่านี้ให้กลับสู่สภาพปกติหรือบรรเทาอาการมิให้ทวีความรุนแรงยิ่งขึ้น
ทำให้ผู้สูงอายุสามารถดำเนินกิจกรรมต่อไปได้อย่างปกติ โดยที่อาการอื่นไม่พึงประสงค์ของยาที่
พบมีน้อยมาก

Ginkgo

Narisa Kamkaen, B.S. (Pharmacy), M.S. (Pharmacognosy)

ABSTRACT

Extracts from the leaves of *Ginkgo biloba* Linn. have long been used therapeutically in the traditional Chinese pharmacopoeia in the treatments of diseases/symptoms, such as, asthma, bronchitis, and cough. The extract has also been used as a diuretic. Major active substances in the extracts are the flavonoids (ginkgoflavone glycosides) and the terpenoids (ginkgolides and bilobalide). At present, therapeutic indications of ginkgo are mainly for the symptoms associated with peripheral circulatory insufficiency and cerebro vascular insufficiency. Ginkgo extracts are shown to improve the depressive symptoms in the elderly and help the patients maintain their regular daily life styles. Previous clinical trials indicated that the adverse reactions/side effects detected from the use of ginkgo were found to be minimal.

Kaempferol, Quercetine, Isohamnetine เป็นต้น

2. สารประกอบ terpenes เช่น Ginkgolide A, Ginkgolide B, Ginkgolide C, Bilobalide เป็นต้น

การสกัดสารสำคัญจากใบมีขั้นตอนต่าง ๆ มากมาย สารที่ไม่ต้องการจะถูกกำจัดออก เพื่อแยกสารสกัดที่มีฤทธิ์ให้ได้มากที่สุด ในที่สุดของเหลวที่สกัดได้จะถูกทำให้แห้ง ยาเตรียมจากแปะก๊วย 4 ตัวได้แก่ Tebonin, Tanakan, Rokan และ Kaveri เคยผ่านการทดลองทางคลินิกมาแล้ว สาร 3 ตัวแรกจะอยู่ภายใต้มาตรฐานเดียวกันคือ ประกอบด้วย ginkgo-flavone glycosides (24%) และ terpenoids (6%) ส่วน Kaveri จะประกอบด้วย ginkgo-flavone glycosides (25%) และ terpenoids (6%) นอกจากนี้ส่วนประกอบที่แตกต่างกันของยาเตรียมจากแปะก๊วยจะขึ้นอยู่กับขั้นตอนการผลิตด้วย

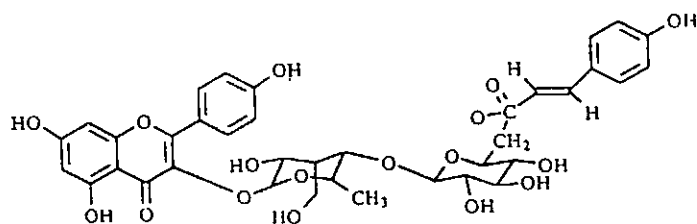
การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พบว่าสารสำคัญจากใบแปะก๊วยใช้รักษาอาการที่เกิดจากโลหิตไปเลี้ยงอวัยวะส่วนต่าง ๆ เช่น สมอง, หูไม่เพียงพอ ซึ่งอาการเหล่านี้มักเกิดในผู้สูงอายุ สารสกัดจากใบแปะก๊วยจะช่วยบรรเทาอาการเหล่านี้ให้กลับสู่สภาพปกติ

กลไกการออกฤทธิ์ (Mechanism of Action)

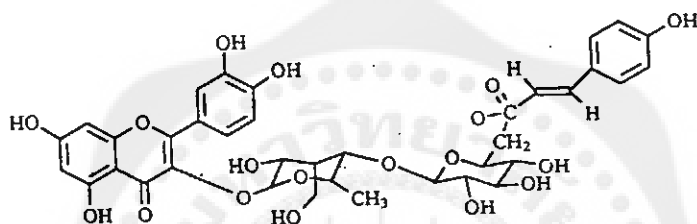
ผลการออกฤทธิ์ของแปะก๊วยอาจเกิดจากสารสำคัญตัวเดียว หรือ การออกฤทธิ์ร่วมกันของสารสำคัญหลายตัวในสารสกัดที่ได้ สารสำคัญส่วนใหญ่เป็น flavonoids (ginkgo-flavone glycosides) และ terpenoids (ginkgolides และ bilobalide) สารประกอบจำพวก flavonoids ที่สำคัญ ได้แก่ glycosides ของ kaempferol, quercetine, และ isorhamnetine กับน้ำตาล glucose หรือ rhamnose สารประกอบจำพวก terpenoids ที่สำคัญได้แก่ Ginkgolides ซึ่งแบ่งเป็นชนิด A, B, C และ J สาร Ginkgolides จะไม่พบในสิ่งมีชีวิตชนิดอื่น และจะแตกต่างกันทั้งจำนวนและตำแหน่งของกลุ่ม hydroxy

ผู้ป่วยที่สมองเลอะเลือน (dementia) มีสาเหตุเกิดจากการสูญเสียเซลล์ประสาท (neuronal loss) และการสื่อประสาทบกพร่อง (impaired neurotransmission) ความสามารถในการทำงานซึ่งอาศัยสติปัญญา (intellectual function) จะลดลง อันมีสาเหตุเกี่ยวข้องกับการรบกวนการจ่ายก๊าซออกซิเจนและน้ำตาลกลูโคส การปลดปล่อยอนุมูลอิสระ (free radical) และ lipid peroxidation อาจเกิดขึ้นในโรคต่าง ๆ ที่อันตราย สารประกอบเคมีหลายตัวในสารสกัดจากแปะก๊วยจะมีบทบาทในขั้นตอนที่แตกต่างกันต่อการทำงานของสมองที่ลดลง บางกลไกอาจอธิบายผลการรักษาของแปะก๊วยในโรคทางหลอดเลือดด้วย

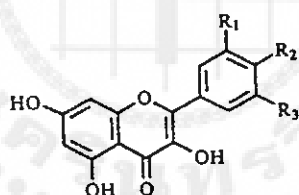
Ginkgo-flavone glycosides



Coumaric ester kaempferol glucorhamnoside



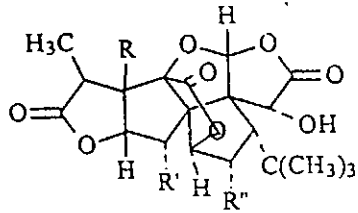
Coumaric ester of quercetine glucorhamnoside



Aglycones of Ginkgo-flavone glycosides

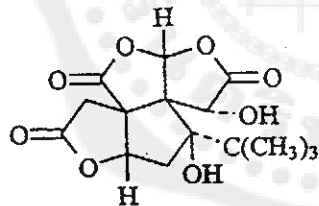
	R ₁	R ₂	R ₃
kaempferol	H	OH	H
quercetine	OH	OH	H
isorhamnetine	OCH ₃	OH	H

Terpenes



Ginkgolides

	R	R'	R''
ginkgolide A	OH	H	H
ginkgolide B	OH	OH	H
ginkgolide C	OH	OH	OH



Bilobalide

การควบคุมการทำงานของหลอดเลือดแดง, หลอดเลือดฝอย, หลอดเลือดดำ
(Vasoregulating Activity of Arteries, Capillaries, Veins)

ในการศึกษาสุ่มตัวอย่างชนิด double-blind ในผู้ป่วย 60 คน ซึ่งได้รับ ginkgo (EGb 761) 200 mg ใน 0.09% NaCl 250 ml ติดต่อกัน 4 วัน จะเพิ่ม perfusion ของผิวหนัง, ลดความหนืดของโลหิตและลดความยืดหยุ่นของโลหิต แต่ความหนืดของ plasma จะไม่เปลี่ยนแปลง การศึกษาสุ่มตัวอย่าง ชนิด single-blind ในผู้ป่วย 10 คน ซึ่งรับประทาน 45 ml (112.5 mg) ของ LI 1370 จะเพิ่มการไหลเวียนของหลอดเลือดฝอยที่เล็บ (nail-fold capillaries) และลดการจับกันของเม็ดเลือดแดง โดยที่ปริมาตรของเซลล์ที่อัดแน่น ความหนืดของ plasma และตัวแปรของการไหลของเลือด (haemorheological variable) จะไม่เปลี่ยนแปลง ผลการออกฤทธิ์เหล่านี้อาจเกิดจากการออกฤทธิ์ร่วมกันของสารประกอบเคมีหลายตัวของสารสกัดจากแปะก๊วย

การต้านฤทธิ์ Platelet Activating Factor (Platelet Activating Factor Antagonism)

สารกลุ่ม ginkgolides ที่สำคัญ ได้แก่ ginkgolide B นั้นออกฤทธิ์ได้ดีในการเป็น antagonist ต่อ PAF ฤทธิ์ทางชีวภาพของ PAF ที่สำคัญ ได้แก่ การชักนำให้เกิดการจับกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) และการปล่อยสารของเม็ดเลือดขาว (neutrophils degranulation) และการผลิตอนุมูลอิสระของออกซิเจน (oxygen radical production) ซึ่งจะนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของการไหลผ่านของน้ำออกจากหลอดเลือด (micro vascular permeability) และการหดตัวของหลอดลม (bronchoconstriction) (3, 4) การทดลองในสัตว์ที่สมองขาดเลือดเนื่องจากหลอดเลือดอุดตัน (cerebral ischaemia) พบว่า ginkgolide จะไปเพิ่ม metabolism ของสมอง และช่วยปกป้องสมองจากการถูกทำลายด้วยภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia damage) (4, 5)

การเปลี่ยนแปลง Metabolism ของเซลล์ประสาท (Metabolic Changes)

การเปลี่ยนแปลง metabolism ในเซลล์ประสาท (neuron) และอิทธิพลต่อการรบกวนการสื่อประสาท การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าค่า EEG (Electroencephalography) ในการทดลองทางคลินิกชนิด double-blind 2 รายงาน (7,8) ในผู้ป่วยสูงอายุที่มีอาการเลือดไปเลี้ยงสมองไม่เพียงพอ (cerebral insufficiency) แสดงว่าสารสกัดจากแปะก๊วยทั้ง EGb 761 และ LI 1370 มีผลลดส่วน theta ของ

อัตราส่วนระหว่าง theta ต่อ alpha โดยการเปรียบเทียบกับยาหลอก จากนั้น EEG จะกลับสู่สภาพปกติ

การป้องกันการทำลายเนื้อเยื่อจากอนุมูลอิสระ (Prevention of Membrane Damage Caused by Free Radicals)

การศึกษาในสัตว์ทดลองแสดงว่าสารสกัดจากแปะก๊วยมีคุณสมบัติเป็น free-radical scavenging (9) โดยจะยึดค่าครึ่งชีวิตของตัวแปร endothelium-derived relaxing factor โดย scavenging superoxide anion (10) พบว่าสารประกอบ flavonoids ในแปะก๊วยจะช่วยกระตุ้นการผ่อนคลายของหลอดเลือดแดงที่หดตัว

เภสัชจลนศาสตร์ทางคลินิก (Clinical Pharmacokinetics)

เป็นการยากที่จะกล่าวถึงลักษณะทางเภสัชจลนศาสตร์ของสารสกัดจากแปะก๊วย เนื่องจากสารสำคัญที่มีฤทธิ์มีหลายตัว

การทดลองในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี (11) ซึ่งได้รับ flavonol glycoside (LI 1370 ในขนาด 50, 100 และ 300 mg) พบว่ามีการดูดซึมที่ลำไส้เล็ก, ค่าความเข้มข้นสูงสุดใน plasma ภายในเวลา 2-3 ชั่วโมง, ค่าครึ่งชีวิตอยู่ระหว่าง 2-4 ชั่วโมง หลังจากการรับประทาน 24 ชั่วโมง ค่าต่างๆ จะกลับสู่สภาพปกติ

Moreau และคณะ (12) ได้อธิบายถึงเภสัชจลนศาสตร์ในหนูว่า สารสกัด EGb 761 ซึ่ง ตัดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสีจะมีลักษณะเป็น two-compartment model first-order phase มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 4.5 ชั่วโมง, การดูดซึมอย่างต่ำ 60%, Specific activity ในเลือดสูงสุด ภายใน 1.5 ชั่วโมง ในชั่วโมงที่ 3 ค่าสูงสุดสำหรับ Specific radioactivity จะถูกตรวจวัดในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็ก ซึ่งแสดงว่าเป็นตำแหน่งของการดูดซึม เนื้อเยื่อ glandular และ neuronal และตาจะแสดงการจับกันสูงสุดของสารที่ถูกตัดฉลากไว้ ภายหลังจากการบริหารโดยการรับประทานพบ $[^{14}\text{C}] \text{CO}_2$ ออกมาประมาณ 38% ของขนาดยาที่รับประทาน ภายหลังจาก 72 ชั่วโมงจะถูกขับออกทางปัสสาวะ 22% และทางอุจจาระ 29%

การศึกษาเพิ่มเติมในคนโดย Schwabe, Karlsruhe พบว่าภายหลังจากรับประทาน EGb 761 ในขนาด 80 mg ค่าครึ่งชีวิตของ ginkgosides A และ B เท่ากับ 4 และ 6 ชั่วโมงตามลำดับ ค่า absolute bioavailabilities ของ ginkgosides A และ B มีค่ามากกว่า 80% ในขณะที่ค่าของ ginkgolide C ต่ำมาก ส่วนค่าครึ่งชีวิตของ bilobalide เท่ากับ 3 ชั่วโมงและค่า bioavailability มีค่าเท่ากับ 70% ภายหลังจากการบริหารสารสกัดจาก

แปะก๊วยในขนาด 120 mg และพบการกำจัดออกของ ginkgolide A และ B ประมาณ 70% และ 50% ตามลำดับในรูปไม่เปลี่ยนแปลงในปัสสาวะ ส่วน bilobalide ประมาณ 30%

ข้อบ่งใช้ (Indication) (29)

ข้อบ่งใช้หลักของแปะก๊วย คือ รักษาความผิดปกติของการไหลเวียนของเลือดในสมอง (cerebral insufficiency) และเส้นเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular disease) ได้แก่ intermittent claudication

ในผู้สูงอายุอาการไหลเวียนของโลหิตไปยังสมองไม่เพียงพอนี้ อาจพบอาการแสดงต่าง ๆ หลายอย่าง เช่น ขาดสมาธิและความจำเสื่อม (difficulties of concentration and of memory), จิตใจหลงเหงา (absent mindedness), สับสน (confusion), ไม่มีกำลัง (lack of energy), เหนื่อย (tiredness), ความสามารถทางกายภาพถดถอย (decreased physical performance), อารมณ์ซึมเศร้า (depressive mood), ภาวะวิตกกังวล (anxiety), ว่างซิม (dizziness), หูอื้อ (tinnitus), ปวดศีรษะ (headache) อาการแสดงเหล่านี้เกี่ยวข้องกับอาการไหลเวียนของเลือดไปยังสมองไม่เพียงพอ บางครั้งอาจจะเป็นอาการเริ่มต้นของ dementia ซึ่งอาจเป็นชนิด degenerative หรือ multiple infarct อาการเหล่านี้สามารถรักษาให้หายได้ด้วยการใช้แปะก๊วย

ประสิทธิภาพ (Efficacy)

มีการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วย 40 รายงาน สำหรับภาวะที่เลือดไหลเวียนไปยังสมองไม่เพียงพอในประเทศเยอรมันและฝรั่งเศส (13) พบว่ามี 8 รายงานที่ให้ผลดี (14-21) ที่เหลือจะมีข้อบกพร่องในการวิจัย ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยมีจำนวนน้อย, การสุ่มตัวอย่างไม่เพียงพอ, ลักษณะของผู้ป่วยและการตรวจวัดผลไม่เหมาะสม มีเพียงการทดลองเดียวที่แสดงผลทางลบในผู้ป่วยโรคสมองเลอะเลือน (dementia) (22) ซึ่งมีสาเหตุจากหลอดเลือด อาการแสดงที่เกี่ยวข้องกับภาวะที่เลือดไหลเวียนไม่เพียงพอจะมีความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับแปะก๊วยและกลุ่มควบคุมอย่างมาก บางการทดลองพบความแตกต่างกันมาก ในขณะที่บางการทดลองมีความแตกต่างน้อยกว่าแต่ยังพบความแตกต่างภายหลังการรักษา 6 สัปดาห์ถึง 3 เดือน

สำหรับ intermittent claudication มีการทดลองทางคลินิกในผู้ป่วย 15 รายงาน ซึ่ง 8 การทดลองทำในประเทศเยอรมัน, 5 การทดลองทำในประเทศฝรั่งเศส (23) มีเพียง 2 รายงาน (24, 25) ที่มีคุณภาพเป็นที่ยอมรับ ผลการทดลองที่ให้ผลทางบวกทั้งหมดมี 2

