



## บทที่ 1

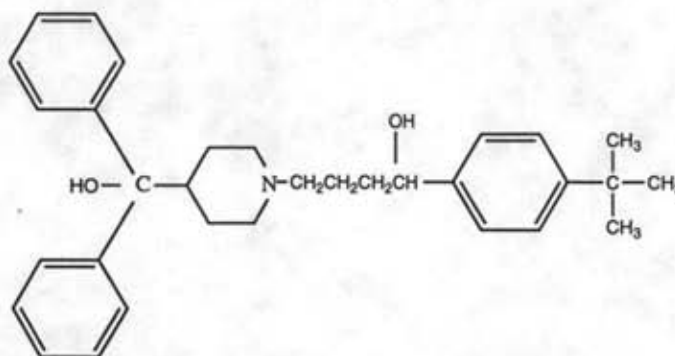
### บทนำ

Terfenadine ถูกสังเคราะห์ขึ้นมาครั้งแรกเพื่อใช้เป็นยารักษาโรคจิต เนื่องจากมีสูตรโครงสร้างสัมพันธ์กับ Haloperidol แต่เมื่อทำการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาพบว่า terfenadine ไม่สามารถผ่านเข้าสู่สมองและออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลางได้ จากเหตุผลนี้จึงทำให้ไม่สามารถใช้ยานี้ในการรักษาโรคจิต อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในเวลาต่อมาพบว่า terfenadine มีฤทธิ์เป็นยาด้านฮีสตามีนที่ฮีสตามีน-1 รีเซพเตอร์ [Zhang และ Timmerman, 1993] ซึ่งมีความจำเพาะเจาะจงต่อฮีสตามีนรีเซพเตอร์ภายนอกสมองและไม่ทำให้เกิดอาการง่วงซึมเมื่อได้รับยานี้ จากเหตุผลดังกล่าวประกอบกับประสิทธิภาพทางคลินิกของ terfenadine ในการรักษาโรคเกี่ยวกับการแพ้ต่าง ๆ เช่น allergic rhinitis, chronic urticaria ทำให้ terfenadine ได้รับการสั่งใช้อย่างแพร่หลายในฐานะเป็นยาด้านฮีสตามีนจนกระทั่งปัจจุบัน [Mc Tavish, Goa และ Ferrill, 1990] เมื่อพิจารณาถึงสูตรโครงสร้างของ terfenadine พบว่ามีโครงสร้างสัมพันธ์กับยา calcium antagonist กลุ่ม diphenylalkylamine ซึ่งใช้เป็นยาขยายหลอดเลือด [Zhang, Caldirola และ Timmerman, 1992] จึงทำให้เกิดความสนใจว่า terfenadine ซึ่งเป็นยาด้านฮีสตามีนสามารถมีฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดได้หรือไม่ ดังนั้นในบทนี้จะขอกล่าวถึง เภสัชวิทยาของ terfenadine และยาในกลุ่ม calcium antagonist ตลอดจนแนวเหตุผลและวัตถุประสงค์ในการศึกษาครั้งนี้

## TERFENADINE

### 1. สูตรโครงสร้าง และคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของ Terfenadine

Terfenadine มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 471.69 มีชื่อทางเคมีว่า Alpha-[4-(1,1-dimethyl ethyl) phenyl]-4-(hydroxy diphenyl methyl)-1-piperidine butanol. และมีสูตรโครงสร้างดังในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของ Terfenadine

Terfenadine มีลักษณะเป็นผงผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่น มีรสขม มีค่าการละลายในน้ำ และเอทานอลเท่ากับ 0.001 และ 3.780 กรัม/100 มิลลิลิตร ตามลำดับ ที่ 30 องศาเซลเซียส และมีค่าคงที่ของการแตกตัว (pka) เท่ากับ 10 [Badwan และคณะ, 1990]

Terfenadine เป็นยาด้านฮีสตามีนที่ฮีสตามีน-1 รีเซพเตอร์ ตัวแรกที่ไม่ส่งผลต่อระบบประสาทส่วนกลางคือไม่ทำให้เกิดอาการง่วงซึมเหมือนกับยาด้านฮีสตามีนรุ่นเก่า [Sorkin และ Heel, 1985] จากการศึกษาในออร์แกนิซึม terfenadine สามารถจับกับฮีสตามีน-1 รีเซพเตอร์ทั้งภายนอกและภายในสมองได้อย่างจำเพาะเจาะจง ค่า  $IC_{50}$  ของ terfenadine ในการยับยั้งการจับของ  $^3H$ -mepyramine กับฮีสตามีนรีเซพเตอร์ ที่ลำไส้เล็กส่วน ilium และในสมองมีค่า 0.2 และ 0.3 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ และไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญในการจับกับฮีสตามีน-2 รีเซพเตอร์ หรือ แอลฟา-1, แอลฟา-2 หรือเบตา-อะดรีเนอร์จิกรีเซพเตอร์ จากการศึกษาในร่างกายพบว่า terfenadine ไม่สามารถผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง และไม่มีผลต่อโคลิเนอร์จิกรีเซพเตอร์ [Mc Tavish และคณะ, 1990]