รายงานที่ให้ผลดีที่สุด มีการทดลองหนึ่ง (24) ในผู้ป่วย intermittent claudication ภาย หลังการรักษา 6 เดือน ที่แสดงค่าที่เพิ่มขึ้นของการเดินระยะไกล (จาก 112 เป็น 222 เมตร ในกลุ่มที่ได้รับแปะก๊วย และจาก 145 เป็น 176 เมตร ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก) อีกการทดลอง หนึ่ง (25) แสดงถึงผลดีในผู้ป่วยที่มีอาการปวด โดยพบว่าควิซิวัดที่มองเห็นของอาการปวด (visual analogue scale for pain) ลดลงจาก 61 เป็น 33 มิลลิเมตร ในกลุ่มที่ได้รับสาร สกัดจากแปะก๊วยโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ ในขนาด 200 mg เป็นเวลา 8 วัน เปรียบ เทียบกับการลดลงจาก 51 เป็น 39 มิลลิเมตร ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

อาการข้างเคียงและปฏิกิริยาระหว่างกันของยา (Adverse Experiences and Interactions)

ในรายงานต่างๆไม่พบอาการข้างเคียงที่รุนแรงและไม่พบความแตกต่างของอาการ ข้างเคียงระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับแปะก๊วยกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ในบางครั้งอาจพบอาการผิ ดปกติเพียงเล็กน้อยต่อกระเพาะอาหาร การทดลองของ Fachverband Deutscher Allgeminärzte (15) ซึ่งให้แปะก๊วยในขนาด 150 mg ต่อวัน และยาหลอกในผู้ป่วย 303 คน ผู้ป่วยที่มีอาการข้างเคียง พบว่ามี 16 คนที่ได้รับแปะก๊วย และมี 32 คนที่ได้รับยาหลอก ผู้ ป่วยที่ได้รับแปะก๊วย อาจมีอาการข้างเคียงมากกว่าผู้ได้รับยาหลอก ในด้านปวดศีรษะ (4, 1) แสบตา (1, 0) หายใจอ่อน (1, 0) การทดลองของ DeFeudis (26) ก็ได้ยืนยันถึงอาการ ข้างเคียงที่เกิดขึ้นในการทดลองที่เคยทำมาก่อน

การใช้ประโยชน์ทางคลินิก (Clinical Use)

แปะก๊วยได้รับอนุญาตให้ใช้ในประเทศเยอรมัน สำหรับการรักษาความผิดปกติของ สมอง (cerebral dysfunction) ซึ่งมีอาการแสดง ดังนี้ ความจำเสื่อม (difficulties of memory), ง่วงซึม (dizziness), หูอื้อ (tinnitus), ปวดศีรษะ (headache), อารมณ์ แปร

ปรวนและกระวนกระวาย (emotional instability with anxiety) ได้รับอนุญาตให้ใช้รักษา การสูญเสียการได้ยินซึ่งเกิดจาก cervical syndrome และ สำหรับการบรรเทาอาการไหลเวียน ของหลอดเลือดแดงที่อวัยวะส่วนปลาย(intermittent claudication)

สรุปได้ว่า สารสกัดจากแปะก๊วยสามารถใช้ในผู้ป่วยที่มีอาการบกร่องในการทำงาน ของสมองอย่างอ่อนถึงปานกลาง ในผู้ป่วยที่สมองเลอะเลือน (dementia) อาจจะไม่พบผล ทางบวกเมื่อรักษาด้วยสารสกัดจากแปะก๊วย ดังนั้น จึงไม่แนะนำให้ใช้สารสกัดจากแปะก๊วย สำหรับข้อบ่งใช้อื่นๆ ทั้งที่มีการทดลองนำร่อง ซึ่งสนับสนุนผลการใช้ใน intermittent

claudication มาแล้วก็ตาม

โดยทั่วไปมักจะใช้แปะก้วย 120-160 mg ต่อวัน แบ่งรับประทานวันละ 3 ครั้ง การ
ใช้ยาในขนาดสูงจะพบความแตกต่างของผลการออกฤทธิ์ ระยะเวลาการรักษา 4-6 สัปดาห์
ก่อนที่จะแสดงผลทางบวก

ศักยภาพในการรักษา (Therapeutic Potential)

มีหลักฐานการทดลองทางคลินิกสำหรับผู้ป่วย intermittent claudication ซึ่งมีข้อ
จำกัดคือ เป็นการศึกษาสุ่มตัวอย่างชนิด double-blind ขนาดใหญ่ที่มีความก้าวหน้า ใน
ความคิดของผู้เขียนพบว่าโรค intermittent claudication เป็นข้อบ่งชี้ที่สำคัญอีกอย่าง
หนึ่งที่ควรได้รับการรับรอง (นอกเหนือจาก cerebral insufficiency)

การทดลองได้ชักนำด้วย ginkgolides เดี่ยวๆ ในขนาดสูง สำหรับผู้ป่วยในโรค
หอบหืดและโรคอื่นๆ ถึงแม้ว่ามันอาจจะแสดงผลที่น่าพอใจภายหลังการบริหารด้วยสารสกัด
จากแปะก้วย ซึ่งประกอบด้วยสารออกฤทธิ์หลายตัว แต่ความพยายามที่จะทดลองและ
สังเคราะห์สารเคมีตัวเดียวๆ นั้นเป็นสิ่งสำคัญที่ควรกระทำ

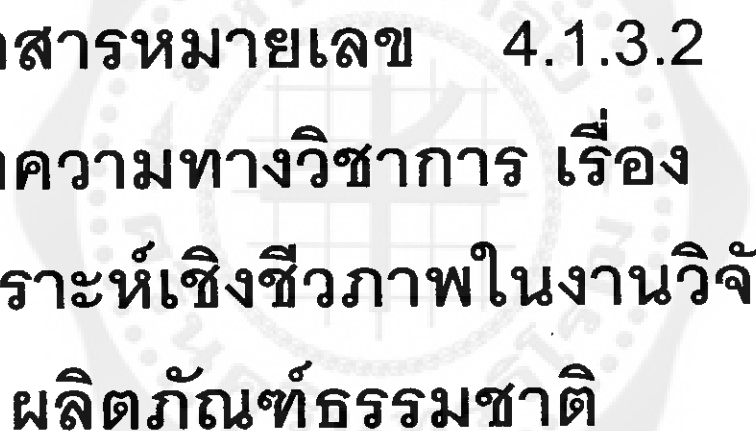
จากกลไกการออกฤทธิ์ชี้ว่าแปะก้วยอาจช่วยรักษาโรคอื่นๆ อีกหลายโรค โดยเฉพาะ
ถ้าหากพยาธิสรีรวิทยาเกิดจากความผิดปกติของ ระบบไหลเวียนโลหิต (haemodynamic),
อนุมูลอิสระ (free radical) และ PAF

เอกสารอ้างอิง

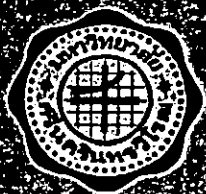
1. Koltringer P., et al., Mikrozirkulation und Viskoelastizität des Vollblutes unter Ginkgo-biloba-extrakt Eine plazebokontrollierte, randomisierte Doppelblind-Studie. *Perfusion*, 1 (1989) 28-30.
2. Jung F., Mrowietz C., Kiesewetter H., and Wenzel E., Effect of *Ginkgo biloba* on fluidity of blood and peripheral microcirculation in volunteers *Arzneimittelforschung*, 40 (1990) 589-593.
3. Chung K.F., Dent G., McCusker M., Guinot P., Page C.P., and Barnes, P.J., Effect of a ginkgolide mixture (BN 52063) in antagonising skin and platelet responses to platelet activating factor in man. *Lancet*, 1 (1987) 248-251.
4. Braquet P., and Hosford D., Ethnopharmacology and the development of natural PAF antagonists as therapeutic agents. *J. Ethnopharmacol.*, 32 (1991) 135-139.
5. DeFeudis F.G., *Ginkgo biloba* extract (EGb 761): pharmacological activities and clinical applications. Paris: Editions Scientifiques, Elsevier, (1991) 68-73.
6. DeFeudis F.G., *Ginkgo biloba* extract (Egb 761): pharmacological activities and clinical application. Paris: Editions Scientifiques, Elsevier, (1991) 78-84.
7. Hofferberth B., Einfluß von *Ginkgo biloba*-Extrakt auf Neurophysiologische and Psychometrische Meßergebnisse bei Patienten mit himnorganischem Psychosyndrom. Eine Doppelblindstudie gegen Plazebo. *Arzneimittelforschung*, 39 (1989) 918-922.
8. Hofferberth B., *Ginkgo-biloba*-Spezialextrakt bei Patienten mit himnorganischem Psychosyndrom. Prüfung der Wirksamkeit mit neurophysiologischen und psychometrischen Methoden. *Munch Med Wochenschr*, 133(1) (1991) S30-33.
9. Pincemail J., Dupuis M., Nasr C., et al., Superoxide anion scavenging effect and superoxide dismutase activity of *Ginkgo biloba* extract. *Experientia*, 45 (1989) 708-712.

10. Robak J., and Gryglewski R.J., Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochem. Pharmacol.*, 37 (1988) 837-841.
11. Nieder M., Pharmakokinetik der Ginkgo-Flavonole in Plasma. *Munch Med Wochenschr*, 133(1) (1991) S61-S62.
12. Moreau J.P., Eck J., McCabe J., and Skinner S. Absorption, Distribution et elimination de extrait marque de feuilles de *Ginkgo biloba* chez le rat *Presse Med*, 15 (1986) 1458-1461.
13. Kleijnen J., and Knipschild P., *Ginkgo biloba* for cerebral insufficiency. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 34 (1992) 352-58.
14. Schmidt U., Rabinovici K., and Lande S., Einfluß eines Ginkgo-biloba-Spezialextraktes auf die Befindlichkeit bei zerebraler Insuffizienz. *Munch Med Wochenschr*, 133(1) (1991) S15-18.
15. Bruchert E., Heinrich S.E., and Ruf-Kohler P., Wirksamkeit von LI 1370 bei alteren Patienten mit Hirnleistungsschwache. Multizentrische Doppelblindstudie des Fachverbandes Deutscher Allgemeinärzte. *Munch Med Wochenschr*, 133(1) (1991) S9-14.
16. Meyer B., Etude multicentrique randomisee a double insu face au placebo du traitement des acouphenes par extrait de *Ginkgo biloba* *Presse Med*, 15 (1986) 1562-1564.
17. Taillandier J., Ammar A., Rabourdin J.P., et al., Traitment des troubles du vieillissement cerebral par extrait de *Ginkgo biloba*. *Presse Med*, 15 (1986) 1583-1587.
18. Haguenaer J.P., Cantenot F., Koskas H., and Pierart H. Traitement des troubles de equilibre par extrait de *Ginkgo biloba*. Etude multicentrique a double insu face au placebo. *Presse Med*, 15 (1986) 1569-1572.
19. Vorberg G., Schenk N., and Schmidt U. Wirksamkeit eines neuen Ginkgo-biloba-extraktes bei 100 Patienten mit zerebraler Insuffizienz. *Herz+Gefäße*, 9 (1989) 936-941.
20. Eckmann F., Hirnleistungsstörungen-Behandlung mit *Ginkgo-biloba*. Extrakt. *Fortschr Med*, 108 (1990) 557-560.
21. Wesnes K., Simmons D., Rook M., and Simpson P.A., Double-blind

- placebo-controlled trial of Tanakan in the treatment of idiopathic cognitive impairment in the elderly. *Hum. Psychopharmacol.*, 2 (1987) 159-169
22. Hartmann A., and Frick M., Wirkung eines Ginkgo-Spezialextraktes auf Psychometrische Parameter bei Patienten mit Vaskular Bedingter Demenz. *Munch Med Wochenschr*, 133(1) (1991) S23-25.
 23. Kleijnen J., Food supplements and their efficacy [Dissertation]. Maastricht: University of Limburg, 1991.
 24. Bauer U., 6 Month double-blind randomised clinical trial of *Ginkgo biloba* extract versus placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency. *Arzneimittelforschung*, 34 (1984) 716-720.
 25. Saudreau F., Serise J.M., Pillet J., et al. Efficacite de extrait de *Ginkgo biloba* dans le Traitement des Arteriopathies Obliterantes Chroniques des Membres inferieurs au stade III de la classification de Fontaine. *J. Mal Vasc*, 14 (1989) 177-182.
 26. DeFeudis F.G., *Ginkgo biloba* extract (EGb 761): Pharmacological activities and clinical applications. Paris: Editions Scientifiques Elsevier, (1991) 143-46.
 27. Braquet P., Ginkgolides: Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives, vol 1. Barcelona: JR Prous, 1988.
 28. Braquet P., Ginkgolides: Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives, vol 2. Barcelona: JR Prous, 1989.
 29. Kleijnen J., and Knipschild P., *Ginkgo Biloba*. *Lancet*, 340 (1992) 1136-1139.



เอกสารหมายเลข 4.1.3.2
บทความทางวิชาการ เรื่อง
วิธีวิเคราะห์เชิงชีวภาพในงานวิจัย
ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ



สารานุกรมสมุนไพรศาสตร์

ฉบับที่ 2 ฉบับที่ 1 พฤศจิกายน 2540

Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Sciences

Vol. 2 No. 1 November 1997

ISSN 0859-6255

สารบัญ

จากปก: พืชสมุนไพรใช้เป็นยา	i
สารจากฉบับตี	ii
สารบัญ	iii

■ เกษษเวช-ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (Pharmacognosy-Natural Products)

บทความพิเศษ

พืชเสพติด	1
-----------------	---

นิจศิริ เรืองรังษี

วิธีวิเคราะห์เชิงชีวภาพในงานวิจัยผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเพื่อการค้นหายาใหม่	18
---	----

นริศ คำแก่น

การผลิตวัคซีนในพืชโดยกรรมวิธีทางเทคโนโลยีชีวภาพ	26
---	----

วรพรรณ สิทธิถาวร

■ เกษษวิทยา-อาหารและโภชนาการ (Pharmacology-Food and Nutrition)

บทความพิเศษ

การใช้ Triazolam และ Midazolam ร่วมกับ Ketoconazole	32
---	----

วิทยา ดันสุวรรณนันท และ ชวนี ทองโรจน์

บทความพิเศษ

อาหารและสุขภาพ : ปัจจัยเสี่ยงทางโภชนาการ	40
--	----

สหัสพร แพร่ดักุล

วัคซีนป้องกันโรคอีสุกอีใส	52
---------------------------------	----

วิมล ชื่อดรง

สังกะสีกับภาวะโภชนาการในผู้สูงอายุ	59
--	----

ณัฐพร อยู่ปาน

การใช้แอสไพรินในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตาย	68
---	----

อมรทัศน์ สดใส

วิธีวิเคราะห์เชิงชีวภาพในงานวิจัยผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเพื่อการค้นหายาใหม่

นริสา คำแก่น, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชเวท)

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเพื่อการค้นหายาใหม่นั้นจะมุ่งค้นหาโมเลกุลที่มีลักษณะเฉพาะซึ่งมีฤทธิ์ทางชีวภาพ โดยมีการพัฒนาคุณสมบัติทางชีวเภสัชภัณฑ์หรือกลไกการออกฤทธิ์แนวใหม่ ดังนั้น การวิเคราะห์เชิงคุณภาพจึงถูกนำมาใช้สำหรับการตรวจวัด เพื่อเป็นแนวทางของการสกัดแยกสารเคมี และเพื่อเป็นการนำร่องสำหรับการแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพของยาใหม่ บทความนี้จะเป็นการสรุปแนวทางใหม่สำหรับฤทธิ์ทางชีวภาพและอภิปรายบางกรณีที่จำเป็นโดยเฉพาะเกณฑ์การใช้วิธีวิเคราะห์เชิงชีวภาพ ซึ่งในอนาคตจะมีการนำมาใช้ในขั้นตอนการค้นหายาใหม่

Some Aspects of Bioassay Methods in Natural Product Research Leading to New Drug Discovery

Narisa Kamkaen, B.S. (Pharmacy), M.S. (Pharmacognosy)

ABSTRACT

The objectives of natural product research leading to new drug discovery are generally to find either unique bioactive molecules with desirable biopharmaceutical properties or new modes of pharmacological action. In order to discover the bioactive substances, a variety of bioassay methods have been used for detection, guidance of the chemical isolation procedures, and preliminary biological characterization of new compounds. This article gives a brief update on current biotechnological activities and describes some of the essential, but occasionally neglected, aspects of bioassay methods. Some future perspectives of the use of existing bioassay methods in the drug discovery process are also discussed.