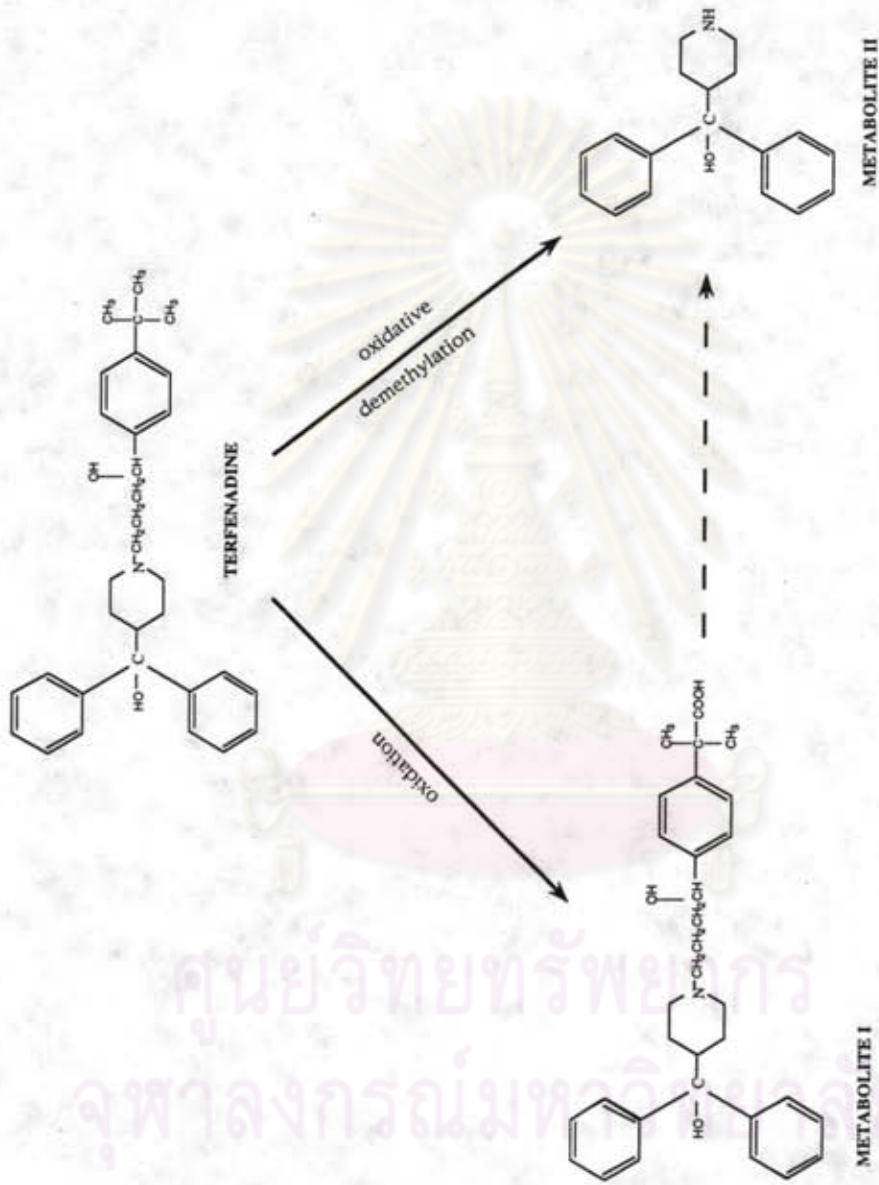
## 2. เกสัชจลนศาสตร์ ของ Terfenadine

จากข้อมูลการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี terfenadine สามารถถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วในทางเดินอาหาร ค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุด (mean peak plasma concentration) ของ terfenadine ในพลาสมา เมื่อได้รับ terfenadine ขนาด 60 หรือ 180

มิลลิกรัม โดยการรับประทานมีค่า 1.5 และ 4.5 ไมโครกรัม/ลิตร ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์ โดยวิธี radioimmunoassay และจะเกิดขึ้นที่ 1 ชั่วโมงหลังจากรับประทานยา [Garteiz และคณะ, 1982] ค่าพื้นที่ใต้กราฟ (AUC) และค่าเฉลี่ยของความเข้มข้นสูงสุดของ terfenadine จะมีความสัมพันธ์เป็นเส้นตรงกับขนาดของ terfenadine ที่ให้ในช่วง 60-180 มิลลิกรัม

จากการศึกษาของ Okerholm และคณะ [1981] พบว่า ค่าความเข้มข้นสูงสุดของ  $^{14}\text{C}$ -terfenadine ในพลาสมาของอาสาสมัครสุขภาพดีเมื่อได้รับยาแขวนตะกอน  $^{14}\text{C}$ -terfenadine 60 มิลลิกรัมแล้ว 1.67 ชั่วโมง มีค่าเท่ากับ 351 ไมโครกรัม/ลิตร และประมาณ 40% ของ  $^{14}\text{C}$ -terfenadine ถูกขับออกทางปัสสาวะ ส่วนอีก 60% พบในอุจจาระภายใน 12 วัน ค่าครึ่งชีวิตของการกระจายตัว (distribution half-life) และค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยา (elimination half-life) ของ  $^{14}\text{C}$ -terfenadine เท่ากับ 3.6 ชั่วโมงและ 16-32 ชั่วโมง ตามลำดับ ยังไม่มีการศึกษาถึงการกระจายตัวของ terfenadine ในมนุษย์ แต่จากการศึกษาในหนูขาว และในสุนัขพบว่า หลังจากได้รับ  $^{14}\text{C}$ -terfenadine โดยการรับประทานหรือฉีดเข้าเส้นเลือดดำครั้งเดียว จะมีระดับยาสูงสุดในตับและปอด และต่ำสุดในเลือดและสมอง [Mc Tavish และคณะ, 1990]

Terfenadine ถูก metabolised ที่ตับได้อย่างรวดเร็ว (>99%) โดยปฏิกิริยา oxidation และ oxidative N-demethylation ได้ metabolites หลัก 2 ตัวคือ metabolite I ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของกรด carboxylic และ metabolite II ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ piperidine carbinol ตามลำดับดังแสดงในรูปที่ 2 [Rampe และคณะ, 1993; Yun, Okerholm และ Guengerich, 1993] จากการศึกษาในอูฐ metabolite I มีฤทธิ์ต้านฮีสตามีนเป็น 1/3 เท่าของ terfenadine ส่วน metabolite II ไม่มีฤทธิ์ต้านฮีสตามีน และทั้ง metabolite I และ II นี้ถูกขับออกทางปัสสาวะรวมกัน 71% และพบ metabolite I 49% ถูกขับออกทางอุจจาระ พบ terfenadine ในรูปไม่เปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยเท่านั้นที่ถูกขับออกมาจากร่างกาย [Garteiz และคณะ, 1982; Mc Tavish และคณะ, 1990] terfenadine สามารถจับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ ได้ถึง 97% ในขณะที่ metabolite I สามารถจับกับโปรตีนได้เพียง 70% [Mc Tavish และคณะ, 1990]