พีช จุลชีพ และสัตว์ทั้งบนบก และในท้องทะเล เป็นแหล่งผลิตโมเลกุลหลากหลายซึ่งมีโครงสร้างทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพที่มีโครงสร้างทางเคมีและฤทธิ์ทางชีวภาพแตกต่างกัน บางโมเลกุลแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพซึ่งเป็นเครื่องมือในการวิจัยทางการแพทย์และเป็นการเริ่มต้นสำหรับการพัฒนาตัวยาใหม่ การวิเคราะห์เชิงชีวภาพจะถูกนำมาใช้เพื่อที่จะค้นหาสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพตัวใหม่ โดยทั่วไปแล้วการวิเคราะห์เชิงชีวภาพจะใช้เพื่อวัตถุประสงค์หลัก 3 ประการ คือ

1. เพื่อตรวจวัดการเกิดหรือยืนยันคุณภาพของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพในสิ่งสกัดจากธรรมชาติซึ่งค่อนข้างจะยุ่งยากซับซ้อน
2. เพื่อที่จะเป็นแนวทางสำหรับขั้นตอนการแยกสารเคมีบริสุทธิ์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ
3. เพื่อที่จะใช้เริ่มต้นในการแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพของสารเคมีบริสุทธิ์

โดยปกติแล้ว การวางแผนงานศึกษาวิจัยเพื่อค้นพบยาตัวใหม่จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจะใช้การวิเคราะห์เชิงชีวภาพหลายวิธีร่วมกัน เริ่มต้นจากการสำรวจฤทธิ์ทางชีวภาพแบบสุ่มตัวอย่าง การวิเคราะห์ดังกล่าวอาจจะถูกออกแบบเพื่อให้มีความสามารถสูงขึ้น และเพื่อสามารถตอบคำถามของนักวิจัยได้อย่างรวดเร็วด้วยค่าใช้จ่ายต่ำ ต่อจากนั้นการวิเคราะห์เชิงคุณภาพจะใช้แสดงสิ่งซึ่งได้จากการสำรวจเริ่มต้นเพื่อให้ได้มาซึ่งสารตัวอย่างที่มีคุณค่าต่อการสืบค้นต่อไป โดยทั้งกระบวนการนี้จะต้องกระทำอย่างรอบคอบและต้องพิจารณาอย่างเฉพาะเจาะจงถึงปริมาณเวลา ความพยายามและค่าใช้จ่าย

การวิจัยผลิตภัณฑ์ธรรมชาตินี้ หมายถึง การวิจัยซึ่งมุ่งหวังจะค้นพบสารตัวใหม่จากแหล่งธรรมชาติ โดยการใช่วิธีวิเคราะห์เชิงชีวภาพในการประเมินคุณค่าทางเภสัชศาสตร์ซึ่งยาที่ถูกค้นพบแล้วจะไม่ถูกพิจารณา บทความนี้จะ เป็นบทสรุปสำหรับการวิจัยแนวใหม่ และเพื่ออภิปรายวิธีวิเคราะห์ที่จำเป็นบางประการที่ใช้ในงานศึกษาวิจัยผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (1-7)

ตารางที่ 1 แสดงจำนวนของบทความที่ถูกตีพิมพ์ระหว่างปี ค.ศ. 1996 ซึ่งมีรายงานฤทธิ์ทางชีวภาพของสารสกัดจากธรรมชาติ โดยไม่ได้แสดงจำนวนของสารเคมีบริสุทธิ์ที่สกัดแยกได้ จากตารางที่ 1 นี้แสดงให้เห็นชัดเจนถึงเวลาและความพยายามที่ใช้ไปอย่างมากในการหาสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ดังนั้นจึงเป็นสิ่งที่น่าสนใจอย่างยิ่งว่าการรักษาในด้านอื่น เช่น ฤทธิ์บรรเทาอาการปวด โรคเบาหวาน และอาการทางระบบประสาท ได้รับความสนใจน้อยซึ่งอาจเป็นเพราะการวิจัยในด้านอื่นจะได้รับรางวัลน้อยกว่าและเป็นการหลีกเลี่ยงความจำเป็นในการใช้วิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพที่ยุ่งยากซับซ้อนในการตรวจวัดชนิดของการออกฤทธิ์ สำหรับฤทธิ์ด้านจุลชีพนั้นจะมีวิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพในห้องทดลองที่ง่ายและรวดเร็ว

จำนวนงานวิจัยที่ถูกตีพิมพ์เป็นการประมาณค่าปริมาณของงานวิจัยในแง่ต่างๆ ได้อย่างหยابเท่านั้น ยังมีงานวิจัยจำนวนมากซึ่งถูกเหนี่ยวมาจากบริษัทผู้ผลิตยาซึ่งไม่ได้ถูกตีพิมพ์ ดังนั้น จำนวนงานวิจัยที่ถูกตีพิมพ์เหล่านี้มักจะมาจากสถาบันการศึกษา อย่างไรก็ตามมีบางรายงานซึ่งเป็นงานวิจัยร่วมกันระหว่างนักวิจัยจากสถาบัน

ตารางที่ 1 : จำนวนผลงานที่เกี่ยวข้องกับ biologically-active substance จากธรรมชาติ
ที่ได้รับการตีพิมพ์ใน international journal ในปี ค.ศ. 1996

ฤทธิ์ทางชีวภาพ	จำนวนผลงานตีพิมพ์
Analgesics	13
Anthelmintics	13
Antibacterial substances	176
Antidiabetic substances	7
Antifeedants	19
Antifungal substances	91
Anti-inflammatory substances	22
Antimalarial substances	13
Antimitotic agents	5
Antioxidants	10
Antitumour substances	79
Antiviral substances	36
Cardiovascular agents	25
Cytotoxic substances	158
Enzyme inhibitors	115
Hepatoprotective agents	9
Immunomodulators	29
Insecticides	10
Molluscicides	7
Muscle relaxants	8
Neuropharmacological agents	10
Pheromones	52
Plant-growth modulators	17
Platelet-aggregation inhibitors	18
Toxic substances	71
Miscellaneous*	134
* Reports on less frequent (<5 publications) biological activities (antipyretic, cariostatic, antiandrogenic, etc).	

การศึกษาและบริษัทผู้ผลิตยาที่จะถูกนำมาตีพิมพ์ด้วย

ตารางที่ 2 แสดงการจำแนกพวกของวิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพเป็น 3 ประเภท อันดับแรกเป็นการวิเคราะห์เกี่ยวกับโรคติดเชื้อและมะเร็งซึ่งเป็นงานวิจัยที่ได้รับความนิยมมาก อันดับถัดไปเป็นการพัฒนาวิธีทดลองในห้องปฏิบัติการทางเภสัชวิทยา โดยใช้ระบบจำลองตั้งแต่สัตว์ทดลองจนถึงอวัยวะและเซลล์ที่แยกส่วนออกมารวมทั้งการวิเคราะห์การจับกันของสารกัมมันตรังสีกับหน่วยตอบสนองภายในร่างกาย อันดับสุดท้ายเป็นการวิเคราะห์ทางด้านชีวเคมีโดยการแยกเอนไซม์ ซึ่งเกี่ยวข้องต่อการเกิดโรคหลายชนิด การจำแนกพวกนี้แสดงให้เห็นชัดเจนว่ามีการทำงานที่คาบเกี่ยวกันอย่างแน่นนอน การวิเคราะห์เอนไซม์ เช่น HIV-1 reverse transcriptase (15) จะเกี่ยวข้องกับโรคติดเชื้อหลายโรคและโรคมะเร็ง สำหรับการวิเคราะห์ antifeedant, insecticide, molluscicide และ pheromone ในตารางที่ 1 อยู่นอกเหนือจากการจำแนกพวก

ตารางที่ 2 : การจำแนกวิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพที่ใช้ในการค้นหาใหม่*

ประเภทวิธีวิเคราะห์	ตัวอย่าง	เอกสารอ้างอิง
Chemotherapeutic assay related to infectious diseases and cancer	Antibacterial assay	8
	Antimalarial assay	9
	P388 leukemia assay	10
Pharmacological assays: in-vivo, isolated organs, intact cells and receptor binding	Antihypertensive activity in rats	7
	Smooth muscle-relaxing activity in the isolated guinea pig's ileum	11
	Platelet-aggregation assay	12
	Benzodiazepine receptor binding	5
Biochemical (enzymatic) assays	Cyclooxygenase assay	13
	Angiotensin-converting enzyme assay	14
* กรรมวิธีทางเทคโนโลยีชีวภาพที่ใช้ในการค้นหาใหม่จากแหล่งธรรมชาติ เป็นวิธีที่พัฒนาหรือปรับเปลี่ยนมาจากระเบียบวิธีทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ เช่น เภสัชวิทยา ชีวเคมี และจุลชีววิทยา การจำแนกประเภทวิเคราะห์อย่างชัดเจนจึงเป็นไปได้ยาก ในที่นี้จะเป็นการจัดหมวดหมู่เพื่อใช้เป็นกรณีตัวอย่างเท่านั้น		

High-throughput screening (HTS)

เป็นขบวนการทดสอบสารเคมีจำนวนมากโดยอัตโนมัติสำหรับการออกฤทธิ์เป็นสารยับยั้งหรือสารกระตุ้นต่อเป้าหมายทางชีวภาพโดยเฉพาะเซลล์บนพื้นผิวของหน่วยตอบสนอง หรือเอนไซม์ที่อยู่ในขบวนการเผาผลาญ

(16)

แหล่งที่มาของเทคโนโลยีนี้ก็คือการสำรวจจุลชีพในปี ค.ศ. 1950 เพื่อการค้นหายาต้านจุลชีพชนิดใหม่ จากนั้นการสำรวจจะลดลงในปี ค.ศ. 1970 ซึ่งเป็นผลของความท้อถอยจากความล้มเหลวของงานวิจัยที่ได้ค้นพบสารเคมีซึ่งได้เคยค้นพบมาแล้ว และการพัฒนาอย่างมากของเคมีทางการแพทย์และการออกแบบยาใหม่โดยการสังเคราะห์สารเคมี ผลของความก้าวหน้าอย่างรวดเร็วในงานชีวโมเลกุลในอดีตมักมีเป้าหมายใหม่ ๆ สำหรับการค้นพบการรักษาอีกมากมายซึ่งจะนำไปสู่การพัฒนาเอนไซม์ตัวใหม่และวิธีวิเคราะห์การจับกันกับหน่วยตอบสนองจะถูกใช้ในการสำรวจฤทธิ์ทางชีวภาพอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้การผสมผสานทางเคมีของสารเคมีที่สะสมไว้ใน chemical library จะถูกนำมาใช้ทดสอบสารเคมีจำนวนมากมาย อย่างไรก็ตามการขาดแคลนความหลากหลายทางเคมีอาจจะเป็นข้อจำกัดของการค้นพบยาใหม่ ข้อควรระวังสำหรับความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างที่เฉพาะกับการออกฤทธิ์ รวมทั้งความสามารถในการพิสูจน์ว่าการผลิตสารเคมีต้นแบบตัวใหม่จาก combinatorial library ของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจะได้รับความสนใจอย่างมากอีกครั้งหนึ่ง (17-18) เมื่อใช้การผสมผสานทางเคมีเพื่อการค้นพบยาใหม่จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ถูกค้นพบแล้ว หลังจากนั้นข้อมูลจากแหล่งเหล่านี้จะถูกนำไปใช้เพื่อชี้แจงถึงโมเลกุลซึ่งมีการพัฒนาลักษณะบางประการเมื่อเปรียบเทียบกับสารต้นแบบจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

ปัจจุบันมีการเติบโตอย่างน่าสนใจในการใช้วิธีเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อของพืช เพื่อผลิตสารเคมีซึ่งไม่เคยมีรายงานการแยกสกัดมาก่อน เพื่อการขยายตัวของความหลากหลายทางเคมี เทคนิคต่าง ๆ หลายประการถูกพัฒนาขึ้นเพื่อการผลิตสารเคมีโดยการเปลี่ยนแปลงทิศทางและขอบเขตของสารเคมีที่แสดงออกมา (17)

นอกเหนือจากการจำแนกพวกของวิธีวิเคราะห์ตามตารางที่ 2 แล้ว ยังมีหลักการที่ใช้แบ่งประเภทวิธีวิเคราะห์ออกเป็น 2 ประเภท ได้แก่

1. *Single-target specific assays*

ซึ่งเป็นการทดสอบอย่างเฉพาะเจาะจงต่อเอนไซม์ที่แยกสกัดออกมาหรือต่อการจับกันของหน่วยตอบสนอง ซึ่งเป็นการวิเคราะห์ที่ค่อนข้างมีความจำเพาะเจาะจงสูง ผลที่สังเกตเห็นจะถูกวางแผนต่อไปยังกลไกการออกฤทธิ์ เช่น การยับยั้งเอนไซม์ หรือการจับกันแน่นของหน่วยตอบสนอง ลักษณะที่น่าสนใจของการวิเคราะห์กลไกการออกฤทธิ์นี้เป็นขั้นตอนที่สามารถกระทำได้อย่างอัตโนมัติ และเปลี่ยนแปลงไปสู่ HTS

2. *Multi-target functional assays*

ซึ่งได้รวมการวิเคราะห์ในสัตว์ทดลอง อวัยวะที่แยกส่วนออกมาและเซลล์ตอบสนอง การวิเคราะห์วิธีนี้กำหนดขอบเขตกว้างกว่า และผลจากการสังเกตจะไม่สามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ที่เฉพาะเจาะจงได้ทันที เช่น การสังเกตการคลายตัวของลำไส้หนูตะเภา ที่แยกส่วนออกมาสามารถแสดงถึงปฏิกิริยาในระดับของหน่วยตอบ

สนองที่เยื่อเซลล์ ตัวสื่อกลางอันดับสอง ช่องว่างระหว่างไอออน หรือกลไกอื่นๆ เพื่อที่จะสามารถระบุกลไกที่ถูกต้องของยาตัวใหม่จะต้องใช้การประเมินค่าที่ละเอียดที่เกี่ยวข้องกับการใช้เครื่องมือทางเภสัชวิทยา และการทดลองที่ค่อนข้างพิเศษ การวิเคราะห์นี้มีขั้นตอนค่อนข้างละเอียดและต้องใช้เวลามาก ไม่สามารถทำได้โดยอัตโนมัติอย่างง่ายดาย ดังนั้นจึงเป็นข้อจำกัดของวิธีวิเคราะห์ ซึ่งจะต้องใช้ cell line ในการทดลอง

ขั้นตอนที่สำคัญที่สุดของการคัดเลือกวิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพคือ การกำหนดจุดประสงค์ของงานวิจัยอย่างละเอียด โดยที่วิธีวิเคราะห์แบบแรกจะสามารถชี้แจงสมาชิกใหม่ของสารที่ถูกจัดแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์แล้ว เช่น การค้นหา ligand ตัวใหม่สำหรับหน่วยตอบสนองเป้าหมายใหม่ หรือกลไกการออกฤทธิ์ของยาจะไม่ถูกชี้แจงออกมา แต่สำหรับสารเคมีตัวใหม่ซึ่งมีคุณสมบัติทางชีวเภสัชศาสตร์ที่เหนือกว่าตัวเดิมจะถูกค้นหาเพื่อตรวจวัดสารเคมีที่ไม่เคยมีรายงานมาก่อนแต่มีฤทธิ์ที่รุนแรง เป้าหมายทางชีวภาพสำหรับการออกฤทธิ์ของยาจะใช้วิธีวิเคราะห์แบบที่ 2 ซึ่งทั้งยาตัวเดิมและตัวที่คาดว่าจะเป็ยยาตัวใหม่จะถูกแสดงอย่างละเอียด การชี้แจงเป้าหมายใหม่ที่มีศักยภาพของการออกฤทธิ์ของยา เช่น ช่องว่างระหว่างไอออนชนิดใหม่ หรือตัวสื่อกลางอันดับสอง ด้วยความช่วยเหลือของการออกฤทธิ์ที่จำเพาะได้จึงค้นพบสารเคมีตัวใหม่ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพ ข้อเสียของวิธีวิเคราะห์แบบที่ 2 ก็คือ ค่อนข้างซับซ้อนยุ่งยาก ทำได้ลำบาก และใช้เวลานานในการรวบรวมจำนวนตัวอย่างภายใต้แผนงานของการค้นพบโดยใช้ HTS

การตัดสินใจที่จะใช้วิธีวิเคราะห์แบบใดขึ้นอยู่กับว่า เป็นโครงสร้างทางเคมีตัวใหม่ หรือเป็นกลไกการออกฤทธิ์แบบใหม่ ความสำเร็จของการค้นหาโครงสร้างทางเคมีตัวใหม่จะต้องเกี่ยวข้องกับกำลังของ HTS สำหรับความสำเร็จของการค้นหากลไกการออกฤทธิ์แบบใหม่ต้องอาศัยการวิจัยขั้นพื้นฐานมากกว่า ซึ่งเป็นทางออกที่ท้าทายต่อการค้นพบเป้าหมายใหม่สำหรับการออกฤทธิ์ของยา ซึ่งเป็นเรื่องที่ต้องประยุกต์นำไปใช้ต่อไปในอนาคต

แนวโน้มในอนาคตของการใช้วิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพในขบวนการค้นหายาใหม่ ก็คือ การพัฒนา และการเรียบเรียงทางเทคโนโลยีต่อไป โดยใช้พื้นฐานสำหรับ HTS เช่น การพัฒนาวิธีใหม่และไวต่อการตอบสนอง นั่นคือเทคนิคการวิเคราะห์โดยใช้การเรืองแสง (19) เพื่อตรวจวัดการตอบสนองทางชีวภาพในห้องทดลอง อัตราเร็วของการตรวจวัดจะเพิ่มขึ้น จาก 96-well microtitre เป็น 384-well หรือ 864-well formats ในขณะเดียวกันเทคนิคทั้งหมดของ HTS จะถูกนำมาใช้เพื่อลดจำนวนวัตถุดิบ เวลา และค่าใช้จ่ายต่อแต่ละตัวอย่าง เป็นระยะห่างระหว่าง conventional-HTS และ ultra-HTS โดยเทคนิคประการหลังจะใช้วิธีต่างๆ มากกว่า (16,20,21) งานวิจัยที่ละเอียดลึกซึ้งไป เมื่อใช้ทดสอบสารผสมของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติอาจจะนำมาแปลผลความต้องการที่น่าสนใจในอนาคต ความเกี่ยวเนื่องกันของผลงานก็คือความต้องการสำหรับการผสมผสานอย่างมีประสิทธิภาพของวิธีวิเคราะห์ทางชีวภาพหลายชนิด เพื่อให้ได้ลักษณะของการออกฤทธิ์ทางชีวภาพของสิ่งสกัดหรือสารเคมี และยังสามารถกำหนดทิศทางของงานวิจัยในอนาคตได้อย่างชัดเจน ปริมาณผลการทดลองที่มากมายจะเริ่มต้นจาก HTS แล้วตามด้วยการวิเคราะห์ทางชีวภาพของสารสกัดอย่างต่อเนื่อง ผลการทดลองที่มีประสิทธิภาพจะเป็นปัจจัยอย่างหนึ่งที่จะให้พิจารณาการเข้าสู่แผนงานของการค้นพบยาใหม่จากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติได้สำเร็จ

การพัฒนาชีวสารสนเทศ (bioinformatics) โดยวิธีการเปรียบเทียบ (COMPARE algorithm) (22) จะต้องกระทำต่อไปอย่างไม่ต้องสงสัย

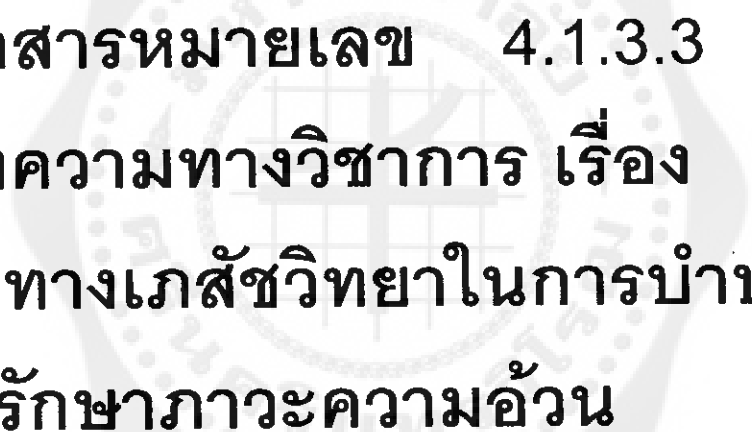
ปัจจัยอย่างอื่นที่เกี่ยวข้องกับวิถีวิเคราะห์ทางชีวภาพก็คือ ปริมาณของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติใน library ซึ่งประกอบด้วยสารประกอบทางเคมีมากมาย หนทางหนึ่งซึ่งจะได้ปริมาณผลิตภัณฑ์ใน library เพิ่มขึ้น คือ การคัดเลือกตัวอย่างที่จะนำมาทดสอบอย่างรอบคอบ โดยอาศัยการวิเคราะห์ข้อมูลอย่างละเอียด ทั้งทางนิเวศวิทยา (ecological) การใช้ประโยชน์ทางยา (ethnomedical) และ พฤกษเคมีวิทยา (chemotaxonomical) บนสิ่งมีชีวิต (organism) ที่ผลิตสาร ซึ่งน่าจะเป็นการเพิ่มความเป็นไปได้ในการค้นหาโมเลกุลที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพตัวใหม่

เอกสารอ้างอิง

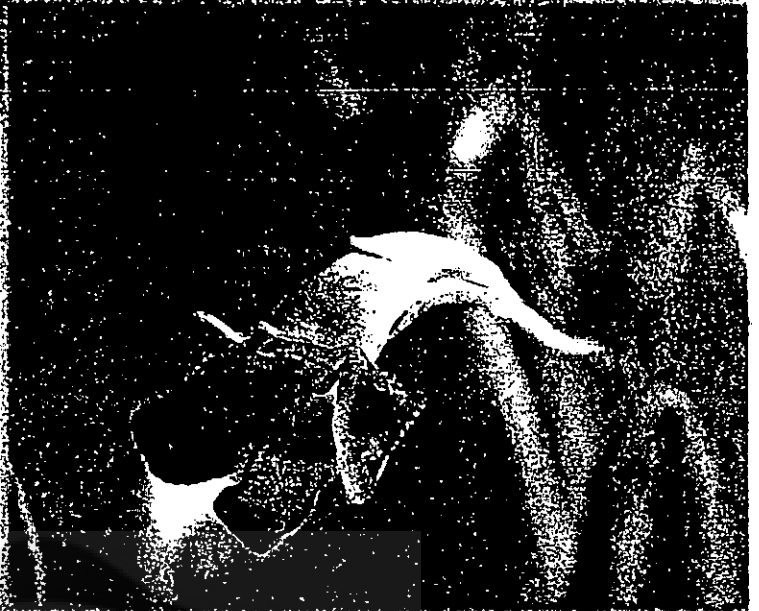
1. Farnsworth, N.R., *J. Pharm. Sci.*, 55 (1966) 225-276.
2. Malone, M.H., in *New Natural Products and Plant Drugs with Pharmacological, Biological of Therapeutical Activity*, Wagner, H. and Wolff, P., (eds.), Springer-Verlag, 1977, pp. 23-53.
3. Hostettmann, K., *Methods in plant Biochemistry, Vol. 6: Assays for Bioactivity*, Academic Press, 1991.
4. Devlin, J. P., Carter C. and Homon, C. A., in *Economic and Medicinal Plant Research, Vol. 5*, Wagner, H. and Farnsworth, N. R., (eds.), Academic Press, 1991, pp. 83-109.
5. Sweetnam, P.M. et al., *J. Nat. Prod.*, 56 (1993) 441-455.
6. Cordell, G.A., *Phytochemistry*, 40 (1995) 1585-1612.
7. Williamson, E. M., Okpako, D. T. and Evans, F. J., *Selection, Preparation and Pharmacological Evaluation of Plant Material*, Wiley, 1996.
8. Van den Berghe, D. A. and Vlietinck, A.J., in *Methods in plant Biochemistry, Vol. 6: Assays for Bioactivity*, Hostettmann, K. (ed.), Academic Press, 1991, pp. 47-69.
9. Peters, W., *Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria*, Academic Press, 1987.
10. Suffness, M. and Pezzuto, J.M., in *Methods in plant Biochemistry, Vol. 6: Assays for Bioactivity*, Hostettmann, K. (ed.), Academic Press, 1991, pp. 71-132.
11. Samuelsson, G., in *Methods in plant Biochemistry, Vol. 6: Assays for Bioactivity*, Hostettmann, K. (ed.), Academic Press, 1991, pp. 261-280.
12. Hawiger, J., *Methods Enzymol.*, 169 (1989), whole issue.
13. Mitchell, J. A., Akarasereenont, P., Thiemermann, C., Flower, R.J. and Vane, J. R., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 90 (1994) 11693-11697.

14. Eibl, G. and Wagner, H., *Planta Med.*, 57 (1991) 137-141.
15. Tan, G. T., Pezzuto, J. M. and Kinghorn, A.D., *J. Nat. Prod.*, 54 (1991) 143-154.
16. Broach, J.R. and Thorner, J., *Nature*, 384 (Suppl. to No.6604) (1996) 14-16.
17. Verdine, G.L., *Nature*, 384 (Suppl. to No.6604) (1996) 11-13.
18. Petsko, G. A., *Nature*, 384 (Suppl. to No.6604) (1996) 7-9.
19. Rogers, M. V., *Drug Discovery Today*, 2 (1997) 156-160.
20. Wallace, R., *Drug Discovery Today*, 1 (1996) 313-314.
21. Hook, D., *Drug Discovery Today*, 1 (1996) 267-268.
22. Weinstein, J.N. et al., *Science*, 275 (1997) 343-349.





เอกสารหมายเลข 4.1.3.3
บทความทางวิชาการ เรื่อง
แนวคิดทางเภสัชวิทยาในการบำบัด
รักษาภาวะความอ้วน



ศรีนครินทรวิโรฒเภสัชศาสตร์

ปีที่ 4 ฉบับที่ 1 พฤศจิกายน 2542

Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Sciences

Vol. 4 No. 1 November 1999

ISSN 0859-6255

สารบัญ

ปก	i
บรรณาธิการ	ii
สารบัญ	iii

เภสัชเวท-ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (Pharmacognosy-Natural Products)

บทความพิเศษ

ท้องถิ่นใหม่ของพรรณไม้ไทย (2)	1
พงศ์สถิตย์ ฉั่วกุล และ พร้อมจิต ศรีสัมพันธ์	
กลสมุนไพรรักษาป้องกันและรักษาโรค	35
รัตดาวลัย บุญรัตนกรกิจ	
การควบคุมกระบวนการ Cyclization และ Conformation ของสารประกอบ Terpene โดยเอนไซม์ Terpene Cyclase	57
พรพรรณ สิทธิถาวร	

เภสัชวิทยา-อาหารและโภชนาการ (Pharmacology-Food and Nutrition)

HMG-CoA Reductase Inhibitor	66
ศุภยา ไพธารส	
Orlistat : ทางเลือกใหม่ในการลดน้ำหนัก	74
วิมล พันธุ์เวทย์	
แนวคิดทางเภสัชวิทยาในการบำบัดรักษาภาวะความอ้วน	84
นริศ คำแก่น	

เภสัชกรรมเทคโนโลยีและเภสัชเคมี (Pharmaceutical Technology and Pharmaceutical Chemistry)

บทความพิเศษ

Hydroxypropylmethyl Cellulose Based Controlled Drug Delivery System	92
Jürgen Siepmann and Roland Bodmeier	

แนวคิดทางเภสัชวิทยาในการบำบัดรักษาภาวะความอ้วน

นริสา คำแก่น, ภ.บ., ภ.ม. (เภสัชเวท)

บทคัดย่อ

การใช้ยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการบำบัดรักษาภาวะความอ้วนนั้นได้รับความสนใจ และการยอมรับอย่างกว้างขวางในการใช้ลดน้ำหนัก ถึงแม้ว่าการลดน้ำหนักยังคงเป็นเป้าหมายที่ยากต่อการประสบความสำเร็จก็ตาม และเนื่องจากความอ้วนเป็นภาวะเรื้อรังที่ต้องการการรักษาติดต่อกันเป็นเวลานาน ดังนั้น จึงควรพิจารณาทั้งปัจจัยเสี่ยงและผลดีของการใช้ยาเภสัชภัณฑ์กับภาวะความอ้วนนั้น

ยาที่มีฤทธิ์กดความอยากอาหาร ได้แก่ สารในกลุ่มนอร์อะดรีเนอร์จิก เช่น ฟินิลโพรพาโนลามีน และเฟนเทอร์มินมีผลต่อการลดน้ำหนัก แต่มีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากฤทธิ์กระตุ้นประสาท ส่วนสารในกลุ่มซีโรโตเนอร์จิก เช่น เฟนฟลูรามีนและเดกซ์เฟนฟลูรามีน มีผลต่อการลดน้ำหนักดีมาแต่ถูกเพิกถอนตำรับในตลาดยาของสหรัฐอเมริกาแล้วเนื่องจากผลเสียต่อระบบหัวใจหลอดเลือดและทางเดินหายใจ ส่วนสารผสมระหว่างกลุ่มนอร์อะดรีเนอร์จิกและซีโรโตเนอร์จิก คือ ซินูตรามิน ก็มีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดผลเสียต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด โดยที่มีผลลดน้ำหนักในระดับปานกลางระหว่างการใช้ยาแต่มีผลเพิ่มน้ำหนักอย่างมีนัยสำคัญภายหลังหยุดการใช้ยา นอกจากนี้ยังไม่มีข้อมูลที่ยืนยันความปลอดภัยในการใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน สำหรับสารที่เพิ่มการเผาผลาญ/ความร้อน เช่น สารผสมระหว่างอีเฟดรีนและคาเฟอีน มีผลลดน้ำหนักในระดับน้อยมาก แต่พบอาการข้างเคียงบ่อยมาก ส่วนสารในกลุ่มสารกระตุ้น β_3 ยังอยู่ระหว่างการศึกษาค้นคว้า

การใช้ยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการบำบัดรักษาภาวะความอ้วนนั้น ควรใช้ร่วมกับการกำหนดโปรแกรมการรับประทานอาหารและการออกกำลังกาย การใช้ยาลดน้ำหนักมีผลดีในระยะเริ่มต้นของการลดน้ำหนักเท่านั้น เมื่อใช้ติดต่อกันก็ไม่ให้ผลลดน้ำหนักดังเช่นการใช้ในระยะเริ่มต้น ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการใช้ยาเพื่อบำบัดรักษาภาวะความอ้วนนั้น

Current Concepts in the Pharmacological Management of Obesity

Narisa Kamkaen, B.S. (Pharmacy), M.S. (Pharmacognosy)

ABSTRACT

Pharmacological management of obesity has gained increasing attention as the new treatment strategies are being proposed and a significant proportion of the public trying to lose weight. Despite the recent advances in management of obesity, the sustained weight loss is a difficult goal to achieve. Obesity is a chronic condition that requires long-term treatment. Therefore, the risks and benefits of anti-obesity agents must be carefully considered.

Adrenergic appetite suppressants such as phenylpropanolamine and phentermine may produce significant weight loss but their side effects often limit their use. The serotonergic agents such as fenfluramine and dexfenfluramine are effective weight loss medications. However, they were withdrawn from the market because of the serious and potentially fatal cardiovascular and pulmonary complications. The noradrenergic/serotonergic reuptake inhibitor sibutramine has been approved for the clinical management of obesity in carefully selected patients. Although sibutramine is an effective weight loss agent, weight regain after discontinuation of treatment is a common problem. In addition, the long-term safety of sibutramine remains to be evaluated. Other treatment regimens such as ephedrine-caffeine combination do not appear to be sufficiently effective. Other agents such as β_3 agonists are currently under investigation.

Pharmacological agents should be used as an aid to the well-designed diet and exercise regimen for treatment of obesity. Weight loss medications may produce rapid initial weight loss, but weight regain is a common problem especially when treatment is discontinued. The effect of drug-induced weight on overall morbidity and mortality has not been fully established. Therefore, diet and exercise continues to be the focus of weight loss program. Clearly, there is need for a safe and effective pharmacotherapeutic agent for long-term management of obesity.