**รูปที่ 2** แสดงการ metabolism ของ terfenadine ในร่างกายมนุษย์  
[McTavish และคณะ,1990]

### 3. การใช้ Terfenadine ในการรักษาโรค

ได้มีการศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพของ terfenadine ในผู้ป่วยโรค allergic rhinitis, allergic dermatological disorders, bronchial asthma และ common cold พบว่า ในผู้ป่วย allergic rhinitis terfenadine ขนาด 60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง สามารถบรรเทาอาการของโรคได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และไม่ว่าจะได้รับในขนาด 60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 120 มิลลิกรัม วันละครั้ง ผลในการรักษาไม่แตกต่างกัน จากการศึกษาแบบ double-blind พบว่า terfenadine ขนาด 60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการแพ้เท่ากับ chlorpheniramine 12 มิลลิกรัม/วัน, loratadine 10 หรือ 40 มิลลิกรัม/วัน, mequitazine 10 มิลลิกรัม/วัน และดีกว่า clemastine 2 มิลลิกรัม/วัน terfenadine มีประสิทธิภาพน้อยกว่า dexchlorpheniramine ขนาด 12 มิลลิกรัม/วัน แต่มีประสิทธิภาพเท่ากับ dexchlorpheniramine ขนาด 6 มิลลิกรัม/วัน และ terfenadine ให้ผลในการบรรเทาอาการได้เร็วกว่า astemizole จากการศึกษาในเด็กซึ่งเป็น allergic rhinitis terfenadine ขนาด 60 มิลลิกรัม/วัน ให้ผลในการบรรเทาอาการเท่ากับ astemizole ขนาด 2 มิลลิกรัม/วัน แต่อย่างไรก็ตาม astemizole จะให้ผลในการรักษาดีกว่า terfenadine เมื่อทำการประเมินผลหลังจากได้รับยาแล้ว 4 หรือ 8 อาทิตย์ [Mc Tavish และคณะ, 1990]

ในผู้ป่วย perennial allergic rhinitis terfenadine ขนาด 60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพในการรักษาเท่ากับ ketotifen 1 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง, cetirizine 10 มิลลิกรัม/วัน, loratadine 10 มิลลิกรัม/วัน และ chlorpheniramine 8 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง แต่มีประสิทธิภาพน้อยกว่า astemizole 10 มิลลิกรัม/วัน [Mc Tavish และคณะ, 1990]

Terfenadine ขนาด 60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง หรือ 120 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง สามารถลดอาการคัน ขนาด และปริมาณผื่นลมพิษได้อย่างสมบูรณ์ในผู้ป่วยลมพิษเรื้อรัง (chronic urticaria) หลังจากได้รับยา 1 อาทิตย์ และจากการประเมินผลระยะยาว (global assessment) terfenadine ขนาด 60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง มีประสิทธิภาพเท่ากับ brompheniramine 24 มิลลิกรัม/วัน, hydroxyzine 100 มิลลิกรัม/วัน, cetirizine 10 มิลลิกรัม/วัน, chlorpheniramine 12 มิลลิกรัม/วัน และ clemastine 2 มิลลิกรัม/วัน แต่มีประสิทธิภาพ

น้อยกว่า azatadine 2 มิลลิกรัม/วัน และให้ผลในการรักษาสั้นกว่า astemizole 10 มิลลิกรัม/วัน [Mc Tavish และคณะ, 1990]

Terfenadine ขนาด 240 หรือ 540 มิลลิกรัม/วันสามารถลดอาการหอบ (asthmatic symptoms) ได้เล็กน้อย แต่มีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก และ terfenadine ขนาด 120 หรือ 240 มิลลิกรัม/วัน มีประสิทธิภาพเหนือกว่า ketotifen 2 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยโรคหอบ [Mc Tavish และคณะ, 1990]

#### 4. อาการข้างเคียงและอาการอันไม่พึงประสงค์

ได้มีการศึกษาถึงอาการข้างเคียงและอาการอันไม่พึงประสงค์ในผู้ป่วยที่ได้รับ terfenadine หลายการศึกษาด้วยกัน พบว่า terfenadine ขนาด 120 ถึง 400 มิลลิกรัม/วัน ได้รับเป็นเวลา 2 วันและ 3 เดือน ทำให้เกิดอาการง่วงซึม (sedation) และอาการที่สัมพันธ์กับการง่วงซึม (drowsiness, sleepiness, fatigue และ weakness) เท่ากับ 12.6% (n=965) แต่ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก (11.4%, n=729) และการเกิดอาการง่วงซึมนี้อาจไม่มีความสัมพันธ์กับขนาดหรือระยะเวลาของการได้รับ terfenadine นอกจากนี้พบอาการปากแห้ง 2.6% (2.2% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก) อาการปวดหัว 9.2-18% ในผู้ป่วย allergic rhinitis ซึ่งอาการปวดหัวนี้เป็นอาการปกติที่เกิดขึ้นอยู่แล้วในผู้ป่วยและไม่มีความสัมพันธ์กับการได้รับยา ส่วนอาการข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบ ได้แก่ ตับอักเสบ (hepatitis), ผิวหนังมีความไวต่อแสง และเกิดการหลุดลอกของผิวหนัง [Sorkin และคณะ, 1985; Mc Tavish และคณะ, 1990] เกิดการชักและยาเป็นพิษต่อหัวใจ ทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ ความดันต่ำ และเป็นลมหมดสติ ในผู้ป่วยที่ได้รับ terfenadine ร่วมกับ ketoconazole หรือ erythromycin [Honig และคณะ, 1993] นอกจากนี้อาการอันไม่พึงประสงค์อื่น ๆ แสดงไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 แสดงอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ Terfenadine เทียบกับยาหลอก [McTavish และคณะ, 1990 ; Sorkin และคณะ 1985]

Adverse reaction	Incidence (% of patient)	
	terfenadine (n=2125)	placebo (n=1393)
CNS effects		
drowsiness	9.0	8.4
fatigue	4.8	2.9
other	10.9	9.5
Autonomic effects	5.8	3.7
Gastrointestinal complaints	6.5	5.2
Allergy symptoms	9.1	7.5
Skin symptoms	1.2	1.7
Musculoskeletal symptoms	1.3	1.0
Cardiovascular symptoms	1.7	0.9
Genitourinary symptoms	1.1	0.5
Other	4.5	4.2

## 5. ขนาดและวิธีการบริหารยา

ผู้ป่วย allergic rhinitis (hay fever, rhinoconjunctivitis, acute pollenosis, perennial rhinitis) และผู้ป่วยที่เป็นผื่นลมพิษ (urticaria) ควรใช้ terfenadine ขนาด 60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง สำหรับเด็กอายุ 3-5 ปี ควรใช้ terfenadine ในรูปยาแขวนตะกอน ขนาด 15 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง เด็กอายุ 6-12 ปี ใช้ยาขนาด 30-60 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง

ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับน้ำหนักของร่างกายด้วย และผู้ป่วยโรคหอบ (asthma) ควรใช้ terfenadine ในขนาดที่สูงถึง 540 มิลลิกรัม/วัน [Sorkin และคณะ, 1985; Mc Tavish และคณะ, 1990]

## 6. การศึกษาทางพิษวิทยา

จากการศึกษาทางพิษวิทยาในสัตว์ทดลอง พบว่า terfenadine มีความเป็นพิษต่ำ terfenadine ขนาด 2000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ให้โดยการรับประทาน ไม่ทำให้เกิดอาการพิษเฉียบพลันในหนูขาว, หนูถีบจักร และหนูตะเภา ค่า  $LD_{50}$  (โดยการรับประทาน) มีค่ามากกว่า 5000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในหนูขาวและหนูถีบจักรและมากกว่า 2000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ในหนูตะเภา [Gibson, Huffmann, และ Newberne, 1982] การทดสอบความเป็นพิษเรื้อรัง (subacute toxicity) ในหนูขาวที่ได้รับ terfenadine 250 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยการรับประทาน เป็นเวลา 1 เดือน และในสุนัขที่ได้รับ terfenadine 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยการรับประทาน เป็นเวลา 2 ปี พบว่าไม่เกิดอาการพิษ และ terfenadine ไม่ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงลักษณะของยีน (mutagenicity) และไม่ก่อให้เกิดมะเร็ง (carcinogenicity) [Sorkin และคณะ, 1985]

จากการรายงานถึงการได้รับ terfenadine เกินขนาดในมนุษย์ได้แก่ terfenadine ขนาด 1500 มิลลิกรัม โดยการรับประทานครั้งเดียว ก่อให้เกิดความดันโลหิตต่ำ (90/50 mmHg) โดยไม่แสดงอาการและกลับสู่สภาพปกติได้โดยไม่ต้องรับการรักษา และ terfenadine ขนาด 900-3600 มิลลิกรัม โดยการรับประทานครั้งเดียวก่อให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะ (ventricular arrhythmia) [Cocabo, Evangelista และ Kin, 1992]

เนื่องจากการศึกษาครั้งนี้ เป็นการศึกษาถึงผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดดังนั้นจะขอก้าวถึงกลไกการหด-คลายตัวของหลอดเลือด ตลอดจนยาในกลุ่ม calcium antagonist ซึ่งมีสูตรโครงสร้างสัมพันธ์กับ terfenadine และมีผลในการคลายตัวของหลอดเลือดดังต่อไปนี้



## กลไกการหด-คลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

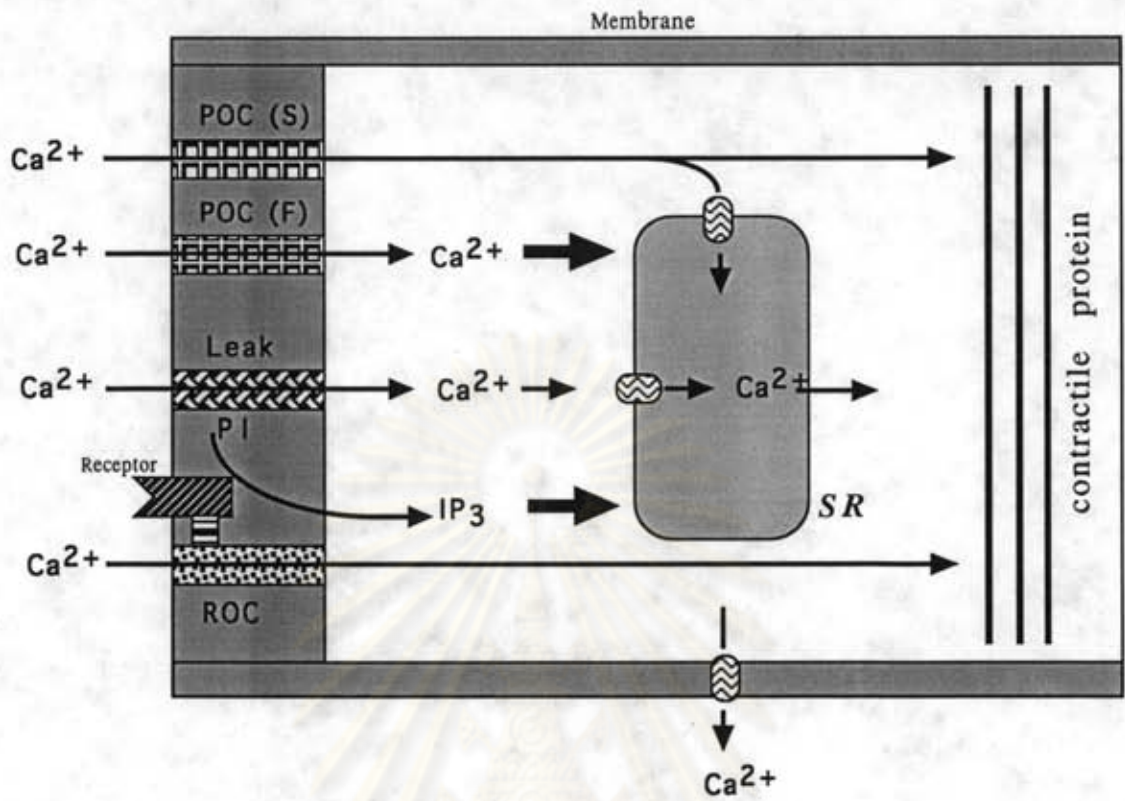
ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่า การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมีความเกี่ยวข้องกับแคลเซียม ( $Ca^{2+}$ ) โดยเชื่อว่า แคลเซียมทำหน้าที่เป็น intracellular messenger ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญในการทำงานของเอนไซม์ myosin light chain kinase (MLCK) หรือ protein kinase ชนิดอื่น ๆ โดยแคลเซียมที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบคือ แคลเซียมอิสระภายในเซลล์ (intracellular free calcium) ซึ่งแคลเซียมอิสระภายในเซลล์นี้อาจจะมาจากแคลเซียมภายนอกเซลล์เคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) เข้าสู่ภายในเซลล์โดยตรง หรือมาจากแคลเซียมที่ปลดปล่อยออกจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ ซึ่งเชื่อว่าเป็น sarcoplasmic reticulum (SR) [Aksoy, Murphy, และ Kamm, 1982; Ganong, 1993]