ภาวะความอ้วน

ภาวะความอ้วนเป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญประการหนึ่ง เนื่องจากการมีน้ำหนักมากเกินไปมีผลโดยตรงต่อการเพิ่มอัตราการเสียชีวิต การเพิ่มปัจจัยเสี่ยงในการเกิดอาการของโรคที่ร้ายแรง โดยเฉพาะความดันโลหิตสูง ไขมันในเส้นเลือดสูง และเบาหวาน รวมทั้งโรคเรื้อรังต่างๆ ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 พบผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง จำนวน 1 ใน 3 ของชาวตะวันตกเป็นผลมาจากภาวะความอ้วน นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคอ้วน จำนวนมากกว่า 50 เปอร์เซ็นต์ ที่มีระดับคอเลสเตอรอลสูง อย่างต่ำ 250 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร และมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดโคโรนารี พบผู้ที่มีภาวะความอ้วนระดับปานกลางมีโอกาสเป็นโรคเบาหวานชนิด 2 จำนวน 5 เท่าของผู้ที่ไม่มีภาวะความอ้วน และผู้ที่มีภาวะความอ้วนระดับรุนแรงมีโอกาสเป็นโรคเบาหวานชนิด 2 จำนวน 10 เท่าของผู้ที่ไม่มีภาวะความอ้วน ผู้ชายที่มีน้ำหนักมากเกินไปจะมีโอกาสตายด้วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และต่อมลูกหมาก กับผู้หญิงที่มีน้ำหนักมากเกินไปจะมีโอกาสตายด้วยโรคมะเร็งเยื่อหุ้มมดลูก ปากมดลูก รังไข่ เต้านม และถุงน้ำดี นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคอ้วนยังมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคโรคถุงน้ำดี โรคทางเดินหายใจและปอด โรคเก๊าท์ โรคกระดูก และข้อต่อ

ความอ้วนเป็นภาวะที่เกิดจากปัจจัยหลายประการ ได้แก่ พันธุกรรม วัฒนธรรม เศรษฐกิจ สังคม พฤติกรรม และ สิ่งแวดล้อม ซึ่งมีผลต่อพฤติกรรมการบริโภคและการควบคุมน้ำหนัก ความอ้วนจึงเป็นผลลัพธ์ของความไม่สมดุลระหว่างพลังงานที่ได้รับและพลังงานที่ถูกใช้ไป นอกจากนี้ความอ้วนยังเป็นอาการแสดงถึงการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาของโรคต่อมไร้ท่อ เช่น ไทรอยด์ เบาหวาน เป็นต้น โดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของหน่วยตอบสนอง β_3 อะดรีเนอร์จิกนั้น เกี่ยวข้องกับการเพิ่มความสามารถในการเพิ่มน้ำหนักในผู้ป่วยโรคอ้วน โดยลดการย่อยสลายไขมัน ทำให้เกิดการสะสมของไขมันภายในเซลล์

ตารางที่ 1 โรคที่เกี่ยวข้องกับภาวะความอ้วน

โรคเบาหวาน

ภาวะด้านอินซูลิน

ไขมันในเลือดผิดปกติ

โรคหลอดเลือดโคโรนารี

มะเร็ง : เยื่อหุ้มมดลูก ปากมดลูก รังไข่ เต้านม ต่อมลูกหมาก ถุงน้ำดี ลำไส้ใหญ่

ภาวะประเดือนไม่ปกติ ภาวะมีขนมากผิดปกติ ภาวะมีบุตรยาก

โรคถุงน้ำดี

โรคทางเดินหายใจและปอด หายใจลำบากขณะนอนหลับ

โรคเก๊าท์

โรคกระดูกและข้อต่อ

โรคหลอดเลือดอุดตัน

รักษาโรคอ้วน

ความอ้วนเป็นภาวะเรื้อรังที่ยากต่อการรักษาเช่นเดียวกับความดันโลหิตสูงและเบาหวาน จากการศึกษาค้นคว้าความสัมพันธ์ระหว่างพลังงานที่ถูกใช้ไปกับการสลายไขมัน พบว่าพลังงานที่ถูกใช้ไป 3,500 กิโลแคลอรี จะสามารถสลายไขมันภายในเซลล์ได้ 1 ปอนด์เท่านั้น ผู้เชี่ยวชาญได้แนะนำอีกว่าการลดน้ำหนักไม่ควรน้อยกว่า 1-2 ปอนด์ (โดยเฉลี่ยประมาณ 0.5-1 กิโลกรัม) ดังนั้น การควบคุมภาวะความอ้วนนั้นจึงมุ่งเน้นการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมกรรมการบริโภค โดยการจำกัดโปรแกรมการรับประทานอาหารมากกว่าการใช้ยา ความอ้วน ถึงแม้ว่าการใช้ยาลดความอ้วนจะมีผลดีในระยะเริ่มต้นการรักษาและการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมกรรมการบริโภคจะมีผลดีในช่วงการควบคุมน้ำหนักในระยะต่อมา โดยจำกัดปริมาณการบริโภคอาหารให้อยู่ในช่วง 600-800 กิโลแคลอรีต่อวัน แต่ก็ควรคำนึงถึงโปรแกรมการใช้พลังงานควบคู่ไปกับพลังงานที่ได้รับไปด้วย ยาและผลิตภัณฑ์ลดความอ้วนที่มีแพร่หลายในปัจจุบันได้แสดงไว้ในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการบำบัดรักษาภาวะความอ้วน

สารกดความรู้สึกอยากอาหาร

สารกลุ่มอะดรีเนอร์จิก ได้แก่ benzphetamine, diethylpropion, mazindol, phendimetrazine, phentermine, phenylpropanolamine

สารกลุ่มซีโรโทเนอร์จิก ได้แก่ dexfenfluramine, fenfluramine, fluoxetine

สารผสมระหว่างอะดรีเนอร์จิกและซีโรโทเนอร์จิก ได้แก่ sibutramine

สารเพิ่มการเผาผลาญและความร้อนภายในร่างกาย

สารกลุ่มอะดรีเนอร์จิก ได้แก่ ephedrine caffeine

สารกระตุ้น β_3 ได้แก่ BRL26830A, BRL35135, RO40-2148, RO16-8714, CL316243, ZD7114

สารยับยั้งการย่อยอาหาร

สารยับยั้งเอนไซม์ไลเปส ได้แก่ orlistat

สารทดแทนคาร์โบไฮเดรต

สารทดแทนโปรตีน

สารทดแทนไขมัน ได้แก่ olestra

ฮอร์โมนทดแทน

อะนาลอกของเลพติน

สารต้านนิวโรเปปไทด์ ทย

สารกดความรู้สึกลอยอยากอาหาร

ยาที่ออกฤทธิ์กดความรู้สึกลอยอยากอาหารเป็นสารในกลุ่มนอร์อะดรีเนอร์จิก ได้แก่ diethylpropion, mazindol, phendimetrazine, benzphetamine, phenylpropranolamine (PPA) และ phentermine สำหรับยาที่ออกฤทธิ์กระตุ้นความรู้สึกลอยอยากนั้นเป็นสารในกลุ่มซีโรโทเนอร์จิก ได้แก่ fenfluramine, dexfenfluramine และ fluoxetine

สารกลุ่มนอร์อะดรีเนอร์จิก

การใช้สารในกลุ่มนอร์อะดรีเนอร์จิก ได้แก่ diethylpropion, mazindol, phendimetrazine และ benzphetamine ได้แสดงผลการรักษาไว้ในตารางที่ 3 โดยการเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้ยาหลอก ถึงแม้ว่าจะให้ผลการรักษาดีมาก แต่เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์เกิดขึ้นที่ระบบประสาทส่วนกลาง อาการข้างเคียง ได้แก่ ปวดศีรษะ วิดกกังวล หงุดหงิด กระวนกระวาย เหงื่อออก ปากแห้ง คลื่นไส้ อาเจียน และท้องผูก โดยเฉพาะ diethylpropion, mazindol และ phentermine จะรบกวนการนอนหลับมากกว่าสารตัวอื่นในกลุ่มเดียวกัน จึงไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับสารยับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (monoamine oxidase inhibitors, MAOI) นอกจากนี้ด้วยคุณสมบัติทางเคมีและเภสัชวิทยาที่คล้ายคลึงกับแอมเฟตามีน ดังนั้นสารกลุ่มนี้จึงทำให้เกิดการเสพติดทั้งทางกายและจิตใจได้

ตารางที่ 3 การใช้สารกลุ่มอะดรีเนอร์จิกในการลดน้ำหนัก

ยา	ประชากรที่ศึกษา	ขนาดที่ใช้ (มก./วัน)	ระยะเวลา (สัปดาห์)	น้ำหนักลดลง (กก.)	
				ยา	ยาหลอก
diethylpropion	8	50-75	6-25	3.1-11.7	0.9-6.1
mazindol	22	2-4	6-64	1.4-15.7	+0.7-11.6
benzphetamine	1	97	8	4.0	1.7
phendimetrazine	1	105	12	3.4	0.5

สารกลุ่มซีโรโทเนอร์จิก

การใช้สารกลุ่มซีโรโทเนอร์จิกมีผลต่อพฤติกรรมการบริโภคอาหารใน 2 ลักษณะ นั่นคือ การลดพฤติกรรมการบริโภคอาหารจุกจิกและลดปริมาณอาหารหลักแต่ละมื้อลง รวมทั้งเพิ่มอัตราการเผาผลาญพลังงาน 100 แคลอรีต่อวันด้วย สารในกลุ่มซีโรโทเนอร์จิกซึ่งถูกเพิกถอนทะเบียนตำรับจากตลาดยาของสหรัฐอเมริกาเมื่อปีที่แล้ว ได้แก่ fenfluramine และ dexfenfluramine เนื่องจากมีรายงานถึงอาการอันไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดเมื่อใช้ในรูปยาเดี่ยวและร่วมกับ phentermine สำหรับ fluoxetine ซึ่งออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อซีโรโทเนอร์จิกและเพิ่มการใช้พลังงาน โดยการเพิ่มอุณหภูมิภายในร่างกายให้สูงขึ้นนั้นยังไม่ยอมรับให้ใช้ในการลดน้ำหนัก ข้อบ่งใช้ของยาตามที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาได้รับการกำหนดไว้ในการรักษาความเครียด โรคลุลิเมีย (bulimia) และความผิดปกติของระบบประสาทบางประเภทเท่านั้น

สารผสมในกลุ่มนอร์อะดรีเนอร์จิกและสารกลุ่มซีโรโทเนอร์จิก

Sibutramine เป็นสารกลุ่มเบต้า-ฟีเนทิลเอมีนซึ่งออกฤทธิ์รุนแรงต่อการยับยั้งการย้อนกลับของสารซีโรโทนินและอะดรีเนอร์จิก ปัจจุบันได้รับการยอมรับจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการลดน้ำหนักแล้ว ด้วยกลไกการออกฤทธิ์ 2 กลไกร่วมกัน นั่นคือ การยับยั้งการไหลกลับของโมโนเอมีน ทำให้มีผลลดความรู้สึกอยากอาหารและกระตุ้นการเกิดความร้อนที่ระบบ β_3 ทำให้เกิดการเผาผลาญไขมันภายในเซลล์ ซึ่งหมายรวมถึงการลดน้ำหนักและการควบคุมน้ำหนักนั้นไว้ต่อไป ทั้งนี้ต้องจัดโปรแกรมการรับประทานอาหารที่มีแคลอรีต่ำร่วมด้วย

สารเพิ่มความร้อนและการเผาผลาญภายในร่างกาย

อีเฟดรีนร่วมกับคาเฟอีน

การให้อีเฟดรีนร่วมกับคาเฟอีนมีประโยชน์ในการรักษาโรคอ้วน เนื่องจากคุณสมบัติและฤทธิ์ลดความรู้สึกอยากอาหารร่วมกับการเพิ่มการเผาผลาญภายในร่างกาย โดยพบอาการข้างเคียงเพียงเล็กน้อยเท่านั้น เนื่องจากอีเฟดรีนออกฤทธิ์เพิ่มการหลั่งของนอร์อะดรีนารีน ทำให้ลดความรู้สึกอยากอาหารและมีผลกระตุ้นประสาทซิมพาเทติก ทำให้เกิดการกระตุ้นการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิตและเพิ่มความร้อนภายในร่างกาย ส่วนคาเฟอีนซึ่งเป็นสารกลุ่มเมทิลแซนทีน จะช่วยเพิ่มการผ่านของแคลเซียมเข้าไปในเซลล์ sarcoplasmic reticulum ซึ่งจะช่วยยับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ไปเพิ่มการสะสมของ cyclic-AMP และแย่งจับกับหน่วยตอบสนองของอะดรีเนอร์จิก ดังนั้นการให้อีเฟดรีนร่วมกับคาเฟอีนมีจึงเป็นการเสริมฤทธิ์กันในการรักษาโรคอ้วน ด้วยคุณสมบัติในการเป็นตัวกระตุ้นเบต้าของอีเฟดรีนและคาเฟอีน ทำให้เกิดผลเฉียบพลัน ได้แก่ การเต้นของหัวใจผิดจังหวะ การเพิ่มการใช้พลังงาน การเพิ่มการย่อยสลายไขมัน น้ำตาลในเลือดสูงขึ้น และระดับอินซูลินในเลือดสูงขึ้น รวมทั้งผลเรื้อรัง ได้แก่ การลดน้ำหนัก การลดไขมันในร่างกาย กล้ามเนื้อใหญ่ขึ้น และเพิ่มความไวต่ออินซูลิน ปัจจุบันพบยาที่เป็นส่วนผสมระหว่างอีเฟดรีนร่วมกับคาเฟอีนวางขายเป็นยา OTC (over-the-counter) และยาที่เป็นส่วนผสมระหว่างคาเฟอีนร่วมกับยาสมุนไพรตัวอื่น

ขนาดที่ใช้ ได้แก่ อีเฟดรีน 20 มิลลิกรัมร่วมกับคาเฟอีน 200 มิลลิกรัม (เทียบเท่ากาแฟ 2-3 ถ้วย) วันละ 3 ครั้ง จากการศึกษาในผู้ป่วย จำนวน 180 คน เป็นเวลา 24 สัปดาห์ สามารถลดน้ำหนักลงได้เฉลี่ย 16.6 กิโลกรัม โดยพบอาการข้างเคียงภายหลังการรักษา 8 สัปดาห์ ได้แก่ อาการใจสั่น นอนไม่หลับ และมีง่วง ส่วนอาการกล้ามเนื้ออ่อนล้าและอาการเครียดจะเกิดขึ้นภายหลังการใช้ยาติดต่อกันเป็นระยะเวลานาน

สารกระตุ้น β_3

สารกระตุ้นหน่วยตอบสนอง β_3 อะดรีเนอร์จิก จะออกฤทธิ์ต่อกระบวนการเผาผลาญภายในร่างกาย ได้แก่ การสลายไขมัน การเพิ่มความร้อน และการเพิ่มการเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารของสัตว์ทดลอง ปัจจุบันยังอยู่ระหว่างการศึกษาค้นคว้าในคน ได้แก่ BRL 26830A, BRL35135, RO40-2148, RO16-8714, CL316243 และ ZD7114

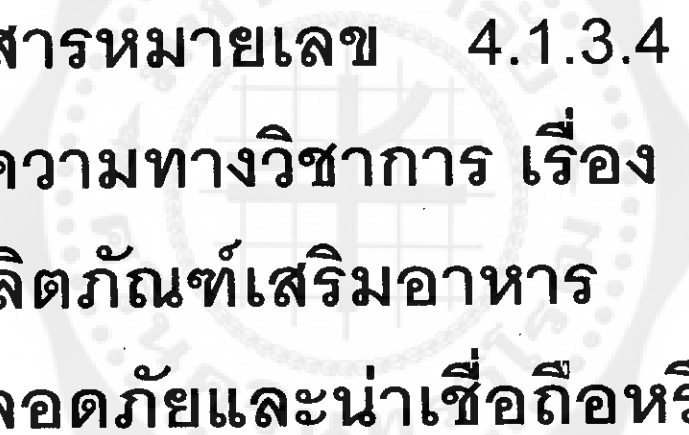
ตารางที่ 4 การรักษาโรคอ้วนที่นิยมใช้ในทางการแพทย์

ยา	เอกสารอ้างอิง	ระยะเวลา (สัปดาห์)	น้ำหนัก (กก.)	อาการข้างเคียง
phenylpropanolamine	1	14	6.1	ปากแห้ง ประสาทเสื่อม นอนไม่หลับ
	2	14	5.96	มีนงง ม่านตาขยาย ปวดศีรษะ
	3	8	2.59	
phentermine	4	36	13.0	ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ
	5	6	5.3	ประสาทเสื่อม หงุดหงิด ม่านตาขยาย
	6	12	3.6	หัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันโลหิตสูง
sibutramine	7	8	5.0	ปากแห้ง ท้องผูก นอนไม่หลับ
	8, 9	8	5.0	ความดันโลหิตสูง
	10	96	2.6	
ephedrine plus caffeine	11	24	16.6	สั่น นอนไม่หลับ มีนงง เครียด กล้ามเนื้ออ่อนล้า

บทสรุป

การใช้ยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการบำบัดรักษาภาวะความอ้วนนั้น ควรใช้ภายใต้คำแนะนำและการสั่งใช้ยาของแพทย์เท่านั้น โดยใช้ร่วมกับการกำหนดโปรแกรมการรับประทานอาหารและการออกกำลังกาย การใช้ยาลดน้ำหนักมีผลดีในระยะเริ่มต้นของการการรักษาเท่านั้น เมื่อใช้ติดต่อกันก็ไม่ให้ผลลดน้ำหนักดังเช่นการใช้ในระยะเริ่มต้น ทั้งยังพบน้ำหนักที่เพิ่มขึ้นภายหลังหยุดการใช้ยาอีกด้วย ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมและการบริโภคจะมีผลดีในช่วงการควบคุมน้ำหนักในระยะต่อมา ผลการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพในการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกในการใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานจะช่วยให้การประเมินความสามารถในการใช้ยาที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการบำบัดรักษาภาวะความอ้วนนั้นได้อย่างแท้จริง

- Weintraub, M., Ginsberg, G., Stein, E.C., et al., Phenylpropranolamine OROS (Acutrim) vs. placebo in combination with calorie restriction and physician-managed behavior modification. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 39 (1986) 501-509.
- Greenway, F. A., Double-blind clinical evaluation of the anorectic activity of phenylpropranolamine versus placebo. *Clin. Ther.*, 11 (1989) 584-589.
- Schteinagart, D.E., Effectiveness of phenylpropranolamine in the management of moderate obesity. *Int. J. Obesity*, 16 (1992) 487-493.
- Munro, J.F., MacCuish, A.C., Wilson, E.M., et al., Comparison of continuous and intermittent anorectic therapy in obesity. *British Med. J.*, 1 (1968) 352-354.
- Campbell, C., Bhalla, I.P., Steel, I.M. et al., A controlled trial of phentermine in obese diabetic patients. *Practitioner*, 218 (1977) 851-855.
- Tuominen, S., Hietula, M., Kusankoski, M., Double-blind trial comparing fenfluramine; phentermine and dietary advice on treatment of obesity. *Int. J. Obes.*, 14 Suppl. 2 (1990) 138.
- Weintraub, M., Rubio, A., Golika, A., et al., Sibutramine in weight control : a dose-ranging, efficacy study. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 50 (1991) 300-307.
- Ryan, D.H., Kaiser, P., Bray, G.A., Sibutramine : a novel new agent for obesity treatment. *Obes. Res.*, 3 Suppl. 4 (1995) 553S-559S.
- Bray, G.A., Ryan, D.H., Dordon, D., et al., A double-blind, randomized placebo-controlled trial of sibutramine, *Obes. Res.*, 4 (1996) 263-270.
10. Ryan, D.H., Bray, G.A., Wilson, J.K., et al., Treatment for 2 1/2 years with sibutramine [abstract]. *Obes. Res.*, 4 Suppl. 1 (1996) 31S.
11. Quaade, F., Breum, L., Toubro, S., et al., The effect and safety of an ephedrine/caffeine compound compared to ephedrine, caffeine and placebo in the treatment of human obesity : a double-blind trial [abstract]. *Int. J. Obes.*, 14 (1990) 50.