Karaki และ Weiss (1988) ได้เสนอกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ไว้ดังนี้ คือ

1. เกิดจากแคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่ผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ ซึ่งมีกลไกที่เกี่ยวข้องดังแสดงในรูปที่ 3 คือ

1.1 แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ในสภาวะพัก (resting influx) หรือ leak mechanisms ซึ่งแคลเซียมที่ผ่านเข้าเซลล์โดยกลไกนี้ จะถูกเก็บสะสมไว้ในแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์คือ SR และไม่ทำให้แคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้นโดยตรง

1.2 แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง potential (voltage) - operated calcium channel (POC หรือ VOC) โดยเกิดจากการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อหุ้มเซลล์ คือเกิดการ depolarization ซึ่งจะเป็นการกระตุ้นให้ POC เปิดออก ทำให้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ได้ สามารถแบ่ง POC ออกได้เป็น 4 ชนิดย่อย ๆ คือ L-type



- $Ca^{2+}$  Movement
- ➔  $Ca^{2+}$  Release Initiation
- ☞  $Ca^{2+}$  Pump

- POC (F) fast potential-operated calcium channel
- POC (S) slow potential-operated calcium channel
- ROC receptor-operated calcium channel
- SR sarcoplasmic reticulum
- PI phosphatidylinositol
- IP<sub>3</sub> inositol-1,4,5-trisphosphate

รูปที่ 3 แสดงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ [Karaki และ Weiss,1988]

channels, T-type channels, N-type channels, และ P-type channels ซึ่งคุณสมบัติของ channels แต่ละชนิด แสดงไว้ในตารางที่ 2 [Spedding และ Paoletti, 1992]

1.3 แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง receptor-operated calcium channel (ROC) โดยเกิดจากการที่มีตัวกระตุ้นต่าง ๆ เช่น noradrenaline, acetylcholine, serotonin เป็นต้น จับกับ รีเซพเตอร์ (receptor) ที่จำเพาะเจาะจงต่อตัวกระตุ้นนั้น ๆ ส่งผลให้ ROC เปิดออก ทำให้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนสู่ภายในเซลล์ได้

ตารางที่ 2 แสดงคุณสมบัติของ potential operated calcium channels

	Channel (conductance)			
	L (25 pS )	N (12-20 pS)	T (8 pS)	P (10-12 pS)
Properties				
Activation	High voltage	High voltage	Low voltage	Moderate high voltage
Inactivation	Slow	Moderate	Transient	Very slow
Location/function	Widespread muscle and nerve	Neuronal transmitter release	Widespread pacemaker activity	Neuronal, Purkinje
Blockers	DHP, calciseptine, phenylalkylamines	Conotoxin	Flunarizine?	Funnel web spider toxin

• 110 mM Ba<sup>2+</sup> as charge carrier

DHP : Dihydropyridine

2. เกิดจากการปลดปล่อยของแคลเซียม จากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์คือ SR ซึ่งมี 3 กลไกคือ

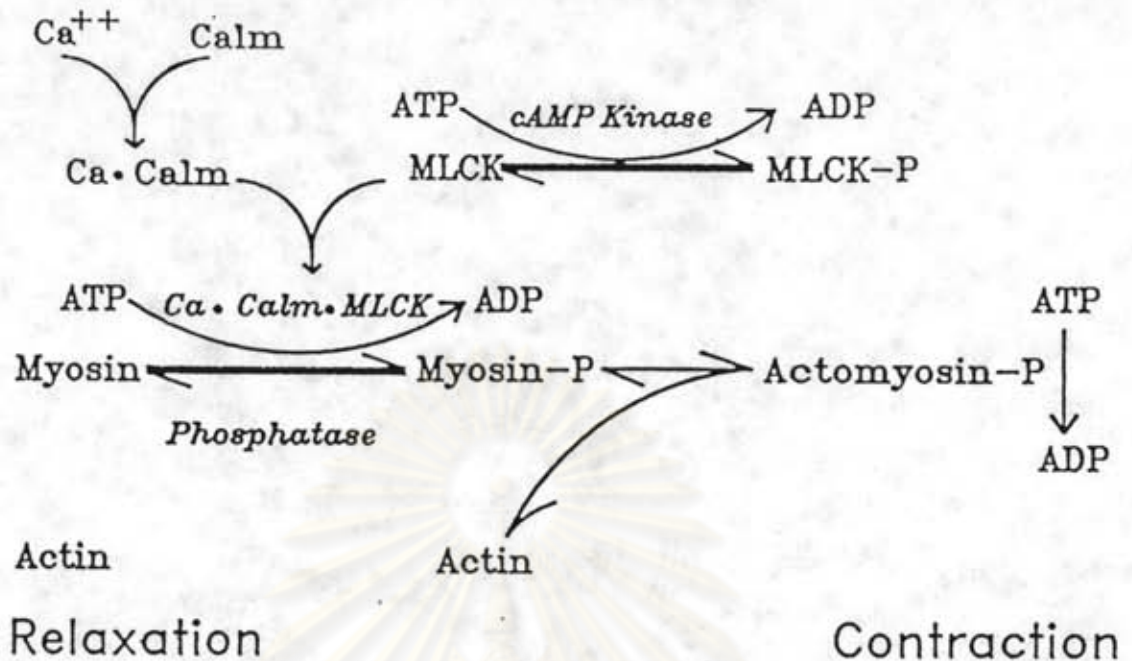
2.1 calcium induced calcium release (CICR) เกิดจากแคลเซียมภายนอกเซลล์เคลื่อนที่ผ่าน POC แล้วไปกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บแคลเซียมภายในเซลล์คือ SR

2.2 จากการกระตุ้นโดย caffeine ซึ่ง caffeine สามารถกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ได้ ในกล้ามเนื้อเรียบหลายชนิด

2.3 จากการที่รีเซพเตอร์ถูกกระตุ้นแล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี ทำให้เกิด  $IP_3$  (inositol-1,4,5-trisphosphate) เพิ่มมากขึ้น และ  $IP_3$  ที่เพิ่มมากขึ้นนี้ จะไปกระตุ้นให้เกิดการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์

เมื่อความเข้มข้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพิ่มสูงขึ้น แคลเซียมจะจับกับรีเซพเตอร์ภายในเซลล์คือ calmodulin เกิดเป็น calcium-calmodulin complex ซึ่งจะจับและกระตุ้นเอนไซม์ myosin light chain kinase (MLCK) ก่อให้เกิดการ phosphorylation ของ myosin light chain เกิดเป็น phosphorylated myosin ซึ่งในสภาวะนี้ phosphorylated myosin จะสามารถเกิดปฏิกิริยา (interact) กับ actin ได้ และมีผลทำให้เกิดการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ส่วนการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบนั้น เกิดจากการที่ความเข้มข้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ลดลงทำให้ calmodulin แยกตัวหลุดออกมาจาก calcium-calmodulin complex ซึ่งจะก่อให้เกิดการ inactivate MLCK ต่อจากนั้น myosin phosphatase จะทำให้เกิดการ dephosphorylation ของ myosin light chain ซึ่งในสภาวะนี้ myosin จะไม่สามารถทำปฏิกิริยากับ actin ได้ เป็นผลทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

การออกฤทธิ์ของ MLCK ถูกควบคุมโดย cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-dependent protein kinase ซึ่งทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยา (catalyses) phosphorylation ของ MLCK และการที่ MLCK อยู่ในสภาวะ phosphorylated นี้ MLCK จะมีความชอบ (affinity) ที่จะจับกับ calcium-calmodulin complex ได้น้อยมาก ทำให้เกิดการ dephosphorylation ของ



## อธิบายคำย่อ

Calm	=	Calmodulin
cAMP Kinase	=	cAMP-dependent protein kinase
MLCK	=	myosin light chain kinase
MLCK-P	=	phosphorylated myosin light chain kinase
Myosin-P	=	phosphorylated myosin
Actomyosin-P	=	phosphorylated actomyosin
ADP	=	adenosine diphosphate
ATP	=	adenosine triphosphate
cAMP	=	cyclic adenosine monophosphate

รูปที่ 4 แสดงกลไกการหด-คลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ [Carsten และ Miller, 1987]

myosin และเกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบในที่สุด ดังแสดงในรูปที่ 4 [Ganong, 1993; Kamm และ Stull, 1985]

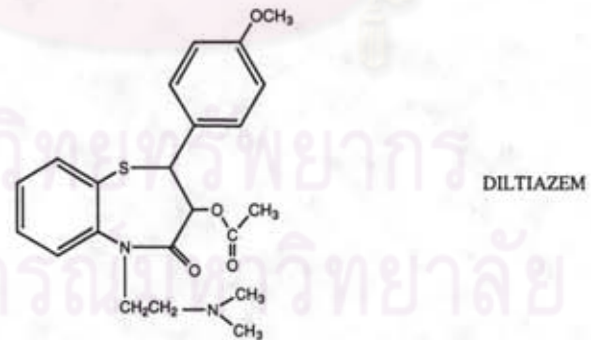
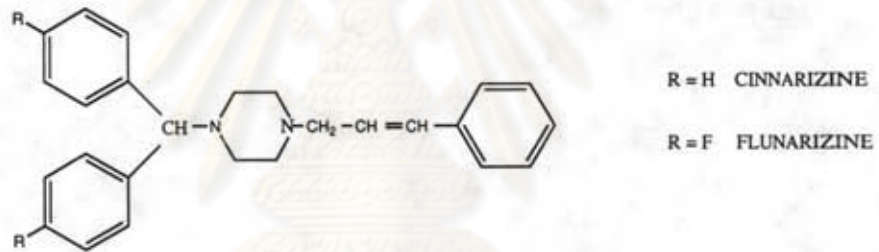
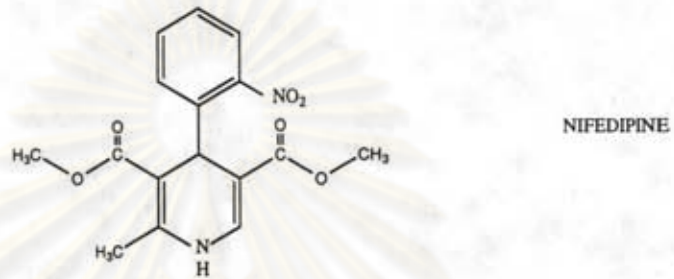
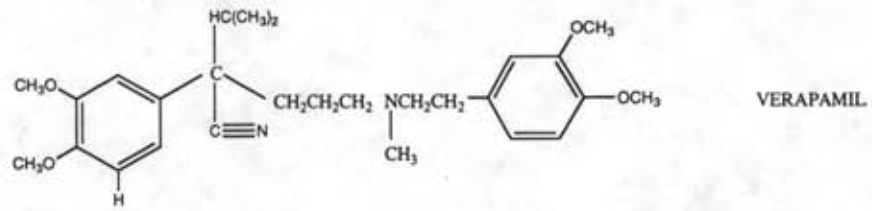
## ยาในกลุ่ม Calcium Antagonists