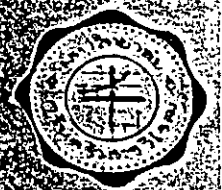
เอกสารหมายเลข 4.1.3.4
บทความทางวิชาการ เรื่อง
ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร
มีความปลอดภัยและน่าเชื่อถือหรือไม่

ศรีนครินทร์วิโรฒเภสัชสาร
Srinakharinwirot
Journal of Pharmaceutical Sciences

ปีที่ 6 ฉบับที่ 1 พฤศจิกายน 2544

Vol. 6 No. 1 November 2001

ISSN 0859-6255



สารบัญ

บทบรรณาธิการ	i
สารบัญ	ii
□ เภสัชเคมี-เภสัชเวท (Pharmaceutical Chemistry - Pharmacognosy)	
บทความพิเศษ	
ชื่อท้องถิ่นของพรรณไม้ไทย (4)	1
วงศ์สฤติย์ ฉั่วกุล, พร้อมจิต ศรีลัมพ์ และ อุบลวรรณ บุญเปล่ง	
บทความพิเศษ	
Validity of Saliva - Plasma Theophylline Relative Index for Monitoring Salivary Theophylline Concentration in Thai Asthmatic Patients	14
Phensri Thongnopnua, Chadarat Ampasavate and Kingkamol Karnjanaves	
Isoprenoid Biosynthesis : A Mevalonate Independent Pathway	27
วรรณ สิริธิดาวร	
Effects of Sandalwood oil and Santalols on Human: Physical, Mental and Emotional Conditions	34
Tapanee Hongratanaworakit, Eva Heuberger and Gerhard Buchbauer	
□ ชีวเภสัชศาสตร์ (Biopharmaceutical Sciences)	
ยาและสารเพิ่มสมรรถภาพทางกายของนักกีฬา	51
ณัฐพร อยู่ปาน และ จีรพงษ์ ดั่งเพียร	
X-Linked Adrenoleukodystrophy	64
อวยพร อภิวัชรอำมวง	
□ เทคโนโลยีเภสัชกรรม (Pharmaceutical Technology)	
หลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิตยา (GMP) และข้อกำหนดระบบบริหารงานคุณภาพ (ISO 9001) กับอุตสาหกรรมการผลิตยาในประเทศไทย	79
ดุชนันท์ สุริยพรรณพงศ์	
□ เภสัชกรรมคลินิก-เภสัชกรรมสังคม (Clinical Pharmacy - Social Pharmacy)	
ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร: มีความปลอดภัยและความน่าเชื่อถือหรือไม่	86
นริศ คำแก่น	
Epidemiology of Tuberculosis	97
Pannipa Akanithapichat and Nick Higginbotham	

ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร : มีความปลอดภัยและความน่าเชื่อถือหรือไม่

นริศ คำแก่น

สาขาวิชาเภสัชเคมีและเภสัชเวท, คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

เรียบเรียงจาก "Dietary supplements : Are they safe and reliable ?"

โดย W. Maruin Davis, B.S. Pharm., Ph.D., Drug Topics, April 16, 2001.

ส่วนหนึ่งของโปรแกรมการศึกษาเภสัชศาสตร์ต่อเนื่อง (Continuing Pharmaceutical Education) ของ The University of Mississippi School of Pharmacy และ Drug Topics

เครดิต

บทความนี้นับเป็นการศึกษาต่อเนื่อง จำนวน 2 ชั่วโมง และให้เครดิตสำหรับผู้สอบผ่านร้อยละ 70

เป้าหมาย

เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับเภสัชกรให้มีบทบาทในการดูแลด้านความปลอดภัยและความน่าเชื่อถือของผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

วัตถุประสงค์

เมื่อศึกษาบทความนี้สมบูรณ์แล้ว เภสัชกรสามารถ

1. อธิบายการเลือกใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อเป็นอีกทางเลือกหนึ่งของการรักษาโรค
2. บ่งชี้และยกตัวอย่างปัญหาจากการใช้สมุนไพรที่มีการรายงานมาแล้ว
3. อธิบายความเป็นพิษและปฏิกริยาระหว่างผลิตภัณฑ์เสริมอาหารและยา ซึ่งเภสัชกรจำเป็นต้องติดตามผล

บทนำ

ปัจจุบันประชาชนมีความระมัดระวังในการใช้ยาหลายชนิดร่วมกันในการรักษาโรคโดยคำนึงถึงความปลอดภัยและความน่าเชื่อถือเป็นหลัก ในปี ค.ศ. 1994 Dietary Supplements Health & Education Act (DSHEA) ของสหรัฐอเมริกาได้ประกาศเตือนประชาชนซึ่งดูแลสุขภาพและบรรเทาอาการเจ็บป่วยด้วยตนเอง โดยการใช้สมุนไพรที่ด้อยมาตรฐานและผลิตภัณฑ์โภชนาการที่ไม่ผ่านการควบคุมคุณภาพจากหน่วยงานของรัฐบาลภายใต้การควบคุมของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารประเภทต่างๆ จึงถูกจำกัดข้อความบนฉลากของผลิตภัณฑ์ก่อนออกจำหน่ายในท้องตลาด

ปัญหาของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารต่างจากผลิตภัณฑ์ยา โดยผลิตภัณฑ์ยาจำเป็นต้องได้รับการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาก่อนออกจำหน่าย เนื่องจากต้องมีข้อมูลสนับสนุนในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัย ส่วนผลิตภัณฑ์เสริมอาหารไม่มีการตรวจสอบในด้านความจำเพาะและปริมาณของสารสำคัญจากบริษัทผู้ผลิต ในขณะนี้สื่อมวลชนอเมริกันเริ่มยอมรับความเข้าใจผิดแล้วว่าการเป็นผลิตภัณฑ์ที่ได้จากธรรมชาติมิได้บ่งบอกถึงความปลอดภัยเสมอไป จากการศึกษาข้อมูลทางคลินิกพบว่าผู้ป่วยมีความหวาดกลัวในการใช้ยาแผนปัจจุบันและอาการข้างเคียงของยา แต่ไม่มีความเกรงกลัวในการใช้ผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติหรือสมุนไพร แม้ว่าจะไม่ทราบข้อมูลของสารสำคัญ และไม่ผ่านการตรวจสอบผลิตภัณฑ์มาเลยก็ตาม ดังแสดงใน

ตารางที่ 1 นานาทัศนะของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญต่อการรักษาด้วยทางเลือกอื่นร่วมกับการใช้ยาในการรักษาโรค

1. การรักษาด้วยทางเลือกอื่นเป็นอันตรายและมีความเป็นพิษสูง
2. การใช้ยาเดี่ยวในการรักษาโรคมีความปลอดภัย แต่อาจเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันเมื่อใช้ร่วมกับเภสัชภัณฑ์ประเภทอื่น
3. การรักษาด้วยทางเลือกอื่นทำให้เกิดการสูญเสียเวลาและเงิน สำหรับเภสัชกรรมบำบัดที่มีประสิทธิภาพ
4. การรักษาด้วยทางเลือกอื่นไม่ก่อให้เกิดอันตราย ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกดีขึ้น ให้ผลคล้ายคลึงกับการใช้ยาหลอก
5. การรักษาด้วยทางเลือกอื่นอาจให้ผลการรักษาที่มีประสิทธิภาพได้อย่างแท้จริง
6. การรักษาด้วยทางเลือกอื่นมีค่าใช้จ่ายและความเป็นพิษน้อยกว่าการรักษาด้วยวิธีการมาตรฐาน

ที่มา : Yager J. et al., *Am. J. Psychiat.* 156 (1999) 1432-1438.

ดังนั้นเภสัชกรจึงควรให้ความสำคัญเกี่ยวกับปัญหาของการรักษาโรคด้วยผลิตภัณฑ์ธรรมชาติและสมุนไพร ซึ่งกำลังได้รับความสนใจจากประชาชน ดังที่มีรายงานว่าชาวอเมริกันจำนวนร้อยละ 12-17 ต่อปี มีประวัติการใช้สมุนไพรรักษาโรค อย่างไรก็ตาม รายงานปัญหาเกี่ยวกับคุณภาพ ความปลอดภัย และความน่าเชื่อถือของสมุนไพร มีจำนวนเพิ่มมากขึ้นในวารสารทางการแพทย์และเภสัชกรรมโดยลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 รายงานปัญหาของผลิตภัณฑ์สมุนไพร

1. การปนปลอมอย่างตั้งใจด้วยยาที่มีฤทธิ์ในการรักษา แต่มีความเป็นพิษด้วย
2. การแทนที่อย่างไม่ตั้งใจด้วยสมุนไพรต่างสายพันธุ์ที่มีความเป็นพิษ
3. การปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์สมุนไพร ด้วยสารเคมีจากสิ่งแวดล้อม สารพิษตามธรรมชาติ หรือเชื้อก่อโรค
4. ปริมาณส่วนประกอบสำคัญที่ไม่เหมาะสมในสูตรตำรับ ซึ่งอาจมีปริมาณน้อย ไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ หรือปริมาณมากจนก่อให้เกิดความเป็นพิษ
5. ปฏิกิริยาระหว่างกัน เมื่อใช้ผลิตภัณฑ์สมุนไพรร่วมกับยาแผนปัจจุบัน
6. ความเป็นพิษภายในผลิตภัณฑ์สมุนไพรซึ่งมีขอบเขตความปลอดภัยต่ำ

แหล่งที่มา : เอกสารที่ตีพิมพ์แล้วหลายฉบับ

ปัญหาสิ่งปลอมในผลิตภัณฑ์

ในปี ค.ศ. 1988 Texas Department of Health (TDH) ได้สำรวจยอดจำหน่ายที่ผิดกฎหมายของผลิตภัณฑ์ที่ผลิตจากแถบเอเชียในชนบทของรัฐเท็กซัส พบว่าผลิตภัณฑ์ "chuihongtokuwan" ซึ่งผลิตโดยบริษัทยาในประเทศฮ่องกงในรูปแบบของยาลูกกลอนนั้นได้ผ่านการบรรจุและติดฉลากใหม่ นักวิเคราะห์ตรวจพบว่าผลิตภัณฑ์ดังกล่าวประกอบด้วยสมุนไพรและยาแผนปัจจุบัน ได้แก่ chlorothiazide, diazepam, mefenamic acid, indomethacin และ dexamethasone รวมทั้งโลหะหนัก ได้แก่ ตะกั่ว และแคดเมียม เนื่องจากยาแผนปัจจุบันทั้ง 5 ชนิด ดังกล่าวอยู่ภายใต้การควบคุมของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ดังนั้นการนำเข้าและจำหน่ายผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจึงถือเป็นการกระทำที่ผิดกฎหมายในประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับโลหะหนักที่พบทั้ง 2 ชนิดนั้นไม่มีประโยชน์และยังก่อให้เกิดอันตราย มีรายงานว่าผู้ป่วยจำนวน 66 คน ที่ได้รับประทานผลิตภัณฑ์นี้เพื่อบรรเทาอาการเจ็บปวดเนื่องจากข้ออักเสบ (ร้อยละ 51) และอาการเจ็บปวดอื่นๆ เช่น ปวดหลัง ปวดศีรษะ คอแข็ง (ร้อยละ 20) ดังนั้นผลจากการใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจึงไม่ใช่ผลการรักษาด้วยสมุนไพรจีนแผนโบราณ แต่เกิดจากยาแผนปัจจุบันที่เป็นส่วนประกอบอยู่

ในปี ค.ศ. 2000 California Department of Health Services (CDHS) ได้ประกาศเตือนผู้บริโภคผลิตภัณฑ์สมุนไพรจีนสำหรับรักษาโรคเบาหวาน จำนวน 5 ชนิด ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวระบุเพียงสูตรตำรับของสมุนไพรจีนที่เป็นองค์ประกอบเท่านั้น แต่จากการตรวจวิเคราะห์พบว่ามีส่วนประกอบของยาแผนปัจจุบันที่ใช้รักษาโรคเบาหวานในสหรัฐอเมริกา ได้แก่ glyburide และยาแผนปัจจุบันที่ไม่มีการใช้ในสหรัฐอเมริกาคือ phenformin ดังนั้นผลการรักษาโรคเบาหวานจึงเกิดจากยาแผนปัจจุบันมากกว่าสมุนไพรที่ระบุไว้ในตำรับยา ต่อมา มีรายงานจากผู้ป่วยโรคเบาหวานในตอนเหนือของรัฐแคลิฟอร์เนีย ซึ่งได้บริโภคผลิตภัณฑ์ดังกล่าวนี้มีการลดลงของระดับน้ำตาลในเลือด สำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานนั้นการรับประทานยาลดน้ำตาลในเลือดโดยมิได้รับการตรวจรักษาด้วยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางนั้นเป็นการกระทำที่ผิดกฎหมายและเป็นอันตรายมาก เนื่องจากภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมีความเสี่ยงต่อการบาดเจ็บของระบบประสาท อาจทำให้อาการทรุดลงจนถึงขั้นเสียชีวิตได้ ดังนั้นการปรับขนาดของยาลดน้ำตาลในเลือดจึงจำเป็นต้องมีการตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดเป็นประจำ ผู้บริโภคผลิตภัณฑ์ทางการแพทย์เหล่านี้ด้วยตนเองจึงควรมีความระมัดระวังในการใช้เพิ่มมากขึ้น

ในปี ค.ศ. 2001 USFDA และ CDHS ได้กำหนดค่าเตือนและการเรียกเก็บยาคืนโดยบริษัทผู้ผลิตเนื่องจากตรวจสอบพบสิ่งปนเปื้อนในผลิตภัณฑ์ ได้แก่ ยาคลายความวิตกกังวล คือ chlordiazepoxide ใน "Anso Comfort Capsule" ซึ่งมีการผลิตในรัฐแคลิฟอร์เนีย โดยใช้วัตถุดิบนำเข้ามาจากประเทศสาธารณรัฐประชาชนจีน ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวได้ระบุสรรพคุณสำหรับการรักษาโรคความดันโลหิตสูงและคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ผู้ป่วยเพศหญิงคนหนึ่งได้ถูกส่งตัวเข้าโรงพยาบาล เนื่องจากปฏิกิริยาระหว่างสมุนไพรกับยาแผนปัจจุบันที่แพทย์เป็นผู้สั่งให้ยา ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวจึงถูกเรียกเก็บคืนและระงับการจำหน่ายตั้งแต่นั้นมา

ปัญหาความเป็นพิษของผลิตภัณฑ์

ระหว่างปี ค.ศ. 1990-1999 มีรายงานความเป็นพิษต่อไตภายหลังการใช้สมุนไพรจีนที่พบในประเทศ

สหราชอาณาจักร ฝรั่งเศส ญี่ปุ่น สเปน ไต้หวัน และโดยเฉพาะในประเทศเบลเยียม ผลิตภัณฑ์ลดน้ำหนักที่มีจำหน่ายในคลินิกลดน้ำหนักในประเทศเบลเยียมมีส่วนประกอบของ fenfluramine และสมุนไพรหลายชนิด สตรีจำนวนมากที่ได้รับประทานผลิตภัณฑ์ดังกล่าวได้ถูกส่งตัวเข้าโรงพยาบาลในประเทศเบลเยียมในระหว่างปี ค.ศ. 1992-1993 จากภาวะไตวาย ผู้ป่วยจำนวน 120 คน มีอาการรุนแรงมากเนื่องจากภาวะ tubular atrophy และ interstitial fibrosis ซึ่งเป็นภาวะที่มีความรุนแรงและเกิดขึ้นรวดเร็วมาก

จากรายงานการศึกษาพบว่าสมุนไพรตัวใหม่ในสูตรตำรับของ *Stephania tetrandra* (ซึ่งจีนเรียกว่า Fang-ji) นั้นถูกแทนที่ด้วยสมุนไพรที่มีอันตรายได้แก่ *Aristolochia fangchi* โดยที่พืชในตระกูล *Aristolochia* นั้นมีจำนวน 28 species และมีสารพิษเป็นส่วนประกอบคือ กรด aristolochic ซึ่งเคยมีรายงานในปี ค.ศ. 1982 ว่าทำลายไตและทำให้เกิดมะเร็งในไตของสัตว์ทดลอง ผู้ป่วยเพศหญิงประมาณ 70 คน เกิดภาวะไตวายถาวร และผู้ป่วยประมาณ 50 คนนั้นไตถูกทำลายอย่างรุนแรงเกินกว่าที่จะสามารถให้การรักษาได้ เนื่องจากเป็นภาวะไตวายขั้นสุดท้ายและเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว ดังนั้นการเข้ารับการรักษาอย่างทันทีด้วยการฟอกเลือดล้างไตจะสามารถรักษาชีวิตไว้ได้

ผงยาที่ติดฉลากเป็นพืชจำพวก *Stephania tetrandra* แต่ถูกปลอมปนด้วย *Aristolochia fangchi* มีวางจำหน่ายในประเทศฝรั่งเศสตั้งแต่ปี ค.ศ. 1989-1994 ในเดือนพฤษภาคม ปี ค.ศ. 1994 พบภาวะไตวายขั้นสุดท้ายซึ่งเกิดจากการใช้ผลิตภัณฑ์จากจีนเช่นเดียวกับในประเทศเบลเยียม ประเทศสหพันธ์สาธารณรัฐเยอรมนีได้หยุดการนำเข้าผลิตภัณฑ์นี้ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1981 และองค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ออกคำเตือนในปี ค.ศ. 1982 ต่อมาผลิตภัณฑ์ดังกล่าวถูกห้ามใช้ในประเทศเบลเยียมตั้งแต่ปี ค.ศ. 1992 เป็นต้นมา

สมุนไพรจีนที่มีจำหน่ายในประเทศออสเตรเลียในปี ค.ศ. 1999 มีส่วนประกอบของ *Aristolochia* แทนที่อยู่ในผลิตภัณฑ์ที่ติดฉลากว่าเป็นพืชในตระกูล *Clematis* ซึ่งน่าจะเกิดจากความสับสนของชื่อ genus และ species จากพืช *Aristolochia clematis* สำนักงานกรรมการอาหารและยาของออสเตรเลีย ระบุว่าพืชจำพวก *Aristolochia* ไม่มีความปลอดภัยในการใช้ จึงห้ามการจำหน่ายและใช้ในประเทศออสเตรเลีย

เอกสารที่เพิ่งตีพิมพ์เมื่อวันที่ 8 มิถุนายน ปี ค.ศ. 2000 ในวารสารทางการแพทย์ชื่อ New England Journal of Medicine โดยคณะผู้พิมพ์ชาวเบลเยียมจำนวน 7 คน ซึ่งเป็นผู้เชี่ยวชาญระบบไต พยาธิวิทยา และชีวโมเลกุล ภายหลังจากประกาศห้ามจำหน่าย *Aristolochia* ในตลาดของประเทศเบลเยียม ยังพบผู้ป่วยเพศหญิง จำนวน 43 รายที่มีภาวะไตวายขั้นสุดท้าย ซึ่งมีประวัติการใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ในปี ค.ศ. 1996 พบผู้ป่วยจำนวน 5 คน ที่มีภาวะไตผิดปกติเนื่องจากปฏิกิริยาเคมีระหว่างดีเอ็นเอ (DNA) ของเซลล์ไตกับกรด aristolochic ในปี ค.ศ. 1994 พบผู้ป่วยโรคไตเนื่องจากการใช้สมุนไพรจีนป่วยเป็นมะเร็งทางเดินปัสสาวะ

นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วยจำนวน 43 คน ที่เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตแต่โตไม่สามารถทำงานได้แล้ว แพทย์แนะนำให้ตัดบางส่วนไตออกไป ซึ่งผู้ป่วยจำนวน 39 คน ได้ยินยอมตามคำแนะนำ เมื่อนำส่วนของไตที่ถูกตัดออกไปศึกษาทางด้านพยาธิสภาพ กายวิภาคศาสตร์ และชีวเคมี พบว่าในผู้ป่วยจำนวน 18 คน (ร้อยละ 46) พบเซลล์มะเร็งของทางเดินปัสสาวะ (urinary tract carcinoma) ส่วนผู้ป่วยที่เหลือจำนวน 19 คน (ร้อยละ 48) พบเซลล์ที่ผิดปกติเริ่มต้นของเซลล์มะเร็ง (precancerous dysplasia) มีผู้ป่วยเพียง 2 คน

(ร้อยละ 5) ไม่พบความผิดปกติใดๆ ของไต

ข้อมูลการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับสมุนไพรจำนวนมากมีโอกาสเกิดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ในเนื้อเยื่อของผู้ป่วย 39 คนที่ได้ตรวจพบโรค aristolochic พบว่ามีการจับกับดีเอ็นเอของเซลล์ไต ดังนั้นจึงเป็นหลักฐานยืนยันทางเคมีของเซลล์มะเร็ง

ในเดือนพฤษภาคม ปี ค.ศ. 2000 ก่อนที่จะมีเอกสารตีพิมพ์ของเบลเยียม สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้ส่งจดหมายเตือนบุคลากรสาธารณสุขเกี่ยวกับอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์เสริมอาหารซึ่งมีส่วนประกอบของกรด aristolochic บริษัทผู้ผลิตจะได้รับคำแนะนำเกี่ยวกับขั้นตอนที่เหมาะสมในการกำจัดสารก่อมะเร็งและสารพิษ หากตรวจพบผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของกรด aristolochic อยู่ภายหลังเดือนพฤษภาคม ปี ค.ศ. 2000 จะถูกดำเนินคดีทันที

ในเดือนกรกฎาคม ปี ค.ศ. 2001 ผลิตภัณฑ์ตาที่มีส่วนประกอบของกรด aristolochic ถูกยกเลิกการจำหน่ายในท้องตลาด ดังนั้นจากกล่าวได้ว่าการแสดงบทบาทของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาของสหรัฐอเมริกาค่อนข้างช้าเกินไป ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบกับกรณีกาแฟที่ใช้ในประเทศเยอรมนีในปี ค.ศ. 1981 และเบลเยียมในปี ค.ศ. 1992 อีกทั้งยังมีคำถามที่ว่า ประชาชนชาวอเมริกันจำนวนเท่าไรที่ได้สัมผัสกับกรด aristolochic และถูกทำลายที่ไตจนเกิดเป็นเซลล์มะเร็ง

สารปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อม

นักวิจัยของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย Mississippi ได้แสดงการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมในผลิตภัณฑ์สมุนไพร ได้แก่ ginkgo, valerian, St. John's wort, passion flower และ echinacea ที่วางจำหน่ายตรวจพบสารฆ่าแมลงจำพวก organochlorine รวมทั้งโลหะหนักจำพวกแคดเมียม โครเมียม นิกเกิล สารหนู และตะกั่ว ในทุกตัวอย่างที่วิเคราะห์ แสดงว่าความเสี่ยงของการรับประทานปกติไม่สามารถทำนายความเป็นพิษได้

อย่างไรก็ตาม เหตุการณ์ในระหว่าง ปี ค.ศ. 1960-1969 ได้แสดงถึงการปนเปื้อนจากสิ่งแวดล้อมของผลิตภัณฑ์กระดูก (bonemeal product) ด้วยสารตะกั่ว ซึ่งทำให้เกิดความเป็นพิษที่ค่อนข้างรุนแรงในมนุษย์ ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวผลิตในชนบทของประเทศสหราชอาณาจักรจากกระดูกของม้าซึ่งเก็บสะสมสารตะกั่วไว้ แพทย์จากรัฐแคลิฟอร์เนียได้สั่งใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับผู้ป่วยเพศหญิง ซึ่งต่อมาป่วยอย่างรุนแรงจากพิษของสารตะกั่ว

ยิ่งไปกว่านั้น ผลิตภัณฑ์ดั้งเดิมตามธรรมชาติที่มีอยู่ภายนอกสหรัฐอเมริกาบางชนิดตรวจพบโลหะหนักหลายชนิดซึ่งได้เติมลงไปเพื่อให้เกิดประโยชน์สำหรับผู้ป้อนนั้นก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อผู้ป่วยด้วย ผลิตภัณฑ์จากประเทศจีน อินเดีย หรือประเทศแถบตะวันออกกลาง บางส่วนจากประเทศเม็กซิโก เข้าสู่สหรัฐอเมริกา ประชาชนสามารถจดจำความเป็นพิษของโลหะหนัก จำพวกสารหนู ตะกั่ว และปรอท แต่โลหะหนักบางชนิดมีชื่อเรียกอื่น ที่แตกต่างจากชื่อทางเคมี คล้ายคลึงกับสารบริสุทธิ์ ตัวอย่างเช่น "cinnabar" คล้ายกับสารเพิ่มความอยากอาหาร แต่ตรวจพบสารพิษจำพวก mercuric sulfide "realgar" เป็นชื่อของสารพิษจำพวก arsenic sulfide และ "litharge" ซึ่งเป็นชื่อของสารพิษจำพวก lead oxide

ตัวอย่างของรายงานปัญหาที่เกิดขึ้น

กรณีที่ 1 : ผู้ป่วยเพศชาย อายุ 39 ปี ป่วยเป็นโรคเบาหวานเป็นเวลา 10 ปี มาคลินิกในประเทศอังกฤษด้วยอาการผิดปกติได้แก่ รู้สึกไม่สบาย (malaise) เมื่ออาหาร และปวดช่องท้องด้านบนเป็นเวลา 10 วัน ซึ่งแสดงถึงความผิดปกติของตับ ผู้ป่วยได้รับยาลดน้ำตาลในเลือดที่จำหน่ายในประเทศอินเดีย ผลทางชีวเคมีพบระดับเอนไซม์ที่บ่งชี้การทำงานของตับสูงขึ้น ไม่พบไวรัสตับอักเสบและไวรัส Epstein-Barr ผลชีวเคมีของปัสสาวะพบปริมาณตะกั่วสูงมาก เมื่อตรวจสอบปริมาณของสารตะกั่วในเลือดมีค่า 5.3 ยูนิท ในขณะที่ค่าปกติมีค่าต่ำกว่า 0.7 ยูนิทสำหรับผู้ชาย ผู้ป่วยได้รับการรักษาเป็นเวลา 5 วันด้วยสารจับตะกั่วได้แก่ calcium edathamil (EDTA) แล้วมีอาการดีขึ้น ผลการตรวจวิเคราะห์ยาลดน้ำตาลในเลือดพบว่าปริมาณสารตะกั่วคิดเป็นร้อยละ 19 ดังนั้นสาเหตุของตับอักเสบนั้นเกิดจากพิษของสารตะกั่วที่อยู่ในยารักษาโรคเบาหวาน

กรณีที่ 2 : ในเดือนกันยายน ปี ค.ศ. 1995 ผู้ป่วยเพศชาย อายุ 15 ปี อาศัยอยู่ทางตอนใต้ของรัฐเท็กซัส มีอาการอ่อนเพลีย เหนื่อยล้า นอนไม่หลับ ปวดศีรษะรุนแรง ปวดกล้ามเนื้อ ไอ เจ็บคอ ท้องผูก และปลายมือ ปลายเท้าชา ต่อมาน้ำหนักลดลง 15 ปอนด์ สูญเสียความรู้สึกรับรส แขนขาอ่อนแรง อาการทางประสาทแสดงถึงความผิดปกติอย่างรุนแรง (demyelinating polyneuropathy) ภายหลังจากรักษาภายในโรงพยาบาลเป็นเวลา 2 เดือน ได้ตรวจสอบสมองด้วยเครื่อง MRI (Magnetic Resonance Imaging) พบว่าปกติ แต่ตรวจพบโลหะหนักในปัสสาวะ บ่งชี้ปริมาณของปรอทซึ่งสูงกว่าค่าปกติถึง 9 เท่า ผู้ป่วยได้รับการฉีดยา จากดิน สี และอากาศภายในบ้าน โรงเรียนและที่ทำงาน แต่ผู้ป่วยระบุว่าเคยใช้ "Crema de Beleza Manning" สำหรับรักษาลิวมาเป็นเวลา 5 เดือน ตั้งแต่เดือนมิถุนายน ผลการตรวจวิเคราะห์ผลิตภัณฑ์ดังกล่าว พบว่ามีปริมาณสารปรอทร้อยละ 6-10 จากการสำรวจพบว่าครีมดังกล่าวมีจำหน่ายแพร่หลายภายในรัฐเท็กซัส และแถบชายแดนระหว่างประเทศเม็กซิโกและสหรัฐอเมริกา ตรวจหาปริมาณปรอทในปัสสาวะของผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าว จากการสำรวจผลิตภัณฑ์ที่ผลิตในรัฐแอริโซนา พบว่าตัวอย่างจำนวน 66 ชนิดจากปริมาณทั้งหมด 89 ชนิด แสดงปริมาณปรอทในปัสสาวะของผู้ใช้ผลิตภัณฑ์ดังกล่าวเช่นเดียวกัน ซึ่งพบรายงานอาการแสดงทางระบบประสาทได้บ่อย

ความไม่น่าเชื่อถือของปริมาณสมุนไพร

นักวิจัยของคณะเภสัชศาสตร์หลายแห่งได้ทดสอบความแม่นยำของปริมาณสารสำคัญที่ระบุไว้ในฉลาก ข้อมูลการตรวจวิเคราะห์พบความไม่น่าเชื่อถือของสมุนไพร ดังนั้นเภสัชกรจะไม่สามารถยอมรับสรรพคุณในการใช้สมุนไพรรักษาโรคได้หากยังไม่ได้รายงานการวิเคราะห์ปริมาณสารสำคัญ

การพิจารณาฉลากเพียงอย่างเดียวจึงไม่เพียงพอสำหรับผู้บริโภคหรือเภสัชกร สำหรับการจัดระดับของผลิตภัณฑ์ เภสัชกรไม่ควรยอมรับระดับเภสัชภัณฑ์ (pharmaceutical grade) โดยที่ไม่ทราบข้อมูลด้านความแม่นยำ ปัญหาเหล่านี้แก้ไขได้โดยบริษัทผู้ผลิตยึดถือมาตรฐานของเภสัชภัณฑ์ที่วางขายได้ทั่วไป (OTC; Over the Counter) ด้วยหลักการควบคุมการผลิตที่ดี (GMP; Good Manufacturing Practice)

ปฏิกริยาระหว่างสมุนไพรกับยาแผนปัจจุบัน

สิ่งสำคัญสำหรับการรักษาโรคแผนปัจจุบันคือการหลีกเลี่ยงปฏิกริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างการให้ยาหลายชนิดในเวลาเดียวกัน ซึ่งอาจแสดงผลเสริมฤทธิ์และต้านฤทธิ์กัน โดยที่ผลการตอบสนองต่อยาอาจยาวนานขึ้นเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยา ซึ่งทำให้เกิดความเสี่ยงของความเป็นพิษ

ตัวอย่างของปัญหาที่เกิดขึ้น

St. John's wort กับการชักนำเอนไซม์

เมื่อปีที่แล้ว National Institute of Health Clinical Center ได้อธิบายปฏิกริยาระหว่างผลิตภัณฑ์สมุนไพรกับยาแผนปัจจุบัน การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดีเพื่อทดสอบ St. John's wort สามารถใช้ได้ร่วมกับ indinavir ซึ่งเป็นยาต้านเอดส์กลุ่ม protease inhibitor โดยตรวจวัดปริมาณยาในเลือดภายหลังได้รับยา indinavir เพียงอย่างเดียวภายหลังได้รับยา indinavir ร่วมกับ St. John's wort เป็นเวลา 2 สัปดาห์และสุดท้ายภายหลังได้รับ St. John's wort เพียงอย่างเดียว พบว่าผู้ป่วยทั้งหมด 11 คน มีระดับยา indinavir ในเลือดต่ำลง ในช่วงระหว่างร้อยละ 49-99 ซึ่งผลการรักษาทางคลินิกขึ้นอยู่กับปริมาณของ indinavir ในเลือด ดังนั้นในผู้ป่วยโรคเอดส์อาจเกิดการติดเชื้อฉวยโอกาสเนื่องจากเชื้อไวรัสมีโอกาสดำเนินโตมากขึ้นและดื้อต่อยา indinavir ทั้งนี้เกิดจากผลจากการที่ผู้ป่วยได้รับสมุนไพรที่ชักนำเอนไซม์ cyp3A4 ซึ่งใช้ในการเมแทบอลิซึมของยาหลายชนิด ดังแสดงในตารางที่ 3 รายงานดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของปฏิกริยาระหว่างกันของสมุนไพรกับยาแผนปัจจุบัน ดังนั้นจึงเป็นสิ่งจำเป็นที่ผู้ป่วยควรให้ข้อมูลเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ตนใช้อยู่แก่แพทย์และเภสัชกร

ตารางที่ 3 ยาที่มีผลกระทบเมื่อใช้ร่วมกับสมุนไพร St. John's wort

ยาโรคหัวใจ : adrenergic blockers, digoxin, digitoxin, diltiazem, nifedipine

ยากลายเครียด : amitriptyline, amoxapine, imiprarrine

ยากันชัก : carbamazepine, phenobarbital, phenytoin

ยาด้านมะเร็ง : cyclophosphamide, etoposide, tamoxifen, taxol

ยากดภูมิคุ้มกัน ; cyclosporine, rapamycin, tacrolimus

ยากุมกำเนิด : ethinyl estradiol

ยาด้านไวรัสเอดส์กลุ่ม protease inhibitors : amprenavir , indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir

ยาด้านไวรัสเอดส์กลุ่ม nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors : delaviridine, efaverenz, nevirapine

ยาโรคเบาหวาน : nateglinide

ที่มา : FDA commissioner Henney, J.E. JAMA 283 (13) (2000) 1679.