ได้มีการนำยาในกลุ่ม calcium antagonists หรือ calcium channel blockers มาใช้ในงานด้านเภสัชวิทยา และใช้ในการรักษาโรคนับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 เป็นต้นมา ในปัจจุบันมีการใช้ยาในกลุ่มนี้กันอย่างแพร่หลายและนับว่ามีความสำคัญในการรักษาโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง โรคความดันโลหิตสูง และ angina pectoris นอกจากนี้ verapamil ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม calcium antagonist ยังใช้ในการรักษา supraventricular tachycardia และยาอื่น ๆ ในกลุ่มนี้ยังใช้ในการรักษาโรคที่มีความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น ไมเกรน, วิงเวียน, ชัก และโรคซึ่งมีความผิดปกติเกี่ยวกับหลอดเลือดสมองด้วย [Zwieten และ Pfaffendorf, 1993]

ยาในกลุ่ม calcium channel blockers ออกฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของ calcium ion ผ่านทาง calcium channel โดยทำให้ calcium channel อยู่ในสภาวะที่เปิดได้น้อยลงหรือไม่เปิดเลย ทำให้ระดับ calcium อิสระภายในเซลล์ลดลง ส่งผลให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อขึ้น สามารถแบ่งยาในกลุ่ม calcium channel blockers ออกได้เป็น 2 พวกใหญ่ ๆ [Fisher และ Grotta, 1993; Opie, 1987; Spedding และคณะ, 1992] คือ

1. calcium channel blockers ที่มีความจำเพาะเจาะจงสูงต่อ voltage-dependent calcium channel ซึ่งแบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม ตามสูตรโครงสร้าง ดังแสดงในรูปที่ 5 คือ

1.1 Dihydropyridines ได้แก่ nifedipine, nicardipine, nitrendipine, nisoldipine, felodipine, isradipine, nimodipine, lacidipine เป็นต้น ยาในกลุ่มนี้มีความจำเพาะเจาะจงต่อ L-type calcium channel โดยจับที่  $\alpha_1$  subunit และมีผลเด่นต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดโคโรนารี โดยไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจ ยกเว้น nimodipine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม dihydropyridines ที่ทำการ



รูปที่ 5 แสดงสูตรโครงสร้างของยาในกลุ่ม calcium channel blockers 4 กลุ่ม

พัฒนามาเพื่อใช้ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูงและ angina pectoris [Breemen และคณะ, 1982; Fisher และคณะ, 1992]

1.2 Benzothiazepines ได้แก่ diltiazem, clentiazem, และ diclofurime ยาในกลุ่มนี้มีความจำเพาะเจาะจงต่อ L-type calcium channel แต่จับกับ  $\alpha_1$  subunit ในตำแหน่งที่แตกต่างจากยาในกลุ่ม Dihydropyridines [Speeding และคณะ, 1992] ในปัจจุบันใช้ diltiazem ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง และ angina pectoris [Fisher และคณะ, 1993]

1.3 Phenylalkylamines ได้แก่ verapamil, gallopamil, levemopamil, anipamil, devapamil, และ tiapamil ยาในกลุ่มนี้มีความจำเพาะเจาะจงต่อ L-type calcium channel ในตำแหน่งที่แตกต่างจาก 2 กลุ่มแรก [Speeding และคณะ, 1992] verapamil เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม calcium channel blockers ที่มีผลในการขยายหลอดเลือด กดการนำคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่ AV-node, และในขนาดสูง สามารถลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจได้ดังนั้นในปัจจุบันจึงใช้ verapamil ในการรักษาโรคความดันโลหิตสูง, หัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด supraventricular tachycardia, และ angina pectoris [Zwieten และคณะ, 1993]

1.4 Diphenylalkylamines ได้แก่ flunarizine, cinnarizine ยาในกลุ่มนี้ยับยั้งการเคลื่อนที่ของ calcium ion ผ่านเข้าเซลล์ โดยไม่ได้ออกฤทธิ์ที่ L-type calcium channels มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด แต่ไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจ [Itoh และคณะ, 1987]

2. calcium channel blockers ที่มีความจำเพาะเจาะจงต่ำต่อ calcium channel ได้แก่ fendiline, prenylamine, bepridil เป็นต้น

ยาในกลุ่ม calcium channel blockers ส่วนใหญ่ถูกดูดซึมได้รวดเร็วและสมบูรณ์ในทางเดินอาหาร และออกฤทธิ์ได้ภายในระยะเวลาไม่ถึงชั่วโมงหลังจากได้รับยา ดังแสดงในตารางที่ 3 ยาในกลุ่มนี้โดยเฉพาะยารุ่นใหม่ ๆ มีค่าครึ่งชีวิต ค่อนข้างยาว ยกเว้น



ตารางที่ 3 แสดงขนาดให้ยา (dose), onset of action, และค่าครึ่งชีวิต ของยาในกลุ่ม calcium channel blockers

Drug	Oral dosage (mg)	Onset of effect after oral admin (hr)	t 1/2 (hr)
Amlodipine	10 od	3.5	≈ 4.5
Diltiazem	60-90 bid	< 0.5	5
Felodipine	20 bid	0.5	20
Flunarizine	5-10 bid	2	17-19 days
Isradipine	2.5-10 bid	0.3	8
Nicardipine	10-40 tid	< 0.3	9
Nifedipine	10-30 tid	< 0.3	5
Nimodipine	30-60 tid	0.5-1	1.5
Nitrendipine	10 bid	1	≈ 20
Verapamil	80-120 tid	< 0.5	6