St. John's wort และ Serotonin Syndrome

สมุนไพร St. John's wort ได้รับการยอมรับในทวีปยุโรปสำหรับรักษาภาวะซึมเศร้าอย่างอ่อนถึงปานกลาง โดยมีกลไกการยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase ในสมอง ทำให้ปริมาณของสารเคมีได้แก่ serotonin (5-HT), dopamine และ norepinephrine ในสมองเพิ่มขึ้น ซึ่งจะเกิดการเปลี่ยนแปลงที่ไม่พึงประสงค์และอันตรายที่เรียกว่า serotonin syndrome เป็นผลจากการยับยั้งการส่งผ่านของ serotonin ทำให้เกิดการค้างของ serotonin ในสมอง

กรณีที่ 3 : ผู้ป่วยเพศชาย อายุ 88 ปี ได้รับยาต้านความซึมเศร้าคือ Sertraline ในขนาดวันละ 50 มิลลิกรัม ภายหลังการวินิจฉัยโรคซึมเศร้าอย่างแรง การให้ยาช่วยให้อารมณ์ของผู้ป่วยดีขึ้น แต่ผู้ป่วยได้รับการแนะนำจากสมาชิกในครอบครัวให้ใช้สมุนไพร St. John's wort ในขนาด 300 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง พบว่า 2 วันต่อมา ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน วิดุกกังวล ลึบสน จึงถูกนำตัวเข้าห้องฉุกเฉิน ผลการตรวจด้วยเครื่องคอมพิวเตอร์ไม่พบความผิดปกติใด จากผลการวินิจฉัยภาวะ serotonin syndrome ผู้ป่วยได้รับการแนะนำให้หยุดทั้งยา Sertraline และสมุนไพร St. John's wort จากนั้นได้รับสารยับยั้ง serotonin แบบไม่จำเพาะคือ cyproheptadine ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นภายใน 4-5 วันต่อมา

สมุนไพรและยาที่ยับยั้งการเกิดลิ่มเลือด Warfarin

กรณีที่ 4 : ผู้ป่วยเพศหญิงได้รับยา warfarin sodium เป็นเวลา 10 ปี ต่อมาได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจ ผู้ป่วยได้รับการแนะนำให้ใช้สมุนไพรจีน dong quai หรือ *Angelina polymorpha sinensis* สำหรับภาวะหมดประจำเดือนได้แก่ อาการร้อนวูบวาบ (ถึงแม้ว่ารายงานในปี ค.ศ. 1997 มีการทดลองทางคลินิกแบบ double-blind controlled trial ผู้ป่วยซึ่งได้รับ dong quai ยังคงมีอาการร้อนวูบวาบเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกก็ตาม) พบว่า dong quai มีการจำหน่ายแพร่หลายในสหรัฐอเมริกาและประเทศอื่นๆ หลายแห่ง ภายหลังการใช้สมุนไพรเป็นเวลา 1 เดือน ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยอาการหน้าแดงช้ำ (bruising) และตรวจพบ prothrombin time ยาวนานขึ้น ซึ่งเป็นอัตราส่วนสากลในการวัดระดับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเมื่อผู้ป่วยได้รับยาต้านการเกิดลิ่มเลือด ต่อมาผู้ป่วยหยุดการใช้สมุนไพร จากนั้น 6 วันต่อมา ผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลโดยไม่มีภาวะเลือดออกอีก

ปฏิกริยาดังกล่าวเกิดจากสารประกอบ coumarin อย่างน้อย 6 ชนิดในสมุนไพร dong quai ซึ่งเป็นสารธรรมชาติที่ต้านการแข็งตัวของเลือด ยา warfarin ซึ่งเป็นยาต้านการเกิดลิ่มเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์นานเป็นสารสังเคราะห์ประเภท coumarin โดยยับยั้งการทำงานของวิตามินเคในตับซึ่งมีความจำเป็นต่อการสร้างโปรตีนที่ช่วยให้เกิดการแข็งตัวของเลือด สมุนไพร dong quai ทำให้เกิดการตกเลือดด้วยการลดการเกิดลิ่มเลือดซึ่งเป็นกระบวนการแข็งตัวของเลือด ดังนั้นสมุนไพร dong quai จะเสริมฤทธิ์ของยา warfarin

กรณีที่ 5 : ผู้ป่วยเพศชาย อายุ 62 ปี ซึ่งได้รับการผ่าตัดเปลี่ยนลิ้นหัวใจสองแฉก (mitral valve) ภายหลังการผ่าตัดเป็นเวลา 7 วัน ผู้ป่วยสามารถออกจากโรงพยาบาลได้ด้วยระบบหลอดเลือดและหัวใจปกติ ผู้ป่วยได้รับยา warfarin ยาขับปัสสาวะ ยา digoxin และยาลดความดัน โดยที่ภาวะการแข็งตัวของเลือด

เป็นปกติ หลังจากนั้น 2 สัปดาห์ และ 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นโดยไม่มีการปรับลดขนาดของยา warfarin ต่อมาภายหลังออกจากโรงพยาบาล 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในห้องฉุกเฉิน ด้วยอาการเจ็บหน้าอก หายใจไม่ออก และการทนต่อการออกกำลังกายลดลง ผลเอ็กซเรย์ทรวงอกและการตรวจเสียงสะท้อนของหัวใจพบการอุดตันของหลอดเลือดภายในช่องว่างของทรวงอกด้านขวาและถุงน้ำจำนวนมากระหว่างหัวใจ ผลการตรวจนับเกล็ดเลือดต่ำและระดับเม็ดเลือดแดงต่ำ เวลาในการแข็งตัวของเลือด (clotting time) ยาวนาน ซึ่งแสดงผลการตอบสนองต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่สูงเกินไปแม้ว่าผู้ป่วยได้รับยาในขนาดที่ถูกต้อง จากประวัติการใช้ยาพบว่าผู้ป่วยเคยดื่มน้ำสมุนไพรวั้นละครึ่งคือ danshen หรือรากสมุนไพรวั้นละครึ่ง *Salvia miltiorrhiza* โดยได้รับการแนะนำจากแพทย์สมุนไพรรักษาจีน ภายหลังจากหยุดใช้ยา warfarin และสมุนไพรวั้นละครึ่ง danshen ผู้ป่วยได้รับเม็ดเลือดแดงจำนวน 7 ยูนิต และพลาสมาสดแช่แข็ง จำนวน 6 ยูนิต เพื่อเพิ่มจำนวนเม็ดเลือด จากนั้นการวัดการแข็งตัวของเลือดจึงกลับสู่ภาวะปกติ เมื่อเจาะทรวงอกเพื่อถ่ายเทเลือดที่ไม่แข็งตัวออกจากช่องทรวงอก จำนวน 4.5 ลิตร ออกมาพร้อมกับของเหลวที่อยู่ระหว่างหัวใจ จากนั้น 2 สัปดาห์ต่อมา การใช้ยา warfarin อย่างเดียวไม่ก่อให้เกิดปัญหา ดังนั้นการเสริมฤทธิ์กันของยา warfarin และสมุนไพรวั้นละครึ่ง danshen จึงก่อให้เกิดอันตรายที่รุนแรง

ยาด้านการแข็งตัวของเลือดกับสมุนไพรวั้นละครึ่ง

ปฏิกิริยาระหว่างยาหลายชนิดทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงผลการตอบสนองของยาด้านการแข็งตัวของเลือดเมื่อใช้ร่วมกับยาสมุนไพรวั้นละครึ่ง สารประกอบจำพวก coumarin จำนวนมากกว่า 300 ชนิดได้มาจากผัก โดยเฉพาะผักชีเขียว การใช้สารสกัดแปะก๊วย (*Ginkgo biloba* extract) เพียงอย่างเดียวทำให้เกิดภาวะเลือดออกได้เอง (spontaneous bleeding) นอกจากนี้ cayenne, ขิง (ginger), กระเทียม (garlic), feverfew และ bilberry ให้ผลเช่นเดียวกับสมุนไพรวั้นละครึ่ง dong quai และ danshen ซึ่งก่อให้เกิดภาวะเลือดออกเมื่อใช้ร่วมกับยา warfarin ถึงแม้ว่าจะใช้ในขนาดต่ำก็ตาม ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นนี้อาจก่อให้เกิดอันตรายมากขึ้นหากทำให้เกิดการตกเลือดภายในก่อนที่จะสามารถสังเกตเห็นผิวหนังแดงช้ำ ซึ่งเป็นสัญญาณเตือนภัยภาวะอันตรายดังกล่าวเป็นปัจจัยเสี่ยงของภาวะเลือดออกภายในสมองซึ่งทำให้เสียชีวิตในที่สุด นอกจากโสม (*Panax ginseng*) เพียงอย่างเดียวที่ทำให้การตอบสนองของร่างกายต่อยา warfarin ลดลง

ปฏิกิริยาระหว่างกันที่อาจเกิดขึ้น

ความไวต่อแสง สมุนไพรวั้นละครึ่ง dong quai ก่อให้เกิดความไวของผิวหนังต่อแสงแดดที่รุนแรงมากเนื่องจากสารประกอบ coumarin หลายชนิด ได้แก่ ผิวหนังแดงช้ำคล้ายผิวหนังไหม้เกรียม ผื่นแดง แม้แต่เพียงการสัมผัสแสงแดดเพียงเล็กน้อย สารประกอบ coumarin ที่มีอยู่ในพืชหลายชนิดเมื่อสัมผัสกับแสงแดดสร้างสารตัวใหม่ซึ่งเป็นสารก่อมะเร็ง ดังนั้นผู้ใช้สมุนไพรวั้นละครึ่งดังกล่าวจึงควรหลีกเลี่ยงแสงแดดหรือแสงสว่างจากหลอดไฟ นอกจากนี้แล้วยังมีรายงานความไวต่อแสงอย่างอ่อนของผู้ใช้สมุนไพรวั้นละครึ่ง St. John's wort โดยที่สมุนไพรวั้นละครึ่งเหล่านี้จะเกิดปฏิกิริยาเมื่อใช้ร่วมกับยาที่ทำให้ผิวหนังมีความไวต่อแสง ได้แก่ tetracycline, sulfonamide, thiazide, phenothiazine, sulfonamide และ griseofulvin ตัวอย่างปฏิกิริยาระหว่างยาและสมุนไพรวั้นละครึ่งแสดง

ตารางที่ 4 ปฏิกริยาระหว่างกันของผลิตภัณฑ์สมุนไพรและยาแผนปัจจุบัน

- ชะเอม (*Glycyrrhiza glabra*) และ ยาคุมกำเนิด : เมื่อใช้ร่วมกันจะทำให้ความดันโลหิตสูง ชะเอมมีผลขัดขวางยาลดความดันโลหิต โดยเฉพาะยากลุ่ม spironolactone
- โสม และ ยา phenelzine : ทำให้เกิดภาวะทางจิต ปวดศีรษะ อาการคลื่น โสมเพิ่มผลต่อระบบประสาทส่วนกลางด้วยยาประเภท corticosteroid
- Valerian และ ยานอนหลับกลุ่ม barbiturate และ benzodiazepine หรือแอลกอฮอล์ ทำให้เกิดการนอนหลับยาวนานเกิน
- Evening primrose และ borage ทำให้ threshold ที่ทำให้เกิดอาการชักลดลง และอาจลดผลการรักษาของยากันชัก
- Kyushin ชะเอม plantain และโสม อาจขัดขวางผลการออกฤทธิ์ของยา digoxin
- ซอร์โมนเอสโตรเจนที่อยู่ในถั่วเหลือง และ ซอร์โมนทดแทนเอสโตรเจนที่ใช้ในการรักษาโรค อาจก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์เพิ่มมากขึ้น
- ชิง ชะเอม และสมุนไพรหลายชนิด มีผลลดน้ำตาลในเลือด แต่เอกสารที่ตีพิมพ์แล้วเกี่ยวกับประสิทธิภาพหรือความปลอดภัยสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานยังมีจำกัด หากใช้ร่วมกับยาที่ใช้รักษาโรคเบาหวาน อาจทำให้เกิดความเสี่ยงต่อภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ

ความเป็นพิษและขอบเขตความปลอดภัย

การใช้สมุนไพรหลายชนิดทำให้เกิดขอบเขตความปลอดภัยที่ต่ำ โดยแสดงความเป็นพิษซึ่งไม่พบในการทดลองทางคลินิกภายหลังการออกจำหน่ายในท้องตลาดแล้ว ซึ่งไม่น่าแปลกใจเนื่องจากปัญหาความเป็นพิษที่เกิดขึ้นเหล่านี้พบภายหลังจากการใช้ในขนาดต่ำก็ตาม

ในปี ค.ศ. 2000 ได้มีการรวบรวมสมุนไพรที่ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อตับได้แก่ ความผิดปกติอย่างเฉียบพลันและเรื้อรัง ภาวะตับแข็ง และตับวายที่เกิดขึ้นภายหลังการใช้สมุนไพร ต่อมาในต้นปี ค.ศ. 2001 ได้มีตัวอย่างแสดงการตอบสนองที่ผิดปกติ ดังต่อไปนี้

กรณีที่ 6 : ผู้ป่วยเพศชาย อายุ 50 ปี ได้มาปรึกษาแพทย์ด้วยอาการดีซ่าน ปากชา ผิวไหม้เกรียมสีน้ำตาล และปัสสาวะสีเข้ม ประวัติการใช้ยาของผู้ป่วยเคยได้รับยากลายกังวลคือ ยาแคปซูลของสารสกัดจาก kava ที่เป็นผลิตภัณฑ์ของประเทศสวิตเซอร์แลนด์ จำนวน 3-4 แคปซูล วันละครั้ง เป็นเวลา 2 เดือน ถึงแม้ว่าปริมาณสูงสุดที่แนะนำต่อวันเป็นจำนวนเพียง 3 แคปซูล ผู้ป่วยไม่ได้รับยาชนิดอื่นรวมทั้งเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ พยาธิสภาพของตับแสดงการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ AST (aspartate aminotransferase) และ ALT (alanine aminotransferase) คิดเป็นร้อยละ 60 และ 70 ตามลำดับ รวมทั้งการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase, lactate dehydrogenase และ total/conjugated bilirubin เวลาของการเกิดลิ่มเลือด (prothrombin time) มีค่าเป็นร้อยละ 25 ภายหลังการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ภาพถ่ายคลื่นเสียงความถี่สูง (ultrasound) แสดงขนาดตับที่โตขึ้น โดยไม่มีหนองหรือลิ่ม

เลือดของเส้นเลือดดำภายในตับ ผลการทดสอบไม่พบไวรัสตับอักเสบนชนิด A, B, C และ E ไวรัส HIV ไวรัส cytomegalovirus และ ไวรัส Epstein-Barr ภายใน 2 วัน สภาพของผู้ป่วยเข้าสู่ขั้น 4 ของอาการเยื่อหุ้มสมองผิดปกติ (encephalopathy) รวมทั้งการลดลงของ prothrombin time มีค่าเป็นร้อยละ 10 ภายหลังการเปลี่ยนนอวัยวะของตับ 2 วันต่อมาผู้ป่วยมีอาการกลับสู่สภาพปกติ กายวิภาคศาสตร์ของตับแสดงการตายของเซลล์ตับ (hepatocellular necrosis) โดยพบการคั่งของเม็ดเลือดขาวจำนวนมาก (lymphocytic infiltration) และเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil จำนวนมาก การได้รับสมุนไพร kava เป็นจำนวนมากทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ γ -glutamyltransferase ซึ่งแสดงถึงความเป็นพิษต่อตับทำให้เกิดภาวะตับวายอย่างถาวร

บทสรุป

เภสัชกรจำเป็นต้องมีความรู้เกี่ยวกับประเภทของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่อาจก่อให้เกิดความเป็นพิษ เช่นเดียวกับผลทางเภสัชวิทยา นอกจากนี้ส่วนประกอบทางเคมีของผลิตภัณฑ์สมุนไพรยังไม่ได้รับการทบทวนอย่างเพียงพอ ดังนั้นคุณภาพและความปลอดภัยของสมุนไพรจำเป็นต้องได้รับการตรวจสอบ รวมทั้งผลข้างเคียงของสมุนไพรและปฏิกริยาระหว่างผลิตภัณฑ์สมุนไพรกับยา การให้คำปรึกษาแก่ผู้ป่วยนั้นควรคำนึงถึงข้อมูลการใช้ผลิตภัณฑ์ร่วมกับการใช้ยาแผนปัจจุบัน เนื่องจากผู้ป่วยมักเต็มใจให้ข้อมูลการใช้ยาและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติแก่เภสัชกรมากกว่าแพทย์ผู้ให้การรักษา