ศูนย์แพทย์ทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

nimodipine ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตสั้น และส่วนใหญ่จะเกิด first-pass metabolism ที่ตับ ได้ metabolites ที่ไม่มีฤทธิ์หรือมีฤทธิ์น้อยกว่าเมื่อเทียบกับตัวยาที่ได้รับ (parent compound) สำหรับค่า bioavailability, ความเข้มข้นของยาในพลาสมา และค่าการกำจัดยา จะแตกต่างกันมากในแต่ละบุคคล และยาในกลุ่ม calcium channels blockers นี้มีข้อห้ามใช้ในบุคคลที่มีความผิดปกติที่ตับ สำหรับอาการอันไม่ถึงประสงค์ที่เกิดจากยาในกลุ่มนี้ แสดงไว้ในตารางที่ 4 [Fisher และคณะ, 1993]

ปัจจุบันยาในกลุ่ม calcium channel blockers มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วย [Laurence และ Bennett, 1992] คือ

1. โรคความดันโลหิตสูง ยาที่ใช้ได้แก่ amlodipine, isradipine, nifedipine, verapamil
2. Angina pectoris ยาที่ใช้ได้แก่ amlodipine, diltiazem, nifedipine, verapamil
3. Raynaud's disease ยาที่ใช้ได้แก่ nifedipine
4. ป้องกันการเกิด ischaemic neurological damage หลังจากการเกิด subarachnoid haemorrhage ยาที่ใช้ได้แก่ nimodipine
5. โรคหัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ ยาที่ใช้ได้แก่ verapamil
6. ไมเกรน ยาที่ใช้ได้แก่ flunarizine

ศูนย์ยาที่โรงพยาบาล  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**ตารางที่ 4** แสดงอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่ม calcium channel blockers  
[Fisher และ Grotta,1993]

Drug	Hypotension	AV block	Decreased myocardial contractility	Cerebrovascular vs coronary and peripheral vascular effects	Other
Amlodipine	++	-	+	?	Oedema, flushing
Diltiazem	+	+	++	?	Dizziness, oedema, nausea, asthenia
Felodipine	+++	-	-	>1	Dizziness, oedema, flushing, asthenia
Flunarizine	-	-	-	?	Drowsiness, extrapyramidal effects
Isradipine	+++	-	-	1	Dizziness, oedema, flushing, asthenia
Nicardipine	++++	-	-	1	Dizziness, flushing
Nifedipine	+++	-	+	<1	Dizziness, oedema, flushing, nausea
Nimodipine	++	-	-	>1	Dizziness, oedema, nausea, abdominal discomfort, muscle cramps
Nitrendipine	+++	-	+	<1	Dizziness, oedema, flushing
Verapamil	+	++	+++	?	Dizziness, nausea, constipation

*Abbreviations and symbols: AV = atrioventricular; ++++ indicates effect extremely likely; +++ indicates effect very likely; ++ indicates effect probable; + indicates effect possible; - indicates effect unlikely; ? indicates likelihood of effect unknown; <1 indicates cerebrovascular < coronary and peripheral vascular effects; 1 indicates cerebrovascular = coronary and peripheral vascular effects; >1 indicates cerebrovascular > coronary and peripheral vascular effects.*

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จากที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นว่า terfenadine ในขนาดปกติไม่มีผลต่อความดันโลหิต [Offenloch และ Zah, 1992] แต่ในขนาดที่สูงขึ้นจะส่งผลทำให้ความดันโลหิตลดลงได้ และ terfenadine ในขนาดที่สูงกว่าขนาดใช้ปกติ คือ 540 มิลลิกรัม/วัน สามารถใช้ในผู้ป่วยโรคหอบ (asthma) ได้ผล ซึ่งแสดงว่า terfenadine ในขนาดที่สูงกว่าขนาดใช้ปกติน่าจะมีผลในการคลายกล้ามเนื้อเรียบ นอกจากนี้เมื่อพิจารณาถึงสูตรโครงสร้างของ terfenadine พบว่ามีโครงสร้างที่สัมพันธ์กับยา calcium channel blockers กลุ่ม diphenylalkylamines ซึ่งใช้เป็นยาขยายหลอดเลือด [Zhang และคณะ, 1993] ดังนั้น จึงเป็นที่น่าสนใจในการศึกษาถึงผลของ terfenadine ที่มีต่อหลอดเลือด ทั้งนี้เพื่อทราบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ terfenadine ต่อการหด-คลายตัวของหลอดเลือด โดยในการศึกษาครั้งนี้เป็นการทดลองนอกร่าง (in vitro) และเลือกใช้หลอดเลือดไต (renal artery) และหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery) ของสุกร เพราะการตอบสนองต่อสารสื่อประสาทและยาของหลอดเลือดไตและหัวใจของสุกร คล้ายคลึงกับที่พบในมนุษย์ [Ngai, Roth และ Pual, 1989] เช่น acetylcholine, epinephrine, histamine, serotonin, phenylephrine, และ dopamine ทำให้หลอดเลือดหัวใจสุกรหดตัว [อรชร อิงคานูวัฒน์, 2535; Ito, Kitamura, และ Kuriyama, 1979; Smith, 1950] ซึ่งสารสื่อประสาทเหล่านี้ ทำให้หลอดเลือดหัวใจมนุษย์หดตัวเช่นเดียวกัน [Conner, Feniuk, และ Humphrey, 1989; Ginsburg และคณะ, 1984; Toda, 1983]

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ Terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดไตและหลอดเลือดหัวใจของสุกร
2. เพื่อหาตำแหน่งการออกฤทธิ์ (site of action) ของ Terfenadine ที่กล้ามเนื้อหลอดเลือดไตและหัวใจของสุกร

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทำให้ทราบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ Terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดไตและหลอดเลือดหัวใจของสุกร

2. ทราบถึงตำแหน่งการออกฤทธิ์ของ Terfenadine ที่กล้ามเนื้อหลอดเลือดโต และหัวใจของสุกร

3. เป็นแนวทางในการนำ Terfenadine ในขนาดที่สูงกว่าขนาดใช้ปกติ(ขนาดที่ใช้ด้านฮีสตามีน) มาใช้เป็นยาขยายหลอดเลือด



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย